

Perturbateurs endocriniens et risques de cancer

Messages clés

- Les perturbateurs endocriniens (PE) sont « des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent **interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants** ».
- Les sources d'exposition de la population générale aux PE sont principalement **l'eau et l'alimentation**, mais aussi l'air et certains produits industriels (médicaments, cosmétiques, produits phytosanitaires,...).
- L'estimation des effets des PE sur la santé humaine est rendue très difficile en raison de nombreuses interrogations sur leurs mécanismes d'action, la multiplicité des substances concernées et des voies d'exposition, l'exposition à de faibles doses, dans la durée ou à des périodes critiques du développement (in utéro, lactation, puberté, par exemple).
- Le rôle de plusieurs substances PE est à ce jour suspecté dans l'apparition de cancers hormonaux-dépendants (cancer du sein, de l'utérus, de la prostate et des testicules), mais les données actuellement disponibles ne permettent pas de confirmer ce lien.
- Plusieurs substances PE sont classées Groupe 1 par le CIRC: le diéthylstilbestrol (distilbène), le benzo(a)pyrène, la dioxine dite Sévésol (2, 3, 7, 8 TCDD) et les polychlorobiphényles (PCB).
- Déjà reconnu pour ses effets sur la fertilité (reprotoxique 1B), l'Anses a déposé le 8 août 2016 un dossier d'identification SVHC selon les critères 57(c) de REACH concernant la substance BPA. L'identification du BPA en tant que SVHC pour cette propriété a été validée par consensus et le BPA a été ajouté à la liste des substances SVHC (Liste candidate) par décision de l'ECHA du 4 janvier 2017 (ED/01/2017) ([ANSES, 2017](#)).

- [Les perturbateurs endocriniens: définition et problématique](#)
- [Les perturbateurs endocriniens dans l'environnement](#)
- [Expositions aux perturbateurs endocriniens](#)

- [Perturbateurs endocriniens et cancer](#)
- [Difficultés méthodologiques pour l'évaluation de l'exposition aux perturbateurs endocriniens et leurs effets sur la santé humaine](#)
- [Recherche et surveillance](#)

Les perturbateurs endocriniens : définition et problématique

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme. Elles peuvent interférer avec le fonctionnement du [système endocrinien](#) et induire des effets néfastes sur l'organisme d'un individu ou sur ses descendants ([OMS](#), 2002).

Ces substances peuvent interférer avec « la production, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles » (Multigner, 2007).

Les PE peuvent agir de différentes façons :

- en imitant l'action d'une hormone naturelle ;
- en se fixant sur les récepteurs des hormones naturelles ;
- en gênant ou en bloquant le mécanisme de production ou de régulation des hormones ou des récepteurs, modifiant ainsi les concentrations d'hormones présentes dans l'organisme.

Certains PE sont des composés solubles dans les corps gras (lipophiles), c'est-à-dire qu'ils se fixent sur le tissu adipeux, et peuvent facilement s'accumuler dans les graisses de différentes espèces et ainsi contaminer une grande partie de la chaîne alimentaire. Ainsi, il est possible de doser les PE dans le sang, le tissu adipeux, le lait maternel, le liquide amniotique, le sang du cordon ou les urines.

Des études [in-vitro](#) ont contribué à mettre en évidence l'existence d'interaction entre ces composés et des récepteurs hormonaux et à comprendre certains de leurs mécanismes d'action. Les effets des PE sur la santé humaine sont sujets à controverse, notamment leur effet à faible dose. Néanmoins un certain nombre d'affections sont aujourd'hui suspectées d'être la conséquence d'exposition aux perturbateurs endocriniens : baisse de la qualité du sperme, augmentation de la fréquence d'anomalies du développement du [tractus génital](#), de la fonction de reproduction. Le rôle des PE est aussi suspecté pour les cancers dont le développement est influencé par des mécanismes hormonaux (cancers hormono-dépendants).

Note : Cette fiche est une introduction générale à la problématique des perturbateurs endocriniens et leur relation avec le risque de cancer. Des fiches spécifiques à des substances perturbatrices endocriniennes particulières seront publiées sur la base des connaissances disponibles.

Les perturbateurs endocriniens dans l'environnement

On distingue :

- les substances produites intentionnellement pour leur effet hormonal (hormones de synthèse). C'est le cas par exemple des contraceptifs ou des molécules utilisées dans le traitement de la stérilité ;
- les substances chimiques de synthèse fabriquées avec des objectifs variés, sans que l'effet sur le système hormonal ait été recherché. C'est le cas des pesticides organochlorés, des herbicides, de certains plastifiants ([bisphénol A](#), certains phtalates), des dioxines ou apparentés ([polychlorobiphényles](#), [PCB](#)), des hydrocarbures aromatiques polycycliques ([HAP](#)), des [retardateurs de flamme](#), etc.
- les composés naturels comme les [phyto-estrogènes](#) présents dans une grande variété de plantes

(génistéine de soja, mycotoxine présente dans les silos à céréales (la zéaralénone), etc).

En 2001, la commission des communautés européennes citait au moins 124 substances suspectes prioritaires (CCE, 2001), et la liste des substances à effet PE ne cesse de s'agrandir (Inserm/Afsset). Le tableau ci-dessous présente quelques exemples de substances à effet PE et leurs sources (liste non exhaustive).

Exemples de familles de molécules à effet perturbateur endocrinien et leurs sources potentielles

Famille chimique	Sources potentielles	Exemples
Phtalates	Plastiques, cosmétiques	Dibutyl phtalate
Alkylphénols	Détergents, plastiques, pesticides	Nonylphenol
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	Sources de combustion: fumée de cigarette, émission des moteurs diesels, incendies	Benzo(a)pyrène
Polychlorobiphényles	Transformateurs électriques	PCB, Arochlor
Anciens pesticides	Résiduels de stockage, pollution rémanente	DDT, Dieldrine, Chlordane
Autres pesticides	Agriculture, nettoyages urbains, jardins particuliers	Atrazine, Ethylène thiourée, Heptachlor, Lindane, Malathion
Retardateurs de flamme	Mousses pour les mobiliers, tapis, équipements électroniques	Polybromodiphényles (PBDE)
Dérivés phénoliques	Désinfectants, plastiques, cosmétiques	Bisphénols A, Parabens, Halogéno-phénols

Source : Expertise collective AFSSET INSERM, 2008: Cancer et environnement.

Expositions aux perturbateurs endocriniens

En population générale, l'eau et l'alimentation (migration de substances depuis l'emballage, contamination des sols de cultures, résidus hormonaux dans la viande), mais également l'air et les cosmétiques, sont les principales sources d'exposition aux PE (Afsset, 2006; Inserm, 2008). Cependant, en dehors des accidents (explosion d'une usine de pesticides à Sévés, par exemple), l'exposition aux PE de la population générale concerne de faibles doses de façon continue.

En milieu professionnel, les expositions sont, comme en population générale, le plus souvent multiples, mais à des doses plus importantes que dans la population générale (INRS, 2002). Plusieurs secteurs professionnels sont concernés, tant au niveau de la production que de l'utilisation : agriculture (manipulation de pesticides), industries pharmaceutiques (production d'hormones) et chimique (fabrication des pesticides, matières plastiques), etc.

Perturbateurs endocriniens et cancer

Plusieurs études ont été publiées concernant des effets potentiels des PE sur la santé humaine : diminution de la qualité du sperme, fréquence accrue de certaines anomalies du développement du [tractus génital](#), augmentation de l'incidence de certaines pathologies hormono-dépendantes.

En population générale

Certaines substances PE sont connues pour leurs effets avérés ou suspectés dans l'apparition de cancers hormono-dépendants (sein, utérus, prostate, testicules) :

- Le [diéthylstilbestrol](#) (Distilbène ou DES) a été prescrit dans les années 1950-1960 pour éviter les

avortements spontanés. Il a été interdit en France en 1977 suite à la découverte d'un lien dans les années 70 entre l'administration de DES à des femmes enceintes et la survenue de cancers du vagin, du sein (Palmer, 2008) et de l'utérus chez les filles des mères traitées (Ouvrage DES trois générations, 2010).

- Le **chlordécone** est un insecticide organochloré autrefois utilisé dans les bananeraies. Il contamine les sols, les eaux, et certains aliments d'origine végétale ou animale où il a été utilisé (notamment en Guadeloupe et en Martinique). Le chlordécone est classé cancérigène possible pour l'homme (groupe 2B) par le CIRC. De récentes études montrent une relation entre exposition au chlordécone et la survenue du cancer de la prostate (Quénel, 2011), mais le lien de causalité reste encore à établir. Un état des lieux du cancer de la prostate aux Antilles françaises a révélé une incidence et mortalité plus élevées qu'en France métropolitaine mais en accord avec les origines africaines de la majorité de la population. D'autres études devront approfondir l'identification des déterminants des facteurs de risque de survenue et d'agressivité au diagnostic du cancer mais également les déterminants de son évolution clinique (Multigner, 2016).
- Suite à l'explosion de l'usine de pesticides ICMESA de Sévésio en Italie, l'effet de l'exposition aux **dioxines** dans l'apparition de cancers a été étudié. La dioxine libérée lors de cet accident (dite dioxine de Sévésio), la 2,3,7,8 TCDD, est classée cancérigène certain (groupe 1) pour l'homme par le CIRC. Une relation significative a été mise en évidence entre l'exposition aux anciens incinérateurs d'ordures ménagères et le risque de cancer : on observe une augmentation de la fréquence globale de cancers chez la femme (= tous types de cancers), et en particulier de cancer du sein et les lymphomes malin non hodgkiniens ; les résultats montrent également un excès de risque de myélome multiple chez les hommes (Dauniau, 2009). Il convient cependant de rappeler que l'exposition à de fortes doses de la dioxine de Sévésio représente une situation exceptionnelle puisqu'elle résulte d'un accident. Depuis 2005, les incinérateurs sont soumis à une directive qui prévoit des mesures strictes pour traiter leurs fumées.
- Une étude d'exposition environnementale a fait l'objet d'un sujet de thèse au sein du Département Cancer et Environnement du Centre Léon Bérard. La première source d'exposition aux dioxines est l'alimentation. Ainsi, l'impact de l'exposition aux dioxines, par l'alimentation, sur le risque de cancer du sein a été évalué au sein dans la cohorte E3N. La cohorte **E3N** est Etude Epidémiologique auprès de femmes de la MGEN (Mutuelle Générale de l'Education Nationale). Il s'agit d'une enquête de cohorte prospective portant sur environ 100 000 femmes volontaires françaises nées entre 1925 et 1950 et suivies depuis 1990. Cette étude d'intéresse aux relations entre l'apparition des cancers et les caractéristiques individuels et environnementaux des personnes. Aucune association n'a été observée, à l'exception d'une diminution du risque de cancer du sein hormono-indépendant, retrouvée de façon significative dans l'étude alimentaire. Cette dernière observation est cohérente avec des données expérimentales. Dû à un manque de puissance statistique pour l'exposition aérienne, les résultats demandent confirmation au niveau national (Danjou, 2017).
- Le rôle des **phtalates** est également controversé dans la survenue de cancers, notamment tumeurs du foie ou testiculaires (Afsset, Inserm 2008). On les trouve dans pratiquement tous les articles en PVC, donc de nombreux produits du quotidien (ballons, nappes, rideaux de douche, anneaux de dentition, colles, etc.).

En population professionnelle

Relativement peu de publications concernent spécifiquement les effets éventuels des PE chez les travailleurs exposés.

Des études se sont intéressées au lien entre exposition professionnelle aux pesticides et apparition de cancers hormono-dépendants chez les agriculteurs (prostate, testicule, sein, ovaire). Bien que les résultats soient souvent divergents, certaines études tendent à montrer une plus forte incidence de cancers hormono-dépendants chez les agriculteurs ou agricultrices utilisateurs de pesticides (Alavanja, 2005; Buranatrevdh, 2001; Ibarluzea, 2004). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour clarifier le rôle de chacune des molécules potentiellement responsables (certains organochlorés, triazine) dans l'apparition de ces cancers, cette identification n'ayant pas été effectuée lors des recherches précédentes (INRS, 2002).

Lancée au Centre Léon Bérard en 2016, l'étude **SIGEXPOSOME** vise à améliorer la caractérisation de l'exposition aux pesticides en population générale et améliorer les connaissances concernant les paramètres génétiques et biologiques impliqués dans la survenue de cancers. Le recrutement des participants volontaires

(hommes résidants près d'une zone viticole) s'est effectué en juillet, octobre 2016 et février 2017. La méthodologie a conduit à des prélèvements sanguins et urinaires et de poussières à domicile et à l'utilisation d'un [SIG](#).

Difficultés méthodologiques pour l'évaluation de l'exposition aux perturbateurs endocriniens et de leurs effets sur la santé humaine

L'évaluation de l'exposition aux PE et leur impact sur la santé humaine fait face à plusieurs difficultés méthodologiques, qui contribuent à expliquer l'origine de certaines controverses au sujet des PE :

- **les faibles doses** : en dehors des expositions à forte dose (distillbène, accidents comme celui de Sévésou, ou expositions professionnelles), l'exposition aux PE existe à très faibles doses pour la population générale, ce qui rend l'estimation de l'exposition complexe (Gérin, 2003). En revanche, en raison du phénomène de [bioaccumulation](#) subi par certaines substances perturbatrices endocriniennes, on peut les retrouver à des taux non négligeables dans l'organisme, et notamment dans les graisses.
- **la nature chronique de l'exposition** : les PE sont présents dans plusieurs compartiments de l'environnement (air, eau, sol) ; l'organisme est exposé chaque jour durant toute la vie à ces contaminants, par inhalation, ingestion, ou contact. C'est donc un effet à long terme qu'il faut tenter d'évaluer.
- **L'effet « cocktail »** : il existe une multiplicité de molécules perturbatrices endocriniennes et les effets biologiques de ces substances peuvent interagir entre eux. Une même substance peut avoir des effets multiples voire interdépendants. C'est le cas par exemple des molécules à la fois classées [mutagènes](#) et perturbatrices endocriniennes (*Inserm, 2008*).

L'interprétation des données relatives à l'évaluation des risques sanitaires ou environnementaux concernant les PE est complexe et il est indispensable de prendre en compte les effets à long terme de mélanges de polluants détectés à des concentrations faibles.

Recherche et surveillance

En France, en Europe et dans le monde, l'évaluation des risques liés aux PE est devenue une priorité.

Plusieurs programmes de recherche s'intéressent aux PE :

L'agence américaine pour la protection de l'environnement (US EPA) dispose d'un programme de recherche sur les perturbateurs endocriniens afin d'améliorer leur identification et l'évaluation de leurs effets : l'[EDSP](#) (US EPA, 2010). En novembre 2010, elle a publié une liste de 134 substances jugées prioritaires (dont des solvants, des plastiques, des produits de soins corporels, etc.).

En France, le Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (**PNRPE**) a été lancé en 2005 par le ministère de l'écologie et du développement durable afin de répondre aux recommandations du comité de la prévention et de la précaution (Comité de la prévention et de la précaution, 2003).

Il a entre autres pour objectifs de :

- soutenir la recherche concernant le devenir des PE dans l'organisme et dans l'environnement (eau, sol, air et aliments)
- favoriser la compréhension de leurs effets sanitaires
- identifier les dangers, et évaluer des risques liés aux expositions à ces substances

Les résultats des premières recherches ont permis de remettre en cause certains principes comme celui de la relation dose-effet : une équipe a montré qu'un impact sanitaire plus fort se produisait avec une dose plus faible de certains PE. Il a par ailleurs été montré que l'impact d'un mélange n'était pas déductible du cumul des effets de chaque substance constituant le mélange (Eustache, 2009). En décembre 2010, le PNRPE a lancé son troisième appel à propositions de projets.

En avril 2014, la France a publié sa stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens avec pour objectif la réduction de l'exposition de la population et de l'environnement à ces substances. Cette mise en oeuvre s'inscrit dans le 3ème plan national santé-environnement (PNSE3).

Fin 2016, l'arrêt de l'utilisation des produits phyosanitaires conventionnels dans les collectivités fait partie des actions en Santé Environnement engagées par la France.

En Europe, le CREDO cluster est le groupe de recherche européen sur les PE. Il a été lancé en 2003 pour répondre à la demande de la commission européenne. Il a réuni 4 projets de recherches (EDEN, FIRE, EURORISK, et COMPRENDO) dont les principaux objectifs sont : la mise au point de tests et de dosages pour déceler toute activité perturbant le système endocrinien dans les produits chimiques, la mise au point de méthodologies d'essai et de stratégies d'évaluation, notamment des effets des PE sur les organes non reproducteurs (organes régulés par le système endocrinien).

De plus, en novembre 2010, l'EFSA a publié un rapport scientifique suite à la réunion d'un groupe de travail sur les PE visant à dresser un état des lieux des connaissances sur les PE et fournir des recommandations sur les enjeux scientifiques associés à ces composés, et d'harmoniser les recherches européennes dans le domaine. Ce groupe de travail a conclu à la nécessité d'améliorer la compréhension des expositions à faibles doses ; de créer un groupe de travail européen pour définir les priorités de travail dans le domaine des PE et d'améliorer la communication à propos des substances PE, notamment en étudiant la perception des risques (EFSA, 2010).

Evolution récentes

Plusieurs études de cohortes mères-enfants ont été lancées ces dernières années en France et en Europe pour évaluer les risques sanitaires environnementaux ; elles sont recensées dans le cadre du [projet Enrieco](#) . Les besoins en termes de surveillance sont importants. L'InVS contribue aux efforts conduits par la Commission européenne pour élaborer un véritable cadre communautaire de la biosurveillance, qui permet de surveiller la présence et les effets sur l'organisme des substances chimiques, notamment des polluants environnementaux.

Le rôle des modifications [épigénétiques](#) est actuellement une voie de recherche privilégiée dans le domaine des PE. Cette approche pourrait ouvrir des perspectives économiques (tests de toxicité) ou médicales (marqueurs diagnostiques, pronostiques) (OPESCT, 2011).

En juillet 2011, l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques (**OPECST**) a publié un rapport qui préconise une démarche de prévention vis-à-vis des PE (étiquetage de produits, interdiction des PE dans les produits destinés aux femmes enceintes et aux enfants, etc.).

En novembre 2011, l'Académie de médecine publie un rapport sur les perturbateurs endocriniens et leurs mécanismes et risques potentiels en cancérologie. Elle reconnaît l'existence de données cohérentes en faveur d'un effet cancérogène possible ou probable du BPA dans l'espèce humaine, surtout en période pré ou périnatale. Elle préconise l'amélioration de l'information des publics, et la mise en place de mesures de prévention, notamment en direction des femmes enceintes et des nourrissons, ou de personnes exposées lors de leur activité professionnelle (caissières, par exemple) (Académie de médecine, 2011).

Déjà reconnu pour ses effets sur la fertilité (reprotoxique 1B), l'Anses a déposé le 8 août 2016 un dossier d'identification SVHC selon les critères 57(c) de REACH concernant la substance BPA. L'identification du BPA en tant que SVHC pour cette propriété a été validée par consensus et le BPA a été ajouté à la liste des substances SVHC (Liste candidate) par décision de l'ECHA du 4 janvier 2017 (ED/01/2017) ([ANSES, 2017](#)).

Les protections hygiéniques féminines sont source de controverse et polémique compte tenu de la présence de glyphosate et de ses produits de dégradation dans la grande majorité des cotons, gaz stériles, tampons et serviettes hygiéniques vendus en Argentine. Il faut néanmoins savoir que la grande majorité du coton produit en Argentine est transgénique, rendu résistant aux pesticides contenant du glyphosate. Selon plusieurs spécialistes, ces travaux ne permettent pas de conclure sur le danger des utilisateurs de tampons et serviettes hygiéniques. D'autres études devront montrer si les niveaux d'exposition dans les conditions d'usage peuvent entraîner un risque chez les femmes consommatrices. Le CIRC a classé le glyphosate dans le groupe 2A (cancérogène probable) sur la base des indications disponibles. Une association positive entre le glyphosate et le lymphome non hodgkinien ([CIRC, 2016](#)).

Auteur: Département Cancer et Environnement

Relecture : Patrick Fénichel (Inserm, U895, CHU Nice), Claire Philippat (Inserm U823, Université de Grenoble)

Nos fiches sur ce thème

- Bisphénol A
- Cancer du sein
- Classification des substances cancérogènes par le CIRC
- Déchets
- Diethylstilbestrol et cancers
- Dioxines
- Parabènes
- PCB (polychlorobiphényles)
- Pesticides

Pour aller plus loin

Rapports et textes officiels

- MEDD, 2014 : Rapport au Parlement relatif aux perturbateurs endocriniens

Etudes et publications scientifiques

- ANSES, 2014 : Evaluation des risques sanitaires liés à des substances reprotoxiques et/ou perturbate
- Anses, 2017 : Plusieurs substances chimiques suspectées d'être perturbateurs endocriniens expertisée
- ANSES, 2017: relatif à l'identification en tant que substance extrêmement préoccupante (SVHC1) du bi
- BEH février 2009: Numéro thématique: incinération des ordures ménagères en France [...]
- BEH février 2011: Numéro thématique: chlordécone aux Antilles: bilan actualisé
- Bergman, 2013: The Impact of Endocrine Disruption: Consensus Statement on the State of the Science
- CIRC, 2016: Vol. 112 Monography of glyphosate
- Danjou, 2015: Estimated dietary dioxin exposure and breast cancer risk among women from the French E
- Desmots, 2005: Perturbateurs de la fonction endocrinienne et santé: un point non exhaustif [...]
- Eustache, 2009: Chronic dietary exposure to a low-dose mixture of genistein and vinclozolin
- Fénichel, 2011: Perturbateurs endocriniens et cancers hormono-dépendants
- Gérin, 2003. Environnement et santé publique, Fondements et Pratiques
- Ibarluzea, 2004. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens
- Kogenivas, 2011: Human health effects of dioxins: cancer, reproductive and endocrine system effects
- Multigner, 2016: Le cancer de la prostate aux Antilles française: état des lieux
- Pesatori, 2009: Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the Seveso accident [...]
- PNRPE, 2010: Publications scientifiques issues des travaux soutenus par le PNRPE

Informations des publics

- Afsset, 2006. Fiche pathologie sur les perturbateurs endocriniens
- DES Guide pratique, 2008
- INCa, 2009: Fiche repère. Risques de cancers et perturbateurs endocriniens
- INRS, 2002: Dossier médico-technique: perturbateurs endocriniens et risques professionnels

- INRS, 2009: Le point sur les perturbateurs endocriniens
- Inserm, 2015 : Dossiers sur les perturbateurs endocriniens
- Interview Rémy Slama, 2010: "Nous sommes tous exposés à un cocktail de perturbateurs endocriniens"
- Ministère, 2017: Le programme sur les perturbateurs endocriniens
- NCI, 2011: Diethylstilbestrol (DES) et Cancer (en anglais)
- Perturbateurs endocriniens: l'alerte des médecins
- PNRPE: plaquette de présentation
- PNSE3 2015-2019 : La stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens
- Revue Air Pur 79: Les perturbateurs endocriniens
- Vidéo Rémy Slama, 2015, Le Monde- Universcience, Ce qu'il faut savoir sur perturbateurs endocriniens

Dossiers et autres ressources

- Hubert, 2010: Effet des faibles doses: preuves et inférences
- Inserm, 2015: Dossier sur l'Épigénétique
- InVS, 2008 : Dossier sur la biosurveillance
- Réseau DES France
- Site internet de l'Endocrine Disruptor Screening Program (US EPA)
- Site internet du CREDO cluster
- Site internet du PNRPE

 Mise à jour le 16 mai 2017



Copyright 2016 - Centre Léon-Bérard