

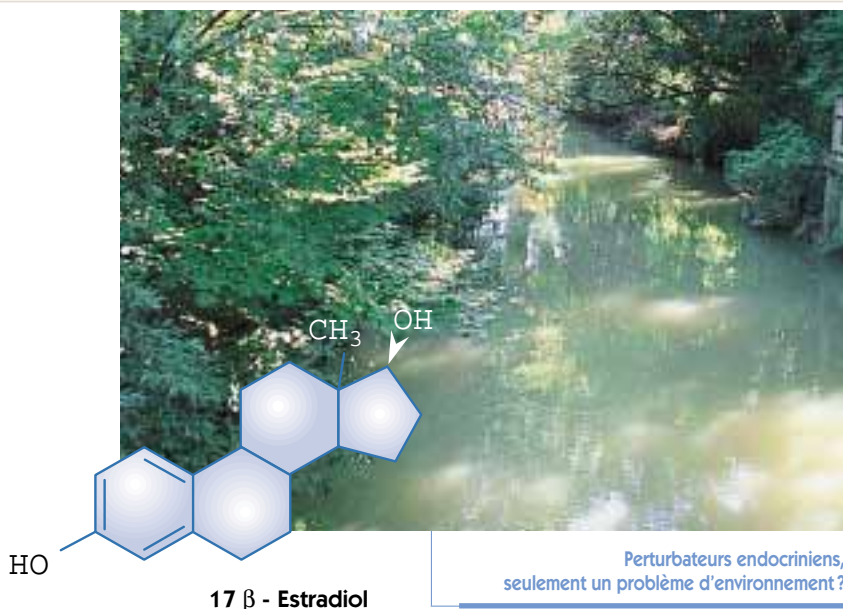
# Les perturbateurs endocriniens

ED 5008

## Définition, PRÉVENTION et RÉGLEMENTATION

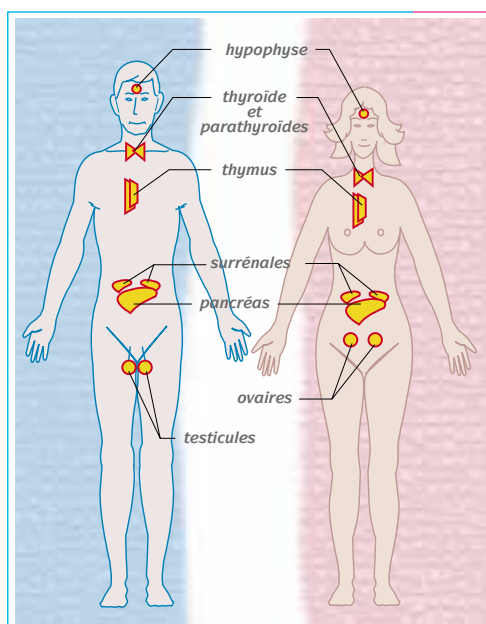
Certaines substances chimiques peuvent-elles modifier les fonctions de nos glandes endocrines? Quelles peuvent en être alors les conséquences? Ces questions se posent de façon régulière depuis une dizaine d'années environ, à la suite de diverses observations dans l'environnement : changement de sexe de poissons en rivière polluée, effet sur la reproduction de poissons, oiseaux, mammifères et même de l'homme, effets de certains pesticides organochlorés, réduction du nombre de spermatozoïdes et modification de certains organes reproducteurs chez des moutons qui ingèrent du trèfle riche en isoflavone (estrogène naturel).

Ce problème, abordé sous différents noms en France: perturbateurs endocriniens, disrupteurs endocriniens, modulateurs endocriniens ou xénostrogènes, fait l'objet actuellement de nombreux articles dans les revues scientifiques. Aussi apparaît-il utile de faire le point sur ces substances, leurs risques éventuels, leur détection et les incertitudes scientifiques qui persistent à leur sujet.



Y. Cousson

**LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS** sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle qui peuvent interférer avec la synthèse, le stockage, le transport (dans l'organisme), le métabolisme, la fixation, l'action ou l'élimination des hormones naturelles. Elles sont susceptibles de modifier le fonctionnement d'une partie du système endocrinien et de provoquer des conséquences sur la **reproduction** et le **comportement**.



F. Metzger

Le système endocrinien : un système ubiquitaire et indispensable à la vie.

Les effets peuvent également se manifester sur la **descendance** de sujets exposés.

Rappelons que le **système endocrinien** est un système complexe, composé de nombreux organes disséminés dans le corps des êtres vivants : pancréas, surrénales, testicules, ovaires, thyroïde et parathyroïdes. Chacun d'eux sécrète des hormones qui diffusent dans tout l'organisme par la circulation sanguine. Son fonctionnement, soumis à une stricte régulation interne, est indispensable au maintien des équilibres biologiques nécessaires à la vie.

► Le **pancréas** par la sécrétion d'insuline régule la teneur du sang en glucose. Une perturbation peut être à l'origine d'un diabète.

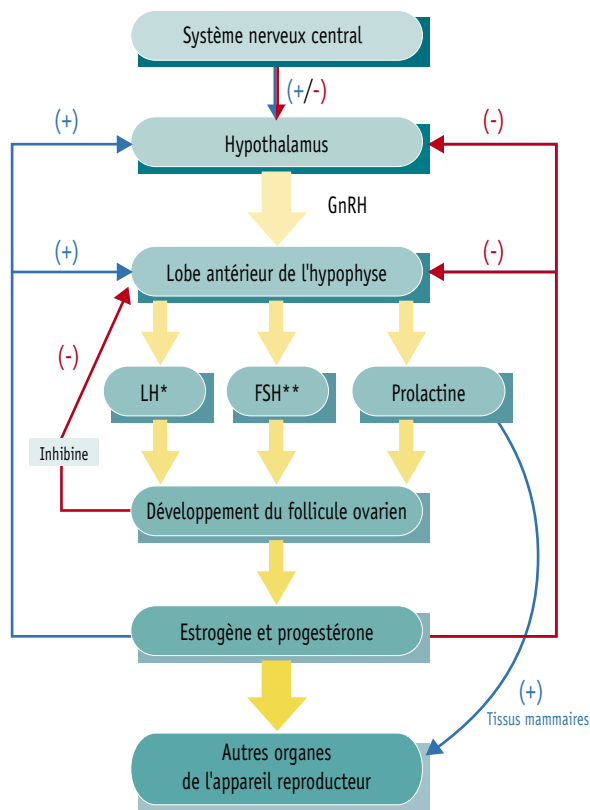
► les **parathyroïdes**, par la sécrétion d'une autre hormone, interviennent dans le maintien du taux de calcium dans les marges étroites tolérées par l'organisme.

► Les **surrénales** sont indispensables dans les réponses aux stress, qu'ils soient de nature traumatique, infectieuse ou autre.

► La **thyroïde** est, quant à elle, indispensable au métabolisme normal de l'individu.

► Les **organes reproducteurs** (ovaires, testicules) ont une production hormonale qui joue un rôle fondamental dans la fonction de reproduction et le développement des caractères sexuels. De cette production dépend en grande partie l'ovulation et le cycle ovarien chez la femme et la production de spermatozoïdes chez l'homme.

La plupart des organes sont sous le contrôle constant et précis du cerveau grâce à la sécrétion de substances régulatrices : " Releasing Factors " (hypothalamus) et stimulines (hypophyse).



Rétro-contrôle des concentrations d'œstradiol lors du cycle oestral du rat  
 \* "LH : luteinizing hormone - \*\* FSH : follicle stimulating hormone - GnRH : gonadotropin releasing hormone"  
 (+) rétro-contrôle positif - (-) rétro-contrôle négatif

Régulation hormonale du cycle ovarien : un mécanisme complexe.

Les perturbateurs peuvent agir soit en simulant l'effet des hormones naturelles soit en le bloquant. Ces actions peuvent se manifester pour de faibles expositions.

Initialement, ces effets ont été suspectés par des **études environnementales** qui ont révélé en particulier des modifications du comportement sexuel de certains animaux soumis à des rejets polluants. Ils ont ainsi été décrits pour leur action sur la reproduction et ont d'abord été appelés **estrogénomimétiques** ou " Endocrine Reproductive Disruptors ". Les effets sur la fonction de reproduction de ces substances ayant une action androgénique ou susceptibles d'agir sur la thyroïde ont été également explorés mais les études en ce domaine sont moins avancées.

Les interactions entre substances chimiques et d'autres organes du système endocrinien n'ont pas encore fait l'objet d'études.

## RISQUES POUR L'HOMME

Quelles sont les substances concernées et leurs éventuels effets ?

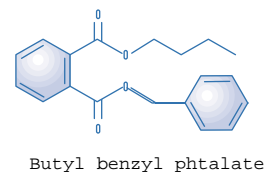
Certains experts allemands ont identifié 250 substances suspectées d'avoir une action sur les hormones que l'on peut classer en trois types :

- **Hormones naturelles**, il s'agit de phytoestrogènes contenus dans des plantes. Les plus étudiés sont les lignans présents dans les lentilles, le froment, les pois chiches, les fèves ou le soja. Ils possèdent une activité estro et/ou antiestrogénique. De plus, du fait de leur structure chimique, ils ne s'accumulent généralement pas dans les tissus gras.

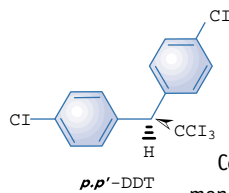
- **Hormones naturelles émises dans les rejets** (urines) ou **synthétiques**. Ces substances ont la même structure que les hormones de l'organisme et dans la majeure partie des cas n'ont pas tendance à s'y accumuler,

- **Produits chimiques synthétiques** : ces substances à action estrogénique ont le plus souvent tendance à s'accumuler dans les tissus gras.

seux, comme les estrogènes médicamenteux (diéthylstilbestrol), les pesticides organochlorés (dieldrine, dichlorodiphényltrichloroéthane - DDT), le dibromochloropropane (DBCP), des plastifiants (bisphénol A, phtalates), des produits de dégradation de certains alkylphénols, les dioxines et apparentés (chlorodibenzofuranes, polychlorobiphényles - PCB) ainsi que d'autres substances dont les métaux lourds.



Les mécanismes d'action sont variés : pour les xénostrogènes, par exemple, on a pu mettre en évidence une liaison directe aux récepteurs des estrogènes, une inhibition compétitive des récepteurs (dérivés des dioxines) ou une interférence avec le métabolisme des estrogènes (hydrocarbures polycycliques aromatiques ou HPA).



Certaines substances peuvent bloquer l'action des hormones androgènes (p-p'DDE métabolite du DDT).

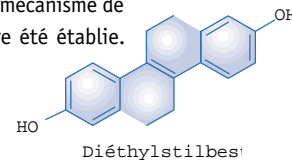
### Sources d'exposition

En milieu professionnel, il s'agit d'un groupe de substances très disparates qui va concerner de nombreux secteurs d'activités, tant au niveau de la production que de l'utilisation. Mais elles sont également présentes dans l'environnement, soit de façon naturelle, soit par suite de pollution. Alimentation, pollution de l'eau ou de l'air, médicaments (contraception orale, traitement hormonal substitutif), produits industriels (plastiques) sont des sources d'exposition ; la population exposée est donc difficile à définir.

### Effets chez l'homme

Les effets potentiels des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine sont sujets à controverse, et en dehors du Diéthylstilbestrol ou de certains pesticides (DBCP) et de situations accidentelles (riz contaminé par du DBCP), une relation causale entre exposition à une substance spécifique et effets néfastes sur la santé humaine via un mécanisme de perturbation endocrinienne n'a pas encore été établie.

Les conséquences potentielles de ces effets sur le système endocrinien peuvent être assez variées :



- altérations des fonctions de reproduction : baisse de la qualité du sperme ;
- malformations du système reproducteur : cryptorchidie (malposition testiculaire), hypospadias (malformation de l'uretère) ;
- inversement du " sex-ratio " : naissance d'un plus grand nombre de filles que de garçons dans les populations exposées à certaines de ces substances ;
- altération du système immunitaire ;
- augmentation de fréquence de certaines tumeurs : cancers testiculaires ou du sein, endométriose ;
- perturbation de la fonction thyroïdienne.

Avons-nous déjà des éléments qui permettent de suspecter de tels effets dans la population en général ou dans certains groupes professionnels en particulier ?

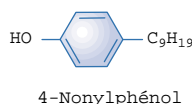
#### Dans la population générale

Mettre en évidence le rôle de faibles doses de perturbateurs endocriniens dans des populations exposées de façon prolongée n'est pas une chose aisée. Quelques observations liées à des expositions particulières permettent toutefois d'évoquer le problème chez l'homme sans en établir complètement la relation de cause à effet :

#### Des troubles de la reproduction masculine

Les anomalies du sperme (qualité et quantité) sont les plus documentées mais sujettes à discussion quant à la réalité et à la cause du phénomène.

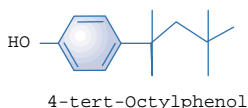
On constate depuis 50 ans une diminution du nombre de spermatozoïdes et de la qualité du sperme de 1,5 % par an aux États-Unis et de 3 % en Europe. La question du rôle des facteurs environnementaux est posée car il est possible de mettre en évidence de telles anomalies chez le rat en lui administrant certains perturbateurs endocriniens à des doses que l'on peut retrouver dans l'environnement.



De même, l'incidence des cancers du testicule et de la prostate, des cryptorchidies chez l'homme aurait augmenté : le rôle délétère des perturbateurs endocriniens est mis en avant, en particulier celui du DDT comme anti-androgène et des HPA.

Depuis 1950 au Danemark et en Hollande et depuis 1970 dans d'autres pays comme les États-Unis, l'Allemagne et la Suède, on rapporte une diminution des naissances de garçons : l'hypothèse du rôle des perturbateurs endocriniens est là aussi avancée.

Enfin, on évoque également le rôle du Diéthylstilbestrol ; ce médicament pris par des femmes pendant leur grossesse aurait pu avoir des conséquences sur le développement des organes reproducteurs de leurs descendants : cryptorchidie, hypospadias, hypoplasie testiculaire, kyste épидидymaire. De même, on a constaté une baisse du nombre et de la mobilité de spermatozoïdes chez les enfants de mères exposées à ce médicament ; à noter l'absence de baisse de la fertilité chez ces mêmes enfants.



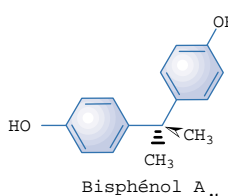
#### - Des troubles de la reproduction féminine

Anomalies de la différenciation sexuelle, de la fonction ovarienne, de la fertilité, de l'implantation et de la gestation ont été décrites ; les substances incriminées sont celles qui ont une activité estrogénique et celles qui interfèrent avec le récepteur des AH (" Aryl Hydrocarbon Hydroxylase "). En revanche, dans l'espèce humaine, il n'a pas été retrouvé de lien entre dioxine et endométriose. Cette tumeur est en effet très sensible aux estrogènes et un lien avait été démontré chez le singe rhésus.

L'un des problèmes les plus importants (par le nombre de cas potentiels) est l'hypothèse controversée du lien entre cancer du sein et exposition à des organochlorés (DDT, PCB), d'autres pesticides et HPA. On peut envisager que cette tumeur, très sensible aux estrogènes, est favorisée par l'activité estrogénomimétique de ces substances. A contrario, une diminution du risque de cancer du sein est évoquée chez les femmes qui consomment certains phytoestrogènes.

#### - Des troubles au niveau de la thyroïde

Quelques produits (PCB et dibenzodioxines) altèrent le taux des hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie des sujets exposés aux PCB et polybromobiphényles -PBB - et des enfants de mères exposées). Ces altérations peuvent perturber la croissance normale et le développement.



Enfin, malgré l'existence de données expérimentales, il n'existe pas de preuves chez l'être humain de troubles au niveau neuroendocrinien (hypothalamique et pituitaire) ou d'anomalies du système immunitaire et de troubles du comportement qui pourraient être liés à un effet délétère sur le système endocrinien.

#### • Chez des travailleurs exposés

Il n'existe pas d'étude spécifique sur d'éventuels effets des perturbateurs endocriniens en dehors de la description de cas d'accidents. On trouve des rapports de cas sporadiques provenant de divers secteurs professionnels : - l'industrie pharmaceutique est concernée puisqu'elle produit des médicaments à action hormonale. Diverses anomalies ont ainsi été décrites chez des salariés du secteur de la production d'hormones stéroïdiennes (gynécomastie, nodules mammaires, baisse du nombre de spermatozoïdes...). Des effets évocateurs d'anomalies de la surrénale ont également été rapportés chez des ouvriers de la fabrication d'un corticostéroïde.

- des agriculteurs manipulant des pesticides. Le cas le plus connu est celui de l'exposition au DBCP. Ce nématocide a entraîné chez des ouvriers de bananeraies une baisse de la quantité de sperme, augmentation du taux de FSH et du ratio testostérone/gonadotrophine avec une relation dose effet ; ces anomalies semblent réversibles ; une modification du " sex-ratio " a été notée (excès de filles) ; ce produit est maintenant interdit presque partout. Un fongicide, le Vinclozolin, a entraîné les mêmes effets.

- des salariés exposés aux dioxines. Une baisse de la quantité de sperme, du rapport testostérone/gonadotrophine et une modification du " sex-ratio " ont été notés.

## COMMENT PROTÉGER LES HOMMES ? QUELLES MESURES DE PRÉVENTION METTRE EN PLACE ?

Actuellement les actions menées portent essentiellement sur le dépistage des substances susceptibles d'induire de telles perturbations ainsi que sur la vérification des hypothèses formulées. Les projets existants sont le plus souvent dirigés par des organismes nationaux, certains en collaboration avec les industriels.

Le chercheur doit d'abord résoudre une question qui n'est pas simple : quel test employer pour ces actions de repérage ? Ceci est particulièrement important lors de la mise au point de molécules nouvelles. Il existe, en effet, des dizaines d'essais dont la plupart utilisent des espèces fort éloignées de l'homme (coquillages, poissons). L'extrapolation des résultats aux mammifères et donc à l'espèce humaine sera délicate même si a priori les mécanismes d'action des hormones sont similaires.

Actuellement, on semble se diriger vers deux approches complémentaires.

#### ► Test de dépistage (" screening ")

Le test HTPS (" High Throughput Screening ") est utilisé par les États-Unis. Ce test automatisé détecte in vitro les liaisons entre les substances chimiques et les récepteurs endocriniens. Ce mécanisme est le témoin indirect du déplacement possible de l'hormone naturelle. L'avantage de cet essai est de permettre un dépistage à haut débit (environ 1 000 produits étudiés par semaine). Il est ainsi bien adapté à l'analyse de grandes séries de substances. Ceci correspond au souhait américain de pouvoir tester toutes les molécules présentes sur le marché avant la fin de l'année 2000 ! Toutefois ce test ne permet pas de reconnaître les molécules qui agissent autrement que par une liaison avec le récepteur ; il n'a pas été retenu dans l'objectif réglementaire européen qui envisage une autre stratégie.

#### ► Méthodes d'essai

Il existe de multiples méthodes d'essai tant in vitro que in vivo pour explorer les effets des perturbateurs endocriniens sur différentes espèces animales (mammifère, poisson, insecte). Nous mentionnons celles qui semblent devoir être retenues au niveau de l'Union européenne pour l'étude des substances chimiques :

- Le **test utérotophique** sur 3 jours avec mesure de l'augmentation du poids de l'utérus chez le rat femelle immature (10 animaux) traité par la substance incriminée, généralement par voie sous cutanée ou parfois orale ; ce test existe depuis une dizaine d'années et permet une évaluation de l'activité estro et anti-estrogénique.

- Le **test de Hershberger** sur 5-7 jours, chez le rat castré : mesure de l'augmentation du poids des glandes accessoires ; ce test permet une évaluation de l'activité andro et antiandrogénique.

- Par ailleurs, **une ligne directrice d'essai sur la fertilité** (OCDE 407) a été modifiée afin de comprendre un module complémentaire qui inclut des paramètres d'étude des fonctions endocriniennes ; ce protocole est en cours de discussion. Les paramètres proposés (dont la sensibilité pour la détection des perturbateurs endocriniens est à évaluer) sont les sui- ■ ■ ■

■ ■ ■ vants : analyse de sperme, divers dosages hormonaux, évaluation du poids et de l'histologie de certains organes (ovaire, vagin, utérus, testicule, épидидyme, vésicules séminales). On peut regretter qu'aucune étude des surrénales, du pancréas et des parathyroïdes ne soit envisagée.

### LES TRAVAUX DES ORGANISMES IMPLIQUÉS

Il n'est pas possible de citer tous les organismes officiels ou non qui se sont impliqués dans ce dossier. L'**OCDE**, Organisation de coopération et développement économiques et certaines de ses actions ont déjà été citées, il existe également une volonté d'éclaircir cette situation au niveau des industriels de la chimie groupés autour du **CEFIC** (Conseil européen des fédérations de l'industrie chimique).

Après examen de 600 substances, la **Commission européenne** a retenu 66 d'entre elles constituant une liste prioritaire. Ces dernières devraient faire l'objet d'études approfondies quant à leurs effets sur le système endocrinien.

L'**EPA** (Environmental Protection Agency) aux Etats-Unis réalise un " screening " des molécules chimiques pour mettre en évidence l'effet endocrinien. Le **HSE** (Health and Safety Executive) au Royaume-Uni envisage diverses études épidémiologiques (études de cas témoins sur les hypospadias, études sur des paires de jumeaux...).

Au niveau national, les **CECOS** (Centre d'études et de conservation des œufs et du sperme humains) et diverses unités de l'**INSERM**, associés à la **MSA** (Mutualité sociale agricole) ont réalisé une étude pour rechercher l'éventuel impact de l'utilisation de pesticides par des viticulteurs. Un réseau **PERE** (perturbations de l'environnement) a été créé en 1996 regroupant des CECOS, des unités INSERM, INRA et CNRS ainsi qu'un réseau européen **BIOMED** (France, Finlande, Royaume-Uni, Danemark).

L'**INERIS**, Institut national de l'environnement industriel et des risques, est particulièrement concerné aussi puisque ce sont surtout des actions sur l'environnement qui ont été mises en évidence.

### À L'AVENIR

Il existe sur ce sujet de nombreuses incertitudes en ce qui concerne les mécanismes d'action, la réalité et l'ampleur du phénomène chez l'homme. La confirmation des effets évoqués pourrait avoir un retentissement important en matière de risque professionnel mais aussi de santé publique.

Afin de confirmer les hypothèses émises, divers besoins apparaissent dans le domaine de la recherche expérimentale et appliquée. Il s'agit de mettre en place et valider des méthodes et une stratégie permettant de déceler rapidement les molécules suspectes. Il existe également des lacunes dans la connaissance des niveaux de dose actifs, ainsi que la caractérisation des doses sans effet et des relations dose-effet.

Ainsi qu'il a déjà été dit, les sources d'exposition sont multiples et ubiquitaires ; l'individu peut être soumis à de faibles quantités de polluants durant toute une vie : il en résulte des difficultés pour estimer les doses absorbées. Afin d'améliorer l'appréciation de ce paramètre, il serait nécessaire de disposer de biomarqueurs d'exposition. D'autre part, la mise au point d'un marqueur d'effet, plus commode à utiliser en pratique courante que le spermogramme, par exemple, est également à envisager.

Des études de toxicocinétique seraient utiles pour permettre l'extrapolation des résultats d'essais entre espèces et selon les différentes voies d'exposition. Ces données permettraient d'améliorer l'évaluation des risques des perturbateurs endocriniens.

L'absence d'éléments épidémiologiques décisifs pour confirmer l'impact de ces molécules dans l'espèce humaine rend nécessaire le développement d'études dans ce domaine. La méthodologie n'en sera certainement pas simple car les divers indicateurs utilisables sont difficiles à observer et sujets à de

■ " Travail et stérilité, état des connaissances épidémiologiques. " **Cahiers de notes documentaires, 1986, 122, pp. 45-47.**

■ **TC 69**

" La prévention du risque toxique lié à la fabrication des médicaments. Axes de réflexion élaborés à partir de la pratique observée dans six entreprises. " **Documents pour le Médecin du Travail, 1998, 75, pp. 231-250.**



nombreux biais ; par exemple pour l'étude de la stérilité masculine et féminine, différents indices peuvent être utilisés (taux de naissances vivantes par couple, spermogramme, étude du cycle ovarien, dosages hormonaux FSH, LH, testostérone plasmatique).

Dans cette perspective, les populations de travailleurs exposés (notamment ceux directement exposés à la fabrication de xénoestrogènes ou autres perturbateurs endocriniens potentiels, telles les hormones synthétiques) pourraient constituer une population " sentinelle ".

Par ailleurs, d'autres difficultés résident dans l'étude de l'impact des différentes xénohormones, certaines pouvant être sans effet quand elles sont testées à faibles doses individuellement, alors que testées en combinaison, elles seraient toxiques aux mêmes doses. De plus, les phénomènes impliqués sont multifactoriels, et les effets observés non spécifiques. En outre, les perturbateurs endocriniens pourraient entraîner des effets néfastes, même lors d'exposition unique et faible mais à une période critique de la grossesse, effets qui ne pourraient être mis en évidence qu'à l'âge adulte. Pour évaluer les risques liés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens potentiels, il semble important d'utiliser les évaluations de risques des substances anciennes ; à partir des scénarios d'exposition adaptés (comme le scénario d'exposition aux alkylphénols éthoxylés lors de la formulation de pesticides), on utilise les données chiffrées correspondant aux quantités auxquelles l'homme est susceptible d'être exposé par voie dermique et/ou inhalatoire et on les compare à celles correspondant aux quantités absorbées de perturbateurs endocriniens par voie alimentaire.

L'**INRS** participe à la réflexion sur la validation des protocoles d'essais des tests et des stratégies d'utilisation, l'objectif est de permettre l'évaluation des effets perturbateurs endocriniens pour étudier les dossiers de substances nouvelles et anciennes.

#### AUTEURS

**Michel FALCY, Jean-Marie MUR, Florence PILLIERE avec Graziella DORNIER**

#### COORDINATION

**Martine PUZIN**

#### ONT COLLABORÉ À CETTE FICHE

RÉALISATION : F. CAUSSE  
SECRÉTAIRE DE RÉDACTION : A. VANDEGINSTE

#### CONTACTS

SERVICE PRÉVENTION DE VOTRE CRAM,  
INRS, tél. : 01 40 44 30 00.  
e-mail : falcym@inrs.fr - mur@inrs.fr - pilliere@inrs.fr  
Date de parution : octobre 2000