



## PERTURBATEURS DU SYSTÈME ENDOCRINIEN



### ))) Quels sont les effets sur la santé ?

Les perturbateurs du système endocrinien sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle qui peuvent interférer avec le fonctionnement des glandes endocrines. Les glandes endocrines sécrètent des substances biologiques hautement actives appelées hormones\*. Leur dysfonctionnement peut altérer différentes fonctions telles que la croissance, le développement, le comportement, la production, l'utilisation et le stockage de l'énergie, etc. Certains perturbateurs sont reprotoxiques : ils peuvent nuire à la fertilité, ou perturber le développement du fœtus.

Les effets sur la santé humaine des perturbateurs du système endocrinien sont sujets à controverse. La relation causale\* entre une exposition à une substance environnementale et un effet sanitaire via un mécanisme d'altération du fonctionnement des hormones n'a pas encore été établie.

Cependant, un certain nombre d'affections sont suspectées d'être la conséquence de l'exposition\* aux perturbateurs du système endocrinien :

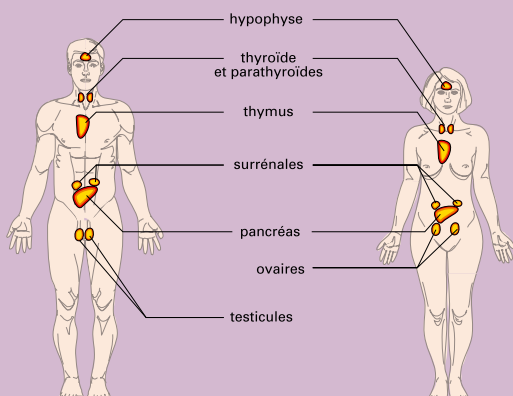
- ▶ altération des fonctions de reproduction masculines : tendance à la baisse de la qualité et de la quantité du sperme observée dans certains pays ;
- ▶ troubles de la fonction reproductrice féminine en raison d'anomalies de la différenciation sexuelle, de la fonction ovarienne, de la fertilité, de l'implantation de l'embryon et de la gestation ;
- ▶ malformations du système reproducteur masculin : cryptorchidie (malposition des testicules), hypospadias (malposition de l'urètre) ;
- ▶ troubles de la maturation sexuelle (par exemple: puberté précoce) ;
- ▶ altération de la fonction thyroïdienne\* ;
- ▶ tumeurs des testicules, de la prostate et des seins ;
- ▶ pour les femmes enceintes, risque de mortalité intra-utérine et de retard de croissance fœtale.

Les substances reprotoxiques peuvent perturber le développement du système reproducteur au cours de la gestation et après la naissance. Elles sont à l'origine d'avortement spontané, de retard de croissance fœtale et de mort intra-utérine. ■

### Le système endocrinien

Source : INRS

Système complexe composé de nombreux organes : pancréas, surrénales, testicules, ovaires, thyroïde et parathyroïdes sécrètent des hormones diffusées dans l'organisme par le sang. Son fonctionnement est indispensable au maintien de la vie. L'appareil reproducteur en faisant partie, son fonctionnement peut être altéré si le système endocrinien est défectueux.



### Comment les perturbateurs endocriniens agissent-ils ?

Une substance peut perturber le fonctionnement du système endocrinien de trois façons différentes.

- ▶ Elle peut imiter l'action d'une hormone naturelle : elle se fixe sur le récepteur cellulaire et entraîne une réponse normale, appelée agoniste.
- ▶ Elle peut se lier au récepteur hormonal et empêcher l'émission d'un signal, elle entrave alors l'action des hormones. Il s'agit d'une réponse antagoniste.
- ▶ Elle peut gêner ou bloquer le mécanisme de production ou de régulation des hormones ou des récepteurs et ainsi modifier les concentrations d'hormones naturelles présentes dans l'organisme.



# PERTURBATEURS DU SYSTÈME ENDOCRINIEN

## ))) Que sait-on des expositions ?

On connaît mal les expositions des individus car tous les perturbateurs n'ont pas, à ce jour, été identifiés.

### Les substances identifiées

Certaines sont des produits chimiques synthétiques. Les plus connues sont les pesticides organochlorés (DDT), le dibromochloropropane, les phtalates, des produits de dégradation de certains alkylphénols (antioxydants des plastiques), le bisphénol A (vernis intérieur des boîtes de conserve), les dioxines et apparentés (PCB). Les éthers de glycol sont reprotoxiques.

Ils peuvent se trouver dans l'air, l'eau, les aliments et certains plastiques.

D'autres sont des hormones de synthèse administrées dans un cadre médical (contraception, traitement de la stérilité...). Évacuées dans les rejets humains, puis dans les eaux usées, elles peuvent se retrouver dans les rivières, être consommées par les animaux et être présentes dans les aliments.

### En population générale

L'ensemble de la population est potentiellement exposé aux perturbateurs du système endocrinien et aux substances reprotoxiques par l'intermédiaire de l'air, de l'eau et surtout des aliments (migration des substances depuis l'emballage, contamination des sols de cultures, résidus hormonaux dans la viande de bœuf).

Les femmes enceintes ou allaitantes exposent leur descendance à ces substances.

### En milieu professionnel

Les perturbateurs du système endocrinien sont produits et utilisés dans de nombreux secteurs d'activité tels que l'agriculture (pesticides), l'industrie pharmaceutique (production d'hormones), l'industrie de fabrication des pesticides. ■

## ))) Quelle est l'importance du problème ?

### Chez l'animal

L'action des perturbateurs du système endocrinien sur les organismes vivants a initialement été mise en évidence chez les animaux : amincissement de la coquille d'œuf des oiseaux exposés au DDT, altération de la reproduction des phoques exposés aux PCB, altération du développement sexuel chez les alligators exposés aux pesticides en Floride, effets sur la reproduction de certains poissons exposés aux effluents d'eaux usées de l'industrie du papier et de l'industrie chimique, masculinisation des serpents femelles exposés au TBT (agent anti-moussant de peinture).

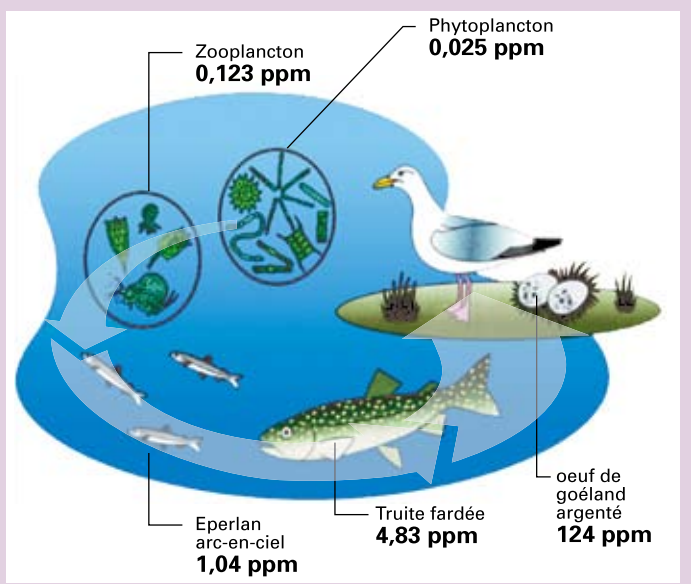
### Chez l'homme en général

Les manifestations sanitaires suspectées d'être directement ou indirectement liées aux perturbateurs du système endocrinien sont :

- ▶ la diminution de plus de 40 % du nombre de spermatozoïdes dans les dons de sperme dans certains pays<sup>1</sup>. Un nombre important de couples ayant des difficultés à concevoir en France : une enquête réalisée en 1988-89 a montré qu'environ 14 % des couples consultent au moins une fois dans leur vie pour ce problème<sup>2</sup> ;
- ▶ l'augmentation de l'incidence du cancer du testicule en Europe depuis les années 40<sup>3</sup> : de 50 % en Ecosse entre 1959 et 1984, de 350 % au Danemark entre 1943 et 1989 et de 5 % annuellement en Allemagne et en Pologne ;

## La bioaccumulation de pesticides dans la chaîne alimentaire

Certains pesticides s'accumulent au fil de la chaîne alimentaire\* pour se concentrer dans les derniers maillons (l'homme). Les carnivores et piscivores situés en bout de chaîne concentrent des doses de pesticides pouvant atteindre 10 000 fois celles des premiers maillons. Dans l'écosystème terrestre, la contamination du milieu en pesticides résulte majoritairement du lessivage\*, par les pluies, des terrains cultivés.



Source :  
Environmental  
protection agency



## Quelles sont les mesures réglementaires ?

- ▶ l'augmentation du cancer du sein dans les pays développés : en France, leur nombre a presque doublé entre 1980 et 2000 (21 211 cas en 1980 et 41 845 en 2000)<sup>4</sup> ;
- ▶ l'augmentation du nombre de malformations congénitales : à Paris, pour environ 150 000 naissances par an, la fréquence est passée de 2 % en 1981 à 3,7 % en 2000<sup>5</sup>.

### Chez les travailleurs

Plusieurs études ont mis en évidence des problèmes d'infertilité et des cancers de la prostate chez des agriculteurs et des individus manipulant des pesticides.

Il faut noter que certains facteurs non liés aux perturbateurs du système endocrinien peuvent expliquer ces tendances observées : progrès de diagnostic (pour les cancers), élévation de l'âge maternel lors des grossesses et meilleur dépistage prénatal\* (pour les malformations congénitales), évolution de la fréquence des éjaculations avant un don de sperme (pour le déclin de la qualité du sperme), etc.

Il s'agit donc plutôt de suspicions à étayer que de certitudes. ■

### En Europe

En 2001, l'Union Européenne a établi une classification des substances chimiques toxiques pour la reproduction (directive 67/548/CEE modifiée relative à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses). Elle comporte trois catégories, selon le niveau de connaissance des effets sanitaires de la substance considérée.

- ▶ catégorie 1 : substances dont les effets sur la reproduction sont avérés ;
- ▶ catégorie 2 : substances dont les effets sont prouvés chez l'animal ;
- ▶ catégorie 3 : substances pour lesquelles les études présentent des défauts qui rendent les conclusions moins convaincantes.

Les substances classées en catégories 1 et 2 doivent être étiquetées et sont interdites au grand public.

### En France

En 2001, le décret n° 2001-97 modifiant le code du travail, a étendu les prescriptions relatives à la prévention des risques liés aux agents cancérigènes dans le cadre professionnel, aux produits toxiques pour la reproduction. Lorsque des salariés exercent des activités susceptibles de les exposer à une substance toxique pour la reproduction classée en catégorie 1 ou 2, l'employeur a un certain nombre d'obligations : ►►►

### Les éthers de glycol

Il s'agit d'une famille de plus de 80 dérivés de solvants organiques présents dans les produits dits à l'eau, et dans les colles, encres, peintures, vernis, diluants, cosmétiques, notamment les teintures pour cheveux et produits d'entretien comme les lave-vitres.

Du fait de leur utilisation courante, la population générale, et un grand nombre de travailleurs y sont exposés par voies respiratoire et cutanée.

Ce sont des substances reprotoxiques répertoriées dans la classification européenne en catégorie 2 (altérant la fertilité et/ou causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine) et catégorie 3 pour 22 d'entre elles (préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine et/ou pour l'homme en raison d'effets toxiques possibles sur le développement).

Des dispositions pour réduire les risques liés à ces produits ont été prises : limitation de mise sur le marché, restriction d'emploi pour certains. De plus, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a émis deux décisions visant à éliminer certains éthers de glycol des médicaments et cosmétiques. Des études sont en cours, pour mieux connaître les effets sanitaires et évaluer le risque pour les travailleurs des produits les plus utilisés.

### Les polluants organiques persistants (POP)

Substances chimiques, pour la plupart perturbateurs du système endocrinien, les POP s'accumulent dans les organismes vivants, persistent dans l'environnement et produisent des effets toxiques à long terme. Parmi eux, des produits chimiques industriels comme les PCB (polychlorobiphényles), des pesticides comme le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), le chlordane et le toxaphène, et des sous-produits type dioxines et furanes.

La plupart des POP sont peu solubles dans l'eau et s'accumulent dans les tissus adipeux des animaux et des hommes. A mesure qu'ils remontent la chaîne alimentaire, leur concentration augmente : c'est la bio-accumulation.

Par ailleurs, nombre d'entre eux sont des composés partiellement volatils : ils s'évaporent, se répandent dans l'atmosphère et se condensent à nouveau quand les températures baissent. Par ce processus, ils atteignent souvent des concentrations élevées loin de l'endroit où ils sont utilisés. Les particuliers y sont exposés, surtout via l'alimentation.

La Convention de Stockholm adoptée en 2001 est entrée en vigueur depuis le 17 mai 2004 : elle interdit les douze polluants organiques persistants les plus dangereux.



►►► évaluation des risques, remplacement de la substance dangereuse par une autre lorsque c'est techniquement possible, mise en place d'un poste de travail en système clos ou captage des polluants à la source, limitation du nombre de travailleurs exposés, mise en place de mesures de détection précoces, d'hygiène et de dispositifs d'urgence, délimitation et balisage des zones à risque, étiquetage des récipients, formation, information et suivi médical des travailleurs. De plus, les femmes enceintes allaitantes ne doivent être ni affectées ni maintenues à des postes les exposant à des agents toxiques pour la reproduction classés en catégorie 1 ou 2. ■

## )) Quels sont les axes à renforcer ?

Il existe de nombreuses incertitudes en ce qui concerne les mécanismes d'action, la réalité et l'ampleur des effets liés aux perturbateurs du système endocrinien.

Afin de confirmer les hypothèses émises, de nombreux travaux sont nécessaires avec notamment pour objectifs :

- une meilleure identification des perturbateurs et des sources d'exposition ;
- l'étude de leur mécanisme d'action ;
- la recherche de biomarqueurs\* d'exposition et d'effet
- l'amélioration de la connaissance des effets sanitaires en menant des études épidémiologiques ;
- l'évaluation du risque professionnel chez les travailleurs susceptibles d'être exposés à ces substances.

### En France

Le Ministère de l'écologie et du développement durable a lancé en 2005 un programme de recherche sur les perturbateurs du système endocrinien<sup>6</sup>. L'observatoire de la fertilité qui sera mis en place par l'Inserm en 2006 (avec la collaboration de l'InVS pour l'étude des facteurs environnementaux) constituera un outil de surveillance de la fonction de reproduction des couples vivant en France.

### Au niveau européen

La Commission européenne a établi une liste de 66 substances prioritaires parmi 600 suspectées. Elles doivent faire l'objet d'études approfondies quant à leurs effets néfastes.

Définie en juin 2003, la stratégie européenne en matière d'environnement et de santé, appelée SCALE (Science, Children, Awareness, Legislation, Evaluation) comporte des actions de recherche prioritaires sur les perturbateurs du système endocrinien<sup>7</sup>. En 2003 a été également créé un groupe de travail européen dénommé Credo (Cluster of Research into Endocrin Disruption in Europe) : il réunit 60 laboratoires européens effectuant des recherches sur les perturbateurs du système endocrinien. ■

## Bibliographie

1. Carlsen E et coll. *Evidence for the decreasing quality of semen during the past 50 years.* BMJ ; 305 : 609-12. 1992
  2. Thonneau et coll. *Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three French regions.* Hum Reprod, 6, p.811-916. 1991
  3. Gérin M et coll. *Environnement et santé publique. Fondements et santé publique.* Edisem. 2003
  4. Remontet L et coll. *Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.* Rapport collectif FRANCIM, Hôpitaux de Lyon, Inserm, InVS. Août 2003
  5. de Vigan C et coll. *Surveillance épidémiologique et diagnostic prénatal des malformations : évolution sur vingt ans, 1981-2000.* Registre des malformations congénitales de Paris, Inserm U149. 2003
  6. Ministère de l'Ecologie et du Développement durable. *Programme national de recherche : Perturbateurs endocriniens.* Avril 2005 [www.ecologie.gouv.fr](http://www.ecologie.gouv.fr)
  7. SCALE. *Final report on actions and recommendations for "integrated monitoring of endocrine disruptors" in the framework of the European Environment and Health Strategy.* COM (2003)338 final. Mars 2004
- International Programme on Chemical Safety (IPCS). *Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors.* 2002
- Desmots S et Coll. *Environnement Risques et santé.* Vol 4, n°3. Mai-juin 2005
- INRS. *Le point des connaissances sur les perturbateurs endocriniens.* ED 5008. Octobre 2000
- INRS. *Produits chimiques cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction.* Classification réglementaire. ND 2168. 2002
- Comité de la prévention et de la précaution. Ministère de l'écologie et du développement durable. *Les perturbateurs endocriniens : quels risques ?* Décembre 2003
- Multigner L. *Effets retardés des pesticides sur la santé humaine.* *Environnement Risques et santé.* Vol 4, n°3. Mai-juin 2005
- INRS. *Les éthers de glycol.* Dossier web mis à jour en juin 2004
- Ethers de glycol : Quels risques pour la santé ?* Inserm Expertise collective. 1999

## Réglementation

Directive européenne 67/548/CEE modifiée relative à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses, portant la liste des substances classées cancérigènes, mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction dans la réglementation européenne.

## Sur Internet

Commission européenne sur les perturbateurs endocriniens : <http://europa.eu.int>

Groupe de recherche européen sur les perturbateurs endocriniens : [www.credocluster.info](http://www.credocluster.info)

Colloque de l'ARET (Association pour la recherche en toxicologie) sur les perturbateurs endocriniens. Paris, 30 et 31 mai 2002 : [www.aret.asso.fr](http://www.aret.asso.fr)

Projet d'observatoire épidémiologique de la fertilité en France : <http://u569.kb.inserm.fr/web569/fertil/obseff.html>