

Risques de cancers et perturbateurs endocriniens

COLLECTION
Fiches repère

ÉTAT DES
CONNAISSANCES
EN DATE
DE JUILLET 2009

Depuis le début des années 1990, la problématique des effets sanitaires des perturbateurs endocriniens (PE) a émergé auprès du grand public à partir d'observations réalisées dans les divers écosystèmes aquatiques sur la faune vivant en liaison directe ou indirecte avec des milieux pollués. La contamination de la chaîne alimentaire a provoqué des phénomènes de perturbation significatifs sur la reproduction et le développement et des malformations des organes sexuels chez diverses espèces animales (poissons, oiseaux, batraciens ou mammifères)¹. Bien que les effets sur la santé humaine de l'exposition à de faibles doses de perturbateurs du système endocrinien soient sujets à controverse, un certain nombre d'affections sont aujourd'hui suspectées d'être la conséquence de l'exposition à ces substances (altération des fonctions de reproduction et cancers hormonaux-dépendants notamment)². En outre, les sources d'exposition sont extrêmement diversifiées et les

doses biologiquement actives sont très faibles (micro-polluants). Enfin, les effets biologiques des PE sont multiples (synergies, additivités, antagonismes, bioaccumulation) et parfois simultanés (mutagènes, perturbateurs hormonaux...), compliquant ainsi la prédiction de leurs effets biologiques.

I. LES EFFETS DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS SUR LA SANTÉ

1 – Définition des perturbateurs endocriniens

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), « les perturbateurs endocriniens 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 »³.

2 – Principales substances identifiées et leurs sources potentielles⁴

EXEMPLES DE FAMILLES DE MOLÉCULES À EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET DE LEURS SOURCES POTENTIELLES DE DIFFUSION DANS L'ENVIRONNEMENT

Famille chimique	Sources potentielles	Exemples
Phtalates	Plastiques, cosmétiques	Dibutyl phtalate
Alkylphénols	Détergents, plastiques, pesticides	Nonylphenol
Retardateurs de flamme	Mousses pour les mobiliers, tapis, équipements électroniques	Polybromodiphényles (PBDE)
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, Éthylène thiourée, Heptachlor, Lindane, Malathion ...
Dérivés phénoliques	Désinfectants, plastiques, cosmétiques	Bisphénols A, parabens, halogéno-phénols

Source : Expertise collective INSERM – Cancer et environnement 2008

1. Afsset : Perturbateurs endocriniens, janvier 2006

2. Afsset : Perturbateurs endocriniens, janvier 2006

3. WHO : International programme on chemical safety, 2002

4. Expertise collective Inserm : Cancer et environnement, 2008

La liste des molécules suspectes d'effets perturbateurs endocriniens ou dont les effets sont avérés est importante : la commission des communautés européennes citait en 2001 au moins 124 substances suspectes prioritaires⁵. Les PE représentent une grande diversité de familles chimiques aussi bien organiques que minérales. Parmi ceux-ci, se trouvent des contaminants d'origine anthropique (phytosanitaires, résidus de médicaments, retardateurs de flamme, plastifiants, HAP, plomb, organostanneux, organochlorés ou organophosphorés...) et des substances présentes naturellement dans l'environnement (hormones, phytoestrogènes ou œstrogènes végétaux) et des substances à usage thérapeutique (hormones...).

Ces composés sont fréquemment lipophiles et certains s'accumulent dans les tissus adipeux de différentes espèces.

3 – Mode d'action des perturbateurs endocriniens⁶

Les PE agissent :

- soit indirectement en modifiant la production, le stockage, le transport, la diffusion et l'élimination des hormones naturelles,
- soit directement par interaction avec les récepteurs cellulaires :
 - en imitant l'action d'hormones naturelles telles que les œstrogènes en se fixant sur le récepteur cellulaire de la molécule endogène (effet agoniste de l'éthinylestradiol sur le récepteur des œstrogènes) ;
 - en bloquant les récepteurs cellulaires empêchant ainsi l'action des hormones (effet antagoniste p,p'- DDE).

Il est à noter que la toxicité provient à la fois de l'interaction d'un polluant avec son récepteur « légitime » (par exemple dioxine et récepteur AhR), et de l'interaction de ces polluants avec des récepteurs de composés endogènes (par exemple liaison pesticides organochlorés/récepteur de l'œstradiol).

4 – Perturbateurs endocriniens et risques de cancers

Problématique liée à l'évaluation des expositions et des effets sur la santé humaine⁷

Excepté pour les situations accidentelles et les expositions professionnelles et compte tenu du caractère chronique des expositions, il est impossible de mesurer avec fiabilité la nature et les quantités de composés chimiques environnementaux ayant pu influencer l'organisme sur l'ensemble de sa vie et entraîner l'initiation et la promotion des cancers. Par ailleurs, il est également très complexe de prédire un effet global issu d'une exposition à des molécules dont les effets biologiques simultanés sont interdépendants

comme par exemple dans le cas des molécules à la fois classées mutagènes et perturbatrices endocriniennes. En complément des dangers liés au risque associé à chaque molécule individualisée, le problème des mélanges concerne également les éventuels effets d'addition, de synergie ou d'antagonisme entre molécules d'autant plus que certains produits s'accumulent dans le corps. Enfin, il n'existe pas suffisamment d'éléments permettant d'évaluer la réversibilité potentielle des effets lorsque l'exposition est réduite ou supprimée.

Exemples de perturbateurs endocriniens dont les effets suspectés ou avérés sont liés à l'apparition de cancer

Parmi les différentes substances identifiées, on peut citer les molécules suivantes :

Diéthylstilbestrol : le diéthylstilbestrol est un médicament qui a été prescrit dans les années 1950-1960 pour éviter des avortements spontanés. Ce produit a conduit à des malformations chez les enfants exposés in utero (anomalies du vagin ou de l'utérus et des formes inhabituelles de cancers de l'utérus chez les filles ayant atteint la puberté). Ce produit a été interdit dans les années 1970⁸.

Pesticides organochlorés⁹ : la plupart des études sur les effets PE des pesticides et notamment les cancers hormonodépendants concernent principalement les agriculteurs et plus particulièrement les applicateurs de pesticides¹⁰.

Plusieurs études épidémiologiques ont recherché une association entre l'exposition à certains pesticides et l'apparition de certains cancers hormonodépendants (cancers thyroïdiens, cancers de la prostate, cancers du sein et de l'ovaire). Ces études montrent généralement une absence d'association significative entre ces composés et les cancers étudiés :

- **Sein** : les pesticides organochlorés et en particulier le DDT (dichloro-diphényl-trichloroéthane) et son principal métabolite le DDE (1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophényl)éthylène) constituent des facteurs possibles dans la survenue de cancers du sein. Les nombreuses études réalisées à ce jour, ne permettent pas de conclure à une augmentation du risque.
- **Ovaire** : les études sont nettement insuffisantes sur ce cancer et peu d'agents chimiques ont été étudiés de manière approfondie.
- **Testicule** : différentes études ont mis en avant un rôle potentiel des pesticides sur la survenue du cancer du

5. CCE (Commission des communautés européennes). Communication sur la mise en œuvre de la stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens. COIM (2001) 262 final

6. Expertise collective Inserm : Cancer et environnement, 2008

7. Expertise collective Inserm : Cancer et environnement, 2008

8. Ministère de l'écologie et du développement durable, Comité de la prévention et de la précaution, déc. 2003

9. Expertise collective Inserm : Cancer et environnement, 2008

10. INRS 2002 : Perturbateurs endocriniens et risques professionnels, Médecin du travail, n°92 – 4ème trimestre 2002

testicule mais n'ont pas permis, à ce jour, d'identifier des facteurs de risque patents.

- **Prostate** : l'exposition à certains pesticides, en particulier chez les applicateurs et les employés des usines de production, serait responsable d'un risque accru de cancer de la prostate. Il semble que les herbicides ne majorent pas le risque de cancer de la prostate. Les études actuelles sont encore insuffisantes pour conclure.

Dioxines : les dioxines (PCDD) et furanes (PCDF), regroupés sous le terme « dioxines », appartiennent à la famille chimique des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) chlorés. Les effets toxicologiques et biochimiques de ces molécules sont corrélés aux concentrations tissulaires et non directement à la dose quotidienne ingérée¹¹. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé la 2, 3, 7, 8 TCDD, dite dioxine de Séveso, dans le groupe des cancérigènes certains pour l'homme (groupe 1)¹².

Suite à l'explosion de l'usine de pesticides ICMESA de Seveso (Italie)¹³, deux cohortes ont été définies pour assurer la surveillance épidémiologique de la population exposée. Il a été observé une modification du *sex ratio* en faveur des filles ainsi que des variations progressives de certains risques de pathologies (cancers, diabète)¹⁴. L'étude de la cohorte du *Seveso Women's Health Study* a détecté un lien entre exposition aux dioxines et risque de cancer du sein¹⁵.

À la suite de cet accident, de nombreuses études ont exploré le rôle du récepteur des arylhydrocarbures (AhR), qui est activé non seulement par les arylhydrocarbures (benzo-a-pyrène notamment) mais aussi par les hydrocarbures halogénés comme les dioxines et les PCB, dans une variété de mécanismes conduisant à la perturbation hormonale et aux cancers.

Toutefois, les auteurs des études épidémiologiques restent encore prudents sur l'existence du lien entre dioxines et cancers et son incidence sur les cancers humains du sein ou de l'ovaire¹⁶.

Par ailleurs, une étude a été conduite par l'InVS¹⁷ afin d'analyser la relation entre l'incidence des cancers chez l'adulte et l'exposition aux émissions atmosphériques (dioxines notamment) des usines d'incinération d'ordures ménagères (UIOM). Cette étude écologique géographique portant sur environ 135 000 cas de cancers observés dans le Haut-Rhin, le Bas-Rhin, l'Isère et le Tarn entre 1990-1999 a mis en évidence des relations significatives entre l'exposition aux émissions atmosphériques UIOM et l'incidence de plusieurs cancers. Une relation statistique significative a été mise en évidence chez la femme entre l'exposition aux

incinérateurs et l'incidence des cancers toutes localisations réunies, du cancer du sein et des lymphomes malins non hodgkiniens. Un lien significatif a été également retrouvé pour les lymphomes malins non hodgkiniens chez les deux sexes confondus et pour les myélomes multiples chez l'homme uniquement. Cette étude écologique géographique ne permet pas d'établir la causalité des relations observées, mais elle apporte des éléments convaincants au faisceau d'arguments épidémiologiques qui mettent en évidence un impact des émissions des incinérateurs sur la santé. Toutefois, ces résultats, portant sur une situation passée, ne peuvent pas être transposés à la période actuelle car les incinérateurs sont aujourd'hui mieux contrôlés et moins polluants.

La relation statistique entre l'exposition aux UIOM et l'incidence des cancers chez la femme est un élément nouveau apporté par cette étude. Cependant, il reste à expliquer pourquoi cette sur-incidence de cancers concerne dans cette étude essentiellement les femmes. Il a déjà été évoqué une hypothèse hormonale. Une hypothèse environnementale ne doit pas être écartée. Sur la relation mise en évidence entre l'exposition aux incinérateurs et le cancer du sein, les effets de l'exposition aux dioxines avaient jusqu'à présent fait l'objet de résultats contradictoires¹⁸.

Phtalates¹⁹ : les phtalates conduisent à des tumeurs hépatocellulaires dans les modèles animaux, et à des tumeurs du testicule après exposition en continu. Les mécanismes proposés sont des effets œstrogéniques, un stress oxydatif responsable de dommages de l'ADN et l'expression de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire. Ces actions combinées pourraient favoriser le développement de foyers pré-néoplasiques puis des tumeurs (effets sur la croissance et la survie des cellules). Cette hypothèse est cependant contestée.

5 – Populations exposées

Exposition en population générale²⁰

Les expositions des individus aux perturbateurs endocriniens sont à ce jour peu documentées. Du fait de leurs natures très variées, ils peuvent se trouver dans l'air, l'eau et les aliments et s'accumuler au fil de la chaîne alimentaire (bioaccumulation) pour se concentrer dans les derniers maillons, y compris dans le lait maternel (organochlorés, bisphénol A, dioxines et polychlorobiphényles/PCB). L'ensemble de la population est donc potentiellement exposé aux perturbateurs du système endocrinien, à tous les stades de la vie, y compris pendant la vie fœtale.

11. BEH, 17 février 2009, InVS : Incinération des ordures ménagères en France : effets sur la santé

12. ADEME/INVS : Étude sur les dioxines et les furanes dans le lait maternel en France, mai 2000

13. Expertise collective Inserm : Cancer et environnement, 2008

14. Pesatori et coll. Short and long-term morbidity and mortality in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident". *Ind Health* 2003, 41 : 127-138

15. Eskenazi et coll. Maternal serum dioxin levels and birth outcomes in women of Seveso, Italy. *Environmental Health Perspectives* 2003, 111 : 947-953

16. Kogevinas, Human health effects of dioxins: cancer, reproductive and endocrine system effects. *Hum Reprod Update* 2001, 7 : 331-339

17. BEH, 17 février 2009, InVS : Incinération des ordures ménagères en France : effets sur la santé

18. BEH, 17 février 2009, InVS : Incinération des ordures ménagères en France : effets sur la santé

19. Expertise collective Inserm : Cancer et environnement, 2008

20. Afsset : Perturbateurs endocriniens, janvier 2006

Grâce à la réglementation des substances identifiées comme perturbateurs endocriniens (notamment la directive cadre eau 2000/60/CE)²¹, leur rejet dans le milieu naturel a diminué et les concentrations observées aujourd'hui dans les milieux sont faibles.

Exposition en population professionnelle

En milieu professionnel, les sources d'exposition aux PE sont nombreuses car il s'agit de produits très disparates (pesticides, solvants, métaux, médicaments...)²². Plusieurs secteurs professionnels sont concernés, tant au niveau de la production que de l'utilisation (industrie pharmaceutique, agriculteurs, industrie de fabrication des pesticides notamment)²³.

II - ACTIONS CONDUITES EN FRANCE PAR LES POUVOIRS PUBLICS²⁴

On peut citer notamment :

- L'application du Règlement européen REACH (enRegistrement, Évaluation, Autorisation, restriction des substances CHimiques), d'application obligatoire depuis le 1^{er} juin 2008. Cette réglementation concerne plus de 30 000 substances chimiques.
- Le Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE), mis en place dans le cadre de la procédure REACH, est un outil important dans l'évaluation de la toxicité de polluants chimiques agissant comme perturbateurs endocriniens, leur devenir dans l'organisme et dans les milieux, l'identification des dangers, l'évaluation des risques, la surveillance.
- Le Plan national santé environnement (2009-2013) (PNSE 2) visant à réduire les rejets dans l'environnement des substances les plus préoccupantes, à améliorer

l'anticipation des risques liés à ces produits, à développer la biosurveillance et à réduire l'exposition des publics les plus sensibles (enfants, femmes enceintes) aux produits cancérigènes, neurotoxiques et aux perturbateurs endocriniens.

- Le Programme de réduction des pollutions par les produits phytosanitaires (août 2000). Au niveau national, il s'agit de mettre en place une filière de récupération des emballages et des produits phytosanitaires non utilisés, de renforcer les contrôles de l'utilisation des produits phytosanitaires. Au plan régional, le programme vise à lutter contre la pollution des eaux par les produits phytosanitaires.
- Le Plan interministériel de réduction des risques liés aux pesticides (PIRP) (2006-2009) prévoit la réduction de 50 % des quantités vendues de substances actives les plus dangereuses. Son action vise notamment à améliorer les conditions de mise sur le marché des pesticides, à agir sur les pratiques, développer la formation des professionnels, renforcer l'information et la protection des utilisateurs et améliorer la connaissance et la transparence en matière d'impact sanitaire et environnemental.
- Le Plan ECOPHYTO 2018, qui complète le PIRP a pour objectif de réduire de moitié l'usage des pesticides d'ici 10 ans, et de supprimer progressivement les molécules les plus dangereuses du marché.
- La construction d'un pôle national applicatif en écotoxicologie et toxicologie, inauguré en janvier 2009 chargé d'évaluer dans le cadre du règlement REACH, les risques des substances chimiques, des nanotechnologies, et des ondes électromagnétiques pour l'homme et pour l'environnement.

Coordination des Fiches Repère INCa : Direction de la Santé Publique-département Prévention

21. La directive cadre eau, transposée en droit français par la loi du 21 avril 2004, définit un cadre pour la gestion et la protection des eaux par grand bassin hydrographique au plan européen

22. INRS 2002, Perturbateurs endocriniens et risques professionnels, Médecin du travail, n°92, 4^{ème} trimestre 2002

23. Afsset : Perturbateurs endocriniens, janvier 2006

24. Colloque AFSSET/MEDDAT : Environnement chimique, reproduction et développement de l'enfant, 18 novembre 2008, Paris