

Perturbateurs Endocriniens et Santé Humaine

Réalité ou Fiction?

Luc MULTIGNER
Inserm U625, Rennes

Colloque

Les perturbateurs endocriniens et la qualité des milieux aquatiques
Agence de l'eau Artois Picardie
23 octobre 2007

L'expression « *perturbateur endocrinien* » fait partie depuis des années du langage scientifique et populaire. Elle fait référence aux substances chimiques susceptibles de générer des effets nocifs sur la santé par le biais de leurs propriétés hormonales.

Mais pour qu'une substance dotée de propriétés hormonales puisse être à l'origine d'un effet nocif sur la santé humaine il faut:

 Que son exposition soit suffisante pour générer un effet nocif.

 Que les modifications hormonales soient l'origine et non pas la conséquence de l'effet nocif.

Pour les perturbateurs endocriniens, comme pour l'ensemble des substances toxiques, il est important de distinguer et de tenir compte des notions de **danger**, d'**exposition** et de **risque**



Le **danger** fait référence aux propriétés toxiques intrinsèques de la substance.



Pour qu'une substance dangereuse puisse entraîner un effet nocif, il faut qu'il y ait une **exposition**.



Le **risque** est la probabilité de survenue d'un effet nocif. Le **risque** est le produit du **danger** par l'**exposition**.

Lorsqu'on souhaite étudier l'impact des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine, il faut:



connaître le danger de la substance incriminée



connaître les niveaux d'exposition à cette substance

Mais étant donné que la nature ou l'intensité des effets peuvent être différents selon la période de la vie, il est également nécessaire de tenir compte de:



la période d'exposition

Quels dangers représentent pour l'Homme les perturbateurs endocriniens ?



Les hormones constituent un système de signalisation qui régule de nombreuses fonctions physiologiques, par exemple la fonction de reproduction, mais aussi qui assurent le bon fonctionnement de nombreux organes (foie, pancréas, rein, etc.) et leurs fonctions.



Lorsqu'une substance chimique exogène est dotée de propriétés hormonales, elle peut interférer avec les processus physiologiques hormonaux et entraîner une modification de ces dernières voire, dans certaines conditions, un effet nocif pouvant se manifester par une pathologie.



Le danger est généralement estimé à partir de données toxicologiques in vivo (chez l'animal de laboratoire), in vitro et parfois, à partir d'observations chez la faune sauvage et plus rarement l'Homme.

Quelles sont les substances, suspectées ou confirmées, considérées comme étant des perturbateurs endocriniens?

Les substances candidates sont nombreuses

Produits pharmaceutiques: DES, Éthinil-œstradiol, Kétokonazole,...

Produits dentaires: Bisphénol A

Produits vétérinaires: DES, Trénbolone

Produits de combustion: Dioxines, Furanes, HAP,...

Produits à usage industriel ou domestiques: Phtalates et Bisphénol A (matières plastiques), PCBs (pyralène), Organoétains (peintures antialissure), Alkylphénols (détergents),

Produits agricoles: Pesticides organochlorés, Vinchlozoline, Linuron,...

Produits naturels: phyto-oestrogènes des plantes,...

Quels sont les effets nocifs chez l'Homme susceptibles d'être la conséquence d'expositions à des perturbateurs endocriniens ?

Les effets nocifs potentiels sont nombreux

- Infertilité masculine ou féminine
- Fausse couche
- Modification du sexe ratio
- Endométriose
- Anomalies du développement de l'appareil génital
 - Pseudo hermaphroditisme
 - Développement mammaire précoce
 - Puberté précoce ou tardive
 - troubles de l'érection
- Atteintes du neurodéveloppement
 - Troubles immunitaires
 - Cancer du testicule
 - Cancer du sein
 - Cancer de la prostate

Mais quelles sont les certitudes ?

Les certitudes sont peu nombreuses



LE DISTILBENE est un œstrogène de synthèse qui fut administré, jusqu'en 1977 en France, à des doses pharmacologiques (plusieurs grammes) à des femmes enceintes pour prévenir des fausses couches.

Le distilbène est à l'origine de divers troubles (irréversibles) dans la descendance de sexe féminin: adénocarcinomes du vagin et malformations de l'utérus



LE CHLORDECONE est un pesticide organochloré possédant des propriétés hormonales et dont l'exposition professionnelle, de 1964 à 1975, chez les ouvriers qui fabriquaient cette substance a été à l'origine de troubles (réversibles) neurologiques et de la fertilité.

Au delà des certitudes, quelles sont les interrogations ?

Elles sont nombreuses

La diminution séculaire de la qualité du sperme

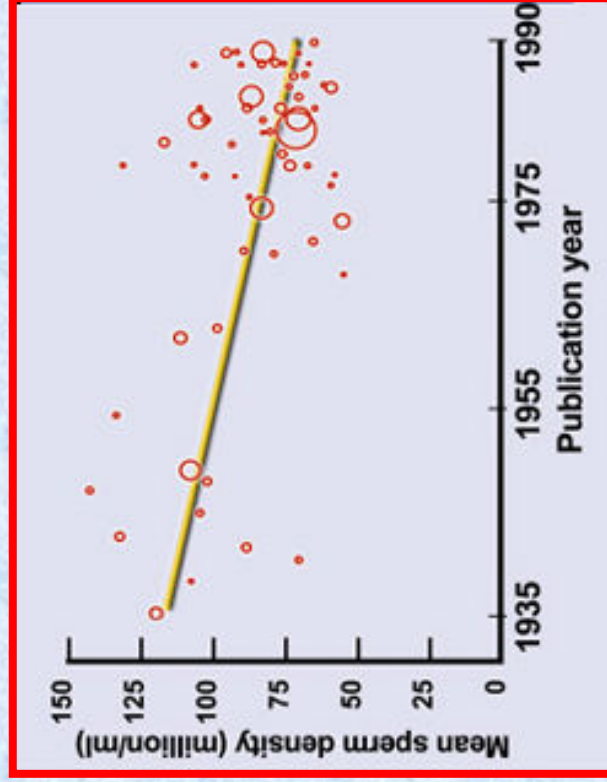
L'augmentation de l'incidence de certaines malformations de l'appareil génital masculin

L'augmentation de l'incidence du cancer du testicule

L'augmentation de l'incidence de certains cancers hormono-dépendants tel que le cancer du sein

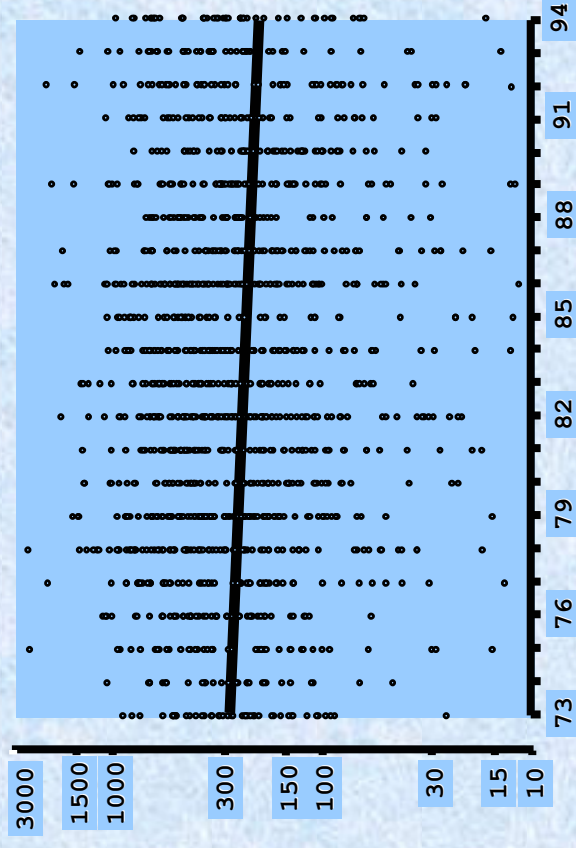
Perturbateurs endocriniens et qualité du sperme

METANALYSE



1938-1990
61 publications
≈ 15 000 hommes
Carlsen et al. 1992

CECOS PARIS



1973-1994
1448 hommes
Auger et al. 1996

Études montrant la **PRESENCE** ou l'**ABSENCE** de déclin de la qualité séminale

1974 : Nelson & Bunge. **USA**
 1978 : Smith et al. **USA**
 1979 : MacLeod & Wang. **USA**
 1983: Bostoffe et al. **DANEMARK**
 1986 : Menkveld et al. **ALLEMAGNE**
 1992 : Carlsen et al. **“MONDE”**
 1993 : Suominen et al. **FINLANDE**
 1994 : Bromwich. et al. **ANGLETERRE**
 1995 : Auger et al. **FRANCE**
 1995 : Olsen et al. **USA**
 1996 : Van Waelegthem et al. **BELGIQUE**
 1996 : Bujan et al. **FRANCE**
 1996: Vierula et al. **FINLANDE**
 1996 : Irvine et al. **ECOSSE**
 1996: De Mouzon et al. **FRANCE**
 1996: Schaffer et al. **USA**
 1996 : Fisch et al. **USA**
 1996 : Paulsen et al. **USA**
 1996 : Adamopoulos et al. **GRECE**
 1996: Vierula et al. **FINLANDE**

1997: Handelsman **AUSTRALIE**
 1997: Berling et al. **SUEDE**
 1997: Becker et al. **USA**
 1997: Rasmussen et al. **DANEMARK**
 1997: Swan et al. **USA**
 1997: Benshushan et al. **ISRAEL**
 1998: Yoshimura **JAPON**
 1998: Younglai et al. **CANADA**
 1998: Emanuel et al. **USA**
 1999: Andolz et al. **ESPAGNE**
 1999: Zorn et al. **SLOVENIE**
 1999: Bilotta et al.; **ITALIE**
 1999: Ulstein et al. **NORVEGE**
 2000: Acacio et al. **USA**
 2000: Seo et al. **COREE**
 2001: Itoh et al. **JAPON**
 2002: Zveina et al. **CHEQUIE**
 2005: Lackner et al. **AUTRICHE**
 2006: Pal et al **INDE**
 2007: Spripada et al. **ECOSSE**

Hypothèse de Sharpe et Skakkebaek (*)

L'exposition, à des périodes critiques du développement intra-utérin de l'appareil génital, à des xénobiotiques environnementaux possédant des propriétés hormonales, pourrait expliquer un certain nombre d'anomalies telle que la diminution de la qualité du sperme à l'âge adulte.

(*) Sharpe R & Skakkebaek N .Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*, 341, 1392-5, 1993

Perturbateurs endocriniens et anomalies congénitales de l'appareil génital

La réalité de cette augmentation est CONTROVERSEE

Observée dans un nombre restreint de pays.

Observée à partir de registres hospitaliers et non pas des registres de population.

Critères diagnostics non standardisés.

Pas d'association entre les niveaux maternels de DDT ou de DDE et la survenue de cryptorchidie ou d'hypospadias (*).

(*) *Bhatia R et al. Organochlorine pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. Environ Health Perspect. 2005 113, 220-4.*

Perturbateurs endocriniens et Cancer du testicule

La réalité de cette augmentation est **INCONTESTABLE**

Particulièrement dans les pays Nordiques ainsi qu'en France.

Non expliquée par un meilleur accès aux soins où par le vieillissement de la population.

Le lien avec l'exposition des populations à des perturbateurs endocriniens est suspecté, mais aucune étude ne l'a clairement montré à ce jour.

Une étude récente réalisée en France n'a pas montré de lien entre des expositions environnementales et la survenue du cancer des testicules (*)

(*) *Walschaerts M et al. Environmental, occupational and familial risks for testicular cancer: a hospital-based case-control study. Int J Androl. 2007, 30, 222-9.*

Perturbateurs endocriniens et Cancer du sein - 1

La réalité de cette augmentation est **INCONTESTABLE**

En partie liée au développement socioéconomique et aux changements de la vie reproductive (faible nombre d'enfants, réduction de l'allaitement, grossesses tardives).

De nombreuses études au cours des vingt dernières années ont étudié l'existence d'une association entre expositions à des perturbateurs endocriniens et survenue du cancer du sein.

Avec quel bilan?

Perturbateurs endocriniens et Cancer du sein - 2

DDT:

27 études épidémiologiques, n = 10489

21 études: pas d'association; 4 études: risque augmenté; 2 études: risque diminué

PCBs:

17 études épidémiologiques, n = 8459

13 études: pas d'association; 4 études: risque augmenté

DIOXINES:

Une étude (*) réalisée chez les femmes ayant moins de 40a lors de l'accident de Séveso et suivies pendant 20 ans montre un risque augmenté au delà d'un seuil d'exposition (44 ppt, sérum)

(*) Warner et al. Serum dioxin and breast cancer risk in the Seveso women's health study. Environ Health Perspect. 2002, 110, 625-8

Quelles conclusions? - 1

Il n'y a pas de preuve comme quoi l'exposition des humains à des polluants chimiques environnementaux puisse induire à l'échelle planétaire des pathologies majeures.

Cependant, les mécanismes qui pourraient donner lieu à de tels événements semblent bien établis.

Quelles conclusions? - 2

La difficulté à mettre en évidence un lien entre l'exposition à des perturbateurs endocriniens et des effets nocifs sur la santé peut être la conséquence du fait que:

- a) Soit ce lien n'existe pas
- b) Soit il existe mais nous ne disposons pas des outils méthodologiques pour les mettre en évidence

Quelles conclusions? - 3

Faire face à des difficultés méthodologiques est le propre de la recherche et de la science. Cependant, la recherche sur les perturbateurs endocriniens se trouve confrontée à d'autres difficultés:

Comme toute science récente, elle est source de débat et de controverses.

De par ses implications sociétales, à une époque où les questions environnementales sont d'actualité, la problématique des perturbateurs endocriniens est saisie, plus ou moins correctement, par les médias, les associations et le politique.

QUELQUES REFERENCES

APPARITION DU CONCEPT “PERTURBATEUR ENDOCRINIEN”
1991 - Wingspread Conference. The Wildlife/Human Connection Consensus Statement from the Work Session on Chemically Induced Alterations in Sexual Development
<http://www.johnsonfdn.org/spring96/wildlife.html>

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE TRES COMPLETE
1996 - Male Reproductive Health and Environmental Xenoestrogens. Toppari J et al. Environ Health Perspect, vol 104, S4, 741 - 802
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1469672&blobtype=pdf>

REVUE CRITIQUE
2000 - Endocrine Disruptors and Human Health. Is there a problem? An update. Environmental Health Perspective, vol 108, 487 – 493.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1638151&blobtype=pdf>

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE TRES COMPLETE
2002 - Global Assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors. WHO – IPCS.
http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/index.html

SYNTHESE COURTE EN FRANCAIS
2003 - Les perturbateurs endocriniens: Quels risques? CPP Ministère de l’Ecologie et du Développement Durable.
<http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/044000234/0000.pdf>