



## 33. PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES

### 1. Introduction

S'il est bien un problème qui attire l'attention du monde scientifique actuellement en santé environnement, c'est celui des perturbations endocriniennes. Un certain nombre de polluants est en effet soupçonné d'avoir un effet délétère sur le fonctionnement endocrinien des êtres humains. Cet effet peut se manifester de diverses manières car le système endocrinien est un système complexe aux fonctions multiples. Il nous a dès lors semblé essentiel de consacrer une fiche à ce thème. Cette fiche commence par quelques notions générales puis passe en revue les différentes perturbations endocriniennes potentielles relevées dans la littérature.

Le système endocrinien comprend l'ensemble des glandes qui sécrètent des hormones directement dans le sang. Font partie des glandes endocrines, la thyroïde et les parathyroïdes, l'hypophyse, le thymus, les ovaires, les testicules, les surrénales et le pancréas. A l'opposé, les glandes exocrines ont une production qui est éliminée au niveau des téguments (peau, poils, cheveux...) ou des muqueuses.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a récemment précisé qu'il fallait élargir la définition du système endocrinien pour prendre en compte la découverte d'autres substances chimiques ayant un rôle régulateur et sécrétées directement, non pas par des glandes mais par certaines cellules, comme les neurones p.e. Ces substances sont appelées des « cytochrines ». Les cytochrines viennent donc rejoindre la liste des hormones sécrétées par les glandes endocrines (insuline, glucocorticoïdes, thyroxine, oestrogènes, testostérone, progestérone, hormones de croissance, prolactine...)

Ces nouvelles notions montrent à l'environnement que le concept de système endocrinien est complexe. Or il joue un rôle essentiel de régulateur de notre métabolisme et est indispensable au maintien de la vie. Il intervient au niveau du développement, de la nutrition, du comportement, de la reproduction, de la croissance (y compris osseuse), des fonctions digestives, cardiovasculaires et rénales. Le principal objectif du système endocrinien est de maintenir une forme d'homéostasie et en tout cas d'éviter qu'une trop grande variation de concentration hormonale n'ait un effet délétère sur le métabolisme (OMS). L'insuline est un exemple illustratif de cet objectif puisque sa fonction est de maintenir la concentration sanguine du glucose (glycémie) dans un intervalle normal, c'est-à-dire suffisamment haut pour ne pas causer une inconscience sur hypoglycémie et suffisamment bas pour ne pas entraîner une excrétion urinaire de glucose.

Toutes les substances endocrines fonctionnent selon le même principe grâce à une rétro-information des cellules cibles vers les cellules régulatrices qui peuvent ainsi adapter la sécrétion d'hormones. Le système permet même de tenir compte du feedback d'autres cellules cibles pour être globalement intégré. C'est ainsi qu'une réponse au stress peut faire intervenir différents processus/axes endocriniens.

On appelle « perturbateurs endocriniens » (ou modulateurs endocriniens ou disrupteurs endocriniens), les substances chimiques, d'origine naturelle ou artificielle, qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et donc avoir un impact sur les processus de synthèse, libération, stockage, transport, action ou élimination des hormones (1).

Pour l'Union européenne, un perturbateur endocrinien (PE) est « une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien, et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou sous-populations ».

Nous n'abordons ici que l'aspect humain de l'impact des perturbateurs endocriniens. De nombreuses publications existent concernant leurs effets sur la vie animale sauvage ce qui ne sera pas traité ici.

### 2. Mécanismes d'action

L'exposition aux PE peut être directe par la consommation de substances naturelles (comme les phyto-oestrogènes contenus dans le soja, les germes de blé, ou le houblon) ou de médicaments (comme les contraceptifs oraux).



Elle peut être liée au contact avec des plastiques, peintures, détergents et cosmétiques. Elle peut aussi être liée à une contamination de l'environnement (air, eau, sol, poissons ou coques servant d'aliments...) (2).

Le fonctionnement du système endocrinien peut être altéré de trois façons différentes (3):

- Par imitation de l'action de l'hormone naturelle : le perturbateur se fixe sur le récepteur cellulaire de cette hormone et entraîne une réponse normale, appelée agoniste.
- Par blocage de l'action de l'hormone naturelle : le perturbateur se lie au récepteur hormonal et empêche l'émission d'un signal, ce qui équivaut à une réponse antagoniste.
- Par altération du mécanisme de synthèse, de transport, de métabolisme et d'excrétion des hormones ce qui entraîne une modification de la concentration des hormones naturellement présentes dans l'organisme.

La problématique des perturbateurs endocriniens est complexe : les substances suspectes sont nombreuses mais la démonstration d'une relation causale entre l'exposition environnementale à l'une de ces substances et un trouble hormonal est plutôt rare, en tout cas chez l'être humain (ce qui est moins le cas chez les animaux où les démonstrations sont plus nombreuses) (1).

Tantôt des substances, qui interfèrent expérimentalement avec le système hormonal, sont suspectées d'être des perturbateurs endocriniens sans que leurs effets sur la santé ou les écosystèmes aient été identifiés ou démontrés. Tantôt des altérations de la santé ou des écosystèmes sont observées et l'on suspecte qu'elles ont pour origine des perturbations endocriniennes sans que l'on puisse les attribuer à un produit précis.

L'effet d'un perturbateur endocrinien dépend de nombreux paramètres tels que le niveau, la durée et le moment de l'exposition (4). En ce qui concerne le niveau de l'exposition, la relation entre la dose et l'effet est un sujet de controverse important dans le domaine de la perturbation endocrinienne (5). Certaines substances semblent en effet avoir une action plus importante aux doses faibles qu'aux doses moyennes. Mais en général, la démonstration de l'effet à de faible dose doit encore se faire pour de nombreuses substances. Au niveau de la durée d'exposition, l'effet cumulatif d'une longue exposition à de faibles doses pose question. Enfin, en ce qui concerne le moment de l'exposition, il faut se pencher sur le développement endocrinien. L'homéostasie visée par le système endocrinien et le processus de bascule qui y correspond (diminuer la sécrétion hormonale si la rétro-information est positive ou l'augmenter si l'information est négative) doivent en effet être prédéfinis, programmés. Or il apparaît que cette programmation est établie pendant le développement fœtal/néonatal. Un environnement « anormal » à ce stade de la vie pourrait donc entraîner une mauvaise définition de ce programme. Cette théorie s'appuie notamment sur l'exemple du retard de croissance intra-utérin. Alors que les enfants souffrant de ce retard atteignent en général une croissance normale après la naissance, ils montrent une incidence élevée de résistance à l'insuline, et sont, en conséquence, soumis à un risque majoré de diabète, d'obésité et de maladies cardio-vasculaires plus tard dans l'existence. Ils ont également tendance à présenter une puberté précoce. Le mécanisme explicatif de ce phénomène serait une adaptation du fœtus à un apport nutritionnel sous-optimal et pourrait résulter d'une élévation de la concentration en glucocorticoïdes chez ce dernier.

Selon l'OMS, pour considérer l'impact des perturbateurs endocriniens, il faut donc prendre en considération les points suivants :

- Une exposition à l'âge adulte peut être compensée par les mécanismes normaux d'homéostasie et ne résulter en aucun effet notable ou détectable.
- Une exposition pendant la période de programmation du système endocrinien peut entraîner un changement permanent du fonctionnement de ce dernier ou de sa sensibilité aux signaux stimulant ou inhibant.
- Une exposition à une même concentration d'une substances endocriniennes à différents stades de l'existence ou à différentes saisons peut produire des effets différents.
- Suite au phénomène d'intégration des différents axes endocriniens, les effets peuvent toucher des processus autres que celui prévu.
- Au vu de ce qui précède, une attention particulière devrait être portée à l'extrapolation des mesures de l'activité hormonale réalisées *in vitro* aux situations *in vivo*.

Un autre phénomène à prendre en considération lorsqu'on évoque le mécanisme d'action des PE est l'effet combiné de substances pouvant perturber le système endocrinien.



Certaines recherches sont menées depuis plus de 10 ans dans ce domaine mais les questions restent nombreuses, notamment sur les effets de substances ayant des actions différentes (6).

La vulnérabilité des individus est également un point de réflexion. L'âge, le sexe, le patrimoine génétique mais aussi le mode de vie (habitudes alimentaires, tabagisme...) peuvent influencer l'impact d'une substance sur l'organisme (5).

### 3. Impacts sur la santé

Une variété d'atteintes de la santé est concernée par les perturbateurs endocriniens. Le système reproducteur est la cible la plus fréquemment citée avec des manifestations allant de l'infertilité aux troubles congénitaux. Mais en dehors de la reproduction, d'autres axes endocriniens peuvent être touchés et entraîner des pathologies.

L'OMS a publié en 2002 (7) (actualisée en 2004 (8)) une mise au point abordant 4 grands domaines de la santé humaine : la reproduction, le système neuro-comportemental, le fonctionnement immunitaire et les cancers. Comme le disent les auteurs de cette publication, l'ordre dans lequel ces 4 domaines sont placés reflète le continuum de la vie, de la conception à l'âge adulte. Pourquoi approfondir spécialement ces sujets ? Parce qu'on sait que les hormones sexuelles et les hormones thyroïdiennes sont des déterminants majeurs du développement et du fonctionnement de la reproduction et des systèmes nerveux central et immunitaire. De nombreuses recherches ont d'ailleurs été menées concernant les effets des perturbateurs endocriniens sur les hormones clés de ces systèmes et sur leurs organes cibles. Pour certains cancers, l'intervention de médiateurs endocriniens a été établie. Une revue de cette publication de l'OMS vous est proposée ci-dessous. Elle est complétée par des publications récentes en la matière (5,9,10,11,12).

Avant toute chose, il faut cependant signaler que s'il existe quelques exemples où l'effet délétère sur la santé humaine après une exposition importante à des substances environnementales est clairement démontrée, les données sont moins affirmatives pour de faible exposition, que ce soit pour un composé chimique précis ou des mixtures de substances ayant une action potentielle similaire. Cette question de faible niveau d'exposition est essentielle en santé publique. La difficulté de faire des comparaisons entre les études humaines, épidémiologiques et de laboratoires conduites à des moments différents, des endroits différents et dans différentes conditions continue de grever la possibilité de tirer des conclusions fermes sur l'existence de tendances sanitaire globale. De plus, l'absence de données adéquates d'exposition entrave l'exploration d'hypothèses relatives aux causes possibles de tendances identifiées. De la même manière, l'absence de données d'exposition pendant la période critique que représente le développement fœtal rend difficile la mise en évidence d'associations causales entre exposition et effets survenant plus tard dans l'existence.

#### 3.1. Les troubles de la reproduction

Comme il existe déjà une fiche consacrée aux troubles de la reproduction, nous ne reprenons ici que ce qui est spécifique aux perturbateurs endocriniens.

##### 3.1.1. Qualité du sperme

La spermatogenèse est le processus qui permet la production de spermatozoïdes normaux à partir des spermatogonies des testicules. Ce processus est contrôlé par des hormones cytotrines. Il est donc une cible potentielle de substances chimiques actives sur le plan endocrinien que ce soit des (anti)œstrogènes, des (anti)androgènes, des inhibiteurs de la synthèse des stéroïdes ou des agents mimant les facteurs de croissance (mimics).

La fertilité masculine est réduite lorsque la concentration en spermatozoïdes est très basse. S'il ne semble pas exister de consensus quant à la valeur seuil de spermatozoïdes que doit contenir un sperme pour être fertile, un taux inférieur à  $40 \times 10^6/\text{ml}$  semble bien compromettre cette fonction. D'autres caractéristiques du sperme interviennent dans la fertilité comme le pourcentage de spermatozoïdes mobiles ou morphologiquement normaux.

De nombreuses études ont été analysées par l'OMS sur la qualité du sperme. La conclusion de cette analyse est que les données publiées suggèrent l'existence d'une variation temporelle et géographique de la production du sperme mais qu'il n'est pas possible d'affirmer qu'il y a une réelle diminution mondiale de la quantité et de la qualité des spermatozoïdes et que même si c'est le cas, il n'est pas possible d'établir dans quelle mesure ceci affecte la fertilité.



Ainsi on peut relever des différences de concentration ou de dénombrement de spermatozoïdes chez des hommes fertiles allant de  $48,5 \times 10^6/\text{ml}$  dans l'Iowa à  $131,5 \times 10^6/\text{ml}$  à New York.

De nombreuses lacunes sont relevées au niveau des publications. Ainsi, les données sont le plus souvent rétrospectives, récoltées auprès d'hommes recrutés pour d'autres raisons qu'une étude objective de la qualité du sperme (lors de don de sperme, de diagnostic d'infertilité, de prélèvement pour cryoconservation avant vasectomie, etc.). Des biais liés à la méthodologie et aux caractéristiques de la population étudiée sont également fréquents. Au niveau de la méthodologie, interviennent le mode de recueil du sperme, le type d'analyse, le temps d'abstinence avant récolte, le nombre d'éjaculations considérées, la prise en compte de la saison, la méthode statistique choisie... Au niveau des caractéristiques de la population, on peut citer l'origine des hommes, leurs professions, leur âge, leurs antécédents médicaux et médicamenteux, leurs habitudes alimentaires, vestimentaires, tabagiques, leur stress, leur activité sexuelle, leur fertilité... Ces différents biais sont rarement documentés dans les publications.

Une analyse approfondie de l'exposition à 2 moments clés de l'existence semble par ailleurs indispensable : avant la naissance ou autour de celle-ci d'une part, quand les perturbateurs endocriniens peuvent altérer le développement du système génital ; après la puberté d'autre part, quand un effet toxique peut entraver la spermatogenèse.

Donc, d'un côté, l'hypothèse selon laquelle des substances chimiques agissant comme des perturbateurs endocriniens pourraient induire un dysfonctionnement testiculaire est plausible biologiquement et est soutenue par l'expérimentation. De l'autre, les données actuelles semblent insuffisantes pour permettre de tirer des conclusions.

### 3.1.2. Fécondité et fertilité

La qualité du sperme n'est pas synonyme de fertilité ou de fécondité. Bien que souvent confondus, ce sont des concepts distincts. On définit un couple « fertile » comme celui qui a conçu au moins un enfant. Et on définit la fécondité comme la capacité pour un couple de concevoir un enfant. Elle est souvent évaluée par le temps nécessaire pour démarrer une grossesse. Cet indicateur est d'ailleurs largement utilisé en épidémiologie et a été validé pour estimer l'impact de facteurs externes (comme le tabac) sur la reproduction.

Une variation du délai de grossesse est observée à travers le monde. Ainsi, il est particulièrement court en Finlande (où la qualité du sperme semble par ailleurs élevée) et plus long au Royaume-Uni.

Concernant l'exposition à des substances chimiques, le milieu professionnel est largement investigué. Ainsi, les femmes travaillant dans le secteur de l'agriculture semblent avoir un risque élevé d'infertilité. L'impact d'une exposition aux pesticides chez les hommes est controversé selon les études. Certaines citent l'impact d'une exposition aux solvants aromatiques.

Outre la profession, la consommation de poissons contaminés par des PCB et du mercure est également évoquée comme étant un facteur de risque d'infertilité, parfois chez les hommes, parfois chez les femmes. La consommation de phyto-oestrogènes (soja) chez les femmes est également citée.

Mais en règle générale, lorsqu'il y a association entre le délai de conception et une exposition environnementale, celle-ci concerne de hautes doses de contaminants. Selon l'OMS, la relation entre le changement de tendance dans le temps mis pour être enceinte et les PE est spéculatif, tant la reproduction humaine est un phénomène complexe, qui peut être modifié par différents facteurs et qui dépend des caractéristiques des 2 partenaires.

### 3.1.3. Avortements spontanés

Un avortement spontané est la perte avant la 20<sup>ième</sup> semaine de grossesse d'un fœtus de moins de 500 g. L'incidence des avortements spontanés est estimée à 50%, étant entendu que la plupart des grossesses avortent spontanément sans aucun signe clinique.

Les causes connues d'avortement spontané sont, pour le premier trimestre, les malformations chromosomiques primaires, et pour le second, plutôt les malformations utérines. L'âge maternel avancé, la parité, l'âge élevé du père, des antécédents d'avortement spontané, une thérapie comme une chimiothérapie, des radiations et une exposition à des produits anesthésiques sont d'autres facteurs possibles. Le tabac et l'éthanol, seul ou en combinaison, et l'abus de substances telles la cocaïne et autres drogues peuvent également favoriser la perte foetale.



Les effets de l'environnement sur les avortements spontanés sont difficiles à explorer. Les études qui portent sur cette question sont notamment critiquées à propos de l'estimation de l'exposition des femmes, de la non confirmation de cette exposition par une analyse chimique dans le sang, de la taille de l'échantillon, des biais de sélection vu le faible taux de participation, etc.

Parmi les facteurs environnementaux, les pesticides et particulièrement les phenoxyherbicides ont attiré l'attention des chercheurs. Sont cités le DBCP, le 2,4-D, le DDT, les organochlorés et les carbamates... Aucun lien n'a cependant été démontré entre l'exposition à ce type de pesticides et un avortement spontané et aucun mécanisme de perturbation endocrinienne n'a été établi, même si l'on sait par ailleurs qu'un certain nombre de pesticides ont des activités oestrogéniques, anti-androgéniques ou anti-progestatiques. Comme la progestérone est essentielle pour l'implantation et le maintien de la grossesse chez les humains, il est acceptable de penser qu'une perturbation endocrinienne au niveau de cette hormone pourrait favoriser un avortement spontané en théorie. Cependant, un doute subsiste quant à la probabilité qu'une exposition aux faibles doses telles qu'on les rencontre au niveau environnemental ait un tel effet, à moins qu'il n'y ait accumulation dans le corps.

Finalement, selon l'OMS, des études épidémiologiques à la méthodologie rigoureuse sont nécessaires pour approfondir cette question en tenant compte des difficultés à détecter les pertes précoces de fœtus, pourtant importantes dans ce domaine puisque les avortements plus tardifs sont plus souvent liés à des malformations utérines.

#### 3.1.4. Sex ratio

Le sex ratio est défini comme le nombre de naissances masculines divisé par le nombre de naissances féminines. Il est considéré comme un marqueur sentinelle potentiel de la santé des populations. Cela sous-entend que le sex ratio est normalement stable dans le temps, ce qui est une supposition importante.

Une diminution du sex ratio a été enregistrée dans plusieurs pays (p.e Canada, USA, Danemark, Amérique latine...). Au contraire, une tendance à l'augmentation a été notée dans d'autres états comme l'Italie ou la Grèce. Des différences régionales au sein d'un même pays ont été évoquées. Aux USA, il y a par ailleurs une différence selon la couleur de la peau, une tendance à la diminution du sex ratio étant notée chez les blancs et l'inverse chez les noirs.

Chez les animaux, plusieurs recherches ont mis en évidence l'effet d'une perturbation endocrinienne d'origine externe sur le sex ratio. Chez les humains, les données sur les facteurs influençant le sex ratio sont limitées. Les facteurs externes qui pourraient intervenir en ce domaine sont médicaux, professionnels ou environnementaux. Au niveau médical, les facteurs qui réduisent ou pourraient réduire le sex ratio sont l'âge plus important des pères et des mères, la fécondation in vitro, l'induction de l'ovulation, le lymphome non-hodgkinien, l'hépatite et la sclérose multiple. Le statut hormonal des parents au moment de la conception serait un facteur clé de ce processus. Certaines observations cliniques sont cohérentes avec cette théorie, comme le changement de sex ratio en faveur des filles après une induction d'ovulation par du citrate de clomiphène (qui agit comme un anti-androgène) ou le changement en faveur des garçons après administration de testostérone chez les hommes essayant de procréer. Au niveau professionnel, les hommes exposés aux pesticides DBCP ont révélé souffrir de problème sévère de fertilité et d'une diminution significative des naissances masculines. Une exposition à des organochlorés et à la vinclozoline, un anti-androgène, est aussi suspecte d'altérer le sex ratio. On cite également l'industrie de l'aluminium, les déchets de gaz anesthésiques, les borates inorganiques, l'alcool, le plomb, les solvants et la pollution atmosphérique. Cependant, la médiation endocrine de ces effets n'est pas démontrée. Enfin, il faut certainement citer le changement de sex ratio en faveur des filles observé dans la population de Seveso exposée au TCDD (effets d'autant plus importants que le taux sérique de TCDD était élevé puisqu'aucun des 9 couples les plus exposés n'a eu de garçons). Ce résultat est cependant basé sur de petits échantillons, n'est pas expliqué au niveau endocrinien et ne semble pas confirmé par d'autres études.

En conclusion, l'OMS souligne que l'hypothèse d'un effet des PE environnementaux sur le sex ratio des humains n'est pas vérifiée et mérite des investigations supplémentaires. D'abord, parce que ce qui est observé dans des circonstances extrêmes comme avec l'induction pharmaceutique d'ovulation ne correspond pas aux expositions environnementales. Ensuite, parce que le changement de tendances de sex ratio n'est pas généralisé.



### 3.1.5. Malformations du système reproducteur masculin

Chez les mammifères, le phénotype sexuel existant par défaut est le sexe femelle. Pour développer le phénotype mâle, une série d'événements doivent survenir et être coordonnés. Une défaillance dans l'expression de certains gènes ou dans l'action de certaines hormones peut dès lors mener au phénotype féminin alors que le génotype est masculin.

Au niveau foetal, la plupart des événements discriminant dans la formation du système reproducteur (tel le développement des cellules de Sertoli) survient au cours du premier trimestre de la grossesse (au contraire des rats où ces événements apparaissent à la fin de la gestation).

#### 3.1.5.1. Hypospadias et cryptorchidie

La cryptorchidie est l'absence de descente du testicule dans le scrotum. Les facteurs de risque connus de cette affection sont l'ethnie, les antécédents familiaux, l'utilisation d'analgésiques pendant la grossesse, l'ordre de naissance et l'obésité maternelle. Nombre d'entre eux sont également des facteurs de risque pour l'hypospadias, une malformation dans laquelle l'abouchement de l'urètre est situé sous le pénis ou au niveau du périnée.

Une augmentation de la prévalence de ces malformations est évoquée, quoiqu'elle semble plutôt diminuer depuis 1985. Par ailleurs, les variations de taux sont extrêmes selon les régions (entre 0,37 à 41 / 10.000 nouveaux-nés pour l'hypospadias et entre 3 et 1340 pour 10.000 pour la cryptorchidie). Ces différences sont vraisemblablement attribuables aux méthodes de diagnostic et à des différences génétiques/ethniques.

Il a été suggéré qu'une exposition précoce aux PE pouvait causer des malformations du tractus génital comme elle pouvait réduire la production de sperme et induire des cancers testiculaires. D'une part, la cryptorchidie est en effet un facteur de risque de développement de cancer testiculaire. D'autre part, il a été récemment démontré au Danemark que certains hommes infertiles avaient un haut risque de ce même cancer. Un lien entre ces différentes affections de la reproduction masculine semble donc exister.

Par ailleurs, comme le développement du tractus génital masculin dépend du contrôle des hormones sexuelles, il n'est pas aberrant de considérer que l'hypospadias et la cryptorchidie pourraient résulter d'une perturbation endocrinienne. Leur induction est d'ailleurs démontrée chez les animaux soumis à des oestrogènes durant le développement. Chez les humains, des malformations du tractus reproductif ont été observées chez les fils de femmes exposées au DES. Il s'agissait de cryptorchidie, de kyste épидидymal et d'autres malformations génitales mais pas d'hypospadias. Enfin, un niveau bas de testostérone circulante a été observé durant les 6-14 semaines de la gestation chez les garçons avec cryptorchidie. Il est dès lors plausible que des contaminants environnementaux capables d'augmenter le turn over de la testostérone, de diminuer la synthèse d'androgènes ou d'avoir une action antagoniste androgène sur le récepteur peuvent contribuer à la prévalence de la cryptorchidie.

La plupart des études se sont concentrées sur les pesticides, avec souvent un très petit nombre de cas exposés et un manque de données d'exposition. Mais au vu des résultats d'études menées sur les animaux et leur démonstration du rôle des mécanismes hormonaux dans l'étiologie des malformations du tractus reproductif masculin, des études supplémentaires sont requises.

#### 3.1.5.2. Prostate

La prostate est sensible aux œstrogènes. Certaines études ont mis en évidence qu'une exposition néonatale (même brève) aux œstrogènes pouvait imprégner de manière permanente le développement prostatique et être associée à une augmentation d'incidence d'hyperplasie, de dysplasie et d'adénocarcinome de la prostate à l'âge adulte. Le rôle des œstrogènes et de la prolactine dans la survenue d'une inflammation de la prostate est également en discussion. En dehors du cancer, il n'existe cependant pas de données sur les tendances épidémiologiques des pathologies prostatiques.

### 3.1.6. Endométriose

L'endométriose est une maladie « œstrogène dépendante » caractérisée par la présence de glande et de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. C'est une affection commune en gynécologie et une cause majeure d'infertilité. Elle toucherait 14% des femmes en âge de procréer. A ce jour, il n'existe aucune théorie explicative précise de ce syndrome. Par contre, il existe des preuves cliniques d'une relation (dose-effet) entre l'endométriose et la présence d'oestrogènes et de progestérones endogènes ou exogènes. L'administration exogène d'œstrogène aggrave la maladie.



La contraception orale, elle, diminuerait l'incidence de cette affection, apparemment suite à l'inclusion de progestérone qui entraîne la réduction du saignement utérin par diminution des œstrogènes. Même si il n'y a pas d'endométriose sans oestrogènes, ceux-ci seraient plus des stimulateurs de la maladie que des facteurs causaux spécifiques.

Des substances chimiques ont été impliquées dans l'endométriose sur base d'une série d'observations cliniques et animales. Les PCB et dioxines ont ainsi été associés à cette affection dans différentes études mais ces résultats ont été controversés par d'autres. Le TCCD a fait l'objet de plusieurs investigations sur son rôle dans le développement de l'endométriose. Son effet potentiel n'est cependant pas soutenu par une plausibilité biologique puisqu'il agit comme un anti-œstrogène. Il n'a pas non plus été confirmé par l'étude menée auprès des survivantes de Seveso. Les phtalates ont également été récemment évoqués par certains (5). Quoiqu'il en soit les données actuelles humaines ne permettent ni de confirmer ni d'infirmer la relation entre les PE et l'endométriose. Les recherches doivent clairement se poursuivre pour corroborer ou non les quelques hypothèses existant à ce jour. Pour l'OMS, il faudrait également éclaircir les mécanismes liant les systèmes endocriniens et immunitaires dans cette maladie.

### 3.1.7. Autres

Trois impacts négatifs sur la reproduction ont également été potentiellement associés aux PE. Il s'agit de la diminution de l'âge de la puberté, du syndrome des ovaires micro-polykystiques et d'un raccourcissement de la lactation.

#### 3.1.7.1. Puberté précoce

Le développement des caractéristiques sexuelles secondaires avant l'âge de 8 ans chez les filles et de 9 ans chez les garçons est considéré comme un critère de diagnostic d'une puberté précoce. L'OMS cite plusieurs études montrant une association entre des signes de puberté précoce (comme un développement prématuré de la poitrine chez les filles ou une ménarche) et l'exposition à des oestrogènes ou oestro-mimétiques. Parmi les substances évoquées, on trouve notamment le DES, l'éthynil oestradiol, le mestranol, les PBB, le pp'-DDE, le metoxichlor.

#### 3.1.7.2. Syndrome des ovaires micro-polykystiques (SOPK)

Le syndrome des ovaires polykystiques est décrit comme un état persistant d'une anovulation chronique. Les manifestations cliniques de ce syndrome sont très variables, avec parfois des signes d'hyperandrogénie comme un hirsutisme, une alopecie androgénique, une hyperséborrhée et de l'acné. Une obésité de type androïde peut également être présente de même qu'une intolérance au glucose (cismef). La prise de contraception orale peut retarder ou réduire ces symptômes. L'incidence du SOPK n'est pas établie actuellement (elle atteindrait 22% des femmes selon certains). Il est en tout cas vraisemblablement sous-diagnostiqué.

Seules des expériences animales permettent à ce jour de faire un lien entre ce syndrome et une exposition environnementale à des substances chimiques, de type oestrogènes ou testostérone. Mais aucun modèle animal ne semble adéquat pour être extrapolé à la physiopathologie des humains.

#### 3.1.7.3. Raccourcissement de la lactation

On sait que la lactation peut être affectée par des doses pharmacologiques de contraceptifs oraux combinant des oestrogènes et des progestatifs. Ce type de contraceptifs est d'ailleurs contre-indiqué avant le sevrage. Quelques données semblent montrer un lien entre la durée de la lactation et l'exposition à certains composés chimiques tels le DDE mais sans qu'aucune conclusion ne puisse être tirée de ces rares observations.

### 3.1.8. Conclusions

Le facteur limitant majeur dans la rédaction de conclusions relatives aux effets sur la santé reproductive humaine et le lien potentiel avec des PE est l'absence de données d'exposition. Lorsqu'elles existent, ces données sont très limitées et dans la plupart des études, l'exposition n'est pas réellement mesurée mais inférée. Un autre problème majeur commun à de nombreuses études humaines est la taille de l'échantillon qui est souvent trop petite pour permettre de détecter un effet, même lorsque celui-ci est présent.

Par ailleurs, alors qu'il y a clairement des différences géographiques et des tendances temporelles dans certains aspects de la reproduction humaine, il n'est pas démontré que ces phénomènes résultent de changements au niveau des voies endocriniennes.



Malgré ces inconvénients, il existe une forte plausibilité biologique d'un dommage potentiel sur la reproduction humaine d'une exposition à des PE lorsqu'on pense :

- aux influences connues des hormones endogènes et exogènes sur de nombreux processus impliqués ;
- aux preuves d'impacts négatifs sur la reproduction observés dans la vie sauvage et chez les animaux de laboratoire exposés aux PE.

Cette plausibilité biologique et les changements observés dans la reproduction humaine, du moins dans certaines régions et pour certains paramètres, sont suffisants pour attirer l'attention et faire de ce domaine une recherche prioritaire.

Les données relatives aux effets des substances chimiques sur la santé reproductive féminine sont clairsemées dans la littérature, que ce soit au niveau humain ou expérimental. Les données existantes dérivent principalement de connaissances biologiques relatives à l'influence des hormones sexuelles sur le développement et sur les fonctions reproductives adultes plutôt que sur des études basées sur les substances chimiques environnementales. Concernant la santé reproductive masculine, plusieurs études suggèrent un déclin possible de la qualité du sperme dans certaines régions alors que d'autres n'objectivent pas ce déclin. Vu les variations intra et interindividuelles des caractéristiques du sperme humain, l'hétérogénéité des populations étudiées, le manque d'information concernant les populations étudiées, les limites de taille d'échantillon dans de nombreuses études et les incertitudes sur la qualité et la standardisation de la plupart des études publiées, les conclusions sont difficiles à tirer. Il n'empêche qu'au vu des larges populations concernées, ce domaine devrait être prioritaire pour les recherches futures. Par ailleurs, les études sur des hommes exposés à des PE connus sont rares et devraient être prônées.

Enfin, un domaine de recherche essentiel à approfondir est celui de l'impact d'un cocktail de PE. Il a en effet été démontré par certains chercheurs qu'un mélange de 3 substances (flutamide, vinclozine et procymidone), dosées chacune à une concentration connue comme non délétère et administrées à des rates en gestation, pouvait provoquer un effet sur l'appareil reproducteur de leur descendance male (notamment par une augmentation d'hypospadias) (13). Approfondir cette question semble élémentaire.

### 3.2. Les troubles neuro-comportementaux

Le système nerveux joue un rôle majeur dans l'orchestration de nombreuses fonctions physiologiques de l'organisme et intervient dans le développement, la cognition et le comportement. Un certain nombre de substances chimiques (y compris les substances au rôle de PE potentiels) ont révélé leurs effets neurotoxiques, entraînant des dysfonctionnements divers tels que des troubles moteurs, une perte de mémoire, un changement de comportement. Une exposition survenant au moment du développement du système nerveux est particulièrement interpellante car tant la nature que la sévérité de l'impact de cette exposition peut dépendre du moment précis pendant lequel elle survient. De plus, elle peut entraîner des changements neuro-comportementaux irréversibles apparaissant plus tard dans la vie.

La complexité du système nerveux et de ses fonctions d'intégration offre une multitude de cibles potentielles pouvant être perturbées, selon une variété de mécanismes, y compris ceux de perturbation endocrinienne. Les substances considérées dans ce cadre sont les pesticides organochlorés (comme le DDT et/ou ses métabolites DDE, chlordecone, chlordane), quelques fongicides (méthoxychlor, fenarimol) et des hydrocarbures aromatiques poly-halogénés (PHAH) comme le PCDD (polychlorure de dibenzodioxine), le PCB (polychlorure de biphényles), le PBB (biphényl bromé) et les PCDFs (dibenzofuranes).

L'exposition pré- ou néo-natale aux PHAH (principalement le PCB) a été associée à des altérations neuro-comportementales (QI plus faible, difficulté d'apprentissage, altération du comportement sexuel chez les enfants (10)) même si des inconsistances ont été relevées au niveau du spectre des effets. L'effet hypothyroïdien de ces substances est démontré mais il n'est pas sûr que ce dysfonctionnement joue un rôle causal dans les altérations des fonctions neuro-comportementales. Il en va de même pour les interactions des PHAH avec les stéroïdes sexuelles. Une plausibilité biologique est soutenue par des expériences sur animaux. Les stéroïdes des gonades sont en effet impliquées dans divers processus liés à la plasticité neurale, incluant le développement, la régénération après blessure et la protection contre diverses maladies du système nerveux, contre les neurotoxiques, le stress oxydatif et d'autres influences délétères. En altérant l'action hormonale dans chacun de ces processus, les PE peuvent donc rendre le système nerveux plus sensible aux événements nuisibles.



Rares sont cependant les études épidémiologiques humaines qui mesurent ce type d'effets (étude chez les enfants YU-Chen).

### 3.3. L'atteinte du système immunitaire

La fonction principale du système immunitaire est d'assurer une défense contre les agents infectieux et certaines cellules néoplasiques. De nombreuses cellules et divers médiateurs interviennent dans ce processus. Habituellement, on distingue une résistance non spécifique, innée et une immunité acquise, médiée par les lymphocytes.

Les composants du système immunitaire sont présents dans l'ensemble du corps. Les lymphocytes proviennent des organes lymphoïdes centraux (os brun et thymus) et périphériques (ganglions lymphatiques, rate et tissus lymphoïdes associés aux muqueuses).

En terme de toxicité, deux mécanismes sont possibles : soit le système immunitaire est une cible passive de l'attaque chimique, ce qui entraîne une altération de la fonction immunitaire avec immunosuppression et susceptibilité à des maladies potentielles infectieuses ou néoplasiques; soit le système répond à la présence d'un antigène d'une substance chimique en suivant la voie spécifique, avec comme résultat une hypersensibilité ou une allergie, voire une maladie auto-immune.

De nombreux composés chimiques ont des propriétés immunotoxiques, mais peu ont démontré que cette immunotoxicité était médiée par des mécanismes de perturbations endocriniennes. Parmi ces derniers, on peut citer le DES, binding œstrogène récepteur, dont l'exposition in utero peut entraîner un faible changement immunologique, indicateur possible de problèmes potentiels de régulation du système immunitaire. Ceci dit, ces effets ont été observés à des doses pharmacologiques du DES et non à de petites doses environnementales, ce qui pose la question de la probabilité des effets de faibles doses. L'absence d'effets immunitaires du methoxychlor soutient d'ailleurs ce questionnement. Certains PCB, PCD et PCDD ont révélé pouvoir altérer divers paramètres immunitaires suite à une exposition accidentelle, professionnelle ou même environnementale chez les fœtus et nouveaux-nés. Par ailleurs, les données rapportées sur les humains pour les DES, PCB, PCD et PCDD rejoignent les études sur les animaux. Cependant, comme le mécanisme d'action sous-tendant ces effets immunitaires est inconnu, des investigations supplémentaires sont recommandées.

### 3.4. Les cancers

L'augmentation d'incidence en Europe et en Amérique du Nord de certains cancers hormono-dépendants comme les cancers du sein, de l'utérus, de la prostate et des testicules est souvent présentée comme une preuve de l'exposition de la population générale aux PE. Il est vrai que l'amélioration des techniques de diagnostic ne peut expliquer à elle seule cette augmentation d'incidence. Par ailleurs, elle s'observe au moment où l'utilisation et le relargage de substances chimiques dans l'environnement est en pleine croissance. En outre, les mécanismes d'action sous-tendant le lien entre ces cancers et les PE sont plausibles puisque des études expérimentales et humaines ont démontré que ces cancers peuvent être modulés par le milieu hormonal. Dans le modèle « multistage » de la carcinogenèse, les substances chimiques peuvent agir comme des initiateurs de tumeurs, comme des promoteurs ou les deux. Dans ce contexte, les PE avec activité œstrogénique sont généralement considérés comme des promoteurs de tumeurs.

Ce chapitre se concentre sur les données humaines qui mettent en évidence les associations possibles entre les PE trouvés dans l'environnement et le risque de certains cancers. Parmi ces cancers, le cancer du sein fait l'objet d'une fiche spécifique et n'est donc qu'effleuré ici.

#### 3.4.1. Le cancer du sein

Le cancer du sein est associé à de nombreux facteurs parmi lesquels on peut citer le patrimoine génétique, le mode de vie, l'alimentation, le statut hormonal endogène et les facteurs environnementaux. Des recherches sont impératives pour en savoir plus sur les interactions potentielles de ces facteurs, et la modulation de celles-ci par les facteurs de susceptibilité génétique individuelle.

De nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées ces dernières années pour déterminer dans quelle mesure les PE environnementaux jouaient un rôle dans l'augmentation de risque du cancer du sein. A ce jour, les résultats restent cependant peu concluants mais il faut signaler que les études publiées mesurent généralement l'exposition aux PE chez les femmes adultes. Or le moment de l'exposition est un facteur critique démontré dans d'autres contextes que ce soit chez les humains, comme l'effet des radiations et du tabagisme, ou lors d'expériences animales.



Par ailleurs, l'exposition des femmes adultes a pu avoir lieu in utero ou durant la petite enfance ou l'adolescence, dans le milieu des années 90, alors que le niveau de contamination de l'environnement par les organochlorés était particulièrement élevé. Des recherches sur le rôle clé du moment de l'exposition sont donc essentielles. En attendant, la contribution des PE dans l'incidence du cancer du sein reste un sujet controversé.

#### 3.4.2. Le cancer de l'endomètre de l'utérus.

Le cancer de l'utérus est fréquent dans les pays développés quoiqu'on ne note pas d'augmentation de son incidence.

Le tissu qui compose la couche supérieure de l'utérus est hautement sensible aux altérations hormonales. Les (anti)oestrogènes sont d'ailleurs un facteur de risque majeur reconnu du cancer de l'utérus. L'endomètre est donc une cible potentielle pour l'action des PE. Mais les données épidémiologiques sont pauvres en la matière. Les quelques études réalisées sur le lien entre ce cancer et l'exposition à des organochlorés ne sont pas concluantes. A ce jour, c'est surtout l'effet protecteur des isoflavones alimentaires (notamment contenus dans le soja) qui est démontré.

#### 3.4.3. Le cancer des testicules

Le cancer des testicules est le cancer le plus fréquent chez les hommes âgés de 25 à 34 ans. Son incidence semble augmenter dans les pays développés depuis les années 20, quoique de grandes différences d'incidence existent entre les pays. Ainsi, il est 4 fois plus fréquent au Danemark qu'en Finlande, son voisin et 3 fois plus chez les Caucasiens par rapport aux Afro-américains aux USA.

La plupart du temps, ce cancer se développe à partir des cellules germinales séminales. Une intervention précoce (prénatale ou postnatale) de facteurs de risque est suspectée, notamment parce que la cryptorchidie (voir plus haut) est une étiologie connue du cancer testiculaire. Aucune étude épidémiologique n'a fait cependant à ce jour le lien entre une exposition à des oestrogènes ou à des anti-androgènes (comme le DDE) et le cancer des testicules. Des recherches sont donc nécessaires, à la fois pour développer un modèle animal capable de tester les facteurs étiologiques de ce cancer et à la fois pour définir les autres facteurs de risque de ce cancer chez les humains (y compris alimentaires et professionnels). Enfin, comme les variations géographiques d'incidence du cancer du testicule sont parallèles aux variations d'incidence de la cryptorchidie, de l'hypospadias et de la qualité de sperme, une recherche d'étiologie commune devrait être menée.

#### 3.4.4. Le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers masculins dans les pays développés. Depuis le milieu des années 80, le taux d'incidence (ajusté pour l'âge) augmente, en grande partie suite aux améliorations de dépistage et de diagnostic.

On connaît peu de chose sur les causes du cancer de la prostate excepté qu'il est hormono-dépendant et peut être modulé par un traitement hormonal. Une consommation alimentaire élevée de soja semble associée à un risque plus faible de ce cancer. Mais le rôle de l'exposition environnementale à des PE est peu démontré. La plupart des publications présentent en effet des études menées dans le milieu professionnel et ne présentent pas d'information quant à l'exposition individuelle des hommes. Malgré tout, le rôle potentiel des contaminants chimiques de l'environnement et des PE en tant que facteur contributif de l'étiologie de l'adénocarcinome prostatique ne peut être exclu. D'autant que des données expérimentales révèlent que le développement glandulaire de la prostate et sa propension à développer un cancer peuvent être affectés par une exposition péri- ou post-natale à des oestrogènes, des phyto-oestrogènes et des androgènes.

#### 3.4.5. Le cancer de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde est rare, non mortel. Son incidence est 2 à 3 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Les pays nordiques semblent présenter les taux d'incidence de ce cancer les plus élevés. La seule cause clairement identifiée à ce jour est l'exposition aux RX et radiations ionisantes. La carence en iode est un facteur de risque de développement de lésions hyperplasiques de la thyroïde mais son rôle dans l'incidence du cancer est controversé.

La glande thyroïde joue un rôle clé dans de nombreuses fonctions endocrines, métaboliques et physiologiques. Les hormones thyroïdiennes sont particulièrement importantes dans les processus intervenant dans la croissance et le développement. Elles interviennent aussi dans le processus de carcénogenèse et peuvent affecter la formation de tumeurs, leur croissance et leurs métastases.



Or, il a été démontré que certaines substances chimiques environnementales (comme les PCB) possèdent une activité anti-thyroïdienne. Cependant, à ce jour, aucune substance n'a été identifiée comme étant carcinogénique pour la thyroïde humaine.

### 3.4.6. Conclusions

Malgré la plausibilité biologique et malgré quelques expériences animales montrant que les PE peuvent contribuer aux cancers hormono-dépendants, l'état actuel des données scientifiques ne fournit pas de preuves d'un lien causal chez les humains. Soit, comme pour le cancer testiculaire, parce que les études humaines n'ont pas (encore) exploré ce lien, soit, comme pour le cancer du sein notamment, parce que les preuves d'une association causale sont faibles. Pour autant, les informations ne sont pas non plus suffisantes pour rejeter complètement l'hypothèse que les PE comme les PCB, dieldrine ou autres peuvent jouer un rôle dans l'incidence des cancers du sein, de l'endomètre, de la prostate et des testicules. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'effet de l'exposition à des PE durant des périodes critiques du développement humain (telles la vie intra-utérine, l'adolescence, etc.) et l'occurrence de cancers hormono-dépendants survenant plus tard dans l'existence. Les registres du cancer sont à ce titre des outils d'une importance considérable en tant que fournisseurs de données sur les tendances géographiques et temporelles d'incidence.

### 3.5. Autres axes endocriniens potentiellement vulnérables aux perturbateurs endocriniens

Les effets potentiels des perturbateurs endocriniens dépassent largement les actions décrites ci-dessus puisqu'ils peuvent toucher en théorie également les hormones de croissance, l'insuline, les hormones adéno-corticales.... Cependant, force est de constater que les données disponibles à ce sujet sont rares.

Il existe par exemple des observations de laboratoires ou de la vie sauvage des animaux démontrant l'effet potentiel de certains PE tels le DDT et les PCB sur l'homéostasie des glucocorticoïdes. Ces observations ne sont pas encore corroborées par des études humaines. Or, on connaît le rôle des glucocorticoïdes sur le système immunitaire et la suppression de ce dernier.

Le rôle d'un déséquilibre hormonal au tout début de l'existence sur le développement d'une pathologie plus tard à l'âge adulte est un nouveau domaine de recherche. Il prend tout son sens dans le débat concernant les PE. Ainsi, l'impact possible d'une concentration élevée de glucocorticoïdes chez le fœtus dans l'apparition d'un diabète plus tard dans la vie a déjà été évoqué et mérite clairement des investigations supplémentaires.

## 4. Etiologie : Liste des substances incriminées

On distingue des perturbateurs endocriniens naturels et des synthétiques :

Parmi les composés naturels, on peut citer les phyto-oestrogènes contenues dans certaines plantes comme les isoflavonoïdes du houblon, du soya...) et les myco-oestrogènes comme la zéaralénone. Les oestrogènes naturels ne s'accumulent pas dans l'organisme comme cela peut survenir avec certaines substances chimiques.

Parmi les composés synthétiques, on trouve des :

- médicaments : stéroïdes synthétiques, tels ceux utilisés dans les pilules contraceptives ou tel le diéthylstilbestrol (DES) utilisé au début de la seconde moitié du vingtième siècle chez les femmes enceintes pour lutter contre le risque de fausse-couches;
- pesticides : organochlorés (DDT, HCH, PCDD, PCB, méthylchlorides) ou organo-azotés (triazines, triazoles, imidazoles) ;
- plastifiants : alkylphénols, nonylphénol, bisphenol A, phtalates (di-2-hexyléthyl, di-n-butyl);
- dioxines et dérivés :
- benzo(a)pyrène et autres HAP :
- détergents : alkylphénols, nonylphénols, nonylphénol polyéthoxylés, octylphenols ;
- métaux lourds : plomb, mercure, cadmium, cobalt, chrome (9)



- composés organométalliques : sels de tributyl étain (TBT) ;
- cosmétiques : parabens, benzophenone 2
- agents ignifuges bromés : polybromodiphényléthers ou diphényléthers polybromés dits « PBDE » (Utilisés pour ignifuger des matériaux aussi divers que plastiques de téléviseurs, ordinateurs, composants électroniques, matériel électrique et d'éclairage, tapis, matériel de couchage, vêtements, composants automobiles, coussins en mousse et autres textiles, ils ont une structure chimique très similaire aux polychlorobiphényles (PCB), et ont les mêmes effets neurotoxiques, L'usage de certains PBDE a été interdit dans l'UE en 2006).

Le bisphénol A a défrayé la chronique récemment. On en trouve dans certains polymères (dont les plastiques de certains biberons ou les emballages plastiques d'aliments), dans des boîtes métalliques, dans les matériaux dentaires voire dans l'eau, (wiki). Administré in utero chez certaines rates en gestation, il entraîne des dysfonctionnements du système endocrinien de la descendance (changement dans le développement des glandes mammaires, puberté précoce, diminution de la production quotidienne de sperme, modification du poids et du développement de la prostate, comportements agressifs...) et cela à de très faibles doses. Il serait en fait un modulateur sélectif des récepteurs endocriniens, ce qui en ferait un perturbateur endocrinien particulier (8).

Le bisphénol A est soupçonné d'augmenter les risques de puberté précoce chez les femmes, de cancer de la prostate ou du sein et les anomalies de reproduction humaine. Le rapport d'évaluation des risques publié par l'Union Européenne en 2003 (14) et actualisé en 2008 (15) conclut que les produits qui contiennent du bisphénol A comme les plastiques polycarbonés et les résines epoxy ne posent pas de problème pour la santé des consommateurs et pour l'environnement si utilisés dans les conditions prévues. Toutefois, plusieurs pays ont décidé de recommander de ne plus utiliser de biberons contenant du bisphénol A. La Belgique a fait de même en novembre 2010 sur base de l'avis du Conseil Supérieur de la Santé recommandant demandant de limiter l'exposition des jeunes enfants (16). Le ministre de la santé a décidé d'appliquer le principe de précaution en attendant un avis plus approfondi de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments et malgré l'avis rassurant rendu par le groupe d'expert réuni par la FAO et l'OMS en novembre 2010 (17). Les experts ont identifié quelques points d'incertitude et émis des recommandations pour de nouvelles études complémentaires. L'Union européenne a décidé d'interdire à partir de mars 2011 la production puis la commercialisation en Europe de biberons contenant du bisphénol A. Les États membres sont parvenus à un accord sur une proposition de la Commission européenne interdisant ce composé chimique controversé dans les biberons.

## 5. Conclusion

L'impact des perturbateurs endocriniens sur la santé pose beaucoup de questions. La plausibilité biologique de leur action est forte et il existe des preuves que les êtres humains sont vulnérables à ces substances à de hautes doses. Mais les effets à de faible dose et à long terme sont moins clairs. Des méthodes scientifiques adaptées sont nécessaires pour tenir compte de l'impact de l'aspect multicausal des problèmes endocriniens, de l'effet de mélange de substances, de l'impact du moment de l'exposition (en particulier *in utero*) ou encore de la dynamique du système endocrinien (18). La mesure de l'exposition réelle aux perturbateurs endocriniens, la mesure de leurs métabolites, des échantillons de taille suffisante, la prise en compte des différences de vulnérabilité des individus en fonction de l'âge, du sexe, du patrimoine génétique, du mode de vie et la compréhension du mécanisme d'action des PE sont autant de défis à relever dans les études futures (5). L'UE a par ailleurs mis en place une « Stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens » pour « aborder, d'urgence, le problème des perturbateurs endocriniens nocifs à la santé et à l'environnement (19). Gageons que les années à venir nous apporterons de nouvelles informations sur ce vaste et complexe domaine de recherche.

## Sources

1. COMITÉ DE LA PRÉVENTION ET DE LA PRÉCAUTION. «Les perturbateurs endocriniens : quels risques ?» Paris, 19 décembre 2003. Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable.
2. EUROPEAN COMMISSION. « Endocrin Disrupter Research ». [http://ec.europa.eu/research/endocrine/background\\_health\\_en.html](http://ec.europa.eu/research/endocrine/background_health_en.html)



3. AFSSET. PATHOLOGIES, 2006. «Perturbateurs du système endocrinien». Fiche santé environnement. Redacteur : Pauline Brosselin.
4. WHO. «International Programme on Chemical Safety». Global Assessment of the State-of-the-science of Endocrine disruptors. An assessment prepared by an expert group on behalf of the World Health Organization, the International Labour Organisation, and the United Nations Environment Programme. Edited by: Terri Damstra, Sue Barlow, Aake Bergman, Robert Kavlock, Glen Van Der Kraak. WHO/ 2002 Chapter 3: Endocrinology and Endocrine Toxicology.
5. CASERTA D., MARANGHI L., MANTOVANI A., MARCI R., MARANGHI F., MOSCARINI M., 2008. «Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology». Human Reproduction Update, 14(1):59-72.
6. KORTENKAMP A., 2007. «Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals». Environmental Health Perspectives, 115(1):98-105.
7. WHO. International Programme on Chemical Safety. «Global Assessment of the State-of-the-science of Endocrine disruptors». An assessment prepared by an expert group on behalf of the World Health Organization, the International Labour Organisation, and the United Nations Environment Programme. Edited by: Terri Damstra, Sue Barlow, Aake Bergman, Robert Kavlock, Glen Van Der Kraak. WHO/ 2002 Chapter 5: Human Health.
8. HEINDEL J.J., 2004. «Endocrine disruptors and human health». WHO/IPCS/EDE/01/04, 19-22.
9. SIKKA S.C., WANG R., 2008. «Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis». Asian J. Androl., 10(1):134-145.
10. LANDRIGAN P., GARG A., DROLLER D.B.J., 2003. «Assessin the effects of endocrine disruptors in the National Children's Study». E.H.P., 111(13):1678-81.
11. WANG M.H., BASKIN L., 2008. «Endocrine disruptors, Genital development and Hypospadias». Journal of Andrology, 29(5):499-505.
12. BIRNBAUM L.S., FENTON S.E., 2003. «Cancer and devolpmental exposure to endocrine disruptors». E.H.P., 111(4):389-394.
13. CHRISTIANSEN S., SCHOLZE M., AXELSTAD M., BOBERG J., KORTENKAMP A., HASS U., 2008. «Combined exposure to anti-androgens causes markedly increased frequencies of hypospadias in the rat». Int. J. Androl., 31(2):241-248.
14. «EUR 20843 EN European Union Risk Assessment Report: 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol-A)», Volume 37, Editors: S.J. Munn, R. Allanou, K. Aschberger, F. Berthault, J. de Bruijn, C. Musset, S. O'Connor, S. Pakalin, G. Pellegrini, S. Scheer, S. Vegro. European Communities, Environment and quality of life series, 2003.
15. «European Union Risk Assessment Report, 4,4'-ISOPROPYLIDENEDIPHENOL (BISPHENOL-A)» CAS No: 80-05-7, EINECS No: 201-245-8, Risk Assessment. European Communities, 2008. [http://ecb.jrc.it/documents/Existing-chemicals/RISK\\_ASSESSMENT/ADDENDUM/bisphenola\\_add\\_325.pdf](http://ecb.jrc.it/documents/Existing-chemicals/RISK_ASSESSMENT/ADDENDUM/bisphenola_add_325.pdf)
16. AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8697 Bisphénol A, 3 novembre 2010. <http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19065238.pdf>
17. «Joint FAO/WHO Expert Meeting to Review Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A ». Summary Report 1-5 novembre 2010 ,Ottawa, Canada. [http://www.who.int/foodsafety/chem/chemicals/BPA\\_Summary2010.pdf](http://www.who.int/foodsafety/chem/chemicals/BPA_Summary2010.pdf)
18. GEE D., 2006. «Late lessons from early warnings: towards realism and precaution with endocrine-disrupting substances». Environmental Health Perspectives, 114(1):152-160.
19. [http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/sec\\_2004\\_1372\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/sec_2004_1372_en.pdf)



## **Auteur(s) de la fiche**

BOULAND Catherine, JONCKHEER Pascale

Relecture

BURRION Jean-Benoît, VANDENBROUCKE Anne

Date de relecture la plus récente : décembre 2010