



Situation du savoir scientifique

Les Perturbateurs Endocriniens 2012

Résumé à l'intention des
décideurs

Editado por
Åke Bergman
Jerrold J. Heindel
Susan Jobling
Karen A. Kidd
R. Thomas Zoeller

IOMC

INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS

A cooperative agreement among FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO, World Bank and OECI

La présente publication a été traduite de la version en Anglais du Résumé à l'intention des décideurs « Summary for Decision-Makers Report » (Numéro de série PNUE : DTI/1554/GE), lequel est basé sur le rapport intégral intitulé « State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012 », qui a été élaborée dans le cadre de l'IOMC. Son contenu ne correspond pas nécessairement aux points de vue exprimés au titre des politiques déclarées des organisations membres de l'IOMC prises individuellement.

Le Programme inter-organisations pour une gestion rationnelle des produits chimiques (IOMC) a été établi en 1995 sur la base des recommandations formulées par la Conférence des Nations unies de 1992 sur l'Environnement et le développement, et vise à renforcer la coopération et la coordination au niveau international dans le domaine de la sécurité chimique. Les organisations qui la composent sont la FAO, l'OIT, le PNUD, le PNUE, l'ONUDI, l'UNITAR, l'OMS, la Banque mondiale et l'OCDE. L'IOMC vise à promouvoir la coordination des politiques et des activités entreprises par ses organisations membres à titre individuel ou collectif, dans le but de réaliser la gestion rationnelle des substances chimiques afin de préserver la santé humaine et l'environnement.

Données de catalogage avant publication, Bibliothèque de l'OMS

Situation du savoir scientifique relatif aux perturbateurs endocriniens 2012/par Åke Bergman, Jerrold J. Heindel, Susan Jobling, Karen A. Kidd et R. Thomas Zoeller

1. Perturbateurs endocriniens. 2. Exposition de l'environnement. 3. Animaux, Faune. 4. Système endocrinien. 5. Inhibiteurs d'hormone I. Bergman, Åke. II. Heindel, Jerrold J. III. Jobling, Susan. IV. Kidd, Karen. V. Zoeller, R. Thomas. VI. Organisation mondiale de la santé. VII. Programme des Nations unies pour l'environnement.

VIII. I Programme inter-organisations pour une gestion rationnelle des substances chimiques.

© Programme des Nations unies pour l'environnement et Organisation mondiale de la santé, 2013

Le présent rapport de synthèse (Numéro de série PNUE : DTI/1554/GE) est basé sur le rapport intégral intitulé « State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012 » ISBN: 978-92-807-3274-0 (PNUE) et 978 92 4 150503 1 (OMS) (Classement NLM: WK 102).

Tous droits réservés.

La présente publication peut être obtenue auprès du Programme des Nations unies pour l'environnement (PNUE) (adresse de courriel : unep.tie@unep.org) ou des Éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la santé, 20 Avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse (tél. : (41) 22 791 3264 ; télécopie : (41) 22 791 4857 ; adresse de courriel : bookorders@who.int). Les demandes d'autorisation de reproduction ou de traduction de la présente publication, que ce soit à des fins de distribution commerciale ou non commerciale, doivent être adressées au PNUE (adresse de courriel : unep.tie@unep.org) ou aux Éditions de l'OMS à l'adresse ci-dessus (télécopie : (41) 22 791 4806 ; adresse de courriel : permissions@who.int).

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du PNUE et de l'OMS aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou de leurs limites. Les lignes discontinues figurant sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas faire l'objet d'un accord définitif.

La mention d'entreprises et de produits commerciaux ne signifie pas que ces entreprises et ces produits sont agréés ou recommandés par le PNUE ou l'OMS, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé. Le PNUE et l'OMS ont pris toutes les dispositions nécessaires pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le document publié est diffusé sans aucune garantie expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit document incombe au lecteur. Le PNUE ou l'OMS ne sauraient, en aucun cas, être tenus responsables des préjudices subis du fait de son utilisation.

Le présent document n'est pas une publication officielle du Programme des Nations unies pour le développement ou de l'Organisation mondiale de la santé. Les opinions qui y sont exprimées sont les opinions collectives des experts internationaux membres du groupe de travail et ne reflètent pas nécessairement les points de vue des organisations.

Le PNUE s'efforce de promouvoir des pratiques respectueuses de l'environnement dans le monde entier comme dans ses propres activités. La présente revue est imprimée sur du papier recyclé à 100 %, avec des encres d'origine végétale et d'autres procédés respectueux de l'environnement. Notre politique en matière de distribution vise à réduire l'empreinte carbone du PNUE

Situation du savoir scientifique
relatif aux

Perturbateurs endocriniens 2012

Résumé à l'intention des décideurs

Évaluation de la situation de la science des perturbateurs endocriniens élaborés par un groupe d'experts pour le compte de du programme des Nations unies pour l'environnement et de l'organisation mondiale de la santé

Rédaction :

Åke Bergman

Jerrold J. Heindel

Susan Jobling

Karen A. Kidd

R. Thomas Zoeller



1972-2012:
Serving People
and the Planet

Sommaire

Préface	v
1. Introduction	1
2. Principales préoccupations	2
3. Systèmes endocriniens et perturbation endocrinienne	4
4. Perturbateurs endocriniens et santé humaine	7
5. Pourquoi devrions-nous nous inquiéter? Tendances de la maladie -Droits	8
6. Perturbateurs endocriniens et santé de la faune	10
7. Pourquoi devons-nous être préoccupés ? Effets démographiques chez la faune	11
8. Périodes favorables à l'action des perturbateurs endocriniens : fenêtres d'exposition	12
9. Perturbateurs endocriniens : présence et expositions	14
10. La partie visible de l'iceberg	18
11. Essais sur les PE	19
12. Les enseignements du passé	20
13. Principaux résultats et avancées en matière de savoir depuis 2002	22
14. Considérations finales	27
15. Références	29

Préface

À l'instar du document intégral intitulé *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals, 2012*, le présent *Résumé à l'intention des décideurs* présente d'importantes informations et préoccupations relatives aux perturbateurs endocriniens, qui sont destinées aux décideurs dans le cadre de la collaboration continue entre l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Programme des Nations unies pour l'environnement (PNUE) visant à prendre en charge les préoccupations relatives aux effets néfastes potentiels des substances chimiques sur les êtres humains et la faune. Les principaux messages contenus dans les trois chapitres du document intégral y sont également présentés.

Nous vivons dans un monde où les substances chimiques fabriquées par l'homme sont devenues parties intégrantes de la vie de tous les jours. Il est clair que ces polluants chimiques peuvent avoir des effets néfastes sur le système endocrinien (hormonal) et certains de ces perturbateurs endocriniens peuvent également influencer sur le processus de développement des êtres humains et des espèces fauniques. Suite aux recommandations faites en 1997 par le Forum intergouvernemental sur la sécurité chimique et les dirigeants de l'environnement des pays du G8 à propos de la question des substances chimiques perturbateurs endocriniens (PE), l'OMS, à travers le Programme international sur la sécurité chimique (IPCS), un programme conjoint de l'OMS, du PNUE et de l'Organisation internationale du travail (OIT), a élaboré en 2002 un rapport intitulé *Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors*.

L'Approche stratégique à la gestion internationale des produits chimiques (SAICM) a été établie en février 2006 par la Conférence internationale sur la gestion des produits chimiques (ICCM) dans l'objectif global de réaliser la gestion rationnelle des substances chimiques tout au long de leur cycle de vie afin qu'à l'horizon 2020, celles-ci soient utilisées et produites de façon à minimiser leurs effets néfastes considérables sur la santé humaine et l'environnement.

La SAICM reconnaît que les mesures de réduction des risques doivent être améliorées afin de prévenir les effets néfastes des substances chimiques sur la santé des enfants, des femmes enceintes, des populations en état de fécondité, des personnes âgées, des pauvres, des ouvriers et autres groupes vulnérables et environnements sensibles.

Le document affirme que la réduction au minimum des expositions aux substances chimiques avant la conception et ce jusqu'à l'adolescence en passant par la gestation, la petite enfance et l'enfance constitue une des mesures de sauvegarde de la santé des femmes et des enfants.

La SAICM précise également que parmi les groupes de substances chimiques pouvant bénéficier de la priorité dans l'évaluation et des études y afférentes, par exemple pour l'élaboration et l'utilisation d'alternatives sûres et efficaces, figurent les substances ayant des effets néfastes, entre autres, sur les systèmes reproductif, endocrinien, immunitaire ou nerveux. Une résolution portant inclusion des PE dans la liste des ques-

tions émergentes au titre de la SAICM a été adoptée en septembre 2012 par l'ICCM en sa troisième session.

Les PE représentent un défi majeur, puisque leurs effets dépendent à la fois du niveau et des paramètres temporels de l'exposition, qui sont particulièrement essentiels lorsque l'exposition survient pendant le développement. Ces substances ont des applications diverses, par exemple les pesticides, les substances ignifugées, les additifs plastiques et les cosmétiques, qui peuvent occasionner la présence de résidus ou de contaminants dans les aliments et autres produits. Par conséquent, les PE peuvent être rejetés par les produits qui les contiennent.

La protection des populations les plus vulnérables des menaces environnementales constitue un important volet des Objectifs du millénaire pour le développement. Au gré des augmentations des défis de la réalisation de ces objectifs, dont s'accompagne le travail en cours dans les pays en développement visant à enrayer les menaces environnementales tout en combattant la pauvreté, la malnutrition et les maladies infectieuses, il est nécessaire d'empêcher les problèmes émergents de devenir des menaces d'ordre environnemental. Les perturbations endocriniennes constituent un défi qu'on doit continuer de relever de façons qui prennent en charge les avancées réalisées dans notre savoir.

Le PNUE et l'OMS, en collaboration avec un groupe de travail constitué d'experts internationaux, vont plus loin en élaborant ces documents sur les perturbateurs endocriniens, dont des informations scientifiques relatives à leurs impacts sur la santé humaine et faunique ainsi qu'aux principales préoccupations des décideurs et autres parties prenantes. La protection des générations humaines et fauniques futures repose sur des environnements sûrs.

De la fin de l'année 2010 au milieu de 2012, ce groupe de travail a élaboré, révisé et contribué à plusieurs parties du document intégral pendant des rencontres distinctes, ainsi que par le biais de téléconférences. Le professeur Åke Bergman a dirigé le groupe et animé l'élaboration du présent résumé avec les rédacteurs, en coordination avec le groupe de travail, le PNUE et l'OMS.

Faisaient partie du groupe de travail ayant élaboré ces documents les experts scientifiques suivants :

- Georg Becher, Institut norvégien de santé publique, Norvège ;
- Åke Bergman, Université de Stockholm, Suède (Responsable du groupe) ;
- Poul Bjerregaard, Université du Sud du Danemark ;
- Riana Bornman, Centre hospitalier universitaire de Pretoria, Afrique du Sud ;
- Ingvar Brandt, Université d'Uppsala, Suède ;
- Jerrold J. Heindel, Institut national des sciences de santé environnementale, États-Unis ;

- Taisen Iguchi, Instituts nationaux de sciences naturelles, Okazaki, Japon ;
- Susan Jobling, Université de Brunel, Angleterre ;
- Karen A. Kidd, Université du Nouveau-Brunswick, Canada ;
- Andreas Kortenkamp, Universités de Londres et de Brunel, Angleterre ;
- Derek C.G. Muir, Environment Canada, Canada ;
- Roseline Ochieng, Centre hospitalier universitaire Aga Khan, Kenya ;
- Niels Erik Skakkebaek, Université de Copenhague, Danemark ;
- Jorma Toppari, Université de Turku, Finlande ;
- Tracey J. Woodruff, Université de Californie à San Francisco, États-Unis ;
- R. Thomas Zoeller, Université du Massachusetts, États-Unis

Secrétariat PNUE/OMS pour ce projet :

- Marie-Noel Bruné Drisse, Département de la santé publique et de l'environnement, Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse ;
- Carlos Dora, Département de la santé publique et de l'environnement, Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse ;
- Ruth A. Etzel, Département de la santé publique et de l'environnement, Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse ;
- Agneta Sundén Byléhn, Division de la technologie, de l'industrie, de l'économie, Bureau des produits chimiques, programme des Nations unies pour l'environnement, Genève, Suisse ;
- Simona Surdu, Département de la santé publique et de l'environnement, Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse ;

Susan Jobling a apporté son concours à la rédaction et Ioannis Athanassiadis, Åke Bergman et Hans von Stedingk ont assuré le traitement des références. Kathy Prout (OMS) et Marla Sheffer ont apporté une assistance supplémentaire à la rédaction. John Bellamy a aidé à la conception des dessins, des chiffres et de la mise en forme des documents. Nida Besbelli, consultant au secrétariat du PNUD, a assuré l'appui organisationnel et aidé à la finalisation des références, des tableaux, de la liste des abréviations et des espèces.

La liste des produits chimiques, y compris les abréviations/non communs et les numéros d'entrée de registre du Chemicals Abstract Service ont été fournis par Derek C.G. Muir et Åke Bergman. La liste des espèces traitées dans le présent résumé et les documents intégraux ont été élaborés par Nida Besbelli, Åke Bergman, Poul Bjerregaard et Susan Jobling. D'autres contributions et examens ont été assurés par Heli Bathija (OMS), Timothy J. Kasten (UNEP), Desiree Montecillo Narvaez (PNUD), Maria Neira (OMS) et Sheryl Vanderpoel (OMS).

Les membres du groupe de travail, les experts scientifiques et ceux qui ont contribué à la rédaction ont travaillé en qualité de scientifique individuel et pas en tant que représentant d'aucune organisation, d'aucun gouvernement ni d'aucune industrie. Les personnes ayant pris part à l'élaboration de ces documents ont travaillé en leur qualité personnelle et ont été invitées à signer une déclaration d'intérêt informant le responsable de l'éventualité d'un conflit d'intérêts perçu dans leur travail. Cette procédure a été suivie et aucun conflit d'intérêt n'a été répertorié.

L'élaboration et la publication de ces documents a été soutenue par les fonds fournis aux PNUD par le Gouvernement de la Norvège, le ministère suisse de l'Environnement, le Conseil suédois de recherche (FORMAS) et l'Agence suédoise de protection de l'environnement.

Un appui supplémentaire a été apporté à l'OMS par l'Institut national des sciences de santé environnementale des États-Unis (NIEHS) par le biais de l'Accord de coopération n° 1 U01 ES02617. Le contenu de ces documents relève de la responsabilité exclusive des personnes qui y ont contribué et ne représente pas nécessairement les points de vue officiels du NIEHS.

1. Introduction

Le présent document résume les informations et les principales préoccupations des décideurs à propos des substances chimiques perturbateurs endocriniens (PE), tirées du rapport intégral intitulé *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals—2012*. Il entre dans le cadre de la collaboration continue entre le Programme des Nations unies pour l'environnement (PNUE) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) visant à prendre en charge les préoccupations relatives aux effets néfastes potentiels des produits chimiques d'origine anthropique.

Nous vivons dans un monde où les substances chimiques fabriquées par l'homme sont devenues parties intégrantes de la vie de tous les jours. Certains de ces substances chimiques peuvent avoir des effets néfastes sur le système endocrinien (hormonal) et influencer sur le processus de développement des êtres humains et des espèces fauniques. Suite aux recommandations faites en 1997 par le Forum intergouvernemental sur la sécurité chimique et les dirigeants de l'environnement des pays du G8 à propos de la question des substances chimiques perturbateurs endocriniens (PE), l'OMS, à travers le Programme international sur la sécurité chimique (IPCS), un programme conjoint de l'OMS, du PNUD et de l'Organisation internationale du travail (OIT), a élaboré en 2002 un rapport intitulé *Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors* (figure 1) (IPCS, 2002).

Selon les conclusions générales de ce travail

malgré la clarté du fait que certains produits chimiques contenus dans l'environnement puissent influencer sur les processus hormonaux, les preuves attestant des effets néfastes que peut avoir l'exposition aux produits chimiques à action endocrinienne sur la santé humaine demeurent faibles. Toutefois, il existe suffisamment d'éléments probants pour attester de l'existence d'effets néfastes qui se sont produits par l'intermédiaire de ces perturbateurs. Par ailleurs, ces conclusions sont étayées par des études en laboratoire.

En outre, le document de l'IPCS (2002) conclut sur la nécessité de prendre de vastes initiatives de recherche internationale et collaborative, et présente une liste des besoins en matière de recherche.

Depuis 2002, des travaux scientifiques intensifs ont permis d'améliorer notre connaissance des impacts des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine et faunique. Des examens et rapports scientifiques récemment publiés par l'Endocrine Society (Diamanti-Kandarakis et al., 2009), la Commission européenne (Kortenkamp et al., 2011) et l'Agence européenne pour l'environnement (2012) illustrent l'intérêt scientifique et la complexité de cette question. Selon les conclusions de ces documents, il émerge des éléments probants attestant des effets néfastes provoqués par l'exposition aux perturbateurs endocriniens sur la reproduction

(infécondité, cancers, malformations), et de plus en plus de preuves des effets de ces substances chimiques sur la fonction thyroïdienne, les fonctions cérébrales, l'obésité et le métabolisme, ainsi que l'insuline et l'homéostasie glucidique.

L'Endocrine Society a appelé à des actions opportunes pour prévenir les préjudices causés par ces substances (Diamanti-Kandarakis et al., 2009), et la Société européenne d'endocrinologie pédiatrique ainsi que la Pediatric Endocrine Society basée aux États-Unis sont arrivées à une déclaration conceptuelle appelant à une action vigoureuse contre les perturbateurs endocriniens et leurs effets (Skakkebaek et al., 2011).

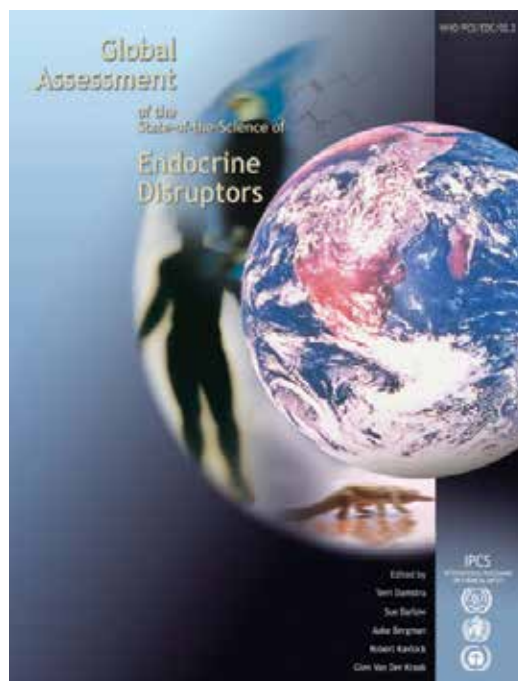
En 2012, le PNUE et l'OMS, en collaboration avec des experts internationaux, sont allés plus loin, en soutenant l'élaboration d'un document intégral sur les perturbateurs endocriniens, contenant des informations scientifiques relatives à leurs impacts sur la santé humaine et faunique, les évolutions scientifiques survenues dans la dernière décennie ayant suivi la publication du rapport de l'IPCS (2002) ainsi que les principales préoccupations. Cette collaboration implique également l'élaboration du présent rapport condensé, destiné aux décideurs et autres parties prenantes concernés par la santé humaine et faunique future. Les principaux messages et préoccupations contenues dans les trois chapitres du document intégral sont également présentés dans le présent résumé.

Le document intégral présente une évaluation de la force des éléments probants étayant l'hypothèse selon laquelle les produits chimiques à activité endocrinienne constituent le facteur causal de la manifestation de certains états spécifiques.

Le rapport intitulé *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals—2012* commence par une explication de la nature des perturbations endocriniennes, puis passe en revue notre connaissance actuelle de leurs effets sur les êtres humains et la faune.

Le document se termine par un examen des sources de perturbateurs endocriniens et des expositions à ces substances. Le présent *Résumé à l'intention des décideurs* fait référence à des informations détaillées, notamment des renvois au rapport intégral (PNUE/OMS, 2012).

Figure 1. Le rapport sur l'évaluation de la situation de la science des perturbateurs endocriniens tels qu'il a été publié en 2002 par l'IPCS.



2. Principales préoccupations

- La santé humaine et faunique dépend de la capacité de se reproduire et de se développer normalement, ce qui est impossible sans une bonne santé du système endocrinien.
- Trois séries d'éléments probants suscitent des préoccupations relatives aux perturbateurs endocriniens :
 - l'importante incidence et les tendances croissantes de nombreux troubles liés aux fonctions endocrines chez les humains ;
 - des constats d'effets liés aux fonctions endocrines chez les espèces fauniques ;
 - l'identification, par des études en laboratoire, de substances chimiques à propriété de perturbation endocrinienne associées à des résultats pathologiques.
- De nombreux troubles et pathologies liés aux fonctions endocrines en augmentation
 - D'importantes proportions (jusqu'à 40 %) de jeunes hommes dans certains pays souffrent de faiblesses de la qualité du sperme, ce qui réduit leur capacité à procréer.
 - L'incidence des malformations génitales, par exemple la rétention des testicules (cryptorchidisme), ainsi que les malformations péniennes (hydropadias) chez les nourrissons de sexe masculin à augmenté dans le temps ou stagné à des taux défavorablement élevés.
 - L'incidence des issues indésirables de grossesse, par exemple la prématurité et la faiblesse du poids à la naissance, se sont accrues dans nombre de pays.
 - Les troubles neurocomportementaux liés à la perturbation de la fonction thyroïdienne touchent une importante proportion d'enfants dans certains pays et se sont accrues ces dernières décennies.
 - Les taux de cancer lié aux fonctions endocrines (cancer du sein, de l'endomètre, de l'ovaire, de la prostate, du testicule et de la thyroïde) dans le monde ont connu une augmentation soutenue ces 40 à 50 dernières années.
 - Il existe une tendance au début précoce du développement mammaire chez les jeunes filles de tous les pays objet de l'étude. Cette situation est un facteur de risque de cancer du sein.
 - La prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 a connu une augmentation fulgurante dans le monde entier ces 40 dernières années. L'OMS estime à 1,5 milliards le nombre d'adultes dans le monde souffrant de surpoids et d'obésité, et l'augmentation du diabète de type 2 de 153 à 347 millions entre 1980 et 2008.
- Quelque 800 substances chimiques sont connues pour être capables d'influer sur les récepteurs hormonaux, la synthèse hormonale ou la conversion hormonale ou soupçonnés de l'être. Toutefois, une infime partie ont fait l'objet d'investigations dans le cadre d'essais permettant d'identifier les effets visibles sur les fonctions endocrines chez des organismes intacts.
 - La grande majorité des substances chimiques en usage commercial n'ont pas du tout fait l'objet d'essais.
 - Le manque de données crée des incertitudes considérables quant à la véritable étendue des risques que posent les produits chimiques à potentiel de perturbation endocrinienne.
- Les espèces humaine et fauniques du monde entier sont exposées aux PE.
 - De nombreux PE connues et potentielles sont transportées aux quatre coins du monde à travers les processus naturels ainsi que par le commerce, ce qui entraîne une exposition d'envergure mondiale.
 - Contrairement à la situation d'il y a 10 ans, nous savons à présent que les êtres humains et la faune sont exposés à beaucoup plus de perturbateurs endocriniens qu'aux polluants organiques persistants (POP) simples.
 - Les concentrations de certains POP plus récents chez les humains et la faune sont encore en augmentation, mais il faut également déplorer l'exposition à certaines substances chimiques moins persistantes et moins bio-accumulatives mais omniprésentes.
 - Outre les aliments et l'eau potable, de nouvelles sources d'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens connus et potentiels ont été identifiées.
 - Les niveaux d'exposition chez les enfants peuvent être largement supérieurs à ceux des adultes, par exemple, par l'activité « tout vers la bouche » et leur vitesse métabolique plus élevée.
- La vitesse d'accroissement de l'incidence des pathologies au cours des dernières décennies écarte l'hypothèse selon laquelle les facteurs génétiques constitueraient la seule explication plausible. Les facteurs environnementaux et autres facteurs non génétiques, notamment la nutrition, l'âge de la mère, les maladies virales et les expositions aux substances chimiques entrent également en jeu, mais sont plus difficiles à identifier. Toutefois, malgré ces difficultés, certaines associations sont évidentes :
 - La rétention des testicules chez les jeunes garçons est liée à l'exposition au diéthylstilbestrol et aux diphenyléthers polibromés (PBDE) ainsi qu'à l'exposition professionnelle aux pesticides pendant la grossesse. De récents éléments probants indiquent des liens entre cette pathologie et l'antalgique paracétamol. Toutefois, il existe peu d'éléments probants attestant de l'association entre les biphenyles polychlorés (PCB), le dichloro-dichlorophényl-éthylène (DDE) ou le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et la cryptorchidie.
 - Les niveaux d'exposition élevée aux dioxines polychlorés et à certains PCB (chez les femmes en carence d'enzymes détoxifiantes) constituent des facteurs de risque de cancer du sein. Quoique l'exposition aux estrogènes naturels et synthétiques soit associée au cancer du sein, il n'existe pas de preuves similaires disponibles pour faire le lien entre les substances chimiques œstrogéniques répandues dans l'environnement et cette pathologie.
 - Les risques de cancer de la prostate sont liés aux expositions professionnelles aux pesticides (de nature non identifiée), à certains PCB et à l'arsenic. Certaines études épidémiologiques, mais pas toutes, ont fait le lien entre exposition au cadmium et cancer de la prostate. Toutefois, ces associations sont faibles.
 - La neurotoxicité au stade du développement avec des effets négatifs sur le développement cérébral est liée au PCB. En outre, les cas de trouble d'hyperactivité avec

déficit de l'attention (THDA) sont extrêmement répandus chez les populations à exposition élevée aux pesticides organophosphorés. Toutefois, les autres produits chimiques n'ont pas fait l'objet d'études.

- Un risque excessif de cancer de la thyroïde a été observé chez les applicateurs de pesticides et leurs épouses, même si la nature des pesticides utilisés n'a pas été définie.
- **Il existe d'importantes insuffisances en matière de connaissance des associations entre exposition aux perturbateurs endocriniens et d'autres maladies endocrines :**
 - Il existe peu de preuves épidémiologiques pour faire le lien entre exposition aux perturbateurs endocriniens et issue négative de grossesse, développement mammaire précoce, obésité ou diabète.
 - Il n'existe pas d'informations relatives aux associations entre exposition aux perturbateurs endocriniens et cancer de l'endométrie ou de l'ovaire.
 - Les niveaux d'exposition accidentelle aux PCB pendant le développement foetal ou aux dioxines au stade de l'enfance augmentent les risques de réduction de la qualité du sperme à l'âge adulte. Toutefois, à l'exception de ces études, il n'existe aucune série de données contenant des informations sur l'exposition du fœtus aux perturbateurs endocriniens et la qualité du sperme chez l'adulte.
 - Il n'existe aucune étude explorant le lien potentiel entre exposition du fœtus aux perturbateurs endocriniens et risque de cancer du testicule 20 à 40 ans plus tard.
- De nombreuses études en laboratoire soutiennent l'idée selon laquelle les expositions aux substances chimiques contribuent aux troubles des fonctions endocrines chez les êtres humains et la faune. Les périodes cruciales du développement, par exemple le développement foetal et la puberté, constituent la fenêtre d'exposition aux perturbateurs endocriniens la plus sensible.
 - Les expositions pendant le stade du développement entraînent des changements qui, quoique non visibles sous forme de malformations à la naissance, peuvent entraîner des changements permanents qui augmentent l'incidence des maladies tout au long de la vie.
 - Ces idées issues de la recherche relative aux perturbateurs endocriniens chez les animaux ont un impact sur la pratique actuelle des essais et du dépistage toxicologiques. En lieu et place d'une étude exclusive des effets des expositions en âge adulte, l'effet des expositions pendant les fenêtres du développement foetal, de la vie périnatale, de l'enfance et de la puberté, nécessitent un examen minutieux.
- **Dans le monde entier, les causes environnementales sous-jacentes des maladies et troubles endocrines n'ont pas bénéficié d'une prise en charge appropriée.**
 - Les systèmes de santé ne disposent pas de mécanisme visant à prendre en charge la contribution des risques environnementaux aux troubles endocriniens. Les avantages de l'adoption de mesures de prévention primaire visant à faire face à ces maladies et troubles demeurent très peu réalisés.
- **Les espèces fauniques ont été touchées par la perturbation endocrinienne, avec des impacts négatifs sur leur croissance**

et leur reproduction. Ces effets sont très répandus et ont été principalement dus aux POP. Toutefois, l'interdiction de ces substances chimiques a permis de réduire l'exposition et entraîné la reconstitution de certaines espèces.

- Par conséquent, il est tout à fait plausible d'affirmer que les perturbateurs endocriniens supplémentaires, qui n'ont cessé d'augmenter dans l'environnement et n'ont fait l'objet de préoccupation que récemment, contribuent à la réduction actuelle des espèces fauniques. Les espèces également confrontées aux effets néfastes d'autres facteurs de stress environnemental sont particulièrement vulnérables aux expositions aux perturbateurs endocriniens.
- Les méthodes d'essai convenues et validées sur le plan international, visant à identifier les perturbateurs endocriniens, ne prennent en charge qu'une série limitée de leurs effets à perturbation endocrinienne, ce qui renforce la probabilité de la non prise en compte de certains effets néfastes de ces substances sur les êtres humains et la faune.
 - Pour de nombreux effets à perturbation endocrinienne, il n'existe pas de méthode convenue et validée, même si des outils scientifiques et méthodes de laboratoire sont disponibles.
 - Pour une large série d'effets néfastes de ces substances sur la santé humaine, par exemple les troubles de la reproduction chez la femme et les cancers hormonaux, il n'existe aucun modèle de laboratoire viable, ce qui entrave gravement les progrès de la connaissance de la véritable étendue des risques.
- Les risques de maladie due aux perturbateurs endocriniens peuvent être considérablement sous-estimés.
 - L'intérêt porté à l'association entre un perturbateur endocrinien et une maladie entraîne une grave sous-estimation des risques de pathologie causée par le mélange de ces substances. Nous savons que les êtres humains et la faune sont exposés simultanément à de nombreux perturbateurs endocriniens, d'où la pertinence physiologique de l'évaluation du lien entre exposition à des mélanges de perturbateurs endocriniens et plusieurs maladies ou dysfonctionnements. En outre, l'exposition à un seul perturbateur endocrinien est susceptible de causer plusieurs syndromes pathologiques ou de nombreuses maladies, un domaine qui, jusque-là, n'a pas été suffisamment étudié.
- La réduction des expositions par une variété de mécanismes devrait constituer un important centre d'intérêt. Les actions publiques visant à réduire les expositions, quoique limitées, se sont montrées efficaces dans certains cas (par exemple les interdictions ou les restrictions relatives au plomb, au chlorpyrifos, au tributylétain, aux PCB et à certains autres POP). Ces mesures ont contribué à la réduction de la fréquence des troubles chez les êtres humains et la faune.
- **Malgré l'importance des avancées de notre connaissance des perturbateurs endocriniens, il subsiste des incertitudes et lacunes en matière de savoir, qui sont trop importantes pour être ignorées. Ces dernières entravent les progrès vers une meilleure protection des populations humaines et de la faune. Des efforts internationaux intégrés et coordonnés sont nécessaires pour définir le rôle des perturbateurs endocriniens dans la réduction actuelle de la santé humaine, ainsi que de la santé et des espèces fauniques.**

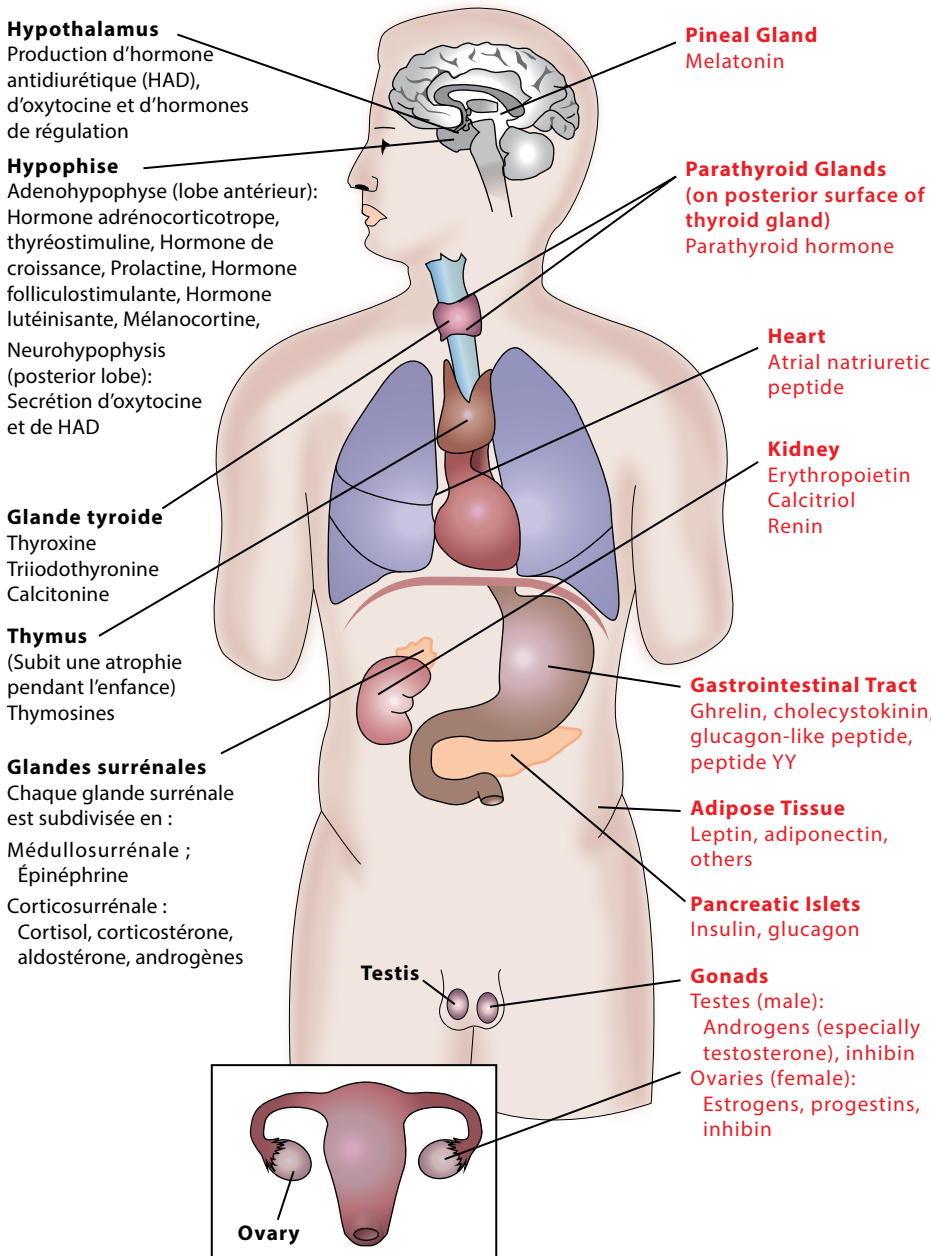
3. Systèmes endocriniens et perturbation endocrinienne

Pour les besoins du présent rapport, nous avons adopté la définition de « perturbateur endocrinien » employée dans le document de l'IPCS (2002) relatif à ces substances (voir encadré). En termes simples, cela veut dire que les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques ou des mélanges de substances chimiques qui influent sur l'action hormonale normale.

Pour comprendre la perturbation endocrinienne, nous devons connaître les principales caractéristiques du système endocrinien, composé de nombreux tissus en interaction et en communication entre elles et avec le reste de l'organisme à l'aide d'un système de signalisation modulé par des molécules appelées hormones. Le système endocrinien humain est présenté dans la **figure 2**. Il est responsable du contrôle d'un grand nombre de procédés dans l'organisme, notamment les procédés précoces, par exemple la différenciation des cellules pendant le

développement et la formation des organes, ainsi que la plupart des fonctions tissulaires et organiques assurées tout au long de l'âge adulte (**figure 3**). Une hormone est une molécule produite par une glande endocrine et qui sillonne l'organisme par le sang pour produire des effets sur des cellules et tissus distants via des voies de signalisation intégrées complexes et en interaction utilisant souvent des récepteurs hormonaux. Il existe plus de 50 différentes hormones et molécules à propriétés hormonales (cytokines et neurotransmetteurs) chez les humains, qui intègrent et contrôlent les fonctions normales de l'organisme à travers et entre les tissus et les organes tout au long de la vie. C'est également le cas de la faune. Les hormones et leur voies de signalisation sont essentielles au fonctionnement normal de tout tissu et organe tant chez les vertébrés que chez les invertébrés, et sont souvent assez similaires d'une espèce à une autre.

Figure 2. Vue d'ensemble du système endocrinien. La figure montre les glandes endocrines et certains exemples d'hormones qu'elles produisent.



Definition de PE (IPCS, 2002)

Un « perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène qui modifie la (les) fonction(s) du système endocrinien et provoque, par conséquent, des effets néfastes sur un organisme intact, ses descendants ou des (sous-)populations ».

Un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous)- populations.

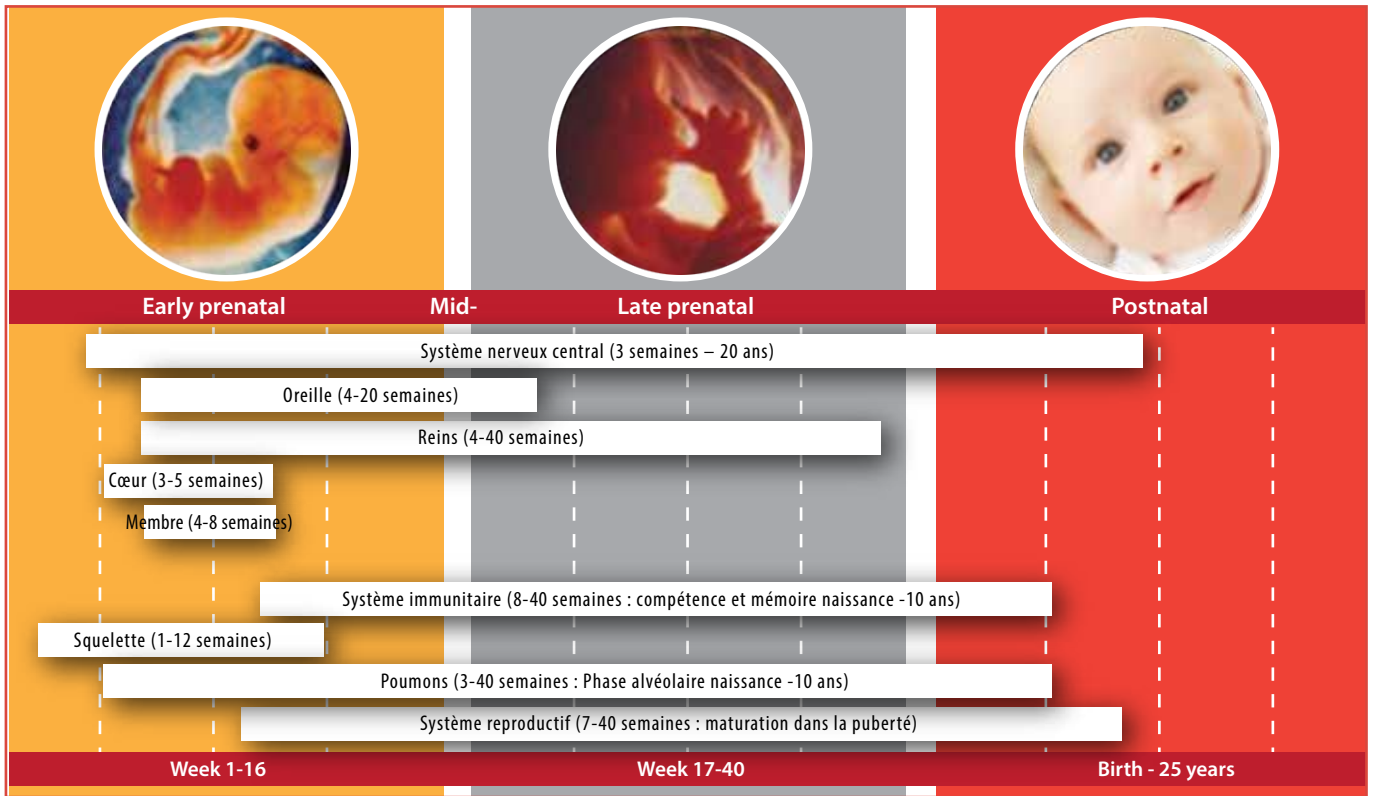


Figure 3. Fenêtre de développement sensible. Pendant le développement, chaque tissu a une fenêtre spécifique lors de sa formation. C'est la fenêtre sensible aux effets des PE. Notez que certains tissus continuent de se développer après la naissance et ce jusqu'à la petite enfance et l'enfance, ce qui crée une fenêtre plus longue pour les expositions pouvant influencer sur la programmation.

Tableau 1. Comparaison entre l'action hormonale et l'action de perturbation endocrinienne.

Hormones	Perturbateurs endocriniens
<p>Agissent à travers les récepteurs hormonaux</p> <ul style="list-style-type: none"> - Certains ont plusieurs récepteurs. - Classes et sous-types de récepteurs spécifiques aux tissus ; - Dans les normes, les hormones se fixent de la même manière à tous les sous-types de récepteurs. 	<p>Certains agissent par le biais des récepteurs hormonaux et des récepteurs multiples</p> <ul style="list-style-type: none"> - entraînent des anomalies dans les fonctions réceptives - probables interaction spécifiques aux isoformes
<p>Actifs à faibles doses</p> <ul style="list-style-type: none"> - leur niveau dans le sang ne dénote pas toujours de leur activité - peuvent se fixer aux protéines du sérum en laissant libre un petit pourcentage ; - pas de bio-accumulation 	<p>Certains agissent à faible dose, d'autres à doses variables</p> <ul style="list-style-type: none"> - leur niveau dans le sang ne dénote pas toujours de leur activité - peuvent se fixer aux protéines du sérum en laissant libre un petit pourcentage ; - Leurs effets sur les niveaux d'hormones dans le sang peuvent ne pas se refléter sur l'action hormonale. - bio-accumulation possible
<p>Dose non linéaire et réaction</p> <ul style="list-style-type: none"> - toujours saturable avec une plage dynamique variable ; - peuvent montrer des relations entre la dose non monotone et la réaction - les effets à forte dose sont différents des effets à faible dose. 	<p>Dose non linéaire et réaction</p> <ul style="list-style-type: none"> - toujours saturable avec une plage dynamique variable ; - peuvent montrer des relations entre la dose non monotone et la réaction - les effets à forte dose sont différents des effets à faible dose.
<p>Effets spécifiques aux tissus et effets spécifiques au stade de la vie</p>	<p>Effets spécifiques aux tissus et effets spécifiques au stade de la vie</p>
<p>Effets permanents sur le développement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Programment le système cérébral et endocrinien pour la fonction à l'âge adulte 	<p>Effets permanents sur le développement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Influencent sur les procédés de programmation
<p>Différentes issues varient en termes de sensibilité</p>	<p>Différentes issues varient en termes de sensibilité</p>

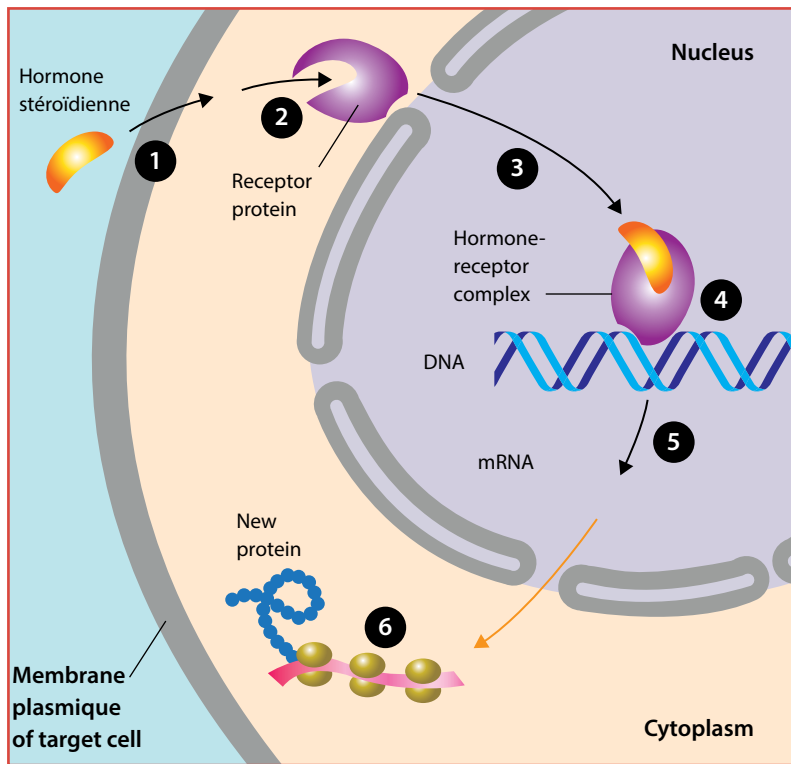


Figure 4. De nombreuses hormones fonctionnent par fixation à des récepteurs spécifiques (2) pour stimuler la synthèse de nouvelles protéines (6) qui, à leur tour, régulent la fonction tissulaire. Certaines hormones agissent également par le biais de récepteurs disposés sur la membrane, auquel cas leur action est de nature plus immédiate.

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques qui influent d'une certaine façon sur l'action hormonale et peuvent ainsi modifier les fonctions endocrines au point d'entraîner des effets néfastes sur la santé humaine et faunique.

La variété de systèmes touchés par les PE peut inclure tous les systèmes hormonaux et va du système de régulation du développement et de la fonction des organes de reproduction aux tissus et organes de régulation du métabolisme et de la satiété. Les effets de ces substances sur lesdits systèmes peuvent entraîner l'obésité, l'infécondité ou la réduction de la fertilité, des difficultés d'apprentissage et de mémoire, le diabète de type 2 ou des maladies cardiovasculaires ainsi qu'une variété d'autres pathologies. Ce n'est que récemment que l'on a connu la capacité des PE à influencer sur les systèmes de régulation du développement de la graisse et de la prise de poids, ce qui constitue un exemple patent de l'influence exercée par des PE inconnus il y a seulement quelques années sur les systèmes physiologiques complexes. De façon

générale, il existe deux voies de perturbation d'une fonction hormonale par une substance chimique : une action directe sur un complexe hormone-protéine récepteur ou une action directe sur une protéine spécifique régulant certains aspects du transport des hormones au bon endroit et au bon moment (figure 3). Les PE présentent les mêmes caractéristiques que les hormones (tableau 1) et sont souvent capables d'influer sur tous les processus régulés par celles-ci. L'affinité entre un perturbateur endocrinien et un récepteur hormonal n'équivaut pas à sa puissance. Son potentiel d'action chimique sur un système hormonal dépend de nombreux facteurs.

Ainsi, les PE fonctionnent comme des hormones. À l'instar de celles-ci, qui fonctionnent par fixation aux récepteurs (figure 4) à des concentrations très faibles, les PE ont également la capacité d'être actifs à des concentrations faibles, dont beaucoup se situent dans la plage des expositions actuelles de l'homme et de la faune. Les PE peuvent produire des effets sur bien plus de procédés que la seule action des œstrogènes, des androgènes et des hormones thyroïdiennes. Certains sont connus pour interagir simultanément avec plusieurs récepteurs hormonaux. Les PE peuvent agir de façon conjuguée pour produire des effets multiplicateurs ou synergiques non observés dans le cas des substances chimiques distinctes.

Ils peuvent également agir sur une variété de procédés physiologiques spécifiques aux tissus et parfois par les courbes dose-réaction non monotones (non linéaires). En effet, à l'instar des hormones, il est souvent impossible de déduire les effets à faible dose des effets à forte dose des PE. Le moment de l'exposition est également essentiel, puisque l'exposition pendant le développement est susceptible d'entraîner des effets irréversibles, alors que les effets de l'exposition en âge adulte semblent disparaître avec l'élimination du PE. La sensibilité à la perturbation endocrinienne atteint son niveau de pointe pendant le développement tissulaire. Par conséquent, il est important de prendre en compte ces caractéristiques spécifiques lors de l'évaluation de la toxicité d'une substance chimique et de son activité de perturbation endocrinienne potentielle.

4. Perturbateurs endocriniens et santé humaine

Les données faisant le lien entre exposition aux perturbateurs endocriniens et pathologies humaines sont beaucoup plus importantes aujourd'hui qu'en 2002. Puisque les études sur les êtres humains révèlent uniquement les associations et pas les relations de cause à effet, il est important de faire usage tant des données sur l'homme que sur l'animal pour établir des éléments probants attestant d'un

lien entre exposition aux perturbateurs endocriniens et pathologie humaine. Même ainsi, la possibilité d'une certitude absolue de la provocation d'une pathologie ou d'un dysfonctionnement spécifique par une exposition spécifique pourrait ne jamais se présenter à cause de la complexité à la fois des expositions et de l'étiologie des pathologies tout au long de la vie (figure 5).

• Fonctions reproductives/endocrines

- Foncancer du sein/de la prostate
- Endométriose
- Infécondité
- Diabète/syndrome métabolique
- Puberté précoce
- Obésité

• Fonctions immunitaires/auto-immunitaire

- Sensibilité aux infections
- Maladies auto-immunes

• Système cardio-pulmonaire

- Asthme
- Maladies cardiaques/hypertension
- Accidents vasculaires cérébraux

• Système cérébral/nerveux

- Maladie d'Alzheimer
- Maladie de Parkinson
- TDAH/difficultés d'apprentissage

Figure 5. Diseases induced by exposure to EDCs during development in animal model and human studies.

Ces 10 dernières années ont vu un changement spectaculaire de paradigme, se départant des associations entre expositions des adultes aux perturbateurs endocriniens et résultats pathologiques, pour privilégier les liens entre expositions au stade du développement et ces résultats à des stades ultérieurs de la vie. Ce paradigme est à présent considérée comme l'approche la plus appropriée à la plupart des maladies et dysfonctionnements liées aux fonctions endocrines, sur la base des données présentées ci-dessous (section 8). Les enfants constituent les êtres humains les plus vulnérables (figure 6).

Les données sur le modèle animal et les éléments probants relatifs aux êtres humains concourent à soutenir l'idée selon laquelle l'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant le développement foetal et la puberté joue un rôle dans l'augmentation des incidences des maladies de la reproduction et des cancers liés aux fonctions endocrines, ainsi que des problèmes de comportement et d'apprentissage, notamment le TDAH, les infections, l'asthme et peut-être l'obésité et le diabète chez les humains.

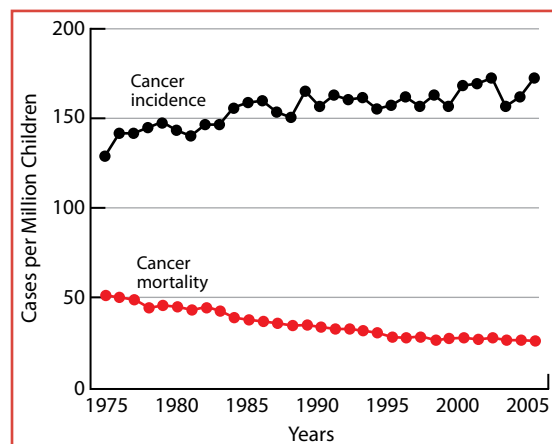


Figure 6. Les enfants font partie des êtres humains les plus vulnérables. Cette figure montre l'incidence de la mortalité due au cancer chez les enfants de moins de 20 ans aux États-Unis (basée sur les données du Programme de surveillance, d'épidémiologie et des résultats cliniques de l'Institut national du cancer des États-Unis).

L'EXPOSITION AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS POURRAIT NUIRE À LA SANTÉ DE NOS ENFANTS ET À CELLE DE LEURS ENFANTS.

5. Pourquoi devons-nous être préoccupés ?

Tendances pathologiques humaines

- ◆ Un accroissement significatif des problèmes de reproduction dans certaines régions du monde ces dernières décennies dénote d'un important rôle de facteurs environnementaux non identifiés dans l'étiologie.
- ◆ Les incidences des cancers endocriniens, illustrées par pays ou par région dans les **figures 7 et 8** concernant respectivement les cancers du testicule et du sein, ont également connu une augmentation pendant la même période.
- ◆ Dans certaines parties du monde, il y a eu une réduction significative des taux de fécondité humaine au sein d'une seule génération. On a également assisté à une hausse considérable du recours aux services de reproduction assistée.
- ◆ Il a été prouvé qu'un nombre croissant de substances chimiques auxquelles tous les êtres humains des pays industrialisés sont

exposés influents sur la synthèse, l'action ou le métabolisme hormonaux.

- ◆ Des études animales expérimentales ou des études menées sur des cultures de cellules ont montré que parmi ces substances chimiques, beaucoup peuvent également influencer sur le développement et la fonction des systèmes endocriniens des mammifères.

Chez les adultes, les expositions aux perturbateurs endocriniens ont été récemment associées à l'obésité (**figure 9**), aux maladies cardio-vasculaires, au diabète et au syndrome métabolique. Bon nombre de ces maladies et troubles augmentent en incidence, certaines dans le monde entier. Les dépenses sanitaires mondiales pour le diabète devraient à elles seules atteindre au moins 376 milliards de dollars en 2010 et 490 milliards de dollars en 2030, soit 12 % des dépenses sanitaires par habitant (Zhang et al., 2010).

Figure 7. Taux de cancer du testicule dans toute l'Europe du Nord (De Richiardi et al., 2004, avec la permission d'éditeur).

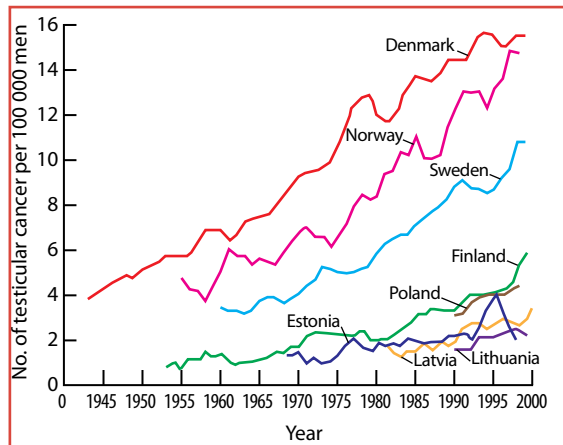
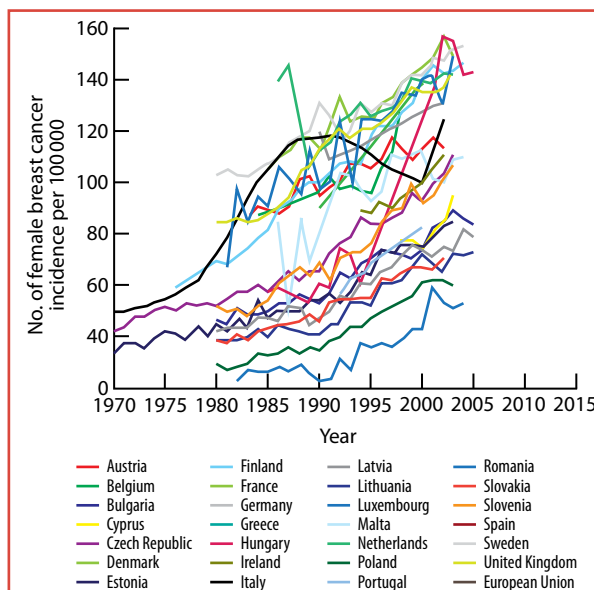


Figure 8. Incidence du cancer du sein dans toute l'Europe (données tirées du site <http://data.euro.who.int/hfad/>).



Il existe d'autres tendances alarmantes dans le domaine de la santé pédiatrique. Par exemple, certains perturbateurs endocriniens peuvent interagir avec le système thyroïdien chez les animaux et les humains. Un développement thyroïdien normal est d'une importance capitale pour un développement cérébral normal, particulièrement pendant la grossesse et après la naissance. Les expositions aux perturbateurs endocriniens ont été associées à l'augmentation du taux de troubles neurocomportementaux, notamment la dyslexie, le retard mental, le TDAH et l'autisme. Dans de nombreux pays, ces types de trouble touchent actuellement 5 à 10 % des enfants nés (http://www.medscape.org/viewarticle/547415_2). Les troubles du spectre de l'autisme se produisent actuellement à un taux de près d'un pour cent (<http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/addm.html>).

La prévalence de l'asthme pédiatrique a plus que doublé ces 20 dernières années et constitue à présent la principale cause d'hospitalisation et d'absentéisme à l'école chez les enfants. Certaines malformations, par exemple celles des organes de reproduction masculins (par exemple la non-descente des testicules dans le scrotum) sont en augmentation. Les incidences de leucémie pédiatrique et de cancer cérébral se sont accrues, de même que celle du cancer du testicule, des statistiques sanitaires alarmantes. Toutes ces maladies complexes non transmissibles sont d'ordre à la fois génétique et environnemental et, l'augmentation de l'incidence et de la prévalence ne pouvant être attribuée aux seuls facteurs génétiques, il est important d'essayer

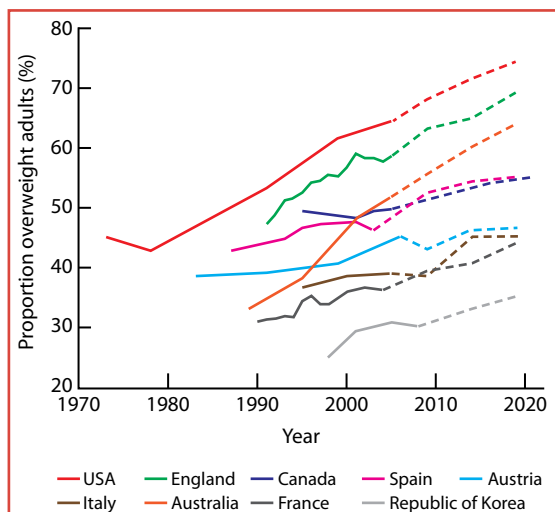


Figure 9. Taux de surpoids passés (lignes continues) et prévus (lignes discontinues) dans les pays choisis de l'Organisation pour la coopération et le développement économiques (OCDE).

de connaître le rôle de l'environnement dans ces tendances de pathologies humaines chroniques.

Selon les estimations, pas de moins de 24 % des maladies et troubles humains sont dues au moins partiellement aux facteurs environnementaux (Prüss-Üstün et Corvalán, 2006). L'identification de ces facteurs constitue un défi, mais elle présente également une opportunité capitale de renforcer la santé humaine par l'amélioration des éléments environnementaux ayant un impact sur la santé publique. La reconnaissance de ces défis et opportunités, ainsi que l'association entre nombre de ces maladies à importante prévalence et le système endocrinien, ont suscité l'intérêt vis-à-vis des perturbateurs endocriniens.

6. Perturbateurs endocriniens et santé de la faune

Les expositions aux produits chimiques sont partiellement responsables de la détérioration de la santé de la faune, mais la connaissance du rôle des perturbateurs endocriniens dans la perte de populations animales ou de biodiversité dans le monde entier constitue un défi certain. Il existe d'autres facteurs de stress, naturels ou anthropiques, pouvant créer la confusion dans ce tableau. En outre, il est difficile d'obtenir des informations complètes sur toutes les substances chimiques présentes dans l'environnement et pouvant contribuer aux effets sur la faune. Les meilleurs éléments probants pouvant attester de l'influence des perturbateurs endocriniens sur la faune ont été obtenus grâce à un suivi à long terme, par exemple, le nombre d'oiseaux et de mollusques augmente manifestement dans les régions où leurs expositions aux substances chimiques (par exemple respectivement les pesticides DDT et le tributylétain) ont été réduites.

Le fonctionnement du système endocrinien et la santé des espèces fauniques a été négativement touchée dans le monde entier. Des études réalisées dans la mer Baltique, qui est fortement polluée, ont révélé des taux de dysfonctionnements et pathologies reproductifs extrêmement élevés dans les années 1970 et 1980, corrélés avec la contamination aux PCB. Grâce à la réduction de la pollution aux PCB, ces effets sont rares aujourd'hui. Des perturbations du fonctionnement de la thyroïde et de la santé des os ont été associées à des niveaux élevés de POP chez les phoques gris (figure 10). Chez les colonies de sternes pierregarins, les œufs contenant de fortes concentrations de POP ont mis plus de temps à éclore, et les oisillons étaient plus petits de taille. Particulièrement au Royaume-Uni, mais également dans d'autres pays, les poissons ont été largement touchés par les œstrogènes et antiandrogènes contenus dans les eaux usées municipales. Chez les mâles, il en résulte l'augmentation des niveaux de protéines des jaunes d'œufs et la présence d'œufs dans les testicules. L'agent antisalissure tributylétain contenu

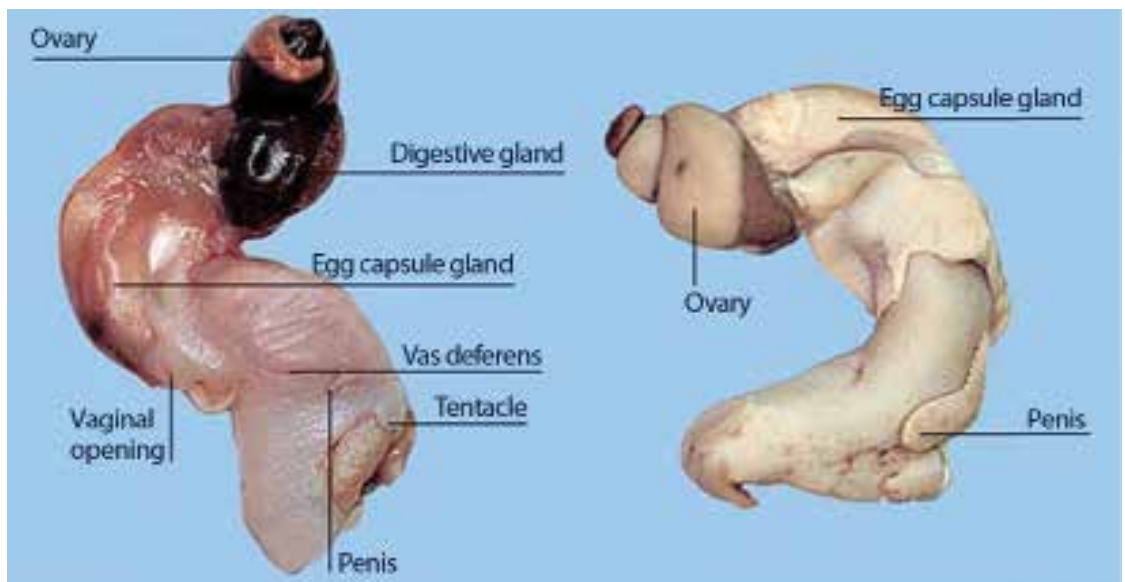


Figure 10. (À droite) Crâne de phoque gris présentant de graves lésions des tissus osseux liées à de fortes concentrations de POP dans les années 1970 et 1980 (photo de Hans Lind, utilisation autorisée)

dans les peintures des navires a perturbé le développement sexuel des mollusques dans le monde entier (figure 11). Dans les années 1970, de nombreuses populations d'espèces, par exemple les huîtres, qui représentent une valeur commerciale importante, avaient disparu dans les zones hautement polluées. La réduction de l'exposition à ces substances et de leur utilisation a permis de reconstituer ces populations.

Il existe d'importantes corrélations entre l'incidence croissante des troubles humains et de ceux observés chez la faune. Par exemple, la non-descente des testicules a été observée chez 68 % des mâles d'une population de cerfs à queue noire en Alaska, aux États-Unis, où des tendances similaires ont également été observées au Montana. Les récents éléments probants montrent que les animaux vivant à proximité de l'homme souffrent également d'augmentation pondérale. En outre, les études réalisées sur la faune exposée aux PCB ont permis de fournir d'importantes informations sur les niveaux d'exposition, les effets sous-cliniques et la neurotoxicité clinique de ces substances chimiques. Les mécanismes qui sous-tendent ces effets ainsi que les résultats des expositions sont souvent similaires à ceux observés chez l'homme.

Figure 11. Bulot (*Buccinum undatum*) présentant le phénomène imposex (ayant à la fois des organes génitaux mâles et femelles).



7. Pourquoi devons-nous être préoccupés ? Effets démographiques chez la faune

- ◆ Dans le monde entier, on assiste à une disparition des espèces ou à une réduction des populations d'amphibiens, de mammifères, d'oiseaux, de reptiles, ainsi que de poissons d'eau douce et marins (figure 12) et d'invertébrés.
- ◆ Il a été prouvé que les perturbateurs endocriniens influent négativement sur les systèmes de l'organisme qui sont essentiels pour la santé et la survie de la faune.
- ◆ Les charges de POP, par exemple les PCB, les pesticides organochlorés et le méthylmercure, présentes dans l'organisme de certains oiseaux piscivores et populations de mammifères marins sont connues pour causer des effets sur la reproduction et le système immunitaire (figure 13). Parmi ces populations, certaines sont menacées ou en voie de disparition.
- ◆ Les contraintes d'ordre juridique, technique et éthique qui s'opposent aux expériences sur la faune, notamment les espèces considérées comme étant en voie d'extinction dans la législation, entravent les recherches sur les causes chimiques de la baisse démographique observée parmi ces animaux.
- ◆ Il a été prouvé qu'un nombre croissant de substances chimiques auxquelles la faune a été exposée influe sur les systèmes hormonal et immunitaire des espèces fauniques. La plupart de ces substances chimiques ne font pas l'objet de suivi dans les écosystèmes, encore moins les populations fauniques exposées.
- ◆ Des études animales expérimentales révèlent que de nombreuses substances chimiques peuvent influencer sur le développement et le fonctionnement du système endocrinien, entraînant des effets sur le comportement, la fécondité, la croissance, la survie et la résistance aux maladies. Ce phénomène accroît la probabilité d'effets néfastes sur les niveaux de population faunique causés par l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

Les effets pernicioeux des perturbateurs endocriniens sur les individus de l'espèce animale peuvent entraîner des effets dévastateurs sur les populations fauniques à long terme. Ce phénomène est difficile à prouver avant que la baisse démographique ne devienne manifeste, et à ce stade, il est peut-être trop tard de sauver ces espèces.

Les expositions aux perturbateurs endocriniens influent sur la santé de la reproduction des espèces fauniques, mais peu d'études ont pu mettre en parallèle ces effets et les impacts sur les niveaux

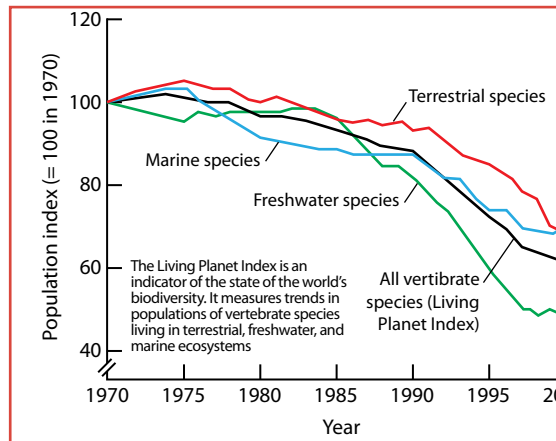


Figure 12. Baisse des populations fauniques (vertébrés) sur une période de 30 ans, 1970–2000 (source : Fonds mondial pour la nature (WWF) et Centre de suivi du PNUE utilisation autorisée).

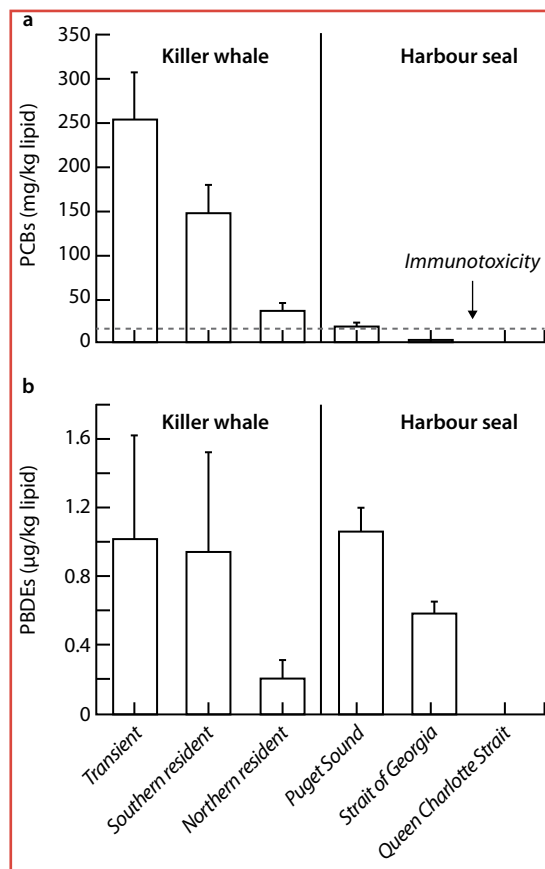


Figure 13. Les épaulards (*Orcinus orca*) et les phoques communs (*Phoca vitulina*) de Colombie Britannique (Canada) présentent d'importantes concentrations de PCB réglementés et des niveaux modérés de PBDE. Cette figure a été élaborée grâce aux données tirées des études Krahn et al. (2007), Rayne et al. (2004) et Ross et al. (2000, 2012).

démographiques. Nonobstant cette situation, il a été observé plus de problèmes de reproduction chez les animaux plus fortement exposés aux perturbateurs endocriniens que faibles. Certaines populations fauniques se sont reconstituées au rythme de la réduction des concentrations de perturbateurs endocriniens. Ces substances ont eu une incidence négative sur la fonction immunitaire, renforçant ainsi la sensibilité aux maladies infectieuses chez les vertébrés, notamment les mammifères marins. Ce corpus d'éléments probants indique que l'exposition aux contaminants perturbateurs endocriniens joue un rôle significatif dans les tendances sanitaires observées chez les espèces fauniques.

8. Périodes favorables à l'action des perturbateurs endocriniens : fenêtres d'exposition

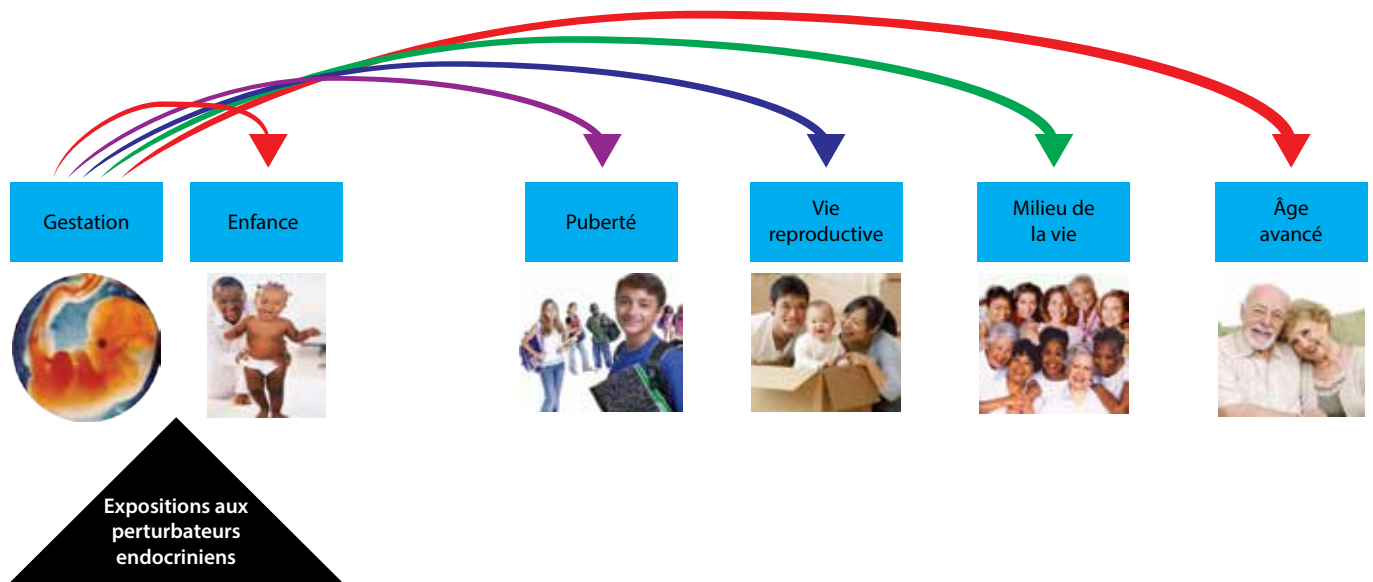
Les hormones et les perturbateurs endocriniens qui modifient l'action hormonale peuvent agir à n'importe quel stade de la vie : le développement fœtal, la première enfance, la petite enfance, la puberté, l'âge adulte et l'âge avancé. Le moment de l'action des hormones ou des perturbateurs endocriniens détermine souvent la force de leur impact. Chez l'adulte, l'hormone ou le perturbateur endocrinien produit un effet lorsqu'il est présent, et lorsqu'il est retiré, ses effets diminuent, tout comme le niveau d'insuline augmente lorsque le taux de glycémie est élevé, et baisse lorsque ce taux diminue.

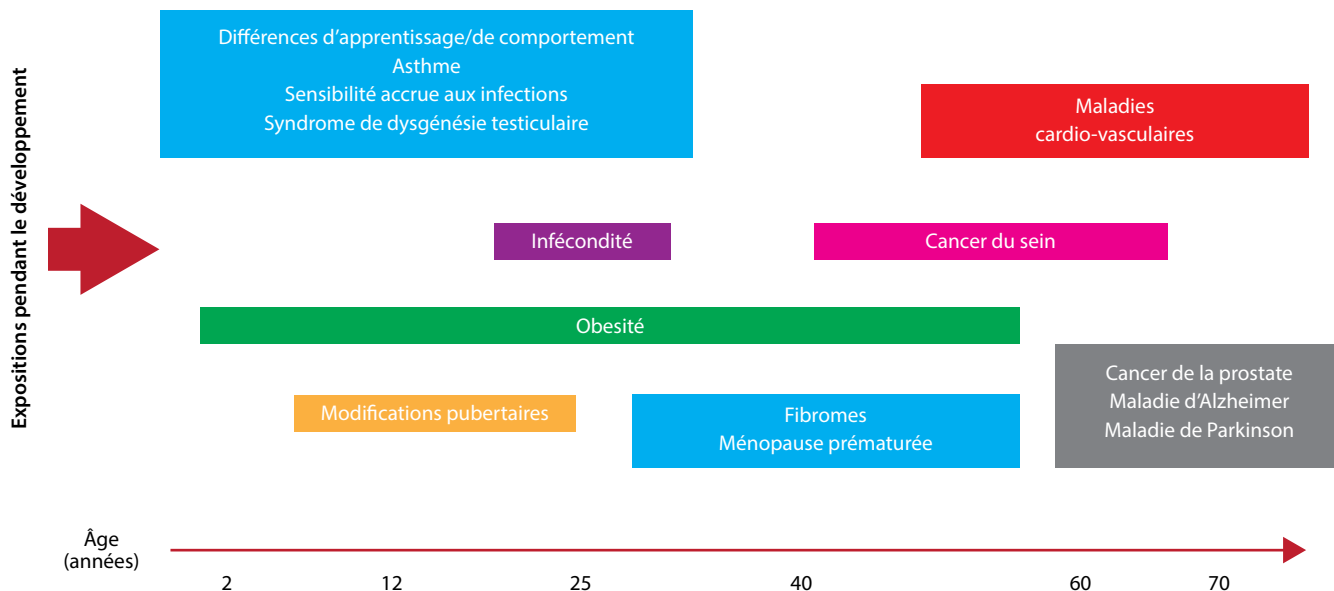
Par contre, l'exposition aux hormones ou aux perturbateurs endocriniens pendant le développement (intra-utérin, première enfance et petite enfance chez les êtres humains) peut produire des effets permanents si l'exposition survient pendant la période de développement d'un tissu spécifique. Il est possible que ces effets ne se manifestent que plusieurs décennies plus tard. Ce phénomène est appelé programmation développementale. Puisque certains tissus continuent de se développer bien après la naissance, par exemple le système cérébral et reproductif, la période sensible des tissus se prolonge, parfois à des décennies après la naissance. Un tissu en développement est plus sensible à l'action des

hormones et par conséquent des perturbateurs endocriniens.

La connaissance des mécanismes par lesquels l'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant le développement modifie le développement de tissus spécifiques, renforçant ainsi la sensibilité aux maladies aux stades ultérieurs de la vie, n'en est qu'à ses débuts. Il est clair que les hormones jouent un rôle important dans la différenciation cellulaire, qui permet le développement des tissus et des organes. Une fois que ceux-ci sont complètement développés et actifs, les hormones passent à un rôle différent : le contrôle de l'intégration des signaux entre les systèmes tissulaire et organique et le maintien de leur fonctionnement normal. Par conséquent, le développement précoce (lorsque les hormones contrôlent la modification des cellules pour la formation des tissus et des organes) constitue une période extrêmement sensible à l'action des perturbateurs endocriniens. Si un perturbateur endocrinien est présent pendant la programmation développementale d'un tissu, il peut perturber les niveaux hormonaux, entraînant, dans le développement tissulaire, des modifications qui demeurent tout au long de la vie et pourraient créer une sensibilité aux maladies à des stades ultérieurs. Ces effets sont peu susceptibles d'être évidents

Figure 14. Les effets des expositions précoces aux PE peuvent se manifester à n'importe quel stade de la vie.





à la naissance, mais peuvent se manifester à un stade ultérieur de la vie, allant de quelques mois à plusieurs décennies plus tard (**figures 14 et 15**). Ces effets sur le développement mettent en exergue le fait que les nourrissons et les enfants ne sont pas de simples petits adultes !

Certains perturbateurs endocriniens produisent des effets pouvant traverser des générations (effets transgénérationnels), au point que l'exposition d'une femme enceinte ou d'un animal sauvage puissent influencer non seulement sur le développement de

sa progéniture mais également sur celui de sa descendance à travers plusieurs générations.

Cela signifie que l'augmentation de la morbidité à laquelle on assiste aujourd'hui pourrait être partiellement due aux expositions de nos grands-parents aux perturbateurs endocriniens, et ces effets pourraient s'accroître chez chaque génération tant à cause de la transmission transgénérationnelle de la modification programmatique que de la continuité des expositions à travers les générations.

Figure 15. Exemple de maladie et de dysfonctionnement potentiels procédant de l'exposition précoce aux perturbateurs endocriniens.

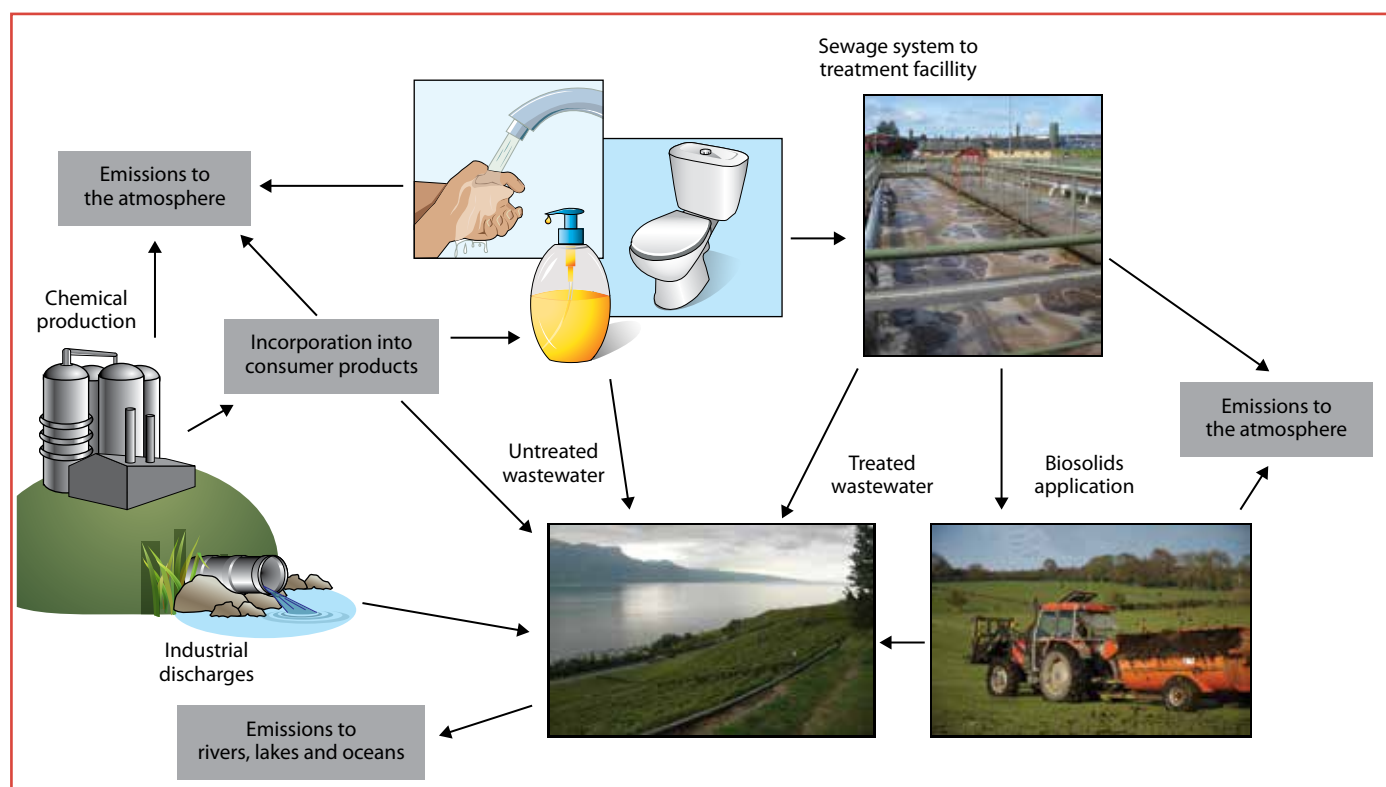
9. Perturbateurs endocriniens : présence et expositions

Depuis 2002, un grand nombre de substances chimiques autres que les polluants organiques persistants ont été classées dans la catégorie des perturbateurs endocriniens, dans laquelle figurent des substances dont les propriétés, les sources et les devenir dans l'environnement sont tout à fait différents de ceux des POP. Les perturbateurs endocriniens sont d'origine à la fois anthropique et naturelle. Certains se trouvent dans une grande variété de matériaux, produits et autres biens. Ils peuvent également être des produits intermédiaires formés lors des activités de fabrication ou de combustion de déchets. Ces substances chimiques sont également soumises à des transformations biologiques et environnementales pouvant former d'autres perturbateurs endocriniens. Ces derniers se trouvent dans plusieurs classes de substances chimiques, dont les POP, les pesticides d'usage courant, les phytoestrogènes, les métaux, les principes actifs des médicaments et les additifs ou les contaminants des aliments, les produits de soins personnels, les cosmétiques, les plastiques, les textiles

Figure 16. Comme l'illustre cette figure, les perturbateurs endocriniens se retrouvent dans l'environnement par le biais de sources ponctuelles et diffuses.

et les matériaux de construction. Une fois rejetées dans l'environnement, les substances chimiques les plus persistantes peuvent être transportées par les courants d'air et d'eau à des endroits reculés, et parmi elles, beaucoup peuvent être bio-amplifiées à travers la chaîne alimentaire pour atteindre des concentrations élevées chez les êtres humains et autres prédateurs au sommet. D'autres substances chimiques ont des durées de vie plus réduites dans l'environnement, mais sont régulièrement rejetées dans les effluents et les ruissellements d'origine agricole, ou par les environnements urbains, ce qui entraîne leur forte présence dans l'environnement des sources riveraines (**figure 16**).

La faune et les êtres humains sont exposés aux perturbateurs endocriniens de différentes façons. L'air, l'eau, le sol, les sédiments et les aliments constituent des sources de perturbateurs endocriniens pour la faune. L'exposition des êtres humains aux perturbateurs endocriniens survient par l'ingestion d'aliments, de poussière et d'eau, par l'inhalation de



gaz et de particules contenus dans l'air ainsi que par absorption cutanée (figure 17). La transmission des perturbateurs endocriniens de la femme enceinte au fœtus en développement par le placenta, et à la progéniture par le lait maternel, survient également tant chez la faune que chez les êtres humains.

Par ailleurs, du fait de leurs activités « tout vers la bouche », les enfants peuvent présenter des niveaux d'exposition aux perturbateurs endocriniens plus élevés. Ces multiples voies d'exposition à une variété de perturbateurs endocriniens signifient que les êtres humains et la faune sont exposés à des mélanges complexes de ces substances. À l'heure actuelle, il n'existe pas de données indiquant l'influence que revêt l'exposition aux mélanges d'une centaine de perturbateurs endocriniens à des concentrations faibles sur la santé humaine et faunique.

Toutefois, des études animales montrent que les expositions aux mélanges de perturbateurs

endocriniens produisent des effets collectifs. Ces effets surviennent lorsque plusieurs produits chimiques sont présents à des niveaux insuffisants pour produire des effets individuels. Cela signifie que de nombreuses substances chimiques, chacune à des niveaux sans effets individuels, peuvent agir collectivement pour provoquer des problèmes de santé.

Plusieurs centaines de polluants environnementaux ont été mesurés chez les êtres humains et la faune dans le monde entier, dans des zones aussi reculées que l'Arctique. Les concentrations de perturbateurs endocriniens chez les êtres humains et la faune varient selon le lieu ; certaines sont plus élevées chez les personnes et la faune vivant dans les zones urbaines ou hautement industrialisées ou dans les régions où les sites dans lesquels, par exemple, l'élimination des déchets électroniques est pratiquée, alors que d'autres sont plus élevées dans les environnements éloignés à cause de leur transport par les courants océaniques

Figure 17. EDCs from multiple sources can be taken up by humans by several routes, entering the body via ingestion, inhalation and skin uptake.



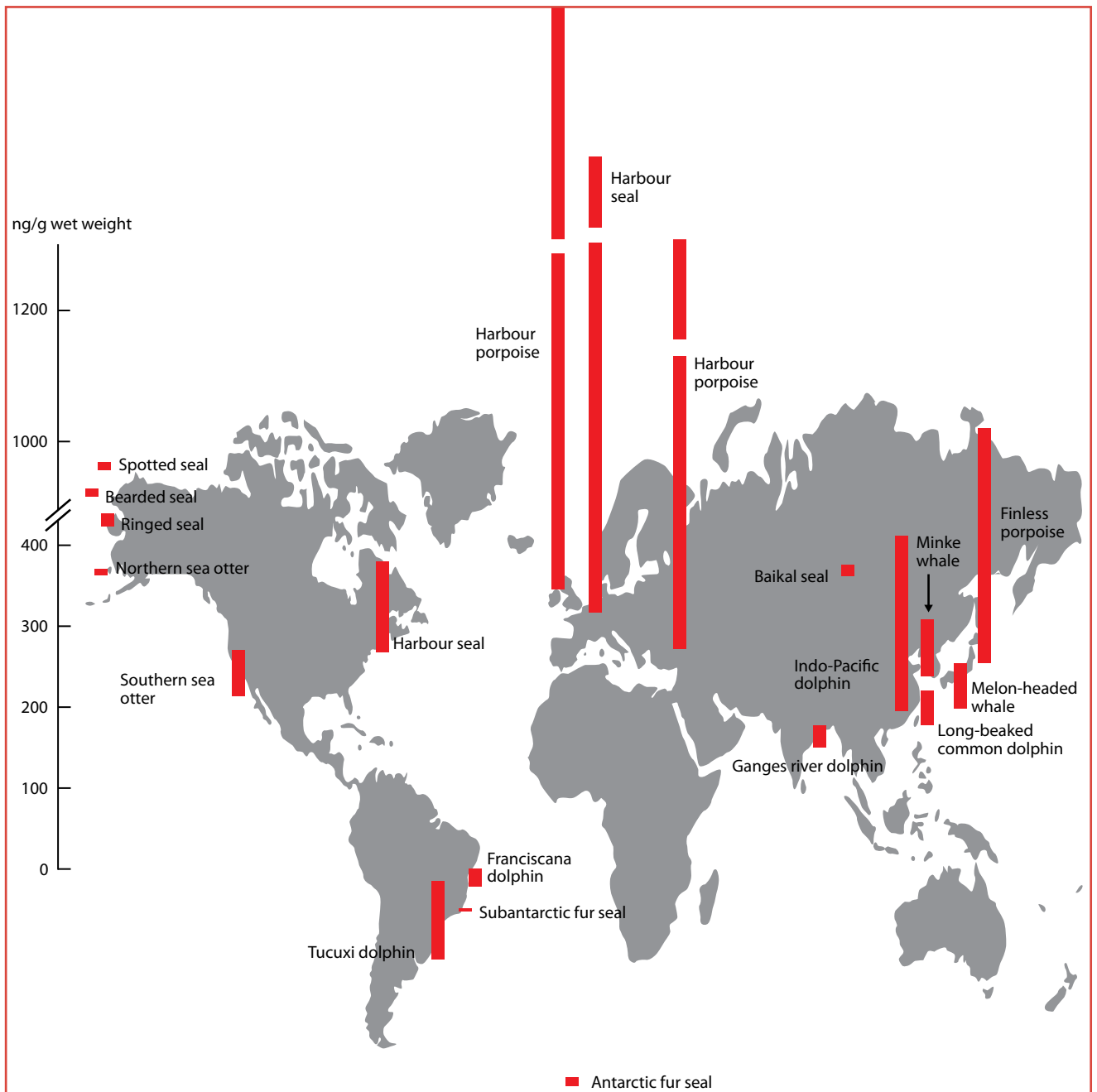


Figure 18. Les perturbateurs endocriniens se trouvent chez la faune du monde entier. Cette figure montre les concentrations (en ng/g de poids à l'état frais) de sulfonate de perfluorooctane, également appelée SPFO, dans le foie des mammifères marins (adapté de Houde et al., 2011).

et aériens ainsi que par l'accumulation à travers la chaîne alimentaire. Quelques exemples d'exposition de la faune dans le monde entier sont présentés dans les **figures 18 et 19**. Il n'existe plus de zones vierges sans polluants environnementaux. En outre, les concentrations de substances chimiques dans l'organisme sont intimement liées aux tendances de leur usage. Il existe des pratiques exemplaires dans lesquelles les interdictions ou la réduction de l'utilisation de certaines substances chimiques ont fait baisser leurs concentrations chez les êtres humains et la faune. En effet, les concentrations de nombreux POP dans les tissus humains et animaux ont diminué grâce à l'élimination progressive de ces substances chimiques suite à l'interdiction de leur usage dans le monde entier. Par contre, les perturbateurs endocriniens qui sont plus utilisés actuellement se trouvent à des niveaux élevés chez les êtres humains et la faune. La corrélation entre production et exposition est manifeste, comme l'illustre la **figure 20**.

Des centaines de substances chimiques commercialisées sont connues pour avoir des effets de perturbation endocrinienne. Toutefois, des milliers d'autres à potentiel d'effet endocrinien n'ont pas fait l'objet de recherches ni d'essais. Il est très probable que celles-ci contribuent aux expositions de la faune et des êtres humains aux perturbateurs endocriniens. Ce phénomène est illustré dans la **figure 21**. De même, très peu de substances chimiques commercialisées ayant fait l'objet d'essais sur leurs propriétés de perturbation endocrinienne potentielle, de nombreuses autres pourraient renfermer ces propriétés. Par ailleurs, les métabolites des perturbateurs endocriniens, les produits à potentiel de transformation de l'environnement et les produits intermédiaires ainsi que les produits formés par le traitement des déchets ne sont pas inclus dans ces estimations, et leurs effets de perturbation endocrinienne sont principalement inconnus.

10. La partie visible de l'iceberg

Étant donné qu'une infime partie des centaines de milliers de produits chimiques synthétiques existants ont été évalués pour vérifier leur activité de perturbation endocrinienne potentielle et que de nombreuses substances chimiques contenues dans les produits de consommation ne sont pas identifiées par le fabricant, nous n'avons scruté que « la partie visible de l'iceberg ». Combien de perturbateurs endocriniens existe-t-il ?

D'où viennent-ils ? Quelles sont les expositions des êtres humains et de la faune ? Quelles sont leurs effets individuels et sous forme de mélange pendant le développement et l'âge adulte, voire à travers les générations ? Quelles sont leurs mécanismes d'action ? Comment améliorer les effets sur les perturbateurs endocriniens ? Des réponses doivent être apportées à toutes ces questions.

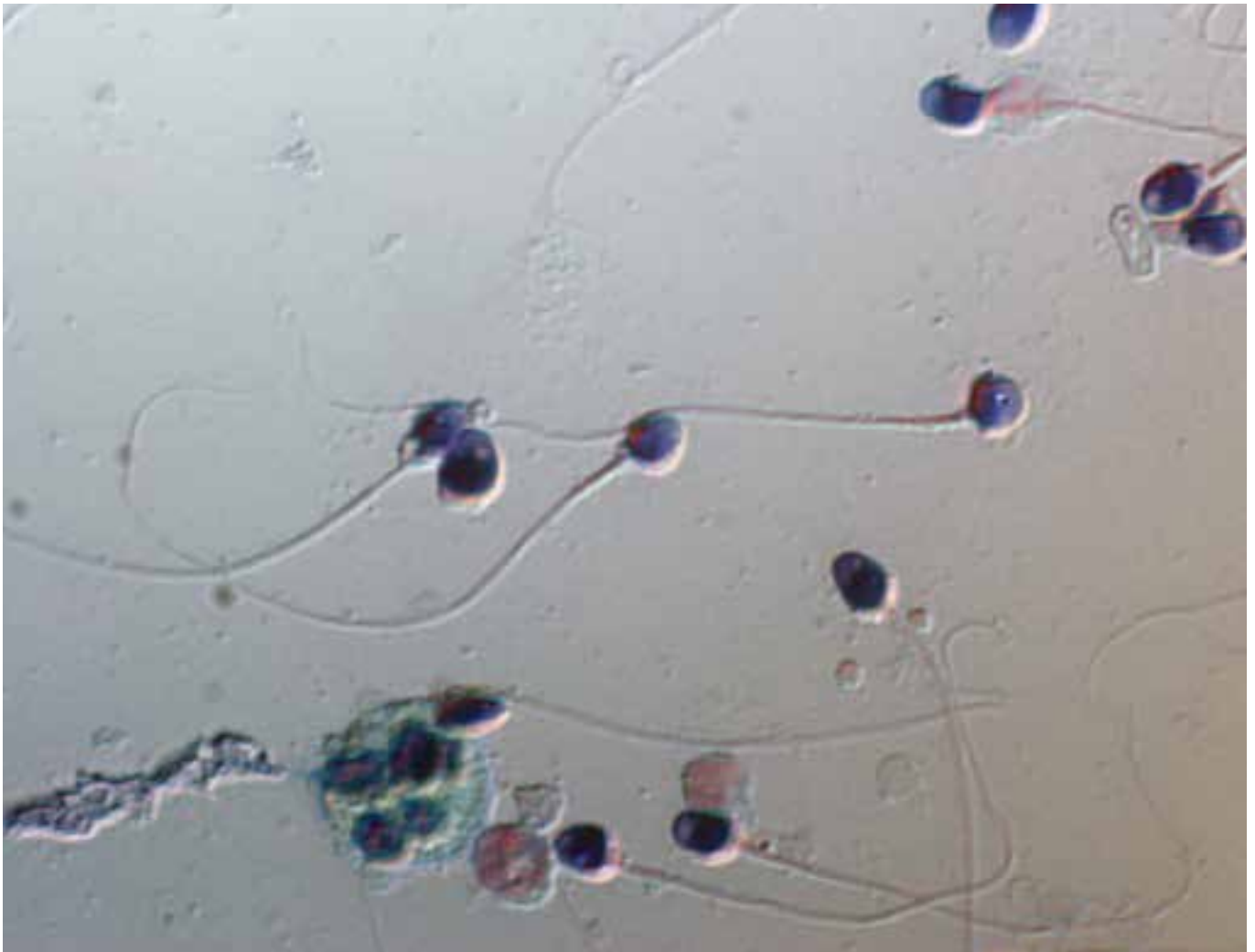


11. Essais sur les PE

Étant donné l'existence de données tirées d'études épidémiologiques faisant ressortir des liens entre issue pathologie humaine et exposition aux perturbateurs endocriniens, il est très probable que les maladies et troubles endocriniens surviennent aux niveaux d'exposition actuels. En d'autres termes, il existe des situations dans lesquelles l'exposition sans danger à des perturbateurs endocriniens individuels atteint un niveau collectivement néfaste ou dans lesquelles les niveaux considérés comme étant sans danger ne le sont pas en réalité.

Lors des essais sur les substances chimiques visant à vérifier leur potentiel de perturbation endocrinienne selon des directives spécifiques validées en matière d'études, on examine habituellement trois doses pour déterminer un niveau qui n'est pas manifestement lié aux autres effets observables. Ce niveau, appelé dose sans effet nocif observable, est ensuite divisé par un facteur dit de sécurité ou d'incertitude (100 par exemple) pour déduire les doses attendues pour être sans danger pour les êtres humains et la faune. Toutefois, les doses déclarées sans danger ne font pas l'objet d'essais, encore moins leur mélange. Ces études impliquent également

l'existence d'un seuil pour les effets des perturbateurs endocriniens, l'absence d'effets à des doses faibles ainsi que la montée de la courbe dose-effet au gré de l'augmentation de la dose. Cependant, comme noté précédemment, il n'existe aucun seuil d'effets des perturbateurs endocriniens à cause de la présence de voies d'activité hormonale, et ces substances sont susceptibles d'avoir des effets à des doses faibles. Par conséquent, leurs courbes dose-effets ne montent pas nécessairement au prorata de la dose. En outre, les études destinées à la réglementation choisissent comme paramètre l'histopathologie ainsi que le poids des organes et du corps. Toutefois, comme noté ci-dessus, les perturbateurs endocriniens peuvent causer de nombreuses pathologies et influencer sur l'issue de plusieurs d'entre elles qui ne sont pas évaluées dans les études actuelles aux fins de réglementation. En outre, les approches à l'évaluation des risques ne prennent pas toujours en compte la toxicité pendant le développement, qui constitue la fenêtre la plus sensible à l'action des perturbateurs endocriniens, et ne suivent pas non plus les animaux tout au long de leur vie, ce qui est nécessaire à l'évaluation des pathologies qui résulteraient de cette toxicité.



12. Les enseignements du passé

Comment la société peut-elle protéger notre santé et celle des générations futures des actions des perturbateurs endocriniens ? Quels enseignements utiles pouvons-nous tirer du passé ?

Une des options consiste à interdire une substance chimique de toxicité et de pathogénicité avérées. Ces 40 dernières années, seule une poignée de substances chimiques (par exemple le plomb, les POP, le tributylétain, le phthalate de di(2-éthylhexyle), le nonylphénol et le chlorpyrifos) ont été interdits dans de nombreux pays, et parfois ces interdictions concernent uniquement certains usages spécifiques. Toutefois, la réduction de l'usage de ces substances chimiques s'est avérée manifestement bénéfique pour la santé humaine et faunique.

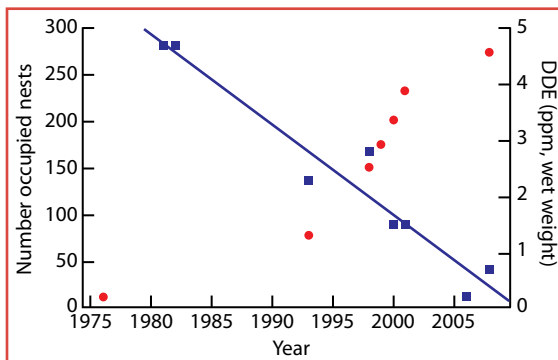
Un des exemples les plus patents de l'action positive est l'interdiction, en 2000 aux États-Unis, de l'utilisation domestique du chlorpyrifos, un insecticide organophosphoré. Il a été prouvé que cette substance est un puissant produit neurotoxique, qui provoque des retards de

développement, des problèmes d'attention ainsi que le TDAH chez les enfants.

Aujourd'hui, le fabricant en question a interrompu la fabrication de produits à usage domestique dans le monde entier. Dans le monde entier, ce produit chimique est encore utilisé dans l'agriculture commerciale comme insecticide pour les fruits et légumes. Suite à l'interdiction de son usage domestique aux États-Unis, la présence de cette substance dans le sang des enfants à New York a connu une baisse significative en une année et plus que diminué de moitié en deux ans.

Le tributylétain est particulièrement intéressant, puisqu'il a été interdit d'utilisation sur la cale des bateaux, à cause de ses effets sur la reproduction des mollusques. Dans les ports où son utilisation a diminué, ses niveaux dans l'environnement ont également baissé de même que ses effets sur la faune vivante dans ces zones. Toutefois, les organostaniques sont encore utilisés en guise de fongicide sur de nombreux végétaux et dans la fabrication du plastique chlorure de polyvinyle (PVC).

Figure 22. Les populations fauniques touchées par les perturbateurs endocriniens peuvent se reconstituer après l'interdiction de la substance chimique concernée. Cette figure montre la baisse des concentrations de DDE (carré bleu) (en parties par million, poids à l'état frais) dans les œufs des balbuzards pêcheurs par rapport au nombre de nids occupés (« points rouges ») dans l'Oregon, aux États-Unis (basée sur des données tirées de l'étude Henny et al., 2010).



À cause de leur persistance dans l'environnement et de leur toxicité, les POP tels que les PCB et le DDT ont été interdits dans de nombreux pays il y a 20 ans. En conséquence, leurs concentrations chez les êtres humains et la faune ont baissé ces dernières décennies. Les populations ornithologiques exposées à de hauts niveaux de DDT, en particulier à son métabolite persistant, le DDE, des années 1950 aux années 1970 en Amérique du Nord et en Europe, présentent depuis 1975 des concentrations plus faibles ainsi que des signes manifestes de reconstitution (**figure 22**). Toutefois, certaines études révèlent que les concentrations actuelles de ces substances chimiques persistantes causent encore des préjudices, parce qu'elles persistent dans l'environnement sous forme intacte ou de produits de décomposition longtemps après l'interdiction de leur usage.

Le plomb constitue un exemple pertinent du coût de l'inaction face aux données de toxicité. Cette substance est connue pour être neurotoxique depuis l'antiquité romaine. Toutefois, elle a été utilisée dans la fabrication d'essence et de peinture dans le monde entier. Les effets du plomb sur les enfants est dévastateur, parce qu'il inflige des dégâts irréversibles aux tissus osseux et cérébraux en développement. L'effet le plus dévastateur résulte de

l'utilisation du plomb dans la fabrication d'essence, qui a provoqué une perte estimative de quotient intellectuel (QI) de cinq points chez des millions d'enfants dans le monde.

L'interdiction de l'utilisation du plomb tétraéthyle dans la fabrication d'essence est intervenue seulement après des décennies d'inaction, avec la disponibilité des produits de remplacement. Suite à cette interdiction aux États-Unis, les concentrations de plomb chez les enfants ont connu une baisse drastique, ce qui montre l'énorme impact de cette interdiction sur l'amélioration de la santé humaine (**figure 23**).

Si ce cas constitue un exemple de réussite, les données scientifiques sont restées disponibles plusieurs années avant le changement des politiques et l'interdiction de cette substance. Pendant ce temps, la santé des enfants en subissait encore les effets néfastes. Par conséquent, la question à poser est la suivante : Quand y aura-t-il suffisamment de données pour passer à l'action ? La réponse réside peut-être dans l'utilisation plus élargie du principe de précaution pour interdire ou restreindre certaines substances chimiques afin de réduire très tôt l'exposition, même s'il existe des données significatives mais incomplètes, avant qu'elles ne produisent des effets considérables et prolongés.

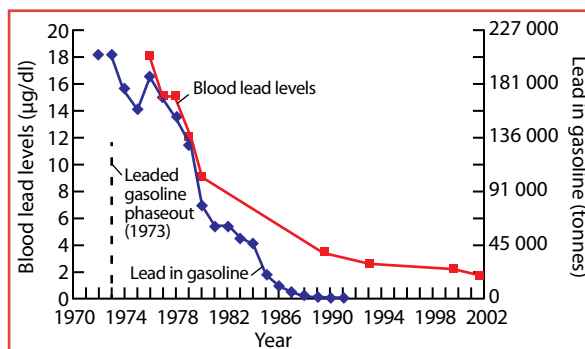


Figure 23. Interdiction du plomb dans l'essence et l'impact de cette décision sur les teneurs de plomb dans le sang des enfants (basé sur des données de la National Health and Nutrition Examination Survey aux États-Unis).

13. Principaux résultats et avancées en matière de savoir depuis 2002

Perturbation endocrinienne : généralités : Certains perturbateurs endocriniens peuvent avoir une action directe sur les récepteurs hormonaux en imitant ou en bloquant l'action des hormones. D'autres peuvent agir directement sur n'importe quel nombre de protéines régulant le transport des hormones à sa cellule ou son tissu cibles. En outre, l'affinité entre un perturbateur endocrinien et un récepteur hormonal n'équivaut pas à sa puissance, et la puissance exercée par une substance chimiqu sur un système hormonal dépend de nombreux facteurs. La perturbation endocrinienne représente également une forme spéciale de toxicité, un facteur qui doit être pris en compte dans l'interprétation des résultats des études sur les perturbateurs endocriniens ou dans la conception d'études visant à clarifier leurs effets et à quantifier les risques qu'ils représentent pour la santé humaine et faunique.

Les perturbations endocriniennes exercées par les substances chimiques présentes dans l'environnement peuvent aller au-delà de la seule action des œstrogènes, des androgènes et de l'hormone thyroïdienne. Certaines d'entre elles sont connues pour interagir simultanément avec de nombreux récepteurs hormonaux. La sensibilité à la perturbation endocrinienne atteint son niveau record pendant le développement tissulaire ; ses effets sur le développement surviennent à des concentrations plus faibles que celles dont le niveau produit des effets sur les adultes. Par conséquent, afin d'en évaluer les effets latents, les essais sur la perturbation endocrinienne doivent englober la période de développement et inclure un suivi effectué sur l'ensemble du cycle de vie.

Ces 10 dernières années, il a été établi que les perturbateurs endocriniens peuvent agir de façon conjuguée pour produire des effets collectifs, même lorsqu'ils sont combinés à des doses faibles qui, pris individuellement, ne produisent pas d'effets observables. En outre, il est à présent évident que par une variété de mécanismes, les perturbateurs endocriniens peuvent produire des courbes dose-effets non linéaires *in vitro* et *in vivo*.

Santé de la reproduction chez les animaux femelles et les femmes : Des études animales ont révélé que les expositions aux perturbateurs endocriniens pendant les stades précoces du développement peuvent modifier le développement des glandes mammaires et utérines, accélérer ou retarder la puberté chez les femelles, perturber les cycles de fécondité, causer des fibromes et des symptômes apparentées à l'endométriase. Ces effets sont similaires à ceux observés chez les populations humaines, et on peut soupçonner à juste titre les perturbateurs endocriniens d'entraîner des effets néfastes sur la santé de la reproduction chez les femmes. Très peu d'études ont exploré le rôle des perturbateurs endocriniens ainsi que leur potentiel de provoquer des troubles de la reproduction chez la femme. La majorité des éléments probants disponibles procède d'études effectuées sur les adultes plutôt que sur les nourrissons ou les enfants, et souvent sur les expositions aux POP. L'élargissement de la connaissance du rôle des autres substances chimiques modernes est intervenu dans un passé relativement récent.

Il existe de nombreuses données contradictoires qui prouveraient l'implication des perturbateurs endocriniens dans la puberté, le développement mammaire et le cycle menstruel précoces, ainsi que dans les résultats indésirables de grossesse (notamment la prématurité) chez la femme. Cette situation n'est pas très surprenante si l'on considère la complexité de la création d'un lien entre l'évaluation de l'exposition et les résultats sanitaires par rapport au moment et à la durée des expositions, en incluant également des facteurs à confusion tels que l'âge et le poids de la mère ainsi que la qualité de la prise en charge prénatale. Les études des relations entre exposition aux perturbateurs endocriniens et polykystose ovarienne ou fibrome chez la femme sont insuffisantes. En outre, il existe peu de données faisant le lien entre expositions aux phtalates et accroissement de l'incidence des fibromes. Un certain nombre d'études ont examiné les liens entre expositions aux substances chimiques et endométriase, quoique la plupart d'entre elles mesurent l'exposition en âge adulte. Ces études impliquent les PCB, les dioxines et les phtalates, même s'il faut reconnaître qu'elles sont parfois contradictoires.

Sur le plan historique, d'importantes incidences de fibrome associé à l'exposition aux contaminants (particulièrement les BCB et les pesticides organochlorés) ont également été observées chez les populations de phoques de la mer Baltique. Ces populations se reconstituent suite à la baisse des concentrations de ces substances chimiques. Il existe à présent davantage d'éléments attestant de la relation entre la réduction des résultats reproductifs positifs chez les oiseaux, les poissons et les gastropodes femelles et l'exposition aux PCB et aux dioxines. Les effets néfastes des perturbateurs endocriniens sur la reproduction de la faune ont diminué au rythme de la réduction de l'exposition à ces substances.

Santé de la reproduction masculine : L'exposition professionnelle ou accidentelle des femmes enceintes à l'œstrogène (DES) ou à des mélanges de PE qui influent sur l'action des hormones mâles (par exemple, les pesticides anti-androgènes) augmente le risque de non-descente des testicules (cryptorchidie) chez leurs fils, provoquant une diminution de la qualité du sperme et une augmentation du risque d'infertilité et de cancer des testicules à l'âge adulte. Il n'a été trouvé aucune association entre cette pathologie et des substances chimiques individuelles, ce qui souligne l'importance d'inclure l'évaluation des mélanges dans les enquêtes épidémiologiques et de laboratoire.

On retrouve parfois la cryptorchidie avec des malformations péniennes (hypospadias). Des preuves limitées indiquent une légère augmentation du risque d'hypospadias ou de diminution de la qualité du sperme lié à l'exposition à des mélanges de pesticides perturbateurs endocriniens. Des preuves limitées indiquent également des relations entre exposition des mères au phtalate et diminution de la distance ano-génitale (un facteur de réduction de la qualité du sperme) chez les nourrissons de sexe masculin. Pour la plupart des substances chimiques, les relations entre exposition du fœtus et santé de la reproduction de l'enfant ou de l'adulte de sexe masculin n'ont pas été étudiées. Peu d'ensembles de données contiennent des mensurations des expositions chimiques chez les femmes enceintes et de la qualité du sperme chez leurs fils adultes de 20 à 40 ans.

Des essais de laboratoire sur des rats et des études épidémiologiques indiquent fortement que la cooccurrence de la cryptorchidie, de l'hypospadias, du cancer des cellules germinales des testicules et de la qualité défailante du sperme résulte de l'action limitée des androgènes au cours du développement foetal, causant le syndrome de dysgénésie testiculaire. En utilisant le modèle de rat, une documentation vaste et convaincante montre qu'une large gamme de perturbateurs endocriniens anti-androgéniques et oestrogéniques peut causer le syndrome de dysgénésie testiculaire chez le rat de laboratoire. Les substances chimiques testées positivement dans ce modèle comprennent les plastifiants phtaliques et une gamme de fongicides et pesticides anti-androgéniques. En outre, il existe des preuves limitées pour l'antalgique paracétamol. Les effets des phtalates chez le rat n'ont été constatés ni chez la souris ni dans le testicule humain *ex vivo*, et pour le bisphénol A (BPA), le modèle du testicule humain est plus sensible aux effets toxiques que celui du rat. L'utilisation de meilleurs modèles à testicule humain est nécessaire dans les essais sur les substances chimiques.

À l'exception des cancers des cellules germinales des testicules, qui sont difficiles à détecter du point de vue logistique, les symptômes d'une carence en androgènes et de l'exposition aux œstrogènes se manifestent également chez une variété d'espèces fauniques dans les milieux à la fois urbain et rural, et ont été associés à l'exposition à des substances chimiques chez un nombre limité d'espèces dans certaines régions. Les effets féminisants des substances chimiques œstrogéniques contenues dans les effluents sur les poissons mâles ont été signalés la première fois dans les années 1990 et sont à présent constatés dans de nombreux pays et chez plusieurs espèces de poissons, ce qui indique qu'il s'agit d'un phénomène très répandu. Les poissons mâles féminisés (intersexués) connaissent une réduction de la production de spermatozoïdes et de la probabilité de réussite de leur reproduction. La suite d'effets observés chez la faune peut être reproduite dans des études exposant des animaux de laboratoire à des perturbateurs endocriniens œstrogéniques et anti-androgéniques.

Rapport des sexes : Les déséquilibres du rapport des sexes liés aux perturbateurs endocriniens entraînant une diminution de la progéniture mâle chez les êtres humains existent réellement tel qu'il est indiqué pour les 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxines et le 1,2-dibromo-3 chloropropane, bien que leurs mécanismes sous-jacents ne soient pas connus. En outre, des déséquilibres du rapport des sexes liés aux perturbateurs endocriniens ont été observés chez les poissons et les mollusques sauvages, et les effets de ces PE sur les rapports des sexes chez certaines de ces espèces sont également étayés par des preuves de laboratoire.

Taux de fécondité humaine : Les taux de fécondité sont en baisse partout dans le monde, en particulier dans les pays industrialisés. Bien que nous remarquions aujourd'hui en Europe et au Japon des populations stables mais vieillissantes, nous constaterons bientôt dans ces régions des diminutions significatives de populations, puisque leurs taux de fécondité sont en-deçà des niveaux de remplacement depuis 20 à 40 ans. Ces changements s'expliquent par la contraception et les modifications des structures familiales au sein de la société, quoique l'augmentation des problèmes de santé de la reproduction chez les hommes et les femmes puisse constituer un facteur important.

Diminution des populations fauniques : Les espèces et populations fauniques continuent de diminuer dans le monde en raison d'un certain nombre de facteurs, notamment la surexploitation, la perte d'habitat, les changements climatiques et la contamination par les substances chimiques. Compte tenu de notre connaissance des perturbateurs endocriniens et de leurs effets sur le système reproductif, il est très probable que la diminution de certaines populations fauniques (rapaces, phoques et escargots) a été due aux effets des substances chimiques (respectivement le DDT, les PCB et le tributylétain) sur ces espèces. Les preuves attestant que les POP sont à la base de ces diminutions de populations se sont accrues aujourd'hui par rapport à l'an 2002, en raison des augmentations de ces populations suite à des restrictions frappant l'utilisation de ces substances chimiques. Les perturbateurs endocriniens présents aujourd'hui dans le commerce avec des mécanismes d'action similaires à ceux des POP sont également soupçonnés de contribuer à la baisse des espèces fauniques observée aujourd'hui. Toutefois, en raison de la difficulté de distinguer les effets des substances chimiques de ceux d'autres facteurs écologiques et de stress, il sera toujours difficile de démontrer clairement une relation entre effets endocriniens chez les individus et diminutions de population ou d'autres effets. Un mécanisme endocrinien relatif aux baisses actuelles de la population faunique est probable mais n'a pas été prouvé.

Santé thyroïdienne : Les données épidémiologiques indiquent que plusieurs groupes de contaminants courants, dont les PCB, les retardateurs de flamme bromés, les phtalates, le BPA et les substances chimiques perfluorés sont associés à la réduction des niveaux d'hormones thyroïdiennes dans le sérum chez les êtres humains. En outre, une liste de substances chimiques beaucoup plus longue a entraîné une diminution des taux de circulation d'hormones thyroïdiennes ou a influé directement sur l'action de l'hormone thyroïdienne chez les animaux de laboratoire. Un déficit aigu d'hormones thyroïdiennes provoque de graves lésions cérébrales, de telle sorte que l'analyse universelle des concentrations de cette hormone dans le sérum s'effectue partout dans le monde. L'insuffisance modérée (25 %) ou même transitoire d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse est également associée à une diminution du QI, au TDAH et même à l'autisme chez les enfants, ainsi qu'à des troubles d'hypothyroïdie chez les adultes. En outre, la réduction des taux d'hormones thyroïdiennes dans le sérum, bien que toujours comprise dans les plages de population classées comme étant cliniquement « normales », a été identifiée comme un facteur de risque d'augmentation du cholestérol sérique et de la pression artérielle ainsi que de réduction de la densité osseuse chez les femmes ménopausées. Par conséquent, il sera utile de prendre des mesures visant à étudier la relation entre expositions aux substances chimiques et maladies.

En raison des difficultés de normalisation des mensurations de l'exposition et des niveaux d'hormones par rapport à la période et à la durée de l'exposition, toutes les études ne trouveront pas les mêmes relations entre résultats d'exposition et maladies. Pour les hormones thyroïdiennes, leurs niveaux sont si variables entre les individus que plusieurs mensurations chez un même individu seraient nécessaires pour estimer une « valeur de consigne » avec une précision de 5 %. Cette variabilité connue devrait être intégrée dans les plans d'étude. La question est de savoir si les corrélations entre les expositions aux contaminants et les diverses mensurations de la fonction endocrinienne correspondent aux effets sur la santé

de la population favorisés par les effets sur l'action hormonale. La complexité au niveau des données est interprétée par certains pour indiquer qu'il n'existe pas de preuve convaincante attestant de l'influence des substances chimiques sur l'action des hormones thyroïdiennes chez les êtres humains. En considérant qu'il existe des preuves solides liant les niveaux d'hormones thyroïdiennes aux résultats sanitaires indésirables, en particulier chez les enfants, les approches préventives sont nécessaires.

Il existe des preuves solides attestant que les hormones thyroïdiennes jouent le même rôle dans le développement du cerveau à la fois chez les animaux et l'homme. Par conséquent, les rongeurs sont des modèles utiles pour tester les substances chimiques afin de protéger les populations humaines contre des expositions supplémentaires. Cependant, le corpus actuel de méthodes d'essai et de mensurations cliniques validées sur les êtres humains tient compte uniquement des changements intervenus dans les niveaux d'hormones thyroïdiennes et doit être amélioré pour inclure les modifications de l'action de ces hormones. Cela signifie qu'il pourrait y avoir des relations incompatibles entre l'exposition aux substances chimiques perturbatrices thyroïdiennes et les mensurations de la fonction thyroïdienne chez les êtres humains, mais des preuves très solides concernant les animaux indiquent que ces substances peuvent influencer sur l'action des hormones thyroïdiennes. Cela se vérifie certainement pour les PCB.

Les preuves des relations entre exposition aux substances chimiques et perturbation des hormones thyroïdiennes chez les espèces fauniques se sont améliorées au cours de la dernière décennie, en particulier en ce qui concerne l'exposition aux PBDE ignifugés et aux PCB. Toutefois, les autres substances chimiques n'ont pas été suffisamment étudiées. La force des preuves attestant de perturbations de la fonction thyroïdienne par les PE chez les espèces fauniques soutient l'hypothèse selon laquelle ce phénomène pourrait se produire chez les êtres humains. Il est reconnu que la perturbation de la thyroïde est inadéquatement traitée par les essais sur les substances chimiques actuellement inscrits dans le cadre conceptuel de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Des lignées génétiques de souris sont à présent largement disponibles, ce qui pourrait aider à clarifier les mécanismes par lesquels les expositions aux substances chimiques peuvent influencer sur l'action de l'hormone thyroïdienne.

Neurodéveloppement : Le fait que les hormones jouent plusieurs rôles essentiels dans le développement neurologique, notamment les circuits neuroendocrines qui contrôlent le comportement spécifique au sexe et la physiologie et, partant, le potentiel des perturbateurs endocriniens à provoquer une série d'états comportementaux et de troubles psychiatriques évidents au sein des sociétés, ne sont pas largement appréhendés. Suffisamment de données procédant des études sur les animaux indiquent que l'exposition in utero aux perturbateurs endocriniens influe négativement sur les fonctions cognitives, et des données limitées portent à croire que les comportements sexuellement dimorphes sont également touchés. Si certaines lignes directrices régissant les essais sur la neurotoxicité développementale éventuelle ont été élaborées, aucune stratégie actuelle d'analyse chimique n'exige l'évaluation de la capacité des substances chimiques à produire de tels effets.

Il existe suffisamment de données sur les populations humaines pour conclure que des expositions élevées aux PCB perturbateurs

de la thyroïde au cours du développement fœtal (par exemple, les enfants dont les mères ont consommé du poisson contaminé du Lac Michigan ou ceux victimes du Yu-Cheng ou « maladie de l'huile » touchant les enfants nés de mères exposées aux PCB) ou aux PE potentiels tels que le plomb et le mercure, sont liées à des problèmes cognitifs généraux et des modifications du comportement sexuel. Toutefois, même des expositions relativement faibles sont associées à une réduction des capacités cognitives. Les observations les plus cohérentes concernent les déficiences des fonctions exécutives, suivies de la vitesse de traitement, de la capacité verbale, de la reconnaissance visuelle et de la mémoire. Le TDAH est surreprésenté chez les enfants dont les mères avaient de faibles niveaux de thyroxine au premier trimestre de grossesse et chez les personnes présentant une exposition élevée aux pesticides organophosphorés, qui sont encore présentes chez certaines populations. Il n'existe quasiment aucune information concernant les effets des mélanges de neuroperturbateurs endocriniens, même si nous savons qu'ils coexistent dans les tissus humains. Les données disponibles indiquent des effets collectifs de différentes substances chimiques.

Les études sur les espèces fauniques exposées fournissent des informations importantes sur les niveaux d'exposition, les effets précoces et sous-cliniques et la neurotoxicité clinique des perturbateurs endocriniens, parce que les mécanismes, les effets sous-jacents et les résultats de cette exposition sont souvent similaires à ceux des humains. Les données montrant les effets sur la croissance, le développement et le comportement au niveau de la faune existent pour certains PCB et pour le mercure, mais sont rares ou inexistantes pour d'autres perturbateurs endocriniens.

Cancers hormonodépendants : En dépit d'un grand nombre de recherches, les causes de la plupart des cancers hormonaux constituent un mystère. Il est clair que les hormones sont nécessaires à la croissance des tissus cancéreux, mais leur implication dans les stades précoces de la cancérogenèse, à travers peut-être des effets épigénétiques, n'est pas clairement établie. Des études sur les animaux montrent à présent que l'exposition aux hormones (synthétiques ou naturelles) ou aux perturbateurs endocriniens (par exemple les PCB, les PBDE, les dioxines, certains pesticides organochlorés, le BPA) au cours du développement précoce de certaines glandes endocrines (par exemple du sein, de l'endomètre ou de la prostate) peut altérer leur développement, peut-être par des effets sur les cellules souches, avec des conséquences possibles pour la sensibilité au cancer. Dans certains cas, le cancer a été démontré chez ces animaux. Dans la glande thyroïde, il a été supposé, mais non démontré, l'existence de cellules souches. Malgré la démonstration du fait que diverses substances chimiques provoquent le cancer de la thyroïde chez les animaux, la connaissance actuelle du cancer de la thyroïde ne permet pas de le lier à un mécanisme endocrinien.

Jusqu'à une période récente, nombre d'études mal conçues et contradictoires ont été effectuées à cause de la méconnaissance du fait que les mesures des expositions doivent tenir compte des mélanges et être effectuées, dans de nombreux cas avant l'apparition du cancer, au cours du développement fœtal. Cela signifie qu'en dépit des nombreuses preuves attestant que les hormones sont des facteurs de risque de plusieurs cancers endocriniens, peu d'études épidémiologiques ont montré l'existence de liens entre ces cancers et les perturbateurs endocriniens. Pour le cancer du sein, les preuves les plus

convaincantes semblent provenir d'associations avec des perturbateurs endocriniens dépourvus d'activité oestrogénique, comme les dioxines et les furannes, pour lesquelles il existe suffisamment de preuves. Pour les cancers de l'endomètre et de l'ovaire, très peu d'études ont été menées, et celles qui existent sont contradictoires. Pour le cancer de la prostate, il existe assez de preuves attestant d'une association avec des expositions aux mélanges de pesticides utilisés dans l'agriculture et dans la fabrication, ainsi qu'au cadmium et à l'arsenic, alors que les éléments probants indiquant une association entre ce cancer et les expositions aux PCB et aux composés organochlorés sont contradictoires. La plupart des pesticides sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, qui influent également sur la conversion métabolique des hormones. De très nombreuses substances chimiques n'ont pas du tout été examinées. Pour le cancer de la thyroïde, des études limitées indiquent des taux plus élevés chez les applicateurs de pesticides, même si certains d'entre eux proviennent également de carence en iode chez ces personnes.

Des cancers similaires des organes endocrines, en particulier les organes de reproduction, sont également présents chez les espèces fauniques (plusieurs espèces de mammifères et d'invertébrés marins) et les animaux domestiques. Concernant la faune, les tumeurs endocriniennes ont tendance à être plus fréquentes chez les animaux vivant dans les régions polluées que chez ceux habitant des environnements plus vierges.

Il existe de nombreuses lacunes dans les méthodes réglementaires d'essai sur les perturbateurs endocriniens. Les souches de rongeurs mises au point pour les essais sur les cancérrogènes n'ont pas été développées comme modèles pour la démonstration du cancer mammaire ; un cancérogène mammaire pour les animaux peut être un cancérogène pour l'homme, mais son organe cible n'est pas nécessairement le sein. D'autres souches de rats non systématiquement utilisées pour les essais leurs seraient plus adaptées, mais ont jusqu'à présent été utilisées pour une poignée de substances chimiques.

Troubles surrénaux : De nombreuses substances chimiques, notamment les POP, qui peuvent potentiellement influencer sur la structure et la fonction surrénales, ont été décrites à l'aide d'essais *in vitro*, mais aucune étude n'a examiné les associations entre perturbateurs endocriniens et sécrétion d'hormones surrénales chez les êtres humains. En outre, peu d'études ont été réalisées sur des animaux de laboratoire et la grande majorité des substances chimiques commercialisées n'ont pas fait l'objet d'essais.

Troubles osseux : Il est bien établi que l'os est un tissu cible pour les œstrogènes, qui influent sur la minéralisation et la maturation osseuses. Il existe, cependant, très peu de preuves des effets des perturbateurs endocriniens sur ces procédés, sauf dans le cas des incidents de forte exposition accidentelle à l'hexachlorobenzène, aux PCB et aux polychlorodibenzofurannes et chez les personnes ayant consommé du poisson contaminé de la Mer Baltique.

Troubles métaboliques : La régulation du métabolisme implique de nombreux composants du système endocrinien dont les tissus adipeux, le cerveau, les muscles squelettiques, le foie, le pancréas, la glande thyroïde et le tube digestif. Il existe à présent des données sur les animaux montrant que l'exposition de l'embryon aux perturbateurs endocriniens réels ou potentiels (par exemple le tributylétain, le BPA, certains pesticides organochlorés et organophosphorés, le plomb, l'acide perfluorooctanoïque et les

phtalates) entraîne l'altération du métabolisme du cholestérol, une possible prise de poids et le diabète de type 2 à l'âge adulte. Si certaines substances chimiques peuvent influencer sur la fonction des cellules bêta productrices d'insuline dans le pancréas, notamment le BPA, les PCB, les dioxines, l'arsenic et certains phtalates, il n'existe pas de données convaincantes sur les animaux liant expositions à ces substances et diabète de type 1. Nombre de ces substances chimiques étant également immunotoxiques dans les modèles animaux, il est plausible d'affirmer qu'elles pourraient agir par l'intermédiaire de mécanismes immunitaires et endocriniens pour provoquer le diabète de type 1. Le syndrome métabolique peut également résulter d'expositions aux substances chimiques, bien qu'il existe peu d'études sur ce syndrome.

Il existe des données épidémiologiques limitées pour soutenir le rôle potentiel de l'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse dans la prise de poids chez les nourrissons et les enfants. Des données épidémiologiques limitées montrent que l'exposition des adultes à certains perturbateurs endocriniens (principalement les POP, l'arsenic et le BPA) est associée au diabète de type 2. Cependant, il n'existe pas de données pour le diabète de type 1, pas suffisamment de preuves des mécanismes endocriniens et pas suffisamment de connaissance dans ce domaine en général.

Troubles immunitaires : Il est de plus en plus clair que les perturbateurs endocriniens sont susceptibles de jouer un rôle dans la hausse des troubles immunitaires chez les êtres humains et les espèces fauniques. Parmi ces troubles, beaucoup ont des liens avec le système endocrinien, de sorte que la perturbation des voies endocriniennes sélectives puisse perturber la réaction immunitaire pour provoquer éventuellement des allergies, l'endométriose, des troubles osseux, des maladies thyroïdiennes auto-immunes et des cancers du système immunitaire. En effet, les systèmes immunitaire et endocrinien sont inextricablement liés par la diaphonie entre certains récepteurs hormonaux et les voies de signalisation immunitaire. Suffisamment de données soutiennent désormais un rôle du récepteur X lipidique (LXR) et du récepteur des stéroïdes et substances xénobiotiques (SXR) dans la régulation de la prolifération des globules blancs, et il existe des données liant l'inflammation, les dysfonctionnements immunitaires et les cancers du système immunitaire aux perturbateurs endocriniens.

Plusieurs études sur les animaux ont démontré l'activation ou la répression des voies de signalisation des récepteurs impliquées dans les interactions immuno-endocriniennes par les pesticides organochlorés, les PCB, les organoétains, les alkylphénols, les phtalates, l'atrazine et le BPA. Des preuves expérimentales et épidémiologiques limitées indiquent que certains PCB, œstrogènes, atrazines phtalates sont des produits immunotoxiques pour le développement, entraînant un risque accru de troubles inflammatoires et auto-immunes. Il existe des liens solides, confirmés par des études sur des animaux, entre exposition aux phtalates et incidence croissante de l'asthme. Les mécanismes endocriniens sont très plausibles pour expliquer ce phénomène, mais ne sont pas toujours avérés ou soumis à étude. Ces nouvelles idées, dans leur ensemble, soulignent la nécessité de mieux connaître l'influence des perturbateurs endocriniens sur les fonctions immunitaires et leur rôle dans les troubles immunitaires, ainsi que la façon dont les fenêtres d'exposition peuvent influencer sur l'incidence des maladies (en particulier les maladies respiratoires chez l'enfant).

Exposition humaine et faunique aux perturbateurs

endocriniens : Le savoir relatif à l'exposition aux perturbateurs endocriniens aujourd'hui est beaucoup plus abondant qu'il y a 10 ans. Cela s'applique à la diversité des substances chimiques à perturbation endocrinienne et aux voies et niveaux d'exposition chez les êtres humains et la faune. A titre d'exemple, les retardateurs de flamme bromés n'ont été mentionnés que brièvement et les composés perfluorés ne l'ont pas été du tout lors de l'élaboration du document de l'IPCS sur les perturbateurs endocriniens il y a 10 ans (IPCS, 2002). Outre ces perturbateurs, on retrouve beaucoup plus de PE chez les êtres humains et les espèces fauniques. Les messages les plus pertinents concernant l'exposition aux perturbateurs endocriniens sont résumés ci-dessous.

Contrairement à la situation qui prévalait il y a une dizaine d'années, on sait mieux à présent que les êtres humains et les espèces fauniques sont exposés à beaucoup plus de perturbateurs endocriniens qu'aux seuls POP. Les PE sont différents en termes de composition chimique, sont des substances chimiques principalement artificielles et entrent dans la production d'une vaste gamme de matériaux et de biens. Les perturbateurs endocriniens sont présents dans les aliments, la nature (la faune) et chez les êtres humains. Ils peuvent également être formés suite à la dégradation d'autres substances chimiques d'origine anthropiques dans l'environnement et chez les êtres humains, dans la faune et chez les végétaux. Les êtres humains et les espèces fauniques sont exposés à de multiples perturbateurs endocriniens dans le même temps, et l'on craint à juste titre que différents PE agissent ensemble et entraînent un risque accru d'effets indésirables sur la santé humaine et faunique. Les expositions aux perturbateurs endocriniens se produisent pendant les périodes vulnérables du développement humain et faunique, depuis la fécondation jusqu'au développement du fœtus et pendant l'allaitement des nourrissons, ce qui est particulièrement préoccupant.

Les enfants peuvent présenter des expositions plus élevées en raison de leurs activités « tout vers la bouche » et de leur vitesse

métabolique plus élevée. À l'heure actuelle, seul un spectre étroit de substances chimiques et quelques classes de perturbateurs endocriniens sont mesurés, ce qui constitue uniquement la « partie visible de l'iceberg ». Des évaluations plus complètes des expositions humaines et fauniques à divers mélanges de perturbateurs endocriniens sont nécessaires. La priorité d'ordre mondial devrait être accordée au renforcement des capacités de mesure des perturbateurs endocriniens potentiels. Dans l'idéal, une carte d'« exposition » ou une carte très détaillée des expositions environnementales qui pourraient survenir pendant sur toute la durée de vie devrait être élaborée. Outre les aliments, de nouvelles sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens ont été identifiées et comprennent les environnements intérieurs, les sites de recyclage des produits électroniques et les décharges (les dernières constituant un sujet d'intérêt particulier pour les pays en développement et les économies en transition). En raison de l'absence de déclaration des composants chimiques des matériaux et des biens, toutes les sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens ne sont pas connues.

Ces perturbateurs se déplacent aux quatre coins du monde via les processus naturels (courants océaniques et atmosphériques) ainsi que par le commerce, entraînant une exposition mondiale des êtres humains et de la faune à ces substances. La surveillance spatiotemporelle est essentielle pour comprendre les tendances et les niveaux d'exposition. Cette surveillance devrait porter sur les tissus à la fois humains et de faune (représentant un éventail d'espèces) ainsi que sur l'eau ou d'autres parties de l'environnement pour retenir les perturbateurs endocriniens moins persistants. Les concentrations d'une substance chimique présentes dans l'organisme des êtres humains et des espèces fauniques sont liées à la quantité utilisée de cette substance. Les interdictions de plusieurs POP ont occasionné une baisse de leurs niveaux dans l'environnement et dans l'organisme humain. En revanche, certains perturbateurs endocriniens récents connaissent des niveaux croissants, tels que les composés et les remplacements perfluoroalkyliques des retardateurs de flamme bromés interdits.

14. Considérations finales

Les perturbateurs endocriniens ont la capacité d'influer sur le développement et le fonctionnement des tissus et des organes, et ainsi modifier la sensibilité à différents types de maladie tout au long de la durée de vie. Il s'agit d'une menace globale qui doit être enrayerée.

Progrès réalisés

Nous commençons à comprendre qu'un grand nombre de maladies non transmissibles prennent source au cours de notre développement et que des facteurs environnementaux interagissent avec notre bagage génétique pour renforcer la sensibilité à une variété de maladies et de troubles. Il est clair que l'exposition aux perturbateurs endocriniens au cours du développement constitue un des importants facteurs environnementaux de risque de maladies endocriniennes. En outre, des études sur les êtres humains ont permis d'établir le fait que nous soyons peut-être exposés à des centaines de substances chimiques contenues dans l'environnement à un moment donné. Désormais, il est pratiquement impossible d'examiner une population non exposée dans le monde entier. Les tendances indiquent une charge croissante de certaines maladies endocriniennes à travers le monde, dans lesquelles les perturbateurs endocriniens jouent probablement un rôle important, ainsi qu'une menace qui pèse également sur les générations.

Les avancées de notre connaissance des perturbateurs endocriniens sont principalement basées sur des informations tirées d'études effectuées dans les régions développées. Comme en 2002, il existe encore un manque criard de données provenant d'importantes parties du monde, en particulier d'Afrique, d'Asie et d'Amérique centrale et australe.

Besoins futurs

De meilleures informations sur le mode et le facteur temporel d'action des perturbateurs endocriniens sont nécessaires pour réduire l'exposition au cours du développement et pour prévenir la survenance des maladies. Un exemple patent de la réussite de la prévention primaire par le contrôle de l'exposition est de mise. Nous avons identifié les besoins suivants en vue de profiter des connaissances actuelles pour améliorer la santé humaine et faunique par la prévention des maladies d'origine environnementale.

A. Renforcement du savoir sur les perturbateurs endocriniens

: Il est essentiel d'aller au-delà de l'approche coup par coup, un produit chimique à la fois, une maladie à la fois, une dose unique, actuellement employée par les scientifiques qui étudient les modèles animaux, les êtres humains ou la faune. Il est de plus en plus important de connaître les effets des mélanges de substances chimiques auxquels les êtres humains et la faune sont exposés. Il est nécessaire que l'évaluation des perturbateurs endocriniens par les scientifiques tienne compte des caractéristiques du système endocrinien qui sont en cours de perturbation, notamment la spécificité des tissus et les fenêtres de sensibilité à l'exposition pendant toute la durée de vie. Bien qu'il existe différentes perspectives sur l'importance des effets des doses faibles et des courbes dose-effet non monotones pour les perturbateurs endocriniens, cette question est essentielle pour déterminer si les protocoles d'essai actuels sont suffisants pour identifier ces

substances. Des efforts interdisciplinaires qui combinent le savoir tiré d'études sur la faune, ainsi que d'études expérimentales sur les animaux et les êtres humains, sont nécessaires afin d'assurer une approche plus holistique à l'identification des substances chimiques responsables de l'augmentation de l'incidence des maladies et des dysfonctionnements endocriniens. En raison de l'accent beaucoup trop réducteur mis sur les substances chimiques halogénées dans nombre d'évaluations d'exposition et d'essais concernant les effets de perturbation endocrinienne, les PE connus peuvent ne pas représenter l'ensemble des structures et des propriétés moléculaires pertinentes. Ainsi, la recherche est nécessaire pour identifier éventuellement d'autres perturbateurs endocriniens. La perturbation endocrinienne n'est plus limitée aux voies œstrogénique, androgénique et thyroïdienne. Les substances chimiques influent également sur le métabolisme, le stockage des graisses, le développement osseux et le système immunitaire, ce qui indique que tous les systèmes endocriniens peuvent être et seront touchés par les perturbateurs endocriniens. Ces nouvelles perspectives, dans leur ensemble, soulignent l'impérieuse nécessité d'acquérir une meilleure connaissance du système endocrinien pour déterminer l'influence des perturbateurs endocriniens sur la fonction endocrinienne, l'influence des fenêtres d'exposition sur l'incidence des maladies (en particulier les affections respiratoires chez l'enfant) et le mode de transmission de ces effets aux générations à venir.

En outre, de nouvelles approches sont nécessaires pour examiner les effets des mélanges de perturbateurs endocriniens sur la sensibilité aux maladies et leur étiologie, puisque l'examen d'un perturbateur endocrinien unique à un moment donné est susceptible de sous-estimer le risque combiné émanant de l'exposition simultanée à plusieurs d'entre eux. L'évaluation des effets des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine doit inclure les effets de l'exposition à des mélanges chimiques sur une seule maladie ainsi que les effets de l'exposition à une seule substance chimique sur plusieurs pathologies. Dans la mesure où les études sur les êtres humains, bien qu'importantes, ne peuvent faire ressortir les relations de cause à effet, il est essentiel de mettre au point des données de cause à effet chez les animaux pour soutenir les études sur les êtres humains.

B. Amélioration des essais sur les perturbateurs endocriniens :

Des systèmes de dépistage et d'essai validés ont été mis au point par un certain nombre de gouvernements, et il faudra beaucoup de temps et d'efforts pour assurer leur fonctionnement approprié. Ces systèmes intègrent à la fois les paramètres *in vitro* et *in vivo* ainsi que diverses espèces, notamment les poissons, les amphibiens et les mammifères. De nouvelles approches consistant à étudier la capacité d'importantes batteries de tests *in vitro* à haut rendement de prévoir la toxicité et dont les résultats peuvent servir à l'identification des dangers et éventuellement à l'évaluation des risques sont également en cours d'élaboration. Ces nouvelles approches sont importantes lorsqu'on considère le nombre de substances chimiques dont il n'existe pas d'informations, et ces essais à haut rendement peuvent fournir des informations, fussent-elles incomplètes. En outre, le fait que les recherches sur les perturbateurs endocriniens au cours de la dernière décennie aient révélé les complexes interactions entre certaines substances chimiques et les systèmes endocriniens, qui peuvent échapper à

la vigilance des systèmes d'essai actuellement validés, constitue un défi supplémentaire aux progrès dans ce domaine. Enfin, il sera important d'élaborer des approches à force probante pouvant permettre une prise en compte efficace de la recherche à tous les niveaux, des données mécanistes tirées des tests *in vitro* aux données épidémiologiques humaines.

C. Réduction des expositions et, par ricochet, de la vulnérabilité aux maladies : Il est impératif de connaître la nature des perturbateurs endocriniens auxquels les êtres humains et la faune sont exposés, de même que les informations relatives à leurs concentrations dans le sang, le placenta, le liquide amniotique et d'autres tissus, à travers le cycle de vie, les sexes, les ethnies (ou les espèces fauniques) et les régions. Il existe, à l'heure actuelle, de nombreuses insuffisances en matière d'information sur les éléments trouvés dans les tissus humains et des individus de la faune, particulièrement dans les pays développés et les économies en transition et concernant les substances chimiques qui s'accumulent le moins dans l'organisme. Les archives de longue date pouvant nous aider à comprendre les changements en matière d'exposition n'existent que dans le domaine des POP et concernent uniquement quelques pays.

En outre, il est nécessaire de continuer d'étendre la liste des substances chimiques en cours d'examen à celles contenues dans les matériaux et les produits ainsi qu'aux produits chimiques intermédiaires ; il est impossible d'évaluer l'exposition sans connaître les substances chimiques à cibler. L'évaluation complète de tous les phénomènes d'exposition tout au long de la durée de vie, plutôt que la bio-surveillance ponctuelle, est nécessaire et nécessite un échantillonnage longitudinal, particulièrement pendant les phases cruciales de la vie telles que le développement fœtal, la petite enfance et la phase de reproduction.

La faune et les êtres humains sont exposés à une grande variété de perturbateurs endocriniens dont les propriétés physiques et chimiques sont très différentes. En outre, ces composés sont généralement présents à des concentrations à l'état de traces et dans des matrices complexes qui, pour être mesurées, nécessitent des méthodes analytiques hautement sélectives et sensibles. La vaste série de classes de composés nécessite une variété d'approches et de techniques analytiques, d'où la difficulté à comprendre toutes les différentes substances chimiques contenues dans l'environnement ainsi que dans les tissus humains et de la faune. Il existe une nécessité croissante d'élaborer de nouvelles techniques et approches analytiques pour conférer un ordre de priorité à l'évaluation des perturbateurs endocriniens.

Ces derniers sont transportés aux quatre coins du globe par les processus naturels (courants océaniques et atmosphériques) ainsi que par le commerce, ce qui entraîne des expositions dans le monde entier. Outre l'alimentation, de nouvelles sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens ont été identifiées et incluent les environnements intérieurs ainsi que le recyclage et les dépotoirs d'appareils électroniques (qui inquiètent particulièrement les pays en développement et les économies en transition). Les sources et voies d'exposition aux perturbateurs endocriniens doivent faire l'objet d'études approfondies.

D. Identification des substances chimiques à activité endocrinienne : L'identification des substances chimiques à potentiel de perturbation endocrinienne parmi toutes les

substances chimiques utilisées dans le monde entier constitue un défi majeur, et il est fort probable que notre évaluation porte uniquement sur « la partie visible de l'iceberg ». Il est possible de suivre la trace des substances chimiques à production importante, mais tel n'est pas le cas des nombreux additifs et substances chimiques industrielles. Les produits inconnus ou non intentionnels formés pendant la fabrication des produits chimiques, les processus de combustion et les transformations subis par l'environnement augmentent fortement le nombre de substances chimiques qu'il contient et la complexité de la problématique. Si la documentation des principes actifs des produits pharmaceutiques et des pesticides dans le produit fini est une obligation, tel n'est pas le cas des substances chimiques contenues dans les articles, les matériaux et les produits. La déclaration des ingrédients est exigée pour les produits d'hygiène personnelle et les cosmétiques, mais le nombre de substances chimiques appliquées dans ce domaine d'utilisation se compte par milliers. À cause de la non-déclaration des composants chimiques des produits, des matériaux et des biens, de nombreuses sources de perturbateurs endocriniens demeurent inconnues. Nous devons absolument connaître la source des expositions.

E. Création d'un environnement propice aux avancées scientifiques, à l'innovation et à la prévention des maladies : L'exposition aux perturbateurs endocriniens et leurs effets sur la santé humaine et faunique constituent un problème planétaire qui nécessite des solutions d'ordre mondial. Il est nécessaire d'élaborer davantage de programmes favorisant la collaboration et l'échange d'informations entre les scientifiques, mais également entre les organismes publics et les pays. Pour protéger la santé humaine des effets combinés des expositions aux perturbateurs endocriniens, une nutrition inappropriée et de mauvaises conditions de vie, il est nécessaire d'élaborer des programmes et des actions de collaboration entre les pays développés et les pays en développement ainsi que les économies en transition. Il faut également stimuler de nouvelles approches d'adaptation permettant de lever les barrières institutionnelles et scientifiques classiques et de favoriser une science mettant à contribution des équipes interdisciplinaires et multidisciplinaires.

F. Méthodes d'évaluation des éléments probants : À l'heure actuelle, il n'existe aucun système consensuel d'évaluation de la force probante des associations entre exposition aux produits chimiques (notamment les perturbateurs endocriniens) et résultats sanitaires néfastes, encore moins de méthodologie transparente. La nécessité d'élaborer de meilleures approches à l'évaluation de la force probante, de même que l'amélioration des méthodes d'évaluation des risques, est largement reconnue. Des méthodes de synthèse de la science visant à éclairer la prise de décision basée sur les éléments probants ont été mises au point et validées dans les milieux cliniques. Toutefois, à cause des différences entre les sciences environnementales et celles de la santé clinique, le corpus d'éléments probants et le contexte décisionnel de ces méthodes ne s'appliquent pas aux expositions aux contaminants environnementaux, notamment les perturbateurs endocriniens. Pour relever ce défi, il est nécessaire d'exploiter de nouvelles approches méthodologiques. En définitive, il est essentiel d'évaluer les associations entre expositions aux perturbateurs endocriniens et résultats sanitaires, par l'élaboration d'autres méthodes pour lesquelles la preuve de concept est en cours d'élaboration.

15. Références

- Chen D, Hale RC (2010). A global review of polybrominated diphenylether flame retardant contamination in birds. *Environment International*, 36:800–811.
- Diamanti-Kandarakis E et al. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 30(4):293–342.
- Agence européenne pour l'environnement (2012). *The impacts of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments—The Weybridge+15 (1996–2011) report*. Copenhagen, Denmark, Agence européenne pour l'environnement, 112 pp. (Rapport technique No. 2/2012).
- Helm D (2007). Correlation between production amounts of DEHP and daily intake. *Science of the Total Environment*, 388:389–391.
- Henny CJ et al. (2010). North American osprey populations and contaminants: historic and contemporary perspectives. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews*, 13(7–8):579–603.
- Houde M et al. (2011). Biological assessment and biomagnification of polyfluoroalkyl acids (PFAAs) in aquatic ecosystems: an updated review. *Environmental Science and Technology*, 45(19):7962–7973.
- IPCS (2002). *Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disrupting substances*. Genève, Suisse, Organisation mondiale de santé, Programme international sur la sécurité des substances chimiques.
- Kortenkamp A et al. (2011). *State of the art assessment of endocrine disruptors. Final report*. Commission européenne, Direction générale Environnement (Contrat du projet No. 070307/2009/550687/SER/D3).
- Krahn MM et al. (2007). Persistent organic pollutants and stable isotopes in biopsy samples (2004/2006) from Southern Resident killer whales. *Marine Pollution Bulletin*, 54(12):1903–1911.
- Prüss-Üstün A, Corvalán C (2006). Analysis of estimates of the environmentally attributable fraction, by disease. Chap. 5, de : *Preventing disease through healthy environments: towards an estimate of the environmental burden of disease*. Genève, Suisse, Organisation mondiale de la santé (http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventingdisease/en/, consulté le 10 novembre 2011).
- Rayne S et al. (2004). PBDEs, PBBs, and PCNs in three communities of free-ranging killer whales (*Orcinus orca*) from the northeastern Pacific Ocean. *Environmental Science and Technology*, 38(16):4293–4299.
- Richiardi L et al. (2004). Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 13(12):2157–2166.
- Rolland et al. (2012). Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26 609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Journal of human reproduction*. Dec 4. [Diffusion en ligne pendant impression].
- Ross PS et al. (2000). High PCB concentrations in free-ranging Pacific killer whales, *Orcinus orca*: effects of age, sex and dietary preference. *Marine Pollution Bulletin*, 40(6):504–515.
- Ross PS et al. (2012). Declining concentrations of PCBs, PBDEs, PCDEs and PCNs in harbor seals from the Salish Sea. *Progress in Oceanography*, en cours d'impression.
- Skakkebaek NE et al. (2011). The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(10):3056–3058.
- PNUE/OMS (2012). *State of the science of endocrine disrupting chemicals—2012*. Genève, Suisse, Programme des Nations Unies pour l'environnement/Organisation mondiale de la santé.
- Zhang P et al. (2010). Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(3):293–301.



Los Disruptores Endócrinos Químicos
tienen muchas fuentes

