

Synthèse scientifique du 2^{ème} colloque international de Paris sur les perturbateurs endocriniens (janvier 2016)

Les 21 et 22 janvier 2016, se tenait à Paris le 2^{ème} colloque scientifique international du Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE) conduit par le Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie avec l'appui de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Le rendez-vous de Paris a réuni des scientifiques d'Europe (Belgique, Danemark, Royaume-Uni, Suisse, France) et au-delà (Etats-Unis, Canada, Japon) qui ont présenté leurs travaux sur les effets des perturbateurs endocriniens sur les écosystèmes et la santé humaine.

Rappel général

Le terme « perturbateur endocrinien » (PE) a été utilisé pour la première fois dans un article scientifique en 1993. La Commission européenne a conduit un des premiers ateliers scientifiques sur le sujet à Weybridge en 1996. Un PE est défini par l'Organisation mondiale de la santé comme « une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou (sous-)populations ».

Depuis lors, un très vaste effort de recherche impliquant de nombreuses disciplines s'est développé suivant plusieurs axes. (i) A un niveau moléculaire, les études des interactions entre xénobiotiques et récepteurs nucléaires ou autres protéines (enzymes) ont permis d'identifier des substances capables de perturber le système endocrinien. (ii) Au niveau des organismes, les essais toxicologiques décrivent la toxicocinétique des perturbateurs endocriniens et leurs effets biologiques et sur la santé (notamment le développement, la fécondité, le métabolisme, le comportement) sur un large éventail de doses, seuls ou en mélange, à des fenêtres d'exposition correspondant à des moments spécifiques du développement, et jusque sur plusieurs générations. (iii) Au niveau des écosystèmes, les recherches en écotoxicologie ont identifié la présence de PE dans l'environnement et leurs impacts sur le faune sauvage (oiseaux, reptiles, mollusques). (iv) Au niveau des populations, les études de biosurveillance ont montré une large exposition de la population dans son ensemble ou de populations vulnérables à des substances suspectées de perturbation endocrinienne, tandis que les études épidémiologiques associent l'exposition à des substances chimiques à des doses rencontrées en population générale sur des fenêtres d'exposition variées (intra-utérine, enfance, vie adulte) à des effets sur la santé. (v) Enfin, des études d'impact sanitaire permettent d'estimer que les coûts pour la santé attribuables à l'exposition aux PE sont de l'ordre de 150 milliards d'euros par an.

Les perturbateurs endocriniens (avérés ou potentiels) sont omniprésents

Une étude danoise montre que des enfants d'âge préscolaire sont exposés tout au long de l'année aux benzophénones, des substances suspectées d'être des perturbateurs endocriniens utilisées comme filtres ultraviolets, et ceci que l'on applique ou pas des crèmes solaires à l'enfant. Ces substances sont présentes dans d'autres produits (tissus, emballages alimentaires, peintures...), ce qui illustre la difficulté pour les citoyens, en l'état actuel de la réglementation et de l'étiquetage, de se soustraire à ces expositions.

Une autre étude française s'est intéressée à des produits pharmaceutiques parmi les plus utilisés, des analgésiques légers, tels que des anti-inflammatoires non-stéroïdiens et le paracétamol, qui sont rejetés dans l'environnement. Ils perturbent potentiellement le système reproducteur. Les données de biosurveillance montrent leur omniprésence dans les populations européennes. Leurs métabolites se retrouvent même chez les personnes qui n'en prennent pas car le paracétamol par exemple peut aussi provenir de la dégradation d'autres substances auxquelles les populations sont exposées. D'autre part, cette étude montre une association entre l'exposition de la mère à certaines de ces substances durant la grossesse et des cas de cryptorchidie chez les

nouveau-nés.

Ces deux présentations illustrent le caractère ubiquitaire de diverses substances soupçonnées d'être des PE, ce qui se traduit par des expositions de la population générale par des voies multiples.

Le spectre de pathologies est bien plus large que celles relevant du système reproducteur

Germaine Buck-Louis de l'Institut national américain de la santé de l'enfant et du développement humain a présenté les travaux conduits à partir de la cohorte LIFE, menée aux Etats-Unis, qui montrent que l'aptitude des couples à procréer est influencée par l'exposition aux PE, que ce soit en lien avec l'exposition de la femme, mais aussi celle de l'homme. De plus, une équipe française a détaillé l'augmentation de prévalence des troubles du volet masculin de la reproduction en France (diminution de la qualité des spermatozoïdes, malformations des organes reproducteurs, cancer du testicule). Des phénomènes similaires ont été observés dans d'autres pays européens, et l'augmentation de la fréquence du cancer du testicule est générale en Europe.

En outre, de nombreux travaux associent les PE à d'autres pathologies, ce qui s'explique par le fait que le système endocrinien ne contrôle pas que le développement et la fertilité. Il est en effet impliqué dans le contrôle du métabolisme, du développement des tissus adipeux, de la fonction cardiaque... Patrick Fénichel du Centre hospitalier universitaire de Nice a présenté une revue des preuves en faveur de l'association entre l'exposition aux PE et la survenue d'un diabète et d'une obésité, et conclu que l'exposition à des moments clés de la vie (fœtus, nouveau-né, enfant prépubère) était susceptible d'augmenter le risque de survenue de ces pathologies. De même, les résultats des investigations à partir des données de la cohorte française DESIR (*Data From the Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome*) montrent chez les participants obèses une association entre l'exposition au bisphénol A (BPA) et la survenue d'un diabète de type 2. Le bisphénol S, qui est utilisé comme substitut au BPA, pourrait lui aussi augmenter le risque de diabète.

Jean-Pierre Bourguignon de l'université de Liège a confirmé que l'exposition in utero aux PE entraîne des altérations structurales et fonctionnelles complexes des neurones dans différentes zones du cerveau. Il a aussi exposé des données montrant des effets différents, voire opposés, à faible dose et à forte dose.

D'autres travaux montrent comment un mélange de substances chimiques retrouvées dans le liquide amniotique perturbe l'action des hormones thyroïdiennes et peut potentiellement altérer le bon développement du cerveau du fœtus.

Plusieurs présentations ont étayé la compréhension des mécanismes d'action des PE : interférence avec l'expression des gènes suite à une modification de l'ADN ou des protéines qui les structurent. La grossesse et les premières années de vie semblent être une fenêtre de sensibilité accrue, mais les expositions à l'âge adulte pourraient aussi avoir un effet y compris sur les générations suivantes. Deux conférencières, française et suisse, ont montré l'une et l'autre des résultats, chez le rongeur, sur la transmission de troubles de la reproduction à la descendance d'animaux exposés à des PE dont le BPA. Pour l'une des études, la deuxième génération s'avère même, dans le contexte de cette étude, plus fortement impactée que la première, notamment au niveau de l'appareil reproducteur.

Les mélanges de PE pourraient avoir des effets délétères impossibles à prévoir à partir d'études testant chaque substance séparément

S'il reste beaucoup de connaissances à acquérir, le voile se lève sur « l'effet cocktail ».

Les travaux pionniers français montrent l'association de molécules de différents perturbateurs endocriniens au sein de la cellule sous la forme de complexes, des « ligands supramoléculaires », qui se lient plus efficacement aux récepteurs nucléaires de l'organisme que chaque molécule prise séparément. Ce phénomène permettrait d'expliquer l'effet toxique synergique des mélanges chimiques. Ces résultats pourraient avoir de larges implications, par la compréhension des phénomènes de perturbation du système endocrinien liés aux mélanges

de substances, pour leur approche toxicologique et l'évaluation du risque.

De façon plus appliquée, dans la perspective du développement de tests réglementaires, une présentation a été faite sur l'avancement des travaux en cours pour mettre au point un modèle de test des propriétés de mélanges de perturbateurs endocriniens à partir d'essais in vivo sur embryon de poisson zèbre transgénique.

Une revue de la littérature, présentée lors de ces journées, indique que les substituts peuvent être potentiellement aussi dangereux que la molécule interdite, surtout si on les cherche parmi les composés de la même famille

Cette revue présentée par René Habert du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives montre que les substituts du BPA, de structures moléculaires proches, sont aussi actifs que celui-ci. En particulier des travaux ont montré qu'un nombre important de substituts ont des effets anti-androgéniques équivalents. Ceci suggère que la toxicité de substituts tels que les bisphénols S ou F, est probablement équivalente à celle du BPA, alors même que le mécanisme d'action du BPA, de loin le plus étudié, n'est pas encore bien compris. Pour citer l'un des chercheurs, au sujet du bisphénol A « nous avons [à la place du BPA] quinze substances non réglementées ».

Les risques concernent aussi la faune sauvage et sont alarmants

Christy Morrissey de l'université du Saskatchewan au Canada a identifié des zones de forte exposition des oiseaux migrateurs à un mélange de polluants présents dans l'environnement et montre que l'exposition dès le plus jeune âge d'étourneaux sansonnets à ce mélange modifie leurs capacités à stocker de l'énergie pour la migration, mais aussi leurs capacités à s'orienter. L'auteur s'interroge sur les conséquences et fait le rapprochement avec le déclin de 40 % des espèces d'oiseaux migrateurs.

Par ailleurs, une équipe française a présenté ses travaux de modélisation de l'échelle individuelle à celle d'une population sur les effets des PE sur la faune sauvage, notamment chez le poisson.

Les PE représentent un coût énorme pour la société

L'exposition aux PE dans l'Union européenne est susceptible de contribuer sensiblement à un large éventail de maladies et de troubles tout au long de la vie. Leonardo Trasande de l'université de New York a ainsi repris plusieurs études conduites dans différents pays. Il estime que le coût des effets indésirables en Europe atteindrait 157 milliards d'euros par an. Le coût attribuable aux pesticides en représente une part importante. Il a souligné que cette estimation ne représente que les PE les mieux connus, dont la responsabilité dans l'apparition d'une pathologie est hautement suspectée. Ces chiffres sont donc probablement très sous-estimés.

Le cas particulier du chlordécone en Guadeloupe a fait l'objet d'une étude quantifiant les coûts engendrés par les pathologies attribuées à cette substance (cancer du foie, de la prostate, dysfonctionnement rénal, retard intellectuel de nouveau-nés) avant et après le programme de contrôle de l'exposition des populations à cette substance. Les résultats montrent l'intérêt d'un tel programme.

Andreas Kortenkamp de l'université Brunel au Royaume-Uni a clôturé le colloque en présentant l'historique conduisant en 2013 au statu quo actuel. Il a rappelé que la Commission vient d'être condamnée par la Cour de justice de l'Union européenne pour ne pas avoir défini les critères nécessaires pour identifier donc encadrer les PE et avoir suspendu sa décision aux résultats d'une étude d'impact économique. Il a souligné la nécessaire cohérence de l'ensemble des réglementations européennes à ce sujet (phytopharmaceutiques, biocides, Reach...). Il a insisté sur le fait que des tests validés par l'OCDE existent déjà et que l'OMS a adopté dès 2002 la définition des perturbateurs endocriniens aujourd'hui unanimement reconnue, invalidant de facto l'argument selon lequel une controverse scientifique justifierait cette absence de décision.