

A l'invitation des députés **M. Gérard Bapt** et **Mme Bérengère Poletti**, et avec le soutien du programme **REPERE** du **Ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement durable et de la Mer**, avec le **Réseau Environnement Santé**

COLLOQUE

Mardi 14 septembre 2010

Immeuble Jacques Chaban-Delmas, Salle Victor Hugo
101, rue de l'Université – Paris 7ème

Les Perturbateurs Endocriniens

Changement de
paradigme dans
l'évaluation des
risques sanitaires et
environnementaux.

L'objectif est de montrer que les données épidémiologiques, cliniques, expérimentales et fondamentales acquises récemment sur les perturbateurs endocriniens conduisent à penser à une autre approche de l'évaluation et de la gestion du risque sanitaire et environnemental.



programme de la journée

Introduction

Gérard Bapt

Député, Président du Groupe Santé Environnementale à l'Assemblée Nationale

Bérengère Poletti

Députée, Présidente du groupe de suivi du Plan National Santé Environnement

Claire HUBERT

Chef du Service de la Recherche du MEEDDM, Programme REPERE

André Cicolella

Président du Réseau Environnement Santé

Conférence introductive

Les perturbateurs endocriniens, un nouveau regard sur les risques pour la santé et l'environnement – position de l'endocrine society

Ana Soto Professeur à l'Université Tufts, Boston

Session 1

Impact sanitaire des perturbateurs endocriniens

Modérateur : Gilles Nalbone, Inserm

Déjeuner

Session 2

Perturbateurs endocriniens et environnement

Modérateur : Jean-Claude Lefeuvre Professeur, Muséum Histoire Naturelle

Session 3

Perturbateurs endocriniens et environnement

Modératrice : Sylvie Laot Chef de projet Haute Autorité de Santé

Table ronde

Comment mettre en œuvre le changement de paradigme ?

Modérateur : André Cicolella

éditorial

Un colloque sur la question des perturbateurs endocriniens, question sur laquelle nous nous sentons totalement engagés, vise à participer à une avancée de la réflexion sur des questions qui interpellent les parlementaires, les scientifiques, les acteurs sociaux : il s'agit de l'utilisation « du principe de précaution » face aux nouveaux risques environnementaux dans le domaine de la santé.

Ces nouveaux risques doivent d'abord être reconnus : la question de l'alerte, ainsi que celle de la reconnaissance de l'irruption de nouveaux acteurs sociaux dans le champ de la santé publique, venant de la société civile et bousculant parfois les organisations institutionnelles en place, a été récemment illustrée par l'affaire du Chlordécone, ou bien celle du Médiator. Elle reste d'actualité avec le débat autour des perturbateurs endocriniens, notamment le Bisphénol ou les Phtalates.

Il s'agit aussi de redéfinir les critères par lesquels un risque est reconnu : au moment où nous sommes assaillis par des centaines de substances chimiques industrielles, les dimensions « d'exposition dans la durée » et « d'exposition multiple » conduisent à prendre en considération le risque pour la santé humaine au-delà des critères toxicologiques classiques, pour lesquels le niveau du risque est corrélé à l'effet immédiat ou à court terme, en fonction de la dose d'exposition.

La question des perturbateurs endocriniens n'implique-t-elle pas de passer à un nouveau paradigme pour prendre en considération un risque

sanitaire différent concernant les maladies chroniques ? Telle est la question posée aux participants à ce colloque.

L'objectif étant d'éliminer le risque de perturbation endocrinienne pendant les phases critiques du développement, gestation, lactation, puberté..., c'est-à-dire les périodes pendant lesquelles l'activité endocrinienne physiologique est au maximum.

La lecture du projet de loi déposé par le sénateur John Kerry devant le congrès des Etats- Unis afin d'autoriser l'Institut National des Sciences de la Santé Environnementale (NIEHS) à conduire un programme de recherche sur la perturbation du système endocrinien pour réduire l'exposition aux substances chimiques qui peuvent nuire au développement des enfants démontre que le sujet qui nous réunit aujourd'hui aura aussi des prolongements législatifs : la santé environnementale concerne toutes les populations... et leurs représentants !

Béregère POLETTI

Présidente du Comité de Suivi du PNSE II

Gérard BAPT

Président du Groupe d'Etudes
« Santé Environnementale »

conférence introductive

Les Perturbateurs endocriniens : un nouveau regard sur les risques pour la santé et l'environnement (position de l'Endocrine Society)

Ana Soto Professeur, Université Tufts, Boston, USA

Biographie

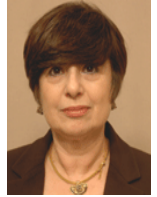
Ana SOTO est Professeur de biologie cellulaire à la Faculté de Médecine de l'Université Tufts à Boston.

En 1989, elle fut la première à identifier, avec Carlos Sonnenschein, que le nonylphénol, à l'époque considéré comme un banal additif des plastiques, était responsable, en migrant du tube à essais, de la prolifération de la lignée cellulaire de cancer du sein sur laquelle ils travaillaient.

Elle fait partie du groupe de 21 scientifiques qui, à l'initiative de Theo Colborn, responsable scientifique du WWF (USA), ont rédigé la Déclaration de Wingspread en 1991 qui montrait le lien entre des substances chimiques d'origine humaine relâchées dans l'environnement et des perturbations endocriniennes chez les animaux et dans l'écosystème, premier document à formuler cette hypothèse.

Elle est coauteure avec Carlos Sonnenschein du livre THE SOCIETY OF CELLS (Bios-Springer-Verlag, 1999) dans lequel ils évaluent de façon critique la recherche sur le contrôle de la prolifération cellulaire et sur la cancérogénèse.

Ce livre a été traduit en français sous le titre LA SOCIETE DE CELLULES, 2006 Ed. Sylepse, Paris, France.



Résumé de la présentation

Un perturbateur endocrinien est une substance naturelle ou de synthèse, qui, à travers une exposition environnementale ou une exposition inappropriée durant le développement, altère le système hormonal et le système homeostatique qui permettent à l'organisme de communiquer et de répondre à son environnement.

Les enjeux clés pour comprendre les mécanismes d'actions et de conséquences de l'exposition à des perturbateurs endocriniens incluent l'âge d'exposition, le temps écoulé entre l'exposition et ses effets, les interactions entre les substances chimiques, la dynamique réponse à la dose et les effets latents à long terme.

En raison des propriétés partagées des substances chimiques et des similarités des récepteurs et des enzymes impliqués dans le processus de synthèse, de libération puis de dégradation des hormones, aucun système endocrinien ne peut être protégé de l'action des perturbateurs endocriniens.

Les effets des perturbateurs endocriniens peuvent être transmis a posteriori aux futures générations à

travers les modifications épigénétiques sur les cellules germinales ou à travers une exposition environnementale continue de la descendance . Les preuves de résultats préoccupants en matière de reproduction (infertilité, cancer, malformations) venant de l'exposition aux perturbateurs endocriniens sont fortes, auxquelles il faut ajouter un nombre croissant d'effets sur les systèmes autres qu'endocriniens, comme des effets thyroïdiens, neuroendocriniens, sur l'obésité et le métabolisme, sur l'insuline et l'homéostasie du glucose. Le principe de précaution est un principe clé pour améliorer la santé du système endocrinien et reproductif et devrait être utilisé pour décider des seuils d'exposition et informer le public des risques potentiels des perturbateurs endocriniens. Les sociétés scientifiques comme la Société d'Endocrinologie devraient renforcer des partenariats entre elles et avec les structures d'expertise médicale et scientifique pour mieux évaluer les effets des perturbateurs endocriniens sur les humains.

session I

Impact sanitaire
des Perturbateurs
Endocriniens

Perturbateurs Endocriniens et cancers

Patrick FENICHEL Professeur, CHU, INSERM Nice

Biographie



Le Professeur Patrick FENICHEL est Chef de Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction au Centre Hospitalo-Universitaire de Nice, il est responsable de l'équipe 5 (Environnement Reproduction et Cancer Hormono-Dépendant) de l'unité INSERM U895 Institut de Recherche C3M.

Résumé de la présentation

Le rôle des perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) dans la physiopathologie des cancers s'appuie à la fois sur :

1- l'exposition in utero au Distibléne, un modèle expérimental humain involontaire ayant entraîné chez la jeune fille, un cancer rare, le cancer du vagin, et chez la femme de plus de 50 ans, un risque multiplié par trois de cancer du sein ;

2- de nombreuses études cas/contrôle qui, bien que d'interprétation difficile et soumises à de nombreux biais, mettent en évidence une relation avec les taux de PEE dans le sang, le tissu graisseux ou la tumeur (cancer du sein et PCB, PAH et dioxine ; cancer de la prostate et Chlordecone ; cancer du testicule et PCB, HCB ou Chlordane dans le sang de la mère) ;

3- des modèles animaux in vivo, permettant ainsi chez les rongeurs après exposition foetale ou

périnatale de DES ou de Bisphénol A de reproduire des lésions précancéreuses mammaires ou prostatiques chez l'adulte ;
4- la possibilité d'interférer sur la croissance de lignées de cellules malignes humaines, comme le Bisphénol A neutralisant in vitro la chimiothérapie (sein) ou stimulant la prolifération cellulaire (prostate, testicule).

Bien que de nombreuses interrogations subsistent (mécanismes d'action, effets synergiques, susceptibilité génétique), ces différents éléments orientent vers une nouvelle évaluation de la chimiotoxicité des PEE au cours de la cancérogenèse, afin de prendre en compte l'exposition à faibles doses dans des périodes d'exposition critiques, la synergie entre les molécules et l'induction de modifications épigénétiques stables ne touchant pas la structure du génome mais susceptibles de participer à la transformation maligne et/ou à la promotion tumorale.

Perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques

(diabète, obésité, maladies cardio-vasculaires)

Robert **BAROUKI** Directeur de recherche, INSERM Paris



Biographie

Robert Barouki est Docteur en Médecine, Docteur es Sciences et Habilité à Diriger les recherches, Depuis 2001, il est Professeur à la Faculté de Médecine Paris Descartes (Paris 5) et Praticien Hospitalier en Biochimie métabolique à l'hôpital Necker-Enfants malades. Il dirige à présent l'unité UMR-S 747 Inserm – Université Paris Descartes intitulée Toxicologie Pharmacologie Signalisation cellulaire. Ses activités de recherche ont été principalement consacrées ces dernières années à l'étude des mécanismes d'action de la dioxine et des polluants organiques persistants, des propriétés du récepteur de la dioxine, des effets des mélanges de polluants et des interactions polluants/tissu adipeux/obésité. Sur le plan de la formation, il dirige un Master 1 de Pharmacologie et de Toxicologie et il co-dirige un Master 2 de Toxicologie Environnement Santé. Il dirige aussi un Master de Bioingénierie en partenariat avec le PRES ParisTech. Au niveau national, il contribue aux efforts de l'Inserm et de l'Alliance Aviesan pour la structuration de la Toxicologie en France.

Résumé de la présentation

Nous constatons depuis quelques décennies une progression inquiétante des maladies métaboliques et de l'obésité, prenant l'allure d'une véritable épidémie. Le pourcentage d'individus obèses (IMC > 30) a été multiplié par 3 dans les pays industrialisés mais aussi dans les métropoles des pays en voie de développement. Cette progression est principalement liée à l'évolution du mode de vie et de l'alimentation, mais il existe aussi des arguments en faveur d'une contribution des polluants de l'environnement. Plusieurs études épidémiologiques dont certaines portent sur un très grand nombre d'individus, ont montré une corrélation entre certains éléments du syndrome métabolique et la présence dans le sang ou les urines de polluants ou de leurs métabolites. Citons par exemple, le BPA, les phtalates, et les polluants organiques persistants comme les PCB et les dioxines. Cependant, les facteurs de risque retrouvés ne sont pas très élevés et, par ailleurs, ces études ne permettent pas d'établir un lien de causalité, notamment parce que nous ne disposons en général pas d'une estimation de la contamination passée.

Des travaux de toxicologie chez l'animal ou dans des systèmes de cellules en culture permettent d'établir les mécanismes à l'origine des perturbations métaboliques. Ainsi, les polluants interfèrent avec les effets des hormones stéroïdes, des hormones thyroïdiennes, de l'insuline ou des récepteurs impliqués dans des fonctions métaboliques comme les récepteurs PPAR et AhR. De même, ces polluants favorisent l'inflammation qui est un des facteurs importants contribuant aux maladies métaboliques et à l'obésité. L'ensemble de ces données est compatible avec une contribution des polluants aux maladies métaboliques, mais les arguments doivent être examinés au cas par cas en tenant compte des doses utilisées et de la

transposabilité des observations du laboratoire à l'homme.

Des travaux récents indiquent que l'exposition fœtale à certains agents perturbateurs endocriniens favorise l'apparition de maladies métaboliques et d'obésité chez l'animal adulte. Ces données sont importantes et devraient faire l'objet de travaux de recherche pour les consolider. Elles sont cohérentes avec les nouveaux principes de toxicologie mettant en avant la vulnérabilité de certains stades de développement ainsi que la vulnérabilité individuelle.

Le rôle du tissu adipeux dans le stockage des polluants est un autre aspect important de la relation polluants-obésité. Ce tissu joue sans doute un rôle protecteur lors d'expositions aiguës, mais il constitue aussi une source d'exposition endogène chronique aux polluants organiques persistants. Dans des travaux récents sur les personnes obèses suivant un protocole d'amaigrissement drastique, nous avons mis en évidence la libération des polluants du tissu adipeux vers le sang et nous avons corrélé les taux des polluants sanguins avec toute une série de paramètres de toxicité hépatique et de perturbation métabolique. Il s'agit là de travaux effectués chez des individus n'ayant pas de surexposition particulière aux polluants. L'ensemble converge pour indiquer une contribution probable des polluants de l'environnement à l'épidémie de maladies métaboliques. Cependant, les messages de santé publique doivent tenir compte de l'ensemble des facteurs de risque incriminés dans ces maladies, et notamment de la composante nutritionnelle.

Perturbateurs endocriniens et troubles de la reproduction

Charles SULTAN Professeur, CHU, INSERM Montpellier



Informations

- Professeur de Médecine du Développement et de la Reproduction
- Responsable de l'Unité d'Endocrinologie Pédiatrique, Service de Pédiatrie, CHU Montpellier
- Chef du Service d'Hormonologie, CHU Montpellier
- Co-Responsable Equipe CNRS UPR 1142, Institut de Génétique Humaine, UM1 Montpellier
- Membre du PNSE 2 Enfants, Ministère de la Santé de l'Ecologie

Résumé de la présentation

Les conséquences d'une contamination environnementale ont été bien analysées pour plusieurs espèces animales. Les études expérimentales ont permis de démontrer que l'exposition prénatale à des polluants chimiques (pesticides, notamment mais également bisphénol A, phtalates ...) entraînent des malformations génitales chez le mâle (cryptorchidie, hypospadias), des retards de croissance staturale et des troubles du comportement ; L'exposition néonatale quant à elle, induit, chez la femelle, des signes de précocité pubertaire. Chez le nouveau-né masculin, l'exposition prénatale au DES, un estrogène de synthèse, est responsable de malformations génitales. Par ailleurs, l'augmentation de l'incidence de l'hypospadias, de la cryptorchidie , comme celle des précocités sexuelles chez la petite fille, suggèrent une participation (sinon une responsabilité) des perturbateurs endocriniens environnementaux. Nous rappellerons les résultats d'une analyse cas / témoin de l'incidence des malformations

génitales des nouveaux-nés masculins et de leur relation avec l'environnement professionnel des parents dans le cadre d'un projet européen : impact de l'environnement sur la santé de l'enfant (1999 – 2002).

Nous présenterons également les résultats préliminaires d'un PHRC centré sur l'hypospadias du nouveau-né et sa composante environnementale et les données récentes d'une cohorte de petits-enfants de mère DES (réalisée avec la collaboration de l'Association Hhorages) au sein de laquelle l'effet transgénérationnel du DES (et vraisemblablement de celui des xenoestrogènes) sont particulièrement préoccupants

Ces données plaident en faveur du rôle des perturbateurs endocriniens environnementaux dans l'augmentation de la fréquence des malformations génitales du garçon et vraisemblablement dans celle de la réduction de la spermatogénèse chez l'adulte.

Perturbateurs endocriniens et fonctions intestinales

Eric HOUDEAU INRA Toulouse

Résumé

Pour l'homme, la principale voie de contamination par les perturbateurs endocriniens est la voie orale : l'intestin est donc tout naturellement le premier organe en contact avec ces véritables leurres hormonaux (pesticides ou phtatales et Bisphénol A des plastiques alimentaires). Pour autant, notre intestin n'a jamais été considéré comme une cible de ces contaminants chimiques, alors que les cellules intestinales (épithélium, cellules immunitaires et nerveuses) possèdent tout l'équipement nécessaire en récepteurs aux hormones stéroïdes (oestrogènes, progestérone, testostérone) où les perturbateurs peuvent se fixer et exercer leur action propre. La fonction de « barrière intestinale » assure la double tâche de laisser passer les nutriments, l'eau nécessaires à notre croissance et notre équilibre, tout en faisant barrage aux agents potentiellement pathogènes pour l'organisme. Pour assurer pleinement cette fonction au quotidien, les cellules de l'épithélium se renouvellent en permanence (on « change » d'intestin tous les 4 à 5 jours), tandis que les défenses immunitaires intestinales sont éduquées dès la naissance à reconnaître les bactéries pathogènes (immunité acquise), et les distinguer de la flore bactérienne amie qui colonise le tube digestif (immunotolérance). Les oestrogènes naturels participent au maintien d'une fonction de barrière efficace, en contrôlant d'une part la prolifération des cellules épithéliales, d'autre part la cohésion entre ces cellules et la perméabilité de la paroi intestinale. Dans ce contexte, nous montrons que le BPA, aux doses inférieures aux seuils acceptables pour l'homme, peut se substituer aux oestrogènes naturels dès le stade foetal et perturber l'équilibre hormonal nécessaire au développement, puis au maintien d'une fonction de barrière intestinale efficace pour le reste de la vie.



Biographie

Eric Houdeau est Chargé de Recherche à l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) depuis 1997, avec une longue expérience dans les domaines de l'endocrinologie et des neurosciences. Depuis 2003, ses recherches se sont tournées vers la physiopathologie de l'appareil digestif, s'attachant tout particulièrement aux effets des oestrogènes dans l'intestin et sur la douleur abdominale. C'est dans ce contexte qu'il s'est intéressé dès 2006 aux conséquences d'une exposition orale aux perturbateurs endocriniens. Il a récemment dirigé une étude conduisant à la première démonstration de l'impact endocrinien du Bisphénol A des plastiques alimentaires sur l'intégrité de la barrière intestinale *

Eric houdeau coordonne dans le centre Toxalim de l'INRA de Toulouse, en partenariat avec l'INSERM, un programme scientifique de l'Agence Nationale de la Recherche sur les risques sanitaires d'une exposition périnatale au BPA dans le développement de maladies digestives (maladie de Crohn, syndrome du côlon irritable, cancer colorectal) ou métaboliques (obésité, diabète de type 2).

* www.inra.fr/presse/action_bisphenola_sur_intestin_demonstree

Perturbateurs endocriniens et troubles du comportement

Oussama KEBIR (INSERM Paris) et Marie-Odile GOBILLARD (HHORAGES)

Biographies



Oussama Kébir est psychiatre (service hospitalo-universitaire, hôpital Sainte-Anne à Paris) et chercheur en génétique psychiatrique (laboratoire physiopathologie des maladies psychiatriques, INSERM, U894). Il travaille depuis 3 ans sous la direction du Pr Marie-Odile Krebs sur l'exposition prénatale au diethylstilbestrol comme modèle d'exposition environnementale à risque dans les troubles psychiatriques.



Directeur de Recherche Emérite Honoraire au C.N.R.S., Docteur ès sciences en Biologie Cellulaire, elle a fondé et dirigé pendant de nombreuses années le Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire de l'Observatoire Océanologique de Banyuls-sur-mer (Université Paris 6) devenu UMR 796 « Modèles en Biologie Cellulaire et Evolutive », s'intéressant à l'étude du cycle cellulaire, à la structure des chromosomes et à l'éco toxicologie. Lauréate de plusieurs prix scientifiques, elle a publié plus de 130 articles dans des revues internationales à comité de lecture et présenté plus de 200 communications à congrès. Membre du Collège des Relecteurs de Projets Cliniques Inserm elle est également Expert auprès de l'ANR et Présidente de l'Association Hhorages (Halte aux HORmones Artificielles pour les Grossesses), chargée de la Recherche.

Résumé de la présentation

L'exposition prénatale à certains facteurs capables de perturber le neurodéveloppement est suspectée d'augmenter le risque des troubles psychiatriques chez la descendance. Les perturbateurs endocriniens tels que les œstrogènes de synthèse comme le diethylstilbestrol (DES), les pesticides ou les monomères tel le bisphénol A peuvent représenter de tels facteurs environnementaux pouvant interagir avec le développement foetal et en particulier celui du cerveau. Cette conférence présentera les arguments neurobiologiques en faveur de l'implication des PE dans les troubles du comportement et

développera deux cas d'exposition : l'exposition iatrogène (le cas du DES) et l'exposition environnementale (bisphénol A). Egalement, seront développées les principales difficultés méthodologiques auxquelles sont confrontés les chercheurs dans ce domaine. Nous discuterons de l'implication des PE dans le cadre de l'hypothèse d'interaction « gène X environnement » qui permet de tenir compte des facteurs génétiques modulant la sensibilité aux effets environnementaux et proposerons de nouveaux regards sur la question à la lumière d'avancées récentes en psychiatrie moléculaire.

session 2

Perturbateurs
Endocriniens et
Environnement

Perturbateurs Endocriniens et eau

Jean-Marie HAGUENOER Professeur, auteur du rapport « Eau et Médicaments » pour l'Académie Nationale de Pharmacie



Biographie

Jean-Marie Haguenoer est toxicologue et professeur émérite de l'Université de Lille 2. Il est correspondant de l'Académie Nationale de Pharmacie. Il a également été directeur du laboratoire de toxicologie professionnelle et environnementale de l'Institut de santé au travail de Lille.

Résumé de la présentation

L'eau possède un pouvoir solvant considérable et peut donc transporter de très nombreuses substances tout le long de ses parcours. Parmi ces substances, de nombreux perturbateurs endocriniens ont été décelés qu'ils soient d'origine naturelle ou synthétique. Il n'est pas question de suivre le parcours de l'ensemble de ces substances, nous suivrons donc le parcours des hormones médicamenteuses. La contamination par ces hormones peut être d'origine diffuse, suite à leur élimination naturelle ou à la prise de la pilule contraceptive, à sa métabolisation et aux rejets par les urines des métabolites que l'on retrouve dans les eaux usées. Elle peut être aussi ponctuelle par les rejets de l'industrie chimique qui fabrique ces molécules et de l'industrie pharmaceutique qui les conditionne, mais aussi par les rejets des établissements de soins et des élevages industriels. Il n'y a d'ailleurs aucune surveillance de ces rejets puisqu'il n'y a aucune obligation réglementaire de les mesurer. Lorsque les eaux usées arrivent dans les stations d'épuration, celles-ci n'éliminent pas la totalité des hormones et peuvent même les transformer en oestrone plus active. Les eaux de surface sont à leur tour contaminées et, dans ces conditions, les chaînes alimentaires aquatiques peuvent concentrer les hormones et agir comme perturbateurs endocriniens en particulier chez les poissons. Même les eaux souterraines sont polluées par ces composés. Quant aux procédés de potabilisation par

ozonation, ils sont censés être efficaces en détruisant l'EE2, mais aucune étude n'a été faite sur les effets des produits d'ozonation. D'autres chaînes alimentaires sont également concernées puisque les boues des stations d'épuration qui contiennent une partie de ces hormones font l'objet d'épandages dans les champs avec des risques de transfert dans les cultures. Une étude de Christensen relative à l'éthinylestradiol (EE2) donne une répartition des apports par l'alimentation de 5-6% par l'eau, 12% par les légumes racines, 3% par les légumes feuilles et 80% par les poissons où l'hormone s'accumule, ce qui représente une absorption de 44 ng/jour et il conclue que, par rapport aux 6 µg d'EE2 secrétés en moyenne par les garçons pré-pubères, le risque est négligeable. En fait ce raisonnement ne tient pas compte de l'apport des très nombreuses autres substances perturbatrices endocriniennes qui peuvent largement contribuer à obtenir des effets identiques chez l'homme. Il est donc souhaitable de surveiller le milieu naturel. S'il est difficile de réduire les émissions diffuses, sauf en interdisant l'utilisation de certaines substances (mais des produits organiques persistants qui ont été interdits il y a déjà longtemps sont toujours présents dans l'environnement!), il faudrait imposer une réduction des émissions ponctuelles des industries et des établissements de soins avec une réglementation qui soit plus spécifique de la nature des rejets dans les eaux usées.

Perturbateurs endocriniens et alimentation

Laurent CHEVALLIER Praticien attaché, CHU Montpellier

Mohamed BENAHMED Directeur de recherche, INSERM Nice

Biographies



Laurent Chevallier est praticien attaché au CHU de Montpellier et chargé d'enseignement à l'Université. Il est nutritionniste et a notamment publié Mes ordonnances alimentaires, aux éditions Les liens qui libèrent.



Mohamed BENAHMED est directeur de recherche à l'INSERM de Nice. Il est coordinateur de projets ANR, INCa, PNRA, PHRC (2007-2011), portant sur la modélisation et les mécanismes d'actions épigénétiques des perturbateurs endocriniens environnementaux dans l'infertilité et les cancers hormonaux dépendants, notamment des cancers de la prostate et du sein.

Résumé de la présentation

L'explosion récente des morbidités avec 45 % des Français atteints de maladies chroniques (diabète, obésité, cancers notamment hormonodépendants, infertilités...) montre une implication forte des facteurs environnementaux, dont alimentaires, dans cette évolution.

Les perturbateurs endocriniens ont une double origine, synthétique et naturelle. Les xénobiotiques, dont les oestrogénomimétiques synthétiques comme le bisphénol A, doivent pouvoir être mieux identifiés par les consommateurs – étiquetage compréhensible des plastiques, boîtes de conserves et canettes en contenant – dans l'attente de mesures réglementaires plus adaptées.

Pour les produits naturels, il faut continuer à être prudent vis-à-vis du soja pour les populations

occidentales de type caucasien au métabolisme digestif et au mode de consommation différents des Asiatiques, dans l'attente d'études complémentaires. La lutte contre les mycotoxines présentes dans les aliments doit devenir une priorité tout en recherchant des alternatives à l'usage des fongicides.

Le décryptage récent des mécanismes épigénétiques (modification de l'expression du génome) mis en jeu ainsi que l'identification des périodes de vulnérabilité (période foetale, enfance) lors de l'exposition aux perturbateurs hormonaux environnementaux devraient générer de nouveaux outils permettant d'enrichir et d'affiner le cadre actuel d'évaluation de ces molécules (fenêtres d'exposition, doses, mélanges) afin de mieux prendre en compte les risques de ces molécules pour la santé humaine.

Perturbateurs endocriniens et écosystèmes

Hélène ROCHE CNRS, Université Paris Sud

Biographie

Hélène Roche est Ingénieur de Recherche de 1ère classe au CNRS, habilitée à diriger des recherches (HDR). Spécialiste en écotoxicologie aquatique, elle travaille dans l'unité ESE UMR8079 Ecologie Systématique et Evolution à l'Université Paris-Sud à Orsay. Elle y conduit des recherches sur le transfert trophique de polluants (PCB, HAP, pesticides) et sur les réponses métaboliques chez les organismes d'écosystèmes aquatiques (poissons et invertébrés). Hélène Roche a participé à de nombreux programmes scientifiques initiés, entre autres, par le ministère chargé de l'environnement dans le cadre de l'évaluation des effets des substances chimiques dans les hydrosystèmes marins ou d'eau douce. Hélène Roche a publié une cinquantaine de publications dans des revues à comité de lecture, Elle est membre du comité scientifique du WWF France et du conseil scientifique de la Réserve de Biosphère MAB-UNESCO de Camargue - Delta du Rhône.

Résumé de la présentation

Des dérèglements hormonaux, des mutations sexuelles et des comportements inhabituels sont observés chez les espèces sauvages. Des polluants chimiques sont incriminés. Leur dispersion dans l'écosphère leur permet de atteindre des populations animales souvent très éloignées des lieux d'émission (exemple : zones polaires et subpolaires). Ils s'accumulent dans les organismes par le biais de la chaîne alimentaire et certains sont bioamplifiés le long des réseaux trophiques. Chez les êtres vivants, leurs activités délétères se traduisent par des altérations des fonctions biologiques, dont les plus préoccupantes sont les effets immunotoxiques, génotoxiques, mutagènes, ou, de manière plus générale, la perturbation endocrinienne (gonades-thyroïde, ...). Au delà de l'individu, l'équilibre des populations et des communautés est atteint. Il en résulte une altération des liens trophiques comme les flux d'énergie, la circulation de la matière; l'abondance et la disponibilité des sources alimentaires et l'intensité de la prédation. Dans le cas d'une exposition chronique, ces effets se traduisent par

une diminution de la longueur des chaînes trophiques avec une répercussion potentielle sur la diversité biologique. Les substances organohalogénées sont historiquement mises en cause et, malgré l'interdiction de certains d'entre eux comme les organochlorés (pesticides PCBs), ils persistent dans les biotopes terrestres et aquatiques, en raison de leur non biodégradabilité. Il est probable que les substances organobromées ou fluorées, polluants dits émergents, soient tout aussi menaçantes. En conclusion, La perturbation endocrinienne met en péril l'ensemble des systèmes biologiques naturels. Elle participe à l'érosion de la biodiversité avec les autres facteurs dus à l'industrialisation. Il n'existe pas de cas documenté où les pollutions en tant que telles ont été les uniques responsables de la disparition d'une espèce ou autre taxon. Mais elles constituent un facteur puissant de régression de la biodiversité en diminuant les effectifs des populations des espèces pollusensibles et en les rendant vulnérables au sens de la hiérarchie des risques d'extinction.

Perturbateurs endocriniens et effet cocktail

Alfred BERNARD Professeur, Université Catholique de LOUVAIN

Biographie

Directeur de recherches au Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS), Professeur à l'Université catholique de Louvain (UCL), Belgique, Membre du Conseil scientifique de l'Afsset (2003 à ce jour), Alfred Bernard est auteur ou co-auteur de plus de 350 publications dans des revues internationales. Ses travaux de recherches ont porté sur la néphrotoxicité des métaux lourds (cadmium), les risques d'exposition de la population générale aux dioxines, le développement de nouveaux marqueurs de toxicité (ex. protéine de la cellule de Clara, premier biomarqueur du poumon commercialisé), la toxicité respiratoire de l'ozone et des microparticules et plus récemment sur les produits de chloration en piscine (travaux à l'origine de l'hypothèse du chlore pour expliquer l'épidémie d'asthme infantile).

Résumé de la présentation

L'évaluation des risques posés par la présence de nombreux perturbateurs endocriniens dans l'environnement et l'organisme humain est un véritable défi pour la science. En raison précisément de leur mécanisme d'action, les perturbateurs endocriniens peuvent agir à des doses infimes et sont susceptibles de multiples interactions entre eux et avec des facteurs de prédisposition génétique ou liés à notre mode de vie. L'approche toxicologique classique qui consiste à évaluer la toxicité d'une substance administrée à fortes doses chez l'animal et à extrapoler les risques aux plus faibles expositions débouche sur des estimations entachées d'incertitudes. Cette approche n'est vraiment applicable qu'en cas d'exposition à une seule substance ou à une même classe de substances dont les effets sont additifs (par exemple des composés de types dioxines ou PCBs). En dehors, d'expositions accidentelles ou professionnelles, rares sont les situations où l'on peut considérer l'exposition comme unique et exclure les effets interactifs entre différentes catégories de perturbateurs endocriniens. Se pose ensuite l'épineux problème de l'extrapolation entre doses sur la base de relations qui sont rarement

linéaires et qui varient en fonction de la voie d'exposition ou des caractéristiques des sujets exposés. Parmi les approches alternatives utilisées en recherche, deux permettent néanmoins de réduire le niveau d'incertitude. Certes, il y a l'approche expérimentale purement mécanistique qui étudie le mode d'action de ces molécules et permet d'identifier celles qui sont potentiellement les plus dangereuses. Il y a aussi l'approche épidémiologique qui utilise des biomarqueurs d'exposition ou d'effets précoces pour évaluer directement l'impact des perturbateurs endocriniens sur la population générale exposée aux faibles doses. Les études en cours montrent des variations dans certains paramètres de fertilité qui incontestablement sont liées à l'environnement ou à notre mode de vie. Les études épidémiologiques ne sont cependant pas infaillibles et comportent aussi des limites. En particulier, elles sont difficilement applicables aux enfants ou femmes enceintes qui représentent les groupes les plus vulnérables. Pour ces groupes, les mesures de prévention ne doivent sans doute pas attendre les garanties de la certitude scientifique.

Quelle méthodologie pour évaluer l'impact des Perturbateurs Endocriniens ?

Carlos SONNENSCHIN Professeur, Université Tufts, Boston

Biographie



Le Dr. Carlos Sonnenschein est professeur au Département d'Anatomie et de Biologie Cellulaire à l'École de Médecine de l'Université Tufts à Boston dans le Massachusetts. Pendant plus de trois décennies, les recherches du Dr Sonnenschein ont porté leur intérêt sur : a) le contrôle de la prolifération cellulaire par les œstrogènes et les androgènes, b) l'impact des perturbateurs endocriniens sur l'organogenèse et la fonction de reproduction et c) la cancérogenèse au cours de la vie d'adulte et, plus précisément, sur le rôle des interactions stroma-épithélium dans la cancérogenèse mammaire chez le rat et chez l'homme. En collaboration avec le professeur Ana Soto M., ils sont les co-auteurs d'un livre intitulé "THE SOCIETY OF CELLS" (Bios-Springer-Verlag, 1999) dans lequel ils ont évalué de manière critique l'état de la recherche dans les domaines du contrôle de la prolifération cellulaire et de la carcinogenèse, traduit en français (La Société de cellules, 2006 Ed. Sylepse, Paris, France)

Résumé de la présentation

La capacité du réductionnisme à faire progresser notre compréhension des phénomènes biologiques complexes est limitée. Le mouvement écologique pour la biologie du développement (éco-Devo) rejette l'idée que le développement n'est que le déroulement d'un programme génétique. L'exposition du fœtus à des perturbateurs endocriniens environnementaux pourrait contribuer à l'augmentation de l'incidence des malformations du tractus génital mâle, une diminution de la qualité du sperme, de nombreux néoplasmes, et une modification du poids corporel. Je vais discuter de problèmes qui entravent l'étude de la perturbation du système endocrinien (position réductionniste, recherches

axées sur des techniques non objectives, et étude d'impact unique sur la durée d'exposition aux substances chimiques). Nous proposons l'étude du lien de causalité ascendant et descendant et une approche de la Biologie des Systèmes pour développer des modèles mathématiques quantitatifs. Leur utilisation dans des simulations informatiques généreraient des prédictions testables. Cette approche intégrative permettra la prise en compte simultanée des effets sur l'organisme (systémique) et des effets sur des systèmes d'organes différents. Elle favorisera l'identification d'effets similaires et uniques de différents perturbateurs endocriniens, ainsi que leurs inter-relations.

table ronde

Comment mettre en œuvre le
changement de paradigme ?

avec

Gérard BAPT Député, président du Groupe Santé
Environnement à l'Assemblée Nationale

Bérengère POLETTI Députée, présidente du groupe
de suivi du Programme National Santé
Environnement

Rémy SLAMA Président du conseil scientifique du
Programme National de Recherche sur les
Perturbateurs Endocriniens

Gérard LASFARGUES Directeur général adjoint de
l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES)

Francelyne MARANO Présidente du Comité de suivi
« risques émergents » du Programme National Santé
Environnement 2

Fabienne BARTOLI Adjointe au directeur général de
l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits
de Santé (AFSSAPS)