

Rapport OMS-PNUE

ETAT DE L'ART SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Extraits choisis concernant les
Pesticides Perturbateurs endocriniens

PUBLICATION : « State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals » - 2012, Rapport OMS-PNUE

AUTEURS : Åke Bergman, Jerrold J. Heindel, Susan Jobling, Karen A. Kidd et R. Thomas Zoeller

DATE DE PUBLICATION : 19 février 2013

Traduction non-officielle : Réseau Environnement Santé

Réseau Environnement Santé
148 rue du faubourg Saint-Denis
75010 Paris

09.51.59.08.35
<http://reseau-environnement-sante.fr/>

SOMMAIRE

Qu'est ce que la perturbation endocrinienne ?	4
1. Qu'est-ce qu'un PE (Perturbateur Endocrinien) ?	4
2. Les cinq points du changement de paradigme pour les PE	4
3. Pourquoi les pesticides sont-ils, parfois, des PE ?	5
Exposition des Hommes et de la faune	6
1. Types et sources de pesticides	6
2. Les PE rencontrés chez les Hommes et dans la faune	6
Arguments en faveur de la perturbation endocrinienne chez l'Homme et la faune	9
1. Les pesticides PE et la reproduction	9
2. Les pesticides PE et le sexe-ratio	10
3. Les pesticides PE et les troubles thyroïdiens	10
4. Les pesticides PE et le neuro-développement	11
5. Les pesticides PE et les cancers hormono-dépendants	11
6. Les pesticides PE et les troubles surrénaliens	12
7. Les pesticides PE et les troubles osseux	13
8. Les pesticides PE et les troubles métaboliques : Obésité, Diabète	13
9. Les pesticides PE et les fonctions immunitaires	13
10. Les pesticides et les déclinés de populations	14
Conclusion	15

1. Qu'est-ce qu'un PE (Perturbateur Endocrinien) ?

Dans la préface du document de l'IPCS 2002 (International Programme on Chemical Safety), les perturbateurs endocriniens (PE) ont été définis comme «... des substances chimiques qui ont le potentiel d'interférer avec le système endocrinien», dans la première partie de ce document, un perturbateur endocrinien est définie d'une manière générale comme «... une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et provoque par conséquent des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, ou sa descendance, ou (sous-) populations. Un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène qui possède des propriétés qui pourraient mener à la perturbation endocrinienne chez un organisme intact, ou sa descendance, ou (sous-) populations. "(IPCS, 2002).

2. Les cinq points du changement de paradigme pour les PE

- **Les PE peuvent agir à faible dose**

Les hormones agissent à faibles doses, en partie en raison de leur forte affinité pour leurs récepteurs.

Le terme « faible dose » est défini communément par les toxicologues dans l'évaluation des risques comme une dose en dessous de laquelle aucun effet n'est observé (NOAEL = No Observed Adverse Effect Level). Cependant, pour les PE, cette définition peut s'avérer fautive étant donné que toute exposition vient s'ajouter à nos hormones naturellement présentes dans notre organisme.

Les « faibles doses » posent l'hypothèse que les produits chimiques exogènes qui interagissent avec des hormones peuvent le faire de façon tout à fait spécifique, de sorte que les critères d'évaluation traditionnels de toxicologie ne sont pas adaptés pour prédire des effets adverses. Ainsi les PE présenteraient des courbes dose-réponse (non linéaire et non monotone) en opposition à celle communément admise en toxicologie, en induisant des effets à des doses très faibles et non pas à des doses élevées.

- **Les interactions entre les substances chimiques : « l'effet cocktail »**

La toxicité et les effets des substances chimiques sont généralement évalués isolément avec une hypothèse d'exposition « tolérable ». Cette hypothèse n'est plus valable lorsqu'il y a exposition à plusieurs substances à la fois. Ainsi, alors qu'une substance peut-être évaluée comme ne produisant pas d'effet isolément, il apparaît que, lorsqu'elle est présente à cette même dose dans un mélange, elle puisse tout de même induire des effets indésirables.

L'exposition, par exemple, à un mélange de quatre substances anti-androgéniques, un plastifiant de la famille des phtalates (DEHP), deux fongicides présents dans l'alimentation (vinclozoline et prochloraz) et une substance pharmaceutique (finastéride), induit des effets hormonaux mesurables (réduction de la distance ano-génitale). Alors que les mêmes doses prises individuellement sont sans effets (Kortenkamp 2008).

Le défi à relever consiste à définir quels mélanges de PE sont pertinents pour l'environnement et d'évaluer leurs effets.

- **« La période fait le poison »**

Les PE peuvent agir tout au long de la vie, tout comme le font les hormones mais lorsque les PE sont présents in utero, ils peuvent affecter la programmation de la fonction des cellules et le développement des tissus, ces effets peuvent ainsi persister toute la vie et prédisposer certains tissus à des maladies. Lorsque l'exposition survient plus tard, les effets peuvent être transitoires. Il est donc plus pertinent de mesurer les expositions survenant au cours du développement pour les pathologies comme le cancer, le diabète et l'obésité.

- **Le temps écoulé entre les expositions et les effets**

« En raison de l'existence de fenêtres particulières de susceptibilité dans les processus de développement, l'exposition aux PE à des stades très sensibles du développement peut entraîner de profonds changements physiologiques et fonctionnels qui peuvent ne pas émerger sur le plan clinique avant un âge avancé. L'exposition elle-même peut cesser, mais l'impact sur le développement et les effets indésirables subséquents sont déjà en progression » (BIRNBAUM L. : « Témoignage devant le sous-comité sur l'énergie et l'environnement. Comité sur l'énergie et le commerce. Chambre des Représentants des Etats-Unis », 25 février 2010)

La capacité d'un PE à altérer le contrôle hormonal normal du développement est, peut être, la conséquence la plus significative d'une exposition, car les effets survenant durant le développement surviennent à des doses plus faibles que celles requises pour la survenue d'effets chez l'adulte (Alonso-Magdalena et al., 2010). Les effets de l'exposition à des PE durant le développement persistent tout au long de la vie en raison des effets sur la programmation et la différenciation cellulaires prédisposant parfois des tissus à certains dysfonctionnements.

- **Les effets latents à long terme, aussi dits trans-générationnels**

Un mécanisme majeur par lequel les hormones agissent durant le développement est la modification de l'épigénome (modifications chimiques qui agissent sur l'expression des gènes), des substances chimiques sont ainsi capables d'induire des effets transgénérationnels ; la Vinclozoline, un pesticide anti-androgénique, donné à des souris en développement lors d'une période critique du développement testiculaire, a induit la survenue d'effets adverses sur le testicule en développement, effets transmis aux 3 générations suivantes (Skinner, Manikkam & Guerrero-Nosagna, 2011). Cet effet est probablement causé par des changements épigénétiques transmis fidèlement de la première génération aux suivantes.

3. Pourquoi les pesticides sont-ils, parfois, des PE ?

Les pesticides sont conçus dans le but d'avoir une action sur le vivant, en altérant la croissance des végétaux indésirables et/ou des nuisibles (insectes, parasites, bactéries, virus, champignons, etc.).

Pour ne citer que quelques exemples, en 1944, le 2,4-D est créé en copiant une hormone de croissance végétale ; Dans les années 1960, divers pesticides font leur apparition dont les fongicides de type benzimidazole et pyrimidés suivi par les fongicides imidazoliques et triazoliques qui sont des inhibiteurs de la synthèse des stéroïdes dont fait partie le cholestérol qui est un précurseur de la synthèse des hormones stéroïdiennes (hormones sexuelles, glucocorticoïdes etc.)

Aprésent, la synthèse des pesticides passe par la recherche de nouvelles cibles et la compréhension des modes d'action, permettant ainsi l'établissement des relations structures-activités. Il n'est donc pas étonnant que les pesticides puissent avoir un impact sur l'Homme et la faune s'ils sont en effet conçus pour cibler des hormones de croissance, ou des cibles biologiques végétales, qui ont des similitudes avec nos hormones et notre système endocrinien.

1. Types et sources de pesticides

- **Polluants Organiques Persistants (POP)**

Historiquement, l'attention s'est d'abord focalisée sur les substances organochlorés de premières générations, désignés sous le terme de POP (Polluants Organiques Persistants) du fait de leur grande stabilité et de leur affinité pour les tissus adipeux. La plupart ont été développés pour un usage de type pesticide, comme le DDT, ou d'agents comme les PCB. Bien qu'interdits d'utilisation aujourd'hui on retrouve encore certains POP ou leurs produits de dégradation dans l'environnement et les organismes vivants à des concentrations élevées en raison de leur persistance.

- **Pesticides actuellement utilisés**

Le bannissement des pesticides persistants et bioaccumulables, a conduit à l'utilisation de pesticides généralement plus facilement dégradables. Cependant, il a été montré que beaucoup d'entre eux sont des PE in vitro, bien que très peu d'études aient été menées in vivo. Des données épidémiologiques concernent l'effet des pesticides et herbicides actuellement utilisés sur la baisse de la santé reproductive masculine (partie 3.1) et le cancer du sein (partie 3.5). Plusieurs pesticides actuellement utilisés ont également été associés au cancer de la prostate (methyl bromide, chlorpyrifos, fonofos, coumaphos, phorate et permethrin) et au cancer de la thyroïde (alachlor). Chez les rongeurs, un certain nombre de pesticides induit des tumeurs des cellules folliculaires de la thyroïde, dont l'amitrole, l'éthylène thiouée, le mancozeb, l'acetochlor, la clofentezine, le fenbuconazole, le fipronil, le pendimethalin, le pentachloronitrobenzene, la prodiamine, le pyrimethanil et le thiazopyr (partie 3.5). Enfin, des troubles de l'attention chez les enfants ont été reliés à une forte exposition à une variété de pesticides organophosphorés (partie 3.4).

- **Sources ponctuelles et non ponctuelles**

Parmi les sources ponctuelles de PE, les eaux d'égouts représentent la principale source de contamination pour les environnements aquatiques, de par leurs origines industrielles, urbaines et rurales. Parmi les sources non ponctuelles, sont identifiés les zones de production alimentaire et le ruissèlement des champs agricoles. Les pesticides sont retrouvés dans les eaux souterraines et dans les rivières de ces régions, surtout après de fortes pluies.

2. Les PE rencontrés chez les Hommes et dans la faune

- **Expositions Externe et Interne**

Les organismes peuvent être exposés via leur alimentation, l'inhalation, ou via absorption par la peau. Les PE transportés par le sang atteignent les tissus spécifiques et affectent le système endocrinien. L'exposition dépend des propriétés et de la persistance des PE (transformation, résistance à la dégradation etc.).

L'eau et l'alimentation représentent deux grandes sources d'exposition. L'eau est une source de PE généralement solubles comme les pesticides actuellement utilisés, en particulier pour les animaux sauvages. L'alimentation, principalement celle riche en graisse, est une source importante de POP, ils se concentrent ainsi dans les organismes et le long de la chaîne trophique. Ils seront stockés dans les graisses, qui une fois mobilisées libéreront dans la circulation sanguine les POP

qui peuvent atteindre des concentrations importantes.

L'exposition humaine varie considérablement et dépend des habitudes individuelles, et des lieux de vie et de travail. En plus de l'exposition alimentaire, les Hommes peuvent également être exposés professionnellement. La nourriture est considérée comme la principale source d'exposition aux pesticides actuellement utilisés pour l'Homme. Cependant, les pesticides peuvent également être inhalés et absorbés par la peau, en particulier par les personnes qui les manipulent directement lors de l'application ou indirectement lorsque les cultures sont récoltées ou transformées. L'application, en particulier, pourrait conduire à des expositions élevées.

Les études animales ont montré que de nombreux PE, dont les pesticides organochlorés, sont capables de traverser la barrière placentaire et ainsi exposer le fœtus et produire des effets sur le système reproducteur de la progéniture. Chez l'Homme, plusieurs études ont rapporté des concentrations détectables de PE dans le sang du cordon ombilical corrélées aux niveaux retrouvés dans le sang maternel (Needham et al., 2011).

Bien que les PE non persistants soient plus rapidement métabolisés par le foie, l'exposition de la population est continue.

Pour ce qui est des PE persistants comme les POP, ils sont excrétés beaucoup plus lentement, et peuvent être excrétés dans le lait maternel. Dans de nombreux cas, l'exposition de l'enfant à des POP pendant l'allaitement dépasse la dose journalière tolérable défini pour l'exposition au long de la vie (Polder et al, 2008a;. 2008b)

- **Animaux sauvages**

Bien que les études continuent de se concentrer sur les POP, on sait maintenant qu'une large gamme de substances chimiques est retrouvée chez les animaux sauvages dans les zones reculées et en milieu urbain. Dans ces environnements et en particulier les prédateurs supérieurs à longue durée de vie, les PE peuvent dépasser les niveaux connus pour provoquer des effets.

La mesure des PE dans les tissus permet une meilleure association avec les effets observés, cependant pour des PE facilement éliminable dont les effets peuvent apparaître tardivement, établir une association est plus compliquée.

Les pesticides PE les plus étudiés dans les tissus des animaux sauvages sont des POP, dont le DDT (et son principal produit de transformation, le DDE), le chlordane, et la dieldrine. Les autres POP pour lesquels on dispose de nombreuses données sur les résidus dans les tissus comprennent l'HCB, les composés apparentés au chlordane, la dieldrine / endrine, le mirex, et les isomères de l'HCH (en particulier β -HCH). Certaines données existent pour d'autres POP tels que le pentachlorobenzène, l'endosulfan, l'hexabromobiphényle, et le chlordécone chez les invertébrés, les poissons et d'autres animaux sauvages, mais elles ne sont pas aussi complètes. De même, des données plus limitées existent pour d'autres composés organohalogénés persistants, qui ne sont pas sur la liste de POP de la Convention de Stockholm dont le méthoxychlore.

Les études sur des animaux marins faisant partie de l'alimentation humaine que sont, le thon et les moules (programme « Mussel Watch »), ont permis d'observer les tendances de la répartition des, respectivement, PCB et DDT, et du TBT. Les PCB et le DDT sont retrouvés chez de nombreux mammifères marins, et ont été liés à des déclin de populations.

Les tendances temporelles des pesticides ont été principalement étudiées pour le 4,4'-DDE, le β -HCH et l'HCB ; bien que l'imprégnation semble diminuer chez les guillemots de la région Baltique et les ours polaire de l'Arctique, reflétant la diminution mondiale de l'émission de ces substances, l'imprégnation reste stable chez les dauphins de haute mer.

- **Homme**

Chez l'Homme se sont principalement les études de biomonitoring (biosurveillance) qui permettent de donner une mesure intégrée de l'exposition interne.

Pour ne citer qu'un exemple, le programme de biosurveillances américain, administré par « the Centers for Disease Control and Prevention », collecte du sang et de l'urine d'un échantillon représentatif de la population américaine dans le cadre de la « National Health and Nutrition Examination Survey » (NHANES) et analyse les échantillons des participants pour diverses substances chimiques. De nombreuses substances chimiques sont retrouvées de façon ubiquitaire dans la quasi-totalité ou dans de grandes tranches de la population américaine. C'est le cas de certains POP pourtant interdits depuis plus de 30 ans (DDT et PCB) et des pesticides organophosphorés, substances chimiques persistantes et bioaccumulables, qui ont été supprimés plus récemment. Par conséquent, il ya une exposition simultanée à de multiples substances chimiques dans la population

L'étude du lait humain par l'OMS a inclus plusieurs POP dans leur analyse, les niveaux de DDT dominant dans les 3 pays où l'analyse a été réalisée (Chili, Sénégal et Corée)(PNUE, 2009c).

Les données sur les POP dans le lait maternel sont dominées par des rapports sur le DDT (y compris DDE) et les PCB, avec plus de 50 rapports sur le DDE à partir de 1995 jusqu'à aujourd'hui.

La comparaison des données temporelles de Bergman et al (2010) à des niveaux internationaux indique que les concentrations de 4,4'-DDE peuvent être de 50 à plus de 10.000 ng/g de matières grasses dans le lait maternel, avec des concentrations élevées au Zimbabwe, en Inde, et au Vietnam. Les niveaux de 4,4'-DDE sont compris le plus souvent entre 50 et 1000 ng/g de lipides.

1. Les pesticides PE et la reproduction

• Introduction

Le cas dramatique du distilbène peut à présent servir d'exemple pour protéger les humains et les animaux des PE dont l'utilisation est répandue. Des données mondiales montrent que les femmes souffrent de nombreux troubles (Syndrome des ovaires polykistiques, fibromes utérins, endométrioses, difficultés dans le maintien et l'achèvement d'une grossesse, naissances prématurées, pubertés précoces).

L'observation du déclin de la qualité du sperme dans les années 1990 a fait de la santé reproductive masculine un grand axe de recherche ; la survenue de nombreux troubles de la reproduction masculine (Cancers testiculaires, Cryptorchidismes, Hypospadias, Diminutions de la qualité du sperme, Syndrome de Dysgénésie Testiculaire) semble avoir eu lieu de façon concomitante avec l'expansion rapide de l'industrie chimique, et le relargage de milliers de substances chimiques d'origine anthropique dans l'environnement. L'hypothèse que les substances chimiques PE peuvent être en partie responsables du déclin de la santé reproductive masculine au cours des dernières décennies s'est donc considérablement renforcée.

• Arguments en faveur de la perturbation du système reproducteur féminin

Des données épidémiologiques et expérimentales ont montré un lien entre le DDT et son principal métabolite le DDE, et la puberté précoce ; elle serait effectivement due à une perturbation du contrôle neuro-endocrinien de la puberté.

Concernant la fécondité et la fertilité des femmes, des études expérimentales viennent appuyer les observations selon lesquelles, principalement le DDT et ses métabolites, perturberaient la durée des cycles, ou les niveaux d'hormones circulantes ; en effet certains pesticides sont capables de diminuer les concentrations circulantes d'œstradiol ou de progestérone, et d'altérer la fécondité via des mécanismes divers et variés chez les rongeurs.

L'augmentation de l'incidence des cas de fibromes utérins a été reliée à l'exposition à des pesticides ; des études in vitro utilisant divers pesticides organochlorés viennent étayer cette observation.

Des études sur le rongeur relient les cas d'endométriose et l'exposition au méthoxychlore et au DDT.

Dans la faune également l'exposition à des pesticides vient appuyer les observations expérimentales et épidémiologiques : le cas le plus connu de troubles de la reproduction féminine en lien avec une exposition chimique est celui des alligators du lac Apopka où les alligators ont été exposés au dicofol, au DDT et ses métabolites DDD et DDE à la suite d'un déversement dans un affluent du lac en 1980 (revue par Guillette, & Crain 2000)

Historiquement, ce sont les enquêtes centrées sur la question de l'amincissement de la coquille chez les oiseaux prédateurs en lien avec l'exposition aux pesticides organochlorés (Ratcliffe, 1967; 1970; Lundholm 1997), qui a finalement conduit à l'interdiction de l'utilisation du DDT, en particulier en Amérique du Nord et en Europe.

- **Arguments en faveur de la perturbation du système reproducteur masculin**

La cryptorchidie (non descente de l'un ou des testicules), l'hypospadias (malformation de l'urètre sur le pénis), la diminution de la qualité du sperme, ainsi que les cancers testiculaires, seraient les symptômes d'un même syndrome : le syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) (Skakkebaek et Carlsen). Ces altérations sont en effet apparues simultanément dans les populations, et auraient une origine fœtale ou dans la petite enfance. Les PE, dont certains pesticides, seraient impliqués dans la survenue de ces différents symptômes.

De nombreuses études épidémiologiques relient la cryptorchidie, l'hypospadias et la diminution de la qualité du sperme à l'exposition à des pesticides, cependant l'étude qui semble apporter le plus d'arguments, associe la cryptorchidie et l'exposition aux 8 pesticides organochlorés les plus couramment utilisés (Damgaard et al 2006), de plus ces expositions semblent avoir eu lieu durant la grossesse.

Des études expérimentales, dont celle de Hass et al (2007) et de Wilson et al (2008), font également état de perturbation de la reproduction masculine, dans lesquelles l'exposition de fœtus de rats à divers pesticides provoque des perturbations de la production de testostérone et induit l'hypospadias, la cryptorchidie, l'altération de la fertilité et la malformation des cellules testiculaire, un résultat ressemblant au TDS de l'homme.

Dans la faune, en plus des alligators mâles du lac Apopka également atteint par la contamination, de nombreuses autres espèces ont vu leur système reproducteur perturbé par l'action de divers pesticides : féminisation des oiseaux par le DDT, augmentation de l'incidence de l'intersexualité (organes sexuels femelles chez des mâles et vis-versa) chez des grenouilles et augmentation de l'intersexualité chez des crapauds vivant sur des sites agricoles.

2. Les pesticides PE et le sexe-ratio

Chez l'Homme, le sexe-ratio (nombre de naissances masculines / nombre de naissances féminines) est légèrement supérieur à 1. Peu d'études font état d'un lien entre les PE et une possible altération du sexe-ratio, cependant de nombreuses observations expérimentales et dans la faune en font état.

Certains pesticides organochlorés et le TBT modifieraient le sexe-ratio, respectivement, chez certaines espèces de mouettes, et chez divers invertébrés.

Expérimentalement, l'altération du sexe-ratio est un critère permettant de déterminer si une substance chimique est un PE ; ainsi le sexe-ratio chez les poissons zèbres est le critère dominant de la ligne directrice 234 (OCDE, 2011) ; le prochloraz est capable de masculiniser toute une population de ces poissons. Les daphnies sont également couramment utilisées, ainsi, des pesticides organochlorés, triazines ou des insecticides en modifie le sexe-ratio

3. Les pesticides PE et les troubles thyroïdiens

L'incidence des maladies et troubles thyroïdiens a augmenté fortement au cours des dernières décennies chez l'Homme, de sorte que la prévalence des maladies thyroïdiennes concerne environ deux milliards de personnes dans le monde entier. Les maladies et troubles thyroïdiens représentent une morbidité élevée et croissante chez les enfants et les adolescents ; 6 à 10% des adultes en souffrent.

Les récepteurs des hormones thyroïdiennes sont hautement conservés parmi les vertébrés, ce qui

suggère que des perturbateurs thyroïdiens puissent avoir des effets communs chez différentes espèces. De plus les hormones thyroïdiennes sont des éléments clés du système endocrinien des mammifères et d'éventuels effets sur leur production, sécrétion, métabolisme et action auront des conséquences sur toute une série de processus physiologiques.

La plupart des observations ont été réalisées sur les mammifères marins de l'Arctique et les oiseaux. Les POP, dont les pesticides organochlorés, semblent perturber l'homéostasie de la thyroïde chez ces espèces.

Expérimentalement, les pesticides organochlorés perturbent également l'homéostasie thyroïdienne chez des rongeurs et des amphibiens.

4. Les pesticides PE et le neuro-développement

Depuis les années 1970, il y a une augmentation spectaculaire des troubles du développement neurologique habituellement rares. Par exemple, la prévalence de l'autisme est ainsi passée de 5 pour 10 000 enfants à 1 pour 110 enfants. Les troubles prédominants sont ceux du déficit de l'attention, avec une estimation de la prévalence commune mondiale d'environ 5,3%.

Les troubles du déficit de l'attention ont été liés à une exposition élevée à une variété de pesticides organophosphorés encore retrouvés dans des tranches relativement importantes de la population humaine.

Chez les animaux sauvages, l'observation de modifications dans le neurocomportement a été observée principalement chez les oiseaux après exposition au DDT ; ces expositions environnementales ont ainsi induites une diminution des comportements de séduction, une modification du chant et le couplage femelle-femelle. Bien que certains de ces phénomènes puissent être expliqués par d'autres facteurs, une étude expérimentale récente sur des rouges-gorges, montre une altération du centre cérébral du chant après exposition au DDT.

Dans de nombreux cas, les résultats neurotoxicologiques des expositions aux substances chimiques sont similaires chez les animaux sauvages et les humains, renforçant les arguments faisant état de relations entre exposition aux substances chimiques et les troubles du développement neurologique chez l'Homme.

5. Les pesticides PE et les cancers hormono-dépendants

Les cancers hormonaux du sein, de l'endomètre, de l'ovaire, du testicule, de la prostate et des glandes thyroïdes continuent d'augmenter parmi les populations des «pays occidentaux», et plus récemment parmi les pays asiatiques. Les facteurs de risque traditionnels établis ne suffisent plus à fournir des explications sur ces tendances défavorables.

De plus l'implication de l'œstrogène de synthèse, le distilbène, dans les cancers du vagin et du sein a accentué les craintes qu'une multitude d'autres substances chimiques à activité hormonale, utilisées dans la vie courante, puissent être responsables de ces maladies

- **Cancer du sein**

Les études épidémiologiques considérant les pesticides isolément ont, pour la plupart, échoué à montrer une association avec le cancer du sein ; l'importance des expositions combinées a été démontrée dans l'étude de Ibarluzea et al (2004) dans laquelle la charge totale de pesticides organochlorés œstrogéniques dans le tissu adipeux est lié à une augmentation de l'incidence du

cancer du sein.

- **Cancer de la prostate**

En termes d'exposition chimiques, des études épidémiologiques ont identifié l'application et la fabrication de pesticides comme préoccupantes. Ainsi des pesticides variés dont des organophosphorés et des organochlorés étaient liés à une augmentation du risque. Bien que les mécanismes de cancérogénèse soient méconnus, les agents ayant une activité androgénique, anti-androgénique et œstrogéniques sont susceptibles d'en être la cause. En effet, Il a été montré que les pesticides organochlorés associés à une augmentation du risque de cancer de la prostate, ont une activité de type œstrogénique (Soto et al., 1995).

Bien que les PE impliqués n'aient pas une activité endocrinienne directe, ils semblent perturber le métabolisme des hormones stéroïdes, avec des conséquences négatives sur les risques de cancer de la prostate.

- **Cancer de la thyroïde**

Peu d'études épidémiologiques se sont penchées sur le sujet, cependant une grande étude prospective américaine, « the Agricultural Health Study » a effectivement observé une augmentation de l'incidence de ces cancers.

Expérimentalement cependant, de nombreux pesticides appartenant à des familles très diverses, induisent des tumeurs in vitro sur des cellules folliculaires thyroïdiennes.

Dans de nombreux cas, les cancers hormonaux chez les vertébrés sauvages et les animaux domestiques ressemblent aux carcinomes humains correspondant en termes de comportement clinique, de niveaux d'hormones circulantes et d'expression des récepteurs hormonaux dans les tumeurs primaires (tumeurs sans métastases).

6. Les pesticides PE et les troubles surrénaliens

L'implication des PE dans les problèmes surrénaliens est devenue préoccupante lorsque des cas fréquents d'hyperplasie massive surrénalienne et une suite de lésions pathologiques caractéristiques de la maladie de Cushing (hypersécrétion chronique de cortisol) ont été identifiés chez les phoques de la mer Baltique. Les métabolites persistants issus des PCB et du DDT ont été initialement trouvés dans la graisse de ces phoques, et sont suspectés d'être à l'origine de ces pathologies. On sait maintenant qu'ils sont très présents dans les tissus d'autres animaux marins ainsi que dans le lait maternel humain. Des recherches ultérieures sur cette nouvelle catégorie de POP ont révélé que le métabolite du DDT, le méthylsulfonyl-DDE (MeSO₂-DDE) est un toxique très puissant et est tissu-spécifique des surrénales. Les métabolites du DDT, le MeSO₂-DDE et l'o,p'-DDD sont transformés en métabolites toxiques dans les cellules surrénaliennes d'oiseaux et de poissons, ils peuvent donc également avoir un effet chez ces espèces.

Chez l'Homme, l'o,p'-DDD est un produit pharmaceutique (Lysodren) utilisé pour le traitement des carcinomes des corticosurrénales et la maladie de Cushing en Europe et aux Etats-Unis. Aux doses thérapeutiques, qui sont élevées par rapport aux expositions environnementales, le traitement induit une réduction des concentrations plasmatiques de cortisol et une réduction de la masse de tissu surrénalien. Il n'est ainsi pas surprenant qu'il soit capable d'induire la mort cellulaire dans le cortex surrénalien in vivo, et d'inhiber la sécrétion des hormones stéroïdes in vitro.

Le MeSO₂, un toxique spécifique des surrénales, modifie la synthèse des glucocorticoïdes in vitro et ex vivo.

7. Les pesticides PE et les troubles osseux

Depuis la Seconde Guerre mondiale, il y a eu une augmentation de l'incidence standardisée sur l'âge des fractures ostéoporotiques dans les pays industrialisés. Il n'est pas étonnant que les PE puissent être impliqués dans l'augmentation de cette incidence étant donné que l'os possède des récepteurs aux œstrogènes et qu'il en est une cible.

L'exemple probablement le plus représentatif, provient de la contamination de plants de blés par de l'héxachlorobenzène à la fin des années 1950 en Turquie. Cette contamination a conduit à l'intoxication de plus de 4000 personnes qui ont développés, plus ou moins tardivement, un large spectre de symptômes tels que des défauts dermatologiques, neurologiques, orthopédiques, et des symptômes spécifiques de l'ostéoporose pour une grande partie d'entre eux (Cripps et al., 1984).

8. Les pesticides PE et les troubles métaboliques : Obésité, Diabète

Des données expérimentales de plus en plus nombreuses mettent en évidence une perturbation du métabolisme glucido-lipidique sous l'effet des PE, notamment aux niveaux d'imprégnation correspondant à ceux de la population humaine.

Des données expérimentales indiquent que les expositions chimiques pendant des fenêtres vulnérables du développement peuvent affecter le poids à l'âge adulte. Par exemple, il existe des données animales suggérant que l'exposition in utero à des substances chimiques, dont le TBT, les pesticides organochlorés et organophosphorés, peut entraîner une altération du métabolisme du cholestérol, dont une induction de l'adipogenèse (fabrication du tissu adipeux et stockage des lipides par les adipocytes), et une prise de poids plus tard dans la vie.

Une exposition post-natale précoce à des pesticides organophosphorés produit des effets durables sur le métabolisme qui sont compatibles avec le pré-diabète. En outre, ces effets sont aggravés par un régime riche en graisses à l'âge adulte. Chez les animaux adultes, primates et rat, certaines substances chimiques, dont respectivement le DDT et l'atrazine, peuvent être à l'origine du diabète ou de l'insulino-résistance à la suite de l'exposition des adultes.

Chez l'Homme, il y a de plus en plus d'arguments épidémiologiques selon lesquels l'exposition aux PE peut contribuer au développement du diabète, dont l'exposition aux pesticides organochlorés et organophosphorés.

9. Les pesticides PE et les fonctions immunitaires

Les maladies allergiques de l'Homme constituent les causes les plus courantes de maladies chroniques

Les maladies auto-immunes sont également en hausse dans les pays développés, de 5 à 7% de la population est actuellement touchée, ce qui fait de ces maladies un phénomène mondial omniprésent qui va augmenter encore dans les prochaines décennies. La hausse de la prévalence des maladies auto-immunes est particulièrement évidente dans le diabète de type 1. De nombreux animaux sauvages sont également de plus en plus affectés par des maladies auto-immunes.

Les récepteurs aux œstrogènes ont été détectés dans des cellules immunitaires ce qui suggère que les œstrogènes (ou xénoœstrogènes) peuvent potentiellement agir sur ces cellules.

Expérimentalement, les arguments les plus convaincants proviennent d'étude sur l'atrazine. Elle représente le contaminant des eaux souterraines le plus répandu dans la plupart des zones agricoles,

les régions sous-développées, et dans les zones urbaines aux États-Unis. In vitro l'atrazine induit des effets semblables à ceux de la dexaméthasone, un immunosuppresseur. In vitro et in vivo, elle est capable de diminuer les fonctions immunitaires et de déprimer le système immunitaire lorsque l'exposition a lieu durant la période prénatale ou la lactation.

Chez des mammifères marins, il a été observé que, certains contaminants, principalement l'association PCB et DDT, seraient à l'origine d'une inhibition de la réponse immunitaire et de l'immunotoxicité. Chez les oiseaux, les amphibiens et les mammifères marins, ils sont capables d'affecter les fonctions immunitaires, ce qui entraîne une susceptibilité accrue aux maladies infectieuses

Les organoétains, en plus d'être des modulateurs efficace sur système immunitaire chez les bivalves, peuvent jouer un rôle clé dans la perturbation immunitaire, ils peuvent de façon inappropriée stimuler la signalisation des cytokines (substances solubles de signalisation cellulaire synthétisées par les cellules du système immunitaire), et pourraient réduire la capacité des cellules NK (cellules immunitaires dites « tueuses naturelles ») à éliminer efficacement leurs cibles. Par ailleurs, l'exposition à ces composés pourrait être associée à un risque accru de cancer étant donné que le système immunitaire n'est plus capable de lyser les cellules tumorales.

10. Les pesticides et les déclin de populations

La perte ou le déclin des populations d'amphibiens, de mammifères, d'oiseaux, de reptiles, de poissons et d'invertébrés est une préoccupation mondiale. Ces baisses ont été liées aux activités humaines telles que la surexploitation, le développement résultant en la perte d'habitat, la contamination de l'environnement ou les changements climatiques. Ces activités ont directement ou indirectement influé sur la capacité de nombreuses espèces à survivre et à se reproduire, capacités qui sont toutes deux essentielles pour la bonne santé des populations.

Deux grands déclin ont pu être observés :

- L'exposition au TBT provoque l'imposex chez les femelles invertébrés (développement d'organes sexuels mâles) et conduit à l'échec de la reproduction et au déclin ou à la disparition de plusieurs espèces dans les ports et autres zones où le TBT a été fortement utilisé. L'utilisation du TBT a été limitée (mais non interdite complètement dans le monde) depuis les années 1990, ce qui a, en conséquent, aboutit à un retour à la normale des populations d'invertébrés.
- Le déclin et le recouvrement des espèces d'oiseaux prédateurs situés en haut de chaîne alimentaire ont été observés suite à l'utilisation massive et à la restriction ultérieure de l'insecticide DDT. Il est décomposé en DDE dans la nature et se concentre dans la chaîne trophique, ce qui a conduit en le déclin des espèces d'oiseaux prédateurs situés en haut de chaîne alimentaire. Ce phénomène important a fait l'objet d'un livre, « Silent Spring » écrit par Rachel Carson.

Conclusion

Comme suggéré dans la première partie du présent document, il n'est pas étonnant que des pesticides puissent perturber le système endocrinien des Hommes et des animaux étant donné les similitudes entre les hormones végétales et animales. Autrement dit, les cibles des pesticides sont parfois très semblables à nos hormones, récepteurs et à notre système endocrinien plus généralement.

Nous sommes exposés à une grande variété de substances, et à présent, nombreuses sont celles qui sont des perturbateurs endocriniens. Aussi paraît-il raisonnable de considérer l'exposition comme étant multiple.

Pour ces substances, le paradigme actuel « la dose fait le poison » n'est plus d'actualité, étant donné que les PE peuvent agir à très faible dose. De plus, il est à présent nécessaire d'évaluer l'exposition durant les périodes critique du développement que sont les périodes pré-natale, post-natale, et l'adolescence, étant donné que les maladies auraient une origine développementale ; le paradigme peut alors être formulé ainsi : « la période fait le poison ».

Aux vues des différentes conséquences observées (troubles de la reproduction, cancers, troubles métaboliques etc.) qui peuvent être imputées aux pesticides, il n'est à présent plus possible de minimiser l'impact des pesticides PE sur la santé des Hommes et des animaux.