

CHRONIQUES de L'ENVIRONNEMENT

La nature est-elle bonne ?



Chronique 9 : L'Homme va-t-il disparaître ?

ROGER PAPP

Professeur honoraire de l'Ecole Centrale de Paris

Conseil National des Experts en Environnement de l'Industrie Chimique

CNEEIC

2013

L'ensemble des Chroniques

- Chronique 1 Le bon vieux temps ?
- Chronique 2 La Nature est- elle bonne ?
- Chronique 3 Les produits naturels sont-ils meilleurs pour la santé ?
- Chronique 4 La peur de l'Apocalypse
- Chronique 5 Histoires de Dioxines
- Chronique 6 Un trou sur l'Antarctique
- Chronique 7 Histoire de chenilles et autres histoires
- Chronique 8 La dictature des modèles
- Chronique 9 L'Homme va-t-il disparaître ?**
- Chronique 10 Greenwashing
- Chronique 11 Le droit gazeux et le principe de précaution
- Chronique 12 Le steak-frites est-il dangereux pour la santé
- Chronique 13 Au feu !!
- Chronique 14 Experts et contre-experts

Liste des sigles utilisés

Table des unités utilisées

Les opinions exprimées dans ces chroniques n'engagent que leur auteur

© CNEIIC, 2013 tous droits réservés



Préface

Roger Papp a achevé la rédaction de ces chroniques quelques mois avant son décès en janvier 2012. Co-fondateur du CNEEIC, ingénieur industriel de grande réputation doté également de compétences scientifiques, pédagogiques et humaines reconnues, l'enseignement qu'il a dispensé tant à l'Ecole Centrale de Paris qu'aux sessions de formation du CNEEIC a toujours été basé sur une approche scientifique et technique rigoureuse et exhaustive.

Dans cet ouvrage, il se livre à un exercice délicat et salutaire de passage au crible de la plupart des thématiques environnementales trop souvent sujettes à controverse : les produits bio, la foi absolue dans les modélisations, l'influence des perturbateurs endocriniens sur la fertilité humaine, le rôle et les limites de l'expertise pour n'en citer que quelques uns.

Avec une grande honnêteté intellectuelle, les articles scientifiques publiés sur chaque thème sont passés en revue, commentés, dans le souci de dépasser les présentations trop souvent schématiques des médias ou la recherche du sensationnel.

Il s'apprêtait à publier en 2012 ces chroniques dans un ouvrage qui aurait représenté sa pensée, son opinion, sa contribution d'une qualité scientifique inestimable au débat sur l'environnement. Nous remercions son neveu Stéphane Papp de nous avoir autorisés à publier ces chroniques car c'est un honneur pour le CNEICC de rendre ainsi hommage à la contribution majeure qu'il a apportée à nos travaux.

Mars 2013,

Pierre Jomier, Président du Conseil Scientifique,

Michel Monzain, Délégué Général

Jacques de Gerlache, Président du CNEEIC

« Il se fait en ce moment une religion de la nature (dans un sens qui est celui de Jean-Jacques Rousseau) et elle est aussi redoutable. »

Pierre - Gilles De Gennes, Prix Nobel de physique

Chronique 9 : L'Homme va-t-il disparaître ?

« Le soleil est un système d'une simplicité triviale si on le compare à une cellule biologique. » (The Royal Society)

Dans le cadre des catastrophes annoncées, il est intéressant de revenir sur une question posée en 1993 par un article du *Lancet*, journal médical britannique réputé, sur un sujet sérieux, et titré : *« Les substances œstrogènes sont-elles la cause de la baisse de qualité et de quantité du sperme humain et des désordres qui affectent la reproduction masculine ? »* Les auteurs sont des scientifiques de Copenhague (Professeur Niels Skakkebaeck) et d'Edimbourg (Dr. Richard Sharpe)

Leur article fait état d'une baisse confirmée de la qualité du sperme humain, entre 1938 et 1990, de 42%, et de 26% en volume. En fait, il s'agit d'une compilation de 61 articles publiés entre 1938 et 1990, concernant un total de 14.947 hommes de tous les continents, analysés par Elisabeth Carlsen (1992), et l'extrapolation de la tendance fait craindre le pire ! Si la tendance se poursuit, les hommes connaîtront des problèmes de fertilité au milieu du 21^e siècle. Le rapport fait également état d'un lien possible entre les xéno-œstrogènes de l'environnement et l'augmentation constatée du cancer du sein, des testicules et de la prostate, cancers hormonodépendants. Les deux chercheurs sont rejoints par d'autres, en particulier à Paris : *« Diminution de la qualité du sperme chez les hommes fertiles à Paris pendant les vingt dernières années »* (J. Auger et al, 1995).

L'article a évidemment un énorme impact. Le Professeur Skakkebaeck, et le British Medical Research Council, dans sa publication : *« Assessment on Environmental Œstrogens : consequences to human health and wildlife (1995) »*, indiquent que *« des recherches supplémentaires sont nécessaires pour préciser et clarifier les évolutions et les tendances dans la santé pour la reproduction masculine »*.

Les faits étant alarmants, il importe de les vérifier, et de nombreuses recherches seront initiées après 1993, mais sans attendre, une vague de prévisions catastrophistes déferle : la BBC diffuse, quasiment en boucle, des reportages sur les alligators du lac Apopka (Floride), des poissons, des otaries, etc... sur lesquels des anomalies sexuelles sont observées et attribuées au mercure, aux PCB, aux DDT, aux dioxines, aux alkyl phénols...

Ces émissions seront diffusées par toutes les télévisions du monde, accompagnée d'une longue liste de substances chimiques suspectées, et elles posent la question : « L'homme va-t-il disparaître à cause des œstrogènes présents dans l'environnement ? »

Plus de 1.000 publications feront écho à l'article du Lancet. En octobre 1996, le Danemark présente officiellement à ses partenaires de la Convention d'Oslo et Paris pour la protection marine, un rapport appelé : miljoprojekt n° 290 ; qui précise : « *la liste des substances chimiques qui sont suspectées de causer des effets endocriniens, comprend les pesticides organo-chlorés, les PCBs, les dioxines et furanes, les alkylphénols, les phtalates, le bisphénol A, les phytoestrogènes et l'œstrogène synthétique diethylstilbestrol (DES). Mais, comme seule une infime part des substances chimiques a été testée pour leurs effets de perturbateurs endocriniens, il est probable que cette liste va s'accroître dans le futur.* »

L'orientation de ce texte est manifeste : bien que les phytoestrogènes soient cités, ainsi que les œstrogènes synthétiques, un seul est mentionné, le DES, qui est déjà interdit. L'éthinylestradiol, un des principes actifs de la pilule contraceptive, n'est pas cité. Et rien dans le programme ne les concerne. Va-t-on, en effet, interdire le soja, très apprécié par les végétariens ? Et la pilule contraceptive ?

En 1996, deux scientifiques américains, associés à une journaliste, publient un ouvrage intitulé ***Our stolen future : are we threatening our fertility, intelligence, and survival?*** Que l'on peut traduire par : « notre futur volé : sommes-nous en train de compromettre notre fertilité, notre intelligence, et notre survie ? » (Button, Peguin books, NY).

L'ouvrage est préfacé par Al Gore : les auteurs feraient partie de ses conseillers en écologie. Theodora Colborn est professeure de zoologie à l'Université de Florida, et membre du World Wildlife Fund, WWF. John Peterson Myers est aussi docteur en zoologie et directeur de la W. Alton Jones Foundation. Dianne Dumanowski est journaliste en science de l'environnement au *Boston Globe*.

Le livre aura un impact considérable : il faut dire que le budget promotionnel est énorme. L'ouvrage est qualifié de suite du livre culte de Rachel Carson « Silent Spring » (1962). Le livre a été traduit en français et publié par « Terre Vivante » en 1997, sous le titre racoleur « l'homme en voie de disparition ». Il est vrai que c'est le thème principal du livre ! Les thèses exposées par Theo Colborn dans cet ouvrage sont multiples, mais la principale, peut se résumer comme suit : « *Un très important volume de publications, dans des revues scientifiques sérieuses contredit le principe de base de la réglementation en matière de toxicologie suivant lequel la dose fait le poison. Des études expérimentales montrent aujourd'hui que les contaminants perturbateurs endocriniens peuvent causer des effets néfastes à très faible dose. Cette*

constatation invalide l'idée que des tests toxicologiques à haute dose peuvent être utilisés pour prédire les effets des faibles doses. Il en résulte que les standards actuels pour garantir la santé sont beaucoup trop faibles. »

Pour contester la représentativité des tests à hautes doses, l'auteur affirme que : « *l'augmentation des doses peut diminuer les effets de la substance* », et la démonstration s'appuie sur les méfaits de la thalidomide et du diethylstilbestrol, cancérigènes en exposition prénatale reconnus. Mais que des substances puissent avoir un effet à faible dose ne prouve pas que l'effet sera moindre à des doses plus élevées ! En particulier, le fait que « *les contaminants perturbateurs endocriniens peuvent causer des effets néfastes à très faible dose* » n'est pas contestable, mais cela ne permet pas de dire que les tests à plus forte dose ne sont pas utilisables. Cette thèse sur des comportements « paradoxaux » de certaines substances hormonales est toujours discutée aujourd'hui. On a pu observer en effet que l'application de génistéine, un phyto-estrogène du soja, sur des cultures de cellules cancéreuses était stimulante à faible dose, et inhibitrice à concentration plus élevée (H. Rozenbaum. Journées des Techniques Avancées en gynécologie et obstétrique, 2001). Des mécanismes impliquant différents récepteurs hormonaux sous-tendent ces effets opposés, certains récepteurs pouvant être stimulés à faibles doses et d'autres inhibés à fortes doses. Des récepteurs différents peuvent induire des effets opposés. La substance peut aussi changer son mode d'action selon la concentration. Mais ces comportements « paradoxaux » sont-ils nombreux ? Ce thème divise actuellement les tenants de la toxicologie officielle et des laboratoires académiques d'endocrinologie. Et il semble que la période de formation de l'embryon et du fœtus soit particulièrement sensible. Une autre thèse de T.Colborn concerne les effets de synergie d'un mélange de différentes substances, mélange souvent présent dans l'environnement. Un article de la revue Science en 1996 affirme avoir constaté une synergie entre substances estrogènes à faibles doses, dans des essais *in vitro*. Mais les exemples signalés dans cet article n'ont pu être reproduits, ce qui a créé une polémique, qui se poursuit aujourd'hui. En particulier, John Mac Lachlan, de l'Université de Tulane (USA), a demandé en 1997 à la revue Science, de supprimer l'article publié en 1996, dont il était co-auteur (Synergistic activation of estrogen receptor with combination of environmental chemicals. Revue Science du 7 Juin 1996, page 1489)¹. Une autre idée sous-jacente est que les xéno-estrogènes s'ajoutent aux hormones endogènes et qu'il n'existe donc pas de dose sans effet. La littérature abonde pourtant de références de doses sans effet estrogène. Par exemple 10 microgrammes par kilo de poids corporel et par jour pour la

¹ J.A. McLachlan, "Synergistic Effect of Environmental Estrogens: Report Withdrawn," *Science*, vol. 277, 459-463 .Il fut démontré par la suite que le travail avait été entaché de fraude, comme en témoigne le résultat d'une enquête parue dans le Federal Register, journal officiel des E-U. : Federal Register Volume 66, Number 198 (Friday, October 12, 2001 « *Dr. Arnold committed scientific misconduct by intentionally falsifying the research results reported in Table 3 of a paper published in the journal Science \1 and by providing falsified and fabricated materials to investigating officials* ».

zéaralénone, un phyto-estrogène des céréales, mesurée sur des singes (T. Kuiper-Goodman, 1987). Enfin, le caractère bioaccumulable d'une substance peut induire un effet chronique.

L'ouvrage est une compilation d'articles portant sur :

- La baisse de la qualité du sperme : on retrouve les publications européennes déjà citées, publiées entre 1993 et 1995, mais sans éléments nouveaux ;
- Les causes de l'infertilité humaine ;
- L'augmentation de l'incidence des cancers hormono-dépendants, sur les trente dernières années, augmentation qui, elle, est souvent bien réelle ;
- L'augmentation du nombre des naissances de filles, par rapport à celles des garçons ;
- Des effets sur le développement mental avant naissance, par influence sur les systèmes thyroïdiens ;
- Ainsi que toutes les constatations de troubles endocriniens dans la faune sauvage, dont on attribue la responsabilité à des polluants tels que les PCB, le DDT, les dioxines, le mercure...

Parmi les nombreux sujets traités, plusieurs sont sujets de controverse, à commencer par la décroissance de la concentration spermatique de l'homme, qui est loin d'être constatée en tous lieux.

De nombreuses critiques s'élèvent lors de la publication de l'ouvrage. *Business Week* du 8 avril 1996 écrit : « avec sa sélection des données, une logique douteuse, et son battage médiatique, « *Our stolen future* » dessert sérieusement sa propre cause ». Le professeur Bruce Ames qualifie l'ouvrage de : « lousy science » (science pouilleuse). Michael Gale, Robert Wood Johnson, de la Medical School of New Brunswick (New Jersey) : « ce livre est une hypothèse masquée en faits. ». Le livre pose cependant de vrais problèmes de santé publique, en particulier en attirant l'attention sur les risques des expositions « *in utero* », beaucoup plus critiques que les autres, même si certaines affirmations sont contestables, et ne sont souvent que des hypothèses.

Mais que sont les perturbateurs endocriniens ?

Ce sont des substances présentes dans l'environnement qui sont supposées avoir des propriétés hormonales pouvant interférer avec les actions du système endocrinien :

- Pendant la vie fœtale et l'enfance, les œstrogènes déterminent la différenciation sexuelle, en collaboration avec les hormones mâles appelées androgènes. Œstrogènes et androgènes sont fabriqués par les deux sexes, mais la différenciation du sexe dépend du rapport œstrogènes sur androgènes.
- A la puberté, le taux d'œstrogènes augmente brusquement chez la fille et il est responsable de la morphologie féminine de la femme adulte.

Pour le fœtus mâle, un taux d'œstrogènes trop élevé peut entraîner des troubles de la maturation ou de la différenciation sexuelle.

Pour la femme, l'excès d'activité œstrogénique peut être responsable de cancers, en particulier du sein.

On peut donc concevoir que l'exposition à des agents extérieurs perturbateurs endocriniens puisse être à l'origine de troubles sérieux.

Une définition complète des perturbateurs endocriniens a été donnée en 2002, par l'IPCS (International Programme on Chemical Safety - Nations Unies) : « *Un perturbateur endocrinien est un agent exogène capable d'interférer dans la synthèse, la sécrétion, le transport, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles.* »

Autre définition admise par l'Union Européenne ; « *Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant des effets nocifs sur la santé dans un organisme intact, ou chez ses descendants* » (Colloque de Weybridge 1996).

La multiplicité des effets rend les classements difficiles. En 2000, il existait 553 substances suspectées d'être plus ou moins perturbateurs endocriniens. L'Union Européenne en a retenu 107 en 2005 pour étude approfondie, en se basant sur des tests et des risques d'exposition. Les modes d'action sont également nombreux : mais la plupart font intervenir une action sur les récepteurs hormonaux. L'action est agoniste lorsque la substance est capable de se lier à un récepteur comme le fait une hormone et de l'activer, entraînant les effets normalement provoqués par l'hormone elle-même. Elle est antagoniste lorsque la substance se lie au récepteur et bloque la production de l'hormone ou réduit sa production. Elle peut aussi gêner ou bloquer le mécanisme de production ou de régulation des hormones ou des récepteurs et ainsi modifier les concentrations d'hormones naturellement présentes dans l'organisme.

Finalement, on définit aujourd'hui quatre classes de perturbateurs endocriniens suivant le mode d'activité : œstrogène, androgène, anti-œstrogène, et anti-androgène. Certaines substances cumulent plusieurs modes d'activité : le DDT est à la fois œstrogène et anti-androgène. Le bisphénol A est plutôt anti-androgène qu'œstrogène, mais l'effet anti-androgène n'est pas retenu par l'OMS. Cette double activité explique des observations qui semblaient contradictoires pour certaines substances.

L'Union Européenne considère 3 groupes de classement : dans le premier groupe de 34 substances, la suspicion est étayée par au moins un effet constaté dans un test *in vivo*. Le deuxième groupe est constitué de 21 substances qui ont montré un effet dans un test *in vitro*. Le troisième est constitué de 52 substances pour lesquelles les connaissances sont insuffisantes.

D'où viennent les perturbateurs endocriniens ?

Les perturbateurs endocriniens peuvent être naturels, en particulier les phyto-estrogènes présents dans de nombreuses plantes, certains aliments, ou synthétiques. Des substances chimiques ont un potentiel œstrogène reconnu, par exemple les dioxines, ou le dibromochloropropane, DBCP, un nématicide utilisé dans les bananeraies, interdit aux Etats Unis depuis 1979, ou le tributylétain, fongicide utilisé pour protéger les coques de bateaux, interdit en 2001. Mais, on trouve aussi dans l'environnement des œstrogènes synthétiques provenant de traitements médicaux ou de la contraception, tels que l'éthinylestradiol, un des principes actifs de la pilule contraceptive, en combinaison avec d'autres hormones stéroïdes, (35 µg par pilule environ, dont 26% sont rejetés par les voies naturelles), ou d'autres substances utilisées pour le traitement hormonal de la ménopause (traitement aujourd'hui pratiquement abandonné, car suspecté d'effets cancérogènes) ou du traitement de certains cancers.

On trouve aussi dans l'environnement les substances hormonales rejetées naturellement par les humains et par l'élevage. Ce n'est évidemment pas nouveau, mais la densité de la population a sérieusement augmenté, ce qui augmente les concentrations dans les milieux naturels. Une femme entre 15 et 60 ans rejette chaque jour en moyenne 3,5 microgrammes d'œstradiol. Mais une femme rejette aussi en moyenne 8 microgrammes d'estrone, et 4,8 microgrammes d'estriol chaque jour. Ces rejets journaliers passent à 259 µg d'œstradiol, 600 µg d'estrone et 6.000 µg d'estriol lorsque la femme est enceinte. L'homme rejette aussi 7 microgrammes par jour des 3 estrogènes (Danish Environmental Protection Agency, 2002). Et entre 2.100 et 23.100 microgrammes de testostérone androgène (la femme en rejette entre 800 et 10.500) (IUPAC, 2003).

L'élevage est aussi une source importante : une vache laitière rejette majoritairement de l'œstradiol, entre 0,8 et 1,2 milligramme par jour, et jusqu'à 11 milligrammes lorsqu'elle est gestante. Elle rejette aussi de l'estrone, de l'estriol, et leurs conjugués glucuronide et sulfate. (Les conjugués sont les produits du métabolisme qui associent les xénobiotiques à des acides tels que l'acide glucuronique, produit dans l'organisme par oxydation du glucose, pour former des composés polaires plus faciles à éliminer par les voies naturelles). En Grande Bretagne, l'élevage rejette quatre fois plus d'estrogènes que les humains, les vaches laitières étant les principaux contributeurs. Cette pollution est plus diffuse que celle des humains, qui est collectée avec les eaux usées. Dans certains pays, (USA, Canada...) l'usage de substances hormonales dans l'élevage n'est pas interdit, d'où une autre source de pollution, moins naturelle. Les propriétés anabolisantes des substances stéroïdes, estrogènes et androgènes, sont utilisées dans l'élevage pour augmenter la production de viande de bovins. Ainsi, le DES (diethylstilbestrol) a été utilisé comme activateur de croissance pour le bétail. Et si le DES a été interdit aux Etats Unis en 1979, d'autres produits stéroïdes lui ont

succédé. Ces pratiques sont courantes aux Etats Unis, en Argentine, en Australie et au Canada. Si les produits ne se retrouvent pas dans la viande, au moins au niveau de la détection analytique, ils sont rejetés en grande partie dans l'environnement. Selon Bernard Jégou et al. (2009), on peut penser que ces substances ne sont pas totalement métabolisées et que l'on peut donc en trouver dans le muscle, les graisses ou le foie des bovins. Il y a plusieurs centaines de substances naturelles hormonales ou possédant des propriétés hormonales pour l'homme et la femme ; les principales sont les 3 œstrogènes : estrone E1, œstradiol E2, estriol E3, et les testostérones androgènes.

Comme indiqué plus haut, il est admis qu'une exposition « *in utero* » aux œstrogènes de l'environnement peut augmenter le risque d'anomalies dans le développement de l'appareil reproducteur masculin.

L'article de Niels Skakkebaeck et Richard Shape a donc en 1993 un impact considérable, et le sujet mobilise les laboratoires du monde entier, l'OMS, l'OCDE, et toutes les agences de protection de l'environnement et de la santé du monde.

L'industrie chimique y participe activement, et crée un groupe d'études « endocrine disruptors » qui comprend des experts des Etats Unis, d'Europe et du Japon.

La recherche de tests fiables pour reconnaître et estimer le potentiel des perturbateurs endocriniens est une première étape indispensable.

Le premier problème rencontré en 1993 est l'absence de tests fiables, pour estimer un effet hormonal éventuel. Seuls des tests de toxicité vis-à-vis de la reproduction pouvaient conduire à soupçonner un potentiel œstrogène, si celui-ci était suffisamment prononcé. Des tests sont proposés mais il faudra un certain temps pour les évaluer, rôle dévolu à l'OCDE. Dans le même temps, de nombreux organismes officiels évaluent les études publiées. En Europe, le CSTEE (Comité Scientifique pour la Toxicologie l'Ecotoxicologie et l'Environnement), aux Etats Unis, l'EPA (Environmental Protection Agency), mais aussi le Medical Research Council's Institute for Environment and Health (IEH) du Royaume Uni.

Les tests proposés sont de différente nature, *in vitro* et *in vivo*. Des bio-tests *in vitro* utilisent, par exemple, une levure génétiquement modifiée, possédant un gène exprimant le récepteur humain aux œstrogènes. Ce test, (Yeast Estrogen Screen ou test YES), a pour but de détecter les molécules capables d'interagir directement avec le récepteur endocrinien, comme les récepteurs à et à aux œstrogènes ou le récepteur aux androgènes. L'activation du récepteur endocrinien engendre la formation d'une enzyme, la β galactosidase, qui hydrolyse un substrat en produit coloré. Ce test est d'une grande sensibilité : des chercheurs australiens ont constaté des effets positifs sans introduire dans leur expérience de substance à tester. L'effet provenait de l'appareillage utilisé !

Le test YES indique souvent de faux positifs, et ne peut suffire à lui seul à caractériser un effet endocrinien.

Le test E-Screen est basé sur la propriété qu'ont les cellules MCF7, provenant de cellules mammaires cancéreuses, de proliférer lorsqu'elles sont en présence d'une molécule œstrogénique dans le milieu de culture (Soto et al., 1995). Un autre test utilisant les cellules MCF7 repose sur la production de luminescence via l'introduction d'un gène reporter de luciférase, sensible aux œstrogènes (Test MELN). Les tests *in vitro* ne prennent pas en compte la bioaccessibilité de la substance, c'est-à-dire la fraction effectivement reçue par l'organisme à travers le tractus gastro-intestinal, et qui rejoint la circulation générale. Suivant la forme du polluant, cette bioaccessibilité est plus ou moins importante. Ainsi on estime que moins de 1% de la quantité d'aluminium ingérée avec les aliments traverse le tractus gastro-intestinal, le reste étant directement rejeté par les voies naturelles. Les tests *in vitro* ne tiennent pas compte non plus des produits de la métabolisation de la substance, qui peuvent être plus ou moins actifs. Ces tests doivent donc être confirmés par des tests *in vivo*.

Des tests *in vivo* ont été développés, mais leur utilisation est plus lente et plus coûteuse. Ces tests utilisent en général les rats des deux sexes auxquels la substance est administrée par voie orale. On étudie ensuite les différents paramètres pouvant évoquer un effet endocrinien. Pour illustrer la difficulté de l'exercice, on vient de s'aviser que la nourriture des rongeurs dans laquelle la substance testée est introduite, peut contenir des perturbateurs endocriniens naturels, comme les flavonoïdes du soja, qui pourraient être responsables des effets constatés (EFSA Journal, 2010).

L'activité œstrogénique est en général exprimée en EC50, c'est-à-dire en concentration provoquant 50% des effets biologiques, et cette valeur est comparée à la valeur de l'EC50 de l'œstradiol naturel. Ainsi le nonylphénol a un potentiel endocrinien de $0,25 \cdot 10^{-4}$ à $10 \cdot 10^{-4}$ par rapport à l'œstradiol selon le test YES, de $1,6 \cdot 10^{-6}$ selon le test MELN, et $7,6 \cdot 10^{-5}$ selon le test E-Screen. (Muller, 2008). On peut donc exprimer le potentiel œstrogène en équivalent œstradiol (EEF œstradiol equivalent factor).

Un autre test *in vivo* consiste à rechercher la production éventuelle de vitellogénine chez des poissons mâles. La vitellogénine est une protéine importante dans la reproduction du poisson. Elle est produite par le foie des poissons femelles, passe dans la circulation générale, et va s'accumuler dans l'œuf. C'est donc une substance essentiellement femelle, et sa détection dans des poissons mâles constitue une indication forte de la présence de perturbateurs endocriniens à action œstrogéno-mimétique. Ce test est particulièrement adapté pour les effets possibles dans les rivières, et il a une grande sensibilité (OCDE 230, 2009). Un autre test *in vivo* a été normalisé par l'OCDE en 2009, le test de métamorphose des batraciens (OCDE, 231) : On utilise des têtards de xénope, dont le développement est analysé en 21 jours.

Les premiers résultats ont été publiés dans les années 1998 et 1999. Que nous apprennent-ils ?

La décroissance de la qualité du sperme humain est-elle confirmée ?

Cette affirmation d'Elisabeth Carlsen, reprise par Sharpe et Skakkebaeck, en 1993, et Theodora Colborn en 1996, a été mise en doute dès la première publication : en 1996, une équipe du CECOS (Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains) de Toulouse publie dans le *British Medical Journal*, ses observations portant sur 302 donneurs de sperme, entre 1977 et 1992, et conclut : « *la concentration du sperme n'a pas changé au cours de cette période à Toulouse* » (Bujan et col. 1996). Au contraire, une équipe parisienne confirme la décroissance de la qualité du sperme (J.Auger et al., 1995). Des études montrent une stabilité à New York, Los Angeles, Seattle, en Finlande, tandis que d'autres montrent une baisse en Ecosse, au Danemark, et dans certains quartiers de Londres.

En 1992, on était loin d'avoir identifié tous les facteurs qui influencent cette qualité. Variations d'un jour à l'autre pouvant aller jusqu'à 75% pour un individu, variations saisonnières, la production d'été étant inférieure d'un tiers à celle de l'hiver, en Europe et aux Etats Unis, cette variation n'existant pas dans les pays où il fait chaud toute l'année ! Importantes différences d'origine génétique entre les pays du Nord et ceux du Sud, ce qui ne permet pas d'agrèger les données de ces sources. Jens Peter Bonde (2011), de l'Université de Copenhague, remarque que E. Carlsen a utilisé des données issues de lieux et de périodes non comparables, ce qui est une violation du premier principe de validité des analyses statistiques de tendance.

Mees et al (1997) analysent l'étude d'Elisabeth Carlsen et constatent en effet qu'elle est basée sur des populations géographiquement et temporellement trop dispersées, et statistiquement biaisée. En particulier, les données de 1977 concernent principalement des hommes d'Amérique du Nord ou d'Europe, alors que les données de 1992 comprennent des hommes originaires d'Afrique ou d'Asie, pays où la concentration spermatique est traditionnellement plus faible. R.Golden et al. (1998) et G.W. Olsen (1995) trouvent que seules les données des vingt dernières années sont utilisables, et concluent à un *statu quo*, sinon une amélioration de la qualité du sperme (G.W.Olsen : *Have sperm counts been reduced 50% in the last 50 years ? A statistical model revisited.*) Cette étude d'Olsen concerne en fait 88% des sujets étudiés par E.Carlsen. Mais de nombreux facteurs qui influencent la concentration spermatique n'ont pas été pris en compte dans les études. D.J. Handelsman, de l'Université de Sydney, qualifie les conclusions d'Elisabeth Carlsen d'« *extravagant claims* » ! (affirmations extravagantes) L'IPCS (2002) remarque que sur 24 études locales, 10 montraient une décroissance de la qualité du sperme, mais 6 indiquent un progrès, tandis que

8 ne constatent aucun changement. En parallèle, deux études de fécondité, mesurée par le délai pour procréer, n'ont pas noté de déclin. Cependant, une étude de l'américaine Shanna Swan en 2000, qui analyse 101 études publiées entre 1934 et 1996, confirme le déclin, pour les pays occidentaux, ce qui évoque bien sûr des causes environnementales.

R.J. Sherins, publie également en 1995, dans le *New England Journal of Medicine*, un article qui affirme que le taux d'infertilité des couples est resté constant aux Etats Unis, entre 1965 et 1995, à 11% des couples, l'homme en étant responsable dans un tiers des cas. Les données ne montrent aucune diminution de la fertilité masculine (R.J. Sherins – 1995). Mais Bernard Jégou (INSERM Rennes) fait remarquer que baisse de qualité du sperme et baisse de fertilité ne sont pas synonymes : « *chez un individu fertile en parfaite santé, la concentration spermatique peut fluctuer jusqu'à 75 % de sa valeur moyenne d'un jour à l'autre et ce même lorsque le délai d'abstinence est strictement contrôlé. De plus, alors que la moyenne de la concentration spermatique humaine est d'environ 60 millions/ml, il est difficile de mettre en évidence une altération de la fertilité, tant que cette concentration n'est pas inférieure à 5 millions/ml.* » (Les hommes deviennent-ils moins fertiles ? larecherche.fr). Il serait en effet étonnant que 200 millions de spermatozoïdes soient nécessaires pour qu'un seul réussisse à procréer ! La race humaine est bien protégée ! Le délai pour procréer, normalement de 5 à 6 mois, pourrait passer à un an. Mais des variations de 75% d'un jour à l'autre, ou saisonnières, ne facilitent pas les études statistiques !

Des études plus récentes, et plus rigoureuses (N. Jorgensen et al, 2001), réalisées à Paris, Edimbourg, Copenhague, et Turku en Finlande, montrent en effet que la concentration spermatique est très variable selon les saisons : la production spermatique en été est de 30% inférieure à celle de l'hiver ! Et la durée de la lumière du jour semble aussi un facteur influençant la production spermatique, la période la plus propice s'étend de février à mai dans l'hémisphère Nord, période où la durée des jours augmente. On a constaté chez les animaux que la nature favorise la procréation en réunissant les conditions optimales à un moment de l'année où, compte tenu du délai de gestation, les nouveaux nés bénéficieront des meilleures conditions de survie : au printemps ou en été. L'homme bénéficierait aussi de ces avantages ! Admirable nature !

Des études analogues ont été réalisées dans 4 villes des Etats Unis : Los Angeles, New York, Minneapolis et Columbia et les mêmes écarts ont été constatés (Jégou et al, 2009).

Les hypothèses de décroissance de Sharpe et Skakkebaeck, reprises par Theo Colborn, sont donc sérieusement mises en doute. L'étude européenne montre des différences géographiques notables : la Finlande n'observe pas d'effets. Au contraire, le Danemark semble le plus affecté. « *Seule certitude, l'existence de variations géographiques et probablement de variations dans le temps de la production de spermatozoïdes* » selon Pierre Jouannet, de l'hôpital

Cochin, professeur à l'Université René Descartes (Colloque ARET 2002). Une étude de 1996 de Alvin Paulsen et al, conteste également le déclin pour les Etats Unis : réalisée dans l'agglomération de Seattle et Tacoma (Etat de Washington) elle analyse les données des spermogrammes de 510 hommes sans maladie apparente, et ayant donné leur sperme dans le cadre d'une série de quatorze études, toutes effectuées dans le même laboratoire, par les deux mêmes techniciens, entre 1972 et 1993. Une très faible élévation des concentrations, de la mobilité spermatique et du volume de l'éjaculat a été observée au cours de ces vingt et une années (Cité par B. Jégou dans La Recherche).

Des variations importantes sont constatées d'un lieu à l'autre : la concentration spermatique à Copenhague est de 67% de celle de Turku en Finlande ! 53% de différences entre Lille et Toulouse !

Enfin, « *il est intéressant de noter, que dans l'un des rares pays où une étude prospective de l'évolution de la production spermatique est en cours, au Danemark, aucune diminution n'a été observée chez les hommes jeunes en 10 ans* » (Jégou et al, 2009).

Devant le flot de critiques de l'étude d'E. Carlsen, l'Université de Copenhague a en effet lancé en 1995 une autre étude dont les résultats ont été publiés en mars 2011 sur un site officiel du gouvernement danois, et repris par la revue américaine *Epidemiology*. (Bonde, 2011)

De 1995 à 2010, les examens effectués sur 5.000 jeunes conscrits danois de même âge, de même origine géographique, ne montrent aucun déclin de la qualité du sperme, en nombre de spermatozoïdes ou en volume. La valeur médiane se situe entre 40 et 45 millions de spermatozoïdes par millilitre, ce chiffre était de 40 en 1996, 35 en 2006, 50 en 2007 et 49 en 2010.

Jens Peter Bonde, Professeur à l'Université de Copenhague, qui commente ces chiffres dans la revue *Epidemiology*, écrit que « *ces nouveaux résultats ne reflètent évidemment pas les données des années antérieures, mais que c'est une coïncidence troublante de constater que le déclin aurait pris fin, juste au moment où un programme d'études sérieux est mis en œuvre.* »

La concentration spermatique danoise est donc constante, mais faible, et des explications sont proposées par J.P Bonde : il est admis que l'exposition à l'alcool et au tabac peut affecter la concentration spermatique du garçon exposé *in utero* : or, en 1980, la moitié des femmes enceintes danoises ont indiqué avoir consommé de l'alcool pendant leur grossesse, et 40% avoir fumé. (22% en 1997, 16% en 2005). On peut aussi noter que les femmes ont commencé à fumer dans les années 1970. Le résultat mesurable est le nombre de cancers du poumon chez les femmes qui a augmenté de 75%, en France, entre 1995 et 2005 (Institut National du Cancer, 2011). Il ne serait donc pas étonnant que plus de femmes enceintes aient fumé entre 1970 et 1990, par rapport aux années antérieures, ce

qui pourrait avoir affecté la concentration spermatique des hommes nés dans cette période.

Des malformations qui peuvent être diagnostiquées très rapidement après la naissance, telles que cryptorchidisme et hypospadias, permettent de diagnostiquer une qualité de sperme médiocre à l'âge adulte, écrit le rapport final EDEN 2007. Or ces malformations sont plus nombreuses au Danemark : 9 pour 1.000 contre 2,4 en Finlande. On recherche donc les causes de ces malformations...

Le Comité Scientifique pour la Toxicologie, l'Ecotoxicologie et l'Environnement de l'Union Européenne, (CSTEE) dans un rapport de 1999, avait également mis en doute les résultats de l'étude d'Elisabeth Carlsen de 1992.

L'International Programme on Chemical Safety (IPCS/OMS) a publié en 2002 une synthèse *Global assessment of the state of the science on endocrine disruption*. Cette étude énumère de nombreux facteurs pouvant influencer la qualité du sperme : causes génétiques pouvant expliquer les différences géographiques, mais aussi stress, activité sexuelle, délai d'abstinence (sur 5 jours, chaque jour d'abstinence augmente la concentration spermatique de 13 millions de spermatozoïdes par millilitre !) exposition à la chaleur, usage d'anabolisants ou de drogues, de médicaments, type d'alimentation, obésité... En 1991, J. Olsen ajoute à la liste la consommation excessive de café ! La consommation de caféine au-delà de 300 mg par jour pourrait entraîner l'infertilité des hommes et des femmes. L'action de la caféine n'est pas retenue par T. Kold Jensen et al (2010), qui analyse la concentration spermatique de 2.554 conscrits danois. Par contre, les gros consommateurs de cola (14 boîtes par semaine) montrent une diminution de 29 à 34% de cette concentration par rapport aux consommateurs modérés. Un autre article de *Human Reproduction* de 2010 ajoute à la liste des anti-androgènes le paracétamol et des analgésiques tels que l'aspirine et l'ibuprofène, utilisés par les femmes enceintes ! (Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent provoquer une toxicité fœtale et /ou néonatale cardiaque et/ou rénale, parfois irréversible, voire mortelle, en particulier à partir du début du 6ème mois de grossesse) (AFSSAPS). En 2011, des chercheurs argentins écrivent dans *Fertility and Sterility* que l'exposition à un ordinateur wi-fi sur les genoux, « peut diminuer la qualité du sperme ». A l'exposition à la chaleur il faut donc ajouter l'exposition aux ondes radiofréquence !

Une étude épidémiologique réalisée aux Etats Unis, pays où les hormones de croissance sont autorisées pour les bovins, montre que la concentration spermatique des hommes est inversement corrélée à la quantité de viande que leur mère aurait consommée pendant leur grossesse ! (Shanna Swan, citée par B. Jégou et al). Et on ne peut oublier que l'exposition aux rayonnements ionisants a beaucoup augmenté entre 1950 et aujourd'hui, ne serait-ce que par la multiplication des examens médicaux en radiologie. Cependant, on ne constate pas d'effets particuliers dans les régions soumises à des concentrations

importantes de radon. En conclusion, l'IPCS estime « *qu'il n'est pas possible de conclure que la décroissance de la qualité du sperme soit un phénomène réel, et que, si tel était le cas, il ne serait pas possible d'évaluer dans quelle mesure cela affecterait la fertilité* ». La décroissance semble en tous cas s'être arrêtée en 1995 au Danemark !

Le cas particulier d'hommes exposés avant leur naissance à un œstrogène synthétique puissant : le diethylstilbestrol (DES), a été particulièrement étudié. Une étude de Robert Golden et col. (1998) montre que des hommes exposés « *in utero* » au DES à la clinique Mayo ne présentent aucune anomalie. Cependant, le même auteur note une diminution de la quantité de sperme chez des sujets exposés à des doses dix fois plus élevées que dans le cas précédent, sans incidence, toutefois, sur la fertilité. Le DES a été utilisé comme médicament pour le traitement des grossesses à risques.

Entre 1940 et 1971, environ 5 millions de femmes américaines ont utilisé ce « médicament ». Il s'est avéré cancérigène pour les femmes en exposition prénatale. C'est un des premiers cancérigènes transplacentaires identifiés. Il a été interdit aux Etats-Unis en 1971, en France et en Allemagne en 1977 ; Mais il a été aussi utilisé comme activateur de croissance pour le bétail, application interdite aux U.S.A. en 1979 et en Europe en 1987. Wilcox publie en 1995, dans le *New England Journal of Medicine* une étude sur 548 hommes exposés avant naissance au DES dans un hôpital de Chicago et ne constate pas de baisse de fertilité : « *des doses élevées de DES n'ont pas entraîné de baisse de fertilité ou d'anomalies de fonctions sexuelles chez des adultes exposés au DES in utero...* » Même constatation pour Leary et col. en 1984 pour un groupe de 828 hommes. Dans son étude déjà citée, l'IPCS relève l'absence d'effets significatifs sur la fertilité des hommes exposés *in utero* au diethylstilbestrol. « *Pas de diminution de la fertilité des hommes exposés in utero au DES* », selon Wise et al. (2007).

L'observation de Robert Golden, montrant qu'une plus forte dose de DES avait eu des effets non constatés à une dose plus faible, infirme l'affirmation de Theo Colborn, sur la non représentativité des tests avec de fortes doses. Robert Golden (1998) écrit : « *le DES est un œstrogène synthétique puissant administré à des millions de femmes, entraînant une exposition substantielle in utero pour un grand nombre d'hommes et de femmes. Beaucoup d'études ont été menées pour évaluer les conséquences de cette exposition. Les résultats sont conformes aux principes de dose-réponse. Sur la base de ces constats, il est très improbable que les œstrogènes de l'environnement puissent avoir un potentiel suffisant pour entraîner des effets sur la reproduction masculine, la fertilité, le système immunitaire, ou des effets thyroïdiens.* »

Malgré la controverse, les affirmations de Theo Colborn de 1996 continuent d'être diffusées sur le site internet « *Our Stolen Future* », sans trop tenir compte des nombreuses études réalisées depuis ! La chaîne de télévision Planète

programmait encore en 2010 les thèses de Théodora Colborn. Et en 2004, l'Appel de Paris, sous l'égide de Greenpeace et du Pr Belpomme, écrit : « *considérant que la stérilité, en particulier masculine, qu'elle soit ou non la conséquence de malformations congénitales, ou liée à une diminution de la qualité et/ou de la concentration en spermatozoïdes dans la sperme humain, est en augmentation, notamment dans les régions fortement industrialisées, qu'aujourd'hui dans certains pays d'Europe, 15% des couples sont stériles : que la pollution chimique peut être une des causes de stérilité...* » On a vu que la fertilité n'était pas en déclin. Il est vrai que la pollution chimique à forte dose a déjà entraîné des effets confirmés dans l'histoire récente : au chapitre des catastrophes bien identifiées figure, en 1984, la stérilisation de près de 4.000 ouvriers travaillant pour des compagnies nord-américaines dans les bananeraies du Costa Rica, après qu'ils eurent utilisé un pesticide, le dibromochloropropane (DBCP). Les phyto-estrogènes du trèfle rouge, en particulier le coumestrol, ont aussi rendu stériles des moutons en Australi. (Rossiter and Beck 1966). Mais le lien avec des expositions à de très faibles doses est loin d'être établi. Comme le montrent Robert Golden (1998) et l'IPCS/OMS (2002).

L'exposition aux xéno-estrogènes

Le Comité Scientifique pour la Toxicologie, l'Ecotoxicologie et l'Environnement (CSTEE), européen publie en 1999 un rapport : « CSTEE opinion on human and wildlife health effects of endocrine disrupting chemicals », qui reprend des résultats de tests, exécutés entre 1993 et 1998, pour déterminer le potentiel œstrogène d'un certain nombre de substances, exprimé en fraction du potentiel de l'œstradiol naturel E2. Les résultats sont les suivants :

<u>Estradiol Equivalent Factor EEF</u> (CSTEE 1999) et <u>EEF</u> selon J.F Narbonne		
Œstradiol	1	1
Génistéine	0,1 à 0,01	
PCBs	0,001 à 0,0001	
DDT	0,000001	0,000009
Nonylphénol	0,000002 à 0,0000002	0,000023
Bisphénol A	0,0000004 à 0,0000002	0,0000078
Dieldrine	0,000000002	

(Jean-François Narbonne est Professeur de Toxicologie à l'Université de Bordeaux I. Les différences proviennent de tests différents, qui, comme on l'a vu, sont nombreux, et donnent des résultats différents).

La génistéine est un phyto-estrogène (isoflavones) présent dans le soja. L'éthinylestradiol, utilisé comme principe actif en contraception, est, selon le

CIRC, « *le plus actif des œstrogènes connus* » et il est classé cancérogène. Son potentiel œstrogène serait deux à dix fois plus élevé que celui de l'œstradiol naturel. Il pourrait donc figurer dans le tableau ci-dessus avec un EEF de **2 à 10**.

Les phyto-estrogènes

La famille des phyto-estrogènes est nombreuse : il existe des centaines de composés phénoliques des végétaux et les **flavonoïdes** en font partie. Ces composés possèdent un noyau flavone portant une fonction phénol, ou glycoside. Ce sont des polyphénols. le groupe principal est celui des isoflavones, dont font partie la génistéine et la daïdzéine du soja, ainsi que la glycitéine, la quercétine, (oignons, laitues, endives, céleri, raisin), la naringénine du pamplemousse, l'héspéritine de l'orange. Autres groupes : **le coumestrol**, le plus actif des phyto-estrogènes, présent dans les pousses de soja, **les lignanes**, présents dans les céréales, lin, seigle, sarrasin, avoine, orge, **les stilbènes**, dont le resveratrol du vin rouge et des arachides, crédité d'effets bénéfiques pour le système cardiovasculaire. Les lignanes représentent 60 à 80% des phyto-estrogènes absorbés par l'homme par sa nourriture en Europe, le complément étant sous forme d'isoflavones. Au contraire, le régime asiatique est plus riche en isoflavones, du fait de la grande consommation de soja.

B.M.Collins et al (1997) ont évalué le potentiel œstrogène de la génistéine, du coumestrol, et de la zéaralénone (une mycotoxine), par le test YES, et ont trouvé des facteurs équivalents EEF compris entre 0,01 et 0,001, par rapport à l'œstradiol naturel. Les phyto-estrogènes sont majoritairement présents dans les plantes sous forme glycoside, c'est-à-dire associés à des sucres. Sous cette forme, ils sont très peu bioaccessibles, c'est-à-dire peu capables de franchir le tractus gastro intestinal pour rejoindre la circulation générale. Mais la flore intestinale défait cette liaison glycoside et les rend donc bioaccessibles. Le potentiel œstrogène sera alors mesuré par la teneur en forme aglycone du plasma sanguin. La métabolisation peut conjuguer le phyto-estrogène avec l'acide glucuronique, un dérivé de l'oxydation du glucose, ou avec d'autres acides, et ces formes conjuguées perdent leur pouvoir estrogène. Au contraire, le métabolisme peut être actif, c'est-à-dire former des substances plus actives. Ainsi, la daïdzéine peut être métabolisée en équol, dont le pouvoir estrogène est plus élevé que celui de la daïdzéine. Comme on le voit, la forme, conjuguée ou non de la substance, a un impact sur le potentiel estrogène, de même que la bioaccessibilité, c'est-à-dire la fraction qui traverse effectivement le tractus gastro-intestinal pour rejoindre la circulation générale, et enfin la nature des produits de la métabolisation. Les effets éventuels de l'absorption des substances ne dépendent pas de la quantité absorbée mais de la concentration qui va en résulter dans la circulation du sang. Ces remarques valent pour toutes les substances. Les tests in vitro ne tiennent pas compte de ces facteurs, ce qui oblige à confirmer un éventuel effet positif par

d'autres tests. Un test positif in vitro n'est pas suffisant pour démontrer un effet hormonal.

J.F. Savouret (2005) estime à 1 milligramme par kilo de poids corporel et par jour l'apport de phyto-estrogènes de la nourriture en Europe, soit 60 mg/j pour une personne de 60 kilos. Mais les nourrissons élevés aux formules lactées de soja en absorberaient entre 5 et 8 mg/kg.j , 2 à 9 mg/kg.j selon Rozman et al (2006). Leur taux circulant d'isoflavones pourrait dépasser de 4,5 à 9 fois la concentration mesurée dans le sang des adultes asiatiques (C. Bennetau-Pelissero, 2010)

Stephen Safe (1995) a comparé les doses d'équivalent œstradiol ingérées par l'homme du fait de sa nourriture et de son environnement, et par la femme prenant la pilule ou sous traitement de la ménopause (THM aujourd'hui abandonné).

Pour ce calcul il admet pour les flavonoïdes un facteur équivalent en œstradiol E2 compris entre 0,001 et 0,0001, soit dix fois moins que les valeurs de B.M.Collins. Pour les œstrogènes chimiques de l'environnement, il admet le chiffre de A.M. Soto de 0,000 001. Stephen Safe calcule ainsi qu'une femme prenant la pilule ingère 16.675 microgrammes d'équivalent œstradiol par jour, une femme sous traitement hormonal de la ménopause en ingère 3.350 microgrammes par jour. L'ingestion de phyto-estrogènes par la nourriture est évaluée à 102 microgrammes par jour, (produit de 1.020 mg par jour par le coefficient 0,0001). Ce chiffre comprend une consommation importante de soja, qui n'existe pas en France. L'AFSSA (2005) indique une consommation de 0,4 mg/j d'isoflavones pour les français, (45 mg/j pour les japonais), sans compter un apport éventuel par le soja. Mais fait remarquer que l'alimentation en France est surtout riche en lignanes (80% contre 20% pour les isoflavones). La dose maximale de phyto-estrogènes aglycones recommandée par l'AFSSA est de 1 milligramme par kilo de poids corporel et par jour, soja compris, soit 60 mg/j pour une personne de 60 kg, chiffre retenu par JF Savouret. L'absorption de phyto-estrogènes par l'alimentation serait donc en France comprise entre 0,3 et 6 microgrammes d'équivalent œstradiol par jour. Quant aux œstrogènes chimiques de l'environnement, la dose de 2,5 µg/j multipliée par le facteur de 0,000 001 aboutit à 0,000 002 5 µg/j.

En résumé :

- Equivalent œstradiol absorbé par la contraception :	16.675	µg/j
- Equivalent œstradiol absorbé pour traitement substitutif de la ménopause :	3.350	µg/j
- Equivalent œstradiol absorbé de l'alimentation européenne :	6	µg/j
- Equivalent œstradiol absorbé des xénoestrogènes de l'environnement :	0,0000023	µg/j

Même si on utilise pour les produits chimiques de l'environnement un facteur plus élevé de 10 ou 100 fois, leur équivalent œstradiol restent très faibles par rapport aux autres sources.

L'AFSSA (2005) a calculé que le régime alimentaire européen comporte cent fois moins de phytoestrogènes que le régime asiatique, riche en soja et dérivés du soja. Un dessert au soja peut contenir 174 milligrammes de génistéine et 173 milligrammes de daïdzéine, pour 100 grammes de produit. Le régime végétarien comporterait 6 mg de génistéine par jour, contre 0,4 mg pour le régime normal, pour une personne de 60 kg.

Et il faut tenir compte aussi de la bioaccumulation, de la bioaccessibilité et du métabolisme !

On a vu que la dose absorbée n'est pas une bonne mesure de la dose efficace. Encore faut-il retrouver ces substances dans la circulation générale, (bioaccessibilité). On peut en outre remarquer que les phytoestrogènes naturels sont beaucoup moins persistants dans l'organisme et dans l'environnement, et moins bioaccumulables, que certaines substances chimiques synthétiques en cause, ce qui peut augmenter les effets des substances synthétiques. Il est donc insuffisant de comparer les doses ingérées. L'activité estrogène d'une substance dépend, comme indiqué plus haut, de sa bioaccessibilité, c'est-à-dire de la fraction qui traverse effectivement le tractus gastro-intestinal, mais aussi de la nature des produits de la métabolisation : ainsi, la daïdzéine peut être transformée dans l'organisme en équol, métabolite hautement estrogène. Tandis que les estrogènes du lait de vache (60 à 200 ng/l) semblent biologiquement peu actifs. Le calcul de Stephen Safe est donc un peu trop simple. La dose absorbée n'est pas équivalente à la dose accessible. En outre les formes conjuguées sont moins actives, voire non actives. Le calcul est donc à faire avec des concentrations plasmatiques aglycones, ce qui ne permet pas d'agrèger les différents phytoestrogènes. Cependant, les écarts du tableau de S. Safe restent significatifs.

La dose de phytoestrogènes asiatique ne semble pas affecter la santé des populations locales, le Japon étant avec la France, le pays où l'espérance de vie est la plus longue ! Catherine Bennetau-Pelissero et Jacques Thulliez (AFFSA, 2005) suggèrent qu'il existe une adaptation métabolique des Asiatiques. Ils remarquent que la concentration plasmatique mesurée après une exposition chronique aux isoflavones est supérieure chez les Occidentaux par rapport aux Asiatiques, dans un rapport pouvant aller jusqu'à trois. Ils font donc l'hypothèse que chez les Asiatiques consommant du soja de manière chronique, des mécanismes se mettent en place, soit pour réduire l'absorption, soit pour accélérer l'élimination. Des différences dans la nature des flores intestinales, dont le rôle dans la bioaccessibilité est connu, pourraient être un de ces mécanismes. Les expériences asiatiques ne peuvent donc pas être transposées sans précaution

dans les populations européennes. C'est pourtant l'argument principal des promoteurs du soja !

Les protéines de soja sont commercialisées comme traitement de confort de la ménopause, à la place des traitements hormonaux synthétiques, sérieusement mis en cause par le corps médical dans l'apparition de cancers du sein chez des personnes traitées en longue durée. Le risque de cancer du sein serait multiplié par 4,4 après six ans de traitement des troubles de la ménopause par des œstrogènes synthétiques. Le rapport conjoint du CIRC et des Académies de Médecine et des Sciences affecte à ce traitement 12,7% des cas de cancer du sein observés en France. L'AFSSA confirme l'absence de risque de cancer associé au traitement de la ménopause par les phytoestrogènes. Mais l'IPCS (2002) note cependant l'augmentation du risque d'hypospadias pour les garçons nés de femmes enceintes ayant eu une nourriture riche en phytoestrogènes (soja) : les phytoestrogènes auraient donc bien une action endocrine en exposition prénatale.

L'AFSSA recommande un étiquetage de la teneur en phytoestrogènes des produits alimentaires, et en particulier dans les plats préparés. Elle recommande également de ne pas dépasser une dose journalière de phytoestrogènes aglycones de 1 milligramme par kilo de poids corporel et d'éviter ces substances pour les femmes enceintes et les enfants avant trois ans.

Il faut remarquer à cet égard que la plupart des fruits et légumes contiennent moins de 5 microgrammes de génistéine et de daïdzéine, pour 100 grammes de produit, à comparer aux 28.000 microgrammes de ces mêmes substances dans 100 g de tofu (pâte de suc de soja) (AFSSA,2005) .La consommation de fruits et légumes recommandée en Europe est donc compatible avec la dose maximale de phytoestrogènes définie par l'AFSSA. Mais quand on sait que des nourrissons de moins de quatre mois, allergiques au lait de vache, sont nourris au lait de soja, ce qui correspond, compte tenu de leur poids, à des doses 7 à 10 fois plus élevées que ce qu'absorbent les femmes ménopausées qui choisissent la génistéine pour traitement, on peut se poser des questions sur l'innocuité de ces pratiques, alors qu'il existe aujourd'hui des préparations lactées à base de lait de vache dans lesquelles les agents allergisants ont été éliminés.

Le plasma sanguin de nourrissons de 4 mois alimentés au lait de soja contient 684 µg/l de génistéine et 295 µg/l de daïdzéine, ces chiffres étant respectivement de 2,1 et 1,4 pour un nourrisson alimenté au lait maternel ou au lait de vache (D.Rieu-S.Tenailleau, Université Montpellier I, DGS Paris). Jean François Savouret (INSERM, Université Paris V) a calculé que 100 grammes de lait de soja apportent à l'organisme du nourrisson 2 mg de génistéine, compte tenu de la bioaccessibilité des 11,7 mg d'isoflavones que ce lait contient. Cette dose de génistéine correspond, selon lui, à 10 microgrammes d'œstradiol, à comparer aux 20 à 30 microgrammes d'éthinylestradiol d'une pilule contraceptive. Il en déduit que « *l'absorption d'une quantité modérée de lait de soja apporte une quantité*

significative d'équivalent-masse d'œstradiol ». Il faut cependant mentionner qu'une étude effectuée sur des singes marmousets nouveaux nés nourris au lait de soja n'ont pas fait apparaître de troubles de la reproduction à l'âge adulte (Tan, 2006). Aux Etats-Unis, où le lait de soja est très utilisé (plus de 20% des nourrissons contre 2% en Europe), on ne note aucun effet particulier. Robert Golden a montré avec l'exposition prénatale au DES, que seules des expositions fortes avaient eu des effets sur les garçons, contrairement aux effets cancérogènes pour les filles. Et le DES est un œstrogène beaucoup plus puissant que le lait de soja !

La prudence est cependant justifiée par le fait que des troubles de la reproduction ont été observés dès 1960 chez des mammifères (lapins, chèvres, moutons, bovins) alimentés avec des fourrages tels que le trèfle rouge ou blanc, riche en coumestrol, présent également dans la luzerne, mais en moindre quantité. Un cas particulièrement signalé s'est produit en Australie, où des moutons sont devenus stériles. L'agent incriminé était le trèfle rouge (Rossiter and Beck, 1966). Des brebis paissant dans des pâtures riches en trèfle rouge ou blanc, ont présenté également une baisse de fertilité (Obst et Seamark, 1970). Difficile donc de prétendre que les phytoestrogènes n'ont pas d'effets sur l'homme. Faire figurer le tofu (14.770 µg/ 100 g de génistéine et 13.316 µg/100g de daïdzéine en moyenne) dans les repas de cantines scolaires ne semble donc pas très prudent ! Même si on peut faire valoir que le mode de préparation traditionnel des produits pressés élimine une part des isoflavones qui sont glycosilés. Les enfants européens n'ont pas le métabolisme adapté des enfants asiatiques, qui d'ailleurs sont nourris au lait de vache ou maternel, et ne consomment du soja qu'après leurs premières dents !

Les produits chimiques perturbateurs endocriniens

Les dioxines et les PCB « dioxin-like » ont des effets œstrogènes reconnus. Bertazzi a noté que dans la population exposée à l'accident de Seveso, le nombre de naissances de filles a été plus important que celui des garçons. L'exposition aux dioxines à Seveso a été importante, et les dioxines sont particulièrement persistantes. Mais le stress peut avoir des effets similaires, et les populations de Seveso ont été soumises à un stress important. Autres candidats : les alkylphénols (nonyl et octyl), certains pesticides organochlorés. Mais selon Michael Joffe, de l'Imperial College School of Medicine, « **les substances chimiques à activité faiblement œstrogène de l'environnement ne sont pas des candidats crédibles pour affecter l'homme** ». Il relève que le délai pour procréer, c'est-à-dire le temps entre l'arrêt de la contraception et l'obtention d'une grossesse, qui était inférieur à 1 an en 1965 pour 79% des couples en Grande Bretagne, est passé à un an pour 90% des couples en 1993, ce qui représente un progrès des facultés de reproduction. Les concentrations rencontrées dans l'environnement sont en général très inférieures au niveau auquel un effet œstrogène pourrait être

observé, même si on considère les concentrations cumulées des différentes substances en cause, en appliquant un principe d'additivité. Une étude comparative des effets du diéthylstilbestrol et du bisphénol A sur des rats, a été publiée par N. Atanassova et R.M. Sharpe dans *Endocrinology* en 2000. Les rats ont été soumis à des doses de 0,01 à 10 µg de DES tous les 2 jours pendant 12 jours et à des doses de 0,5 mg de bisphénol A par jour pendant 12 jours, ainsi qu'à des doses d'octylphénol et de génistéine. On a constaté une avance de la puberté chez les rats exposés à la DES. Les effets des hautes doses de bisphénol A et d'octylphénol étaient bénins, alors que la génistéine a eu des effets significatifs sur les mâles.

Les résultats de cette étude confirment la table d'équivalence publiée par le CSTEE qui donne au bisphénol A un potentiel œstrogène de 0,000 000 4 à 0,000 000 2 par rapport à l'œstradiol naturel affecté du coefficient 1. L'OMS (2009) indique que le bisphénol A a une activité faiblement œstrogénique, qu'il est rapidement métabolisé par glucuronidation, une forme de détoxification du foie, qui conjugue l'acide glucuronique avec la substance toxique, ce qui la prive de son activité hormonale. Enfin, il est rapidement éliminé avec l'urine. Aucun autre métabolite que le BPA glucuronique n'a été observé (Inserm, 2010)(Völker et al, 2002). Ces travaux montrent que l'homme adulte élimine rapidement et complètement le bisphénol A sous forme de BPA glucuronide. Une étude indique cependant avoir observé une déconjugaison dans le liquide amniotique, ce qui peut avoir des effets pour le fœtus (H. Rochefort et P. Jouannet, 2011) (Ginsberg, 2009). Certains chercheurs considèrent que ces effets peuvent être obtenus à des concentrations plus faibles que celles admises pour les adultes. L'exposition prénatale doit donc être évitée. Le rapport de Septembre 2011 de l'ANSES note que « *les effets sur le système reproducteur mâle dus à une exposition pendant la période prénatale, néonatale, et post natale (lactation) sont controversés.* » Des tests attribuent au bisphénol A des propriétés faiblement anti-androgènes. Mais l'OMS ne retient pas cette propriété : « les études *in vivo* n'ont pas mis régulièrement en évidence une activité androgénique ou anti-androgène. » Le National Toxicology Programme des Etats Unis considère que les niveaux d'exposition actuels de la population générale au bisphénol A représentent un risque « négligeable », y compris pour les femmes enceintes, mais recommande d'éviter l'exposition pré et post natale pour les enfants (Publication NIH n°08-5994). L'ANSES (2011) étend cette recommandation aux femmes enceintes et allaitantes.

Une équipe du TNO hollandais a publié en 2002 les résultats de tests de détermination du potentiel œstrogène du bisphénol A (Gimeno et al., 2002). Une population de carpes mâles (*cyprinus carpio*) a été exposée à des doses de bisphénol A, allant de 10 à 1.000 mg par litre afin de déterminer les doses sans effet œstrogène. (NOEC ou dose sans effet observé). Le test OCDE sur la croissance (fish growth test) a fourni une NOEC de 226 mg/l. Le test OCDE de 49

jours pour la production de vitellogénine par les poissons, a fourni une NOEC de 100 mg/l de bisphénol A. Ces concentrations élevées ont très peu de probabilité d'être observées dans le milieu naturel ou dans l'alimentation. Par comparaison, la NOEC de l'éthinylestradiol est de 0,1 nanogramme par litre, soit un rapport de 1 milliard !

L'exposition au bisphénol A a fait débat car cette substance est utilisée pour la fabrication du polycarbonate et de résines époxy, et elle peut être relarguée par ces polymères dans certaines conditions. La migration est évidemment faible mais le fait qu'il existait des biberons en polycarbonate justifiait un examen des risques, l'exposition prénatale et pendant le développement étant des périodes critiques.

L'Agence Européenne de Sécurité de l'Alimentation (EFSA) a évalué par trois fois, en 2006, 2008 et 2010, la toxicité de ce produit, et est arrivée à chaque fois aux mêmes recommandations. Elle fait remarquer que l'homme est moins sensible que les rongeurs au Bisphénol A du fait de différences de métabolisme et d'élimination. Elle estime que « *les effets endocriniens signalés à faible dose sur les rongeurs n'ont pas permis de démontrer une telle activité par des résultats fiables et reproductibles.* » Elle a fixé la dose admissible à 50 microgrammes par kilo de poids corporel et par jour pour les adultes et 10 µg/kg.j pour les enfants. Mêmes valeurs pour la Food and Drug Administration des Etats Unis. Le rapport de l'INSERM (2010) indique que les nourrissons nourris avec des biberons en polycarbonate seraient exposés à une dose de 0,8 µg de BPA par kilo de poids corporel et par jour. L'EFSA (2006) cite des chiffres de 0,2 µg/kg.j pour les enfants nourris au sein, 2,3 µg/kg.j pour ceux qui sont nourris avec des biberons en verre, et 4 µg/kg.j (valeur conservative) pour les nourrissons de 3 mois alimentés avec des biberons en polycarbonate. Le National Toxicology Programme des Etats Unis, dans son *Brief on bisphenol A*, (2008), estime à 0,2-1,0 µg/kg.j la dose de bisphénol A reçue par un nourrisson nourri au sein aux Etats Unis, et 1 à 11 µg/kg.j la dose reçue lorsque le nourrisson est élevé au lait de vache maternisé, contenu dans une canette revêtue de résine époxy, à l'aide d'un biberon en polycarbonate. Ces doses sont inférieures aux doses considérées comme admissibles. L'EFSA fait cependant remarquer que seules les doses liées à l'alimentation sont prises en compte, elle s'interroge en particulier sur les effets du four à micro-ondes sur la migration des contenants vers les aliments. Et en particulier sur les effets du chauffage du biberon au four micro-ondes, à proscrire, car il augmente la migration. **Les tests de migration ne sont réalisés que sur les contenants fabriqués spécifiquement pour cet usage**, mais en pratique, bien d'autres contenants sont utilisés ! L'EFSA s'interroge également sur les effets sur l'eau potable de canalisations en polycarbonate ou en résines époxy-phénoliques. Compte tenu de la dose journalière admissible, il est peu probable que ces usages soient une source de dangers potentiels. L'EFSA a examiné à nouveau la dose journalière admissible du bisphénol A en Septembre 2010, et a conclu que ses

emplois actuels dans les plastiques ne présentaient pas de risques pour la santé, y compris pour les enfants nourris avec un biberon en polycarbonate. En attendant, le Danemark et la France, puis l'Europe, ont interdit les biberons en polycarbonate, par précaution, et compte tenu de la controverse entre endocrinologues et toxicologues sur les effets des faibles doses. Et le bisphénol A est suspecté d'avoir une influence sur le diabète et les maladies cardio-vasculaires (ANSES 2011). Le Parlement français a donc demandé la suppression du bisphénol A au contact alimentaire. Mais aura-t-on autant d'informations sur les substances de substitution ? Le bisphénol A fait l'objet d'études depuis 1995 ! On a déjà constaté que le bisphénol A a été remplacé dans l'encre des tickets de caisse « thermiques » par le bisphénol S ou sulfonyl diphéol. Une substance dont on ne sait rien, et dont la structure peut faire anticiper des propriétés semblables à celles du bisphénol A.

Peut-être serait-il aussi utile d'informer l'utilisateur sur les effets des fours à micro-ondes sur des contenants non prévus pour cet usage... et de s'intéresser aux produits de migration dans l'eau et les aliments des plastiques, papiers et cartons recyclés au contact alimentaire, y compris dans les aliments pour enfants.

D'autres substances chimiques sont suspectées d'effets endocriniens. Les alkylphénols, le tributylétain, certains phtalates sont souvent cités. Mais leur pouvoir estrogène est très faible : le phtalate le plus actif, le butylbenzylphtalate, est un million de fois moins actif que l'estradiol *in vitro* (Danish Environmental Protection Agency,,2000). Les substances fortement bioaccumulables, dont le temps de demi-vie dans l'organisme est le plus élevé, sont à évaluer en priorité.

L'exposition *in utero* peut avoir des effets beaucoup plus importants sur un organisme en développement

La prudence s'impose pour les expositions *in utero* alors que l'enfant subit les toxiques présents dans le sang de sa mère, à travers le placenta, et que ses capacités de métabolisation ne sont pas constituées. « Le placenta humain n'est pas une barrière impénétrable aux xénobiotiques », écrit Bernard Jégou, Président du Conseil Scientifique de l'INSERM. Le problème n'est pas nouveau : il est déconseillé aux femmes enceintes de boire de l'alcool, l'alcoolémie prénatale étant responsable de malformations cérébrales. Le tabac en exposition prénatale est également déconseillé : B. Jégou et al. (2009) citent une étude américaine portant sur 3.000 enfants souffrant de malformations cardiaques, qui associe ces troubles au fait que les mères ont fumé dans la période allant de un mois avant la grossesse jusqu'à la fin du premier trimestre suivant la grossesse, les risques étant plus élevés lorsque la consommation de tabac est importante. Jensen et al (2004) font état d'une étude sur 1.770 jeunes hommes dont les mères ont aussi fumé pendant la grossesse. On relève des baisses de concentration spermatique, de la production de sperme, et une réduction de la taille des testicules. Mais le

nombre de substances déconseillées en exposition prénatale a beaucoup augmenté : fumée de tabac, drogues, mercure du poisson de mer, (la dose hebdomadaire acceptable de méthylmercure a été réduite à cet effet en 2000 par l’OMS, et elle correspond à une consommation d’environ 100g par semaine de poissons prédateurs, comme le thon), phyto-œstrogènes tels que la génistéine du soja, dont les effets œstrogènes sont 25.000 fois plus élevés que ceux du bisphénol A, et même des antalgiques tels que le paracétamol, l’ibuprofène ou l’anti-inflammatoire diclofénac (Voltarène) ! Certains filtres UV utilisés dans les crèmes solaires comme le 4-méthylbenzylidène camphre (4-MBC) ou le 3-benzylidène camphre (3-BC) présentent aussi une activité œstrogène. (PNBE suisse, 2008).

Plus étonnant, l’épisode tragique de la thalidomide a montré que seuls les enfants dont la mère avait pris le médicament, même à très faible dose, entre la 5^e et la 8^e semaine de grossesse, souffraient de malformations. A contrario, le médicament n’avait eu d’effet ni sur les femmes adultes, ni sur d’autres enfants, même si les prises avaient été conséquentes, du moment qu’elles n’avaient pas eu lieu au cours de cette fenêtre temporelle cruciale où se forment les membres de l’enfant. Des constats identiques ont pu être faits pour le distilbène (diéthylstilbestrol). Plus que la notion de dose, c’est donc le moment de l’exposition qui a le plus d’influence. (Jégou et al, 2009) (Barbier, 2011). Le sénateur Gilbert Barbier fait cependant remarquer que les doses absorbées étaient importantes, et très différentes des concentrations environnementales.

Le Programme National Suisse Perturbateurs Endocriniens (2008) indique dans ses conclusions : « *Certains perturbateurs endocriniens exercent une action particulièrement nuisible lors de la période du développement embryonnaire, fœtal et post-natal. En dehors de cette brève phase critique, l’organisme se montre nettement moins sensible à ces substances, même lorsque leur concentration est beaucoup plus élevée.* »

En effet, l’homme dispose d’un système enzymatique de détoxification très efficace, lorsqu’il est achevé, c'est-à-dire après la période post natale de quelques mois, (trois ans par précaution). Il est donc moins sensible aux toxiques de l’environnement à faible dose. Sauf lorsque les métabolites sont également toxiques. Il en résulte que les tests sur les rongeurs (rats ou souris) ne sont pas de très bons modèles pour évaluer les risques pour l’homme.

Le programme EDEN (2007) a comparé les concentrations en polluants lipophiles présents dans les tissus gras de jeunes enfants atteints de cryptorchidisme, aux concentrations présentes dans les tissus adultes et a trouvé de faibles différences. L’exposition prénatale est donc directement liée à celle de la mère. Le placenta n’est pas un filtre efficace.

L’AFSSAPS a publié en 2005 un livret *Médicaments et grossesse* qui indique les médicaments à éviter pendant la grossesse et leurs effets potentiels sur

l'enfant. On peut s'attendre bientôt à un livret « Nutrition et grossesse » et un autre « Produits de soins corporels et grossesse ».

Selon le sénateur Gilbert Barbier (2011), un logo est à l'étude pour les produits grand public contenant des substances à éviter pour les femmes enceintes ou en âge de procréer, pour une meilleure information.

Le rôle des œstrogènes de l'environnement dans le développement de cancers hormonodépendants.

Les constats donnent peu de crédibilité aux affirmations de Théo Colborn sur la responsabilité des œstrogènes de l'environnement dans le développement de cancers hormonodépendants. Cependant, le nombre de ces cancers augmente de façon significative : en particulier le nombre de cancers du testicule augmente de 2,3% à 5% par an selon les pays. Si l'augmentation du nombre de cancers de la prostate peut être reliée à l'accroissement de la durée de vie, ce n'est pas le cas pour les cancers du testicule qui touchent le plus souvent des hommes jeunes.

Lorsque l'augmentation ne peut être expliquée par un facteur de risque connu, le dogme actuel est de considérer « l'environnement ». Il existe en effet beaucoup de pays dans le monde qui ne connaissent pas les augmentations constatées en Europe ou aux Etats Unis, bien que la pollution industrielle y soit plutôt plus élevée. On peut évidemment évoquer des considérations génétiques, mais lorsque les habitants de ces pays émigrent, ils acquièrent assez vite l'incidence du pays d'accueil ! Pour l'Office Mondial de la Santé, le terme « environnement » comprend aussi bien les polluants de notre civilisation industrielle, que les phyto-estrogènes, le soleil, les rayonnements ionisants, les micro-organismes, les virus, les toxiques de notre alimentation et de la cuisine. Sans compter notre mode de vie et notre régime alimentaire. Mais pour beaucoup de défenseurs de la nature, seuls les premiers sont mis en cause.

En ce qui concerne les **cancers du sein**, le fait de trouver dans les tissus des polluants bioaccumulables comme le DDT, les dioxines, les PCB, etc. a entraîné une association inévitable. Pourtant, Ahlborg et al. (1995), cité par le CSTEE, écrit : « *Une revue systématique de l'association entre les substances organochlorées (PCB, DDT ...) et les cancers du sein observés, n'est pas concluante.* » Sur près de 30 études examinées par l'IPCS/OMS (2002), 26 ne relèvent pas d'association entre exposition au DDT et cancer du sein. Seules 2 études sont positives. Même constat pour l'exposition aux PCB. Les données disponibles permettent une légère association entre l'exposition in utero au diéthylstilbestrol et le développement ultérieur de cancers du sein. (Il faut rappeler que le DES a été utilisé comme médication contre les grossesses difficiles et comme hormone de croissance du bétail avant son interdiction en 1977 pour l'homme, et en 1987 pour le bétail). Il n'y a aucune évidence, d'après les études expérimentales, que des substances comme le DDT, le DDE, ou les PCB

augmentent l'incidence de cancers mammaires chez les rongeurs, alors que l'administration de DES, ou de génistéine, indiquent des effets positifs pour les rats femelles. Les dioxines peuvent avoir un effet anti-œstrogène (Safe et al., 1991), qui réduit le nombre de cancers mammaires dans une étude de 2 ans (CSTEE, 1999). L'IPCS/OMS (2002) relève qu'une revue récente de 5 études américaines ne permet pas d'établir un lien entre les cancers du sein et l'exposition au p-p'DDE (Laden et al, 2001). Aucun lien entre cancer du sein et forte exposition au DDT n'a pu être établi par Cocco et al, (1997) cité par l'IPCS (2002). Le DDT a été rayé de la liste des substances cancérigènes en 2001.

On ne peut évidemment oublier l'exposition à l'éthinylœstradiol, aux contraceptifs oraux et substances œstrogènes, classés cancérigènes prouvés pour la femme par le Centre International de Recherches sur le Cancer, et qui résulte de leur usage en contraception et, dans un passé récent, dans le traitement des troubles de la ménopause. Ce risque ne fait pas de doute pour le professeur Henri Joyeux, de la Faculté de Médecine de Montpellier, avec un argument simple (trop simple ?) : *« les cancers sont traités avec des anti-œstrogènes... c'est sans doute que les œstrogènes sont en cause ! »* (Entretien avec Le Figaro du 14 Octobre 2007). La répartition géographique des taux de cancers du sein, qui varient de 1 à 5, avec une plus grande fréquence en Europe et aux Etats Unis, renforce l'hypothèse des traitements hormonaux, et semble donner raison au Professeur Joyeux. L'AFSSAPS (2004) indique un risque accru de cancer du sein de 25% pour les femmes de plus de 35 ans du fait des traitements contraceptifs hormonaux, tout en soulignant leur effet bénéfique sur d'autres formes de cancer. C.,Kahlenborn (2006), de la clinique Mayo, confirme un lien avec l'exposition aux contraceptifs oraux, particulièrement pour les expositions avant la première grossesse. L'augmentation de la consommation de graisses animales est également retenue comme facteur aggravant par de nombreux auteurs. Une étude récente de l'INSERM et de l'Institut Gustave Roussy met en évidence qu'un fort taux d'acides gras trans dans le sang multiplie par deux le risque de cancer du sein (American Journal of Epidemiology, avril 2008). Dans le compte rendu du cours supérieur de cancérologie de 2007, Rémy Largillier (Risque et Nutrition) indique qu'une consommation de 10 grammes par jour d'alcool augmente le risque de 7%. Le remplacement d'une alimentation traditionnelle par une alimentation « Nord-Américaine » augmente l'incidence de cancers mammaires. De même, l'âge tardif au premier enfant, est une cause reconnue pour les femmes jeunes. Le projet EPIC (European Prospective Investigation into cancer and nutrition), suggère que l'alimentation pendant la puberté pourrait jouer un rôle dans le risque de cancer du sein, l'apparition précoce des premières règles et la haute stature étant des indicateurs de risque augmenté. Le surpoids est également retenu comme risque par le projet EPIC, mais seulement après la ménopause.

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie laisse entrevoir une diminution notable du nombre de cancers du sein depuis 2004, une bonne nouvelle attribuée à la diminution du traitement hormonal de la ménopause, (THM), selon la CNAM (Journal de l'Institut Curie, nov.2008). Aux Etats-Unis, la diminution du nombre de femmes recevant un THM a été suivie d'une baisse notable de l'incidence des cancers du sein (Académie de Médecine, Académie des Sciences, Centre International de recherches sur le Cancer, OMS, Lyon, 2007). Il faut aussi mentionner que les progrès du dépistage et la détection de très petites tumeurs ont joué un rôle important dans l'augmentation observée (Esteve, 2009).

Les très grandes disparités entre les fréquences de cancers suivant les populations rendent les interprétations difficiles : ainsi, aux Etats Unis, l'incidence des **cancers du testicule** était en 2008 de 7,05 pour 100.000 chez les hommes blancs d'origine européenne, (8,64 pour les moins de 50 ans), alors qu'elle était de 1,35 pour 100.000 pour les afro-américains, ce qui suggère des causes génétiques. Depuis 1975, on observe une augmentation de cet indice pour les hommes blancs mais non pour les hommes noirs (Registres du SEER Programme, 2008). Les caucasiens ont un risque 4 fois plus élevé que les noirs américains. Le taux de cancers du testicule était en 2007 de 3,1 pour 100.000 en Finlande alors qu'il était de 12 au Danemark, pays voisin et socio économiquement semblable. En France, un rapport de l'InVS (2009) indique que si la moyenne est de 6,4 pour 100.000, l'incidence est de 4 dans la Somme, et de 8,4 dans le Bas Rhin. On note donc de fortes disparités suivant les régions : +25% en Alsace, +16% en Bretagne, +14% en Lorraine, -- 14% en Ile de France, -- 12% dans le Languedoc Roussillon. L'augmentation de l'incidence des cancers du testicule a commencé au Danemark, en Suède et en Norvège avec les hommes nés en 1905. L'incidence semble stabilisée au Danemark pour les hommes nés après 1960 (Joffe, 2003). De larges variations géographiques ont été constatées par le programme EPIC : un rapport de trois entre pays européens ayant participé aux recherches. Ces différences suggèrent des incidences de l'alimentation et du mode de vie, selon les rapporteurs (E. Riboli et R. Kaaks, 1997).

Des médecins danois et finlandais ont remarqué que le taux de cryptorchidies (non descente des testicules à la naissance) était quatre fois plus important au Danemark qu'en Finlande : 9% et 2,4% (Jégou et al, 2009). Même constatation pour les hypospadias, autres anomalie de l'appareil génital du garçon. Ces anomalies sont actuellement des facteurs de risque reconnus pour développer ultérieurement un cancer du testicule (IPCS, 2002). *« Si plusieurs hypothèses peuvent être évoquées (modifications de l'alimentation, du mode de vie...), le seul élément tangible et bien documenté à notre disposition reste la relation forte qui existe entre « cryptorchidie » et « cancer du testicule », écrit l'AFSSET (2009). Et le risque de cryptorchidie peut être vraisemblablement lié à une modification/perturbation dans la mise en place des divers éléments constitutifs de l'appareil reproductif masculin. On recherche donc les facteurs*

d'exposition à risque pendant la grossesse, mais ils sont nombreux ! Phyto-œstrogènes dans l'alimentation (régime végétarien), fumer pendant la grossesse, alcool, certains médicaments, exposition aux perturbateurs endocriniens naturels ou synthétiques de l'alimentation ou des produits de soins corporels. On a vu que des crèmes solaires étaient des sources possibles, selon le programme national suisse perturbateurs endocriniens ! Et que même la bière contient des phyto-œstrogènes ! (la naringénine, EEF de 0,000 33). Mais sa teneur en alcool en fait une boisson tout à fait déconseillée aux femmes enceintes. Une étude japonaise (K. Maruyama et al, 2010) fait remarquer que 80% de la production de lait au Japon provient de vaches en gestation, dont le lait contient beaucoup plus d'œstrogènes : 6 à 10 fois plus que lorsque la vache n'est pas gestante. En effet, la vache produit du lait 10 mois par an. Mais est à nouveau inséminée avant la fin de la période de lactation. Même remarque de l'Université d'Utrecht aux Pays Bas (Malekinejad, 2006). Ces œstrogènes naturels sont très puissants, et peuvent perturber un bébé masculin ! Mais les œstrogènes du lait sont-ils biologiquement actifs ? La littérature est peu claire : la FAO, qui indique un taux d'œstrogènes dans le lait compris entre 60 et 200 ng/l, écrit que « *la plupart de ces hormones sont détruites dans le tube digestif, au moins chez les humains* ». D'autres sources invoquent des associations avec des protéines qui les rendent inactives. Ce qui est contesté par D.Ganmaa et al (2006), qui constate des effets sur de jeunes rates, avec du lait écrémé, effets du même ordre que ceux provoqués par une solution de 100 µg/l de sulfate d'estrone !

Mais il faut sans doute trouver d'autres causes pour expliquer les disparités constatées en France : +25% en Alsace, -- 14% en Ile de France ! Le Comité de la Prévention et de la Précaution (2003) remarque que : « *Les cancers du testicule ont commencé à augmenter dès le début du XXème siècle, avant que ne soient introduits certains produits généralement incriminés (les pesticides par exemple)* ».

Pour le **cancer de la prostate**, on observe que les noirs américains subissent un taux plus élevé de 60% que les blancs. Le programme SEER des Etats Unis indique pour 2008 une fréquence de 146,3 pour 100.000 pour les blancs, et 244 pour 100.000 pour les noirs. Dans les deux cas, ce taux a fortement augmenté entre 1975 et 2008. (x 1,58 pour les blancs, x 1,74 pour les noirs) Mais il y a une bonne nouvelle : ce taux diminue depuis dix ans : pour tous les hommes ensemble, ce taux est passé de 182,5 pour 100.000 en 2000 à 153 pour 100.000 en 2008. (128,8 sur 100.000 en France en 2010) Même constat au Canada. En France, c'est le cancer dont l'incidence a le plus augmenté ces 25 dernières années avec une augmentation annuelle moyenne de + 6,3 % et encore plus marquée entre 2000 et 2005 (+ 8,5 %) (InVS/INC, 2008) et avec de grandes différences géographiques, dans un rapport de 1,5. L'Alsace et le Calvados sont les plus touchés, la Somme et la Manche enregistrent le moins de cas (P. Grosclaude. InVS). Cependant, « *l'évolution récente de l'incidence du cancer de la*

prostate peut être expliquée pour une grande part par l'évolution des pratiques médicales. Cette augmentation considérable de l'incidence, maximale pour les hommes âgés de 50 à 70 ans, est à rapprocher de l'extension du dosage systématique du PSA (Prostate-Specific Antigen) », écrit le rapport InVS/INC 2008). Il faut en effet remarquer que l'évolution de la mortalité liée à ce cancer est en baisse : -- 2,5% par an entre 2000 et 2005, et que les pays qui ne pratiquent pas le test PSA ne constatent pas la même augmentation de l'incidence.

Le cancer de la prostate est fortement lié au mode de vie des pays riches, écrit le CIRC, mais il s'y ajoute une composante ethnique : il semblerait que le risque soit plus élevé dans les populations noires que chez les blancs et que les populations asiatiques soient les moins exposées de toutes. (CIRC 2003) « *Les facteurs de risque du cancer de la prostate identifiés avec certitude sont l'origine ethnique et les antécédents familiaux* », écrit l'AFSSET (2009). Mais une étude (Van Maele-Fabry et al, 2006) fait état d'une augmentation significative du nombre de cancers de la prostate chez les travailleurs exposés aux pesticides. La causalité de la relation n'ayant pu être établie, cette étude ne permet pas d'imputer cette augmentation aux seuls pesticides. Pour d'autres études, les résultats sont contradictoires. Les constats correspondent à des expositions anciennes, compte tenu du délai d'apparition des cancers, de 20 à 30 ans. Les agriculteurs peuvent-ils connaître exactement les substances auxquelles ils ont été exposés il y a 20 ou 30 ans ? Et ces études ne tiennent pas compte d'autres facteurs pouvant avoir une incidence : l'âge, l'exposition à d'autres agents cancérigènes, comme les mycotoxines, les antécédents familiaux, les déséquilibres alimentaires... Une étude de 13 ans aux Etats Unis, *The Agricultural Health Study*, a porté sur 90.000 agriculteurs des Etats de l'Iowa et de North Carolina. Les conclusions : l'incidence des cancers chez les agriculteurs est moindre, avec une exception pour le cancer de la prostate. Même constatation pour l'étude française Agrican, portant sur 6.000 personnes dans le Calvados.

« *Une consommation importante de lait et de produits laitiers, pouvant contribuer à des apports élevés en calcium, est associée de manière probable à une augmentation du risque de cancer de la prostate* » écrit l'Institut National du Cancer (2009), alors que cet apport serait bénéfique pour le cancer du côlon. « *Some research, but not all, suggests that a high calcium intake from dairy products, may increase the risk of prostate cancer* », (Certaines recherches, mais pas toutes, suggèrent qu'une forte consommation de calcium de produits laitiers pourrait augmenter le risque de cancer de la prostate) écrit de son côté le National Cancer Institute, qui cite une étude européenne publiée par le *British Journal of Cancer* en 2008. Cette étude a porté sur 142.251 hommes, et 2.727 cas. « *Une consommation élevée, supérieure à 35 g par jour de protéines de lait, est associée à une augmentation du risque de 32%. Le calcium des produits laitiers est aussi associé à une augmentation du risque, mais pas le calcium des autres aliments* » (N.E. Allen et al, The European Prospective Investigation into cancer

and nutrition, 2008). Les facultés de médecine s'alarment de ce procès fait au lait, et indiquent que de nombreux biais peuvent rendre les conclusions discutables, alors que le lait est une source de calcium, de vitamines et de protéines bénéfiques. La prise d'anabolisants est également un facteur de risque.

Plus récemment, le Pr Lital Keinan-Boker, de l'Université de Haïfa, a étudié l'incidence de cancers dans la population israélienne née en Europe, en considérant 2 groupes : ceux qui ont quitté l'Europe après la seconde guerre mondiale, et ceux qui ont immigré avant le conflit. Le premier groupe présente 258.048 cas de cancers, le second 57.496. Le premier groupe, qui a été exposé plus directement aux traumatismes de la Shoa, a une incidence de cancers 17 fois plus élevé que le second. Cette étude met en cause les privations, surtout pour les enfants, mais aussi les conditions nerveuses et mentales très particulières de stress et d'angoisse auxquelles ces personnes ont été exposées. Ainsi, si le régime trop riche en graisses, sucres et protéines est souvent mis en cause, la privation de nourriture peut aussi être considérée, ainsi que le stress, maladie de notre temps.

La féminisation des poissons

L'eau sera-t-elle le poison du siècle ? demande de façon un peu provocante l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne.

Une expérience très convaincante a été menée au Québec par *Pêches et océans Canada*, et Karen Kidd, professeure de biologie à l'Université du New Brunswick. Des hormones synthétiques utilisées en médecine et en contraception ont été introduites dans un lac de 24 hectares dans le Nord de l'Ontario, pendant deux ans, entre 2001 et 2003. De l'éthinylestradiol a été introduit dans le lac à une concentration maintenue constante (la substance est biodégradable) de 6 nanogrammes par litre. Cette concentration est faible, mais elle est à comparer aux concentrations relevées à la sortie des stations de traitement d'eaux urbaines allant de 0,1 à 13 nanogrammes par litre, selon l'INRA de Montpellier, voire 70 ng/l d'œstrone relevés, en 1997 à la sortie d'une station d'épuration allemande, 4,3 ng/l relevés dans le Rhin en Hollande (Daughton et Ternes, 1999). Muriel Auriol et al. (2007) indique les chiffres suivants pour des effluents de stations d'épuration françaises :

E1 Estrone : 6,2 à 7,2 ng/l

E2 Estradiol : 4,5 à 8,6 ng/l

E3 : Estriol : 5,0 à 7,3 ng/l

EE2 ; Ethinylestradiol : 2,7 à 4,5 ng/l

Une féminisation des poissons a été observée dans le lac après 6 mois. Après deux ans, on ne trouvait que très peu de poissons mâles. L'expérience a ainsi reproduit les effets observés chez les poissons sauvages en aval des stations

de traitement d'eaux usées urbaines, et avec une cause bien identifiée. Ce n'est pas surprenant puisque la concentration de 0,5 ng par litre d'éthinylestradiol est admise comme ayant des effets significatifs.

D'autres expériences viennent confirmer l'impact des œstrogènes dans les rivières : M.J.C. Jordan, de l'Université de Portsmouth (UK), a exposé des turbots éclos depuis deux jours à différentes concentrations d'éthinylestradiol. L'INRA de Montpellier a mené des études sur la truite arc en ciel soumise à une concentration extrêmement faible de 1 ng/l de la même substance : des protéines de vitellogénine sont apparues chez les mâles. Pour Jeanne Parrott, du National Water Research Institute du Canada, les vairons sont sensibles à des doses de 3,5 ng/l d'éthinylestradiol. Karen Kidd rapporte qu'une exposition aux eaux sortant de traitements d'épuration d'eaux urbaines fait chuter de plus de 50% la production d'œufs chez les poissons. Il existe aujourd'hui de nombreuses études sur la toxicité de l'éthinylestradiol pour la reproduction des poissons. Une concentration de 0,1 nanogramme par litre est admise comme LOEC, concentration d'éthinylestradiol la plus faible ayant des effets observables. Cette valeur est de 5 ng/l pour l'estradiol et de 3,5 ng/l pour l'estrone (Danish Environmental Protection Agency 2002).

L'éthinylestradiol est biodégradable : il devrait donc être détruit par les traitements biologiques des eaux usées. Mais Larsson et ses collaborateurs (1999) ont montré qu'il se « restaure » dans les eaux usées à la sortie des traitements². L'Agence de l'Eau Seine Normandie (2008) indique que les eaux usées contiennent avant traitement entre 1 et 220 ng/l d'œstrogènes, et que cette concentration est de 0,2 à 80 ng/l dans les eaux traitées. Dans six stations de traitement lyonnaises cette concentration est de 5 à 10 ng/l. Des œstrogènes sont présents dans les eaux de surface de la région parisienne à des concentrations entre 0,5 et 18 ng/l, les œstrogènes naturels étant déterminants.

Une expérience également concluante a été faite en Suisse : des truites arc en ciel mâles ont été placées pendant deux semaines sans nourriture dans les effluents de la station d'épuration des eaux de Rontal, dans le canton de Lucerne. Le même nombre de truites a été placé dans la rivière en amont de la station. Le taux de vitellogénine des poissons placés dans les effluents est passé de 0,1 à 1 mg par millilitre de plasma, tandis que pour l'échantillon témoin ce taux passait de 0,1 à 0,01 mg/ml (une baisse pouvant laisser supposer la présence de substances à potentiel endocrinien dans leur alimentation). Les eaux sortant de la station contenait 2 ng/l d'œstradiol et 1,6 ng/l d'éthinylestradiol (Suter, EAWAG 2002)

Toutes ces expériences montrent que les anomalies constatées sur la faune sauvage sont bien provoquées par des substances exerçant un effet de perturbation endocrinienne. Mais la liste de substances publiée en 1993 doit

² en fait, l'éthinylestradiol est excrété « conjugué » et les stations d'épuration ne font que dégrader la conjugaison en relibérant l'œstrogène

être complétée, en y incluant les produits hormonaux utilisés en médecine et en contraception, ainsi que dans l'élevage... dont le pouvoir endocrinien est considérablement plus élevé que celui des produits chimiques incriminés à l'époque.

Le bulletin de Veille Scientifique de l'ANSES n°6 (mars 2008) confirme : « Les substances ayant un pouvoir œstrogénique ne sont pas complètement éliminées par les systèmes actuels d'épuration des eaux usées. Elles peuvent ainsi être rejetées dans l'environnement en induisant des effets observés sur la faune aquatique ».

Selon le Docteur Marcel Trachsel, du programme national suisse « perturbateurs endocriniens » : « *les hormones stéroïdes œstrogènes doivent être considérées comme les principales responsables des éventuels effets estrogènes chez les organismes aquatiques* ».

Le programme européen de recherches EDEN (2007) arrive aux mêmes conclusions, après avoir dosé les œstrogènes dans les tissus des poissons : « *les hormones stéroïdes sont largement responsables du niveau d'estrogénicité mesuré dans les tissus des poissons. Dans quelques cas particuliers, des concentrations élevées en alkylphénols participent à ce niveau. A l'exception des hormones stéroïdes, aucune substance chimique ne peut être identifiée comme contribuant significativement à la perturbation endocrinienne des poissons.* »

L'homme est-il menacé ? Gilles Monod (INRA, Rennes) fait remarquer que, compte tenu de la particularité des régulations endocrines chez les poissons et de la diversité des espèces, il faut rester prudent dans l'extrapolation des résultats aux mammifères et à l'homme (Colloque ARET, 2002). Le Programme National Suisse Perturbateurs Endocriniens Rapport final (2008) confirme que si « *les vertébrés réagissent tous de la même manière aux hormones stéroïdes et aux xéno œstrogènes, il semble improbable que tous les invertébrés réagissent eux aussi de manière identique aux œstrogènes.*

C'est pourquoi il est pratiquement impossible de déterminer des critères de qualité, au moyen de procédures de tests courantes »

La Suisse et l'Allemagne se veulent rassurantes : « *Les concentrations d'hormones stéroïdes dans l'eau potable, mesurées dans le cadre d'études scientifiques en Allemagne (et en Suisse), ne sont pas à classer comme ayant un impact négatif sur la santé de l'homme. La contamination par le biais de l'eau potable est beaucoup plus faible que la production hormonale endogène* », peut-on lire dans le rapport déjà cité. Curieux argument ! Même si les jeunes garçons produisent environ 6 µg par jour d'œstradiol, il n'est pas certain qu'une exposition aux estrogènes de la pilule contraceptive soit inoffensive ! On préfère les remarques de Gilles Monod ! Et surtout on préfère constater que pour l'instant, on ne trouve pas d'éthinylestradiol dans l'eau du robinet en France.

Le problème analytique

Arrêtons-nous un instant sur un problème important : celui de la sensibilité des analyses. Les œstrogènes sont présents dans les eaux à des concentrations de l'ordre du nanogramme par litre, un peu plus à la sortie des traitements d'eaux usées urbaines. Mais au-dessous de 0,1 ou 0,5 ng/l, on ne les détecte pas. (Et à condition d'utiliser un chromatographe en phase gazeuse couplé à un spectromètre de masse) 0,1 ng/l, c'est 10^{-10} gramme par litre. Il y a trente ou quarante ans, cette sensibilité analytique était 1.000 fois moindre. Il n'était donc pas possible de détecter la présence des œstrogènes dans l'environnement. Mais à la même époque, on prétendait doser des picogrammes (10^{-12} gramme) de dioxines, de DDT et de toutes les substances halogénées. Il faut rappeler que la dose acceptable en dioxines du lait pour sa commercialisation est de 3 picogrammes par gramme de crème, 6 picogrammes en incluant les PCB dioxine-like. Le picogramme est mille fois plus petit que le nanogramme ! Bachelard a écrit : « *la science a l'âge de ses instruments de mesure* ». Mais la pollution a-t-elle augmenté parce que la sensibilité analytique progresse ? Certains chercheurs, (Kuch et Ballschmitter 2001), ont amélioré la limite de détection des œstrogènes au niveau du picogramme, et ont donc trouvé des œstrogènes dans l'eau potable, dans le sud de l'Allemagne : en valeur médiane, 0,4 ng/l d'estrone, 0,7 ng/l d'œstradiol, 0,35 ng/l d'éthinylestradiol, mais la méthode n'est pas encore en routine. Ces concentrations correspondent à la limite de détection des méthodes actuellement utilisées.

Lorsque Rachel Carson a publié en 1962 son livre *Silent Spring* (Printemps silencieux), elle a choisi, bien que scientifique, d'utiliser la fiction : son livre relate les effets d'un énorme nuage de DDT, s'abattant sur une campagne verte et bucolique, où le chant des oiseaux enchante le promeneur. S'appuyant sur des constatations : le DDT avait envahi la planète (à l'état de traces, mais on savait les doser...) il était persistant et très bioaccumulable, il pouvait être dosé dans des œufs d'oiseaux, dont la coquille se trouvait amincie, Rachel Carson avait de façon convaincante démontré que l'usage inconsidéré de pesticides pouvait rendre le printemps silencieux. Mais le choix de la fiction permettait un ton mélodramatique : « *de mystérieuses épidémies se répandaient dans les poulaillers ; vaches et brebis tombaient malades et mouraient. Partout planait l'ombre de la mort. On entendait souvent les agriculteurs parler des maladies qui touchaient leurs familles... Il y avait eu plusieurs décès subits et inexplicables, non seulement chez les adultes, mais aussi chez les enfants, qui étaient frappés alors qu'ils étaient en train de jouer et qui mouraient en quelques heures.* » (R.Carson 1962) ; Faut-il rappeler que le DDT a sauvé des millions de vies humaines et n'a jamais tué personne ? On a peine à croire qu'il s'agit de la substance pour laquelle les Nations Unies écrivent en 2008 ; « *D'après l'Organisation mondiale de la santé, l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et le*

Programme des Nations Unies pour l'environnement, le DDT reste nécessaire pour assurer la protection de la santé publique dans certaines régions hors de la CEE. »

James Lovelock, dans « La revanche de Gaïa », écrit qu'il a assisté à cet épisode non pas en spectateur, mais d'abord en tant qu'inventeur d'un instrument de mesure extrêmement sensible : le détecteur de capture d'électrons (ECD) capable de déceler des traces infinitésimales de substances halogénées, comme le DDT, avec une sensibilité de 0,1 picogramme. Rachel Carson a joué un rôle majeur selon lui dans la crainte infondée des substances chimiques manifestée par nombre de personnes. Ainsi que dans le refus d'admettre l'existence de doses journalières admissibles pour de nombreux polluants, fondement de la gestion actuelle du risque.

Ce n'est donc pas par hasard que toute la cohorte de pesticides chlorés : DDT, dieldrine, aldrine, mirex, heptachlor etc. a été interdite. Ils étaient certes persistants dans l'environnement et bioaccumulables, mais ils étaient surtout retrouvés dans l'environnement à l'état de traces. Ces substances très utiles à la santé publique, au point que de nombreux pays ont demandé à l'ONU des dérogations d'emploi, ont été condamnées dès leur usage incontrôlé en agriculture, alors qu'ils auraient dû être limités à des usages contrôlés de santé publique. Certes, ce sont des insecticides, donc à manipuler avec précaution, et on leur a trouvé encore d'autres défauts : liens avec la maladie de Parkinson (risque doublé par rapport à des sujets non exposés), potentiel œstrogène... Mais plusieurs pesticides naturels ont les mêmes défauts et on les utilise tous les jours, par exemple, la roténone, l'huile de neem ! (azadirachtine).

Le problème est le même avec les métaux lourds et les éléments traces, très faciles à doser grâce au spectromètre de masse, et bien sûr les radioéléments. Mais la nature est pleine d'éléments traces et de radioéléments ! Il y a quarante ans déjà que Maître René Floriot faisait acquitter sa cliente, accusée d'empoisonnements à l'arsenic, en montrant qu'il y avait autant d'arsenic dans la terre que dans les cheveux des victimes supposées... D'autres substances sont aujourd'hui victimes de la sensibilité analytique : ce sont les retardateurs de flamme bromés, très efficaces dans la prévention des feux. Si quelques-uns d'entre eux sont persistants et bioaccumulables, ou présentent un potentiel œstrogène, ce qui pourrait justifier leur remplacement, rien ne justifie le qualificatif « bromine free » réclamé par certains écologistes pour les téléviseurs et autres ordinateurs. Faut-il rappeler que l'eau de mer contient des quantités importantes de brome, sous forme de bromure de sodium, environ 65 mg par litre, qui engendrent à leur tour des kyrielles de dérivés bromés organiques dans les océans. Ce n'est pas la présence d'une substance dans un organisme qui mesure sa toxicité mais la comparaison entre sa concentration biodisponible et celle qui produit des effets toxiques. On peut évidemment s'inquiéter lorsque la concentration augmente avec le temps, car cela signifie que le niveau toxique risque d'être atteint. En oubliant ces règles, et en augmentant la précision

analytique, on trouve de tout dans tout, comme l'écrivait la revue allemande *Der Spiegel* en 1995 : « *dans la mesure où il est possible de détecter d'infimes traces de produits toxiques, on en vient à trouver de tout un peu partout... dans l'urine ou le sang de chaque allemand les médecins peuvent trouver des substances au nom inquiétant : dioxines, furanes, métaux lourds, pesticides. La présence d'une substance devient synonyme de maladie, c'est totalement absurde !* » L'INSERM estime d'ailleurs que les effets nocifs causés par les retardateurs de flamme bromés, restent peu démontrés en matière de reproduction (Barbier, 2011).

Rachel Carson et son « Printemps silencieux » dit James Lovelock, a diabolisé sans le vouloir (?) le DDT et la chimie en général, sans réaliser que la Terre et l'Homme sont aussi des usines chimiques, y compris avec leurs pollutions ! Et si Theodora Colborn en 1996, montrait du doigt les perturbateurs endocriniens chimiques, DDT, dioxines, alkyl phénols, etc. c'est parce que eux seuls pouvaient être dosés à l'époque dans les milieux où des anomalies avaient été constatées parmi la faune sauvage. Certains cas étaient effectivement attribuables à des produits chimiques, mais ils résultaient de pollutions massives. Erreur judiciaire ! Selon le Docteur Marcel Trachsel, du programme national suisse « perturbateurs endocriniens » : « *les hormones stéroïdes œstrogènes doivent être considérées comme les principales responsables des éventuels effets estrogènes chez les organismes aquatiques.* » On peut ainsi lire dans le rapport final de 2008 : « *Dans les eaux usées purifiées d'origine domestique, ce sont les hormones stéroïdes naturelles et synthétiques qui sont responsables de la majeure partie de l'activité œstrogène.* »

Il est assez surprenant de constater qu'en 2008, les thèses de Théodora Colborn de 1996 sont toujours exposées dans les médias sans modification, en dépit de toute la connaissance acquise en quinze ans ! Une pilule contraceptive représente 20 à 40 microgrammes d'éthinylœstradiol, et 26% de cette dose est rejetée dans l'environnement, mais le nouveau patch en représente 750 pour une efficacité de 7 jours soit 2,67 à 5,35 fois plus de pollution ! La discrimination ne frappe pas que les hommes, elle frappe aussi les substances !

Un risque émergent : les médicaments et produits vétérinaires dans les rivières

Il existe 3000 principes actifs de médicaments pour l'homme, 300 pour la médecine vétérinaire et la consommation augmente chaque année. En Allemagne, cette consommation s'élève à plus de 30.000 tonnes de médicaments renfermant 2.500 matières actives (Convention du Rhin : Rapport n°182/ 2010). En Suisse, on consomme chaque année 13 tonnes de pénicillines pour soigner les hommes mais aussi 9 tonnes pour soigner les animaux, 4 tonnes de céphalosporines à usage médical, 1,5 tonne de chloramphénicol à usage vétérinaire. La France consomme chaque année 10 tonnes de sulfaméthoxazole, un antibiotique dont on trouve des concentrations de 480 nanogrammes par litre

dans les rivières. La consommation totale française d'antibiotiques vendus en pharmacie a représenté en 2001 cent soixante-six millions de boîtes. Soit environ 1.328 tonnes à raison de 8 grammes de substance active par boîte. L'Académie de Pharmacie (2008) donne le chiffre de 1.179 tonnes en 2004 pour les usages vétérinaires. L'Allemagne consomme 16 tonnes par an de chlorofibrate, un hypolipémiant, que l'on retrouve au niveau de 220 ng/l dans les rivières. L'antiépileptique carbamazépine, est consommé au niveau de 26,8 t/an en Europe et on en trouve 800 ng/l dans les effluents d'usines de traitement d'eaux usées urbaines en moyenne en Europe, et 740 ng/l au Canada. Mais on a relevé un maximum de 2.100 ng/l. !

Thomas A.Ternes (1999) rapporte des analyses de 190 ng/l de bêtabloquants dans les effluents de stations d'épuration d'eaux usées, 40 ng/l de l'anxiolytique diazépam, et 3.100 ng/l d'hypolipémiant, que l'on peut doser à 1.200 ng/l dans des rivières des Etats-Unis.

Il faut ajouter à cette liste évidemment non limitative, les produits de contraste iodés utilisés en radiologie, les traitements anticancéreux, les produits anti-œstrogènes utilisés dans les traitements des cancers hormonaux-dépendants. Trois classes de produits sont particulièrement préoccupantes pour les experts : les antibiotiques, les hormones et les substances anticancéreuses.

On a vu que l'Agence de l'Eau Seine Normandie (2008) indique qu'en France les eaux usées urbaines peuvent contenir de 1 à 220 ng/l de substances œstrogènes, dont il reste de 0,2 à 80 ng/l après traitement. Et qu'elle fait état de concentrations en œstradiol dans la Seine de 0,1 à 5 ng/l, qui féminisent la faune de l'estuaire de la Seine. On a dosé 470 ng/l de paracétamol dans la Marne.

Les eaux usées des hôpitaux représentent 20% de la charge polluante. Des traitements sont possibles mais, en général, ils n'existent pas. L'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris a, semble-t-il, créé des filières d'élimination spéciales pour les médicaments anti cancéreux et ceux dont le principe actif est cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction. Des traitements à l'eau de Javel 5,25% semblent efficaces. L'Académie de Pharmacie, dans son rapport de 2008 *Médicaments et Environnement* écrit : « *Les rejets des Etablissements de soins représentent une situation particulière en raison du nombre de malades traités, de la quantité et de la diversité des médicaments utilisés, notamment des anticancéreux, des anesthésiques, des antibiotiques, des produits de diagnostic, de contraste, ou des produits radioactifs...* » Les stations d'épuration urbaines retiennent environ 60% des produits en cause, chiffre moyen car il est très différent d'une substance à l'autre, 30 à 70 %. Mais cette fraction retenue se retrouve souvent dans les boues d'épuration, qu'il vaut mieux ne pas utiliser comme engrais, usage pourtant courant. A titre d'exemple, un antibiotique, la ciprofloxacine, de la famille des fluoroquinolones, peut se trouver à des concentrations de 2.000 à 8.400 ng/l dans les effluents d'hôpitaux, 20 ng/l dans les effluents domestiques. A la sortie du traitement des eaux usées, on en trouve

encore 50 à 400 ng/l. Et 3 milligrammes par kilo en poids sec dans les boues de traitement biologique de ces eaux. Les médicaments vétérinaires se retrouvent dans les lisiers utilisés comme engrais, jusqu'à 20 mg/l d'antibiotiques dans les lisiers et 1,6 mg par kilo de poids sec dans les fumiers, selon l'Agence de l'Eau Seine Normandie (2008), et leur transmission à l'homme est possible par les récoltes. Une pollution des nappes phréatiques par lixiviation ne peut être exclue, et de fait, l'Agence indique que 16 sites sur 27 montrent une pollution médicamenteuse.

Jusqu'à présent, on s'est préoccupé de récupérer les médicaments non utilisés, et, si l'on se réfère à l'expérience canadienne, avec une efficacité limitée. Mais quand le médicament absorbé par le patient n'est métabolisé qu'à 25%, cela signifie que les trois quarts sont rejetés par les voies naturelles. Une étude canadienne a déterminé que 54% de la totalité des produits pharmaceutiques achetés par les consommateurs peuvent pénétrer dans l'environnement par les eaux usées et les décharges. Plus étonnant, les eaux usées récupèrent ces substances à 56% par l'excrétion, mais aussi 44% par élimination sans consommation, les médicaments étant mis à la poubelle ! (E. Gagnon, Santé Canada) .

Il est aujourd'hui admis que la présence excessive des antibiotiques en rivières est la cause principale de la résistance accrue des bactéries pathogènes, acquise grâce à des mutations au contact de l'antibiotique. Les scientifiques ont découvert avec surprise les mécanismes efficaces de la transmission de la résistance entre bactéries ! Les bactéries sont capables de se transmettre des gènes de résistance par simple contact !

Si on peut concevoir des traitements plus efficaces des eaux usées de ville, la dispersion des rejets vétérinaires rend illusoire toute idée de traitement de ces rejets. C'est pourquoi l'usage des antibiotiques comme facteur de croissance en élevage est en débat. La Suède et le Danemark l'ont interdit depuis 1986. L'Union Européenne a réglementé en 2000 l'utilisation des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire. Mais la France a encore consommé 1.179 tonnes d'antibiotiques à usage vétérinaire en 2004, l'Allemagne 668 tonnes. Au 1^{er} Janvier 2006, l'interdiction des antibiotiques comme facteur de croissance en élevage a été étendue à tous les antibiotiques en Europe. Mais la consommation d'antibiotiques vétérinaires en France a encore été de 1.067 tonnes en 2009, dont 92% pour l'élevage produisant la viande, le lait et les œufs, le reste allant aux animaux de compagnie. Et d'autres pays du monde, en Amérique du Nord et du Sud, continuent à utiliser les antibiotiques dans la nourriture des animaux, ce qui permet l'importation avec les produits de l'élevage de gènes résistants en Europe !

Est-il vraiment raisonnable de recycler les effluents des stations de traitement d'eaux usées urbaines sur des champs, avant d'avoir défini des critères d'acceptabilité des polluants émergents ?

Parmi les initiatives discutables, on peut citer l'idée d'irriguer les champs avec les effluents des stations d'épuration urbaine, avant d'avoir fixé des normes d'acceptabilité. Quand on connaît le contenu en œstrogènes et médicaments de ces effluents, on pollue directement les nappes phréatiques par lixiviation. Il est plutôt indiqué de diluer ces effluents par leur rejet en rivière. Une rivière étant aussi un lieu d'épuration biologique, on se prive d'un processus gratuit, et on dissémine volontairement la pollution. Les villages qui utilisent la nappe phréatique pour leur eau potable ne seront pas ravis de cette pollution. Les pays qui pratiquent ce recyclage ont fixé des critères de concentrations microbiennes, mais ont « oublié » les médicaments anticancéreux, les anesthésiques, les antibiotiques, les produits de diagnostic, de contraste, les produits radioactifs, et les œstrogènes de la contraception...

Depuis 2010, l'Arrêté du 2 août 2010 autorise l'utilisation d'eaux issues du traitement d'épuration des eaux résiduaires urbaines pour l'irrigation de cultures ou d'espaces verts, sous certaines conditions. Il vise à garantir la protection de la santé publique, de la santé animale et de l'environnement ainsi que la sécurité sanitaire des productions agricoles dans le cadre de cette pratique, développée à l'échelle expérimentale jusqu'ici en France. Une étude de l'AFSSA de Novembre 2008 précise ces conditions. L'accent est mis sur les risques de pollutions microbiologiques, point évidemment important, mais la pollution médicamenteuse et celle des substances hormonales naturelles ou synthétiques semblent peu prises en compte, probablement faute de normes applicables. En général, un traitement complémentaire par lagunage est prévu. Mais il a peu de chance d'être suffisant pour des substances qui ont traversé un traitement biologique. Même si un sol bien géré peut assurer une certaine épuration par ses micro-organismes, on peut s'attendre à des pollutions des nappes phréatiques sous les terrains irrigués. Les substances œstrogènes naturelles s'associent en général à la matière organique des sols et subissent une certaine biodégradation. Thomas Ternes affirme qu'après 40 ans d'irrigation par des effluents d'élevage, on ne retrouve pas d'œstrogènes naturels au-dessous de 40 centimètres de terre. Mais l'éthinylœstradiol est beaucoup moins biodégradable que les œstrogènes naturels, et son potentiel œstrogène est beaucoup plus élevé ! Ces polluants médicamenteux vont s'ajouter à ceux provenant de l'usage des boues d'épuration comme engrais. Dans certaines régions sèches des Etats Unis où ce type d'irrigation est pratiqué, les nappes phréatiques sont polluées. A Phoenix (Arizona) l'US Agricultural Research Service a déjà signalé en 1995 la présence d'acide clofibrigue, un hypolipémiant, en quantités importantes dans une nappe phréatique située sous un bassin d'irrigation. En généralisant ces recyclages, on étend les pollutions à des zones jusqu'alors protégées, avec les risques de polluer

également les stations de pompage d'eau potable proches de ces zones, et les puits de nombreux habitants des campagnes. Jusqu'à présent, les zones concernées par cette pollution médicamenteuse se trouvent en aval de grandes stations d'épuration, embouchure de la Seine ou de la Loire, qui sont des « points noirs » de ce type de pollution. On va la disséminer sur tout le territoire ! Ce recyclage ne peut être admis tant que des normes acceptables n'auront pas été élaborées pour ces polluants émergents.

Le programme suisse « perturbateurs endocriniens » (2008) retient un certain nombre de règles dont celle-ci : « *Chaque fois que c'est possible, il convient de diriger des eaux usées purifiées provenant de stations d'épuration vers un cours d'eau récepteur garantissant un rapport de dilution suffisamment élevé.* » L'irrigation ne peut être considérée comme un processus garantissant un taux de « dilution élevée » ! La pollution médicamenteuse devra être réduite à la source, en particulier en traitant les effluents des hôpitaux, qui représentent une fraction notable des sources, mais aussi avec des débits réduits permettant des traitements plus faciles. Mais en attendant, ce type de recyclage ne paraît pas opportun. On peut concevoir qu'il existe un besoin de disposer de réserves d'irrigation, mais irriguer avec des polluants dangereux n'est pas une solution. On objectera que les effluents de stations d'épuration sont rejetés en rivière, et que les eaux de rivière sont aussi utilisées pour l'irrigation, mais les effluents y sont fortement dilués, et une rivière est un épurateur biologique beaucoup plus efficace qu'une nappe souterraine anaérobie. Puisqu'il faut, semble-t-il, se préparer à des épisodes de sécheresse dans l'agriculture, la solution paraît plutôt de stocker pour l'irrigation les eaux de pluie.

Et l'eau potable ?

Le Professeur Yves Levy, de la Faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry, se veut rassurant : « En France, seulement 34% de l'eau potable provient d'eaux de surface. Et le risque lié à ces micropolluants concerne surtout le milieu aquatique dans les grands fleuves, embouchure de la Seine, du Potomac, de la Tamise... De fait, les mesures effectuées, si elles montrent que l'embouchure de la Gironde est peu concernée, montrent une pollution médicamenteuse importante de la Loire et de la Seine sur les 100 derniers kilomètres. Des concentrations jusqu'à 228 ng/l d'antiépileptique sont relevées dans l'embouchure de la Loire, 130 ng/l dans l'estuaire de la Seine (Agence de l'Eau Seine Normandie, 2008). Mais on a aussi trouvé du diazepam, un antidépresseur, dans plus de 50% des échantillons d'eaux destinées à la consommation humaine... A Berlin, l'eau du robinet contiendrait jusqu'à 10 µg/l d'iode provenant des produits de contraste en radiologie (Académie de Pharmacie 2008). Et Kuch et Ballschmitter (2001) ont dosé 0,4 ng/l d'estrone, 0,7 ng/l d'œstradiol, et 0,35 ng/l d'éthinylœstradiol dans de l'eau du robinet dans le Sud de l'Allemagne.

Le Fraunhofer Institute allemand a effectué un inventaire à partir des données de six pays européens (Wenzel, 2000). Le problème est plus important lorsque la ressource est une eau de surface. Et le mode de traitement de ces eaux est primordial pour le taux d'abattement : les œstrogènes sont assez bien arrêtés par l'ozonation et le charbon actif. Les installations les plus vulnérables sont celles qui se contentent d'une filtration d'une eau souterraine polluée. L'étude conclut que l'eau du robinet ne représente que 4% de la dose de perturbateurs endocriniens ingérée avec les aliments. Est-ce valable et acceptable aussi pour les nourrissons ?

Dans un article publié en 2006, Michel Joyeux, Professeur à la Faculté de Nancy, membre du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, s'alarme de la présence des résidus médicamenteux dans l'eau de boisson. Statistiquement une substance de toxicité inconnue ingérée à moins de 1,5 µg/jour a 96% de chance de représenter un risque toxique inférieur à 10^{-6} (Les experts appellent cela le « seuil de préoccupation toxicologique »), Michel Joyeux met ce seuil en doute pour certaines catégories de substances. Il suffit, pour s'en convaincre, de constater que la dose journalière admise pour les PCB non assimilables aux dioxines par l'OMS est de 1,2 µg/jour, mais de 0,00024 µg/jour pour les dioxines et substances assimilées, dont les PCB « dioxine-like » (pour une personne de 60 kilos). On peut trouver d'autres exemples... et certains résidus médicamenteux peuvent en faire partie, surtout les substances ayant des actions hormonales.

Les eaux souterraines sont un peu plus épargnées par la pollution médicamenteuse : l'Agence de l'Eau Seine Normandie (2008) indique des analyses sous le seuil de détection pour 11 sites sur 27. Mais pour les 16 sites positifs, on trouve de 2 à 20 ng/l d'antibiotiques, 40 à 80 ng/l de bromazépan, un psychotrope, 2 à 100 ng/l d'hypolipémiants, 3 à 80 ng/l d'antiépileptiques... et la situation n'est pas stabilisée. L'utilisation des effluents de stations d'épuration urbaines pour l'irrigation ne va pas arranger les choses.

Cette situation est jugée dangereuse par Ghislain de Marsily, professeur à Paris VI : *« Cette façon de gérer notre eau en faisant de l'eau potable à partir d'eau polluée est une technique intrinsèquement dangereuse et non conforme au principe de précaution. Prenons un exemple, sans vouloir être alarmiste, que trouve-t-on aujourd'hui dans l'eau potabilisée ainsi ? On trouve des antibiotiques ou des médicaments qui sont rejetés dans les eaux usées, en amont des prises d'eau, ils traversent les stations d'épuration aussi facilement qu'ils y entrent ; on trouve des perturbateurs endocriniens qui sont des produits organiques d'origines diverses qui se dégradent lentement dans l'environnement, qui ont un effet potentiel notable sur la santé humaine, mais aujourd'hui inconnu. On trouve, à l'état le plus souvent de traces, des pesticides. Aujourd'hui, on ne peut rien dire sur les effets potentiels de ces « cocktails », il n'existe aucune norme à respecter, on continue donc à distribuer de l'eau qui est conforme aux normes fixées par l'OMS ou par l'Europe. Tous les maires afficheront sereinement en mairie que leur eau*

est potable, c'est-à-dire conforme aux normes.» (Colloque La Charte de l'Environnement : enjeux scientifiques et juridiques, 2003). Ce jugement est peut-être un peu excessif : les médicaments ne *traversent pas les stations aussi facilement qu'ils y entrent*. Le taux de dégradation est très variable selon les substances, et va de 30% à 70%, selon le Cemagref, qui précise que ces résultats peuvent être améliorés. Selon Yves Levi, les œstrogènes naturels seraient éliminés dans une fourchette de 60 à 90%, mais l'éthinylestradiol, utilisé comme principe actif en contraception, est moins bien éliminé (Colloque ARET, INRS, 2002). Et lorsqu'il est éliminé des eaux traitées, il se retrouve en grande partie dans les boues d'épuration, utilisées souvent comme engrais, alors qu'aucune norme applicable n'existe !

De nombreuses recherches sont en effet en cours pour améliorer les traitements des eaux usées urbaines et surtout pour éliminer les résidus de médicaments de l'eau potable produite à partir des eaux de surface ou souterraines. Certaines substances sont correctement détruites par traitement à l'ozone, ou retenues par passage sur charbon actif. Mais les opacifiants iodés utilisés en radiologie échappent à ces traitements. La photo-catalyse qui utilise le rayonnement ultra-violet et des catalyseurs tels que le bioxyde de titane, de manganèse ou l'oxyde de fer semblent efficaces en traitement final. Avec toutefois une consommation d'énergie importante. Un traitement aux ultra-violet et à l'ozone permet de faire passer la concentration de l'estrone de 5,8 à 0,3 ng/l, celle de l'œstradiol de 3,4 à moins de 0,2 ng/l, celle de l'éthinylœstradiol de 2,2 à moins de 0,4 ng/l (Source : Véolia). Pour la production de l'eau potable, des méthodes modernes existent qui peuvent éliminer la majeure partie des contaminants, en fonction de la taille de la molécule. En particulier la plupart des composés organiques à plus de 6 atomes de carbone sont bien retenus par l'osmose inverse (les œstrogènes ont 18 carbones, les androgènes 19). La nanofiltration est moins efficace.

Des solutions seront certainement trouvées et appliquées, au moins dans les grandes stations. Mais il existe 30.000 captages pour produire de l'eau potable en France, et 39% seulement étaient protégés en 2005. Ces captages non protégés ne pourront pas faire face à des pollutions de polluants émergents. Il existe un « Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les eaux », publié le 30 Mai 2011. Malheureusement, « *Les réglementations, européenne et française, relatives à la qualité des eaux ne prévoient actuellement pas de surveiller la présence des résidus de médicaments dans les différents compartiments aquatiques ou de fixer des normes de qualité pour ces substances, bien que la présence de certains micropolluants soit réglementée par la fixation de limites de qualité dans les milieux aquatiques ou de valeurs guide dans l'eau potable.* » peut-on lire dans ce document.

La priorité devrait être d'ajouter aux critères de potabilité des eaux des normes relatives à ce type de polluants, aussi importants, sinon plus, que les

phytosanitaires. Dans son rapport *Eau et Santé* (2006), l'Académie des Sciences estime que « *la liste des paramètres surveillés ne reflète pas la diversité des polluants et agents pathogènes présents dans l'environnement* ».

Le plan prévoit d'établir des listes de substances prioritaires, car on ne peut doser 4.000 principes actifs !, (l'AFSSA a établi une telle liste de 41 substances, plus quelques métabolites), de réaliser un état des lieux de la contamination des eaux et des sols par les résidus de médicaments, d'évaluer les impacts environnementaux dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché, d'analyser la pertinence d'améliorer les traitements des eaux usées et des eaux potables. Beaucoup d'études et d'évaluations, alors que le problème est connu depuis plus de 15 ans ! Mais pas de nouveaux critères de potabilité à l'horizon ! Ghislain de Marsily a raison, « *tous les maires afficheront sereinement en mairie que leur eau est potable, c'est-à-dire conforme aux normes* ». Des normes qui continueront à ignorer les « risques émergents », car aux médicaments et substances hormonales, il faut aussi ajouter les produits d'hygiène corporelle ! « *Les résidus de produits cosmétiques comme ceux des biocides posent également des questions* » peut-on lire dans le plan.

Toutefois, dans le cadre de la révision de la liste des substances prioritaires au titre de la Directive cadre sur l'eau, des discussions sont en cours pour ajouter éventuellement certaines substances médicamenteuses à l'Annexe X (notamment l'ibuprofène, le diclofénac, le 17 alpha éthinylestradiol, le bêta œstradiol). La Commission Européenne devait faire des propositions à cet égard dans le courant de l'année 2011³. Un petit progrès !

Mais quand on voit la difficulté de réduire dans certaines régions les teneurs en nitrates, alors que des techniques d'élimination peu coûteuses existent depuis des décennies, on constate qu'il reste beaucoup de progrès à réaliser dans la production de l'eau potable. Et la communication auto-satisfaite de certaines villes en faveur de l'eau du robinet supposerait que les eaux de surface ou souterraines trop polluées ne soient pas utilisées, et que des normes sévères soient appliquées aux résidus médicamenteux, comme pour les pesticides. Les producteurs d'eaux minérales ou d'eaux de source ont encore de beaux jours devant eux, à condition toutefois de ne pas introduire de nouveaux risques avec l'usage, désormais autorisé, de plastiques recyclés pour la fabrication des bouteilles !

Au total, les travaux de Niels Skakkebaeck et Richard Sharpe au début des années 1990, même s'ils se sont inspirés d'une étude statistique biaisée d'Elisabeth Carlsen, ont initié de nombreuses recherches et fait progresser la

³ note des éditeurs : Le diclofenac, le 17 alpha éthinylestradiol et le bêta œstradiol sont proposés mais la révision de l'annexe de la Directive n'était pas encore intervenue début 2013.

connaissance dans un domaine complexe où toutes les réponses n'ont pas encore été apportées.

Mais rassurons-nous : l'homme n'est pas menacé de disparaître à cause des œstrogènes présents dans l'environnement...

oooooooooooo

Note des éditeurs : La question des perturbateurs endocriniens reste au cœur des recherches et des débats. « Roger Papp a achevé la rédaction de ces chroniques quelques mois avant son décès en janvier 2012.

Concernant plus particulièrement cette chronique 9 « *l'homme va-t-il disparaître* », d'importants progrès dans la connaissance des effets des perturbateurs endocriniens sont réalisés année après année.

Quelques articles publiés postérieurement au décès de Roger Papp, nous semblent à la date de mars 2013 être de nature à compléter utilement ce chapitre, en ayant à l'esprit que les connaissances sur ce sujet vont encore certainement évoluer.

- **State of the art assessment of endocrine disruptors** . Kortenkamp et al (2012),
http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf

Les "faits saillants" de celui-ci sont disponibles en français sur le site de GreenFacts :
<http://www.greenfacts.org/highlights/fr/2012/10/endocrine-disruptors-updated-for-the-e-u-assessment-of-their-impact-on-health-and-the-environment/>

- **A critique of the European Commission Document "state of the Art Assessment on Endocrine Disruptors** . Lorenz R. Rhomberg et al Critical Review in Toxicology 2012,42(6): 465-473
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22630047>

- **Scientific Opinion on the hazard assessment of Endocrine Disruptors : Scientific criteria for identification of endocrine disruptions and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment** - EFSA SC - EFSA Journal 2013; 11(83) 3132
Les "faits saillants" de celui-ci sont disponibles en français sur le site de GreenFacts :
<http://www.greenfacts.org/highlights/fr/2013/03/1988/>

Références de la Error! Style not defined.

Académie de Médecine, Académie des Sciences, Centre International de recherches sur le Cancer (OMS Lyon) (2007) Rapport Les causes de cancer en France

Académie Nationale de Pharmacie (2008) Rapport « Médicaments et Environnement »

Académie des Sciences (2006) « Eau et Santé » dans les Eaux continentales. Rapport Sciences et Techniques n° 25 Auteurs : J. Labré, J.F. Loret, O. Schlosser
AFSSAPS (2004) Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme

AFSSET (2007) De nouveaux travaux sur les effets à l'âge adulte des expositions subies durant la vie intra utérine. B. Ducot et al. Bulletin de Veille Sanitaire n°5

AFSSET (2005) Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation. Recommandations

Agence de Bassin Seine Normandie (2008) Guide pratique des substances toxiques dans les eaux douces et littorales du Bassin Seine Normandie.

Allen N.E. et al (2008) Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk. The European Prospective Investigation into cancer and nutrition. British Journal of Cancer, 98, (9), 1576-1581

Andersen R.H. et al. (1999) Comparison of short term estrogenicity tests for identification of hormone disrupting chemicals. Env. Health Perspectives Vol 107, suppl 1, Feb 1999

ANSES (2011) Effets sanitaires du bisphénol A. Rapport d'étude. Sept 2011

ARET (2002) Association pour la recherche en toxicologie. Colloque « Perturbateurs endocriniens et effets toxiques » 30 et 31 mai 2002 Publication INRS Documents pour le médecin du travail n°92

Atanassova N. and R.M.Sharpe (2000): Comparative effects of neonatal exposure of male rats to environmental oestrogens. Endocrinology, vol 141 n°10 3898-3907

Auger J. et al. (1995) Diminution de la qualité du sperme chez des hommes fertiles à Paris durant les 20 dernières années. New England Journal of medicine 332, 281-285 (en anglais)

Auriol M. et al.(2007) Présence et devenir des hormones stéroïdes dans les stations de traitement des eaux usées. Revue des Sciences de l'Eau 20 (1) 89-108

Barbier G. (2011) Rapport sur les perturbateurs endocriniens. Le temps de la précaution. Rapport n°765 Sénat

Belfroid A.C. et al. (1999) Analysis of occurrence of oestrogenic hormones in surface waters and waste waters in Nederland . Science of total environment 225, (1-2) 101-108

Bennetau-Pelissero C. (2010) Phytoestrogènes et santé. Bénéfices et inconvénients. Lettre scientifique de l'IFN n°143

Boisen K.A. (2004) Differences in prevalence of congenital cryptorchidism in infants of 2 nordic countries. Lancet 363, 1264-1269

Bonde J.P. (2011) Trends in sperm counts. The saga continues. Epidemiology, Vol 22, Issue N°5, Sep 2011, 617-619

Bujan et col. CECOS de Toulouse (1996) Sperm concentration has not changed with time in the Toulouse area British Medical journal 312, 467-471

BRGM (2005) Analyse de polluants organiques et organo-métalliques dans l'environnement Rapport BRGM/RP 53749-FR T. Dagnac et coll.

Carlsen E. et al (1992): Evidence of decreasing quality of sperm during the past 50 years. British Med. Journal 305, 609-613

CIRC (2003) Centre International de Recherches sur le Cancer (OMS) World Cancer Report 2003

Colborn Theodora et al. (1996) Our stolen future, traduit en français par "l'homme en voie de disparition (Terre Vivante 1997)

Collins B.M. et J.A. Mac Lachlan (1997) estrogenic and antiestrogenic activities of phytochemicals with the human estrogen receptor expressed in yeast. Steroids, vol 62, issue 4, 365-372

Comité de la Prévention et de la Précaution (2003) Les perturbateurs endocriniens. Quels risques ?

CSTEE (1999) Opinion on human and wildlife health effects of endocrine disrupting chemicals

Danish Environmental Protection Agency (2002): Feminization of fish. The effects of estrogenic compounds and their fate in sewage treatment plants and nature. Environmental project n°779

Daughton C.G, Ternes T.A. (1999) Pharmaceuticals and PPCP in the environment. Env. Health Perspectives 107, suppl 6 , 907-938

EDEN (2007) Exploring novel endpoints, exposure, low doses, and mixture effects, to humans, aquatic wildlife, and laboratory animals. Contract n°QLK4-CT 2002. 00603

EFSA (2006) Avis de l'EFSA sur le bisphénol A. Question EFSA-Q-2005-100. EFSA journal 2006, 428.

EFSA (2010). Scientific report of the Endocrine active substances Task Force. EFSA Journal 2010, 8, (11), 1932

Environnement Canada : Produits pharmaceutiques et produits d'hygiène personnelle dans l'environnement au Canada. Rapport INRE n° 8 (Institut National de Recherches sur les eaux)

Estève J. (2009) Le rôle de l'épidémiologie dans la controverse environnement et cancer. Sciences et Pseudo-Sciences n°286

Ganmaa D. et al (2006) Commercial cow's milk has estrogenic activity as revealed by the hypertrophic effects on the uteri of young female rats. Int Journal of Cancer 118, 2363-2365

Gimeno Sylvia et coll.(2002) The effects of bisphenol A on the development of male carp TNO Chemistry Delft dans SETAC Europe 2002

Golden Robert et al. (1998): Environmental endocrine modulators and human health. An assessment of biological evidence. Crit. Rev. Toxicol. 28, (2) 109-227

Huighe E. et al. (2007); Testicular Cancer variations in time and space in Europe. Eur. Urol. 51, 621-628

IFREMER (2007): Programme IMOPHYS. Rapport d'activité. Nov. 2003- Oct. 2007 R.INT-DCN-BE/2007.07/Nantes

INSERM (2010) Bisphénol A. Effets sur la reproduction. Rapport préliminaire

Institut National du Cancer (2009) Nutrition et prévention des cancers. Des connaissances scientifiques aux recommandations.

Institut de Veille Sanitaire (2009) Cancer du testicule. Evolution nationale et variations régionales 1998-2008

Institut de Veille Sanitaire/Institut National du cancer (2008) Présentation des dernières données d'incidence et de mortalité par cancer en France et des tendances des 25 dernières années.

IPCS/OMS (2002): Global assessment of the state of the science of endocrine disruptors. (IPCS global assessment of EDCs) WHO/PCS/EDC/02.2

IUPAC Technical Report (2003): Endocrine disruptors in the Environment. Pure and Applied Chemistry Vol 75, N°5, 631-681

Joffe M. (2003) Infertility and environmental pollutants. British Medical Bulletin 68, (1), 47-70

Jégou Bernard (INSERM Rennes) Les hommes deviennent-ils moins fertiles ? www.larecherche.fr

Jégou B. Jouannet P, A. Spira (2009) La fertilité est-elle en danger ? La Découverte

Jensen T.K. et al (2004) Association of in utero exposure to smoking with reduced semen quality, and testis size in adulthood: a cross sectional study of 1770 young

men from the general population of five European countries. *Am. Journal of Epidemiology*, 159, 49-58

Jorgensen N. et al (2001): Regional differences in semen quality in Europe. *Human reproduction* Vol 16, issue 5, 1012-1019

Joyeux Michel (2006) Résidus médicamenteux et risques sanitaires d'origine hydrique. *Environnement, risques et santé* vol 5, n°4 Juillet Aout 2006

Kahlenborn C. et al (2006) Oral contraceptives use as a risk factor for premenopausal breast cancer. *Mayo Clinic Proceedings* 81; 1290-1302

Kidd Karen et al (2007): Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 104, 8897-8901

Kold Jensen T. et al (2010): Caffeine intake and semen quality in a population of 2554 young Danish men. *American Journal of epidemiology*, Vol 171, issue 8, 883-891

Kuch HM et K. Ballschmitter (2001) Determination of endocrine disrupting phenolic compounds and estrogens in surface water and drinking water in the picogramme per liter range, by HRGC(NCI)-MS. *Env Sci Technology* 35, 3201-3206 et Symposium de San Diego de l'American Chemical Society 2001

Laberca (2007) Evaluation de l'occurrence des stéroïdiens dans un échantillon de nappes phréatiques vulnérables utilisées en eau potable dans le bassin Seine Normandie. Rapport EAUSTER/1RF010

Laden F. et al (2001) DDT, PCB and breast cancer. Combined analysis of 5 US studies. *J. Nat. Cancer Institute*, 93, (10), 768-776

Larsson D.J.G. et al.(1999) Éthinylœstradiol, an undesired fish contraceptive *Aquatic Toxicol.* 45, (2-3) 91-97

Leary et al. (1984) *JAMA* 7 déc. 252 (21), 2984-2989

Lovelock James (2007) *La revanche de Gaïa* (Flammarion)

Malekinejad H. et al. (2006) Naturally occurring estrogens in processed milk and in raw milk from gestated cows. *J. of Agricultural and Food Chemistry* 54, (26), 9785-9791

Maruyama K. et al. (2010) Exposure to exogenous oestrogens through intake of commercial milk produced from pregnant cows. *Pediatrics International* 52, 33-38

Mees M.M. et al. (1997) Is sperm quality actually declining ? A literature survey Report n° 650030-001 Nat. Institute of public health and Env. Bilthoven The Nederland

Mojberg Kristensen D. et al (2010) Intra-utérine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in humans and rats. *Human Reproduction* 2010 Vol 0 1-10

Muller Mathieu (2008) Thèse de l'Université de Montpellier II : Ecodynamique et activité toxicologique des estrogènes au cours du traitement des eaux résiduaires et boues urbaines.

National Toxicology Programme (2008) Brief on bisphenol A. Document NIH n°08-5994

Olsen G.W. et al. (1995) Have sperm counts been reduced 50% in the last 50 years. A statistical model revisited Fert. and Steril. 63, 887-893

Olsen J. (1991): Cigarette smoking, tea and coffee drinking and sub fecundity. American Journal of Epidemiology 133, 734-739.

OMS (2009) Bisphénol A. Etat actuel des connaissances et actions de l'OMS et de la FAO à l'avenir. Note INFOSAN n°5/2009 du 27 nov.2009

ONEMA/INERIS (2009) Les substances émergentes de l'environnement. Note de synthèse sur l'état de l'art concernant les produits pharmaceutiques, cosmétiques, et les produits d'hygiène corporelle.

OSPARCOM (1996) Document DIFF 96/15/1-E Oslo and Paris Convention. Substances with endocrine or hormone-like effects. Presented by Denmark Sept.30 1996

Palace P et al. (2002) Biochemical and physiological effects in wild fathead minnows from a lake experimentally treated with the synthetic œstrogen éthinyloœstradiol. Canadian Journal of water quality. 37 (3) 637-650

Parrott Joanne Env. Toxicol. 20,(2) 131-143

Petit Michel (2007) Commission Environnement de l'Académie des Sciences La Tribune du 5 nov. 2007

Plan National sur les résidus de médicaments dans les eaux. Mai 2011.

Programme National Suisse Perturbateurs Endocriniens. Rapport final 2008 (Swiss National Science Foundation)

Riboli E. et R. Kaaks (CIRC 1997) The EPIC Project. Rationale and study design. Int. Journal of Epidemiology, Vol 26, N°1, Suppl. 1, S6-S14

Rochefort H. et P. Jouannet (2011) Perturbateurs endocriniens de l'environnement. Mécanismes et risques potentiels en cancérologie. Académie Nationale de Médecine.

Savouret J.F. (2005) Les phyto-estrogènes et leurs perspectives. Mt médecine de la reproduction Vol 7, n°4, 293-303

Sharpe R.M., N. Skakkebaeck (1993) Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract. Lancet 341, 1392-1395

Sherins R.J. (1995) New England Journal of Medicine 332, 327-328

Safe Stephen (1995): Environmental and dietary estrogens and human health. Is there a problem? *Env. Health Perspectives* Vol 103, n°4, 346-351

SEER Programm (2011): Surveillance, Epidemiology, and End Results. Cancer statistics review 1975-2008 (USA)

Suter M.J.F. (2002) Les facteurs de risque de l'eau. *EAWAG News* Sep 2002

Swan S.H. (2000) The question of sperm density declining revisited. An analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environment Health Perspectives*, 108, (10), 961-966

Tan K.A. (2006). Infant feeding with soy formula milk: effect on puberty progression, reproduction functions and testicular cell numbers in marmoset monkeys. (*Human Reproduction* 21 (4), 896-904

Ternes Thomas (1999) Drugs and hormones as pollutants in the aquatic environment. Ecological impact. *Science of Total Environment* 325, (1-2)

Thomson B.M. (2005) Human health implications of exposure to xenoestrogens from food. Thèse de l'Université de Canterbury. (Nouvelle Zélande)

Trine L. et al (2011) Prenatal and adult exposure to smoking are associated with adverse effects on reproductive hormones, semen quality, final height and body mass index. *Human Reproduction* Vol 26, issue 5, 1000-1011.

Wenzel A. J. Muller, T. Ternes (2000): Study of endocrine disruptors in drinking water. Report ENV.D1/ETU/2000/0083 The Fraunhofer Institute

Wilcox (1995) High doses of DES did not lead to impairment of fertility or sexual function in adult men who had been exposed to DES "in utero". *New England J.of Med.* 332, 1411-1416

Wittmark F.M. (1992) *Fertility and Sterility* 91, 477-479

Liste des sigles utilisés dans ce document

ADEME Agence de l'Environnement et de la maîtrise de l'énergie

AESN Agence de l'eau Seine Normandie

AFSSA Agence française de sécurité sanitaire des aliments

AFSSAPS, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AFSSET Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,

AIRPARIF Organisme de surveillance de la qualité de l'air en Ile de France

ANSES Agence Nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail (ex AFSSA, AFSSET)

ARET Association pour la recherche en toxicologie

ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Edite la base de données toxicologiques du Ministère Fédéral de la Santé des Etats Unis)

CEA Commissariat à l'énergie atomique

CEMAGREF Institut de recherche en sciences et technologies pour l'environnement

CERN Organisation Européenne pour la Recherche Nucléaire

CIRC Centre International de Recherches sur le cancer (OMS/ONU)

CITEPA Centre Interprofessionnel d'Etudes de la Pollution Atmosphérique

CNAM Conservatoire National des Arts et Métiers

CNRS Centre National de la Recherche Scientifique

CRIIRAD Commission de recherche et d'information indépendantes sur la radioactivité

CSTEE Comité Scientifique sur la Toxicité, l'Ecotoxicité, et l'environnement de L'Union Européenne

DL 50 Dose létale pour 50% des sujets exposés

EAWAG Institut suisse des sciences et des technologies de l'eau

ECB European Chemical Bureau de l'Union Européenne (Ispra Italie)

ECHA European Chemicals Agency . Agence Européenne des Produits Chimiques. (Helsinki Finlande)

EDEN Endocrine Disruption research (Europe)

EFSA Autorité européenne de sécurité des aliments. (European Food Safety Authority)

ENPC Ecole Nationale Supérieure des Ponts et Chaussées

FAO (Nations Unies) Food and Agriculture Organisation

FDA Food and Drug Administration (Etats Unis) Agence de l'alimentation et des produits de santé

GIEC Groupe Intergouvernemental d'Experts sur l'Evolution du Climat

HAP Hydrocarbures aromatiques polycycliques

IAEA International Atomic Energy Agency (Agence Internationale pour l'Energie Atomique)

IARC International Agency for Research on cancer (CIRC)

IFPRI International Food Policy Research Institute

IFREMER Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer

INED Institut National d'Etudes Démographiques

INERIS Institut National de l'environnement Industriel et des Risques

INRA Institut National de Recherches Agronomiques

INRS Institut National de la Recherche Scientifique

INSEE Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INSERM Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

InVS Institut de Veille Sanitaire

IPCC Intergovernmental Panel on Climate change

IPCS International Programme of Chemical Safety (UNEP/OMS)

IPIECA The International Petroleum Industry Environmental Conservation Association

IRD Institut de Recherche pour le développement

IRIS Integrated Risk information System (base de données toxicologiques de l'US EPA)

IRSN Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

IUPAC International Union of Pure and Applied Chemistry

JECFA "Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives" désigne le comité international mixte FAO/OMS d'experts sur les additifs alimentaires.

JRC Joint Research Centre de l'Union Européenne (ECB Ispra Italie)

LOAEL lowest observed adverse effect level. Niveau le plus faible d'observation d'un effet adverse.

NIH National Institutes of Health des Etats Unis.

NOAEL No Observed Adverse Effect Level. Niveau sans effet observé

NOEC Non Observed Effect Concentration. Concentration sans effet observé

NRC National Research Council (USA) Organisme de Recherches pour la National Academy of Sciences, la National Academy of Engineering et l'Institute of Medicine. Il existe aussi un NRC Canada

NTP National Toxicology Programme (Ministère de la Santé des Etats Unis)

OCDE Organisation de coopération et de développement économique.

ODP Ozone depletion potential. Potentiel de destruction d'ozone.

OFEG Office Fédéral suisse des eaux et de la géologie.

OMS Organisation Mondiale de la Santé (ONU)

ONEMA Office National de l'Eau et des milieux aquatique

PBL Netherlands Environmental Assessment Agency

PCB Polychlorobiphényles

PNEC Predicted No Effect Concentration. Concentration au dessous de laquelle aucun effet adverse n'est anticipé.

PNUE ou UNEP Programme des Nations Unies pour l'Environnement (United Nations Environmental Programme)

PRG Pouvoir de réchauffement global

RAIS Risk Assessment Information System, du Oak Ridge National Laboratory (USA)

RASFF The EU Rapid Alert System for Food and Feed

RAPEX EU rapid alert system for all dangerous consumer products, except food

RDA Recommended Dietary Allowance, (USA) publiées par le US National Research Council, (NRC) Food and Nutrition Board

RIVM National Institute for Public Health and the Environment (Pays Bas)

TNO Netherlands Organization for Applied Scientific Research

UFIP Union Française des Industries Pétrolières

UNEP United Nations Environment Programme. Programme des Nations Unies pour l'Environnement

US-EPA Environmental Protection Agency des Etats Unis

WCRF World Cancer Research Fund. Fond Mondial de recherches contre le cancer.

WHO World Health Organisation : Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

WMO World Meteorological Organisation (Organisation météorologique mondiale ONU)

.....

Unités de masse utilisées

Unités de masse (moins de 1 gramme)			
1 milligramme	mg	10^{-3} gramme	0,001 gramme
1 microgramme	μ g	10^{-6} gramme	0,000001 gramme
1 nanogramme	ng	10^{-9} gramme	0,000000001 gramme
1 picogramme	pg	10^{-12} gramme	0,000000000001 gramme
1 femtogramme	fg	10^{-15} gramme	0,000000000000001gramme

Unités de masse (plus de 1 kilogramme)			
1 tonne	t	10^3 kilogrammes	1000 kg
1 kilotonne	Kt	10^6 kilogrammes	1000000 kg
1 mégatonne	Mt	10^9 kilogrammes	1000000000 kg
1 gigatonne	Gt	10^{12} kilogrammes	1000000000000 kg
1 térationne	Tt	10^{15} kilogrammes	1000000000000000 kg