

## PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

# *La précaution dépasse la mesure*

**La précaution dépasse la mesure dans les deux sens du terme. D'un côté, face aux controverses scientifiques sur les seuils de toxicité des perturbateurs endocriniens, l'opinion publique, les ONG et des hommes politiques veulent que le principe de précaution prime sur la mesure précise (devenue quasi impossible) de leur nocivité. D'un autre côté, les industriels de la chimie craignent que le principe de précaution poussé à l'extrême, ne conduise à des décisions irrationnelles, dommageables pour l'économie et sans efficacité sur la protection de la santé et de la nature.**

**M**ême si l'ordre naturel obéit aux lois de la physique, il existe toujours des éléments aléatoires qui ont une certaine influence sur les choses. Ainsi parlait Lucrèce, disciple d'Epicure. Plus récemment, le physicien Werner Heisenberg' développait son principe d'incertitude : on ne peut connaître simultanément et avec précision la position et l'impulsion d'une particule. Il soutint que la nature est effectivement aléatoire au niveau subatomique. Certains affirment que le Prix Nobel de physique a découvert là une limite épistémologique : non seulement nous ne pouvons pas établir de certitudes, mais encore les lois physiques, particulièrement dans l'infiniment petit, comportent une certaine dose d'indéterminé.

L'univers pourrait-il être à la fois déterministe et aléatoire ? Les savants en débattent toujours.

Et c'est bien sur une sorte de principe d'incertitude que le problème des perturbateurs endocriniens (PE) semble aujourd'hui venir buter. Une impossibilité de "con-

naître absolument" qui oblige à repenser l'approche cartésienne qui a caractérisé jusqu'ici le développement de la science et de la technique modernes. En effet, avec les PE, il faut travailler avec des grandeurs inférieures parfois à un million de millièmes de gramme ! Pour certaines substances, on ne connaît pas de quantité minimale en deçà de laquelle elles n'ont pas d'effet.

Et même si la limite des instruments de mesure et d'analyse peut toujours être repoussée, bien d'autres difficultés viennent s'ajouter quand il s'agit d'établir des liens de causalité évidents ou des seuils-limites : le très grand nombre de substances potentiellement agissantes, leur intervention possible à différentes étapes de la chaîne alimentaire, l'extrême variété des conditions environnementales, l'interaction des molécules entre elles, l'irrégularité de leur dissémination dans le temps et dans l'espace, l'état primitif ou l'âge des individus exposés, la durée et le moment de l'exposition, etc.

Le nombre de paramètres qu'il faudrait tenir compte de pour évaluer l'impact de certains PE est infini. Et comme de certaines PE sont de doses indécélables de plus en plus difficiles à détecter, il est impossible de baser uniquement sur des données validées scientifiquement. Personne ne peut plus maîtriser ces effets globaux à partir de la connaissance que nous avons. La précaution peut avoir des conséquences économiques et sociales importantes. Elle rejoint ou même peut remplacer d'autres approches, comme la réglementation ou comme l'approche préventive prônée par les écologistes.

### **Les principes de responsabilité et de précaution**

Cette nouvelle exigence posée par un public craignant pour sa santé (de façon fondée ou non) de consommer en buvant ou en mangeant des produits qui pourraient être contaminés (dioxines, pesticides œstrogènes...).

Et elle est relayée par des débats parlementaires, des commissions parlementaires, des commissions européennes.

Mais elle n'est pas propre

dustrie chimique et à l'environnement.

Dans l'état actuel de nos sociétés, la perception des risques est autant, sinon plus une affaire d'opinion que de données scientifiques établies. On l'a vu avec l'affaire de la vache folle et, plus récemment encore, avec celle de l'uranium appauvri : désormais, le public réclame le respect du principe de précaution dans tous les domaines, y compris dans celui de la guerre !

Et toutes les études du monde auront bien peu d'impacts sur l'opinion, tant que l'absence d'un risque n'a pas été prouvée par une expertise indépendante et qu'elle n'est pas garantie par ceux de où ce risque pourrait survenir...

Les industriels sont de plus en plus invités par des scientifiques, des médias, des ONG et certains parlements à appliquer le principe de responsabilité, cher à Hans Jonas, qui conduit à accorder la priorité au mauvais pronostic sur le bon : « Il faut davantage prêter l'oreille à la prophétie de malheur qu'à la prophétie de bonheur<sup>2</sup>. » Ceci en raison de la puissance jamais égalée de notre développement technologique.

On demande aux fabricants de passer d'une logique où un de leurs produits est retiré de la commercialisation, suite aux conclusions d'études épidémiologiques, à une logique où ils devront s'abstenir ou prouver et garantir l'innocuité totale, pour l'environnement et la santé humaine, d'une substance avant de la mettre sur le marché. Dire : "il n'y a pas de preuve de la toxicité de mon pro-

duit, donc mon produit est inoffensif" est de moins en moins accepté par les populations. Pour elles, qui raisonnent essentiellement de façon intuitive ou émotionnelle, l'absence de preuves n'est pas la preuve de l'absence. Ce fait, comme nous le verrons plus loin, inquiète l'industrie chimique qui a engagé des sommes considérables (25 millions d'euros) pour multiplier des recherches. Avec, pour objectif essentiel, de lever les incertitudes sur les PE. Elle tente d'établir rationnellement la dangerosité ou l'innocuité des molécules commercialisées (voir encadré).

#### **Une substance exogène qui altère le fonctionnement du système endocrinien**

Voici la définition, reconnue à l'échelle internationale, des perturbateurs endocriniens : « Un PE est une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et générant des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou (sous-) populations. » Au cours des dernières décennies, les chercheurs ont accumulé de nombreux éléments prouvant qu'une série de substances chimiques naturelles et bien d'autres, artificielles, présentes dans l'industrie, l'agriculture et les biens de consommation, avaient des effets comparables à ceux des hormones.

Les hormones sont produites et diffusées dans le sang par un ensemble de glandes : testicules, ovaires, glandes surrénales, pancréas, hypophyse, glandes thyroïde et parathyroïde. Elles

constituent le système endocrinien qui régule le développement, la croissance, la reproduction et le comportement des individus.

Les substances naturelles exogènes qui peuvent agir sur les organismes sont, par exemple, les oestrogènes ou la testostérone présentes chez l'homme et l'animal, et les phytoestrogènes contenus dans des plantes comme le soja ou les germes de luzerne. Les scientifiques ont découvert des propriétés œstrogéniques dans 173 plantes.

Les substances artificielles, anthropiques, comprennent les hormones de synthèse (contraceptifs oraux, traitement hormonal, certains additifs alimentaires pour animaux...) et des produits chimiques industriels (certains produits d'entretien...), agricoles (les pesticides organochlorés...) et des biens de consommation (additifs pour plastiques).

On compte aussi, dans cette catégorie, des sous-produits industriels comme les dioxines et les furannes, et des métaux comme le cadmium et le plomb.

Ces substances agissent comme des leurres : elles ont la particularité d'imiter les hormones naturelles ou de bloquer leurs messages, ou d'envoyer de faux messages. De ce fait, elles peuvent altérer le développement du fœtus, provoquer des changements de sexe ou la baisse du nombre et de la qualité des spermatozoïdes, affaiblir les défenses immunitaires, susciter des cancers des testicules ou de l'utérus. Leurs effets sont donc endocriniens, mais aussi neurobiolo-

giques, immunotoxiques et cancérigènes.

Selon Alfred Spira, professeur à la faculté de médecine Paris-Sud et directeur de recherche à l'Inserm (Recherche en santé publique), les scientifiques ont constaté « une tendance à la baisse de la production spermatique, une augmentation du nombre de formes anormales des spermatozoïdes, une augmentation régulière de l'incidence des cancers du testicule et de anomalies de l'appareil génital masculin ».

Les PE disséminés dans l'environnement sont de plus en plus soupçonnés.

L'alarme avait été donnée après la découverte d'anomalies croissantes chez différentes espèces animales : poissons hermaphrodites vivant en aval de stations de dépollution d'eaux urbaines, phalanges atrophiées d'alligators, oiseaux au bec croisé, mollusques déformés, etc.

De nombreuses études ont été et sont toujours menées, essentiellement par les pays anglo-saxons, par des organisations internationales comme l'OMS ou l'OCDE, et par différents programmes comme Comprehend (recherche européenne sur les hormones et les PE), le PICS (programme international sur la sécurité chimique) ou le LRI (Long-range Research Initiative), soutenu par le CEFIC (Conseil européen de l'industrie chimique).

L'Europe reconnaît **"un problème potentiel global"**

Plus généralement, le Comité scientifique de la toxicité, de l'écotoxicité et de l'environnement

## Des perturbateurs dans les biberons ?

Soucieux depuis longtemps de préserver la faune et la flore, le WWF est désormais en pointe dans la lutte contre les PE, dont il a fait un programme prioritaire, tout comme la lutte contre les polluants organiques persistants (POPs). Il s'est mis en guerre contre ces substances et notamment, contre le bisphénol A. En mai dernier, une étude non publiée du ministère britannique du Commerce et de l'Industrie (DTI) avait indiqué que le BPA, connu pour être un PE, pouvait être libéré dans les biberons au moment du lavage ou de la stérilisation.

Le WWF a saisi cette occasion pour exiger l'interdiction de cette substance et pour accentuer sa campagne contre les PE. Au nom des consommateurs, il a demandé la labellisation des produits contenant des PE et le recours à des solutions alternatives sans risque.

L'organisation écologiste, qui a bagarré pour le bannissement du tributylétain, des alkylphénols éthoxylates, pesticides (triazine...), est par ailleurs partie prenante à de nombreux groupes d'études et de recherche, en association avec les institutions internationales, dont la Commission européenne.

Elle a lancé, en mars 2000, un projet destiné à tester sur les coques des gros navires des peintures antifouling non toxiques, exemptes de tributylétain. Le TBT est largement utilisé dans les peintures sur les coques pour empêcher les crustacés et les algues de s'y fixer. C'est un perturbateur endocrinien qui pourrait être banni dans les peintures à partir de 2003.

ment (CSTEE) de l'union européenne reconnaît maintenant l'existence d'un "problème potentiel global" pour la faune.

« Des troubles de la reproduction et du développement, imputables à la présence de PE chimiques et qui ont eu pour résultat des changements dans les populations locales ou régionales, sont rapportées au sein de nombreuses espèces », affirme le CSTEE.

Les espèces sauvages vivant en milieu aquatique sont les premières à subir les effets nocifs des modulateurs endocriniens. En effet, les milieux marins et d'eau douce se comportent comme des réceptacles où viennent s'accumuler les substances chimiques de tous ordres. Ces molécules

s'introduisent par les ouïes, la peau et la nourriture. Les œufs sont exposés à ces substances à un stade vulnérable de leur développement. Les poissons sont mangés par les oiseaux. Et ainsi de suite.

En décembre 1999, la Commission européenne a adopté une stratégie sur les PE<sup>3</sup> qui se décline en quatre exigences : approfondir la recherche, accentuer la coopération internationale, informer le public et définir une action politique appropriée. À terme, la Commission devra adapter son droit pour tenir compte des PE. En juillet 2000, le Parlement européen a réagi à cette stratégie en déplorant son « manque d'ambition ». Et, qualifiant d'effrayantes

## Le DEHP innocenté par l'Agence internationale pour la recherche sur le cancer

«Les allégations selon lesquelles le diéthyl éthyl hexyl phtalate (DEHP) provoquerait le cancer ont connu une considérable couverture médiatique et ont indûment inquiété les consommateurs\* a commenté le Dr David Cadogan, directeur de l'European Council for Plasticisers and Intermediates (EPCI).

Il a ajouté : «Le jugement de la plus haute autorité mondiale sur le cancer est très clair : les phtalates, qui ont été utilisés depuis plus de 40 ans comme plastifiants sans avoir causé le moindre incident connu, ne causent pas le cancer.»

En effet, l'Agence internationale pour la recherche sur le cancer (IARC), membre de l'Oms (Organisation mondiale de la santé) a réévalué la classification cancérogène du DEHP et l'a répertorié «non classable comme cancérogène pour l'homme».

Elle a annoncé sa décision lors d'une réunion à Lyon le 22 février 2000.

Le DEHP, d'un usage très répandu dans la fabrication d'articles en PVC souple (matériel médical, revêtement de sols, gaines de câble, habillages intérieurs d'automobiles), avait d'abord été classé comme cancérogène possible pour l'homme sur la base d'anciennes études sur les rongeurs. Après des recherches plus complètes, l'IARC révisé son jugement et affirme que les effets sur les rats et les souris ne sont pas extrapolables à l'homme.

Chez Atofina, on crie victoire : «Cette reconnaissance est une étape importante pour l'industrie en général et celles des phtalates en particulier. Elle confirme la crédibilité des scientifiques de l'industrie et la responsabilité avec laquelle ils abordent les problèmes toxicologiques des produits qu'ils mettent sur le marché.»

les conséquences possibles des PE pour la santé et la reproduction, il a fait des propositions<sup>4</sup> pour assurer «une application plus offensive du principe de précaution».

Le Parlement demande également l'élaboration d'un cadre juridique spécifique pour les PE qui devrait s'appuyer sur un système d'autorisation des nouvelles substances<sup>5</sup> et sur le déplacement de la charge de la preuve, le fabricant devant garantir une «certitude raisonnable d'innocuité» de ses nouveaux composés.

Enfin, le Parlement s'inquiète de la réduction du financement de l'union européenne destiné à la recherche sur les PE dans le cadre du 5<sup>e</sup> PCRD<sup>6</sup>.

Une liste d'une quarantaine de

Substances sur un corpus de 560 identifiées par les consultants de la Commission devrait être établie, assortie de prescriptions : interdiction, suppression progressive ou limitation d'utilisation.

Le CSTE a critiqué le travail des consultants de la Commission dont les sources, la méthodologie et le choix des critères de sélection des substances sont à ses yeux «scientifiquement inadéquats».

### Une liste ou des propositions d'actions ?

Le Conseil européen de l'industrie chimique (CEFIC) a surenchéri en dénigrant une approche trop superficielle et orientée vers la suspicion. La liste, qui a fait l'impasse sur des études innocentant certains produits, pourrait être inter-

prétée par l'opinion comme une «liste noire» de produits dangereux. Si cette seule approche était retenue, elle pourrait conduire à des interdictions dommageables économiquement sans apporter un plus pour la protection de la santé ou de l'environnement. Le Cefic souhaite que le travail de la Commission soit plus orienté «action» et basé sur de solides principes scientifiques.

Bref, les lobbies écologistes et industriels sont pleinement mobilisés sur cette question de liste. La Commission devra prendre position. En juin prochain en Suède, un groupe de travail va se mettre en place pour établir des méthodes de tests valables à l'échelle internationale. Un rapport d'étape doit être publié cette année.



Le travail final pourrait être délivré avant la fin 2002.

Quant aux distributeurs d'eau, ils surveillent de près l'avancée des connaissances. Car ils interviennent « en bout de tuyau », là où les pollutions se rassemblent. Les conséquences possibles des évolutions scientifiques et juridiques sur leur métier peuvent être très importantes.

Ils s'inquiètent de constater que les positions officielles sur ce sujet se font rares. Et pour cause. Les controverses scientifiques sont tellement vives qu'il faudra sans doute plusieurs années avant d'arriver à de relatifs consensus sur les innocuités ou les seuils-limites d'exposition. Si même on y parvient. Les hommes politiques se font donc très circonspects avant de s'avancer.

#### **Après les perturbateurs, les prions et les médicaments**

Vivendi Water participe au programme Comprehend qui tentera d'établir une cartographie européenne des rejets des eaux de purification municipaux et industriels et de concevoir des outils de mesure des PE appropriés.

Michel Gibert, directeur de la prospective et du développement à Anjou Recherche, suit le dossier avec beaucoup d'attention et d'interrogations :

« Nous sommes dans une situation paradoxale. Des progrès considérables (outils analytiques, tests in vivo ou in vitro...) mettent en évidence des perturbations provoquées par ces substances sur la faune aquatique. Mais on connaît en fait très peu le fonctionnement du système en-

En France, outre les recherches financées par l'industrie, des initiatives publiques ont été décidées.

Le laboratoire des xénobiotiques de l'Inra a lancé par exemple plusieurs programmes de recherche sur les PE, en collaboration avec Cnrs et l'Inserm. Les chercheurs s'intéressent aux phytoestrogènes (issus des plantes) et au nonylphénol.

Ce produit, utilisé dans l'industrie des matières plastiques (PVC, polystyrène), peut aussi provenir de la dégradation de certains détergents employés dans les lessives. Son utilisation répandue et sa stabilité contaminent de plus en plus les cours d'eau, avec des risques de accumulation dans la chaîne trophique. Il est présent en grandes quantités dans les boues des STEP.

Au Cemagref, des travaux sont entrepris, en collaboration avec l'Ineris, dans le cadre de programme Pnetox<sup>7</sup> du Mate, pour étudier si la vitellogénine<sup>8</sup> pouvait être un biomarqueur de l'exposition des poissons à ces substances mutagènes

endocrinien et l'on a aucune idée du lien qu'il faut faire entre les perturbations endocriniennes et le risque réel encouru par ces populations et l'environnement. Le fait que dans une espèce donnée, une petite quantité de poissons affichent, localement, des caractéristiques à la fois mâles et femelles, ne remet pas forcément en cause la bonne santé de cette espèce dans sa globalité. Quant à l'ignorance du risque encouru par l'homme, elle est encore plus grande, excepté pour les produits que l'homme consomme délibérément, tels la pilule (stéroïde), ou certains produits naturels, connus pour leurs vertus aphrodisiaques, par exemple...

« Hélas – si l'on peut dire, car le phénomène est normal – les sommes énormes actuellement dépensées en recherche le sont plus pour avoir une meilleure connaissance du système endocrinien que pour connaître les im-

pacts réels de ces PE. Or plus on apprend, moins on sait ! Cette réponse apportée soulève de nombreuses questions. On découvre que c'est en fait très compliqué, tant qu'il y a grand le nombre de facteurs qui entrent en jeu !

« Nous en sommes à un stade où il faut dépasser la seule logique rationnelle pour rechercher l'innocuité, continue Michel Gibert. Sur les sujets des PE, les scientifiques font de la recherche fondamentale. Nous, distributeurs d'eau, nous avons des décisions à prendre. Nous sommes au service du public. L'approche déterministe traditionnelle, qui part du danger, puis analyse le risque, ne nous permet pas enfin de déterminer une norme, substance par substance, n'est plus pertinente. Le problème, c'est l'effort, plus que les substances. Il faut lever les yeux du microscope et se préoccuper d'évaluer globalement les risques ».

Dans le doute, une certitude

### Adresses internet

<http://www.ife.ac.uk/comprehend/index.html> et

<http://endocrine.ei.jrc.it/> (Union européenne)

<http://www.panda.org/toxics/> (WWF)

<http://www.who.int/pes> (OMS)

de même : mieux vaut de toute façon un environnement propre ! Il faut donc le préserver au maximum.

En attendant que des décisions soient prises au niveau international, le groupe tente d'établir ses priorités. « Il nous faut bien avancer sans avoir toutes les billes, explique Michel Gibert. Nous avons donc identifié la dizaine de PE qui circulent en plus grande quantité, parmi lesquels les stéroïdes et les nonylphénols, et nous testons des traitements sur eux. Les PE sont une priorité pour nous aujourd'hui. Mais nous commençons

Catégorie	Substances	Utilisations	Sources
Composés polychlorés	Dioxines polychlorées, biphenyles polychlorés	Produits ou sous-produits industriels	Incinérateurs, décharges
Pesticides (dont pesticides organochlorés)	DDT, dieldrine lindane, perméthrine atrazine, trifluraline	Insecticides, pesticides	Lessivage des terres cultivées
Organo-étains	Tributylétain	Agents antisalissures sur les bateaux	Ports
Alkylphénols	Nonylphénol	Surfactants (et leurs métabolites)	Effluents industriels et municipaux
Phtalates	phtalate de dibutyle, phtalate de butyle et de benzyle	Plastifiants	Effluents industriels
Hormones sexuelles	17-B-estradiol, oestrone	Produites naturellement par les animaux	Effluents municipaux
Stéroïdes synthétiques	Oestradiol	Contraceptifs	Effluents municipaux
Phytoestrogènes	Isoflavones, ligands, coumestans	Présents dans le tissu des plantes	Effluents des usines de pâte à papier

#### Exemples de substances connues comme pouvant perturber le système endocrinien (d'après le ministère canadien de l'Environnement)

également à étudier d'autres questions émergentes, comme celles des prions et des médicaments ».

Jean-Luc Martin-Lagardette

<sup>1</sup> 1901-1976.

<sup>2</sup> Le Principe de responsabilité, Hans Jonas, une éthique pour la civilisation technologique, Cerf, 1997.

<sup>3</sup> COM(1999) 706.

<sup>4</sup> FINAL A5-197/2000. Rapporteur Torben Lund.

<sup>5</sup> Sur plus de 11 millions de composés chimiques connus, 100 000 font l'objet d'une production à l'échelle industrielle et l'on en introduit chaque année de 1 000 à 2 000 nouveaux.

<sup>6</sup> PCRD : programme cadre (européen) de recherche et développement.

<sup>7</sup> Pnetox : programme national de recherche en écotoxicologie.

<sup>8</sup> Vitellogénine : protéine qui fabrique le vitellus de l'œuf et que l'on peut utiliser, par exemple, comme biomarqueur