

RAPPORT 11-12

(Au nom d'un groupe de travail **)

Les rapporteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt

Perturbateurs endocriniens (PEs) et cancers. Analyse des risques et des mécanismes, propositions pratiques

MOTS-CLÉS : PESTICIDES, MTHACRYLATE BISPHENOL A-GLYCIDYL. ŒSTROGENES. TUMEURS DE LA PROSTATE. TUMEURS DU SEIN. TUMEURS DU TESTICULE. DIOXINES. FACTEURS DE RISQUE.

*Endocrine disruptors and hormone dependant cancers.
Mechanisms and proposals to reduce the risks.*

KEY-WORDS (Index medicus) : PESTICIDES, BISPHENOL A-GLYCIDYL METHACRYLAYTE. ESTORGENS. PROSTATIC NEOPLASMS. BREAST NEOPLASMS. TESTICULAR NEOPLASMS. DIOXINS. RISK FACTOR.

Henri ROCHEFORT * et Pierre JOUANNET *

RÉSUMÉ

Concernés par l'incidence croissante des cancers du sein, de la prostate et du testicule dans les pays industrialisés, y compris en Europe, nous avons fait une revue de la littérature scientifique et des rapports français sur les effets potentiellement carcinogènes des perturbateurs endocriniens (PEs) présents dans l'environnement et l'alimentation. Nous expliquons pourquoi il est très difficile d'obtenir une preuve épidémiologique d'un effet cancérigène des PEs dans l'espèce humaine, ce qui explique en partie les polémiques interminables sur cette question. Cependant

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Henri ROCHEFORT (h.rochefor@orange.fr)

Professeur Pierre JOUANNET (pierre.jouannet2@gmail.com)

** Composition du groupe de travail

Membres de l'Académie nationale de médecine, biologistes : Monique ADOLPHE, Philippe JEANTEUR, Pierre JOUANNET, Edwin MILGROM, Henri ROCHEFORT ; *épidémiologistes et spécialistes de santé publique en cancérologie* : Roland MASSE, Hélène SANCHO GARNIER, Alfred SPIRA ; *cliniciens endocrinologues* : Philippe BOUCHARD *cancérologues* : Jacques ROUESSÉ, Gérard SCHAISON ; *Membres de l'Académie nationale de pharmacie* : Claude BOHUON, Claude MONNERET ; *Experts extérieurs ayant particulièrement contribué* : Robert BAROUKI, Patrick BALAGUER, Luc MULTIGNER, Michel PUGEAT, Remy SLAMA.

les résultats d'une série d'études indépendantes sont suffisants pour évoquer fortement un effet cancérigène de ces substances, notamment en cas de cancers hormono-dépendants. Ces résultats proviennent d'études expérimentales faites chez les rongeurs et des mesures de niveaux d'exposition dans le sang et les urines chez l'humain. La leçon de l'effet cancérigène transgénérationnel qui a été observé après traitement de femmes enceintes par le diéthylstilbestrol et les résultats obtenus après exposition expérimentale de rongeurs au bisphénol A suggèrent que les femmes enceintes et/ou allaitantes et les jeunes enfants doivent être protégés en priorité. Alors qu'il a déjà été décidé de réduire la présence de certains PEs comme les pesticides, les dioxines et les PCBs dans l'environnement, nous proposons de nouvelles mesures de précaution ciblées sur le bisphénol A et les phtalates qui sont notamment utilisés dans le conditionnement des aliments. Cependant, avant d'interdire l'usage du bisphénol A dans les emballages alimentaires, il serait nécessaire que les chercheurs industriels et académiques agissent de manière concertée pour mettre au point des substituts au bisphénol A faisant preuve d'une meilleure innocuité.

SUMMARY

Concerned by the increasing incidence of breast, prostate and testis cancers in industrialized countries, including in Europe, we conducted an overview of the international literature and French national reports on the potential carcinogenic effect of several endocrine disruptors (EDs) found in the environment. We explain why it is extremely difficult to obtain epidemiological proof of a carcinogenic effect of EDs in humans. This is partly responsible for the long-term polemic regarding this issue. However, the results of a series of independent studies are sufficient to strongly suspect such a carcinogenic effect, particularly in hormone-dependent cancers. They were obtained experimentally in rodents and by measuring levels of human exposure, in blood and urine. The lesson learned from the transgenerational carcinogenic effect of diethyl stilbestrol in pregnant women treated in the past with this synthetic estrogen, and in vivo results in rodents treated with bisphenol A, indicate that we should first protect pregnant and lactating women and young children. While decisions to reduce environmental levels of EDs like pesticides, dioxins and PCBs have already been taken, we focus on new safety proposals on bisphenol A and phthalates used in food packaging. We propose that, before prohibiting all use of bisphenol A in food packaging, more concerted research by biologists together with industry will be needed to develop safe substitutes.

L'Académie nationale de médecine a réuni un groupe de travail** pour évaluer le risque cancérigène potentiel des perturbateurs endocriniens (PEs) présents dans l'environnement, en préciser les mécanismes d'action et proposer éventuellement des mesures de précaution. Il s'agit d'une question de santé publique devenue un sujet majeur d'inquiétude car on observe une augmentation considérable, et continue depuis trente ans, de l'incidence de cancers hormono-dépendants, principalement cancers du sein et de la prostate, même après correction tenant compte du vieillissement de la population et de l'amélioration du dépistage. D'autre part des incompréhensions, des polémiques

ques et des informations contradictoires se manifestent régulièrement sur l'évaluation des risques des PE pour la santé humaine. Il convient cependant de mettre en garde contre le risque de prendre dans la précipitation des mesures de gestion des risques, sous la pression de l'opinion, mais non fondées sur une réelle argumentation scientifique.

Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène modifiant la (les) fonction (s) du système endocrinien et provoquant ainsi des effets sanitaires nocifs dans un organisme intact, sa descendance, ou sur des populations selon la définition de l'*International Program for Chemical Safety* [1].

La majorité des PE ont des activités estrogéniques démontrées associées ou non à des activités anti-androgéniques. Certains modulent aussi l'activité des hormones thyroïdiennes. Les PE agissent en se liant à divers récepteurs hormonaux ou en modulant l'activité d'enzymes qui participent aux métabolismes d'hormones ou de xénobiotiques (dont les PE eux-mêmes).

Les PE appartiennent à différentes familles chimiques (phtalates, bisphénol A (BPA), PCB, polybromés, perfluorés, certains pesticides, parabènes, cadmium etc.). Ils sont ubiquitaires dans l'environnement et on les retrouve de façon permanente dans des produits de consommation courante (cosmétiques, plastiques, ciments dentaires, emballages, produits d'entretien, électronique, jouets etc.). Ils peuvent ainsi contaminer les aliments, l'eau des rivières, l'air et le sol.

Préciser le rôle carcinogène éventuel et la responsabilité des PE de l'environnement dans l'augmentation d'incidence des cancers hormono-dépendants est un objectif très difficile. En effet le nombre de PE est très élevé et la nature de ceux qui sont utilisés varie dans le temps. Nombre d'entre eux (lindane, chlordécone, dioxine, PCB, DDT ..) ont été interdits du fait de leur nocivité sur l'environnement et de leur effet reprotoxique chez les oiseaux et animaux aquatiques. Cependant, certains, du fait de leur hydrophobicité, persistent dans l'environnement et se concentrent via la chaîne alimentaire dans le tissu adipeux ou se stockent dans les glaces polaires, pour un effet retardé (rémanence). D'autre part la cancérogenèse est un processus multifactoriel multi-étapes qui peut être très lent (20 à 40 ans) d'où la difficulté à obtenir des preuves épidémiologiques dans ce domaine surtout si le risque est modéré.

Nous distinguerons ici d'une part les PE de l'environnement, comme les polluants organo-chlorés persistants (dioxine, PCBs) et certains pesticides, pour lesquels des mesures ont déjà été prises sur la base des risques épidémiologiques observés après de fortes expositions accidentelles ou professionnelles et d'autre part les PE entrant dans la constitution des plastiques (BPA, phtalates, parabènes), pour lesquels on dispose encore de très peu ou pas d'études épidémiologiques et qui font l'objet de controverses sur leur risque. Nous évoquerons peu les phtalates dont les risques démontrés

concernent surtout la sphère reproductive. Nous insisterons ici sur le BPA pour lesquelles il existe suffisamment de données justifiant de nouvelles recommandations et prises de décision.

L'incidence des cancers varie de manière contrastée depuis trente ans

D'après A. Belot *et al.* et l'Institut de veille sanitaire, l'incidence globale des cancers augmente alors que la mortalité diminue [2]. Cette augmentation concerne surtout les cancers hormono dépendants. Elle est essentiellement expliquée par l'accroissement depuis environ trente ans des cancers de la prostate chez les hommes qui sont cinq fois plus nombreux et des cancers du sein chez les femmes dont l'incidence a doublé. Ces deux cancers ont été plus dépistés ces vingt dernières années mais leur pic d'incidence s'est récemment déplacé vers des classes d'âge plus jeunes.

Une partie de l'augmentation du cancer du sein peut aussi être expliquée par d'autres facteurs tels que l'âge de plus en plus tardif de la 1^{ère} grossesse et les traitements hormonaux de la ménopause [3].

L'incidence de deux cancers des glandes endocrines beaucoup moins fréquents a également augmentée. Le cancer de la thyroïde, qui est mieux dépisté, a augmenté de 6 % par an entre 1980 et 2005. En revanche, on ne peut évoquer la responsabilité d'un dépistage accru pour le cancer du testicule dont l'incidence a doublé de 1980 à 2000.

Si la part du dépistage semble prépondérante pour expliquer l'augmentation d'incidence des cancers de la prostate et du sein, on ne peut exclure une contribution des PE du fait des données expérimentales et épidémiologiques. Cependant le degré de cette contribution est à ce jour très difficile à chiffrer.

Les mécanismes de la cancérogénèse par les perturbateurs endocriniens

Ces mécanismes ne sont pas obligatoirement les mêmes que pour les hormones naturelles. Ils varient selon la nature du PE considéré et sont rarement élucidés à ce jour. On distingue plusieurs types de mécanismes. Ils ne sont pas exclusifs, la cancérogenèse se développant en plusieurs étapes. Les PE peuvent agir comme agent promoteur de tumeurs, comme les hormones naturelles, en stimulant leur croissance par un effet rapide et réversible sur des cellules transformées ou « initiées » [4]. L'accident malheureux du Distilbène a montré que les PE peuvent aussi agir très tôt au cours du développement comme agents initiateurs en modifiant le développement normal des tissus cibles. Les PE peuvent aussi agir indirectement en modifiant l'activité d'enzymes à cytochrome P450, principalement hépatiques, qui participent à la synthèse, l'activation ou l'inactivation des hormones. Enfin, ils peuvent agir indirectement en augmentant certains facteurs de risque des cancers hormono-

dépendants comme la diminution de l'âge de la puberté pour le cancer du sein ou l'augmentation de l'incidence du syndrome métabolique, de l'obésité et du diabète de type 2, qui sont des facteurs de risque avérés des cancers du sein, de la prostate et de l'endomètre.

Les approches moléculaires modernes contribuent à préciser l'activité transcriptionnelle des PE sur des récepteurs hormonaux bien définis, qu'ils soient nucléaires ou membranaires, ce qui permet de cribler une activité hormonale potentielle pour chaque type de récepteur et de préciser les relations structure/activité de leurs ligands [5] On peut également par des études de type « omique » (transcriptomique, protéomique, métabolomique), lister des gènes et protéines dont l'expression est modulée par l'exposition de chaque PE, essayer d'en déduire le mécanisme moléculaire responsable et repérer la voie de cancérogenèse facilitée.

Au total les études mécanistiques sont nécessaires pour permettre de développer des produits de remplacement dépourvus de risque mais elles sont difficiles, surtout pour les PE qui agissent très tôt *in utero* au cours du développement et dont les effets cancérigènes peuvent se manifester des dizaines d'années plus tard.

Les risques de cancer du sein et de la prostate d'après les études épidémiologiques et expérimentales

Ces deux types de cancer hormono dépendants constituent un problème majeur de santé publique du fait de leur très grande fréquence. Comme l'augmentation de leur incidence a coïncidé avec une utilisation croissante de PE dans l'environnement, la question essentielle est de déterminer s'il existe une relation causale et quel serait le degré de participation des PE dans cette augmentation.

Les polluants organo-chlorés persistants (dioxine, PCBs), certains pesticides de l'environnement et le risque de cancer du sein

De nombreux polluants organo-chlorés persistants (POP) ou hydrocarbures aromatiques poly-halogénés (Dioxine, PCBs, PBBs, pesticides...) sont maintenant interdits du fait de leurs effets sur l'environnement et la vie animale. Leur risque cancérigène concerne surtout le cancer du sein [6, 7]. Malgré leur interdiction (PCBs), ou leur meilleur contrôle (dioxine), du fait de leur hydrophobicité, ces PE peuvent s'accumuler dans le sol et les cours d'eau puis entrer dans la chaîne alimentaire et se retrouver dans le tissu adipeux et le lait maternel humain. *In vivo*, ils sont éliminés très lentement (une demi-vie plasmatique de un à dix ans). Certains PE restent donc présents plusieurs années après leur interdiction, par exemple les POP stockés dans les glaces polaires sont maintenant libérés du fait du réchauffement climatique. De même,

les POPs stockés dans le tissu adipeux peuvent être libérés dans le sang et le lait et à nouveau potentiellement actifs chez les nourrissons en particulier lors d'une cure d'amaigrissement de la mère [8].

Le mécanisme de l'effet cancérigène de ces composés est complexe. Ils se comportent à la fois comme de faibles mutagènes (analogie avec le DMBA, un cancérigène chimique induisant des cancers mammaires chez le rat) et à fortes concentrations comme des PE à activité estrogènes ou anti-estrogène et anti-androgène.

Par exemple on distingue pour la dioxine deux types d'effets opposés : Un effet cancérigène initiateur, par mutagénèse ou modification épigénétique, qui survient très tôt dans la fenêtre pré ou péri natale et un effet retardé anti-promoteur observé chez les femmes âgées et plutôt protecteur du fait de son activité anti estrogénique par dégradation des récepteurs. Ceci est illustré par le suivi de la cohorte « Seveso », montrant un risque accru de cancer du sein chez les femmes âgées qui avaient été exposées dans leur enfance ou l'adolescence alors que l'exposition de femmes adultes a eu un effet protecteur [9]. Cette complexité mécanistique explique les difficultés et contradictions initiales des études épidémiologiques.

La majorité des données épidémiologiques sur le risque de cancer du sein induit par les POPs concerne surtout les expositions fortes professionnelles ou accidentelles. [10]. Chez la femme il y a environ trois cents références, pas toutes convergentes, citant l'influence possible d'une surexposition aux dioxines sur le cancer du sein [7, 11]. Le risque est modéré (RR =2.10 ; 1.0-4.6), pour un taux sérique de dioxine multiplié par 10 par rapport à des femmes non exposées [12]. Il existe une association entre certaines activités professionnelles liées à la manipulation de textiles, de caoutchouc et de plastique et un risque élevé de cancer du sein [13]. Cette association positive a également été rapportée chez l'homme.

Globalement, Brody *et al* concluent à la possibilité d'un risque de cancer du sein associé à une exposition aux PE quand il existe un polymorphisme entravant l'inactivation métabolique de ces PE ou dans le cas d'une surexposition environnementale ou surconsommation d'aliments pollués [14].

Certains pesticides augmentent le risque de cancer de la prostate surtout chez les agriculteurs

Bien que le nombre total de cancers diminue chez les agriculteurs, certains cancers augmentent par rapport à une population contrôle. En particulier, de nombreux arguments sont en faveur d'un effet co-carcinogène des PE sur le cancer de la prostate, essentiellement chez les agriculteurs qui appliquent ces produits [15, 16]. L'incidence augmente en cas d'antécédents familiaux de cancer de la prostate et de certains polymorphismes génétiques. L'étude cas témoin de l'exposition au chlordécone, un insecticide largement utilisé pour

protéger les bananeraies du charençon en Guadeloupe, est exemplaire [17]. Elle montre une corrélation entre le taux plasmatique de cet insecticide et le risque de cancer de la prostate. Ce risque est faible en population générale (RR=1.77) mais plus élevé en cas de risque familial (RR=3) et maximum (RR= 5.2 (0.9-1.9) pour les sujets porteurs d'allèles variant rs3829192 ou rs17134592 qui codent pour une enzyme déficiente dans sa capacité d'inactiver le chlor-décone.

Parmi les composés associés à un risque augmenté de cancer de la prostate, citons le bromure de méthyle ainsi que certains insecticides qui sont aussi des organo-chlorés persistants tel que le lindane.

L'association entre l'utilisation de pesticides ayant une activité surtout estrogénique et leur effet favorisant sur le cancer de la prostate, classiquement stimulé par les androgènes, est a priori paradoxale. Mais on sait d'une part que les estrogènes sont aussi co-carcinogènes sur la prostate [18] et que les rongeurs doivent être traités par les 2 types d'hormones pour développer ce type de cancer.

Au total, il faut retenir l'effet cancérigène potentiel de certains pesticides qui exposent les agriculteurs et les jardiniers amateurs mal informés. Cela justifie la pratique d'une agriculture raisonnée et le suivi des mesures de précaution généralement indiquées sur les produits commercialisés, à suivre scrupuleusement pour appliquer ces produits.

Le cas préoccupant du bisphénol A (BPA) et de ses effets in vivo a faible dose

Le BPA est très largement répandu, voire ubiquitaire dans l'environnement. C'est un polymère constituant des plastiques polycarbonates (bouteille plastique, dispositifs médicaux, conditionnement des aliments), des résines époxy constituant les ciments dentaires et tapissant l'intérieur des boîtes de conserve. On le trouve aussi dans des produits adhésifs, des peintures, le matériel informatique et des tickets de caisse thermique [19].

Les voies d'entrée du BPA dans l'organisme sont multiples, comme pour d'autres PEs. Pour l'espèce humaine, l'interface principale avec l'environnement est la muqueuse digestive mais la voie aérienne est possible car on le trouve dans l'atmosphère après combustion de plastiques dans certains pays. La voie transcutanée pourrait exposer les caissières des grandes surfaces, les tickets de caisse thermique pouvant contenir jusqu'à 10 mg de BPA [20].

L'effet cancérigène du BPA a d'abord été suspecté du fait de son analogie de structure avec le distilbène et de son activité oestrogénique dans divers tissus cibles des oestrogènes. La littérature internationale permet de conclure que le BPA à faibles doses est un des facteurs qui augmente le risque de cancers mammaires et de cancers de la prostate [21, 22]. Comme pour le distilbène,

l'effet *in vivo* du BPA est très retardé et chez les rongeurs, il est observé chez l'adulte, après exposition *in utero* ou chez le nouveau-né et le nourrisson. De plus les effets sont obtenus pour de faibles doses, très inférieures aux doses capables d'activer les récepteurs des estrogènes classiques et qui dépassent les doses admises par les autorités sanitaires.

Depuis une douzaine d'années, un débat sur les risques liés à l'exposition au BPA agite la communauté scientifique entre les tenants de la toxicologie réglementaire [23] et les endocrinologues [24, 25]. Classiquement, les effets des substances chimiques sont décrits comme suivant une courbe monotone dose réponse. Cependant, les études récentes montrent que certains PEs, dont le BPA, provoqueraient à faibles doses des effets opposés (ou supérieurs) à ceux observés à fortes doses. Différents récepteurs pourraient expliquer ces effets opposés, certains d'entre eux étant stimulés à faibles doses et d'autres inhibés à fortes doses. Ainsi, les effets obtenus aux doses environnementales ne peuvent être prédits par extrapolation des études chez l'animal à fortes doses.

Le BPA induit des hyperplasies mammaires et des cancers du sein *in situ* dans différentes espèces de rongeurs et selon différents protocoles d'administration, soit en prénatal chez les mères, soit en périnatal chez les nouveaux-nés. Les mécanismes d'un trouble précoce du développement de la glande mammaire feraient intervenir des interactions avec le stroma, une hypersensibilité à l'estradiol et/ou un effet sur des cellules souches. Comme pour la glande mammaire, une exposition précoce chez le nouveau-né à de faibles doses de BPA, facilite chez le rat adulte l'apparition de cancers *in situ* de la prostate qui pourrait éventuellement évoluer vers des cancers invasifs.

Les résultats des études sur cellules humaines *in vitro* ou *in vivo* sur xénogreffes complètent ceux des modèles animaux et de l'épidémiologie. Bien qu'il soit impossible au plan éthique de reproduire les mêmes études d'intervention chez l'homme, un nombre croissant d'études d'exposition fondées sur les dosages de BPA et de ses métabolites dans le plasma, les urines, le lait maternel, le liquide amniotique et le fœtus humains sont disponibles [26]. Une étude d'intervention américaine montre qu'un régime d'une semaine sans emballage plastique et sans conserves suffit à diminuer de moitié la production urinaire de BPA et de phtalates par rapport à une alimentation habituelle chez les mêmes individus [19].

Les concentrations moyennes de 1 à 2 ng/ml plasma observées chez l'homme sont voisines de celles obtenues chez les rongeurs après administration de faibles doses de 25 à 250 ng /kg/jour qui induisent *in vivo* des hyperplasies et cancers *in situ* du sein et de la prostate. Ces doses administrées sont très inférieures à la dose journalière admise de 50 µg/kg/jour en Europe ou 5 µg/kg/ jour aux États Unis et Canada.

Au total, ces mesures d'exposition humaine convergent avec les études expérimentales montrant chez les rongeurs un effet co-carcinogène du BPA et

avec les effets mitogènes sur lignées cellulaires humaines. Elles conduisent à suspecter fortement le BPA de l'environnement comme pouvant être co-responsable d'effets délétères sur la santé humaine et entre autres sur les cancers du sein et de la prostate. Ces effets seraient le plus à craindre dans les fenêtres d'exposition pré et péri natales et chez les sujets qui n'auraient pas la capacité d'inactiver *in vivo* le BPA notamment par conjugaison. Du fait de la convergence de ces résultats, il paraît souhaitable dès maintenant de limiter l'exposition au BPA principalement pour les femmes enceintes et les jeunes enfants.

Concernant les autres cancers, on dispose de moins de données

Cancers de l'endomètre et des ovaires

Il n'existe à ce jour aucune donnée épidémiologique démontrant une association entre cancers de l'endomètre et cancers de l'ovaire et exposition aux PEs [21, 27]. En fait, l'incidence de ces 2 cancers diminue contrairement à celui du sein. Les traitements hormonaux et particulièrement les oestro-progestatifs des contraceptifs oraux pourraient expliquer cette diminution [28]. Cependant, plusieurs études indiquent une association entre le taux d'exposition au BPA et l'incidence de lésions responsables de trouble de la fécondité qui pourraient être considérées comme des facteurs de risque précoces de cancers de l'endomètre ou des ovaires.

Cancer du testicule

Il existe incontestablement des évolutions temporelles et des variations géographiques de l'incidence du cancer du testicule. Les raisons de ces modifications sont d'autant plus difficiles à comprendre que la pathogénie de ce type de tumeur est encore mal connue. Il y a néanmoins de bons arguments pour penser que des altérations de la prolifération et de la différenciation des cellules germinales primitives pendant la vie fœtale jouent un rôle déterminant. Aucun facteur génétique clairement responsable du cancer n'a été identifié jusqu'à présent, mais des polymorphismes touchant notamment des gènes intervenant dans la régulation des cellules germinales fœtales et du métabolisme hormonal pourraient être impliqués et agir donc comme facteurs de susceptibilité.

Le cancer du testicule n'est pas un cancer hormono-dépendant comme le cancer de la prostate ou le cancer du sein. Cependant, des dysfonctionnements hormonaux perturbant le développement testiculaire soit pendant la vie fœtale ou au moment de la puberté, par exemple en cas de cryptorchidies, pourraient favoriser son apparition. Malgré les quelques études épidémiologiques menées dans le domaine, le rôle que pourraient jouer des substances exogènes agissant comme des perturbateurs endocriniens reste encore à démontrer [29].

CONCLUSION

Il est possible voire probable que l'ensemble des PE contribuent en partie à l'augmentation de l'incidence des cancers hormono dépendants du sein et de la prostate sans qu'on puisse chiffrer l'importance de cette contribution. Ceci est basé sur la convergence de plusieurs arguments expérimentaux avec les mesures d'exposition à certains PE par dosages dans l'espèce humaine et avec les activités oestrogénique et/ou anti androgène de la plupart des PE via des récepteurs ou des enzymes métaboliques qui restent à préciser.

Pour le BPA, les résultats d'études *in vivo* chez la souris et le rat montrent des effets souvent retardés rappelant l'accident regrettable du distillbène et le PEs ont des effets mitogènes sur des lignées cellulaires humaines de cancers du sein, de la prostate et du testicule. En outre les concentrations de BPA dans le sang ou les urines mesurée dans l'espèce humaine sont voisines de celles mesurées chez les rongeurs développant des hyperplasies et cancers *in situ* après administration *in vivo* de BPA.

L'absence de démonstration épidémiologique d'une relation causale entre le BPA et les cancers hormono-dépendants dans la population générale n'est pas étonnante. Une telle démonstration sera très difficile à obtenir sur une génération car les PE sont ubiquitaires et leur nature varie dans le temps. Comme ils exposent une grande partie de la population, la comparaison avec une population contrôle devient très difficile. La cancérogenèse est un processus multifactoriel et lent qui peut nécessiter plusieurs décennies d'évolution voire être trans générationnel. Enfin, du fait des interactions possibles de ces PE dans l'environnement (« effet cocktail ») leur risque cumulé pourrait être beaucoup plus important [30].

Pour certains hydrocarbures aromatiques poly halogénés (dioxines, PCBs, PBBs...) et certains pesticides (chlordécone), il existe un risque élevé de cancers du sein et surtout de la prostate chez l'homme en cas d'expositions professionnelles ou environnementales fortes.

La vulnérabilité aux PE est très variable chez l'homme en fonction de leur capacité de les métaboliser. Le risque serait plus important dans les « fenêtres d'exposition » pré et péri natales. Sont également plus vulnérables les individus ayant des antécédents familiaux ou personnels de cancers. Des variations génétiques ou épigénétiques peuvent être associées à une sensibilité particulière à certains PE mais les tests capables de les détecter ne sont pas entrés en pratique courante.

Au total, les résultats des études convergentes en cancérogenèse sur les plastiques, agents plastifiants et résines époxy qui sont susceptibles de libérer du bisphénol A et des phtalates, associés à leurs autres effets délétères sur la santé, également très étudiés par ailleurs (reproduction, diabète type 2, obésité, toxicité neuro-endocrinienne et comportementale) indiquent que nous

sommes, pour le BPA et les phtalates dans une période transitoire d'incertitude relative, et nous autorisent à appliquer dès maintenant des mesures raisonnables de précaution [31].

Recommandations

Bien que ce rapport ne concerne que le risque cancérigène, la gestion du risque par le gouvernement et ses agences devra intégrer **l'ensemble des risques** (sanitaires et environnementaux) induits par chaque type de PE pris isolément.

Certaines mesures de santé publique sont déjà prises, telles que l'interdiction des PCBs, le contrôle des émissions de dioxines et la diminution de moitié de l'usage des pesticides pour une agriculture raisonnée (cf en France le Grenelle de l'environnement n° 1 et 2, le plan Ecophyton 2018). Elles doivent être respectées. La France est un des pays qui utilise le plus de pesticides et les conséquences délétères d'une trop large utilisation de pesticides sur l'environnement, la biodiversité et la santé des agriculteurs et jardiniers amateurs sont à éviter.

Propositions nouvelles, concernant le bisphénol A et les phtalates

NB : les alyl phénols, nonyphenol et benzophenones pourraient être l'objet de mesures voisines, du fait de leur large distribution, leur effet réprotoxique et leur activité estrogénique voisine, mais ils n'ont pas été étudiés ici ainsi que les parabènes.

1) appliquer dès maintenant certaines mesures raisonnables de précaution pour, diminuer le risque sanitaire probable des PEs de certains plastiques et résines des emballages alimentaires :

- Améliorer l'information du public sans l'angoisser, ainsi que les personnels de santé (dentistes), sur la présence de ces PEs dans les produits de consommation et de conditionnement alimentaire. Cela passe par un étiquetage suffisamment visible et compréhensible sur les emballages.
- Formuler des conseils d'utilisation à diffuser largement par les agences des ministères de la Santé (ANSES, INCA, etc.), voire accessibles sur un site internet d'information validé par ces agences et les Académies. Par exemple interdire de chauffer directement les aliments dans les emballages plastiques (fours à micro ondes et collectivités : cantines, cliniques etc), de stocker longtemps et à température élevée les eaux minérales dans les bouteilles plastiques libérant des phtalates.
- Conseiller aux caissières manipulant des tickets de caisse thermiques de porter des gants, surtout si elles sont enceintes ou allaitantes.
- Diminuer quand cela est possible l'utilisation des emballages ou jouets plastiques contenant BPA ou phtalates qui exposent les enfants.

Ces mesures concernent surtout les personnes les plus à risque. Il s'agit d'engager une politique de prévention individuelle et ciblée :

- Ce sont en priorité les femmes enceintes et allaitantes ainsi que les mères de nourrissons, qu'il faut informer par un logo explicite appliqué sur le produit.
- Les sujets à haut risque de développer, ou ayant été traités, pour un cancer du sein ou de la prostate.
- Les sujets les plus exposés dans leur profession (caissières, agriculteurs).

2) Interdire le BPA, mais seulement quand on disposera de produits de remplacement bien contrôlés

On ne peut interdire dans l'immédiat et globalement tout produit plastique susceptible de libérer BPA ou phtalates. Même si on se limite pour le BPA aux plastiques des emballages alimentaires et des résines dentaires, cela paraît irréaliste en l'absence de produits de remplacement ayant fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité.

L'Assemblée Nationale a proposé en 1^{ère} lecture le 12 octobre 2011 de suspendre en France l'utilisation du bisphénol A (BPA) dans tous les contenants alimentaires dès 2014, et 2013 pour ceux destinés aux nourrissons. **Ces** délais nous paraissent courts, cependant, il faut dès maintenant que les industriels du plastique et de l'alimentation s'investissent pour un effort concerté avec les chercheurs, afin de développer de meilleurs produits de remplacement du BPA au contact des aliments.

3) Revoir la réglementation sur les PE est la mission en France de l'ANSES qui peut s'appuyer sur les organisations européennes (REACH, EFSA) et mondiales (IARC) en incluant le BPA comme cancérigène probable (groupe 2A) ou possible (2B). Il faudrait notamment modifier, pour les produits environnementaux ayant des propriétés de PE, les règles de détermination des doses admises (DJA) dans les études de toxicocancérogénèse.

4) Comprendre les mécanismes d'action par la recherche est essentiel pour développer de meilleurs produits de substitution et gérer ce risque.

En France, il faut augmenter l'efficacité de cette recherche du fait de l'urgence économique en définissant des priorités et en diminuant les lourdeurs administratives. Concernant le risque sanitaire, il faudrait privilégier les études sur des modèles plus directement transposables à l'homme tels que les rongeurs et les primates. Les appels d'offre devraient être mieux coordonnés et ciblés pour des contrats beaucoup plus financés, afin d'attirer les meilleures équipes et ne pas disperser le temps et l'énergie des chercheurs.

Les recherches expérimentales sont essentielles et il existe en France des équipes compétentes en endocrinologie moléculaire et biologie du développement pour mener :

- des recherches fondamentales “académiques” et indépendantes destinées à comprendre les mécanismes des effets sanitaires des PEs tels que ceux induits par le BPA à faible dose.
- des recherches en priorité avec les industriels français, afin de trouver rapidement des produits alternatifs et vérifier leur innocuité ou empêcher la libération du BPA au contact des aliments ou des boissons.

Par ailleurs des études épidémiologiques chez l'homme doivent être poursuivies. La veille sanitaire reste incontournable pour surveiller l'évolution des cancers du sein, de la prostate, et du testicule. Les grandes cohortes de femmes enceintes initiées en France et dans d'autres pays (Norvège, USA) doivent être suivies pendant un temps suffisant pour évaluer les risques cancérigène et métaboliques dans la descendance.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] DAMSTRA T., BARLOW S., BERGMAN A. *et al.* — *Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors*. (World Health Organization, Edit.), 2002.
- [2] BELOT A, VELTEN M., GROSCLAUDE P. *et al.* — *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005*. (Institut de veille sanitaire, Edit.) 2008.
- [3] ROCHEFORT H., ROUËSSE J. — Comment réduire l'incidence des cancers du sein. Bull. Acad. Natl. Med., 2008, 192, 161-179.
- [4] ROCHEFORT H. — Cancérogénèse hormonale chez la femme : Des mécanismes à la prévention. *C.R. Biol.*, 2008, 331, 104-13.
- [5] LE MAIRE A., BOURGUET W., BALAGUER P. — A structural view of nuclear hormone receptor: endocrine disruptor interactions. *Cell Mol. Life Sci.*, 2010, 67, 1219-1237.
- [6] HØYER A.P., GRANDJEAN P., JØRGENSEN T. *et al.* — Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet*, 1998, 352, 1816-1820.
- [7] CRUMP KS., CANADY R., KOGEVINAS M. — Meta-analysis of dioxin cancer dose response for three occupational cohorts. *Environ Health Perspect.*, 2003, 111, 681-687.
- [8] KIM M.J., MARCHAND P., HENEGAR C. *et al.* — Fate and complex pathogenic effects of dioxins and polychlorinated biphenyls in obese subjects before and after drastic weight loss. *Environ Health Perspect.*, 2011, 119, 377-383.
- [9] PESATORI AC., CONSONNI D., RUBAGOTTI M. *et al.* — Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the “ Seveso accident ”: twenty years of follow-up. *Environ. Health*, 2009, 8, 39.
- [10] BRODY JG., MOYSICH KB., HUMBLET O. *et al* — Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies. *Cancer*, 2007, 109, 2667-2711.
- [11] DAI D., OYANA T.J. — Spatial variations in the incidence of breast cancer and potential risks associated with soil dioxin contamination in Midland, Saginaw, and Bay Counties, Michigan, USA. *Environ Health*, 2008, 7, 49.
- [12] WARNER M., MOCARELLI P., SAMUELS S. — Dioxin Exposure and Cancer Risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect.*, 2011, 119, 1700-1711.

- [13] VILLENEUVE S., FÉVOTTE J., ANGER A. *et al* — Breast cancer risk by occupation and industry: analysis of the CECILE study, a population-based case-control study in France. *Am. J. Ind. Med.*, 2011, 54, 499-509.
- [14] BRODY JG., RUDEL RA., KAVANAUGH-LYNCH M. — Testing chemicals for effects on breast development, lactation, and cancer. *Environ Health Perspect.*, 2011, 119, 326-327.
- [15] ALAVANJA MC., SAMANIC C., DOSEMECI M. *et al* — Use of Agricultural Pesticides and Prostate Cancer Risk in the Agricultural Health Study Cohort. *Am. J. Epidemiol.*, 2003, 157, 800-814.
- [16] NDONG J.R., BLANCHET P., MULTIGNER L. — Pesticides et cancer de la prostate: données épidémiologique. *Bull. Cancer*, 2009, 96, 171-180.
- [17] MULTIGNER L., NDONG JR., GIUSTI A. *et al* — Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28, 3457-3462.
- [18] RISBRIDGER G., ELLEM S.J., MCPHERSON S.J. — Estrogen action on the prostate gland: a critical mix of endocrine and paracrine signalling. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2007, 39, 183-188.
- [19] RUDEL R.A., FENTON S.E., ACKERMAN J.M. *et al* — Environmental exposures and mammary gland development: state of the science, public health implications, and research recommendations. *Environ Health Perspect.*, 2011, 119, 1053-1061.
- [20] BIDERMAN S., TSCHUDIN P., GROß K. — Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Annal. bioannal chemi.*, 2010, 198, 511-576.
- [21] KERI R.A., Ho S.M., HUNT P.A. — An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. *Reprod. Toxicol.*, 2007, 24, 240-252.
- [22] VOM SAAL F.S., AKINGBEMI B.T., BELCHER S.M. *et al* — Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod. Toxicol.*, 2007, 24, 131-138.
- [23] TYL R.W. — Basic exploratory research versus guideline-compliant studies used for hazard evaluation and risk assessment: bisphenol A as a case study. *Environ Health Perspect.*, 2009, 117, 1644-1651.
- [24] MYERS J.P., ZOELLER R.T., VOM SAAL F.S. — A clash of old and new scientific concepts in toxicity, with important implications for public health. *Environ. Health Perspect.*, 2009, 117, 1652-1655.
- [25] VANDENBERG L.N., MAFFINI M.V. SONNENSCHN C. *et al* — Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr. Rev.*, 2009, 30, 75-95.
- [26] VANDENBERG L.N., CHAHOUD I., HEINDEL J.J. *et al* — Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect.*, 2010, 118, 1055-1070.
- [27] ADAMI H.O., LIPWORTH L., TITUS-ERNSTOFF L. *et al* — Organochlorine compounds and estrogen-related cancers in women. *Cancer Causes Control.*, 1995, 6, 551-566.
- [28] PIKE M.C., PICER D.V. — Hormonal contraception and chemoprevention of female cancers. *Endocr. Relat. Cancer*. 2000, 7, 73-83.
- [29] JOUANNET P. — Le cancer du testicule : facteurs de risque génétiques et environnementaux. *Andrologie*, 2012, 22, 10-19.
- [30] KORTENKAMP A. — Ten years of mixing cocktails : a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect.*, 2007, 115, Suppl 1, 98-105.

- [31] GEE D. — Late Lessons from Early Warnings: Towards realism and precaution with EMF ?
Pathophysiology. 2009, 16, 217-231.

*
* *

*L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 8 novembre 2011, a adopté le
texte de ce rapport par 63 voix pour, 9 voix contre et 11 abstentions*

*Ce rapport, dans son intégralité, peut être consulté sur le site
www.academie-medecine.fr*