

Avant-propos

De nombreux facteurs génétiques, comportementaux et environnementaux sont susceptibles d'agir sur la fertilité ou sur le développement de l'appareil reproducteur¹. L'exposition aux substances chimiques, en particulier aux perturbateurs endocriniens largement présents dans l'environnement, constitue un type de risque qu'il est important d'explorer puisqu'il pourrait être maîtrisé.

La réglementation européenne impose des interdictions et des restrictions de mise sur le marché et d'usage pour le grand public de substances chimiques ayant été reconnues comme reprotoxiques de catégorie 1² ou 2³. Un certain nombre de substances chimiques qui ne sont ni cancérigènes ni mutagènes sont classées à ce jour comme reprotoxiques de catégorie 3⁴. Pour ces derniers, des effets sur la fonction de reproduction sont possibles mais les preuves sont insuffisantes pour un classement en catégorie 2.

Ces dernières années, des publications issues de différents laboratoires de recherche indépendants ont attiré l'attention sur des effets possibles sur les organes ou la fonction de reproduction, de substances chimiques présentes dans des produits de grande consommation. Des travaux le plus souvent réalisés *in vitro* ou dans différentes espèces animales, parfois des études épidémiologiques, ont constitué des signaux d'alerte pour les pouvoirs publics et les agences sanitaires.

Face aux interrogations de la société sur une possible dangerosité de substances chimiques accessibles au grand public, le ministère de la Santé a sollicité l'Inserm pour une analyse des données disponibles sur les effets de certaines de ces substances sur la reproduction.

Pour répondre à la demande du ministère de la Santé, un groupe pluridisciplinaire d'experts constitué d'épidémiologistes, de chimistes, d'endocrinologues, de biologistes spécialistes de la reproduction, du développement, de génétique moléculaire, a fait le point dans un premier temps sur les connaissances actuelles en épidémiologie, physiologie et biologie de la reproduction ainsi que sur les méthodes d'études de l'impact sanitaire de contaminants de

1. Jégou B, Jouannet P, Spira A. La fertilité est-elle en danger ? Éditions La Découverte, Paris, 2009 : 231p

2. Substances connues pour altérer la fertilité dans l'espèce humaine et/ou pour provoquer des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine (phrase de risque : R60 ou R61)

3. Substances devant être assimilées à des substances altérant la fertilité humaine et/ou causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine (phrase de risque : R60 ou R61)

4. Substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine et/ou pour l'homme en raison d'effets toxiques possibles sur le développement (phrase de risque : R62 ou R63)

l'environnement. Pour chacune des familles de substances chimiques d'intérêt, l'analyse de la littérature a été structurée, dans un deuxième temps, autour des questions suivantes :

- Quelles sont les principales sources et voies d'exposition de la population générale à la substance d'intérêt ?
- Quelles sont les données sur l'imprégnation des populations selon le sexe, l'âge et d'autres critères ? Peut-on identifier des populations plus exposées ?
- Quelle est la toxicocinétique du composé et de ses métabolites dans l'organisme ?
- Qu'indiquent les études épidémiologiques ayant mis en relation une exposition à la substance d'intérêt et la survenue de troubles de la fonction de reproduction ?
- Quels sont les effets observés dans les études expérimentales réalisées chez les rongeurs, d'autres espèces de mammifères ou encore des espèces réputées sensibles telles que les vertébrés aquatiques, aux doses compatibles avec les niveaux d'exposition chez l'Homme ?
- Quels sont les effets observés chez l'animal selon les périodes d'exposition (période prénatale, néonatale, prépubertaire, post-pubertaire) ? Peut-on définir des périodes critiques d'exposition ?
- Quels sont les effets spécifiquement observés au niveau des tissus de l'appareil reproducteur mâle et femelle dans les études *in vivo* et à partir de culture de cellules (éventuellement humaines) ?
- Quels mécanismes peuvent être évoqués pour expliquer les effets ? L'expression de certains gènes est-elle modifiée ? Ces modifications sont-elles transmises aux générations suivantes ?
- Les données disponibles sur les relations structure-fonction peuvent-elles éclairer la toxicité de substances d'une même famille ?
- Quels sont les principaux axes de recherche à privilégier pour approfondir l'étude des dangers potentiellement liés à une multi-exposition chronique ?

Cinq substances ou familles de substances ont été choisies parce qu'elles sont largement représentées dans les produits de grande consommation : bisphénol A, phtalates, composés polybromés ou retardateurs de flamme, composés perfluorés, parabènes. Les événements de santé considérés en relation avec l'exposition à ces substances sont les caractéristiques quantitatives et qualitatives des spermatozoïdes ainsi que celles de la fertilité (aptitude biologique à obtenir une grossesse), toutes les anomalies des organes impliqués dans la fonction de reproduction (gonades, glande mammaire, système endocrinien), le cancer du testicule et certains cancers dits hormono-dépendants. Les troubles du développement d'autres organes et diverses pathologies, bien que pouvant, dans certains cas, être induits par des expositions durant la vie intra-utérine, n'entrent pas dans le champ de cette expertise.

Un tableau présenté en annexe 2 rassemble les principales données sur chacune des 5 substances ou familles de substances. La difficulté à caractériser le danger associé à l'exposition humaine à chacune de ces substances chimiques est encore plus grande lorsque l'on considère que la majorité de la population (y compris les femmes enceintes et les fœtus) est exposée à un ensemble de substances susceptibles d'avoir des modes d'action très différents. L'étude des effets d'expositions combinées et permanentes aux substances présentes de façon ubiquiste dans l'environnement humain constitue un enjeu crucial de recherche dans l'objectif d'une meilleure gestion du risque.