

■ Revues générales

Perturbateurs endocriniens : que retenir en pratique ?

RÉSUMÉ : Les perturbateurs endocriniens sont des composés naturels ou de synthèse présents dans l'environnement quotidien, capables d'interférer avec les systèmes de régulation hormonale et d'induire des effets délétères sur la santé des individus. Les anomalies du développement et de la reproduction ainsi que les cancers hormonodépendants sont les pathologies les plus connues. De nouvelles données suggèrent un rôle également dans l'apparition de troubles métaboliques, pathologies thyroïdiennes, maladies neuropsychiatriques ou neurodégénératives.

Un des challenges actuels consiste à limiter leur utilisation, en particulier dans des périodes critiques du développement (grossesse, enfants en bas âge), et à pouvoir fournir à nos patients des messages clairs et simples qu'ils peuvent mettre en pratique dans leur quotidien pour limiter les effets délétères possibles sur la santé humaine.



N. CHEVALIER

Université Nice Côte d'Azur,
Centre Hospitalier Universitaire de Nice,
Département d'Endocrinologie, Diabétologie
et Médecine de la reproduction,
Hôpital de l'Archet 2, NICE.
Université Nice Côte d'Azur, Inserm U1065,
C3M (Centre méditerranéen
de Médecine moléculaire), Équipe 5
"Cellular Basis and Signaling of
Tumor Metabolism", NICE.

La perturbation endocrinienne : de quoi parlons-nous exactement ?

Qu'on le veuille ou non, nous sommes exposés quotidiennement, de manière croissante et quasi ubiquitaire, à de nombreux produits chimiques, qu'ils soient considérés comme polluants ou non. Ce progrès "industriel", cette avancée vers la "modernité" s'accompagne néanmoins de possibles effets délétères. Depuis le début des années 1960, de nombreuses observations chez l'animal ont mis en évidence des connexions possibles entre une exposition à certains produits chimiques et la survenue d'anomalies, notamment du tractus génital, en particulier dans les régions les plus industrialisées [1, 2]. Les mêmes anomalies ont été décrites plus tard dans l'espèce humaine et le terme de perturbateur endocrinien environnemental (PEE; ou EDC pour *Endocrine Disrupting Chemicals*) a été défini à la conférence de Wingspread en juillet 1991 [1, 2].

La définition exacte du terme PEE n'est toujours pas consensuelle près de 30 ans plus tard, mais on considère globalement qu'une substance a une activité de perturbateur endocrinien quand elle est capable d'interférer avec la synthèse, le stockage, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison ou l'action d'hormones endogènes naturellement produites par l'organisme et que cette interférence a pour conséquence un effet "adverse", c'est-à-dire un effet nocif pour la santé, que ce soit à l'échelle de l'individu et/ou de sa descendance, et ce *via* un mode d'action parfaitement déterminé [3].

La liste des composés à activité de PEE ne cesse de s'allonger au quotidien et, actuellement, il n'existe pas de test de *screening* pour déterminer, *a priori* pour une substance donnée, à la fois sa qualité de PEE et ses effets potentiels sur la santé humaine. Néanmoins, on distingue plusieurs grandes familles parmi lesquelles :

I Revues générales

- les solvants industriels et leurs déchets (chlorobiphényles ou PCB ; dioxines et composés dioxine-like) ;
- les plastiques (comme le bisphénol A) ;
- les plastifiants (comme les phtalates) ;
- les pesticides, insecticides et fongicides (comme le dichlorodiphényltrichloro-éthane [DDT] et ses métabolites comme le méthoxychlore) ;
- et d'autres molécules, notamment à usage pharmacologique (hormones synthétiques comme le diéthylstilbestrol, mycotoxine comme la zéaralénone).

À ces produits s'ajoutent toutes les substances naturelles retrouvées dans l'alimentation comme additifs de l'alimentation animale, qu'il s'agisse des phytoestrogènes, des isoflavonoïdes et des lignanes notamment contenus dans le soja, la luzerne (comme la génistéine et le coumestrol)... On compte également, parmi les sources potentielles de PEE, tous les contenants et emballages plastiques, les produits cosmétiques, les surfactants, les conservateurs mais également tous les produits destinés à améliorer et/ou protéger notre environnement quotidien comme les retardateurs de flamme ou les revêtements antitaches. Les sources d'exposition sont donc diverses et peuvent varier à la fois dans le temps et dans l'espace [3].

La plupart de ces molécules vont être métabolisées par le foie *via* des enzymes de détoxification, puis conjuguées par glucuroconjugaison ou sulfoconjugaison, permettant leur élimination rénale ou entérale. Cependant, les capacités de détoxification hépatique ne sont pas illimitées (en particulier chez l'enfant) et certains produits vont donc pouvoir s'accumuler notamment dans le tissu adipeux compte tenu du caractère le plus souvent lipophile de ces molécules, expliquant ainsi que les personnes puissent être exposées de manière prolongée à ces molécules alors même qu'elles ne sont plus en contact direct avec elles. À l'inverse, d'autres molécules sont métabolisées très rapidement (comme le bisphénol A) mais, compte tenu d'une présence ubiquitaire dans l'environnement, leur exposition

devient permanente et potentiellement dangereuse [3, 4].

La France a été le 1^{er} pays européen à émettre une restriction d'utilisation du bisphénol A (BPA) en raison de son caractère potentiellement perturbateur endocrinien, en premier lieu concernant un usage professionnel (tickets d'impression thermique). En effet, cette molécule avait été élaborée initialement à la fin du XIX^e siècle en tant qu'estrogène de synthèse. Néanmoins, son activité estrogénique restait extrêmement faible et le BPA avait été supplanté par le diéthylstilbestrol à la fin des années 1930 (dont on connaît l'histoire tragique).

Le BPA a été réutilisé par l'industrie plastique en raison d'une grande capacité à polymériser de manière stable. Il a été incorporé à de nombreux objets, d'où une exposition quasi ubiquitaire de la population. Même s'il s'agit d'un composé à faible activité estrogénique, il est notamment capable de se lier à des récepteurs aux estrogènes atypiques (formes tronquées du récepteur classique ER α , récepteur GPR30 couplé aux protéines G) et ainsi responsable d'effets néfastes pour la santé humaine, qu'il s'agisse d'effets sur le tractus génital masculin et féminin, de problèmes carcinologiques potentiels (glande mammaire) ou de déterminisme de troubles métaboliques (obésité, diabète de type 2) [4, 5].

Le dossier de restriction du BPA porté par notre pays (instruction européenne selon la réglementation REACH, SVHC [*Substance of Very High Concern*]) a permis une grande médiatisation sur le thème des perturbateurs endocriniens pour laquelle la communauté française, en particulier médicale, était finalement peu alarmée jusqu'alors.

À quelles pathologies peuvent être confrontés les cliniciens ?

Actuellement, le praticien, quel que soit son mode d'exercice, peut être confronté

à de nombreuses questions sur les PEE, en particulier chez les patientes en cours de grossesse (ou souhaitant débuter une grossesse) et chez les jeunes parents. Néanmoins, l'éventail des pathologies possiblement induites par les PEE est relativement vaste et ne se limite pas à la seule période de la grossesse ou de la jeune parentalité.

1. Anomalies du développement et de la reproduction

Il s'agit des anomalies pour lesquelles la littérature est la plus riche, dont l'histoire tragique du diéthylstilbestrol. Les observations les plus représentatives sont celles du syndrome de dysgénésie testiculaire associant une non-descente testiculaire (cryptorchidie), un hypospadias, une altération de la spermatogénèse et la survenue de cancer testiculaire à l'âge adulte liée principalement à une exposition fœtale *in utero* à des doses faibles de perturbateurs endocriniens à activité estrogénique ou antiandrogénique dans une fenêtre précise de développement du testicule fœtal [6-8].

Il a été décrit également chez les filles une surincidence des pubertés précoces et du syndrome des ovaires polykystiques, avec en particulier un rôle déterminant du BPA à faibles doses dans ce dernier cas [9].

2. Cancers hormonodépendants (sein, prostate, testicule)

Ces cancers ont la caractéristique d'être estrogénodépendants avec une très faible part de cause génétique. De nombreux arguments expérimentaux et épidémiologiques ont montré un risque accru de cancer du sein chez les filles dont les mères ont été traitées par diéthylstilbestrol pendant leur grossesse, et de la même manière chez les mères les plus exposées à certains PEE et en particulier des polluants organiques persistants (dioxine, DDT et métabolites, PCB) [10].

Dans le sexe masculin, il est possible d'induire chez le rongeur des lésions précancéreuses ou de véritables cancers de la prostate chez le rat adulte s'il a été exposé à l'âge fœtal ou périnatal à des estrogéno-mimétiques comme le BPA. Par ailleurs, il a été rapporté, aux Antilles, une relation stricte entre les taux sanguins de chlordécone [11], un pesticide organochloré utilisé dans les bananeraies et persistant dans les eaux des nappes phréatiques, et la survenue de cancer de la prostate et surtout son degré d'agressivité.

Pour le cancer du testicule, il a été montré dans plusieurs études des relations entre exposition maternelle à différents PEE estrogéno-mimétiques et la survenue d'un cancer testiculaire dans la descendance masculine suggérant donc, de nouveau, une hypothèse d'exposition fœtale précoce responsable d'une susceptibilité à développer un tel cancer après la puberté [12].

3. Pathologies métaboliques (syndrome métabolique, diabète, obésité)

Les prévalences respectives du diabète et de l'obésité ont augmenté de manière exponentielle depuis les 3 dernières décennies quel que soit le continent, y compris dans les pays en voie de développement. Bien que l'étiologie exacte de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2 reste méconnue, il est vraisemblable qu'il s'agisse d'une interaction complexe entre facteurs génétiques et environnementaux, en particulier la suralimentation et la sédentarité. Néanmoins, compte tenu de la rapidité d'évolution, il est licite de rechercher d'autres facteurs explicatifs.

David Barker avait montré au début des années 1980 que des conditions d'environnement délétère (stress, carences nutritionnelles) dans certaines périodes critiques du développement pouvaient s'exprimer dans un premier temps par une hypotrophie fœtale, puis être capables de programmer à distance, à

l'âge adulte, la survenue d'une obésité, d'un diabète de type 2 ou d'un syndrome métabolique [13]. Cela a pu être reproduit chez le rongeur exposé *in utero* ou dans la période périnatale à des PEE, en particulier des polluants organiques persistants. Cela a pu également être observé après exposition périnatale au diéthylstilbestrol et au BPA et des arguments épidémiologiques ont confirmé ce lien possible dans l'espèce humaine (en particulier pour la dioxine et le BPA) [5, 14, 15].

4. Maladies neuropsychiatriques et neurodégénératives

De nombreuses données suggèrent un rôle important des estrogènes et des xénoestrogènes dans la neurogénèse. Une exposition précoce à des PEE à activité estrogéno-mimétique pourrait donc avoir des conséquences néfastes sur le développement psychomoteur et être impliquée dans plusieurs pathologies dont l'autisme, et, à un âge plus avancé, la démence [3, 16].

5. Maladies thyroïdiennes

Un certain nombre de PEE sont à l'origine de perturbations de la fonction thyroïdienne. La plupart d'entre eux vont moduler de manière modérée les taux circulants de T3 et de T4, sans répercussion sur les taux circulants de TSH. Néanmoins, si ces données semblent peu inquiétantes chez l'adulte, il apparaît important de les prendre en considération dans des périodes critiques, en particulier celle de la grossesse où l'on sait que les taux de T4 doivent être maintenus dans un intervalle extrêmement réduit pour permettre un développement neurologique fœtal optimal.

Des données chez le rongeur ont par ailleurs montré une surincidence des pathologies nodulaires mais, à ce jour, il n'y a pas d'arguments formels pour une transposabilité de ces observations à l'espèce humaine [17, 18].

En pratique, quel(s) message(s) délivrer aux patients ?

Devant cette liste non exhaustive des pathologies possiblement induites par les PEE, les questions posées par les patients aux praticiens ne peuvent donc qu'être très (trop ?) nombreuses.

Les principales vont bien entendu concerner initialement la réglementation. Il faut savoir qu'à ce jour, il existe une réglementation de toutes les substances chimiques produites, que ce soit au niveau national ou au niveau européen, avec des taux d'exposition à ne pas dépasser, calculés sur la dose d'exposition la plus faible ne déterminant aucun effet chez l'animal, diminuée d'un facteur de sécurité inter-espèces et d'un facteur de sécurité complémentaire assurant globalement une dose d'exposition 100 fois inférieure à celle utilisée dans les études animales. Normalement, à ces doses, il ne devrait pas y avoir d'effets néfastes des PEE sur la population.

Néanmoins, des données récentes de la littérature rapportent justement des effets à faibles doses (courbes de toxicité dites non monotones), totalement différents de ceux qui auraient pu être observés à de plus fortes doses [19]. Il est probable que les textes réglementaires évoluent dans les années à venir pour prendre en compte ces possibles effets, comme ceux liés à l'effet cocktail (l'effet d'un PEE pris au hasard n'étant pas forcément le même que lorsqu'il est utilisé en mélange, ce qui est le cas de figure le plus courant) [20].

En pratique, il est probablement illusoire d'espérer éliminer tous les PEE de notre environnement, d'autant qu'un certain nombre d'entre eux ont probablement un apport "bénéfique" à d'autres niveaux. Néanmoins, il paraît très important de limiter l'exposition, en particulier dans des périodes à risque que sont la grossesse (en raison du passage placentaire et de la programmation fœtale) et le très

Revue générale

POINTS FORTS

- Les perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) sont des molécules naturelles ou chimiques capables d'interférer avec tous les composants du système endocrinien par des mécanismes multiples et avec des conséquences encore mal connues pour certaines molécules et certains systèmes.
- Les PEE regroupent de nombreuses substances, parmi lesquelles le bisphénol A, les phtalates et certaines molécules au contraire très lipophiles pouvant être accumulées dans le tissu adipeux (polluants organiques persistants comme les insecticides organochlorés ou les dioxines).
- Chez l'homme, des observations similaires à celles réalisées dans le monde animal sont en faveur d'un lien entre exposition à certains polluants et survenue, d'une part, de pathologies gonadiques et de la reproduction (hypospadias, cryptorchidie, hypofertilité, cancers hormonodépendants) et, d'autre part, un risque accru de troubles métaboliques, de pathologies thyroïdiennes et neurodégénératives.
- S'il est probablement illusoire d'éliminer tous les PEE de notre environnement, il paraît très important de limiter l'exposition dans des périodes à risque (grossesse et petite enfance avant l'âge de 3 ans), où les mécanismes de détoxification hépatique ne sont pas totalement matures (période également appelée des 1 000 premiers jours de vie).

jeune âge (avant 3 ans), où les mécanismes de détoxification hépatique ne sont pas totalement matures (période également appelée des 1 000 premiers jours de vie).

Parmi les mesures pouvant permettre de limiter simplement l'exposition aux PEE, on pourra retenir facilement :

- l'éviction du tabac, de par son caractère toxique bien connu mais également car il contient entre autres des benzopyrènes et des métaux lourds comme le cadmium ;
- éviter les boîtes de conserve et contenants recouverts de plastique renfermant du BPA ou un de ses substituts ;
- éviter de chauffer les éléments en plastique pour empêcher le relargage de molécules libres directement dans les aliments ;
- avoir une alimentation équilibrée, et si possible issue de l'agriculture biologique puisqu'il a été montré que les taux d'expo-

sition étaient plus faibles dans les populations consommant ce type de produits ;

- retirer la peau des fruits ou tout au moins les laver correctement/suffisamment ;
- éviter la surconsommation de produits cosmétiques (shampoings, déodorants, crèmes de beauté, lingettes cosmétiques...);
- éviter d'utiliser des pesticides et des insecticides ;
- éviter de repeindre la chambre du futur bébé pendant la grossesse ;
- vérifier l'état des meubles pour enfants, et en particulier qu'il n'y a pas d'écaillés de peinture ;
- éviter les contacts avec les zones les plus fortement exposées aux PEE, notamment les zones agricoles et viticoles.

Ces messages, finalement très simples et généralistes, devront bien entendu être délivrés aux patients dans un climat

d'apaisement et de réassurance que se doit d'avoir tout professionnel de santé. Le patient pourra être orienté vers des sites d'informations spécialisées, dont certains émanent d'autorités de tutelle et donc fiables dans l'information délivrée, et/ou vers des applications qui peuvent néanmoins poser le problème de la qualité d'expertise de certains produits et/ou vers des consultations dédiées de santé environnementale, qui tendent à se constituer dans des régions impliquées de manière ancienne dans la prévention des effets des PEE sur la santé humaine.

Conclusion

Bien que la participation des PEE dans la physiopathologie de nombreuses affections chroniques ne soit pas formellement démontrée, il existe des présomptions sérieuses, en particulier dans des périodes à risque, notamment celle des 1 000 premiers jours de vie (grossesse et petite enfance), ainsi que chez des patients présentant une susceptibilité génétique.

Des études longitudinales de cohortes prospectives sont bien entendu nécessaires pour confirmer une telle responsabilité : elles sont actuellement en cours de recrutement aux niveaux européen et international. La caractérisation de biomarqueurs d'exposition serait bien sûr une aide précieuse pour quantifier à la fois la durée et l'intensité de l'exposition, mais également pour reconnaître les empreintes moléculaires induites par l'exposition aux PEE et donc discerner précocement les risques auxquels ils ont exposé l'individu, aussi bien à court qu'à long terme.

En attendant ces outils, il paraît important d'informer correctement les patients, tout en ayant un dialogue de réassurance et en les orientant vers des sites spécialisés, notamment ceux de l'Anses et du ministère de la Transition écologique et solidaire (et pour les patients anglophones, les sites du registre REACH et de l'ECHA [European Chemicals Agency]).

BIBLIOGRAPHIE

1. COLBORN T, VOM SAAL FS, SOTO AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect*, 1993;101:378-384.
2. VANDENBERG LN, HAUSER R, MARCUS M *et al*. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*, 2007;24:139-177.
3. DIAMANTI-KANDARAKIS E, BOURGUIGNON JP, GIUDICE LC *et al*. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*, 2009;30:293-342.
4. VANDENBERG LN, MAFFINI MV, SONNENSCHEIN 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.
5. CHEVALIER N, FENICHEL P. Bisphenol A: Targeting metabolic tissues. *Rev Endocr Metab Disord*, 2015;16:299-309.
6. SKAKKEBAEK NE, RAJPERT-DE MEYTS E, MAIN KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 2001;16:972-978.
7. BRUCKER-DAVIS F, WAGNER-MAHLER K, DELATTRE I *et al*. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod*, 2008;23:1708-1718.
8. CHEVALIER N, BRUCKER-DAVIS F, LAHLOU N *et al*. A negative correlation between insulin-like peptide 3 and bisphenol A in human cord blood suggests an effect of endocrine disruptors on testicular descent during fetal development. *Hum Reprod*, 2015;30:447-453.
9. FENICHEL P, ROUGIER C, HIERONIMUS S *et al*. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Ann Endocrinol*, 2017;78:176-185.
10. FENICHEL P, BRUCKER-DAVIS F. [Environmental endocrine disruptors and breast cancer: new risk factors?]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2008;36:969-977.
11. MULTIGNER L, NDONG JR, GIUSTI A *et al*. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2010;28:3457-3462.
12. HARDELL L, BAVEL B, LINDSTROM G *et al*. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Androl*, 2006;29:228-234.
13. BARKER DJ. The developmental origins of adult disease. *Eur J Epidemiol*, 2003;18:733-736.
14. CHEVALIER N, FENICHEL P. Endocrine disruptors: new players in the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metabol*, 2015;41:107-115.
15. CASALS-CASAS C, DESVERGNE B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol*, 2011;73:135-162.
16. SCHUG TT, BLAWAS AM, GRAY K *et al*. Elucidating the links between endocrine disruptors and neurodevelopment. *Endocrinology*, 2015;156:1941-1951.
17. GILBERT ME, ROVET J, CHEN Z *et al*. Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology*, 2012;33:842-852.
18. GORE AC, CHAPPELL VA, FENTON SE *et al*. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*, 2015;36:E1-E150.
19. VANDENBERG LN, COLBORN T, HAYES TB *et al*. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev*, 2012;33:378-455.
20. 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.

L'auteur déclare avoir reçu des honoraires en tant que conférencier de la part du laboratoire SVR.