

Perturbateurs endocriniens et endométriose



A. Watrelot
Service de Chirurgie Gynécologique
Hôpital Natercia, LYON

RÉSUMÉ : L'endométriose est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. Si son origine reste multifactorielle, de nombreuses données scientifiques suggèrent aujourd'hui un lien potentiel entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) et le développement ou l'aggravation de l'endométriose. Les PE sont des substances chimiques capables d'interférer avec le système hormonal. Ils sont présents dans l'environnement et peuvent agir à de très faibles doses. Plusieurs études ont mis en évidence une association entre l'exposition à certains PE et un risque accru d'endométriose. Leur mode d'action semble impliquer une perturbation des mécanismes hormonaux qui jouent un rôle dans la croissance de l'endomètre, une augmentation de l'inflammation locale, un stress oxydatif accru et des modifications immunitaires favorisant l'implantation ectopique des cellules endométriales. Des données suggèrent également un impact sur l'expression génique et l'épigénétique pouvant contribuer à une susceptibilité accrue, notamment lorsqu'une exposition survient *in utero*.

Bien que les études restent hétérogènes et que la causalité ne soit pas encore formellement établie, le faisceau de preuves est de plus en plus consistant. Il soutient l'hypothèse d'un rôle des PE dans l'initiation et la progression de la maladie, en particulier dans sa dimension inflammatoire et hormonodépendante.

La relation entre endométriose et PE constitue donc un enjeu majeur de santé publique. Réduire l'exposition environnementale, renforcer la réglementation des substances à risque et poursuivre les recherches mécanistiques apparaissent comme des éléments clés pour mieux comprendre et prévenir cette maladie.

POINTS FORTS

- Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques qui interfèrent avec le système hormonal.
- Mimétisme œstrogénique : certains PE agissent comme des xœstrogènes, stimulant la prolifération des cellules endométriales.
- Perturbation de la production hormonale : ex. : activité accrue de l'aromatase → excès local d'œstrogènes.
- Périodes critiques : exposition prénatale ou pubertaire pouvant augmenter le risque à vie.
- Bisphénol A (BPA) : présent dans les plastiques ; associé à l'endométriose pelvienne.
- Polychlorobiphényles (PCB) et dioxines : polluants organiques persistants aux effets œstrogéniques et immunotoxiques.
- Pesticides organochlorés : retrouvés en plus forte concentration chez les femmes atteintes d'endométriose.
- Réduire l'exposition aux PE : éviter de chauffer les plastiques, choisir des cosmétiques sûrs, limiter les aliments transformés.



©Olivier Le Moal/Stock

Retrouvez cette fiche en flashant
le QR code ci-dessous



L'endométriose est une maladie chronique qui touche environ 10 % des femmes en âge de procréer. Elle se caractérise par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine, provoquant des lésions inflammatoires et nodulaires entraînant douleurs pelviennes, troubles menstruels et hypofertilité. Il existe 3 formes (qui peuvent être associées) : l'endométriose superficielle, l'endométriose profonde et l'endométriose ovarienne. De plus, il peut y avoir une atteinte de la paroi utérine appelée adénomyose. Les causes exactes de cette pathologie restent encore mal comprises, mais de nombreuses études suggèrent un rôle majeur des perturbateurs endocriniens (PE) ; des substances chimiques capables d'interagir avec le système hormonal [1]. Même si de nombreuses zones d'ombre existent, il est important d'exposer l'état actuel de nos connaissances.

Les perturbateurs endocriniens : définition, classification et sources

1. Définition

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques exogènes capables d'interférer avec le système hormonal. Leur rôle dans le développement et la progression de l'endométriose suscite un intérêt croissant dans l'approche de cette maladie. Leur impact s'étend au-delà des déséquilibres hormonaux, affectant également les systèmes immunitaire, épigénétique et inflammatoire.

2. Principaux perturbateurs endocriniens impliqués dans l'endométriose

>>> Bisphénol A et ses alternatives, BPS et BPF

Utilisé dans la fabrication de plastiques et de résines époxy, le bisphénol A (BPA) est présent dans de nombreux produits de consommation courante, tels que les contenants alimentaires et les revêtements internes des boîtes de conserve. Il peut imiter l'action des œstrogènes, perturbant ainsi le système hormonal. Des études ont suggéré une

association entre l'exposition au BPA et l'endométriose.

>>> Phtalates (ex. : DEHP, DBP, BBP)

Ces plastifiants sont utilisés pour rendre les plastiques plus souples. On les retrouve dans les emballages alimentaires, les produits cosmétiques, les jouets et certains dispositifs médicaux. Des recherches ont montré que les concentrations de certains phtalates, tels que le DEHP et le MEHP, étaient plus élevées chez les femmes atteintes d'endométriose.

>>> Polychlorobiphényles

Bien que leur production soit interdite depuis plusieurs décennies, les polychlorobiphényles (PCB) persistent dans l'environnement. Ils peuvent s'accumuler dans la chaîne alimentaire et ont été associés à des effets œstrogéniques. Des études ont mis en évidence une association entre l'exposition aux PCB et l'endométriose.

>>> Dioxines

Ces composés chimiques, produits notamment lors de la combustion de déchets, sont des polluants organiques persistants. Ils peuvent perturber le système endocrinien et ont été impliqués dans des cas d'endométriose sévère chez des animaux exposés.

>>> Pesticides organochlorés

Utilisés dans l'agriculture, ces pesticides peuvent persister dans l'environnement et s'accumuler dans les tissus adipeux. Des études ont suggéré une association entre l'exposition à ces substances et l'endométriose.

>>> Benzopyrènes

Présents dans les gaz d'échappement, la fumée de tabac et les aliments grillés, les benzopyrènes sont des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Ils sont également considérés comme des perturbateurs endocriniens et pourraient augmenter le risque de développer l'endométriose.

Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens dans l'endométriose

1. Effets hormonaux

L'endométriose est une maladie hormono-dépendante influencée principalement par les œstrogènes. Les PE peuvent modifier l'activité hormonale de plusieurs manières : en activant les récepteurs des œstrogènes, stimulant ainsi la croissance des lésions endométriosiques. Les PE peuvent interférer avec la synthèse, le transport et le métabolisme des hormones sexuelles. Par exemple, ils peuvent altérer l'activité de l'aromatase, une enzyme clé dans la conversion des androgènes en œstrogènes, entraînant une production accrue d'œstrogènes. Cette surproduction peut exacerber les symptômes de l'endométriose en favorisant la croissance des lésions endométriales.

Certains PE possèdent des propriétés anti-androgéniques [2], bloquant l'action des androgènes, hormones qui peuvent avoir un effet protecteur contre la prolifération des cellules endométriales. En inhibant l'action des androgènes, ces PE peuvent déséquilibrer le rapport œstrogènes/androgènes, favorisant ainsi le développement de l'endométriose.

2. Effets pro-inflammatoires

L'endométriose est caractérisée par une inflammation chronique [3] et un stress oxydatif accru. Les PE, notamment les dioxines et les PCB, sont connus pour induire une inflammation chronique en activant les macrophages et en augmentant la production de cytokines inflammatoires (ex. : IL-6, TNFα). Cette inflammation persistante peut endommager les tissus environnants, favoriser la formation de lésions endométriosiques et contribuer à la douleur et à l'infertilité associées à la maladie.

3. Dysrégulation immunitaire

L'endométriose est associée à des anomalies du système immunitaire, notamment une diminution de l'activité des cellules NK (*natural killer*) et une altération de la fonction des macrophages. Ces dysfonctionnements peuvent empêcher l'élimination efficace

des cellules endométriales ectopiques, favorisant ainsi leur implantation et leur croissance. Les PE peuvent exacerber ces anomalies immunitaires en perturbant les voies de signalisation immunitaire et en augmentant la production de cytokines pro-inflammatoires.

4. Modifications épigénétiques

Les PE peuvent induire des modifications épigénétiques [4] telles que la méthylation de l'ADN et des altérations de la structure de la chromatine, sans changer la séquence génétique. Ces modifications peuvent affecter l'expression des gènes impliqués dans la production hormonale, la régulation immunitaire et la fonction des cellules endométriales. Des études ont montré que ces altérations épigénétiques pourraient contribuer à la pathophysiologie de l'endométriose et à l'infertilité associée.

L'exposition aux PE est particulièrement préoccupante pendant les périodes critiques du développement, telles que la vie fœtale, l'enfance et la puberté. Des expositions durant ces périodes peuvent entraîner des altérations durables du système hormonal, augmentant potentiellement le risque de développer l'endométriose à l'âge adulte.

Données scientifiques et études récentes

De nombreuses études épidémiologiques et expérimentales soutiennent le lien entre les PE et l'endométriose, même si les études sont encore contradictoires.

Deux PE ont particulièrement été étudiés dans l'endométriose : les PCB et les bisphénols.

1. PCB et dioxines

Les PCB sont des composés chimiques synthétiques classés parmi les perturbateurs endocriniens. Bien que leur production soit interdite en France depuis 1987, leur persistance dans l'environnement et leur accumulation dans la chaîne alimentaire continuent de poser des risques pour la santé humaine, notamment en ce qui concerne l'endométriose.

>>> Mécanismes d'action des PCB

Les PCB agissent comme des xénœstrogènes, c'est-à-dire qu'ils imitent l'action des œstrogènes naturels en se liant aux récepteurs hormonaux. Cette interaction peut perturber le système endocrinien et favoriser des pathologies hormono-dépendantes telles que l'endométriose.

>>> Liens entre PCB et endométriose

Des études ont mis en évidence une association entre l'exposition aux PCB et l'endométriose. Le travail réalisé par l'Istituto Superiore di Sanità, à Rome [5], a révélé que les concentrations de certains congénères de PCB (notamment les PCB 138, 153 et 180) étaient significativement plus élevées chez les femmes atteintes d'endométriose par rapport à un groupe témoin.

Une revue systématique a également confirmé cette association, bien qu'elle souligne la nécessité de davantage d'études pour établir un lien de causalité définitif.

>>> Exposition aux PCB

L'exposition aux PCB se fait principalement par l'alimentation, en particulier via la consommation de produits d'origine animale, tels que le poisson, la viande, les œufs et les produits laitiers. Ces composés lipophiles s'accumulent dans les tissus adipeux et peuvent être transmis de la mère à l'enfant pendant la grossesse et l'allaitement.

>>> Implications pour la santé publique

Étant donné leur nature persistante et leur capacité à perturber le système hormonal, les PCB représentent un facteur de risque potentiel pour le développement de l'endométriose. Des initiatives de recherche, telles que le projet EPI-ENDO en France, visent à mieux comprendre l'impact des polluants environnementaux sur cette maladie.

>>> En résumé

Bien que les preuves actuelles suggèrent une association entre l'exposition aux PCB et l'endométriose, des recherches supplé-

mentaires sont nécessaires pour établir un lien de causalité clair. En attendant, il est recommandé de limiter l'exposition à ces composés en adoptant des habitudes alimentaires prudentes et en soutenant les politiques visant à réduire la contamination environnementale.

2. Bisphénol A

Des études épidémiologiques [5] ont suggéré une association entre l'exposition au BPA et l'endométriose. Par exemple, une étude cas-témoins a révélé que les concentrations urinaires de BPA étaient significativement plus élevées chez les femmes atteintes d'endométriose par rapport à un groupe témoin. De plus, des recherches ont montré que l'exposition au BPA pouvait être liée à une augmentation du risque d'endométriose pelvienne non ovarienne, bien que ce lien ne soit pas observé pour l'endométriose ovarienne. Ces résultats suggèrent que le BPA pourrait jouer un rôle dans le développement de certaines formes d'endométriose, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour établir une relation causale définitive.

>>> Données expérimentales chez l'animal

Des études expérimentales sur des modèles animaux ont montré que l'exposition au BPA pouvait entraîner des lésions similaires à l'endométriose. Chez les rongeurs, l'exposition prénatale, périnatale ou postnatale au BPA a été associée à des altérations du développement ovarien, à des modifications de la morphologie utérine et à une perturbation de la fonction ovarienne. Ces effets suggèrent que le BPA peut induire des changements structuraux et fonctionnels dans le système reproducteur féminin, potentiellement liés à l'endométriose.

>>> Exposition environnementale

Le BPA est omniprésent dans l'environnement en raison de son utilisation généralisée dans les produits plastiques. Il peut être détecté dans l'urine, le sang, le liquide amniotique, le lait maternel et le sang du cordon ombilical. L'exposition au BPA peut se produire par ingestion, inhalation ou contact cutané. Bien que

certaines réglementations aient été mises en place pour limiter l'utilisation du BPA, notamment dans les contenants alimentaires, l'exposition reste courante.

>>> Recommandations

Pour réduire l'exposition au BPA, il est conseillé d'éviter les contenants en plastique portant le code de recyclage "7", de ne pas chauffer les aliments dans des récipients en plastique, de limiter la consommation d'aliments en conserve et de privilégier les produits frais ou emballés dans des matériaux alternatifs. De plus, il est recommandé de se laver les mains après avoir manipulé des tickets de caisse ou autres papiers thermiques.

>>> En résumé

Le bisphénol A est un perturbateur endocrinien qui peut interférer avec le système hormonal et qui est associé à des effets néfastes sur la reproduction. Bien que des études aient suggéré un lien entre l'exposition au BPA et l'endométriose, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre pleinement cette relation. En attendant, il est prudent de prendre des mesures pour limiter l'exposition au BPA, en particulier chez les femmes en âge de procréer.

Stratégies de prévention et perspectives

La prévention de l'exposition aux perturbateurs endocriniens constitue un enjeu majeur dans la lutte contre l'endométriose. Les PE, tels que les bisphénols, les phtalates, les polychlorobiphényles et les dioxines, sont suspectés de contribuer au développement et à la progression de l'endométriose. Face à ces préoccupations, des stratégies de prévention sont mises en place pour réduire l'exposition à ces substances et améliorer la prise en charge de la maladie.

1. Stratégies de prévention

Des mesures simples peuvent être adoptées pour limiter l'exposition aux PE :

- Privilégier les contenants alimentaires en verre ou en acier inoxydable plutôt qu'en plastique.
- Éviter de chauffer des aliments dans des récipients en plastique, notamment au micro-ondes.
- Limiter la consommation d'aliments en conserve, dont les revêtements internes peuvent contenir des bisphénols.
- Choisir des produits cosmétiques et d'hygiène sans phtalates ni parabènes.
- Aérer régulièrement les espaces intérieurs pour réduire l'accumulation de polluants volatils.

2. Initiatives numériques de sensibilisation

La France a été le premier pays au monde à mettre en place, en 2014, un plan de prévention à l'exposition des PE : le projet MEDPREVED [6] a développé un outil numérique, le questionnaire PREVED, destiné à sensibiliser les patientes à l'exposition aux PE. Utilisé dans les salles d'attente des professionnels de santé, ce questionnaire favorise les discussions sur les risques liés aux PE et les moyens de les éviter. Cette approche a montré son efficacité pour améliorer l'accès à la prévention de l'exposition aux PE.

3. Stratégies nationales et réglementations

La France a mis en place des stratégies nationales pour lutter contre les PE :

- **Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) :** Visant à réduire l'exposition de la population et de l'environnement aux PE, cette stratégie s'articule autour de la recherche, de la réglementation, de la substitution des substances préoccupantes et de la formation des professionnels.
- **Plan national santé-environnement (PNSE) :** Ce plan vise à mieux comprendre les expositions tout au long de la vie et à réduire les impacts des pollutions

environnementales sur la santé, en intégrant des actions spécifiques contre les PE.

Conclusion

Les perturbateurs endocriniens représentent un facteur de risque majeur dans l'endométriose en perturbant la signalisation hormonale, en favorisant l'inflammation et en altérant le système immunitaire. La prise de conscience et la mise en place de stratégies de réduction de l'exposition à ces substances sont essentielles pour limiter leur impact sur la santé des femmes.

Bibliographie

1. CRAVEDI JP, ZALCO D, SAVOURET JF *et al.* Le concept de perturbation endocrinienne et la santé humaine. *Med Sci*, 2007;23:198-204.
2. SMITH CJ, PERFETTI TA, HAYES AW *et al.* Clinical epidemiology studies on potential effects of endocrine disrupting chemicals (EDCs) should exclude subjects with obesity as determined by BMI. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2020;115:104711.
3. DARAI E, PLOTEAU S, BALLESTER M *et al.* Endométriose : physiopathologie, facteurs génétiques et diagnostic clinique. *Presse Med*, 2017;46:1156-1165.
4. MARQUARDT RM, TRAN DN, LESSEY BA *et al.* Epigenetic Dysregulation in Endometriosis: Implications for Pathophysiology and Therapeutics. *Endocr Rev*, 2023;44:1074-1095.
5. MHAOUTY-KODJA S, ZALCO D, TAIT S *et al.* A critical review to identify data gaps and improve risk assessment of bisphenol A alternatives for human health. *Crit Rev Toxicol*, 2021;51:696-753.
6. ALBOUY M, PARTHENAY M, NOGUES M *et al.* A Clinical Preventive Strategy Based on a Digital Tool to Improve Access to Endocrine Disruptors Exposure Prevention: The MEDPREVED Study. *Int J Environ Res Public Health*, 2022;19:11993.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.