

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Perturbateurs endocriniens en dermatologie : polémique de plus ou vrai sujet de préoccupation ?

Compte rendu rédigé par N. CHEVALIER^{1, 2, 3}

¹ Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Médecine de la Reproduction, CHU de Nice, Hôpital de l'Archet 2, NICE.

² Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) UMR U1065/UNS, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M), Équipe 5 "Cellular Basis and Signaling of Tumor Metabolism", NICE.

³ Université de Nice-Sophia Antipolis, Faculté de Médecine, Institut Signalisation et Pathologie (IFR 50), NICE.

Notre mode de vie "moderne" s'accompagne d'une utilisation croissante, et quasiment ubiquitaire, de produits chimiques, polluants ou non. De nombreux chercheurs ont établi des connexions entre l'exposition à des produits chimiques et des anomalies chez les animaux et chez l'homme, en particulier dans la région des Grands Lacs, fortement industrialisée [1]. Défini en juillet 1991 lors de la conférence de Wingspread, le terme de perturbateur endocrinien environnemental (PEE ou EDC, pour *endocrine-disrupting chemicals*) [2, 3] décrit actuellement toute substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, étrangère à l'organisme, capable d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et ainsi d'induire des effets délétères sur l'individu et/ou sa descendance [4]. Une mise au point actualisée sur ce thème a fait l'objet d'un symposium organisé par le laboratoire SVR au cours des JDP. Nous en rapportons les principaux points forts.

Plus de 90 000 composés anthropiques chimiques sont couramment utilisés, principalement dans l'industrie chimique et/ou phytosanitaire [3]. Parmi eux, les composés reconnus comme PEE constituent un groupe très hétérogène incluant des solvants industriels et leurs déchets (polychlorobiphényles [PCB], dioxines), des plastiques (2,2'-bis-4-hydroxyphenyl-propane

ou bisphénol A [BPA]), des plastifiants (phtalates), des pesticides (méthoxychlore, chlorpyrifos, dichlorodiphényltrichloroéthane [DDT]), des fongicides (vinclozoline) et des agents pharmacologiques (diéthylstilbestrol [Distilbène[®], DES], mycotoxines comme la zéaralénone). À ces produits synthétiques s'ajoutent les substances naturelles retrouvées dans l'alimentation humaine comme les additifs de l'alimentation animale (notamment les phytoestrogènes, les isoflavonoïdes et les lignanes contenus dans le soja, la luzerne, le lin... comme la génistéine et le coumestrol). Ces produits sont largement répandus dans notre environnement quotidien, dans l'air, dans l'eau, dans les objets usuels ainsi que dans la chaîne alimentaire en tant que contaminants, surfactants, conservateurs ou encore retardateurs de flamme, y compris dans l'alimentation destinée aux nouveau-nés et aux enfants [2, 4].

L'identification des PEE, et donc de leurs effets, est rendue difficile car les sources d'exposition sont diverses et variables dans le temps et leurs effets spécifiques peuvent être masqués en cas d'exposition multiple, ce qui est habituellement la règle dans la population générale, une exposition massive unique étant plutôt liée à un accident toxicologique [4, 5]. On parle ainsi d'effet cocktail avec possibilité d'addition des concentrations et/ou

des réponses de chaque composé, mais également d'effets synergiques et/ou antagonistes [5]. Par ailleurs, si la description initiale des PEE impliquait un mode d'action *via* des récepteurs hormonaux nucléaires aux stéroïdes (estrogènes, progestérone, androgènes, hormones thyroïdiennes et acide rétinolique), il est reconnu actuellement que les modes d'action sont beaucoup plus complexes et peuvent faire intervenir des récepteurs membranaires, des récepteurs non nucléaires, des récepteurs orphelins et différentes voies de signalisation enzymatique [4].

En dehors des accidents d'exposition qui entraînent des effets déterministes, c'est-à-dire des effets certains et mesurables comme ceux observés avec les rayonnements ionisants, il n'existe que peu de données permettant d'incriminer formellement un PEE dans l'apparition d'une pathologie dans l'espèce humaine. Les deux preuves formelles sont finalement apportées par l'exposition au DES qui détermine, lorsqu'il est administré pendant la grossesse, des anomalies du tractus génital féminin ainsi qu'un adénocarcinome à cellules claires du vagin et, chez l'homme, un hypospadias et une oligospermie [6], dont l'effet est transmis à travers les générations, même en l'absence d'exposition secondaire, *via* des modifications épigénétiques [7]. L'autre preuve est celle fournie par

l'exposition professionnelle au chlorodécone, un pesticide organochloré employé jusqu'en 1993 aux Antilles pour lutter contre le charançon des bananiers, dont les propriétés estrogéniques sont responsables d'un risque accru de cancer de la prostate (OR = 1,77; intervalle de confiance à 95 % : 1,21-2,58) [8].

D'autres anomalies des organes reproducteurs ont été rapportées en lien avec une exposition prénatale aux PEE, en particulier la fameuse hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire de Skakkebaek regroupant quatre entités cliniques [9] : la cryptorchidie (ou non-descente testiculaire), l'hypospadias, l'hypofertilité et le cancer germinale testiculaire. Il existe également de nombreux arguments concernant le rôle d'une exposition aux PEE dans la survenue de pathologies gonadiques chez les femmes, parmi lesquels une surincidence de puberté précoce [4] et la survenue de cancer du sein chez les filles nées de mères exposées au DDT [10]. Il a été également rapporté une plus grande fréquence du syndrome des ovaires polykystiques en lien avec le BPA [7, 11], une diminution de la fertilité [11] et une augmentation de fréquence de l'endométriase [4], même si les mécanismes n'en sont pas toujours bien compris.

La peau, même non lésée, permet une absorption rapide de nombreuses molécules, en particulier des hormones stéroïdes, cette voie d'absorption étant d'ailleurs utilisée très largement en thérapeutique. Cette propriété est également partagée par les PEE et il a ainsi été montré que le BPA avait une pénétration cutanée aisée [12]. Cela est également valable pour d'autres PEE et plusieurs études ont d'ailleurs rapporté des taux plasmatiques élevés de PEE en fonction de l'utilisation des produits cosmétiques [13], quel que soit l'âge de la population, confirmant l'importance d'une prise en compte de cette voie d'exposition.

Il est important de considérer le produit cosmétique dans son ensemble, comprenant à la fois les PEE potentiel-

lement inclus dans la formulation mais également ceux provenant d'une possible migration de l'emballage "vieilli" ou utilisé dans des conditions de vie courante (exposition prolongée à la chaleur par exemple). Parmi les molécules potentiellement incriminées et/ou suspectées, on retiendra les parabènes, les filtres solaires anti-UV dont les benzophénones, les dérivés du camphre... la liste s'allongeant régulièrement [14]. Ils exerceraient leur toxicité aussi bien sur la sphère reproductrice (puberté avancée, troubles de la fertilité) [15, 16] que sur d'autres systèmes endocrines avec apparition possible d'une obésité et/ou de troubles métaboliques [17] comme cela a été rapporté pour d'autres PEE [18].

Les produits cosmétiques constituent donc un réservoir non négligeable d'exposition pluriquotidienne aux PEE. Même si tout n'est pas encore démontré à ce jour d'un point de vue mécanistique, il n'est clairement pas possible de négliger cette voie d'exposition. Les expertises régulièrement menées sous l'autorité de l'ANSES (et de l'ANSM spécifiquement pour les produits cosmétiques) permettront de déterminer la toxicité des diverses molécules suspectées et d'écarter de la consommation les plus dangereuses d'entre elles.

BIBLIOGRAPHIE

1. COLBORN T. Epidemiology of Great Lakes bald eagles. *J Toxicol Environ Health*, 1991;33:395-453.
2. COLBORN T, VOM SAAL FS, SOTO AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect*, 1993;101:378-384.
3. VANDENBERG LN, MAFFINI MV, SONNENSCHNIG 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.
4. DIAMANTI-KANDARAKIS E, BOURGUIGNON JP, GIUDICE LC *et al*. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*, 2009;30:293-342.
5. 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.
6. NEWBOLD RR, PADILLA-BANKS E, JEFFERSON WN. Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. *Endocrinology*, 2006;147(6 Suppl):S11-17.
7. FENICHEL P, BRUCKER-DAVIS F, CHEVALIER N. The history of Diethylstilbene (DES) (Diethylstilbestrol) told to grandchildren - the transgenerational effect. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2015;76:253-259.
8. MULTIGNER L, NDONG JR, GIUSTI A *et al*. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2010;28:3457-3462.
9. 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.
10. COHN BA, LA MERRILL M, KRIGBAUM NY *et al*. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:2865-2872.
11. COHN BA, CIRILLO PM, WOLFF MS *et al*. DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. *Lancet*, 2003;361:2205-2206.
12. HORMANN AM, VOM SAAL FS, NAGEL SC *et al*. Holding thermal receipt paper and eating food after using hand sanitizer results in high serum bioactive and urine total levels of bisphenol A (BPA). *PLoS One*, 2014;9:e110509.
13. BERGER KP, KOGUT KR, BRADMAN A *et al*. Personal care product use as a predictor of urinary concentrations of certain phthalates, parabens, and phenols in the HERMOSA study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2019;29:21-32.
14. WANG J, PAN L, WU S *et al*. Recent Advances on Endocrine Disrupting Effects of UV Filters. *Int J Environ Res Public Health*, 2016;13:782.
15. BINDER AM, CORVALAN C, CALAFAT AM *et al*. Childhood and adolescent phenol and phthalate exposure and the age of menarche in Latina girls. *Environ Health*, 2018;17:32.
16. GHAZIPURA M, MCGOWAN R, ARSLAN A *et al*. Exposure to benzophenone-3 and reproductive toxicity: A systematic review of human and animal studies. *Reprod Toxicol*, 2017;73:175-183.
17. KOLATOROVA L, SRAMKOVA M, VITKU J *et al*. Parabens and their relation to obesity. *Physiol Res*, 2018;67(Supplementum 3):S465-S472.
18. CHEVALIER N, FENICHEL P. Endocrine disruptors: new players in the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab*, 2015;41:107-115.

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