

■ Revues générales

Perturbateurs endocriniens : les craintes sont-elles justifiées ?

RÉSUMÉ : La mise en évidence de l'effet potentiellement négatif des perturbateurs endocriniens a amené les autorités de surveillance sanitaire à décider du retrait ou d'une utilisation très réglementée de ces produits. Les effets de ces substances tiennent à leur proximité structurale avec les hormones sexuelles, et donc l'interaction avec leurs récepteurs.

Des travaux récents semblent montrer que d'autres mécanismes peuvent être en cause, laissant à entendre que les doses journalières acceptables sont surévaluées, amenant à une plus grande prudence dans leur utilisation, comme pour le bisphénol A qui a été retiré en France de tous les conditionnements alimentaires. La plus grande sensibilité à ces substances du fœtus et de l'enfant en bas âge doit amener à une prudence concernant leur utilisation chez les femmes enceintes et les nourrissons. Beaucoup de travaux restent à faire pour mieux analyser leurs risques, en sachant que dans beaucoup de domaines, ils seront difficiles à remplacer.



F. DESPERT

Pédiatre endocrinologue,
TOURS.

“ Un perturbateur endocrinien est une substance exogène ou un mélange de substances qui altère la (es) fonction(s) du système endocrinien et cause par conséquent des effets adverses sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou de ses (sous) populations” Définition OMS, 2000.

■ La mise en évidence du rôle des substances chimiques dans l'environnement [1]

Cent mille produits chimiques différents nous entourent, et parmi eux environ neuf cent sont considérés comme des perturbateurs endocriniens... La première alarme survient en 1962 quand Rachel Carson signale dans plusieurs régions des États-Unis, la disparition d'oiseaux et un taux élevé de pesticides dans les sols et rivières. L'auteur, inquiète, parle d'un “volcan assoupi” ! Ultérieurement, dans de nombreuses

zones côtières, on note des anomalies des organes génitaux d'animaux marins : en cause le tributylétain, utilisé dans les peintures pour coques de bateau : ce produit est anti-estrogénique. En Floride, le lac Apopka est contaminé par des polluants, dont du DDT, 3 ans plus tard, on note le déclin des alligators : femelles avec malformations ovariennes et micro-pénis chez les mâles. Dans les eaux polluées issues d'usines à pâte à papier, ou sortant de stations d'épuration, on note divers troubles de différenciation sexuelle chez les poissons. Toutes les atteintes répertoriées concernent principalement le système reproducteur des animaux.

■ Alerte chez l'homme [1,2]

Dans les années 1970, le diéthylstilbestrol (DES, Distilbène) est prescrit à des femmes enceintes en vue de diminuer les fausses couches. En 1971, un lien est fait entre la prise de DES par la mère pendant

I Revues générales

la grossesse et la survenue de cancers de l'utérus, des trompes, du vagin chez des filles, entre 15 et 22 ans. Ultérieurement, des problèmes seront trouvés chez les enfants, et même chez les petits enfants des femmes atteintes.

D'autres substances sont suspectées comme la chlordécone, utilisée contre le charançon et incriminée chez les travailleurs impliqués dans sa fabrication. Troubles neurologiques, oligospermie, atteintes des spermatozoïdes, ce produit a une activité estrogénique.

On évoque alors, à l'instar de ce qui a été vu chez les animaux, la possibilité que ces anomalies touchant les systèmes reproducteurs masculin et féminin puissent être en lien avec leur structure chimique, proche de celle des hormones masculines et féminines, testostérone et estradiol, interférant avec leurs récepteurs.

Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens [3]

Ces molécules interfèrent du fait de leur proximité structurale avec les hormones sexuelles. On définit ainsi plusieurs mécanismes d'action :

- **perturbateur agoniste** : mimant l'action d'une hormone naturelle en se liant au récepteur et en l'activant. Son action est plus faible que celle de l'hormone naturelle ;
- **perturbateur antagoniste** : se fixant au récepteur et bloquant la réponse de l'hormone naturelle. Par exemple, le DDE, principal métabolite de DDT, est un antagoniste des récepteurs aux androgènes ;
- **effets perturbants** sur la production ou le transport hormonal ;
- **place de l'épigénétique** : possibilités de modification de la méthylation des gènes, de modification des histones et de la production des micro ARN. Possible transmission de ces anomalies aux générations ultérieures.

Des données récentes laissent entendre que les effets des PE peuvent se voir à

des doses faibles ne paraissant pas dangereuses selon les lois de la toxicité classique basées sur la relation dose-effets. Ceci fait suggérer que d'autres mécanismes sont en cause que l'on commence à identifier.

Les difficultés à étudier les effets des perturbateurs endocriniens

Leur activité dépend de multiples facteurs plus ou moins intriqués. Fenêtre d'exposition : prénatale, périnatale, pubertaire. Voies d'exposition : orale, cutanée, aérienne. Effet "cocktail"... Relation dose-réponse et faibles doses : effet monotone et non monotone, etc.

Nature des PEE, chimiques ou naturels (tableau I)

Des données interpellantes... [1, 5, 6, 7]

1. Dans le sexe masculin

>>> Diminution du nombre de spermatozoïdes :

- diminution du nombre des spermatozoïdes chez les pilotes d'avion d'épannage ;
- méta-analyse de 61 études publiées entre 1940 et 1990 : diminution du nombre de spermatozoïdes passant de 113 millions/mL en 1940 à 66 millions/mL en 1990 ;

	Molécules	Utilisation
Estrogénomimétiques	Estradiol, estrone, estriol	Synthèse naturelle (eaux résiduelles)
	Éthinylestradiol	Contraception (eaux résiduelles)
	DES	Sédatifs
	Tamoxifène	SERM (cancer du sein)
	Coumestrol Génistéine	Phytoestrogène
	Zéaralénone	Mycotoxine
	Endosulfan Aldrine Dieldrine Chlordécone (képone)	Insecticides organochlorés
	Atrazine	Pesticide, herbicide
	Polychlorobiphényles (pyralines) Nonylphénol	Industrie
	Bisphénol A	Agent plastifiant
	Furanes	Solvants, déchets industriels
Estrogénomimétiques et antiandrogéniques	Méthoxychlore	Fongicide
	DDT et métabolites	Insecticide
	TCDD (2, 3, 7, 8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine)	Déchet d'incinérateur

DES : diéthylstilbestrol ; DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane ; SERM : Selective estrogen receptor modulator.

Tableau I : Principaux perturbateurs endocriniens, d'après [4].

I Revues générales

– diminution globale de ~2 % par an sur les années étudiées selon une étude danoise entre 1950 et 1992.

>>> Diminution du sex ratio *male/female* de 1.053 à 1.049 aux États-Unis de 1969 à 1995

>>> Cryptorchidies

Des dérivés organochlorés (DTT, PCB, pesticide, insecticide, fongicide) en concentration plus élevée ont été trouvés chez des nourrissons cryptorchides par rapport aux témoins.

>>> Cancer du testicule

Augmentation de la fréquence des cancers du testicule chez l'adulte de race blanche x 3-4 fois depuis 1940. Or, la cryptorchidie augmente le risque de ce cancer 3 à 5 fois. Le concept de syndrome de dysgénésie testiculaire [8] a été proposé associant plus ou moins hypospadias, cryptorchidie, oligospermie, cancer du testicule.

>>> Malformations génitales :

- fréquence plus élevée de *malformations génitales* chez les garçons vivant dans une zone agricole riche en pesticides ou dont les pères sont agriculteurs ou jardiniers ;
- ces études récentes montrent une corrélation entre contamination fœtale aux pesticides et hypospadias avec augmentation du risque relatif d'environ 1,4 ;
- une étude concernant 995 nouveaux nés-masculins a montré que 25 d'entre eux présentaient des malformations génitales et que huit survenaient chez des enfants d'agriculteurs ou vivaient dans une zone à risque [3].

2. Dans le sexe féminin

Avance de l'âge d'apparition des caractères sexuels : *premature thelarche et premature pubarche* :

- fréquence augmentée des cas de puberté précoce centrale chez les enfants adoptés ;
- relation entre prise de bisphénol A (BPA) et difficultés à la procréation médicalement assistée.

Perturbateurs endocriniens : ce qui les accuse...

Les données épidémiologiques mettent en évidence une augmentation d'anomalies concernant le développement et le fonctionnement des organes reproducteurs suggérant une perturbation des mécanismes hormonaux qui les sous-tendent. Ces anomalies, à l'instar de ce qui se passe chez les animaux, font évoquer le rôle des PEE. Cependant, un lien direct avec une substance particulière n'est que rarement confirmé. Un effet "cocktail" est possible mais très difficile à apprécier. Il existe sans doute une sensibilité plus grande de certains sujets à ces produits. C'est pendant la grossesse, ou en période néonatale que le risque semble maximum pour les enfants du fait d'une plus grande susceptibilité à ces produits durant cette période de la vie.

Étude de quelques PEE fréquemment rencontrés.

1. PEE dans les plastiques alimentaires [9]

Fabriqués à partir de dérivés du pétrole, ils comportent des noyaux phénols que l'on trouve également dans certaines hormones. Ils sont constitués de très longues chaînes carbonées structurées de façons diverses, soit régulièrement organisées, soit enchevêtrées, soit réticulées leur conférant des propriétés spécifiques. Ils sont classés en 7 catégories, dont certaines contiennent du bisphénol A et/ou des phtalates.

2. Le bisphénol A [10-11]

Le bisphénol A est le principal composant de nombreuses substances plastiques. Il fait aussi partie de la constitution des résines époxy qui tapissent l'intérieur des boîtes de conserve. Il est utilisé dans de très nombreux domaines : produits électriques et électroniques, industrie automobile, construction, élec-

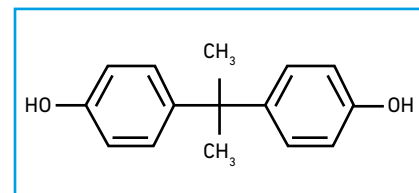


Fig. 1.

tronomie, optique... Sa voie principale de contamination est la voie orale en raison de son utilisation dans les conditionnements alimentaires (*fig.1*).

L'expérimentation animale a mis en évidence la possibilité de risques dans quatre domaines [12] :

- effets sur la fonction reproductrice du fait de la diminution de la sécrétion d'estrogènes : anomalie de la commande hypothalamo- hypophysaire avec cycles longs et irréguliers chez la femelle et risque de baisse de fertilité chez le mâle ;
- altération du développement du tissu cérébral et des fonctions cognitives avec troubles de l'apprentissage et de la mémoire chez les rongeurs et les singes ;
- effets sur le métabolisme : risque d'augmentation du DID de type 2 ;
- altération du développement de la glande mammaire conduisant à une susceptibilité accrue aux substances cancérogènes.

Au total, ANSES 2017 : "Les données disponibles étayent la plausibilité que le BPA module les effets agonistes des estrogènes et des progestatifs et par là, puissent augmenter la susceptibilité au cancer. À noter que leur mécanisme d'action passe sans doute par des voies différentes des voies classiques expliquant qu'il puisse avoir des effets pervers à doses considérées jusqu'à présent comme non dangereuses, avec des courbes de réponses non monotones.

Depuis 2015, une loi interdit en France la fabrication, l'importation, l'exportation de conditionnements alimentaires contenant du bisphénol A. Cette loi n'est pas (encore ?) acceptée au niveau européen.

POINTS FORTS

- Toutes les substances chimiques qui nous entourent ne sont pas des perturbateurs endocriniens.
- Les effets des PE passent des mécanismes sans doute plus complexes que ceux de la toxicité classique.
- Un certain nombre de données convergentes semblent confirmer pour certains d'entre eux la possibilité d'effets délétères sur les appareils reproducteurs masculin et féminin.
- La sensibilité à ces produits est maximum pendant la vie embryonnaire, impliquant une grande prudence concernant leur utilisation chez les femmes enceintes, les jeunes enfants et en période pubertaire.
- Beaucoup d'incertitudes persistent concernant les conséquences de leur utilisation. Un discernement éclairé est donc nécessaire quand à leur possible toxicité, ce qui demandera encore beaucoup de travaux.

3. Les phtalates [13]

Les phtalates sont des plastifiants rendant le plastique souple et flexible (**fig. 2**). Ils entrent dans la composition de jouets, et de nombreux produits industriels. Ils sont faiblement estrogéniques. Chez les animaux de laboratoire, ils induisent des troubles du développement testiculaire. Ils ont été incriminés dans des cas de puberté précoce chez des jeunes filles. Le risque d'hypospadias est multiplié par trois en cas de prise importante par la mère pendant la grossesse. Selon l'Anses, le rôle des phtalates dans la survenue de cancer reste controversé. Certaines données leur font évoquer un rôle dans le développement de l'obésité.

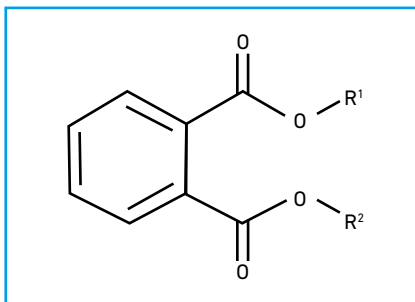


Fig. 2.

Concernant le BPA et les phtalates, rien n'est encore clairement démontré au niveau épidémiologique, mais les résultats de l'étude EDEN [14] montrent que chez des enfants dont la mère avait des taux élevés de BPA ou de *dibutyl phtalate* dans les urines pendant la grossesse, il existe une augmentation de la survenue de troubles émotionnels, relationnels, et plus d'état d'hyperactivité en bas âge.

4. Les phyto-estrogènes [15]

Les phyto-estrogènes sont des substances présentes naturellement dans les plantes, ou issues du métabolisme dans l'organisme d'un précurseur végétal. Ces molécules présentant une similarité de structure chimique avec le 17 β -estradiol. Cette similarité structurale est à l'origine de similarités fonctionnelles. Il en existe six familles représentées par trois mille substances dans l'environnement...

>>> Graines de soja, lentilles, pois

Ces végétaux contiennent des isoflavones considérées comme des PE.

Chez l'animal, certaines études les ont incriminées dans la survenue de cancers mammaires et de l'utérus. Chez l'homme, divers risques ont été évoqués : augmentation du risque de diabète insulino-dépendant, augmentation du risque d'hypospadias chez les enfants de mère végétarienne. Mais ils auraient un rôle de protection contre le cancer du sein (4 fois moins de cancer du sein au Japon/États-Unis.). Ils induisent une légère diminution du LDL cholestérol. En Asie, où ces produits sont couramment utilisés, on note que le cycle des femmes chinoises et japonaises est plus long de 2,3 jours, que l'ostéoporose et les fractures chez les femmes japonaises sont moins fréquentes qu'en Occident, et qu'il existe une incidence plus basse des cancers hormonaux dépendants. L'état de santé des nourrissons nourris par du lait de soja ne montre pas de différence avec celui des enfants nourris au lait maternel, et aucune toxicité n'a été constatée chez ces enfants [16].

5. Parabènes : paraoxybenzoates [17]

Ils sont utilisés comme conservateurs, ayant une forte activité antibactérienne et antimycotique. Leur origine est soit naturelle, ils sont présents dans l'orge, la fraise, la vanille, la gelée royale, soit artificielle de structure diverse : méthyl, propyl, éthyl, et butylparaben. On les trouve dans les shampooings, les déodorants, les masques faciaux, les crèmes pour la peau... Ils sont suspects d'être des perturbateurs endocriniens. Des expériences chez l'animal montrent des effets sur l'appareil reproducteur avec certains d'entre eux comme le butylparaben. Des publications font évoquer leur rôle dans la survenue de cancer du sein chez des femmes les utilisant, mais ces études n'ont pas été validées. À titre de précaution, il est conseillé de ne pas les utiliser en région axillaire après rasage, ce qui fragilise la peau. Malgré un vote de l'Assemblée Nationale en 2011 interdisant l'utilisation des parabènes, il n'y a pas à ce jour de règle-

Revue générale

mentation applicable à la France qui interdit leur utilisation (**fig. 3**).

■ En guise de synthèse...

Au sein des 100 000 produits chimiques nous environnant, environ 900 sont potentiellement des PEE. Depuis 2013, tous les produits à activité PEE sont interdits en utilisation phytosanitaire. Les études chez l'homme montrant des effets délétères l'ont été tout d'abord dans des conditions de contacts importants et prolongés. La mise en évidence dans la population générale d'anomalies de la fertilité et des organes génitaux, voire l'augmentation des cancers hormono-dépendants, ont fait suspecter un rôle des PEE. Actuellement, un certain nombre d'éléments concordants semblent confirmer leur rôle dans la survenue de ces problèmes. Si le BPA été interdit en France dans tout ce qui concerne les conditionnements alimentaires, la question se pose pour d'autres substances. Une interrogation surgit alors : par quoi les remplacer ? Car leur utilité n'est pas contestée par ailleurs. Une attitude prudentielle est nécessaire chez les femmes enceintes, les enfants de moins de 3 ans et en période pubertaire. Il reste beaucoup de travail à réaliser pour préciser l'importance de l'effet cocktail et de l'effet des très petites doses.

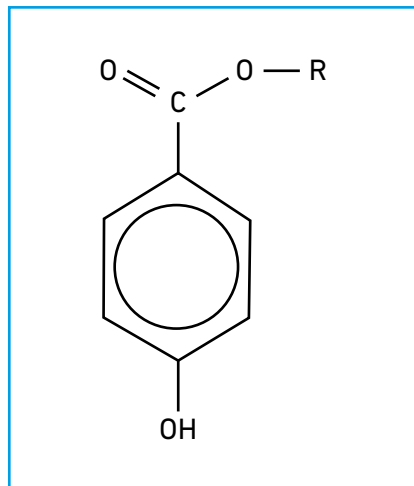


Fig. 3.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les perturbateurs endocriniens. Première partie : l'hypothèse d'un danger commun à la faune et à l'espèce humaine. *Rev Prescrire*, 2011;31:222-228. Deuxième partie : une hypothèse plausible pas encore vérifiée. *Rev Prescrire*, 2011;31:378-385.
2. FÉNICHEL P, BRUCKER-DAVIS F, CHEVALIER N. The history of Distilbène (Diethyl stilbestrol) told to grandchildren-the transgenerational effect. *An Endocrinol*, 2015;76:253-259.
3. SULTAN C, GASPARI L, KALFA N *et al*. Perturbateurs endocriniens environnementaux et maladies endocriniennes de l'enfant. *Med Enf*, 2013;10:272-275.
4. CHEVALIER N. Les perturbateurs endocriniens : de nouveaux acteurs dans l'épidémie de d'obésité et de diabète type 2 ? *Metab Horm Diab Nutr*, 2014;18:248-252.
5. WAGNER-MAHLER K, KURZENNE JY, DELATTRE I *et al*. Incidence of cryptorchidism at birth: a prospective study at the University Hospital of Nice. *Presse Med*, 2010;39:981-982.
6. MAUDUIT C, SIDEK B, BENAHEM M. Origine développementale de l'infertilité masculine. Rôle des perturbateurs endocriniens. *Med Sci*, 2016;32:45-50.
7. ROCHEFORT H, JOUANNET P, au nom d'un groupe de travail. Perturbateurs endocriniens (PEs) et cancers. Analyse des risques et des mécanismes, propositions pratiques. *Bull Acad Nat Med*, 2011;195:1783-1785.
8. 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.
9. HOUDEAU E. Plastiques alimentaires : comment s'y retrouver ? *Ped Abstract impact santé*, 2011;44:11-15.
10. Effets sanitaires du bisphénol A Rapport d'expertise collective Connaissances relatives aux usages du bisphénol A. Rapport d'étude ANSES, 2011.
11. Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective ANSES, 2013.
12. Avis de l'ANSES relatif à l'identification en tant que substance extrêmement préoccupante (SVHC) du bisphénol A pour son caractère de perturbateur endocrinien. Maisons-Alfort, 2017.
13. DUTY SM, SILVA MJ, BARR DB *et al*. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology*, 2003; 14:269-277.
14. PHILIPPAT C, NAKIWALA D, CALAFAT A. Prenatal Exposure to Nonpersistent Endocrine Disruptors and Behavior in Boys at 3 and 5 Years. *Environmental Health Perspectives*, 2017.
15. GERBER M, BERTA-VANRULLEN. Soja et Phytoestrogènes. *Arch Pediatr*, 2006; 6:534-536.
16. VANDENPLAS Y, CASTRELLON PG, RIVAS R *et al*. Safety of soya-based infant formula in children. *Br J Nutr*, 2014;111: 1340-1360.
17. Académie nationale de Pharmacie. Parabènes et médicaments : un problème de santé publique ? Recommandations du 22.05.2013

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