

Mises au point interactives – Endocrinologie pédiatrique



N. CHEVALIER
Service d'Endocrinologie,
Hôpital de l'Archet,
CHU de NICE & Inserm
U1065 C3M.

Perturbateurs endocriniens : comment distinguer le vrai du faux ?

Le mot perturbateur endocrinien (PE) est devenu un thème assez fréquent des conversations familiales et, plus récemment, des questions auxquelles peuvent être confrontés les professionnels de santé, en particulier dans le monde de la périnatalité. Cette thématique dépasse largement le monde de la santé, et soulève plus globalement des questions d'ordre sociétal auxquelles le professionnel de santé ne sait habituellement pas répondre, ou alors sur le mode "blanc/noir". Sans aucun doute, cette thématique ne peut que susciter des doutes, ou au moins des interrogations...

Comment sommes-nous exposés au quotidien ?

Nous sommes véritablement entourés quotidiennement d'une "soupe" de PE. Il a néanmoins fallu attendre avril 2021 pour qu'une liste officielle soit rendue publique par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) à la demande des ministères de tutelle dans le cadre de la Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens 2 (SNPE2), débutée en 2018. Cette liste comprend exactement 906 substances identifiées comme PE avec un qualificatif particulier : avéré, présumé ou suspecté. Cette terminologie peut prêter à confusion mais traduit en fait le corpus de données scientifiques disponibles pour classer une molécule comme PE.

Ces molécules sont habituellement classées en cinq grandes familles qui correspondent à leur structure physicochimique. Parmi elles, on citera les

organochlorés dont le chef de file reste le DDT, un puissant insecticide; les polybromés et les polychlorobiphényles qui ont été utilisés principalement comme isolants et comme retardateurs de flammes; les dioxines qui sont pour majorité des produits de combustion notamment industriels; les hydrocarbures aromatiques polycycliques; et, enfin, les composés perfluorés qui sont utilisés comme agent antiadhésif dans les ustensiles culinaires mais également dans l'industrie textile. Ces molécules sont dites persistantes, car ayant une longue demi-vie et la capacité, pour la plupart, de s'accumuler dans notre tissu adipeux, responsables ainsi d'une contamination à bas bruit, à faible dose, de manière chronique et loin de l'exposition initiale. S'y ajoutent les phtalates et les bisphénols, qui ne sont pas persistants mais tellement utilisés que l'ensemble de la population y est exposé au quotidien à des doses très variables.

Au-delà de ce répertoire chimique, pour essayer de les catégoriser dans leurs utilisations quotidiennes, on peut distinguer : les pesticides et insecticides; les produits de soins (dont la cosmétique), les plastifiants, les produits chimiques industriels, les hormones naturelles et synthétiques. Concernant ces dernières, si on cite très fréquemment le soja, il n'est pas le seul phyto-estrogène; on citera, par exemple, le lavandin, le lin ou la luzerne, l'huile d'arbre à thé... Il ne faut pas oublier, non plus, les médicaments que nous utilisons, parmi lesquels les traitements hormonaux bien entendu, mais aussi certains médicaments (cas tragique du diéthylstilbestrol; paracétamol sous surveillance...).

L'une des grandes voies de contamination correspond à notre alimentation.

Dans ce cas de figure, il faut prendre en compte à la fois le contenu (qui peut être lui-même contaminé par l'air et par les molécules utilisées lors de la production des aliments comme les pesticides), mais également le contenant qui bien souvent est fait de plastique avec la problématique des migrants d'emballage (c'est en particulier cet aspect qui a permis la législation du bisphénol A pour les contenants alimentaires destinés aux enfants de moins de 3 ans). L'autre grande voie de contamination est l'eau que nous consommons au quotidien, même si elle fait l'objet d'un programme de surveillance renforcé sur l'aspect PE.

Les autres voies de contamination possibles sont l'air (les particules fines étant capables de véhiculer des PE), la peau (qui laisse assez facilement pénétrer des substrats hormonaux) et, enfin, la voie fœtoplacentaire. Cette voie de contamination a été, pendant très longtemps, décrite comme une barrière infranchissable aux PE. Pourtant, de grandes études épidémiologiques ont montré qu'une exposition des mères aux PE pendant la grossesse augmentait le risque de prématurité, de retard de croissance, d'hypertension artérielle gravidique et de diabète gestationnel. Des études plus récentes ont finalement montré que les PE étaient capables de traverser librement le placenta. Malheureusement, le fœtus ne possède pas l'équipement enzymatique permettant la métabolisation de ces substances; par ailleurs, pour la plupart des molécules, les voies de retour sont incomplètes. Ceci explique *in fine* qu'il existe une accumulation fœtale progressive en PE, ce qui a été confirmé à plusieurs reprises sur des échantillons de liquide amniotique prélevés dans diverses populations.

Quels sont les risques liés à une imprégnation chronique aux PE ?

L'étude PEPS'PE publiée par Santé Publique France en 2021 a montré qu'il existait dans la littérature un niveau de preuve suffisant entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et des pathologies principalement reprotoxiques : diminution de la fertilité chez l'homme et chez la femme, malformations génitales, endométriose, cancers hormono-dépendants (sein, prostate). À celles-ci s'ajoute le surrisque de troubles du comportement chez l'enfant et de diminution du QI moyen.

Si les pathologies de la reproduction ont été mises en avant régulièrement dans l'histoire des PE, il faut se souvenir que ce sont ces pathologies, observées chez l'animal, qui ont permis d'alerter sur la dangerosité de ces molécules. Ainsi, on a décrit initialement le syndrome de dysgénésie testiculaire dans le sexe masculin, regroupant anomalies du spermogramme, cryptorchidie, hypospadias et cancer du testicule. Chez les femmes, les principaux travaux initiaux ont fait état d'une plus grande fréquence des pubertés précoces. Plus récemment, il existe un corpus de données sur le rôle des PE dans l'augmentation d'incidence du syndrome des ovaires polykystiques (avec notamment un mécanisme physiopathologique extrêmement bien détaillé concernant le bisphénol A) et dans la survenue d'extinction ovarienne prématurée.

On sait maintenant qu'aucun système endocrinien n'échappe à l'action des PE. Une question clé tourne autour de leur impact sur le neurodéveloppement fœtal. En effet, de nombreuses observations, dans des zones extrêmement exposées en PE, ont mis en évidence des retards dans les acquisitions et des retards psychomoteurs d'intensité variable. Néanmoins, les détracteurs des PE ont évoqué la possible toxicité directe de ces molécules, notamment des

insecticides (il existe d'ailleurs des maladies professionnelles reconnues, en lien avec ce type d'exposition, notamment la maladie de Parkinson mais aussi la démence).

Plus récemment, des équipes ont montré que ces mêmes molécules pouvaient interférer de manière extrêmement pointue avec le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Or, l'homéostasie thyroïdienne maternelle et fœtale est extrêmement importante dans le futur neurodéveloppement de l'enfant, comme cela a été rapporté dans la génération R où il existe une corrélation étroite entre le niveau de T4 maternelle pendant la grossesse et le futur QI des enfants. Le suivi à plus long terme, jusqu'à l'âge de 12 ans, a confirmé cette relation, avec notamment des modifications structurales du système nerveux central, objectivées lors de la réalisation de plusieurs IRM. La thyroïde pourrait donc être un intermédiaire pouvant expliquer le rôle néfaste des PE sur le développement neurologique des enfants et notamment sur la plus grande fréquence des troubles déficitaires de l'attention et des cas d'autisme.

Comment diminuer ma charge en PE ?

À ce jour, il n'existe malheureusement aucun traitement permettant d'éliminer les PE de notre organisme. La seule solution pour nous prémunir de leurs effets néfastes, à court et long termes, est donc de les éradiquer de notre environnement quotidien. Mais comment prodiguer des conseils lorsqu'on ne connaît pas bien le sujet ?

Plusieurs guides assez exhaustifs sur les PE ont été établis, notamment par des URPS, et sont disponibles en téléchargement libre. Il existe également des fiches d'information à destination des patients, très faciles à comprendre et assez détaillées. Elles sont, le plus souvent, orientées sur le thème de la périnatalité, et notamment les conseils à mettre

en place pour se prémunir au maximum d'une exposition durant la grossesse et la petite enfance.

D'un point de vue plus général, il s'agit le plus souvent de donner des conseils simples pouvant s'apparenter aux méthodes dites "de grand-mère" : aérer régulièrement son habitation au moins 10 minutes par jour ; acheter des produits issus de l'agriculture biologique ; laver et éplucher les fruits et légumes ; cuisiner maison ; cuisiner dans des matières nobles comme l'inox ou le verre ; laver son intérieur avec des produits naturels comme le vinaigre blanc ou le savon noir ; limiter au maximum les produits ménagers et les parfums d'intérieur ; nettoyer ses vêtements avant de les porter et privilégier les achats dits de seconde main en coton ou en laine ; privilégier des meubles en bois massif ; éviter de peindre ou de changer l'intérieur de l'habitation durant la grossesse.

Un autre grand véhicule d'exposition, très facile à maîtriser, est la réduction du plastique dans notre quotidien. Si le plastique culinaire a fait l'objet d'une restriction stricte grâce à la loi AGECE (Anti-Gaspillage pour une Économie Circulaire), il en reste beaucoup dans notre quotidien. Chacun fait l'objet d'un étiquetage (un logo triangulaire fait de flèches avec un numéro en son centre) et les numéros 2 et 4 semblent moins dangereux. Pour autant, par sécurité, il faut retenir le conseil simple de ne jamais faire chauffer ou d'exposer à la chaleur un plastique, sans quoi le risque de contamination du contenu est extrêmement important, dépassant souvent les valeurs toxiques de référence proposées par l'ANSES.

Un autre levier souvent mis en avant est le recours aux produits bio. S'il a été montré que l'alimentation issue de l'agriculture biologique permettait de diminuer significativement la charge en PE (notamment dans l'étude NutriNet Santé), tous les labels bio ne se valent pas et certains sont des faux amis, ne

■ Mises au point interactives – Endocrinologie pédiatrique

garantissant pas forcément une absence de PE dans les contenus. Il est important d'en avertir les consommateurs. À titre d'exemple, sur divers échantillons, il existe des résidus de pesticides dans les produits issus de l'agriculture biologique. Ce taux est habituellement similaire à l'agriculture non biologique pour les légumes qui concentrent les PE dans leur peau, mais bien moindre pour les fruits. S'il est difficile financièrement pour les patients de se tourner vers ce type de rayons, un bon conseil reste d'éplucher les légumes et les fruits avant de les consommer et, lorsque ceci n'est pas possible, de bien les laver avant consommation.

Concernant l'alimentation du nourrisson, si des travaux ont montré que le lait maternel pouvait contenir des PE (ce qui est assez logique puisque la mère est elle-même exposée à ces molécules), l'allaitement maternel reste la meilleure alimentation pour le nouveau-né. Il ne faut d'ailleurs pas oublier que le lait artificiel contient également des PE, et notamment des résidus de pesticides

(puisque issu d'animaux eux-mêmes exposés à ces molécules) et que son utilisation pose le problème du contenant utilisé pour reconstituer le lait artificiel qui doit donc être en verre et non en plastique, sans compter la grande question de la tétine...

Au-delà de l'alimentation il faut prendre en compte également les expositions tierces, et notamment le recours aux cosmétiques, que ce soit pendant la grossesse (crème anti-vergetures par exemple) ou pendant la petite enfance (nombreux produits d'hygiène, crèmes pour le siège, divers parfums...). Il est donc important d'en informer les futurs parents pour qu'ils limitent leur utilisation au strict nécessaire.

Enfin, il ne faut pas sous-estimer la contamination possible liée à l'utilisation des jouets, eux-mêmes composés pour la plupart de plastique...

Vous l'aurez compris, il est donc grand temps de pouvoir identifier facilement les produits contenant des PE si on veut

un jour limiter drastiquement l'exposition populationnelle et, notamment, dans la période de grossesse et de la petite enfance. Avant l'avènement d'un toxiscore, dont la fiabilité et l'interprétation soulèveront sans aucun doute des critiques de toute part, nous connaissons prochainement un étiquetage généralisé, prévu dans la SNPE2, qui concernera tous les produits alimentaires, les produits cosmétiques, les jouets ainsi que les dispositifs médicaux hors médicaments. Il prendra la forme d'un QR-Code renvoyant à la liste des substances considérées comme PE. Ceci doit permettre *in fine* une meilleure information du consommateur et, on l'espère, une meilleure implication des industriels pour limiter l'exposition de la population générale. À vos armes... téléphoniques!

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