

Les perturbateurs endocriniens : définitions, sources et enjeux

Il a été récemment découvert que de très nombreux produits chimiques altèrent la santé animale et humaine en interagissant avec le système endocrinien. Ces perturbateurs semblent avoir des effets surtout chez le fœtus et le jeune enfant.

Les perturbateurs endocriniens : des toxiques spécifiques

L'expression « perturbateur endocrinien » désigne un concept hautement spécialisé. Formulé il y a une trentaine d'années, ce concept a rapidement irrigué de très nombreux secteurs, non seulement dans le domaine des sciences et de la médecine, mais aussi dans celui de l'environnement, de l'économie et de la politique et, aujourd'hui, l'expression « perturbateur endocrinien » est passée dans le langage du grand public [41].

Dans cet article, nous nous attacherons d'abord à l'histoire de l'élaboration de ce concept. Puis, nous verrons comment cette notion a progressé et comment elle a bouleversé la toxicologie classique. Enfin nous conclurons sur quelques conseils pratiques et sur les errements de la toxicologie réglementaire.

Comment la notion de perturbateur endocrinien a-t-elle émergé ?

La notion de perturbateur endocrinien a été conceptualisée en 1991 par vingt et un scientifiques qui se sont réunis à Wingspread (Wisconsin, États-Unis) à l'initiative de Théo Colborn, une scientifique étasunienne¹. En

1. Théo Colborn (1927-2014) eut l'idée de réunir des scientifiques d'horizons différents pour les faire converger vers une explication commune : les troubles et les désordres qu'ils observaient étaient la conséquence d'une nouvelle forme de toxicité : les perturbateurs endocriniens.

croisant des données issues de divers domaines du monde scientifique et médical, ils ont conclu que « des altérations de la santé et du développement embryonnaire résultent de produits chimiques libérés dans l'environnement qui agissent sur le système endocrinien : les perturbateurs endocriniens ». Ainsi était née la terminologie « perturbateur endocrinien ». Quelles étaient ces données scientifiques et médicales ?

Données issues de l'observation de la faune sauvage

Dans les années 1950, en Grande-Bretagne, on a observé une réduction de la population de loutres dans les régions où les terres agricoles étaient traitées avec un insecticide, la dieldrine. Ce pesticide fut interdit en 1972 et il a fallu attendre les années 2000 pour que les populations de loutres commencent à retrouver leur taille initiale.

Dans les années 1960, on a remarqué de nombreuses altérations de la reproduction des animaux vivant aux bords des Grands Lacs américains : féminisation des poissons, stérilité des pygargues, stérilité des visons d'élevage nourris avec les poissons du lac. Ces troubles étaient observés dans les régions fortement industrialisées comme les bords du lac Michigan et non sur les rives peu industrialisées comme celles du lac Supérieur. On a pu montrer qu'ils étaient liés à la concentration de polychlorobiphényles (PCB) des eaux du lac.

René Habert
Professeur émérite,
université de Paris

Les références entre
crochets renvoient
à la Bibliographie
générale p. 56.



Les perturbateurs endocriniens

En 1962, Rachel Carson, une zoologiste étasunienne (1907-1964), écrit un livre vendu à plus de deux millions d'exemplaires : *Le Printemps silencieux*. Elle avait remarqué que les oiseaux des régions traitées par des insecticides (DDT, dieldrine, heptachlore) pondaient des œufs dont la coquille était amincie et qui se brisaient sous le poids de l'adulte qui les couvait. Dans ce livre, elle imaginait un monde sans chants d'oiseaux au printemps à la suite de l'utilisation massive de ces insecticides. Elle fut violemment prise à partie, calomniée et humiliée par les médias étasuniens.

En France, au début des années 1970, on a remplacé les sels de cuivre par du tributylétain (TBT) dans les peintures des coques de bateaux (peintures antifouling) car le TBT se révélait plus efficace et plus durable pour inhiber la fixation des algues et coquillages sur les coques de bateaux. Puis on a constaté que les buccins et les nuelles femelles mouraient par milliers : ces gastéropodes femelles développaient un pénis, appelé « imposex », qui obstruait la sortie des œufs, ce qui provoquait la mort au moment de la ponte. L'interdiction de l'usage du TBT dans les peintures pour bateaux a été prise très rapidement, dès 1982 en France. Cette rapidité d'interdiction s'explique probablement moins par la volonté de préserver les gastéropodes sauvages de nos côtes que par une motivation économique. En effet, le TBT provoquait également la mort des larves d'huîtres. Dans le bassin d'Arcachon, par exemple, la production ostréicole avait chuté de 75 % (figure 1). Après l'interdiction du TBT, la production d'huîtres est rapidement revenue à son niveau initial... et la population de buccins et de nuelles également.

Au début des années 1990, Louis Guillette, un zoologiste qui étudiait la reproduction des alligators en Floride, remarqua que les mâles adultes du lac Apopka présentaient un micropénis et que les femelles pondaient des œufs stériles. Ces altérations n'étaient pas présentes chez les alligators d'un lac voisin, le lac Woodruff, qui avait pourtant les mêmes caractéristiques hydrologiques. Il fit le rapprochement entre ces troubles de la reproduction et un accident dans une usine qui fabriquait du dichophol, un insecticide proche du DDT. L'usine avait alors déversé du

dichophol dans les eaux du lac Apopka. L'accident avait pourtant eu lieu dix années plus tôt, mais ce produit se dégrade très lentement. De plus, les alligators sont situés à l'extrémité de la chaîne alimentaire et on sait que les toxiques se concentrent le long de la chaîne alimentaire.

Données issues de l'expérimentation animale

Dès 1950, des études avaient montré que l'absorption par les rats de laboratoire de phtalates (des additifs des plastiques) provoque une altération de l'organisation tissulaire des testicules.

Dans les années 1970, on a observé que l'addition de TBT dans l'eau d'un aquarium d'élevage de buccins provoque l'apparition d'un imposex chez les femelles. Des concentrations extrêmement faibles de TBT sont efficaces (une molécule de TBT pour dix milliards de molécules d'eau).

Bien sûr, Louis Guillette, déposa une goutte de dichophol sur des œufs d'alligators et il obtint des mâles stériles présentant un micropénis.

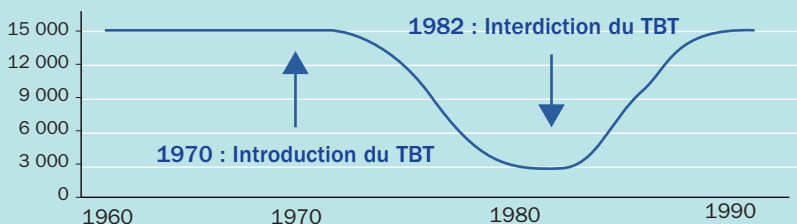
Données cliniques

À la fin des années 1930, on avait observé que la concentration sanguine d'œstradiol chute avant l'accouchement. On a donc eu l'idée d'administrer un œstrogène aux femmes enceintes pour prévenir une éventuelle fausse couche. On a alors prescrit un œstrogène de synthèse, le diéthylstilbestrol (DES), plus puissant que l'œstradiol, à partir de 1947 en France et dans le monde entier. Il était commercialisé sous le nom de Distilbène. Dès 1953, les médecins observaient et publiaient l'inefficacité totale du traitement pour réduire les fausses couches. On comprit très vite que la chute d'œstradiol avant l'accouchement n'est pas le déclencheur de l'accouchement mais une conséquence de la préparation fœto-maternelle à l'accouchement. Néanmoins, on continua à prescrire le Distilbène à des millions de femmes enceintes pour « aider la grossesse » sans aucune preuve de son efficacité.

En 1970, un gynécologue étatsunien, le Dr Hebst, donna l'alerte. Il avait reçu, en quelques mois, huit patientes âgées de 17 à 20 ans, atteintes d'un type de cancer extrêmement rare : l'adénocarcinome à cellules claires

figure 1

Production d'huîtres dans le bassin d'Arcachon



L'introduction du tributylétain (TBT) dans les peintures antifouling des bateaux provoqua la mort massive des larves d'huîtres et une chute de 75 % de la production ostréicole. L'interdiction du TBT permit le retour à la normale.

du vagin. Toutes ces patientes avaient été exposées au Distilbène pendant leur vie intra-utérine. L'association entre ce cancer et l'exposition fœtale au Distilbène a été rapidement confirmée par plusieurs autres praticiens et le Distilbène a été interdit aux États-Unis dès 1971. Il a fallu attendre 1977 pour qu'il soit interdit en France.

Au fur et à mesure que les femmes exposées au Distilbène pendant leur vie fœtale ont avancé en âge, d'autres effets délétères du Distilbène sont apparus : malformations utérines, infertilité, accouchements prématurés, cancer du sein... En France, 160 000 femmes enceintes ont été traitées au Distilbène de 1950 à 1977, et on estime que le nombre de femmes traitées dans le monde dépasse quatre millions.

Données issues d'observation de la santé humaine

Au début des années 1990, l'équipe de Niels Skakkebaek à Copenhague a remarqué que les publications scientifiques rapportaient un nombre de spermatozoïdes décroissant au cours des dernières décennies dans le sperme chez l'homme : 120 millions/ml en 1935, 100 millions/ml en 1970, 75 millions/ml en 1990. En France, une numération précise des spermatozoïdes effectuée par Pierre Jouannet et Jacques Auger a clairement établi que la production de spermatozoïdes a diminué de 2 % par an depuis 1973, année de la création des centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (Cecos) et donc du début de la conservation de sperme daté [7]. En France, les hommes produisent en moyenne deux fois moins de spermatozoïdes que leurs grands-pères n'en produisaient au même âge. Avec 50 millions/ml en moyenne en France en 2005 (dernière mesure fiable faite en France), de plus en plus d'hommes entrent dans la zone d'hypofertilité. Rappelons qu'avec plus de 45 millions/ml de spermatozoïdes, la probabilité de concevoir un enfant en un mois est de 20 %, soit une chance sur cinq. Au-dessous de ce seuil, le délai à concevoir augmente. La probabilité de concevoir en un mois est de 10 % avec 30 millions/ml, elle devient extrêmement faible au-dessous de 15 millions et nulle au-dessous de 5 millions.

En conclusion, ce fut la capacité des scientifiques de différentes disciplines (zoologie, physiologie, médecine, épidémiologie) de communiquer entre eux qui les a conduits à émettre l'hypothèse que chacune des altérations qu'ils observaient dans leur propre domaine pouvait être expliquée par un même mécanisme : la perturbation endocrinienne.

Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?

Plusieurs définitions des perturbateurs endocriniens ont été données. La plus simple est celle émise par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2002 : « Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants. »

L'endocrinologie est la science qui étudie les hormones. Une hormone est une molécule sécrétée dans le sang en petite quantité par des cellules endocrines. Elle va agir sur des cellules cibles pour contrôler spécifiquement leurs activités et ajuster ces dernières en fonction des besoins de l'organisme. Toutes les cellules de l'organisme ne sont pas sensibles à une hormone. Seules les cellules qui portent des récepteurs à l'hormone y sont sensibles. L'hormone se fixe sur ces récepteurs comme une clé s'adapte dans une serrure et cette fixation ouvre la porte à une série de réactions chimiques en cascade dans la cellule (figure 2).

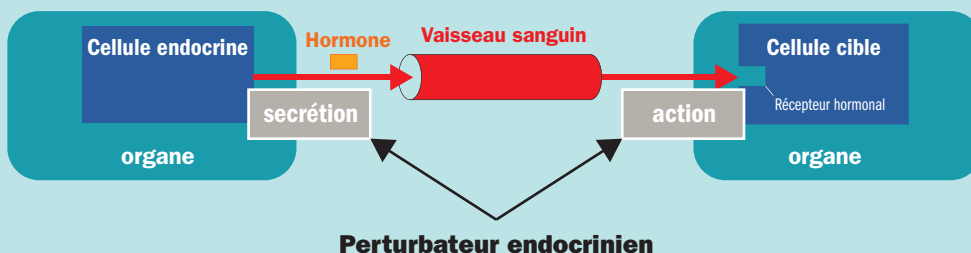
Un perturbateur endocrinien peut donc agir soit au niveau des cellules endocrines en modifiant le débit de sécrétion de l'hormone, soit au niveau des cellules cibles en modifiant l'efficacité de l'action de l'hormone (figure 2). Aujourd'hui plus de mille molécules, utilisées dans tous les domaines de l'économie et de la vie courante, sont considérées comme des perturbateurs endocriniens (figure 3).

Les perturbateurs endocriniens n'affectent pas seulement les fonctions de reproduction. Ils sont également incriminés :

- dans les cancers (sein, prostate, testicule, foie);
- dans les maladies de la nutrition (diabète, obésité);

figure 2

Les deux modes d'action possibles d'un perturbateur endocrinien



Un perturbateur endocrinien peut modifier la sécrétion d'une hormone ou modifier son action.



Les perturbateurs endocriniens

figure 3

Une multitude de perturbateurs endocriniens (plus de mille molécules)

- **Pesticides organochlorés et organophosphorés** (insecticides, herbicides, fongicides...)
- **Conservateurs antimicrobiens** (parabens E214 à E219 utilisés dans les industries cosmétique et pharmaceutique et dans l'alimentation industrialisée)
- **Produits à usages industriel ou domestique**
 - ◆ **Phtalates** (assouplissants des plastiques et des tissus synthétiques, PVC des matériaux de construction, dispersants des vaporisateurs, fluidifiants...)
 - ◆ **Bisphénol A** (plastiques polycarbonates, résines époxy des boîtes de conserve...)
 - ◆ **Ethers de glycol** (peintures...)
 - ◆ **Isolants, retardateurs de flamme au bromure** (PCB, PBDE...)
 - ◆ **Composés perfluorés** (PFOA, PFOS...)
 - ◆ **Détergents** (alkylphénols...)
- **Mycotoxine** (zéaralénone dans les céréales...)
- **Rejets industriels** (dioxines, métaux lourds...)
- **Rejets des médicaments et de leurs résidus**
- **Phytoestrogènes** (isoflavones contenues en particulier dans le soja)

- dans les maladies de la circulation (maladies cardiovasculaires);
- dans les altérations du développement nerveux (hyperactivité, autisme, réduction du QI chez l'enfant);
- dans les maladies neurologiques, la maladie de Parkinson et Alzheimer chez l'adulte;
- dans les altérations des défenses (maladies auto-immunes, allergies...).

Pourquoi les perturbateurs endocriniens sont-ils différents des autres toxiques ?

Les perturbateurs endocriniens ont des modalités d'action différentes de celles des autres toxiques.

Effets différés

Des centaines d'expériences utilisant les animaux de laboratoire montrent qu'une exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la vie fœtale ou néonatale provoque des troubles qui n'apparaissent qu'à l'âge adulte. Un seul exemple expérimental parmi des milliers : l'exposition au bisphénol A limitée à la vie fœtale induit, à l'âge adulte, des tumeurs mammaires, un diabète, une obésité, une diminution des capacités d'apprentissage et une altération des fonctions de reproduction chez le rat.

Dans le domaine de la santé humaine, l'accident de Seveso en 1976 a malheureusement apporté une démonstration éclatante de l'importance de l'exposition fœtale et néonatale. 30 kg de dioxine furent répandus dans l'atmosphère à la suite de l'explosion d'une usine productrice de ce produit. Plus de quarante années plus tard, entre 2006 et 2010, une équipe de médecins italiens a réussi à recueillir le sperme chez un grand nombre d'hommes contaminés par la dioxine pendant leur vie fœtale et/ou néonatale. Les résultats, présentés dans la figure 4, montrent une réduction de la production

spermatique qui est d'autant plus forte que l'exposition a été plus importante. De façon intéressante, les enfants nourris au sein ont été plus affectés que ceux qui étaient nourris au biberon. En effet, la dioxine s'élimine très lentement et le lait maternel contenait de la dioxine pendant plusieurs mois après l'explosion de l'usine.

Effets des faibles doses

On a vu, avec le TBT et le dichophol, que des concentrations très faibles peuvent être efficaces. De plus, parfois, l'effet est plus important avec de faibles doses qu'avec des doses plus fortes. Par exemple, si on administre 0,025 ou 0,25 ou 25 µg/kg de poids corporel et par jour de bisphénol A à des souris gestantes, la descendance femelle verra sa fécondité diminuée dans le groupe 0,025 et le groupe 25 mais pas dans le groupe 0,25 [14]. On n'a pas encore d'explication scientifique, mais les faits sont avérés.

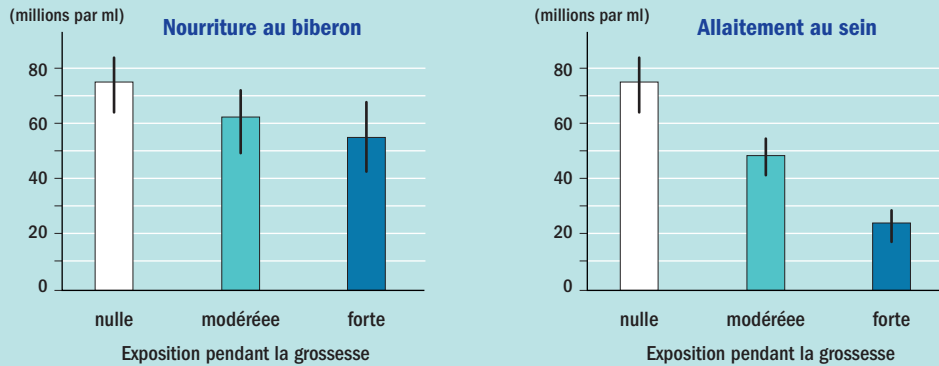
Ainsi, les perturbateurs endocriniens dérogent au principe de base de la toxicologie classique énoncé par Paracelse au XVI^e siècle : « *Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison.* »

Effets transgénérationnels

Un déficit induit par un perturbateur endocrinien peut être transmis aux générations futures. Un seul exemple pour concrétiser cette notion : si on administre un mélange de deux phtalates et de bisphénol A à des rates gestantes, la progéniture est obèse et hypofertile. Si on accouple les mâles avec des femelles n'ayant jamais été exposées à ces produits, la descendance est encore obèse et hypofertile. Et l'accouplement des mâles de cette descendance avec des femelles non exposées génère à nouveau des animaux obèses et hypofertiles. Là encore, on n'a pas d'explication scientifique bien établie de cette transmission intergénérationnelle d'un déficit acquis.

figure 4

Conséquence de l'accident de Seveso : nombre de spermatozoïdes chez la descendance 30 ans après l'accident



La figure rapporte la production spermatique des hommes contaminés par la dioxine pendant leur vie intrautérine ou néonatale. La diminution de leur production spermatique est d'autant plus importante qu'ils ont été plus exposés et qu'ils ont été nourris avec le lait maternel, qui contenait de la dioxine.

Effets cocktails

On a vu que plus de mille molécules étaient susceptibles d'être des perturbateurs endocriniens. Comment interagissent-elles entre elles ? On est loin d'avoir la réponse, qui est très complexe. Deux perturbateurs endocriniens peuvent avoir un effet additif ($1 + 1 = 2$), synergique ($1 + 1 = 10$) ou soustractif ($1 + 1 = 0$). Un seul exemple pour illustrer cette notion : si on administre 2 mg/kg/jour de vinclozoline (un fongicide aujourd'hui interdit qui a beaucoup été utilisé pour le traitement de la vigne) ou de génistéine (un phytoestrogène naturel présent dans le soja, le lupin...) à des rates gestantes, la production spermatique de leur progéniture masculine devenue adulte n'est pas affectée. Mais si les rates reçoivent un mélange de 1 mg/kg/jour de vinclozoline et de 1 mg/kg/jour de génistéine, alors leur descendance masculine présente une réduction de sa production de spermatozoïdes. Dans ce cas on a donc un effet synergique des deux substances : $1 + 1 > 2$ [34].

Effets spécifiques chez l'homme

Classiquement, on évalue la toxicité d'un produit par des expérimentations animales généralement réalisées sur le rat ou la souris. Mais, dans le domaine de l'endocrinologie, et surtout de l'endocrinologie de la reproduction, il existe des différences importantes entre les rongeurs et l'espèce humaine. Par exemple, dans mon laboratoire de recherche, nous avons montré que le testicule fœtal humain est cent fois plus sensible au bisphénol A que le testicule fœtal de rat ou de souris. Parfois les comparaisons homme/rat donnent des résultats surprenants. Ainsi nous avons découvert que les phtalates réduisent le développement des futurs spermatozoïdes pendant la vie fœtale aussi bien chez l'homme que chez le rat, mais ils ne réduisent leur production testiculaire de testostérone que chez le rat et pas chez l'homme [42].

Que faire ?

D'abord, ne jamais oublier que les populations particulièrement sensibles aux perturbateurs endocriniens sont les femmes enceintes et les jeunes enfants. Il faut donc particulièrement les protéger de l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

La protection de la santé peut s'exercer au niveau individuel et au niveau sociétal.

Niveau individuel

Voici quelques conseils pratiques non exhaustifs :

- manger bio autant que possible ;
- limiter ou abolir l'usage des pesticides ;
- ne pas réchauffer les aliments au four à micro-ondes dans des récipients ou des emballages en plastique ;
- limiter l'usage des cosmétiques, parfums, sprays d'intérieur ;
- laver les vêtements neufs et les jouets avant usage ;
- aérer votre habitation.

Niveau sociétal

L'évaluation des risques dans le domaine de la perturbation endocrinienne est extrêmement complexe. Pourquoi ?

- Parce que les perturbateurs endocriniens ont des caractéristiques qui rendent l'évaluation du risque en santé humaine très difficile voire impossible : effets différés, effets transgénérationnels, effets des faibles doses, effets des mélanges, effets dépendant de l'espèce.
- Parce que les maladies et les déficits générés par les perturbateurs endocriniens peuvent également être causés par d'autres facteurs (facteurs génétiques, stress, infections, effets secondaires des médicaments, mauvaise hygiène de vie...).
- Parce qu'il est difficile, voire impossible, d'identifier l'effet d'un perturbateur endocrinien parmi l'effet potentiel



Les perturbateurs endocriniens

de plus de mille perturbateurs endocriniens et de milliers d'autres toxiques de notre environnement.

● Parce que la notion de perturbateur endocrinien est une notion toute récente et nos connaissances actuelles ne sont que la partie émergée de l'iceberg. En modifiant même légèrement les conditions de l'expérimentation animale, l'effet négatif d'un perturbateur endocrinien peut s'atténuer ou même disparaître et on n'a pas d'explication. Il faut des centaines d'expérimentations dans des conditions différentes, sur des espèces animales différentes, pour avoir une vision cohérente. Cela est matériellement irréalisable excepté pour quelques rares substances emblématiques comme le bisphénol A.

Toutes ces incertitudes ouvrent très largement le champ au doute lorsqu'il s'agit de légiférer et d'interdire ou non un produit. C'est bien évidemment dans ce doute que s'engouffrent sans difficulté toutes les forces dont les intérêts économiques et/ou financiers vont à l'encontre de l'interdiction. Au contraire, les ONG du domaine relèguent le doute au second plan et privilégient le principe de précaution.

La réglementation récente du bisphénol A est révélatrice du poids de la subjectivité en matière de protection des populations. Après avoir analysé plus de mille publications scientifiques consacrées à la recherche d'une toxicité du

bisphénol A, la France a interdit ce produit dans tous les contenants alimentaires à partir de 2015. Au contraire, l'Europe, en analysant pourtant le même corpus de données scientifiques, a considéré que le risque était mineur ou inexistant et n'a pas interdit le bisphénol A. Cela illustre parfaitement qu'on peut considérer qu'un produit est nocif ou qu'il ne l'est pas, selon les poids relatifs que l'on donne au principe de précaution et au doute. Évidemment, les lobbies industriels s'activent dans les agences sanitaires et les instances décisionnelles pour faire pencher la balance du côté du doute.

Conclusion

Les perturbateurs endocriniens ont progressivement envahi notre environnement depuis la Seconde Guerre mondiale. Sachant que la période de vulnérabilité maximum est la vie fœtale et néonatale, et que l'utilisation intensive des perturbateurs endocriniens s'est produite dans les années 1960 en France, on peut, selon nous, prévoir que l'on se dirige très prochainement vers une diminution de l'espérance de vie dans notre pays, comme c'est déjà le cas aux États-Unis, qui ont été précurseurs dans l'utilisation massive des perturbateurs endocriniens. ♀♂

Les risques des perturbateurs endocriniens pour la santé humaine

Nicolas Chevalier
Professeur, CHU de Nice, département d'endocrinologie-diabétologie & reproduction, hôpital de l'Archet 2, Nice, université Côte d'Azur, Inserm U1065, C3M, équipe 5 «Cancer, métabolisme & environnement», Nice

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

Le rôle de l'environnement, et notamment des substances dites polluantes, dans le déterminisme de certaines pathologies a été suspecté très tôt chez les animaux, dès les années 1960. Certaines anomalies observées étant également décrites dans l'espèce humaine, en particulier au niveau du tractus génital, l'hypothèse d'une toxicité environnementale a été émise mais n'a été validée qu'en juillet 1991, lors de la conférence de Wingspread, avec la définition du terme de perturbateur endocrinien environnemental (PEE ou EDC, pour *endocrine-disrupting chemicals*).

Si les composés reconnus comme perturbateurs endocriniens environnementaux constituent un groupe d'identification difficile et de nature très hétérogène, au sein duquel on retrouve des solvants industriels, des plastiques, des plastifiants, des pesticides, des agents pharmacologiques ou des substances naturelles retrouvées dans l'alimentation humaine comme additifs (phyto-œstrogènes, isoflavonoïdes, lignanes...) [31], quels sont leurs risques en termes de santé humaine ?

Pathologies gonadiques liées à une exposition aux perturbateurs endocriniens

Les observations de pathologies induites par les perturbateurs endocriniens environnementaux et les évidences en

matière d'écotoxicologie sont nombreuses dans le règne animal depuis la première observation de Rachel Carson sur l'effondrement de la fertilité de l'aigle américain lié à l'usage massif du DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane). Ce sont probablement les observations les plus illustratives et les mieux connues par le monde scientifique et le grand public. La région des Grands Lacs aux États-Unis, fortement industrialisée, constitue une réserve d'observations pathologiques : baisse de la fertilité des visons (lindane, PCB [polychlorobiphényles]); malformations chez les nouveau-nés cormorans (dioxine); comportement féminisé des goélands mâles et diminution de la fertilité (DDE [dichlorodiphényltrichloroéthylène], méthoxychlore). Les alligators du lac Apopka, en Floride, constituent également un exemple avec un tableau de syndrome de dysgénésie testiculaire (micropénis, anomalies testiculaires et hypofertilité) en rapport avec une contamination accidentelle par le DDT, tout comme les panthères mâles, qui ont une plus grande incidence de cryptorchidie (appelée aussi trouble de la migration du testicule ou testicule mal descendu) et d'hypofertilité (mercure, DDE, méthoxychlore, PCB) [31].

Des effets sur le système de reproduction

Dans l'espèce humaine, en dehors des accidents d'exposition qui entraînent des effets certains et mesurables,

il n'existe que peu de données permettant d'incriminer formellement un perturbateur endocrinien environnemental ou un autre dans l'apparition d'une pathologie gonadique. Les deux preuves formelles sont finalement apportées par l'exposition au Distilbène [diéthylstilbestrol, DES], qui détermine, lorsqu'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 (abouchement anormal du méat urétral) et une oligospermie, dont l'effet est transmis à travers les générations, même en l'absence d'exposition secondaire, *via* des modifications épigénétiques [61]. L'autre preuve est celle fournie par l'exposition professionnelle au chlordécone, pesticide organochloré employé jusqu'en 1993 aux Antilles pour lutter contre le charançon des bananiers. Le chlordécone possède des propriétés estrogéniques et son exposition est associée à un risque accru de cancer de la prostate (OR = 1,77 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,21-2,58) [59].

L'observation des registres des pays scandinaves montre une incidence du cancer germinale testiculaire très variable d'un pays à un autre. Ainsi, si l'on considère les hommes danois et les hommes finlandais, respectivement à haut et à bas risque de développer un cancer testiculaire, qui émigrent vers la Suède, un pays où l'incidence du cancer testiculaire est intermédiaire, ces patients conservent une incidence du cancer testiculaire similaire à celle de leur pays d'origine. Néanmoins, leur descendance acquiert le risque du pays d'accueil, ce qui suggère l'implication forte de facteurs environnementaux dans la carcinogenèse testiculaire, et ce à un moment très précoce de la vie et/ou pendant la vie fœtale. Dans le même temps, il a été observé, de manière parallèle à l'augmentation de l'incidence du cancer germinale testiculaire, une augmentation de l'incidence de la cryptorchidie, de l'hypospadias et de l'hypofertilité masculine. Cela a conduit l'équipe de Niels Skakkebaek à formuler l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire (ou TDS, pour *testicular dysgenesis syndrome*), syndrome associant chez les sujets masculins ces quatre anomalies du système reproducteur [72]. Cette hypothèse a été depuis largement confirmée et plusieurs travaux ont montré le rôle de l'environnement, et en particulier d'une exposition *in utero* à des anti-androgènes, des estrogènes ou à des xéno-estrogènes, dans le déterminisme du syndrome de dysgénésie testiculaire. Il a été ainsi rapporté des corrélations positives entre anomalies du tractus génital (hypospadias, cryptorchidie) chez les garçons nés de mères exposées aux phtalates, PCB et DDE, ce qui a pu être même confirmé par le dosage direct de ces perturbateurs endocriniens environnementaux dans la graisse inguinale abdominale prélevée lors de la cure chirurgicale de la cryptorchidie. Pour la cryptorchidie, l'hypothèse la plus probable est celle d'une modulation de l'expression de l'INSL3 (*insulin-like 3*), hormone indispensable à la migration testiculaire, notamment par une exposition prénatale au bisphénol A [BPA] [16].

Des travaux récents ont par ailleurs pu montrer qu'une exposition chronique au bisphénol A était associée, chez les hommes, à une élévation des taux plasmatiques de prolactine et d'estradiol pouvant être à l'origine d'une altération de la fertilité masculine. Il a aussi été montré que les concentrations les plus élevées de bisphénol A dans le sang et dans le liquide séminal étaient associées à une diminution de la quantité de spermatozoïdes ainsi qu'à une augmentation des anomalies morphologiques et de la fragmentation de l'ADN spermatique, paramètres qui sont habituellement associés à un plus grand risque d'hypofertilité et d'infertilité masculines.

Il existe également de nombreux arguments du rôle d'une exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux dans la survenue de pathologies gonadiques dans le sexe féminin, d'autant que la plupart des perturbateurs endocriniens environnementaux ont une activité estrogéno-mimétique. Ainsi, la première pathologie mise en évidence a été la surincidence de puberté précoce chez les petites filles puis la survenue de cancer du sein chez les filles nées de mères exposées au DDT [18]. Il a été également rapporté une plus grande fréquence d'hypofertilité féminine et une augmentation de fréquence de l'endométriose, même si les mécanismes ne sont pas toujours bien compris.

De nombreux travaux expérimentaux ont également suggéré un rôle des perturbateurs endocriniens environnementaux, et en particulier du bisphénol A, dans la survenue du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). En effet, les femmes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques ont des taux plasmatiques significativement plus élevés de bisphénol A, et ces taux sont directement corrélés aux taux circulants d'androgènes et à la survenue d'une insulino-résistance, indépendamment du poids ou de l'indice de masse corporelle de la patiente. Plusieurs mécanismes ont été suggérés notamment une action directe du bisphénol A sur les cellules de l'ovaire en augmentant la stéroïdogénèse locale – processus de synthèse des hormones stéroïdiennes, c'est-à-dire ayant pour origine le cholestérol.

Par analogie au syndrome de dysgénésie testiculaire observé pour le sexe masculin, des auteurs ont récemment proposé la notion de syndrome de dysgénésie ovarienne, dans lequel il existerait une altération de la programmation des cellules ovariennes fœtales qui serait responsable des troubles observés à l'adolescence puis à l'âge adulte : puberté précoce, syndrome des ovaires polykystiques, hypofertilité, insuffisance ovarienne prématurée... La physiopathologie est probablement plus complexe, et il est probable que la perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire soit également impliquée, aussi bien pour le sexe féminin que pour le sexe masculin, notamment avec une modulation des voies de la kisséptine – qui stimule l'hypothalamus, chef d'orchestre du système hormonal, et augmente la production d'hormones de la reproduction – et de la leptine – hormone digestive qui régule les réserves de graisse dans l'organisme et l'appétit en contrôlant la sensation de satiété [47].



Les perturbateurs endocriniens

Des effets sur le développement de cancers

Enfin, les perturbateurs endocriniens environnementaux ont été incriminés également dans la survenue de cancers dits hormono-dépendants, comme les cancers du sein, de la prostate et du testicule. Ces cancers ont la caractéristique d'être estrogéno-dépendants 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 le Distilbène pendant leur grossesse, et de la même manière chez les filles dont les mères les plus exposées à certains perturbateurs endocriniens environnementaux et en particulier des polluants organiques persistants (dioxine, DDT et dérivés, PCB) [18]. Pour le sexe masculin, il est possible d'induire 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 bisphénol A, comme ce qui est observé dans l'espèce humaine avec le chlordécone [59]. Pour le cancer du testicule, il a été montré dans plusieurs études des relations entre l'exposition maternelle à différents perturbateurs endocriniens environnementaux 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 [43].

Pathologies thyroïdiennes liées à une exposition aux perturbateurs endocriniens

La thyroïde est une glande endocrine assez vulnérable parce qu'elle dépend en grande partie de son environnement. Elle a notamment besoin d'iode, qu'elle puise dans l'environnement (air marin, aliments issus de la mer, algues, eau, etc.). La carence iodée est la première cause de goitre endémique et de retard mental évitable.

On sait depuis longtemps que certains composés de l'environnement ont des propriétés goitrigènes, avec une exposition généralement alimentaire. Il s'agit des thiocyanates et isothiocyanates présents dans les crucifères (choux, brocoli, navet, radis), les glucosides cyanogéniques présents dans certaines racines ou tubercules (manioc, patate douce), les disulfides (oignon, ail) ou encore les flavonoïdes (millet, sorgho, haricots, soja). De plus, la décomposition des plantes et tissus animaux dans l'humus conduit à la production de résorcinol, un dérivé phénol à activité antithyroïdienne qui peut contaminer les nappes phréatiques. À ces produits s'ajoutent le tabac qui, par une voie d'exposition respiratoire, expose aux thiocyanates, ainsi que les produits synthétiques fabriqués par l'industrie pharmaceutique (effet thyroïdien voulu pour les antithyroïdiens de synthèse ou effets secondaires thyroïdiens non intentionnels pour certains médicaments comme l'amiodarone, le perchlorate, le lithium...), qui sont éliminés dans les urines des patients et contaminent ainsi indirectement les nappes phréatiques. Les perturbateurs endocriniens environnementaux capables d'interférer sur le métabolisme thyroïdien ont habituellement une

structure proche des hormones thyroïdiennes naturelles, notamment car ils contiennent des atomes halogénés structurellement proches de l'atome d'iode [12].

En règle générale, les perturbateurs endocriniens environnementaux ont un effet « antithyroïdien » car ils peuvent profiter de leur ressemblance avec les hormones thyroïdiennes, comme les PCB ou la dioxine, et sont alors capables de se fixer sur les protéines de transport plasmatique, sur les transporteurs intracellulaires voire, pour certains, sur les récepteurs aux hormones thyroïdiennes. Ils peuvent aussi interférer avec la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, les anions perchlorate et thiocyanate étant capables d'entrer en compétition avec l'iode au niveau du symport Na/I (NIS), transporteur essentiel de l'iode à l'intérieur de la cellule thyroïdienne. Il a été montré également, pour certains, qu'ils étaient capables d'accélérer le métabolisme des hormones thyroïdiennes, en augmentant notamment leur dégradation hépatique ou en modifiant le rapport hormone active/inactive par action sur les désiodases périphériques [12].

Dans l'espèce humaine, comme dans d'autres espèces animales, les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la vie et ont des actions physiologiques majeures sur le développement du cerveau fœtal, la croissance, le système cardiovasculaire ou le métabolisme. On comprend aisément qu'une interférence, même subtile à un moment clé du développement, puisse conduire à des effets délétères permanents, pouvant se révéler longtemps après l'exposition, à l'âge adulte.

Néanmoins, tous les individus ne sont pas vulnérables de la même manière et un même individu l'est également de manière différente à différentes périodes de la vie. Une prédisposition familiale aux maladies thyroïdiennes, ou une fonction endogène déjà altérée est un facteur de risque, de même que le sexe féminin (maladies thyroïdiennes plus fréquentes chez la femme). Certains moments d'exposition (*vie in utero*, enfance) sont également plus critiques que d'autres. Le statut iodé est également important à considérer, avec un effet neurotoxique possiblement majoré en cas de carence iodée.

Par analogie avec la carence en iode, le souci majeur lors de l'exposition *in utero* à des perturbateurs endocriniens environnementaux thyroïdiens est l'effet sur le développement neurocognitif [64]. Certains perturbateurs endocriniens environnementaux, comme les PCB, sont des neurotoxiques connus, bien que leur toxicité puisse s'exercer par de multiples mécanismes, indépendamment même de leur effet thyroïdien [11, 36]. Il est possible que cet effet neurotoxique soit également le fait d'une altération dans la production d'hormones thyroïdiennes par la mère ou le fœtus, responsable d'une relative hypothyroïdie fœtale, non détectée *in utero* et dont on connaît les conséquences négatives sur le développement neurologique ultérieur.

Si ces effets sur les hormones thyroïdiennes sont bien documentés expérimentalement, les conclusions des études menées sur l'espèce humaine restent plus délicates [13, 74]. Devant l'augmentation récente inquiétante de

la fréquence de l'autisme et de maladies associées, des facteurs environnementaux ont été suspectés. Certaines anomalies morphologiques cérébrales ressemblent à celles observées dans l'hypothyroïdie congénitale et la piste des perturbateurs endocriniens environnementaux est donc étudiée avec attention, avec des travaux suggérant des associations positives consistantes avec cette hypothèse. Il faudra cependant beaucoup plus d'études pour retenir un lien concluant, et statuer également sur les moyens d'évaluation du développement neurocognitif (l'évaluation du seul quotient intellectuel étant trop dépendante de variations intra-individuelles).

Chez l'adulte, le risque cognitif a été longtemps considéré comme négligeable. Mais des données récentes soulignent le rôle des hormones thyroïdiennes dans la cognition des personnes âgées et évoquent des effets neurologiques délétères de perturbateurs endocriniens environnementaux, tels les PCB, dans cette tranche d'âge [10]. Le plus souvent, les effets sont minimes en raison des capacités d'adaptation de la thyroïde, parfois d'ailleurs au prix d'une augmentation de volume thyroïdien (goitre). La situation est différente chez les personnes ayant une prédisposition à une maladie thyroïdienne, qui peut se décompenser si elles sont exposées à des perturbateurs endocriniens environnementaux. De plus, l'auto-immunité thyroïdienne peut être initiée par l'exposition à des facteurs toxiques d'environnement, tels les PCB ou les polybromés (au même titre que les radiations ionisantes ou la surcharge iodée [12]).

Concernant la tumorigénèse, il est bien établi que les facteurs goitrigènes naturels ou synthétiques s'associent à une augmentation du volume thyroïdien dans un premier temps, généralement avec une discrète élévation de la thyroïdostimuline (ou TSH, *thyroid-stimulating hormone*) pour cet individu donné, avec apparition secondaire de nodules thyroïdiens. Le rôle de la carence en iode comme cofacteur est documenté. Si le risque de cancer de la thyroïde est lié à une exposition précoce dans la vie aux radiations ionisantes, il a aussi été montré que de nombreux pesticides sont liés expérimentalement à la survenue de cancer de la thyroïde [12, 46], en sachant néanmoins que les extrapolations à l'espèce humaine sont habituellement non retenues en pratique, en raison d'un effet « espèce », les rongeurs étant plus susceptibles du fait d'une TSH de base plus élevée. Des études récentes menées chez l'homme ont suggéré que des patients avec des taux plus élevés de TSH avaient pourtant un plus grand risque de développer un cancer thyroïdien [77], mais ces données restent à considérer avec prudence en l'absence de confirmation.

Perturbateurs endocriniens, diabète et obésité

Les prévalences respectives de l'obésité et du diabète de type 2 ne cessent d'augmenter à travers le monde. On estime actuellement qu'en Europe le nombre d'enfants obèses ou en surpoids augmente de 1,3 million chaque année. De la même manière, au début des années 2000, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) avait prédit qu'environ 300 millions de personnes seraient

atteintes d'un diabète de type 2 à travers le monde en 2030. En 2019, l'IDF (International Diabetes Federation) annonçait un chiffre de 463 millions, ce qui correspond à une prévalence globale de 8,3 % [17].

Les raisons de cette augmentation si rapide de la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 restent complexes, et pour l'instant sans réponse tranchée. L'existence d'une balance énergétique positive résultant d'une suralimentation, associée à un mode de vie de type sédentaire, sont évidemment les deux facteurs clés de l'installation d'une insulino-résistance, auxquels s'ajoute une prédisposition génétique avec des parts d'implication très variables (allant de 20 à 80 %). Une attention toute particulière a donc été portée aux facteurs non classiques d'insulino-résistance, parmi lesquels les facteurs d'environnement, certains micronutriments ou le microbiote intestinal. En effet, la production et l'utilisation de composants chimiques ont drastiquement augmenté depuis la Seconde Guerre mondiale, quasi parallèlement à l'épidémie d'obésité et de diabète. Il a ainsi été estimé qu'une exposition chronique à certains composés chimiques serait responsable, en Europe, d'une augmentation d'incidence de l'obésité et du diabète, et donc des coûts de santé allant de 18 à 29 milliards d'euros chaque année, avec une alerte notamment sur le rôle d'une exposition prénatale au bisphénol A, qui serait directement responsable de plus de 42 000 cas d'obésité infantile, avec un surcoût annuel de prise en charge pour les systèmes de santé de 1,54 milliard d'euros [50].

Dans des modèles de lignées cellulaires, l'exposition d'adipocytes murins à des mélanges de polluants organiques est capable d'induire une insulino-résistance et une obésité. L'exposition chronique de rongeurs à de faibles doses de bisphénol A est responsable d'un état d'insulino-résistance périphérique similaire à celui observé en cas de syndrome métabolique, d'obésité ou de diabète de type 2 dans l'espèce humaine [3]. Par ailleurs, le bisphénol A est capable de favoriser l'accumulation de lipides et de moduler la prise alimentaire des animaux par un effet direct au niveau du système nerveux central, suggérant ainsi qu'il pourrait être, en soi, un composant diabétogène et/ou obésogène [3]. Des résultats similaires ont pu être mis en évidence avec d'autres perturbateurs endocriniens environnementaux, parmi lesquels des dioxines, des phtalates ou certains composés polybromés. L'exposition per-gravidique de souris à du Distilbène est responsable quant à elle d'un plus petit poids à la naissance, suivi d'un rebond pondéral à la puberté puis d'une obésité à l'âge adulte, comme cela a été décrit dans l'espèce humaine chez les prématurés ou les enfants avec un retard de croissance intra-utérin ayant un rebond précoce d'adiposité (ou *catch up*) [17].

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques sont plus rares et moins illustratives en dehors des expositions aiguës accidentelles à des fortes doses. Ce fut principalement le cas de la dioxine après l'accident de Seveso (avec une surincidence de diabète de type 2 notamment chez les femmes exposées) [9], parmi les



Les perturbateurs endocriniens

vétérans de la guerre du Vietnam exposés à l'Agent orange (avec un risque relatif de développer un diabète de type 2 de 15 [95 %, IC 1,2-2,0]) [55] ou lors de l'accident de Yu-Cheng (huile culinaire contaminée par des PCB, dioxines et furanes; *odd ratio* de diabète de type 2 [OR = 2,1; 95 %, IC 1,1-4,5]) [17].

Plusieurs observations ont rapporté des résultats similaires de surincidence d'obésité ou de diabète en cas d'ingestion régulière par l'alimentation de polluants organiques persistants (pesticides organochlorés, DDT) en Scandinavie ou dans la région des Grands Lacs aux États-Unis. Néanmoins, l'exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux est évaluée le plus souvent dans ces études sur un seul prélèvement (urinaire ou sanguin), reflétant l'exposition à un moment donné, et non l'exposition chronique réelle de la population; ou bien par un questionnaire rétrospectif dont la fiabilité est directement tributaire de la capacité de mémorisation du patient, donc le plus souvent non exhaustif. Par ailleurs, il n'est pas impossible que le régime alimentaire constitue également un facteur de confusion majeur dans ces études, l'ensemble de la population étant finalement quotidiennement exposée par son alimentation et/ou les eaux de boissons à des quantités variables de perturbateurs endocriniens environnementaux [53].

Les arguments épidémiologiques les plus formels entre exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux et survenue d'une obésité et/ou d'un diabète de type 2 proviennent certainement du programme américain NHANES (US National Health and Nutrition Examination Survey), commencé en 1960, et dont l'objectif initial était de déterminer l'état de santé et le statut nutritionnel de la population américaine à partir d'un échantillon représentatif d'enfants et d'adultes. L'extraction des données a montré que l'existence d'un diabète était fortement corrélée à une exposition aux PCB, aux dioxines, au DDE, aux phtalates et au bisphénol A après ajustement pour les facteurs de risque classiques de diabète. Plus récemment, il a été également montré une corrélation positive très forte entre la concentration urinaire de bisphénol A et l'existence d'un diabète de type 2 (OR = 3,17, et 1,56 après ajustement; $p = 0,03$ et $0,01$ respectivement).

Néanmoins, il ne faut pas oublier qu'association ne signifie pas causalité certaine, et que la majorité des études épidémiologiques se sont concentrées sur l'effet d'un seul composé chimique dosé à un instant donné et non sur l'effet du mélange auquel nous sommes quotidiennement et chroniquement exposés [35, 49]. Par ailleurs, l'association entre exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux et survenue d'un diabète pourrait être aussi une association fortuite (voire une causalité inverse) due à l'excès de tissu adipeux, où sont stockés la plupart des perturbateurs endocriniens environnementaux, ou due à la consommation de produits contenant davantage de perturbateurs endocriniens environnementaux chez des patients ayant une alimentation mal équilibrée. De manière intéressante,

les corrélations entre exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux et survenue d'un diabète de type 2 sont d'autant plus fortes chez les personnes en surpoids ou obèses, suggérant que les perturbateurs endocriniens environnementaux pourraient jouer un effet synergique avec l'augmentation pondérale sur le déterminisme du diabète [1]. Cette notion est d'autant plus intéressante que tous les individus en surpoids ou obèses ne développent pas de manière systématique une insulino-résistance et donc un diabète de type 2...

D'autres systèmes hormonaux ?

Il est très probable que les perturbateurs endocriniens environnementaux puissent toucher l'ensemble des systèmes endocriniens de l'organisme. Des études récentes, menées *in vivo* chez les rongeurs (rats) ou *in vitro* sur des lignées cellulaires humaines, ont rapporté un rôle néfaste des perturbateurs endocriniens environnementaux au niveau des glandes surrénales [73]. En revanche, l'impact clinique reste incertain à ce jour, car aucun effet spécifique n'a pu être mis en évidence chez l'animal ou dans l'espèce humaine, mais doit être pris en compte : il ne faut pas oublier que le principal anticortisolique utilisé en thérapeutique, le mitotane ou 1,1-(dichlorodiphényl)-2,2-dichloroéthane (o, p'-DDD), est en fait un dérivé du DDT.

Pour conclure

Bien que la participation des perturbateurs endocriniens environnementaux dans la physiopathologie de nombreuses affections chroniques ne soit pas formellement démontrée, il existe des présomptions sérieuses sur le rôle d'un certain nombre d'entre eux, qui pourraient, dans des périodes critiques d'exposition, même à faibles doses, favoriser notamment le développement d'anomalies du tractus génital masculin et féminin, de cancers hormono-dépendants (prostate, colon, testicule) ou de pathologies métaboliques (obésité, diabète de type 2).

Aucun système endocrinien ne peut, a priori, échapper à un effet néfaste ou adverse des perturbateurs endocriniens environnementaux, même si l'évaluation du rôle de cette exposition sur la santé humaine s'avère très difficile à démontrer d'un point de vue méthodologique, en raison de données toxicologiques, mécanistiques et épidémiologiques incomplètes ou manquantes. L'impact des perturbateurs endocriniens environnementaux sur l'homéostasie thyroïdienne en est d'ailleurs un exemple puisque les perturbations hormonales induites ne sont que rarement responsables d'une symptomatologie immédiate, mais sont potentiellement responsables d'anomalies du développement neurocognitif chez le fœtus et le jeune enfant à naître. Des études épidémiologiques longitudinales prospectives, menées avec rigueur, sont donc nécessaires pour confirmer ou infirmer une telle responsabilité. Un autre challenge sera la caractérisation de biomarqueurs capables d'évaluer la durée et l'intensité de l'exposition de chaque individu, afin de prédire son risque pathologique ultérieur. ♀♀