



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. ♀♀