

Méthodes et enjeux de la recherche

Les perturbateurs endocriniens se retrouvent dans de nombreux objets et produits de la vie courante. Ils sont également présents dans l'environnement du fait de la contamination du sol, des eaux, de l'air...

Mécanismes d'action et toxicologie des perturbateurs endocriniens

Les populations humaines, quel que soit le contexte socioéconomique, sont exposées à de nombreuses molécules polluantes et/ou contaminantes tout au long de leur vie. Cette exposition à des mélanges potentiellement variables tout au long de la vie d'un individu a été résumée sous le concept d'exposome (qui inclut à la fois les environnements chimiques, physiques, socioéconomiques, microbiens...) [76]. Ces contaminants ont une nature chimique variée : ils sont donc détectés et transformés par les organismes souvent de manière très différente. Ainsi certains sont faiblement détectés par l'organisme humain pour leur élimination et en conséquence potentiellement bio-accumulables ; on parle de polluants organiques persistants, comme les dioxines. Heureusement, la plupart des contaminants sont détectés et métabolisés par les organismes cibles et la majeure partie de ceux-ci ont donc des demi-vies relativement courtes. Toutefois, du fait de niveaux d'exposition constants (bisphénols, phtalates), notre contamination, bien que souvent observée à faibles doses, est permanente et soulève de nombreuses questions en termes de santé publique. La perturbation endocrinienne constitue une de ces problématiques majeures. Les perturbateurs endocriniens présents dans de nombreux produits de consommation courante (bouteilles en plastique, canettes alimentaires, détergents,

jouets, cosmétiques) ont un coût non négligeable pour nos sociétés, estimé dans une étude publiée dans *The Lancet* à 340 milliards de dollars par an à l'économie américaine et à plus de 150 milliards d'euros par an à l'Union européenne [6].

Les produits chimiques et la perturbation endocrinienne

Une hormone est une molécule produite par une glande (dite endocrine) (figure 1). La particularité du mode d'action de cette molécule est qu'elle agit sur un autre organe distant de la glande endocrine. Une hormone est donc produite, sécrétée (la plupart du temps dans le sang), transportée (par exemple par les protéines du plasma), jusqu'à un organe cible. Au niveau de ce tissu, il existe des récepteurs qui se lient à l'hormone et s'en trouvent activés, déclenchant une signalisation aboutissant à un effet physiologique.

À titre d'exemple, l'insuline est produite et sécrétée par le pancréas ; elle est transportée *via* le sang jusqu'aux muscles, par exemple, au niveau desquels elle lie son récepteur déclenchant notamment l'entrée du glucose (sucre) sanguin dans ces organes au cours des périodes qui suivent un repas (figure 2).

Au cours des dernières décennies, des études épidémiologiques et expérimentales ont montré que

François Brial
Inserm UMR-S1124,
T3S (Toxicologie
environnementale,
cibles
thérapeutiques,
signalisation
cellulaire
et biomarqueurs),
université de Paris

Robert Barouki
Inserm UMR-S1124,
T3S, Assistance
publique-hôpitaux
de Paris, hôpital
Necker, service
de Biochimie
métabolomique
et protéomique,
université de Paris

Xavier Coumoul
Inserm UMR-S1124,
T3S, université
de Paris



figure 1

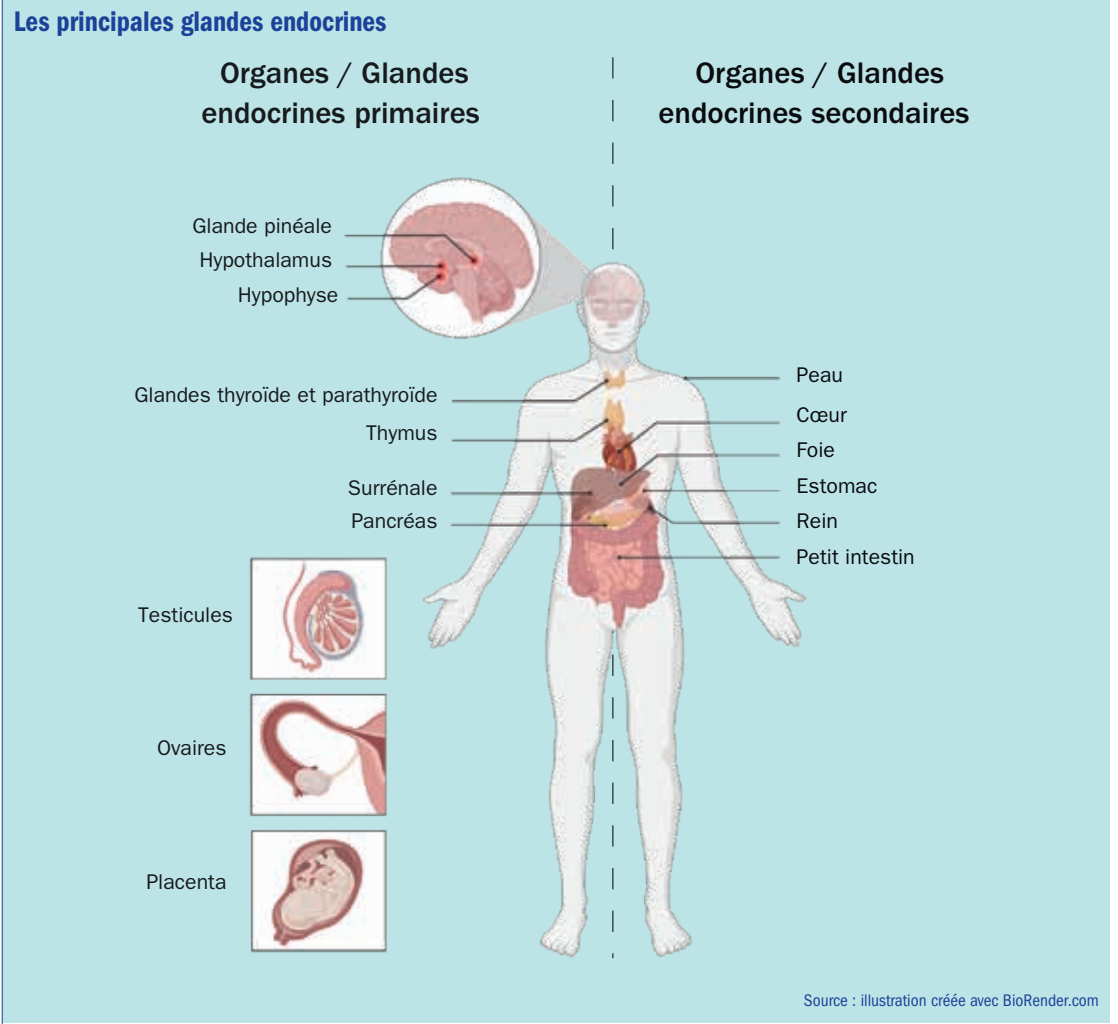
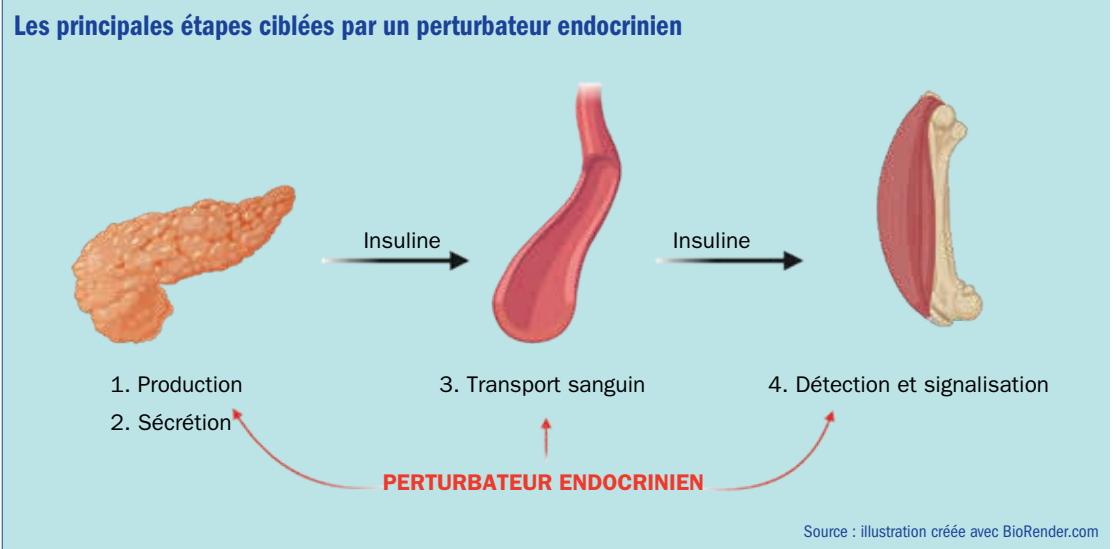


figure 2



certaines substances exogènes pouvaient interférer avec le système endocrinien et provoquer des effets toxiques. L'OMS a proposé une définition en 2002 : « *Un perturbateur endocrinien est une substance chimique d'origine naturelle ou synthétique, étrangère à l'organisme et susceptible d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien, c'est-à-dire des cellules et organes impliqués dans la production des hormones et leur action sur les cellules dites "cibles" via des récepteurs* » [27]. Le tableau 1 présente les principaux perturbateurs endocriniens connus et démontrés.

Modes d'action principaux des perturbateurs endocriniens

De multiples cibles

Si on se réfère au schéma général d'action des hormones, les perturbateurs endocriniens peuvent soit modifier la quantité d'hormones, leur transport, soit interférer avec leurs modes d'action, par exemple en se liant à leurs récepteurs (figure 2). Leur existence a été suspectée il y a plus de vingt-cinq ans. Cela a alors permis de rapprocher la toxicologie et la physiologie endocrinienne. Les systèmes hormonaux les plus ciblés par ces substances sont ceux des stéroïdes sexuels (œstrogènes et androgènes, fabriqués par les gonades) et des hormones thyroïdiennes (produites par la thyroïde). Il est probable que d'autres systèmes hormonaux sont aussi concernés. Les perturbateurs endocriniens peuvent donc agir à de multiples niveaux d'un système endocrinien (ex. : sur la glande ou l'organe cible) et leur action peut être inhibitrice ou activatrice (par mimétisme).

Les premières études ayant mis en évidence l'effet des perturbateurs endocriniens ont été faites sur des animaux sauvages, avec des atteintes du développement des organes sexuels et de la reproduction chez les organismes marins dans des lacs ou rivières pollués. Il est plus compliqué de mettre en évidence des effets directs chez l'homme pour des raisons éthiques évidentes, mais des études d'association entre des expositions aux perturbateurs endocriniens et des événements de

santé montrent que ces molécules augmentent le risque d'obésité, de maladies cardio-métaboliques, d'altérations neurologiques et neurodégénératives, de certains cancers (dépendants des hormones), d'allergies et de maladies auto-immunes, en plus d'effets plus évidents en termes de réduction de fertilité et de maladies du développement. Bien entendu ces maladies ont des facteurs favorisants nombreux bien au-delà des contaminants chimiques et il est difficile à l'heure actuelle de déterminer la part des perturbateurs endocriniens dans leur prévalence.

La prise en compte de nombreux paramètres pour évaluer leur action

Il n'est pas simple de répondre à une question d'apparence simple : les phtalates des bouteilles en plastique peuvent-ils altérer ma santé ? De même, les informations médiatiques sur d'éventuels incidents impliquant des perturbateurs endocriniens oublient souvent de mentionner la complexité de l'exposition aux perturbateurs endocriniens qui conditionne les événements de santé. Les paramètres importants à considérer sont les suivants.

- La dose d'exposition : le concept de « dose qui fait le poison » est toujours d'actualité pour de nombreuses substances auxquelles nous sommes exposés, dont les médicaments. Mais dans le cadre de perturbateurs endocriniens, il a été observé qu'à de faibles doses, c'est-à-dire une contamination environnementale habituelle, des effets significatifs dans certains modèles expérimentaux, notamment lors de périodes de vulnérabilité développementale, sont observés jusqu'à remettre en cause certaines valeurs de limites d'exposition réglementaires (qui ont été plusieurs fois remises en cause par exemple pour le bisphénol A). De plus, il existe des cas où les effets sont plus puissants à des doses faibles qu'ils ne le sont à des doses plus élevées, possiblement par défaut de détection et donc d'activation de la machinerie d'élimination de ces perturbateurs endocriniens. Cette relation entre faible dose et effet du perturbateur (non observé à des doses plus élevées) ne rentre pas dans le concept de « dose qui fait le poison » et est par conséquent appelée « relation

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

tableau 1

Les principales classes de perturbateurs endocriniens

Classes de perturbateurs endocriniens	Exemples
Plastifiants (composition des polymères ou adjonctions)	Bisphénols, phtalates
Conservateurs/biocides	Parabènes, triclosan
Pesticides	Atrazine, vinclozoline, chlordecone, DDT/DDE, chlorpyrifos
Substances chimiques halogénées (produits volontairement ou involontairement manufacturés)	Dioxines, furanes, PCB, retardateurs de flammes bromés, composés perfluorés
Métaux et ions inorganiques	Cadmium, arsenic, mercure, plomb



Les perturbateurs endocriniens

dose effet non monotone ». Elle constitue un enjeu rémanent de la toxicologie réglementaire.

- La durée et période d'exposition : de nombreux perturbateurs endocriniens sont non persistants et pourtant du fait de notre exposition continue, sont considérés comme des semi-persistants. Ce paramètre constitue un défi pour les toxicologues, qui disposent rarement de modèles pertinents pour étudier les effets des perturbateurs endocriniens sur le long terme. Plusieurs mécanismes sont toutefois considérés comme pertinents pour expliquer les effets d'une exposition à des perturbateurs endocriniens sur la durée : une modification du métabolisme d'élimination de ces perturbateurs endocriniens, une bioaccumulation dans les tissus gras puis un relargage, une modification de la vulnérabilité des individus (maladies rendant les systèmes de détoxification moins efficaces, moindre processus de réparation...). Dans ce contexte, il est important de noter que de jeunes individus (du fœtus au jeune enfant) sont aussi très sensibles du fait de l'immatrité de leurs défenses vis-à-vis des perturbateurs endocriniens. La période d'exposition est donc aussi un élément clé dans la vie d'un individu, tout comme le statut socioéconomique, vecteur potentiel d'inégalités pouvant accentuer l'effet des perturbateurs endocriniens (ex. : mauvaise alimentation).

- Les effets cocktails : ceux-ci constituent une réalité environnementale (fumée de cigarette, épandage de plus de trente pesticides lors de la culture des pommes...). Certains des perturbateurs endocriniens contenus dans les mélanges auront les mêmes cibles et leurs effets pourront se cumuler. Dans d'autres situations, les différents perturbateurs endocriniens peuvent présenter différentes cibles et conduire à des effets de convergence

vers des événements de santé communs (si on imagine, par exemple, des molécules empêchant la sécrétion d'insuline et sa liaison à son récepteur). Ces derniers effets échappent totalement à la réglementation car ils ne résultent pas d'une approche intégrative de l'action des mélanges. Cela est lié à la nature extrêmement variée des mélanges auxquels les populations sont exposées, avec une infinité de possibilités qui rend le travail de toxicologie prédictive pertinent mais complexe.

Conclusion

Couplé au concept de l'exposome (*i. e.* intégration de l'ensemble des expositions sur la vie entière) de Chris Wild [76], le concept de perturbation endocrinienne a conduit à une approche plus systémique de la toxicité, combinant l'épidémiologie, l'expologie (mesure des perturbateurs endocriniens dans l'environnement et les organismes), la toxicologie mécanistique et prédictive (avec l'utilisation de modèles mathématiques et statistiques). Si les perturbateurs endocriniens ont modifié l'approche de recherche des toxicologues, ils ont conduit à l'émergence d'autres concepts potentiellement proches d'un point de vue mécanistique mais sur d'autres événements de santé (perturbations neurologiques, métaboliques), susceptibles de faire évoluer les réglementations dans le futur. Ainsi les mutations de l'ADN ne sont plus le mécanisme principal à envisager pour prédire l'apparition ou l'aggravation d'un cancer ; d'autres cibles doivent être considérées (perturbation métabolique). Ces nouvelles cibles peuvent servir de matrices pour le développement de nouveaux tests à visée réglementaire et contribuer à répondre à la demande citoyenne d'une meilleure protection de l'environnement et de la santé. 👤

Apports et limites de l'épidémiologie

Luc Multigner
Directeur
de recherche
à l'Inserm, Institut
de recherche
en santé,
environnement
et travail (Irset),
Inserm U1085,
Rennes

Pour comprendre ce que l'épidémiologie en tant que discipline peut apporter ou pas à la problématique des perturbateurs endocriniens (PE), il est important au préalable de clarifier le sens que cette expression recouvre.

Perturbateurs endocriniens : expression et concept

Lors de son apparition en 1991, l'expression « perturbateur endocrinien » faisait référence à un concept déjà présent au sein de la communauté scientifique et forgé au cours des décennies précédentes. Les premières descriptions de substances de synthèse mimant chez les femelles rongeurs la capacité qu'ont les œstrogènes endogènes à déclencher l'œstrus (période de fécondité) datent des années 1930. À l'époque, il s'agissait de trouver, à des fins thérapeutiques, des alternatives aux œstrogènes naturels dont l'obtention exigeait le

sacrifice de nombreux animaux. C'est ainsi que furent synthétisées des substances à fort pouvoir œstrogénique, telles que l'éthinylestradiol et le Distillbène, mais aussi à plus faible potentiel œstrogénique, comme les dérivés hydroxylés du diphenyle et dont les bisphénols sont les plus emblématiques.

Dès les années 1950 et jusqu'au début des années 1990, de nombreuses substances naturelles (phyto-œstrogènes, mycotoxines...) ou de synthèse à usages variés (traitement des plantes, lutte antivectorielle, industrie...) ont été identifiées comme possédant des propriétés hormonales, *in vitro* ou *in vivo*, et regroupées sous le qualificatif de xéno-hormones. Parallèlement, des études observationnelles montraient que l'exposition des organismes (homme, faune sauvage et domestique) à ces substances pouvait entraîner des conséquences sur leur santé, notamment en portant atteinte à la fonction