



## 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

**P**our 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

de reproduction. Finalement, d'autres travaux de nature expérimentale apportaient des éléments de plausibilité biologique permettant d'établir un lien mécanistique entre les propriétés hormonales de ces substances et leurs effets sanitaires sur des organismes. C'est dans ce contexte de connaissances que l'expression perturbateurs endocriniens est apparue, lors d'une réunion organisée par la fondation privée W. Alton Jones, aux États-Unis. À cette occasion, sous la forme d'une déclaration commune dite de Wingspread, des chercheurs attiraient l'attention sur les substances qui, de par leurs propriétés hormonales, pouvaient perturber le système endocrinien de nombreuses espèces animales y compris l'espèce humaine [8]. Cette déclaration, largement diffusée, a été à l'origine de la sensibilisation de la communauté scientifique et de l'attention des autorités sanitaires pour ces substances. Progressivement, l'expression perturbateur endocrinien s'est répandue dans le langage commun comme synonyme d'une catégorie de substances chimiques.

Initialement, l'expression perturbateur endocrinien s'adressait aux substances qui, tout en interagissant avec les hormones stéroïdiennes sexuelles (estrogènes et androgènes), étaient susceptibles d'affecter l'une des principales fonctions qu'elles régulent, la reproduction. Progressivement, la problématique des perturbateurs endocriniens s'est élargie aux substances pouvant interagir avec l'ensemble des autres hormones quel que soit le système endocrinien dont elles dépendent. En tenant compte que la signalisation hormonale interagit dans un *continuum* avec les autres voies de signalisation d'un organisme (juxtacrine, paracrine, intracrine, exocrine, neurocrine...), le spectre des effets sanitaires potentiels s'est étendu à pratiquement toutes les atteintes des fonctions et des organes. En effet, rares sont les processus physiologiques et physiopathologiques qui ne sont pas soumis directement ou indirectement à l'une de ces signalisations.

La déclaration de Wingspread soulignait également la nécessité de prendre en compte les propriétés hormonales des substances dans le cadre normatif des procédures visant à évaluer les risques sanitaires des substances chimiques. Pour ce faire, il était devenu nécessaire d'aboutir à une définition opérationnelle des perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire à l'énonciation de ses attributs. De nombreuses institutions proposeront alors des définitions.

L'une des premières fut proposée par l'agence de protection de l'environnement des États-Unis en 1995 : « *agent exogène qui interfère avec la synthèse, la sécrétion, le transport, la liaison, l'action ou l'élimination d'hormones naturelles dans le corps responsable du maintien de l'homéostasie, de la reproduction, du développement et ou du comportement* ». Mais c'est celle de l'Organisation mondiale de la santé en 2002 qui a retenu le plus l'attention : un perturbateur endocrinien est « *une substance exogène ou un mélange qui altère la/les fonction(s) du système endocrinien et, par voie de*

*conséquence, cause un effet délétère sur la santé d'un individu, sa descendance ou des sous-populations* ». Une telle définition se caractérise par un contour flou et un vaste périmètre car ni la nature des altérations du système endocrinien ni les effets délétères ne sont précisés. Néanmoins, il en ressort une idée essentielle : l'effet sanitaire doit découler d'une altération du système endocrinien en première intention. Cela implique que, pour qu'une substance soit formellement qualifiée de perturbateur endocrinien, il faut :

- i. qu'elle possède une capacité d'interaction avec au moins l'une des composantes du système endocrinien, ce qui équivaut à un mode d'action ;
- ii. que l'exposition à cette substance entraîne un effet sur la santé d'un organisme ;
- iii. que le ou les modes d'actions attribués à la substance soient effectivement impliqués dans le processus mécanistique – ou mécanisme biologique – conduisant à l'effet sanitaire.

Notons que la notion d'effet sur la santé correspond à un événement délétère selon la définition de l'OMS, mais il n'est pas exclu que l'effet sanitaire puisse être considéré comme bénéfique. C'est le cas de l'éthinyles-tradiol pour ce qui est de son emploi comme contraceptif, ou bien des phyto-œstrogènes dans l'alimentation et dont leur rôle délétère ou bénéfique est toujours objet de controverses.

À l'expression perturbateur endocrinien se sont ajoutées celles de perturbation endocrine ou perturbation endocrinienne. Pour certains auteurs, cela correspond à un mode d'action et/ou aux effets biologiques immédiats résultant du mode d'action hormonal sans que cela préjuge des conséquences sanitaires. Pour d'autres, ces expressions sont assimilées aux événements de santé. C'est le cas notamment pour les atteintes à la reproduction, comme une infertilité, lorsqu'elles sont rapportées comme étant des effets de perturbation endocrinienne. Pour autant, de nombreuses atteintes de la sphère reproductive peuvent être expliquées par l'exposition à des agents qui ne font pas intervenir un mode d'action hormonal [58]. Quoi qu'il en soit, une perturbation endocrine ou endocrinienne ne correspond à aucune affection ou maladie reconnue.

Le fait que très peu de substances remplissent les trois critères formels d'un perturbateur endocrinien est à l'origine du qualificatif « potentiel » pour celles qui ne remplissent que l'une ou deux de ces conditions. Cependant, cette appréciation étant laissée à une très libre interprétation, il en résulte de multiples listes constituées de centaines, voire de milliers, de substances qualifiées de perturbateurs endocriniens et qui se recoupent très peu. Récemment, dans le cadre de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, l'Anses a commencé un travail visant à aboutir à une classification harmonisée des perturbateurs endocriniens à visée réglementaire en les catégorisant en « avérés », « présumés », « suspectés », « non catégorisé » ou « non perturbateurs endocriniens » [5]. Cette procédure fera

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



# Effets du programme PREVED de prévention de l'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse

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

**Marion Albouy-Llaty**  
**Virginie Migeot**  
Médecins  
enseignantes-chercheuses  
en santé publique  
(épidémiologie et prévention),  
université  
de Poitiers, centre  
d'investigation  
clinique (CIC)  
1402.

La vulnérabilité de l'exposition aux perturbateurs endocriniens lors de la grossesse rend essentielle la prévention de cette exposition chez les femmes enceintes. Les objectifs du projet PREVED (Prevention, Pregnancy, Endocrine Disruptor) étaient d'évaluer l'efficacité d'un programme de prévention prénatal afin de faire évoluer connaissances, attitudes et comportements et de diminuer l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Pour cette recherche, quatre phases appelant plusieurs disciplines scientifiques ont été nécessaires [66].

En 2014, une phase partenariale a été mise en place avec un dispositif local (Poitou-Charentes) de recherche interventionnelle en promotion de la santé (DisProSe) comprenant des acteurs de terrain tels que la Mutualité française, l'instance régionale d'éducation et promotion de la santé, une association d'éducation à l'environnement, le service de protection maternelle et infantile ; des décideurs tels que l'agence régionale de santé, la direction régionale de l'aménagement et de l'environnement, la ville de Poitiers ; et des chercheurs en épidémiologie, en toxicocinétique, en sociologie, en biostatistiques et en sciences économiques.

En 2015, une phase de revue de la littérature et d'études qualitatives auprès de la population cible [65, 67] et des professionnels de la périna-

talité et de l'éducation en santé [2] a été opérée afin d'appréhender les connaissances, attitudes et comportements des femmes enceintes en matière d'exposition aux perturbateurs endocriniens. Ces deux phases ont permis le développement de l'intervention, selon le modèle psychosocial *health belief model*. L'intervention était composée d'un programme de trois ateliers collectifs de santé environnementale, de deux heures chacun, animés par des professionnels formés sur la qualité de l'air intérieur, les aliments et leurs emballages et les produits de soins corporels. Les principales fonctions clés de l'intervention étaient un partage d'expériences entre participants et un processus éducatif par étapes.

En 2016, une phase de planification de l'évaluation de l'intervention a été réalisée avec les développements et validations de techniques analytiques performantes pour le dosage de perturbateurs endocriniens [40] et d'un questionnaire psychosocial PREVED composé de trente-trois questions [66]. Dans ce questionnaire, la perception des risques liés aux perturbateurs endocriniens a été explorée *via* la gravité et la vulnérabilité perçues. Un essai contrôlé randomisé en trois bras (brochure seule, programme dans un lieu non contextualisé, programme dans un lieu contextualisé au sein d'un logement pédagogique) a été protocolisé

et des observations du contexte de mise en œuvre du programme ont été menées [33].

Une fois le programme implémenté, la dernière phase a consisté en son évaluation. Entre 2017 et 2020, 258 femmes ont été recrutées au début de leur grossesse, puis suivies jusqu'à un an après l'accouchement. Nous analysons actuellement les critères de jugement que sont le pourcentage de participantes déclarant consommer des produits alimentaires manufacturés ou industriels, les scores moyens psychosociaux (de perception des risques, de croyance en l'action), les concentrations urinaires en perturbateurs endocriniens étudiés (bisphénol A et ses dérivés, parabènes), les concentrations de ces perturbateurs endocriniens observées dans le colostrum, et le pourcentage de femmes qui déclarent préférer utiliser des produits de soins personnels sans parabènes.

En 2022, huit ans après son démarrage grâce à la Fondation de France, les résultats de cette recherche interventionnelle seront disponibles et permettront de connaître l'impact d'un programme d'éducation pour la santé environnementale et, surtout, de déterminer ses fonctions clés afin de le transférer dans d'autres contextes, dans le cadre des politiques régionales de promotion de la santé environnementale périnatale.

appel à l'élicitation, une méthode basée sur l'addition du jugement individuel sur chacun des trois critères au sein d'un collectif d'experts aboutissant à la distribution d'un score décrivant l'opinion du groupe, et son incertitude.

### Contribution de l'épidémiologie

Comment l'épidémiologie peut répondre à la problématique des perturbateurs endocriniens qui concerne une myriade de substances dont tant leurs effets sanitaires que leurs modes d'actions peuvent être extraordinairement divers et pour lesquels il n'y a pas de consensus ?

L'épidémiologie est une discipline qui s'attache à décrire les états de santé dans le temps et l'espace

(épidémiologie descriptive), à identifier les facteurs qui conditionnent leurs survenues et leurs variabilités temporo-spatiales (épidémiologie étiologique) et à montrer que la réduction de l'un de ces facteurs permet de réduire la prévalence ou l'incidence des états de santé liés à ce facteur (épidémiologie interventionnelle). De par ses objectifs, l'épidémiologie n'est pas destinée, et de toute manière n'en a pas les outils, à identifier les processus biologiques sous-tendus.

Peu de temps après l'apparition de l'expression perturbateur endocrinien, en 1991, l'épidémiologie est intervenue pour décrire des variations temporelles de prévalence ou d'incidence d'indicateurs de santé

susceptibles d'être influencés par ces substances. Cela a été initialement le cas concernant les variations séculaires des caractéristiques du sperme, suggérant à son tour un déclin de la fertilité masculine. Il était déjà bien établi que les œstrogènes endogènes jouent un rôle clé dans la différenciation des gonades au cours de la vie embryonnaire et fœtale, et de ce fait conditionnent le nombre de cellules germinales à l'âge adulte. Par ailleurs, l'idée prévalait comme quoi nous vivions dans un environnement considéré comme une mer virtuelle d'œstrogènes synthétiques ou naturels, conséquence de l'activité humaine et des modes alimentaires [71]. Au-delà des controverses toujours présentes sur la réalité d'un déclin séculaire de la qualité séminale, force est de constater qu'il n'est toujours pas possible d'attribuer formellement aux perturbateurs endocriniens un rôle dans cette évolution. Non pas que cela ne soit pas biologiquement plausible, mais surtout parce qu'on ne sait toujours pas à quels perturbateurs endocriniens on pourrait l'attribuer. Depuis, l'augmentation de la prévalence ou de l'incidence de nombreuses maladies chroniques a été régulièrement attribuée, au moins en partie, aux perturbateurs endocriniens. Non seulement il faut veiller à ne pas confondre corrélation et association, mais aussi garder à l'esprit que dans l'état actuel des connaissances de telles études descriptives ne peuvent être que génératrices d'hypothèses.

C'est à l'épidémiologie étiologique de tester de telles hypothèses, moyennant des études d'association en s'adressant à l'une des trois prémisses permettant à une substance donnée d'être qualifiée de perturbateur endocrinien : est-ce que l'exposition à une substance donnée est associée à un événement de santé ou à un effet sanitaire (ii) ? Quand bien même la réponse à cette interrogation serait affirmative, le qualificatif de perturbateur endocrinien ne devrait être attribué à la substance que si les deux autres prémisses (i) et (iii) s'avèrent être également exactes. Pour ce qui est de l'épidémiologie interventionnelle, elle a toute sa place à condition que le lien entre l'agent exposant et l'événement de santé soit bien établi. Ce qui compte, c'est de se prémunir de la survenue d'un effet indésirable et ce quel que soit le ou les mécanismes biologiques pouvant l'expliquer.

Faire une synthèse des conclusions des études épidémiologiques, notamment à visée étiologique, sur les perturbateurs endocriniens nécessiterait un dévelop-

pement peu compatible avec la longueur du présent texte. Des certitudes, c'est-à-dire répondant aux trois critères énoncés ci-dessus, nous n'en avons que pour un nombre réduit de substances chimiques. Il s'agit pour la plupart de substances interdites de nos jours et dont les effets chez l'homme ont été constatés à des niveaux élevés d'exposition (Distilbène, DDT...). Pour d'autres substances chimiques, les études épidémiologiques aboutissent à des conclusions divergentes ou leurs mécanismes d'action hormonal ne sont pas totalement bien établis. De telles incertitudes, plus ou moins importantes selon les substances chimiques, justifient amplement la poursuite des recherches sur ce qu'il est convenu d'appeler perturbateurs endocriniens potentiels.

Ceux-ci sont extrêmement nombreux, on y est souvent exposé de manière simultanée à de faibles niveaux d'exposition, et les périodes de la vie où ils exercent préférentiellement leurs effets sur la santé sont variables. Tout cela rend particulièrement complexe l'évaluation des expositions et de ce fait incertaines les associations qui en découlent au regard des événements de santé étudiés. Des initiatives ont été entreprises pour regrouper des perturbateurs endocriniens et ainsi les étudier d'une manière agrégée. Idéalement, cela devrait se faire en tenant compte de leurs modes d'actions, mais c'est rarement le cas. Plus fréquents sont les regroupements par famille chimique (par exemple les phénols) ou par catégorie d'usages (par exemple les pesticides). Cependant, il en résulte des groupes très hétérogènes car les substances qui les composent n'ont pas toutes des propriétés hormonales identifiées et, parmi ces dernières, les modes d'actions sont également hétéroclites.

La science qui s'est construite autour des perturbateurs endocriniens navigue entre démarches scientifiques rigoureuses et interprétations hâtives voire simplistes. Il en résulte une image qui fait penser à la citation du célèbre photographe Ansel Adams : « *Il n'y a rien de pire qu'une image nette d'un concept flou.* » La problématique des perturbateurs endocriniens est complexe par nature et, au-delà de la légitime controverse scientifique, elle gagnerait en clarté si les choses étaient nommées de manière moins équivoque. L'approche épidémiologique aurait alors toute sa place pour éclairer la problématique fort complexe des perturbateurs endocriniens en y apportant les éléments de réponses qui lui reviennent. 