

Perturbateurs endocriniens

Christophe Bezanson (Médecin généraliste)

51, rue de l'Aqueduc, 75010 Paris, France

Définitions et contexte

Les perturbateurs endocriniens sont des composés chimiques naturels ou de synthèse, capables d'interférer avec les systèmes hormonaux de notre organisme et pouvant entraîner des effets nuisibles immédiats ou à long terme. Ce terme a été créé en 1991 par Theo Colborn (1927-2014) zoologiste et épidémiologiste américaine, théoricienne des perturbateurs endocriniens [1], pour désigner toute molécule ou agent chimique ayant des activités hormone mimétiques et décrit comme cause d'anomalies physiologiques et de reproduction. Les perturbateurs endocriniens sont actuellement source de très nombreuses études scientifiques et d'autant d'inquiétudes quant à leur place et leur responsabilité dans de nombreuses pathologies reproductives, somatiques ou psychiques. Depuis le début du XX^e siècle et la découverte de nouvelles technologies, plus de 100 000 nouvelles molécules chimiques [2] ont été créées avec une forte accélération de cette production multipliée par 400 entre 1930 et nos jours. Un millier de substances chimiques fabriquées pourraient actuellement interférer avec notre système endocrinien. Ces substances sont présentes en grand nombre dans notre quotidien (pesticides, jeux et accessoires pour enfants, emballages alimentaires, cosmétiques, appareils électroniques et matériaux de construction...) et nous sommes donc largement exposés à leur pénétration dans notre organisme.

Mode d'action des perturbateurs endocriniens

Leur activité se manifeste différemment selon le temps, l'organisme atteint, son association à d'autres substances, avec des répercussions immédiates et pouvant persister sur plusieurs générations [3]. Les voies d'entrée dans le corps humain sont l'inhalation (gaz, vapeurs, poussières, aérosols) l'ingestion (aliments, poussières, liquides) et l'absorption par la peau (cosmétiques, liquides,

poussières) ainsi que le cordon ombilical et le liquide amniotique. Les perturbateurs endocriniens peuvent agir à plusieurs niveaux : synthèse des hormones, transport, métabolisme ou liaison avec les récepteurs nucléaires, cibles naturelles des hormones. Les perturbateurs endocriniens n'ont pas d'effet toxique direct mais peuvent induire une modification de la régulation du système hormonal.

Les molécules ingérées vont agir différemment sur le système hormonal :

- Effet agoniste : Le perturbateur endocrinien peut mimer l'action d'une hormone naturelle et entraîner ainsi la réponse normale due à cette hormone
- Effet antagoniste : La substance peut empêcher une hormone de se fixer à son récepteur et bloque ainsi l'effet attendu de l'organe
- Effet de gêne ou blocage : Affecte la biodisponibilité des hormones en jouant sur leurs mécanismes de synthèse, de dégradation ou de circulation au niveau de la glande sécrétrice.

Lieux de fixation

Le système endocrinien comprend l'hypothalamus, glande située à la base du cerveau, juste au-dessus de l'hypophyse et permettant la synthèse et la sécrétion de neurohormones qui à leur tour stimulent ou inhibent la sécrétion des hormones hypophysaires, l'hypophyse puis les organes périphériques comme la thyroïde, le pancréas, les surrénales, le thymus, les ovaires et les testicules qui sont notamment stimulés ou inhibés par les hormones hypophysaires. Les perturbateurs endocriniens vont donc se fixer électivement selon leurs propriétés sur l'un ou l'autre de ces organes hormonaux. Les hormones agissent à très faible concentration (10^{-8}). C'est le nombre de récepteurs sur la cellule cible qui détermine l'intensité de la réponse. Les hormones sont caractérisées par une spécificité d'action et n'agissent que sur les cellules possédant le bon récepteur. L'action qu'elle déclenche dépend de la cellule réceptrice : une même hormone peut avoir des effets différents selon la cellule cible.

Les hormones selon leur nature pénètrent dans la cellule cible puis dans le noyau au contact (stéroïdes notamment) ou restent en dehors de la cellule (prolactine, hormone de croissance, insuline...) y transmettant leurs messages par l'intermédiaire de molécules intracellulaires. Elles agissent sur un récepteur intranucléaire (dans le noyau) généralement fixé sur la chromatine. C'est le complexe, libre, formé par l'association hormone/récepteur qui agit sur le génome et peut activer certains gènes. Toutes ces réactions aboutissent à la formation de protéines. Ce sont les hormones pénétrant dans les cellules qui vont stimuler ou perturber le génome !

Voies d'exposition

Les perturbateurs endocriniens sont des substances présentes dans de nombreux objets de notre quotidien : plastiques, pesticides, aliments, cosmétiques, meubles, électronique, vêtements. L'exposition aux perturbateurs endocriniens est de plusieurs voies : digestive, respiratoire, cutanée. Notre activité psychique (stress, joie...) est aussi pourvoyeuse d'effets sur le système hormonal.

Périodes d'exposition

Les perturbateurs endocriniens sont toujours en très petite quantité mais leurs manifestations délétères sont liées à la période et à la durée d'exposition. Les différentes périodes d'exposition de l'organisme sont [1] la vie fœtale avec l'absence d'un système autonome de régulation hormonale et la détermination du sexe et des organes sexuels du fœtus sous la gouverne d'hormones d'origine maternelle mais pouvant être remplacées par des perturbateurs endocriniens. [2] La petite enfance, période de croissance hormono-dépendante sensible aux perturbateurs endocriniens sur les fonctions de reproduction, de métabolisme et cardiovasculaire. [3] La puberté, période fortement hormono-dépendante avec une action des perturbateurs endocriniens pouvant provoquer une puberté précoce ou retardée. Les perturbateurs endocriniens

peuvent avoir une traduction quasi immédiate : malformations des organes sexuels hypospadias par exemple, une manifestation à l'âge adulte (diabète) ou tardive, sur deux ou trois générations (Distilbène) [4].

Cas particulier du Distilbène

Le distilbène a été largement prescrit aux femmes enceintes dans de nombreux pays depuis 1950 avec interdiction 1977 en France dans cette indication dans le but de prévenir les fausses couches, la prématurité et les hémorragies gravidiques spontanées [5]. Il s'agit d'une molécule œstrogène de synthèse. Durant cette période, 200 000 femmes ont été traitées par le Distilbène et 160 000 enfants sont nés. La période la plus critique se situe entre la 6^e et la 17^e semaine. Les atteintes somatiques peuvent s'étendre de la 1^{re} à la 3^e génération post-exposition. En 1^{re} génération ; augmentation de la fréquence de cancers du vagin et du col. Les anomalies structurales, morphologiques et fonctionnelles au niveau du vagin, du col et du corps de l'utérus, des trompes réduisant la fécondité et le bon déroulement des grossesses voir de l'infertilité. En 2^e génération, les filles nées de mères exposées au distilbène in utero présentent une augmentation de la prématurité mais pas de malformations utérines. Chez les garçons nés de mères ayant été traitées par le distilbène, on constate une augmentation des malformations urogénitales jusqu'à la 3^e génération (hypospadias notamment). Le risque de cancer n'est pas mesurable actuellement car ces enfants, garçons et filles, sont encore jeunes et le cancer peut se manifester cliniquement de façon tardive.

Le distilbène est considéré comme un perturbateur endocrinien avec une action sur l'expression du matériel génétique. L'ADN des enfants exposés et de leurs descendants ne présente pas de mutation génétique mais le distilbène agirait au niveau de la retranscription de l'ADN vers l'ARN dans le noyau cellulaire et c'est ce changement acquis qui est transmis aux générations suivantes [6]. L'expression des gènes est celle de l'ADN contenu dans les chromosomes mais cette expression est soumise et régulée par différents mécanismes complémentaires et sensibles à des agents extérieurs lors du développement de l'embryon. Il s'agit donc de changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être

transmis lors des divisions cellulaires. Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, ces modifications sont réversibles.

Principaux perturbateurs endocriniens

L'OMS a recensé en 2012, 800 substances qualifiables de perturbateurs endocriniens réparties en 4 groupes selon la famille de produits ou les sources de contamination. Même interdites et retirées plus ou moins totalement du marché, ces molécules persistent et restent actives dans l'environnement et dans notre organisme sur une très longue durée [6] :

- Produits chimiques industriels : Bisphénol A (composant plastique très présent interdit dans les biberons depuis 2010) Phtalates (plastique et PVC, interdit en France depuis 2011), Pyralènes (isolants thermiques, retardateurs de flamme, interdit depuis 1987) Dioxines, Parabènes (conservateurs médicamenteux ou cosmétiques, interdits en France depuis 2011) ;
- Pesticides et produits phytosanitaires : DDT, chlordécone ;
- Hormones stéroïdiennes (animales ou végétales) contraceptifs, anabolisants stéroïdiens ;
- Produits pharmaceutiques : antidépresseurs, antibiotiques, anticancéreux, anti-inflammatoires non stéroïdiens

Autre classification :

- Les perturbateurs endocriniens dans les matières plastiques :
 - le bisphénol A permettant des plastiques rigides et transparents (biberons) utilisé aussi dans les résines des récipients alimentaires (interdit en 2015),
 - les phtalates inclus dans des plastiques souples ;
- Les perturbateurs endocriniens dans d'autres objets :
 - les composés perfluorés (vêtements, ustensiles de cuisine),
 - les retardateurs de flamme réduisant le risque d'incendie (mousse des matelas, jouets) ;
- Les perturbateurs endocriniens dans les cosmétiques :
 - les parabènes, conservateurs grâce à leurs capacités antibactériennes et antifongiques,
 - les filtres solaires ;
- Les perturbateurs endocriniens dans l'alimentation :
 - les polychlorobiphényles (PCB) largement utilisés dans l'industrie

depuis 1930 et interdits en 1987. Leur dissémination a été importante et ils se sont accumulés dans les animaux et dans les plantes notamment ceux situés en bout de chaîne alimentaire (gros poissons),

- les pesticides largement utilisés en agriculture ;
- Les produits d'hygiène : savons bains de bouche, protecteurs cutanés et muqueux ;
- Les composés naturels : phyto-œstrogènes dont les isoflavones contenus dans le lait de soja et les graines de lin entre autres.

Se préserver

Les personnes les plus fragiles sont les femmes enceintes et les enfants. Les perturbateurs endocriniens sont d'autant plus agressifs qu'associés, ils développent alors un « effet cocktail » [7]. Nous utilisons et consommons au quotidien de nombreux produits pouvant être toxiques, pouvant produire des intoxications immédiates ou retardées, des altérations somatiques (le tabac !) ou psychiques, des cancers, des atteintes de tous nos organes. Les perturbateurs endocriniens représentent une source de pollution supplémentaire moins bien définie à ce jour que des substances étudiées depuis plus longtemps comme le tabac ou l'amiante par exemple.

Orthoptie et perturbateurs endocriniens

Il ne semble pas y avoir de risques de toxicité directe des perturbateurs endocriniens dans le quotidien des orthoptistes mais on peut néanmoins définir des situations à risque :

- La grossesse :
 - La profession d'orthoptiste est à 90 % féminine et la grossesse est une période à risques élevés d'exposition aux perturbateurs endocriniens.
 - Privilégier les aliments bio pour notamment limiter les pesticides et les conservateurs
 - Surveiller les contenants alimentaires, limiter les récipients en plastique et ne pas faire chauffer. Éviter les poêles à revêtement anti-adhésif ainsi que les conserves (vernis intérieur)
 - Aérer son logement, chasser la poussière, éviter les parfums d'intérieur
 - Limiter les produits d'entretien complexes et volatils et privilégier des produits naturels comme le vinaigre blanc, le savon noir et le bicarbonate de soude

- Éviter les travaux de bricolage pendant la grossesse.
- L'enfance et la puberté : Exposition aux perturbateurs endocriniens par biberons, couches, produits d'hygiène et de soins cutanés, jouets, matelas, vêtements, apports alimentaires, traitements médicamenteux.
- Le local et l'usage professionnel : Peintures du local professionnel, produits d'entretien volatiles, importance de l'aération Tous les objets dont les jouets pouvant être portés à la bouche par de jeunes enfants.

En conclusion

La chimie a apporté de très importants bénéfices à notre vie quotidienne notamment sur le plan du confort, la lutte contre les maladies, l'espérance de vie mais l'environnement a été largement mis en péril du fait que de nombreuses substances persistent dans la nature alors qu'elles ne sont plus actives sous leur forme ou dans leur destination initiale. Ce sont des reliquats polluants persistant à très longue période d'élimination totale et pouvant se concentrer dans les organismes au fil des ingestions tout au long de la chaîne alimentaire notamment les humains, un de ses

derniers chaînons. Les perturbateurs endocriniens actuellement sous le feu de l'actualité sont un des facteurs de la pollution remarquables par leur action retardée et pouvant être dramatique, de connaissance récente et actuellement incomplète. De nombreux autres produits chimiques de synthèse du quotidien ont une action délétère : allergènes, cancérigènes, métaboliquement actifs... Les années à venir devraient permettre de mieux les connaître et de favoriser leur utilisation de façon raisonnée et sécurisée. Une réelle prise de conscience est en cours s'inscrivant dans notre recherche de conservation de notre santé et de l'environnement. De menues précautions chez l'orthophoniste enceinte ou accueillant des enfants à son cabinet sont à prendre pour limiter les effets de ces perturbateurs endocriniens.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Multigner L, Kadhel P. Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité. Archives des

Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2008;7106-717.

- [2] AFSSET. Substances chimiques. http://www.sante-environnement.travail.fr/IMG/pdf/13_substances_chimiques_v3.pdf.
- [3] INRS. Dossier : Perturbateurs endocriniens. 2016. <http://www.inrs.fr/perturbateurs-endocriniens.html>.
- [4] Fenichel P, et al. Perturbateurs endocriniens - Reproduction et cancers hormono-dépendants. Presse Médicale 2016;45:63-72.
- [5] AFSSAPS. Complications liées à l'exposition in utero au diéthylstilbestrol (Distilbène®) Actualisation 2011 ; http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a2abb4db0658b1c97ade1be777f219ce.pdf.
- [6] Rosier F. L'épigénétique, l'hérédité au-delà de l'ADN, Le Monde Science et Techno, avril 2012. http://www.lemonde.fr/sciences/article/2012/04/13/l-epigenetique-une-heredite-sans-adn_1684720_1650684.html?xtmc=epigenetique&xtcr.
- [7] Nassouri AS, et al. Perturbateurs endocriniens : échos des congrès d'Endocrinologie 2012. Annales d'Endocrinologie 2012;73:S36-44.