

Santé environnementale Depuis le début du 21^e siècle, on parle de plus en plus des perturbateurs endocriniens et de leurs effets. Ils suscitent des inquiétudes bien légitimes, des scientifiques jusqu'aux pouvoirs publics. Même si des interrogations persistent à leur sujet, aujourd'hui on en sait davantage sur leurs modes d'action et sur leur impact, qui est surtout déterminant durant la périnatalité.

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Dr Joël Spiroux de Vendômois, médecine environnementale. Président du CRIIGEN (Comité de recherche et d'information indépendantes sur le génie génétique). Pôle Risques, Qualité et Environnement Durable – MRSH Université de Caen. Membre du CODERST de Normandie.

En cherchant bien, on retrouve des références à la santé environnementale dans les temps les plus anciens. Ainsi, Héraclite (450 ans av. J.-C.) le disait : « *l'état de santé de l'homme est le reflet de l'état de santé de la terre* ».

Après la célèbre définition de la santé donnée par l'OMS en 1948, cette organisation a défini en 1994 la santé environnementale (conférence d'Helsinki), précisant qu'elle « *comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement. Elle concerne également la politique et les pratiques de gestion de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures.* » Dernièrement, en France, la loi constitutionnelle de 2005 énonce dans son article premier : « *Chacun a le droit de vivre dans un environnement équilibré et favorable à sa santé.* » Dans un tel contexte, l'étude des perturbateurs endocriniens (PE) représente un enjeu majeur pour les pouvoirs publics, la recherche, et bien sûr le corps médical. Ces substances ont la particularité d'avoir des sources d'exposition (exposome) nombreuses, difficiles à maîtriser, tandis que les conséquences biologiques et médicales sont encore mal appréhendées et complexes à étudier.

Les dangers des PE nous concernent tous, tant ces produits se trouvent partout : dans tous nos lieux de vie, maison, travail, extérieur et dans tous les milieux, air, eau, sols. Ainsi, les produits de consommation courante, le traitement et le conditionnement industriel des aliments, de l'eau, des produits de nettoyage, des cosmétiques... sont des pourvoyeurs de PE. Aussi est-il fondamental que le corps médical dans son ensemble découvre et s'approprie la réalité scientifique de cette nouvelle problématique.

DÉFINITION

Selon l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA), un perturbateur endocrinien se définit comme « *un agent exogène qui interfère avec*

◆ UN PEU D'HISTOIRE

On peut retenir trois personnages clés et six dates dans l'histoire des PE et des travaux s'y rapportant :

- **Rachel Carson (USA)**, biologiste marine, mit en évidence en **1960** le lien entre des pesticides comme le DDT et des atteintes de la faune, de la flore, avec l'émergence de nombreuses pathologies humaines, dont des cancers, des malformations néonatales et des troubles du comportement chez les enfants exposés en période prénatale. Son best-seller : *Le printemps silencieux* (1962).
- **Theo Colborn (USA)**, zoologiste et épidémiologiste américaine, fut en **1991** la première à parler de PE. Elle est considérée comme la théoricienne des perturbateurs endocriniens. Son best-seller : *L'Homme en voie de disparition ?*
- **Niels Skakkebaek (Copenhague)** révèle en **1992** un triplement des cancers du testicule en 1940 et 1980, une augmentation des cryptorchidies, des hypospadias, ainsi qu'une diminution de près de 50 % des spermatozoïdes... Il nomma cela le « syndrome de dysgénésie testiculaire » (TDS).

- En **2009**, l'Endocrine Society (USA) attire l'attention sur la question des PE.
- En **2014**, en France, est adoptée la Stratégie nationale contre les perturbateurs endocriniens (SNPE) sur avis du Conseil national pour la transition écologique.

- Fin **2017**, la définition européenne des PE est entérinée par un accord européen définitif trop restrictif. Cette définition ne sera pas apte à nous protéger...

Depuis longtemps, la faune sauvage nous montre que tout le vivant peut être atteint par les PE :

- En **1952**, les pygargues à tête blanche (aigle pêcheur) deviennent stériles et sans libido du fait des pesticides organochlorés et en particulier du DDT.
- Fin des années 1950, les loutres sont décimées par la dieldrine, aussi un organochloré...
- En **1970**, sur les **Channel Islands**, les goélands ont 4-5 œufs par nid au lieu de 3, présentent un comportement sexuel anormal, les femelles nichent ensemble et l'on constate une baisse du nombre de mâles. Les pesticides organochlorés sont incriminés.

la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme ».

Ainsi, les PE peuvent interférer avec les sécrétions hormonales de toutes nos glandes endocrines (hypothalamus, hypophyse, thyroïde, gonades...), sans oublier les cellules graisseuses (adipocytes) qui sont de véritables glandes endocrines et d'ailleurs souvent oubliées. Les autres appellations des PE sont : xéno-œstrogènes, leurres hormonaux ou disrupteurs endocriniens.

MODES D'ACTION

Les PE peuvent interférer à tous les échelons de l'axe hypothalamo-hypophysaire jusqu'aux ●●●

glandes endocrines correspondantes. Le premier axe et le plus étudié est l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique.

On peut distinguer quatre grands modes d'action des PE :

- Action sur la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion des hormones (perturbation du métabolisme des glandes endocrines).

- Action sur la synthèse des récepteurs hormonaux et/ou leur fonction.

- Action sur la fonction de l'hormone. Le PE peut modifier le message normalement délivré à la cellule, laquelle déclenchera alors une réponse différente de celle normalement induite par l'hormone.

- Action directe ou indirecte du perturbateur endocrinien sur l'ADN, produisant des mutations ou des modifications épigénétiques, c'est-à-dire des modifications de l'expression des gènes.

Toutes ces actions se réalisent grâce à :

- des effets mimétiques (le PE ressemble à l'hormone),

- l'inhibition ou la compétition avec l'hormone naturelle,

- l'altération des récepteurs hormonaux cellulaires, voire des modifications épigénétiques.

Mais en réalité, les effets de ces substances sont bien plus complexes. En y regardant de plus près, les PE sont essentiellement des « perturbateurs de la communication cellulaire ». À quoi sert au juste la communication cellulaire ? Elle participe au maintien dynamique de l'homéostasie et permet le développement des cellules, l'histogenèse, l'organogénèse; la coordination des activités de l'organisme : les phénomènes saisonniers, les cycles de reproduction (cycle menstruel), le cycle veille/sommeil, le métabolisme; et la défense de l'organisme. Ce sont les systèmes endocrinien, nerveux et immunitaire qui participent à la communication cellulaire afin de maintenir de façon dynamique l'homéostasie de nos organismes. Or les PE peuvent interagir avec ces trois systèmes. Cela nous laisse dès maintenant imaginer la complexité de leurs impacts.

QUI SONT-ILS ?

Les perturbateurs endocriniens sont à plus de 90 %

des « xénobiotiques » (produits étrangers à la vie) qui ont été largement fabriqués et largués dans l'environnement, depuis le milieu du XIX^e siècle, grâce au développement de la chimie organique de synthèse, c'est-à-dire la chimie du carbone donc du pétrole.

De très nombreuses familles chimiques ubiquitaires existent :

- Les dioxines.

- Les PCB (polychlorobiphényles).

- Les HAP (hydrocarbures aromatiques polycycliques) provenant entre autres de la combustion des matières organiques.

- Les bisphénols : grande famille de plus de 15 bisphénols, dont les BPA, BPF, BPB, BPS. Depuis le retrait du BPA (contenants alimentaires, biberons, etc.), ses remplaçants autorisés (BPF et BPS) sont plus toxiques et cancérigènes que le BPA.

- Les phtalates : assouplissants des plastiques...

- Les composés perfluorés : composés imperméabilisants...

- Les composés polybromés : composés anti-feux...

- Les pesticides comprenant de très nombreuses familles : herbicides, insecticides, fongicides, rodenticides (contre les rongeurs), molluscicides... Ils ont été fabriqués pour être persistants dans l'environnement.

- Les parabènes : E214 à E219.

- Certains métaux lourds : mercure, plomb, cadmium, arsenic, etc.

- Certains halogènes comme le brome.

- Les phytoestrogènes comme la ginstéine du soja : le « tout soja » pour éviter la viande n'est pas une bonne solution pour les Occidentaux que nous sommes, car nos organismes n'ont pas été habitués à ces phytoestrogènes depuis des générations.

- Médicaments hormonaux : lorsque nous prescrivons des médicaments hormonaux, nous évaluons les bénéfices/risques. Cependant, une fois dans l'environnement (via les selles, urines, sueurs), ils sont à considérer comme des xénobiotiques polluants.

L'IMPACT

Les perturbateurs endocriniens ont de nombreux et divers effets (schéma 1), dont voici les principaux :

- Sur la reproduction : provoquant l'hypo-fécondité

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Ahima RS, Flier JS. *Adipose tissue as an endocrine organ*. Trends in Endocrinology & Metabolism 2000 ; 11 : 327-32.
- 2 - de Paula FJA, Rosen CJ, Marrow Adipocytes: *Origin, Structure, and Function*. Annu Rev Physiol. 2019 Nov 8. doi: 10.1146/annurev-physiol-021119-034513.
- 3 - Vandenberg LN, Colborn T, et al. *Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses*. Endocr Rev. 2012 Jun;33(3):378-455. doi: 10.1210/er.2011-1050.
- 4) Hatch EE et al. *Preterm birth, fetal growth, and age at menarche among women exposed prenatally to diethylstilbestrol (DES)*. 2011 Feb;31(2):151-7. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.11.006...

L'intégralité de la bibliographie sur legeneraliste.fr

◆ L'EXEMPLE DU DISTILBÈNE

• Le diéthylstilbestrol ou distilbène (DES) est un exemple emblématique des effets des PE. Cet œstrogène de synthèse, produit en 1938, arrive en France deux ans plus tard, en dépit d'études sur l'animal publiées dès 1938 montrant ses effets cancérogènes et toxiques. En 1946, les Américains Watkins et Smith préconisent le DES pour les femmes susceptibles de faire une fausse couche. En 1971 aux USA, il n'est plus autorisé chez les femmes enceintes quand on découvre des adénocarcinomes à cellules claires du vagin chez les filles des femmes traitées au DES. Malgré cela, il est administré jusqu'en 1977

en France, 1981 en Italie et 1983 en Hongrie !

• Au total, le bilan est lourd : plus de 160 000 femmes ont été traitées en France entre 1950 et 1977, et plus 10 millions de femmes dans le monde.

• Les impacts sur les filles DES sont la survenue de malformations utérines, cancers du vagin, cancers du sein, fausses couches, prématurités sur trois générations alors que seule la première génération a été au contact du DES.

• Les impacts sur les garçons DES sont des cancers du testicule, cryptorchidies, hypospadias, anomalies du spermogramme,

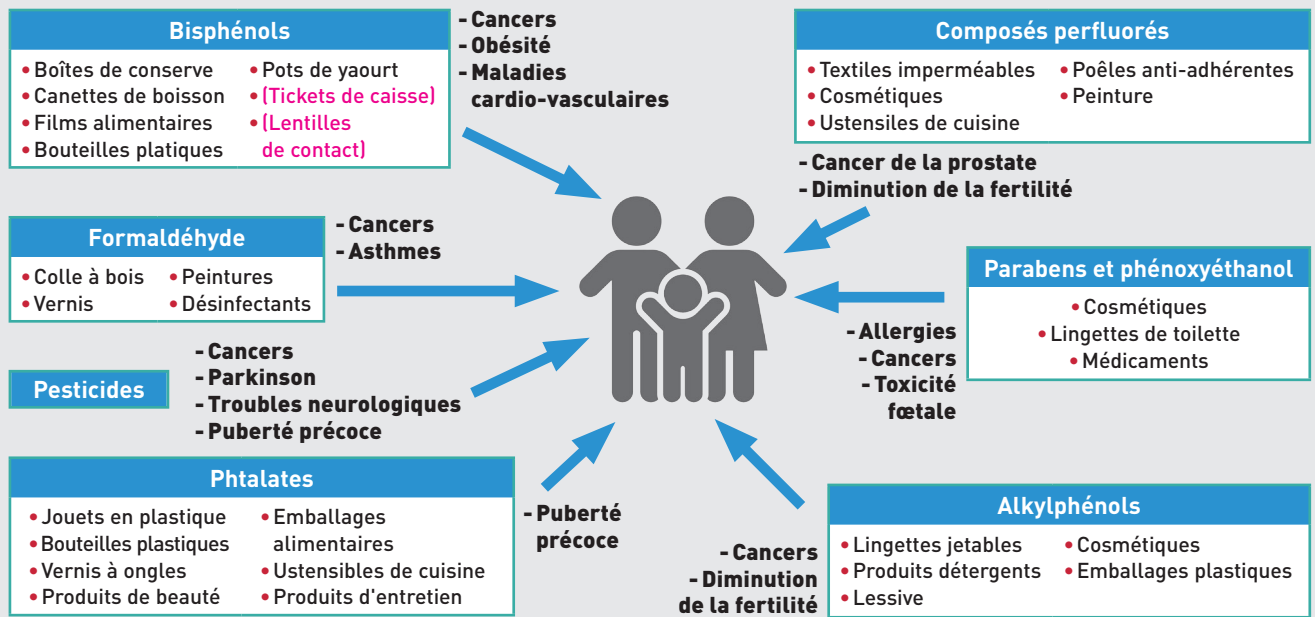
troubles psychotiques et cela aussi sur trois générations.

• L'impact sur trois générations successives provient des modifications épigénétiques produites par le DES, c'est-à-dire des modifications de l'expression des gènes sans changement de son ADN. La plupart des PE possèdent cette capacité.

• Le DES est emblématique car il présente toutes les pathologies ou presque que nous sommes amenés à constater avec les PE, y compris des troubles métaboliques; **sans oublier sa capacité à être transmis de génération en génération.**

SCHEMA 1 - LES PE : QUELQUES EXEMPLES DE CONTAMINATION HUMAINE

Impacts potentiels sur la santé



MUSMELLOW/ADBE STOCK

chez les hommes et les femmes, des malformations génitales chez les garçons (hypospadias, micro-pénis et cryptorchidie), des pubertés précoces, l'endométriose.

- Sur le métabolisme : provoquant le surpoids, l'obésité, le diabète de type 2, l'absence de satiété et la différenciation de cellules souches en adipocytes.

- Sur la thyroïde : provoquant l'hypo comme l'hyper-thyroïdisme et favorisant l'apparition de troubles du spectre autistique, une diminution du QI.

- Sur le système nerveux : provoquant des troubles comportementaux (troubles de l'attention, hyperactivité, troubles du spectre autistique), des troubles psychiatriques comme avec le DES; mais aussi la maladie de Parkinson (maladie professionnelle chez les agriculteurs), etc.

- Ils sont pour beaucoup cancérogènes et peuvent perturber le système immunitaire.

Les perturbateurs endocriniens ont la particularité d'avoir des effets et impacts obéissant à des « règles » complexes dont il reste encore beaucoup à découvrir. On sait cependant que pour la santé humaine, la période à haut risque est la vie fœtale et la petite enfance (schéma 2). Parmi les spécificités à retenir :

- De faibles doses peuvent être plus toxiques que de fortes doses. Contrairement à ce que l'on croyait depuis Paracelse au 16^e siècle, ce n'est pas toujours « la dose qui fait le poison. »

- Une fenêtre de sensibilité importante au cours de l'embryogénèse et des trois premières années : importance de l'impact pendant la périnatalité.

- Des effets transgénérationnels dus à des modifications épigénétiques.

- Les PE sont pour la plupart lipophiles.

- Ils sont souvent œstrogénisants et ont parfois des caractères anti-androgènes.

CONCLUSION

Pour conclure sur les PE, leur impact sur la périnatalité est d'une importance fondamentale. La périnatalité, au sens large, se définit comme l'ensemble des processus liés à la naissance, depuis la contraception jusqu'aux premiers mois de la vie du nourrisson, en passant par le désir d'enfant, la grossesse, le diagnostic anténatal, l'accouchement et l'allaitement.

De façon encore plus large, en santé environnementale, la périnatalité est la période comprise entre le moment où un couple décide une grossesse et l'âge de 4 à 5 ans de l'enfant. C'est principalement pendant la grossesse (en particulier l'embryogénèse) que l'impact des PE peut être catastrophique, mais cette période doit se préparer, d'où l'importance de consultations pré-conceptionnelles (lire *Le Généraliste* n° 2884

- Mise au point sur la consultation préconceptionnelle environnementale) pour donner les conseils les plus judicieux aux futures mamans afin éviter, autant que faire se peut, le contact avec les PE. En n'oubliant jamais que les PE pendant la périnatalité auront des impacts sur toute la vie à venir. ♦

POUR EN SAVOIR PLUS

Télécharger gratuitement sur le site de l'URPS PACA le nouveau guide sur les perturbateurs endocriniens, dont Joël Spiroux est l'un des co-auteurs.

LIENS D'INTÉRÊTS

L'auteur est formateur DPC (santé/environnement) et président du CRIIGEN.

SCHEMA 2 - IMPORTANCE DE L'IMPACT DES PE DURANT LA PÉRINATALITÉ

Particularités toxicologiques

