

# Visite Actuelle

Marketing & promotion des produits de santé

**L'après Coronavirus**  
**Un nouveau regard sur l'hôpital**

**p. 06**

**COVID-19 : UNE COURSE EFFRÉNÉE AUX TRAITEMENTS ET VACCINS**

**p. 16**

**LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS**

**p. 39**

**ONE HEALTH : DE LA THÉORIE À LA PRATIQUE**



# Les Perturbateurs Endocriniens

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* ». Le constat de l'augmentation de la pollution environnementale et de ses effets sur les écosystèmes ne peut être qu'inquiétant et en contradiction avec la loi constitutionnelle de 2005 qui 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 le corps médical, les pouvoirs publics et la recherche.

Les sources d'exposition (notion d'exposome) sont nombreuses, difficiles à maîtriser, tandis que les conséquences médicales sont encore mal appréhendées pour certaines molécules et complexes à étudier. Les dangers des PE nous concernent tous, tant ces produits se retrouvent partout : air, eau, sols, dans tous nos lieux de vie et tous les milieux. Ainsi, nous pouvons retrouver des PE dans nos aliments, l'eau et tous les produits d'utilisation courante qui nous entourent. Aussi est-il fondamental que le corps médical dans son ensemble découvre et s'approprie la réalité scientifique de cette nouvelle problématique.

### Définition :

Un perturbateur endocrinien (PE) se définit comme « **Un agent exogène qui interfère avec 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** » (EPA Agence américaine de protection de l'environnement). Les PE peuvent interférer avec les sécrétions hor-

monales 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 :

- Sur la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion des hormones (perturbation du métabolisme des glandes endocrines).
- Sur la synthèse des récepteurs hormonaux et/ou leur fonction. Mais aussi 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 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), ou à l'inhibition ou la compétition avec l'hormone naturelle, ou bien 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** ». La communication entre nos organes et nos cellules est nécessaire au maintien dynamique de l'homéostasie et permet le développement des cellules, l'histogénèse, 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 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<sup>e</sup> 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<sup>1</sup> :

- **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, BPC. 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** : mercure, plomb, cadmium, arsenic, etc.
- **Certains halogènes** comme le brome.
- **Les phytoestrogènes** comme la gинestéine du soja : le « tout soja » pour éviter la viande n'est pas une bonne solution pour les occidentaux que nous sommes.
- **Les médicaments hormonaux** qui une fois dans l'environnement (*via* les selles, urines, sueurs), sont à considérer comme des xénobiotiques polluants à part entière<sup>2</sup>

satiété et la différenciation de cellules souches en adipocytes.

- **La thyroïde**<sup>13 14 15</sup> : provoquant l'hypo comme l'hyper-thyroïdisme et favorisant l'apparition de troubles du spectre autistique, une diminution du QI.
- **Le système nerveux**<sup>16 17</sup> : provoquant des troubles comportementaux (troubles de l'attention, hyperactivité, troubles du spectre autistique), des troubles psychiatriques comme avec le distillat de vinasse (maladie de Parkinson (maladie professionnelle chez les agriculteurs) etc.



## L'impact

Les perturbateurs endocriniens ont de nombreux et divers effets sur :

- **La reproduction**<sup>3 4 5 6 7</sup> : provoquant l'hypo-fécondité chez les hommes et les femmes, des malformations génitales chez les garçons (hypospadias, micropénis et cryptorchidie), des pubertés précoces, l'endométriose.
- **Le métabolisme**<sup>8 9 10 11 12</sup> : provoquant le surpoids, l'obésité, le diabète de type 2, l'absence de

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 » toxicologiques complexes et particulières. On sait que pour la santé humaine, la période à haut risque est la vie fœtale et la petite enfance. 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 XVI<sup>e</sup> siècle, ce n'est pas toujours « la dose qui fait le poison. »<sup>18</sup>

- 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 épigéné-

de l'enfant que l'impact des PE peut être catastrophique. Cette période doit se préparer, d'où l'importance de consultations pré-conceptionnelles 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. ■



tiques, qui sont en fait des modifications de l'expression des gènes sans les modifier. Cette question de l'épigénétique nécessiterait un article à elle seule...

- Les PE sont pour la plupart lipophiles, œstrogénisants et plus rarement anti-androgènes.

## Conclusion

Les impact des PE sur la périnatalité est d'une importance fondamentale. La périnatalité, au sens large, se définit comme la période comprise entre le moment où un couple décide une grossesse et l'âge de quatre à cinq ans de l'enfant. C'est principalement pendant l'embryogénèse et les premières années

## POUR EN SAVOIR PLUS

Télécharger gratuitement sur le site de l'URPS PACA le nouveau guide PE dont Joël SPIROUX est l'un des coauteurs.

Dans ce guide (plusieurs auteurs) dossier « Pesticides » et relecture Dr Joël Spiroux de Vendômois (CRIIGEN) et dossier « Epigénétique » Dr Christian Vélot (génétiicien moléculaire PHD, (CRIIGEN).

### Bibliographie :

1. "State of the science of endocrine disrupting chemicals" 2012 WHO UNEP
2. Plan National sur les Résidus de Médicaments (PNRM). Solidarites-sante.gouv.fr
3. Rattan S et al. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *J Endocrinol.* 2017 Jun;233(3): R109-R129. doi: 10.1530/JOE-17-0023. Epub 2017 Mar 29. Review 2017
4. Pednekar PP et al. Estimation of plasma levels of bisphenol-A & phthalates in fertile & infertile women by gas chromatography-mass spectrometry. *Indian J Med Res.* 2018

Dec;148(6):734-742. doi: 10.4103/ijmr. IJMR\_2077\_16.

5. 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.

6. Tomihara K et al. Effects of diethylstilbestrol exposure during gestation on both maternal and offspring behavior. *Front Neurosci.* 2015 Mar 16;9:79. doi: 10.3389/fnins.

7. Thankamony A et al. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism: comparison with normative data. *Environ Health Perspect.* 2014 Feb;122(2):207-11. doi: 10.1289/ehp.1307178.

8. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2000 ; 11 : 327-32.

9. de Paula FJA, Rosen CJ, Marrow Adipocytes: Origin, Structure, and Function. *Annu Rev Physiol.* 2019 Nov 8. doi: 10.1146/annurev-physiol-021119-034513.

10. Ramskov Tetzlaff CN et al. Bisphenols B, E, F, and S and 4-cumylphenol induce lipid accumulation in mouse adipocytes similarly to bisphenol A. *Environ Toxicol.* 2019 Dec 10. doi: 10.1002/tox.22889.

11. Newbold RR et al. Environmental estrogens and obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2009 May 25;304(1-2):84-9. doi: 10.1016/j.mce.2009.02.024.

12. Kirchner S et al. Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes. *Mol Endocrinol.* 2010 Mar;24(3):526-39. doi: 10.1210/me.2009-0261.

13. Korevaar et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Jan;4(1):35-43. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00327-7.

14. Demeneix, *Losing our minds*, OUP 2014

15. Fini JB, Demeneix B. Thyroid disruptors and their consequences on brain development and behavior. *Biol Aujourd'hui.* 2019;213(1-2):17-26. doi: 10.1051/jbio/2019009.

16. Guillette et al. An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. *Environ Health Perspect.* 1998 Jun;106(6):347-53.

17. Soyer-Gobillard et al. Association between fetal DES-exposure and psychiatric disorders in adolescence/adulthood: evidence from a French cohort of 1002 prenatally exposed children. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(1):25-9. doi: 10.3109/09513590.2015.1063604.

18. 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.