

Risques liés aux perturbateurs endocriniens : un défi pour le médecin généraliste

par le Dr Camille DUBUS*

* Médecin généraliste
1950 Kraainem
camille.dubus93@gmail.com

L'auteur déclare ne pas présenter de liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique ou de dispositifs médicaux en ce qui concerne cet article.

Relecture par le Dr John PAULUIS



Les scientifiques sont de plus en plus nombreux à s'inquiéter du rôle des perturbateurs endocriniens dans les pathologies dites de civilisation. Autisme, troubles de la fertilité, diabète ou cancers, les perturbateurs endocriniens semblent souvent incriminés. Pourtant, déterminer avec précision leur part de responsabilité reste compliqué. Dans cet article, nous décrivons ici les défis liés à la toxicologie très particulière de ces substances chimiques.

Un autre article, à paraître dans un prochain numéro, traitera des moyens qui peuvent être mis en œuvre pour limiter l'exposition à ces substances, en particulier chez la femme enceinte.

ABSTRACT

Science has reached an undeniable level of evidence concerning the importance of endocrine disruptors with regards to lifestyle diseases. Nonetheless, because of some of their particularities, the endocrine disruptors are a challenge for the rules of classic toxicology.

Keywords : endocrine disruptors, environmental medicine, chemicals, toxicology.

RÉSUMÉ

La science a atteint un niveau de preuve indiscutable concernant le rôle important des perturbateurs endocriniens dans les pathologies dites de civilisation. Cependant, à cause de particularités qui leur sont propres, les perturbateurs endocriniens remettent en question les règles de toxicologie classique.

Mots-clés : perturbateurs endocriniens, médecine environnementale, substances chimiques, toxicologie.

Prétest

Vrai Faux

- Grâce aux progrès de la médecine, l'espérance de vie sans maladie chronique augmente encore.
- Selon les connaissances actuelles en toxicologie, le paradigme « C'est la dose qui fait le poison » de Paracelse n'est plus correct.
- Un mélange a pour effet l'addition des effets des substances individuelles qu'il contient.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Réponses en page 23.

L'inquiétude du Conseil Supérieur de la Santé face aux « pathologies de civilisation »

Dans un rapport publié en 2019, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) exprime son inquiétude par rapport à l'augmentation importante de l'incidence des « pathologies de civilisation » qui désignent les maladies cardiovasculaires, les cancers, le diabète, l'obésité, les troubles de la reproduction masculine et féminine ou encore les troubles du développement neurologique et cognitif et les maladies liées au système immunitaire.

En effet, grâce au progrès de la médecine, la mortalité liée aux maladies infectieuses a fortement diminué et tout porte à croire que l'espérance de vie a considérablement augmenté. En réalité, le pourcentage de personnes en bonne santé n'a pas augmenté. Avec la révolution industrielle et la révolution chimique surgissent les maladies « chroniques et dégénératives », dites « non-transmissibles ». On ne meurt désormais plus tant de la variole, de la peste ou du choléra, que du cancer ou des maladies cardio-vasculaires. C'est ce qu'on appelle la transition épidémiologique. Et si l'espérance de vie a augmenté, l'espérance de vie sans maladie chronique diminue. Au Pays-Bas par exemple, l'espérance de vie sans maladie chronique a diminué de 51,4 ans à



48,1 ans chez les hommes entre 1985 à 2012, et de 48,8 ans à 40,5 ans chez les femmes. Le nombre moyen de maladies chroniques est passé de 1,3 à 1,8 entre 1992 et 2009.

Le rapport est sans appel : les experts réclament un changement global des comportements collectifs et individuels pour limiter l'exposition aux agents nocifs pour la santé, en particulier les cancérigènes, mutagènes ou perturbateurs endocriniens, afin de prévenir efficacement les pathologies de civilisation.⁽¹⁾

Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?

Selon l'OMS, un perturbateur endocrinien est « **une substance exogène ou un mélange qui altère une ou des fonctions du système endocrinien et, par conséquent, cause des effets négatifs dans un organisme intact, sa descendance ou des (sous) populations** ». ⁽²⁾

Omniprésent, on les retrouve dans les meubles et les mousses de canapés, dans le matériel électronique, les jouets, les cosmétiques (shampooing, crème solaire, parfum), les produits d'entretien, les pesticides, les emballages alimentaires, les médicaments...⁽⁴⁾

Grâce à leur ressemblance aux hormones naturelles, ils peuvent **activer ou inhiber les récepteurs hormonaux** et ainsi impacter négativement notre santé ou celle de nos enfants. Cependant, les mécanismes d'action décrits vont au-delà de la simple interaction avec les récepteurs hormonaux. **Ils perturbent également la synthèse, le transport et la métabolisation des hormones et peuvent même modifier l'expression des gènes.**

Par ailleurs, contrairement aux hormones naturelles, les perturbateurs endocriniens interagissent parfois avec plusieurs systèmes hormonaux.⁽³⁾

Diminution de la fertilité, anomalies de la puberté, obésité, cancer du sein, troubles neuro-développementaux (troubles de l'attention, perte de points de QI, autisme). **Toutes ces pathologies sont en forte augmentation ces dernières années.** On assiste, en parallèle à cette augmentation, à une augmentation exponentielle de la production mondiale de produits chimiques. Bien sûr, la santé humaine est multifactorielle. Mais ces maladies ont bien un dénominateur commun, les perturbateurs endocriniens. Il est impossible éthiquement d'exposer un groupe d'humains à un produit chimique pour en déduire les troubles qui en résultent. Mais, même si l'évidence ne sera jamais totale, la science a atteint un niveau de preuve indiscutable pour bon nombre d'entre eux grâce à des données provenant d'études épidémiologiques et d'études expérimentales utilisant des modèles animaux ou cellulaires.⁽⁴⁾

Définition de la Commission Européenne

Selon la définition de la Commission adoptée en 2016, un perturbateur endocrinien a un mode d'action endocrinien, ce qui réduit le nombre de molécules en jeu : en effet, une substance agissant sur une protéine de transport par exemple, qui ne fait à proprement parler pas partie du système endocrinien, mais qui a des répercussions sur sa fonction, ne rentre donc pas dans la définition.

Par ailleurs, vu que le mode d'action fait désormais partie de la définition, il faudra démontrer ce mode d'action ce qui allongera le délai avant de pouvoir certifier qu'une substance est un perturbateur endocrinien. **Cette démonstration est couteuse et difficile, voire impossible.**

En fait, les perturbateurs endocriniens ont des propriétés tellement particulières que, avant de comprendre leur mécanisme d'action précis, il faut remettre en question les méthodes scientifiques traditionnelles d'évaluation de la sécurité des substances chimiques. Les perturbateurs endocriniens ne répondent pas aux règles de toxicologie classique. Nous décrivons ici pourquoi il est si compliqué de faire un lien entre perturbateur endocrinien et effet sur la santé.

Quand les perturbateurs endocriniens provoquent la toxicologie classique...

Si l'Agence Européenne des Produits Chimiques a répertorié 145 297 substances chimiques avant 2008, l'on estime que 2000 nouvelles substances chimiques sont mises sur le marché chaque année. Seulement 1% environ de ces produits chimiques ont été étudiés.⁽¹⁾

Les voies d'exposition sont multiples : on peut y être exposé par voie cutanée, par inhalation ou par ingestion d'aliments et d'eau. Ces substances peuvent traverser la barrière placentaire pour être transmises au fœtus ou passer dans le lait maternel. Reproduire en laboratoire des conditions identiques à celles rencontrées chez l'homme reste un véritable défi.

Par ailleurs, les perturbateurs endocriniens présentent de nombreuses particularités. La célèbre citation de Paracelse « c'est la dose qui fait le poison », qui régnait en maître en toxicologie depuis le xv^e siècle semble désormais obsolète. Mais c'est toujours sur cette logique que sont basées les recommandations en termes d'exposition aux perturbateurs endocriniens. Les mécanismes de ces molécules ne sont pourtant pas aussi simples et linéaires.

Effets à faible dose

Une faible dose est définie par une dose inférieure à celles utilisées lors des évaluations toxicologiques classiques ou survenant dans l'intervalle des expositions humaines typiques. La toxicologie traditionnelle nous dit donc que « pour une très faible dose, l'effet sur la santé est négligeable ». Ce n'est plus vrai.

Même une exposition à très faible dose peut avoir des répercussions sur le système endocrinien, surtout si l'exposition survient lors d'une période critique du développement.

Dynamique dose-réponse non traditionnelle

De nombreuses études décrivent des effets non proportionnels à la dose : *in vitro* (en laboratoire) mais également *in vivo* (dans des conditions naturelles), l'on observe qu'une quantité infime d'hormones peut avoir un effet important, alors que si la dose est plus importante, elle entraîne une inhibition de l'effet. Parfois, l'effet peut même réapparaître pour des doses encore plus importantes. En effet, certains perturbateurs endocriniens ont des dynamiques « dose-réponse » non traditionnelles, non linéaires, et même non monotones, comme l'ont décrit Vandenberg et al.⁽⁵⁾ On comprend donc que **l'évaluation du risque d'une substance chimique en fonction d'un « seuil de toxicité » n'a plus de sens.** Par ailleurs, ces « seuils » varient également en fonction de l'âge.

Ces concepts étaient bien connus pour les actions des hormones et des neurotransmetteurs mais ce n'est que récemment qu'ils sont mis en évidence chez les perturbateurs endocriniens. Il n'est donc pas non plus possible de prédire les effets à faible dose en observant les effets obtenus à forte dose.

Effet cocktail

Historiquement, les toxicologues partaient du principe qu'un mélange avait pour effet l'addition des effets des substances individuelles qu'il contenait. Un mélange composé de substances chimiques à une concentration inférieure à leur seuil de toxicité respectif ne pouvait pas avoir d'effet toxique. En 2002, Elisabete Silva, Nissanka Rajapakse et Andres Kortenkamp prouvent le contraire : en mélangeant différents composants xenoestrogéniques, c'est-à-dire étrangers aux corps humains (xeno-) et mimant les œstrogènes, à des concentrations inférieures à leur NOEC (No observed effect concentration), dont le PCB, parabène, benzophénone, bisphénol A, la génistéine, un effet œstrogénique significatif a été observé.

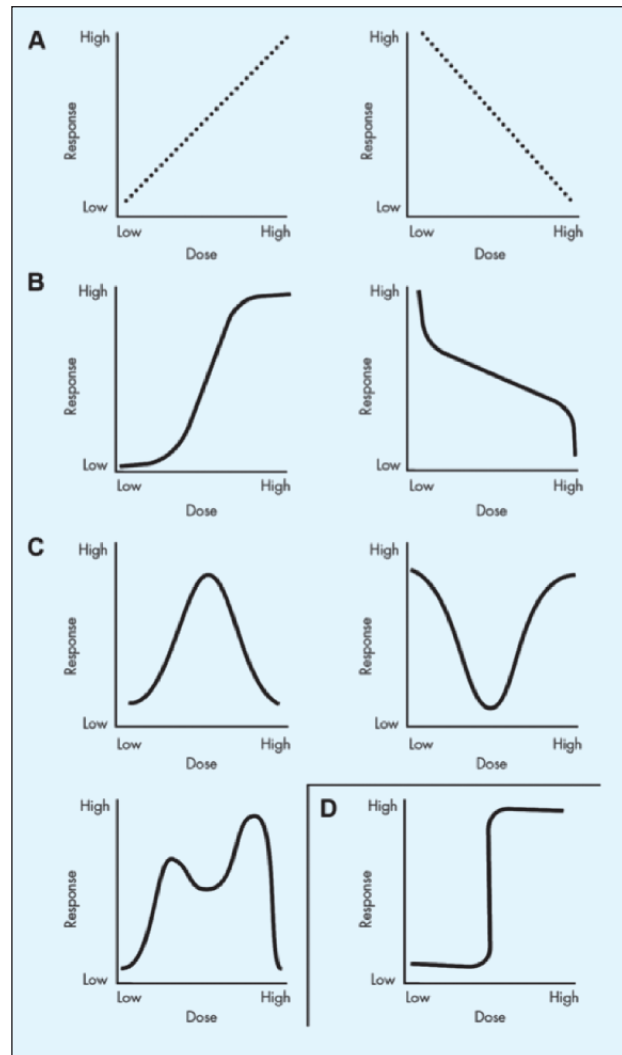


Figure 1. Exemples de courbes dose-réponse (source : Vandenberg 2012).

Parfois, 0 + 0 + 0 + 0 = 1. Les effets d'une exposition à un mélange de substances sont parfois bien cumulatifs, grâce à des mécanismes d'action identiques, ou par une action sur les mêmes cibles.⁽⁶⁾

De plus, Delfosse et al. ont également démontré qu'en mélangeant du 17 α -éthinyloestradiol et un pesticide organochloré persistant, le trans-nona-chlore (TNC), présentant tous deux une faible efficacité lorsqu'ils sont étudiés séparément, ceux-ci se lient de façon coopérative à leur récepteur, conduisant à une activation synergique. **Ce mélange se lie avec une avidité 100 fois plus importante que les deux composés seuls** et il induit une réponse biologique à des doses auxquelles chaque composé seul aurait été inactif. Cette étude apporte, en plus d'un nouvel éclairage de l'effet d'un perturbateur endocrinien à très faible dose, la preuve de concept de l'action synergique d'un mélange (cocktail) de composés via leur interaction simultanée avec un récepteur nucléaire.⁽⁷⁾



Délai entre exposition et effet

La latence de réponse entre l'exposition et l'effet peut être très courte comme très longue. Prenons l'exemple du Distilbène, massivement prescrit entre 1940 et 1970 pour prévenir les fausses couches. Si le médicament n'avait pas d'effet secondaire grave chez les mamans, l'enfant qu'elles portaient a dû en subir les conséquences : non seulement le risque de cancer du vagin chez leurs filles devenues adultes était nettement plus important que dans la population non-exposée, mais on assista également à une augmentation du risque d'infertilité et d'avortements spontanés. Actuellement, on reconnaît même que les conséquences de la prise du Distilbène touchent la troisième génération...^[8,9]

Épigénétique

Pour punir la population de ne pas soutenir l'effort de guerre nazi à la fin de la Seconde Guerre Mondiale, les Allemands bloquèrent les livraisons de nourriture aux Pays-Bas. Cet événement dramatique fut appelé «Hongerwinter», hiver de la faim. Des études ont démontré *a posteriori* que les enfants exposés *in utero* à la famine avaient plus de risque de développer un surpoids ou une obésité. Cette association n'a pas été démontrée chez les enfants dont les mamans ont été dénutries plus tardivement lors de leur grossesse, renforçant l'hypothèse que l'impact de l'environnement est plus important au début de la gestation. Même si les mécanismes exacts n'ont pas encore été élucidés, les données sont solides pour confirmer l'hypothèse que l'épigénétique, et ici plus précisément la méthylation de l'ADN, fait le lien entre l'influence d'une exposition environnementale précoce et la santé métabolique à long terme.^[10] La famine a en quelque sorte sélectionné des gènes de protection qui favorisent la prise de poids afin d'augmenter l'adaptation de l'espèce à son environnement.

L'environnement peut donc, sans altérer la séquence d'ADN, modifier l'expression des gènes, par méthylation des résidus cytosines de l'ADN ou par modification post-traductionnelle des histones par exemple. Ces modifications dites épigénétiques sont parfois héréditaires et transmises aux générations suivantes.^[3] Les petites-filles des femmes ayant pris du Distilbène pendant leur grossesse en sont malheureusement la preuve.

Les périodes de sensibilité

La sensibilité d'une personne aux perturbateurs endocriniens varie en fonction des périodes de la vie. L'embryon, en plein développement, a besoin

d'un équilibre hormonal parfait lors de la formation de son cerveau : chaque interférence provenant de l'extérieur peut avoir des conséquences très importantes. Les périodes auxquelles l'être humain est le plus sensible sont donc des périodes pendant lesquelles des phénomènes hormonodépendants ont lieu : la **vie fœtale, les premières années de la vie et la puberté**. L'accent est mis surtout sur les « 1000 premiers jours » de l'enfant : cette période est déterminante pour son développement et la santé de l'adulte qu'il deviendra.

Le « seuil de toxicité » dont on parlait au point 3.2 peut donc varier en fonction de l'âge, mais d'autres facteurs comme le stress peuvent également abaisser ce seuil. Déterminer une dose de toxicité sur base de tests n'est pas faisable.^[11]

Il est primordial de protéger les femmes enceintes et les jeunes enfants. Ceux-ci montrent des niveaux d'imprégnation plus élevés que chez l'adulte^[12] expliqués par les contacts « main-bouche » plus fréquents et une immaturité métabolique.

Un appel au principe de précaution !

Ces particularités liées aux hormones et aux perturbateurs endocriniens expliquent pourquoi il est très difficile, voire impossible, de déterminer avec précision la part de responsabilité de chaque molécule chimique dans une pathologie donnée. Démontrer un lien de certitude entre un produit chimique et un effet sur la santé peut prendre des années. Peut-on se permettre d'attendre ? Suffisamment d'éléments suggèrent la plausibilité des conséquences négatives des perturbateurs endocriniens sur notre santé.

À cause de leurs caractéristiques développées ci-dessus, l'absence de tests pour identifier la toxicité des substances affaiblit la réglementation européenne. Le règlement REACH de l'Union Européenne adopté en 2007 prévoit l'identification des risques de la substance chimique fabriquée par les entreprises. Mais actuellement, les preuves d'innocuité reposent sur l'identification de seuils de concentration sans effet néfaste observé, ce qui est largement insuffisant.^[13]

Comme l'illustre si bien le Dr Jean-Pierre Bourguignon, il ne faut pas comprendre le mécanisme de pesanteur pour se reculer du bord de la falaise et se protéger du risque de chute. Le principe de précaution s'impose. Avec le soutien de la COCOM, la cellule environnement de la SSMG s'engage à renforcer la formation des médecins généralistes par rapport aux enjeux de la médecine environnementale. Le médecin généraliste, par sa proximité et

la légitimité que lui apporte sa formation scientifique, occupe une position privilégiée pour aider le patient à prendre conscience des risques liés à son mode de vie.

Bibliographie

1. C. S. de la Santé, « Nr. 9404 Hygiène de l'environnement physico-chimique (limitation de l'exposition aux agents mutagènes ou perturbateurs endocriniens) et importance des expositions en début de vie », mai 2019.
2. A. Bergman, United Nations Environment Programme, and World Health Organization, State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012 an assessment of the state of the science of endocrine disruptors. Geneva : WHO : UNEP, 2013. Disponible sur <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html>
3. B. Demeneix, Cocktail toxique : comment les perturbateurs endocriniens empoisonnent notre cerveau. Odile Jacob, 2017.
4. J. Flaws, P. Dardimopoulou, H.B. Patisaul, A. Gore, L. Raetzman, L.N. Vandenberg, « Plastiques, santé et produits chimiques perturbateurs endocriniens, un guide pour les organisations d'intérêt public et les décideurs politiques sur les produits chimiques perturbateurs endocriniens et les plastiques », par l'Endocrine Society et l'IPEN, décembre 2020.
5. L. N. Vandenberg, T. Colborn, T. B. Hayes, J. J. Heindel, D. R. Jacobs, D.-H. Lee, T. Shioda, A. M. Soto, F. S. vom Saal, W. V. Welshons, R. T. Zoeller, and J. P. Myers, « Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals : Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses, » Endocrine Reviews, vol. 33, pp. 378-455, juin 2012.
6. E. Silva, N. Rajapakse, and A. Kortenkamp, « Something from nothing - Eight Weak Estrogenic Chemicals Combined at Concentrations below NOECs Produce Significant Mixture Effects, » Environmental Science & Technology, vol. 36, pp. 1751-1756, avril 2002.
7. P. Balaguer, V. Delfosse, M. Grimaldi, and W. Bourguet, « Structural and functional evidences for the interactions between nuclear hormone receptors and endocrine disruptors at low doses, » Comptes Rendus Biologies, vol. 340, pp. 414-420, sept. 2017.
8. T. Colborn, D. Dumanoski, and J. P. Myers, L'Homme en voie de disparition ? Terre vivante, 1997.
9. C. Monneret, « What is an endocrine disruptor?, » Comptes rendus biologies, vol. 340, no. 9-10, pp. 403-405, 2017.
10. E. W. Tobi, R. C. Slieker, R. Luijk et al, « DNA methylation as a mediator of the association between prenatal adversity and risk factors for metabolic disease in adulthood, » Science Advances, vol. 4, no. 1, janvier 2018.
11. J.-P. Bourguignon, Perturbateurs endocriniens, comment les cerner pour s'en protéger ? Mardaga, 2019.
12. Santé Publique France « Polluants du quotidien : données inédites chez les enfants et les adultes » consulté le 28/01/2021, disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2019/polluants-du-quotidien-donnees-inedites-chez-les-enfants-et-les-adultes>
13. La Revue Prescrire, « Risques confirmés des perturbateurs endocriniens », Tome 40 n° 444, pp. 773-778, octobre 2020.

EN PRATIQUE, NOUS RETIENDRONS

1. Un perturbateur endocrinien est une substance chimique qui déséquilibre le système hormonal et provoque ainsi des effets négatifs chez l'organisme exposé.
2. Certaines mutations dans l'expression des gènes peuvent se transmettre de génération en génération.
3. En plein développement, l'enfant est particulièrement sensible à ces interférences hormonales, surtout lors des « 1000 premiers jours de vie ».
4. À cause de leurs propriétés particulières, démontrer un lien de causalité entre un perturbateur endocrinien donné et une maladie reste très difficile. Cependant, les preuves sont suffisantes pour invoquer le principe de précaution face à ces substances chimiques.

La Rédaction