

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : UN ENJEU SANITAIRE POUR LE XXI^{ÈME} SIÈCLE

Geneviève DUVAL¹
Brigitte SIMONOT²

- ¹ CAMSP 62510 Arques ; SESSAD de 62219 Longuenesse
- ² Cabinet de Gynécologie obstétrique 59490 Somain
brigitte.simonot@laposte.net

RESUME

Les auteurs font une revue bibliographique des études scientifiques concernant le mode d'action et les effets des perturbateurs endocriniens. Ils analysent la démarche qui, partant d'observations dans la faune sauvage, a permis d'aboutir au concept de perturbateurs endocriniens. Les différentes molécules incriminées sont analysées. Les conséquences cliniques chez l'Homme sont décrites en insistant sur la période d'exposition, dite « fenêtre d'exposition », où la vulnérabilité du fœtus et de l'enfant est particulièrement importante. Les pathologies diffèrent selon la période d'exposition aux toxiques mais aussi au cours de la vie du sujet, selon son patrimoine génétique, sous l'action vraisemblable d'autres cofacteurs : l'aspect développemental des pathologies est abordé. Les auteurs concluent à l'importance de mesures de protection durant la grossesse et la petite enfance.

INTRODUCTION

Depuis le début des années 1990 s'expriment les préoccupations concernant les conséquences sur le long terme de l'exposition de l'homme et de la faune sauvage à des substances présentes dans l'environnement pouvant interagir avec le système endocrinien. Ces substances, à l'origine de perturbations biologiques, sont communément désignées sous le terme de « perturbateurs endocriniens ».

I- HISTORIQUE : VERS UNE PRISE DE CONSCIENCE

C'est à partir d'observations réalisées dans le monde animal qu'a été évoqué pour la première fois le lien entre certains faits cliniques et la présence de polluants industriels dans l'environnement (Carson, 1962 ; Colborn, 1997). La contamination de la chaîne alimentaire a provoqué des effets délétères chez

nombre d'espèces animales.

Pour illustrer notre propos, nous citerons quelques exemples de ces observations :

- disparition des loutres en Angleterre (fin des années 50) : un lien avait été établi avec un insecticide : le Dieldrine, mais pas avec des perturbations endocriniennes en 1950. Il fut établi rétrospectivement dans les années 1980 en faisant des recoupements avec d'autres observations.
- baisse de la fertilité des visons du lac Michigan (milieu des années 60) rapportée à la contamination des poissons par les polychlorobiphényles (PCB), isolants des équipements électriques.
- malformations chez les bébés alligators du lac Apopka (années 80), démasculinisation, stérilité reliées à un accident survenu dans une usine chimique produisant du Dicofol (Guillette, 1994).
- mêmes constatations chez les panthères de Floride corrélées à l'utilisation exagérée de DDE et PCB (Facemire, 1995).
- intersexualité chez les poissons exposés aux effluents usés de l'industrie du papier et de l'industrie chimique (Matthiessen et Sumpter, 1998).
- altération de la reproduction des phoques exposés au PCB en Europe de l'Ouest (Reijnders, 1986).
- déclin des populations observé chez les oiseaux marins, les poissons de mer, les ours polaires, qui présentaient des troubles de la reproduction et une diminution de la taille des organes génitaux (Vos, 2000).

Les effets constatés dans la faune sauvage sont des malformations des organes génitaux, des anomalies du comportement sexuel, ainsi qu'une baisse de la fertilité pouvant conduire à la disparition de populations entières. Ces effets seront confirmés expérimentalement par de nombreuses études, par exemple, chez les souris et les rats exposés en période prénatale et néo-natale au Bisphénol A, on constate des malformations du pénis et de l'urètre, une augmentation de la taille de la prostate, une diminution de la production du sperme, une puberté précoce chez la femelle, une hyperactivité avec agressivité, des anomalies des noyaux gris centraux et une diminution de la dopamine (Vom Saal et al., 1998; Howdeshell et al., 1999; Richter et al., 2007; Wetherill et al., 2007).

Bien que les effets sur la santé humaine de l'exposition à de faibles doses de perturbateurs endocriniens soient sujet à controverse, un certain nombre d'affections sont aujourd'hui suspectées d'être la conséquence de l'exposition à ces substances : altération des fonctions de reproduction et cancers hormono-dépendants notamment. De nombreuses études épidémiologiques ont montré une augmentation des malformations génitales chez les garçons (cryptorchidie, hypospadias), des cancers testiculaires et une diminution de la fertilité masculine (Carlsen et al., 1992; Sharpe et Skakkebaek, 1993; Baskin et al., 2001; Sultan et al., 2001; Sultan et al., 2001; Paris et al., 2002; Sultan et al., 2002).

Les chercheurs danois constatent en 1992 que le nombre de spermatozoïdes moyen produit par les hommes en bonne santé a diminué de 50 % entre 1940 et 1990 soit en 2 générations; cette notion est confirmée par des études en France, en Belgique et en Ecosse. Au Danemark, l'incidence du cancer du testicule qui touche les hommes jeunes a triplé et on observe une tendance similaire dans les autres pays industrialisés.

De nombreuses observations ont permis de suspecter un lien entre produits polluants et pathologies induites, notamment celles-ci :

- au Costa Rica, troubles sévères de la fertilité constatés chez les ouvriers agricoles des bananeraies exposés au chlordécone.
- aux USA, taux sanguin plus élevé de pesticides relevé chez les habitants du Missouri (Etat agricole) par rapport à celui déterminé pour la population urbaine du Minnesota et corrélé à des perturbations du spermogramme.
- taux plus élevé de certains polluants organiques persistants dans le sang des mères dont les garçons sont atteints d'un cancer du testicule par rapport à la population témoin.

La polémique liée au Distilbène est également riche d'enseignements. Cet œstrogène de synthèse découvert par Charles Dodds en 1938 fut prescrit dans le cadre de la prévention des avortements spontanés. En 1970, une publication faisait état de 7 cas d'adénocarcinome du vagin chez les jeunes femmes exposées *in utero* au Distilbène. Par la suite, ont été décrits chez les adultes des 2 sexes soumis au Distilbène *in utero* des anomalies des organes génitaux, une hypofertilité et un risque majoré de cancers génitaux. Dans les années 1970, les scientifiques ont découvert que d'autres substances chimiques comme le DDT agissaient aussi comme des hormones et les ont regroupées sous le terme de perturbateurs endocriniens.

II- LA DECLARATION DE WINGSPREAD

Le premier avertissement international des hommes de science sur la gravité de la situation est venu des Etats-Unis, au travers de la déclaration de Wingspread de 1991. Dans cette déclaration, 22 spécialistes de toutes disciplines indiquaient notamment que :

- en raison de leur persistance dans l'environnement et de leur accumulation dans les chaînes alimentaires, de nombreux composés libérés dans la nature par les activités humaines sont capables de dérégler les systèmes endocriniens des animaux.
- les humains sont également affectés par ces composés.
- les effets varient selon les espèces et les composés.
- la période d'exposition est cruciale, la période embryonnaire étant particulièrement vulnérable
- les effets se manifestent surtout sur la génération suivante.
- les études en laboratoire confirment les perturbations observées dans la nature et permettent de comprendre les mécanismes biologiques mis en jeu.

Faisant suite à la déclaration de Wingspread, d'autres déclarations internationales ont été faites depuis, dont celle de Prague en 2005, qui confirment pleinement ces constatations.

III- DEFINITION – MODE D'ACTION

Selon la définition de l'OMS, « les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement des systèmes endocriniens et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants ».

Le système endocrinien est un système complexe composé de nombreux organes : pancréas, surrénales, testicules, ovaires, thyroïde, para-thyroides... qui secrètent des hormones diffusées dans l'organisme par le sang. Il coordonne les organes et les tissus afin d'assurer le fonctionnement correct de l'organisme ; il gouverne aussi la reproduction et le comportement sexuel.

Les perturbateurs endocriniens agissent :

- soit indirectement en modifiant la production, le stockage, le transport, la diffusion et l'élimination des hormones naturelles.
- soit directement par interaction avec les récepteurs cellulaires, agissant comme un œstrogène par activation illégitime des récepteurs d'oestradiol ou comme un anti-androgène par réduction de l'activité transcriptionnelle des récepteurs aux androgènes.



IV- CARACTERISTIQUES

Ces substances sont retrouvées de façon ubiquitaire dans l'eau, l'air, les sols et l'alimentation. L'exposition peut se faire via différents modes : ingestion, inhalation, absorption, transfert trans-placentaire.

Elles sont lipophiles pour la plupart d'entre elles, c'est-à-dire qu'elles se fixent sur le tissu adipeux ; ainsi on les dose dans le sang, le tissu adipeux, le lait maternel, le liquide amniotique, le sang du cordon, les urines. 80 à 90 % des substances toxiques passent dans le lait maternel réalisant chez le nouveau-né une absorption 10 fois plus élevée que chez l'adulte. La plupart de ces substances sont des polluants organiques persistants : elles s'accumulent dans les écosystèmes, leur biodégradation est très lente et leur effet rémanent, ce qui est responsable d'une contamination faible mais permanente. Par ailleurs, les concentrations augmentent à chaque étape de la chaîne alimentaire, réalisant un effet d'amplification.

La relation entre la dose de ces substances et l'effet produit n'est pas linéaire, l'effet pouvant être plus fort à faible dose qu'à forte dose. D'autre part c'est la période d'exposition qui est importante avec une sensibilité toute particulière lors de la période de gestation et l'enfance. Ce stade de développement où l'être humain est particulièrement vulnérable est défini comme « fenêtre d'exposition ». La durée d'exposition est également à prendre en compte. En outre, ces différentes substances exercent entre elles des effets synergiques et cumulatifs constituant un effet cocktail.

Tous ces éléments conduisent à un nouveau paradigme (Colborn et al., 1997) remplaçant désormais l'ancien paradigme de Paracelse (1493-1541) basé sur le postulat selon lequel : « C'est la dose qui fait le poison ».

Enfin, les perturbateurs endocriniens constituent une bombe à retardement, les effets pouvant ne se manifester qu'à l'âge adulte et se transmettre d'une génération à l'autre (effet transgénérationnel). Cet effet transgénérationnel suggère l'hypothèse d'une programmation épigénétique : les perturbateurs endocriniens interfèreraient avec le processus normal de méthylation de l'ADN et conduiraient à des anomalies de l'expression des gènes. Associées aux fonctions de reproduction, ces anomalies seraient ainsi transmises aux générations futures.

V- PRINCIPALES SUBSTANCES IDENTIFIEES COMME PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET LEURS SOURCES POTENTIELLES

1- Les hormones naturelles et les hormones de synthèse

Les **phyto-oestrogènes** sont présents dans certaines plantes telles que le germe de luzerne, le soja, le pois chiche, ou encore le froment. L'organisme humain est capable de décomposer facilement et d'excréter rapidement ces substances. On peut toutefois se poser la question des risques associés à une très forte consommation d'aliments contenant ces substances.

Les **hormones de synthèse** telles que les contraceptifs oraux, les traitements hormonaux de substitution et certains additifs alimentaires pour animaux par exemple sont spécialement conçues pour agir sur le système endocrinien et le moduler.

Des hormones naturelles comme les produits de synthèse se retrouvent dans les rejets humains, animaux, végétaux ou industriels.

2- Les substances anthropiques

Elles comprennent des produits chimiques conçus pour être utilisés dans l'industrie (produits d'entretien industriels par exemple), l'agriculture (pesticides) et des biens de consommation (additifs des plastiques par exemple). Elles incluent aussi les substances chimiques qui sont des sous-produits industriels comme les dioxines.

La liste présentée ci-dessous reprend les substances dont l'activité de perturbateur endocrinien est reconnue aujourd'hui (cette liste n'est pas exhaustive et ne cesse de s'allonger).

- Les PESTICIDES

Sous le terme de pesticides sont regroupés les insecticides tels que le DDT, le Lindane, le Dieldrine, l'Endosulfan, ou le Chlordécone, les herbicides tels que l'Alachlore et l'Atrazine, les fongicides tels que la Vinclozoline ainsi que les nématocides.

Il est important de noter que la France est le troisième consommateur au monde de pesticides et le premier pour ce qui est du ratio quantité/surface. En France, 90 % des eaux de surface et 60 % des nappes phréatiques contiennent des pesticides.

- Les PHTALATES

Ce sont des produits utilisés comme plastifiants dans la fabrication des matières plastiques. Ils peuvent être également contenus dans les cosmétiques.



- Le BISPHEENOL A

Il est contenu dans les plastiques alimentaires, notamment les tétines des biberons. Il est interdit en France depuis juin 2010.

- L' ALKYL PHENOL et le NONYLPHENOL

Ils sont contenus dans les tensioactifs des détergents.

- Les PARABENS

En raison de leurs propriétés antibactérienne et fongicide, ils sont généralement utilisés comme conservateurs dans les cosmétiques. Depuis 2010, leur utilisation est très sérieusement controversée.

- Les DIOXINES

Elles regroupent les polychlorodibenzodioxines (PCDD) et les polychlorodibenzofuranes (PCDF) qui sont des sous-produits non intentionnels de certaines transformations chimiques (combustion incomplète essentiellement) mises en œuvre principalement dans des procédés industriels (métallurgie, incinérateurs d'ordures ménagères...)

- Les POLYCHLOROBIPHENYLES (PCB)

Ces composés également dénommés pyralènes ont été utilisés comme lubrifiants dans les transformateurs électriques ou comme isolants dans des environnements à très haute tension.

- Les POLYBROMOBIPHENYLES

Ils entrent par exemple dans la composition des plastiques pour en limiter l'inflammabilité (retardateurs de flamme).

Les chiffres montrent que la production mondiale de substances chimiques est passée de 1 million de tonnes en 1930 à 400 millions de tonnes en 2004. Cent mille substances différentes ont été mises sur le marché dont trente mille produites en Europe à plus d'une tonne par an. Or, les données toxicologiques ne sont connues que pour 3 % d'entre elles et mille nouvelles molécules sont commercialisées chaque année.

En pratique, l'homme est contaminé par des centaines de substances chimiques susceptibles d'agir conjointement, d'avoir des effets s'exprimant à retardement et variant selon la période d'exposition. De ce fait la relation entre perturbateurs endocriniens et pathologies humaines reste difficile à prouver et ce d'autant plus que les maladies ont souvent des causes multi-factorielles faisant intervenir des facteurs génétiques et des facteurs comportementaux individuels liés au mode de vie (alimentation, stress, tabac, alcool, activité physique...).

Quoiqu'il en soit, la présomption vis à vis de cette contamination est suffisamment importante pour faire de ce problème un enjeu sanitaire pour le 21^{ème} siècle comme le suggère le premier rapport de l'OMS publié en février 2010 : « Principles for evaluating health risk in children associated with exposure to chemicals ». Ce rapport conclut que : « le stade de développement auquel survient l'exposition pourrait être aussi important que l'intensité de celle-ci » et précise que « 30 % de la charge de morbidité mondiale pourrait être attribuée à des facteurs environnementaux » (propos rapportés par le Dr Bertrand Chevallier, 2010).

VI- FENETRE D'EXPOSITION ET ASPECTS DEVELOPPEMENTAUX

André Cicoella, chercheur français en santé environnementale, s'est particulièrement impliqué dans les études de toxicité du Bisphénol A (BPA), œstrogène de synthèse utilisé dans différents plastiques. Alors que les différentes études se basent sur des expérimentations animales, André Cicoella a une approche méthodo-intégrative, partant de l'animal à l'homme. Lors d'un exposé à Toulouse en 2009, il reprenait les études de Diamanti Kandarakis et al. (2009) et Vandenberg et al. (2009). Pour ces auteurs, les pathologies observées chez l'enfant et l'adulte dépendent de la fenêtre d'exposition dans le temps, avec une vulnérabilité particulière pour le fœtus et le petit enfant. Ainsi, si le fœtus est exposé entre la 7^{ème} et la 13^{ème} semaine de grossesse, période d'organogénèse des organes génitaux, il pourra présenter des anomalies du développement des organes génitaux (cryptorchidie, hypospadias, hypofertilité). Les effets pourront survenir sur la durée entière de la vie du sujet (l'hypothèse d'une transmission transgénérationnelle est à étudier). L'augmentation du nombre de cancers des testicules et du sein pourrait provenir d'une exposition anténatale à certains toxiques. Les anomalies observées résultent de l'interaction entre les molécules impliquées et le patrimoine génétique du fœtus. Il y a modification du mode d'expression des gènes dans les organes cibles : on parle de programmation épigénétique. D'autres cofacteurs environnementaux sont certainement impliqués.

Lors du colloque sur les perturbateurs endocriniens, organisé à Paris par le Réseau Environnement Santé, le 14 septembre 2010, le Pr Fénelichel, chef de service d'endocrinologie au CHU de Nice et responsable de l'équipe 5 (Environnement Reproduction et Cancer Hormonodépendant) de l'unité INSERM U895, a expliqué qu'il s'agirait de modifications épigénétiques stables ne touchant pas la structure du génome, mais susceptibles de participer à la transformation maligne et/ou à la promotion tumorale, et que la transformation cancéreuse à l'âge adulte est favorisée par l'« empreinte génétique » induite par la modification épigénétique (Fénelichel, 2007).

Lors de ce même congrès, le Dr Benhamed, directeur de recherches à l'INSERM de Nice, a fait part de ses travaux sur les microARN, notamment testiculaires, qui ont une spécificité tissulaire quantifiable, et peuvent constituer des biomarqueurs d'exposition.

En s'appuyant sur les travaux de Carpenter et al. (2006), Landrigan et al. (2003), Soto et al. (2009), et Diamanti Kandarantis et al. (2009), et à partir des observations faites concernant la toxicité du BPA, André Cicoella décrit un modèle développemental des maladies chez l'enfant et chez l'adulte selon lequel le BPA entraîne des modifications irréversibles (effets sur le système reproducteur, système nerveux central, développement...) qui varient en fonction de la période de l'exposition. Chez l'adulte, l'exposition aux polluants aggrave et accélère le développement de pathologies sous-jacentes (cancers hormono-dépendants,

maladies cardiovasculaires...) en interagissant avec les gènes (voir tableau 1).

a- Anomalies chez le garçon

	Période foetale	Enfance	Age adulte
Système reproducteur	Malformations au niveau de l'appareil reproducteur		Baisse de fertilité Cancers hormonaux (seins, testicules, prostate)
Système nerveux central	Atteinte du système nerveux central	Effets neurotoxiques Problèmes d'apprentissage Troubles du comportement	
Développement	Retard de croissance intra utérin		
Système respiratoire		Allergies respiratoires	
Système cardio-vasculaire			Maladies cardio-vasculaires
Système immunitaire			Troubles de l'immunité
Système métabolique			Perturbations du métabolisme (diabète de type II, obésité)

Tableau 1 : Effets des perturbateurs endocriniens en fonction de la fenêtre d'exposition....)

VII- ASPECTS CLINIQUES

Comme cela a été dit plus haut, il y a peu de travaux scientifiques menés sur la toxicité des perturbateurs endocriniens. La plupart des études de toxicité se font sur la base de modèles animaux. **Les travaux** prouvant la toxicité directe des perturbateurs endocriniens sur **l'Homme** concernent les personnes exposées dans leur exercice professionnel. En 2009, l'INSERM a publié l'étude de Garlantézec et al. (2009) concernant l'exposition **professionnelle** pendant la grossesse. Cette dernière portait sur 3421 femmes enceintes, dont 3005 avaient une activité professionnelle. Lors de leur entrée dans l'étude 30 % étaient régulièrement exposées, dans le cadre de leur travail, à un produit au minimum contenant des solvants.

L'étude a montré une relation dose-dépendante entre la fréquence de l'exposition professionnelle au début de la grossesse et l'apparition de malformations majeures. Il s'agissait principalement de fentes orales, de malformations du rein et des voies urinaires, de malformations génitales chez le garçon (Garlantézec et al., 2009). **Les métiers « à risque » concernaient les secteurs de la santé** (infirmières, aide-soignantes, laborantines), **de l'entretien** (femmes de ménage) et de **la coiffure et de l'esthétique**.

1- Perturbateurs endocriniens et anomalies de développement de l'appareil reproducteur

Les pesticides sont plus particulièrement incriminés (action œstrogène like) mais les phtalates et les parabens sont également suspectés.

- Baisse de la fertilité masculine :

Un déclin de la spermatogénèse a été observé, évalué à 50 % en 50 ans, ce qui est alarmant pour l'espèce humaine si on considère le caractère exponentiel de cette baisse de fertilité (diminution de 2 % par an de la spermatogénèse), selon Carlsen et al. (1992).

- Micropénis

- La cryptorchidie :

La cryptorchidie est définie comme étant un arrêt de migration testiculaire. C'est une malformation dont **l'incidence augmente**, avec une hausse de 65 à 77 % au cours des dernières décennies au Royaume-Uni, selon Ansell et al. (1992). La cryptorchidie représente le **principal facteur de risque associé à l'apparition d'un**

cancer du testicule. Le risque relatif d'apparition d'un cancer du testicule est diversement apprécié, allant de 2,5 à 18 % (Garcia et al., 1999). La prévalence du cancer du testicule a triplé ces 50 dernières années (Jacobsen et al., 2000), alors qu'il s'agit d'un cancer relativement rare. Les facteurs environnementaux sont incriminés : en Suède, une étude rapporte **une multiplication par 6 du risque de séminome** chez les travailleurs du **monde agricole ou manipulant du PVC** (Jacobsen et al., 2000). La **période d'exposition aux toxiques semble également importante** : Bergstrom et al. (1996) mettent en évidence une dépendance marquée entre la date de naissance et le risque de cancer par rapport à l'année de diagnostic.

- L'hypospadias :

L'hypospadias est une anomalie de position, dite ectopique, du méat urétral. Sa prévalence a doublé en 20 ans. La fréquence est passée aux USA de 20,2 à 39,7 pour 10 000 naissances entre 1979 et 1993. Les formes sévères, qui sont celles qui dépendent le plus des facteurs endocriniens, ont le plus augmenté (1,1 à 5,5 pour 10 000 naissances entre 1968 et 1993 aux USA) (Paulozzi et al., 1997).

Deux formes sont distinguées par Cartigny (2000) dans les hypospadias : **les formes antérieures** (balaniques et péniennes), souvent familiales et de cause rarement hormonale, et **les formes postérieures** (scrotales et périnéales), **sévères**, pour lesquelles **une étiologie endocrinienne** est mise en évidence dans 30 % des cas. L'hypospadias postérieur, dont la fréquence augmente significativement, doit être considéré comme **une ambiguïté sexuelle** (Cartigny-Maciejewski, 2000). (L'ambiguïté sexuelle est définie par l'association de trois symptômes : micropénis, cryptorchidie, hypospadias). La différenciation de l'urètre pénien, entre la 9^{ème} et 12^{ème} semaine de grossesse, dépend des sécrétions endocrines du testicule fœtal, principalement les androgènes, et de l'action locale de ces hormones sur leurs tissus cibles. **Les interrupteurs hormonaux pourraient jouer un rôle féminisant et/ou démasculinisant**

chez le fœtus mâle (Cartigny-Maciejewski, 2000). Cartigny cite Skakkebaek, chercheur qui a créé un modèle tentant d'unifier les observations cliniques et les modèles animaux dans le cadre du syndrome de dysgénésie gonadique comprenant : une hypofertilité par altération du sperme, des malformations des organes génitaux externes (hypospadias, cryptorchidie) ainsi que le cancer du testicule. Les atteintes peuvent être isolées ou associées. La théorie de Skakkebaek considère que l'ensemble de ces manifestations est en rapport avec une **anomalie intra-utérine du développement et de maturation des cellules gonadiques primitives, faisant suite soit à des anomalies génétiques, soit à des anomalies environnementales** (Raypert de Meyts et al., 2002).

b- Anomalies chez la fille

Chez la fille, le lien entre polluant-puberté précoce- cancer du sein est évoqué.

Ainsi, dans le quotidien du médecin, le Dr Béatrice Vuaille rapportait en 2010 les résultats d'une étude épidémiologique américaine parue dans *Environmental Health Perspectives* (Wolff et al., 2007).

Chez 1559 fillettes ont été réalisées des mesures **objectivant des taux significativement élevés de phénols, phtalates et phyto-œstrogènes « de nature à perturber le développement pubertaire et d'autre part à entraîner un risque de complication plus tard dans la vie notamment de cancer du sein »**. L'étude signalait un **engagement dans la puberté plus précoce** (on parle d'engagement pubertaire pour un stade mammaire B2 qui correspond à la surévaluation de l'aréole mammaire). Pour ces fillettes, **25 % étaient engagées dans une puberté à 8 ans, 50 % à 9 ans**. Les valeurs de référence de la puberté étaient de **10 ans 5 mois en 1970**. En 1998, elles se situaient à 9 ans 7 mois.

Le Professeur Sultan, endocrinopédiatre au CHU de Montpellier, exprimait ses inquiétudes quant à l'exposition des fillettes à ces toxiques dans une **fenêtre de susceptibilité** : « Tous ceux qui s'intéressent au développement du cancer du sein sont préoccupés par cette période clef du développement de la glande mammaire. Une contamination importante par des polluants à effet oestrogénique (xéno-œstrogène), qui sont probablement plus persistants et plus agressifs, alors que les cellules sont en phase de multiplication, peut constituer un facteur favorable du cancer du sein ». Il estime que « cet article donne des arguments très forts pour proposer **une réduction, sinon une interdiction des polluants en général, et des pesticides en particulier, dont l'impact sur l'équilibre endocrinien reste a priori préoccupant** ».

En 2007, Cohn et al. ont montré que les jeunes filles **exposées au DTT avant 14 ans**, ont un risque ultérieur de **cancer du sein multiplié par six**, alors que ce risque n'est pas augmenté si l'exposition a lieu après 14 ans.

c- Atteintes transgénérationnelles

Le Distilbène (diéthylstilbestrol) mis sur le marché comme anti-abortif en 1948, retiré en 1971 aux USA (en 1977 en France), a entraîné l'augmentation de l'incidence de l'hypospadias et de la cryptorchidie ainsi qu'une baisse de la fertilité chez les descendants masculins. Chez les descendants féminins, il a engendré des anomalies du développement de l'appareil reproducteur, des cancers de l'appareil reproducteur (notamment **cancer du vagin**), ainsi que la stérilité.

De plus, une atteinte de la reproduction en deuxième génération a également été observée, ceci étant en faveur d'une **atteinte transgénérationnelle** (Cravedi et al., 2007).

Cette atteinte transgénérationnelle est également retrouvée avec la Vinclozoline (fungicide utilisé en horticulture) injectée à des souris femelles enceintes : les souriceaux mâles présentent une intersexualité, des malformations péniennes, une hypofertilité. Ces anomalies sont retrouvées jusqu'à la troisième génération de la descendance. Les perturbateurs endocriniens interfèrent avec le processus normal de méthylation de l'ADN et conduisent à des anomalies de l'expression des gènes associés aux fonctions de reproduction, qui seront transmises aux générations futures.

Il s'agit ici d'expérimentation animale, et nous ne mesurons vraisemblablement pas actuellement l'héritage transmis à nos enfants. Toutefois, il est vraisemblable que les **perturbateurs endocriniens entraînent des pathologies sur plusieurs générations**.

2- Perturbateurs endocriniens et troubles du neurodéveloppement

Les fonctions d'apprentissage et d'attention ont été les plus étudiées. L'équipe de Larissa Takser, endocrinopédiatre, travaille à l'Université de Sherbrooke particulièrement sur les PBDE (polybromodiphényléthers). Les PBDE et PCB (polychlorobiphényles) ont une **structure identique aux hormones thyroïdiennes**. Le fœtus ne produisant pas de thyroxine avant la 14^{ème} semaine de gestation, c'est l'hormone thyroïdienne maternelle qui fournit la **thyroxine** au cerveau fœtal. Le risque de handicap mental est de 1 sur 30 s'il existe un manque de thyroxine durant le 1^{er} trimestre de grossesse. Les fonctions cognitives concernées par la thyroxine sont **l'attention, la mémoire et l'intégration visuelle**. L'équipe de Takser a publié une étude animale sur l'atteinte du métabolisme thyroïdien et l'exposition prénatale à de petites doses de BDE 47 (2,2',4,4'-tétrabromodiphényléther) : Abdelouahab et al. (2009) établissent **un lien avec les facteurs de croissance et d'hyperactivité**.

En 2009, Braun et al. (2009) ont réalisé une étude chez 249 enfants âgés de 2 ans et établissent un lien entre **troubles du comportement et présence de BPA dans les urines maternelles à la 16^{ème} semaine de gestation**. Le BPA agit sur la neurotransmission et la migration neuronale,



avec des conséquences sur l'agressivité, l'activité motrice, la mémoire, et l'attention.

Chez l'adulte, une équipe de chercheurs de l'unité INSERM neuroépidémiologie montre que l'exposition aux pesticides double le risque de survenue de Parkinson chez les agriculteurs (Elbaz et al., 2009). Ce risque augmente avec les années d'exposition et chez les hommes. Il est lié surtout à l'usage des insecticides, notamment les organochlorés. Les auteurs posent la question d'une contamination résiduelle pour la population générale.

3- Perturbateurs endocriniens et immunité

Une étude réalisée par l'INRA de Toulouse, (Braniste et al., 2009), s'est intéressée à l'impact du BPA sur l'intestin du rat femelle, y compris à des doses « considérées jusqu'ici comme sans effet sur les fonctions biologiques chez l'animal ». L'intestin répond à des concentrations 1000 fois moins importantes que celles définies pour d'autres tissus.

Les rates, exposées *in utero* puis à la naissance, voient augmenter le risque de développer une **maladie inflammatoire intestinale sévère** à l'âge adulte. Les chercheurs font l'hypothèse qu'en réduisant la perméabilité de l'intestin, le BPA freine les échanges avec le système immunitaire et la maturation de celui-ci.

Lors du colloque du 14 septembre 2010, il a été précisé que le **BPA, aux doses inférieures aux seuils acceptables pour l'homme, peut se substituer aux oestrogènes naturels dès le stade fœtal et perturber l'équilibre hormonal nécessaire au développement, puis au maintien d'une fonction de barrière intestinale efficace pour le reste de la vie.**

4- Perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques

Le **diabète de type I** est en augmentation en France comme à l'échelle européenne depuis 20 ans avec une augmentation moyenne de 3,9 % par an (5,4 % dans le groupe 0 à 4 ans). L'hypothèse environnementale est retenue ; actuellement l'hypothèse hygiéniste est mise en avant (étude TEDDY).

Le **syndrome métabolique** (obésité, diabète de type II, maladies cardiovasculaires, AVC), en recrudescence importante, ne sera pas repris dans cet exposé. Les troubles sont d'origine multifactorielle, les perturbateurs endocriniens faisant partie de ces facteurs.

CONCLUSION

Les perturbateurs endocriniens interviennent dans les champs de l'endocrinologie, la génétique, l'immunologie. Les recherches actuelles tendent à montrer que leur action est ubiquitaire (notamment au niveau du système nerveux central : apprentissage, comportement, système hypothalamo-hypophysaire). De plus, ils induisent une transmission transgénérationnelle, et les pathologies de l'adulte trouvent leur origine dans la période fœtale.

Les perturbateurs endocriniens n'entraînent pas de modification structurelle du génome : leurs effets sont donc réversibles. Il est donc important, d'une part de faire de l'environnement un enjeu de santé publique avec nécessité de mettre en place des études identifiant les marqueurs biologiques d'exposition et développant le biomonitoring, d'autre part de légiférer sur l'utilisation des perturbateurs endocriniens notamment sur l'utilisation des pesticides, en mettant en avant le principe de précaution. Ainsi, le 23 juin 2010, l'Assemblée Nationale a adopté la décision du Sénat du 25 mars 2010 suspendant la fabrication, l'importation et la commercialisation des biberons au Bisphénol A. Cette décision est insuffisante selon le Réseau Environnement Santé. Elle semble cependant montrer une sensibilisation des politiques à la toxicité des perturbateurs endocriniens notamment durant la période de vulnérabilité chez le fœtus et l'enfant.

En parallèle, il s'avère indispensable d'informer le grand public (AFSSET, 2008) afin qu'il modifie ses comportements avec notamment un renforcement de la protection des femmes enceintes (alimentation, cosmétiques...).

BIBLIOGRAPHIE

Abdelouhab N., Suvorov A., Pasquier J.C., Langlois M.F., Praud J.P. et Takser L. (2009). Thyroid Disruption by Low-Dose BDE 47 in Prenatally exposed Lambs, *Neonatology*, 96(2), p.120-124.

Ansell PE, Bennet V, Bull D, Jackson MB, Pike LA, Pike MC, Chilvers CED, Dudley NE, Gough MH, Griffiths DM, Redman C, Wilkinson AR, Macfarlane A, Coupland CAC. (1992). Cryptorchidism a perspective study of 7500 consecutive male births: 1984-88, *Arch. Dis child*, 67, p.892-899.

Baskin L.S., Himes K., et Colborn T. (2001). Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect.*, 109(11), p.1175-1183.

Bergstrom R., Adami H.O., Möhner M., Zatonski W., Storm H., Ekblom A., Tretli S., Teppo L., Akre O. et Hakulinen T. (1996). Increase in Testicular Cancer Incidence in Six European Countries: a Birth Cohort Phenomenon. *J Natl Cancer Inst*, 88(11), p.727-733.

Braniste V., Jouault A., Gaultier E., Polizzi A., Buisson-Brenac C., Leveque M., Martin P.G., Theodorou V., Fioramonti J., et Houdeau E. (2009). Impact of oral Bisphenol A et reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats, *PNAS Early Edition*, p1-6.

Braun J.M., Yolton K., Dietrich K.N., Hornung R., Ye X., Calafat A.M., et Lanphear B.P. (2009). Bisphenol A, exposure and Early childhood Behavior, *EHP*, 117 (12), p.1945-1952.

Carlsen E., Giwerman A., Keiding S., et Skakkebaek N.E. (1992). Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years, *Br Med J*, 305, p.609-613.

Carpenter D.O. (2006). Polychlorinated biphenyls (PCBs): Routes of exposure and effects on human health, *Reviews of Environ Health*, 21(1), p.1-23.

Carson R. (1962). *Silent Spring*. Houghton Mifflin, Boston. (réimpr. Mariner Books, 2002) (ISBN 0-618-24906-0). Traduction française éditions wildproject. 2009.

Cartigny-Maciejewski. (2000). Facteurs étiologiques de l'hypospadias. *La lettre du GEUP*, 14, p 3-4.

Chevallier B. (2010). L'enfant dans son environnement : un aspect pour son avenir, une préoccupation quotidienne pour le pédiatre, *Pédiatrie pratique*, n° 215, 02/10, éditorial.

Cohn B.A., Wolff M.S., Cirillo P.M. et Sholtz R.I. (2007). DDT and Breast Cancer in Young Women: New Data on the Significance of Age at Exposure, *Environmental Health Perspectives*, 115, N° 10, p.: 1406-1414.

Colborn T., Dumanoski D., et Peterson Meyers J. (1997). L'Homme en voie de disparition, édition Terre Vivante.

Cravedi J. P., Zalko D., Savouret J. F., Menuet A., Jégou B. (2007). The concept of endocrine disruption and human health, *Med. Sci. (Paris)*, 23, p.198-204.

Diamanti Kandarakis E, Bourguignon J.P., Giudice L.C., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M., Zoeller T., et Gore A.C. (2009). Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement, *Endocrine Reviews*, 30(4), p.293-342.

Elbaz A., Clavel J., Rathouz P.J., Moisan F., Galanaud J.P., Delemotte B., Alperovitch A. et Tzourio C. (2009). Professional exposure to pesticides and Parkinson disease, *Annales of Neurology*, 66 (4), p.494-504.

Facemire C.F., Gross T.S., Guillette L.J. Jr. (1995). Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environ Health Perspect*, 103(suppl 4), p.79-86.

Fénichel P. (2007). Environnement, exposition fœtale et reproduction, *Médecine Thérapeutique / Médecine de la Reproduction*, 9(2), p.98-104.

Garcia A.M., Flechter T., Benavides F.G. et Orts E. (1999). Parental agricultural works and selected congenital malformations, *Am J Epidemiol*. 149 (1), p.64-74.

Garlantézec R., Monfort C., Rouget F. et Cordier S. (2009). Maternal occupational exposure to solvents and congenital malformations : a prospective study in the general population. *Occup Environ Med.*, 66 (7), p. 456-463.

Guillette L.J. Jr, Gross T.S., Masson G.R., Matter J. M., Percival H.F., et Woodward A.R. (1994).

Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida, *Environ Health Perspect.*, 102(8), p.680-688.

Howdeshell K.L., Hotchkiss A.K., Thayer K.A., Vandenberg J.G. et vom Saal F.S. (1999). Exposure to bisphenol A advances puberty, *Nature*, 401, p.763-764.

Jacobsen R., Bostofte E., Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkeback NE, Moller H. (2000). Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study, *BMJ*, 321, p.789-792.

Landrigan P., Garg A. et Droller D.B.J. (2003). Assessing the Effects of Endocrine Disruptors in the National Children's Study, *Environ Health Perspect*, 111 (13), p.1678-1682.

Matthiessen P. et Sumpter JP. (1998). Effects of estrogenic substances in the aquatic environment. In: Braunbeck T, Hinton DE, Streit B (eds) *Fish ecotoxicology*. Birkhäuser Verlag, Basel, p 321-335.

Paris F, Servant N, Terouanne B, Sultan C. (2002). Evaluation of androgenic bioactivity in human serum by recombinant cell line: preliminary results, *Mol Cell Endocrinol.*, 198(1-2), p.123-129.



Paulozzi L.J., Erickson J.D. et Jackson R.J.(1997). Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics*,100, p.831-834.

Raypert de Meyts E., Hoei-Hansen C.E., Ottesen A.M., Frydelund-Larsen L., Holm M. et Skakkebaek N.E.(2002). Le cancer des cellules germinales du testicule, élément constitutif du syndrome de dysgénéésie testiculaire : rôle des facteurs environnementaux et de la susceptibilité génétique, *Andrologie*, 12, p.262-268.

Reijnders P.J. (1986). Reproductive failure in common seals feeding on fish from polluted coastal waters, *Nature*, Dec 4-10, 324(6096), p.418.

Richter C.A., Birnbaum L.S., Farabollini F., Newbold R.R., Rubin B.S., Talsness C.E., Vandenberg J.G., Walsler-Kuntz D.R. et vom Saal F.S. (2007). In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies, *Reproductive Toxicology*, Volume 24, Issue 2, p.199-224.

Sharpe R.M., Skakkebaek N.E. (1993). Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*, 341(8857), p.1392-1395.

Soto A.M., Rubin B.S. et Sonnenschein C. (2009). Interpreting endocrine disruption from an integrative biology perspective, *Mol Cell Endocrinol*, 304, Issues 1-2, p. 3-7.

Sultan C., Balaguer P., Terouanne B., Georget V., Paris F., Jeandel C., Lumbroso S. et Nicolas J. C.(2001). Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation, *Mol Cell Endocrinol*,178(1-2), p.99-105.

Sultan C., Gobinet J., Terouanne B., Paris F., Belon C., Jalaguier S., Georget V., Poujol N., Auzou G. et Lumbroso S. (2002). Le récepteur des androgènes: pathologie moléculaire, *J Soc Biol*, 196(3), p.223-240.

Sultan C., Paris F., Terouanne B., Balaguer P., Georget V., Poujol N., Jeandel C., Lumbroso S. et Nicolas J.C.(2001). Disorders linked to insufficient androgen action in male children, *Hum Reprod Update*, 7(3), p.314-322.

Vandenberg L.N., Maffini M.V., Sonnenschein C., Rubin B.S. et Soto A.M. (2009). Bisphenol-A and the Great Divide: A Review of Controversies in the Field of Endocrine Disruption, *Endocrine Reviews*, 30 (1), p 75-95.

vom Saal, F.S., Cooke P.S., Buchanan D.L., Palanza P., Thayer K.A., Nagel S.C., Parmigiani S., et Welshons W.V.(1998). A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior, *Toxicol. Ind. Health*, 14, p.239-260.

Vos J.G., Dybing E., Greim H.A., Ladefoged O., Lambré C., Tarazona J.V., Brandt I., et Vethaak A.D. (2000). Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation. *Crit Rev Toxicol*, 30(1), p.71-133.

Vuaille B. (2010). Polluants chimiques de l'environnement : Alarmantes pubertés précoces, *Le Quotidien du Médecin*,09/04/10.

Wetherill Y.B., Akingbemi B.T., Kanno J., McLachlan J.A., Nadal A., Sonnenschein C., Watson C.S., Zoeller R.T. et Belcher S.M. (2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action *Reproductive Toxicology*, Volume 24, Issue 2, p.178-198.

Wolff M.S., Teitelbaum S., Windham G., Pinney S., Britton J., Chelimo C., Godbold J., Biro F., Kushi L., Pfeiffer C. et Calafat A. (2007). Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls, *Env Hlth Perspective*, 115(1), p.116-121.

WEBOGRAPHIE

AFSSET (2006). Perturbateurs du système endocrinien.

http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/771953541745249614035691288700/11_perturbateurs_systeme_endocrinien.pdf

Institut National du Cancer (2009). Fiche repère « Risques de cancers et perturbateurs endocriniens ».

<http://www.e-cancer.fr/prevention/environnement-et-cancers/perturbateurs-endocriniens/>

Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable, des Transports et du Logement (2010). Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens.

http://www.developpement-durable.gouv.fr/spip.php?page=article&id_article=3134