

# Les perturbateurs endocriniens : 25 ans déjà

Robert Barouki<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Inserm UMR-S 1124  
Centre universitaire des Saints-Pères  
Université Paris Descartes  
12, rue de l'École de médecine  
75006 Paris  
France

<sup>2</sup> Service de biochimie métabolique  
et protéomique  
Hôpital Necker Enfants malades  
149, rue de Sèvres  
75015 Paris  
France

[robert.barouki@parisdescartes.fr](mailto:robert.barouki@parisdescartes.fr)

S'il faut attribuer une date de naissance aux perturbateurs endocriniens (PE), la conférence de Wingspread en 1991 serait un choix assez judicieux. C'est là que différents chercheurs ont ouvert ce nouveau chapitre de la santé environnementale et de la toxicologie, bien que ses prémices soient bien antérieures [1]. Vingt-cinq ans donc, la majorité, un rayonnement incontestable auprès de très nombreux scientifiques, mais une identité qui reste contestée par certains et pas des moindres, puisque l'Europe continue à hésiter sur la définition même et sur l'impact possible. Pourtant, de nombreuses instances comme l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ou les sociétés savantes n'hésitent pas ; il s'agit bien de substances exogènes modifiant l'homéostasie endocrinienne<sup>1</sup> et entraînant de ce fait des manifestations pathologiques. Cette définition est assez exigeante, la plus grande difficulté étant de montrer que les effets toxiques sont bien liés au dérèglement endocrinien. On parlera alors, selon le poids des preuves, de perturbateurs endocriniens avérés, probables ou suspectés, voire possibles, un peu comme ce qui se passe pour les cancérigènes. C'est aux politiques ensuite d'avoir la charge de fixer les seuils de réglementation en fonction du niveau des preuves.

Mais pourquoi tant de polémiques, pourquoi tant de controverses ? Une manière d'envisager cette question serait d'examiner la question des PE au travers du prisme de l'approche réglementaire traditionnelle. On peut dire que les PE incarnent tout ce que la réglementation traditionnelle peut craindre. Si la réglementation traditionnelle privilégie les relations linéaires entre la dose et l'effet (plus il y en a et plus c'est toxique), si elle privilégie aussi les effets avec seuil qui permettent de fixer des valeurs limites, les PE résistent à cette loi et présentent dans un certain nombre

de cas des relations dose-réponse non monotones<sup>2</sup> rendant l'extrapolation particulièrement périlleuse [2]. Ils semblent aussi avoir des effets à faible dose, en tout cas pour certains d'entre eux [3]. Pas facile dans ces conditions de fixer des seuils. Si la réglementation vise à identifier un nombre restreint de tests, réalisés dans des conditions précises et bien définies, les PE ont initialement révélé leur toxicité dans des expériences issues de laboratoires académiques qui ont tendance à échapper à la standardisation. On peut comprendre la nécessité d'avoir des tests standardisés mais la nature de ces tests doit évoluer et c'est d'ailleurs ce qui

<sup>1</sup> Le système endocrinien recouvre de nombreuses régulations positives et négatives qui maintiennent un profil hormonal temporel déterminé (parfois cyclique, parfois régulé par l'environnement nutritionnel, etc.). Une perturbation même limitée de cet équilibre peut avoir des conséquences cliniques importantes.

<sup>2</sup> Les courbes non monotones impliquent une inversion de la pente. Par exemple il peut y avoir une augmentation de l'effet toxique avec la dose (pente positive) suivie d'une inflexion et d'une diminution (pente négative).

se passe à présent puisqu'une batterie de tests permet de mieux évaluer, du moins partiellement, certains effets toxiques des PE. Par ailleurs, les PE exercent leurs effets les plus convaincants pendant des périodes de vulnérabilité<sup>3</sup> liées au développement, ce qui souligne l'importance de l'état de l'organisme cible, ainsi que du mode de traitement, de la période exacte, etc., pour révéler la toxicité d'un PE. Avouons que ces conditions sont assez déstabilisantes pour une démarche consistant à limiter le nombre de tests et à les normaliser. Ce constat ne doit pas nous amener à opposer réglementation et recherche académique, bien au contraire ; il s'agit plutôt de rapprocher ces deux facettes du champ environnement et santé. Les nouveaux défis posés par les PE doivent faire évoluer la réglementation, dans le cadre de ce qu'il est convenu d'appeler les « sciences de la réglementation (*regulatory sciences*) ».

Mais que peut-on dire aujourd'hui de la toxicité des PE ? Il est vrai qu'au début, les choses paraissaient assez simples. On s'intéressait à des substances susceptibles d'interférer avec les stéroïdes sexuels, principalement celles qui pouvaient mimer ou moduler les effets de l'œstradiol en interagissant avec le ou les récepteur(s) de cette hormone, et celles qui pouvaient empêcher les effets des androgènes en se liant au récepteur de ces hormones et en se comportant comme un antagoniste. On comprend bien là la notion de perturbation (ou de *disruption* en anglais). Cet intérêt était et demeure légitime, et c'est ainsi qu'on a beaucoup étudié certains pesticides et des plastifiants comme les bisphénols et les phtalates. Bien que ces récepteurs aient une palette de rôles très large, la sphère reproductive était bien au premier plan dès le début, vite rejointe par d'autres. Ces récepteurs étant aussi impliqués en cancérogenèse, on s'est donc aussi intéressé aux cancers hormono-dépendants comme ceux du sein et de la prostate. Il faut reconnaître que même pour ces cancers hormono-dépendants, les effets des PE ne sont pas toujours très cohérents avec leurs mécanismes d'action, notamment lorsque l'on pense aux effets des phyto-œstrogènes ou aux propriétés des cellules souches cancéreuses qu'on dévoile progressivement. Par ailleurs, il ne faut pas oublier l'aspect temporel des relations entre les expositions et les effets. Une analyse épidémiologique robuste des effets

des PE devrait tenir compte des profils d'exposition au cours du temps et remonter parfois à des expositions anciennes qui sont souvent incertaines. Nous ne discuterons pas plus en détail ces différents aspects.

Progressivement la recherche a commencé à ouvrir de nouvelles perspectives et je n'en citerais que deux. D'abord le développement neuro-cognitif<sup>4</sup> ; il faut bien reconnaître que de nombreux travaux récents indiquent que l'exposition à certains PE pendant la période périnatale a des conséquences sur le développement neurologique et cognitif. Cela peut bien entendu être lié aux récepteurs stéroïdiens, mais d'autres cibles sont à envisager comme la fonction thyroïdienne ou l'homéostasie des neurotransmetteurs, voire d'autres mécanismes développementaux. Un autre système s'est aussi révélé être une cible privilégiée des PE : le système immunitaire, avec divers impacts sur l'immunosuppression, les maladies auto-immunes, les allergies et l'inflammation. Dans ces deux cas, le système nerveux et le système immunitaire, il n'est pas évident que le mécanisme endocrinien soit au premier plan (bien qu'il puisse interférer). On peut donc penser que le terme PE est devenu assez générique d'un mécanisme toxique plus global conduisant à la perturbation de l'homéostasie physiologique et du développement. C'est un glissement sémantique comme on en voit parfois en sciences.

Le développement du concept de perturbation endocrinienne a aussi permis d'éclairer des connaissances anciennes qu'on peut à présent appréhender différemment. Prenons l'exemple d'une substance toxique connue depuis des décennies, la dioxine, au sujet de laquelle on pensait tout savoir. En effet, on savait depuis les années 1970 que la dioxine agissait par l'intermédiaire d'un récepteur de haute affinité appelé AhR (pour *Arylhydrocarbon Receptor*). Après liaison à la dioxine, ce récepteur induit toute une série de gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques<sup>5</sup> avec la particularité que les enzymes codées par ces gènes ne sont pas capables de métaboliser la dioxine et donc de l'éliminer. On pensait que c'était là un mécanisme possible de toxicité de ce composé persistant, ce qui est

3 Une approche moderne de la toxicologie implique de tenir compte non seulement de la dose, du mode de traitement et de sa durée, mais aussi de l'organisme cible. Il existe des périodes du développement où les effets toxiques sont plus manifestes, notamment les périodes fœtales et la petite enfance. Il peut y avoir une vulnérabilité liée à une augmentation de l'exposition, à des facteurs génétiques, comportementaux et pathologiques. Nous ne discuterons pas ici des nuances entre susceptibilité et vulnérabilité.

4 Il est bien connu que le développement des fonctions cérébrales se poursuit après la naissance. Les capacités cognitives s'apprécient grâce à des tests qui évaluent le bon développement de l'enfant.

5 Molécule étrangère à l'organisme qui peut être naturelle ou artificielle. Un xénobiotique n'est pas nécessairement toxique. Il existe un système biologique de détection et d'élimination de certains xénobiotiques présentant des caractères physico-chimiques précis (hydrophobicité, réactivité chimique).

certainement le cas, mais on n'en savait pas plus. On pensait notamment que ces inducteurs enzymatiques étaient de possibles promoteurs de cancérogenèse, mais les mécanismes restaient flous. Plus récemment, on a montré que l'inactivation du récepteur AhR avait des effets très significatifs sur les systèmes hépatique, immunitaire, cardiovasculaire et neurologique, ainsi que sur la fertilité, l'ensemble en absence de tout xénobiotique. Ainsi, ce récepteur a des effets physiologiques propres et n'est pas uniquement un récepteur de xénobiotiques comme la dioxine. Depuis, on lui a trouvé des ligands endogènes notamment des métabolites du tryptophane. On en vient à la notion que la dioxine et d'autres polluants ligands du AhR pourraient exercer leurs effets toxiques en détournant ce récepteur de ses fonctions physiologiques habituelles, ce qui correspond à un mécanisme assez proche de celui des perturbateurs endocriniens [4]. On voit bien que ce mécanisme est assez large et concerne de nombreuses substances.

Pourquoi donc y a-t-il tant de controverses concernant les effets des PE, même si l'on se limite aux effets les plus classiques de ces substances ? Outre les aspects économiques sur lesquels nous reviendrons, il existe une raison importante qui est celle de la difficulté de mettre en évidence un effet de type PE. En effet, selon la définition même d'un PE, il ne s'agit pas seulement de montrer qu'une substance module les actions hormonales et qu'elle a des effets toxiques, mais il faut en plus montrer que ces effets toxiques sont bien liés aux effets endocriniens, ce qui n'est pas toujours simple à faire. On aura sans doute du mal à établir ce lien dans beaucoup de cas, ce qui fait qu'on aura plus souvent affaire à des PE probables qu'à des PE avérés. Une autre raison de fond est la difficulté à établir le lien entre un PE et une pathologie dans les populations humaines. En effet, la plupart des effets PE observés à faible dose concernent des expositions pendant la période périnatale avec des effets toxiques qui

apparaissent plus tard dans la vie, donc à distance de l'exposition. Il s'agit donc d'effets différés qui doivent être recherchés sur le long terme [5]. Il n'est pas aisé de rechercher ce type d'effets dans les populations humaines. Pour cela, il faudrait pouvoir reconstituer les expositions, ce qui est difficile et entaché d'incertitude, ou disposer de cohortes et d'études longitudinales, ce qui est long. Pour cette raison, on dispose pour la plupart des PE d'arguments expérimentaux assez solides mais dans beaucoup de cas, les arguments chez l'homme sont plus sujets à controverse.

Devant de telles difficultés, il peut être tentant de repousser les décisions, d'autant que certains milieux économiques s'inquiètent de retombées possibles d'une réglementation des PE pour leurs secteurs. Mais c'est oublier les conséquences économiques de l'inaction, sans parler des risques sanitaires. Un groupe de chercheurs multidisciplinaire conduit par Leo Trasande [6] s'est attaqué à cette question en suivant une procédure de travail rigoureuse et plutôt conservatrice. Il ressort qu'en ne tenant compte que de quelques cibles pathologiques et des PE les plus en vue, le coût annuel pour l'Union européenne dépasse les 150 milliards d'euros (avec une marge d'incertitude assez large). Ces chiffres exorbitants donnent une idée de l'ampleur du préjudice économique et sanitaire lié à la non-prise de décision. Il est à noter que les impacts des PE sur les fonctions cognitives (QI notamment) constituent la part principale des coûts économiques.

Les PE auront marqué l'histoire de la toxicologie et de la santé environnementale. Il faut espérer qu'après les controverses et les dénis, on en arrive rapidement à aborder leurs effets avérés et potentiels avec plus de sérénité et de réalisme. Dans un contexte empreint parfois d'incertitude, c'est une analyse rationnelle des effets de ces substances qui est nécessaire. Dans ces conditions, on a besoin d'encore plus de science. L'âge de raison, enfin ?

**Déclaration de lien d'intérêt** en rapport avec le texte publié : Aucun

## Références

1. Zoeller RT, Bergman A, Becher G, *et al.* A path forward in the debate over health impacts of endocrine disrupting chemicals. *Environmental Health* 2014; 13: 118.
2. Lagarde F, Beausoleil C, Belcher SM, Belzunces LP, Emond C, Guerbet M, Rousselle C. Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. *Environmental Health* 2015; 14: 13.

3. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, *et al.* Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012 ; 33:378-455.
4. Guyot E, Chevallier A, Barouki R, Coumoul X. The AhR twist: ligand-dependent AhR signaling and pharmaco-toxicological implications. *Drug Discov Today* 2013 ; 18:479-86.
5. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health* 2012 ; 27;11:42.
6. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, *et al.* Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1245-55.