

Mises au point interactives – Peau et environnement

Les perturbateurs endocriniens et leurs conséquences



P. BARTAIRE
Pédiatre endocrinologue, Cabinet BLM,
LAMBERSART.

Les perturbateurs endocriniens environnementaux, un sujet d'actualité

Les publications scientifiques sont de plus en plus nombreuses et précises, les communications médiatiques et les applications pour smartphone se multiplient. L'inquiétude chez nos patients commence à s'exprimer en consultation, en particulier lorsqu'une maladie chronique apparaît chez l'un d'eux. Cependant, le monde médical est insuffisamment formé et informé, c'est en tout cas ce qui ressort des conclusions de l'évaluation de la première stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE).

Cette communication reprend les données générales connues sur les perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) et le point de vue d'un pédiatre endocrinologue sur l'impact des perturbateurs endocriniens.

Définitions des PEE et modalités d'action

1. Définition des PEE : 1^{re} définition scientifique dès 1991

Dès les années 1980, des études sur l'animal ont été menées pour étudier la toxicité endocrinienne de certaines substances chimiques comme les phtalates [1, 2]. En 1991, la réunion scientifique de Wingspread (Wisconsin, États-Unis) a défini l'existence de nombreux composés libérés dans l'environnement par les activités humaines, capables de dérégler le système endocrinien des animaux et de l'homme [3].

2. Principes de toxicité spécifiques aux PEE : définitions toujours en cours...

Tous les scientifiques s'accordent sur cette première définition établie dans les années 1990 mais il reste à **créer une nou-**

velle catégorie de toxiques pour la santé et à développer de nouveaux modèles de recherche [4]. En effet, l'action des PEE ne correspond à aucun autre type de toxique connu jusqu'à maintenant et, sur ce point, les instances scientifiques, politiques et législatives se battent encore.

De nouveaux principes de recherche ont été établis [5]. Vous en trouverez un résumé en français dans le **tableau I**.

3. Les PEE sont ubiquitaires

Ils se retrouvent aussi bien dans des conservateurs alimentaires, des durcis-seurs, des retardateurs de flamme, des isolants électriques, des pesticides, des émoullissants ou des médicaments d'usage courant. Ils peuvent agir à très faible dose, s'accumulent dans l'organisme tout au long de la vie (dans les graisses car la plupart sont lipophiles) et leurs effets se combinent entre eux (effet cocktail).

Effets ligand + récepteur (R) =

Dépend de l'affinité du ligand

Notion de compétitivité entre ligands

Dépend de la dose mais effets non linéaires : dose faible activatrice, dose forte inhibitrice par exemple

L'activité ligand + R évolue en fonction des phases de développement, de la production du R et de son activité

- Les PEE (hormonomimétiques) sont des ligands imparfaits donc les effets/fixation sur les récepteurs ne sont pas exactement ceux des hormones naturelles.
- Leur action peut se faire à différents niveaux puisque les hormones ont souvent des récepteurs dans des tissus différents avec des actions différentes (ex. : testostérone : action directe des récepteurs du tractus génital, action indirecte sur le cerveau après aromatisation 5 α réductase).
- En recherche : on dose souvent les métabolites ou les hormones naturelles mais pas la bioactivité récepteur + ligand.
- Exposition tout au long de la vie à un cocktail de PEE, effets cumulatifs ou potentialisateurs sur les récepteurs (ex. : bisphénol A et estrogènes naturels).
- Exemple étonnant : les polychlorobiphényles diminuent le taux de FT4 circulants sans augmenter la TSH.

Tableau I : Principes fondamentaux des PEE (d'après [5]).

Les PEE peuvent bloquer ou activer différents récepteurs hormonaux et ont des cinétiques d'action parfois très différentes de celles des hormones naturelles.

■ Effets connus sur la santé

Les effets connus des PEE sont multiples (malformations génitales du garçon, obésité, cancers du sein et du testicule, infertilité masculine et féminine, atteintes de la fonction intestinale) [6-8]. **Notre corps n'est pas une barrière imperméable, nous pouvons être contaminés par voie respiratoire, digestive ou cutanée. Le fœtus peut être contaminé pendant la grossesse.**

Les PEE peuvent agir sur tous les axes hormonaux : thyroïdien, gonadique, surrénalien, hypophysaire... mais ils interagissent également avec le métabolisme de la cellule adipeuse et de l'insuline ou encore avec le développement de la glande mammaire.

En voici deux exemples importants et bien documentés :

1. Activité estrogénique et PEE

Rappel sur l'action des estrogènes : la biosynthèse des estrogènes a lieu dans l'ovaire, le placenta, le foie, la peau, le tissu adipeux et le cerveau.

● Quels sont les PEE à activité estrogénique ?

Estrogènes naturels (phytoestrogènes), estrogènes utilisés comme médicaments (CO, THS), xénoestrogènes retrouvés dans de nombreux polluants (phtalates, bisphénol, pesticides, retardateurs de flamme...) peuvent entraîner des perturbations de type "estrogénique de notre système hormonal".

Il en existe plusieurs exemples en pédiatrie :

– nombreuses études sur les effets des PEE sur le développement des voies génitales masculines et féminines [9] ;

– augmentation des cas de puberté précoce et d'un âge plus précoce de thélarche chez les filles (poussée mammaire) ; le lien entre puberté précoce et PEE est fortement suspecté [10-14].

L'étude de l'activité estrogénique chez l'enfant est complexe en pratique qu'il s'agisse d'estrogènes naturels ou de xénoestrogènes [15].

2. Tissu adipeux et PEE : une interaction privilégiée

En cas d'obésité, on constate une augmentation du risque relatif de gynécomastie, de cancer hormono-dépendant, de poussée mammaire précoce de la petite fille, de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), d'infertilité, d'anomalies thyroïdiennes... Quels en sont les mécanismes ? Le tissu adipeux est une zone de régulation de l'activité de l'insuline et de sécrétion des estrogènes endogènes. C'est aussi un lieu de stockage des PEE qui sont en général lipophiles. Le tissu adipeux relargue

ces PEE tout au long de la vie, y compris de la mère au fœtus.

Les PEE jouent probablement un rôle dans l'apparition de l'obésité et des maladies métaboliques [16-18]. Des études récentes montrent les interactions entre phtalates et organochlorés avec la cellule adipeuse (**fig. 1**) [19, 20]. Syndrome métabolique, SOPK et hyperandrogénie (acné, hirsutisme) pourraient avoir des clés physiopathologiques communes : surcharge pondérale et excès de tissu adipeux, consommation excessive de sucre et exposition aux PEE.

■ Législation, décisions politiques

Nombreux sont les décideurs politiques à l'échelle nationale ou européenne qui peuvent intervenir dans la commercialisation des produits contenant des PEE. Les différents groupes de pression s'affrontent sur ce sujet depuis plus de 20 ans.

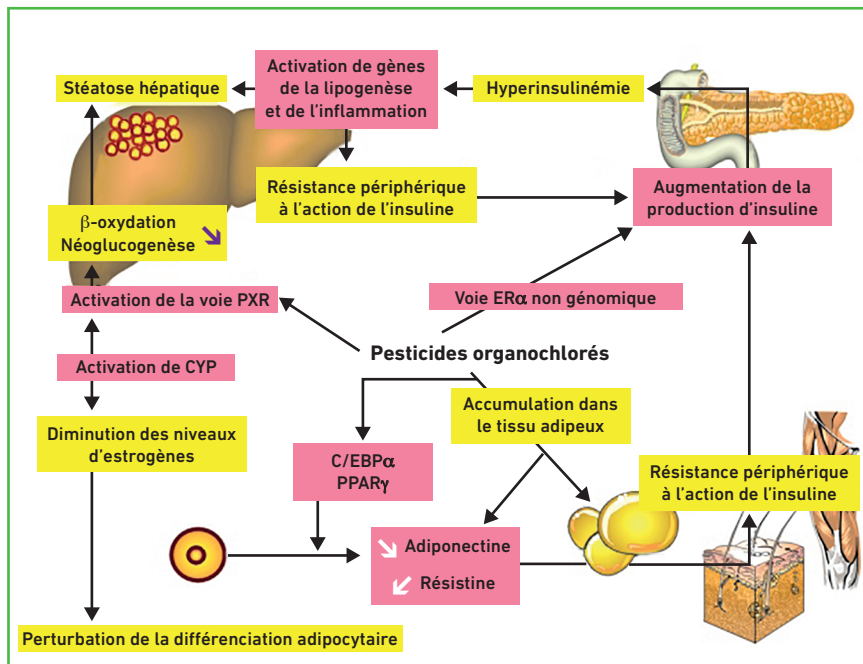


Fig. 1 : Schéma des différentes hypothèses mécanistiques pouvant expliquer le lien entre exposition aux organochlorés et développement d'un syndrome métabolique ou d'un diabète de type 2. Différenciation adipocytaire et sa production de cytokines/adipokines sont perturbées par des doses assez élevées d'organochlorés (OC) (DDT, aldrine, endrine, dieldrine) [19, 20].

Mises au point interactives – Peau et environnement

Les principes de toxicité des PEE ne correspondent pas aux notions anciennes liées aux autres catégories de toxiques [5] : en ce qui concerne les PEE, la notion de seuil de toxicité est obsolète et de nouveaux principes d'étude et de recherche doivent être utilisés. Or, les agences européennes persistent à vouloir utiliser des seuils de toxicité, ce qui n'est pas adapté aux PEE et ralentit leur interdiction complète.

En France, les décideurs ont beaucoup mieux pris la mesure des enjeux de santé publique liés aux PEE et aux nouveaux défis pour les scientifiques qui souhaitent en analyser les effets, totalement différents de ceux des autres toxiques connus. En 2014, le ministère de l'Écologie a mis en place "la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens" (SNPE) [21]. L'étude nationale de cohorte ELFE évalue la contamination des femmes enceintes et bébés français nés en 2011 [22].

Une nouvelle Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE2) devrait être publiée fin 2018-début 2019 afin de renforcer les mesures d'interdiction des PEE, les programmes de recherche scientifique et de surveillance des populations et la formation des acteurs de la santé et de l'industrie.

Questions pour le dermatologue

Les PEE sont ubiquitaires : ils se trouvent dans notre alimentation (contenu et contenant), dans l'air intérieur de nos maisons et de nos voitures, mais également dans les cosmétiques (contenu et contenant). Les huiles essentielles sont également suspectées d'avoir un possible effet PEE [23-24].

La réglementation PEE pour les cosmétiques et leur emballage n'est pas encore établie mais le choix des traitements dermatologiques, crèmes solaires, soins d'hygiène ou de beauté devrait tenir compte de ces nouvelles données.

Il existe actuellement suffisamment d'éléments scientifiques pour ne plus retarder la mise en œuvre du principe de précaution et voici ce que l'on pourrait proposer au médecin désorienté par les questionnements des patients :

- le médecin s'informe lui-même régulièrement des nouvelles données scientifiques au sujet des PEE. De plus en plus de formations sur le sujet sont proposées (DPC, ateliers, revues scientifiques, Réseau Environnement Santé...);
- le médecin informe les patients sur la responsabilité très probable de facteurs environnementaux dans de nombreuses maladies. La prévention ne doit pas concerner uniquement la femme enceinte ou le jeune enfant;
- il faut toujours penser à rechercher avant tout une cause organique (comme dans la puberté précoce par exemple) avant d'incriminer des facteurs environnementaux;
- on peut dès à présent aider les familles à élaborer des stratégies pour limiter l'exposition aux différentes sources de PEE tout au long de la vie et limiter la prise de poids en raison du rôle probable du tissu adipeux dans la potentialisation des effets des PEE.

BIBLIOGRAPHIE

1. GRAY TJ, ROWLAND IR, FOSTER PM *et al.* Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicol Lett*, 1982;11:141-147.
2. FOSTER PM, THOMAS LV, COOK MW *et al.* Effect of DI-n-pentyl phthalate treatment on testicular steroidogenic enzymes and cytochrome P-450 in the rat. *Toxicol Lett*, 1983;15:265-271.
3. SKAKKEBAEK NE, RAJPERT-DE MEYTS E, MAIN KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 2001;16:972-978.
4. HOTCHKISS AK, RIDER CV, BLYSTONE CR *et al.* Fifteen years after "Wingspread"-environmental endocrine disruptors and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. *Toxicol SCI*, 2008;105:235-259.
5. ZOELLER RT, BROWN TR, DOAN LL *et al.* Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*, 2012;153:4097-4110.
6. DE COSTER S, VAN LAREBEKE N. Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health*, 2012;2012:713696.
7. SLAMA R, BOURGUIGNON JP, DEMENEIX B *et al.* Scientific Issues Relevant to Setting Regulatory Criteria to Identify Endocrine Disrupting Substances in the European Union. *Environ Health Perspect*, 2016;124:1497-1503.
8. TRASANDE L, ZOELLER RT, HASS U *et al.* Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis. *Andrology*, 2016;4:565-572.
9. COSTA EM, SPRITZER PM, HOHL A *et al.* Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014;58:153-161.
10. COLÓN I, CARO D, BOURDONY CJ *et al.* Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect*, 2000;108:895-900.
11. VASILIU O, MUTTINENI J, KARMAUSS W. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Human Reproduction* (Oxford, England), 2004;19:1506-1512.
12. KRSTEVSKA-KONSTANTINOVA M, CHARLIER C, CRAEN M *et al.* Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod*, 2001;16:1020-106.
13. DURMAZ E, AŞCI A, ERKEKOĞLU P *et al.* Urinary Bisphenol A levels in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2014;6:16-21.
14. PARIS F, GASPARI L, SERVANT N *et al.* Increased serum estrogenic bioactivity in girls with premature thelarche: a marker of environmental pollutant exposure? *Gynecol Endocrinol*, 2013;29:788-792.
15. AKSGLAED L, JUUL A, LEFFERS H *et al.* The sensitivity of the child to sex steroids: possible impact of exogenous estrogens. *Hum Reprod Update*, 2006;12:341-349.
16. HENRIKSEN GL, KETCHUM NS, MICHALEK JE *et al.* Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology*, 1997;8:252-258.
17. KERN PA, SAID S, JACKSON WG *et al.* Insulin sensitivity following agent orange exposure in Vietnam veterans

with high blood levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89:4665-4672.

18. FUJIYOSHI PT, MICHALEK JE, MATSUMURA F. Molecular epidemiologic evidence for diabetogenic effects of dioxin exposure in U.S. Air force veterans of the Vietnam war. *Environ Health Perspect*, 2006;114:16771-683.

19. MORENO-ALIAGA MJ, MATSUMURA F. Endrin inhibits adipocyte differentiation by selectively altering expression pattern of CCAAT/enhancer binding protein-alpha in 3T3-L1 cells. *Molecular pharmacology*, 1999;56:91-101.

20. HOWELL G, MANGUM L. Exposure to bioaccumulative organochlorine compounds alters adipogenesis, fatty acid uptake, and adipokine production in NIH3T3-L1 cells. *Toxicol In vitro*, 2011;25:394-402.

21. Texte complet on line: http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/2014-04-29_Strategie_Nationale_Perturbateurs_Endocriniens.pdf

22. DEREUMEAUX C, SAOUDI A, PECHEUX M *et al.* Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environ Int*, 2016;97:56-67.

23. HOWES MJ, HOUGHTON PJ, BARLOW DJ *et al.* Assessment of estrogenic activity in some common essential oil constituents. *J Pharm Pharmacol*, 2002; 54:1521-1528.

24. HENLEY DV, LIPSON N, KORACH KS *et al.* Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med*, 2007;356:479-485.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le **nouveau portail** de Performances Médicales | www.performances-medicales.com |

The screenshot shows the website interface for Performances Médicales. At the top, there is a navigation bar with the logo and links for 'QUI SOMMES-NOUS', 'NOS REVUES', 'NOS ÉDITIONS SPÉCIALES', and 'NOS CONGRÈS'. The main banner features a large image with the text 'Maladie de Kawasaki : 1967-2017, 50 ans d'histoire, que faut-il en retenir?' by F. Bajolle & A. Moreau De Bellaing. Below the banner is a blue bar with the text 'RÉALITÉS PÉDIATRIQUES | REVUES GÉNÉRALES'. The main content area displays four journal covers: 'réalités n° 339 CARDIOLOGIQUES', 'réalités n° 224 PÉDIATRIQUES', 'réalités n° 255 OPHTHALMOLOGIQUES', and 'réalités n° 27 CHIRURGIE PLASTIQUE'. Each cover includes a 'ACCÉDER AU SITE' button and a 'S'ABONNER À LA VERSION PAPIER' button.

Un accès à **nos 8 sites** de spécialités à partir
d'une seule et même inscription.