

*Restitution du colloque sur les perturbateurs endocriniens, organisé par le ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie (MEDDE) et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), à l'Institut Pasteur, à Paris, les 21 et 22 janvier derniers, en présence d'experts.*

### Définition :

Une définition des perturbateurs endocriniens, par la commission européenne, devait être faite avant fin 2013 (UE 728/2012).

Il n'existe actuellement aucune liste officielle européenne des perturbateurs endocriniens. La commission européenne pour cette absence de définition a été condamnée (décision du tribunal du 16.11.2015).

Les perturbateurs endocriniens ne concernent pas que les hormones sexuelles, ils peuvent concerner tout système régulé par des récepteurs nucléaires ou membranaires à des hormones de tout type et/ou par d'autres mécanismes (modulation d'effet d'un transporteur, anomalie de synthèse de l'hormone (ex. T3 bromée inactive lors de l'exposition aux PBDE), mimétisme hormonal,...).

Enfin, le rôle du moment d'exposition est capital : fenêtre d'exposition

### Mécanismes épigénétiques :

Les perturbateurs endocriniens sont de plus en plus souvent impliqués dans les effets transgénérationnels : méthylation/déthylation de l'ADN, modification de l'acétylation des histones, production de micro ARN pouvant être non codants.

Des études concordantes confirment le rôle de l'exposition in utero aux perturbateurs endocriniens (Aroclor 1254 et BPA) sur des altérations structurelles et fonctionnelles sur le développement de différentes aires cérébrales, avec un possible rôle des niveaux d'hormones thyroïdiennes.

L'exposition précoce aux PCB entraîne des effets neurodéveloppementaux chez l'animal : diminution du QI, diminution de la mémoire, de la reconnaissance visuelle, hyperactivité... A rapprocher du syndrome humain d'Allan Herndon Dudley, proche de l'autisme, mettant en cause une mutation d'un transporteur d'hormones thyroïdiennes.

Les PCBs coplanaires, via leur liaison à AhR, diminuent la dopamine et augmentent l'activité des récepteurs thyroïdiens CYP1A1 dépendante.

Le gène Fkbp5, mis en cause dans de nombreuses maladies psychiatriques humaines (de façon génétique ou épigénétique), est modifié épigénétiquement par le BPA via une liaison sur ERbeta chez le rat.

Altération de la fonction ventilatoire de garçons nés de mères exposées pendant la grossesse aux phénols et phtalates.

## Effets dans la vie sauvage :

5ng/l d'eau d'E2 peuvent suffire en quelques années en entraîner l'extinction de certaines espèces de poissons.

24 d'exposition à cette dose peuvent modifier de façon considérable la détermination sexuelle avec discordance majeure entre sexe phénotypique et sexe génotypique chez les poissons.

Le chimpanzé sauvage vivant à proximité de champs de thé traités à différents pesticides (dont glyphosate) présente 10% de dysplasie faciale (médiée par une perturbation thyroïdienne).

Chez les oiseaux migrateurs, 85% de décès seraient liés aux PE dans certaines espèces (raréfaction constatée de 40% de nombre d'espèces d'oiseaux migrateurs). Les PE ont un rôle dans la différenciation des adipocytes, de l'utilisation des triglycérides, du comportement alimentaire et l'engraissement pré-migratoire, anomalie de l'orientation spatiale, anomalie de l'apprentissage ...

Les perturbateurs endocriniens identifiés ainsi sont notamment : les PCBs et OH PCBs, E2, DES, DDT, DDE, BPA, nonylphénols. De plus, il existe une interaction possible par cross-talk entre le récepteur AhR et le rythme circadien.

Mise au point d'un test de screening de molécules actives sur la thyroïde utilisant la thyroïde embryonnaire de Xénope (mais utilité pour les pesticides essentiellement, dont plusieurs sont antagonistes de la réponse cellulaire à T3).

## Obésité, diabète, maladies intestinales :

Obésité : cause ou conséquence d'un surstockage de perturbateurs endocriniens ?

### Données épidémiologiques :

- Trois fois plus de cas de diabète chez les aviateurs épandant l'agent orange au Vietnam.
- Augmentation du nombre de diabète chez les femmes exposées jeunes à l'accident de Seveso.
- Augmentation du diabète chez les femmes ayant consommé de l'huile de cuisine contaminée aux PCBs.
- Etude Nhanes américaine : relation dose réponse forte entre obésité et dioxines, PCB126, chlordanes, DDT, DDE, transnonachlor.
- Association entre POPs organochlorés et insulino résistance.
- Association entre PFOA, PBB, PBDE153 avec Diabète II et syndrome métabolique.
- Relargage massif de POPs dans les mois qui suivent une opération bariatrique.
- Accélération depuis 15 ans de la vitesse d'augmentation de l'incidence du diabète en France.
- Association entre l'excrétion urinaire du métabolite BPA glucuronide et l'incidence du diabète de type II (cohorte DESIR).

### Données expérimentales :

- Les récepteurs impliqués dans l'obésité : PPAR, AhR, ERR, RXR, ER alpha et bêta...
- Dioxine/AhR/XRE entraîne trouble de la différenciation adipocytaire.
- BPA : obésogène chez la souris exposée in utéro ; BPA donne des troubles de la régulation glucidique chez les mâles descendants.
- Augmentation des parasitoses intestinales chez le rat traité au BPA (diminution de la sécrétion de lysozyme par les cellules épithéliales intestinales d'animaux femelles adultes)

ayant été exposés pendant leur vie intra utérine et la lactation, d'où diminution de l'activité de défense intestinale) ; et diminution des IgA sécrétées par les intestins.

- Modification du microbiote intestinal par les xénobiotiques.

## Perchlorates :

Les perchlorates sont présents partout, distribution importante vers la thyroïde et passage dans le sang, le lait, les urines, le placenta.

Ils agissent de façon compétitive avec l'iode.

La toxicité aigüe faible, non reprotoxique, non génotoxique, tumeur thyroïdienne chez le rongeur (non pertinent chez l'Homme car mécanisme de compétition différent entre le rongeur et l'Homme).

De grandes différences sur les valeurs seuils tolérables sont observables selon les agences.

## Parabènes :

L'éthyl paraben, le DINP et le DEHP, sont associés à une diminution significative du VEMS à 5 ans, chez l'Homme. Ceci est à rapprocher du rôle asthmogène connu du BPA, de l'éthylparaben et du 2,5 dichlorphénol.

L'effet en tant que perturbateur endocrinien est non-prouvé à ce jour.

## Fécondité :

### Données épidémiologiques connues :

- Triclosan, PFOA, PFOS, Perfluoro hexane sulfonate, DCDD, PBDE, Mercure, et PCB avec augmentation du délai pour concevoir.
- Les PCB (Dioxine Like ou non) diminuent la fécondité chez l'homme et la femme.
- Les phtalates (mMP, mBzP, mBP) diminuent la fécondité chez les hommes, mais mOP et le MCPP augmentent la fécondité des femmes.
- Les filtres UV BP2 et 4-OH BP diminuent la fécondité des hommes.
- Le plomb diminue la fécondité masculine.
- Neuroplasticité chez la souris mâle des comportements reproducteurs avec effet différencié entre les perturbateurs endocriniens sur le désir et sur l'acte.
- La métformine montre chez les poissons un fort profil perturbateur endocrinien, et a un effet négatif sur les fonctions testiculaires fœtales murines et humaines. Chez le poulet, les résultats suggèrent un effet de retard pubertaire chez le mâle si absorption de Metformine lors de la puberté. Chez la souris, pour une exposition in utéro, pas de conséquence sur la distance ano génitale ou l'âge de la puberté, mais réduction de la fertilité de la descendance mâle.
- Chez l'Homme, mise en évidence d'un profil PE de chaque analgésique courant sur le testicule avec des fenêtres de sensibilité différentes durant la grossesse selon la molécule, avec augmentation des cryptorchidies.
- De plus, mise en évidence de paracétamol urinaire dans l'ensemble de la population résultant de la transformation du 4 amino phénol et de l'aniline omniprésent dans l'environnement.

### Données épidémiologiques connues :

- Diminution de la concentration du sperme et déclin de la qualité morphologique des spermatozoïdes.
- Cancers du testicule : + 2.5%/an entre 1998 et 2012.
- Cryptorchidies opérées : + 2.68%/an entre 2002 et 2013.
- Stabilité des hypospadias opérés.
- Attention, les patients sont identifiés au moment du diagnostic mais le moment d'exposition pertinent diffère selon ces 4 indicateurs. Les facteurs connus sur le DTS sont le stress, les problèmes de santé, les problèmes de sommeil, des facteurs nutritionnels ou métaboliques et l'augmentation du tabac chez la femme. Il est nécessaire d'augmenter la liste des indicateurs à suivre : endométriose, puberté précoce, sex-ratio, fibrome, cancer sein prostate, facteurs environnementaux et socio-économiques, exposition aux pesticides.

*La qualité du sperme est liée à l'espérance de vie : études de Jensen 2009 et Eisenberg 2014.*