

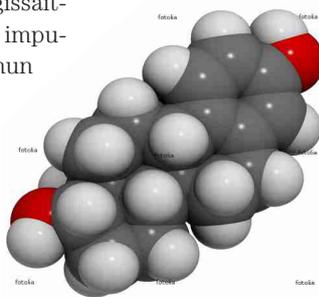
## Perturbateurs endocriniens : une exposition difficile à estimer en l'absence de définition claire

**L'expression « perturbateur endocrinien » (PE), qui fait partie du langage commun scientifique et populaire, suscite inquiétudes mais aussi interrogations de la part des praticiens confrontés aux questionnements des patients sur les causes environnementales de leurs maladies, ou des médecins du travail dans le cadre de la prévention du risque chimique. Mais vingt ans après sa naissance, le concept a été étendu à d'autres systèmes hormonaux que les stéroïdes sexuels, et sa définition ne fait toujours pas l'unanimité dans la communauté scientifique !**

Cette expression est apparue pour la première fois en juillet 1991 à Racine (Wisconsin, États-Unis), lors d'une réunion sponsorisée par la *W. Alton Jones Foundation*, une association fortement impliquée dans les causes antinucléaires et pro-environnementales<sup>(1)</sup>. Sous la forme d'une déclaration commune, dite de *Wingspread*, des scientifiques attiraient l'attention sur les substances chimiques disséminées dans l'environnement et possédant la capacité de perturber le système endocrinien de nombreuses espèces animales, y compris l'espèce humaine. Ce constat s'appuyait sur un ensemble hétérogène, mais bien documenté, d'études réalisées au cours des décennies précédentes et qui montraient les conséquences délétères sur des organismes vivants de substances, de synthèse ou naturelles, possédant des propriétés hormonales.

### Quelles propriétés hormonales, quels effets indésirables ?

De quelles propriétés hormonales s'agissait-il ? Quels effets indésirables leur étaient imputables ? Ces substances avaient en commun une similarité structurale ou fonctionnelle, *in vitro* ou *in vivo*, avec des hormones stéroïdiennes. Il pouvait s'agir, par exemple, d'une capacité de liaison à un récepteur hormonal, en particulier celui de l'estradiol, ou de stimulation de la croissance de certains organes,



### Dr Luc Multigner

([luc.multigner@inserm.fr](mailto:luc.multigner@inserm.fr))  
Inserm U1085, Irset,  
Pointe-à-Pitre, Guadeloupe

en mimant l'action physiologique de l'estradiol.

Concernant les effets indésirables, citons, à titre d'exemple : la diminution du succès de reproduction des sternes du littoral hollandais et des mouettes et pélicans bruns aux États-Unis, consécutive à la pollution des écosystèmes par le DDT ; la masculinisation des femelles de gastéropodes marins attribuée à la pollution marine par des peintures antisalissure à base de tributylétain ou celles des poissons en contact avec des effluents d'usines à papier contenant du stigmastérol, un stéroïde végétal transformé secondairement par des mycobactéries en androsténone ; la féminisation d'alligators mâles en contact avec des sédiments pollués par du DDT ou celles de jeunes coqs nourris avec des résidus de pesticides organochlorés, tels que le DDT ou le chlordécone ; les troubles de la fertilité du bétail après consommation de végétaux riches en phyto-estrogènes (luzerne, trèfle des prés) ou contaminés par la zéaralénone, une mycotoxine ayant des propriétés estrogéniques.

À ces observations, colligées dans la faune sauvage et domestique, s'ajoutaient des effets dramatiques chez l'être humain, tels que les adénocarcinomes à cellules claires du vagin, les anomalies morphologiques utérines chez les filles des mères traitées par le Distilbène (un estrogène de synthèse) à doses pharmacologiques, ou la survenue d'élargissement mammaire et d'impuissance chez des hommes exposés professionnellement au DAS (un dérivé du distilbène utilisé dans l'industrie optique).

### Intégrés dans l'évaluation des risques des substances chimiques

L'expression PE a eu un fort écho sociétal et s'est rapidement répandue, en se positionnant dans une hypothétique relation causale vis-à-vis d'évolutions séculaires d'un certain nombre d'indicateurs de santé chez l'homme, principalement de la sphère reproductive. Citons, à cet égard, le déclin séculaire, toujours débattu, de la qualité du sperme chez l'homme ou l'augmentation, avérée,

de l'incidence du cancer du testicule. Par la suite, d'autres scientifiques ont étendu le concept sous-tendu par l'expression PE à des systèmes hormonaux autres que les stéroïdes sexuels et, par voie de conséquence, à des effets autres que ceux touchant la sphère reproductive.

La déclaration originale de *Wingspread* soulignait également des aspects toxicologiques peu pris en considération jusqu'alors, tels que les fenêtres de sensibilité ou les effets transgénérationnels. Elle soulevait aussi la nécessité de prendre en compte les activités hormonales *in vivo*, tout comme la tératogénicité fonctionnelle dans les essais toxicologiques à des fins réglementaires. En réponse à ce questionnement, l'Agence américaine de protection de l'environnement (*Environmental Protection Agency*, EPA) décida, en 1995, de réfléchir à une définition susceptible d'intégrer les PE dans le cadre normatif de l'évaluation des risques des substances chimiques. Puis, dans les années qui suivirent, de nombreuses agences sanitaires, sociétés savantes et institutions proposèrent de nouvelles définitions (encadré 1)<sup>[2,3]</sup>.

Le constat, vingt ans après l'apparition de l'expression PE, est qu'aucune des définitions proposées n'a été adoptée de manière unanime par la communauté scientifique et n'a pu être employée dans les procédures d'évaluation des risques.

### Pourquoi cette absence de définition et quelles en sont les conséquences ?

L'expression PE correspond à un concept, c'est-à-dire une représentation générale et abstraite d'une réalité. La déclaration de *Wingspread* ne proposait d'ailleurs pas de définition, c'est-à-dire une énonciation des attributs qui distinguent une chose, impliquant des choix et des limites. Certaines des définitions proposées (1, 5, 6) se limitent à décrire la présence d'une propriété hormonale de la substance, sans préjuger des conséquences (effets) ou de leur caractère néfaste (effets indésirables). Une telle approche s'apparente et se limite à la description d'un mécanisme d'action.

Qui plus est, si la propriété hormonale est, comme cela est fréquemment le cas, une capacité de fixation *in vitro* à un récepteur hormonal, souvent avec une constante d'affinité des milliers de fois inférieure à celle de l'hormone de référence, on peut s'interroger sur sa portée sur

un organisme intègre. Notons que la méconnaissance de son mécanisme d'action n'a jamais empêché de classer les effets indésirables éventuels d'une substance parmi les catégories déjà existantes, employées dans les procédures réglementaires de classification ou d'évaluation des risques: toxiques pour la reproduction et le développement, neurotoxiques, cancérigènes, etc.

### Définitions de perturbateur endocrinien (PE) et de perturbation endocrinienne (PEN)

**1 | PE :** agent exogène qui interfère avec la production, relargage, transport, métabolisme, liaison, action ou élimination des hormones responsables de la maintenance de l'homéostasie et de la régulation des processus du développement (US - Environmental Protection Agency, 1995).

**2 | PE :** agent exogène qui cause un effet adverse sur la santé dans un organisme intact, ou sa descendance, comme conséquence secondaire de changements dans la fonction endocrine (Weybridge Workshop, European Commission, 1996).

**2 bis | PE :** substance qui possède des propriétés susceptibles de donner lieu à une perturbation endocrinienne dans un organisme intact (Weybridge Workshop, European Commission, 1996).

**3 - PE :** substance exogène qui modifie la fonction endocrine et cause des effets adverses dans un organisme intact, ou sa descendance et/ou des sous-populations d'organismes (US - Environmental Protection Agency, EDSTAC, 1996).

**4 | PEN :** la perturbation endocrinienne n'est pas un effet adverse en soi mais plutôt un mécanisme d'action susceptible de générer des effets pris en considération dans les décisions réglementaires : effets cancérigènes, reproductifs ou sur le développement (US - Environmental Protection Agency, EDSTAC, 1996).

**5 | PE :** substance exogène qui interfère avec le fonctionnement normal des hormones lorsqu'elles s'incorporent à l'organisme (Japan Environment Agency, 1998).

**6 | PE :** substance qui a la capacité de perturber la synthèse, sécrétion, transport, métabolisme, liaison, action ou élimination des hormones dans un organisme, ou sa descendance, et qui sont responsables de la maintenance de l'homéostasie de la reproduction, développement ou comportement de l'organisme (Canadian Environment Protection Act, 1999).

**7 | PE :** substance exogène, ou mélange, qui altère les fonctions du système endocrinien et, par conséquent, cause des effets adverses pour la santé dans un organisme intact, sa descendance, ou des sous-populations (IPCS, WHO, 2002).

**8 | PE « potentiel » :** substance exogène, ou mélange, qui possède des propriétés qui pourraient donner lieu à une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, sa descendance, ou des sous-populations (IPCS, WHO, 2002).

## Encadré 2. Peut-on estimer l'exposition professionnelle aux perturbateurs endocriniens ?

Des travaux ont tenté d'estimer l'exposition professionnelle aux perturbateurs endocriniens (PE). Certains les ont considérés comme des substances spécifiques (bisphénol A) mais aussi des familles chimiques entières et des substances regroupées par grande catégorie d'usage sans discrimination (les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les retardateurs de flamme bromés, les composés organochlorés, les solvants organiques, les composés alkylphénoliques, les métaux, les pesticides). D'autres ont fait de même, mais en précisant qu'il s'agissait de PE « possibles » ou « potentiels ». Autrement dit, rien de certain. L'INRS a abordé cette question dans un document intitulé « PE et risques professionnels » (DMT n° 92, 2002). Ce texte, tout en étant aussi imprécis vis-à-vis des substances considérées comme PE, confond également les substances reprotoxiques avec les PE.

Établir une liste de PE couplée à une estimation de l'exposition en milieu professionnel n'est pas possible, à moins d'être approximatif.

D'autres définitions ont tenté de mettre l'accent sur le caractère indésirable des effets (2, 3, 7), sans pour autant les préciser ni les distinguer, en termes de catégories, de celles existantes évoquées ci-dessus. Rappelons que le concept de PE ayant été étendu à de nombreux systèmes hormonaux, la liste potentielle d'effets indésirables est immense, la signalisation hormonale étant à la croisée de nombreuses fonctions physiologiques (voire de toutes).

Est apparue alors une autre expression, celle de « perturbation endocrinienne » (PEN). D'aucuns ont assimilé cette expression à un mécanisme d'action générique caractérisant les substances ayant des propriétés hormonales (6). D'autres l'ont assimilée à une catégorie d'effets non définis (2 bis), ou l'ont insérée dans une figure de style pour le moins douteuse (7), la PEN est la conséquence d'un PE. Force est de constater que PEN ne correspond, tout au moins jusqu'à ce jour, à aucune acception sémiologique validée.

En l'absence de définitions claires et précises, il est impossible de procéder à des classements réglementaires et à des évaluations de risques, y compris en milieu professionnel, fondés sur le concept de PE (encadré 2).

## Réponse biologique ou pertinence toxicologique ?

Comme le souligne un récent et remarquable rapport scientifique sponsorisé par l'Union

européenne<sup>(3)</sup>, les définitions actuellement disponibles de PE sont neutres pour ce qui est de la pertinence toxicologique, ou introduisent la notion d'effet indésirable. Les unes sont insuffisamment discriminatoires, les autres ne précisent pas les effets indésirables propres à un contexte endocrinien. Au cœur de ce dilemme : le fait qu'en considérant une PEN comme un effet, son caractère indésirable ne peut actuellement être mis en évidence dans une relation causale par des essais toxicologiques spécifiques, d'une manière simple et directe. La tâche est rendue complexe en raison de la diversité des hormones et systèmes hormonaux mis en jeu et de la liste théorique d'effets pouvant en découler.

L'acception de l'effet est elle-même imprécise : réponse biologique ou bien survenue d'un événement ayant une pertinence toxicologique ? De nombreuses réponses biologiques à un effecteur hormonal dans un organisme entier n'ont pas forcément un caractère indésirable, car elles se situent au sein d'une boucle de régulation homéostatique. Cependant, si ces régulations sont dépassées ou bien si l'intervention d'un effecteur hormonal se situe temporellement dans une fenêtre de sensibilité accrue, des effets indésirables peuvent se produire.

La problématique des PE est sous-tendue par des observations objectivement inquiétantes qui méritent l'attention. Cependant, dans l'état actuel des connaissances, il s'agit plus d'un objet de recherche dans le domaine conceptuel que d'une catégorie de substances pouvant être régulée. Des questions telles que les relations dose-effets non monotones, l'effet de faibles doses, la bioaccumulation, les fenêtres de susceptibilité ou les effets transgénérationnels, bien que non spécifiques des PE, doivent être préalablement abordées. C'est vraisemblablement dans cet ordre, et non pas dans l'ordre inverse, qu'on aura de grandes chances d'avancer au profit de la connaissance et au bénéfice des populations. •

Auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.

1. Statement from the work session on chemically-induced alterations in sexual development: the wildlife/human connection. <http://www.ourstolenfuture.org/consensus/wingspread1.htm>
2. Multigner L. Perturbateurs endocriniens. La charrue avant les bœufs ? Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2012;73:541-3.
3. Evans R, Kortenkamp A, Martin O, et al. State of the art assessment of endocrine disruptors. 2nd Interim report. Part 1. Summary of the state of the science. Draft 31.01.2011. [http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/summary\\_state\\_science.pdf](http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/summary_state_science.pdf)