



L'Association Santé Environnement France, composée exclusivement de professionnels de santé, est devenue incontournable sur les questions de santé-environnement. Elle travaille particulièrement sur la santé du bébé et de la femme enceinte et ce, en collaboration avec plusieurs maternités.



# LES DIALOGUES DE L'ASEF

*SPÉCIAL PERTURBATEURS ENDOCRINIENS*

**ENTRETIEN AVEC LE PR PATRICK FÉNICHEL**

# UN DIALOGUE ENTRE...



## ...UN MÉDECIN DE L'ASEF...

Le Dr Jean Lefèvre est cardiologue. Aujourd'hui retraité, il a officié pendant plus de 40 ans à l'Hôpital St Joseph de Marseille. En tant que Porte-Parole de l'ASEF, il dirige la collection des « Dialogues de l'ASEF » et a travaillé sur la pollution de l'eau par les médicaments, la pollution de l'air extérieur ainsi que sur le changement climatique. Aujourd'hui, il s'attèle aux effets des perturbateurs endocriniens sur la santé des Français.

## ... ET UN EXPERT DES PE.

Chef de service d'endocrinologie et médecin de la Reproduction au centre hospitalo-universitaire de Nice, le Pr Patrick Fénichel est aussi responsable de l'équipe Environnement Reproduction et Cancer Hormono-Dépendant de l'unité INSERM U895. Il est considéré comme la référence en France sur le sujet des Perturbateurs Endocriniens.



## POUR PLUS D'INFOS...



Retrouvez-nous sur Twitter: @Dr\_ASEF



sur Facebook: [www.facebook.com/pages/Association-Santé-Environnement-France](http://www.facebook.com/pages/Association-Santé-Environnement-France)

# ENTRÉE EN MATIÈRE

## LA PROBLÉMATIQUE

On en parle de plus en plus. Dans la presse à la radio, même à la télé, **les Perturbateurs Endocriniens, aussi nommés PE**, ont fait leur entrée dans notre quotidien.

Ces substances qui **agissent sur notre système hormonal** peuvent parfois nous rendre malade, nous ou nos enfants.

Pour tout savoir sur ces nouveaux polluants, le **Dr Jean Lefèvre**, Porte-Parole de l'ASEF<sup>(cf.Ci-contre)</sup> est parti rencontrer le **Pr Patrick Fénichel**, Spécialiste de la question<sup>(cf.Ci-contre)</sup>.

## SOMMAIRE

QU'EST-CE QU'UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN ?

PAGE 4

LES PE NOUS TOUCHENT-ILS TOUS DE LA MÊME FAÇON ?

PAGE 8

LES NORMES NOUS PROTÈGENT-ELLES DES PE ?

PAGE 12

# LE DIALOGUE

## QU'EST-CE QU'UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN ?

 **DR JEAN LEFÈVRE :** Bonjour Professeur, et tout d'abord, merci d'avoir accepté de nous aider à y voir plus clair sur cette question de perturbateurs endocriniens, devenue très médiatique. Avant toute chose, pouvez-vous nous expliquer ce qu'est un PE (Perturbateur Endocrinien) ?

 **PR PATRICK FÉNEL :** Pour faire simple, on peut dire qu'un PE est un perturbateur hormonal. Ce concept de perturbateurs endocriniens, créé en 1993, fait aujourd'hui débat tant il englobe de substances. A l'époque, on définit comme étant un PE tout « agent exogène naturel ou de synthèse, capable d'entraîner des effets délétères sur un organisme vivant ou sa descendance en interférant avec la synthèse, le stockage, le transport, le métabolisme, la fixation [sur le récepteur], l'action ou l'élimination d'une hormone endogène intervenant dans les mécanismes de régulation de l'homéostasie, du développement ou de la reproduction ».

**" POUR FAIRE SIMPLE, ON PEUT DIRE QU'UN PE EST UN PERTURBATEUR HORMONAL. "**

L'Organisation Mondiale de la Santé en donne une version simplifiée « les PE 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 ». On peut donc considérer comme PE des polluants chimiques comme les bisphénols, les parabènes, les pesticides, mais aussi le tabac, l'alcool, le soja ou encore certains médicaments. On en croise donc toute une série tous les jours ! (cf. Tableau ci-contre)

### UN PEU D'HISTOIRE

Revenons sur la genèse de ce drôle de terme. Entre les années 50 et 80, le études faisant le lien entre la présence de polluants environnementaux et des troubles de la fertilité ou de la reproduction chez diverses populations d'animaux se multiplient. Loutres, visons, alligators, phoques, oiseaux marins, poissons de mer, ours polaires ou encore mollusques seraient impactés lourdement par la présence de pesticides ou de PCB. Intriguée, une zoologue et biologiste américaine, Theo Colborn, constitue en 1991 un collège de 21 scientifiques pour étudier l'effet des produits chimiques sur le système hormonal des êtres vivants. Ce sont ces travaux qui accouchent du terme « perturbateur endocrinien ». Pour eux, c'est le début de la gloire... --

TABLEAU : LISTE DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DU QUOTIDIEN

| ORIGINE             | CLASSE                 | MOLECULE   | ENVIRONNEMENT DOMESTIQUE                      | VOIE D'EXPOSITION                                |
|---------------------|------------------------|--|---|--|
| NATURELLE           | PHYTO-ESTROGÈNES       | GENESTINE  | PLANTES, ÉPICES, CHAÎNE ALIMENTAIRE           | VOIE ALIMENTAIRE                                 |
|                     | MYCO-ESTROGÈNES        | ZEARALENONE  | CÉRÉALES                                      | VOIE ALIMENTAIRE                                 |
| DE SYNTHÈSE         | ESTROGÈNES DE SYNTHÈSE | DES  | THERAPEUTIQUE                                 |  |
|                     |                        | ETHINYL-OESTRADIOL                                 | CONTRACEPTION                                 | VOIE ALIMENTAIRE                                 |
| POLLUANTS CHIMIQUES |                        | ZERANOL  | USAGE VÉTÉRIKAIRE                             | VOIE ALIMENTAIRE                                 |
| AGRICOLLES          | PESTICIDES             | DDT/DDE  | NAPPES PHRÉATIQUES                            | VOIE ALIMENTAIRE                                 |
|                     | ORGANOCHLORÉS          | MÉTHOXYCHLORE<br>CHLORDANE,<br>CHLORDÉCONE, ETC... | LÉGUMES ET FRUITS                             | VOIE ALIMENTAIRE                                 |
|                     | ORGANOPHOSPHORÉS       | CHLORPYRIFOS                                       | LÉGUMES ET FRUITS                             | VOIE ALIMENTAIRE                                 |
| INDUSTRIELS         | PLASTIQUES             | BISPHÉNOLS POLYCHLORÉS (PCB)                       | ISOLANT ÉLECTRIQUE                            | VOIE ALIMENTAIRE                                 |
|                     |                        | BISPHÉNOL A (BPA)                                  | PLASTIQUES, CONTENANT, RÉSINES DENTAIRES, PVC | VOIE AÉRIENNE, CUTANÉE, ALIMENTAIRE ET PERFUSION |
|                     |                        | PHTALATES  | PLASTIQUES                                    | VOIE ALIMENTAIRE ET PERFUSION                    |
|                     | RETARDATEURS DE FLAMME | BISPHÉNOLS POLYBROMÉS (PBB, PBDE)                  | JOUETS, TAPIS, TEXTILE                        | VOIE ALIMENTAIRE ET PERCUTANÉE                   |
|                     | SOLVANTS               | HEXACHLOROBENZÈNE (HCH)                            | PRODUITS MÉNAGERS                             | VOIE ALIMENTAIRE ET PERCUTANÉE                   |
|                     | CONSERVATEURS          | PARABÈNE   | COSMÉTIQUES                                   | VOIE ALIMENTAIRE ET PERCUTANÉE                   |
|                     | DÉCHETS INDUSTRIELS    | DIOXINE  | INCINÉRATEUR                                  | VOIE AÉRIENNE                                    |
|                     |                        | BENZOPYRÈNE  | FUMÉE ET TABAC                                | VOIE AÉRIENNE                                    |
|                     |                        | HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (PAH)      |   | VOIE AÉRIENNE                                    |
| MÉTAUX LOURDS       | CADMIUM                | TABAC  | VOIE AÉRIENNE                                 |  |

\* PATRICK FÉNEL ET AL., PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, PRESS MED. 2016 ;45 :63-72

 **DR JEAN LEFÈVRE : Un PE est un perturbateur du système hormonal. S'exposer à ces substances pourrait donc poser des problèmes d'infertilité ?**

 **PR PATRICK FÉNICHEL :** Leur impact sur la santé humaine reste encore l'objet de débats et de controverses. On a beaucoup parlé de leurs effets sur la fertilité, car le concept a été inventé après avoir constaté des troubles de la reproduction sur des populations d'animaux autour des lacs américains. Mes premiers travaux portaient d'ailleurs sur la cryptorchidie – cas de testicules non descendus - qui touche aujourd'hui 2% des petits garçons qui naissent chaque année en France. En être atteint multiplierait par dix le risque de cancer des testicules à l'âge adulte et par deux le risque d'infertilité.

#### **MES PREMIERS TRAVAUX PORTAIENT SUR LA CRYPTORCHIDIE : UNE MALFORMATION DES TESTICULES QUI TOUCHE AUJOURD'HUI 2% DES PETITS GARÇONS QUI NAISSENT CHAQUE ANNÉE EN FRANCE.**

Mais au-delà de ces malformations, on constate des problèmes de fertilité. Une étude menée sur plus de 26 600 hommes a montré un déclin significatif de la concentration en spermatozoïdes entre 1989 et 2005 en France. Les résultats de cette étude ont révélé qu'en 17 ans, la concentration du sperme a diminué de 32,2 % ! Les femmes aussi sont touchées : développement anormal de leurs organes génitaux, syndrome des ovaires polykystiques, puberté précoce ou encore endométriose. Tout cela pourrait être lié aux PE... Cependant, on sait aujourd'hui que leurs impacts ne s'arrêtent pas là et dépassent largement ces problèmes de fertilité.

 **DR JEAN LEFÈVRE : Dans quels autres types de pathologies sont-ils mis en cause ?**

 **PR PATRICK FÉNICHEL :** Il semble de plus en plus probable qu'ils interviennent comme facteur de risque dans de nombreuses pathologies chroniques. Même s'il est très compliqué de démontrer la part des PE dans la survenue d'une maladie, on constate de plus en plus d'arguments troublants qui invitent à accentuer les recherches. Toutes les maladies chroniques, dont on n'a pas compris la physiopathologie et pour lesquelles on n'a pu démontrer d'impact génétique, impliquent forcément l'environnement incluant les polluants chimiques. Voici quelques exemples de pathologies probablement liées à la présence de PE dans notre environnement quotidien :

#### **● Troubles métaboliques comme l'obésité et le diabète de type 2**

On parle d'eux pour expliquer l'exponentielle courbe du diabète – maladie qui touche aujourd'hui plus de 3 millions de Français. Et le problème, c'est que le diabète est un facteur de risques pour un tas d'autres maladies. On est capable de démontrer aujourd'hui que l'excès nutritionnel et la sédentarité ne suffisent pas à expliquer la croissance sans fin de l'obésité et du diabète de type 2. Certains la rapprochent de la courbe de la production mondiale de produits chimiques... Cette hypothèse doit être testée.

**" ON EST CAPABLE DE DÉMONTRER AUJOURD'HUI QUE L'EXCÈS NUTRITIONNEL ET LA SÉDENTARITÉ NE SUFFISENT PAS À EXPLIQUER LA CROISSANCE SANS FIN DU DIABÈTE. "**

**" TOUTES LES MALADIES CHRONIQUES, DONT ON N'A PAS COMPRIS LA PHYSIOPATHOLOGIE ET POUR LESQUELLES ON N'A PU DÉMONTRER D'IMPACT GÉNÉTIQUE IMPLIQUENT FORCÉMENT L'ENVIRONNEMENT ET DONC LES POLLUANTS CHIMIQUES."**

#### **● Cancers hormono-dépendants**

On les convoque également dans des cas de cancers hormonaux dépendants comme c'est le cas des cancers suivants. D'abord, le **cancer du sein** qui est le plus répandu chez la femme. Son incidence a longtemps progressé indépendamment de l'âge (principal facteur de risque) et de l'amélioration des techniques de dépistage. A partir de 2005, on a constaté une stabilisation, voire une diminution, aussi bien aux États-Unis qu'en France. Ce phénomène a été rapporté à l'arrêt du traitement hormonal de la ménopause. Ensuite, le **cancer de la prostate** est le plus fréquent de l'homme de plus de 50 ans. Le nombre de cas ne cesse d'augmenter avec de plus en plus d'hommes jeunes touchés. Enfin, le **cancer germinal testiculaire**. Bien que moins courant que les deux autres, il est le plus fréquent des cancers de l'homme jeune entre 15 et 35 ans et le nombre de cas ne cesse d'augmenter à travers le monde. Ces trois cancers ont plusieurs points communs. Ils sont tous faiblement liés à l'aspect génétique (seulement 10 % des cancers du sein). Ils ont une incidence élevée qui continue même à croître pour certains. Ils ont une répartition géographique non homogène avec une modification de l'incidence lors des migrations des populations initialement à faible risque. Exemple : les femmes asiatiques ont peu de cancers

du sein. Mais on sait que celles qui sont parties vivre en Amérique du Nord, ont des descendantes qui ont autant de risques que les Nord-Américaines d'avoir un cancer du sein. Enfin, tous ces cancers sont oestrogénodépendants. Par conséquent, il est logique de suggérer l'exposition à des PE liées à l'environnement de vie du sujet pour expliquer la survenue de ces pathologies.

#### **● Maladies neuro-développementales ou neurodégénératives.**

On évoque leur rôle dans l'augmentation massive de l'**autisme**. En France, nous n'avons pas de données. Mais aux USA, les cas ont été multipliés par dix en quelques années et on a pu corrélérer cela à l'utilisation de pesticides organophosphorés. Autre exemple : une étude a suivi des enfants dont on avait prélevé du sang du cordon ombilical. On a étudié la façon dont ils **acquerraient le langage**. Ceux qui avaient les taux de PCB les plus élevés étaient ceux pour qui parler était le plus difficile. Cependant, cela montre un lien, mais ne démontre rien. Enfin, ils pourraient aussi être en cause dans l'accroissement de l'**hyperactivité** qui touche 5% des petits Français. Aujourd'hui des études sont en cours pour essayer de mesurer quels rôles les PE jouent dans la survenue de cette maladie.

## LES PE NOUS TOUCHENT-ILS TOUS DE LA MÊME FAÇON ?

**DR JEAN LEFÈVRE :** Nous avons vu que les PE peuvent être à l'origine de toute une série de maladies et pas seulement de problème d'infertilité. Pouvez-vous nous expliquer comment ils pénètrent dans nos corps et qu'est-ce qu'ils font une fois entrés ?

**PR PATRICK FÉNICHEL :** Vous l'avez compris les PE sont très nombreux et très différents. Ils peuvent donc nous polluer de différentes façons. Certains vont être ingérés, d'autres inhalés ou encore entrer dans l'organisme par la peau. Ensuite, certains d'entre eux vont s'accumuler en se stockant dans nos graisses, d'autres circuleront dans le sang. On retrouve des PE dans le liquide céphalorachidien, le sperme, les organes, le placenta, le liquide amniotique, le sang du cordon ou encore le lait maternel. Certains PE sont néanmoins en partie détoxifiés par le foie, puis éliminés dans les urines. Il semblerait que certaines personnes soient mieux équipées que d'autres – au niveau de leurs enzymes hépatiques – pour procéder à ce nettoyage. En clair, en fonction de votre génétique individuelle, vous serez plus ou moins sensibles aux PE.

**" EN FONCTION DE VOTRE GÉNÉTIQUE INDIVIDUELLE, VOUS SEREZ PLUS OU MOINS SENSIBLES AUX PE."**

Ceci expliquerait que dans une population uniformément exposée, on observe des effets secondaires que chez certaines personnes – comme cela est connu pour l'alcool...

**DR JEAN LEFÈVRE :** Nous ne serions donc pas tous égaux face aux PE et une même dose n'aurait pas forcément le même effet en fonction notamment de la sensibilité génétique de la personne. L'hérédité est-elle le seul facteur de sensibilité ?

**PR PATRICK FÉNICHEL :** Bien sûr, il y a une certaine susceptibilité individuelle. Il y a des personnes qui se détoxifient plus ou moins rapidement. Comme nous venons de l'évoquer certaines personnes seront complètement ivre avec un verre de vin, tandis que d'autres ayant bu dix fois plus ne sourcilleront pas ! Et je ne pense pas que cela soit une question d'habitude ! Si on tient bien l'alcool, on peut penser que notre foie détoxifie rapidement.

**" CERTAINES PERSONNES SERONT COMPLÈTEMENT IVRE AVEC UN VERRE DE VIN, TANDIS QUE D'AUTRES AYANT BU DIX FOIS PLUS NE SOURCILLERONT PAS ! SI ON TIENT BIEN L'ALCOOL, ON PEUT PENSER QUE NOTRE FOIE DÉTOXIE RAPIDEMENT."**

Autre exemple, qui permet de comprendre ce mécanisme : les médicaments. Avec la même dose de médicament, certains patients n'observent aucun effet, d'autres sont soignés, et d'autres développent tous les effets secondaires indésirables. Il y a donc indéniablement une certaine susceptibilité individuelle à prendre en compte lorsqu'on essaie de penser les PE. Mais il y a aussi des périodes de la vie, lors desquelles on est plus

sensibles. La période embryonnaire et fœtale correspond à la mise en place des organes et des tissus. C'est une période de multiplication cellulaire et de différenciation.

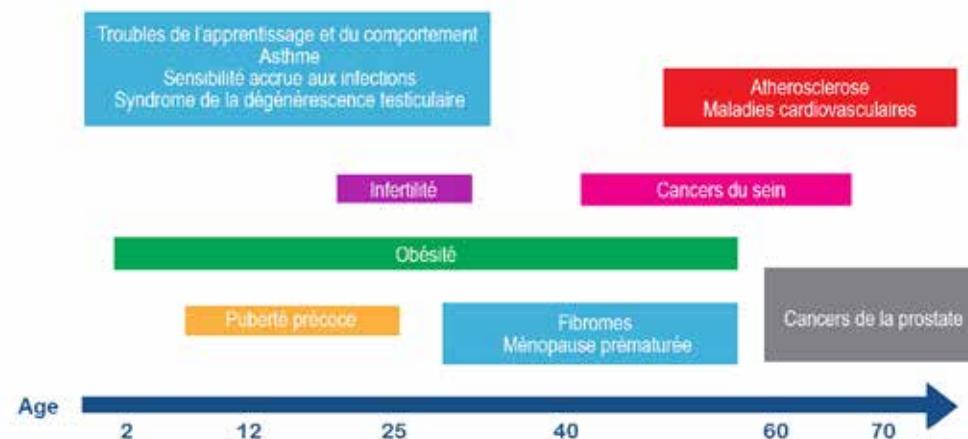
**IL Y A DONC UNE CERTAINE SUSCEPTIBILITÉ INDIVIDUELLE À PRENDRE EN COMPTE LORSQU'ON ESSAIE DE PENSER LES PE. MAIS IL Y A AUSSI DES PÉRIODES DE LA VIE, LORS DESQUELLES ON EST PLUS SENSIBLES COMME LA PÉRIODE EMBRYONNAIRE ET FŒTALE.**

On sait aussi que de nombreux composés traversent la barrière placentaire. Ainsi, tout ce qui contamine la mère peut aussi contaminer le fœtus. C'est donc une période de vulnérabilité. C'est notamment le cas des femmes enceintes qui doivent être particulièrement vigilantes. Mais avant même de vérifier qu'il n'y ait pas de parabènes dans leur crème hydratante, elles doivent s'abstenir de boire de l'alcool et de fumer. Le tabac est absolument dramatique.

C'est le premier PE à éliminer. Car, oui, ça en est un. Il contient du benzopyrène et du cadmium – des PE particulièrement nocifs. L'enfance et l'adolescence sont également des périodes critiques. Depuis le milieu des années 2000, les recherches sur les effets des PE s'orientent davantage vers une meilleure prise en compte de la fenêtre d'exposition : la période pré et post-natale, et la puberté. On sait par exemple désormais que l'exposition à des médicaments ou à des contaminants pendant la période fœtale peut se traduire par un effet pathologique beaucoup plus tard dans la vie. C'est ce qu'on appelle un effet différé (cf. Tableau ci-dessous).

**ON SAIT DÉSORMAIS QUE L'EXPOSITION À DES MÉDICAMENTS OU À DES CONTAMINANTS PENDANT LA PÉRIODE FŒTALE PEUT SE TRADUIRE PAR UN EFFET PATHOLOGIQUE BEAUCOUP PLUS TARD DANS LA VIE. C'EST CE QU'ON APPELLE UN EFFET DIFFÉRÉ.**

**TABLEAU : EXEMPLES DE PATHOLOGIES LIÉES À UNE EXPOSITION PRÉCOCE AUX PE.**





**DR JEAN LEFÈVRE : Parfois, cet effet se transmet même à la descendance. C'est l'effet transgénérationnel. Comme c'est le cas tristement célèbre du distilbène. Pouvez-vous nous en parler ?**



**PR PATRICK FÉNELICHEL :** En effet, l'un des produits pour lequel les effets perturbateurs ont été les plus étudiés, c'est le Distilbène. C'était un puissant œstrogène de synthèse qui a été prescrit à fortes doses aux femmes enceintes présentant des fausses couches à répétition pour tenter de corriger la baisse des œstrogènes. On pensait alors que c'était cette baisse qui occasionnait la fausse couche, alors que c'était l'arrivée de la fausse couche qui faisait baisser ce taux. On prenait la conséquence pour la cause, et donc on s'est dit qu'en supplémentant ces femmes en œstrogène l'affaire serait réglée... Entre deux et huit millions de femmes dans le monde ont été traitées de cette façon entre 1948 et 1976. En France, cela a concerné environ 200 000 patientes et 160 000 enfants

sont nés de ces grossesses. Au début des années 1970, constatant une recrudescence de certains types de cancers du vagin ou du col utérin chez des jeunes filles américaines ayant été exposée dans l'utérus de leurs mères, des épidémiologistes tirent le signal d'alarme. Dès 1971, les Etats-Unis et le Canada recommandent arrêter les prescriptions. En France, il faut attendre 1977 pour que le distilbène ne soit plus commercialisé !

**" EN FRANCE, IL FAUT ATTENDRE 1977 POUR QUE LE DISTILBÈNE SOIT CONTRE-INDIQUÉ ! "**

Aucune étude en double aveugle n'avait été faite pour démontrer un éventuel bénéfice. Deux études avaient même montré qu'il n'y en avait pas. Aujourd'hui, une telle erreur ne serait plus possible, mais à l'époque, on n'avait peur de rien ! On peut toujours avoir des effets secondaires indésirables, mais tant qu'on n'a pas démontré l'effet d'un médicament, on ne le donne pas. Ce problème a d'ailleurs fait évoluer la réglementation. Une

étude parue en 2014 et portant sur 100 000 enfants dont les mères ou grands-mères avaient pris du Distilbène a montré que le risque de cancer du sein est multiplié par deux pour les 80 000 filles exposées in utero en France. Quant à la troisième génération, on a constaté une augmentation des obstructions de l'œsophage chez les deux sexes, des hypospadias (orifice de l'urètre sous la verge) et des cryptorchidies (à la naissance, testicules non descendus) pour les garçons. Pour l'instant, on observe des effets sur trois générations. Est-ce qu'il y en aura sur les générations suivantes ? L'avenir nous le dira.



**DR JEAN LEFÈVRE :** Les femmes enceintes doivent donc être tout particulièrement vigilantes. A-t-on la certitude que certaines maladies développées à l'âge adulte sont liées à une exposition à des PE au cours de la vie intra-utérine ?



**PR PATRICK FÉNELICHEL :** Une chercheuse américaine, Barbara Cohn, a pu observer que les mères exposées aux DDT

pendant leur grossesse avaient des filles qui avaient, une fois arrivées à la cinquantaine, trois fois plus de cancers du sein que la population normale. Comme dans le cas du distilbène, on a un effet in utero qui va se traduire quarante ans après par le développement d'une maladie. Pour le diabète, l'obésité, et même pour un certain nombre de cancers, l'exposition in utero à des PE est capable de faire que les gènes s'expriment anormalement des décennies après, à l'âge adulte.

**" L'EXPOSITION IN UTERO AUX PE EST CAPABLE DE FAIRE QUE LES GÈNES S'EXPRIMENT ANORMALEMENT DES DÉCENNIES APRÈS. "**

On peut également évoquer le concept de Dohad qui postule qu'un environnement foetal délétère sur le plan nutritionnel, métabolique ou toxique est susceptible de programmer à distance par empreinte épigénétique, la survenue de pathologies chroniques à l'âge adulte. Par environnement délétère, on entend le stress, les polluants, le diabète maternel, l'alcool, le tabagisme ou encore la sous-nutrition. (Cf. Tableau ci-dessous)

**TABLEAU : PÉRIODES CRITIQUES D'EXPOSITION AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS**

| DÉVELOPPEMENT                 | EMBRYON ET FŒTUS (SEMAINES) |    |    |    |    |    |    |    | ENFANT<br>0 à 10 ans | ADOLESCENT<br>11 à 17 ans | ADULTE<br>18 à 65 ans |
|-------------------------------|-----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----------------------|---------------------------|-----------------------|
|                               | 5                           | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 |                      |                           |                       |
| GONADES                       | [Barre rouge]               |    |    |    |    |    |    |    |                      |                           |                       |
| GLANDES SURRÉNALES            | [Barre rouge]               |    |    |    |    |    |    |    |                      |                           |                       |
| GLANDES ENDOCRINES            | [Barre rouge]               |    |    |    |    |    |    |    |                      |                           |                       |
| DIFFÉRENTIATION SEXUELLE      | [Barre rouge]               |    |    |    |    |    |    |    |                      |                           |                       |
| DÉVELOPPEMENT TESTICULAIRE    |                             |    |    |    |    |    |    |    |                      |                           |                       |
| PROSTATE                      |                             |    |    |    |    |    |    |    |                      |                           |                       |
| OVAIRES ET OVOCYTES           |                             |    |    |    |    |    |    |    |                      |                           |                       |
| HYPOPHYSÉ, PÉPIE MASCULINE    |                             |    |    |    |    |    |    |    |                      |                           |                       |
| VARIC. TESTICULAIRE MASCULINE |                             |    |    |    |    |    |    |    |                      |                           |                       |
| CARC. TESTICULAIRE FÉMININE   |                             |    |    |    |    |    |    |    |                      |                           |                       |
| SPERMATOGENÈSE                |                             |    |    |    |    |    |    |    |                      |                           |                       |

## AU COEUR DE NOS HORMONES

Complexe, notre système hormonal est composé de nombreuses glandes endocrines : pancréas, surrénales, testicules, ovaires, thyroïde, para-thyroïdes, hypophyse et hypothalamus. Ces dernières sécrètent des hormones diffusées dans l'organisme par le sang. Elles agissent comme des messagers chimiques. Une hormone est en quelque sorte une clé capable d'ouvrir une serrure. En se liant à ses récepteurs cellulaires (les serrures donc), les hormones vont modifier le fonctionnement des cellules et déclencher des réactions spé-

cifiques afin d'assurer le fonctionnement correct de l'organisme. Elles vont ainsi réguler la croissance, le métabolisme, la reproduction, l'immunité, le métabolisme ou encore l'humeur. Les PE viennent perturber tous ces processus et ce, de différentes façons. Il y a ceux qui miment l'hormone (effet mimétique) et ouvrent la porte n'importe comment. Il y a ceux qui bloquent les récepteurs (effet de blocage). Ils encombrant la serrure et empêchent les hormones de faire leur travail. Et enfin, il y a ceux qui perturbent la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion des hormones (effet perturbant).

## LES NORMES NOUS PROTEGENT-ELLES DES PE ?

**DR JEAN LEFÈVRE :** En ce qui concerne l'exposition aux PE, on voit bien que c'est plus la susceptibilité de chacun qui importe que la dose elle-même. Pourtant, la toxicologie actuelle est toujours basée sur le principe de Paracelse à savoir « La dose fait le poison ». Les doses journalières admissibles par exemple nous protègent-elles donc ?

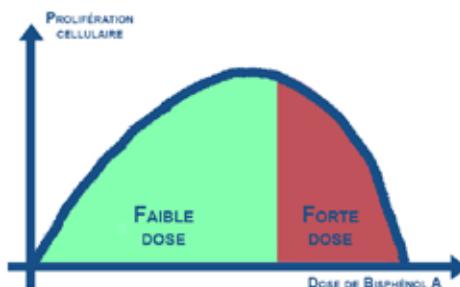
**PR PATRICK FÉNICHEL :** Le principe de Paracelse se vérifie souvent. Par exemple, le cyanure va être plus nocif à forte dose qu'à faible dose. Parfois même, il existe un seuil en deçà duquel aucun effet n'est observé. Pour avoir des données toxicologiques et établir des doses journalières admissibles notamment, on se base sur des expériences consistant à soumettre un organisme, généralement une souris, à une dose de polluant x. On augmente la dose, jusqu'à ce qu'on observe des effets. Mais avec les PE, les choses sont différentes. On n'observe pas forcément un lien entre la dose et l'effet.

**" AVEC LES PE, LES CHOSSES SONT DIFFÉRENTES. ON N'OBSERVE PAS FORCÉMENT UN LIEN ENTRE LA DOSE ET L'EFFET. "**

Prenons l'exemple du BPA (Bisphénol A). La courbe ci-après représente les résultats d'une de nos études expérimentales qui mesure les effets du BPA sur la prolifération cellulaire pour explorer les effets cancérigènes de ce composé sur les testicules. On observe qu'à des doses faibles, il y a augmentation de la

prolifération cellulaire. Cependant, lorsqu'on augmente les doses de BPA, cet effet est diminué. C'est ce qu'on appelle une courbe en U renversé (Cf. Graphique).

GRAPHIQUE : EFFETS DU BISPHÉNOL A



Cet effet non monotone du BPA peut s'expliquer par le fait qu'en fonction de la dose, il n'interagit peut-être pas avec les mêmes récepteurs hormonaux et que différents récepteurs pourraient induire des effets opposés. Des chercheurs de l'Université de Liège ont démontré en 2015 qu'injecté en grande quantité chez les jeunes rats, le BPA entraîne une puberté précoce. En petite quantité, c'est l'inverse : il provoque une puberté tardive.

**" CET EFFET NON MONOTONE DU BPA PEUT S'EXPLIQUER PAR LE FAIT QU'EN FONCTION DE LA DOSE, IL N'INTERAGIT PEUT-ÊTRE PAS AVEC LES MÊMES RÉCEPTEURS HORMONAUX ET QUE DIFFÉRENTS RÉCEPTEURS POURRAIENT INDUIRE DES EFFETS OPPOSÉS. "**

**DR JEAN LEFÈVRE :** On parle également beaucoup de l'éventuelle toxicité de l'effet cocktail dont on sait encore peu de choses. Lui non plus n'est pas pris en compte lorsqu'on établit des doses journalières admissibles. On fait alors comme si nous n'étions pas soumis à un ensemble de polluants en même temps, mais à un à la fois. Qu'en pensez-vous ?

**PR PATRICK FÉNICHEL :** L'effet cocktail est difficile à étudier. Actuellement, il y a environ 90 000 molécules chimiques dans l'environnement. Il peut y avoir potentialisation ou neutralisation.

**" ACTUELLEMENT, IL Y A ENVIRON 90 000 MOLÉCULES CHIMIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT. "**

Une étude réalisée à Montpellier a montré que si on mettait ensemble de l'œstradiol, présent notamment dans la pilule contraceptive, et du transnonachlore, un pesticide, on augmentait fortement leurs effets. En effet, cela modifiait le récepteur qui devenait beaucoup plus réceptif même à de faibles doses. On observe ce même phénomène de potentialisation dans le stockage des PE qu'on appelle la bioaccumulation. Dans les planctons du lac Ontario, on a retrouvé des dérivés du DDT et des PCB. Mais les taux que l'on a retrouvés dans la graisse des mouettes qui les mangent sont bien plus importants que ceux que l'on observe dans le plancton lui-même. On bioaccumule tous des perturbateurs endocriniens qui sont des Polluants Organiques Persistants (POP). Autre illustration : les relargages observés chez les personnes obèses en

cours d'amaigrissement. On a prélevé du sang chez des obèses morbides opérés d'un bypass. On les a suivis dans les mois suivant l'opération - mois au cours desquels elles peuvent perdre jusqu'à 50 kilos. On observe un relargage massif des polluants stockés dans la graisse dans le sang de ces patients.

**" CHEZ LES PERSONNES OBÈSES EN COURS D'AMAIGRISSEMENT, ON OBSERVE UN RELARGAGE MASSIF DES POLLUANTS STOCKÉS DANS LA GRAISSE DANS LE SANG. "**

Une recommandation donc pour les femmes : éviter de tomber enceinte trop rapidement après une perte massive de poids - le temps que l'organisme ait pu se détoxifier.

### LE RETARD DE L'EUROPE

L'Europe traîne les pieds en ce qui concerne les PE. Dans le cadre du règlement sur les Biocides, le Parlement européen a chargé la Commission européenne de définir juridiquement ce que sont les PE, au plus tard le 13 décembre 2013. Cette définition devait permettre d'encadrer la commercialisation des produits contenant ces substances. En effet, tant qu'ils n'existent pas dans les textes, aucun pays ne peut interdire ni même limiter leur usage. En décembre 2015, la Commission européenne s'est donc fait condamner par le tribunal de l'Union Européenne pour manquement à ses obligations. Selon la Cour, la Commission « n'a pas respecté les délais pour définir les perturbateurs endocriniens dans les biocides ». Il n'y a néanmoins pas eu de condamnation pécuniaire...



**Dr Jean Lefèvre : Ce constat est un peu effrayant... Que peut-on faire pour limiter les dégâts ?**



**Pr Patrick Fénichel :** Aujourd'hui, il y a débat, car vous l'avez compris il est difficile d'identifier la part des PE dans la survenue d'une pathologie. Modifier la réglementation qu'elle soit française ou européenne et procéder à certaines interdictions peut être une solution, mais il faut rester vigilant malgré tout.

**" MODIFIER LA RÉGLEMENTATION ET PROCÉDER À CERTAINES INTERDICTIONS PEUT ÊTRE UNE SOLUTION, MAIS IL FAUT RESTER VIGILANT "**

En France, le Bisphénol A (BPA) est désormais interdit dans les biberons et dans tous les contenants alimentaires depuis

2015. Pour le remplacer dans certains cas, les industriels ont fait appel, entre autres, à ses cousins les Bisphénols S et F et AP. Le problème, c'est que contrairement au BPA, les connaissances sur ces bisphénols sont encore très limitées. Cependant, récemment, des chercheurs de l'INSERM ont montré que les BPS et F réduisaient la production de testostérone par les testicules humains, tout comme le fait également le BPA. Pour l'Anses (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire), aucune alternative ne se distingue pour remplacer tous les usages du BPA car ils ont tous un potentiel oestrogénique qui incite à la plus grande prudence. En attendant, il semble important dès à présent de sensibiliser et d'informer les personnes des gestes simples qu'elles peuvent faire pour assainir leur quotidien et de faire passer ce message en priorité aux femmes enceintes ! <sup>(Cf. Infographie)</sup>

### INFOGRAPHIE : PE À ÉVITER PENDANT UNE GROSSESSE



## LA BIBLIOGRAPHIE

Toutes les données citées dans cette édition des «Dialogues de l'ASEF» font référence à des études scientifiques et médicales publiées sur le sujet. En voici quelques unes. Vous pouvez retrouver l'intégralité de nos références sur notre site: [www.asef-asso.fr](http://www.asef-asso.fr)

### Données générales

Patrick Fenichel, Françoise Brucker-Davis, Nicolas Chevalier, Perturbateurs endocriniens – Reproduction et cancers hormono-dépendant Endocrine disruptors, reproduction and hormone-dependent cancers, Press Med. 2016 ;45 :63-72

M. Rolland, et al. Decline in semen concentration and morphology between 1989 and 2005 in France, Hum. Reprod., December 4, 2012.

### Pesticides

Karmaus W, et al. Maternal levels of DDE may increase weight and body mass index in adultfemale offspring. Occup Environ Med. 2009 Mar;66(3):143-9.

Cohn BA, et al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jun 16:jc20151841.

### Phthalates

Mu D, et al., Levels of Phthalate Metabolites in Urine of Pregnant Women and Risk of Clinical Pregnancy Loss. Environ Sci Technol. 2015 Sep 1;49(17).

### Distilbène

Distilbène, Etude 3 générations, 2014.

### Retardateurs de flamme

Anses, Évaluation des risques liés à l'exposition aux retardateurs de flamme, Septembre 2015.

### Périodes critiques

Collomb A, Gauchet J-Y, Lagarde C, Perturbateurs endocriniens et maladies émergentes, Editions Dangles, 2015.

### Effets cocktails

Delfosse V, et al., Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. Nat Commun. 2015 Sep 3;6:8089.

DIRECTEURS DE LA PUBLICATION  
Dr Jean Lefèvre

REDACTION ET MISE EN PAGE  
Ludivine Ferrer

DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE  
Jennifer Maherou

Un grand merci au Pr Patrick Fénichel

© ASEF - Tous droits réservés. - 2016

L'ASEF EST SOUTENUE PAR





Retrouvez notre collection de  
 « Petits guides santé »



sur



[www.asef-asso.fr](http://www.asef-asso.fr)

