

Les perturbateurs endocriniens : ce que l'on sait

Claude Monneret et Rose Agnès Jacquesy

Les perturbateurs endocriniens (PE) constituent un ensemble hétérogène de composés chimiques, naturels ou non, interférant avec le système endocrinien des êtres vivants. Cette « définition », qui ressemble à une tautologie, exprime, de fait, une réalité plus complexe que simple et scientifiquement démontrable ; elle est toujours l'objet de débats. Après plusieurs reports, une définition européenne devait être publiée le 30 mai 2017, mais aucun accord n'a pu être obtenu entre les pays de l'Union européenne.

Assez généralement, les PE sont assimilés aux pesticides, ce qui est à la fois trop et trop peu. Si certains pesticides présentent effectivement de telles propriétés, ce n'est pas le cas de tous les pesticides et cette classe inclut des composés tels que le bisphénol A (BPA)* et les phtalates. Ces derniers sont, à juste titre (*vide infra*), l'exemple même de perturbateurs endocriniens.

Où trouve-t-on des perturbateurs endocriniens ?

Il existe plusieurs types de substances pouvant agir sur le système hormonal : les hormones naturelles produites dans le corps (œstrogènes, testostérone, hormones thyroïdiennes, insuline, etc.) ; les hormones naturelles fabriquées par des plantes (phytoœstrogènes (effets de type œstrogénique ou anti-œstrogénique), isoflavones (soja) ou resvératrol (raisin et vin)) ; les substances chimiques produites pour leur effet hormonal (œstro-progestatifs des pilules contraceptives) de structure proche voire identique à celles des hormones naturelles ; certaines substances chimiques employées dans l'industrie, l'agriculture et les biens de consommation, ou utilisées comme sous-produits, mais dont l'effet sur les hormones n'est pas intentionnel.

Naissance d'un concept et problème de définition

La notion de perturbateur endocrinien est née en 1991 dans le cadre de l'appel de Wingspread (Wisconsin, États-Unis) sous l'impulsion de Théo Colborn, docteur en zoologie [1], cherchant une cause aux troubles physiologiques et/ou comportementaux observés sur beaucoup d'animaux vivant près des Grands Lacs canado-américains : malformations congénitales, incapacité à se défendre contre leurs prédateurs...

En 2013, des membres du complexe Berlaymont à Bruxelles rédigeaient une déclaration sur les PE [2], responsables d'une augmentation de la prévalence des maladies endocriniennes, du déclin de la biodiversité des espèces sauvages au niveau mondial, affichant le lien plausible avec des expositions chimiques.

Depuis la présentation par la Commission européenne, courant 2016, de trois critères pour identifier – et permettre

d'interdire – les PE, les réunions du Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale (qui regroupe les 28 États membres) se suivent et se ressemblent : les textes successifs proposés ne recueillent pas de majorité qualifiée (y compris lors de la réunion « conclusive » du 30 mai 2017). Or cette définition des PE est nécessaire à la mise en œuvre de toute réglementation.

En France, le Sénat a publié en janvier 2017 un rapport proposant au nom du principe de précaution une classification des PE dans les produits phytopharmaceutiques et biocides, interdisant non seulement les PE « avérés » mais aussi ceux « présumés » [3].

La définition la plus communément admise reste donc celle élaborée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2002 : « *Un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous)-populations* » [4].

La preuve *a posteriori* du concept : l'affaire du distilbène

Vers les années 1940, le biologiste américain O.W. Smith constate une baisse du taux d'œstrogènes dans les urines des femmes enceintes juste avant une fausse couche spontanée et postule une relation de cause à effet [5]. Il recommande alors la prescription d'un excellent œstrogène de synthèse, le diéthylstilbestrol (DES), en compétition avec le bisphénol A également préparé dix ans plus tôt par le chimiste anglais Charles Dodds, mais préféré à ce dernier pour des raisons d'efficacité [6].

Diverses firmes pharmaceutiques s'emparent alors du DES et le commercialisent dans la plupart des pays développés pour parer à tout risque couru pendant la gestation. Aux États-Unis, quatre millions de femmes seront ainsi traitées, depuis fin 1940 jusqu'en 1971. En France, le Distilbène® sera prescrit à 200 000 femmes des années 1950 jusqu'en 1977. Or le postulat de Smith est erroné, la baisse du taux d'œstrogène n'est pas la cause de la fausse couche mais signe le début du processus d'arrêt de la grossesse.

En 1971, c'est un médecin de Boston, A.L. Herbst, qui le premier constate chez sept jeunes femmes de la région, âgées de 15 à 22 ans, l'apparition d'un adénocarcinome vaginal à cellules claires (ACC), cancer très rare chez les femmes de moins de 30 ans [7]. Or six des mères de ces jeunes femmes ont été traitées pendant leur grossesse par du DES. La Food and Drug Administration interdit immédiatement la prescription de DES aux femmes enceintes. Mais le cauchemar n'est pas terminé.

Au milieu des années 1970, les « filles DES » américaines sont en âge de procréer et l'équipe de Herbst, qui poursuit l'observation de cette « population à risque », constate que

la moitié d'entre elles rencontrent des problèmes : fausses couches au premier trimestre et surtout grossesses extra-utérines, fausses couches tardives (4^e et 5^e mois), accouchements prématurés... seules 50 % d'entre elles arrivent à mener à terme une grossesse [8]. Les examens gynécologiques révèlent alors chez elles des anomalies de l'appareil génital : anomalies du col de l'utérus, des trompes, du corps utérin.

Concernant la troisième génération, c'est-à-dire les enfants mis au monde par les filles DES, l'histoire semble se répéter (les dernières prescriptions ne datant que de 34 ans en France).

S'il s'agit là d'un exemple bien étudié de perturbateur endocrinien, il ne faut pas oublier que contrairement à la problématique actuelle d'un effet répétitif et à faible dose, le DES a été prescrit à fortes doses et dans une fenêtre d'exposition (*vide infra*) des plus sensibles.

Mode d'action des perturbateurs endocriniens

Un PE peut agir soit en mimant une hormone et induisant ainsi son effet, soit en bloquant l'action hormonale en se fixant sur son récepteur, soit enfin en perturbant la production d'hormones ou de leurs récepteurs. En perturbant le système endocrinien, ces substances peuvent altérer différents processus tels que la production, l'utilisation et le stockage de l'énergie, et plus largement la régulation du métabolisme et le développement. Cet effet n'exclut pas d'autres effets toxiques, notamment sur la reproduction et la fertilité ou le développement du fœtus.

Au-delà d'effets typiquement endocriniens, par leur interaction avec des récepteurs nucléaires d'hormones comme les PPAR (« peroxisome proliferator-activated receptor »), les PE sont en outre susceptibles d'être à l'origine de problèmes métaboliques multiples, notamment dans l'homéostasie lipidique et glucidique.

L'aromatase, enzyme clé de la synthèse de l'œstradiol à partir de la testostérone, est une cible bien connue de certains PE. Ils peuvent altérer la liaison aux protéines de transport comme la SHBG (« sex hormone-binding globulin ») ou la transthyrétine (protéine de transport de la thyroxine), modifier la clairance des ligands de récepteurs nucléaires en activant des enzymes du métabolisme comme CYP1A1 (gène cible du récepteur de la dioxine), etc.

La perturbation œstrogénique peut également agir sur d'autres systèmes hormonaux *via* le protéasome [9].

Enfin, les PE régulent l'expression de gènes importants pour le développement du tractus reproducteur et participent aux modifications épigénétiques du génome [10].

Les multiples interactions possibles expliquent les multiples effets observés et d'une certaine manière, la difficulté à définir précisément le concept.

Deux données importantes à prendre en compte

Deux données vont complexifier la problématique des PE : d'une part les effets faibles doses mis en exergue dans une publication d'endocrinologues en 2011 [11]. Les PE nécessitent donc une approche particulière en ce qui concerne les relations dose-effet avec la notion de faible dose d'exposition. Comme pour les molécules cancérigènes, on observe qu'il n'y a pas toujours d'effet de seuil. D'autre part, les effets cocktails dus à la présence simultanée de divers PE. Y a-t-il effet additif ou synergique ? La question



reste posée. Déjà mis en évidence aux États-Unis voici quelques années, en France, ce risque d'effet cocktail vient d'être illustré par les résultats d'une cohorte dite ELFE initiée en 2011. Les résultats de cette étude sur des femmes enceintes a montré que l'on retrouvait chez pratiquement 100 % de ces femmes du bisphénol A (BPA), quelques métabolites des phtalates, des pesticides (surtout des pyréthrinoides), de la dioxine, des polychlorobiphényles (PCB), des retardateurs de flamme (BFR), des composés perfluorés (PFC) et des métaux (il semble que l'uranium soit une exception) [12].

La grande diversité des structures chimiques potentiellement incriminées, et leur présence dans une multitude de produits quotidiens, est bien significative de la multiplicité des modes d'action des PE et de la difficulté à proposer une définition couvrant un si large éventail. Quelques composés types sont examinés ci-après.

Bisphénol A, phtalates, parabènes et biocides

Le bisphénol A

Le bisphénol A ou BPA est un composé de synthèse utilisé dans la fabrication des plastiques alimentaires, polycarbonates et résines époxy qui entrent principalement dans la composition des biberons, canettes, boîtes de conserve et bouteilles d'eau.

En France, depuis le 1^{er} janvier 2011 conformément à la loi n° 2010-729 du 30 juin 2010, la fabrication et la commercialisation des biberons en contenant ont été interdites. Ultérieurement et conformément à une autre loi visant à interdire la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du BPA, l'interdiction de son utilisation dans les contenants alimentaires est devenue effective depuis le 1^{er} janvier 2013 pour les produits destinés aux enfants de moins de trois ans.

Au niveau européen, seule son utilisation pour la fabrication des biberons a été interdite depuis janvier 2011 par une directive de la Commission européenne. À cette exception, les matériaux à base de BPA sont approuvés pour toutes les utilisations prévues. Cela vaut également pour la grande majorité des autres régions du monde. Les autorités du monde entier ont examiné et confirmé à diverses reprises son innocuité dans les applications prévues. Certains pays européens ont cependant établi des restrictions nationales

concernant l'utilisation de matériaux à base de BPA dans les applications plastiques destinées à entrer en contact avec des denrées alimentaires quand ils sont destinés aux bébés et aux enfants en bas âge. Ces restrictions nationales vont au-delà de la législation européenne harmonisée. Depuis janvier 2015, la France a édicté une restriction nationale interdisant l'utilisation du BPA dans les matériaux destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires. La mesure, qui couvre de multiples applications – des fontaines à eau en polycarbonate jusqu'aux canettes de boissons à revêtement époxy – est contraire aux règles s'appliquant à l'échelle européenne pour les matières plastiques dans les matériaux destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires et est en outre en conflit avec l'avis de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) datant de 2015.

Les phtalates

Les phtalates entrent dans la fabrication d'objets en plastique pour les rendre plus souples et faciliter ainsi leur mise en forme. On les retrouve donc dans pratiquement tous les articles en PVC : adhésifs, ballons, nappes, tuyaux, rideaux de douche, emballages, cosmétiques, colles, matériel médical, mais aussi dans les jouets... L'exposition se fait par inhalation, ingestion ou absorption cutanée, voire par l'ingestion d'aliments ayant été en contact avec des emballages contenant des phtalates (principale source d'exposition). N'étant pas liés de façon covalente au PVC, ils peuvent être libérés et migrer de l'emballage vers les aliments. Selon la réglementation en vigueur, un certain nombre de phtalates dont le DEHP ou phtalate de di-2-éthylhexyle, mais aussi les DBP (phtalate de dibutyl), BBP (phtalate de benzyle et de butyle), DINP (diisononyl), DIDP (di-isodécyl), DNOP (di-n-octyl phtalate)... ont été classés comme substances cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques (CMR de catégorie 1 ou 2) par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA).

Plusieurs directives ont statué sur le sujet au cours de la précédente décennie : la directive 2004/93/CE a interdit l'utilisation des DEHP, DBP et DMEP (phtalate de bis-2-méthoxyéthyle) dans la composition des cosmétiques ; la directive 2007/19/CE a interdit l'usage de DEHP et DBP pour les plastiques en contact avec des aliments gras et impose des limites de migration spécifique pour ces deux phtalates ; la directive 2007/47/CE dans laquelle il est précisé que certains États membres ont instauré des recommandations pour réduire ou limiter le nombre de dispositifs médicaux contenant des phtalates critiques pour les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes et les patients à risques. Pour éviter ces risques, les dispositifs contenant des phtalates pouvant être relargués chez le patient doivent désormais être étiquetés : étiquetage sur le produit et son emballage ; avertissement de danger dans la notice, sur les risques résiduels ; justification de l'utilisation. Les dispositifs mis sur le marché après le 21 mars 2010 doivent être conformes aux nouvelles dispositions.

La directive 2005/84/CE a stipulé qu'aucun jouet ou article de puériculture destiné aux enfants de moins de trois ans ne doit contenir plus de 0,1 % en masse de matière plastifiée de DEHP, DBP ou BBP. Selon l'ANSES 2016, les résultats d'une expertise indique que les substituts de phtalates (DINCH, DEHTP, ATBC et TXIB) dans les jouets ne présentent pas de risques pour la santé de ces mêmes enfants.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a pour sa part émis dès mars 2006 des recommandations portant sur les phtalates dans les dispositifs médicaux pour que les fabricants anticipent les

nouvelles exigences proposées par la directive 2007/47/CE (*vide supra*).

NB : en mars 2016, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, ex-AFSSAPS) a publié un avis aux fabricants stipulant que la présence d'un taux résiduel en phtalates dans un dispositif médical ne permet pas de le présenter comme « sans phtalates ». En l'absence de cette mention ou de la mention « renferme des phtalates », les dispositifs médicaux concernés doivent en contenir un taux inférieur à 0,01 % masse/masse de matière plastifiée.

Des études menées sur des rats ont montré qu'une administration répétée de phtalates pouvait avoir des effets sur le foie, pouvant entraîner des tumeurs hépatiques, des atteintes rénales et du système reproducteur mâle (baisse de la fertilité, atrophies testiculaires, poids fœtaux réduits, mortalité fœtale, malformations...).

De plus, des enfants exposés *in utero* à des niveaux élevés de phtalates présentent en moyenne un QI inférieur de plus de six points à celui d'enfants non exposés. Cette conclusion est le fruit d'une étude au long cours conduite par des chercheurs de l'Université Columbia (New York) [13]. L'étude a porté sur 328 newyorkaises dont l'urine a été analysée au cours du troisième trimestre de leur grossesse pour y mesurer la concentration en quatre phtalates. Les tests de QI ont été réalisés auprès de leurs enfants à l'âge de sept ans. Pour 25 % des enfants nés de mères dont les taux de DnBP (di-n-butyl-phtalate) et DiBP (di-isobutyl-phtalate) étaient les plus élevés, le QI était respectivement de 6,6 et 7,6 points inférieur à celui des enfants dont la mère montrait la concentration la plus basse de ces deux phtalates. Selon certains auteurs, la montée de l'incidence de l'autisme pourrait également être l'un des symptômes de l'imprégnation de la population, notamment de l'enfant à naître, par des produits chimiques dont les phtalates.

Les parabènes

Les parabènes sont des esters de l'acide para-hydroxybenzoïque. Ils sont utilisés comme conservateurs pour empêcher le développement des bactéries et des champignons, et de ce fait, ils sont présents dans certains cosmétiques, médicaments et aliments.

Les parabènes les plus utilisés sont le propylparabène (E216 et E217) et le butylparabène, dits « à chaîne longue », le méthylparabène (E218 et E219) et l'éthylparabène (E214 et E215) dits « à chaîne courte ». Ils sont classés comme « excipient à effet notoire » pour leur risque allergisant et comme faibles perturbateurs endocriniens. Ainsi, le propylparabène, le parabène le plus utilisé dans les médicaments (306), est suspecté de présenter un risque pour la fertilité. Toutefois, les études épidémiologiques disponibles à ce jour sont encore insuffisantes pour permettre de conclure sur l'impact des parabènes sur la santé humaine et leurs effets cancérigènes sont controversés.

Le règlement européen n°358/2014 de la commission du 9 avril 2014 a modifié la réglementation sur les cosmétiques en interdisant cinq parabènes : isopropylparabène, isobutylparabène, phénylparabène, benzylparabène et pentylparabène.

Du fait de leur présence dans certains médicaments, il convient d'éviter leur administration chez la femme enceinte pour prévenir les contaminations *in utero* et chez les jeunes enfants et il est souhaitable de favoriser la présentation des médicaments pédiatriques liquides sous forme de doses unitaires, le cas échéant, stériles et prêtes à l'emploi.

Les biocides : triclosan et triclocarban

Le triclosan ou 5-chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy)phénol est un biocide (pesticide organochloré proche des chlorophénols). Ce biocide, qui ne se dégrade que lentement, est très utilisé dans des produits d'hygiène comme les savons, les dentifrices ou encore les déodorants. Depuis septembre 2016, la Food and Drug Administration en a interdit l'utilisation excepté dans les savons antibactériens. Par ailleurs, on retrouve le triclosan dans une vaste gamme de produits ménagers, incluant les sacs à ordures ménagères, jouets, linges de maison, matelas, accessoires de toilette, vêtements, tissus d'ameublement et peintures.

Pénétrant à travers la peau, il est suspecté d'interférer avec le système hormonal (perturbation endocrinienne) [14]. Les scientifiques du Centre américain de lutte et de prévention des maladies (Centers for Disease Control and Prevention) ont décelé le triclosan dans l'urine de presque 75 % des échantillons récoltés auprès de 2 517 personnes âgées de six ans ou plus [15]. L'Union européenne l'a classé comme irritant la peau et les yeux et le qualifie de très toxique pour les organismes aquatiques, étant donné les effets néfastes qu'il peut avoir à long terme sur ces écosystèmes [16].

Selon l'European Scientific Committee on Consumer Safety, son usage à une concentration maximale de 0,3 % dans les pâtes dentifrices, savons, gels douche et déodorants serait sans effets nocifs. Il en serait de même de l'addition à ces mêmes concentrations de triclosan aux poudres de maquillage et fonds de teint.

En dépit du retrait de ce biocide de certains produits d'hygiène, très récemment, deux cents scientifiques et professionnels de la santé se sont associés pour signer le « Florence Statement » dans *Environmental Health Perspectives* [17], qui avertit que le triclosan et le triclocarban, un produit similaire, « ne devraient être utilisés que si leurs effets positifs pour la santé sont prouvés. »

Le triclocarban ou 3,4,4'-trichlorocarbanilide est utilisé sous forme de solution moussante antiseptique, bactéricide et fongicide (Cutisan, Solubacter et Septivon) sur *Candida albicans*. Il est également suspecté d'être un perturbateur endocrinien.

Les principaux effets des perturbateurs endocriniens

Effets sur la reproduction

Chez l'homme, divers éléments scientifiques attestent de la probable contribution des PE dans la baisse de la qualité spermatique. Cette même contribution serait responsable de la baisse de la fertilité. Toutefois, cette corrélation n'est pas encore parfaitement démontrée et fait l'objet d'interprétations contradictoires. Ainsi une preuve de cette baisse de qualité reste à démontrer par des études épidémiologiques, en dépit d'une métaanalyse relativement récente [18].

Chez la femme, le problème serait bien plus grave car elle naît avec un stock d'ovocytes (ou ovules) qui va décroître avec le temps de manière physiologique. Cette dégradation serait accélérée par les produits chimiques (cf. chimiothérapie des cancers). Les PE seraient la cause potentielle d'effets irréversibles si cette destruction des ovocytes était réellement avérée. Là aussi, une preuve de cet effet reste à démontrer par des études épidémiologiques.

Effets sur la grossesse et le développement de l'enfant

Contrairement à certaines idées reçues, le placenta n'est pas une barrière de protection efficace contre les produits

chimiques. En 2011, des chercheurs de l'Inserm de Grenoble ont démontré que selon les produits chimiques présents dans le corps de leur mère, les nouveau-nés risquent d'avoir un poids et un périmètre crânien à la naissance plus faibles ou plus élevés que la moyenne. En 2014, ce sont des chercheurs américains et français qui ont fait le lien entre la présence de parabènes, de triclosan (cf. *supra*) et de bisphénol A dans les urines et des anomalies dans la taille des bébés à la naissance, puis dans leur poids quelques années plus tard.

Pour ce qui est des malformations sexuelles à la naissance, une étude déjà ancienne (2007) du nombre des petits garçons de moins de sept ans opérés en France de 1998 à 2008 pour hypospadias avait constaté une augmentation annuelle moyenne, faible mais significative, d'un taux de 0,9 %.

Selon deux études plus récentes [19-20], l'évaluation des risques environnementaux sur la reproduction humaine et, en particulier, de l'exposition à des produits assimilables à des perturbateurs endocriniens, demeure une priorité de santé publique, *a fortiori* devant l'augmentation récente et patente d'incidence de pathologies de la sphère reproductrice masculine (cryptorchidie, cancer du testicule, hypospadias). Ces deux études montrent, pour la première, une implication possible de certains composés chimiques dans la régulation des cascades hormonales induisant, ou non, la descente testiculaire et, pour la seconde, une exposition forte et ubiquitaire de ces mêmes produits dans des populations d'adultes et de jeunes enfants.

Induction de diabète de type 2

Selon certains auteurs, les PE dont le BPA [21] sont responsables de la prévalence mondiale actuelle de diabète de type 2 (8 %). La responsabilité du bisphénol A a été démontrée par la cohorte DESIR lancée dans les années 1990 [22]. Sur plus de 5 000 participants, 755 réponses montrent des risques accrus de développer un diabète de type 2 chez ceux en surpoids, voire multiplié par 2,18 si le métabolite du BPA, le glucuronide, est retrouvé dans leurs urines. Il en est de même pour le bisphénol S.

Induction de cancers hormonaux dépendants

Trois principaux types de cancers seraient dus aux PE : le cancer du sein chez la femme (estrogéno-dépendance), celui de la prostate chez l'homme (androgéno-dépendance) et le cancer germinifère testiculaire.

Un cancer particulièrement bien documenté est celui de la prostate dû à la chlordécone, un pesticide organochloré qui a été largement utilisé dans les Antilles françaises entre 1973 et 1993 pour combattre le charançon du bananier. Très stable dans l'environnement, il est à l'origine d'une importante pollution des sols et des eaux et peut contaminer certaines denrées animales et végétales. De ce fait, les habitants de ces régions y sont toujours exposés. En 2010, une étude a démontré une possible association entre l'exposition au chlordécone et la survenue d'un cancer de la prostate [23]. Les pouvoirs publics ont donc lancé trois plans d'action successifs contre la pollution par le chlordécone en Guadeloupe et en Martinique.

Influence sur le neurodéveloppement et la puberté

Le cerveau est remarquablement malléable durant la formation des circuits neuronaux et ces circuits sont alors eux-mêmes très hormono-dépendants. Le cerveau est alors très vulnérable vis-à-vis des effets des PE. Ainsi le BPA, les éthers diphenyliques polybromés et les bisphénols

polychlorés par leur interaction avec la thyroïde sont à l'origine de troubles neurologiques. Les données chez l'homme et les rongeurs semblent indiquer des effets sur la mémoire, le déficit d'attention, la diminution du QI et l'autisme [24].

Des preuves scientifiques directes et indirectes montrent que les mille premiers jours de vie sont au cœur de la santé future de l'enfant, mais aussi de celles des générations suivantes. L'exposition à des conditions environnementales défavorables au cours du développement *in utero* et durant la petite enfance déclenche des adaptations qui auront des conséquences à court et/ou long termes. Par exemple, la dénutrition chez la mère et, à l'inverse, la surnutrition vont augmenter chez son futur enfant le risque d'obésité, de diabète et de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte.

L'exposition fœtale ou en début de vie à des toxiques de l'environnement, allant des métaux lourds à des PE, agit sur le métabolisme des adultes, les fonctions du système immunitaire et du système neurologique, et la fonction reproductive.

Grâce aux progrès des neurosciences, il a également été possible de montrer des liens entre le stress psychologique dans la petite enfance et la survenue ultérieure de maladies. De multiples études de laboratoire et des études cliniques ont montré qu'une interférence hormonale pendant les périodes critiques du développement peut entraîner des effets irréversibles et différés qui ne deviennent visibles que tardivement.

Conclusions

Malgré une élimination rapide de la plupart des composés incriminés, leur apport en continu, même à faibles doses, lié à leur omniprésence dans l'environnement et notamment dans les produits utilisés au quotidien (produits ménagers, produits alimentaires, cosmétiques...) représente un facteur réel de risque.

Cet apport ne se fait pas uniquement par voie orale, mais aussi par voie respiratoire, percutanée, sans oublier le cordon ombilical ou le liquide amniotique *in utero*. Ce qui complique l'étude de ces composés, ce sont leurs effets à très faibles doses, des effets dose-dépendants non linéaires et les interactions synergiques (effets cocktails) possibles entre perturbateurs. Il convient par ailleurs de se méfier de la pression médiatique qui peut conduire à la substitution par des produits parfois plus dangereux que ceux incriminés (cf le remplacement des parabènes par la méthylisothiazolinone et la chlorométhylisothiazolinone dont les propriétés allergisantes sont connues depuis les années 1980).

Néanmoins, l'utilisation limitée et contrôlée de conservateurs a permis aux populations urbaines ou isolées de profiter de denrées autrement trop périssables et/ou contaminées.

Une attention particulière doit être portée aux dispositifs médicaux, déjà très contrôlés, mais dont l'utilisation en continu est un facteur de risque supplémentaire, comme pour les malades chroniques (dialysés par exemple). Une étude approfondie sur les cancers hormono-dépendants de ces patients serait intéressante à plus d'un titre.

Rappelons également que l'achat de composés, compléments alimentaires notamment mais aussi médicaments et parapharmacie en général, sur des sites Internet non contrôlés comporte des risques pour la santé, certains produits pouvant être inadaptés, voire dangereux.

On peut espérer que dans ce domaine doublement complexe (structure et mode d'action des PE), nous puissions dans l'avenir apporter une connaissance et des propositions plus raisonnées et donc scientifiques.

Paris, le 1^{er} juillet 2017

Le 4 juillet, la Commission européenne finalement a adopté une définition qui concerne aussi les perturbateurs endocriniens « présumés » et non plus seulement « avérés », à l'exception des pesticides « conçus spécifiquement pour perturber les systèmes endocriniens des insectes ciblés. »

Références

- * Voir à ce sujet : Marquet A., Jacquot Y., Faut-il avoir peur du bisphénol A ?, *L'Act. Chim.*, **2013**, 378-379, p. 11.
- [1] Colborn C., Clément C., *Chemically induced alteration in sexual and functional development. The wildlife-human connection*, Princeton Scientific Publishing Co., **1992**.
 - [2] Déclaration de Berlaymont, www.brunel.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0005/300200/The_Berlaymont_Declaration_on_Endocrine_Disrupters.pdf, **2013**.
 - [3] Schillinger P., Vasselle A., Les perturbateurs endocriniens dans les produits phytopharmaceutiques et les biocides, Rapport d'information du Sénat n° 293, **2016/2017**.
 - [4] State of the science of endocrine disrupting chemicals, **2012**, www.who.int/ceh/publications/endocrine/en
 - [5] Smith O.W. *et al.*, Increased excretion of pregnanediol in pregnancy from diethylstilbestrol with special reference to the prevention of late pregnancy accidents, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **1946**, *51*, p. 411-5
 - [6] Dodds F.C., Lawson W., Synthetic oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus, *Nature*, **1936**, *137*, p. 996.
 - [7] Newman W.J., Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C., Registry of clear-cell carcinoma of genital tract in young women, *N. Engl. J. Med.*, **1971**, *285*, p. 407.
 - [8] Herbst A.L., Hubby M.M., Azizi F., Reproductive and gynecologic surgical experience in DES daughters, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **1981**, *141*, p. 1019.
 - [9] Ohtake F. *et al.*, Dioxin receptor is a ligand-dependent E3 ubiquitin ligase, *Nature*, **2007**, *446*, p. 562.
 - [10] Jacquesy R.A., Monneret C., L'épigénétique : enjeux scientifiques, éthiques et sociétaux, *L'Act. Chim.*, **2016**, *416*, p. 6.
 - [11] Vandenberg L.N. *et al.*, Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low dose effects and nonmonotonic dose responses, *Endocrine Reviews*, **2012**, *33*, p. 455.
 - [12] http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/_layout/set/print/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Reproduction-humaine-et-environnement/Point-sur-les-connaissances
 - [13] Factor-Litvak P. *et al.*, Persistent associations between maternal prenatal exposure to phthalates on child IQ at age 7 years, *PLOS One*, **2014**, *9*, e114003.
 - [14] Gee R.H. *et al.*, Oestrogenic and androgenic activity of triclosan in breast cancer cells, *J. Appl. Toxicol.*, **2008**, *28*, p. 78.
 - [15] Calafat A., Urinary concentrations of triclosan in the U.S. population: 2003-2004, *Environ. Health Perspect.*, **2008**, *116*, p. 303-7.
 - [16] Commission européenne, *Classification, Labelling and Packaging Regulation, Annexe VI, Table 3.2 (Sept. 2009), Reg. 1272/2008*, <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/classification-labelling>
 - [17] Halden R.U. *et al.*, The Florence statement on trichlosan and trichlocarban, *Environ. Health Perspect.*, **2017**, *125*, 064501. doi: 10.1289/EHP1788.
 - [18] Wang C. *et al.*, The classic EDCs, phthalates esters and organochlorines, in relation to abnormal sperm quality: a systematic review with meta-analysis, *Nature Sci. Rep.*, **2015**, *6*, p. 19982.
 - [19] Chevalier N. *et al.*, A negative correlation between insulin-like peptide 3 and bisphenol A in human cord blood suggests an effect of endocrine disruptors on testicular descent during fetal development, *Hum. Reprod.*, **2015**, *30*, p. 447.
 - [20] Larsson K. *et al.*, Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children, *Environ. Int.*, **2014**, *73*, p. 323.
 - [21] Chevalier N., Fénichel P., Bisphenol A: targeting metabolic tissues, *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, **2015**, *16*, p. 299.
 - [22] Rancière F. *et al.*, Bisphenol A and the risk of cardiometabolic disorders: a systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence, *Environ. Health*, **2015**, *14*, p. 46.
 - [23] Multigner L. *et al.*, Chlordecone exposure and risk of prostate cancer, *J. Clin. Oncol.*, **2010**, *28*, p. 3457.
 - [24] Demeinex B., *Le cerveau endommagé*, Éditions Odile Jacob, **2016**.



C. Monneret

Claude Monneret

est président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie et directeur de recherche émérite au CNRS**.

Rose Agnès Jacquesy

est rédactrice en chef honoraire de *L'Actualité Chimique**.



R.A. Jacquesy

* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.
Courriel : claudemonneret@curie.fr

** Courriel : agnes.jacquesy@noos.fr