

Les perturbateurs endocriniens

FICHE QUESTIONS SUR... n° 06.10.Q03

Mots clés : hormone - récepteur - exposition - danger - risque - dose réponse

Les perturbateurs endocriniens sont des molécules synthétiques ou naturelles, présentes dans l'environnement et provoquant des modifications indésirables de l'homéostasie endocrinienne (assurée par les hormones endogènes) chez l'homme et/ou chez les animaux.

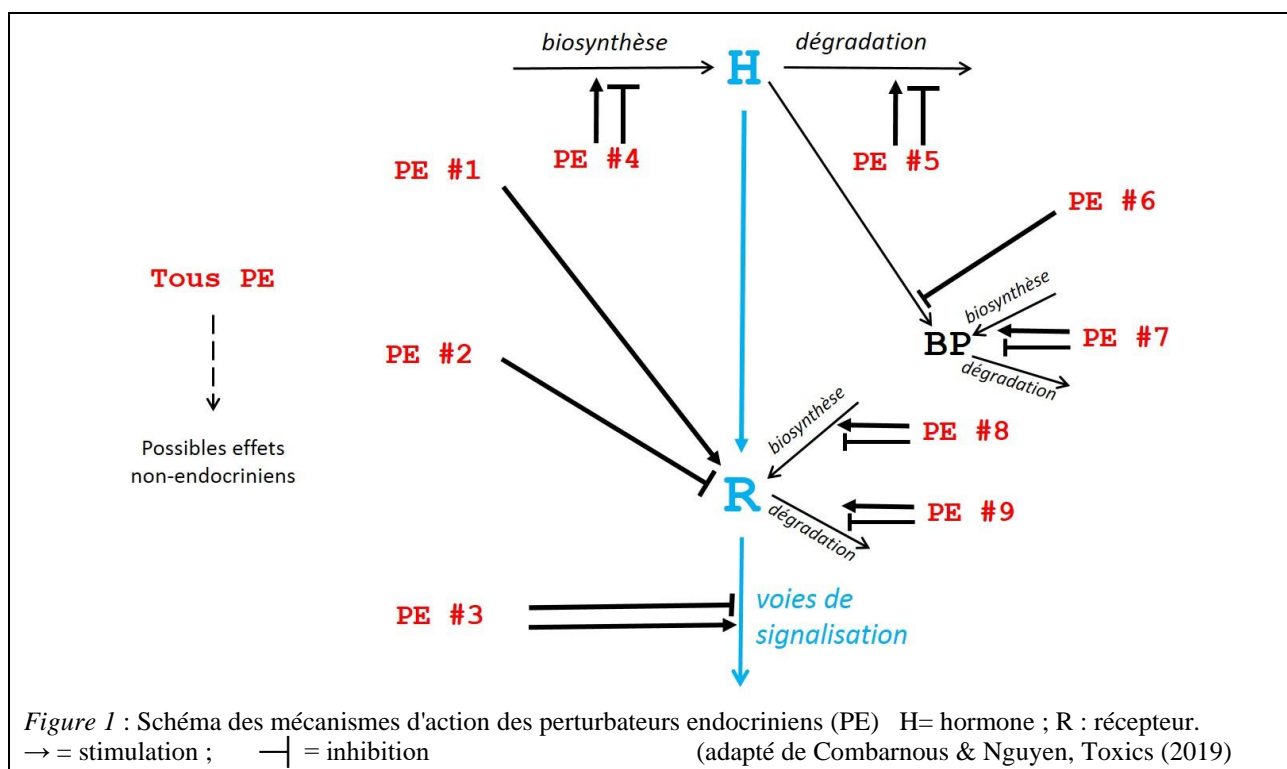
Cette fiche décrit les similitudes et les différences entre les mécanismes d'action des hormones et des perturbateurs endocriniens, de manière à mieux définir les caractéristiques structurales et biologiques de ces derniers, et à mieux en appréhender les risques réels, donc pas seulement les dangers potentiels.

Les actions des perturbateurs endocriniens

Les actions des perturbateurs endocriniens (PE) sont dues :

- soit, à une activité hormonale du produit lui-même,
- soit, à une perturbation par ce produit de la concentration sanguine d'une hormone endogène ou de la disponibilité de son récepteur.

Ainsi, parmi les neuf mécanismes décrits ci-après, et illustrés dans la *Figure 1*, seuls les deux premiers impliquent une interaction directe du perturbateur avec le récepteur.



- Dans le premier cas, le perturbateur se lie au récepteur d'une hormone et active sa voie de signalisation (#1).
- Dans le deuxième cas, le perturbateur se lie également au récepteur d'une hormone, mais inhibe par compétition la stimulation de l'hormone endogène (#2).
- Dans les mécanismes suivants, le perturbateur endocrinien n'interagit pas avec un récepteur hormonal mais stimule ou inhibe :
 - la ou les voies de signalisation en aval du récepteur (#3) ;
 - la synthèse d'une hormone endogène (#4 et #5) ;
 - la synthèse d'une protéine de liaison circulante d'une hormone endogène (#7) ;
 - l'expression des récepteurs hormonaux (#8 et #9).

Mécanismes hormonaux directs

Les perturbateurs endocriniens agissent comme les hormones, en se liant à un récepteur hormonal et en stimulant la voie de signalisation en aval (*mécanisme PE #1 in figure 1*).

Comment cela est-il possible, puisque les hormones sont généralement réputées posséder une haute affinité et une haute spécificité pour leurs propres récepteurs ? Comment des molécules possédant des structures différentes des hormones, s'immiscent-elles dans ce mécanisme, pour agir en tant que perturbateur endocrinien ?

Chez toutes les espèces, les couples hormone-récepteur connus sont le fruit de l'évolution, au cours de laquelle la sélection naturelle ne s'exerce pas sur chaque couple hormone-récepteur, mais sur les organismes ou populations présentant des assortiments variés de toutes ces formes protéiques possibles. Pour un couple hormone-récepteur donné, il faut non seulement qu'il fonctionne et n'interfère pas avec un autre, mais aussi que chaque récepteur reconnaisse son hormone partenaire avec une haute affinité ; il faut aussi qu'il ne puisse pas être occupé par une autre hormone, même structurellement proche (androgène/vs/œstrogène par exemple). L'évolution a concerné l'ensemble des couples hormone-récepteur, pour éviter toute interférence endogène néfaste aux contrôles endocriniens harmonieux.

L'arrivée massive de molécules synthétiques, étrangères mais chimiquement plus ou moins apparentées aux hormones (principalement à celles de petite taille se liant aux récepteurs nucléaires) peut affecter les équilibres endocriniens : en effet, si les récepteurs ont évolué pour seulement reconnaître leur ligand et pas d'autres molécules endogènes, ils ne sont pas adaptés pour éviter la liaison de molécules jamais rencontrées auparavant. Or ces molécules existent maintenant en nombre et quantités importantes. La spécificité et l'affinité des récepteurs peuvent ainsi être prises en défaut et conduire à des perturbations endocriniennes.

Certains perturbateurs peuvent agir en inhibant la liaison d'une hormone endogène avec son récepteur. Ces perturbateurs, de type antagoniste, occupent un récepteur, mais ne déclenchent pas la stimulation de la voie de signalisation en aval ; au contraire, ils inhibent l'action de l'hormone endogène en entrant en compétition avec elle pour l'accès au récepteur (*mécanisme #2 in figure 1*). Par un tel mécanisme, des molécules exogènes peuvent donc clairement perturber le système endocrinien.

Pour les molécules potentiellement capables d'agir par liaison sur les récepteurs (mécanismes #1 et #2), il est relativement aisé de mettre au point des méthodes d'analyses moléculaires ou cellulaires *in vitro* de leurs actions.

Mécanismes hormonaux indirects

Des molécules chimiques peuvent avoir une action perturbatrice sur le système endocrinien, non pas en se liant à un récepteur hormonal, mais :

- en affectant la biosynthèse ou la dégradation des hormones endogènes (mécanismes #4 et #5), ou de leurs protéines plasmatiques de transport (mécanismes #7),
- ou en affectant négativement ou positivement l'expression de leurs récepteurs (mécanismes #8 et #9).

Ces mécanismes, très variés, ne nécessitent aucunement que le perturbateur ressemble structurellement à une hormone ou agisse comme une hormone via un récepteur.

La très grande diversité de ces mécanismes possibles rend difficile la mise au point *a priori* de tests *in vitro* adaptés. Il faut donc passer par des tests *in vivo*, tout en sachant en limiter le nombre pour des raisons éthiques évidentes.

Toxicités non-endocriniennes

De nombreuses molécules peuvent présenter des toxicités n'affectant pas le système endocrinien, mais pouvant secondairement avoir des conséquences similaires (par exemple sur la reproduction). Il convient donc d'éviter les confusions de ces molécules avec les perturbateurs endocriniens.

Reprotoxiques : certains toxiques ont des effets finals mimant ceux de perturbations endocriniennes, comme des infertilités. Ces toxiques n'agissent cependant pas via le système endocrinien mais directement sur des étapes de la reproduction (au niveau des gamètes, du placenta ou d'autres cibles).

Toxiques métaboliques : l'hyperglycémie de longue-durée chez le diabétique présente des effets toxiques sur de nombreuses cellules de l'organisme ; dans ce cas, c'est le dérèglement pathologique du système

endocrinien (par auto-immunité au niveau pancréatique, dans le diabète de *type 1*) qui est à l'origine de la toxicité, et pas l'inverse.

Modifications épigénétiques : il s'agit d'une toxicité impliquant des modifications de l'ADN transmissibles aux générations suivantes. Ces effets sont dits *épigénétiques*, car ils ne concernent pas les séquences d'ADN (ce ne sont donc pas des mutations), mais diverses *décorations chimiques* normales de celui-ci, particulièrement des groupements –CH₃ (méthyl). Ces modifications de méthylation conduisent à des défauts dans l'expression de gènes, et donc possiblement à des étapes de développement et/ou de fonctionnement du système endocrinien.

Génotoxiques : d'autres agents, rayonnements ou produits chimiques, peuvent provoquer des altérations de l'ADN (coupures, mutations) encore plus drastiques, avec de possibles effets sur le développement du système endocrinien.

Perturbateurs endocriniens : risque ou danger

Le risque sanitaire que présente une molécule toxique est proportionnel à son danger (risque potentiel maximum), ainsi qu'au degré d'exposition de l'individu.

Classiquement, on définit les doses minimales présentant un effet délétère, que l'on divise par 10, 100 voire 1000, pour définir des doses d'exposition admissibles.

Les instances européennes en charge des produits phytopharmaceutiques et des produits biocides se sont laissé convaincre qu'une particularité unique des perturbateurs endocriniens était de présenter des courbes *dose-réponse* non-monotones, et donc de pouvoir être plus dangereux à des doses infinitésimales qu'à des doses plus élevées. Ces réponses non-monotones peuvent plus aisément s'expliquer par divers mécanismes inhérents au système endocrinien ou régulations enzymatiques du métabolisme, et non par une propriété particulière aux perturbateurs endocriniens. Il faut en effet rappeler que :

- des hormones endogènes peuvent également présenter des courbes dose-réponse non-monotones ;
- ce phénomène dépend beaucoup du point choisi de réponse finale (end-point).

Les conséquences réglementaires ont déjà été établies dans la législation relative aux produits phytopharmaceutiques (2009) et aux produits biocides (2012). En vertu de ces législations, les produits reconnus comme perturbateurs endocriniens sont interdits sur la base des dangers, sans que l'on procède à une évaluation des risques spécifiques sur la base de considérations liées à l'exposition. D'où la conclusion que seule la dose nulle serait acceptable pour les perturbateurs endocriniens !

Si une molécule présente une courbe dose-réponse "en U", il convient de prendre en compte, par précaution, la branche descendante du U aux doses faibles, et de définir des doses admissibles maximales sur cette base. Bien entendu, la détermination de la valeur contrôle de la réponse en absence de la molécule étudiée est primordiale. Cela permettra de juger de l'existence d'un effet significatif à ces doses faibles, qu'il soit positif ou négatif. Les cas des courbes "en \cap " (forme de U inversé) est plus simple puisqu'il sera intuitif de considérer les doses de la partie montante de la réponse pour fixer les doses admissibles.

Au-delà de cette argumentation scientifique, la désignation d'une molécule comme perturbateur endocrinien, amenant son interdiction absolue, conduit :

- les industriels à se battre pied à pied afin d'éviter cette issue,
- et les ONG à en faire classer un maximum dans cette catégorie.

La mise en place de doses-limites (comme pour tous les autres toxiques) permettrait une négociation raisonnée et raisonnable sur chaque molécule ou famille de molécules, ou par mécanisme d'action.

L'exposition aux perturbateurs endocriniens est néanmoins largement prise en compte, mais souvent pour mettre en avant :

- soit les risques dus aux expositions multiples appelées *effet cocktail*,
- soit les périodes à risque accru, comme la vie intra-utérine ou la petite enfance.

Ces aspects, très importants, doivent également être pris en compte pour relativiser ces risques par rapport au danger lorsque l'exposition est très faible.

Le fait qu'on parle de perturbateur endocrinien *avéré*, ou *probable* (= présumé), ou *possible* (= suspecté,) montre bien la nécessité de mieux définir les terminologies utilisées et surtout les critères d'appartenance aux différentes catégories.

Ce qu'il faut retenir :

La grande diversité des mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens – de type hormonal direct sur un récepteur, ou via une modification de la synthèse ou l'élimination des hormones, de leurs récepteurs ou de leurs protéines de liaison – rend l'étude de leur risque extrêmement complexe.

Les possibles *effets cocktail* ainsi que les fenêtres critiques d'exposition rendent l'évaluation de leur risque encore plus difficile et contradictoire.

Il faut donc mettre l'accent sur la nécessité du principe d'effets seuils.

La prise en compte de la branche descendante des courbes dose-réponse "en U" peut conduire à des doses-limites extrêmement basses, mais ne faisant pas appel à des propriétés spéciales des perturbateurs endocriniens, ni à de mystérieux nouveaux paradigmes d'une nouvelle toxicologie spécialement adaptée.

Pour en savoir plus :

- R. BAROUKI : *Perturbateurs endocriniens : avérés, probables ou possibles ?* La Revue du Praticien 1026:578-80, 2019
- D. CARO, R. SLAMA : *Les perturbateurs endocriniens*, Éditions QUAE, 2018
- Y. COMBARNOUS : *Endocrine Disruptor Compounds (EDCs) and agriculture: The case of pesticides*, C R Biol 340(9-10): 406-409, 2017
- Y. COMBARNOUS, TMD. NGUYEN : *Comparative Overview of the Mechanisms of Action of Hormones and Endocrine Disruptor Compounds*, Toxics 7(1), 2019
- O KAH : *Les perturbateurs endocriniens*, Éditions Apogée, 2017
- G. PASCAL : *La dose ne ferait-elle plus le poison ?* Sciences & Pseudo-Science, AFIS, 2013.