

Types de perturbateurs

1. Définition

D'après la définition donnée par l'Agence de protection de l'environnement américaine (EPA) en 1997, un perturbateur endocrinien est «une substance exogène qui interfère avec la synthèse, le transport, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones endogènes qui sont responsables du maintien de l'homéostasie, de la reproduction, du développement et /ou du comportement. L'altération des fonctions endocriniennes peut entraîner de graves effets négatifs chez un individu et/ou sa descendance.»

2. Nature chimique des PEE

Les perturbateurs endocriniens peuvent être classés en deux grandes catégories, si l'on considère leur nature chimique : les substances **synthétiques** ou **naturelles**.

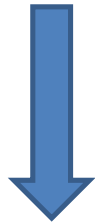
Les substances synthétiques sont utilisées pour un usage industriel (agents de nettoyage, produits antirouille, plastifiants etc.), dans l'agriculture (pesticides, herbicides, insecticides, fongicides etc.), dans les produits de consommation courante (cosmétiques, produits d'entretien, emballages etc.). Les dioxines, sous-produits des incinérateurs de déchets, ainsi que des hormones de synthèse utilisées pour la croissance des bovins (interdits dans l'Union européenne) ou certains additifs pour l'alimentation animale appartiennent aussi à cette catégorie.

La deuxième catégorie est constituée par **les substances naturelles** comme les phytoestrogènes (soja), les isoflavonoïdes et les lignanes retrouvées dans certains végétaux comestibles, elles ont généralement une activité estrogénique. Toutefois, ces substances naturelles sont facilement métabolisées par l'organisme, contrairement à la grande majorité des perturbateurs endocriniens d'origine synthétique.

Ainsi, parmi les douze polluants les plus toxiques pour l'espèce humaine et la faune mis sur la liste des produits interdits par le programme des Nations Unies pour l'environnement (**UNEP**), tous ont des propriétés de perturbateurs endocriniens.

Ces produits ont la particularité d'être :

- très peu biodégradables,
- relativement volatiles,



dissémination et l'accumulation de ces substances ou de leurs métabolites dans la chaîne alimentaire.

Tableau 1

Exemple de composés ayant une activité de perturbateur endocrinien

Synthétiques		Naturels
Médicaments	Autres	(phyto-estrogènes)
Acétate de cyprotérone	Pour des exemples voir Tableau 2	Coumestrol (coumarin)
Diéthylstilbestrol (DES)		Enterodiol (lignane)
Ethinyl-estradiol		Enterolactone (lignane)
Flutamide		Genistein (isoflavone)
Kétoconazole		Soja (isoflavone)
Spironoloactone		

Tableau 2

Liste des polluants organiques persistants (POPs) bannis

Nom de la molécule	Utilisation
Aldrin	Insecticide
Chlordane	Insecticide
Dieldrin	Insecticide
Dioxines	Déchet industriel
Endrine	Pesticide
Furanes	Déchets industriels
Heptachlore	Pesticide
Hexachlorobenzène (HCB)	Fongicide
Mirex	Insecticide, retardateur de feu, additif pour plastique
Polychlorinated bisphenyls	Produits industriels
Toxaphène	Insecticide
DDT	Insecticide

Où trouve-t-on des PE dans l'organisme humain ? Quel est leur métabolisme, leur transport et leur élimination ?

L'homme est exposé à ces différents polluants à activité de PE par ingestion, inhalation ou par voie transdermique. Il accumule et concentre ces substances organiques dans le tissu adipeux surtout lorsqu'elles sont lipophiles ; elles circulent dans le sang liées à des protéines porteuses comme la SHBG, mais avec une moindre affinité que les stéroïdes sexuels physiologiques. Elles sont retrouvées dans le plasma, le liquide céphalorachidien, le sperme et dans la plupart des organes, surtout ceux riches en lipides. Elles traversent le placenta, sont retrouvés dans le liquide amniotique, le sang du cordon et dans le lait maternel. Elles sont en partie détoxifiées par le foie après oxydation et conjugaison, avant d'être éliminées dans les urines où leurs métabolites conjugués peuvent être dosés. Les enzymes hépa-tiques de détoxification dont les cytochromes P450, présentent des polymorphismes qui pourraient être à la base d'une sus-ceptibilité génétique individuelle, expliquant que dans une population uniformément exposée, des effets secondaires ne soient observés que pour certains individus comme cela est classiquement connu pour l'alcool.

3. Cibles des PE

La majorité des effets néfastes des perturbateurs endocriniens s'exerce sur trois axes hormonaux principaux :

1. l'axe hypothalamus–hypophyse–gonade,
2. l'axe hypothalamus–hypophyse–thyroïde,
3. l'axe hypothalamus–hypophyse–surrénales.

Les PEE peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrine endogène selon trois mécanismes :

- en affectant la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion de l'hormone, altérant ainsi sa concentration ;
- par antagonisme de la liaison de l'hormone à son récepteur dans les cellules cibles ;
- en mimant l'action de l'hormone endogène, induisant ainsi des effets similaires à ceux de l'hormone endogène mais de manière dérégulée.

TABLEAU I

Différentes classes de perturbateurs endocriniens et leurs principales sources

Origine	Classe	Molécule	Environnement domestique	Voie d'exposition
<i>Naturelle</i>	Phyto-estrogènes	Genestine	Plantes/épices/chaîne alimentaire	Voie alimentaire
	Myco-estrogènes	Zéaralenone	Céréales	Voie alimentaire
<i>De synthèse</i>	Estrogènes de synthèse	DES	Thérapeutique	
		Éthinyl-estradiol	Contraception	Voie alimentaire
<i>Polluants chimiques</i>		Zeranol	Usage vétérinaire	Voie alimentaire
Agricoles	Pesticides	DDT/DDE	Nappes fréatiques	Voie alimentaire
	Organochlorés	Méthoxychlore Chlordane, chlordécone, etc. ...	Légumes/fruits	Voie alimentaire
	Organophosphorés	Chlorpyrifos	Légumes/fruits	Voie alimentaire
Industriels	Plastiques	Bisphenyls polychlorés (PCB)	Isolant électrique	Voie alimentaire
		Bisphénol A (BPA)	Plastiques, contenant, résines dentaires, PVC	Voie aérienne, cutanée et alimentaire/perfusion
		Phtalates	Plastiques	Voie alimentaire/perfusion
	Retardateurs de flamme	Bisphényls polybromés (PBB, PBDE)	Jouets, tapis, textile	Voie alimentaire, percutanée
	Solvants	Hexachlorobenzène (HCH)	Produits ménagers	Voie alimentaire/percutanée
	Conservateurs	Parabène	Cosmétiques	Voie alimentaire, percutanée
	Déchets industriels	Dioxine	Incinérateur	Voie aérienne
		Benzopyrène	Fumée/tabac	Voie aérienne
		Hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAH)		Voie aérienne
	Métaux lourds	Cadmium	Tabac	Voie aérienne

4- CARACTERISTIQUES

Ces substances sont retrouvées de façon ubiquitaire dans l'eau, l'air, les sols et l'alimentation.

L'exposition peut se faire via différents modes : ingestion, inhalation, absorption, transfert transplacentaire.

Elles sont lipophiles pour la plupart d'entre elles, c'est-à-dire qu'elles se fixent sur le tissu adipeux ; ainsi on les dose dans le sang, le tissu adipeux, le lait maternel, le liquide amniotique, le sang du cordon, les urines.

80 à 90 % des substances toxiques passent dans le lait maternel réalisant chez le nouveau-né une absorption 10 fois plus élevée que chez l'adulte.

La plupart de ces substances sont des polluants organiques persistants : elles s'accumulent dans les écosystèmes, leur biodégradation est très lente et leur effet rémanent, ce qui est responsable d'une contamination faible mais permanente.

Par ailleurs, les concentrations augmentent à chaque étape de la chaîne alimentaire, réalisant un effet d'amplification.

La relation entre la dose de ces substances et l'effet produit n'est pas linéaire, l'effet pouvant être plus fort à faible dose qu'à forte dose.

D'autre part c'est la période d'exposition qui est importante avec une sensibilité toute particulière lors de la période de gestation et l'enfance. Ce stade de développement où l'être humain est particulièrement vulnérable est défini comme «fenêtre d'exposition».

La durée d'exposition est également à prendre en compte. En outre, ces différentes substances exercent entre elles des effets synergiques et cumulatifs constituant un effet cocktail.

Tous ces éléments conduisent à un nouveau paradigme remplaçant désormais l'ancien paradigme de Paracelse basé sur le postulat selon lequel :

«C'est la dose qui fait le poison»

Enfin, les perturbateurs endocriniens constituent une bombe à retardement, les effets pouvant ne se manifester qu'à l'âge adulte et se transmettre d'une génération à l'autre (effet transgénérationnel).

Cet effet transgénérationnel suggère l'hypothèse d'une programmation épigénétique : les perturbateurs endocriniens interfèreraient avec le processus normal de méthylation de l'ADN et conduiraient à des anomalies de l'expression des gènes. Associées aux fonctions de reproduction, ces anomalies seraient ainsi transmises aux générations futures.

5- PRINCIPALES SUBSTANCES IDENTIFIEES COMME PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET LEURS SOURCES POTENTIELLES

1- Les hormones naturelles et les hormones de synthèse

Les phyto-oestrogènes sont présents dans certaines plantes telles que le germe de luzerne, le soja, le pois chiche, ou encore le froment. L'organisme humain est capable de décomposer facilement et d'excréter rapidement ces substances. On peut toutefois se poser la question des risques associés à une très forte consommation d'aliments contenant ces substances.

Les hormones de synthèse telles que les contraceptifs oraux, les traitements hormonaux de substitution et certains additifs alimentaires pour animaux par exemple sont spécialement conçues pour agir sur le système endocrinien et le moduler.

Des hormones naturelles comme les produits de synthèse se retrouvent dans les rejets humains, animaux, végétaux ou industriels.

2- Les substances anthropiques

Elles comprennent des produits chimiques conçus pour être utilisés dans l'industrie (produits d'entretien industriels par exemple), l'agriculture (pesticides) et des biens de consommation (additifs des plastiques par exemple). Elles incluent aussi les substances chimiques qui sont des sous-produits industriels comme les dioxines.

La liste présentée ci-dessous reprend les substances dont l'activité de perturbateur endocrinien est reconnue aujourd'hui (cette liste n'est pas exhaustive et ne cesse de s'allonger).

- Les PESTICIDES

Sous le terme de pesticides sont regroupés les insecticides tels que le DDT, le Lindane, le Dieldrine, l'Endosulfan, ou le Chlordécone,

les herbicides tels que l'Alachlore et l'Atrazine,

les fongicides tels que la Vinclozoline ainsi que les nématocides.

- Les PHTALATES

Ce sont des produits utilisés comme plastifiants dans la fabrication des matières plastiques. Ils peuvent être également contenus dans les cosmétiques.

- Le **BISPHENOL A**

Il est contenu dans les plastiques alimentaires, notamment les tétines des biberons.

- L' **ALKYL PHENOL** et le **NONYLPHENOL**

Ils sont contenus dans les tensioactifs des détergents.

- Les **PARABENS**

En raison de leurs propriétés antibactérienne et fongicide, ils sont généralement utilisés comme conservateurs dans les cosmétiques. Depuis 2010, leur utilisation est très sérieusement controversée.

- Les **DIOXINES**

Elles regroupent les polychlorodibenzodioxines (PCDD) et les polychlorodibenzofuranes (PCDF) qui sont des sous-produits non intentionnels de certaines transformations chimiques (combustion incomplète essentiellement) mises en œuvre principalement dans des procédés industriels (métallurgie, incinérateurs d'ordures ménagères...)

- Les **POLYCHLOROBIPHENYLES (PCB)**

Ces composés également dénommés pyralènes ont été utilisés comme lubrifiants dans les transformateurs électriques ou comme isolants dans des environnements à très haute tension.

- Les **POLYBROMOBIPHENYLES**

Ils entrent par exemple dans la composition des plastiques pour en limiter l'inflammabilité (retardateurs de flamme).