

Les perturbateurs endocriniens : risques pour les animaux et pour l'homme

Catherine Viguié – Docteur Vétérinaire- Directeur de recherche INRA- UMR 1331 Toxalim, INRA-ENVT

Les perturbateurs endocriniens présentent une multitude d'enjeux sociétaux, législatifs et sanitaires (1-2). Les systèmes endocriniens sont les garants du maintien de l'équilibre de l'organisme. Ils régulent toutes les grandes fonctions biologiques (croissance, métabolisme, développement, reproduction...). Ils sont également au cœur de transitions biologiques importantes telles que la puberté, la grossesse et l'allaitement, le vieillissement. Enfin ces systèmes sont critiques pour le développement embryonnaire et fœtal faisant de cette étape de la vie une période d'extrême susceptibilité à toute perturbation hormonale. Des perturbations des systèmes endocriniens pourront donc être associées à de multiples effets sur la santé y compris de façon transgénérationnelle. La complexité de la régulation des différents systèmes hormonaux, de leurs interactions et de leurs effets pour maintenir l'homéostasie de l'organisme est une source de défis scientifiques majeurs pour l'évaluation des perturbateurs endocriniens.. A ceci viennent s'ajouter les notions de faibles doses, de fenêtre de susceptibilité, de relation dose/réponse dites non monotones (courbes dose/ réponse en U par exemple) et d'effets différés dans le temps rendant les investigations toxicologiques et épidémiologiques encore plus complexes et en marge des approches de toxicologie classiques compliquant d'autant les processus d'évaluation du risque (2).

Le risque écotoxicologique est réel pour certaines espèces de vertébrés et invertébrés en milieu aquatique (3-4). Ainsi la pollution et les PE sont incriminés dans les altérations de la différenciation sexuelle de certains reptiles aquatiques (5), des phénomènes d'imposex chez des gastéropodes prosobranches lors d'exposition au tributyl-étain, des inversions du *sex ratio* dans des populations de poissons ... Le risque pour des populations animales sauvages appartenant aux niveaux supérieurs des chaînes trophiques est également avéré surtout face à des substances persistantes capables de bioaccumulation le long de ces chaînes alimentaires (4).

En ce qui concerne les animaux domestiques, un projet récent mené chez l'ovine sous l'égide de l'union Européenne (projet REEF, 6-8) suggère que les PE contaminant notamment les pâturages pourraient conduire à des altérations de fonctions endocrines. En outre, la contamination des terres agricoles via l'utilisation de fertilisants organiques issus de diverses filières de recyclages (boues de station d'épuration, lisiers et fumiers animaux, composte végétal..) pourraient poser problème pour l'élevage bien qu'à l'heure actuelle aucune donnée ne permette d'établir un lien direct entre ces pratiques et la santé des troupeaux (expertise MAFOR, 9).

Les dangers associés aux perturbateurs endocriniens sont largement documentés dans des approches expérimentales *in vivo*, voir *in vitro* permettant également de mieux appréhender les mécanismes d'action des substances (modèle xénope pour les perturbateurs thyroïdiens, ovine pour le développement fœtal et le passage transplacentaire, rongeurs...). Des approches globales à « haut débit » sont également

prises en œuvre afin de mieux répondre à la complexité des régulations et interactions impliquées dans l'expression d'effets perturbateurs endocriniens. Malgré l'accumulation croissante de données issues de ces approches expérimentales, la question d'un risque avéré pour la santé humaine est encore souvent sujette à débats (10).

En ce qui concerne le risque pour la santé humaine, les effets délétères pourraient s'exprimer de multiples façons : troubles du développement physique et neurocognitif, de la puberté et de la fertilité, augmentation de l'incidence de cancers à déterminisme hormonal (certains cancers du sein, de la thyroïde ou de l'appareil génital...), des troubles du métabolisme (11). Le déclin de la qualité du sperme, l'augmentation de l'incidence de malformations du tractus génital chez le petit garçon ayant donné lieu au concept de dysgénésie testiculaire, l'augmentation de l'incidence de troubles neurocognitifs tels que les spectres autistiques ou les troubles de l'attention sont souvent présentés comme des conséquences possibles voir probables d'une exposition *in utero* à des perturbateurs endocriniens. Cependant, dans les études épidémiologiques, si le lien est souvent fait entre exposition maternelle à des produits chimiques et troubles chez l'enfant, le lien avec les systèmes hormonaux est souvent non évalué. En outre, toutes ces pathologies sont multifactorielles et peuvent procéder d'un développement insidieux conduisant à des effets différés dans le temps voir transgénérationnels. Les études épidémiologiques doivent donc être confortées par des approches expérimentales.

Références :

- 1- <http://www.senat.fr/notice-rapport/2010/r10-765-notice.html>
- 2- Why endocrine disrupting chemicals (EDCs) challenge traditional risk assessment and how to respond. Fuhrman V, Tal A, Arnon S. *J Hazard Mater.* 2014 Dec 12;286C:589-611. doi: 10.1016/j.jhazmat.2014.12.012. [Epub ahead of print] Review.
- 3- Endocrine disruption in aquatic vertebrates. Kloas W, Urbatzka R, Opitz R, Würtz S, Behrends T, Hermelink B, Hofmann F, Jagnytsch O, Kroupova H, Lorenz C, Neumann N, Pietsch C, Trubiroha A, Van Ballegooy C, Wiedemann C, Lutz I. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Apr;1163:187-200. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04453.x. Review
- 4- Impacts of endocrine disrupting chemicals on reproduction in wildlife. Kumar E, Holt WV. *Adv Exp Med Biol.* 2014;753:55-70. doi: 10.1007/978-1-4939-0820-2_4. Review
- 5- Alligators, contaminants and steroid hormones. Guillette LJ Jr, Edwards TM, Moore BC. *Environ Sci.* 2007;14(6):331-47. Review
- 6- <https://www.abdn.ac.uk/reef/>
- 7- Reproduction Symposium: does grazing on biosolids-treated pasture pose a pathophysiological risk associated with increased exposure to endocrine disrupting compounds? Evans NP, Bellingham M, Sharpe RM, Cotinot C, Rhind SM, Kyle C, Erhard H, Hombach-Klonisch S, Lind PM, Fowler PA
- 8- Peri-conceptional changes in maternal exposure to sewage sludge chemicals disturbs fetal thyroid gland development in sheep. Hombach-Klonisch S, Danescu A, Begum F, Amezaga MR, Rhind SM, Sharpe RM, Evans NP, Bellingham M, Cotinot C, Mandon-Pepin B, Fowler PA, Klonisch T. *Mol Cell Endocrinol.* 2013 Mar 10;367(1-2):98-108. doi: 10.1016/j.mce.2012.12.022. Epub 2013 Jan 4
- 9- <http://institut.inra.fr/Missions/Eclairer-les-decisions/Expertises/Toutes-les-actualites/Expertise-Mafor-effluents-boues-et-dechets-organiques>
- 10- Endocrine disruption: fact or urban legend? Nohynek GJ, Borgert CJ, Dietrich D, Rozman KK. *Toxicol Lett.* 2013 Dec 16;223(3):295-305. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.10.022. Epub 2013 Oct 28. Review.
- 11- <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>