

Perturbateurs endocriniens: considérations générales, et exemples du Bisphénol A et des phtalates

Jacques Diezi, Lausanne

Une attention croissante a été portée depuis plusieurs années aux effets indésirables de nombreux composés chimiques présents dans l'environnement, regroupés sous le terme général de «perturbateurs endocriniens» (PE). Un PE a été défini comme «une substance exogène, ou un mélange de substances, altérant le fonctionnement du système endocrinien, entraînant des effets indésirables sur des individus en bonne santé, leur descendance ou des sous-groupes de population». Les substances concernées peuvent, en principe, interférer avec le fonctionnement des diverses glandes endocrines et leurs médiateurs, mais la très abondante littérature sur ce sujet concerne essentiellement les altérations des fonctions hormonales sexuelles/reproductrices contrôlées par les stéroïdes sexuels endogènes. Les PE peuvent exercer un effet agoniste ou antagoniste sur les récepteurs des hormones naturelles, ou interférer avec la production et/ou l'action de ces dernières. Ils incluent des composés de structure chimique et d'utilisation très différentes (pesticides, médicaments, plastifiants, retardateurs de flamme, dioxines et polychlorobiphényles, composés de métaux, phytoestrogènes, ...).

Les risques de tels effets indésirables ont été bien illustrés par les conséquences de l'utilisation, entre 1938 et 1971, du diéthylstilboestrol (DES, distilbène). Ce composé, premier œstrogène de synthèse, a été utilisé cliniquement entre les années 1940 et 70, sur la base d'études mal étayées et finalement démenties, chez quelques millions de femmes pour prévenir les risques d'avortement spontané. Les conséquences de tels traitement se sont manifestées quelques années plus tard, lors de l'apparition des lésions chez les enfants de mères ainsi traitées, et donc exposés à une stimulation œstrogénique durant leur vie intra-utérine: adénocarcinomes du vagin et du col utérin, complications de grossesses, infertilité chez les filles; kystes épидидymai-

res chez les garçons. Ces antécédents ont naturellement accru la vraisemblance que des risques sur la santé humaine peuvent résulter, entre autres, de l'exposition intra-utérine à des PE.

D'autres constats ont encore contribué à ces préoccupations. Ainsi, il apparaît que la fertilité masculine dans les pays occidentaux, exprimée notamment par la qualité du sperme, baisse progressivement depuis quelques décennies. A ce constat s'ajoutent l'augmentation marquée de la prévalence de malformations génitales du garçon (cryptorchidie, hypospadias) et du cancer testiculaire (l'ensemble de ces anomalies a été nommé «syndrome de dysgénésie testiculaire»). De plus, des observations récentes au Danemark indiquent que l'âge d'apparition de manifestations pubertaires chez les filles (Tanner seins 2+) a reculé de 12 mois en 15 ans (9.9 ans en 2006 versus 10.9 ans en 1991).

La corrélation entre ces divers constats épidémiologiques et l'exposition humaine à un nombre croissant de produits chimiques, PE notamment, suggère, sans le prouver, un lien causal. Néanmoins, des données expérimentales, in vitro et chez l'animal, aussi bien que les observations de modifications sexuelles apparues depuis quelques années chez des batraciens, reptiles ou poissons apportent également un appui à l'hypothèse d'une relation causale.

L'accumulation des observations scientifiques a incité les autorités sanitaires, européennes et américaines notamment, à lancer divers programmes d'études de ces manifestations toxiques, et d'interventions potentielles au niveau réglementaire. Ainsi, l'Union européenne a adopté en 1999 un projet de stratégie communautaire relative au PE fixant des objectifs à court et long termes. Dans ce cadre, un classement des substances prioritaires a été appliqué à 564 substances décrites dans la littérature comme PE. En définitive, 66 composés ont

été considérés, à ce stade, comme PE pour au moins une espèce animale, et donc particulièrement préoccupantes et prioritaires quant à l'évaluation du risque pour l'homme.

Cependant, l'état des connaissances sur l'impact humain des PE environnementaux est considéré actuellement par les pouvoirs publics comme insuffisant pour prendre des mesures générales d'interdictions à court terme. L'établissement de priorités devrait accélérer la mise en œuvre d'études pour mieux connaître l'impact des substances en cause, et de définir les mesures à prendre. Ces évaluations, au niveau européen, entrent dans le cadre de la nouvelle réglementation REACH, qui a établi des critères de classifications pour les substances «CMR» (Cancérogènes, Mutagènes, Reprotoxiques), et définit les autorisations requises pour l'enregistrement de tels produits. La réglementation suisse actuelle est basée sur l'Ordonnance sur la réduction des risques liés aux produits chimiques (ORRChim, 2005), qui prévoit que les substances toxiques pour la reproduction doivent être signalées comme telles sur l'emballage, et ne pas être remises au grand public (en concordance avec les directives européennes actuelles). Certaines mesures de limitation ont été prises dans des cas particuliers (cf Bisphénol A et phtalates ci-dessous).

Bisphénol A (BPA)

Le BPA est utilisé en grandes quantités (plus de 2 millions de tonnes en 2003) depuis de nombreuses années dans la fabrication de plastiques durs transparents (polycarbonates), de résines époxydes et d'autres produits couramment utilisés. Il est autorisé comme additif dans des plastiques à usage alimentaire, les biberons en particulier. L'exposition de la population au BPA est très large, comme le montre le fait qu'il était mesurable dans l'urine de 93% de 2517 personnes aux Etats-Unis, âgées de 6 ans ou plus (2003). Les sources d'exposition de la population générale sont principalement alimentaires. Il a été estimé que la quantité quotidienne de BPA ingérée varie entre 0.04 et 14 µg/kg poids corporel (jusqu'à 100 µg/kg lors d'exposition professionnelle).

Le BPA ne s'accumule pas dans l'organisme, il passe dans le lait et dans la circulation fœtale. Il est rapidement métabolisé dans le foie (glucuroconjugaison principalement,

sulfatation dans une moindre mesure). Les fœtus et nourrissons humains ont une capacité réduite de glucuroconjugaison, mais peuvent produire des sulfoconjugués. Seules les formes «libres» (non-conjuguées) de BPA sont biologiquement actives.

Les propriétés oestrogéniques du BPA ont été mises en évidence dès 1936. Sa puissance est plutôt faible, mais des effets sur d'autres cibles cellulaires ont été décrits récemment (liaison à d'autres récepteurs, effets anti androgènes, anti thyroïdiens, ...). Les effets toxiques sur la reproduction à doses élevées de BPA chez les animaux expérimentaux ne sont pas mis en doute, et des effets hormonaux ont été observés chez des êtres humains exposés. En revanche, les effets de faibles doses font l'objet de désaccords importants entre investigateurs, sur la question notamment de la justification de l'utilisation ou non de données toxicologiques expérimentales sur le BPA obtenues par une administration parentérale et non orale (l'administration parentérale réduit la biotransformation par premier passage, et augmente donc la toxicité). D'autre part, une incertitude persiste sur le degré de biotransformation (inactivation) du BPA par le fœtus/nourrisson humain.

L'Autorité européenne de sécurité des aliments a fixé une dose journalière tolérable (DJT) de 50 µg/kg poids corporel pour le BPA. Comme signalé plus haut, l'exposition mesurée à différents âges ne dépassait pas env. 15 µg/kg/j, incluant des mesures chez des nourrissons pour lesquels des biberons en polycarbonate avaient été utilisés. Cette exposition est donc inférieure à la DJT. Cependant, dans la perspective d'application d'un principe de précaution, le gouvernement canadien a décidé en octobre 2008 d'interdire l'importation et la vente de biberons en polycarbonate contenant du BPA. De plus, des fabricants américains et européens de biberons ont annoncé en mars 2009 qu'ils allaient cesser de vendre des produits contenant du BPA. Si cette décision est suivie d'effets, elle rassurera sans doute parents et pédiatres, mais ne résout pas le problème de l'exposition croissante de la population à un perturbateur endocrinien bien établi. Une étude très récente chez des jeunes adultes montre que la consommation de boissons conditionnées dans des bouteilles en polycarbonate accroît clairement l'élimination urinaire de BPA dès la première semaine de consommation!

Phtalates

Ces esters de l'acide phtalique, produits à grande échelle (la production de l'un d'entre eux, le DEHP, est d'env. 2000 tonnes/an), sont utilisés dans de nombreuses applications pour des produits d'usage courant (plastifiants, lubrifiants, solvants, ...), et sont donc très répandus dans notre environnement, comme le confirment des mesures directes d'exposition chez l'homme. Les études de toxicologie expérimentale mettent en évidence diverses perturbations endocriniennes de plusieurs phtalates, s'exprimant notamment par des effets anti androgènes, l'exposition prénatale étant particulièrement critique pour ces effets (les phtalates, liposolubles, passent la barrière placentaire et dans le lait). Trois études humaines pertinentes sur ce point ont été réalisées ces dernières années, elles mettent en évidence une corrélation entre l'exposition maternelle aux phtalates et un indice d'effet anti androgénique chez les garçons nouveau-nés (réduction de la distance ano-génitale). Ces effets chez l'homme surviennent à des expositions «environnementales», de niveau plus bas que celles utilisées expérimentalement, suggérant que l'espèce humaine est plus sensible à ces polluants. Même si des controverses existent à ce sujet, il reste qu'aujourd'hui l'effet perturbateur endocrinien de plusieurs phtalates est généralement admis, les seuils et la gamme de toxicité dans l'espèce humaine continuant à faire débat. Néanmoins, la prise en compte de ces risques a amené les autorités européennes à interdire l'utilisation de certains phtalates dans des jouets ou autres matériels mis à la bouche par des enfants, ainsi que dans des cosmétiques.

Références

La littérature sur le sujet est extrêmement abondante, et ne tarit pas! Deux revues rédigées par R. Sharpe sont intéressantes et équilibrées:

R.M. Sharpe, D.S. Irwine: How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *BMJ* 328, 447-451, 2004.

R. Sharpe: Male reproductive health disorders and the potential role of exposure to environmental chemicals. ChemTrust,

May 2009. (Rapport de 51 pages, téléchargeable du site: <http://www.chemtrust.org.uk/documents/ProfRSHARPE-MaleReproductiveHealth-CHEMTrust09.pdf>)

La consultation des sites Internet suivants pourra être utile:

Union européenne:

http://ec.europa.eu/research/endocrine/index_en.html

http://ec.europa.eu/environment/endocrine/definitions/endodis_en.htm

Etats-Unis:

<http://www.epa.gov/endo/>

Suisse (OFSP):

<http://www.bag.admin.ch/themen/chemikalien/00228/05072/index.html?lang=fr>

Autres:

<http://www.chemicalshealthmonitor.org/spip.php?rubrique16>

http://www.chemtrust.org.uk/Press_and_Media.php

<http://www.endocrinedisruption.com/home.php>

Correspondance

Prof. hon. Jacques Diezi

Dépt. de pharmacologie et de toxicologie

Faculté de biologie et de médecine

Université de Lausanne

Jacques.Diezi@unil.ch