

PHYSIOLOGIE

**PERTURBATEURS ENDOCRINIENS
SIMILITUDES ET DIFFÉRENCES
AVEC LES HORMONES**

Yves COMBARNOUS*

RÉSUMÉ : 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. Dans le présent article, nous décrivons les similitudes et les différences entre les mécanismes d'action des hormones et des perturbateurs endocriniens de manière à mieux appréhender les caractéristiques structurales et biologiques de ces derniers et pour mieux en circonscrire les risques par rapport à leurs dangers.

MOTS-CLÉS : Hormone, perturbateur endocrinien, mécanisme d'action, dose-réponse, législation.

ABSTRACT: Endocrine Disruptor Compounds are synthetic or natural molecules in the environment promoting unwanted modifications of endocrine homeostasis (regulated by endogeneous hormones) in Human and/or in animals. In the present paper, we describe similarities and differences between the hormones' and disruptors' mechanisms of action, in order to decipher more precisely the structural and biological characteristics of the latters and to better appreciate their risks relative to their hazards.

KEYWORDS: Hormone, endocrine disruptor, mechanism of action, dose-response, legislation.

Les perturbateurs endocriniens font l'objet d'une grande attention et de beaucoup de craintes de la part du grand public. Il ne s'agit pas de méconnaître ou de minimiser les risques de ces molécules mais de tenter de les

* CNRS, INRAe, Physiologie de la Reproduction & des Comportements, 37380 Nouzilly (France).

caractériser au mieux pour ne pas laisser le champ libre aux seuls lobbies, qu'ils soient producteurs de produits chimiques ou militants écologistes. Du fait des enjeux économiques et sanitaires, il est courant de ne trouver dans les médias que des argumentations uniquement à charge ou uniquement à décharge. Sans avoir la prétention de détenir LA vérité, le scientifique se doit de défendre des arguments basés sur des données expérimentales qui ne sont fondés ni sur ses intérêts, ni sur ses seules opinions, fussent-elles louables.

Nous présentons ici quelques informations simples destinées à mettre en perspective les actions des perturbateurs endocriniens par rapport à celles des hormones pour tenter de mieux appréhender les risques relatifs à ces derniers.

STRUCTURES DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les perturbateurs endocriniens sont généralement des molécules organiques de petite taille, naturelles ou d'origine industrielle. De ce fait, lorsqu'ils agissent de manière directe sur un récepteur, il s'agit essentiellement de récepteurs nucléaires tel le récepteur de l'œstradiol. La figure 1 ci-dessous présente le ligand naturel de ce récepteur et de nombreux perturbateurs capables de s'y lier.

MÉCANISMES D'ACTION

Dans de précédents articles¹ faisant suite à notre intervention lors d'une séance à l'Académie des Sciences², nous avons rappelé les principaux mécanismes d'action de perturbateurs endocriniens. Ces actions sont dues soit, à une activité hormonale du produit étudié 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 huit mécanismes décrits

1. Combarnous 2017; Combarnous *et al.*, 2019.

2. (<https://www.youtube.com/watch?v=D7fxq0OL0Js>); Paris novembre 2016.

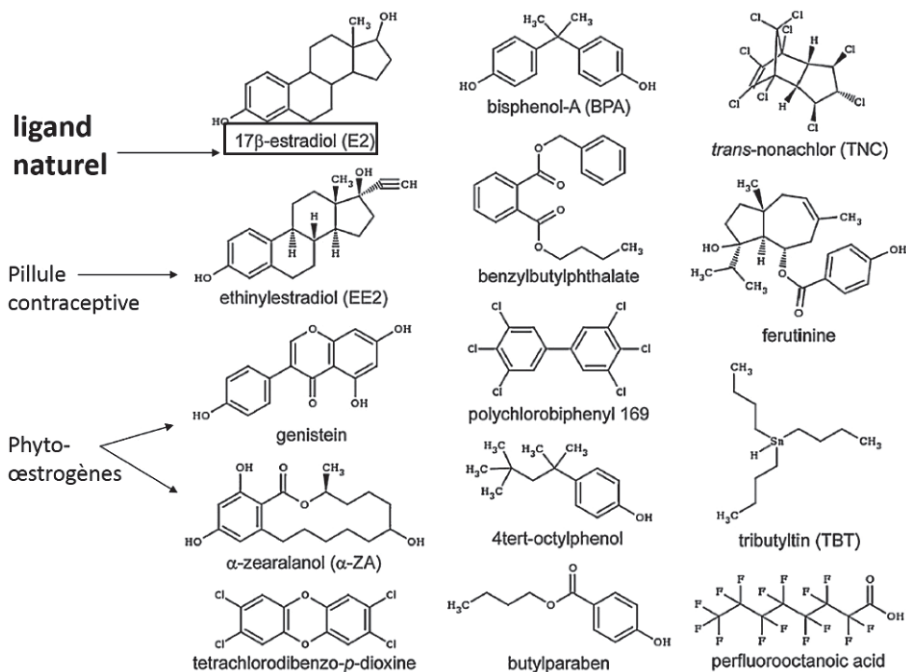


Fig. 1 : ligands du récepteur de l'œstradiol (ligand naturel et perturbateurs endocriniens).

ci-après, 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 second 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) : ou bien il stimule ou inhibe la synthèse d'une hormone endogène (#4 et #5); ou bien il stimule ou inhibe la synthèse d'une protéine de liaison circulante d'une hormone endogène (#7); ou bien il stimule ou inhibe l'expression des récepteurs hormonaux (#8 et #9). Une vue d'ensemble de ces mécanismes est présentée à la figure 2 ci-dessous.

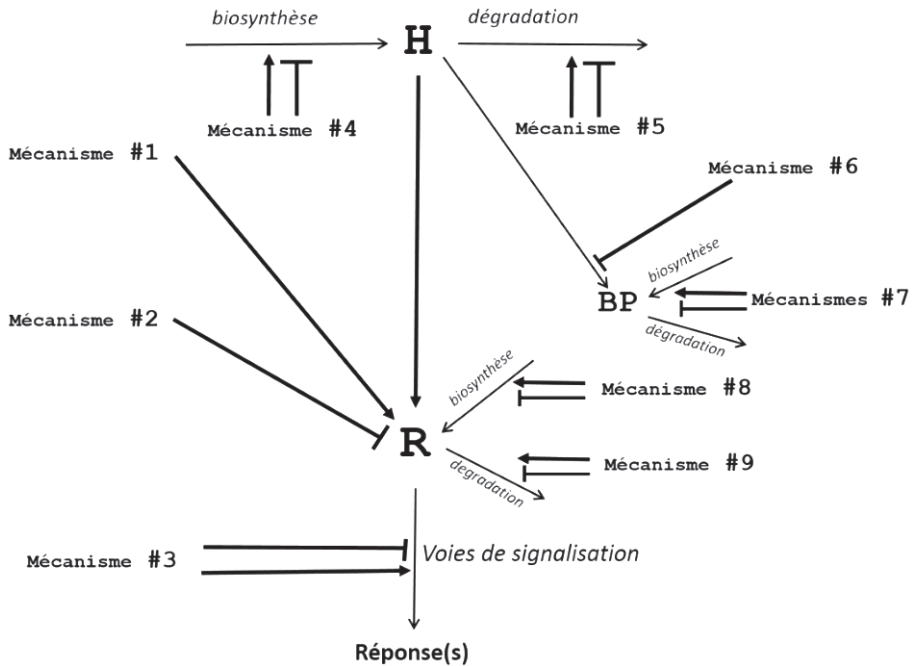


Fig. 2 : schéma des mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens³.

MÉCANISMES HORMONAUX (DIRECTS)

Les perturbateurs endocriniens les plus évidents à caractériser agissent comme les hormones, en se liant à un récepteur hormonal et en stimulant la voie de signalisation en aval (mécanisme #1 cité plus haut). 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 ?

3. H = hormone ; R : récepteur. → = stimulation ; ⇨ = inhibition (adapté de Combar nous & Nguyen, Toxics 2019).

Les couples hormone-récepteur actuels, chez toutes les espèces, sont le fruit de l'évolution. La sélection naturelle lors de l'évolution ne s'exerce pas sur chaque couple H-R, ni d'ailleurs sur chaque enzyme ou protéine de structure, mais sur les organismes (voire les populations) présentant des assortiments variés de toutes ces formes protéiques possibles. Pour ce qui concerne un couple hormone-récepteur donné, il faut non seulement qu'il fonctionne bien mais aussi qu'il n'interfère pas avec un autre. Il faut donc que chaque récepteur reconnaisse son hormone partenaire avec une haute affinité mais aussi qu'il ne puisse pas être occupé par une autre hormone, même structurellement proche (androgène/vs/œstrogène par exemple). L'évolution a donc concerné, non pas chaque couple hormone-récepteur, mais l'ensemble de ceux-ci pour éviter toute interférence endogène néfaste aux contrôles endocriniens harmonieux.

L'arrivée massive, à la fois en nombre et en quantité, de molécules synthétiques plus ou moins apparentées aux hormones (principalement aux hormones de petite taille se liant aux récepteurs nucléaires) peut, sans doute, 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 conformés pour éviter la liaison de molécules jamais rencontrées auparavant. De ce fait, à la fois la spécificité et l'affinité des récepteurs peuvent être prises en défaut et conduire à une perturbation endocrine.

Certains perturbateurs peuvent agir en interférant avec la liaison entre une hormone endogène et son récepteur. Ces PE de type antagoniste occupent un récepteur mais ne déclenchent pas la stimulation de la voie de signalisation en aval, et donc inhibent l'action de l'hormone endogène en entrant en compétition avec elle pour l'accès au récepteur (mécanisme #2 cité plus haut). 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 NON-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 & #5), ou de leurs protéines plasmatiques de transport (mécanismes #7), ou encore en affectant négativement ou positivement l'expression de leurs récepteurs (mécanismes #8 & #9). Ces mécanismes sont très variés et 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 qui peuvent secondairement avoir des conséquences similaires (sur la reproduction par exemple). Il convient donc d'éviter les confusions de ces molécules avec les perturbateurs endocriniens.

Reprotoxiques

Certains toxiques ont des effets finaux mimant ceux de perturbations endocrines tels des infertilités. Cependant, ces toxiques n'agissent 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 lui-même qui est la source de la toxicité, et pas l'inverse. D'aucuns pourront toujours arguer que le diabète était peut-être dû à l'origine à un perturbateur endocrinien non identifié chez le malade, sa mère ou ses ancêtres (voir ci-après)!

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 en conséquence, possiblement 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 et le système endocrinien.

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : RISQUE/VS/DANGER

Le risque sanitaire que présente une molécule toxique est proportionnel à son danger (risque potentielle maximum) ainsi qu'au degré d'exposition de l'individu (Dekant *et al.*, 2013; Pascal, 2013). Classiquement, on définit donc 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 ont entériné 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 s'expliquer par divers mécanismes inhérents au système endocrinien ou régulations enzymatiques du métabolisme et non pas par une propriété particulière aux perturbateurs endocriniens.

Les conséquences réglementaires ont déjà été établies dans la législation relative aux produits phytopharmaceutiques (2009) et aux produits biocides (2012). En vertu de cette législation, 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 (Munn *et al.*, 2013). D'où la conclusion que seule la dose nulle serait acceptable pour les perturbateurs endocriniens. Néanmoins, il faut rappeler ici :

- a. que des hormones endogènes peuvent également présenter des courbes dose-réponse non-monotones (Li *et al.*, 2007);
- b. que ce phénomène dépend beaucoup du point choisi de réponse finale (end-point) (Beausoleil *et al.*, 2016);
- c. que peu d'explications mécanistiques sont disponibles (Villar-Pazos *et al.*, 2017).

Scientifiquement, cette position de la Commission Européenne est difficile à tenir. 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 sur le critère de mesure retenu. Les cas des courbes en \cap 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 « consécration » comme perturbateur endocrinien d'une molécule conduisant à son interdiction absolue conduit les industriels à se battre pied à pied pour éviter cette issue et les ONG à en faire tomber un maximum dans cette catégorie. La mise en place de doses-limites comme pour tous les autres toxiques, souvent bien plus dangereux, permettrait une négociation raisonnée et raisonnable sur chaque molécule ou famille de molécules.

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 » (Gaudriault *et al.*, 2017), soit les périodes à risque accru telles la vie intra-utérine ou la petite enfance (Kariyazono, Taura *et al.*, 2015). Ces aspects sont évidemment très importants mais doivent également être pris en compte pour relativiser ces risques par rapport au danger lorsque l'exposition est très faible (Nohynek *et al.*, 2013).

CONCLUSION

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. Le présent article portant sur la comparaison entre hormones et perturbateurs endocriniens met surtout l'accent sur la nécessité du principe de l'existence d'effets seuils pour les perturbateurs endocriniens, même si la prise en compte de la branche descendante des courbes dose-réponse en U doit conduire à des limites extrêmement basses.

BIBLIOGRAPHIE

- BEAUSOLEIL C., BERONIUS A., BODIN L., BOKKERS B.G.H., BOON P.E., BURGER M., CAO Y., DE WIT L., FISCHER A., HANBERG A., LEANDER K., LITENS-KARLSSON S., ROUSSELLE C., SLOB W., VARRET C., WOLTERINK G., ZILLIACUS J. (2016). Review of non-monotonic dose-responses of substances for human risk assessment. *EFSA supporting publication*.
- COMBARNOUS Y. (2017). Endocrine Disruptor Compounds (EDCs) and agriculture: The case of pesticides. *C.R. Biol.*, 340 (9-10) : 406-409.
- COMBARNOUS Y., NGUYEN T.M.D. (2019). Comparative Overview of the Mechanisms of Action of Hormones and Endocrine Disruptor Compounds. *Toxics*, 7 (1).
- DEKANT W., COLNOT T. (2013). Endocrine effects of chemicals : aspects of hazard identification and human health risk assessment. *Toxicol. Lett*, 223 (3) : 280-286.
- GAUDRIAULT P., MAZAUD-GUITTOT S., LAVOUE V., COIFFEC I., LESNE L., DEJUCQ-RAINSFORD N., SCHOLZE M., KORTENKAMP A., JEGOU B. (2017). Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants. *Environ Health Perspect*, 125 (8) : 087004.
- LI L., ANDERSEN M.E., HEBER S., ZHANG Q. (2007). Non-monotonic dose-response relationship in steroid hormone receptor-mediated gene expression. *J. Mol. Endocrinol.*, 38 (5) : 569-585.

- MUNN S., GOUMENOU M. (2013). Thresholds for Endocrine Disrupters and Related Uncertainties. *C.E. Joint Research Center ; Scientific and Policy Reports* : 1-22.
- NOHYNEK G.J., BORGERT C.J., DIETRICH D., ROZMAN K.K. (2013). Endocrine disruption : fact or urban legend? *Toxicol. Lett*, 223 (3) : 295-305.
- PASCAL G. (2013). La dose ne ferait-elle plus le poison? In : *Sciences & Pseudo-Science* : AFIS.
- VILLAR-PAZOS S., MARTINEZ-PINNA J., CASTELLANO-MUNOZ M., ALONSO-MAGDALENA P., MARROQUI L., QUESADA I., GUSTAFSSON J.A., NADAL A. (2017). Molecular mechanisms involved in the non-monotonic effect of bisphenol-a on Ca^{2+} entry in mouse pancreatic beta-cells. *Sci. Rep.*, 7 (1) : 11770.