



Physiopathologie

Perturbateurs endocriniens et cancers

Endocrine disruptors and cancers

Souhila AOUICHAT BOUGUERRA.¹, Saliha BOUMAZA.¹, Khoulood HEMILA.¹, Samia NEGGAZI.¹, Nadjiba HAMLAT.¹, Sihem BERDJA.¹, Leïla SMAÏL.¹, Besma MOHAMMEDI.¹, Kenza REGUOUAT.¹, Amina BOUDJLIDA.¹, Sofiane KACI.¹, Fatima BOUACHRIA-BOUSMAHA.²

¹Equipe de Physiopathologie Cellulaire et Moléculaire, LBPO, USTHB, Bab Ezzouar, Alger, Algérie. ²Sous- Direction de la prévention, Ministère de la Santé, Alger, Algérie.

Corresponding author: souhila.aouichat@hotmail.fr

ORCID: 0000-0002-1079-6722

Reçu le 10 novembre 2024, Révisé le 20 décembre 2024, Accepté le 30 décembre 2024

Résumé Les perturbateurs endocriniens (PE) sont définis par l'OMS comme « toute substance chimique étrangère à l'organisme pouvant interférer avec le fonctionnement d'un système endocrinien et induire des effets délétères sur ce dernier avec un effet transgénérationnel ». Ces composés sont présents dans notre environnement, véhiculés par l'air, l'eau, le sol et leur toxicité est avérée car ils interagissent avec la synthèse, la dégradation, le transport et le mode d'action des hormones. L'exposition des humains et des animaux aux PE par voie alimentaire et/ou domestique est à ce jour un sujet d'actualité. Les résultats de nombreuses études indépendantes ont mis en exergue l'effet cancérogène des PE, notamment dans le cas de cancers hormono-dépendants. Ces résultats proviennent d'études expérimentales et cliniques. Ces composés, en modifiant une fonction hormonale, ont potentiellement des conséquences pathologiques pour l'organisme qui y est exposé ou pour sa descendance. Ils agissent en se liant à des récepteurs ou à des enzymes et modulent, par leur activité agoniste ou antagoniste, l'efficacité ou le métabolisme d'hormones naturelles. La majorité des PE sont des œstrogènes de faible activité. Certains sont également des anti-androgènes et/ou interfèrent avec l'activité des hormones thyroïdiennes. Les PE posent des problèmes difficiles d'autant que leur nature varie dans le temps. Certains ont été interdits, mais d'autres persistent et se concentrent *via* la chaîne alimentaire dans le tissu adipeux et entraînent des effets retardés et multiples sur la santé humaine. Certains sont toxiques pour la fonction de reproduction chez l'homme *via* une baisse de la concentration de spermatozoïdes, d'autres sont neurotoxiques (maladie de Parkinson, troubles du

comportement) mais aussi sont retrouvés ceux impliqués dans l'incidence croissante de maladies chroniques, tels que le diabète de type 2, l'obésité et certains cancers sensibles aux hormones. Ne sera évoqué dans cette revue que le risque cocarcinogène des PE, après la présentation des différentes familles de PE (produits industriels dans les aliments, additifs alimentaires, produits industriels dans les emballages, pesticides, substances d'origine naturelle).

Mots clés: *Perturbateurs endocriniens, Cancers*

Abstract Endocrine disruptors (ED) are designed by the WHO as "Any chemical substance foreign to the body that can interfere with the functioning of an endocrine system and induce deleterious effects on the latter with a transgenerational effect". These compounds are present in our environment, carried by air, water, soil and their toxicity is proven because they interact with the hormones synthesis, degradation, transport and mode of action. Exposure of humans and animals to ED through food and/or domestic use is currently a hot topic. The results of numerous independent studies have highlighted the carcinogenic effect of ED, particularly in the case of hormone-dependent cancers. These results provide from experimental and clinical studies. By modifying hormonal function, these compounds have potentially pathological consequences for the organism exposed to them or for its descendants. They act by binding to receptors or enzymes and modulate, through their agonist or antagonist activity, the effectiveness or metabolism of natural hormones. The majority of ED are estrogens low-activity. Some are also anti-androgens and/or interfere with the activity of thyroid hormones. ED pose difficult problems, especially since their nature varies over time. Some have been banned, but others persist and concentrate via the food chain in adipose tissue, and cause delayed and multiple effects on human health. Some are toxic for the reproductive function in men via a drop in sperm concentration, others are neurotoxic (Parkinson disease, behavioral disorders) but also those involved in the increasing incidence of chronic diseases, such as type 2 diabetes, obesity and certain hormone-sensitive cancers. Only the cocarcinogenic risk of ED will be discussed in this review, after the presentation of the different families of ED (industrial products in food, food additives, industrial products in packaging, pesticides, substances of natural origin).

Key words: *Endocrine disruptors, Cancers*

Introduction

Que sont exactement les perturbateurs endocriniens (PE)? D'où viennent-ils? Sont-ils dangereux pour notre santé à court ou à long terme?

Les perturbateurs endocriniens se retrouvent dans de nombreux objets et produits de la vie courante. Ils sont également présents dans l'environnement du fait de la contamination du sol, des eaux, de l'air... Toutes les populations, quelle que soit leur origine socioéconomique, sont exposées à de nombreuses molécules polluantes et/ou contaminantes, tout au long de leur vie. Cette exposition à ces mélanges tout au long de la vie correspond au concept exposome (incluant, à la fois, les environnements chimiques, physiques, socioéconomiques, microbiens...).

Du fait des niveaux d'exposition constants, la contamination des populations est constante, d'où les questionnements concernant les PE, présents dans de nombreux produits de consommation courante [1].

Etat des connaissances sur les PE

À partir des années 1960, les scientifiques se sont alarmés des anomalies de la fonction de reproduction (mutations sexuelles, dysrégulations métaboliques, comportements inhabituels, etc.), observées chez de nombreuses espèces animales ainsi que chez les humains.

Ils ont été évoqués pour la première fois à la conférence de Wingspread (USA, 1991) [1], durant

laquelle différents scientifiques internationaux se sont accordés pour considérer que des phénomènes affectant la reproduction et la santé de la faune et de l'espèce humaine étaient liés à une « perturbation endocrinienne ». C'est l'affaire du distilbène, une hormone de synthèse qui, dans les années 1970, a fait exploser le sujet des perturbateurs endocriniens sur la scène scientifique et médiatique. Ce produit pharmaceutique prescrit aux femmes enceintes entre 1948 et 1977 pour prévenir les fausses couches a induit de graves anomalies concernant les fonctions de reproductivité avec répercussions transgénérationnelles [2]. Deux publications ont donné au débat sa publicité et son tour actuel. La première est le rapport rédigé en 1995 par Niels-Erik Skakkebaek et Jorma Toppari (Danemark) pour une mise au point sur le rôle des produits chimiques présents dans l'environnement et ayant des effets oestrogéniques sur les altérations de la reproduction masculine [1]. La seconde est le livre publié, en 1996, par Theodora Colborn, *Our stolen future*. Il a été préfacé par Al Gore, vice-président des États-Unis (1993-2000) et a eu un retentissement mondial concernant les PE [1].

Définition

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle, exogènes (xénobiotiques) qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou sous-populations (effet transgénérationnel) (OMS 2012) [3,1]. Selon l'Union Européenne (règlement (CE) n°1107/2009 relatif aux produits phytopharmaceutiques et règlement (UE) n° 528/2012 relatif aux produits biocides), trois conditions sont nécessaires pour qu'une substance puisse être qualifiée de PE. Elle doit produire un effet négatif, avoir un mode d'action qui altère les fonctions du système hormonal mais, surtout, montrer que cet effet négatif est une conséquence directe de ce mode d'action [4]. Cela nécessite de nombreux travaux expérimentaux pour déduire que le produit ciblé est réellement un PE. Cependant, toutes les substances toxiques pour la reproduction ne sont pas nécessairement des PE. Après l'OMS en 2002 qui a introduit la notion de PE « suspecté », l'Anses a proposé de distinguer les PE en trois catégories : « avérés », « présumés » et « suspectés », en intégrant des niveaux de preuves et d'incertitudes [5]. A ce jour, les effets nocifs des PE ne sont pas tous avérés dangereux pour la santé humaine et ce pour plusieurs raisons, notamment, l'identification d'un lien de

cause à effet entre l'exposition à un PE et la survenue de troubles est complexe à établir et les individus sont exposés à un grand nombre de substances, à différentes doses et à différentes périodes de leur vie. Estimer et prévenir les impacts des PE sur la santé est bien un des enjeux actuels majeurs, en matière de santé publique. Ces dernières années, le nombre de substances classées PE s'accroît avec l'amélioration des connaissances [5]. Par ailleurs, la toxicité de ces produits dépend de nombreux facteurs [6,7] : - Le moment de l'exposition : la susceptibilité aux produits chimiques est par exemple plus élevée pendant la vie intra-utérine, la petite enfance et l'adolescence, - L'état de santé et les susceptibilités génétiques, - La voie d'exposition (cutanée, respiratoire, par ingestion...) modifie l'imprégnation de l'organisme, - L'effet « cocktail » : nous sommes chaque jour exposés à un grand nombre de substances chimiques qui peuvent avoir des effets additifs, synergiques ou au contraire antagonistes, - Le délai d'apparition des effets : immédiat ou retardé (épigénétique), - Une relation dose/effet non linéaire : une faible dose peut avoir des effets significatifs uniquement lorsque l'exposition a lieu pendant des périodes de vulnérabilité développementale ou lorsqu'elle est chronique. - La complexité du système hormonal accentue la difficulté de l'évaluation toxicologique de ces substances.

Les PE ont 3 modes d'action [4,8] : - Amplification de l'action des hormones en se substituant à elles dans les voies métaboliques, c'est l'effet mimétique ou agoniste, - Inhibition de l'action de ces hormones en se fixant sur les récepteurs avec lesquels elles interagissent, c'est l'effet antagoniste, - Modification de la production naturelle de ces hormones, en interférant avec leur production/dégradation.

Selon les experts internationaux en endocrinologie, dix critères caractérisent les PE [7] : - Effet agoniste ; - Le PE empêche l'hormone d'interagir avec le récepteur : effet antagoniste ; - La substance altère l'expression des récepteurs hormonaux ; - La substance altère la voie de transduction ; - La substance est inductrice de modifications épigénétiques. Au contraire d'une substance cancérigène, elle ne modifie pas les gènes, mais leur expression (Méthylation) [9] ; - Cette modification peut être transitoire, mais peut être transmissible aux générations suivantes ; - La substance altère la synthèse des hormones ; - La substance altère le transport des hormones au travers des membranes cellulaires ; - La substance altère la distribution ou la circulation des hormones ; - La substance altère le métabolisme des hormones et leur catabolisme ; -

Enfin, la substance altère le comportement des cellules qui produisent ou répondent aux hormones.

Mécanisme d'action

Un PE peut interférer avec chacune des phases de la « vie » d'une hormone naturelle [1] : - La synthèse (production) de l'hormone, - sa libération dans le sang, son transport, - sa liaison au récepteur de la cellule cible, - son action, son métabolisme (transformation) et/ou son élimination.

Définition des degrés d'indications de cancérogénicité d'un agent pour les études portant sur l'homme (Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, 2022))

Du fait de la concentration très faible à partir de laquelle les hormones agissent, une légère perturbation de l'une de ces phases peut altérer la réponse cellulaire et entraîner des effets délétères parfois irréversibles sur l'organisme ou sa descendance (effet épigénétique avéré) [1].

Le CIRC ou Agence de recherche sur le cancer de l'OMS, dont les missions permettent de coordonner et de mener des recherches sur les causes du cancer chez l'être humain, de rechercher les mécanismes de la cancérogenèse et d'élaborer des stratégies scientifiques de lutte contre le cancer, d'identifier les facteurs environnementaux et professionnels susceptibles d'accroître le risque de cancer chez l'homme en les classifiant, a identifié les degrés d'indications de cancérogénicité d'un agent pour les études portant sur l'homme en 4 degrés d'appréciation [10] :

Indications de cancérogénicité suffisantes : une relation positive a été établie entre l'exposition à l'agent considéré et la survenue de cancers, dans le cadre d'études où les effets du hasard, de biais et de facteurs de confusion ont pu être exclus avec suffisamment de certitude.

Indications de cancérogénicité limitées : une relation positive a été établie entre l'exposition à l'agent considéré et la survenue de cancers, mais il n'a pas été possible d'exclure les effets du hasard, des biais ou des facteurs de confusion avec suffisamment de certitude.

Indications de cancérogénicité insuffisantes : les études sont insuffisantes pour conclure l'existence ou non d'une relation de cause à effet entre l'exposition à l'agent et le cancer, ou les données sur le cancer chez l'homme sont indisponibles.

Indications d'une absence de cancérogénicité : les études sont suffisantes et concordantes et ne font

pas ressortir d'association positive entre l'exposition à l'agent et le cancer étudié, quel que soit le niveau d'exposition examiné. L'éventualité de l'existence d'un risque très faible aux niveaux d'exposition étudiés ne peut jamais être exclue.

Le CIRC (2022) a examiné la cancérogénicité éventuelle de divers produits chimiques, plus de 1000 agents ont ainsi été évalués parmi lesquels 534 ont été classés comme étant cancérogènes ou potentiellement cancérogènes pour l'homme. Le CIRC définit 3 groupes (1 à 3) correspondant à des degrés d'indication de cancérogénicité pour l'être humain, le groupe 2 étant subdivisé en groupes 2A et 2B (**Tableau I**).

Quelques études expérimentales et épidémiologiques qui ont mis en exergue l'impact des PE sur le développement des cancers

Perturbateurs endocriniens et cancers. Analyse des risques et des mécanismes, propositions pratiques [8]

L'étude de Rochefort & Jouannet met en exergue les effets potentiellement carcinogènes des PE présents dans l'environnement et l'alimentation. Elle explique la difficulté d'obtenir une preuve épidémiologique d'un effet cancérigène des PE dans l'espèce humaine, d'où les polémiques interminables sur cette question. Elle relève, néanmoins, que les résultats d'une série d'études indépendantes expérimentales évoquent fortement un effet cancérigène de ces substances, notamment, en cas de cancers hormono-dépendants. Ces résultats proviennent d'études expérimentales faites chez les rongeurs et des mesures de niveaux d'exposition dans le sang et les urines chez l'humain.

Déterminants environnementaux des concentrations urinaires d'herbicides pendant la grossesse : la cohorte mère-enfant PELAGIE (France) [11]

La cohorte PELAGIE, incluant 3421 femmes enceintes en Bretagne entre mai 2002 et février 2006, a été créée pour évaluer l'impact potentiel des changements environnementaux et l'exposition professionnelle aux produits chimiques sur la grossesse et le développement de l'enfant. L'âge moyen des femmes enceintes à l'inclusion était de 30,0 ans (écart type : 4,3). Cette étude a fait état d'associations entre diverses sources possibles d'herbicides utilisés sur les cultures de maïs, y compris la proximité des résidences avec des cultures agricoles, et les concentrations urinaires d'herbicides chez les femmes enceintes. Les données de biosurveillance reflètent un contact individuel avec des substances d'intérêt, mais leur interprétation en tant que marqueurs d'exposition est

Tableau I. Classification et détermination des critères du degré de la cancérogénicité éventuelle de divers produits chimiques (CIRC, 2022)

Classe d'agent	Critères de détermination du degré d'indication de risque pour l'homme et pour l'animal de laboratoire Seuls les principes généraux de classement de l'agent dans le groupe sont reportés	Nombre d'agents classés (Au 8/4/2022)
Groupe 1 Agent cancérogène (appelé cancérogène avéré ou cancérogène certain) pour l'homme	Indications suffisantes de cancérogénicité pour l'homme.	121 agents
Groupe 2A Agent probablement cancérogène pour l'homme	Indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et suffisantes chez l'animal.	93 agents
Groupe 2B Agent peut-être cancérogène (Parfois appelé cancérogène possible) pour l'homme	Principe général (2 formes) : Forme 1 : Indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et insuffisantes chez l'animal. Forme 2 : Indications insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal.	320 agents
Groupe 3 Agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme	Principe général : Indications insuffisantes chez l'homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal	501 agents
[10]		

limitée par la variabilité intra-individuelle et les susceptibilités génétiques individuelles. Malgré ces limites et la nécessité de les reproduire, l'étude suggère que la contamination de l'environnement par les herbicides (soit directement, en raison de la proximité résidentielle des cultures, soit indirectement par la consommation de l'eau du robinet ou la consommation de poisson) pourrait contribuer à l'exposition de la population générale aux PE.

Impact des pesticides perturbateurs endocriniens sur le cancer du sein (2019) [12]

Une corrélation existe entre pesticides et cancer du sein hormono-dépendant et une réduction des cancers du sein est observée chez une population consommant une alimentation Bio.

L'exposition professionnelle à des pesticides dérègle les cytokines systémiques Th1/Th2/Th17 et est corrélée à de mauvais pronostics chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (2023) [13]

Les taux de cytokines interleukines (IL) IL-1b, IL-12, IL-4, IL-17-A et le facteur de nécrose tumorale TNF- α ont été quantifiés chez 187 femmes rurales atteintes d'un cancer du sein, professionnellement exposées ou non à des pesticides. Une diminution des IL-12, IL-4 et IL-17-A est notée chez les patientes exposées présentant des grades histologiques élevés avec ou sans invasion métastatique. Les pesticides induisent des changements significatifs des niveaux de cytokines nécessaires au contrôle des tumeurs et sont corrélés à des résultats cliniques de mauvais pronostic dans le cancer du sein.

État des lieux et des connaissances sur les perturbateurs endocriniens (2019) [2]

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a confirmé le caractère cancérigène de certains PE (Distilbène®, traitements hormonaux de la ménopause : THM dans le cancer du sein, de l'ovaire ; contraceptifs oestrogéniques, PCB, Phtalates...). Les PE pourraient avoir une action indirecte sur l'incidence des cancers *via* l'augmentation de la fréquence des facteurs de risque, comme le surpoids, l'obésité, le diabète, la cryptorchidie ou la puberté précoce. Au niveau européen, l'étude HBM4EU (Human Biomonitoring for Europe) qui est un effort conjoint de 28 pays européens, apporte des preuves de l'exposition réelle des citoyens aux produits chimiques et des effets possibles sur la santé. Il est interdit d'affecter ou de maintenir les femmes enceintes et les femmes allaitantes à des postes de travail les exposant aux substances identifiées comme toxiques pour la reproduction.

Bisphénol A et cancer du sein : état des lieux des connaissances et méta-analyse (2022) [14]

Même à de faibles niveaux d'exposition au BPA, entre 0,25 et 250 µg/kg/j, les études sur l'animal ont fait état d'anomalies sur le cycle de la reproduction et d'effets cancérigènes, notamment, sur la glande mammaire animale. À la suite de ces études sur l'animal, la CE a recommandé, en 2011, une réduction de l'exposition de la population au BPA par une diminution de son utilisation dans l'industrie. En 2015, la CE proscrit l'usage du BPA dans la composition des contenants alimentaires (biberons, bouteilles, conserves, etc.). En 2017, l'ANSES classe le BPA comme une « substance extrêmement préoccupante » suite à des données probantes *in vitro* et sur les animaux. Une méta-analyse de neuf articles incluant 10 695 patients, a été réalisée, entre 1990 et 2021, étudiant le lien entre la survenue d'un cancer du sein et le taux moyen de bisphénol A urinaire, sanguin et tissulaire. Aucune association significative n'est retrouvée entre l'exposition au BPA et l'apparition du cancer du sein. Une vigilance sur les effets des bisphénols, à long terme, doit être maintenue et la recherche d'alternatives doit être encouragée, tout en poursuivant les études épidémiologiques de l'effet du BPA sur l'Homme.

Effets perturbateurs endocriniens des bisphénols sur les cancers urologiques (2021) [15]

La vessie n'est pas considérée comme un tissu hormono-sensible, mais des études ont montré le rôle des récepteurs hormonaux dans l'initiation et la pro-

gression du cancer de la vessie, étant donné la présence de ces composés dans l'urine chez l'humain. L'objectif de l'étude était de rechercher si l'exposition chronique aux bisphénols pourrait avoir un impact sur l'initiation et la progression du cancer de la vessie. L'impact de l'exposition des cellules urothéliales saines, des cellules cancéreuses non-invasives et cancéreuses invasives de la vessie, à des concentrations physiologiques de BPA, a été évalué sur le métabolisme énergétique et l'activité physiologique des cellules. L'exposition chronique aux bisphénols semble favoriser la progression des cancers de vessie non-invasifs en cancers invasifs.

Mécanismes de la cancérogenèse par les perturbateurs endocriniens (2011) [8]

Ils ne sont pas obligatoirement les mêmes que pour les hormones naturelles. Ils varient selon la nature du PE considéré. Les PE peuvent agir comme agent promoteur de tumeurs, comme les hormones naturelles, en stimulant leur croissance par un effet rapide et réversible sur des cellules transformées ou « initiées ». On distingue plusieurs types de mécanismes lesquels ne sont pas exclusifs, la cancérogenèse se développant en plusieurs étapes. Les PE peuvent agir très tôt au cours du développement comme agents initiateurs, en modifiant le développement normal des tissus cibles. Ils peuvent aussi agir indirectement en modifiant l'activité d'enzymes à cytochrome P450, principalement hépatiques, qui participent à la synthèse, l'activation ou l'inactivation des hormones. Ils peuvent agir indirectement en augmentant certains facteurs de risque des cancers hormono-dépendants, comme la puberté précoce, le syndrome métabolique, l'obésité et le diabète de type 2, facteurs de risque avérés des cancers du sein, de la prostate et de l'endomètre.

Les études de type « omique » (transcriptomique, protéomique, métabolomique) permettent de lister des gènes et des protéines dont l'expression est modulée par l'exposition de chaque PE et d'essayer d'en déduire le mécanisme moléculaire responsable et repérer la voie de cancérogenèse.

Des études mécanistiques sont nécessaires pour permettre de développer des produits de remplacement, dépourvus de risque mais elles sont difficiles, surtout pour les PE qui agissent très tôt *in utero* au cours du développement et dont les effets cancérigènes peuvent se manifester des années plus tard.

D'où viennent-ils ? [2]

Le nombre de substances considérées comme des

perturbateurs du système endocrinien est large et varié, qu'elles soient d'origine naturelle ou synthétique. Les produits chimiques et sous-produits industriels constituent une source importante de PE qui peuvent interférer avec le système endocrinien de l'homme ou de l'animal. Ils représentent, à l'heure actuelle, plus d'un millier de produits de nature chimique variée.

Ainsi, des PE sont présents dans de nombreux produits de la vie quotidienne, notamment, les bouteilles en plastique, les détergents, les aliments (fruits, légumes), les cosmétiques, les boîtes de conserve métalliques, les retardateurs de flamme, les jouets, les emballages.

Les catégories de perturbateurs endocriniens [1,2, 16]

Les produits industriels dans les aliments

Cadmium: retrouvé dans les mollusques, les crustacés, les légumes, les céréales, le riz, les viandes (volaille)... La dose journalière autorisée (DJA) est de 0,35 µg/kg/jour. Il est utilisé dans de nombreux procédés industriels. Pour les rejets dans l'environnement, les taux de cadmium maximums autorisés sont de 10 kg/an dans l'air, 1 kg/an dans l'eau et 5 kg/an dans les sols.

Hexane: La LOWEL est de 58 ppm (*LOAEL : *Lowest dose at which there was an observed toxic or adverse effect* (la plus faible dose à laquelle un effet toxique ou indésirable a été observé)). Il est recommandé d'éviter le n-hexane, en limitant la consommation d'huiles végétales.

Pyralènes ou PCB: retrouvés dans les fruits de mer, les poissons principalement d'eau douce, les viandes, les œufs, les produits laitiers et le beurre. La DJA est de 20 ng/kg de poids corporel/j. Ce sont des composés organiques très peu dégradables, appelés polluants organiques persistants ou POP.

Les additifs alimentaires : Tous les E et SIN

Ces composés sont ajoutés pour préserver ou améliorer l'innocuité, la fraîcheur, le goût, la texture ou l'aspect des aliments. Certains de ces additifs ont été utilisés pendant des siècles pour la conservation (sel, sucre, dioxyde de soufre...). Ils sont ajoutés dans un but technologique aux stades de la fabrication, la transformation, le traitement, le conditionnement, le transport... et se retrouvent dans le produit fini. L'OMS et la FAO regroupent ces additifs en trois grandes catégories sur la base de la fonction qu'ils exercent : - Les agents de sapidité ou agents aromatisants qui existent sous deux formes, naturelle ou de

synthèse. Ils améliorent l'arôme et le goût des aliments et sont utilisés dans les confiseries, yogourts, gâteaux, boissons sucrées aux céréales... - Les préparations enzymatiques, principalement utilisées en boulangerie (amélioration des pâtes), dans la préparation des jus de fruits (amélioration du rendement), dans la production de fromage (amélioration de la formation de la croûte). Les autres additifs sont les conservateurs, les antioxydants pour garantir la qualité sanitaire des aliments ; les colorants, les édulcorants, les exhausteurs de goût pour améliorer l'aspect et le goût d'une denrée ; les épaississants, les gélifiants pour conférer une texture particulière aux produits ; les émulsifiants, les antiagglomérants, les stabilisants pour garantir la stabilité du produit.

Parabènes E214 à E219: ce sont des conservateurs antibactériens et antifongiques, retrouvés naturellement à faible dose dans les mûres, les fraises, la cassis, l'orge, les carottes et les oignons...). De manière industrielle, ils sont retrouvés dans les jus de fruits, les sauces, la moutarde, la charcuterie, la viande hachée, les pâtisseries, les conserves de poisson, les produits lactés surgelés et les sirops. La DJA est de 10 mg de parabènes/kg. La législation impose 0,4%/kg pour un parabène, 0,8% /kg pour plusieurs parabènes.

O-Phénylphénol: c'est un conservateur grâce à ses propriétés biocides et fongicides, il est retrouvé dans les fruits et les légumes, il est utilisé également pour faire briller la peau des agrumes.... La DJA est de 12 mg/kg de poids corporel/j. Il est utilisé comme additif alimentaire (E231) et désinfectant multi-surfaces et il est sans effet sur la reproductivité.

BHA (E320) et BHT (E321): ce sont des antioxydants qui protègent les aliments gras de l'oxydation dans les produits de boulangerie, viandes, potages, soupes... Ils peuvent être utilisés dans la préparation d'additifs, de type émulsifiant, contenant des acides gras. Ils sont également contenus dans les gommes à mâcher, la margarine, les chips... La DJA de BHA est de 1mg de parabènes/kg/j et celle de BHT est de 0,25mg de parabènes/kg/j. Gouget (2006) et Barbier du Vimont (2011) ont établi une liste d'additifs alimentaires considérés, soit comme inoffensifs, soit dont les rapports scientifiques sont contradictoires, soit à éviter [17,18].

Les produits industriels dans les emballages : Bisphénol A (BPA) et Bisphénol S (BPS)

Le BPA est utilisé pour la fabrication de plastique et de résine, il est encore présent dans certaines boîtes de conserve et plastiques. Le BPS : même usage que BPA, remplace le BPA, il sert aussi à la production de

résines polyester sulfone. La DJA du Bisphénol A est nulle, cependant il est interdit dans certains pays (France). La DJA du BPS est de 0,05mg/kg/j. Le BPS se trouve dans les compartiments en plastique (biberons, vaisselle, récipients pour micro-onde...). Pour éviter les BPA et les BPS, il est recommandé d'utiliser les bocaux en verre.

Les Phtalates (DBP, BBP, DEHP, DINP, DBP, DIDP)

Utilisés pour assouplir ou plastifier une matière, ils sont présents dans certains matériaux plastiques, tel que le PVC. Ils ont une forte affinité pour les graisses et les alcools lourds. Un transfert entre contenant et aliment est donc possible. La dose journalière tolérable du DBP, BBP, DEHP et DINP est de 50 µg/kg/j. La dose journalière tolérable du DIDP est de 150 µg/kg/j. L'usage du DEHP et du DBP pour les emballages plastiques en contact avec les aliments gras est interdit en Europe (directive 2007/19/CE).

Il est conseillé de réduire la consommation d'aliments gras, tels que le lait, le fromage, la margarine, la viande et le poisson dans des contenants plastiques et recommandé d'utiliser des contenants en verre.

Les phtalates ont été identifiés comme perturbateurs endocriniens et reprotoxiques. L'exposition aux phtalates contribue à la prise de poids, à la résistance à l'insuline et au diabète en interférant avec la biologie des adipocytes et le métabolisme du glucose [19].

Les pesticides

Les résidus de pesticides se retrouvent dans beaucoup de fruits et légumes car ils sont très utilisés en agriculture conventionnelle. Ce sont pour la plupart des polluants organiques persistants ou POP (sur-utilisés dans l'agriculture sous serre et intensive).

Les pesticides fongicides

L'époxiconazole : Fongicide pour traitement des cultures de céréales (blé, orge, seigle), soja, bananes, riz, café, navets et betteraves rouges et à sucre. Sa DJA est de 0,008 mg/kg/j. Il a été défini comme PE 2019 et présumé toxique pour la reproduction humaine, avec des troubles de la fertilité féminine et masculine, la puberté précoce, la diminution du nombre de spermatozoïdes, suspecté comme cancérigène, il affecte également le système nerveux et le métabolisme.

Les Nématicides : ce sont des PE associés à une toxicité aiguë élevée, leur DJA est de 1,0 mg/kg/j et ils ont fait l'objet de mesures de réglementation en raison de leurs effets sur la santé et leur persistance dans les eaux souterraines. Ils sont également associés à des effets sur la reproduction humaine, à

des effets cancérigènes et génotoxiques.

Les pesticides herbicides

Le chlordécone (DDT) : Composé organochloré synthétique, insecticide, acaricide et fongicide (POP), herbicide sélectif (interdit dans l'UE depuis 1980). Utilisation restreinte aux USA ? Cependant, certains pays émergents en produisent encore ou l'utilisent comme pesticide agricole.

L'alachlore : Herbicide absorbé à partir du sol, principalement par les plantules ; il induit l'inhibition de la synthèse des protéines et il est rapidement métabolisé. Sa DJA est de 0,0025 mg/kg/j et depuis le 19 décembre 2006, aucune autorisation de produits phytopharmaceutiques contenant de l'alachlore ne peut être délivrée ou reconduite.

L'atrazine : Herbicide sélectif systémique, couramment utilisé dans la lutte contre les graminées en culture de maïs, de canne à sucre... Sa DJA est de 0,035 mg/kg/j ; il est interdit dans plusieurs pays en 2003, suite à la fréquence et à l'importance de la contamination des eaux.

Substances d'origine naturelle : Phytoestrogènes

Elles perturbent la production d'oestrogènes, ce qui impacte le système reproducteur (germe de luzerne, soja, pois chiche, froment, lin, graines de sésames ou de tournesol...).

Focus sur les produits transformés et ultra-transformés riches en glucides simples, acides gras saturés et Trans et sel

Groupe 1 : Aliments bruts ou peu transformés : fruits, légumes, viandes pâtes, lait, aliments broyés, torréfiés, fermentés, emballés sous vide...

Groupe 2 : Ingrédients issus de matières brutes par pressage, raffinage, broyage, séchage ; le sel, l'huile, le sucre, certains minéraux et additifs sont admis

Groupe 3 : Aliments transformés fabriqués à partir des denrées des groupes 1 et 2, transformés par conservation, cuisson, fermentation (légumes/fruits/viandes en conserve, graines salées, viandes fumées, fromage et pain frais). Certains additifs, notamment, les conservateurs et les antioxydants sont admis.

Groupe 4 : Aliments ultra-transformés fabriqués à partir des groupes 1 et 2 et 3.

Recommandations dans l'attente de réglementations

Laver et peler tous les fruits et légumes utilisés, privilégier les petits poissons et limiter la consom-

mation de poissons de rivière, limiter au maximum les contenants ; éviter les aliments contenant des additifs alimentaires plastiques, privilégier les aliments issus de l'Agriculture Bio, limiter les produits ultra-transformés, limiter au maximum les produits riches en phytoestrogènes.

La stratégie nationale sur les PE, quels que soient leurs effets, doit avoir pour objectif la réduction de l'exposition de la population et de l'environnement aux perturbateurs endocriniens.

Conclusion

Pour déterminer l'impact sanitaire des perturbateurs endocriniens, une question difficile, à laquelle seule la recherche peut répondre, est celle du lien entre l'exposition aux substances et les pathologies qui pourraient en découler. En effet, définir un caractère toxique et quantifier l'exposition n'est pas suffisant pour affirmer qu'une ou des substances sont à l'origine d'une pathologie, notamment, dans le cas où cette pathologie est multifactorielle comme le cancer. L'épidémiologie, associée à d'autres disciplines, comme la toxicologie, les sciences de l'exposition, les sciences humaines et sociales etc. sont des clés pour apporter des éléments de réponses et faire progresser nos connaissances du danger [19]. Par ailleurs, établir une stratégie à plusieurs axes est essentiel, dans la recherche pour mieux connaître, tester et surveiller ; dans l'expertise pour évaluer les dangers et les risques associés aux PE ; dans la réglementation et l'innovation pour soutenir le renforcement de la réglementation existante ; dans l'information pour sensibiliser aux risques et éclairer les choix de consommation [19].

Conflit d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Références

1. Habert R., Brial F., Chevalier N. Perturbateurs endocriniens, Adsp n°115 septembre 2021, p.1-58.
2. Institut National Du Cancer (INC). Perturbateurs Endocriniens, État des lieux et des connaissances/ Fiches repères, 2019, 1-11 p.
3. OMS. State of the Science of Endocrine disrupting chemicals.(2012).<https://www.who.int/publications/i/item/state-of-the-science-of-endocrine-disrupting-chemicals>
4. ANSES. Les perturbateurs endocriniens, Comprendre où en est la recherche. Les cahiers de la recherche N°13 : Santé, Environnement, Travail Edition scientifique 2019. 50p.
5. ANSES : Elaboration d'une méthodologie d'évaluation du caractère perturbateur endocrinien des substances chimiques. Contribution à la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 2019-2022, Avril 2021.
6. Weissmann R., Chevallier L., Nocart N. Les perturbateurs endocriniens. Informations pour médecins, sages-femmes, professionnels de santé accompagnant les futurs et jeunes parents. OSE, ARS N-A, Global Life, 2021;06: 17p.
7. La Merrill MA., Vandenberg LN., Smith MT., Goodson W., Browne P., Patisaul HB. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(1): 45-57.
8. Rochefort H., Jouannet P. Perturbateurs endocriniens (PEs) et cancers. Analyse des risques et des mécanismes, propositions Pratiques. *Bull Acad Natle Méd* 2011;195(8): 1965-79.
9. Rivet D. Perturbateurs endocriniens: quels sont leurs effets sur l'environnement ? INC 2024. <https://ecotoxicologie.fr/perturbateurs-endocriniens>
10. Centre International de la Recherche sur le Cancer (CIRC). Classification et détermination des critères du degré de la cancérogénicité éventuelle de divers produits chimiques. 2022. <https://www.cancerenvironnement.fr/fiches/publications-du-circ/classification-des-substances-cancerogenes/>
11. Chevrier C., Serrano T., Lecerf R., Limon G., Petit C., Monfort C. et al. Environmental determinants of the urinary concentrations of herbicides during pregnancy: The PELAGIE mother-child cohort (France). *Environment Int* 2014;63: 11-8
12. Girard L., Reix N., Mathelin C. Impact of endocrine disrupting pesticides on breast cancer. *Gynécol Obstét Fertilité Sénologie* 2020;48(2): 187-95.
13. Dos Santos SSBG., da Silva JC., Hellen Dos Santos Jaques H., Dalla Vecchia MF., Ferreira MO., Rech D. Occupational exposure to pesticides dysregulates systemic Th1/Th2/Th17 cytokines and correlates with poor clinical outcomes in breast cancer patients. *Front Immunol* 2023;14: 1281056.
14. Fauconnier MB., Albert C., Tondreau A., Maumy L., Rouzier R., Bonneau C. Etat des lieux des connaissances et méta-analyse Bisphenol A and

- breast cancer : state of knowledge and meta-analysis. *Bull Cancer* 2023;110(2): 151-9.
15. Pellerin E. Perturbateurs endocriniens et cancer : Les bisphénols pourraient-ils avoir un impact sur l'initiation et la progression du cancer de la vessie ? Mémoire de maîtrise. 2022. <https://hdl.handle.net/20.500.11794/102929>
 16. Del Rio I., Le Goas O., Louart M., Michel C., De Pélerin M. En collaboration avec Lega D., et sous la tutelle de Denayrolles M. Guide sur les perturbateurs endocriniens, comment les repérer. 2021. <https://capsolidaire.org/wpcontent/uploads/2021/05/Guide-Les-perturbateurs-endocriniens.pdf>
 17. Gouget C. Additifs alimentaires, le guide indispensable pour ne plus vous empoisonner. Edts Chariot d'Or.2017.
 18. Barbier Du Vimont H. Additifs alimentaires, ce que cachent les étiquettes. Edts Trédaniel poche. 2011.
 19. Anses – Les Cahiers de la Recherche N°23. Les perturbateurs endocriniens - Comprendre où en est la recherche. 2024. <https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche>