

Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France

Academic Notes of the French Academy of agriculture

Authors

Yves COMBARNOUS

Title of the work

Hormones et perturbateurs endocriniens : quelles similitudes ? Quelles différences ?

Year 2018, Volume 7, Number 1, pp. 1-7

Published online:

15 February 2018,

<https://www.academie-agriculture.fr/publications/notes-academiques/n3af-note-de-synthese-hormones-et-perturbateurs-endocriniens-queelles>

[Hormones et perturbateurs endocriniens : quelles similitudes ? Quelles différences ?](#) © 2018 by

Yves Combarnous is licensed under [Attribution 4.0 International](#) 

Hormones et perturbateurs endocriniens : quelles similitudes ? Quelles différences ?

Hormones and endocrine disruptors: what similarities? What are the differences?

Yves Combarrous

Directeur de recherche émérite au CNRS
Membre de l'Académie d'agriculture de France

Correspondance :

UMR 7247 CNRS-Inra-Université de Tours-Institut français du cheval et de l'équitation,
Physiologie de la reproduction et des comportements, 37380 Nouzilly, France
Email : yves.combarrous@inra.fr

Résumé :

Les perturbateurs endocriniens sont des composés synthétiques ou naturels, présents dans l'environnement et qui provoquent des modifications indésirables de l'homéostasie endocrinienne (assurée par les hormones endogènes) chez l'homme ou chez les animaux.

Dans la présente note, nous décrivons les similitudes et les différences entre les mécanismes d'action des hormones et des perturbateurs endocriniens, afin de mieux appréhender les caractéristiques structurales et biologiques de ces derniers et d'en cerner les risques, et pas seulement les dangers.

Abstract:

Endocrine disruptor compounds (EDC) are synthetic or natural compounds in the environment promoting unwanted modifications of endocrine homeostasis

(regulated by endogeneous hormones) in human and/or in animals. In the present note, we describe similarities and differences between hormones's and EDCs' mechanisms of action, in order to decipher more precisely the structural and biological characteristics of the latters and to better appreciate their risks, and not only their hazards.

Mots-clés :

Hormone, perturbateur endocrinien,
mécanisme d'action, dose-réponse,
législation

Keywords :

Hormone, endocrine disruptor, mechanism of action, dose-response, legislation

Les perturbateurs endocriniens (PE) font l'objet d'une grande attention et de beaucoup de craintes de la part du public. Il ne s'agit pas de méconnaître ou de minimiser les risques de ces composés, mais de tenter de les 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 en jeu, il est courant de ne trouver dans les médias que des argumentations seulement à charge ou seulement à décharge. Sans avoir la prétention de détenir la vérité, le scientifique se doit de défendre des arguments fondés sur des données expérimentales qui ne reposent ni sur ses intérêts, ni sur ses seules opinions, fussent-elles louables.

Dans la présente note, nous présentons quelques informations simples destinées à mettre en perspective les actions des perturbateurs endocriniens par rapport à celles des hormones, afin de mieux appréhender les risques relatifs à ces composés.

Dans un précédent article, qui faisait suite à une séance inter-académique sur les perturbateurs endocriniens, à l'Académie des sciences, à Paris en novembre 2016 (Combarous, 2017), nous avons rappelé les principaux mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens : (1) liaison au récepteur d'une hormone et activation de sa voie de signalisation, (2) liaison au récepteur d'une hormone et blocage de sa voie de signalisation, (3) et (4) stimulation ou inhibition de la synthèse d'une hormone endogène, (5) et (6) stimulation ou inhibition de la synthèse de la protéine de liaison circulante d'une hormone endogène, (7) et (8) stimulation ou inhibition de l'expression des récepteurs hormonaux.

Parmi ces mécanismes, seul le premier (liaison et activation d'un récepteur spécifique) est commun avec le mécanisme d'action des hormones. Les autres mécanismes (2 à 8) conduisent à des modifications des équilibres endocriniens qui ne sont pas directement consécutives à des

actions de type hormonal (Combarous et Nguyen, 2019).

Mécanismes hormonaux

Les perturbateurs endocriniens les plus évidents à identifier sont ceux agissant 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, sachant que les hormones sont réputées posséder une haute affinité et une haute spécificité pour leurs propres récepteurs ? Comment des PE possédant des structures différentes des hormones s'immiscent-ils dans ce mécanisme ?

Les couples hormone-récepteur (H-R) connus à ce jour sont, chez toutes les espèces, le fruit de l'évolution. La sélection naturelle, lors de l'évolution, ne s'exerce pas sur chaque couple H-R, ni par ailleurs sur chaque enzyme ou protéine de structure, mais sur les organismes (voire les populations) qui présentent 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 ne puisse pas être occupé par une autre hormone. Il faut donc que chaque récepteur reconnaisse son hormone partenaire avec une haute affinité, et 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 H-R, mais l'ensemble de ceux-ci pour éviter toutes les interférences endogènes qui seraient néfastes aux contrôles endocriniens harmonieux.

L'arrivée massive, à la fois en nombre et en quantité, de composés de synthèse plus ou moins apparentés 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, en nombre considérable et, parfois, en quantité importante. De ce fait, à la fois la spécificité et l'affinité des récepteurs peuvent être prises en défaut et conduire à une perturbation endocrine.

Bien que les herbivores aient pu avoir été exposés aux phyto-œstrogènes pendant de nombreuses générations au cours de leur évolution, leurs récepteurs des œstrogènes y sont toujours sensibles, et ils peuvent subir une perturbation endocrinienne par ces molécules (Wocławek-Potocka *et al.*, 2013). La pression de sélection pour éviter la liaison des phytoœstrogènes aux récepteurs n'a pas été constante, et elle est même maximale de nos jours avec une alimentation largement à base de soja. En outre, l'éventuel effet œstrogénique défavorable des phyto-œstrogènes a peut-être été contrebalancé par les propriétés favorables (antitumorales, antioxydantes ou hypolipémiantes) de ces molécules.

Un certain nombre de perturbateurs peuvent agir en interférant avec la liaison hormone endogène-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 la stimulation par l'hormone endogène (mécanisme 2). Par un tel mécanisme, des molécules exogènes peuvent clairement perturber le système endocrinien.

Pour les molécules potentiellement capables d'agir par liaison sur les récepteurs, il est relativement aisé de mettre au point des méthodes d'analyses moléculaires ou cellulaires *in vitro* de leurs actions.

Mécanismes non hormonaux

Des molécules 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 3 & 4), ou de leurs protéines plasmatiques de transport (mécanismes 5 et 6), ou encore en affectant négativement ou positivement l'expression de leurs récepteurs (mécanismes 7 et 8). Ces mécanismes sont très variés et ne nécessitent aucunement que le PE 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* (sur rats par exemple), tout en sachant en limiter le nombre pour des raisons éthiques évidentes. Ces tests *in vivo* sont néanmoins les plus fiables, car ils prennent en compte la répartition des produits testés dans l'organisme et leurs voies d'élimination.

Risque versus danger

Le risque sanitaire que présente un composé est proportionnel au degré d'exposition de l'individu au danger (risque potentiel maximum) (Dekant et Colnot, 2013 ; Pascal, 2013). Classiquement, à partir de la dose maximale ne présentant pas d'effet nocif observable (NOAEL) ou à partir de la dose minimale présentant un effet adverse (LOAEL) dans les expérimentations animales, en les divisant par des facteurs de 100, voire 1000 ou plus, on définit les doses d'exposition admissibles pour l'homme. Les instances européennes en charge des produits phytopharmaceutiques et des produits biocides se sont laissé convaincre que c'était une particularité unique des PE que de présenter des courbes dose-réponse non monotones et donc de pouvoir être plus dangereux à doses infinitésimales qu'à doses plus élevées. Ces réponses non monotones sont néanmoins rares et peuvent s'expliquer par divers mécanismes inhérents au système endocrinien et pas par une propriété particulière aux PE.

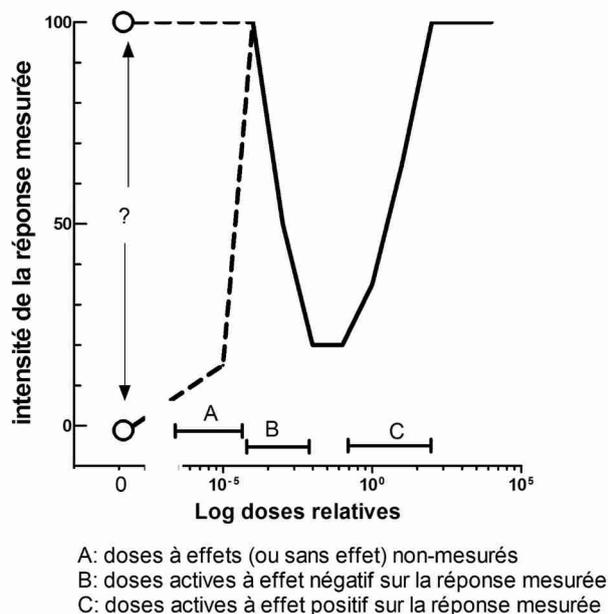


Figure 1. Signification des différentes gammes de doses d'une courbe dose-réponse non monotone en U. Les gammes de doses B et C sont celles effectivement testées dont la réponse, d'abord descendante dans la gamme B puis montante dans la gamme C, est montrée en trait plein et forme un U. La gamme A est la région des plus faibles doses, généralement non étudiées expérimentalement et dont le décours (en tirets) dépend de la valeur du paramètre mesuré en absence totale du produit.

Différentes hypothèses mécanistiques peuvent être formulées (Beausoleil *et al.*, 2016), la plus fréquente étant l'induction d'effets opposés (par exemple agonistes, puis antagonistes) selon la dose testée, ce qui peut être dû à l'existence de plusieurs cibles moléculaires ayant une affinité plus ou moins élevée pour la substance. Suivant leurs niveaux de concentration, des substances telles que le bisphénol-A (BPA), le 17- β -estradiol, les phyto-œstrogènes et le diéthylstilbestrol peuvent activer de manière différentielle les récepteurs aux œstrogènes. Ces récepteurs sont soit nucléaires de type α ou β , soit membranaires (GPR30, récepteur

d'œstrogène lié à la protéine G), et ils peuvent contribuer à un profil dose-réponse non monotone. Par ailleurs, l'augmentation de l'exposition peut induire un mécanisme de rétroaction hormonale, à la désensibilisation des récepteurs et à la diminution de leur expression, ou encore à la saturation d'une voie métabolique.

Les conséquences réglementaires ont déjà été établies dans la législation relative aux produits phytopharmaceutiques (2009) et aux produits biocides (2012). Une définition réglementaire européenne a été adoptée en septembre 2017, pour les perturbateurs endocriniens utilisés comme principes actifs biocides (règlement délégué n° 2017/2100 du 4 septembre 2017), puis en avril 2018 pour ceux qui sont utilisés comme pesticides (règlement 2018/605 de la Commission du 19 avril 2018). En vertu de ces législations, 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 Goumenou, 2013). D'où la conclusion que seule la dose nulle serait acceptable pour les PE.

Néanmoins rappelons ici que (1) des hormones endogènes peuvent également présenter des courbes dose-réponse non monotones (Li *et al.*, 2007), (2) ce phénomène dépend beaucoup du point choisi de réponse finale (*end point*) (Beausoleil *et al.*, 2016), et (3) peu d'explications mécanistiques sont disponibles (Lagarde *et al.*, 2015 ; Villar-Pazos *et al.*, 2017).

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 du composé étudié est primordiale pour juger de l'existence d'un effet significatif, à ces doses faibles, qu'il soit positif ou négatif sur le critère de mesure

retenu ; ce critère étant ou pas représentatif de la dangerosité du produit.

Sur la figure 1, nous présentons un schéma des différentes gammes de doses dans une réponse non monotone en U. La gamme de doses à prendre en compte pour ensuite définir l'exposition à un risque dépend d'abord de la valeur de la réponse contrôle, ensuite de la nature de la réponse mesurée (dangerosité pour l'organisme).

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 PE d'un composé conduisant à son interdiction absolue conduit les industriels à se battre pied à pied pour éviter cette issue, tandis que certaines ONG cherchent 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 PE est néanmoins largement prise en compte, mais souvent pour mettre en avant, soit les risques dûs 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 *et al.*, 2015 ; Gaudriault *et al.*, 2017). Ces aspects sont évidemment importants, mais, alors, le degré d'exposition devrait aussi être pris en compte lorsqu'il est faible pour évaluer le risque et ne pas se référer seulement au danger (maximum) du PE potentiel (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. La présente note, portant sur la comparaison entre hormones et PE, met surtout l'accent sur la nécessité du principe de l'existence d'effets seuils pour les PE, même si la prise en compte de la branche descendante des courbes dose-réponse en U doit conduire à des limites extrêmement basses. Ces doses seront toujours plus valides et justifiées que de retenir la dose nulle frappant tout produit ayant été classé comme PE.

Références

Beausoleil C, Beronius A, Bodin L, Bokkers BGH, Boon PE, 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*, 13(5), 1027E, <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/1027e>, dernier accès 2019-02-12..

Combarous Y. 2017. Endocrine Disruptor Compounds (EDCs) and agriculture: The case of pesticides, *CR Biol*, 340(9-10), 406-409.

Combarous Y, Nguyen TMD. 2019. Comparative Overview of the Mechanisms of Action of Hormones and Endocrine Disruptor Compounds, *Toxics*, 7(5), Article ID 7010005.

Notes académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture (N3AF)
Note de synthèse

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, Lavoué V, Coiffec I, Lesné L, Dejucq-Rainsford N, Scholze M, Kortenkamp A, Jégou B. 2017. Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants. *Environmental Health Perspectives*, 125(8), Article ID 087004.

Lagarde F, Beausoleil C, Belcher, SM, Luc P, Belzunces EC, Guerbet M, Rousselle C. 2015. Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment, *Environ Health*, 14, 13.

Li L, Andersen ME, 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, *CE Joint Research Center; Scientific and Policy Reports*, 1-22.

Nohynek GJ, Borgert CJ, Dietrich D, Rozman KK. 2013. Endocrine disruption: fact or urban legend?, *Toxicol Lett*, 223(3), 295-305.

Pascal G. 2013. La dose ne ferait-elle plus le poison ?, *Sciences & Pseudo-Science*, <https://www.pseudo-sciences.org/spip.php?article2215>, dernier accès 2019-02-12.

Villar-Pazos S, Martinez-Pinna M, Castellano-Muñoz M, Alonso-Magdalena P, Marroqui L, Quesada I, Gustafsson JA, Nadal A. 2017. Molecular mechanisms involved in the non-monotonic effect of bisphenol-a on ca²⁺ entry in mouse pancreatic beta-cells, *Sci Rep*, 7(1), Article ID 11770.

Wocławek-Potocka I, Mannelli C, Boruszewska D, Kowalczyk-Zieba I, Waśniewski T, Skarżyński DJ. 2013. Diverse Effects of Phytoestrogens on the Reproductive Performance: Cow as a Model, *International Journal of Endocrinology*, vol. 2013, Article ID 650984.

Edité par

Gérard Pascal, directeur scientifique honoraire de l'Inra, ancien directeur du CNERNEL-CNRS, expert en sécurité des aliments à l'OMS, membre de l'Académie d'agriculture de France.

Rapporteurs

Louis-Marie Houdebine est directeur de recherche émérite à l'Inra et membre de l'Académie d'agriculture de France.

Hervé Lafforgue est responsable de la toxicologie dans le Groupe Danone et membre de l'Académie d'agriculture de France.

Rubrique

Cet article a été publié dans la rubrique «Notes de synthèse» des *Notes académiques de l'Académie d'agriculture de France*.

Reçu

9 novembre 2018

Notes académiques de l'Académie d'agriculture de France
Academic Notes from the French Academy of Agriculture (N3AF)
Note de synthèse

Accepté

12 février 2019

Publié

2019

Citation

Combarnous Y. 2019. Hormones et perturbateurs endocriniens : quelles similitudes ? quelles différences ?, *Notes Académiques de l'Académie d'agriculture de France / Academic Notes from the French Academy of Agriculture*, 2019, 7(1), 1-7. <https://doi.org/10.58630/pubac.not.a530149>.



Yves Combarnous est directeur de recherche émérite au CNRS et membre de l'Académie d'agriculture de France.