



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Perturbateurs endocriniens : la charrue avant les bœufs ?

Endocrine disruptors: The cart before the horse?

L. Multigner

Inserm U1085, IRSET, faculté de médecine, campus de Fouillole, Pointe à Pitre, BP 145, 97154 Pointe à Pitre cedex, Guadeloupe

Les agences gouvernementales, principalement en Europe et Amérique du Nord, en charge de la régulation des substances chimiques sont actuellement mobilisées sur la question des risques, posée par les substances dénommées perturbateurs endocriniens (PE). Cette mobilisation fait suite à l'inquiétude suscitée par ces substances parmi la communauté scientifique, mais aussi par de nombreuses associations non gouvernementales impliquées dans la défense de la santé et de l'environnement. À cela, s'ajoute une forte médiatisation du sujet générant des interrogations et inquiétudes parmi la population générale.

L'un des objectifs des agences gouvernementales est de pouvoir procéder à une évaluation des risques des PE pour les populations exposées professionnellement et la population générale. L'évaluation des risques passe par la construction de scénarii d'exposition, la mesure des expositions, mais aussi, et surtout, par l'obtention de valeurs toxicologiques de référence (VTR). Pour les substances dites PE, c'est l'obtention des VTR qui posent le plus de problèmes. Les VTR proviennent de l'observation d'un effet dit néfaste ou toxique, avéré ou prédictif. Elles sont construites à partir des relations dose-réponse observées, et sont spécifiques d'une voie et d'une durée d'exposition et du type d'effet, à seuil de dose ou sans seuil de dose. L'une des étapes clés dans l'élaboration d'une VTR consiste à identifier ce qu'on appelle la dose d'exposition critique. Cette dose, critique au regard de l'apparition d'un effet néfaste, est généralement obtenue lors d'études toxicologiques in vivo, chez l'animal de laboratoire, ou in vitro. Les études épidémiologiques peuvent également y contribuer, mais dans la pratique, peu d'entre elles réunissent les critères de causalité nécessaires.

Contrairement à ce qui existe déjà pour d'autres substances (cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction, le

développement ou pour tout autre organe ou fonction), les PE se trouvent confrontés à la difficulté d'établir des procédures toxicologiques in vivo et/ou in vitro validées et standardisées permettant d'estimer des doses critiques. Cela tient au moins à deux interrogations non résolues.

Quels sont les effets imputables aux perturbateurs endocriniens ?

Ici se pose la qualification des effets au regard de leur caractère néfaste. Cette dualité provient, comme nous l'évoquerons plus loin, des imprécisions qui subsistent dans la définition même des PE. En admettant le qualificatif de néfastes, quels effets pourraient être imputables aux PE ? S'il s'agit d'effets sur la reproduction, comme cela est souvent évoqué, rien ne les distinguerait des substances reprotoxiques, lesquelles disposent par ailleurs d'une gamme étendue de procédures toxicologiques permettant d'identifier les effets et estimer les doses critiques [1]. Le même raisonnement peut être ainsi étendu aux effets se manifestant par des tumeurs ou des effets toxiques portant sur les autres organes ou fonctions. En revanche, si l'on considère des effets, indépendamment de leur caractère intrinsèquement néfaste, quelle serait alors la raison d'une évaluation des risques ? Remarquons que des décennies avant que le concept de PE soit apparu en 1992, des tests ont été développés et standardisés chez les rongeurs pour identifier les substances ayant des propriétés hormonales œstrogénique (test utéro-trophique) ou androgénique/anti-androgénique (test de Hershberger). Ces tests, récemment actualisés par l'OCDE pour répondre à l'identification de certains PE, visent à identifier des propriétés hormonales en utilisant des modèles où l'effet a été prédéterminé. Ainsi, le test utéro-trophique est basé sur l'augmentation du poids utérin chez des animaux dans lequel

e-mail : Luc.multigner@inserm.fr.

l'axe hypothalamus-pituitaire-ovarien n'est pas fonctionnel et le test d'Heshberger est basé sur les variations de poids des tissus accessoires de l'appareil reproducteur mâle chez des animaux péri-pubaires castrés. In fine, ces essais ne sont pas destinés à identifier des effets mais à informer sur les propriétés hormonales d'une substance et, éventuellement, à suggérer des mécanismes impliqués dans des effets toxiques observés par ailleurs. Nous assistons par ailleurs, et depuis plusieurs années, à une profusion des tests, la pluparts in vitro, et principalement basés sur la liaison (ou déplacement de liaison) à des récepteurs hormonaux. Ici encore, ces tests ne permettent pas de mettre en évidence un effet, mais identifient une propriété pour une substance donnée sans qu'on puisse préjuger des conséquences sanitaires. Autrement dit, est-ce qu'une réponse positive à ces tests en fait une substance toxique ?

Quels systèmes hormonaux doivent être pris en considération ?

Un grand nombre de travaux sur les PE se sont intéressés aux substances ayant des propriétés hormonales agonistes ou antagonistes de l'œstradiol ou de la testostérone. Mais ces deux hormones, bien qu'emblématiques des œstrogènes et des androgènes respectivement, ne représentent qu'une fraction des hormones stéroïdiennes. Le système hormonal endocrinien est constitué par de nombreux types d'hormones : dérivées d'acides aminés, peptidiques, protéiques, à structure lipidique et dont les organes ou structures tissulaires de sécrétion sont multiples. Est-ce que les PE doivent couvrir l'ensemble du système endocrinien ? Aucune réponse formelle n'a été apportée à cette interrogation.

Les difficultés évoquées ci-dessus tiennent donc pour l'essentiel au concept même et au champ couvert par les PE [2]. L'expression PE est apparue en 1991 pour attirer l'attention sur le fait qu'un grand nombre de substances chimiques naturelles ou produites par l'homme et disséminées dans l'environnement possèdent la capacité de perturber le système endocrinien de nombreuses espèces animales, y compris l'espèce humaine [3]. Aux États-Unis, l'Environmental Protection Agency proposa de définir un PE comme une substance capable d'interférer avec la production la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles responsables de la maintenance de l'homéostasie et la régulation des processus de développement [4]. À noter que cette définition relève d'un mécanisme d'action et ne préjuge pas forcément d'un effet néfaste. Lors de l'atelier européen de Weybridge [5], un PE a été défini comme une substance exogène qui entraîne des effets délétères sur un organisme vivant ou sa descendance résultant de changements dans la fonction endocrine. Cette définition précise comme condition celle de générer un effet néfaste comme conséquence d'une modification de la

fonction endocrine. Puis, a été ajouté le concept, pour le moins assez flou, de PE potentiel pour les substances auxquelles on pourrait s'attendre à quelles donnent lieu à une perturbation endocrinienne. Mais aucune précision ne fut alors apportée au terme générique de perturbation endocrinienne, y compris sur son caractère nocif ou pas. L'International Programme on Chemical Safety [6] a proposé également des définitions pour les PE et les PE potentiels, mais qui pour l'essentiel ne se démarquent pas de celles de Weybridge.

Il n'existe pas de consensus concernant l'adjectif néfaste, d'autant que les définitions ont varié au cours du temps en fonction du contexte toxicologique. De même, il n'est pas clair si, par effet, on entend la réponse biologique ou bien un événement possédant une pertinence toxicologique. En conclusion, et comme le souligne le récent rapport de l'UE [7], les définitions de PE sont soit neutres pour ce qui est de la pertinence toxicologique et donc insuffisamment discriminatoires soit elles introduisent la notion d'adversité, mais écartent la question de sa définition et de son étendue.

Mécanisme d'action ou générateur d'effets toxiques, c'est la que réside le dilemme des PE, un nœud gordien qui devra être tranché. La présence d'un effet adverse (à préciser) expliquée, dans une relation causale directe, par un mécanisme d'action hormonal (à préciser également) pourrait constituer un début de solution. La problématique des PE est sous-tendue par des observations inquiétantes qui méritent l'attention. Mais dans l'état actuel, il s'agit plus d'un objet de recherche tant dans le domaine conceptuel que fondamental que d'une catégorie de substances pouvant ou devant être régulée. Puis, des questions telles que les relations dose-effets non monotones, l'effet de faibles doses, la bioaccumulation, les fenêtres de susceptibilité ou les effets trans-générationnels – bien que non spécifiques aux PE – devront être également abordées. C'est vraisemblablement dans cet ordre, et non pas à l'inverse, qu'on aura de grandes chances d'avancer au profit de la science et au bénéfice des populations.

Références

- [1] Multigner L. Reprotoxiques : perturbateurs endocriniens. *Environ Risques Sante* 2007;6:461–2.
- [2] Multigner L, Kadhel P. Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité. *Arch Mal Prof Environ* 2008;69:710–7.
- [3] Bern HA, Blair P, Brasseur S, et al. Statement from the work session on chemically-induced alterations in sexual development : the wildlife/human connection. In: *Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. Advances in modern environmental toxicology*, vol. 21. T. Colborn, C. Clement, editors. Princeton Scientific Publishing Co.: Princeton, NJ; 1992. p. 1–8.
- [4] Kavlock RJ, Daston GP, Derosa C, et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect* 1996;104(Suppl. 4):715–40.

- [5] MRC institute for Environment and Health. European workshop on the impact of endocrine disrupters on human health and wildlife. Brussels: European Commission. 1997 http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/reports_conclusions_en.htm.
- [6] International programme on chemical Safety. Global assessment of the State-of-the-Science of endocrine disruptors. Geneva: World Health Organization; 2002. http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/.
- [7] Kortenkamp A, Martin O, Faust M, et al. State of the art assessment of endocrine disruptors. Final report 23.12.2011. http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/4_SOTA%20EDC%20Final%20Report%20V3%2006%20Feb%2012.pdf.