



## Reprotoxiques - Perturbateurs endocriniens

La perception de la fonction de reproduction et de la sexualité comme cible potentielle de l'action néfaste des substances chimiques est relativement récente. Cela est expliqué, au moins en partie, par le fait que les questions relatives à la reproduction et à la sexualité ont été confinées historiquement au domaine de la sphère privée. Cependant, au cours de ces dernières années, on a constaté un intérêt accru pour les substances toxiques pour la reproduction de la part de la communauté scientifique et médicale, des agences sanitaires et des organismes en charge de la classification réglementaire des substances chimiques. À ce regain d'intérêt, visant en premier lieu les expositions en milieu professionnel, se sont ajoutées de nombreuses interrogations concernant leur impact sur la population générale via la dispersion de ces substances dans l'environnement. C'est dans ce contexte que s'est développée la problématique des substances dites **perturbateurs endocriniens** dont l'assimilation aux **substances toxiques pour la reproduction** s'est parfois faite excessivement et sans trop de discernement.

Les **substances toxiques pour la reproduction**, ou **reprotoxiques**, se caractérisent par leur capacité à induire, sur un organisme vivant, un effet nocif portant atteinte à la fonction de reproduction de l'un ou l'autre sexe sans préjuger du mécanisme de toxicité. La fonction de reproduction, comme toute fonction physiologique, est assurée par des organes et des systèmes de régulation. Les principaux organes concernés sont les gonades (testicules et ovaires) et le système majeur de régulation est constitué par l'axe hypothalamo-hypophysaire et la signalisation neuroendocrinienne qu'il véhicule. Dans un premier temps, les organes reproducteurs ont comme finalité de produire des gamètes en quantité et qualité suffisantes pour assurer une descendance. Cette capacité fonctionnelle correspond à ce qu'on appelle la fertilité et peut être déclinée au niveau de chaque sexe. Dans un second temps interviennent les comportements sexuels dont certains sont sous la dépendance du bon fonctionnement des organes de la sphère génitale et du système de signalisation hormonale qui les régulent. La poursuite du processus de reproduction, fécondation, développement embryonnaire et fœtal, se déroule chez un seul sexe et son succès va, ici encore, dépendre de l'intégrité des organes et des systèmes de régulation spécifiquement dédiés. La vie intra-utérine ne conclut pas totalement avec le processus de reproduction. Le système nerveux poursuit son développement dans la vie postnatale. De même, le développement de l'appareil reproducteur, commencé pendant la vie prénatale, va se poursuivre jusqu'au stade pubertaire, prélude à la pleine maturité fonctionnelle qui caractérise l'adulte. On peut ainsi admettre que lorsque l'exposition à une substance chimique porte atteinte de manière délétère à l'une de ces étapes, il s'agit d'une **substance reprotoxique**. Notons aussi qu'un **effet reprotoxique** peut se manifester chez la descendance alors que l'exposition a eu lieu chez l'un ou l'autre des géniteurs.

Plusieurs pays, à des fins de prévention, ont réglementé les substances toxiques pour la reproduction. L'Union européenne a établi une classification d'étiquetage des substances reprotoxiques sur la base de données toxicologiques et, si elles existent, épidémiologiques. Pour les aspects toxicologiques, il existe des protocoles validés internationalement et qui suivent les lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Dans le cadre de la classification européenne, différentes catégories de substances reprotoxiques ont été établies selon leur degré de certitude et de pertinence. Cette classification a été à l'origine de dispositifs réglementaires nationaux comme cela est le cas en France depuis la publication du décret CMR (cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques) du 1<sup>er</sup> février 2001<sup>1</sup>.

L'expression « **perturbateur endocrinien** » fait partie depuis quelques années du langage commun scientifique et populaire. Elle fait référence aux substances chimiques, d'origine anthropique ou naturelle, susceptibles de générer des effets nocifs sur la santé par le biais de leurs propriétés hormonales. Ce terme est apparu formellement pour la première fois en juillet 1991 lors d'une réunion organisée par la fondation privée W. Alton Jones aux États-Unis. Une attention particulière fut portée sur les substances chimiques produites par l'homme, certaines, naturelles et disséminées dans l'environnement, possédant la capacité de perturber le système endocrinien de nombreuses espèces animales, y compris l'espèce humaine. Ce constat s'appuyait alors sur un ensemble hétérogène, mais bien documenté, d'observations et de recherches réalisées au cours des décennies précédentes et qui montraient les conséquences délétères de l'exposition des organismes vivants à ces substances. Depuis, le terme de **perturbateurs endocriniens** a été décliné sous de nombreux synonymes ; parmi eux, citons les xéno-hormones, les hormones environnementales, les agents homono-mimétiques ou les imposteurs endocriniens.

Mais force est de constater que le mot **perturbateur** est imprécis et son adjectif **endocrinien** recouvre une réalité particulièrement vaste et hétérogène. En 1996, lors de l'atelier européen de Weybridge, il a été proposé de définir un perturbateur endocrinien 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 souligne qu'une substance ne peut être considérée comme un perturbateur endocrinien que si la preuve de sa capacité à générer un effet nocif sur la santé a été apportée et que la(les) modification(s) de la fonction endocrine doit(doivent) précéder l'effet nocif et en être à l'origine. Étant donné que peu de substances répondent à ces critères, il a été proposé

<sup>1</sup> Décret n° 2001-97 du 1<sup>er</sup> février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail. *Journal officiel de la République française*, 3 février 2001 : 1866-9.

d'élargir cette définition à celle des perturbateurs endocriniens « potentiels » en précisant alors qu'il s'agirait de « substances qui possèdent des propriétés qui pourraient conduire à une perturbation endocrinienne ». Cette nouvelle définition introduit le terme « perturbation endocrinienne », lequel peut être interprété comme un mécanisme d'action ou bien comme celui d'un effet, sans qu'on sache pour autant si ce dernier est nocif ou pas. L'*International Programme on Chemical Safety* proposera postérieurement une légère modification à ces définitions, en précisant qu'un perturbateur endocrinien est « une substance exogène ou un mélange qui altère la(les) fonction(s) du système endocrinien et par voie de conséquence cause un effet nocif sur la santé chez un organisme intact, sa descendance ou des sous-populations » et qu'un perturbateur endocrinien potentiel est « une substance exogène ou un mélange qui possède des propriétés qui pourraient conduire à une perturbation endocrinienne chez un organisme intact, sa descendance ou des sous-populations ». En 1997, un atelier de travail sponsorisé par l'Agence de protection de l'environnement américaine (*United States Environmental Protection Agency, US EPA*) a proposé de définir un perturbateur endocrinien comme « une substance exogène qui interfère avec la production, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles responsable de la maintenance, de l'homéostasie et de la régulation des processus de développement ». Ce qu'on peut retenir à ce stade, c'est que les perturbateurs endocriniens sont des substances partageant un **mécanisme commun d'interaction avec l'une des composantes du système endocrinien** et qu'une **perturbation endocrinienne** n'est pas un effet toxique en soit mais un **mécanisme d'action entraînant un effet** et, sous certaines conditions, un effet nocif.

Les premiers travaux attirant l'attention sur les perturbateurs endocriniens ont mis l'accent sur leur impact sur les hormones sexuelles (œstrogènes et androgènes) et sur les fonctions qu'elles régulent, principalement la fonction de reproduction. Mais le concept même de perturbateur endocrinien n'est pas exclusif aux hormones sexuelles et peut être étendu aux autres hormones, stéroïdiennes et non stéroïdiennes, et ses effets éventuels à de nombreuses autres fonctions ou organes. C'est ainsi que, récemment, la problématique des perturbateurs endocriniens s'est étendue aux hormones thyroïdiennes et à l'insuline. Dans l'avenir, rien n'empêche que d'autres systèmes hormonaux puissent être impliqués. Reste à définir quels sont les effets attendus d'une exposition aux perturbateurs endocriniens. Bien que les atteintes de la fonction de reproduction, du développement, du métabolisme, voire les pathologies tumorales soient au centre des inquiétudes soulevées par les perturbateurs endocriniens, le concept de perturbation hormonale n'implique pas forcément des conséquences irréversibles ou nocives. Nombreuses sont les perturbations des systèmes endocriniens qui n'engendrent pas d'effets délétères. En effet, que dire d'événements

inoffensifs tels qu'un changement de température ambiante, de la consommation d'un aliment, de l'exposition à la lumière diurne ou d'un stress capable d'induire des modifications des taux circulants d'hormones thyroïdiennes, de l'insuline, de la mélatonine ou du cortisol respectivement ? Par analogie, rien n'empêche que des substances chimiques puissent générer de telles modifications sans pour autant entraîner des conséquences néfastes. Il apparaît donc que le dépassement des capacités de régulation homéostatiques est une condition nécessaire à l'apparition d'un effet nocif.

Contrairement aux **substances classées reprotoxiques**, il n'existe pas de **procédures validées** permettant d'affirmer qu'une substance est un **perturbateur endocrinien** et donc de la classer comme telle. En effet, les protocoles toxicologiques habituels ne renseignent pas forcément sur le mécanisme de toxicité. Plusieurs tests *in vivo* chez l'animal de laboratoire permettent d'évaluer les effets agonistes ou antagonistes des œstrogènes ou des androgènes mais sans renseigner forcément sur la nature des effets nocifs. Quant aux tests *in vitro*, outre le fait qu'ils sont nombreux et divergents quant à leur réponse quantitative ou qualitative à une substance donnée, ils ne permettent pas à l'heure actuelle d'en déduire un effet, qui plus est nocif, dans un organisme entier. En dépit de ces limitations, de nombreuses listes circulent en essayant de regrouper les candidats perturbateurs endocriniens. Mais en l'absence d'un minimum de critères validés ces listes contiennent parfois des substances qui n'ont aucune raison d'y être. C'est ainsi que certains assimilent à tort des substances reprotoxiques à des perturbateurs endocriniens alors que leurs effets sur la reproduction ne sont pas la conséquence d'une interaction *ab initio* avec le système endocrinien.

En conclusion, les **substances reprotoxiques** sont définies par la **nature spécifique et délétère des effets sur la fonction de reproduction**, quel que soit le mécanisme toxique mis en jeu. Elles sont évaluées grâce à des protocoles toxicologiques validés et, parfois, par des observations épidémiologiques irréfutables. Les **perturbateurs endocriniens** regroupent des substances disposant d'un **mécanisme de toxicité générique** commun faisant appel à une **interaction avec le système endocrinien sans qu'un effet nocif spécifique** puisse en être déduit. Si certaines substances reprotoxiques peuvent induire leurs effets nocifs par le biais d'un mécanisme dit de perturbation endocrinienne, par exemple le Distilbène, ce n'est pas le cas pour un grand nombre d'entre elles. À l'inverse, des substances peuvent induire des effets nocifs par un mécanisme de perturbation hormonale sans pour autant avoir des effets délétères sur la fonction de reproduction.

**Luc Multigner**  
**Inserm U625**

[<luc.multigner@rennes.inserm.fr>](mailto:luc.multigner@rennes.inserm.fr)