

Préface

La remarquable expertise collective réalisée sur les perturbateurs endocriniens (PE), sous l'égide de l'Inserm, apparaît comme la synthèse actuelle la plus exhaustive de connaissances dans le domaine. Elle dresse un état des lieux analytique et critique qui, sans nul doute, alimentera le débat et aidera à la prise de décisions dans un domaine très sensible comme l'actualité le rappelle régulièrement.

Les cinq substances ou familles de substances chimiques (bisphénol A, phtalates, retardateurs de flamme, composés perfluorés, parabènes) analysées dans cette expertise collective sont présentes dans l'environnement des populations occidentales depuis déjà plusieurs décennies. On les retrouve dans les liquides biologiques (sang, urine, liquide amniotique, lait maternel...) et les tissus chez l'homme, la femme, l'enfant et même le fœtus. En tant que perturbateurs endocriniens, leurs effets potentiels sur les organes et la fonction de la reproduction humaine sont une préoccupation légitimement soulevée par les pouvoirs publics. Les effets rapportés parfois chez l'homme, le plus souvent dans les études expérimentales chez l'animal, sont difficilement reliés aux mécanismes d'action actuellement connus. Le constat s'impose donc : les perturbateurs endocriniens mettent en jeu les mécanismes de signalisation, de régulation et d'action physiologiques plutôt que les mécanismes classiques de la toxicité conduisant au dysfonctionnement ou à la mort cellulaire. Leur étude nécessite de se pencher sur la complexité des régulations endocriniennes et des mécanismes du développement, en particulier lors de phases critiques du développement, durant la vie embryonnaire et fœtale.

L'un des enseignements important de l'expertise collective est que l'émergence de la problématique de la perturbation endocrinienne consacre le retour à une vision intégrative du vivant, c'est-à-dire la prise en compte de la complexité physiologique et environnementale. La toxicologie renoue ainsi avec ses origines puisque certains des scientifiques qui ont bâti la biologie moderne et la toxicologie expérimentale au XIX^e siècle étaient aussi d'éminents physiologistes tels Claude Bernard et François Magendie. Depuis, l'anatomo-pathologie, diverses méthodes analytiques, l'étude de la génotoxicité, plus récemment la biologie moléculaire et cellulaire, et les approches multivariées ont considérablement enrichi le domaine de la toxicologie expérimentale et de l'épidémiologie.

La préface de cet ouvrage nous permet d'aborder les prémices d'une nouvelle démarche scientifique pour l'étude des perturbateurs endocriniens qui tiendrait compte de la situation réelle d'exposition des populations à un ensemble de substances chimiques ayant potentiellement les mêmes cibles.

Traditionnellement, l'approche toxicologique vise à évaluer des effets potentiels d'une molécule donnée sur différents systèmes biologiques *in vivo*, *ex vivo* ou *in vitro*. Outre la complexité intrinsèque du concept de perturbation endocrinienne, un degré supplémentaire dans cette complexité apparaît avec la notion de mélanges, c'est-à-dire de cocktails de substances toxiques pouvant avoir, tant au niveau de la cellule qu'au niveau de l'organisme, voire des populations et des écosystèmes, des effets additifs ou synergiques selon Hass et coll. (2007) et Christiansen et coll. (2009), ou encore des effets décrits comme « *something from nothing* » par Kortenkamp (2007, 2008).

Cette situation invite la toxicologie à approfondir ses approches, l'« expologie » (chimie analytique) à développer ses technologies et l'épidémiologie à prendre en compte les expositions concomitantes multiples dans les modèles de causalité, en les considérant de façon combinée et non pas isolée comme ceci est habituel dans les études de chaînes de causalité. Les concepts de « multicausalité » et de réseaux de causes doivent dorénavant être mobilisés.

Les organismes vivants sont toujours exposés à une multitude de composés de l'environnement présentant un caractère toxique. Ces composés interagissent entre eux ; leurs effets sont également sous la dépendance de caractéristiques des individus (leur génotype par exemple) et d'autres expositions comportementales et environnementales. Le grand défi des décennies à venir est de pouvoir décrypter la composition et les actions de ces mélanges et d'identifier les molécules les plus toxiques ainsi que les différents types d'interactions de leurs effets. Il s'agit bien là d'un véritable problème de santé publique visant à rapprocher du monde réel toxicologues, biologistes, épidémiologistes et à fournir des outils d'intervention.

Dans les réflexions internationales, la prise en compte de la notion de mélange a conduit à développer récemment le concept « d'exposome ». Ainsi à l'avenir, chaque individu pourra accéder à sa « carte d'identité d'exposition » de sa naissance à l'âge adulte grâce aux technologies de l'« exposomique », tout comme il pourra disposer de sa « carte d'identité génétique » grâce à celles de la génomique.

En pratique, la question des mélanges s'adresse autant aux décideurs publics qu'aux chercheurs. Prenons un exemple très simple : considérons qu'un aliment est contaminé par une dizaine de PE aux cibles identiques et aux modes d'action semblables. Admettons également que l'exposition à chacun de ces PE soit juste en dessous de la valeur limite tolérable. Rappelons que ces valeurs limites sont calculées pour chacun des composés. Si la mesure de l'exposition pour ce composé est en dessous du seuil déterminé, l'exposition est admise comme « sans danger » et l'aliment peut être consommé sans crainte apparente. Si les dix PE sont chacun en dessous des seuils, chacun d'entre eux est considéré sans effet et l'ensemble sans danger (dix fois rien, c'est toujours rien !). Cependant, il existe une toute autre approche. En

supposant que le mode d'action des dix PE est semblable, il est possible de calculer une dose équivalente tenant compte de la dose réelle de chaque PE et de son « efficacité » à provoquer l'effet toxique. En faisant la somme des doses équivalentes des PE du mélange initial, les valeurs seuils seront largement dépassées et l'aliment ne pourra plus être considéré comme réellement sain. Dans cette approche, c'est l'additivité des doses équivalentes qui est prise en compte. Plusieurs travaux récents sur divers PE soulignent la pertinence de ce type de raisonnement (Kortenkamp, 2007, 2008). En outre, la manifestation éventuelle de ces effets dépendra des caractéristiques des individus exposés, de leur propre sensibilité aux substances considérées et de leurs autres facteurs de risque.

Nous sommes bel et bien entrés de façon irréversible dans des démarches intégratives qui sont les seules à même de garantir les progrès importants attendus par la société au niveau de l'interface Santé-Environnement.

Il existe un précédent fameux pour la notion de dose équivalente, puisqu'il s'agit des dioxines et des composés « *dioxine-like* » comme les furanes et certains PCB. Dans ce cas, on savait qu'il fallait additionner les doses équivalentes (Teq)¹, d'où la mise en place d'une réglementation. Il semble logique pour les PE ayant les mêmes mécanismes, que l'on soit conduit à raisonner en termes de doses équivalentes. Toutefois, des travaux plus fondamentaux montrent que pour les dioxines, ces notions doivent être encore modulées, la nature du toxique ne dictant pas seulement son efficacité, mais pouvant également modifier qualitativement le type d'effet final, même lorsque ces toxiques affectent un récepteur identique.

Les effets combinés les plus difficiles à explorer ne sont pas ceux qui concernent les mélanges de produits ayant un même mécanisme d'action, mais bien ceux de produits mettant en jeu des mécanismes différents. Dans ce cas, les effets peuvent théoriquement être simplement additifs, synergiques, voire antagonistes. Certains PE ont vis-à-vis des récepteurs de l'œstradiol des activités de type agoniste, alors que d'autres sont des antagonistes assez efficaces. La résultante n'est pas évidente à déterminer en cas de mélange très complexe. *A contrario*, certains agonistes de l'œstradiol peuvent être associés à des antagonistes des récepteurs des androgènes et dans ce cas, il est possible qu'une potentialisation des effets finaux soit observée. Les mélanges peuvent également avoir des effets plus subtils, par exemple lorsque l'un des toxiques interfère avec le métabolisme ou la cinétique d'un des composés présents ou perturbe les systèmes adaptatifs déclenchés par un autre composé. Les exemples de ce type abondent dans le domaine du médicament, mais s'observent

1. Le système de « Equivalents Toxiques » (TEQ) exprime la toxicité relative de chaque composé moins toxique en tant que fraction de la toxicité du TCDD le plus toxique. À chaque composé est attribué un « Facteur d'Equivalence Toxique » (ou TEF pour *Toxic Equivalent Factor*). Ce coefficient de pondération indique le degré de toxicité par rapport au 2,3,7,8-TCDD, auquel une valeur de référence de 1 a été donnée.

aussi pour les contaminants (Ambolet-Camoit et coll., 2010). Dans ces situations, les habituels critères de causalité de Bradford Hill (force de l'association, relation dose-effet, spécificité...) sont insuffisants. Il faut les reconsidérer dans une perspective de multicausalité ou de réseaux de causes. Ainsi, prise isolément, chacune des substances ne pourra pas être tenue pour responsable de la survenue d'effets indésirables, alors que leur mélange le sera. Ces questions de recherche auront des retombées importantes en analyse de risque.

À examiner le degré de complexité que représente l'étude de mélanges de contaminants, on peut ressentir un certain découragement. Comment modéliser l'interaction de cent, de mille polluants ? Une réponse possible est apportée par un programme américain appelé Tox21 qui fait suite au rapport de la *National Academy of Sciences* intitulé « *Toxicity testing in the twenty-first century : a vision and a strategy* »². En résumé, ce programme propose d'identifier des tests simples pour les quelques dizaines de voies de toxicité les plus représentées et, de raisonner sur la ou les voies de toxicité plutôt que sur un produit donné. L'avantage de cette approche est de réduire l'étude de l'ensemble des produits chimiques (plus de cent mille produits) à celle de l'ensemble des voies activées (une vingtaine). Le projet Tox21 vise dans un premier temps, à tester quelques milliers de contaminants et à déterminer les principales voies qui sont activées par ces substances. Après ce travail systématique, il faudra trouver les moyens de modéliser les interactions entre les voies identifiées à partir des connaissances mécanistiques et de l'apport de la biologie systémique, puis tester ces résultats en situation réelle.

La compréhension fine des mécanismes mis en jeu et l'obtention de preuves de causalité formelles chez l'homme représentent un travail considérable, qui ne pourra pas aboutir prochainement. Néanmoins, si ces objectifs demeurent essentiels et prioritaires, cela n'empêche pas d'envisager d'emblée des pistes d'action. En effet, le type de modélisation décrit ci-dessus permet d'identifier des possibilités de blocage potentiel des chaînes de causalité et des interactions, sans la nécessité d'en comprendre l'agencement précis. L'application du principe de précaution devrait être possible à partir du moment où la suspicion fondée sur des données scientifiques impose d'agir pour supprimer ou réduire des effets graves ou irréversibles sur la santé, du fait d'expositions non obligatoires. Même si la complexité scientifique, le degré d'incertitude ou l'ignorance ne permettent pas de comprendre tous les mécanismes d'action, il ne faut pas attendre la preuve de la causalité et la compréhension de ces mécanismes pour protéger la santé des populations et mettre en place la production de substances de substitution. Les décisions à prendre sont difficiles et lourdes de conséquences ; elles doivent être revues en fonction des avancées scientifiques. Une concertation formelle associant toutes les parties

prenantes (comparable par exemple au Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat, GIEC) pourrait être entreprise sur ces sujets, pour proposer des décisions collectives, sous les auspices de l'Organisation des Nations Unies (ONU) et/ou de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Robert Barouki, Inserm UMR-S 747, Université Paris Descartes, IMTCE, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

Bernard Jégou, Inserm U 625, Université Rennes I, Campus de Beaulieu, IFR-140, GERHM, Rennes

Alfred Spira, Inserm U 1018, Faculté de médecine, Université Paris Sud / Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP), Paris

BIBLIOGRAPHIE

AMBOLET-CAMOIT A, BUI LC, PIERRE S, CHEVALLIER A, MARCHAND A, et coll. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin counteracts the p53 response to a genotoxicant by upregulating expression of the metastasis marker *agr2* in the hepatocarcinoma cell line HepG2. *Toxicol Sci* 2010, **115** : 501-512

CHRISTIANSEN S, SCHOLZE M, DALGAARD M, VINGGAARD AM, AXELSTAD M, et coll. Synergistic disruption of external male sex organ development by a mixture of four antiandrogens. *Environmental Health Perspectives* 2009, **117** : 1839-1846

HASS U, SCHOLZE M, CHRISTIANSEN S, DALGAARD M, VINGGAARD AM, et coll. Combined exposure to anti-androgens exacerbates disruption of sexual differentiation in the rat. *Environmental Health Perspectives* 2007, **115** (suppl 1) : 122-128

KORTENKAMP A. Ten years of mixing cocktails: A review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environmental Health Perspectives* 2007, **115** (suppl 1) : 98-105

KORTENKAMP A. Low dose mixture effects of endocrine disruptors: implications for risk assessment and epidemiology. *International Journal of Andrology* 2008, **31** : 233-240