

Evaluation des risques et perturbateurs endocriniens : le changement de paradigme

A. Cicoella, direction scientifique Ineris,
Verneuil-en-Halatte
andre.cicoella@ineris.fr

SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Le mode d'action des perturbateurs endocriniens ne s'inscrit pas dans le paradigme classique de la toxicologie, selon lequel « la dose fait le poison », en raison des spécificités suivantes : âge d'exposition, temps écoulé entre l'exposition et ses effets, interactions entre les substances chimiques, dynamique de réponse à la dose et effets latents à long terme. Plutôt que de rechercher une valeur seuil, dont l'existence ne peut être déterminée avec certitude, il est préférable de limiter au minimum toute exposition humaine aux substances caractérisées comme perturbateurs endocriniens.

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (PE)

HISTORIQUE

C'est en 1991 qu'une vingtaine de scientifiques se sont réunis afin de rédiger ce qui sera dénommé par la suite la « déclaration de Wingspread » [1]. La mise en commun de leurs connaissances leur avait permis d'affirmer qu'un certain nombre de substances chimiques émises dans l'environnement avaient le potentiel de perturber le système endocrinien des espèces animales, et donc celui de l'espèce humaine. C'est cet impact sanitaire, notamment sur la reproduction, qui a fait naître le concept de « perturbation endocrinienne ». Depuis, des milliers de publications ont confirmé l'importance de ce sujet de préoccupation pour la santé publique, et plus largement pour la santé des écosystèmes. Le corollaire pratique en est la gestion des risques liés à ces PE. En effet, leur mode d'action est clairement distinct de celui sur lequel repose la réglementation classique des substances chimiques.

DÉFINITION

Selon la définition officielle de l'Union européenne, un PE est « une substance exogène ou un mélange qui altère la (ou les) fonction(s) du système endocrinien et cause en conséquence des effets adverses sur la santé d'un organisme dans son ensemble, ou de sa progé-

niture, ou encore dans des populations ou des sous-populations » [2].

SOURCES

Les PE sont présents dans les produits domestiques (alkylphénols, bisphénol A, phtalates, etc.), les cosmétiques (parabènes), les produits phytosanitaires, mais aussi dans des substances naturelles comme les phytohormones, retrouvées par exemple dans le soja (génistéine), ou les hormones naturelles (œstrogènes), qui sont de plus en plus présentes dans l'eau.

IMPACTS

Cette omniprésence dans l'environnement se traduit par une imprégnation quasi totale de la population, et ce pas seulement dans les pays développés. Les niveaux d'imprégnation correspondent le plus souvent au niveau d'action observé chez l'animal en situation expérimentale.

On considère aujourd'hui que c'est l'ensemble du système hormonal, et pas seulement les hormones sexuelles, qui peut faire l'objet d'une perturbation. « Les preuves de résultats préoccupants en matière de reproduction (infertilité, cancer, malformations) venant de l'exposition aux PE sont fortes, auxquelles il faut ajouter un nombre croissant d'effets, comme des effets thyroïdiens, neuroendocriniens, sur l'obésité et le métabolisme, sur l'insuline et l'homéostasie du glucose » [3].

ÉVALUATION DES RISQUES (EDR)

LES CONCEPTS ACTUELS

La réglementation des substances chimiques repose sur des concepts élaborés à partir des connaissances scientifiques des années 60-70. L'Union européenne a intégré pour la première fois l'EDR dans les règlements publiés en 1993 et 1994 afin d'évaluer les substances chimiques existantes et nouvelles. Ils ont été remplacés depuis par le règlement REACH, qui reprend les mêmes principes.

L'apport principal de l'EDR a été de faire apparaître une phase scientifique intermédiaire entre la production de données et la gestion du risque. Un autre apport était de faire apparaître comme distinctes les notions de *danger* et de *risque*, alors qu'elles sont souvent confondues dans le langage courant. Le danger correspond à la caractéristique intrinsèque d'une substance ou d'une nuisance, et le risque traduit, en cas d'exposition à un danger, la probabilité d'occurrence et de gravité d'un effet.

L'EDR se décompose en quatre phases : évaluation des dangers ; évaluation de la relation dose-effet ; évaluation de l'exposition ; caractérisation du risque. La caractérisation des risques est différente selon que l'effet est de type déterministe (effet systémique avec un effet de seuil) ou de type probabiliste (effet cancérigène sans effet de seuil).

□ Pour les substances avec effet de seuil, ce dernier est déterminé à partir des données expérimentales obtenues chez l'animal, en y appliquant des facteurs de sécurité. On détermine ainsi une valeur toxicologique de référence (VTR), considérée comme le seuil d'effet toxique de la substance étudiée chez l'homme.

□ Pour les substances sans effet de seuil, c'est-à-dire les substances cancérigènes de type génotoxique, on exprime le potentiel cancérigène via l'excès de risque unitaire (ERU). Celui-ci correspond à l'excès de cas de cancers attendus dans une population exposée sur une vie entière (fixée à soixante-dix

ans) à l'unité de mesure du polluant concerné.

Pour toutes les substances, c'est in fine le même paradigme ancien de Paracelse qui s'applique : « c'est la dose qui fait le poison ». Ce postulat est désormais remis en cause en ce qui concerne les PE.

LE CHANGEMENT DE PARADIGME POUR LES PE

Divers travaux de recherche menés sous l'égide de l'Union européenne [3, 4] ont permis d'aboutir en 2005 à un consensus, signé par plus de deux cents scientifiques, dénommé l'« appel de Prague » [5]. Ces données nouvelles ont permis de définir un mode de fonctionnement propre aux PE ne pouvant pas être pris en compte par les règles classiques de la toxicologie.

L'Endocrine Society a identifié cinq points principaux caractéristiques du mode d'action particulier des PE, points détaillés ci-après.

L'âge d'exposition. La période d'exposition in utero apparaît déterminante, ce qui se traduit par la formulation du principe « la période fait le poison ». Par exemple, pour le bisphénol A, tous les effets observés chez l'animal sont consécutifs à une exposition pendant la gestation : cancer du sein, cancer de la prostate, diabète de type 2 et obésité, troubles de la reproduction et neuro-comportementaux [6].

Le temps écoulé entre l'exposition et ses effets. « En raison de l'existence de fenêtres particulières de susceptibilité dans les processus de développement, [...] l'exposition aux perturbateurs endocriniens à des stades très sensibles du développement peut entraîner de profonds changements physiologiques et fonctionnels qui peuvent ne pas émerger sur le plan clinique avant un âge avancé. L'exposition elle-même peut cesser, mais l'impact sur le développement et les effets indésirables subséquents sont déjà en progression » [4]. Selon les tenants de l'appel de Prague, « l'identification des produits chimiques en cause est compliquée parce qu'il est possible que les troubles puissent se manifester longtemps après que l'exposition a eu lieu.

Les agents pathogènes peuvent alors avoir disparu des tissus, occultant ainsi l'identification des risques ».

Ces effets à retardement ont été observés aussi chez l'homme avec le distilbène (DES). Le DES a été prescrit durant certaines grossesses en prévention des avortements, entre 1948 et 1971 aux États-Unis et jusqu'en 1977 en France. Ces expositions maternelles limitées à quelques semaines se sont traduites chez leurs filles par des anomalies du développement de l'appareil reproducteur, des stérilités, des cancers de l'appareil reproducteur et, très récemment, des cancers du sein, alors que chez les garçons on observe des malformations génitales et des anomalies du spermogramme [7].

Les interactions entre les substances chimiques. On peut lire dans l'appel de Prague, que « des études récentes ont montré que *l'effet cocktail* peut se produire même lorsque chaque composant est présent à une dose qui, individuellement, ne produit pas d'effets. Ces observations affaiblissent encore la conviction que les doses seuils peuvent être appliquées résolument au cours de l'évaluation du risque sanitaire lié aux substances chimiques. Une dose d'un seul produit chimique jugé sûr isolément après examen peut donner un faux sentiment de sécurité lorsque l'exposition comprend un grand nombre d'autres actifs endocriniens qui peuvent interagir les uns avec les autres ».

L'exposition, par exemple, à un mélange de quatre substances anti-androgéniques, un plastifiant de la famille des phtalates (DEHP), deux fongicides présents dans l'alimentation (vinclozoline et prochloraz) et une substance pharmaceutique (finastéride), induit des effets hormonaux mesurables (réduction de la distance ano-génitale). Alors que les mêmes doses prises individuellement sont sans effets [8].

La dynamique de réponse à la dose. Selon Linda Birnbaum, « on peut observer des effets à faible dose mais pas à dose élevée avec certains perturbateurs endocriniens. Cette constatation est en opposition avec la courbe dose-réponse habituelle familière aux toxicologues... » [4].

LES ACTIONS DU BPA SONT AU PLUS BAS

D. Le Houézec, pédiatre, Caen

BPA ou bisphénol A, comment et pourquoi ce nom nous est devenu familier depuis quelque temps ? Cette molécule avait été initialement produite comme œstrogène de synthèse pour lutter contre l'infertilité féminine. En fait le BPA n'avait finalement jamais été utilisé dans cette indication, supplanté par le distillène, plus puissant et devenu depuis de sinistre mémoire. Ce sont ensuite les chimistes de l'industrie du plastique qui l'ont redécouvert, dans les années 50, pour ses propriétés à se polymériser pour donner un plastique transparent et résistant à la chaleur, le polycarbonate. Cet « œstrogène-like » s'est donc ainsi reconverti dans la composition des biberons en plastique, des emballages alimentaires plastifiés ainsi que dans les résines tapissant l'intérieur des boîtes de conserves ou des canettes. Le BPA fait donc partie de notre environnement quotidien, comme le démontre une récente étude de l'Inserm qui le retrouve dans les urines de 96 % des femmes enceintes de plusieurs régions françaises. Le chauffage, au micro-ondes ou au bain-marie, de même que l'acidité des aliments contenus dans ces divers récipients favorisent le relargage du BPA vers le contenu. L'absorption répétée de cette molécule aboutit à une imprégnation chronique non négligeable, en particulier chez le fœtus et le nourrisson, touchant une période de la vie d'organismes en pleine croissance et transformation.

C'est vers la fin des années 90 que des soupçons sur la toxicité du BPA ont été émis devant la succession d'expérimentations animales mettant en évidence, en particulier, des effets nocifs sur l'appareil reproducteur. Les publications concernant l'homme ne se sont pas révélées plus rassurantes : risque de prématurité à la naissance, dysfonction sexuelle chez l'homme, forte corrélation avec l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires à l'âge adulte.

L'accumulation de ces données finit par alerter la communauté scientifique et les autorités nord-américaines. C'est le Canada qui lança en premier lieu la bataille contre le bisphé-

no A, en interdisant, en avril 2008, l'utilisation de ce produit dans la composition des biberons, puis en le classifiant comme substance toxique. D'autres pays, Australie, Danemark et certains Etats américains, suivirent ensuite cette décision. En France, c'est le RES (Réseau environnement santé [1]) qui a joué, en 2009, le rôle de lanceur d'alerte sur la dangerosité du BPA. Après quelques tergiversations, l'Agence de sécurité sanitaire alimentaire (Afssa) s'est ressaisie du problème afin de reprendre son travail d'expertise. Les parlementaires français ont accéléré les procédures en interdisant, au printemps 2010, la vente des biberons contenant du bisphénol, au nom du principe de précaution. La Commission européenne a ensuite fait savoir qu'elle était également favorable à cette interdiction. Enfin, tout s'est accéléré dernièrement, car l'Anses, qui a succédé à l'Afssa, a rendu publics, en septembre 2011, deux rapports qui reconnaissent l'action délétère de très faibles doses de BPA [2]. Le ministre de la Santé a emboîté le pas des experts en prenant position à l'Assemblée nationale pour l'interdiction du BPA dans tous les contenants alimentaires. En effet, contrairement aux affirmations des industriels, des solutions de remplacement existent. Les parlementaires vont suivre cette recommandation avec une mise en application dès que possible, et ce afin de diminuer rapidement l'intoxication des fœtus via la contamination maternelle.

Les preuves sont aujourd'hui accablantes pour montrer que l'exposition, par le biais de l'alimentation, pendant la grossesse induit des effets sanitaires graves chez le fœtus, qui vont se manifester à distance pendant l'enfance et à l'âge adulte. Il faut que nous suivions en France ce que propose, aux Etats-Unis, le sénateur démocrate John Kerry dans un projet de loi pour que « le corps des parents soit exempt de perturbateurs endocriniens avant la conception, pendant la gestation et durant la lactation ».

[1] <http://reseau-environnement-sante.fr/>

[2] <http://www.anses.fr/PMEC00N901.htm>

d'effets. Il se peut que cela ne soit pas défendable lorsqu'il s'agit des perturbateurs endocriniens, parce que certaines substances chimiques ayant une activité hormonale agissent de concert avec les hormones naturelles déjà présentes dans les organismes exposés. Ainsi, même de petites quantités de produits chimiques peuvent s'ajouter aux effets d'ensemble, indépendamment des seuils qui pourraient exister pour ces substances en l'absence d'hormones naturelles » [5].

Les effets latents à long terme. « Les effets des perturbateurs endocriniens peuvent être transmis a posteriori aux futures générations à travers les modifications épigénétiques sur les cellules germinales ou à travers une exposition environnementale continue de la descendance » [2].

« L'épigénétique est un mécanisme récemment découvert par lequel les PE peuvent produire ces effets latents en modifiant la structure tridimensionnelle des chromosomes. L'ajout de groupements méthyle à l'ADN et l'altération des protéines histones dans les chromosomes modifient l'expression des gènes, conduisant à des effets qui peuvent persister non seulement tout au long d'une vie, mais aussi pour des générations » [4]. C'est ainsi que, récemment, il a été démontré que l'exposition au bisphénol A de rates en gestation aux doses de 1,2 et 2,4 µg/kg/j (soit des chiffres correspondant aux doses auxquelles la population humaine est exposée) induisait une baisse de la fertilité et de la qualité du sperme sur la génération des fils, des petits-fils et des arrière-petits-fils, bien que ceux-ci n'aient pas été eux-mêmes exposés après leur naissance [9].

GESTION DES RISQUES

LES LACUNES DU CADRE RÉGLEMENTAIRE ACTUEL

Ces lacunes sont énumérées dans l'appel de Prague :

□ « Les méthodes normalisées qui existent pour évaluer la sécurité des produits chimiques ne sont pas conçues pour identifier les perturbateurs endocriniens ou pour anticiper leurs effets probables sur l'homme et la faune sauvage. »

« Un élément fondamental dans l'évaluation de la sécurité chimique repose sur

l'hypothèse de l'existence d'une dose seuil en dessous de laquelle il n'y a pas

□ « En raison de la faiblesse de la réglementation en vigueur pour identifier les perturbateurs endocriniens, les programmes de surveillance biologique et chimique deviennent de plus en plus importants pour la détection des effets non encore identifiés lors de l'évaluation des risques des substances chimiques. Les programmes de surveillance existants n'ont pas la capacité de traiter adéquatement le problème des perturbateurs endocriniens. La surveillance chimique et biologique doit donc être réalisée de concert. »

□ « L'exposition environnementale correspond à un mélange de produits chimiques et non pas à un seul agent. Toutefois, cet état de fait ne se reflète pas dans les protocoles d'analyses, et les dispositions pour prendre en compte les *effets cocktail* sont totalement inexistantes. »

□ « Les protocoles de tests reposent actuellement sur les effets des PE sur le tractus reproducteur mâle et femelle. Ces protocoles doivent être développés pour évaluer les effets des perturbateurs endocriniens sur d'autres tissus concernés. »

UNE GESTION PAR LE DANGER ET NON PLUS PAR LE RISQUE

Les concepts ayant servi de support au rapport de l'Académie des sciences des Etats-Unis en 1983 pour établir les principes de l'EDR pour les substances chimiques ne sont plus pertinents pour les substances de type PE. Avec les PE, on est clairement dans le champ d'application du principe de précaution. La difficulté de déterminer une valeur seuil conduit à substituer à une gestion par le risque une gestion par le danger.

Cette vision est celle qui a été exprimée par le sénateur américain John Kerry dans la proposition de loi qu'il a dépo-

sée devant le congrès américain le 3 décembre 2009 : « Pour protéger l'embryon, le fœtus et le nourrisson pendant leurs phases de développement les plus vulnérables, le corps des parents doit être exempt de PE avant la conception, pendant la gestation et durant la lactation ».

De cet objectif général découlent des objectifs ciblés :

□ « Eviter une exposition nocive aux PE dans les foyers, les lieux de travail, les écoles, les véhicules de transport publics et privés, l'environnement intérieur et extérieur des aires de loisirs, ainsi que dans l'eau potable, les aliments et les produits de consommation » ;

□ « Déterminer quelles substances chimiques mises sur le marché sont susceptibles de perturber le système endocrinien chez l'homme et éliminer du marché ces substances et les produits qui en contiennent » ;

□ « Empêcher l'introduction de nouvelles substances chimiques et de produits qui les contiennent ayant le potentiel de perturber le système endocrinien humain, en exigeant des évaluations de ces effets avant que ces substances chimiques et ces produits ne soient mis sur le marché ».

L'Union européenne a commencé à élaborer une politique de gestion des PE, la dernière évolution réglementaire majeure étant l'adoption du règlement REACH, qui a en charge la classification des substances chimiques. C'est dans ce cadre qu'ont été définies les catégories CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique). Avec cette classification, on reconnaît un mécanisme d'action (M) et deux types d'impacts liés généralement au mécanisme d'action M. On sait aujourd'hui qu'il existe un autre mécanisme susceptible d'induire les effets C et

R, c'est le mécanisme de la perturbation endocrinienne. Compte tenu de leurs caractéristiques, les PE ne sont aujourd'hui pris en compte qu'indirectement via cette grille, et reconnaître la spécificité des PE conduit à proposer de faire apparaître une catégorie spécifique PE au côté des catégories CMR.

Un premier travail en ce sens a été publié en 2007. Ce rapport a analysé 575 substances, dont 320 ont été caractérisées comme PE et classées en trois niveaux déterminés par le degré de preuves scientifiques [2]. Ce travail n'a cependant pas reçu à ce jour de traduction réglementaire.

CONCLUSIONS

Compte tenu de la spécificité du mode d'action des PE, de l'importance des impacts sanitaires mis en évidence par l'expérimentation animale, de la preuve que ces données sont extrapolables à l'homme, comme le montre le cas du distilbène, et du degré d'imprégnation de la population humaine, il apparaît nécessaire de revoir aujourd'hui les fondements de la réglementation concernant ces substances. Nous n'en sommes plus à rechercher une valeur seuil, comme cela est prévu dans le cadre de l'ancien paradigme où « c'est la dose qui fait le poison », car l'existence d'une telle norme ne peut être déterminée avec certitude pour les PE. Il est préférable, dans le cadre du nouveau paradigme des PE, de limiter au minimum toute exposition humaine aux substances caractérisées comme telles. Cela revient à passer d'une gestion par le risque à une gestion par le danger. La caractérisation d'une substance comme PE (le danger) doit conduire à éliminer le plus possible toute exposition humaine [10]. □

Références

[1] COLBORN T., DUMANOSKI D., PETERSON MYERS J. : *L'Homme en voie de disparition ?* Editions Terre vivante, 38710 Mens, 1997.
[2] UNION EUROPÉENNE : http://ec.europa.eu/research/endocrine/index_en.html.
[3] DIAMANTI-KANDARAKIS E., BOURGUIGNON J.P., GIUDICE L.C., HAUSER R., PRINS G.S., SOTO A.M., ZOELLER R.T., GORE A.C. : « Endocrine-disrupting chemicals : an Endocrine Society scientific statement », *Endocr. Rev.*, 2009 ; 30 : 293-342.

[4] BIRNBAUM L. : « Témoignage devant le sous-comité sur l'énergie et l'environnement. Comité sur l'énergie et le commerce. Chambre des Représentants des Etats-Unis », 25 février 2010 ; traduction sur <http://www.reseau-environnement-sante.fr>.
[5] « Appel de Prague », mai 2005 ; traduction sur <http://www.reseau-environnement-sante.fr>.
[6] VOM SAAL F.S. et al. : « Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement : integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure », *Reprod. Toxicol.*, 2007 ; 24 : 131-8.
[7] NEWBOLD R.R. : « Lessons learned from perinatal exposure

to diethylstilbestrol », *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2004 ; 199 : 142-50 (review).
[8] KORTENKAMP A. : « Low dose mixture effects of endocrine disruptors : implications for risk assessment and epidemiology », *Int. J. Androl.*, 2008 ; 31 : 233-40 (review).
[9] SALIAN S., DOSHI T., VANAGE G. : « Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects fertility of male offspring. An overview », *Reprod Toxicol.*, 2011 ; 31 : 359-62.
[10] CICOLELLA A. : « L'évaluation des risques environnementaux », in BOURDILLON F. : *Traité de Prévention*, Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2009 ; p. 46-50.