

Actualité des perturbateurs endocriniens

D. Le Houézec, pédiatre, Caen
Coordination nationale médicale santé
environnement (CNMSE)
M. Nicolle, médecin, Caen
Réseau environnement santé (Res)
ma.nicole@wanadoo.fr

SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Le terme de perturbateur endocrinien (PE) vient de l'expression anglaise endocrine disruptor. Ce terme a été proposé en 1991 lors de la conférence de Wingspread aux Etats-Unis organisée à l'initiative de la biologiste T. Colborn. Celle-ci avait en effet réuni des preuves de l'impact de la pollution chimique sur la reproduction des espèces animales. Les données croisées de vingt et un scientifiques de spécialités différentes permirent lors de cette rencontre d'aboutir à la conclusion que de nombreux phénomènes dérégulant le système endocrinien chez l'animal et l'homme étaient dus à différentes substances chimiques présentes dans l'environnement et relevaient d'un même mécanisme de perturbation du message hormonal.

Ce nouveau paradigme des PE venait renforcer les données préalablement observées chez les femmes ayant reçu du Distilbène® durant leur grossesse. En 1971, des gynécologues de Boston avaient en effet alerté sur la fréquence anormale de carcinomes vaginaux, de malformations génitales et de baisse de la fertilité chez les filles exposées in utero, les effets observés reproduisant ce qui pouvait être observé dans le règne animal.

Les travaux de l'équipe danoise de Skakkebaek [1] allaient mettre en avant, cette fois chez l'homme, cette notion d'effet délétère de l'environnement, qui pouvait altérer en particulier la qualité du sperme. Cette même équipe émit ensuite l'hypothèse de l'existence d'un « syndrome de dysgénésie testiculaire » regroupant des pathologies génitales possiblement liées à une atteinte environnementale fœtale.

Depuis, de multiples données se sont accumulées. Les PE sont soupçonnés de venir, via des messages neuro-hormonaux, perturber la vie fœtale et programmer des pathologies de l'enfance mais aussi de l'âge adulte. C'est ce que nous détaillera de façon claire et didactique l'article de N. Defarge et G.E. Séralini.

Le concept de PE reste cependant encore flou et évolutif, ce dont témoigne l'absence de définition commune sur laquelle se pencher.

La définition scientifique se réfère bien sûr à la déclaration princeps de Wingspread : « Produits chimiques de synthèse libérés dans la nature », « capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris l'homme », « ils imitent les hormones naturelles en se liant à leurs ré-

cepteurs, ils inhibent les hormones », « ils réagissent... soit en perturbant leur synthèse, soit en modifiant le nombre de récepteurs dans les organes ».

Depuis, au fil des ans, les caractéristiques toxicologiques de fonctionnement des PE se sont affinées. L'existence de liens entre diverses expositions dès la vie intra-utérine et l'origine développementale de maladies chroniques (diabète, obésité, cancers, maladies

cardiovasculaires) à l'âge adulte, via l'épigénétique, est à l'origine du nouveau concept révolutionnaire de DOHaD (developmental origins of health and disease) [2].

La définition des PE la plus récente (juillet 2012) fournie par l'Endocrine Society indique que « tout produit ou mélange de produits chimiques exogènes qui interfère avec n'importe quel aspect de l'action des hormones doit être présumé vecteur d'effets indésirables », et que l'impact des PE doit être a priori considéré comme négatif si l'exposition se produit pendant les périodes vulnérables du développement (exposition foétale).

La définition réglementaire des PE est normalement du ressort de la réglementation européenne REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals). Les PE sont en principe classés dans la catégorie CMR3 (cancérogène, mutagène, reprotoxique), qui regroupe un mélange de substances dont il est scientifiquement prouvé qu'elles sont à considérer comme « extrêmement préoccupantes ». La gestion du risque toxicologique de cette catégorie se faisant au cas par cas, cela imposerait un travail incommensurable eu égard aux très nombreuses substances décrites comme des PE.

C'est pourquoi la Commission européenne a commandé un rapport (février 2012) au Pr Kortenkamp qui préconise la reconnaissance d'une catégorie spécifique aux PE, au même titre que les catégories CMR. Cela conduirait le législateur à une définition réglementaire la plus large possible des PE, sans avoir à étudier chaque molécule ni à se préoccuper de ses mécanismes d'action.

Dernier acte, le rapport d'A. Westlund (octobre 2012) qui sera rendu au Parlement européen. Celui-ci considère que, du fait de l'absence de connaissances précises permettant une réglementation, « les PE doivent être considérés comme une classe de substances dont la régulation est fondée sur leurs dangers potentiels ». De plus « il n'est pas possible pour ces PE de définir une valeur limite à partir de laquelle les effets peuvent appa-

raître, ce qui remet en cause le principe de la DJA (dose journalière admissible) en toxicologie. Le rapporteur estime aussi que la charge de la preuve revient aux industriels et aux importateurs ».

Toutes ces données récentes plaident donc en faveur de la création d'une catégorie législative propre aux PE, dont les modalités d'action sont multiples et les effets nocifs imprévisibles par rapport à la toxicologie classique. Il est hautement souhaitable que la recherche actuelle d'une réglementation prenne le plus possible en compte et en toute indépen-

dance les intérêts sanitaires de la population, puisque les effets délétères des PE sur la santé sont maintenant admis par tous. Derrière les discussions autour de ces deux types de définition (scientifique et réglementaire) se profilent de véritables enjeux de santé publique. □

Références

[1] CARLSEN E., GIWERCMAN A., KEIDING N., SKAKKEBAEK N.E. : « Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years », *BMJ*, 1992 ; 305 : 609-613.

[2] CHARLES M.A., JUNIEN C. : *Questions de Santé publique*, 2012 ; n° 18, http://www.iresp.net/imgs/publications/120925150459_qspn-18-dohad.pdf.

Les perturbateurs endocriniens : des « spams » de la communication cellulaire

N. Defarge, G.E. Séralini, Université de Caen, Institut de biologie et Pôle risques, qualité et environnement durable, MRSH-CNRS, Caen (criigen@unicaen.fr)

La bonne santé des êtres pluricellulaires dont nous sommes reposés sur le bon fonctionnement de deux systèmes de communication (nerveux et hormonal) qui relient entre elles de manière extrêmement sophistiquée et rapide nos cellules. Des messages circulent ainsi jusqu'au noyau, ajustant en permanence l'activité de nos gènes aux stimulus internes et externes. Mais, depuis un demi-siècle, des stimulus externes se sont ajoutés à ceux d'origine naturelle, ce sont les xénobiotiques (molécules artificielles étrangères à la vie) polluant de façon massive notre environnement extérieur et intérieur. Il s'agit là surtout de dérivés du pétrole, donc stables (hydrocarbures polycycliques aromatiques, composés de plastiques, colles, cires, encres d'imprimerie, détergents, pesticides...). Parmi ceux-ci, les perturbateurs endocriniens (PE), qui sont des molécules souvent stables et insolubles lorsqu'ils ne sont pas naturels, sont constitués de cycles analogues à ceux de nos hormones sexuelles, ou de pseudo-cycles. Ils vont

ainsi bouleverser pour longtemps, voire sur plusieurs générations, nos propres hormones et provoquer des pathologies qui apparaîtront plusieurs années après imprégnation par de très faibles doses [1]. Comme ces effets ne sont pas spécifiques d'un organe précis, qu'ils sont différents à doses très faibles et élevées (courbes non monotones) ainsi que selon le sexe et l'âge, les toxicologues régulateurs et leur conception vieillissante de la toxicologie nous font prendre des risques inutiles (ainsi qu'à toute la faune mondiale) sous couvert d'assertions, considérées comme des références scientifiques, inspirées de l'alchimiste Paracelse, qui vécut au 16^e siècle (« c'est la dose qui fait le poison » sous-entendant que s'il n'y a pas d'effet à forte dose, il n'y en aura pas aux doses plus faibles). La durée et la chronologie de l'exposition ne sont pas prises en compte, or elles deviennent cruciales. En 2011, 7 associations regroupant 40 000 scientifiques américains publiaient une lettre dans la revue *Science* pour presser les autorités américaines (US Environ-

mental Protection Agency, Food and Drug Administration) de faire des PE une priorité de santé publique, sachant qu'aujourd'hui la preuve est faite du lien entre exposition fœtale aux PE et maladies chez l'adulte [2].

EXPOSITION HUMAINE ET BIOACCUMULATION

On retrouve des PE dans notre alimentation, nos produits d'entretien et cosmétiques, les nombreux objets en plastique qui nous entourent. Nous les portons sur nous et en nous. Des pesticides tels que l'atrazine, le chlordécone, le DDT (et son métabolite le DDE), des produits chimiques tels que les polychlorobiphényles (PCB) sont stables, lipophiles et donc persistants dans les chaînes alimentaires, avec des demi-vies se mesurant en années voire en siècles. Ils s'accumulent donc fortement dans les tissus animaux, et bien sûr humains, à des doses bien plus élevées que celles trouvées dans l'environnement ; on parle alors de bioaccumulation [Coldham 1998*, Chu 2003*]. On a pu ainsi estimer que l'on retrouve dans 300 g de moules de l'estuaire de la Seine l'équivalent d'une pilule contraceptive [3].

MODE D'ACTION DES PE

Contrairement aux microbes, les PE ne vont pas cibler un organe précis mais dérégler tout un ensemble de fonctions, à la façon des «spams», qui ne ralentissent pas un seul programme, mais le fonctionnement de l'ordinateur dans son ensemble ou de ses logiciels les plus utilisés, ou comme du sable dans un moteur. Ainsi les organes et les fonctions touchés sont variés, avec à chaque fois des seuils d'action différents, des effets spécifiques selon le sexe et la période d'exposition, à mille lieues de la médecine pasteurienne et des approches de la toxicologie classique.

PERTURBATION DES RÉCEPTEURS HORMONAUX

Du fait de l'analogie de leur structure

chimique avec les hormones, les PE entrent en compétition avec celles-ci ou en interférence avec leurs voies d'actions pour se fixer ou non sur les récepteurs prévus pour elles. Ils peuvent par exemple se lier à l'ADN ou à un facteur de transcription régulant l'expression des gènes, sans toutefois interférer avec le récepteur. Cette fixation ou interférence est la première étape d'une cascade de réactions qui, in fine, va stimuler, inhiber ou déréguler l'expression de certains gènes et la synthèse de certaines protéines, ou le métabolisme des hormones.

Ainsi les PE dits agonistes vont déclencher cette cascade de réactions, en sus de l'hormone endogène naturelle. D'autres PE dits antagonistes vont bloquer ou modifier le signal malgré la présence de l'hormone activatrice. Dans le premier cas, ces PE sont dits estrogéniques et/ou androgéniques s'ils modifient les voies d'action très larges des hormones correspondantes (formation de l'os, différenciation sexuelle, reproduction, circulation ou comportement). Une majorité de PE sont estrogéniques (bisphénol A ou BPA, chlordécone, méthoxychlore, octylphénol, nonylphénol, certains PCB...) [4]. Dans le second cas, on a affaire à des PE anti-estrogéniques et/ou anti-androgéniques ; parmi ces derniers, on trouve la vinclozoline et le DDE [Sohoni 1998*].

D'autres récepteurs sont concernés, comme le récepteur de l'aryl-hydrocarbone (AhR), que l'on retrouve en forte quantité dans le cytoplasme des cellules du foie. Quand, après un repas de fruits de mer, de poissons, de viandes contaminés aux PCB de type dioxine (en pratique tous ces aliments le sont plus ou moins, de même que le lait et les œufs), la digestion envoie les graisses et les PCB qu'elles contiennent vers le foie, les PCB lipophiles peuvent alors entrer dans les cellules hépatiques, se fixer sur ce récepteur AhR et être transportés vers le noyau. Ce complexe se fixe alors sur des séquences spécifiques de l'ADN, dont le rôle est de réguler entre autres la transcription du ou des gènes successifs sur le chromosome. L'activation de

ces gènes peut conduire, par exemple, à la fabrication de nouvelles protéines, qui pourront jouer elles-mêmes le rôle d'activateur (ou de répresseur) de gènes et avoir une autre fonction en dehors de la cellule. C'est ce type de réaction en chaîne que peuvent déclencher, ou bloquer, les PE en lieu et place des hormones, en particulier sexuelles.

PERTURBATION DES PROTÉINES DE TRANSPORT

De nombreux PE sont également capables de concurrencer les stéroïdes vis-à-vis de leurs protéines de transport, qui les mènent du foie à leur site de fonction, les gonades par exemple. Ces protéines de transport, la protéine SHBG (sex hormon binding globulin) ou la protéine CBG (corticosteroid binding protein), servent de cheval de Troie aux PE, qui pénètrent les cellules gonadiques pour s'y lier à l'ADN [Séralini 1996*]. Cela concerne le DDT, certains PCB, l'atrazine, le lindane, le BPA entre autres. Une perturbation de l'activité des gènes hormono-dépendants en résulte. En particulier, la liaison d'un de ces PE à la protéine de liaison à l'androgène (ABP, protéine intratesticulaire et intracérébrale proche de la SHBG) peut altérer la spermatogénèse en perturbant la production et l'action de la testostérone dans les tubes séminifères [Danzo 1997*].

PERTURBATION DE LA BIOSYNTHÈSE DES STÉROÏDES

La stéroïdogénèse est la biosynthèse des stéroïdes sexuels notamment, à savoir les estrogènes et les androgènes. Il faut garder en tête que les deux hormones coexistent dans chaque sexe et que les différences sexuelles sont d'ordre quantitatif plutôt que qualitatif [Carreau 2003*]. Ainsi, des phénomènes estrogéno-dépendants apparaîtront à des concentrations plus faibles chez l'homme que chez la femme, et pour une même concentration d'estrogènes, on pourra avoir des effets inhibiteurs chez l'homme et activateurs chez la femme [Séralini 2011*]. La balance entre ces deux types d'hormones est cruciale pour de

nombreux phénomènes, dont la maturation des ovocytes [Guiochon-Mantel 1999*] et la spermatogénèse [Carreau 2003*]. L'aromatase est une enzyme qui convertit de façon irréversible les androgènes en estrogènes [Simpson 2002*]; son rôle est donc déterminant dans ces phénomènes dictés par le rapport androgènes/estrogènes. Elle est pour cette raison un modèle d'étude de la perturbation endocrine et est utilisée notamment dans notre laboratoire. C'est ainsi que nous avons montré que l'herbicide le plus utilisé au monde, le Roundup® (dont le principe actif, le glyphosate, est présent en quantité dans 80 % des OGM agricoles du monde, qui ont justement été modifiés pour lui être tolérants), est un PE car il inhibe entre autres l'aromatase en se fixant sur son site actif [Gasnier 2009*] [5], mais aussi sur les récepteurs aux androgènes et estrogènes.

AUTRES EFFETS DES PE

Les effets des perturbateurs endocriniens ne se limitent pas aux trois mentionnés ci-dessus. Certains PE vont en effet aller s'intercaler directement entre deux bases de l'ADN, formant des adduits qui peuvent modifier l'expression des gènes, parfois même sur plusieurs générations (effets épigénétiques). D'une manière générale, les PE peuvent aussi perturber d'autres signaux hormonaux que ceux impliquant des hormones stéroïdes, tels ceux impliquant les hormones thyroïdiennes, pancréatiques ou surrénales. En fait, toutes les maladies hormonales sont dues à des dérèglements pouvant avoir été provoqués par des PE.

PHYSIOPATHOLOGIE

DES EFFETS DES PE

ÉVIDENCES PATHOLOGIQUES

Sur la reproduction

La fonction de reproduction, car elle y est la plus sensible, est la première à avoir révélé les effets des PE. En effet, lieu d'une intense multiplication cellulaire, les gonades et les organismes en développement (embryons, fœtus) sont

sous contrôle hormonal. Toute perturbation se répercute sur la formation des organes et la fonction de reproduction. L'un des premiers cas observés concernait les alligators du lac Apopka, en Floride, dans les années 1980. La chute dramatique du nombre d'éclosions entraîna une baisse de l'économie du cuir. Le responsable en était un insecticide, le dicofol, qui s'était accumulé dans les sédiments et avait remonté la chaîne alimentaire jusqu'aux alligators, dont les mâles présentaient un taux de testostérone trois fois moindre, associé souvent à un micropénis empêchant la fécondation [Guillette 1994*]. Cette chute de la fécondité des mâles a depuis été observée chez de nombreux êtres vivants et décrite chez l'homme (syndrome de dysgénésie testiculaire), s'accompagnant d'une augmentation du nombre de cancers du testicule [Skakkebaek 2002*]. Depuis, les PE sont sur le banc des accusés. Une exposition professionnelle à de forts taux de pesticides ou encore de PCB peut modifier le sex-ratio à la naissance en diminuant le nombre de naissances de garçons par rapport au nombre de filles [6, 7]. Le cas des « enfants du Distilbène® » est resté un cas d'école : ses effets (malformations du tractus urogénital, cancer de l'appareil génital, troubles psychologiques) s'observent après la puberté chez des enfants dont la mère a reçu ce médicament pendant la grossesse [Gill 1979*] [8]. Des malformations du tractus génital ont été observées chez des rongeurs exposés à des doses de bisphénol A équivalentes à celles auxquelles nous sommes habituellement exposés [Nagel 1997*]. Toujours chez le rongeur, d'autres plastifiants, les phtalates, réduisent le nombre de spermatozoïdes [Parmar 1986*, Agarwal 1986*]. Dans le même ordre d'idée, il a été montré que la consommation de poissons des grands lacs américains contaminés par les PCB allonge le délai nécessaire à l'homme pour concevoir [Courval 1999*] et diminue la durée du cycle menstruel chez la femme [Mendola 1997*]. Un raccourcissement de la période de lactation a été associé à un taux élevé de DDE dans le lait et le

sang des mères [Gladden 1995*]. L'augmentation du nombre de pubertés précoces observée chez les fillettes est attribuée aux PE, en particulier aux pesticides, nombreux à avoir des effets estrogéniques [9]. Chute de la fertilité masculine, féminisation du monde vivant, des auteurs pensent que de ce fait la survie de l'humanité est peut-être en péril [10].

Sur le système nerveux

La stéroïdogénèse ne se déroule pas que dans les testicules et les ovaires, mais aussi dans de nombreux autres organes et tissus : placenta, glandes mammaires, prostate, tissu adipeux et osseux, et même certaines zones du cerveau, organe qui est donc sensible aux stéroïdes sexuels. Les PE sont capables de modifier le rôle des stéroïdes dans la neurotransmission, d'interférer avec les neurotransmetteurs, de perturber le développement neurologique de l'enfant [Damstra 2002*]. Une étude française a montré des effets négatifs sur les fonctions cognitives des adultes exposés de façon chronique à des faibles doses de pesticides utilisés dans le vin [Baldi 2001*]. Troubles de la mémoire, anxiété, irritabilité et dépression ont été associés à une exposition à des pesticides organochlorés tels que le DDT [Guillette 1998*]. Enfin, une étude a révélé chez des agriculteurs français que l'exposition aux pesticides accroît le risque de développer les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, respectivement d'un facteur 2,4 et 5,6 [Baldi 2003*]. Le BPA est également soupçonné d'avoir un rôle dans le déclenchement de la schizophrénie [Brown 2009*]. En fait, les PE peuvent également interférer avec le métabolisme de neuromédiateurs comme la dopamine [11] entre autres. Ce sont donc en ce sens des perturbateurs nerveux, des « spams » des deux grands systèmes de communications cellulaires : électrique (nerveux) et chimique (hormonal).

Sur le système immunitaire

Les hormones stéroïdes agissent sur le système immunitaire, par exemple via les cytokines [Straube 1999*, Cutolo 2006*]. Les PE peuvent là encore interférer et participer à la survenue des immunodé-

ficiences, voire des immunosuppressions, des inflammations, des hypersensibilités ou des allergies [Marcer 1989*, Descotes 2000*]. Chez les animaux de laboratoire mais aussi chez les humains, il a notamment été observé des réactions immunitaires aux adjuvants des pesticides [Lansdown 1995, De Jong 2009*]. A signaler que la toxicité de ces adjuvants n'est jamais évaluée en combinaison avec le principe actif lors de la procédure d'autorisation de mise sur le marché des pesticides, alors qu'ils sont bien souvent plus toxiques que le principe actif [12].

Sur le système hormonal

Les PE, en mimant les hormones naturelles endogènes, soit en provoquant les mêmes effets (agonistes), soit en bloquant leurs effets (antagonistes), peuvent affecter toutes les glandes endocrines, la production des hormones, leur libération dans la circulation sanguine et leur transport jusqu'à l'organe cible. C'est ainsi que certains pesticides (lindane et Roundup®) réduisent les taux de testostérone chez les rats mâles [Chowdhury 1994*] et les taux d'estrogènes et de progestérone chez les souris femelles [Sircar 1990*].

Sur les cancers hormono-dépendants

Nous avons déjà évoqué le Distilbène®, qui est responsable de cancers du vagin chez les filles dont les mères ont été traitées avec cet estrogène de synthèse censé éviter les fausses couches [Herbst 1971*]. D'autres PE sont plus directement carcinogènes, tels que l'herbicide atrazine, associée au cancer de l'ovaire [Sathiakumar 1997], les pesticides organochlorés dieldrine et DDT, associés aux cancers mammaires [Hoyer 1998*]. D'autres PE ne sont pas directement mutagènes mais peuvent aussi induire des cancers à long terme en affaiblissant l'organisme [Newby 2005*]. Ils agissent en perturbant la communication intercellulaire, mais aussi entre les cellules et leur milieu extracellulaire, aboutissant à désorganiser les tissus, provoquant des développements néoplasiques selon la théorie du champ d'organisation tissulaire [Soto 2010*]. Il a été montré ainsi que les phtalates accroissent le risque de carcinomes des vésicules séminales chez des ou-

vriers en contact avec ces molécules contenues dans le PVC. Récemment, le BPA a été banni des biberons en France et dans l'Union européenne, mais n'aurait-on pas pu aller plus loin, et surtout plus vite, car il est démontré que le BPA est impliqué dans le cancer hormono-dépendant de la prostate chez l'homme [Prins 2008*] et perturbe l'organisation histologique des glandes mammaires chez les rats en augmentant leur sensibilité à d'autres carcinogènes [Durando 2007*].

EFFETS DIFFÉRENTIELS DES PE

Période d'exposition, délai, effets à long terme et transgénérationnels, non proportionnalité des effets selon la dose

Les effets hormonaux varient selon la période d'exposition de l'organisme, et il en est de même du retentissement des PE. L'expression des gènes est variable dans le temps en fonction de leur habillage en histones et des diverses méthylation qui vont permettre ou inhiber leur expression en les rendant accessibles aux facteurs de transcription (épigénétique). Cet habillage change selon le stade de développement, et ces changements dépendent des sécrétions hormonales, elles-mêmes impactées par les PE. La période la plus critique est bien évidemment la période fœto-embryonnaire, car la formation des organes, des glandes et des membres peut alors être perturbée, avec des conséquences à très long terme. Selon ce scénario, une initiation de cellules tumorales sous l'effet de PE peut survenir à ce stade précoce, responsable de l'apparition de cancers chez de très jeunes enfants. N'oublions pas non plus que le développement cérébral de l'enfant est très sensible et fragile, et que les conséquences d'une altération peuvent être définitives. Cela peut survenir après l'exposition à une faible quantité d'un PE qui n'aurait pas ou peu d'effet sur un cerveau mature d'adulte. Il faut retenir que les organes en formation sont très sensibles aux polluants chimiques et que les « fenêtres d'exposition » particulièrement sensibles sont les phases de développement du fœtus, de l'enfance et de l'adolescen-

ce. D'autres périodes sont aussi critiques, comme la lactation, la ménopause ou la prise d'un anti-cancéreux. Par ailleurs, plusieurs années peuvent s'écouler entre l'exposition à un produit toxique et l'apparition d'un effet mesurable : on parle d'effets différés. La dramatique histoire de la thalidomide en est l'illustration. Ce médicament, prescrit aux femmes enceintes pour combattre les nausées matinales, a provoqué des malformations chez des centaines d'enfants dans les années 1960, uniquement si le produit avait été pris pendant les cinquième et huitième semaines d'aménorrhée, périodes cruciales pour le développement des membres. Autre illustration de ces particularités de l'action des PE, l'augmentation de fréquence des malformations de l'appareil génital masculin (micropénis, hypospadias, cryptorchidie) chez les enfants d'agriculteurs, allant de pair avec l'observation de pubertés très précoces chez les filles de ces mêmes agriculteurs [Paris 2006*, Sultan 2001* et 2005*].

Autre point, les PE ne se multiplient pas dans l'organisme, mais peuvent s'y accumuler, notamment dans les graisses et le cerveau, capables d'y agir à des doses très faibles. Même si les estrogènes de synthèse sont moins efficaces que les estrogènes naturels, on peut les retrouver dans les tissus humains à des teneurs cent à mille fois supérieures.

La courbe de l'effet-dose définit le lien entre la quantité de xénobiotiques et l'effet sur une fonction biologique et sur la santé. Elle est difficile à établir puisque l'effet dépend surtout d'une dose intra-tissulaire bio-accumulée, extrêmement délicate à mesurer et dont le taux sanguin n'est qu'un pâle reflet, faussé et momentané. Ce concept suppose que la réponse est proportionnelle à la dose administrée et qu'un seuil existe, en dessous duquel il n'y aurait pas d'effet. De ces assertions découle que, s'il n'y a pas d'effet à forte dose, il n'y en aura pas à une dose faible. Ce principe est dépassé dans le cas des PE, puisque de très faibles doses sont capables d'avoir des effets à long terme [13]. Il sera donc difficile voire impos-

sible de définir un seuil de non-toxicité ; il n'est d'ailleurs même pas sûr que celui-ci existe. Dans ce nouveau paradigme, l'exposition continue ou répétée à de faibles doses est plus délétère que l'exposition à une dose massive. Ces effets à long terme des PE, notamment sur le développement des cancers du sein, du testicule et des malformations de l'appareil reproducteur déjà citées, ont été mis en évidence pour, entre autres, le DDT et son métabolite le DDE, les PCB, le BPA, la vinclozoline [Toppari 2010*].

Les effets multi- et transgénérationnels des PE ont été récemment mis en évidence. Il ne s'agit pas de modifications de la séquence des gènes mais de modifications épigénétiques, capables d'être transmises aux générations suivantes. L'équipe du Pr Skinner a ainsi montré que les rates évitaient les rats exposés in utero au fongicide vinclozoline, cela même lorsque leurs géniteurs avaient été exposés plusieurs générations auparavant [Anway 2006*]. Ce même pesticide, ainsi que le méthoxychlor, provoque l'apoptose de cellules spermatiques, diminuant la fertilité sur quatre générations de rats exposés in utero [Anway 2005*].

Effets biphasiques et multiples

Les effets des PE sont rarement linéaires (c'est-à-dire proportionnels à la dose), de même que pour les hormones et les médicaments. Par exemple, une augmentation de 50 % du taux d'estradiol chez la souris mâle provoque une augmentation de la taille de la prostate, alors qu'une augmentation de 200 à 800 % de cette même hormone provoque une diminution de la taille de cet organe. On parle ainsi d'effets « non monotones », occasionnant des courbes dose-réponse en J ou en U, ou même en U inversé [14]. Ainsi, peu d'estrogènes provoquent l'ovulation, davantage son inhibition (effet pilule contraceptive). On retrouve cela pour le DEHP (un plastifiant), qui inhibe l'aromatase à faible dose et la stimule à haute dose dans le cerveau des rats mâles, cet effet n'étant pas trouvé chez les femelles [Andrade 2006*]. Ce type d'effet biphasique a été

retrouvé avec le lindane et le BPA, notamment dans notre laboratoire [Natile-Serpentini 2003*].

Effets combinés

La plupart des études de toxicologie, prises en compte par les agences de sécurité alimentaire Efsa (Agence de sécurité alimentaire européenne) et Anses (Agence nationale de sécurité alimentaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail), n'étudient les effets que d'une seule substance à la fois. Or l'humain est quotidiennement exposé à un mélange de xénobiotiques qui peuvent agir en combinaison. Ces effets de mélanges ou « effets cocktails » peuvent être potentialisateurs, additifs, synergiques ou au contraire antagonistes, cela dépendant du milieu. L'atrazine (herbicide) augmente ainsi la toxicité du chlorpyrifos (insecticide) d'un facteur 7 dans le sol et d'un facteur 4 dans l'eau [Lydy 2004*]. Mais avant de considérer l'effet conjugué de ces deux pesticides, il faut insister sur le fait que l'effet cocktail commence avec la formulation du pesticide : que vaut le principe actif s'il n'est pas accompagné de ses adjuvants, qui potentialisent son action en le stabilisant et en l'aidant à pénétrer dans les cellules de l'organisme cible ? Ces adjuvants, dont la toxicité n'est jamais évaluée à long terme, seul le principe actif étant testé, peuvent se révéler plus toxiques que celui-ci, comme nous l'avons déjà souligné, voire être le véritable principe actif de la toxicité sur les cellules humaines, comme nous venons de le démontrer dans notre laboratoire [14].

LIMITES DE LA TOXICOLOGIE ET DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE

Les observations précédentes soulignent le fait que la toxicologie traditionnelle montre ses limites quand il s'agit d'étudier les PE, notamment à cause des effets biphasiques, multiples et combinés qui ne s'accordent pas avec la proportionnalité entre la dose et la réponse. La découverte des effets à long terme, apparaissant longtemps après l'exposition, des effets transgénération-

nels, ainsi que l'existence de seuils de sensibilité différents selon l'âge et le sexe rendent complexe l'étude des effets des PE.

De même, l'épidémiologie, initialement basée sur les connaissances en microbiologie, qui est bien adaptée à l'étude de micro-organismes, visibles au microscope, se multipliant et provoquant des symptômes précis sur un ou des organes spécifiques, et cela à relativement court terme, est beaucoup moins efficace pour l'étude des effets de mélanges mal identifiés à long terme. Or les PE s'accumulent sans se multiplier, sont trop petits pour être observés mais suffisamment pour pénétrer aisément dans les tissus, dont ils vont perturber les communications cellulaires, sans être spécifiques d'un organe plus que d'un autre ; de plus, ils sont rarement mesurés dans les tissus. Comment alors établir un lien entre pathologie et exposition à un PE ou à une combinaison de PE ? Ainsi l'épidémiologie n'est pas vraiment adaptée à l'étude des effets des PE, sauf cas rares d'une contamination massive, comme ce fut le cas de l'empoisonnement aux PCB et à la dioxine à Seveso. Dès lors, l'étude des effets cellulaires, des mécanismes biochimiques et de perturbations endocrines sous-jacents, comme les recherches que nous menons dans notre laboratoire sur des cellules humaines, ainsi que les études sur les animaux de ferme ou de la faune sauvage, et bien sûr l'analyse de l'exposition humaine sont plus adaptées que la toxicologie classique et l'épidémiologie. Pourtant, ces deux dernières restent les plus utilisées par les instances régulatrices, qui vont jusqu'à ne pas tenir compte de nombreuses études scientifiques indépendantes, comme cela a été bien montré dans le cas du BPA, mais aussi récemment pour notre étude sur les OGM et le Roundup®.

RECOMMANDATIONS

Toutes ces connaissances sur les effets des PE vont mettre du temps à intégrer les cursus de formation aux métiers de la santé. Combien de praticiens ont été

formés à la médecine environnementale ? Combien savent que les laques pour cheveux pourraient doubler le risque d'hypospadias chez les garçons des mères exposées par le biais des phtalates qu'elles contiennent ? [15]. Les mères savent-elles qu'elles doivent plutôt renoncer aux cosmétiques pendant la grossesse, afin de réduire leur exposi-

tion aux PE tels que parabens, alkylphénols et phtalates ? Qui s'inquiète de l'usage des pesticides domestiques quand ceux-ci sont en vente libre en supermarché, sans mise en garde précise, ou des anti-poux à base d'insecticides interdits pour l'usage agricole mais utilisés chez les jeunes enfants ? Récemment, l'étude DeTox a montré la forte

teneur en PE de nombreux produits textiles de marque [16]. A l'heure où les enfants sont contaminés par les phtalates et le BPA en s'amusant avec leurs jouets de Noël en plastique, les médecins, notamment les pédiatres et les gynécologues, doivent être conscients qu'ils se doivent d'être les relais d'une hygiène chimique quasiment à inventer. □

Références

* Toutes les références suivies d'un astérisque sont détaillées dans l'article de Benachour et al. [4], disponible sur <http://multi-briefs.com/briefs/icim/0824featured.pdf>.

- [1] SÉRALINI G.E. : *Tous Cobayes !* Flammarion, 2012.
 [2] AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS et al. : « Assessing chemical risk : societies offer expertise », 2011 ; 331 : 1136.
 [3] LÉBOULENGER F., *Le Point*, 2009 ; <http://www.lepoint.fr/actualites-sciences-sante/2009-10-22/les-medicaments-polluant-en-masse-les-milieux-aquatiques/1055/0/387874>.
 [4] BENACHOUR N., CLAIR E., MESNAGE R., SÉRALINI G.E. : « Endocrine disruptors : new discoveries and possible progress of evaluation », *Advances in Medicine and Biology*, 2011 ; 29 : 1-58, table 2.
 [5] DEFARGE N., MESNAGE R., GRESS S., SÉRALINI G.E. : « Letter to the editor : developmental and reproductive outcomes of roundup and glyphosate in humans and animals », 2012 ; *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.*, 15 : 433-40.
 [6] HERTZ-PICCIOTTO L., JUSKO T.A., WILLMAN E.J., BAKER

- R.J., KELLER J.A., TEPLIN S.W., CHARLES M.J. : « A cohort study of in utero polychlorinated biphenyl (PCB) exposures in relation to secondary sex ratio », *Environ. Health*, 2008 ; 7 : 37.
 [7] RYAN J.J., AMIROVA Z., CARRIER G. : « Sex ratios of children of Russian pesticide producers exposed to dioxin », *Environ. Health Perspect.*, 2002 ; 110 : A699-701.
 [8] NEWBOLD R.R. : « Lessons learned from perinatal exposure to diethylstilbestrol », *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2004 ; 199 : 142-50.
 [9] SULTAN C., *JDD*, 2012 ; <http://www.lejdd.fr/Societe/Sante/Actualite/Pourquoi-le-nombre-de-pubertes-precoces-augmente-502662>.
 [10] COLBORN T., DUMANOSKI D., PETERSON MYERS J. : *Our stolen future : are we threatening our fertility, intelligence, and survival ? A scientific detective story*, Dutton, New York, 1996.
 [11] BALTHAZART J., FOIDART A., ABSIL P., HARADA N. : « Effects of testosterone and its metabolites on aromatase-immunoreactive cells in the quail brain : relationship with the activation of male reproductive behavior », *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1996 ; 56 (1-6 Spec No) : 185-200.

- [12] MESNAGE R., BERNAY B., SÉRALINI G.E. : « Ethoxylated adjuvants of glyphosate-based herbicides are active principles of human cell toxicity », *Toxicology*, 2012 ; pii : S0300-483X(12)00345-9.
 [13] SÉRALINI G.E., CLAIR E., MESNAGE R., GRESS S., DEFARGE N., MALATESTA M., HENNEQUIN D., DE VENDÔMOIS J.S. : « Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize », *Food Chem. Toxicol.*, 2012 ; 50 : 4221-31.
 [14] FAGIN D. : « Toxicology : The learning curve », *Nature*, 2012 ; 490 : 462-5.
 [15] ORMOND G., NIEUWENHUIJSEN M.J., NELSON P., TOLEDANO M.B., ISZATT N., GENELETTI S., ELLIOTT P. : « Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias : case-control study », *Environ. Health Perspect.*, 2009 ; 117 : 303-7.
 [16] « Greenpeace International Toxic Threads : The Big Fashion Stitch-Up », <http://www.greenpeace.org/international/Global/international/publications/toxics/Water%202012/ToxicThreads01.pdf>.