

Exposition continue à des mélanges de perturbateurs endocriniens

Marie Chantal Canivenc-Lavier

► **To cite this version:**

Marie Chantal Canivenc-Lavier. Exposition continue à des mélanges de perturbateurs endocriniens : Exposition continue à des mélanges de perturbateurs endocriniens à doses environnementales : impact sur la reproduction, le développement et le comportement alimentaire. Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, ANSES, 2012, Les perturbateurs endocriniens, pp.21-24. <https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche> . anses-01679102

HAL Id: anses-01679102

<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-01679102>

Submitted on 11 Jan 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

⊙ Exposition continue à des mélanges de perturbateurs endocriniens

Exposition continue à des mélanges de perturbateurs endocriniens à doses environnementales : impact sur la reproduction, le développement et le comportement alimentaire

Marie-Chantal CANIVENC-LAVIER

Le contexte

A travers l'air qu'il respire, mais aussi la nourriture et les médicaments qu'il absorbe, l'homme est exposé simultanément à divers perturbateurs endocriniens (PE). Le plus souvent, cette exposition est compatible avec les doses réglementaires autorisées, c'est-à-dire à des doses considérées comme sans effets car elles sont 1000 fois plus faibles que les doses définies lors des études toxicologiques en vigueur. Cette marge de sécurité repose sur l'adhésion au principe effet/dose qui considère que « la dose fait le poison » (figure a). Or, on sait maintenant que des doses inférieures à la dose dite « sans effet » peuvent exercer des effets délétères sur divers organes, et on parle alors d'effets-doses selon des courbes en U (figure b).

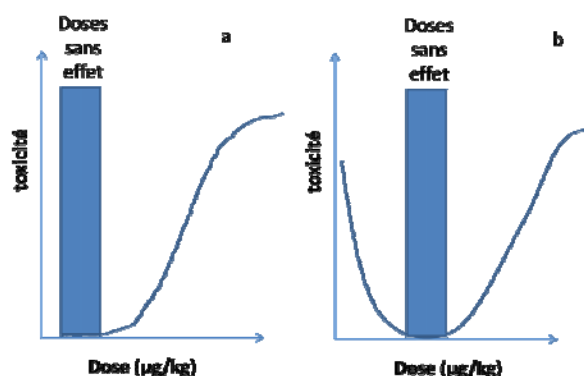


Figure 1: Relation entre la dose d'exposition et l'effet toxique

Les études expérimentales identifient de telles courbes doses/réponses et confirment l'existence d'effets faibles doses de PE sur le développement et sur le comportement d'animaux de laboratoire, des effets qui rappellent ceux observés lors d'études écotoxicologiques dans certaines régions polluées.

De plus, pour une dose donnée, on peut avoir un effet sur un organe, mais pas sur un autre, et il faut considérer l'individu entier dans l'étude des effets toxicologiques. On parle alors d'*études intégratives*.

Depuis une dizaine d'années, de plus en plus de chercheurs montrent que l'exposition simultanée à plusieurs PE à faibles doses peut modifier l'intensité des effets nocifs propres à chaque PE, voire les faire disparaître et/ou en faire apparaître de nouveaux. Autrement dit, un plus un ne ferait pas toujours deux. En parallèle des études toxicologiques menées pour une molécule X, on doit donc aussi s'interroger sur les effets produits par l'exposition simultanée de la molécule X avec d'autres molécules Y, Z, ..., et considérer les effets de ces cocktails sur plusieurs organes (reprotoxicité, anomalies du développement, comportement...).

Parmi les questions majeures que se pose le scientifique, celles de *l'effet d'une exposition prolongée à des mélanges de PE depuis la conception jusqu'à l'âge adulte, et de la possibilité que ces expositions aient des répercussions sur la descendance d'individus non exposés* constituent l'essentiel de la problématique soulevée dans ce projet.

Les objectifs

Le système endocrinien agit comme un chef d'orchestre pour coordonner la formation des organes et la mise en place des grandes fonctions physiologiques, et ceci dès les premiers jours de la conception jusqu'à la fin de notre vie. Il est en relation étroite avec notre cerveau (on parle de système

neuroendocrinien) pour maintenir notre corps dans un état d'équilibre physiologique sain et lui permettre de réagir à différents événements de la vie, comme la grossesse ou le vieillissement, mais aussi aux divers événements occasionnés par notre environnement ou notre mode de vie (stress, émotions, variations de température, etc.). C'est pourquoi les perturbateurs endocriniens peuvent agir à tous niveaux et à tous stades. Cependant, certaines périodes de la vie, comme la période utérine, semblent plus sensibles que d'autres : on parle de « fenêtre d'exposition à risque ».

Dans ce projet, il est question d'explorer les effets de mélanges de PE sur plusieurs générations, en considérant des cibles biologiques différentes et adaptées à chaque âge pour essayer de mieux comprendre comment agissent des PE, en particulier ceux qui interfèrent avec les hormones sexuelles.

- Quels sont les effets sur le comportement, en particulier sur le comportement maternel ou sur le comportement alimentaire ?
- Quels sont les effets sur le développement de divers organes en fonction de l'âge, en particulier lorsqu'ils sont mélangés et absorbés dès le stade embryonnaire ?
- Les communications entre ces différents organes sont-elles perturbées ?
- Y a-t-il des effets qui pourraient se transmettre d'une génération à l'autre ?

Plusieurs équipes participent à ce projet qui regroupe des médecins et des chercheurs apportant chacun des outils et des compétences spécifiques sur l'appareil reproducteur, la glande mammaire, l'os, la dent, le tissu adipeux, les glandes salivaires, le cerveau, le comportement alimentaire... Ces différentes cibles présentent des voies de régulation communes, mais communiquent aussi entre-elles, souvent sous le contrôle du système endocrinien. Mieux comprendre ces mécanismes permettra de relier les effets entre eux, et peut-être de définir des marqueurs biologiques d'exposition.

La méthodologie :

Les molécules : Pour tenter de répondre à ces questions, des cocktails « sur mesure » ont été fabriqués en se plaçant dans des conditions d'expositions encore plus proches de l'exposition environnementale et humaine. Trois substances reconnues pour leurs effets œstrogéniques et anti-androgéniques ont été utilisées :

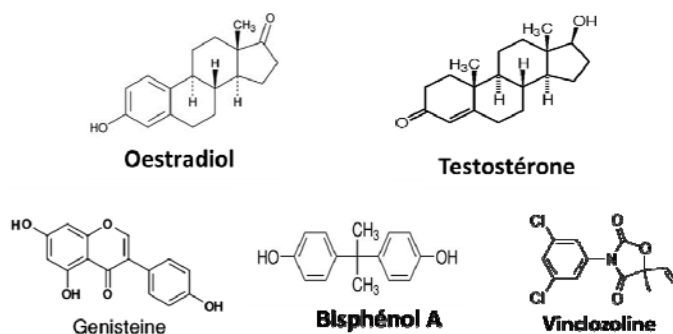


Figure 2: Comparaison des structures chimiques des hormones sexuelles et des molécules

- **La génistéine (GEN)** : une molécule naturellement présente dans certaines plantes comme le soja et classée parmi les phytoestrogènes les plus actifs pour corriger la baisse d'œstradiol au cours de la ménopause (phytothérapie).
- **Le bisphénol A (BPA)** : une molécule de base pour la fabrication de certains emballages alimentaires et matériaux médicaux en plastique, mais qui entre aussi dans la composition de résines utilisées comme pansements dentaires. Le BPA est classé parmi les « oestrogeno-mimétiques » à faible potentiel car ses effets physiologiques sur les organes reproducteurs femelles sont environ 1000 fois plus faibles que ceux de la génistéine, et 100.000 fois plus faibles que l'œstradiol.
- **La vinclozoline (VIN)** : interdit en Europe depuis 2005, ce fongicide encore utilisé en agriculture dans certains pays, en particulier dans les cultures maraîchères et viticoles. Il est classé comme un reprotoxique car il s'oppose aux effets des androgènes, dont la testostérone.

Cette sélection repose sur les données d'une étude précédente menée chez le rat (PNR-PE 2005, CS J Auger), qui avait montré que la génistéine et la vinclozoline administrées en mélange altéraient de manière plus prononcée les fonctions reproductives masculines, mais aussi le développement (malformations osseuses) et le comportement (préférences gustatives), aux plus faibles doses testées (de l'ordre mg/kg de poids corporel). Quant au BPA, outre le fait que nous y sommes quotidiennement exposés, plusieurs études relèvent des troubles de la reproduction¹² et du comportement, mais aussi des troubles métaboliques associés à l'obésité chez l'animal, et ceci pour des doses inférieures aux doses autorisées.

Les modèles biologiques : Pour étudier ces effets, on dispose de « modèles expérimentaux » qui permettent de simuler des expositions environnementales ou alimentaires de mélanges dans des conditions qui se rapprochent de celles de l'exposition humaine globale en termes de doses quotidiennes absorbées et de durée de l'exposition.

- **un modèle « in vivo » utilise le rat** pour réaliser une étude intégrative qui permettra d'évaluer simultanément sur plusieurs organes l'apparition d'éventuels effets à faibles doses à différentes périodes de la vie ; comme le rat atteint l'âge adulte au bout de 3 mois, cela permet de suivre facilement les effets successifs sur le développement et sur le comportement sur plusieurs générations. Pour mimer l'exposition alimentaire, les mélanges sont déposés dans la bouche.

- **des modèles « in vitro » de cultures de cellules** issues de l'os, de la dent, du tissu adipeux ou des glandes salivaires d'origine humaines ou animales, sont plus appropriés à l'étude des mécanismes de régulations impliqués dans la perturbation endocrinienne de l'organe ciblé, et permettent de diminuer l'utilisation des animaux.

Les outils de mesure : Les effets sur le comportement reposent sur l'observation d'un ensemble d'attitudes (comportement maternel) ou de choix (tests gustatifs). Des dosages sanguins couplés à des analyses en microscopie, biochimie et biologie

moléculaire permettent d'observer des effets jusqu'à l'échelle de la cellule et d'identifier ainsi des effets sur les organes ou les tissus.

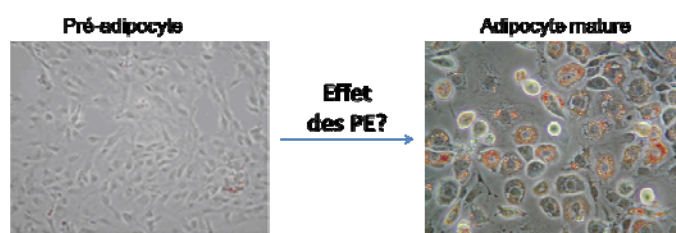


Figure 3: Utilisation de culture de cellules pour étudier les effets des PE sur la formation du tissu gras

Les effets observés :

Ces travaux confirment bien que plusieurs perturbateurs endocriniens absorbés en même temps peuvent affecter le développement d'animaux exposés dès la conception via la mère, puis tout au long de leur vie via l'alimentation.

Les effets observés rappellent ceux décrits lors des études de perturbateurs endocriniens sur le comportement, les préférences gustatives, le développement corporel (Ex. surpoids, défauts du squelette...) et sur l'appareil reproducteur (anomalies du testicule, avortements spontanés).

Toutefois, pour un mélange donné, on peut ne pas avoir d'effet sur une cible (Ex. le comportement) mais avoir un effet prononcé sur une autre (Ex. appareil reproducteur). Ces effets varient aussi selon la composition du mélange : les effets de mélanges contenant de la Vinclozoline varient suivant qu'elle est co-administrée avec la génistéine ou le BPA, et curieusement, le mélange contenant les trois n'est systématiquement pas le plus toxique.

Mais surtout, ces travaux mettent en évidence des effets qui se déclarent à la génération suivante alors qu'elle n'a jamais été directement exposée puisque les traitements ont été arrêtés avant la mise en couple des parents. Ces effets peuvent apparaître sur des progénitures dont les parents sont apparemment « normaux » ; on parle d'effets épigénétiques possibles.

¹² Voir avis de l'ANSES <http://www.anses.fr/Documents/PRES2011CPA25.pdf>

Ce sont des effets qui ne touchent pas notre matériel génétique, mais le matériel qui permet à ce gène de s'exprimer : à la différence d'une mutation, qui modifie de manière irréversible la composition de l'ADN, les effets épigénétiques peuvent altérer la manière de lire ou de décoder l'ADN. Les hormones sexuelles peuvent être responsables de tels effets, qui sont réversibles et transitoires : c'est comme un moyen de s'adapter à l'environnement. De la même manière, les perturbateurs endocriniens pourraient agir sur ces voies de régulation et rendre certains gènes « silencieux ». Des études sont en cours pour identifier la présence de tels effets.

L'utilisation de modèles *in vitro* a permis de reproduire une partie de ces effets sur des cultures de cellules et d'identifier des effets sur les processus de différenciation des tissus. Ces outils vont permettre de poursuivre l'étude des mécanismes en limitant l'utilisation des animaux. Par exemple, quel est l'effet des mélanges sur la formation des cellules du cartilage osseux ou de la dent, ou encore sur les fonctions du tissu adipeux ? Les travaux en cours devraient permettre de comparer les réponses entre des cellules de rongeurs et des cellules humaines, et donc de juger de la pertinence d'une extrapolation à l'homme des résultats sur le rongeur. Les études sont en cours.

Les conclusions :

Les premiers résultats confirment l'action des PE en mélanges à des doses faibles sur plusieurs tissus et organes impliqués dans plusieurs processus physiologiques allant de la reproduction au comportement et identifient des effets qui se transmettent d'une génération à l'autre. Cependant, les résultats des analyses en cours montrent que même si les effets varient, selon la composition du mélange, il semble qu'il soit difficile de prédire leurs effets sur la base des données toxicologiques propres à chaque molécule.

Ces travaux contribuent à l'élaboration de données nécessaires aux pouvoirs publics pour développer des mesures de gestion des risques associés à des mélanges : effets combinés potentiels (infertilité, obésité, troubles du développement et du comportement...). Ils devraient déboucher sur des connaissances directement utilisables pour établir des diagnostics d'exposition.

Les partenaires :

M.C. Canivenc-Lavier

CSGA, UMR 1324, Inra Dijon

J. Auger

Hôpital Cochin, AP-HP, Paris

M. Applanat

Inserm U553, Hôpital St Louis, Paris

J.F. Savouret

Inserm UMRS-747 Université Paris Descartes

A. Berdal

Inserm U566, CEA, Université Paris 7

C. Héliès

Toxalim, UMR 1331, Inra Toulouse

Durée : 40 mois

Soutien : 289422 €

Contact : canivenc@dijon.inra.fr