



HAL
open science

Perturbateurs endocriniens : de quoi parle-t-on, et quels nouveaux mécanismes de toxicité mettent-ils en jeu ?

Robert Barouki, Karine Audouze, Xavier Coumoul

► **To cite this version:**

Robert Barouki, Karine Audouze, Xavier Coumoul. Perturbateurs endocriniens : de quoi parle-t-on, et quels nouveaux mécanismes de toxicité mettent-ils en jeu ? : Effets différés, à faible dose ou en cocktail : de nouveaux enjeux pour la toxicologie. La Revue du Praticien Médecine Générale, 2021, 71 (7), pp.723-726. hal-03744691

HAL Id: hal-03744691

<https://hal.science/hal-03744691>

Submitted on 3 Aug 2022

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.

Perturbateurs endocriniens : de quoi parle-t-on, et quels nouveaux mécanismes de toxicité mettent-ils en jeu ?

Endocrine Disruptors : what are we talking about and what new mechanisms of toxicity do they bring into play?

Robert Barouki^{1,2,3}, Karine Audouze^{1,3}, Xavier Coumoul^{1,3}

Affiliations :

¹ INSERM UMR-S1124, T3S, Toxicologie Environnementale, Cibles thérapeutiques, Signalisation cellulaire et Biomarqueurs

² Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Service de Biochimie métabolomique et protéomique, Paris, France

³ Université de Paris, 45 rue des Saints-Pères, 75006 Paris-France

Conflit d'intérêt : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

Abréviations : PE (Perturbateurs Endociniens), AOP (Adverse Outcome Pathways), DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), DES (Diéthylstilbestrol ou Distilbene), BPA (Bisphénol A)

A la mémoire de Bernard Jégou. Après avoir très longtemps travaillé dans le champ de la reproduction, Bernard Jégou s'est intéressé à l'impact de l'environnement sur la santé et notamment au rôle des perturbateurs endocriniens. Outre le scientifique créatif et ouvert, c'est le visionnaire qui restera dans nos mémoires, celui qui a su construire un centre de recherche de niveau international dans le champ de l'environnement du travail et de la santé et celui qui a très vite compris que la science n'avance que si elle reste en lien étroit avec la société et avec ses attentes. Cet article lui est dédié.

Origine du concept

La naissance du concept de perturbation endocrinienne remonte à plusieurs décennies et fait suite à une série d'observations troublantes dans la deuxième moitié du 20^{ème} siècle. Comme souvent dans le monde de la toxicologie environnementale, il s'agit à la fois de constatations dans les écosystèmes et chez l'être humain. Après quelques observations éparses concernant la reproduction d'animaux d'élevage dans les années 40 (1), Rachel Carson rapporte en 1962, dans son livre « Silent spring » un lien entre la diminution des populations d'oiseaux avec l'utilisation croissante d'un insecticide le DDT (2). D'autres phénomènes ont aussi été observés dans les lacs pollués des Etats unis, notamment en Floride), où Lou Guillette avait remarqué que plus ceux-ci étaient pollués, plus la fertilité et les organes reproducteurs des alligators étaient altérés (3).

Le hasard et la sérendipité ont joué un rôle déterminant dans la découverte des perturbateurs endocriniens, notamment avec l'utilisation croissante des matériaux en plastique dans les laboratoires. Ana Soto qui travaillait sur les cellules de la glande mammaire a constaté que les conditions témoin ressemblaient fortement aux conditions traitées par l'œstradiol lorsque certains plastiques étaient utilisés au cours de ses expérimentations (4). Elle fit l'hypothèse que certaines matières plastiques pourraient libérer des composés œstrogéno-mimétiques. Cette observation fut confirmée, et c'est ainsi que naquit cette relation durable entre plastifiants et perturbation endocrinienne. Des études antérieures avaient déjà montré que des composés phénoliques ou certains pesticides pouvaient se lier au récepteur de l'œstradiol, indiquant une possible interaction avec la signalisation de cette hormone.

Chez l'être humain, des constatations ponctuelles ont pu alerter dans la deuxième moitié du XXème siècle sur l'interférence possible de substances chimiques avec le système endocrinien. Mais c'est le cas du distilbène (di-ethylstilbestrol, DES) qui illustre le mieux les conséquences à long terme de cette interférence. Ce médicament sélectionné pour ses

propriétés œstrogéno-mimétiques et prescrit jusqu'aux années 70 pour éviter les complications de la grossesse s'est révélé particulièrement toxique pour les enfants comme pour la mère : les filles des mères traitées avaient un risque augmenté de développer un cancer gynécologique dès l'âge de 20 ans, les garçons avaient un risque augmenté de malformation du système reproducteur, et les risques de développer un cancer du sein étaient augmentés chez les mères traitées. Certains de ces risques pourraient concerner la deuxième génération(5). Bien que le DES soit un médicament et non pas un contaminant de l'environnement, il est par conception un PE et il partage avec certains contaminants chimiques des propriétés physico-chimiques très similaires. En réalité, DES et Bisphenol A (BPA) ont été synthétisés ensemble dans les années 30 dans le but d'obtenir des substances interférant avec le système œstrogénique. Le DES a été préféré à l'époque comme médicament, et le BPA a été mis de côté puis ressuscité comme plastifiant en raison de ses propriétés de polymérisation permettant d'obtenir des polycarbonates. Ainsi BPA et DES partagent une histoire commune, et le BPA est en réalité un PE dont on a révélé les propriétés de plastifiant et non l'inverse !

La définition d'un perturbateur endocrinien

Au cours des dernières décennies, des études épidémiologiques et expérimentales ont montré que de nombreuses substances exogènes étaient susceptibles d'être des PE. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), a proposé une définition en 2002 : un PE est une substance chimique, ou un mélange de substances, d'origine naturelle ou synthétique étrangère à l'organisme susceptible d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et, par ce biais-là, de provoquer un événement indésirable. Cette définition a par la suite été reprise par la commission européenne après moult hésitations. Il s'agit d'une définition très exigeante puisqu'il faut démontrer la toxicité (cancer, maladie métabolique, neurologique, etc.), montrer la perturbation hormonale et surtout, et c'est ce qui est le plus

difficile, montrer que la toxicité provient de l'interférence avec le système endocrinien(6). Pour cette raison, les substances pour lesquelles les trois conditions sont vérifiées sont appelées des PE avérés. Les autres, notamment celles pour lesquelles la relation de causalité entre perturbation hormonale et toxicité n'est pas établie, sont appelés PE présumés ou probable, voire PE suspectés ou possibles si le poids des preuves est encore plus faible.

De nombreuses substances sont des PE suspectés. Les chiffres varient selon les sources de quelques centaines à quelques milliers. Mais la grande majorité des substances chimiques présentes sur le marché européen ne sont pas caractérisées quant à leur toxicité potentielle et en particulier quant à leur caractère PE. Plusieurs projets européens (ex. Oberon) développent des tests permettant d'identifier les PE (7). Parmi les PE avérés ou présumés, on retrouve des pesticides, des polluants organiques persistants, des plastifiants, des retardateurs de flamme, des composés perfluorés, des métaux, des mycotoxines et des médicaments. Ces substances ciblent différentes hormones comme les œstrogènes, les androgènes et les hormones thyroïdiennes. D'autres cibles sont aussi possibles mais n'ont pas été suffisamment caractérisées.

Les impacts sanitaires

Les impacts sanitaires des PE sont multiples mais il s'agit la plupart du temps de de pathologies multifactorielles pour lesquelles il est difficile de déterminer la part attribuable aux PE (6). Il est d'ailleurs parfaitement possible que l'interaction entre différents facteurs soit à l'origine des processus pathologiques. Les PE sont impliqués dans le développement de certains cancers, qu'ils soient hormono-dépendants (sein, prostate, thyroïde) ou pas (lymphomes non hodgkiniens) et de maladies métaboliques (ex : obésité) qui sont d'excellents exemples de conditions multifactorielles; il existe des arguments montrant une interaction entre régime alimentaire déséquilibré et polluants chimiques dans leur genèse (8). Les maladies neurologiques sont aussi la cibles des PE (neuro-comportement et maladies

neurodégénératives). Il en est de même de certaines maladies du système immunitaire et, bien entendu de la fertilité et du système reproducteur.

Les caractéristiques des PE.

Les principales caractéristiques des PE (9) mettant en cause les méthodes traditionnelles en toxicologie sont résumées ci-dessous:

1) Les effets à faibles doses : nous parlons de faibles doses lorsqu'une contamination environnementale habituelle peut entraîner des effets significatifs, notamment lors de périodes de vulnérabilité développementale. De plus, il existe des cas où la relation entre l'effet et la dose n'est pas linéaire, les effets pouvant être plus puissants à des doses faibles ou moyennes qu'ils ne le sont à des doses plus élevées (courbes en cloche). Ces observations remettent en cause la pertinence de la notion de seuil de sécurité sanitaire, notamment pour les PE agissant à des doses faibles proches des valeurs retrouvées dans les populations humaines.

2) Les effets « cocktails » : ceux-ci constituent une réalité environnementale puisque des dizaines de milliers de substances sont sur le marché actuellement. Il s'agit d'un défi à la fois scientifique mais aussi réglementaire car actuellement les valeurs seuils concernant une substance donnée ne tiennent pas compte de l'exposition à d'autres substances. Il y a actuellement un consensus dans la communauté scientifique pour soulever cette question et pour proposer l'additivité des doses lorsque les effets de différentes substances sont similaires (10). L'existence d'effets synergiques ou antagonistes est certes possible mais semble difficile à prendre en considération à l'heure actuelle.

3) Les effets différés : les PE exercent leurs effets sur le long terme avec des délais pouvant aller jusqu'à des dizaines d'années. Ce paramètre constitue un défi pour les toxicologues qui disposent rarement de modèles pertinents pour étudier les effets des PE avec de tels délais. Plusieurs mécanismes sont considérés comme pertinents pour expliquer des effets de cette nature, mais nous n'évoquerons qu'un seul mécanisme, celui de la

programmation. Au cours du développement du fœtus et du jeune enfant, de nombreux remaniements tissulaires et moléculaires ont lieu ; ce sont de ce fait des périodes d'extrême vulnérabilité vis à vis des expositions environnementales et il a été constaté qu'une exposition à des PE, même limitée dans le temps, pouvait augmenter le risque de pathologies tout a long de la vie (ex : neuro-comportement, obésité, etc.) (11). Le mécanisme le plus probable pour expliquer ces effets différés dans le temps est la régulation épigénétique associée à la période du développement ().

Vers une formalisation des mécanismes d'action.

Comme nous l'avons vu, la définition même des PE met en avant le mécanisme d'action puisqu'il s'agit d'aller de la perturbation d'une fonction endocrinienne à l'impact toxique et sanitaire. Cette orientation est en fait assez générale actuellement, et elle intéresse particulièrement les agences réglementaires. Ainsi, les connaissances existantes sont intégrées sous forme d' « Adverse Outcome Pathways » (AOPs) qui correspondent à des enchaînements d'évènements partant d'un événement initiateur moléculaire (inhibition d'une enzyme dans le cas décrit figure 1), puis décrivant toutes les étapes impliquant des événements clés à différentes échelles biologiques (cellulaire, tissulaire, organisme) pour aboutir à un événement de santé (impact toxique ou pathologie)(12). Les relations entre ces événements clés doivent être fondées sur des preuves solides reconnues par la communauté scientifique. Une fois que l'AOP est construite, encore faut-il établir un lien robuste entre une substance chimique et cette chaîne d'évènements. Dans un premier temps, des méthodes automatiques fondées sur l'intelligence artificielle permettent d'interroger de grandes bases de données comme Pubmed et des bases de données toxicologiques, puis ces informations sont organisées en voies biologiques couplées à des substances chimiques grâce aux méthodes de biologie des systèmes. L'ensemble de ces approches nouvelles permet de démontrer des liens entre PE et AOP et de consolider ainsi la construction de ces chaînes mécanistiques (13).

Comme nous l'avons dit plus haut, l'identification des mécanismes d'action est un aspect essentiel du travail sur les PE. Une meilleure compréhension des mécanismes épigénétiques est nécessaire à la compréhension du lien entre une exposition donnée et une augmentation du risque de maladie qui pourrait survenir des décennies plus tard. En effet, les modifications épigénétiques recouvrent la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et l'expression d'ARN non-messagers, l'ensemble influençant l'expression des gènes sans modification de la séquence de l'ADN (il ne s'agit pas de mutations génétiques). Le propre de ces modifications est que, si elles ne sont pas irréversibles, elles sont malgré tout héréditaires d'une cellule à une autre et relativement stables dans le temps (14). Cela explique leur capacité à garder la mémoire d'une exposition, et à entraîner une expression phénotypique des années après l'exposition (voir encadré sur le tabac).

Un paradigme pour les perturbateurs de la physiologie

Tout ce que l'étude des PE nous a permis d'apprendre s'applique aussi à d'autres impacts sanitaires, comme les troubles de l'immunité, la perturbation du système nerveux que ce soit au cours du développement ou par des mécanismes dégénératifs, les dérégulations du métabolisme. En réalité, il semble pertinent de parler de « perturbateurs de la physiologie », terme plus global recouvrant à la fois des mécanismes endocriniens et d'autres mécanismes de communication physiologique similaires. C'est sans doute dans ce sens qu'une bonne partie des travaux de toxicologie évolueront et ce n'est pas sans rappeler que les grands médecins et physiologistes du 19^{ème} siècle, Bernard, Magendie, Orfila, se sont aussi intéressés aux mécanismes toxiques.

Conclusion

L'importance de la notion de PE réside dans les impacts sanitaires nombreux de ces substances et de leurs interactions avec d'autres facteurs de stress. Nous avons cité un certain nombre de maladies chroniques, mais les PE pourraient aussi intervenir dans les

complications de maladies infectieuses (15). Par ailleurs, les PE illustrent parfaitement l'évolution de la toxicologie fondamentale et réglementaire qui s'efforcent actuellement de décrire de manière précise et argumentée les différentes étapes allant de l'initiation moléculaire à l'impact sanitaire ultime. Cette approche s'applique parfaitement bien aux PE mais est compatible avec beaucoup de facteurs de stress de nature différente.

Résumé .

Les Perturbateurs Endocriniens (PE) sont des substances chimiques susceptibles d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et, par ce biais-là, de provoquer un événement indésirable. Ils sont soupçonnés d'être toxiques pour l'environnement et pour l'être humain et d'augmenter le risque de développer des pathologies telles que des cancers, des maladies métaboliques, neurologiques ou immunitaires. Ces substances sont définies par leurs mécanismes d'action qui sont à présent décrits sous forme d' « Adverse Outcome Pathways » ou AOP. Les AOP correspondent à un enchaînement logique d'événements conduisant à un effet indésirable. Les PE ont des propriétés qui ont modifié nos concepts en toxicologie notamment en raison des effets à faible dose de certains PE, des effets possible des mélanges de PE et enfin de leurs effets différés dans le temps avec parfois des années ou des dizaines d'années qui séparent l'exposition et l'impact. Les mécanismes épigénétiques expliquent probablement ces effets différés.

Abstract:

Endocrine disruptors (EDs) are chemicals that can interfere with the functioning of the endocrine system and thereby cause an adverse event. They are suspected of being toxic to the environment and to humans and to increase the risk of developing pathologies such as cancer, metabolic, neurological or immune diseases. These substances are defined by their mechanisms of action which are now described as "Adverse Outcome Pathways" or AOPs. AOPs correspond to a logical chain of events leading to an adverse effect. PEs have properties which have modified our concepts in toxicology, in particular due to the low-dose effects of certain PEs, the possible effects of PE mixtures and finally their delayed effects over time,

sometimes with years or decades that separate exposure and impact. Epigenetic mechanisms probably explain these delayed effects.

Références

1. Darbre PD. The history of endocrine-disrupting chemicals. *Curr Opin Endocr Metab Res* [Internet]. 2019 Aug [cited 2021 May 24];7:26–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S245196501830067X>
2. Carson R. *Silent spring*. 40th anniversary ed., 1st Mariner Books ed. Boston: Houghton Mifflin; 2002. 378 p.
3. Guillette LJ, Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF, Woodward AR. Developmental Abnormalities of the Gonad and Abnormal Sex Hormone Concentrations in Juvenile Alligators from Contaminated and Control Lakes in Florida. *Environ Health Perspect* [Internet]. 1994 Aug [cited 2021 May 24];102(8):680. Available from: <https://www.jstor.org/stable/3432198?origin=crossref>
4. Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C. p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from “modified” polystyrene. *Environ Health Perspect*. 1991 May;92:167–73.
5. Reed CE, Fenton SE. Exposure to diethylstilbestrol during sensitive life stages: a legacy of heritable health effects. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev*. 2013 Jun;99(2):134–46.
6. Bergman Å, Heindel JJ, Kasten T, Kidd KA, Jobling S, Neira M, et al. The Impact of Endocrine Disruption: A Consensus Statement on the State of the Science. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 May 24];121(4). Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1205448>
7. Audouze K, Sarigiannis D, Alonso-Magdalena P, Brochot C, Casas M, Vrijheid M, et al. Integrative Strategy of Testing Systems for Identification of Endocrine Disruptors Inducing Metabolic Disorders-An Introduction to the OBERON Project. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 23;21(8).

8. Duval C, Teixeira-Clerc F, Leblanc AF, Touch S, Emond C, Guerre-Millo M, et al. Chronic Exposure to Low Doses of Dioxin Promotes Liver Fibrosis Development in the C57BL/6J Diet-Induced Obesity Mouse Model. *Environ Health Perspect.* 2017;125(3):428–36.
9. Barouki R. Perturbateurs endocriniens et nouveaux mécanismes de toxicité. *Rev Prat.* 2018 Dec;68:1069–73.
10. Dravvik E, Altenburger R, Aoki Y, Backhaus T, Bahadori T, Barouki R, et al. Statement on advancing the assessment of chemical mixtures and their risks for human health and the environment. *Environ Int.* 2020 Jan;134:105267.
11. Grandjean P, Barouki R, Bellinger DC, Casteleyn L, Chadwick LH, Cordier S, et al. Life-Long Implications of Developmental Exposure to Environmental Stressors: New Perspectives. *Endocrinology.* 2015 Oct;156(10):3408–15.
12. Leist M, Ghallab A, Graepel R, Marchan R, Hassan R, Bennekou SH, et al. Adverse outcome pathways: opportunities, limitations and open questions. *Arch Toxicol.* 2017 Nov;91(11):3477–505.
13. Carvaillo J-C, Barouki R, Coumoul X, Audouze K. Linking Bisphenol S to Adverse Outcome Pathways Using a Combined Text Mining and Systems Biology Approach. *Environ Health Perspect.* 2019;127(4):47005.
14. Barouki R, Melén E, Herceg Z, Beckers J, Chen J, Karagas M, et al. Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity. *Environ Int.* 2018;114:77–86.
15. Wu Q, Coumoul X, Grandjean P, Barouki R, Audouze K. Endocrine disrupting chemicals and COVID-19 relationships: A computational systems biology approach. *Environ Int.* 2020 Oct 30;106232.

EIM : Evènement initiateur moléculaire
 EC: Evènement clé
 REC: Relation entre EC
 ES: Evènement de santé

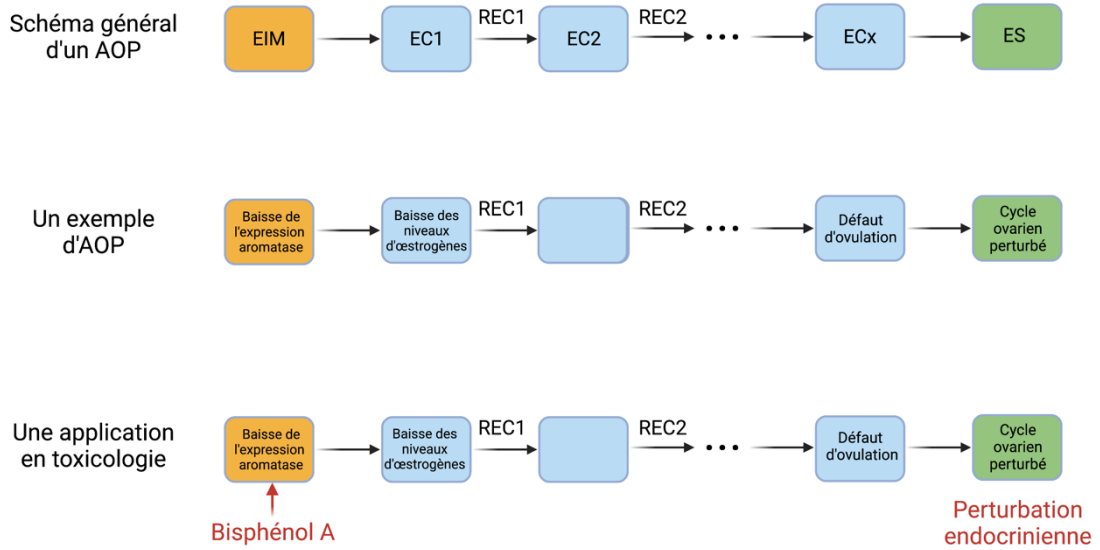


Figure 1: Description des AOP (Adverse Outcome Pathways). La première ligne indique le schéma général d'un AOP qui consiste en enchaînement logique d'évènements conduisant à un évènement de santé (par exemple cancer, maladie métabolique, neurologique, etc.). La deuxième ligne représente un exemple d'AOP dans le champ des PE. La troisième explique comment en établissant un lien entre une substance chimique et un AOP, il est possible de mieux identifier le danger d'une substance.