

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Synthèse de la séance de l'Académie d'Agriculture de France du 22 novembre 2017

En introduction, Yves Combar nous a rappelé que cette séance publique à l'Académie d'Agriculture faisait suite à la séance inter-académique (Sciences, Médecine, Pharmacie et Agriculture) qui s'était tenue le 29/11/2016 à l'Académie des Sciences concernant les perturbateurs endocriniens et dont les présentations ont fait l'objet d'un numéro spécial des Comptes Rendus de l'Académie des Sciences. Le but de la présente séance à l'Académie d'Agriculture était de reprendre plus spécifiquement les questionnements en relation avec les pesticides.

Par définition, les pesticides sont des molécules toxiques ciblant des organismes vivants (mauvaises herbes, insectes ou vertébrés nuisibles, etc.). Leurs mécanismes d'action sont très variables et ces molécules peuvent, de manière imprévue, affecter les espèces non-cibles, en particulier l'espèce humaine. L'une des voies potentielles, mais pas la seule, des effets indésirables des pesticides sur l'Homme est la perturbation endocrinienne. En fait, lorsqu'ils présentent une activité de perturbation endocrine, les pesticides ne diffèrent pas des autres produits également soupçonnés (médicaments, peintures, plastiques etc.) et les orateurs ont donc considéré tous les types de perturbateurs endocriniens. Yves Combar nous a d'abord rappelé les mécanismes principaux de perturbations endocriniennes à savoir via l'interaction directe avec des récepteurs hormonaux (essentiellement des récepteurs nucléaires qui sont des facteurs de transcription) ou via une modification de la synthèse, de la dégradation, de l'élimination ou de la bio-disponibilité des hormones endogènes circulantes.

Les trois exposés présentés ont donné des éclairages très complémentaires de la problématique des perturbateurs endocriniens qui « bénéficient » d'une couverture médiatique importante ; ceci du fait de positions économiques et politiques contradictoires ayant empêché jusqu'à présent, d'aboutir à une définition des perturbateurs endocriniens qui soit partagée par tous.

François Brion (INERIS) a présenté un panorama des tests pour identifier les perturbateurs endocriniens et plus particulièrement les tests biologiques spécifiques qu'il met en place dans son laboratoire.

Il est aujourd'hui admis que des substances chimiques présentes dans l'environnement sont capables d'interagir avec le système endocrinien des organismes selon des modes d'actions multiples pouvant conduire à des effets sur les individus et les populations. Ces substances ont été regroupées sous le terme de perturbateurs endocriniens. Selon l'OMS en 2002, un perturbateur endocrinien est défini comme « une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous)- populations ». Les perturbateurs endocriniens ont également été définis d'après leurs mécanismes d'action potentiels sur le système endocrinien comme des composés exogènes capables d'interférer avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones endogènes responsables du maintien de l'homéostasie et des processus de régulation du développement.

Face aux risques liés aux perturbateurs endocriniens sur la santé humaine et sur l'environnement, d'importants efforts de recherche ont été réalisés depuis une vingtaine d'années au niveau international notamment pour développer de nouveaux tests biologiques ainsi que des stratégies de tests qui puissent rendre compte du potentiel perturbateur endocrinien des substances. Ces efforts ont conduit à l'évaluation et à la validation par l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) de différentes lignes directrices (test guidelines) et d'un document guide. Il n'en reste pas moins que certaines lacunes ont été identifiées et des développements complémentaires se doivent d'être entrepris afin d'améliorer à l'identification et l'évaluation des dangers et des risques des perturbateurs endocriniens. Au cours de cette intervention, un état des lieux des tests validés a été dressé tout en soulignant les besoins relatifs à l'amélioration des tests et des stratégies. Des résultats originaux issus de l'activité de recherche du laboratoire de F. Brion, combinant méthodes *in vitro*, *in vivo* et *in silico*

développées chez une espèce modèle, le poisson zèbre, ont été présentés et en quoi ces approches intégrées peuvent, au moins en partie, répondre à ces améliorations. En particulier, F. Brion a soulevé le besoin de tests *in vitro* de criblage des molécules chez le poisson zèbre afin de considérer des différences inter-espèces parfois importantes entre les modèles humains et poissons. De même, il a illustré l'intérêt de bioessais basés sur les mécanismes d'action des PE chez les embryons de poisson zèbre.

Karine Audouze (Université Paris-Diderot, Inserm) a présenté ses données concernant l'identification des effets des perturbateurs endocriniens grâce à des études épidémiologiques et à des approches computationnelles systémiques. En effet, les effets des molécules de l'environnement sur l'Homme ne peuvent pas être recherchés par des expérimentations. Afin d'améliorer nos connaissances, il existe des approches alternatives, comme les études épidémiologiques : utilisation de cohortes (suivi à long terme de groupes d'individus formés *a priori*) et de cas-témoins (études rétrospectives). Les résultats obtenus doivent ensuite être intégrés à des données biologiques de manière à pouvoir mettre en relation d'éventuelles affections ou maladies avec l'exposition à des produits chimiques de l'environnement.

La puissance de calcul disponible ainsi que les modèles computationnels mis au point par K. Audouze permettent de mettre en relation, à l'intérieur d'une masse considérable de données, des relations entre exposition et maladie mais aussi entre maladies. Ces calculs de modélisation ont permis par exemple de relier l'exposition au prochloraz et au tebuconazole à des désordres du système reproductif masculin mais aussi entre l'exposition au chlordane et des altérations du système olfactif. Ces données permettent d'orienter les recherches et de définir des risques non évidents jusqu'à présent.

Gérard Pascal (INRA, AAF) a retracé les étapes des négociations, propositions et blocages divers qui ont conduit aujourd'hui à l'absence de définition des perturbateurs endocriniens au niveau européen.

Les règlements de l'UE qui concernent l'autorisation des produits de protection des plantes et les biocides excluent toute utilisation de substances qui seraient des (ou auraient des effets de) perturbateurs endocriniens. On comprend donc toute l'importance de la définition « officielle » d'un perturbateur endocrinien aussi bien pour les opérateurs professionnels que pour les opposants aux substances chimiques de synthèse, ONG et associations. Il en va pour les uns de la possibilité d'utiliser un maximum de molécules, pour les autres, d'en voir disparaître la plus grande partie.

Si l'OMS a proposé en 2002, des définitions des perturbateurs endocriniens avérés ou potentiels sur des bases scientifiques, la discussion engagée à Bruxelles sur la définition dans l'Union Européenne est devenue bien plus politique que scientifique. Les deux règlements concernés fixaient la date limite pour que la Commission européenne propose des « critères scientifiques pour la détermination des propriétés de perturbation endocrinienne » à la mi-décembre 2013. En novembre 2017, aucun accord n'est encore intervenu entre la Commission, le Conseil et le Parlement européen.

La Commission a publié en 2014, une feuille de route qui propose 4 options pour la définition des critères de caractérisation des perturbateurs endocriniens. En fonction de la nature des critères retenus, le nombre de substances qui devront être interdites varie considérablement : de 50 à quelques unités pour les pesticides par exemple. Le cas des pesticides qui est l'objet des discussions actuelles, servira d'exemple pour ceux, non seulement des biocides mais aussi des produits chimiques qui relèvent de REACH, des cosmétiques, des eaux Les différentes options discutées en ce qui concerne ces critères ont été l'objet d'une étude d'impact par la Commission, qui a bien montré l'importance du choix qui sera effectué.

Pour le toxicologue, cette lutte acharnée entre lobbies est l'objet d'un autre enjeu. L'autorisation ou la non acceptation en matière de pesticides ou de biocides repose réglementairement sur une identification des dangers de mutagenèse, de cancérogenèse, de toxicité pour la reproduction ou de perturbation endocrinienne. Ceci signifie que l'on considère que dans ces domaines de toxicité, seule la dose zéro est sans effet et que l'on souhaite atteindre le risque zéro en ne les autorisant pas ! Certains perturbateurs endocriniens ne répondent pas, dans certains dosages, à des relations dose/réponse monotones (sans changement de pente), mais à des courbes en U ou en J. Ceci signifie que des doses faibles peuvent avoir

des effets délétères plus marqués que des doses moyennes et qu'une analyse de risques est particulièrement difficile dans ces situations. Il est alors naturel pour le gestionnaire de risques de choisir la solution du risque zéro et de ne pas autoriser les substances qui correspondent à ce type de réponse. Les adversaires de « la chimie » voudraient bien qu'un maximum de molécules soient des substances de ce type. C'est ainsi que l'on voit prétendre dans de nombreux médias que les pesticides sont tous des perturbateurs endocriniens, que leurs courbes dose/réponse ne sont pas monotones et qu'ils doivent donc être gérés sur la base des dangers

Mais cet amalgame est loin de la réalité scientifique. Combien de pesticides sont-ils des perturbateurs endocriniens, et combien d'entre eux répondent-ils à ces caractéristiques ? Bien peu. Mais on comprend combien les critères scientifiques de caractérisation des perturbateurs endocriniens et de leurs effets sont importants pour échapper à une approche systématiquement basée sur les dangers, s'éloignant de l'analyse de risques, incapable de prendre en charge la gestion des perturbateurs endocriniens et plus largement des produits dangereux, « naturels ».

En conclusion, les différentes facettes d'identification des perturbateurs endocriniens présentées au cours de cette séance montrent le sérieux et l'engagement fort de scientifiques indépendants pour donner à la Société les clefs pour comprendre les risques réels de cette catégorie de molécules. Il est navrant de constater que des considérations politiques, parfois dogmatiques, prennent trop souvent le pas sur une réflexion scientifique objective.