

Perturbateurs endocriniens : de la définition à l'évaluation du risque sanitaire

Nadia QUIGNOT | nadia.quignot@la-ser.com

LASER, Decision Analytics, Paris

Mots clés : **Évaluation du risque, mécanisme/mode d'action, perturbateurs endocriniens, santé publique**

L'évaluation du risque de certaines substances chimiques, et notamment selon des scénarii d'exposition particuliers (mélanges, faibles doses), continue de susciter l'intérêt de la communauté scientifique et de faire l'objet de controverses scientifiques et sociétales.

Les perturbateurs endocriniens^{*} ont été expérimentalement associés à de nombreux effets délétères chez l'animal, par exemple au niveau du système reproducteur (1). L'impact de ces substances chez l'homme est encore discuté, de même que leur définition suscite de nombreux débats (2, 3). Les efforts de recherche sur les mécanismes de toxicité s'intensifient, notamment dans le contexte d'effets à faibles doses ainsi que pour des substances en mélanges. L'exposition est de mieux en mieux caractérisée, avec l'identification de biomarqueurs et le développement de modèles mathématiques toxicocinétiques (4). De par ces avancées, l'évaluation du risque se veut de plus en plus précise et quantitative.

Cette note s'intéresse à deux approches combinant mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens et évaluation du risque sanitaire. La première publication présente le développement d'une méthode basée à la fois sur le mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens et l'exposition à ces substances. Le risque de survenue d'un effet considéré est exprimé en termes de concentrations sanguines d'une substance ou de doses journalières ingérées. La seconde publication investigate la relation entre l'exposition à des composés à activité hormonale et le cancer du sein. Le risque est estimé en mesurant l'association entre la prévalence de cancer du sein et la charge sérique de xénoestrogènes, elle-même déterminée par un test biologique basé sur le mécanisme d'action.

Santé publique et exposition chronique au chlordécone à faible dose en Guadeloupe, partie 1 : dangers, fonctions exposition-réponse, et expositions

Nedellec V. et al. (2016). Public health and chronic low chlordécone exposure in Guadeloupe, Part 1: hazards, exposure-response functions, and exposures. *Environ Health*, vol. 15: p.75.

Résumé

Les auteurs présentent les méthodes développées pour la quantification des impacts sanitaires du chlordécone^{*}. Une analyse du mode d'action du chlordécone (par exemple sa liaison aux récepteurs estrogéniques^{*}) a permis d'identifier quatre effets possibles d'une exposition chronique à faible dose : les cancers hormono-dépendants (prostate et sein), des anomalies du développement, des toxicités hépatique et neurologique. Les données issues d'études épidémiologiques et/ou de toxicité chez l'animal et relatives à ces effets toxiques ont été extraites de la littérature scientifique. L'objectif de cette étude a été d'établir des fonctions exposition-réponse^{*} afin de quantifier le risque sanitaire pour ces quatre dangers potentiels. Pour les études épidémiologiques chez l'homme, les fonctions exposition-réponse (FER) sont basées sur le risque relatif et pondérées par l'incidence « naturelle ». En ce qui concerne les études chez l'animal, le risque absolu est utilisé. Les auteurs ont comparé ces deux approches et les identifient comme équivalentes. Les FER ont ainsi pu être établies pour trois des

quatre dangers identifiés (cancers, anomalies du développement et toxicité hépatique), étant donné le manque d'études quantitatives concernant les effets neurotoxiques. Ces fonctions représentent le risque de survenue d'un effet considéré en termes de concentration sanguine ou de doses journalières ingérées en chlordécone. Les auteurs présentent des FER de 0.0019 $\mu\text{g}/\text{L}_{\text{sang}}$ de chlordécone pour le cancer de la prostate chez les hommes de plus de 44 ans ; -0.32 QI_{point} par μg de chlordécone/ L_{sang} de cordon pour les anomalies du développement chez les garçons (sur ce point il est précisé que l'équivalence entre la procédure utilisée ASQ pour "Age and Stage Questionnaire" et le score de QI pour "Quotient Intellectuel" n'est pas complètement établie); FER établie à partir d'études chez la souris pour le cancer du foie, et correspondant à 2.69 mg de chlordécone ingérée/kg/jour pour le risque de cancer du foie en population générale; et à partir d'études chez le rat, une FER de 2,2 μg de chlordécone ingérée/kg/jour pour le risque de lésions rénales (population féminine). Les auteurs concluent que ce développement méthodologique est une preuve de concept et qu'il pourrait être utilisé de façon plus générale, notamment pour aider les décisions en santé publique.

Commentaire

Cette étude présente un cadre méthodologique pour procéder à l'évaluation des risques de composés non-génotoxiques. Les auteurs ont, dans un premier temps, défini les effets potentiels après exposition chronique à de faibles

doses de chlordecone grâce aux études mécanistiques décrites dans la littérature. Ceci permet de valider la plausibilité des dangers d'une substance en fonction de son mode d'action biologique. L'effet recherché étant plausible d'un point de vue mécanistique, l'étude en population est ensuite conduite. Cette approche est d'autant plus intéressante pour les composés identifiés comme présentant une activité de « perturbateur endocrinien » que la définition de ces types de composés est précisément basée sur leur mécanisme d'action. La dérivation des fonctions exposition-réponse (FER) pour estimer un risque moyen a ensuite été faite à partir de deux types d'études : des études épidémiologiques et des études de toxicité conduites chez l'animal. Les auteurs montrent que ces deux types d'études permettent la dérivation des FER de façon équivalente. La possibilité d'utiliser aussi bien des données humaines que des données expérimentales obtenues chez l'animal est un avantage considérable dans l'évaluation du risque sanitaire, car pour certains composés ou certains scénarii d'exposition (e.g., exposition chronique à faible dose), les données chez l'homme sont limitées.

Le cadre méthodologique développé dans cet article présente l'avantage d'être applicable à de nombreux composés et à d'autres populations, même si le risque de base de la pathologie est inconnu. De plus, l'estimation de l'incertitude autour des FER peut être prise en compte pour les décisions en termes de santé publique. La limite de cette méthode tient dans le fait que les unités des FER ne sont pas homogènes (concentrations sanguines versus doses ingérées). Une conversion entre la dose ingérée et les niveaux sanguins de chlordécone serait nécessaire dans le cadre d'une évaluation du risque.

Charge totale effective de xénoestrogènes dans le sérum et risque de cancer du sein dans une étude cas-témoin en population en Espagne.

Pastor-Barriuso R. et al. (2016). Total Effective Xenoestrogen Burden in Serum Samples and Risk for Breast Cancer in a Population-Based Multicase-Control Study in Spain. *Environ Health Perspect*, vol.124: p.1575-1582

Résumés

Cette publication décrit les résultats d'une étude cas-témoins évaluant l'association entre une exposition à des mélanges de xénoestrogènes* et le risque de cancer du sein. Des échantillons de sérum ont été collectés dans deux populations de femmes : d'une part, 186 femmes nouvellement diagnostiquées pour un cancer du sein avant traitement ; d'autre part, 196 témoins non atteints de cancer du sein. Les échantillons de sérum ont été analysés pour mesurer la charge totale de xénoestrogènes attribuable à la fois aux xénoestrogènes halogénés ("Total Effective Xenoestrogen Burden" TEXB- α) et aux hormones endogènes et xénoestrogènes plus polaires (TEXB- β). Les deux types de xénoestrogènes sont séparés par des méthodes physico-chimiques et l'imprégnation en xénoestrogènes a été mesurée à l'aide d'un test de prolifération cellulaire*. L'odds ratio entre la présence d'un cancer du sein et les concentrations sériques en TEXB- α et TEXB- β (classés selon

les tertiles) a été estimé à l'aide de modèles statistiques (modèle logistique et modèle de lissage par spline). Les résultats montrent qu'il n'y a pas d'association significative entre le risque de cancer du sein et les xénoestrogènes testés individuellement. En revanche, des associations sont mises en évidence avec les mélanges de xénoestrogènes (TEXB- α et TEXB- β), avec une prévalence de cancer du sein près de 4 fois plus élevée chez les femmes présentant les niveaux les plus importants de xénoestrogènes. Plus spécifiquement, la prévalence de cancer du sein apparaît proportionnelle à la quantité totale de TEXB- α . Pour ce qui est des taux de TEXB- β , une augmentation de la prévalence de cancer du sein est observée proportionnellement à leur quantité totale, jusqu'au seuil au-delà duquel la courbe semble s'inverser. Les auteurs concluent que ces résultats montrant une association positive entre la prévalence de cancer du sein et la charge sérique de xénoestrogènes, il serait important d'évaluer les mélanges de xénoestrogènes dans l'étude des cancers hormono-dépendants.

Commentaire

Le point fort de cette étude est la mesure de l'exposition à l'aide de biomarqueurs sanguins, ce qui permet de réduire les erreurs de classement des femmes quant à leur exposition réelle. De plus, c'est l'effet oestrogénique des composés qui est testé et qui détermine les concentrations effectives pour l'exposition. En plus d'être pertinente d'un point de vue biologique, cette approche basée sur le mode d'action des composés pourrait permettre de remédier aux limites des méthodes analytiques utilisées pour doser des composés dans les échantillons biologiques. Ces limites sont notamment des problèmes de quantification (voire de détection) pour des composés présents à doses faibles. Néanmoins, plusieurs biais possibles sont à noter. Tout d'abord, concernant la méthodologie de l'étude, les effectifs sont assez faibles et on peut s'interroger sur la pertinence de dosages sériques en tant que biomarqueurs. En effet, les lipides sanguins ou la charge oestrogénique du tissu adipeux pourraient également être pris en compte. Il faut aussi considérer le fait que les échantillons de sérum ont été collectés après le diagnostic de cancer. Or, les concentrations en hormones ou xénoestrogènes pourraient être différentes aux premiers stades du cancer. D'autre part, le cancer du sein peut être consommateur d'oestrogènes et minimiser la charge mesurée. Un échantillonnage après le diagnostic du cancer et sa progression peut conduire à des niveaux en oestrogènes inférieurs à ce qu'ils étaient lors de l'initiation du cancer, diminuant ainsi la force de l'association entre cancer du sein et niveaux de TEXB- β .

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux publications détaillent des méthodes permettant de mesurer l'impact sanitaire de perturbateurs endocriniens. Pour chacune, les auteurs concluent sur le risque par rapport à des pathologies observées chez l'homme. Traditionnellement dans l'évaluation du risque, des méthodes statistiques permettent de définir un risque relatif en se basant sur une incidence de survenue d'effet en fonction de l'exposition de la population. Cette exposition peut être mesurée ou estimée à l'aide de questionnaires ou de modèles mathématiques. Dans les deux articles analysés, l'exposition est mesurée avec des échantillons sanguins.

Une particularité des perturbateurs endocriniens est que ces composés sont définis par leur mode d'action. L'illustration est parfaite avec ces deux publications. Dans la première, les effets potentiels sont identifiés en fonction du mode d'action. Dans la seconde, c'est la mesure de l'activité oestrogénique qui détermine les niveaux de xénoestrogènes circulants.

Cette note souligne quelques-uns des efforts actuels mis en place pour l'évaluation du risque des perturbateurs endocriniens. A la difficulté de leur caractérisation s'ajoute la complexité de leurs scénarii d'exposition (faibles doses et mélanges). La première publication illustre le développement de modèles d'exposition vie entière, pour des risques tels que les cancers. La problématique des mélanges est abordée dans la deuxième publication où l'imprégnation effective en composés à activité endocrinienne est mesurée directement et utilisée pour dériver le risque de cancer du sein dans la population.

L'accumulation et la synthèse de données expérimentales mécanistiques apparaissent comme la base de l'évaluation du risque des perturbateurs endocriniens. Les données épidémiologiques, et notamment celles associant biomarqueurs d'exposition et effets, permettent quant à elles le développement d'outils statistiques fins intégrant des scénarii d'expositions pertinents, la variabilité et l'incertitude. Les besoins de recherche sur cette thématique se concentrent sur : i) la définition toujours plus fine de l'exposition (avec des modèles toxicocinétiques et des biomarqueurs appropriés), ii) le développement et la validation de tests mécanistiques spécifiques, et iii) la compréhension des effets à faibles doses, en mélanges, et suivant des courbes dose/exposition-réponse non monotones*.

GENERAL CONCLUSION

These two publications detail methods to measure the health impact of endocrine disruptors. For each, the authors conclude on the risk to human effects.

Traditionally in risk assessment, statistical methods are used to define a relative risk based on the incidence of an effect and the population exposure to a compound. This exposure can be measured or estimated using questionnaires or mathematical models. In both articles analyzed, the exposure is measured with blood samples.

A special feature of endocrine disruptors is that these compounds are defined by their mode of action. The illustration is made with these two publications. In the first one, the potential impacts are identified based on the mode of action. In the second one, the estrogenic activity is analysed to determine the circulating levels of xenoestrogens.

This note highlights some of the current efforts in place for risk assessment of endocrine disruptors. They are both difficult to characterize and follow complex exposure scenarios (low doses and mixtures). The first publication shows the development of lifetime exposure models for risks such as cancer. The issue of mixtures is discussed in the second publication. Effective impregnation to endocrine disrupting compounds is measured directly and used to derive the breast cancer risk in the population.

The accumulation and synthesis of mechanistic experimental data appear to be the basis for risk assessment of endocrine disruptors. Epidemiological data, and notably those involving both biomarkers of exposure and effects, allow for the development of statistical tools. Such tools can incorporate relevant exposure scenarios, variability and uncertainty.

Research needs are as follows: i) the ever finer definition of exposure (with toxicokinetic appropriate models and biomarkers), ii) the development and validation of specific mechanistic tests, and iii) the understanding of low-dose effects, mixtures, and effects following non-monotonic dose/exposition-response curves.

Lexique

Chlordécone : insecticide organochloré utilisé pour lutter contre le charançon du bananier, notamment aux Antilles françaises entre 1972 et 1993. Interdit en France depuis 1990, ce pesticide reste persistant dans l'environnement.

Fonction exposition-réponse (FER) : relation quantitative entre une dose d'exposition et un effet défini ou une probabilité de survenue de cet effet. Pour les données épidémiologiques, les FER correspondent à la différence de risque relatif divisé par la différence d'exposition entre le groupe de référence et le groupe exposé.

Non monotone : se dit de fonctions (pouvant être représentées par des courbes) qui ne sont pas constantes

dans leur croissance ou décroissance. Les courbes peuvent être sous forme de "U" par exemple.

Perturbateur endocrinien : molécule qui mime, inhibe ou modifie l'action d'une hormone.

Récepteurs oestrogéniques : récepteurs des hormones oestrogènes (oestradiol, oestrone et œstriol)

Test de prolifération cellulaire : ici effectué sur des cellules de cancer du sein (MCF-7) dont la croissance est dépendante des estrogènes.

Xénoestrogènes : substances qui miment les effets des hormones naturelles estrogènes telles que l'estradiol et l'estrone.

Nedellec V, Rabl A, Dab W. Public health and chronic low chlordecone exposures in Guadeloupe; Part 2: Health impacts, and benefits of prevention. *Environ Health* 2016;**15**(1):78.

Winston JJ, Emch M, Meyer RE, Langlois P, Weyer P, Mosley B, Olshan AF, Band LE, Luben TJ. Hypospadias and maternal exposure to atrazine via drinking water in the National Birth Defects Prevention study. *Environ Health* 2016;**15**(1):76.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

Publications de référence

1 Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Nat Endocr Rev* 2015;**36**(6):E1-150.

2 Slama R, Bourguignon JP, Demeneix B, Ivell R, Panzica G, Kortenkamp A, Zoeller RT. Scientific issues relevant to setting regulatory criteria to identify endocrine disrupting substances in the European Union. *Environ Health Perspect* 2016;**124**:1497-1503.

3 Solecki R, Kortenkamp A, Bergman Å, Chahoud I, Degen GH, Dietrich D, Greim H, Håkansson H, Hass U, Husoy T, Jacobs M, Jobling S, Mantovani A, Marx-Stoelting P, Piersma A, Ritz V, Slama R, Stahlmann R, van den Berg M, Zoeller RT, Boobis AR. Scientific principles for the identification of endocrine-disrupting chemicals: a consensus statement. *Arch Toxicol* 2016;**6**.

4 Standing JF. Understanding and applying pharmacometric modelling and simulation in clinical practice and research. *Br J Clin Pharmacol* 2016.

Revue de la littérature

Vandenberg LN, Ågerstrand M, Beronius A, Beausoleil C, Bergman A, Bero LA, Bornehag CG, Boyer CS, Cooper GS, Cotgreave I, Gee D, Grandjean P, Guyton KZ, Hass U, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Kortenkamp A, Macleod MR, Martin O, Norinder U, Scheringer M, Thayer KA, Toppari J, Whaley P, Woodruff TJ, Rudén C. A proposed framework for the systematic review and integrated assessment (SYRINA) of endocrine disrupting chemicals. *Environ Health* 2016;**15**:74.

Autres publications identifiées

Govarts E, Remy S, Bruckers L, Den Hond E, Sioen I, Nelen V, Baeyens W, Nawrot TS, Loots I, Van Larebeke N, Schoeters G. Combined Effects of Prenatal Exposures to Environmental Chemicals on Birth Weight. *Int J Environ Res Public Health* 2016;**13**(5).

Jeddi MZ, Rastkari N, Ahmadkhaniha R, Yunesian M. Endocrine disruptor phthalates in bottled water: daily exposure and health risk assessment in pregnant and lactating women. *Environ Monit Assess* 2016; 188:534.