

Introduction

La plupart des substances chimiques qui font l'objet de cette expertise sont identifiées comme des perturbateurs endocriniens (PE). Plusieurs définitions sont proposées pour les perturbateurs endocriniens. Selon la Commission européenne, un perturbateur endocrinien est une substance étrangère à l'organisme qui produit des effets pathologiques sur l'organisme ou sur sa descendance à la suite d'une modification de la fonction hormonale (*European workshop on the impact of endocrine disrupters on human health and wildlife*, 1996). Cette définition fait à la fois référence à un mécanisme (modification de la fonction hormonale) et à l'existence d'un effet pathologique.

Selon l'Agence américaine de l'environnement (EPA), un perturbateur endocrinien est un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme (Kavlock et coll., 1996). La définition américaine ne fait pas mention d'un effet pathologique sur l'organisme ou sa descendance.

En pratique, la première définition pose des difficultés méthodologiques, car elle impose de connaître à la fois l'impact d'une substance à l'échelle fondamentale, et de vérifier que cette substance a un impact sur la survenue de pathologies passant par ce mécanisme.

Ces notions sont issues des nombreuses études sur les anomalies de la reproduction de diverses espèces animales dont l'homme, mettant en cause des contaminants environnementaux, des œstrogènes de synthèse (diéthylstilbœstrol, DES), des xéno-œstrogènes responsables également de cancers.

Dans les pathologies de la reproduction induites par des substances chimiques, on ne sait que très rarement quels sont les modes d'actions dans le tissu cible et l'on se réfère à un mode d'action prédit à partir de modèles d'étude *in silico*, biochimiques ou cellulaires.

Plusieurs mécanismes d'action peuvent entrer en jeu pour une même substance. Les mécanismes d'actions potentiels des perturbateurs endocriniens ne se limitent pas à la compétition pour la liaison d'une hormone à son récepteur nucléaire ni à l'inhibition de la biosynthèse des hormones. Il a également été proposé que ceux-ci puissent entrer en compétition pour la liaison à des protéines de transport ou altérer le métabolisme intracellulaire des hormones, moduler l'expression des co-activateurs des récepteurs nucléaires, la dégradation de ceux-ci ou encore modifier l'expression de gènes à travers des mécanismes épigénétiques.

Selon l'approche utilisée pour caractériser l'impact des substances sur la fonction de reproduction, différents types d'effets peuvent être mis en évidence. Au niveau le plus fondamental, les mécanismes moléculaires peuvent être explorés : il s'agit notamment d'identifier les récepteurs nucléaires pouvant interagir avec la substance considérée et de rechercher les effets des substances sur les caractéristiques génétiques, sur l'expression des gènes (transcriptomique par exemple), ou l'expression de certaines protéines (métabolomique). Au niveau cellulaire, l'impact des substances se caractérise par des perturbations des phénomènes d'apoptose, de prolifération ou de différenciation cellulaire... Au niveau de l'organisme, on peut s'intéresser à l'effet sur la survenue de certaines pathologies (malformations congénitales, infertilité...). Définir la toxicité réelle des contaminants chimiques implique également une bonne connaissance de la toxicocinétique. Enfin, certains effets concernent la population dans son ensemble, comme c'est le cas de modifications du sex-ratio.

Un des enjeux de la recherche est l'intégration des connaissances sur les effets d'une substance donnée observés aux différentes échelles (moléculaire, cellulaire, organe, organisme, population). En effet, les connaissances biologiques et physiopathologiques ne permettent que rarement de prédire avec précision les répercussions d'une anomalie observée à une certaine échelle sur les niveaux d'organisation supérieurs.

BIBLIOGRAPHIE

EUROPEAN UNION. Proceedings of European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife. European Union Report EUR 17459, Weybridge report. 1996, 125pp (http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/reports_en.htm)

KAVLOCK RJ, ANKLEY GT. A perspective on the risk assessment process for endocrine-disruptive effects on wildlife and human health. *Risk Anal* 1996, **16** : 731-739