

Introduction

Les approches, méthodes et outils classiquement utilisés dans le domaine de la toxicologie reposent sur des définitions, principes et concepts précis et bien établis. L'existence de règles, de procédures, et de tests validés et consensuels représente de ce point de vue un avantage certain sur le plan de la méthodologie à mettre en œuvre en vue de la génération d'informations concernant la connaissance globale et la caractérisation du danger relatives aux substances chimiques. Des méthodes d'études réglementaires ont ainsi été définies et correspondent aux lignes OCDE (Organisation de coopération et de développement économique). Les méthodes OCDE sont au nombre de 6 (plus une 7^e dont la validation est en cours) en ce qui concerne l'impact des produits chimiques sur la reproduction (voir annexe 3).

Les tests *in vivo* restent aujourd'hui indispensables pour étudier la toxicité des substances chimiques et évaluer le risque pour l'espèce humaine. Cependant, des méthodes alternatives ont parfois été développées ou sont en cours de développement. Certaines pourront être mises en application dans le cadre du programme REACH (règlement sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques).

Les méthodes d'étude des substances chimiques ayant potentiellement un impact sur la reproduction peuvent être destinées au criblage (*screening*) et/ou à la caractérisation des mécanismes d'action. Les méthodes de criblage incluent des tests *in vivo* et *in vitro*. Les méthodes *in vitro* ne permettent pas de comprendre comment les substances chimiques sont métabolisées et stockées dans l'organisme alors que les études *in vivo* prennent en compte l'ensemble des interactions. En complément des études *in vitro* et *in vivo*, les méthodes *in silico* (telle que QSAR : *Quantitative Structure Activity Relationship*) apportent des informations sur la nature des interactions chimiques entre les perturbateurs et les récepteurs et sont nécessaires à la bonne compréhension de ces mêmes mécanismes. Par la suite, de telles études peuvent être utilisées dans le développement de nouvelles expériences ou lors de la sélection de molécules à tester.

Le développement de lignées cellulaires correspondant à divers tissus reproducteurs permet à l'heure actuelle, d'étudier les mécanismes d'action de substances reprotoxiques potentielles mais pour appréhender le lien avec la fertilité il est nécessaire d'avoir recours à des modèles plus proches de la physiologie tels que les co-cultures, la culture organotypique ou l'expérimentation *in vivo*.

Les effets de mélange (liés à une réalité de multi-exposition), les effets de faibles doses en condition d'exposition chronique, les relations dose-effet non

conventionnelles, ou encore l'existence de cibles biologiques multiples pour une même substance, sont autant d'éléments illustrant la complexité de la problématique d'étude des substances pouvant influencer la fonction de reproduction et de l'évaluation des risques potentiels.

De fait, les approches méthodologiques basées sur la mesure ou le suivi d'un paramètre unique, qu'il s'agisse d'un agent chimique (caractérisation d'exposition, études métaboliques et/ou pharmacocinétiques) ou bien d'un « *end-point* » clinique (caractérisation du danger, études pharmacodynamiques) particuliers, sont dans ce cas le plus souvent inadaptées. De façon plus générale, émerge un concept de biologie intégrative et une volonté d'appréhender le vivant dans sa complexité.

On assiste donc à des évolutions de la toxicologie vers des approches, outils et concepts plus intégratifs. Dans ce cadre, l'exploitation des technologies de profilage global de type « omique » représente probablement une voie d'évolution majeure pour la toxicologie dans les années à venir. Si les deux premiers niveaux de description des systèmes biologiques que sont la transcriptomique et la protéomique sont déjà assez largement utilisés, le troisième niveau qui est celui du métabolome est encore émergent.

Enfin, l'épidémiologie, discipline visant à décrire la fréquence des pathologies humaines et à identifier leurs causes, contribue de façon centrale à l'identification des dangers et à la quantification des risques pouvant peser sur la fonction de reproduction humaine. Il existe différents types d'études pertinents dans le contexte de la caractérisation des effets possibles de l'exposition à des perturbateurs endocriniens sur des paramètres biologiques ou la survenue d'événements de santé¹⁵. Outre la description de la fréquence des pathologies et la caractérisation de l'impact des facteurs environnementaux sur la santé humaine, l'épidémiologie environnementale constitue une source de données importantes sur les niveaux d'exposition des populations aux polluants environnementaux et ses déterminants sociaux, géographiques et comportementaux.

15. Pour une présentation succincte et accessible de l'épidémiologie environnementale, on pourra se reporter à la brochure « Repères en épidémiologie » éditée par l'Inserm : http://www.inserm.fr/content/download/6073/48133/file/repere_epidemiologie.pdf