

L'exposome, La DoHaD, La période d'exposition, Les perturbateurs endocriniens et l'effet cocktail

La création du concept d'exposome¹

Le mot « exposome » a été inventé en 2005 par Christopher Wild, alors directeur du Centre international de recherche sur le cancer : « L'exposome comprend toute exposition à laquelle un individu est soumis de la conception jusqu'à la mort. » L'article 1er de la loi de santé publique votée en 2015 s'appuie sur ce concept : la politique de santé publique s'appuie sur « la surveillance et l'observation de l'état de santé de la population et l'identification de ses principaux déterminants, notamment ceux liés à l'éducation et aux conditions de travail. L'identification de ces risques s'appuie sur le concept d'exposome, entendu comme l'intégration des expositions pour la vie entière. » Il est clair que l'on ne peut pas comprendre les causes du cancer de la prostate et des atteintes de la reproduction masculine sans se référer aujourd'hui à ce concept.

Developmental Origins of Health and Disease: DoHaD

Une société internationale DOHaD a été fondée en 2003. Elle a déjà organisé neuf congrès internationaux et publie un journal, le *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. La société francophone DOHaD a tenu son premier congrès en novembre 2012. La DOHaD n'est donc plus une hypothèse mais bien une donnée scientifique solide, un « concept **révolutionnaire qui permet de comprendre des phénomènes restés jusqu'alors inexplicés** »² dont il faut tirer les conséquences en termes de politique de santé.

« La programmation du phénotype d'un individu commence dès la fécondation et se poursuit pendant au moins 1 000 jours, c'est-à-dire jusqu'aux deux ans de l'enfant [...]. Cependant, le rôle de la période périconceptionnelle s'étend à la fabrication des gamètes durant la vie fœtale des parents, elle-même sensible à l'environnement des grands-parents lors de la conception et durant la grossesse. **Ces 1 000 jours s'inscrivent donc dans une période de cent ans d'influences familiales**³. »

¹ C. P. Wild, « The exposome : from concept to utility », *International Journal of Epidemiology*, février 2012.

² <http://sf-dohad.fr/>

³ Pascale Chavatte-Palmer, François Vialard, Anne Tarrade *et al.*, « DOHaD et programmation pré- et périconceptionnelle », *Médecine/Sciences*, 2016.

Ainsi se concluait un article du dossier de la revue *Médecine/Sciences* consacré au concept de l'Origine développementale de la santé et de la maladie, ou DOHaD (sigle de l'expression anglaise « Developmental Origin of Health and Disease »). 1 000 jours influencés par 100 ans... Ces chiffres donnent une idée du bouleversement des connaissances survenu au cours des dernières décennies avec le développement de ce concept.

On ne peut pas comprendre l'évolution des maladies chroniques, sans prendre en compte cette révolution scientifique, qui devrait logiquement conduire à une véritable révolution de la santé pour mettre la priorité sur la protection durant la période des 1 000 jours.

En bref

Une grande partie des maladies de l'enfant et de l'adulte proviennent de stress environnementaux (chimiques, nutritionnels et psycho-affectifs) subis pendant la période de la grossesse. Cela a donné naissance au concept de la DOHaD, ou Origine développementale de la santé et de la maladie.

Le support biologique de ces stress est la modification de l'épigénome, qui constitue la partie périphérique du génome.

Une grande partie de ces modifications peuvent être transmises sur plusieurs générations.

La protection de la période des 1 000 jours (grossesse et petite enfance) doit devenir la priorité d'une politique de santé publique.

Les perturbateurs endocriniens ne sont pas des substances chimiques comme les autres

Les perturbateurs endocriniens sont aujourd'hui bien connus du grand public. Ils ont même fait irruption dans la campagne présidentielle de 2017 en France. La mise en évidence du phénomène de la perturbation endocrinienne s'est faite parallèlement à celui de la DOHaD. Aujourd'hui, ces découvertes ont convergé et l'on considère que les perturbateurs endocriniens représentent un élément du stress chimique – ce qui est d'une grande importance, car cela conduit à remettre à plat une grande partie de la réglementation des substances chimiques.

D'où la bataille qui se joue au niveau de l'Europe pour aboutir à une définition : « Les perturbateurs endocriniens ne sont pas des substances chimiques comme les autres », ont rappelé en novembre 2016 les scientifiques signataires de la pétition « Halte à la manipulation de la science⁴ ». Cette pétition était destinée à la Commission européenne, dont la proposition de critères d'identification des perturbateurs endocriniens revenait à nier le fait qu'ils agissent selon un mécanisme toxique

⁴ *Le Monde*, 29 novembre 2016.

distinct de celui des autres substances chimiques (ce que les données de la science actuelle démontrent largement). À l'appui de leur position, les signataires faisaient le lien avec la situation sanitaire mondiale : « Jamais l'humanité n'a été confrontée à un fardeau aussi important de maladies en lien avec le système hormonal : cancers du sein, du testicule, de l'ovaire ou de la prostate, troubles du développement du cerveau, diabète, obésité, non-descente des testicules à la naissance, malformations du pénis et détérioration de la qualité spermatique. »

D'où viennent les PE ?

Les sources de contamination sont multiples. **L'Anses estime que 80 % de la charge en perturbateurs endocriniens provient de l'alimentation : les pesticides contenus dans les produits de l'agriculture conventionnelle, mais pas seulement.** On retrouve par exemple des phthalates dans l'alimentation infantile⁵, et toutes sortes de PE dans les additifs et matériaux à usage alimentaire (119 d'entre eux contiennent un PE⁶), mais aussi dans un écosystème largement contaminé. Les cosmétiques sont une autre source majeure : une étude de l'institut Notoe et du RES en 2013 a montré que 74 % des vernis à ongles, 71 % des fonds de teints, 40 % des rouges à lèvres, 38 % des crèmes pour le visage, 36 % des déodorants, 30 % des dentifrices et 24 % des shampooings contiennent un PE⁷. Ces PE finissent par se retrouver dans l'air et l'eau. Les sources d'exposition sont liées à la consommation, aux poussières domestiques et à des contextes professionnels.

Le changement de paradigme des perturbateurs endocriniens

À l'occasion de son congrès tenu en juin 2009, l'Endocrine Society, qui joue un rôle majeur dans le progrès des connaissances en la matière, rend publique la déclaration de Washington (rédigée à partir d'un rapport prenant appui sur près de 500 références). Une des sept auteurs est Ana Soto, professeure de biologie à l'université Tufts de Boston et rédactrice de l'appel de Wingspread. Cette déclaration de Washington élargit le domaine des certitudes concernant les perturbateurs endocriniens aux troubles du comportement et aux troubles métaboliques : « Les preuves d'atteintes préoccupantes à la reproduction (infertilité, cancer, malformations) dues à l'exposition aux perturbateurs endocriniens sont fortes, auxquelles il faut ajouter un nombre croissant d'effets, comme des effets thyroïdiens, neuro-endocriniens, sur l'obésité et le métabolisme, sur l'insuline et l'homéostasie du glucose. »

⁵ « Étude de l'alimentation totale infantile », 2016, www.anses.fr.

⁶ B. Geueke, C. C. Wagner, J. Muncke, « Food contact substances and chemicals of concern : a comparison of inventories », *Food Additives & Contaminants*, 2014.

⁷ Institut Notoe et RES, « Perturbateurs endocriniens : usages & conséquences », 2013.

Elle retient la définition suivante : « Un perturbateur endocrinien est une substance naturelle ou de synthèse qui, à travers une exposition environnementale ou une exposition inappropriée durant le développement, altère le système hormonal et le système homéostatique, qui permettent à l'organisme de communiquer et de répondre à son environnement. » La déclaration affirme clairement que les perturbateurs endocriniens remettent en cause le paradigme classique de la toxicologie « la dose fait le poison » (énoncé par l'alchimiste allemand Paracelse au XVI^e siècle). Elle formalise le nouveau paradigme des perturbateurs endocriniens autour de cinq points :

a) L'âge d'exposition : c'est la période qui fait le poison, car l'exposition pendant la période de gestation et avant la puberté a un plus gros impact.

b) Le temps écoulé entre l'exposition et ses effets : les effets d'une exposition sont observés longtemps après que l'exposition réelle a cessé, et sans qu'il soit même toujours possible de trouver une trace directe de la substance responsable dans l'organisme.

c) **Les interactions entre les substances chimiques : c'est l'effet cocktail.** Des substances qui, individuellement, n'ont pas d'effet à un niveau donné de concentration peuvent en induire un si elles sont présentes ensemble dans l'organisme, à ce même niveau de concentration chacune. L'effet cocktail a été observé pour les effets sur la reproduction : des mélanges binaires de substances (les phtalates DBP et BBP, dioxine, vinclozoline, procymidone, linuron) ont été testés chez le rat à des doses qui, prises individuellement, n'induisent pas d'effet. Mais, en mélange, jusqu'à 50 % des animaux présentent des malformations⁸.

En bref

Les perturbateurs endocriniens ne sont pas des substances chimiques comme les autres : ils agissent selon un mode d'action différent de celui reconnu classiquement en toxicologie.

La logique qui prévaut n'est plus « la dose fait le poison », mais « la période fait le poison ».

Les preuves expérimentales montrent que le cancer de la prostate et le cancer du testicule qui surviennent à l'âge adulte peuvent être la conséquence d'un "double choc", un perturbateur endocrinien pendant la grossesse comme le BPA et un estrogène à l'âge adulte.

Comme la nocivité des PE ne dépend pas de leur dose, il faut les éliminer purement et simplement de notre environnement.

⁸ D. Marcocchia, M. Pellegrini, M. Fiocchetti *et al.*, « Food components and contaminants as (anti)androgenic molecules », *Genes & Nutrition*, février 2017.