

Pour une réhabilitation du modèle dose-réponse hormétique

Les auteurs de cet article* plaident pour l'intégration du modèle de type hormétique à l'évaluation des risques sanitaires liés aux expositions environnementales. Ils mettent en avant l'accumulation des démonstrations expérimentales d'une dualité de la relation dose-réponse pour de nombreux stresseurs environnementaux, ainsi que l'avancée des connaissances relatives aux effets des faibles doses.

On the basis of accumulated experimental evidence of hormesis, whereby dose-response relations for numerous environmental stressors can be positive or negative, and of the increased knowledge of low dose effects, the authors of this article recommend including a hormetic model in health risk assessments of environmental exposures.*

Importante en biologie, écologie et physiologie, la relation dose-réponse est le pilier de la pharmacologie et de la toxicologie. Deux modèles ont été successivement développés : le premier admettant un seuil de dose en-dessous duquel aucun effet n'est observé et le deuxième de type linéaire sans seuil, largement appliqué notamment pour l'évaluation du risque de cancer associé à une exposition environnementale.

Un troisième modèle existe, celui d'une relation de type hormétique caractérisée par l'opposition des réponses aux faibles et fortes doses (courbe biphasique en « J » ou en « U »). En toxicologie, il illustre la notion qu'une petite dose de stress peut être « bonne » pour l'organisme, une légère perturbation de l'homéostasie entraînant l'activation de mécanismes adaptatifs qui renforcent sa résilience. Cette réponse initiale de stimulation des défenses est observée jusqu'à un seuil de toxicité (*No Observed Adverse Effect Level* [NOAEL]) à partir duquel elle est remplacée par une réponse de type inhibitrice.

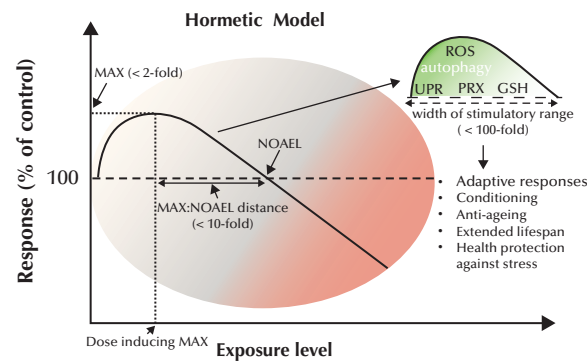
Ce modèle a un passé chaotique, tombant en désuétude ou remis au goût du jour au fil du débat sur les effets des faibles doses. Les auteurs de cet article considèrent qu'il est temps de lui faire une place définitive au vu des dernières acquisitions de la recherche. Leur argumentation s'appuie sur la caractérisation de la relation dose-réponse dans la plage des faibles doses, et sur la découverte d'un mécanisme adaptatif qui fournit de nouvelles preuves d'une « plasticité biologique » fondamentale pour la santé, si ce n'est la survie, de l'organisme.

Progrès des connaissances

Une vaste base de données expérimentales soutient aujourd'hui le phénomène d'hormèse, qui a été décrit dans des organismes variés (microbiens, végétaux [plantes, algues, champignons] et animaux [invertébrés et vertébrés] à différents niveaux d'organisation biologique [cellule, organe, individu]) pour un grand nombre de stresseurs environnementaux physiques et chimiques, indépendamment de leur mécanisme d'action. Les milliers de courbes dose-réponse d'allure hormétique, obtenues pour différents *endpoints* (métabolisme cellulaire, croissance, comportement, survie, longévité, etc.) dans des études incluant des groupes témoins adéquats, ont permis d'établir les caractéristiques générales de la stimulation initiale. Son ampleur est le plus souvent modeste (augmentation de 30 à 60 % par rapport au témoin) et atteint un pic maximum de 200 % généralement observé pour une dose relativement proche de la NOAEL (jusqu'à 10 fois inférieure),

la plage de stimulation pouvant s'étendre au maximum à une dose 100 fois moindre. Des réponses adaptatives complexes ont lieu dans cette zone, incluant la production d'espèces réactives de l'oxygène (parmi d'autres composés endogènes) et la modulation de l'expression de molécules de signalisation, qui ont initialement été considérées par les chercheurs pour expliquer, par exemple, l'augmentation de la longévité du nématode *Caenorhabditis elegans* (modèle animal majeur en biologie du développement) ponctuellement exposé à de faibles doses de molécules pharmacologiquement actives (lonidamine, metformine, naphthoquinone) ou soumis à un stress nutritionnel (restriction énergétique ou déficit en nutriments). Mais un autre phénomène de découverte récente – l'autophagie, dont la description a valu à son auteur le prix Nobel de médecine 2016 – retient désormais l'attention.

L'autophagie se réfère au processus d'autodigestion par une cellule de ses constituants et organites défectueux, endommagés ou ayant cessé d'être fonctionnels.



Plusieurs travaux utilisant *C. elegans* ont montré que ce processus est stimulé par une légère carence nutritionnelle (il constituerait alors un moyen pour la cellule d'assurer sa survie en recyclant des métabolites), et plus largement par tout agent environnemental induisant un stress modéré du réticulum endoplasmique, une diminution de la signalisation par des facteurs de croissance ou une altération de la fonction mitochondriale.

Réhabiliter le modèle hormétique

L'autophagie est considérée comme un processus critique de maintenance cellulaire et d'élimination des déchets dont la défaillance pourrait être impliquée

dans le processus de vieillissement, ainsi que dans la survenue de maladies neurodégénératives et de cancers. Son entrée au rang des processus activés par une « petite dose de stress » relance l'intérêt pour le modèle hormétique. En l'excluant, les agences chargées d'évaluer les impacts sanitaires des expositions environnementales négligent tout un pan de la biologie, ignorent son caractère dynamique et adaptatif, et finalement se privent de moyens d'optimiser la santé publique autres que l'éviction pure et simple du danger.

Dans la perspective d'intégrer le modèle hormétique à l'évaluation des risques sanitaires, les recherches devraient s'orienter vers d'autres aspects que la

dose. Les effets de la durée de l'exposition, de son caractère ponctuel ou répété, ainsi que des caractéristiques de l'individu au moment de l'exposition (son âge, son stade de développement, son état de santé) nécessitent en particulier d'être explorés.

Laurence Nicolle-Mir

*Agathokleous E¹, Kitao M, Calabrese EJ. Environmental hormesis and its fundamental biological basis: rewriting the history of toxicology. *Environ Res* 2018 ; 165 : 274-8. doi : 10.1016/j.envres.2018.04.034

¹ Hokkaido Research Center, Forestry and Forest Products Research Institute (FFPRI), Forest Research and Management Organization, Sapporo, Hokkaido, Japan.

Commentaires

De faibles doses d'agents chimiques et/ou physiques peuvent induire des effets protecteurs et bénéfiques, alors que c'est le contraire qui se produit à des doses plus élevées (phénomène d'hormèse – réponse de stimulation des défenses biologiques, généralement favorable, à des expositions de faibles doses de toxines ou d'autres agents ou phénomènes générateurs de stress). Des résultats présentés dans l'article remettent en question l'histoire et la pratique de la toxicologie et de la pharmacologie, ainsi que, en fin de course, le rôle de la réglementation. Voilà un pavé dans la mare de l'absence de *casus belli* dans les relations causes-effets et c'est très bien.

Se donner un modèle consiste à définir des objets ou des propriétés et à les représenter pour les manipuler mathématiquement. Mais, en même temps, il est nécessaire d'expérimenter l'effet d'un polluant pour alimenter le modèle, généralement par des études sur l'animal (les techniques de bio-printing très récentes ne sont pas encore standardisées) – avec la difficulté ultérieure de la transition de l'animal à l'homme. Pour disposer de résultats dans des temps raisonnables, on utilise généralement des doses suffisantes pour que les effets soient rapidement mesurables, avec ensuite une extrapolation linéaire

aux faibles doses... Voilà un cas typique de non-intelligibilité d'un système complexe supposé linéaire (déjà mono-polluant) qui rend l'expertise scientifique bien hasardeuse parce qu'il est difficile expérimentalement de sortir des déficits de connaissance et, comme le résultat est plus ou moins accepté par l'État et les partenaires sociaux (rhétorique de légitimation), on met de côté de possibles divergences dans les différents réseaux d'acteurs. Faire le procès d'un consensus mou a le mérite de rappeler que l'incomplétude des connaissances limite l'avis heureux et crédible. Mais, pour autant, que peut-on faire de mieux à partir des connaissances actuelles, d'autant plus qu'il faut travailler sur des pollutions clairement définies, sans impuretés pour les substances chimiques, qu'il est difficile de bien travailler sur des multi-nuisances, de tenir compte d'aspects interindividuels, etc. Ce que ne nous disent pas les auteurs, c'est comment comprendre et maîtriser les complexités à l'œuvre, comment définir une méthodologie robuste, comment réaliser des modèles plus réalistes qui éviteraient les réductions actuelles, un peu arbitraires et parfois dérisoires ?

Finalement, s'engager en une bonne prévention des risques reste une bonne méthode pour éviter ces difficultés...

Jean-Claude André