

FAUT-IL TENIR COMPTE DU MICROBIOME POUR ÉVALUER LES EFFETS DE L'EXPOSITION AUX PRODUITS CHIMIQUES ?

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 6, Novembre-Décembre 2019

Du champ de recherche récent et passionnant du microbiome émerge un faisceau d'arguments suggérant son implication dans la toxicité des expositions chimiques environnementales. Pour les auteurs de cet article, il est temps que les évaluateurs de risque s'y intéressent et commencent à défricher le chemin à parcourir pour intégrer les effets de l'interaction substance-microbiome à leurs travaux.



Cet article qui appelle à prendre en compte l'interface « microbiome » dans l'évaluation des risques sanitaires liés aux expositions chimiques s'appuie sur un rapport de la *National Academies of Sciences, Engineering and Medicine* (NASEM, États-Unis) intitulé « *Environmental chemicals, the human microbiome, and health risks: a research strategy* » et publié en 2018. Le microbiome y est défini comme l'ensemble des micro-organismes vivant à la surface et à l'intérieur du corps, leurs gènes et les conditions du milieu environnant. En pratique, ce terme est souvent combiné à un site donné (microbiome intestinal, cutané, oral, etc.) où les conditions physico-chimiques (pH, température, lumière, nutriments, oxygène, etc.) ont façonné le profil de la communauté microbienne résidente (microbiote).

Lancé en 2008, le *Human Microbiome Project* a mis en lumière la grande variabilité interindividuelle du microbiome, sous l'effet de facteurs endogènes (génétique, stade de la vie,

état de santé, etc.) et exogènes, en particulier l'alimentation pour le microbiome intestinal sur lequel les études se sont focalisées. L'influence de l'alimentation du début de la vie (allaitement maternel ou lait artificiel) et d'autres expositions précoces (antibiotiques, animaux domestiques, etc.) sur la mise en place du microbiome a été reconnue, et des liens ont été établis entre sa qualité, la maturation du système immunitaire et le risque subséquent de maladie allergique. Des études dans des modèles murins ont décrit l'altération du microbiome consécutive à diverses interventions : changement d'alimentation, administration d'antibiotiques ou d'autres agents pharmacologiques (molécules médicamenteuses, édulcorants). Reposant sur l'analyse des données du séquençage du gène de l'ARN ribosomal 16S, les premiers travaux se limitaient à rapporter la variation du microbiote bactérien en termes de nombre d'espèces et d'abondance numérique. Le développement de méthodes d'analyses fonctionnelles permet de mieux caractériser la réponse du

2. CONTAMINANTS

microbiome et commence à mettre en évidence l'activité métabolique de certaines espèces bactériennes.

Ce qui a été décrit pour quelques xénobiotiques peut raisonnablement s'envisager pour d'autres substances. Certains produits chimiques présents dans notre environnement pourraient altérer le microbiome avec des répercussions

possibles sur l'état de santé. Dans l'autre sens, le microbiome en tant qu'acteur métabolique, pourrait jouer un rôle dans la cinétique de l'absorption, de la distribution et de l'élimination de certaines substances, ainsi que dans la production de métabolites toxiques. Ces hypothèses soulèvent plusieurs questions pour l'évaluation des risques sanitaires liés aux expositions chimiques environnementales.

APERÇU DES ENJEUX

Si l'interaction substance-microbiome contribue de façon non négligeable aux effets observés, sa méconnaissance conduit à une évaluation incorrecte du risque associé à l'exposition par les voies de toxicité connues et habituellement explorées. Mais quel est le mécanisme d'action de la substance au niveau du microbiome ? Quelle est la dose à partir de laquelle des effets sont observés sur cette cible, et quelle est la relation dose-réponse à ce niveau ?

La plupart des données de toxicité utilisées en évaluation de risque proviennent d'études dans des modèles animaux qui posent la question de leur pertinence pour l'homme. Dans quelle mesure les différences interspécifiques de compo-

sition et de fonction métabolique du microbiome participent-elles à la difficulté d'extrapolation ?

L'épidémiologie est l'autre grande source d'information. Le fait que l'âge, la nutrition, les pathologies, les traitements et d'autres facteurs – incluant des expositions environnementales et professionnelles – influencent le profil et la fonctionnalité du microbiome explique-t-il que les résultats obtenus dans une population présentant certaines caractéristiques soient difficilement généralisables ? Au sein d'un groupe homogène, la variabilité interindividuelle du microbiome peut-elle expliquer des différences de sensibilité entre individus exposés au même niveau ?

BESOINS DE CONNAISSANCES

En l'état actuel de la recherche, les informations directement utiles pour l'évaluation des risques sanitaires liés aux expositions chimiques sont quasiment inexistantes. Mais si la communauté des évaluateurs de risque commence à suivre la production scientifique dans le champ du microbiome, alors elle peut l'orienter dans son intérêt. Les méthodes développées pour caractériser le microbiome peuvent servir à comparer ceux des humains et des animaux de laboratoire, afin de sélectionner les espèces et souches les plus intéressantes. La démarche suivie pour examiner la réponse du microbiome exposé à une substance à visée thérapeutique peut être adaptée à un produit chimique dont la toxicité doit être évaluée. En retour, l'expérience des évaluateurs de risque peut guider l'investigation des effets d'un xénobiotique sur le microbiome, en aidant à déterminer la plage des doses d'exposition pertinentes et à identifier les événements clés pouvant conduire à des perturbations significatives à terme.

Un effort de recherche important est requis pour comprendre comment des modifications du microbiome (le concept

de microbiome « altéré » nécessitant lui-même des éclaircissements) peuvent influencer le risque de survenue de pathologies liées aux expositions environnementales. Des travaux conséquents doivent être entrepris pour générer les données qui permettront d'intégrer l'activité métabolique du microbiome à la modélisation toxicocinétique. Ces difficultés peuvent être affrontées si les évaluateurs de risque sont convaincus des gains pour leur discipline.

Publication analysée : Rodricks J¹, Huang Y, Mantus E, Shubat P. Do interactions between environmental chemicals and the human microbiome need to be considered in risk assessments? *Risk Anal* 2019 May 9.

doi : 10.1111/risa.13316

¹ Ramboll US Corporation, Arlington, États-Unis.