

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS
DES POLLUANTS ENVIRONNEMENTAUX.

Prof. Corinne CHARLIER

Les xénoestrogènes et la pollution : une rupture d'équilibre écologique !

Des alligators au pénis microscopique, des poissons qui changent de sexe, des spermatozoïdes humains paresseux, des grenouilles qui naissent avec 5 pattes, ... Toutes ces pathologies inquiètent logiquement de nombreux scientifiques qui soupçonnent et accusent l'environnement, l'eau que nous buvons et les denrées alimentaires que nous absorbons de contenir des produits chimiques susceptibles de provoquer des perturbations de la santé. Parmi les substances les plus fréquemment tenues pour responsables de ces anomalies, on trouve des produits chimiques rejetés dans l'atmosphère par les activités anthropiques, mais aussi les pesticides dont la rémanence est parfois très longue. Après avoir apporté de grands espoirs, les pesticides pourraient être à l'avenir la malédiction des sociétés humaines. Ces polluants ne sont pas retenus par les stations d'épuration et la plupart sont à peine pris en compte dans les réglementations actuelles. Les naturalistes américains ont été les premiers à s'inquiéter de cette situation. En 1962, Rachel Carson, biologiste de l'Université John Hopkins, publie le célèbre livre intitulé « Silent Spring » dans lequel elle dénonce les effets néfastes de l'insecticide le plus en vogue de l'époque, le DDT. Elle appelle à une approche différente des relations entre environnement, santé et agriculture, ce qui pour l'époque était une prise de position très courageuse et lui a valu de témoigner devant le Congrès Américain sous le feu nourri des Industriels. Dans les années 1970, les pygargues à tête blanche de Californie (*Haliaeetus leucocephalus*, aigle de mer) deviennent de plus en plus rares, sans raison apparente. Une décennie plus tard, l'alligator de Floride, animal mythique, disparaît quasiment sans laisser de descendance. Des chercheurs d'Atlanta qui explorent les fonds des lacs retrouvent dans les œufs de ces grands reptiles, une concentration anormale de résidus de pesticides utilisés par les agriculteurs comme nématocides. C'est à cette époque que l'on a commencé à parler de « perturbateurs endocriniens ».

La révolution agroalimentaire, fondée sur la sélection des semences, la motorisation et le recours aux pesticides, et qui a pour objectif légitime d'offrir aux populations – en constant accroissement – une alimentation quantitativement suffisante en dopant la production agricole, levier de la sécurité alimentaire humanitaire, constitue un facteur de risque certain de dispersion des produits utilisés. La lutte contre les insectes vecteurs des maladies en est un autre. Les conséquences sont d'abord écologiques avec les pollutions des sols, des eaux superficielles et des nappes phréatiques, puis une contamination en cascade de la chaîne alimentaire, préoccupante car très préjudiciable pour la santé de l'Homme, même si les effets concrets de ces contaminations restent largement sujets à discussion et à polémique.

La contamination des eaux par des centaines de produits agricoles est généralisée et on y retrouve des niveaux de pollution très significatifs par des insecticides pourtant interdits de longue date. Ainsi, que ce soit dans les eaux ou les aliments, de nombreuses substances chimiques polluant notre environnement sont douées d'un pouvoir de perturbateur endocrinien, interférant lorsqu'elles sont résorbées par l'Homme avec les hormones endogènes de l'organisme et perturbant l'homéostasie endocrinienne. Régulièrement mise à jour, la liste de l'OMS des produits chimiques considérés comme perturbateurs endocriniens est riche aujourd'hui de 568 molécules ! Les pesticides ne sont pas les seuls produits incriminés. Les 209 dérivés PCBs, les

dioxines et les furannes, mais aussi des substances entrant dans la composition des plastiques (phtalates, nonylphénols,...), des solvants, des métaux lourds, des agents surfactants de lessives, des shampoings, ... et bien-sûr des médicaments (estroprogestatifs et promoteurs de croissance) se retrouvent tout le long de la chaîne alimentaire.

Indices toxicologiques, marqueurs d'exposition, marqueurs d'effets biologiques ou dosage des pesticides ?

Sur base d'expériences menées au moyen de modèles cellulaires, la réalité des effets perturbateurs endocriniens des pesticides a été démontrée (6). Chez l'animal de laboratoire (9), on a également pu valider le rôle de certains de ces produits dans les malformations des testicules, les modifications du cycle de la reproduction, la baisse de la fertilité. Dans la nature, la faune sauvage paie probablement un lourd tribut à la présence de ces polluants chimiques environnementaux. Des dysfonctionnements de la thyroïde chez les oiseaux et les poissons, une baisse de la fertilité de diverses espèces (du rat à l'alligator), une altération des fonctions immunitaires, à nouveau chez les oiseaux et chez les mammifères marins ont été décrits (5). Les études expérimentales en culture de cellules (génétiquement manipulées pour exprimer des gènes rapporteurs sous le contrôle de récepteurs activés des estrogènes) permettent aisément de montrer les effets estrogénisants d'une faible dose de xénoestrogènes (3). Les études animales confirment la probabilité expérimentale de démontrer le rôle de disrupteur endocrinien de nombre de pesticides.

Chez l'Homme, le problème est d'une beaucoup plus grande complexité. Bien que plusieurs études épidémiologiques effectuées sur différentes populations d'individus tendent à démontrer l'existence d'un effet toxique des pesticides, il n'existe à ce jour aucun consensus. Une preuve formelle de l'existence d'une relation entre les pathologies observées et les substances chimiques polluantes est évidemment difficile à apporter. En effet, les études cliniques humaines de population sont plus complexes en raison de l'hétérogénéité des expositions (en durée, en concentration, en nombre de substances toxiques pathogènes), des différences de susceptibilité individuelle et génétique, et de la multiplicité des facteurs inducteurs et promoteurs des pathologies étudiées. Les études expérimentales animales et cellulaires *in vitro* sont par nature mécanistiques et évaluent les mécanismes moléculaires d'un ou de quelques xénobiotiques, tandis que les études cliniques et épidémiologiques sont multivariées, complexes et d'interprétation plus délicate. Elles répondent néanmoins à un objectif de santé publique essentiel : celui de tenter d'apprécier l'importance réelle pour la santé des populations de la pollution par divers agents disrupteurs endocriniens. Nos travaux sont dans la lignée de ces études, qui évaluent la présence et la concentration de ces perturbateurs endocriniens en rapport avec certaines pathologies. Avant d'aborder les aspects épidémiologiques et cliniques de notre travail, il a fallu développer et valider des techniques de dosage performantes et adaptées à de vastes études de populations. La plupart des techniques décrites dans la littérature sont très peu « conviviales », obligeant le manipulateur à effectuer des opérations nombreuses et délicates préalables à l'analyse proprement dite (extraction Soxhlet, traitement de grands volumes d'échantillons, ...). Dans un premier temps, nous avons simplifié les techniques d'extraction pour les rendre utilisables en routine pour de grandes séries de déterminations, tout en vérifiant que la sensibilité soit suffisante afin que la méthode chromatographique suivant l'extraction reste performante. Le détecteur dans la méthode chromatographique choisie est un spectromètre de masse qui a été préféré à un détecteur à capture électronique, pour améliorer la spécificité de la méthode analytique. Les deux techniques analytiques développées pour ce travail représentent donc un compromis, souhaité et acceptable, entre les exigences analytiques et la robustesse nécessaire à l'utilisation quotidienne.

Le choix des molécules chimiques à étudier ne peut être illimité, ce qui impose évidemment une liste finie de molécules. L'absence de consensus international sur les produits à rechercher est regrettable et rend impossible la comparaison des différentes études réalisées. Nonobstant cette difficulté, la lecture de la littérature scientifique consacrée à cette question nous a convaincu que les résidus des pesticides organochlorés et des 7 congénères de PCBs suivants représentaient les polluants les plus fréquemment impliqués dans le développement de pathologies endocriniennes : hexachlorobenzène, lindane, heptachlore époxyde, dieldrine, o,p'-DDE, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT, endrine, PCB28, PCB52, PCB101, PCB118, PCB138, PCB153 et PCB180.

Contamination de la population générale

Pour disposer de « valeurs de référence » représentant le niveau de contamination moyen, nous avons étudié la distribution des résidus recherchés dans le sang d'individus appartenant à la population générale. Globalement, nous retrouvons du p,p'-DDE chez plus de 75 % de la population générale et de l'hexachlorobenzène chez environ 20 % de la même population. En ce qui concerne les PCBs, le résidu le plus fréquemment retrouvé est le congénère 153 (environ 30 % de la population testée) suivi par les congénères 138, 52, 118 et 180. Les niveaux de contamination atteints par ces résidus, lorsqu'ils sont quantifiables, sont souvent de l'ordre du ppb, le plus fréquemment légèrement inférieur à 5 ppb, mais peuvent atteindre des valeurs qui se situent aux alentours de 10 ppb. Pour comparer nos résultats à ceux rapportés dans la littérature scientifique, il faut distinguer entre les pays où les insecticides organochlorés continuent à être utilisés et ceux où ils sont, comme chez nous, interdits depuis 20 à 30 ans. Dans sa première publication de 1993 (10), M. Wolff rapporte des concentrations sériques moyennes en p,p'-DDE de 7,7 ppb dans un groupe de femmes non malades. Cette concentration sérique moyenne, un peu supérieure à la nôtre, se rapporte à des prélèvements effectués à New York entre 1985 et 1991. D. Hunter (2) annonce une concentration moyenne de 6,97 ppb en p,p'-DDE pour des prélèvements sanguins effectués aux Etats-Unis entre 1989 et 1990.

En ce qui concerne les PCBs, les comparaisons sont rendues plus difficiles dans la mesure où les mêmes congénères ne sont pas toujours recherchés. Dans l'étude déjà citée de M. Wolff (10), la somme des PCBs qui composent l'Arochlor 1260 (soit essentiellement les congénères 101, 110, 138, 153, 170, 174 et 180) atteignait la valeur sanguine moyenne de 6,7 ppb pour la population générale. Pour les mêmes congénères, dans l'étude de Hunter (2), la concentration sanguine moyenne avoisinait 5 ppb. Une étude menée en Belgique entre 1996 et 1998 sur 96 échantillons sanguins prélevés chez des femmes présentant des problèmes de fertilité comprenait les 7 congénères sélectionnés dans notre étude (4). Aucun résultat positif n'a été enregistré pour les PCB 28, 52 et 101, tandis que la somme des 4 autres congénères fournissait une valeur moyenne de 259 ng/g lipides et des valeurs extrêmes de 54 et 642 ng/g lipides. Dans notre travail, la somme des concentrations moyennes retrouvées pour ces quatre congénères atteignait le chiffre de 137 ng/g lipides.

Le cancer du sein

L'incidence du cancer du sein varie considérablement selon les populations (de 1 femme sur 12 en Belgique à 1 femme sur 80 en Asie), les habitudes alimentaires et les facteurs de risque hormonaux et non hormonaux bien connus (obésité, mutations BRCA1, BRCA2, ...). En dépit d'une multiplicité étiologique évidente, on peut s'interroger sur le rôle pathogène associé de divers disrupteurs endocriniens.

Dans une première approche, nous avons étudié la concentration de ces polluants dans le sérum des femmes atteintes d'un cancer du sein en la comparant à un groupe de femmes apparemment saines. Qu'il s'agisse des résidus de pesticides organochlorés ou des PCBs, nous retrouvons une association positive entre la présence de certains polluants (p,p'-DDE, HCB et PCB 153) et le risque de développer la pathologie cancéreuse. Cette corrélation statistique, dont la réalité est identifiée par de nombreux auteurs, est dénoncée par d'autres. La controverse subsiste. Les agences officielles comme l'EPA (Environmental Protection Agencies) ou encore la National Academies réfutent l'existence d'un lien causal entre la contamination alimentaire par ces polluants et l'incidence des tumeurs mammaires. Ces agences privilégient les rapports publiés dans la littérature scientifique qui, au moyen d'études rétrospectives et parfois prospectives, ne mettent en évidence aucun accroissement du risque en présence d'une contamination. Mais peut-on être certain que l'aspect politique et économique soit sans influence sur ces avis officiels ? Les détracteurs de l'hypothèse d'un rôle pathogène des disrupteurs endocriniens sur le cancer du sein suggèrent que la fréquence de cette pathologie augmente dans nos populations alors que les taux des polluants évoqués régressent, depuis leur interdiction. Sur cette base, ils nient un lien direct de causalité entre la contamination par les perturbateurs endocriniens et le cancer du sein. On peut toutefois leur objecter que les données modernes de l'oncologie moléculaire indiquent que les cancers du sein résultent d'accumulations successives de mutations géniques non réparées, dont les effets cliniques se manifestent parfois des décennies après l'émergence moléculaire.

A l'appui de l'opinion généralement émise par les Autorités, il y a aussi des arguments mécanistiques. La contamination habituellement observée correspond à de très faibles niveaux d'exposition pour lesquels l'effet endocrinien est largement inférieur à celui induit par l'hormone naturelle et l'affinité du xénobiotique pour les récepteurs cellulaires endocriniens est nettement moindre que celle que possède l'hormone naturelle. Pourtant, ces arguments ne sont pas tout à fait rassurants, même si des batteries de tests *in vitro* sont mises en oeuvre pour tranquilliser l'opinion publique. Par exemple, les tests de toxicité sont le plus souvent effectués avec une seule substance toxique et dès lors les effets multiplicatifs ou synergiques sont ignorés, alors que dans l'environnement, les disrupteurs sont évidemment nombreux et plusieurs d'entre eux peuvent certainement contaminer l'Homme simultanément. De plus, il conviendrait de prendre en compte non seulement la durée d'exposition mais aussi la période de la vie à laquelle on est exposé, qui peut être critique vis-à-vis des effets des perturbateurs endocriniens. Ces effets peuvent être réversibles ou irréversibles, immédiats ou latents, ne s'exprimant parfois que plusieurs années après l'exposition au toxique. Le rôle des perturbateurs du fonctionnement endocrinien est particulièrement préoccupant durant le développement du fœtus, notamment et particulièrement au cours de la phase d'organogenèse. Lorsque le diéthylstilbestrol (DES) fut mis à la disposition du corps médical, le produit avait évidemment subi les contrôles imposés par la législation du moment, notamment sa toxicité avait été évaluée *in vitro* et *in vivo* sur plusieurs espèces animales. Il est bien clair que le fabricant avait pris toutes les précautions de sécurité admises à l'époque et ignorait évidemment les conséquences que l'on sait aujourd'hui dramatiques sur la descendance des mères traitées par cette substance pendant leur grossesse. Le DES a été largement utilisé, mais il a fallu attendre deux décennies pour que la pharmacovigilance établisse « le lien » entre le médicament et les anomalies rencontrées chez les « enfants du DES ». Cet exemple de toxicité à long terme, très proche de nous, vient nous rappeler les difficultés d'établir le lien de causalité entre la prise d'un produit chimique, médicament ou autre, et les signes de nocivité.

Notre opinion est que les divergences d'avis sur la toxicité des polluants évoqués dans ce travail ne doivent donc pas faire oublier les mises en garde de plus en plus nombreuses sur les risques encourus par l'espèce humaine exposée à ces substances chimiques.

Les discordances sont notamment dues à la difficulté de mettre en évidence tous les paramètres d'influence. Si la toxicité d'un produit retrouvé comme polluant de l'environnement est difficile à établir chez l'Homme, c'est d'abord parce que les pathologies induites par cette substance sont souvent complexes et multifactorielles, et ensuite parce que la molécule toxique peut intervenir avec d'autres facteurs étiologiques sur un terrain éventuellement sensibilisé. Il est donc essentiel de continuer et d'accentuer la réalisation d'analyses épidémiologiques des données biologiques en complément et en parallèle d'une approche expérimentale de la toxicologie des agents concernés.

La puberté précoce

Un de nos pôles d'intérêt scientifique concerne la survenue des signes de puberté précoce chez des enfants nés dans des pays où l'usage du DDT est encore répandu, et venus en Europe suite à une adoption ou suite à l'émigration de leur famille. Dans ce domaine, nos résultats mettent en lumière une différence significative entre les concentrations en p,p'-DDE observées dans les échantillons prélevés chez ces enfants immigrés par rapport à ceux mesurés dans un groupe de fillettes belges développant une puberté précoce. Ces données mettent en lumière l'importance de la contamination des enfants pendant les premières années de la vie. Dès sa naissance, le nouveau-né nourri au sein « reçoit » des résidus de pesticides et de PCBs de sa mère qui les a accumulés dans ses tissus adipeux de stockage. Il n'est peut être pas inutile de rappeler que le lait maternel, riche en lipides - surtout le colostrum - peut contenir des quantités relativement importantes de résidus organochlorés, au point que l'allaitement maternel a été considéré parfois comme un mécanisme efficace de « dépesticidation » chez la mère. Les études épidémiologiques effectuées pour apprécier la teneur du lait maternel en résidus de produits chlorés démontrent des taux significatifs surtout au début de la phase d'allaitement. Exposés très tôt à ces produits estrogéniques contenus dans le lait maternel ou apportés par d'autres sources de contaminations, très fréquentes surtout dans les pays en voie de développement, les tissus hormonosensibles des enfants résistent en déprimant l'axe hypothalamo-hypophysaire, lui imposant le repos malgré la stimulation latente. Si l'on supprime brusquement l'exposition aux résidus organochlorés, la répression de l'axe hypothalamo-hypophysaire disparaît, ce qui peut expliquer l'apparition précoce de signes de maturation sexuelle. Cette séquence d'événements biochimiques pourrait donc expliquer que des fillettes adoptées en Europe nées dans des pays où les pesticides organochlorés demeurent une réalité quotidienne, développent plus fréquemment une puberté précoce. De la même façon, des fillettes venues en Occident avec leur famille peuvent présenter les mêmes troubles endocriniens, qui ne peuvent être attribués à d'éventuelles modifications dans les habitudes alimentaires ni à aucune composante psychoaffective (sauf évidemment le « syndrome de transplantation » qui accompagne l'émigration).

L'hypofertilité

Depuis de nombreuses années, l'hypothèse d'une diminution de fertilité chez l'homme est régulièrement dénoncée sans qu'il ne soit possible d'en trouver une explication satisfaisante. Parmi les étiologies possibles, l'exposition aux perturbateurs endocriniens apparaît plausible à plusieurs auteurs. Dans nos recherches, les concentrations dans le sang et dans le sperme en résidus organochlorés ne se sont pas révélées objectivement différentes chez un groupe d'hommes hypofertiles, excluant un effet direct de ces substances toxiques sur la maturation ou

le nombre des spermatozoïdes. Par contre, l'effet des résidus organochlorés sur la fécondité pourrait résulter de leur toxicité chez la mère, *in utero*, pendant la phase fœtale lors de la maturation des tissus. Cet effet toxique pourrait encore plus vraisemblablement se situer au cours de la phase d'organogenèse, puisqu'un effet tératogène des résidus organochlorés est connu avec augmentation de la fréquence des anomalies génitales masculines (cryptorchidisme, hypospadias,...) (7). Ces conséquences désastreuses pour l'Homme de l'exposition aux disrupteurs endocriniens trouvent actuellement un très large écho auprès des pédiatres, endocrinologues, urologues et autres cancérologues. Des équipes de scientifiques, soutenus par les efforts financiers de la Communauté européenne, ont mis sur pied une série d'études qui devraient aboutir à une meilleure appréhension du problème. Les anomalies génitales, mais aussi les cancers testiculaires, et l'hypofertilité masculine, pourraient trouver leur origine dans l'influence des polluants de l'environnement sur le développement de l'enfant, au cours de la phase d'organogenèse ou de la phase foetale. Pour évaluer cette hypothèse, nous avons entrepris une étude épidémiologique destinée à étudier la « contamination » en résidus organochlorés des mères dont les garçons – exposition *in utero* pendant la phase d'organogenèse – sont devenus des hommes hypofertiles. Les résultats préliminaires sont encourageants, puisque les concentrations retrouvées chez ces femmes sont supérieures aux concentrations qui caractérisent la population de référence, mais il faut maintenant en établir le degré de signification, notamment en se souvenant que la grossesse constitue un état physiologique qui s'accompagne de modifications importantes du poids corporel avec une nette augmentation de la masse adipeuse. Ainsi, la redistribution des résidus de pesticides organochlorés et de PCBs entre sang et masse grasse, amenant un échange accru de ces produits entre mère et fœtus, sera étudiée au cours d'une recherche prospective qui concernera une centaine de couples mamans-bébés pour lesquels des prélèvements sanguins en début de grossesse, à l'accouchement et sur le cordon, seront effectués.

Perspectives d'études ultérieures

Par une approche multidisciplinaire, associant les efforts combinés des Cliniciens, des Biochimistes, des Toxicologues et des Epidémiologistes, nos connaissances sur le rôle joué par les pesticides sur la santé de l'Homme ont progressé et continueront à le faire dans un proche avenir. Comment au début du XXIème siècle, reste-t-il encore autant d'incertitudes sur ces produits, seuls ou en association, qui s'accumulent dans la chaîne alimentaire et sont capables de jouer le rôle de perturbateurs endocriniens ? Les outils nécessaires à la progression de nos connaissances sont disponibles, il faut encore les améliorer. La Toxicologie clinique et expérimentale, parmi d'autres disciplines biomédicales, peut apporter des éléments de réponse à ces interrogations légitimes qui nous concernent tous ! Même si on a parfois le sentiment, y compris au sein de la communauté scientifique internationale, que l'immobilisme est plus lié à des problèmes politiques et économiques que réellement méthodologiques et analytiques.

Transactivation cellulaire

Parmi les modèles expérimentés, quelques-uns sont particulièrement intéressants, notamment les tests aptes à déterminer les effets prolifératifs induits par les polluants. Par exemple, le test « E-SCREEN » consiste à comparer la croissance de cellules mammaires porteuses de récepteurs aux estrogènes (MCF-7) en présence ou en l'absence du ligand naturel, le 17 β -estradiol, et de diverses substances chimiques soupçonnées d'être des perturbateurs endocriniens (8). Le pouvoir estrogénique des phtalates, par exemple, a été révélé par ce test. Ce type d'expérience sur culture de cellules peut également être appliqué aux récepteurs androgéniques (AR) ou à ceux liant les

hydrocarbures aromatiques (AhR). Des modèles cellulaires basés sur l'utilisation de cellules transfectées constituent d'autres puissants outils utilisables.

Expérimentation in vivo

Des expérimentations chez l'animal peuvent aussi renforcer les conclusions des essais cliniques que nous avons réalisés et celles des analyses effectuées *in vitro*. Des greffes de cellules transfectées exprimant la luciférase peuvent être effectuées chez la souris. Sur ces modèles animaux, on peut évaluer la prolifération cellulaire induite par les perturbateurs endocriniens, parallèlement à la production endogène des hormones. Ce modèle permet également d'apprécier l'influence du métabolisme des produits testés mais l'interprétation de ces études peut être délicate dans la mesure où des différences existent entre l'équipement enzymatique du rongeur et celui de l'Homme. A l'inverse, ce modèle est passionnant pour juger des synergies entre différents polluants. On constate aussi que les quantités de produits nécessaires à l'obtention d'un effet positif sont souvent beaucoup plus faibles que les concentrations à utiliser *in vitro*.

Etudes cliniques

D'autres mécanismes biochimiques peuvent encore être évoqués. L'induction des cytochromes P450 par les PCBs doit être considérée surtout en présence de produits chimiques dont les métabolites résultant de la biotransformation par les monooxygénases sont connus pour être mutagènes, notamment les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). En évoquant les HAP, on doit se rappeler que leur concentration est importante dans la cigarette. Les femmes fumeuses semblent être ménopausées plus tôt que les autres. Les hommes fumeurs ont une qualité de sperme significativement inférieure à celle des non-fumeurs. L'apoptose des cellules spermatiques induite par les adduits à l'ADN provoqués par les métabolites du benzopyrène pourrait être la cause de cette hypofertilité. La présence, chez le fumeur, de PCBs inducteurs des cytochromes P450 pourrait renforcer ces effets toxiques (1).

Conclusion

Qu'on le veuille ou non, il est indéniablement établi aujourd'hui que les polluants retrouvés dans notre environnement et qui contaminent l'Homme par la chaîne alimentaire sont capables d'induire des effets toxiques et d'altérer notre santé. Le terme de « disrupteurs hormonaux » n'est plus seulement réservé à la Communauté Scientifique. Il est actuellement utilisé dans des articles de vulgarisation émanant d'associations de protection de la faune et de la flore. En accumulant les données et en diversifiant les moyens d'étude, les avis divergents qui opposent encore les scientifiques finiront par se rejoindre. Une des principales difficultés demeure l'hétérogénéité des produits chimiques capables de se comporter comme des « disrupteurs hormonaux ». Si ceux que nous avons étudiés devaient disparaître dans quelques dizaines d'années, même si des données récentes permettent de douter de la volonté d'arrêter définitivement la production de ces substances, il faudrait prendre en compte les polluants du futur que nous ne connaissons évidemment pas encore...

Les prochains siècles souffriront-ils vraiment de surpopulation ou verront-ils disparaître progressivement l'espèce humaine, notamment pour cause d'hypofertilité ou de pathologies nouvelles induites par les polluants ? Pessimiste pour certains, réaliste pour d'autres, l'aphorisme prononcé par Louis Guillette, zoologiste, au cours du 1^{er} congrès américain sur les disrupteurs endocriniens interpelle notre conscience à tous : « *Every man in this room is half the man his grand-father was* » ...

Résumé

La Communauté scientifique s'accorde de plus en plus largement sur le potentiel perturbateur endocrinien des dérivés organochlorés, polluants environnementaux ubiquitaires. L'hypothèse principale est que ces composés peuvent interagir avec les stéroïdes estrogéniques ou androgéniques en interférant avec la liaison à leurs récepteurs. Un grand nombre de pathologies endocriniennes pourraient être favorisées par l'intervention de ces perturbateurs endocriniens.

En matière de cancer du sein, la relation causale avec ces polluants est très controversée. Bien qu'interdits en Europe depuis les années 70, les pesticides organochlorés persistent encore dans les sols et les rivières, avec pour conséquence une contamination quasi ubiquitaire de la chaîne alimentaire. Nos travaux suggèrent que l'exposition au p,p'-DDE, à l'HCB et aux PCBs pourrait contribuer à cette pathologie multifactorielle qu'est le cancer du sein.

L'hypofertilité masculine est également un thème d'intérêt. Nos résultats indiquent que l'exposition du fœtus masculin pendant la grossesse pourrait avoir des conséquences significatives sur la fertilité de l'homme à l'âge adulte.

Par ailleurs, on note fréquemment l'apparition précoce des signes pubertaires chez des fillettes adoptées en provenance de pays en voie de développement, où les pesticides organochlorés continuent à être employés. Une possible relation entre l'exposition au DDT dans le pays d'origine et ces pubertés précoces est évoquée, soit par stimulation à bas bruit des tissus estrogéno-sensibles, soit par un effet rebond dans la maturation des organes sexuels, maturation qui aurait été empêchée par l'effet inhibiteur des produits estrogéniques présents trop tôt dans l'organisme et dont l'enfant serait, en quelque sorte, « sevré » lors de son arrivée en Belgique.

Summary

There is an increasing scientific concern that organochlorine compounds, recognised as environmental pollutants, may cause estrogen-related disorders. One of the main hypotheses is that organochlorines can act through their estrogenic or anti-estrogenic properties. Many endocrine diseases can be concerned by the pathogenic role on environmental residues in their promotion.

The carcinogenic potential of environmental xenoestrogens on breast cancer is a matter of controversy. In Europe, despite their prohibition since the 70's, residues persist in soil and rivers, resulting in a widespread contamination of the general population. Our results suggest that environmental exposure to p,p'-DDE, HCB or PCBs may contribute to multifactorial pathogenesis of breast cancer.

Male infertility is also a matter of concern. Our data suggest that male infertility can be associated with exposure of the mothers to p,p'-DDE, and that deleterious effects are probably restricted to intra-uterine life.

Early or precocious puberty in children adopted from developing countries where organochlorines are still used is frequently reported. A possible relationship with exposure to DDT is suggested. There are two possible pathways to account for precocious puberty following chronic exposure to estrogenic related compounds: weak stimulation of estrogen sensitive tissues or removal in Belgium of the suppressing effects of estrogens on gonadotrophins, suppressing effect that was due to exposure in the origin country.

Bibliographie

1. CASPER R.F., *Does environmental pollution affect human reproduction ?* The 4th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility, Berlin, April 2003.
2. HUNTER D.J., HANKINSON S.E., LADEN F., COLDITZ G.A., MANSON J.E., WILLET W.C., SPEIZER F.E., WOLFF M.S., *Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer*, N. Engl. J. Med., 337, 253-1258 (1997).
3. KUIPER G., LEMMEN J.G., CARLSSON B., CARTON J., SAFE S.H., VAN DER SAAG P., VAN DER BURG B., GUSTAFSSON J.A., *Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with ER β* , Endocrinology, 139, 4252-4263 (1998).
4. PAUWELS A., COVACI A., WEYLER J., DELBEKE L., DHONT M., DE SUTTER P., D'HOOGE T., SCHEPENS P. *Comparison of persistent organic pollutants residues in serum and adipose tissue in a female population in Belgium*, Arch. Environ. Contam. Toxicol., 39, 265-270 (2000).
5. REIJNDERS P.J.H., *Organochlorine and heavy metal residues in harbour seals from the Wadden Sea and their possible effects on reproduction.*, Neth. J. Sea Res., 14, 30-65 (1980).
6. ROBISON A.K., SIRBASKU D.A., STANCEL GM. *DDT supports the growth of an estrogen-responsive tumor*, Tox. Lett., 27, 109-13 (1995).
7. SKAKKEBAEK N.E., RAJPERT-DE MEYTS E., MAIN K.M., *Testicular dysgenesis syndrome : an increasingly common developmental disorder with environmental aspect*, Human Reprod., 16, 972-978 (2001).
8. SOTO A.M., SONNENSCHIN C., CHUNG K.L., FERNANDEZ M.F., OLEA N., SERRANO F., *The E-screen assay as a tool to identify estrogens : an update on estrogenic environmental pollutants*, Environ. Health. Perspect., 103(Suppl. 7), 113-122 (1995).
9. WELCH R., LEVIN W., KUNTZMAN R., JACOBSON M., CONNEY A.H., *Effect of halogenated hydrocarbon insecticides on the metabolism and uterotrophic actions of estrogens in rats and mice*, Toxicol. Appl. Pharmacol., 27, 2417-2420 (1978).
10. WOLFF MS, TONIOLO PG, LEE EW, RIVERA M, DUBIN N. *Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer*, J. Natl. Cancer Inst., 85, 648-652 (1993).

(Service de Toxicologie Clinique et de Toxicologie Médico-légale, CHU de Liège)