

ARTICLE ORIGINAL – FORMATION CONTINUE

Les Xeno-œstrogènes et leur impact sur l'environnement

FRANÇOIS MEURENS*, ANNIE DELAUNOIS**, JEAN-FRANÇOIS BECKERS***, PASCAL GUSTIN**

* étudiant de 3^e Doctorat en Médecine Vétérinaire

** Service de Pharmacologie-Pharmacothérapie-Toxicologie
Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège,
Bd de Colonster, Bât. B41, 4000 Liège

*** Service de Physiologie de la Reproduction
Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège,
Bd de Colonster, Bât. 41, 4000 Liège

Correspondance: Pascal GUSTIN, Service de Pharmacologie-Pharmacothérapie-Toxicologie, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège, Bd de Colonster, Bât. B41, 4000 Liège, Belgique; tel: 32-4-366 41 70; fax: 32-4-366 41 76 E-mail: p.gustin@ulg.ac.be

RESUME. On appelle «xéno-œstrogènes» les substances ayant la capacité, par divers mécanismes, d'interférer avec l'action des œstrogènes. Ils peuvent agir comme agonistes ou antagonistes, compétitifs ou non, des récepteurs à œstrogènes, mais aussi par interaction avec d'autres récepteurs (aryl hydrocarbure, androgènes) ou en influençant le métabolisme des hormones. De par leurs effets œstrogéniques ou anti-œstrogéniques, les substances en question perturbent le fonctionnement normal de l'organisme. Les xéno-œstrogènes font partie du groupe des perturbateurs endocriniens. Cet article a pour objectif de faire le point sur les connaissances actuelles concernant la chimie et la pharmacologie des xéno-œstrogènes, en insistant sur l'impact qu'ils peuvent avoir sur notre environnement. Les biphenyles polychlorés (PCBs), les dioxines et furannes, les alkylphénols et les organochlorés seront successivement abordés.

INTRODUCTION

Qu'entend-on par xéno-œstrogènes? Sous ce nom se cache en fait toute une série de substances ayant la capacité, par divers mécanismes, d'interférer avec l'action des œstrogènes. Ils peuvent agir comme agonistes ou antagonistes, compétitifs ou non, des récepteurs à œstrogènes, mais aussi par d'autres mécanismes n'impliquant pas directement le récepteur à œstrogènes (Jégou, 1996). Par exemple, une interaction avec le récepteur aryl hydrocarbure (Ah) a été démontrée pour certains composés; d'autres peuvent aussi influencer le métabolisme des œstrogènes. De par leurs effets œstrogéniques ou anti-œstrogéniques, les dites substances, structurellement différentes des stéroïdes en C18 que sont les œstrogènes naturels, perturbent le fonctionnement normal de l'organisme. Les xéno-œstrogènes font partie du groupe des perturbateurs

endocriniens au même titre que les xéno-androgènes, qui interfèrent avec l'action des hormones androgènes naturelles, ou encore les anti-thyroïdiens. Le présent article a pour but de faire le point sur les connaissances actuelles concernant la chimie et la pharmacologie des xéno-œstrogènes, en insistant sur leur impact environnemental.

ROLE PHYSIOLOGIQUE DES ŒSTROGENES

Un œstrogène est une hormone sexuelle stéroïdienne ou non, naturelle ou synthétique, dont les effets biologiques caractéristiques sont les modifications survenant chez les mammifères au cours de l'œstrus. Celui-ci se définit comme une période où l'ovulation et la réceptivité vis-à-vis du mâle coïncident et dont la traduction histologique fondamentale est la

kératinisation des cellules vaginales. Les œstrogènes naturels sont sécrétés par l'ovaire (œstradiol, œstrone), par le placenta (œstradiol) et accessoirement par les cellules interstitielles du testicule et de la cortico-surrénale.

a) Rôle des œstrogènes chez la femelle

Chez les mammifères, les œstrogènes contrôlent et influencent tous les aspects de la reproduction et sont d'importants médiateurs du développement. Bien que les œstrogènes endogènes semblent avoir peu d'influence sur la différenciation sexuelle embryonnaire normale des mammifères, ils sont impliqués dans la croissance précoce et la maturation du tractus urogénital femelle. Ils sont également responsables de la mise en place d'un comportement sexuel spécifique, à un moindre degré que les androgènes. Chez la femelle mature,

les œstrogènes jouent un rôle majeur dans la différenciation sexuelle secondaire et la régulation de la fonction ovarienne (Cooper *et al.*, 1989).

La plupart des hormones sexuelles identifiées chez les mammifères se retrouvent aussi chez les vertébrés non mammifères, où elles pourraient avoir des fonctions quelque peu différentes au niveau de la reproduction, du développement et de la maturation de l'appareil reproducteur. En effet, chez les reptiles ou les batraciens, la différenciation sexuelle dépend également de facteurs externes, tels que la température extérieure.

b) Différenciation sexuelle et rôle physiologique des œstrogènes chez le mâle

La différenciation sexuelle masculine se fait grâce à l'influence du gène SRY, localisé sur le chromosome Y, de plusieurs gènes autosomaux, notamment SOX9, SF-1, ainsi que des hormones androgènes, qui sont nécessaires au bon déroulement du processus (Foster *et al.*, 1994).

Les troubles du développement des gonades mâles sont fréquemment associés à des néoplasmes des cellules germinales testiculaires, pouvant être induits par un environnement hormonal déséquilibré.

On a constaté qu'une différenciation sexuelle masculine normale se produit même en l'absence de récepteurs à œstrogènes fonctionnels, avec cependant une baisse notable de la qualité du sperme. Ainsi, il apparaît que des souris mâles déficientes en récepteurs à œstrogènes sont moins fertiles et qu'elles présentent des difficultés à engendrer une progéniture (Lubahn *et al.*, 1993).

Les œstrogènes sont également impliqués dans la régulation des gonadotropines: ils en suppriment la production chez les animaux avant la puberté. Une suppression de sécrétion de «follicle-stimulating hormone» (FSH) durant la période de prolifération des cellules de Sertoli (période prénatale) a pour conséquence la mise en place de testicules de petite taille et une réduction de la production spermatique de l'adulte (Thomas *et al.*, 1994). La suppression de la sécrétion de la «luteinizing hormone» (LH) se

traduit, quant à elle, par une chute de la production de la testostérone par les cellules de Leydig fœtales et par conséquent, par des désordres de masculinisation et de développement des gonades (Toppari *et al.*, 1996). Les œstrogènes ont également une troisième possibilité d'action en agissant directement sur les nombreux types cellulaires présents au niveau de l'appareil reproducteur mâle (Sharpe, 1998).

RECEPTEURS A ŒSTROGENES

Les récepteurs à œstrogènes, largement distribués dans l'organisme, rendent possible l'action des substances à activité œstrogénique, endogènes ou

exogènes, sur tous les types cellulaires qui en sont pourvus. Quand les protéines réceptrices rencontrent un œstrogène, elles s'y fixent et changent de conformation. La paire ainsi formée se fixe sur un site d'ancrage, nommé élément de réponse aux œstrogènes, présent sur certains gènes (figure 1). Cette fixation déclenche à son tour la formation d'un complexe de transcription, un assemblage de «coactivateurs» et de protéines qui s'insèrent autour des récepteurs comme les pièces d'un puzzle. Le complexe active les gènes sur lesquels il est ancré. Une enzyme, l'ARN polymérase, transcrit les gènes activés en ARN messenger, lequel sert à la synthèse des protéines codées par ces gènes. Finalement, ces protéines

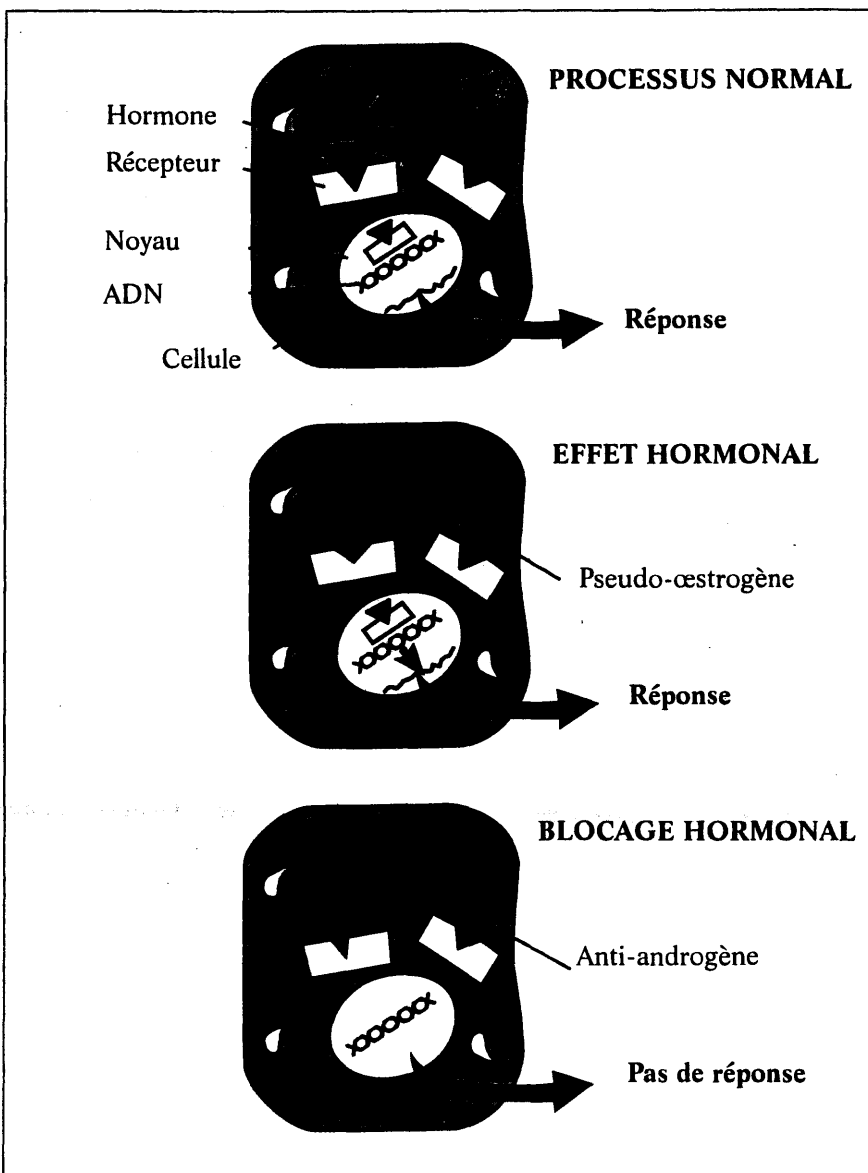


Figure 1
Aperçu de quelques mécanismes d'action des xéno-œstrogènes.
D'après Brown, 1994.

déclenchent les réponses physio-pharmacologiques.

Dans certains cas, des agents non stéroïdiens produisent des effets œstrogéniques en formant des complexes activés avec le récepteur. D'autre part, certains agents antagonistes se lient au récepteur mais ne sont pas capables de former le complexe activé, ce qui aboutit à l'inhibition des processus physiologiques médiés par les œstrogènes.

Au travers des études pharmacologiques, il apparaît clairement que l'œstrogénicité implique plus qu'une simple affinité pour le récepteur à œstrogènes. Sont importants également des facteurs tels que la synthèse et la destruction des stéroïdes, le transport au niveau du tissu cible, la régulation du nombre de récepteurs à œstrogènes, la disponibilité des gènes cibles pour l'activation, la concentration plasmatique en œstrogènes, le degré de liaison de ces hormones aux protéines, l'interaction avec des facteurs environnementaux, la cascade des événements intracellulaires et la séquence d'action et de réaction qui conduit de l'activation d'un gène à un effet physiologique (Brown, 1994).

Il est également important de garder à l'esprit que la structure nécessaire à l'action œstrogénique ou anti-œstrogénique d'un agent quelconque peut différer selon l'espèce animale. Une substance peut ainsi manifester des affinités variables pour les récepteurs selon l'espèce considérée. Parmi les six espèces pour lesquelles on a cloné le récepteur à œstrogènes, des différences au niveau de la séquence en acides aminés ont été identifiées.

Un bon exemple est celui du tamoxifène (a «selective estrogen receptor modulator» ou SERM) tantôt agoniste, tantôt antagoniste selon l'espèce ou le tissu étudié. Ainsi, cette molécule présente des effets œstrogéniques sur le tissu osseux et le système cardio-vasculaire de la femme ménopausée et des effets anti-œstrogéniques sur le sein et l'utérus. Cette dualité d'effets est particulièrement étudiée de nos jours et c'est ainsi que le tamoxifène et un de ses dérivés, le raloxifène, apparaissent être de plus en plus comme des molécules de choix

dans le traitement de la ménopause et la prévention du cancer.

Comment les molécules SERM peuvent-elles agir comme anti-œstrogènes dans certaines cellules et comme œstrogènes dans d'autres? Ces molécules agissent vraisemblablement sur le récepteur et de la même façon dans toutes les cellules, de sorte qu'il faut chercher la réponse non pas dans le récepteur, mais dans les cellules elles-mêmes (Jennifer *et al.*, 1998). Selon une des hypothèses, les cellules qui ne réagissent pas aux SERMs ne synthétisent sans doute pas de coactivateurs capables d'interagir avec les récepteurs liant les SERMs. Au contraire, les cellules qui réagissent aux SERMs produisent des coactivateurs qui déclenchent la synthèse d'un complexe de transcription fonctionnel, même quand la structure du récepteur est anormale. Selon une autre hypothèse, les récepteurs liés aux SERMs ne peuvent se fixer sur les éléments de réponse aux œstrogènes des gènes. Toutefois, certains gènes offrent d'autres sites d'ancrage. Quand les récepteurs liés à un SERM s'ancrent sur ces sites, les complexes de transcription se forment, et la production de protéine a lieu, comme si la synthèse était commandée par un œstrogène.

Enfin, on a récemment découvert que le récepteur des œstrogènes existe sous au moins deux formes. On connaissait le récepteur alpha et l'on vient de découvrir le récepteur bêta. Dans les cellules qui produisent uniquement le récepteur alpha, les SERMs empêchent les récepteurs des œstrogènes de stimuler la transcription. Au contraire, dans les cellules qui fabriquent les récepteurs bêta, la fixation des SERMs active les récepteurs, lesquels déclenchent alors la transcription. Dans ce cas, les récepteurs formeraient un complexe de transcription en se liant non pas directement sur les gènes, mais sur des protéines nommées Fos et Jun qui, elles, se fixent sur l'ADN (Craig, 1998).

LES COMPOSES CHIMIQUES ENVIRONNEMENTAUX PRESENTANT UN EFFET ŒSTROGÉNIQUE

L'œstrogénicité, non restreinte à un petit groupe de substances, se retrouve

au contraire dans toute une série de classes chimiques, utilisées quotidiennement dans des secteurs aussi divers que l'industrie, l'agriculture, la santé... (Soto *et al.*, 1995). Les principaux groupes de produits environnementaux (tels les pesticides organochlorés, les PCBs, les dioxines, les alkylphénol polyéthoxylates, les phyto-œstrogènes et quelques autres xéno-œstrogènes) connus pour leurs effets œstrogéniques ou anti-œstrogéniques sont présentés ci-dessous. Cette liste n'est cependant pas exhaustive.

La plupart des pesticides sont synthétisés avec pour objectif l'obtention d'une efficacité maximale à l'encontre d'un organisme ou d'un groupe d'organismes. Toutefois, une spécificité parfaite pour le récepteur cible de l'espèce concernée n'est en général pas possible. De ce fait, les pesticides sont à l'origine d'un certain nombre d'effets secondaires imprévisibles. Même si, en général, ces effets sont moins puissants que les effets désirés, une exposition aux pesticides peut aboutir à de fâcheuses conséquences pour l'organisme non cible. C'est ainsi que l'utilisation inadaptée des insecticides peut conduire dans certains cas à des catastrophes environnementales. Des perturbations endocriniennes et une certaine forme d'œstrogénicité ont été identifiées pour bon nombre de pesticides.

Depuis le début de leur production, on estime qu'ont été utilisées environ 10.000 substances actives pouvant présenter une activité œstrogénique ou perturbant le métabolisme endocrinien. Dans la plupart des cas, l'œstrogénicité a été mise en évidence lors d'accidents. En conséquence, il est possible que beaucoup de xéno-œstrogènes n'aient pas encore été identifiés. Cependant, il faut garder à l'esprit que la plupart des molécules auxquelles l'homme est exposé ont été testées avant d'être mises sur le marché. De ce fait, les molécules présentant une forte activité œstrogénique ont été éliminées. En effet, la législation en cours exige des industries une documentation fournie concernant l'innocuité d'une substance avant toute exploitation de celle-ci. Toutefois, beaucoup de composés ont été autorisés avant la mise en place de cette législation restrictive. Il en

découle qu'actuellement, l'homme et la nature sont exposés à toute une série de substances pas toujours bien connues quant à leur potentiel œstrogénique direct ou indirect.

Rappelons également que parmi les substances susceptibles d'avoir une activité œstrogénique, certaines peuvent rester masquées, c'est-à-dire n'exprimer leur pouvoir délétère que dans certaines conditions. Par exemple, en interaction avec tel ou tel autre facteur environnemental (température, vents, ...).

a) Biphényles polychlorés (PCBs)

Les biphényles polychlorés sont une famille de 209 composés chimiques industriels, utilisés depuis 1929 comme fluide hydraulique, colle, fluide diélectrique pour condensateurs et transformateurs, ... (figure 2).

Avant qu'ils ne soient interdits aux USA en 1977, l'industrie en a produit environ un milliard de kg. Du fait de leur bioaccumulation et de leur lente biotransformation, on en retrouve encore de nos jours dans l'environnement. Les effets biologiques provoqués par ces multiples composés diffèrent tant quantitativement que qualitativement. Ainsi, aussi bien des effets œstrogéniques que des effets anti-œstrogéniques ont été rapportés suite à une exposition aux PCBs.

Certains d'entre eux induisent des effets similaires à ceux causés par les dibenzofurannes et les dioxines. De ce fait, on les appelle «PCB dioxin-like». Ils exercent plutôt une action anti-œstrogénique, qui a pu être mise en évidence sur des cultures de cellules MCF-7, une lignée cellulaire couramment utilisée pour mettre en évidence un éventuel effet œstrogénique. La toxicité de ce type de PCB est probablement médiée par une interaction avec le récepteur Ah, ainsi que par des altérations des fonctions thyroïdienne et hépatique (Longnecker *et al.*, 1997; Preziosi, 1998).

Les autres PCBs «non dioxin-like» agissent par des mécanismes différents et exercent plutôt des effets œstrogéniques. Les connaissances relatives aux interactions possibles entre les différents types de PCBs sont encore faibles à l'heure actuelle. Leur œstrogénicité semble dépendre du

pourcentage de chlore présent dans la molécule. Ainsi, les PCBs pauvres en chlore ont une forte activité œstrogénique, contrairement à ceux qui sont riches en chlore (Bitman et Cecil, 1970; Giesy et Kannan, 1998). La stabilité des composés, quant à elle, augmente avec le degré de chloration. Les composés pauvres en chlore se caractérisent aussi par une capacité plus grande à passer la barrière placentaire. Les PCBs sont hydroxylés au sein de l'organisme animal et c'est à ce stade qu'ils acquièrent pleinement leur activité œstrogénique, au demeurant faible (> 1/100 de celle de l'œstradiol).

A côté de leurs effets œstrogéniques ou anti-œstrogéniques, les PCBs sont

également dotés d'effets neurotoxiques, hépatiques, et anti-thyroïdiens.

L'impact des PCBs sur l'environnement a été prouvé à de nombreuses reprises au cours de ces dernières années. Pour ne citer qu'un exemple, la diminution des capacités reproductives des phoques de la Mer de Wadden a été attribuée aux PCBs, après confirmation par diverses études en laboratoire (Reijnders, 1986).

b) Dioxines et furannes

Ces composés ont fait récemment l'objet d'un article de synthèse (Maghain-Rogister *et al.*, 1999). Les dibenzo-*p*-dioxines polychlorées (PCDDs, les dioxines proprement

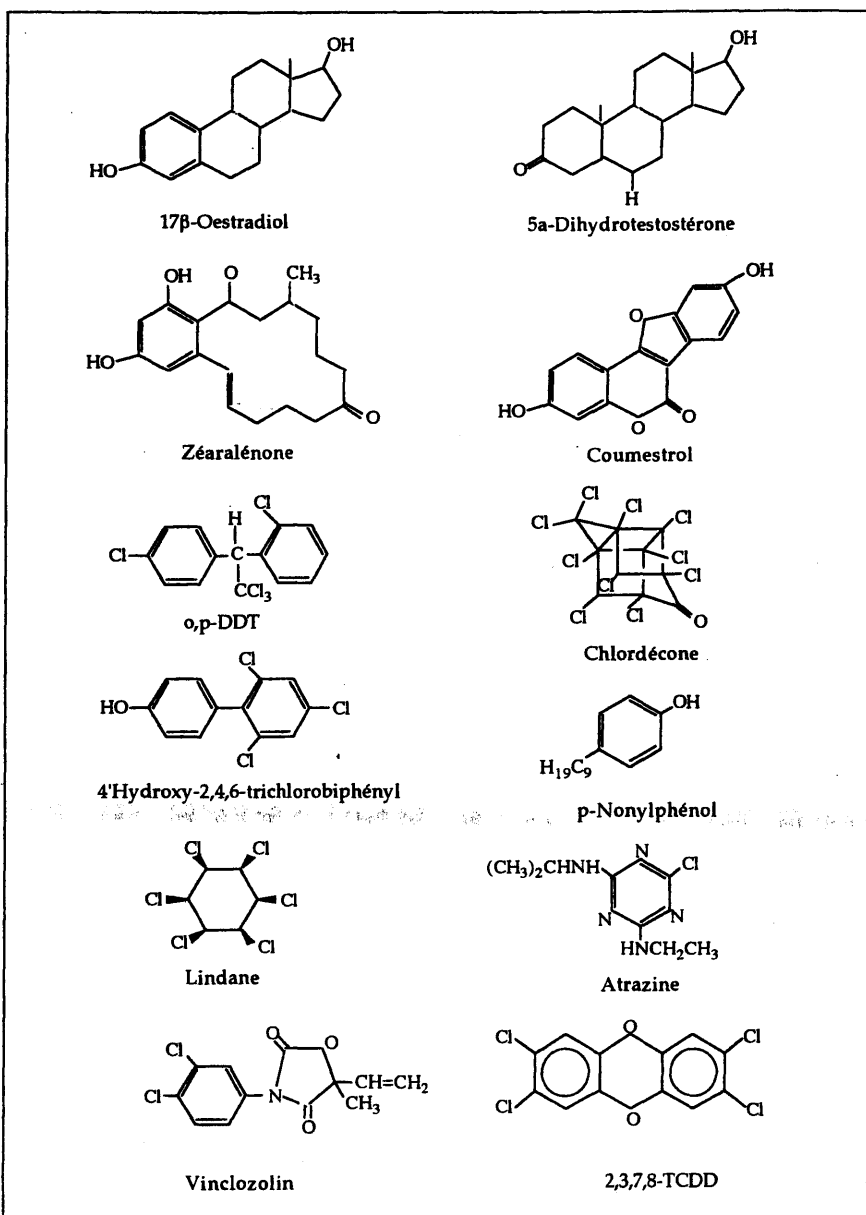


Figure 2
Xéno-œstrogènes: quelques structures moléculaires.

dites) et les dibenzofurannes polychlorés (PCDFs) consistent respectivement en 75 et 135 composés différents (dont 17 sont considérés comme toxiques). La plus toxique de ces substances est la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD), communément appelée dioxine de Seveso (figure 2). Ces substances proviennent des processus de combustion en présence de chlore, de carbone, d'oxygène ou d'hydrogène, issus des incinérateurs à déchets ménagers et industriels, de l'industrie lourde (métallurgie, sidérurgie), de l'industrie chimique (pesticides), des moteurs des voitures, des barbecues, ... La plupart des études sur animaux relatives aux dioxines ont été réalisées avec la TCDD, qui possède des effets anti-œstrogéniques en agissant par l'intermédiaire du récepteur Ah (Safe *et al.*, 1991). Il faut cependant garder à l'esprit que pour toute une série d'effets liés à la dioxine, l'implication de ce fameux récepteur Ah n'a pas été confirmée. D'aucuns pensent que les effets endocriniens attribués à la TCDD pourraient plutôt être causés par la présence dans la nourriture d'indole-carbinol (présent dans les brocoli notamment), qui se lie spécifiquement au récepteur Ah (Ames *et al.*, 1990; Preziosi, 1998).

La littérature concernant les effets des dioxines sur le tractus reproducteur mâle est très fournie (Peterson *et al.*, 1993). On y apprend notamment qu'une exposition pré- ou post-natale de jeunes rats mâles conduit à un raccourcissement de la distance anogénitale, à un retard de descente testiculaire et à une réduction de poids de l'appareil reproducteur (Mably *et al.*, 1991). En outre, la spermatogenèse est inhibée, le comportement est féminisé et la régulation de la sécrétion de LH est perturbée. Une suppression des concentrations plasmatiques en testostérone semblerait être à l'origine de ces problèmes. Ces effets font suite à l'administration d'une dose orale de TCDD à la mère au quinzième jour de la gestation (dose efficace 50; DE50= environ 0,16 ug/kg). A cette dose, la TCDD n'a pas d'effet discernable sur la mère.

Les dioxines ont également fait parler d'elles lors de la campagne de défoliation à l'Agent Orange pendant la

guerre du Vietnam et l'accident de Seveso en Italie en 1976, où elles ont révélé leur toxicité. Toxicité dont les conséquences sur les êtres vivants ne sont pas toujours claires: l'apparent affaiblissement du système immunitaire, l'élévation du nombre d'enfants mort-nés, de malformations néonatales et la proportion anormalement haute de cancers chez les soldats et réfugiés du Vietnam sont-ils directement liés à leur exposition aux dioxines?

c) Alkylphénols polyéthoxylates

Les alkylphénols et leurs dérivés sont fréquemment retrouvés au niveau des eaux de surface et dans les sédiments aquatiques. Ce sont en fait les produits de la dégradation microbienne des alkylphénols polyéthoxylates (APES), largement utilisés comme surfactants non ioniques. Ces surfactants particulièrement efficaces servent à la fabrication de détergents, peintures, herbicides, pesticides et cosmétiques. Annuellement, plus de 300 millions de kg d'APES sont produits et on estime qu'après traitement des eaux usées, environ 60% de ces APES sont relargués dans l'environnement aquatique sous forme de molécules à courtes chaînes (nonylphénoldiéthoxylate, acide nonylphénolcarboxylique, nonylphénol (NP), octylphénol (OP),...). Les alkylphénols, relativement persistants, s'accumulent dans les graisses des organismes vivants (Ahel *et al.*, 1993). Les

NP et OP ont une activité œstrogénique aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, activité médiée par l'activation du récepteur à œstrogènes (White *et al.*, 1994) et par la capacité à se lier également aux récepteurs à androgènes et à progestagènes. L'OP, plus puissant que le NP, atteint approximativement 1/1000 de la puissance de l'œstradiol.

d) Organochlorés

Les insecticides organochlorés regroupent divers agents appartenant à trois classes chimiques distinctes: les dichlorodiphényléthanes (DDT, méthoxychlore), les cyclodiènes chlorés (aldrine, dieldrine, chlordecone) et les benzènes chlorés et structures apparentées au cyclohexane (lindane). Dès la moitié des années 40 jusqu'à la moitié des années 60, ces agents ont été utilisés intensivement dans les secteurs de l'agriculture, de l'exploitation forestière, de la santé, ... (figure 3). Les propriétés (faible volatilité, stabilité chimique, solubilité dans les graisses et faible taux de biotransformation et dégradation) qui ont fait de ces composés de remarquables insecticides ont également été à l'origine de leur banissement graduel (persistance dans l'environnement, bioconcentration et bioamplification au travers des chaînes alimentaires) (Carson, 1962). Cependant, malgré leur interdiction aux Etats-Unis et dans la plupart des pays de l'Europe (figure 4), les insecticides organochlorés sont

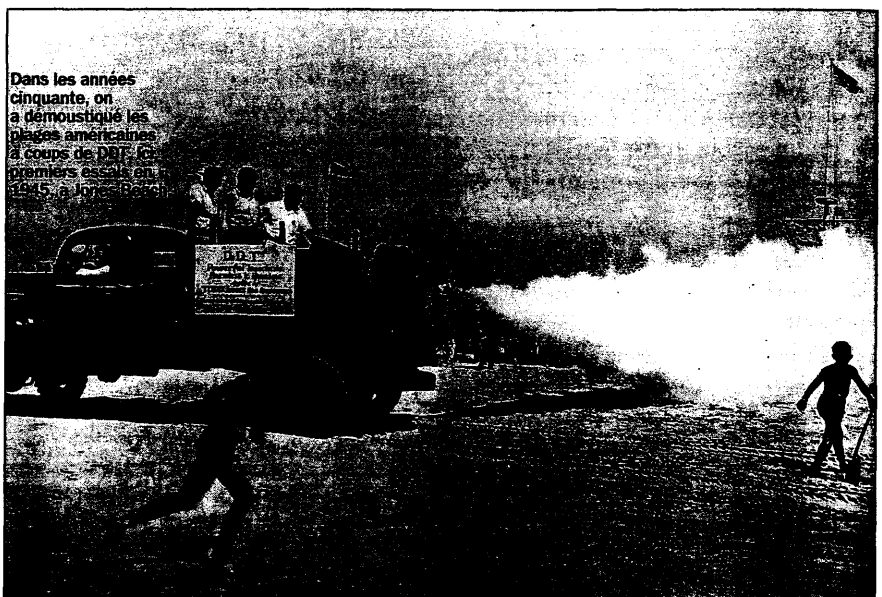


Figure 3
Le DDT dans les années 40. D'après Tardieu, 1999.

	Dieldrine	DDT	Aldrine	Chlordane	HCB	Heptachlore	Toxaphène	Endrine	EDB	2,4,5-T	Pentachlorophénol	DBCP	Chlordimeform	Parquat	Lindane	Parathion	Méthylparathion	Aldicarb (Temik)
Autriche	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX			
Irlande	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	X	XX	XX			XX	XX	
Italie	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	X	X			X
Hollande	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX			XX			
Suède	XX	XX	XX	XX	XX				XX	XX	XX	XX		XX	XX	XX		XX
Allemagne	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX		XX	X				XX
Danemark	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX		XX			XX	XX			
Finlande	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX		XX				XX	XX	XX		
Roy.-Uni	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX		X							
France	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX									
Belgique	XX	XX	XX	XX		XX	XX		XX			XX			X		X	X
Espagne	XX	X	XX	XX	XX	XX		XX	XX	XX								
Union europ	XX	XX	X	XX	XX	XX	XX	X	XX									
Portugal	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX										
Luxembourg	XX	X	X	XX	XX						XX							
Grèce	XX	X	X		XX													

Niveau de résistance:

XX interdiction X restriction sévère

encore utilisés massivement dans les pays en voie de développement parce qu'ils sont produits à faible coût et qu'ils sont très efficaces notamment pour le contrôle des insectes causant d'importants dommages aux récoltes et à la santé humaine.

Composés de type DDT

Le DDT commercial contient 2 isomères: le p,p'-DDT (75-80 %) et l'o,p'-DDT (10-25 %). L'isomère o,p' est moins stable que le p,p'. Le p,p'-DDE est le principal métabolite du DDT.

Dans beaucoup d'études, la réponse *in vivo* à des expositions de DDT ou de méthoxychlore a été identifiée comme étant une réponse de type œstrogénique parce qu'elle se traduit par une augmentation du poids de l'utérus et des oviductes. Des similitudes dans la structure chimique du DDT et d'un puissant ligand du récepteur à œstrogènes (le diéthylstilboestrol ou DES) ont poussé les chercheurs à étudier la possibilité d'une liaison du DDT à ce récepteur. Nelson (1974) a ainsi

démonstré une corrélation positive entre la capacité des analogues du DDT à augmenter le poids de l'utérus du rat et leur capacité à réduire compétitivement la liaison de l'œstradiol à son récepteur. De plus, il a été démontré que l'o,p'-DDT était un puissant inhibiteur de la liaison de l'œstradiol, même s'il est 2000 fois moins puissant que le DES. L'o,p'-DDE et l'o,p'-DDD, produits de dégradation environnementale ou métabolique, gardent une certaine affinité pour le récepteur à œstrogènes, mais celle-ci est 1000 X moindre que celle de l'o,p'-DDT (Nelson, 1978). L'autre isomère du DDT, le p,p'-DDT, ne présente pas d'activité œstrogénique, ce qui expliquerait que certaines études réalisées sur le DDT n'aient pas mis en évidence son œstrogénicité.

L'œstrogénicité du méthoxychlore est, quant à elle, associée à la capacité de ses métabolites à déplacer l'œstradiol de ses récepteurs.

Même si les effets néfastes exercés sur la reproduction par le DDT ont été liés à sa capacité à interagir avec le

récepteur à œstrogènes, il existe des preuves évidentes de l'implication d'autres mécanismes. Par exemple, l'amincissement des coquilles d'œufs d'oiseaux (bien connue chez le faucon pèlerin) est imputable à une inhibition des ATPases calciques des glandes coquillières par le p,p'-DDE. D'autres travaux ont montré que l'o,p'-DDE et le p,p'-DDE diminuent la liaison de la progestérone à son récepteur. Des effets anti-androgènes du DDT et de ses analogues ont également été rapportés. Certains pourraient être associés à des interférences avec le récepteur à androgène (Lundholm, 1991). Les preuves relatives à une toxicité surrénalienne (cortex) du DDT et de certains de ses métabolites (o,p'-DDT, mitotane) suggèrent également d'autres mécanismes de perturbation endocrine. Pour terminer, le DDT est aussi connu comme étant un inducteur des enzymes de métabolisation des drogues (cytochrome P450, monooxygénase,...) chez les mammifères et les oiseaux mais pas chez les poissons (Kupfer, 1975). L'induction du système enzy-

matique peut être à l'origine d'une amplification du métabolisme des stéroïdes sexuels endogènes et ainsi produire des effets néfastes sur le système reproducteur.

Un bon exemple de l'impact du DDT sur la faune sauvage est la diminution dramatique des effectifs d'alligators (*Alligator mississippiensis*) observée depuis 1980 en Floride (Guillette *et al.*, 1994). Ce déclin coïncide avec le déversement intempestif dans le lac Apopka en 1980 de dicofol/DDT, ce qui a conduit à une élévation des concentrations de p,p'-DDE dans les œufs d'alligators (5,8 mg/kg d'œuf humide). Des études préliminaires ont suggéré que ce déclin était imputable à des échecs de reproduction. A partir des œufs collectés qui ont été analysés en laboratoire, les chercheurs ont mis en évidence une augmentation de la mortalité néonatale, des concentrations anormales en stéroïdes sexuels chez les mâles et femelles et des anomalies morphologiques des gonades. Ces résultats confortent la thèse d'un rôle prédominant du DDT dans l'altération du développement sexuel de l'embryon et dans la réduction des capacités reproductives. Des études en laboratoire ont indiqué que le DDT pourrait avoir un pouvoir œstrogène chez d'autres espèces de reptiles et d'amphibiens. Palmer et Palmer (1995) rapportent que l'o,p'-DDT est capable d'induire l'activation (œstrogène dépendante) de la synthèse du précurseur du jaune d'œuf (le vitellogène) chez le mâle tortue (*Trachemys scripta*) (1 mg/kg pendant 7j) et chez la grenouille (*Xenopus*) (1 mg/kg pendant 7j).

Chlordecone

La chlordecone (figure 2), connue sous le nom de Képone®, est un insecticide cyclodiène qui a été utilisé aux Etats-Unis et ailleurs pour le contrôle des fourmis et autres insectes, jusqu'à son interdiction en 1978. Avant celle-ci, cet insecticide a été l'objet d'une grande attention suite à l'accident survenu à Hopewell en Virginie. Chez les travailleurs de cette usine, la chlordecone a été associée à des effets délétères sur les systèmes nerveux et reproducteur qui, heureusement, se sont montrés réversibles dans la plupart des cas (Guzelian, 1982). Même si la plus grosse partie de la production

a été écoulee en Afrique, en Europe et en Amérique latine, on sait maintenant que ce n'est pas moins de 70 tonnes qui ont été utilisées aux Etats-Unis. De plus, des déversements illégaux répétés par les fabricants dans la rivière James ont causé des contaminations étendues du milieu aquatique de la région de la Tidewater (Virginie). La chlordecone est un composé chloré extrêmement stable, se liant efficacement aux particules des sédiments. Elle est dégradée lentement dans l'environnement par le rayonnement solaire et les bactéries anaérobies.

Contrairement à la plupart des xéno-œstrogènes, la chlordecone ne présente pas beaucoup de similitudes chimiques avec le 17 β -œstradiol. Malgré cela, des études *in vitro* ont montré que la chlordecone se liait de manière compétitive au récepteur à œstrogènes (mammifères: utérus et système nerveux central; oiseaux: oviducte) avec une affinité de 0,001 à 0,0001 fois celle du 17 β -œstradiol (Eroschenko et Palmiter, 1980). Cette capacité à mimer les œstrogènes endogènes (Reel et Lamb, 1985) explique les effets de la chlordecone sur le système reproducteur. Même si la chlordecone est un œstrogène de relativement faible puissance, sa persistance dans les tissus peut mener à un effet significatif sur les processus dépendants des œstrogènes et cela, tout particulièrement chez les individus exposés de façon chronique (Hammond *et al.*, 1979).

Lindane

Le lindane (figure 2), gamma isomère de l'hexachlorocyclohexane (gamma-HCH), a été découvert par Faraday en 1825. Cet insecticide à large spectre a été utilisé aux Etats-Unis et dans beaucoup d'autres pays pour le traitement des graines et des sols, la préservation du bois et le traitement des animaux contre les ectoparasites. En Belgique, il est encore autorisé en agriculture, mais a été interdit en médecine vétérinaire (animaux de rente) et humaine. Il est modérément persistant dans l'environnement, avec une demi-vie allant de quelques jours à plus d'un an selon le type de sol. Le mécanisme d'action primaire du lindane (relativement mal connu) est une inactivation des canaux à chlore des

récepteurs à l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) du système nerveux central (Joy, 1982). En plus de son implication neurologique, le lindane a été associé à de l'hépatotoxicité, de l'hépatocarcinogénicité et des troubles du système reproducteur. Ce dernier effet résulte d'une perturbation des fonctions endocrines de la reproduction.

Le lindane présente une faible activité œstrogénique. Néanmoins, c'est à son activité anti-œstrogénique chez les animaux qu'il doit son importance dans la classe des xéno-œstrogènes (Chadwick *et al.*, 1988). Des études pharmacologiques ont montré que le lindane ne se liait pas compétitivement aux récepteurs à œstrogènes cérébraux et utérins (Uphouse et Williams, 1989), qu'il ne semblait pas modifier le nombre et l'affinité des récepteurs à œstrogènes ni la réponse des tissus aux œstrogènes (induction des récepteurs à progestérone,...) (Laws *et al.*, 1994). Une liaison non compétitive du lindane aux récepteurs à œstrogènes a toutefois été démontrée *in vivo* et *in vitro* sur des utérus de rat, suggérant ainsi un mécanisme pour son anti-œstrogénicité (Tezak *et al.*, 1992). Alternativement, certains effets anti-œstrogéniques du lindane pourraient être médiés par le blocage de la réponse gonadotrope normale aux œstrogènes de la glande pituitaire ou par antagonisme des récepteurs GABA du cerveau (Cooper *et al.*, 1989). Ce dernier fait n'est cependant pas confirmé, étant donné que les effets reproducteurs du lindane tels l'allongement du cycle œstral ou encore la diminution de la réceptivité sexuelle ne sont pas reproductibles avec des antagonistes GABA comme la picrotoxine (Uphouse et Williams; 1989).

e) Phyto-œstrogènes

Les phyto-œstrogènes sont des composés naturels présents dans les végétaux, donc ingérés quotidiennement par les animaux. Ils contiennent diverses substances actives, comme les isoflavones (génistéine, daidzen, équol,...), les coumestans (coumestrol), les lignans, les myco-œstrogènes (zéaralénone), les flavonoïdes,... (Verdeal et Ryan, 1979). Parmi les végétaux contenant des quantités non

négligeables de phyto-œstrogènes, on trouve le seigle, le blé, les choux, les épinards, le soja, ... La graine de soja, de loin la source la plus riche en phyto-œstrogènes, est largement utilisée comme source de protéine dans l'industrie alimentaire (lait de substitution pour enfant, ...). Actuellement, le soja est prescrit sous forme de gélules par de nombreux gynécologues pour la prévention des symptômes liés à la ménopause chez la femme. Les phyto-œstrogènes, qui présentent une activité œstrogénique aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, ne sont ni bioaccumulés ni bioamplifiés. Ils sont au contraire rapidement métabolisés et excrétés (Verdeal et Ryan, 1979). La nutrition des bœliers avec du trèfle riche en isoflavones aboutit à une diminution de la concentration spermatique et à une hypertrophie des mamelles (Bradbury et White, 1954). Ces effets, proportionnels à la dose et médiés par un récepteur (récepteur à œstrogènes, voire le récepteur Ah) sont soit œstrogéniques soit anti-œstrogéniques chez l'adulte (Setchell *et al.*, 1992). Certaines plantes contiennent également des substances anti-androgènes. Ainsi, la permixon, que l'on retrouve dans un palmier de Floride (*Serenoa repens B*), est utilisée pour prévenir l'hypertrophie prostatique.

f) Autres xéno-œstrogènes

Le bisphénol A est un monomère plastique utilisé très fréquemment comme revêtement interne au niveau des «cannettes» alimentaires à base de polycarbonate, qui sont ensuite stérilisées par la chaleur. Il présente une activité œstrogénique sur les cellules MCF-7 (Krishnan *et al.*, 1993). Il en va de même pour d'autres substances, communément utilisées dans l'industrie des plastiques tels que les phtalates esters, le butylbenzylphtalate et le di-n-butylphtalate. Parmi les phtalates, aucun ne présente d'activité antagoniste, suggérant ainsi une action cumulative possible (Jobling *et al.*, 1995). Rappelons que les phtalates sont les polluants d'origine humaine les plus courants et que leur consommation quotidienne humaine, par diverses voies, notamment alimentaire, approche les 10 mg.

Un antioxydant alimentaire, l'hydroxyanisole butylé (BHA) présente aussi une activité œstrogénique sur les cellules MCF-7 (Jobling *et al.*, 1995). Cependant, le BHA et les phtalates sont de moindre puissance que l'o,p'-DDT et l'octylphénol.

L'atrazine (2-chloro-4-ethyl-amino-6-isopropylamino-1, 3, 5-triazine) et le vinclozolin, respectivement herbicide et fongicide, ont également la capacité de perturber le système endocrinien (figure 2). L'exposition de rattes à l'atrazine (100 mg/kg) aboutit à une réduction de la durée de l'œstrus et à une diminution du poids des ovaires. Ces effets inhibiteurs peuvent être partiellement expliqués par la capacité de cette molécule à se lier non compétitivement au récepteur à œstrogène (Tezak *et al.*, 1992). Par contre, l'action du vinclozolin est médiée par le récepteur à androgène auquel celui-ci se lie.

BIOACCUMULATION ET PERSISTANCE

Certains xéno-œstrogènes, notamment les contaminants hydrocarbonés chlorés (CHCs) présentent une grande liposolubilité et une forte résistance à la dégradation physique et biologique. Ils se caractérisent donc par leur capacité à s'accumuler dans les organismes vivants et à se concentrer dans l'environnement(*). A ce titre, l'étude réalisée par Norstrom et collaborateurs (1998) est intéressante de par les informations qu'elle apporte sur le comportement de ces substances, de l'émission à l'accumulation, et sur le rôle exemplatif que peut jouer l'ours polaire en tant que biomarqueur dans l'évaluation de cette bioaccumulation et bioconcentration.

Ainsi, on sait que les molécules de CHCs se déplacent selon un «effet sauterelle». Elles s'évaporent sous des températures chaudes à basse latitude. Transportées par les vents (les courants océaniques jouent également un rôle important) vers les régions froides, elles se condensent au sol, dans la neige ou l'eau. Ce cycle se répète plusieurs fois. Elles peuvent parcourir ainsi de longues distances.

Près du pôle, les basses températures les fixent. Elles s'accumulent alors dans la chaîne alimentaire. Des preuves relatives à ce mécanisme de transport ont été apportées par Iwata et collaborateurs (1993), qui ont calculé qu'il existait un flux net de chlordane et de PCBs de l'atmosphère vers l'océan. Ce flux a tendance à augmenter avec la latitude, parallèlement au refroidissement des océans. Un autre moyen de transport à longue distance des CHCs pourrait être les glaces. De fait, lors de la formation des glaces, par exemple sur les côtes sibériennes, une quantité importante de CHCs adsorbées sur des sédiments est intégrée à la glace. Les glaces se déplacent au gré des courants vers le Nord, parfois durant 3-4 ans. Et c'est lors de leur fonte annuelle, qu'elles libèrent les CHCs, les rendant ainsi disponibles pour la faune marine. On sait de plus que les particules se trouvant à la surface des glaces peuvent, au cours de la fonte annuelle, concentrer les contaminants se trouvant dans l'air. Cet élément supplémentaire pourrait expliquer les lourdes concentrations rencontrées chez les phoques de Svalbard et du Groenland.

Il est difficile et onéreux de suivre les CHCs dans l'air, l'eau et les microorganismes avec la rigueur nécessaire à une étude de la distribution spatiale et temporelle des CHCs en Arctique. Les connaissances relatives à la dynamique de ces composés sont également insuffisantes pour permettre de prédire la bioaccumulation chez les animaux et chez l'homme à partir des concentrations aqueuses. Une alternative consiste à mesurer les concentrations directement chez une espèce qui accumule et intègre les contaminants sur une zone marine connue. A ce titre, les ours polaires sont d'excellents candidats biomarqueurs de l'environnement marin arctique. En effet, l'ours polaire est le principal mammifère prédateur local. Les ours blancs sont distribués au travers des régions polaires arctiques et sub-arctiques. Leur régime consiste principalement en phoques annelés (*Phoca hispida*). Le territoire de ces phoques est assez restreint, du fait que ces animaux territoriaux occupent le même habitat sous la glace neuf mois

(*) Des manipulations génétiques récentes permettent l'intégration de gènes de dégradation (du pentachlorophénol par exemple) dans *E. coli*, en association avec le puissant promoteur de la lactase.

durant. Les phoques intègrent ainsi des CHCs par leur alimentation qui se fait sur une aire limitée.

Les concentrations en CHCs retrouvées chez les mammifères marins de l'Arctique dépendent donc de la place occupée par ces animaux dans la pyramide alimentaire et de leurs capacités métaboliques. Ces concentrations en CHCs sont de l'ordre du mg/g dans la graisse des cétacés et des ours polaires (béluga: 6,8 µg/g; ours: 11 µg/g; phoque: 1,2 µg/g). Les analyses effectuées sur les cachalots et autres cétacés qui viennent s'échouer régulièrement sur les rivages de la Mer du Nord et de la Mer Baltique confirment également ces données (Law *et al.*, 1997). Même si d'autres facteurs biologiques, tels que la récente découverte d'un morbillivirus (Jauniaux *et al.*, 1998), semblent intervenir dans les phénomènes de dérive et d'échouage, la contamination de ces grands mammifères marins par les organochlorés ou les PCBs pourrait éventuellement y jouer un rôle.

Certains composés chimiques tels que les PCBs se retrouvent aussi chez les humains consommant ces mammifères. Ainsi, les Inuits sont particulièrement exposés aux perturbateurs endocriniens car près de 80% de leur alimentation est composée des fruits de la chasse et de la pêche. Le lait maternel des Inuits contient en moyenne 10 fois plus de pesticides organochlorés et 6 fois plus de PCBs que celui des mères du Sud Québec. De plus, 75% des femmes Inuits ont des teneurs en PCBs dans le sang dépassant le niveau jugé tolérable au Canada. La santé de ces populations ne semble cependant pas trop en souffrir. A ce titre, la consommation de poissons, riches en acide omega 3, jouerait un rôle protecteur.

CONCLUSION

A la fin de cet aperçu sur la problématique des xéno-œstrogènes, nous

espérons que le lecteur portera un regard critique et tout en nuance sur un sujet d'actualité qui ne peut certainement pas être pris à la légère. Les polluants organiques persistants (POPs) et leurs effets xéno-œstrogéniques constituent-ils une bombe à retardement? A ce stade, il est difficile d'apporter une réponse nette et tranchée à cette question. Certes, il y a bien des situations comme celles rencontrées à Apopka (Floride, USA), à Sévésio (Italie), ou à Hopewell (Virginie, USA)... pour nous inciter à la plus extrême prudence. D'un autre côté, des études réalisées sur les Inuits du Nord Québec semblent démontrer une relative adaptation des organismes vivants face à ces charges élevées en POPs. Une fois de plus, les acides gras oméga 3, véritable panacée universelle se retrouvant en forte concentration dans les poissons, sont proposés comme facteurs de protection.

Certains scientifiques optent en faveur d'une élimination totale des douze «salopards» (Tardieu, 1999). En janvier 1999, à Nairobi, lors d'une conférence organisée par le Programme des Nations Unies pour l'environnement, les Nations ont été amenées à se prononcer sur le bannissement de douze produits réputés dangereux pour l'espèce humaine (DDT, hexachlorobenzène, PCBs, aldrine, chlordane, dieldrine, dioxines, endrines, furannes, heptachlore, mirex, toxaphène) (figure 4). D'autres, tels Rogan et Gladen (1993), qui lors de leur étude réalisée pour le compte du Département américain de la santé n'ont pas trouvé d'effet significatif des POPs sur le développement de 900 nourrissons de Caroline du Nord, sont moins catégoriques. C'est que le sujet est complexe. En effet, parmi les substances suspectes, certaines peuvent rester masquées, c'est-à-dire n'exprimer leur pouvoir délétère que dans certaines conditions, par exemple en interaction avec d'autres facteurs environnementaux. En outre, les xéno-hormones produites par les POPs

pourraient entrer en synergie avec celles contenues dans certains aliments végétaux (soja,...), décuplant ainsi leur action individuelle (Jégou *et al.*, 1995; Jégou, 1996).

Face à ces menaces qui pèsent sur la santé humaine et animale, on peut se rassurer en écoutant les experts de l'OMS qui estiment que la concentration spermatique chez l'homme peut chuter jusqu'à 75 % de sa valeur habituelle sans remettre en cause la fertilité du reproducteur. Notons également à ce propos que l'impact négatif des xéno-œstrogènes sur la fonction reproductrice n'a pas encore pu être établi, étant donné la complexité du sujet et cela malgré de nombreuses études. Pour en savoir plus, le Parlement européen a voté en octobre 1998 l'ouverture d'une enquête scientifique sur les POPs. Affaire à suivre donc...

SUMMARY

Xeno-estrogens and their impact on environment

The group of xeno-estrogens includes substances which have the ability to interfere with the action of estrogens through several mechanisms. They can act as agonists or antagonists of estrogen receptors, but also by interaction with other receptors (aryl hydrocarbone, androgens) or by influencing the hormonal metabolism. Through these effects, such substances disrupt the normal functioning of the organism. Xeno-estrogens belong to the group of endocrine disrupters. The aim of this paper is to summarize the current knowledge about xeno-estrogens chemistry and pharmacology and emphasizes at the same time their environmental impact. Polychlorinated biphenyls (PCBs), dioxins, furans, alkylphenolic compounds and organochlorines will be successively described.

BIBLIOGRAPHIE

- AHEL, M., MCEVOY J., GIGER W. Bioaccumulation of the lipophilic metabolites of nonionic surfactants in freshwater organisms. *Environ. Pollut.*, 1993, **79**, 243-248.
- AMES B.N., PROFT M., GOLD L.S. Chemical carcinogenesis: too many rodent carcinogens. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1990, **87**, 7782-86.
- BITMAN J., CECIL H.C. Estrogenic activity of DDT analogs and polychlorinated biphenyls. *J. Agr. Food Chem.*, 1970, **18**, 1108-1112.
- BRADBURY R.B., WHITE D.E. Oestrogens and related substances in plants. *Vitamins, Hormones*, 1954, **12**, 207-233.
- BROWN M. Estrogen receptor molecular biology. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 1994, **8**, 101-112.
- CARSON R. Silent spring. Boston. Houghton Mifflin, 1962.
- CHADWICK R.W., COOPER R.L., CHANG J., REHNBERG G.L., MCELROY W.K. Possible antiestrogenic activity of lindane in female rats. *J. Biochem. Toxicol.*, 1988, **3**, 147-158.
- COOPER R.L., CHADWICK R.W., REHNBERG G.L., GOLDMAN J.M., BOOTH K.C., HEIN J.F., MCELROY W.K. Effect of lindane on hormonal control of reproductive function in the female rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1989, **99**, 384-394.
- CRAIG J. Hormones et ménopauses. *Pour la science.*, 1998, **253**, 36-43.
- EROSCHENKO V.P., PALMITER R.D. Estrogenicity of Kepone in birds and man. In J.A. McLachlan. Estrogens in the environment. Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, 1980.
- FOSTER J.W., DOMINGUE-STEGLICH M.A., GUIOLI S., KWOK C., WELLER P.A., STEVANOVIC M., WEISSENBACH J., MANSOUR S., YOUNG I.D., GOODFELLOW P.N., BROOK J.D., SCAFER A.J. Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature*, 1994, **372**, 525-530.
- GIESY J.P., KANNAN K. Dioxin-like and non-dioxin-like toxic effects of polychlorinated biphenyls (PCBs): implications for risk assessment. *Crit. Rev. Toxicol.*, 1998, **28**: 511-569.
- GUILLETTE L.J., GROSS T.S., MASSON G.R., MATTER J.M., PERCIVAL H.F., WOODWARD A.R. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ. Health Perspect.*, 1994, **102**, 680-688.
- GUZELIAN P.S. Comparative toxicology of chlordecone (kepone) in humans and experimental animals. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1982, **22**, 89-113.
- HAMMOND B., KATZENELLENBOGEN B.S., KRAUTHAMMER N., MC CONNELL J. Estrogenic activity of the insecticide chlordecone (Kepone) and interaction with uterine estrogen receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, **76**, 6641-6645.
- IWATA H., TANABE S., SAKAI N., TATSUKAWA R. Distribution of persistent organochlorines in the oceanic air and surface seawater and the role of ocean on their global transport and fate. *Environ. Sci. Technol.*, 1993, **27**, 1080-1098.
- JAUNIAUX T., CHARLIER G., DESMECHT M., COIGNOUL F. Lesions of morbillivirus in a fin whale (*Balaenoptera physalus*) stranded along the Belgian coast. *Vet. Rec.*, 1998, **143**(15), 423-424.
- JENNIFER I., MACGREGOR V., CRAIG J. Basic Guide to the Mechanisms of Antiestrogen Action. *Pharmacological Reviews*, 1998, **50** n°2, 151-196.
- JEGOU B., SPIRA A., JOUANNET P. La fertilité masculine est-elle menacée? *Contracept. Fertil. Sex.*, 1995, **23**, 513-515.
- JEGOU B. Les hommes deviennent-ils moins fertiles? *La Recherche*, 1996, **288**, 60-65.
- JOBLING S., REYNOLDS T., WHITE R., PARKER M.G., SUMPTER J.P. A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ. Health Perspect.*, 1995, **103**, 582-587.
- JOY R.M. Mode of action of lindane, dieldrin and related insecticides in the central nervous system. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 1982, **4**, 813-823.
- KRISHNAN A.V., STATHIS P., PERMUTH S.F., TOKES L., FELDMAN D. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology*, 1993, **132**, 2279-2286.
- KUPFER D. Effects of pesticides and related compounds on steroid metabolism and function. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, 1975, **4**, 83-124.
- LAW R.J., MORRIS R.J., ALLCHIN C.R., JONES B.R. Metals and chlorobiphenyls in tissues of sperm whales (*Physeter macrocephalus*) and other cetacean species exploiting similar diets. *Biologie*, 1997, suppl. **67**, 79-89.
- LAWS S.C., CAREY S.A., HART D.W., COOPER R.L. Lindane does not alter the estrogen receptor or the estrogen-dependent induction of progesterone receptors in sexually immature or ovariectomized adult rats. *Toxicology*, 1994, **92**, 127-142.
- LONGNECKER M.P., ROGAN W.J., LUCIER G. The human health effects of DDT and PCBs and an overview of organochlorines in public health. *Annu. Rev. Public Health*, 1997, **18**, 211-244.
- LUBAHN D.B., MOYER J.S., GOLDING T.S., COUSE J.F., KORACH K.S., SMITHIES O. Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, **90**, 11162-11166.
- LUNDHOLM C.E. Influence of chlorinated hydrocarbons, Hg²⁺ and methyl-Hg⁺ on steroid hormone receptors from eggshell gland mucosa of domestic fowls and ducks. *Arch. Toxicol.*, 1991, **65**, 220-227.
- MABLY T.A., MOORE R.W., BJERKE D.L., PETERSON R.E. The male reproductive system is highly sensitive to *in utero* and lactational TCDD exposure. In: Gallo M.A., Scheuplein R.J., van der Heijden C.A., Biological Basis for Risk Assessment of Dioxins and Related Compounds. Cold Spring Harbor Laboratory Press: New York, 69-78, 1991.
- MAGHUIN-ROGISTER G., DELAUNOIS A., DE PAUW E., GUSTIN P. Pollution de la chaîne alimentaire par les dioxines. *Ann. Méd. Vét.*, 1999, in press.
- NELSON J.A., STRUCK R.F., JAMES R. Estrogenic activities of chlorinated hydrocarbons. *J. Toxicol. Environ.*, 1978, **4**, 325-339.
- NELSON J.A. Effects of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) analogs and polychlorinated biphenyl (PCB) mixtures on 17 β -oestradiol binding to rat uterine receptor. *Biochem. Pharmacol.*, 1974, **23**, 447-451.
- NORSTROM R.J., BELIKOV S.E., BORN E.W., GARNER G.W., MALONE B. et al. Chlorinated Hydrocarbon Contaminants in Polar Bears from Eastern Russia, North America, Greenland and Svalbard: Biomonitoring of Arctic Pollution. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1998, **35**, 354-367.
- PALMER B.D., PALMER S.K. Vitellogenin induction by xenobiotic estrogens in the red-eared turtle and African clawed frog. *Environ. Health Perspect.*, 1995, **103**, 19-25.
- PETERSON R.E., THEOBALD H.M., KIMMEL G.L. Developmental and reproductive toxicity of dioxins and related compounds: cross-species comparisons. *Crit. Rev. Toxicol.*, 1993, **23**, 283-335.
- PREZIOSI P. Endocrine disruptors as environmental signalers: an introduction. *Pure and Applied Chemistry*, 1998, **70**, 1685-1701.
- REEL J.R., LAMB J.C. Reproductive toxicology of chlordecone (Kepone). In JA Thomas, KS Korach and JA McLachlan. Endocrine toxicology, target organ toxicology series. Raven Press, New York, 1985.
- REIJNDERS P.J.H. Reproductive failure in common seals feeding on fish from polluted coastal waters. *Nature*, 1986, **324**, 456-457.
- ROGAN W.J., GLADEN B.C. Breast-feeding and cognitive development. *Early Hum. Dev.*, 1993, **31**, 181-193.

SAFE S., ASTROFF B., HARRIS M., ZACHAREWSKI T., ROMKES M., BIEGEL L. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds as antioestrogens: characterization and mechanism of action. *Pharmacol. Toxicol.*, 1991, **69**, 400-409.

SETCHELL K.D.R., BORRIELLO S.P., HULME P., KRIK D.N., AXELSON M. Nonsteroidal estrogens of dietary origin: possible roles in hormone-dependent disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1992, **40**, 569-578.

SHARPE R. Environmental oestrogens and male infertility. *Pure and Appl. Chem.*, 1998, **70**, 1685-1701.

SOTO A.M., SONNENSCHN C., CHUNG K.L., FERNANDEZ M.F., OLEA N., OLEA SERRANO F. The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ. Health Perspect.*, 1995, **103** (Suppl 3), 113-122.

TARDIEU V. Les Inuits sous la menace. *Géo.* 1999, **240**, 123-135.

TEZAC Z., SIMIC B., KNIEWALD J. Effect of pesticides on oestradiol-receptor complex formation in rat uterus cytosol. *Food Chem. Toxicol.*, 1992, **30**, 879-885.

THOMAS G.B., MCNEILLY A.S., GIBSON F., BROOKS A.N. Effect of pituitary-gonadal suppression with a gonadotrophin-releasing hormone agonist on fetal gonadotrophin secretion, fetal gonadal development and maternal steroid secretion in the sheep. *J. Endocrinol.*, 1994, **141**, 317-324.

TOPPARI J., LARSEN J.C., CHRISTIANSEN P., GIWERCMAN A., GRANDJEAN P. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ. Health Perspect.*, 1996, **104**, Suppl. 4, 741-803.

UPHOUSE L., WILLIAMS J. Diestrous treatment with lindane disrupts the female rat reproductive cycle. *Toxicol. Lett.*, 1989, **48**, 21-28.

VERDEAL K., RYAN S. Naturally occurring oestrogens in plant foodstuff-a review. *J. Food Prot.*, 1979, **42**, 577-583.

WHITE R., JOBLING S., HOARE S.A., SUMPTER J.P., PARKER M.G. Environmentally persistent alkyphenolic compounds are estrogenic. *Endocrinology*, 1994, **35**, 175-182.

Pour que vous soyez au courant....

Chez les professionnels des chevaux, le concept de Cavalor est unanimement reconnu. Ses principes fondamentaux sont : qualité, efficacité et résultats rapides. De nouveaux produits ont été développés sur la base de connaissances scientifiques et d'expériences pratiques :

CAVALOR MUSCLE BASE et CAVALOR MUSCLE FORTE sont les successeurs du célèbre Cavalor Muscle. Muscle Base est une formule renouvelée pour les chevaux de compétition, administrable préventivement ou en cas de raideur légère. Muscle Forte est destiné aux champions ainsi qu'aux chevaux sujets aux effets de l'acide lactique du surmenage ou d'hypersensibilité après des problèmes antérieurs.



CAVALOR LURAX: lorsqu'après un petit "accident" la peau doit retrouver son aspect "sain". Grâce à la composition spéciale d'huiles essentielles, de vitamines, d'acides, d'oxydes et d'extraits végétaux, ce baume exerce un effet adoucissant et cicatrisant sur la peau. Il empêche ainsi les irritations et prévient l'apparition d'éventuelles inflammations. Les cellules de la peau sont nourries à l'aide de nutriments importants pour la récupération. Offre de bons résultats en cas de blessures et de rages.



CAVALOR EXITA REGULA est à administrer lors des périodes d'excitation des juments (énervement, passivité complète, se frotter aux murs, chaleur, etc.) qui rendent difficile ou irresponsable le montage. L'extrait d'herbes adoucit les effets de la dérégulation et favorise le retour à une docilité normale.



CAVALOR BRONCOCHRON est bénéfique en cas de toux profonde. Cette préparation d'extraits d'herbes et de plantes, de dilutions homéopathiques et de carbone actif soulage considérablement un bon nombre de chevaux en cas de toux (chronique) et de renflements répétés.



Veillez à avoir ces produits chez vous. Demandez notre brochure exhaustive elle contient d'innombrables informations utiles et intéressantes!

S.A. VITAMEX N.V.

Booiebos 5 - B 9031 DRONGEN BELGIUM

Tel: +32 (0)9 282 60 08 Fax: +32 (0)9 282 34 27

e-mail: Peter_Bollen@Bettersciences.com

Internet: www.cavalor.com