

Mécanismes et enjeux de la perturbation endocrinienne

Nadia Quignot¹, Robert Barouki², Laurianne Lesné³, Emmanuel Lemazurier¹, Bernard Jégou^{3,4} (bernard.jegou@univ-rennes1.fr)

1/ Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) ; Toxicologie expérimentale, Parc technologique Alata, Verneuil-en-Halatte, France

2/ Inserm, UMR S-747, Université Paris Descartes, Paris, France

3/ Inserm, Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail (Irset) U1085, Université de Rennes 1, Rennes, France

4/ Université de Rennes 1, UMR S-1085, Rennes, France

Résumé / Abstract

Le système endocrinien est un système complexe, qui repose sur le fonctionnement de nombreuses glandes. Chacune d'entre elles sécrète des hormones qui diffusent dans l'organisme par la circulation sanguine et lymphatique. Ce système hormonal est indispensable au maintien de l'ensemble des équilibres biologiques. Toute substance étrangère à l'organisme susceptible d'altérer ce fonctionnement est appelée « perturbateur endocrinien » (PE). Depuis de nombreuses années, la problématique PE interpelle les chercheurs, le grand public, et les organismes réglementaires. Des efforts particuliers ont été faits pour mieux comprendre leurs mécanismes d'action. Les mécanismes les mieux caractérisés à ce jour sont l'interaction avec les récepteurs hormonaux et l'altération de la synthèse et du métabolisme des hormones. Cependant, au fur et à mesure des progrès réalisés sur la compréhension des mécanismes d'action des PE, d'autres questions apparaissent comme autant de nouveaux défis. Ces nouvelles problématiques sont les effets des faibles doses, des mélanges de substances et des fenêtres de susceptibilité aux expositions au cours du développement fœtal en particulier. Les travaux sur ces questions auront un impact non seulement sur la compréhension des modes d'action, mais aussi sur la prédiction de la survenue de ces effets toxiques et sur le cadre réglementaire qui régit l'utilisation des produits chimiques.

Mechanisms and issues of endocrine disruption

The endocrine system is complex, and is constituted of several glands. Hormones are secreted by these glands, and diffuse into the body through blood, and the lymphatic system. This hormonal system is involved in a number of physiological regulations and homeostasis. Any foreign substance interfering with the endocrine system is called "Endocrine Disruptor". These substances have been considered as a threat by scientists, the public, and by regulatory agencies. Their mechanisms of action have been studied lately, particularly those implicating hormone metabolism and hormone receptor action. However, concomitantly with a better elucidation of these mechanisms, other critical issues have been raised. These issues are the effect of low doses, mixture effects, and periods of vulnerability to toxicants, in particular during fetal development. These issues will have an impact on a better understanding of the mechanism of action, on prediction of these effects, and on regulatory decisions governing the use of chemical substances.

Mots clés / Key words

Régulation hormonale, toxicité, perturbateurs endocriniens / Hormonal regulation, toxicity, endocrine disruptors

Historique et définitions

Le système endocrinien est un système complexe, qui repose sur le fonctionnement de nombreuses glandes disséminées dans tout le corps, par exemple l'hypophyse, le pancréas, la thyroïde, les glandes surrénales, les testicules et les ovaires. Il est indispensable au maintien de l'ensemble des équilibres biologiques nécessaire à la vie. Il contrôle un très grand nombre de fonctions essentielles telles que la reproduction et le développement (systèmes des hormones sexuelles notamment), le métabolisme énergétique et les équilibres nutritionnels et ioniques (systèmes des hormones thyroïdiennes, pancréatiques et surrénales notamment), le développement neurocognitif (systèmes neurostéroïdiens et thyroïdiens notamment). Il est donc compréhensible que, depuis plus de vingt ans, l'intérêt et les craintes de la communauté scientifique, du grand public et des autorités vis-à-vis du potentiel de certains polluants environnementaux à altérer les équilibres hormonaux n'aient cessé de croître suite à la publication d'articles faisant état en particulier de la survenue d'anomalies du développement et de la reproduction. Ces anomalies ont été observées dans la faune sauvage en contact avec des milieux pollués et chez les rongeurs de laboratoire exposés à différents agents chimiques [1-3]. Les premières observations ont mis en évidence des effets sur le système reproducteur et sur le développement, ce qui a conduit certains auteurs à proposer que l'accumulation de ces polluants puisse intervenir dans l'évolution de la fertilité humaine. Ces observations ont amené à considérer que toute substance étrangère à l'organisme et susceptible d'altérer les équilibres hormonaux

est peu ou prou un « perturbateur endocrinien » (PE), le terme étant apparu en juin 1991 suite à un colloque organisé par la Fondation W. Alton Jones aux États-Unis. Toutefois, en complément de cette définition globale, plusieurs autres définitions ont été proposées qui, toutes, tirent leur origine de l'analyse détaillée des observations scientifiques, de l'importance accordée au phénomène et parfois même des divergences qui agitent les différents acteurs du débat sur la « perturbation endocrinienne ». Ainsi, à l'issue du colloque de Waybridge en Angleterre (1996), un PE a-t-il été défini comme étant « une substance exogène induisant des effets délétères chez un organisme sain, ou sa progéniture, suite à des altérations de son système endocrinien ». Peu de temps après (1997), l'*Environmental Protection Agency* (EPA) proposait une définition à caractère très « mécanistique » et selon laquelle un PE est « une substance exogène qui interfère avec la production, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles responsables du maintien, de l'homéostasie et de la régulation des processus de développement ». De son côté, en 2002, l'Organisation mondiale de la santé a qualifié un PE comme étant « une substance exogène ou un mélange qui altère la/les fonction(s) du système endocrinien et, par voie de conséquence, cause un effet délétère sur la santé d'un individu, sa descendance ou des sous-populations » [4]. De toutes ces définitions, complémentaires à bien des égards, il faut retenir que la singularité de la perturbation endocrinienne est d'impliquer une altération des mécanismes de signalisation normaux, comme par exemple la signalisation par le récepteur de

l'oestradiol, plutôt que les mécanismes classiques de la toxicité comme la génotoxicité ou l'induction de l'apoptose.

Effets avérés et suspectés

Étant donnée la diversité des fonctions physiologiques impliquant le système endocrinien, les PE, connus pour leur action à différents niveaux et de différentes façons, peuvent agir au niveau des récepteurs cellulaires en imitant l'action d'hormones naturelles par fixation à la place du ligand endogène ou, alternativement, en bloquant ces récepteurs, empêchant ainsi l'action des hormones, ou en altérant le nombre de réceptions disponibles, ou encore en interférant avec les différents cofacteurs des récepteurs responsables de l'induction des gènes cibles des hormones. Ils peuvent aussi agir en modifiant la production, le stockage, le transport, la diffusion et l'élimination des hormones naturelles, comme indiqué dans la définition de l'EPA citée ci-dessus.

Compte tenu de cette particularité des PE de produire leurs effets *via* les mécanismes de signalisation physiologiques, leurs cibles sont difficiles à évaluer et la perturbation du système endocrinien peut, dans certains cas, apparaître à des concentrations bien plus faibles que celles qui alarment habituellement les toxicologues. De même, dans certains systèmes expérimentaux, plusieurs PE ne montrent pas de relation dose-effet classique, sans doute en raison de la complexité des régulations endocriniennes. En outre, un même PE peut avoir plusieurs mécanismes d'action tels que des effets oestrogéniques dans certains systèmes et anti-androgéniques dans d'autres, ce qui complique fortement la compréhension de ses effets.

De plus, la toxicité rapportée peut être due à des mélanges de composés. Enfin, outre la diversité de propriétés physico-chimiques des PE, on ne retrouve pas toujours de corrélation entre effet et structure chimique, sans doute en raison d'une compréhension insuffisante des mécanismes [5]. Notons aussi que ce qui est décrit sur les PE s'applique également à de nombreux mécanismes de toxicité impliquant des perturbations physiologiques, affectant par exemple les systèmes neurologique, immunitaire, ou la prolifération cellulaire par exemple. Enfin, il existe plusieurs exemples de divergences importantes entre les effets induits par certains PE tel que les phtalates lorsqu'ils sont testés chez la souris et chez le rat [6], ce qui pose la question fondamentale du choix du (des) modèle(s) animal(aux) le (les) plus pertinents pour l'étude de la perturbation endocrinienne.

Avérée dans le milieu aquatique suite à de nombreuses études, ou démontrée expérimentalement dans de multiples laboratoires sur les rongeurs (rat principalement), la perturbation du système endocrinien par des substances environnementales reste un sujet d'interrogations, voire de vives controverses lorsqu'elle concerne la santé humaine. Toutefois, les inquiétudes croissent à mesure que les études épidémiologiques mettent en évidence des évolutions négatives de différents paramètres liés à la santé reproductive humaine telles que la baisse de la qualité du sperme, l'augmentation de l'incidence des cancers hormono-dépendants, de celle de certaines anomalies du développement du tractus uro-génital masculin. Récemment, la mise en évidence de l'avancement de l'âge à la puberté tant chez les fillettes que chez les garçons de plusieurs pays développés a encore accru les préoccupations dans ce domaine [7-10]. Au centre des réflexions sur la perturbation endocrinienne chez les humains figurent certains effets avérés, comme les cas de cancer chez les enfants nés de femmes traitées par le diéthylstilbesterol (DES) [11], ou les modifications de sex-ratio observées dans la descendance des femmes exposées à la dioxine à Seveso [12], de même que les effets des polychlorobiphényles (PCB) sur les fonctions neurologiques et immunitaires notamment [13].

À ces situations observées après différentes catastrophes s'ajoutent aujourd'hui un nombre croissant d'études mettant en évidence : 1/ l'existence d'associations entre les niveaux d'exposition des populations humaines à certains PE comme le bisphénol A et certains pesticides chez les femmes enceintes et divers paramètres du développement du fœtus ou de l'enfant (e.g. poids de naissance, périmètre crânien, distance ano-génitale [14;15]); 2/ une augmentation du risque de certaines anomalies du développement, notamment de la cryptorchidie (non descente des testicules), comme par exemple chez les femmes ayant consommé des analgésiques entre le premier et le deuxième trimestre de la grossesse [16;17].

Les effets suspectés des PE ne se limitent pas aux sphères de la reproduction et du développement. En réalité, plusieurs autres cibles toxiques sont à présent suspectées soit à partir d'études épidémiologiques soit à partir d'observations expérimentales. Les effets les plus marquants ces dernières années ont été ceux décrits sur les équilibres métaboliques et sur l'obésité. De fait, plusieurs PE comme le bisphénol A et la dioxine

semblent associés à une augmentation des risques de maladies cardiovasculaires et métaboliques et, chez l'animal, à une augmentation du poids à l'âge adulte, notamment lorsque l'exposition a eu lieu en période périnatale [18]. Les polluants ayant ces propriétés sur le développement de la masse adipeuse sont à présent appelés "obésogènes". De plus, les expositions périnatales sont aussi associées à des modifications neurocomportementales. De tels effets ont été rapportés pour les métaux et les pesticides notamment [19]. Ils suscitent une inquiétude légitime. Les mécanismes d'action sont assez mal connus et il faut bien reconnaître que, malgré les travaux récents, la part de l'exposition aux PE dans l'augmentation de l'obésité, des pathologies métaboliques et neurocomportementales reste très difficile à apprécier. Cependant, étant donné les enjeux, ces observations sont suffisantes pour justifier des efforts de recherche particuliers, une vigilance accrue et, dans certains cas, des mesures de protection de la part des pouvoirs publics.

Défis scientifiques relatifs aux PE

Le caractère particulier des PE rend leur évaluation toxicologique particulièrement difficile. La démarche d'évaluation classique qui se focalise sur l'étude d'une cible précise apparaît parfois peu pertinente. De plus, étant donné que les effets induits par les PE sont susceptibles de mettre en jeu des mécanismes se rapportant à l'homéostasie hormonale, il apparaît souvent difficile de distinguer les effets directs de ces substances de ceux résultant de dysrégulations physiologiques secondaires. La multiplicité des niveaux d'action possibles ainsi que la variété de réponses engendrées ajoutent à la complexité de l'évaluation. Enfin, l'inadéquation relative des tests réglementaires, qui ne prennent pas en compte certains paramètres de la reprotoxicité tels que des variations discrètes du développement des organes du tractus génital, ou encore pleinement les effets transgénérationnels, complique encore cette évaluation toxicologique.

Les circonstances d'exposition des PE sont telles qu'il est nécessaire de s'intéresser aux effets à faible dose, sur le long cours et selon des fenêtres critiques d'exposition, ce qui reste très difficile sur le plan expérimental. L'impact des PE à faibles doses ainsi que leur réponse dite non-monotone (courbes « dose-réponse » non linéaires, notamment en U) ont été décrits par différents travaux [20-22], mais de nombreux désaccords persistent encore sur ces sujets dans la communauté scientifique. Afin de statuer sur la preuve scientifique des effets à faible dose des PE, le *National Toxicology Program* (NTP), avec l'appui de l'EPA, a organisé un débat en 2003 [23], qui a conclu (i) que la preuve des effets à faibles doses existe chez les animaux de laboratoire, même si dans certains cas ces effets n'ont pas été répliqués ; (ii) que la forme des courbes dose-réponse dépend du critère évalué et du protocole d'étude ; et (iii) que le paradigme de test pour la toxicologie de la reproduction et du développement doit être revu et si possible révisé en fonction des doses sélectionnées, des modèles animaux choisis, des temps et des critères mesurés. La Société américaine d'endocrinologie a également publié un état des lieux scientifique sur les PE, qui inclut le soutien de l'hypothèse des faibles doses [24]. Une autre problématique des faibles doses est la difficulté des instances

à établir des normes pour l'évaluation du risque. Par exemple, la définition classique d'un niveau d'exposition à risque minimal se fait par l'application d'un facteur d'incertitude à la NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), elle-même dérivée d'études partant du principe que la dose-réponse est monotone, ce qui n'est pas nécessairement le cas avec les PE.

Un autre point essentiel de la problématique de la perturbation endocrinienne concerne les mélanges de substances chimiques environnementales. En effet, les contaminations par les PE étant pratiquement toujours multiples, il apparaît comme hautement pertinent de pouvoir évaluer les effets des mélanges. Malgré la difficulté, l'intérêt des expositions cumulées à de nombreux PE s'est accru [23;25]. Plusieurs études de mélanges ont été rapportées comme ayant des effets synergiques ou potentialisateurs [26-28], ou même des effets antagonistes [29]. Par rapport aux divers scénarii d'exposition des populations, la recherche sur les mélanges devrait se focaliser sur les mélanges de substances à doses environnementales.

Enfin, il existe une notion importante concernant le danger de l'exposition aux PE durant les périodes de vulnérabilité pendant lesquelles les fonctions endocriniennes se mettent en place (développement pré et post-natal, puberté). Le ciblage des études par rapport à ces « fenêtres » de susceptibilité est rarement pris en compte dans les lignes directrices de tests classiques, mise à part l'étude de reprotoxicité sur deux générations. Ce test ne se contente pas d'observer les effets sur le système reproducteur des animaux traités, mais poursuit l'investigation de toute une série de paramètres concernant ce système sur les deux générations suivantes. Malgré tout, ce test ne peut pleinement rendre compte des mécanismes de transmission liés aux modifications induites au niveau épigénétique.

Mécanismes d'action

Divers mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets des polluants sur la reproduction et la carcinogenèse. Le mode d'action le plus fréquemment évoqué concerne l'activité xéno-œstrogénique, à savoir les capacités d'un certain nombre de composés à mimer les effets de l'œstradiol, dans la mesure où la découverte des effets secondaires du traitement par le DES a constitué la première mise en cause d'un xénobiotique de type PE. Ce composé, utilisé il y a quelques dizaines d'années pour prévenir les risques d'avortement, s'est révélé toxique pour le fœtus, puisqu'il induisait l'apparition de cancers génitaux et de malformations génitales chez les filles des mères ayant reçu ce traitement.

Le mécanisme principal (mais pas unique [30]) d'un effet xéno-œstrogénique est l'activation du récepteur de l'œstradiol. Le récepteur des œstrogènes (RE) appartient à la famille des récepteurs nucléaires; son ligand naturel est le 17- β œstradiol. Quand l'hormone interagit avec son récepteur spécifique, ce dernier change de conformation, se libère des protéines chaperonnes, puis se dimérise. Le complexe hormone-récepteur dimérique se lie à une séquence d'ADN spécifique appelée ERE (élément de réponse à l'œstradiol) localisée dans un promoteur cible. Les pesticides organochlorés (endosulfan, toxaphène, o,p'DDT, dieldrine...) interagissent directement avec le RE, et déplacent

l'œstradiol 17-β de son récepteur. Le complexe pesticide-RE peut donc transactiver des promoteurs contenant des EREs et, conséquemment, activer de façon illégitime des gènes sensibles à l'œstradiol. Ces effets sont souvent observés à forte concentration et sont habituellement partiels. Par ailleurs, certains pesticides ont aussi un effet antagoniste. En réalité, on comprend mieux le mécanisme d'action des pesticides et d'autres PE si on les compare à celui d'agents pharmacologiques appelés SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*) comme le tamoxifène : ces agents se comportent comme des agonistes partiels et expriment leurs effets pro-œstrogéniques dans certaines situations et anti-œstrogéniques dans d'autres. La perturbation endocrinienne ne se résume donc pas à un mimétisme hormonal simple. Par ailleurs, le caractère persistant dans l'organisme de certains polluants les distingue de l'hormone naturelle et de certains mimétiques d'origine végétale (e.g. les phyto-œstrogènes).

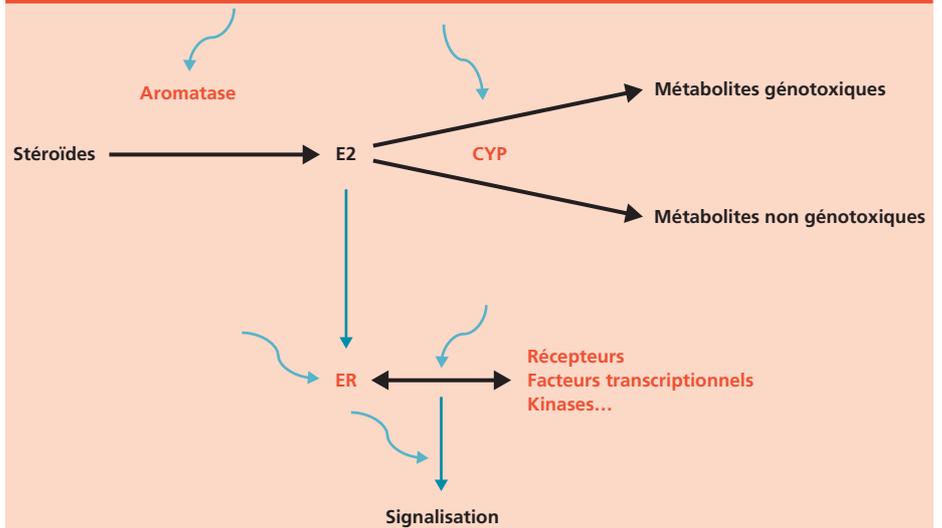
Une nouvelle étape dans la compréhension des effets de l'œstradiol a été franchie avec le clonage chez les mammifères d'un deuxième récepteur à l'œstradiol, le REβ [31]. Ce récepteur est homologue au récepteur REα, mais sa répartition tissulaire est différente. Il a été montré que certains « anti-œstrogènes » ont des effets agonistes ou antagonistes suivant qu'ils interagissent avec le REα ou REβ. Ainsi, l'interaction des xénohormones avec l'un ou l'autre de ces récepteurs pourrait avoir des effets très divers sur les organes suivant la distribution de ces deux récepteurs. Les effets délétères du bisphénol A sur la perméabilité para-cellulaire du colon s'expliquent par l'interaction de cette substance avec REβ [32].

D'autres mécanismes d'activité xéno-hormonale ont été rapportés (figure 1). Des polluants de l'environnement sont susceptibles d'induire l'aromatase qui transforme la testostérone en œstradiol, ou de modifier le métabolisme de l'œstradiol [33]. En effet, de nombreux pesticides organochlorés induisent de manière différentielle certains cytochromes P450, enzymes impliquées dans le catabolisme de l'œstradiol. Or, certains métabolites de cette hormone ont une activité génotoxique reconnue, qui pourrait jouer un rôle dans la cancérisation mammaire. À titre d'exemple, la combinaison de pesticides et de dioxine modifie le profil des cytochromes P450 dans les cellules mammaires et pourrait favoriser l'apparition de métabolites génotoxiques [34;35].

Certains composés comme le o,p'DDT, son métabolite le p,p'DDE ou la vinclozoline exercent des effets anti-androgéniques [36;37]. Ils se lient au récepteur des androgènes et bloquent sa fonction de manière similaire à celle d'antagonistes comme le flutamide ou l'acétate de cyprotérone. L'exposition du rat mâle aux PE anti-androgéniques comme les phtalates se traduit par différentes anomalies du développement du tractus uro-génital, des caractères sexuels secondaires et de la fonction de reproduction [36;38;39].

Le rôle de la dioxine est un peu particulier. Elle exerce l'essentiel de ses effets par l'intermédiaire d'un récepteur propre appelé AhR. Or ce récepteur interagit avec le récepteur de l'œstradiol et pourrait soit l'activer soit l'inhiber selon les modèles expérimentaux [40]. Ceci explique la confusion sur le statut anti- ou pro-œstrogénique

Figure 1 Mécanismes de la perturbation des effets de l'œstradiol / Figure 1 Mechanisms of estradiol disrupting effects



Les mécanismes d'action principaux (à ce jour) des PE sont illustrés ici dans le cas de l'œstradiol. Le mécanisme le plus étudié est l'interaction avec l'un des récepteurs de l'hormone conduisant soit à un effet mimétique soit à un effet antagoniste (et souvent à une combinaison des deux). Il peut y avoir aussi une interaction avec les voies de signalisation en aval du récepteur. Un autre mécanisme important est l'interférence avec la synthèse ou la dégradation de l'hormone, qui peut conduire soit à son élimination soit à la production de métabolites toxiques. Il existe d'autres mécanismes non représentés comme la modification du transport de l'hormone. Des mécanismes épigénétiques à distance de l'effet hormonal sont aussi à prendre en considération, comme les effets sur le développement des glandes endocrines.

de la dioxine. Des travaux récents indiquent que le récepteur de la dioxine activé était capable de se lier au récepteur REα même en l'absence d'hormone et d'induire ainsi les gènes sensibles à l'œstradiol [41]. Par ailleurs, le récepteur de la dioxine provoque aussi la dégradation du récepteur REα en le ciblant vers le protéasome [42]. Ces mécanismes complexes pourraient aussi rendre compte de résultats contradictoires concernant le tabac, qui contient de nombreux composés de type dioxine. Des travaux récents sur la dioxine suggèrent que ce polluant pourrait avoir un effet sur la progression cancéreuse. En effet, la dioxine active la migration cellulaire et la transition épithélio-mésenchymateuse qui sont nécessaires à la formation de métastases [43;44]. À ce stade, ce mécanisme n'a été identifié qu'*in vitro* et des travaux supplémentaires sont nécessaires pour le valider dans un modèle de cancérogenèse et de progression cancéreuse.

Le cas du bisphénol A est intéressant. Ce composé est libéré à partir de matières plastiques et se retrouve dans les aliments, notamment dans le lait. Des travaux récents indiquent qu'à faible dose, il altère chez le rongeur le développement de la glande mammaire, entraînant ainsi des réarrangements tissulaires pouvant évoquer une évolution cancéreuse [4]. Ces travaux mettent en lumière deux notions importantes : d'une part, une altération très précoce du développement tissulaire peut se traduire des années plus tard par une augmentation du risque cancéreux ; d'autre part, outre la dose, le moment de l'exposition à un toxique est un paramètre fondamental, surtout s'il s'agit d'une situation de vulnérabilité telle que la période fœtale et la petite enfance.

Enfin, des chercheurs ont aussi suggéré, grâce à des travaux sur les antiandrogènes chez le rat, que les effets induits par différents agents de l'environnement pourraient être transmis aux générations suivantes *via* des modifications de l'épigénome germinale [45]. Ces effets transgénérationnels restent cependant controversés.

Si nous avons surtout évoqué jusque là des mécanismes liés à la perturbation des hormones sexuelles, il est important de rappeler que d'autres mécanismes sont aussi en jeu et ne doivent pas être négligés. En effet, la perturbation des hormones thyroïdiennes a été rapportée pour certains polluants organochlorés [46] ou certains ignifuges polybromés. Cet aspect de la perturbation endocrinienne est important étant donné le rôle de ces hormones dans le métabolisme et au cours du développement neurologique, deux cibles potentielles majeures des polluants. En outre, les hormones thyroïdiennes contrôlant la métamorphose des amphibiens, la perturbation de celle-ci, notamment par les pesticides, a été évoquée pour tenter d'expliquer l'extinction en cours de certaines espèces sauvages en divers endroits du globe. D'autres cibles sont aussi concernées comme certains récepteurs aux neurotransmetteurs ou des hormones surrénaliennes et pancréatiques.

Perspectives

Plus de vingt ans après son émergence, l'intérêt manifesté par le grand public, les organismes réglementaires et les scientifiques ne se dément pas. Cependant, dans la plupart des cas, un lien causal entre exposition environnementale à un produit chimique et effet indésirable chez l'Homme *via* une perturbation endocrine n'est pas établi. C'est pourquoi la nécessité de réaliser des progrès dans la caractérisation des effets néfastes résultant d'une exposition à des PE chez les humains s'impose. Les recherches doivent aussi se focaliser sur le développement de méthodes de tests pour plusieurs cibles potentielles. Enfin, il est nécessaire de caractériser les effets des mélanges et les effets à faibles doses et/ou à des périodes critiques de la vie. Ces défis nécessitent des approches combinant des méthodes très ciblées et mécanistiques et des méthodes relevant de la biologie systémique, c'est-à-dire faisant appel à des approches sans *a priori* et à large spectre, et à la modélisation mathématique.

Au-delà des effets proprement endocriniens, de nombreux polluants altèrent d'autres fonctions physiologiques comme les fonctions neurocognitives, l'immunité, la fonction rénale ou le système thyroïdien. Il est possible que certains mécanismes toxiques soient similaires à ceux des PE. On pourrait les décrire alors comme des perturbateurs physiologiques. On peut s'attendre à ce que leurs effets soient complexes dans la mesure où ils entraîneraient un dérèglement de fonctions physiologiques. À ce titre, les travaux sur les PE ont un caractère précurseur et inaugurent une catégorie d'effets toxiques qui seront très étudiés dans les années à venir. La polémique récente sur l'existence ou non du « syndrome de dysgénésie testiculaire » [47-53] selon lequel la dégradation de la qualité du sperme dans certains endroits du monde, l'augmentation de l'incidence du cancer du testicule, de la cryptorchidie et de l'hypospadias résulteraient de déterminants communs combinant susceptibilités génétiques et expositions pendant la vie fœtale, rappelle aussi, s'il le fallait, que l'émergence de nouveaux concepts a toujours pour corollaire la confrontation des idées.

Références

[1] Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr, *et al.* Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect.* 1996;104(4):741-803.

[2] Jégou B, Auger J, Multigner L, *et al.* The saga of the sperm count decrease in humans and wild and farm animals. In: Gagnon C, ed. *The male gamete: from basic sciences to clinical applications.* Vienna, IL (USA): Cache River Press;1999:445-54.

[3] Guillette LJ Jr, Guillette EA. Environmental contaminants and reproductive abnormalities in wildlife: implications for public health? *Toxicol Ind Health.* 1996;12(3-4):537-50.

[4] Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev.* 2009;30(1):75-95.

[5] Coyle YM. The effect of environment on breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;84:273-88.

[6] Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F. Comparative embryotoxicities of butyl benzyl phthalate, mono-n-butyl phthalate and mono-benzyl phthalate in mice and rats: in vivo and in vitro observations. *Reprod Toxicol.* 2003;17(5):575-83.

[7] Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24(5):668-93.

[8] Goldstein JR. A secular trend toward earlier male sexual maturity: evidence from shifting ages of male young adult mortality. *PLoS One.* 2011;6(8):e14826.

[9] Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, *et al.* Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1393-401.

[10] Sørensen K, Aksglaede L, Petersen JH, Juul A. Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):263-70.

[11] Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med.* 1971;284:878-81.

[12] Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG Jr, Kieszak SM, Brambilla P, *et al.* Paternal

concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet.* 2000;355(9218):1858-63.

[13] Barrett JR. Diminished protection? Early childhood PCB exposure and reduced immune response to vaccinations. *Environ Health Perspect.* 2010;118:A445.

[14] Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, *et al.* Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ Health Perspect.* 2011, Sep 7. [Epub ahead of print].

[15] Petit C, Chevrier C, Durand G, Monfort C, Rouget F, Garlantezec R, Cordier S. Impact on fetal growth of prenatal exposure to pesticides due to agricultural activities: a prospective cohort study in Brittany, France. *Environ Health.* 2010;9:71.

[16] Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sørensen HT, Bonde JP, *et al.* Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology.* 2010;21(6):779-85.

[17] Kristensen DM, Hass U, Lesné L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, *et al.* Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod.* 2011;26(1):235-44.

[18] La Merrill M, Birnbaum LS. Childhood obesity and environmental chemicals. *Mount Sinai J Med.* 2011;78:22-48.

[19] Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet.* 2006;368(9553):2167-78.

[20] Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ Health Perspect.* 1997;105:70-6.

[21] Eustache F, Mondon F, Canivenc-Lavier MC, Lesaffre C, Fulla Y, Berges R, *et al.* Chronic dietary exposure to a low-dose mixture of genistein and vinclozolin modifies the reproductive axis, testis transcriptome, and fertility. *Environ Health Perspect.* 2009;117(8):1272-9.

[22] Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ Health Perspect.* 2003;111:994-1006.

[23] Hotchkiss AK, Rider CV, Blystone CR, Wilson VS, Hartig PC, Ankley GT, *et al.* Fifteen years after "Wingspread"--environmental endocrine disruptors and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. *Toxicol Sci.* 2008;105(2):235-59.

[24] Diamanti-Kandaraki E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342.

[25] Kamrin MA. The "low dose" hypothesis: validity and implications for human risk. *Int J Toxicol.* 2007;26:13-23.

[26] Gennings C, Carter WH, Jr., Carney EW, Charles GD, Gollapudi BB, Carchman RA. A novel flexible approach for evaluating fixed ratio mixtures of full and partial agonists. *Toxicol Sci.* 2004;80:134-50.

[27] Yang RS, Dennison JE. Initial analyses of the relationship between "Thresholds" of toxicity for individual chemicals and "Interaction Thresholds" for chemical mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;223:133-8.

[28] Laetz CA, Baldwin DH, Collier TK, Hebert V, Stark JD, Scholz NL. The synergistic toxicity of pesticide mixtures: implications for risk assessment and the conservation of endangered Pacific salmon. *Environ Health Perspect.* 2009;117:348-53.

[29] Tanida T, Warita K, Ishihara K, Fukui S, Mitsuhashi T, Sugawara T, *et al.* Fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different mechanisms of action: mixed exposure to phenol, phthalate, and dioxin cancels the effects of sole exposure

on mouse midbrain dopaminergic nuclei. *Toxicol Lett.* 2009;189(1):40-7.

[30] Volle DH, Decourteix M, Garo E, McNeilly J, Fenichel P, Auwerx J, *et al.* The orphan nuclear receptor small heterodimer partner mediates male infertility induced by diethylstilbestrol in mice. *J Clin Invest.* 2009;119(12):3752-64.

[31] Tremblay GB, Tremblay A, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Labrie F, *et al.* Cloning, chromosomal localization, and functional analysis of the murine estrogen receptor beta. *Mol Endocrinol.* 1997;11(3):353-65.

[32] Braniste V, Jouault A, Gaultier E, Polizzi A, Buisson-Brenac C, Leveque M, *et al.* Impact of oral bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(1):448-53.

[33] Drenth HJ, Bouwman CA, Seinen W, Van den Berg M. Effects of some persistent halogenated environmental contaminants on aromatase (CYP19) activity in the human choriocarcinoma cell line JEG-3. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998;148:50-5.

[34] Coumoul X, Diry M, Robillot C, Barouki R. Differential regulation of CYP1A1 and CYP1B1 by a combination of dioxin and pesticides in the breast tumor cells MCF-7. *Cancer Res.* 2001;61:3942-8.

[35] Coumoul X, Barouki R. Estrogen metabolites as genotoxic agents. *Med Sci (Paris)* 2002;18:86-90.

[36] Gray LE, Ostby J, Furr J, Wolf CJ, Lambright C, Parks L, *et al.* Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum Reprod Update.* 2001;7(3):248-64.

[37] Pakdel F, Kah O, Jégou B. Mechanisms of action of particular endocrine-disrupting chemicals in endocrine-disrupting chemicals in food. In: Shaw I, ed., *Woodhead Publishing Limited, 2009;Chapter 20: 541-67.*

[38] Welsh M, Saunders PT, Finken M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, *et al.* Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest.* 2008;118(4):1479-90.

[39] Chauvigné F, Menuet A, Lesné L, Chagnon MC, Chevrier C, Regnier JF, *et al.* Time- and dose-related effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate and its main metabolites on the function of the rat fetal testis in vitro. *Environ Health Perspect.* 2009;117(4): 515-21.

[40] Wormke M, Stoner M, Saville B, Walker K, Abdelrahim M, Burghardt R, *et al.* The aryl hydrocarbon receptor mediates degradation of estrogen receptor alpha through activation of proteasomes. *Mol Cell Biol.* 2003;23(6):1843-55.

[41] Ohtake F, Takeyama K, Matsumoto T, Kitagawa H, Yamamoto Y, Nohara K, *et al.* Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. *Nature.* 2003;423(6939):545-50.

[42] Ohtake F, Baba A, Takada I, Okada M, Iwasaki K, Miki H, *et al.* Dioxin receptor is a ligand-mediated E3 ubiquitin ligase. *Nature.* 2007;446(7135):562-6.

[43] Diry M, Tomkiewicz C, Koehle C, Coumoul X, Bock KW, Barouki R, *et al.* Activation of the dioxin/aryl hydrocarbon receptor (AhR) modulates cell plasticity through a JNK-dependent mechanism. *Oncogene.* 2006;25(40):5570-4.

[44] Bui LC, Tomkiewicz C, Chevallier A, Pierre S, Bats AS, Mota S, *et al.* Nedd9/Hef1/Cas-L mediates the effects of environmental pollutants on cell migration and plasticity. *Oncogene.* 2009;28(41):3642-51.

[45] Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science.* 2005;308(5727):1466-9.

[46] Julvez J, Debes F, Weihe P, Choi AL, Grandjean P. Thyroid dysfunction as a mediator of organochlorine neurotoxicity in preschool children. *Environ Health Perspect.* 2011;119(10):1429-35.

[47] Akre O, Richiardi L. Does a testicular dysgenesis syndrome exist? *Hum Reprod.* 2009;24(9):2053-60.

[48] Jørgensen N, Meyts ER, Main KM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Int J Androl.* 2010; 33(2): 298-303.

[49] Spira A. Propriété des données et baisse de la fertilité. À propos d'un conflit dano-danois... qui nous concerne tous. *Rev Epidémiol Santé Publique.* 2011; 59(4):211-2.

[50] Wilcox AJ. On sperm counts and data responsibility. *Epidemiology.* 2011;22(5):615-6.

[51] Bonde JP, Ramlau-Hansen CH, Olsen J. Trends in sperm counts: the saga continues. *Epidemiology.* 2011;22(5):617-9.

[52] Auger J. Les différentes anomalies de la reproduction masculine sont-elles en augmentation ? Faits et

controverses, possibles facteurs en cause : une analyse actualisée des données de la littérature et des registres. *Andrologie.* 2011;21(1):7-23.

[53] Skakkebaek NE, Andersson AM, Juul A, Jensen TK, Almstrup K, Toppari J, et al. Sperm counts, data responsibility, and good scientific practice. *Epidemiology.* 2011;22(5):620-1.

Relation entre exposition professionnelle, anomalies de la fertilité et troubles de l'appareil reproducteur : revue de la littérature récente

Ronan Garlantézec (ronan.garlantezec@ehesp.fr)^{1,2}, Luc Multigner²

1/ École des hautes études en santé publique (EHESP), Département santé environnement travail, Rennes, France
2/ Inserm U1085, Université de Rennes 1, Rennes, France

Résumé / Abstract

Une revue de la littérature des études publiées depuis janvier 2000 concernant la relation entre l'exposition professionnelle masculine ou féminine et la survenue d'anomalies de la fertilité ou de troubles de l'appareil reproducteur a été réalisée.

Ces études rapportent des associations avec les expositions professionnelles masculines ou féminines au plomb et au cadmium à des niveaux d'exposition interne jusque-là considérés comme dépourvus d'effets. Concernant l'exposition aux solvants et aux pesticides, les résultats suggèrent des associations qu'il conviendrait à l'avenir de préciser par des analyses par familles chimiques, notamment pour l'allongement du délai nécessaire à concevoir. Pour d'autres agents, les études sont peu nombreuses et leurs résultats souvent divergents, rendant les conclusions difficiles.

Concernant les malformations génitales, le travail des parents comme agriculteurs a été associé à une augmentation du risque d'hypospade dans une méta-analyse. Une matrice emplois-expositions relative aux substances suspectées d'être des perturbateurs endocriniens a été appliquée dans huit études avec des résultats divergents.

Il est primordial d'améliorer les connaissances sur l'impact des expositions professionnelles sur la fertilité et les anomalies de l'appareil reproducteur de l'enfant à naître. La mise en place d'études prospectives avec une évaluation objective des expositions professionnelles à l'aide de biomarqueurs d'exposition devrait être encouragée.

Relation between occupational exposures, fertility and reproductive organ disorders: Recent literature review

A literature review of the studies published since January 2000 on the relationship between male and female occupational exposure and the occurrence of infertility abnormalities or genital malformations was performed.

Occupational exposure to lead and to cadmium was associated with infertility disorders at blood levels not considered previously to induce adverse effects. Concerning solvents and pesticides exposures, results suggest associations which need to be studied in the future by chemical subclass analyses. For other agents, studies are rare and their conflicting results make conclusions difficult.

Concerning genital malformations, a meta-analysis reports an association between parental occupation as farmers and hypospadias. Eight studies have used a job-exposures matrix to assess exposure to potential disrupting chemicals with conflicting results.

Additional studies concerning the relationship between occupational exposure and infertility or genital malformations are needed. Prospective studies with biological measurements of exposures need to be encouraged.

Mots clés / Key words

Exposition professionnelle, fertilité, sex ratio, hypospade, cryptorchidie / Occupational exposure, fertility, sex ratio, hypospadias, cryptorchidism

Introduction

L'association entre exposition professionnelle et troubles de la fertilité a été évoquée dès la fin du XIX^e siècle pour les travailleurs exposés au plomb. Depuis les années 1970, d'autres expositions, comme celle au nématocide dibromochloropropane, ont été associées sans ambiguïté à des troubles de la fertilité masculine [1]. Notre objectif est de présenter ici les résultats des études épidémiologiques publiées depuis 2000 concernant la relation entre les expositions professionnelles, les troubles de la fertilité et les anomalies de l'appareil reproducteur chez l'enfant à naître.

Méthodes

Nous avons considéré comme indicateurs d'anomalies de la fertilité : un allongement du délai nécessaire à concevoir (DNC), les altérations des paramètres du spermogramme, les modifications des concentrations circulantes hormonales ou peptidiques, les anomalies des cycles menstruels, l'âge à la puberté et à la ménopause, l'endométriose et les fausses couches spontanées (FCS). Les anomalies du système reproducteur incluses dans cette revue sont les malformations génitales

et les variations du sex ratio. Nous avons interrogé la base de données PubMed avec les termes Mesh correspondants, et inclus dans cette revue les études publiées depuis le 1^{er} janvier 2000.

Résultats

Quatre-vingt-onze études publiées depuis 2000 ont été retenues pour cette revue. Il s'agit d'études transversales, cas-témoins ou de cohorte. Le recrutement des sujets était fait en milieu professionnel (par ex : parmi les salariés d'un ou plusieurs secteurs d'activité) ou en population générale (par ex : comparaison des expositions professionnelles de patients consultant pour infertilité). Les mesures des expositions professionnelles utilisées étaient des méthodes indirectes (postes occupés, expositions déclarées, matrices emplois-expositions, évaluation à dire d'expert) ou plus rarement directes (mesure externe de l'exposition dans l'atmosphère de travail ou dans l'organisme comme par exemple les biomarqueurs d'exposition). Les résultats des études publiées sont présentés pour les troubles de la fertilité puis pour les atteintes de l'appareil reproducteur, en présentant les résultats par exposition et par sexe.

Expositions professionnelles et fertilité

Délai nécessaire à concevoir (tableau 1) [2-29]

Les études récentes concernant l'exposition au plomb se sont intéressées à des niveaux sanguins inférieurs à 40 µg/dl, jusque-là considérés comme dépourvus d'effets délétères. Deux études [2;3] sur trois [2-4] ont rapporté une augmentation significative du DNC.

L'exposition masculine aux pesticides a été étudiée dans trois publications [5-7], dont deux rapportent des associations significatives [5;6]. Seule l'étude de Sallmen et coll. présente des analyses par classes chimiques de pesticides [5] et montre des associations entre l'exposition aux pyrèthrinoides, aux carbamates et aux organophosphorés et l'allongement du DNC. Cette étude rapporte également une absence d'allongement du DNC pour les travailleurs utilisant des équipements de protection. L'exposition professionnelle féminine aux pesticides a été associée, dans quatre études [7-10] sur six [7-12], à une augmentation du DNC. Une seule de ces études a utilisé des biomarqueurs d'exposition [7].