

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur**  
**Et de la Recherche Scientifique**  
**Université de Jijel**

جامعة معتمد الصاديق بن يحيى  
كلية علوم الطبيعة و الحياة  
المكتبة 1338  
رقم التجرّد :



ABB.05/08

**Faculté des Sciences**  
**Département de Biologie Moléculaire et cellulaire**

## **Mémoire**

**De fin d'Etude en Vue de l'Obtention du diplôme d'Etudes**  
**Universitaires appliquées (D.E.U.A)**

**Option : Analyse biochimique et biologique**

### **Thème**

# **Effets des perturbateurs endocriniens sur la santé**

**Membre du jury :**

**Encadreur : Mr OUMEDDOUR Abdelkader.**

**Examinateur : Melle BOUSSENANE Hanane Nadia.**

**Présenté par :**

**BOUCHACHE Fadila.**

**BOUCHEBOURA Sihem**

**BOUCHOUKH Nadira.**

**Promotion Juin : 2008**

# remerciements

**Nous remercions de tout cœur le bon dieu de nous avoir donné  
force et courage**

**Pour surmonter les obstacles et accomplir ce travail.**

**Il nous est agréable d'exprimer nos vives et sinères gratitude à  
notre  
Promoteur,**

**Mr « Oumeddour abdelkader » pour avoir suivi et dirigé ce travail  
avec  
Patience.**

**Nous tenons à remercier également notre examinateur  
Melle « Boussenane Hanan »**

**Enfin, nous remercions l'ensemble des enseignants du département  
de biologie, pour nous avoir transmis le savoir dans notre  
universitaire.**

**Sihem  
Fadila  
Nadira**

# Sommaire

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Introduction.....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>Chapitre I: les perturbateurs endocriniens</b>                            |           |
| <b>1.Définition.....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>2. Différent types des Perturbateurs Endocriniens.....</b>                | <b>3</b>  |
| 2.1 Les hormones naturelles ou de synthèse .....                             | 3         |
| 2.2. Les substances anthropiques.....  | 4         |
| <b>3. Mode D'action des Perturbateurs Endocriniens.....</b>                  | <b>4</b>  |
| <b>Chapitre II: les hormones</b>   |           |
| <b>1. Définition des hormones .....</b>                                      | <b>5</b>  |
| <b>2. Les différents types des hormones.....</b>                             | <b>5</b>  |
| 2.1. Fonctionnement du système hormonal et Perturbateurs Endocriniens.....   | 6         |
| <b>3. Mode d'action cellulaire des hormones.....</b>                         | <b>6</b>  |
| 3.1. Action via les récepteurs transmembranaires.....                        | 7         |
| 3.2. Action via des récepteurs intracellulaires.....                         | 7         |
| 3.3 Modulation de la sensibilité hormonale des cellules cibles .....         | 8         |
| <b>4. Mécanisme des Perturbateurs Endocriniens au niveau cellulaire.....</b> | <b>9</b>  |
| 4.1 Perturbation au niveau des glandes endocrines.....                       | 10        |
| 4.2 Perturbation de la biosynthèse des hormones stéroïdiennes.....           | 10        |
| 4.3Perturbation au niveau de la liaison aux nucléaires récepteurs.....       | 10        |
| <b>Chapitre III: les impacts des perturbateurs endocriniens</b>              |           |
| <b>1. les impacts des Perturbateurs Endocriniens.....</b>                    | <b>15</b> |
| 1.1. Les impacts des Perturbateurs Endocriniens dans l'environnement.....    | 15        |

|   |    |
|---|----|
| 1.2 .Impact des Perturbateurs endocriniens sur la faune aquatique.....  | 16 |
| 1.3.Impact des perturbateurs endocriniens sur l'homme .....   | 18 |
| 2. Les effets des Perturbateurs Endocriniens sur la reproduction Humaine.....                                     | 19 |
| 2.1. Exemples d'expositions accidentelles aiguës au Diéthylbestrol (DES) et à la Dioxine sur la reproduction..... | 20 |
| 2.1.1. Effet de la dioxine et de ses dérivés.....   | 20 |
| 2.1.2. Effet du Diéthylbestrol sur la reproduction.....   | 27 |
| 2.2 Exposition aux produits chimiques environnementaux et perturbations du système reproducteur chez l'Homme..... | 20 |
| 2.3 Autres effets des Perturbateurs Endocriniens.....   | 22 |
| 3. les conséquences et les risques.....   | 23 |
| conclusion.....   | 26 |

## *Liste des tableaux :*

**Tableau 01 :** les différentes fonctions nécessitant des hormones pour développer des actions vitales pour l'organisme.....8

**Le tableau 2 :** Quelques exemples de composés et leurs types de réponse cellulaire.....13

## *Liste des figures :*

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Figure01: Fonctionnement des Hormones (d'après un cours de l'Université de Médecine de Montpellier (montp1.fr/Enseignement/cycle_1/mod integres/m6/biocell)).....</b>                   | <b>9</b>  |
| <b>Figure 2 : Mécanisme d'action des récepteurs nucléaires (d'après un cours de l'Université de Médecine de Montpellier : montp1.fr/Enseignement/cycle_1/mod integres/m6/biocell).....</b> | <b>10</b> |
| <b>Figure 3: Mécanismes d'action du récepteur AhR (modifié d'après Matthews 2006).....</b>   | <b>19</b> |
| <b>Figure 4: Résumé des mécanismes d'action des PE et de leurs effets au niveau de la liaison sur des récepteurs nucléaires.....</b>   | <b>20</b> |
| <b>Figure 5 : Le devenir des PE dans l'environnement (les flèches représentent le parcours des PE entre les différents compartiments).....</b>   | <b>22</b> |
| <b>Figure 6: Périodes critiques de sensibilité à la perturbation endocrinienne durant le Développement des gonades et des appareils reproducteurs chez l'homme et la femme.....</b>        | <b>26</b> |
| <b>Figure7: Période critique de sensibilité à la perturbation endocrinienne durant le développement chez les humains.....</b>  | <b>30</b> |

# INTRODUCTION

## **INTRODUCTION**

L'apparition constante dans l'environnement de nouvelles substances issues de l'activité industrielle (dioxine, détergents, pesticides, métaux lourds, ...) et de l'activité domestique (hormones naturelles, hormones de synthèse, ...) entraîne l'accroissement de pollution environnementale et des risques sanitaires associés.

Parmi ces substances, les Perturbateurs Endocriniens (PE) font l'objet d'une préoccupation particulière de par leurs effets négatifs potentiels sur la santé humaine/animale. Ils représentent un danger majeur qui est encore aujourd'hui mal étudié/connu. En effet, bien que rejetés en très faibles doses, ils restent actifs notamment par effet synergique, effet déjà mis en évidence. Ces substances, d'origine naturelle ou synthétique, altèrent le fonctionnement du système endocrinien des animaux et des hommes. Ces substances induisent des effets néfastes sur la santé d'un organisme sain, de sa descendance, ou d'une population. En effet, des études épidémiologiques les incriminent comme facteur de taux importants de malformations sexuelles chez les nouveaux nés mâles. Ces substances chimiques ou naturelles, sont relarguées dans les différents compartiments de l'environnement (eau, air, sols...), en fonction de leur mode d'utilisation, de dégradation, et de rejet. Toutes les ressources d'eau (lacs, rivières, eaux souterraines ou mers) sont susceptibles de recevoir des pollutions chimiques apportées par les eaux de pluie, le lessivage des décharges, les rejets industriels, les effluents agricoles et les eaux résiduaires urbaines(1).

Dans l'environnement, ces molécules peuvent affecter les êtres vivants par différentes voies. La voie alimentaire, via l'eau de consommation, constitue un vecteur essentiel de contamination par les Perturbateurs Endocriniens chez les animaux et chez l'Homme(2).

Parmi la grande famille des Perturbateurs Endocriniens, les hormones naturelles ou synthétiques ont une place prépondérante. En effet, initialement attribuées à des pollutions classiques dues à des déversements de pesticides, de plastifiants ou de détergents, l'importance et la nature des troubles morphologiques

retrouvés notamment chez les poissons (inversion du ratio mâles/femelles), ont permis d'incriminer l'influence des composés hormonaux. Ces hormones féminisantes, éliminées en majeure partie dans les urines et faiblement dans les matières fécales, ont été retrouvées dans les eaux résiduaires urbaines, au niveau des collecteurs et des stations d'épurations (STEP).

Ce risque sanitaire justifie la prise de conscience des institutions nationales (ministère), internationales, des collectivités locales et des gestionnaires d'eaux qui souhaitent trouver des solutions afin de prévenir au mieux ce danger (3).

Notre étude consiste donc à :

- définir les perturbateurs endocriniens.
- démontrer les impacts, les conséquences et les risques des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine.

# CHAPITRE I

## LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

## 1. Définition

Les perturbateurs endocriniens sont des substances exogènes altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants. Un perturbateur endocrinien peut interférer avec la synthèse, le stockage, la libération, la sécrétion, le transport, l'élimination ou l'action des hormones naturelles.

Un certain nombre de perturbateurs endocriniens tels que les hormones stéroïdiennes sont communes aux humains, aux végétaux et aux animaux. Ils sont produits par les vertébrés et les invertébrés et il existe des récepteurs d'œstrogènes chez les reptiles, les oiseaux et les mammifères. Un effet de type perturbation endocrinienne peut donc intervenir à tous les niveaux de la faune(4).

## 2. Les Différents types de Perturbateurs endocriniens

Les substances qui ont des effets potentiellement perturbateurs sur le système endocrinien peuvent avoir deux origines distinctes : naturelle ou anthropique.

### 2.1. Les hormones naturelles ou de synthèse

Elles comprennent les œstrogènes, la progestérone et la testostérone, naturellement présentes dans l'organisme des hommes et des animaux, et les phyto-œstrogènes présents dans certaines plantes, comme les germes de luzerne et le soja, et qui ont une activité semblable à celles des œstrogènes une fois ingérés par l'organisme. L'organisme humain est capable de décomposer facilement et d'excréter rapidement ces substances. Elles restent très peu de temps dans l'organisme et ne s'accumulent pas dans les tissus comme c'est le cas de certaines substances anthropiques. On peut toutefois se poser la question des risques associés à la très forte consommation d'aliments contenant ces substances.

Les hormones de synthèse, y compris celles qui sont identiques aux hormones naturelles, telles que contraceptifs oraux, traitements hormonaux de substitution et certains additifs alimentaires pour animaux, sont spécialement conçues pour agir sur le système endocrinien et le moduler. Des hormones naturelles ou des produits de synthèse se retrouvent dans les rejets humains, animaux, végétaux ou industriels. Une étude a montré que, dans l'eau, la principale source de perturbateurs endocriniens est constituée

par les rejets humains (œstrogènes naturels...) suivie par les rejets industriels. Différentes substances soupçonnées de perturber le système endocrinien sont donc mélangées dans les milieux(5).

## **2.2. Les substances anthropiques**

Elles comprennent les produits chimiques conçus pour être utilisés dans l'industrie (par exemple, dans certains produits d'entretien industriels), dans l'agriculture (par exemple, dans certains pesticides) et dans des biens de consommation (par exemple, dans certains additifs des plastiques).

Cette catégorie comprend aussi les substances chimiques qui sont des sous-produits industriels, comme les dioxines, suspectées d'influer sur le système endocrinien de l'homme et de l'animal (5).

## **3. Mode d'action des perturbateurs endocriniens**

Les PE peuvent poser des problèmes de santé aux doses inférieures du seuil de toxicité aiguë. De nombreuses études sur des animaux ont constaté que des doses extrêmement faibles de perturbateurs endocriniens peuvent contribuer à des développements sexuels anormaux, à des désordres reproducteurs, des désordres comportementaux et à des maladies affectant les tissus de différentes glandes, entraînant ainsi des cancers tels que le cancer du sein ou de la prostate.

Dose, poids du corps, moment, fréquence et durée de l'exposition durant les périodes critiques de la vie, sont des considérations importantes pour mesurer les effets (influence maximale à la puberté).

Le mode de perturbation le plus fréquent, et aussi le plus étudié, est celui par lequel l'agent perturbant interagit directement avec le récepteur de l'hormone par un mode de mimétisme. De telles substances sont appelées Xéno-hormones. Les plus étudiées celles qui sont capables de se lier au récepteur aux oestrogènes (6).

Le système endocrinien est un élément central pour le fonctionnement du corps humain. Les hormones, produites par ce système, sont impliquées dans un très grand nombre de mécanismes comme : la différenciation sexuelle, les fonctions liées à la reproduction, la croissance, le métabolisme, les fonctions cardiovasculaires ou encore, la digestion et l'excrétion. D'un point de vue général, il participe au maintien des constantes garantissant le respect de l'homéostasie de l'individu, indispensable à l'intégrité d'un individu. L'action de perturbateurs sur le système endocrinien peut entraîner des modifications physiologiques importantes et donc avoir un rôle néfaste(7).

### 1. Définition des hormones :

Les hormones sont des messagers chimiques spécifiques qui contribuent à l'intégration morphologique et fonctionnelle de différents tissus ou organes d'un organisme, synthétisés par des glandes à sécrétion interne " endocrines ", elle sont déversées dans les humeurs, essentiellement le sang qui les amènera au niveau des cellules cibles.

Les hormones sont indispensables à la croissance, au maintien de la constance du milieu intérieur et à la reproduction, en d'autre terme aux processus les plus fondamentaux nécessaires au développement et au fonctionnement de l'individu ainsi qu'à la survie de l'espèce(8).

### 2. Les différents types des hormones

**a) Les hormones peptidiques :** Ce sont des petites protéines qui, après transcription de leurs gènes en ARNm, sont synthétisées par les ribosomes du réticulum endoplasmique granulaire et empaquetées par l'appareil de Golgi dans des vésicules sécrétoires.

**b) Les hormones stéroïdiennes :** Ce sont des lipides synthétisés dans le cytosol à partir du cholestérol. Ils traversent sans difficulté la bicouche lipidique puisque les hormones stéroïdes sont lipophiles.

**c) Les hormones monoaminées.** Elles dérivent presque toutes d'un acide aminé la tyrosine, ce sont donc de petites molécules et sont divisées en deux sous groupes :

- Le premier sous groupe comprend entre autre l'adrénaline, la noradrénaline (NA), la dopamine (DA) et la mélatonine.

- Le deuxième sous-groupe d'hormones monoaminées sont dérivées de la tyrosine est constitué par les hormones thyroïdiennes. Les deux principales sont la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4 ou tétraiodothyronine)(9).

## 2.1. Fonctionnement du système hormonal et perturbateur endocriniens :

**Tableau 01** :\_les différentes fonctions nécessitant des hormones pour développer des actions vitales pour l'organisme(5).

| Fonctions                                  | Hormones  | Reponses  |
|--|---|---|
| <b>Reproduction</b>                        | Androgène, oestrogènes, progestérones, hormones hypophysaires (LH, FSH, prolactine)                             | Production de gamètes, facteurs de croissance, lactation, gestation, instauration des caractéristiques secondaires et du comportement sexuel. |
| <b>Croissance et développement</b>         | Hormone de croissance, hormones thyroïdiennes ; insuline, glucocorticoïdes, androgène, œstrogène, progestérone. | Large action sur la croissance.   |
| <b>Maintien de l'environnement interne</b> | Vasopressine, aldostérone, hormone parathyroïdienne et prostaglandine.  | Contrôle du volume et de la pression.<br>Contrôle de la balance des électrolytes.<br>Contrôle des os, des muscles et de la graisse.           |
| <b>Disponibilité énergétique</b>           | Insuline, glucagon, hormones thyroïdiennes.   | Régulation du métabolisme.  |

## 3. Modes d'action cellulaire des hormones :

En raison de leur transport par voie sanguine, les hormones pourraient avoir une action non sélective dans l'organisme. Seules les cellules cibles de l'hormone y sont sensibles car elles seules possèdent des récepteurs spécifiques de l'hormone. En d'autres termes, c'est la présence du récepteur hormonal qui confère à la cellule cible sa sensibilité vis à vis de l'hormone. Ces récepteurs sont présents soit dans la membrane plasmique pour les hormones peptidiques, l'adrénaline, la dopamine, soit dans la cellule pour les stéroïdes et les hormones thyroïdiennes (figure1). Il existe donc plusieurs modes d'action des hormones(6).

# CHAPITRE II

## LES HORMONES

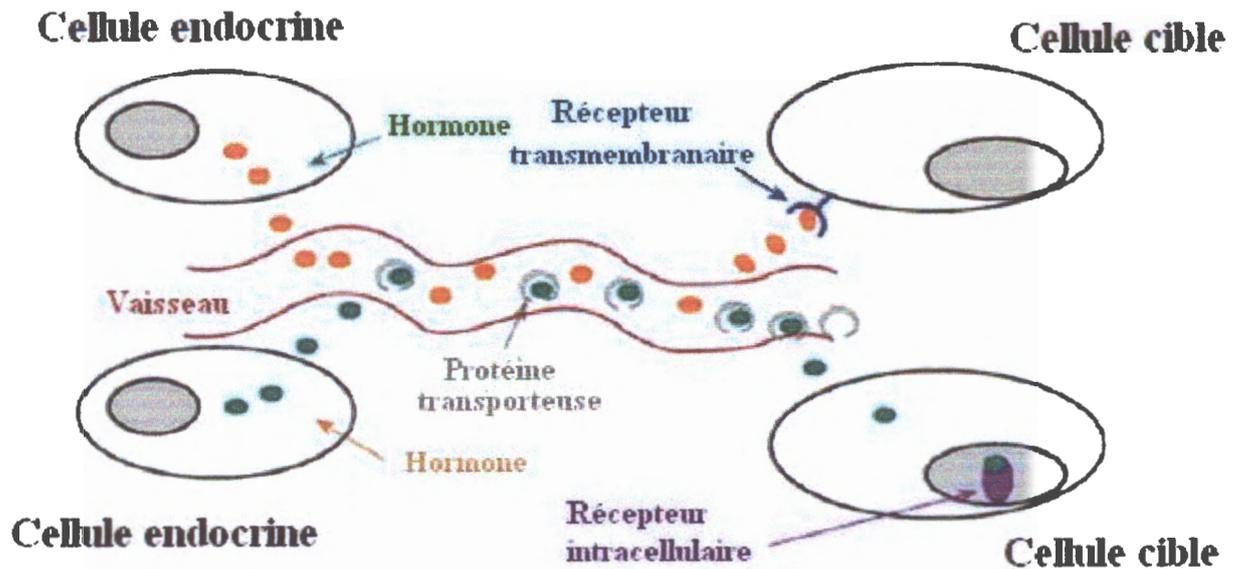


Figure01: Fonctionnement des Hormones(10).

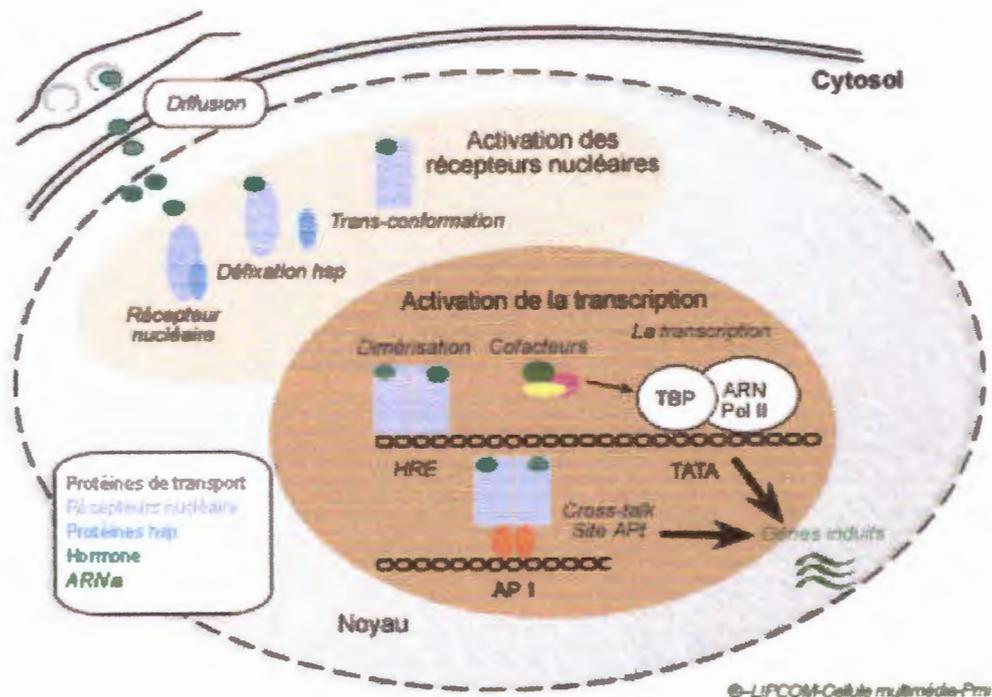
### 3.1. Action via les récepteurs transmembranaires :

Les récepteurs sont des protéines qui participent au passage de l'information véhiculée par l'hormone vers le cytoplasme, sans que celle-ci ne pénètre à l'intérieur de la cellule cible. La fixation de l'hormone sur la face externe du récepteur active ce dernier, à la suite de la reconnaissance spécifique entre l'hormone et son site de liaison sur le récepteur. Cette reconnaissance est un contact physique basé sur un principe de complémentarité de forme, similaire à un système de clef et de serrure. L'interaction hormone/récepteur peut conduire à des réponses immédiates ou très légèrement différées. Ce type de réponse cellulaire paraît en quelques millièmes de seconde, mais n'est pas le type de réponse majoritaire dans le système endocrinien(6).

### 3.2. Action via des récepteurs intracellulaires :

Les hormones stéroïdes et thyroïdiennes traversent la membrane plasmique de leurs cellules cibles. Elles ne nécessitent pas de récepteurs transmembranaires. A l'intérieur de la cellule, les hormones continuent leur trajet, elles franchissent la membrane nucléaire et interagissent via des récepteurs protéiques avec le génome. Il existe une différence entre les mécanismes d'action des deux catégories d'hormones reconnues par des récepteurs intracellulaires.

Les hormones stéroïdiennes, liposolubles et hydrophobes, se lient à des récepteurs cytosoliques (figure 2) et c'est le complexe hormone/récepteur qui migre ensuite dans le noyau. Cependant, les hormones thyroïdiennes atteignent librement le noyau et reconnaissent des récepteurs nucléaires présents en permanence sur la séquence d'ADN cible(6).



**Figure 2 : Mécanisme d'action des récepteurs nucléaires(10).**

Comme pour les récepteurs transmembranaires, la liaison d'une hormone stéroïdienne ou thyroïdienne sur son récepteur spécifique active celui-ci. Le récepteur activé agit alors sur une séquence d'ADN particulière nommée « élément de réponse » à l'hormone. Cet élément de réponse est localisé dans la région du « promoteur » d'un gène cible. Le promoteur étant la partie du gène qui régule son expression, la fixation du complexe hormone/récepteur sur l'élément de réponse modifie le taux de transcription de ce gène en ARN messager. Comme les hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes ont des récepteurs spécifiques, chacun de ces récepteurs reconnaît un élément de réponse propre. Ce type de réponse cellulaire est plus long (il nécessite quelques heures) mais son effet est durable (en fonction de son action et du métabolisme cellulaire) (6).

### 3.3 Modulation de la sensibilité hormonale des cellules cibles :

En raison du retentissement important des hormones sur la physiologie de la cellule, celles-ci peuvent moduler négativement ou positivement leur niveau de sensibilité hormonale. Le mécanisme de modulation le plus connu concerne les récepteurs : l'augmentation du nombre de récepteur élève la capacité de réponse de la cellule cible alors qu'une réduction du nombre de récepteur provoque une hyposensibilité. En général, l'accroissement des récepteurs découle d'une exposition prolongée des cellules à une faible concentration de l'hormone correspondant au récepteur ; inversement une surexposition hormonale entraîne une disparition des récepteurs.

Il est important de noter qu'une hormone donnée peut induire non seulement la régulation à la hausse ou à la baisse de ses récepteurs mais aussi des récepteurs d'autres hormones. Ceci est une illustration de la complexité du fonctionnement du système endocrinien où l'efficacité d'une hormone dépend d'une autre hormone. En voici deux exemples.

(i) les hormones thyroïdiennes ont une action permissive sur l'hormone de croissance en contrôlant la synthèse des récepteurs de cette dernière ; c'est pourquoi les déficiences en hormones thyroïdiennes provoque le nanisme par défaut de récepteur à l'hormone de croissance.

(ii) de manière similaire, les hormones thyroïdiennes renforcent l'effet de l'adrénaline sur les adipocytes. Les hormones thyroïdiennes pourraient alors moduler la sécrétion de la leptine via la noradrénaline (11).

#### 4. Mécanisme des Perturbateurs Endocriniens au niveau cellulaire :

Ces dernières années, les scientifiques ont constaté que hormis les effets toxiques connus, beaucoup de produits chimiques industriels (pesticides et métaux lourds par exemple) peuvent interférer avec le système endocrinien des Hommes et de la faune en mimant, accroissant (agonistes) ou inhibant (antagonistes) l'action des hormones naturelles.

Ces molécules sont capables de se lier sur le récepteur aux oestrogènes (hormones principalement féminines), soit sur le récepteur aux androgènes (hormones principalement masculine).

Les PE pourraient agir sur ces récepteurs via trois modes d'actions. Les PE vont :

- Limiter l'action des hormones naturelles sur leur récepteur en se fixant sur le récepteur et l'activant. Ils agissent donc de façon agoniste (de façon oestrogénique ou androgénique).
- Se fixer également sur le récepteur hormonal mais cette fois sans l'activer. Ils vont alors bloquer le récepteur et empêcher son fonctionnement. Ils agissent alors ici de façon antagoniste (de façon anti-oestrogénique ou anti-androgénique) (tableau2).

**Le tableau 2 :** Quelques exemples de composés et leurs types de réponse cellulaire(12).

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Substances à effets oestrogéniques et anti-oestrogéniques</b></p> | <p>-Distilbène, oestradiol (contraceptifs oraux)</p> <p>-Phyto-oestrogènes (oestrogènes naturels)</p> <p>-Bisphénol, ocrylphénol et nonylphénol (tensioactifs des détergents), DDT, dieldrine, endosulfan, métoxychlore... (pesticides)</p> |
|---|---|

|   |   |
|---|---|
| <b>Substances à effets anti-androgéniques</b> | <p>-p.p'DDE<br/>         -phtalates (matières plastiques)<br/>         -linuro, procymidone, métabolites de la vinelozoline... (pesticides)</p> |
|---|---|

• Un troisième mécanisme moins connu est néanmoins décrit, indiquerait que les PE peuvent également agir via une troisième voie d'action : en agissant sur la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion des hormones, modifiant ainsi les concentrations d'hormones naturelles.

Il apparaît donc que les Perturbateurs Endocriniens agissent principalement par mimétisme. Ainsi, la complexité des voies endocrines rend possible une perturbation par un grand nombre de PE à différents niveaux de l'organisme. Ils vont alors créer un déséquilibre au sein de celui-ci et entraîner des dysfonctionnements du système des rétrocontrôles.

Par conséquent, des altérations réversibles ou irréversibles peuvent apparaître à des Concentrations faibles dans les différents processus de régulation hormonale.

Ces différents modes d'action cellulaire vont permettre aux PE d'induire des perturbations à plusieurs niveaux :

- Au niveau des glandes endocrines,
- De la biosynthèse des hormones
- De la fixation aux récepteurs nucléaires. Chacun de ces modes de perturbation sera détaillé par la suite (12).

#### **4.1 Perturbation au niveau des glandes endocrines :**

Les PE peuvent induire des effets au niveau des glandes endocrines et ceci de plusieurs manières :

- Ils peuvent altérer l'élimination des hormones par l'organisme, modifiant ainsi les concentrations efficaces des messagers hormonaux dans le système.
- D'autres composés perturbent la régulation des contrôles et rétrocontrôles qui ont lieu entre deux glandes endocrines. Pour cela, ces produits peuvent entrer en compétition avec les protéines qui véhiculent les hormones dans la circulation sanguine(12).

#### **4.2 Perturbation de la biosynthèse des hormones stéroïdiennes :**

Les Perturbateurs Endocriniens peuvent également avoir une action sur le métabolisme intracellulaire des glandes sécrétrices, en inhibant les cascades de biosynthèse des hormones elles-mêmes(13).

#### **4.3 Perturbation au niveau de la liaison aux nucléaires récepteurs :**

Les Perturbateurs Endocriniens peuvent agir directement sur le récepteur spécifique d'une hormone (grâce à une similitude structurale avec cette hormone), et entre alors en compétition avec l'hormone (action agoniste ou antagoniste).

A titre d'exemple, l'action modulatrice des phytoestrogènes va dépendre :

- de la quantité du tissu sur lesquels ils agissent

- de leur localisation
- en fonction des coactivateurs et corépresseurs des ER(14).

En effet, lors de la liaison d'un ligand endogène sur son récepteur cible, celui-ci adopte une conformation spécifique capable de relayer l'effet dicté par le ligand qu'il soit de nature agoniste, antagoniste ou agoniste partiel. La conformation du récepteur induite, par la liaison du ligand module sa fonction en stimulant ou en inhibant la liaison du complexe ligand-récepteur sur son élément de réponse génomique. Un composé chimique se liant physiquement dans la poche de liaison du récepteur va alors, modifier la structure tridimensionnelle du récepteur(15).

Plus récemment, ont été rapportées des perturbations agissant également au niveau de la dégradation des récepteurs. En particulier le bisphénol A, semble bloquer fortement l'ubiquitinylation du récepteur aux oestrogènes  $\beta$  et ainsi sa dégradation par le protéasome (16).

Les Perturbateurs Endocriniens agissent principalement en se fixant sur un récepteur. Ces récepteurs peuvent être divisés en deux groupes :

- Les récepteurs dont les fonctions physiologiques et les ligands sont bien établies: le récepteur aux oestrogènes (ER), le récepteur aux androgènes (AR), et les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes PPAR (peroxisome proliferator activated receptors).

- Un nombre élevé et croissant de récepteurs sans aucun ligands ou fonctions connues, qui sont nommés récepteur orphelin. Ils ont néanmoins été décrits comme pouvant interagir avec les PE.

Il s'agit: du récepteur à la dioxine ou Aryl hydrocarbon Receptor (AhR), le récepteur des prégnanes PXR (Pregnanes X Receptor), le récepteur des androstanes CAR (Constitutive Androstane Receptor), et enfin le récepteur très proche du récepteur aux oestrogènes ERR (Estrogene Related Receptor).

Il est important de prendre en compte d'autres voies par lesquelles les PE peuvent perturber les voies endocrines. Ces nouvelles voies d'actions des PE sont aujourd'hui encore peu connues mais font le sujet de plus en plus de recherches. Trois types principaux de récepteurs orphelins existent :

**Le récepteur orphelin SXR :** (Stéroïde et Xénobiotique et Récepteur) celui-ci regroupe les récepteurs PXR et CAR : il reconnaît de nombreuses classes de xénobiotique active une réponse qui s'exprime par l'expression d'enzymes qui les métabolisent.

- **Le récepteur PXR :**(Pregnane X Receptor) est un membre de la super famille des récepteurs nucléaires. Ce récepteur participe à la régulation de la biosynthèse des stéroïdes et des stérols dans le foie et l'intestin. Il lie les stéroïdes naturels (prégnénolone et dérivés), des acides biliaires et également une grande diversité de Perturbateurs Endocriniens. Il active les voies de transactivation des gènes des cytochromes P450 3A (CYP3A). Ces enzymes sont impliquées dans le métabolisme oxydatif de PE lipophiles (produits pharmaceutiques, contaminants environnementaux industriels ou agricoles) et de substrats endogènes (hormones stéroïdes, acides biliaires et rétinoïdes, acides gras et eicosanoïdes) (17).

Le nonylphénol, l'acide phtalique ou des PCBs sont capables d'induire l'expression des CYP3A. L'activation des CYP3A est réalisée par la voie de transcription relayée par PXR. Le fait que la famille des cytochromes CYP3A, dont l'expression est régulée par PXR, ait pour fonction, entre autre, d'hydroxyler des hormones stéroïdes endogènes (comme le cortisol, la progestérone et la testostérone), permet de comprendre que ces PE peuvent affecter les fonctions endocrines de deux façons. En effet, ils altèrent le métabolisme des hormones stéroïdes autant par la voie de PXR que par la voie d'ER.

L'hypothèse qui part du principe que ces deux voies de perturbations peuvent agir simultanément est renforcée, car, ces composés (notamment nonylphénol et acide phtalique) sont capables d'activer la transcription par PXR et ER à des concentrations similaires.

A titre d'exemple, l'implication de PXR dans le dérèglement du métabolisme des hormones stéroïdes a été observée grâce à la rifampicine. La rifampicine est un antibiotique ligand de PXR, qui affecte la concentration d'E2 plasmatique circulant ainsi que le mode d'action (pharmacocinétique) de contraceptifs oraux chez la femme(18).

• **Le récepteur CAR** : (Constitutive Androstane Receptor) appartient également à la super famille des récepteurs nucléaires. Il partage avec PXR des ligands le méthoxychlore, et active les voies des CYP2B. Ces enzymes sont impliquées dans les voies métaboliques de détoxification des PE et des hormones stéroïdes .Il pourrait donc exister, comme dans le cas de PXR, deux voies de perturbations agissant simultanément : l'une par l'induction des CYP2B par la voie de CAR, provoquant un dérèglement des cascades de biosynthèse des hormones, et l'autre par une liaison directe de ces ligands au récepteur des oestrogènes modifiant ainsi l'expression de gènes oestrogéno-régulés(19).

**Les récepteurs nucléaires ERRs**: Les oestrogènes agissent via deux récepteurs spécifiques (ER $\alpha$  et ER $\beta$ ) qui appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires. Trois récepteurs orphelins, ERR (Estrogen Receptor Related)  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , ont des structures proches des récepteurs ER et interfèrent (positivement et négativement) avec le signal oestrogénique. Ils vont interagir par exemple avec des phytoestrogènes comme la génistéine ou encore la Daizein-BiochaminA de façon agonistes. ERR $\alpha$  est exprimé dans les zones d'ossification au cours du développement embryonnaire de la souris ainsi que dans les ostéoblastes. De plus, ERR $\alpha$  promeut la prolifération et la différenciation ostéoblastique in vitro. Le rôle d'ERR $\alpha$  a été analysé dans le développement et le maintien du tissu osseux. Comme les oestrogènes ont également des rôles promoteurs des cancers de l'utérus et du sein, des études portent également sur les fonctions des récepteurs ERR dans ces pathologies (20).

**Perturbation au niveau de la voie du récepteur AhR** : Le terme dioxine est un terme général désignant la famille des dioxines / furannes comportant 210 composés. Parmi ceux-ci, dix sept ont été identifiés comme étant particulièrement toxiques. Ces molécules se lient au récepteur AhR (Aryl hydrocarbon receptor),

dont le ligand naturel est actuellement inconnu. Cependant, ce récepteur contrôle de nombreux gènes:

➤ **Soit directement :** (figure 3)

- Par une activation, elle se traduit par la liaison de l'oestradiol ou des pesticides organochlorés au récepteur ER. Ces complexes activent la transcription par l'intermédiaire d'un ou plusieurs co-activateurs (réprimant la transcription de prolactine et progestérone par exemple).
- Par une inhibition, elle se traduit par l'activation de l'hétérodimère AhR/ARNT via la liaison de la séquence inhibitrice XRE (iXER) présente sur les gènes cibles du récepteur ER, même en l'absence d'oestradiol. Elle est donc capable d'activer la transcription de gènes oestrogéno-dépendants(21).

➤ **Indirectement :**

- Par une action via avec des coactivateurs, avec interaction avec l'ARNT de l'AhR (en réprimant l'expression de cathepsine D par inhibition de l'interaction des RE avec Sp1, par exemple).
- En entraînant la synthèse de protéines inhibitrices non identifiées à ce jour.
- En augmentant la dégradation du récepteur ER par le protéasome.
- En altérant la synthèse d'oestrogènes, en augmentant l'expression de l'aromatase ou encore, en altérant le métabolisme des oestrogènes en augmentant l'expression des cytochromes P450 1A1 et 1B1.

Son mécanisme d'action est donc multiple (figure 3) et revêt un rôle important dans l'action que peuvent avoir les PE sur les organismes(21).

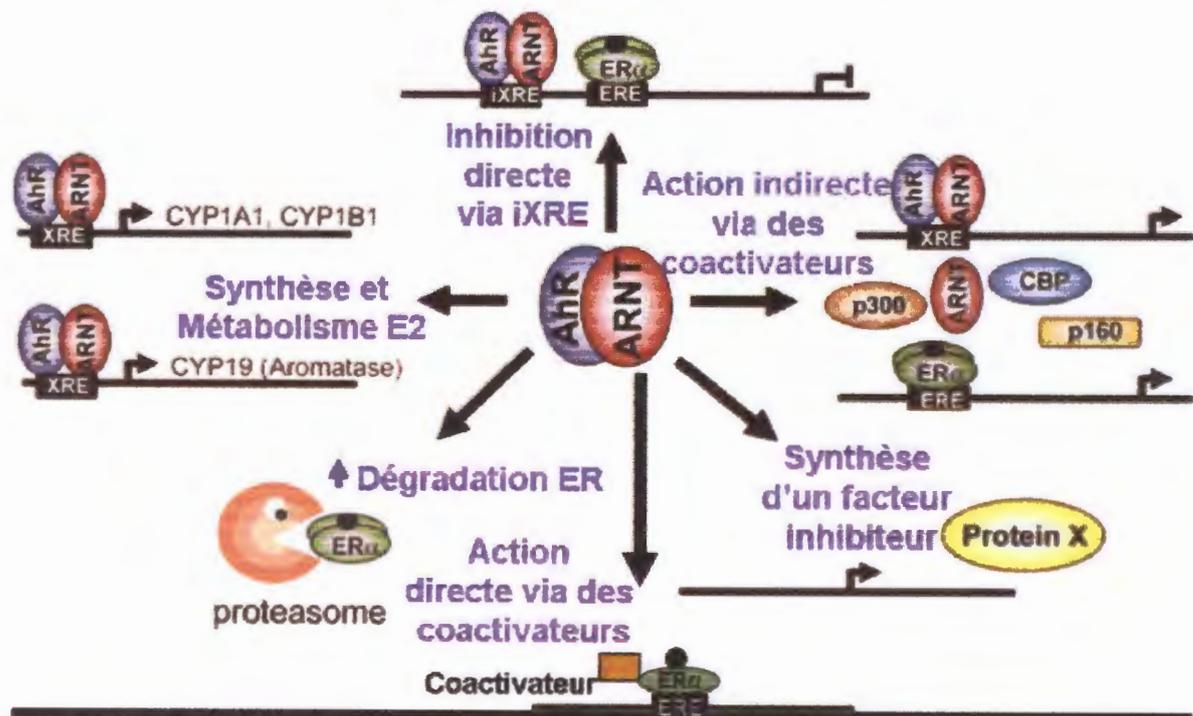
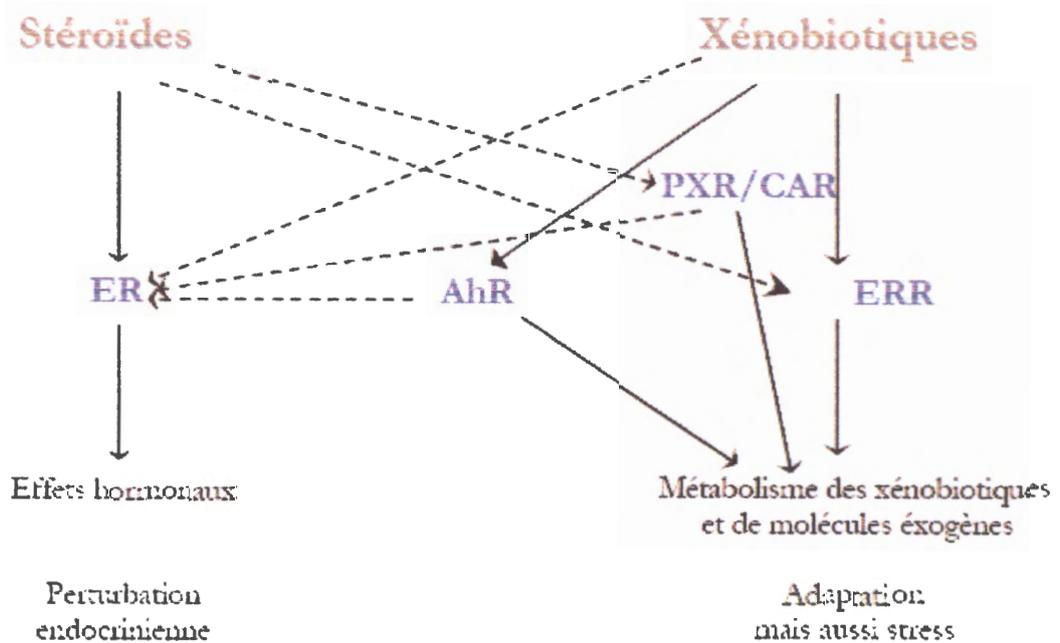


Figure 3: Mécanismes d'action du récepteur AhR(22).

Tous ces différents modes de perturbations par ces composés peuvent alors être résumés par la figure 4 qui représente les principales voies d'actions des Perturbateurs Endocriniens:



**Figure 4: Résumé des mécanismes d'action des PE et de leurs effets au niveau de la liaison sur des récepteurs nucléaires(23).**

# CAPITRE III

## LES IMPACTS

## 1. LES IMPACTS DES PERTURBATEURS ENDOCRINIEN :

### 1.1 Les impacts des Perturbateurs Endocriniens dans l'environnement :

Les PE sont actuellement omniprésents dans l'environnement ; ils ont été retrouvés dans le lait de femmes Inuit dans l'Arctique, à des distances où des produits chimiques reconnus comme des PE ne sont pas utilisés, ni produits.

Les PE sont retrouvés principalement dans la nourriture, les eaux potables polluées et quelques produits plastiques. Plusieurs de ces produits chimiques peuvent persister dans l'environnement pendant des années et beaucoup s'accumulent dans le tissu adipeux des animaux et des Hommes.

De natures chimiques très différentes ces substances peuvent se dissoudre dans les eaux ou, pour les plus hydrophobes, se fixer partiellement sur les sédiments et les matières en suspension.

Parmi les PE :

- Certains se fixeront durablement,
- D'autres, à durée de vie relativement courte, seront dégradés
- Et enfin, d'autres seront entraînés dans le milieu aquatique.

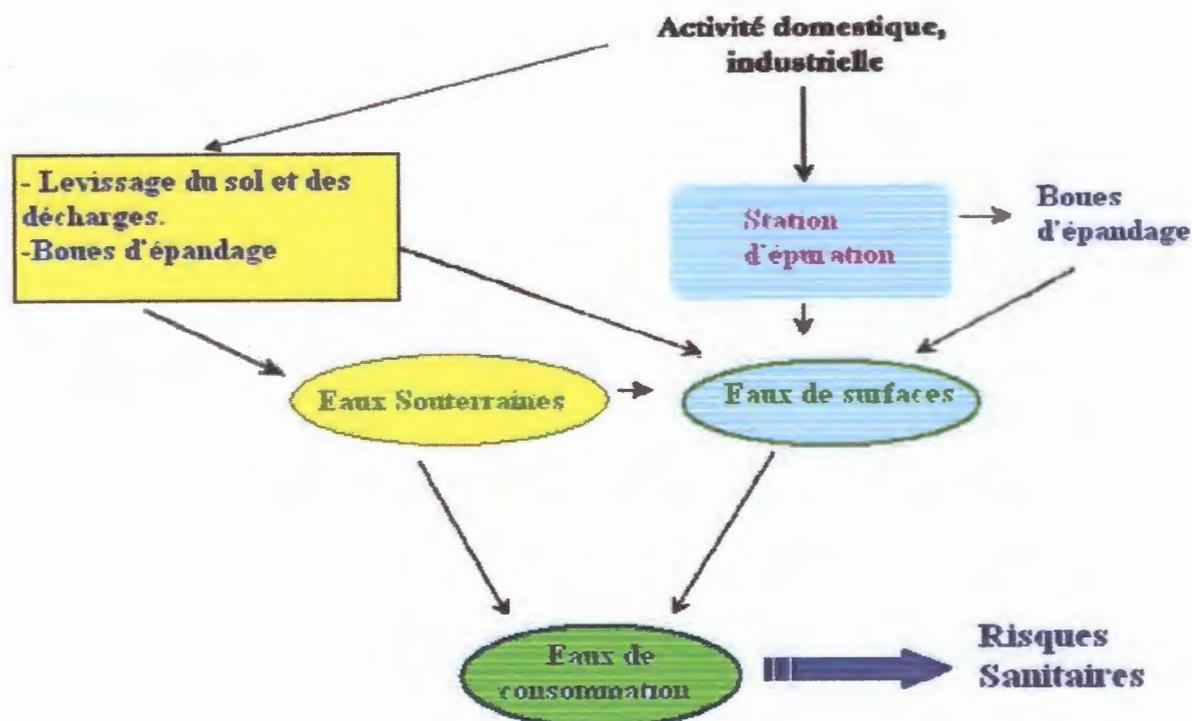
C'est au contact des eaux et des sédiments que les organismes aquatiques pourront être exposés à ces substances (24).

#### ➤ Les pollutions du milieu naturel :

Les pollutions du milieu naturel vont être de plusieurs origines, elles seront :

- D'origine aérienne (par des rejets industriels de substances toxiques),
- dues à des épandages de substances non conformes ou à des lessivages de décharge, ou exceptionnellement la conséquence d'inondations.
- Essentiellement dues à l'utilisation intensive des pesticides, largement épandus sur les terres cultivables.

La pénétration dans les sols de ces PE, suite au lessivage des terres par les eaux de pluies, leur permet d'atteindre les nappes phréatiques et ce, à des profondeurs de plus en plus importantes (figure 5) (24).



**Figure 5 :** Le devenir des PE dans l'environnement(25).

Ainsi, la possibilité de contamination de l'eau potable par des PE a été fortement soupçonnée et décrite dans la littérature. Cependant, peu de données existent sur l'impact réel de ces PE dans l'environnement et leurs effets possibles sur la santé humaine(26).

### 1.2 Impact des Perturbateurs Endocriniens sur la faune aquatique :

La faune aquatique représente l'ensemble des premières espèces animales ayant été exposé aux PE. De nombreux exemples d'atteinte sur cette population ont permis de commencer à mesurer l'impact des PE.

- L'un des exemples très significatif est le cas du micro-pénis chez les alligators, observé dans les années 80, en Floride. Le lac Apopka a été contaminé de façon accidentelle par des insecticides organochlorés (DDT en particulier). La population d'alligators présente dans le lac a diminué de façon importante en quelques années accompagnée d'une diminution du taux d'éclosion d'œufs entre 1983 et 1988. Une première analyse purement anatomique a permis de constater que les animaux adultes comportaient un

pénis bien plus petit que la normale, qui empêchait toute reproduction. Des investigations plus poussées ont alors démontré le lien de cause à effet entre ce micro-pénis et la présence de DDT.

- Un autre exemple, les poissons sont souvent très sensibles aux contaminants de ce type. C'est le cas dans certains estuaires en Grande-Bretagne, ou encore à proximité de stations d'épuration, où des populations de poissons hermaphrodites peuvent être observées.
- Ainsi, chez des flets vivants en milieu contaminé, des ovocytes apparaissent au milieu des spermatozoïdes. Ceci est totalement anormal et perturbe la reproduction de cette espèce et, de manière générale, des poissons exposés à des polluants mimant les hormones stéroïdiennes.

Ces poissons présentent de la vitellogénine dans le sang traduisant ainsi, un processus typiquement féminin.

Par ailleurs, il a été observé également des atteintes au niveau des activités intestinales et branchiales chez tous les animaux aquatiques et particulièrement chez les poissons. Il s'agit d'une toxicité chronique correspondant à une exposition à de faibles doses. Cela se traduit par un facteur de bioaccumulation allant de 2 à 30000 chez les animaux exposés.

Il est intéressant de noter des anomalies chez les oiseaux se nourrissant de poissons.

En effet, la baisse de la reproduction d'un grand nombre d'espèces d'oiseaux, est souvent mise en rapport avec des concentrations accrues d'hydrocarbures chlorés. Un excès de DDT, DDE et de composants de type dioxine est souvent en corrélation avec des coquilles d'œufs d'oiseaux, trop fines qui se brisent prématurément.

D'autres effets ont également été observés, comme certaines anomalies dans le comportement d'accouplement des oiseaux ainsi que durant la couvaison. Puis également, une grandeur anormale du nid, des gonades mal développées (testicules ou ovaires) et une mortalité accrue des embryons ont pu être observés(27).

### 1.3 Impact des Perturbateurs Endocriniens sur l'Homme :

Autant il est possible de décrire de possibles impacts des PE sur la faune aquatique autant il en est autrement pour l'Homme. Il devient de plus en plus difficile de faire des études sur les toxiques environnementaux, car l'exposition délibérée des sujets humains à des substances toxiques pour observer les effets nocifs qui pourraient en résulter est impossible.

En effet, la fragilité d'un individu diffère fortement d'une personne à l'autre. Elle dépend :

- Des propriétés intrinsèques qui sont : la composante chimique, le moment, la durée et La fréquence de l'exposition.
- De la manière dont s'effectuent l'absorption, la distribution, la transformation et l'élimination des composants dans les organismes.

Les études épidémiologiques peuvent varier de simples observations cliniques sur les effets nocifs chez des groupes de patients, à des études descriptives sur les taux de mortalité et de morbidité ou à des études analytiques plus poussées visant à valider des hypothèses précises concernant des liens de causalité. Les études épidémiologiques ont l'avantage de renseigner sur les dangers pour la santé évalués directement chez les humains. Ce type d'études comporte toutefois des limites qui ont trait notamment à la sensibilité limitée de certains protocoles d'étude, ainsi qu'à la difficulté de déceler les effets mineurs chez l'Homme. De fait, la majeure partie des données empiriques qui établissent un lien entre des perturbateurs chimiques endocriniens et des effets nocifs sur la santé proviennent d'études sur des populations humaines qui ont été accidentellement exposées à des substances toxiques (contamination par les dioxines à Seveso) ou sur de petits groupes de la population qui sont exposés à cause de leur travail (opérateurs antiparasitaires) ou de leur régime alimentaire (poisson contaminé).

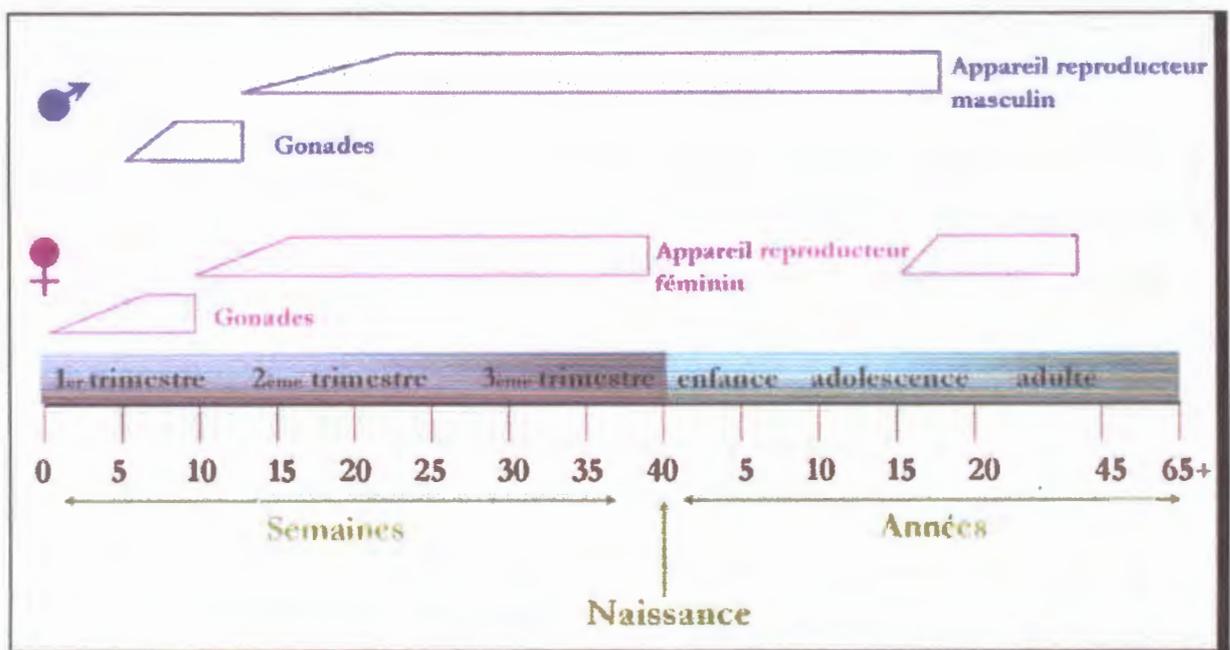
Contrairement aux expériences contrôlées, les humains sont exposés de façon continue à une abondance de substances toxiques, et non pas à une seule.

Une autre difficulté majeure associée à l'étude des toxiques environnementaux a trait à la longue période (phase de latence, d'incubation) qui précède souvent la manifestation d'une maladie.

Cependant, un certain nombre de publications à ce jour ont permis de montrer la présence d'un grand nombre de perturbateurs endocriniens notamment de type naturels, dans les eaux de rivière et surtout dans les eaux de boissons. Ceci expliquerait probablement un certain nombre d'effets observés chez l'Homme. Les perturbateurs endocriniens pourraient interagir sur l'ensemble des glandes du système endocrinien durant le développement de l'embryon Humain (28).

## 2. Les effets des Perturbateurs Endocriniens sur la reproduction Humaine :

Les effets des PE ont surtout été observés sur l'appareil reproducteur des hommes et des femmes. En effet, de nombreux travaux ont montré un impact important des PE durant la vie embryonnaire et sur la vie d'adulte (figure 6), se traduisant respectivement par des malformations de l'appareil génital dans le premier cas (malformation de foetus, foetotoxicité et des cancers dans le second. Les PE ont donc une influence durant tous les stades de la vie (pré-natale, néo-natale, adolescence et durant la vie adulte)(29).



**Figure 6:** Périodes critiques de sensibilité à la perturbation endocrinienne durant le Développement des gonades et des appareils reproducteurs chez l'homme et la femme(29).

garçon (baisse de la quantité et de la qualité de sperme). Son utilisation a été interdite en 1977. Etant donné les effets oestrogéniques significatifs du DES, et de la durée pendant laquelle il a été prescrit et administré aux femmes enceintes (pendant la grossesse et le développement foetal), il est probable que certaines actions du DES aient affectés le développement de l'appareil reproducteur et les fonctions endocrines des enfants(31).

## **2.2 Exposition aux produits chimiques environnementaux et perturbations du système reproducteur chez l'Homme :**

Les principaux effets observés chez l'homme et chez la femme peuvent être résumés Comme suit:

### **a- Chez L'Homme :**

Un certain nombre d'études épidémiologiques ont montré que l'exposition prénatale à des produits chimiques pouvait provoquer des effets indésirables sur l'appareil reproducteur dans tous les pays industrialisés. Ceci se traduit par une baisse de la qualité du sperme, une hausse de l'incidence de la cryptorchidie et de l'hypospadias (malformations congénitales de l'appareil reproducteur masculin), une incidence accrue du cancer des testicules, et enfin, une diminution des naissances de sexe masculin par rapport au sexe féminin (32).

### **b- Chez la femme :**

Les effets les plus souvent observés sont les cancers, en particulier au Niveau du sein et de l'utérus.

- En effet, l'exposition aux oestrogènes, qu'ils soient endogènes (oestradiol) ou de source pharmacologique (oestrogénothérapie substitutive) entraîne un risque accru de cancer du sein en raison de l'action proliférative des oestrogènes sur les tissus mammaires
- En ce qui concerne l'endométriose, elle se caractérise chez la femme par un développement ectopique de cellules de l'endomètre utérin, provoquant dans de

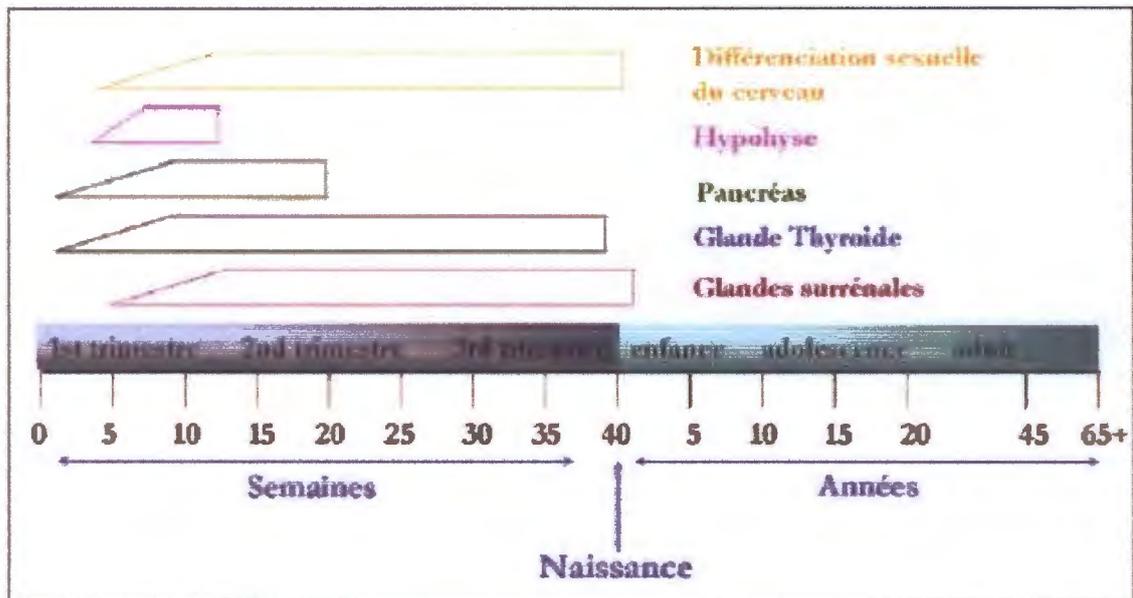
nombreux cas une stérilité. Le récepteur nucléaire PXR semble être impliqué dans les mécanismes de l'endométriose(33).

### 2.3 Autres effets des Perturbateurs Endocriniens :

S'il apparaît que les PE induisent de nombreux dérèglements au niveau du système reproducteur, ils peuvent agir également sur toutes les autres glandes endocrines (figure 7) durant le développement embryonnaire et la vie adulte. Plusieurs travaux ont montré qu'il existait d'autres perturbations qui se traduisaient par des :

- **Effets sur les fonctions immunitaires:** les PE peuvent induire une immunotoxicité qui se traduit par une dépression des réponses immunitaires, ce qui peut favoriser l'incidence d'infections bactériennes, virales, parasitaires ou de certains cancers(34).
- **Effet sur l'apoptose et le cycle cellulaire :** la progestérone a un effet modulateur de la mitose dans les cellules du cancer du sein. Or, dans le cas d'un cancer du sein, les oestrogènes et les progestatifs ont des effets opposés sur le cycle cellulaire, l'un est anti-apoptotique (il va s'opposer à l'action de mort cellulaire programmée), l'autre est pro-apoptotique. Les protéines clefs de l'apoptose ou de la régulation des progestatifs sur l'apoptose sont les protéines: p53 et Bcl2 (toutes les deux sont des cibles des stéroïdes comme la caspase3). Le ratio relatif des isoformes des récepteurs à la progestérone peuvent moduler l'action progestative sur l'apoptose, sur p53 et Bcl2(35).
- **Effets sur le tissu adipeux et le métabolisme lipidique :** La leptine est une hormone qui fait le lien entre « graisse » et reproduction. Chez les souris qui n'ont pas de récepteurs à la leptine, les mâles et les femelles sont stériles. Les mâles et les femelles redeviennent fertiles après injection de leptine. Or, la leptine est en relation avec le récepteur aux oestrogènes, en agissant sur les cellules de la granulosa. Elle stimule la stéroïdogénèse quand elle est faiblement exprimée, et l'inhibe quand elle fortement exprimée. Elle a donc un effet inhibiteur sur la folliculogénèse chez la femme obèse. Les cellules de la granulosa expriment un fort taux de PPAR $\gamma$  (récepteur de la prostaglandine), son ligand inhibe la prolifération des cellules de la

granulosa et stimule la synthèse de progestérone. Le métabolisme des lipides dans les ovaires joue un rôle clef dans les interactions entre nutrition et reproduction(36).



**Figure7: Période critique de sensibilité à la perturbation endocrinienne durant le développement chez les humains(36).**

### 3. LES CONSEQUENCES ET LES RISQUE :

Les conséquences potentielles de ces effets sur le système endocrinien peuvent être assez variées ; la démonstration de telles conséquences est au coeur des recherches en cours.

#### Effets chez l'homme :

Le cas du diethylstilbestrol, médicament prescrit dans les années 1950-1960 pour éviter l'avortement spontané, offre une démonstration claire de l'effet d'une substance agissant comme un perturbateur endocrinien. Ce produit a causé des malformations chez les enfants exposés in utero ; les filles ont développé des anomalies du vagin ou de l'utérus et des formes inhabituelles de cancer de l'utérus lorsqu'elles ont atteint la puberté. Le diethylstilbestrol a été retiré du marché et interdit dans les années 1970.

**Chez l'humain :**

Il existe peu d'études spécifiques sur d'éventuels effets des perturbateurs endocriniens dans l'environnement en dehors de la description de cas d'accidents. De manière générale, des effets néfastes pour la santé ont pu être observés sur les populations qui vivent dans des sites hautement pollués, comme celui de Seveso en Italie, suite à l'accident qui a déversé dans l'environnement des grandes quantités de dioxine. De même, une étude réalisée en Belgique en 2002 a démontré une maturation sexuelle retardée chez les adolescents vivant dans des zones contaminées par les PCB et la dioxine.

On rapporte des cas sporadiques provenant de divers secteurs professionnels:

- L'industrie pharmaceutique est concernée puisqu'elle produit des médicaments à action hormonale. Diverses anomalies ont ainsi été décrites chez des salariés du secteur de la production d'hormones stéroïdiennes (gynécomasties, nodules mammaires, baisse du nombre de spermatozoïdes...). Des effets évocateurs d'anomalies de la surrénale ont également été rapportés chez des ouvriers de la fabrication d'un corticostéroïde.
- Des ouvriers fabriquant des pesticides. Chez des ouvriers fabriquant le chlordécone (Képone), on a observé vers la fin des années 1970 un syndrome associant des troubles neurologiques et d'infertilité. La toxicité du chlordécone a été reliée à son activité oestrogénique.
- Par ailleurs, plusieurs études ont associé des problèmes d'infertilité, chez l'homme et chez la femme, avec le travail d'agriculteur et la manipulation de pesticides. Néanmoins, le mode d'action des produits incriminés en tant que perturbateurs endocriniens reste hypothétique.
- Des salariés exposés aux dioxines. Une baisse de la quantité de sperme, du rapport testostérone/gonadotrophine et une modification du "sex-ratio " ont été notées.

**➤ Exemple d'évaluation du risque :**

Le 30 avril 1999, le comité scientifique des questions vétérinaires en rapport avec la santé publique a émis un avis concernant les risques pour la santé humaine liés à la présence de résidus d'hormones dans la viande de boeuf et les produits à

base de viande bovine. Pour les six substances examinées, le comité a conclu que des effets endocriniens étaient envisageables, de même que des effets sur le développement et des effets immunologiques, neurologiques, immunotoxiques, génotoxiques et cancérigènes. Il a également précisé qu'un nombre considérable d'éléments récents tendaient à prouver que le 17-beta-oestradiol doit être considéré comme une substance cancérigène.

Les produits chimiques anthropiques comprennent des milliers de produits nouveaux ou existants conçus pour être utilisés dans l'industrie, l'agriculture et les biens de consommation et qui, en dehors de ces utilisations, peuvent avoir des effets nocifs ou synergiques inattendus. Les informations scientifiques dont nous disposons concernant les mécanismes biochimiques de ces substances chez les humains et dans les écosystèmes sont largement insuffisantes(37).

➤ **Troubles de la reproduction :**

- Altérations des fonctions de reproduction chez l'homme : baisse de la qualité du sperme ;
- Chez la femme, anomalies de la fonction ovarienne, de la fertilité, de l'implantation utérine après fécondation et de la gestation ;
- Malformations du système reproducteur : cryptorchidie (absence de descente testiculaire), hypospadias (malformation de l'urètre) ;
- Inversement du "sex-ratio" : naissance d'un plus grand nombre de filles que de garçons dans les populations exposées à certaines de ces substances ;
- Troubles de la maturation sexuelle ;
- Augmentation de la fréquence de certaines tumeurs : cancers du testicule ou du sein(37).

➤ **Autres troubles :**

- Perturbation de la fonction thyroïdienne et du taux d'hormones thyroïdiennes. Ces altérations peuvent perturber la croissance et le développement.
- Altération du système immunitaire.
- Troubles du comportement(37).

# CONCLUSION

### **Conclusion :**

Un perturbateur endocrinien est un agent exogène qui interfère avec la synthèse, la sécrétion, le transport, la liaison, l'activité ou l'élimination des hormones naturelles agissant sur l'homéostasie, la reproduction, le développement ou le comportement des organismes. Ce type de substance a également été décrit comme étant " une substance exogène pouvant entraîner des effets nocifs sur la santé d'un organisme par ailleurs normal ou de sa descendance, par suite d'un changement des fonctions endocrines. L'expression "perturbation endocrinienne" suggère que cette substance peut avoir un effet nocif ou des conséquences négatives permanentes au-delà de la gamme des fluctuations quotidiennes normales des niveaux d'hormones.

Un certain nombre de Perturbateurs Endocriniens, tels que les hormones stéroïdiennes, sont communes aux humains, aux végétaux et aux animaux. Ils sont produits par les vertébrés et les invertébrés et ils agissent sur les reptiles, les oiseaux et les mammifères. Un perturbateur endocrinien peut donc intervenir à tous les niveaux de la faune. Il agit :

- En imitant l'action d'hormones naturelles telles que les oestrogènes ou la testostérone;
- En bloquant les récepteurs des cellules recevant les hormones, empêchant ainsi l'action des hormones ;
- En agissant sur la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion des hormones, modifiant ainsi les concentrations d'hormones naturelles.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1). **BOISEN, K.A. KALEVA, M., MAIN, K.M., VIRTANEN, H.E., HAAVISTO, A.M., SCHMIDT, I.M., CHELLAKOOTY, M., DAMGAARD, I.N., MAU, C., REUNANEN, M., SKAKKEBAEK, N.E., TOPPARI, J.,** (2004), Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet.*, 363: 1264-1269.
- (2). **AMARALMENDES, J.J.,** (2002), The endocrine disrupters: a major medical challenge. *Food Chem Toxicol.*, 40: 781-788.
- (3). **THOMPSON, S., BUDZINSKI, H., LEMENACH, K., LETELLIER, M., GARRIGUES, P.,** (2002), Multi-residue analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons, polychlorobiphenyls, and organochlorine pesticides in marine sediments. *Anal Bioanal Chem.*, 372: 196-204.
- (4). **WALLER, C.L., OPREA, T.I., CHAE, K., PARK, H.K., KORACH, K.S., LAWS, S.C., WIESE, T.E., KELCE, W.R., GRAY, L.E.JR.,** (1996), Ligand-based identification of environmental estrogens. *Chem Res Toxicol.*, 9: 1240-1248.
- (5). **JOFFE M.,** (2001), Are problems with male reproductive health caused by endocrine disruption? *Occupational and Environmental Medicine*; 58:281-288.
- (6). **COMBARNOUS, Y.,** (1998), Les Hormones, Que-sais-je? Chap 2(63).
- (7). **KAVLOCK, R.J., ANKLEY, G.T.,** (1996), a perspective on the risk assessment process for endocrinedisruptive effects on wildlife and human health. *Risk Anal.*, 16: 731-739.
- (8) **HBRICAIRE. E BAULIEU .J LEPRAT.,** (1980), GLANDES ENDOCRINES Chap1 (7).
- (9) **WOLF, M., INGBAR, S.H., MOSES, A.C.,** (1989), Thyroid hormone and growth hormone interact to regulate insulin-like growth factor-I messenger ribonucleic acid and circulating levels in the rat. *Endocrinology.* 125: 2905-2914.
- (10). **Montp1.fr/Enseignement /cycle1/mod integres/m6/biocell).**
- (11). **HERNANDEZ, A., OBREGON, M J.,** (2000), Triiodothyronine amplifies the adrenergic stimulation of uncoupling protein expression in rat brown adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 278: 769-777.
- (12). **CASTILLO, M., BARCELO, D.,** (1997), Analyse of industrial effluents to determine endocrinedisrupting chemicals. *Analytical Chemistry.* 16: 574-583.
- (13). **SHARPE, R.M.,** (2001), Hormones and testis development and the possible adverse effects of environmental chemicals. *Toxicol Lett.*, 120: 221-232.
- (14). **SAFE, S.H., PALLARONI, L., YOON, K., GAIDO, K., ROSS, S., MCDONNELL, D.,** (2002), Problems for risk assessment of endocrine-active estrogenic compounds. *Environ Health Perspect.*, 110: 925-929.
- (15). **BRZOWSKI, A.M., PIKE, A.C., DAUTER, Z., HUBBARD, R.E., BONN, T., ENGSTROM, O., OHMAN, L., GREENE, G.L., GUSTAFSSON, J.A., CARLQUIST, M.,** (1997), Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature*, 389: 753-758.
- (16). **MASUYAMA, H., HIRAMATSU, Y., KODAMA, J., KUDO, T.,** (2003), Expression and potential roles of pregnane X receptor in endometrial cancer. *J Clin Endocrinol Metab.*, 88: 4446-4454.

- L.L., LUCIER, G., BRAMBILLA, P., CAZZANIGA, M.A., MOCARELLI, P., PESATORI, A.C., BERTAZZI, P.A., CAPORASO, N.E., (1998), 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin plasma levels in Seveso 20 years after the accident. *Environ Health Perspect.*, 106: 273-277.
- (31). GIUSTI, R.M., IWAMOTO, K., HATCH, E.E., (1995) , Diethylstilbestrol revisited: a review of the longterm health effects. *Ann Intern Med.*, 122: 778-788.
- (32). KLIP, H., VERLOOP, J., VAN GOOL, J.D., KOSTER, M.E., BURGER, C.W., VAN LEEUWEN, F.E., (2002), OMEGA Project Group. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet.*, 359: 1102-1107.
- (33). BAND, P.R., LE, N.D., FANG, R., DESCHAMPS, M., (2002), Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet*, 360: 1044-1049.
- (34). BARNETT, J.B., GANDY, J., WILBOURN, D., THEUS, S.A., (1992), Comparison of the immunotoxicity of propanil and its metabolite, 3,4-dichloroaniline, in C57Bl/6 mice. *Fundam Appl Toxicol.*, 18: 628-631.
- (35). ANWAY, M.D., MEMON, M.A., UZUMCU, M., SKINNER, M.K.,(2006), Transgenerational Effect of the Endocrine Disruptor Vinclozolin on Male Spermatogenesis. *J Androl.*, 147: 5524- 5541.
- (36). TABB, M.M., BLUMBERG, B., (2006) ,New modes of action for endocrine-disrupting chemicals. *Mol Endocrinol.*, 20: 475-482.
- (37).DEN HOND, E., ROELS, H.A., HOPPENBROUWERS, K., NAWROT, T., THIJS, L., VANDERMEULEN, C., WINNEKE, G., VANDERSCHUEREN, D., .STAESSEN, J.A.,(2002), "Sexual Maturation in Relation to Polychlorinated Aromatic Hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's Hypothesis Revisited", *Environmental Health Perspectives.*, 110: 771-776.



## **Titre : effet des perturbateurs endocriniens sur la santé**

### **Résumé :**

Un nombre croissant de données suggère que les perturbateurs endocriniens (PE) et plus particulièrement les xénooestrogènes, dont la concentration dans l'environnement est en augmentation constante ont un effet nocif sur la santé humaine. Leur mécanisme d'action cellulaire et moléculaire n'est pas connu.

L'objectif de cette étude est d'élucider les effets des PE. Les données de la faune sauvage et les diverses approches expérimentales, indiquent que des polluants chimiques présents dans l'environnement, qualifiés de perturbateurs endocriniens (PE) ou xénohormones, sont susceptibles de modifier la fonction de reproduction mâle et la fertilité. Il s'agit entre autres de pesticides, d'agents plastifiants, de surfactants et de phytoestrogènes présents essentiellement dans l'alimentation et plus accessoirement dans l'atmosphère.

### **Abstract:**

A growing number of data suggests that the endocrine disturber's and more particularly the xenoestrogens, whose concentration in the environment is in continuous increase, have a harmful effect on the human health. Their mechanism of cellular and molecular action is not well known. The objective is of this study is to elucidate the effects of the EP, in particular those which relate to the deterioration of the endocrine system and the reproduction at men.

The data of the wildlife and various experimental approaches indicate that chemical pollutants present in the environment and qualified endocrine disturber's or xenohormones are likely to modify the male function of reproduction and the fertility. It is about pesticides agents, the surfactant ones and phytoestrogens present primarily in the food and more incidentally in the atmosphere.

### **ملخص**

عدد متزايد من البيانات تشير إلى أن المواد الكيميائية المؤثرة على الغدد الصماء ولاسيما الأستروجينات الخارجية المتواجدة في البيئة في زيادة مستمرة ، لها آثار ضاره على صحة الإنسان، آلية عملها الخلوي والجزئي ليس معروف جيدا. ويتمثل الهدف من هذه الدراسة في إلقاء الضوء على آثار هذه المواد الكيميائية.

البيانات التي أخذت من مختلف الحيوانات البرية والتجريبية تشير إلى أن النهج الحالي الملوثات الكيميائية الموجودة في البيئة، والمسماة هرمونات خارجية يحتمل أن تعدل وظيفة الإنجاب والخصوبة عند الرجل، ومن بينها المبيدات الكيميائية، الوسائط الكيميائية التي تدخل في الصناعة، والإستروجينات النباتية والمتواجدة في المقام الأول في الغذاء وبشكل أقل في الغلاف الجوي.

**Les mots clés :** Perturbateurs endocriniens, Xénooestrogènes , Xénohormones