

Nous pensons qu'une forte pression de sélection a dû exister, qui explique l'évolution de la cognition moderne : sans doute fallait-il, pour que survive sa lignée, pouvoir mémoriser les emplacements et les cycles végétatifs de très nombreuses espèces de végétaux dans des environnements arides, puis transmettre cette connaissance à sa progéniture et aux autres membres du groupe. Cette faculté a conduit à de nombreux autres progrès, par exemple la capacité de comprendre le lien entre les phases de la Lune et les marées. Les coquillages et les géophytes ont procuré à ces hommes un régime alimentaire de qualité, qui leur a permis de limiter leur nomadisme, d'accroître leur taux de fécondité et de réduire la mortalité infantile. L'augmentation de taille des groupes humains résultant de ces changements a favorisé la complexité sociale et, par là même, la pensée symbolique et le savoir technique.

En modélisant le « paléolittoral » autour de PP13B au cours du temps, Erich Fisher, de l'Université de Floride, a montré que le rivage a souvent changé très rapidement à cause de la présence du banc des

Aiguilles, un large plateau continental en pente douce qui se trouve face à la côte de l'Afrique du Sud. Ce plateau se découvrait largement dès que, la glaciation s'accroissant, le niveau des mers baissait, ce qui mettait l'océan à distance considérable de Pinnacle Point : jusqu'à 95 kilomètres. Quand, le climat se réchauffant, la mer revenait, les eaux marines recouvraient à nouveau le banc des Aiguilles, de sorte que les grottes se retrouvaient à nouveau au bord de la mer.

Suivre la mer

À en juger par les schémas de précipitations et de végétation apparaissant dans les enregistrements obtenus à partir des stalagmites couvrant la période comprise entre 350 000 et 50 000 ans, nous voyons que le fynbos a probablement suivi le retrait de la côte sur la plaque continentale actuellement submergée ; les géophytes et les coquillages se sont ainsi toujours trouvés proches les uns des autres. Quant aux hommes, en ces périodes de faible densité de population, ils avaient

toute liberté des'installer à l'endroit le plus favorable pour la cueillette, c'est-à-dire là où l'on trouvait à la fois des géophytes et des coquillages, c'est-à-dire la côte.

Les témoignages génétiques, fossiles et archéologiques concordent pour indiquer que la première vague de migration – importante et prolongée – des hommes modernes s'est produite il y a environ 50 000 ans. Quels en ont été les déclencheurs ? Cette question reste ouverte. Par exemple, nous ne savons pas encore si, à la fin du stade isotopique 6, une unique population d'hommes anatomiquement modernes subsistait en Afrique, ou s'il y en avait plusieurs, dont peut-être une seulement, aurait donné naissance aux hommes d'aujourd'hui. Ces questions nous invitent à rechercher d'autres zones de survie pendant le stade isotopique 6, et à préciser notre connaissance des climats qui se sont succédé pendant cette période. L'histoire de ces hommes modernes qui ont survécu à la grande glaciation, puis conquis l'Afrique et le monde, doit être précisée, car c'est celle de nos ancêtres.



Les rendez-vous du Muséum
Rencontrez nos chercheurs
Partagez les savoirs...

LES LUNDIS DU MUSÉUM

Les lundis à 18h
à l'Auditorium de la Grande Galerie de l'Évolution

Cycle de conférences « La biodiversité dans la ville »

Lundi 11 octobre
Biodiversité et paysagistes :
le cas des Jardins des Grands Moulins (Paris 13^e)
B. Lizet, ethnologue, CNRS / Muséum, P. Perrier et C. Aubel, paysagistes, agence Ah-Ahpaysagistes.

Lundi 18 octobre
Les bocages pavillonnaires et la construction de la nature en territoire périurbain
P. Frileux, ethnologue, ENSP Versailles.

Lundi 25 octobre
Biodiversité et participation citoyenne :
l'exemple du Plan Biodiversité de Paris
L. Baudalet, coordinatrice de l'association «Graine de Jardins»

Lundi 15 novembre
La préservation conjointe de la ressource en eau et de la biodiversité - Cas de la politique de la Communauté urbaine Creusot Montceau
P. Notteghem, chargé de mission Développement Durable

Lundi 22 novembre
Biodiversité et continuités écologiques en ville :
regard critique d'un écologue
Ph. Clergeau, écologue, professeur au Muséum

36 rue Geoffroy Saint-Hilaire, Paris 5^e
M^o Gare d'Austerlitz ou Jussieu

LES COURS PUBLICS

Assurés par les chercheurs du Muséum, ils s'adressent à tous

Les jeudis à 17h30
au Grand Amphithéâtre du Muséum

Cycle « L'apport des fossiles dans l'étude la biodiversité »

Par P. Tassy, paléontologue, département Histoire de la Terre, Muséum

Jeudi 25 novembre
Biodiversité - paléobiodiversité : l'impact des fossiles
L'étude des fossiles permet de résoudre des problèmes d'évolution difficilement maîtrisés à l'aide des seules formes actuelles.

Jeudi 2 décembre
La paléobiodiversité dans l'ombre des dinosaures
En lien avec l'exposition du même nom, éclairage sur des formes de vie contemporaines des dinosaures ou immédiatement postérieures.

Jeudi 9 décembre
Paléobiodiversité : quand la politique s'en mêle
À partir du « Global Biodiversity Assessment » (ou « Étude Mondiale de la Biodiversité ») publié par les Nations Unies, quelles sont les propositions avancées cette année sur la paléontologie dans le futur ?

57 rue Cuvier, Paris 5^e
M^o Jussieu

Entrée libre et gratuite dans la limite des places disponibles.

Détails sur www.mnhn.fr rubrique « Événements »



Des polluants hormonaux

Les perturbateurs endocriniens sont des substances de l'environnement qui agissent comme les hormones dans l'organisme ou en bloquent l'activité. Ils auraient des conséquences néfastes sur la santé. Reste à mieux comprendre leurs modes d'action pour limiter leurs effets.

L'ESSENTIEL

- ✓ Les perturbateurs endocriniens abondent dans l'environnement.
- ✓ Ils modifient l'action des hormones dans les organismes vivants.
- ✓ Dans une cellule, l'hormone se lie à des récepteurs spécifiques qui modifient l'activité de certains gènes.
- ✓ Modifier le transport ou l'action des hormones perturberait les mécanismes de la reproduction, voire les organes reproducteurs et d'autres fonctions physiologiques.

© Shutterstock/Ermas

Depuis 50 ans, les scientifiques ont découvert divers animaux sauvages qui présentaient des anomalies souvent spectaculaires de leurs organes reproducteurs. Un des cas les plus notables est celui des alligators de Floride. Ainsi, Louis Guillette et ses collègues, de l'Université de Floride, avaient constaté une diminution importante du nombre d'alligators et une augmentation des mâles ayant un micro-pénis et diverses anomalies des testicules.

En analysant les sédiments du lac Apopka où vivent ces animaux, les chercheurs ont remarqué que ce lac avait été contaminé accidentellement par des insecticides organochlorés. Ils y ont retrouvé un produit de dégradation du DDT (le dichlorodiphényltrichloroéthane) : le DDE (le dichlorodiphényldichloroéthylène). Cette molécule était-elle responsable des anomalies observées chez les alligators ?

À la fin des années 1990, L. Guillette et ses collègues avaient montré que le sang des alligators du lac Apopka contenait 10 à 20 fois plus de DDE que celui des animaux des lacs voisins non contaminés. Et les œufs d'alligators dans ce lac renfermaient 100 fois plus de pesticides organochlorés que les œufs des autres lacs. En outre, on savait que l'exposition de jeunes alligators à ces mêmes concentrations de pesticides perturbe le développement du

pénis. Ces défauts des organes reproducteurs, associés au produit chimique incriminé, ont orienté les scientifiques vers une explication inédite : les systèmes hormonaux des alligators étaient perturbés.

En effet, on savait que le DDE agit comme certaines hormones, tels les estrogènes qui ont une action féminisante. De plus, le DDE inhibe les androgènes, les hormones responsables de la mise en place des caractères sexuels mâles, tel le pénis. Et les alligators mâles du lac Apopka avaient moins de testostérone, la principale hormone masculine, dans leur sang. Le DDE semblait bien responsable de la féminisation des alligators.

Le DDE est un perturbateur endocrinien. Ce terme regroupe un grand nombre de molécules différentes qui ont la particularité de se comporter comme des hormones dans l'organisme ; soit elles imitent l'action des hormones naturelles, soit elles entrent en compétition avec ces dernières et bloquent (de façon directe ou indirecte) leurs récepteurs – les protéines sur lesquelles les hormones se fixent.

Comment le concept de perturbateurs endocriniens est-il né ? Quel est leur mode d'action dans l'organisme ? Comment s'inscrivent-ils dans les problématiques environnementales et de santé publique ? Examinons ces différents aspects d'une



Marie Tohmé, Jean-Pierre Cravedi et Vincent Laudet

question qui préoccupe de plus en plus les autorités sanitaires des pays industrialisés où les perturbateurs endocriniens sont omniprésents.

Anomalies des organes reproducteurs

De nombreux exemples semblables à celui des alligators du lac Apopka ont été répertoriés. C'est le cas par exemple du phénomène de pseudo-hermaphrodisme décrit pour divers mollusques, tels les bulots : les individus femelles développent des caractères sexuels mâles. Cette anomalie serait due au tributylétain, une substance contenue dans les peintures antisalissures – antifouling – utilisées pour protéger la coque des navires contre les organismes marins qui s'y fixent. On décrit aussi des anomalies de la reproduction ou du développement chez des espèces prédatrices – ours blancs, phoques, rapaces – situées au bout de la chaîne alimentaire et qui accumulent des composés chimiques déséquilibrant les systèmes endocriniens.

Ainsi, en Inde, on a récemment constaté une diminution importante et brutale (97 pour cent en dix ans) des populations de vautours qui consomment les carcasses de bovins. On a attribué cette catastrophe à l'utilisation, chez ces mêmes bovins, d'un

anti-inflammatoire : le diclofenac. Cette molécule, chez les vautours, interrompt le fonctionnement du rein et entraîne la mort.

D'où viennent les perturbateurs endocriniens ? Soit des pesticides, utilisés en grande quantité par l'agriculture et qui persistent dans l'environnement, soit des médicaments, rejetés par les urines des personnes traitées dans l'environnement et les rivières (voir la figure 2). On en trouve aussi dans des plastiques (c'est le cas du bisphénol A et des phtalates), dans des conservateurs, tels les parabènes de nombreux produits cosmétiques, dans divers composés chimiques industriels, tels les polychlorobiphényles (ou PCB, interdits depuis plus de 20 ans, mais qui persistent dans l'environnement) ou les produits polybromés (PBDE), et dans des polluants (les dioxines ou les hydrocarbures aromatiques polycycliques).

Tous ces produits restent dans l'environnement après leur utilisation par l'homme, parfois durant plusieurs dizaines d'années. Les animaux et l'homme y sont alors exposés. Dans l'organisme, ils modifient d'une façon complexe les réactions des hormones, leur formation, leur transport ou leur dégradation.

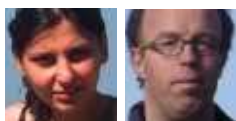
Le concept de perturbateur endocrinien est apparu à la conférence de Wingspread aux États-Unis en 1991 ; on admit alors que les altérations du développe-

1. CET AGRICULTEUR répand un pesticide, lequel contient peut-être des perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire des molécules qui risquent de perturber son système hormonal.

ment observées chez diverses espèces sauvages pouvaient être dues à la présence dans leur milieu de substances chimiques. Depuis, de nombreuses équipes de recherche ont étudié comment les contaminants présents dans l'environnement et la chaîne alimentaire modifient les équilibres hormonaux des organismes vivants. Pour lutter contre ces dommages, diverses réglementations commencent à être mises en place (voir l'encadré page 40).

Deux exemples ont permis à la communauté scientifique de comprendre un point essentiel : des modifications, même faibles, des équilibres hormonaux peuvent avoir des effets importants, parfois longtemps après l'exposition. Le premier de ces exemples est une tragédie médicale ; des millions de femmes enceintes (dont 200 000 en France) se sont vu prescrire du distillbène, un produit pharmaceutique contenant du diéthylstilbestrol, qui diminuait le risque de fausses couches. Cette molécule peut se fixer efficacement sur les récepteurs des estrogènes, les hormones sexuelles féminines.

LES AUTEURS



Marie TOHMÉ et Vincent LAUDET travaillent à l'Institut de génomique fonctionnelle de Lyon (CNRS UMR 5242, INRA, Université Claude Bernard Lyon 1, École normale supérieure de Lyon). Jean-Pierre CRAVEDI dirige l'Unité xénobiotiques (UMR 1089 INRA, ENV), à Toulouse.

Mais on s'est aperçu que les fœtus exposés au diéthylstilbestrol présentaient des anomalies des organes sexuels. À l'âge adulte, les femmes avaient un risque important de cancer du vagin et les hommes étaient parfois stériles. Certains adultes n'avaient toutefois pas de problème : seuls les traitements administrés entre la 6^e et la 17^e semaine de grossesse avaient eu des conséquences délétères. C'est à cette période que se forment les organes reproducteurs du bébé à naître. Le distilbène a été retiré du marché dans les années 1970.

C'est ainsi que l'on découvrit que l'exposition des embryons à des produits imitant les hormones naturelles entraîne des anomalies irréversibles du système reproducteur. Ces troubles sont révélés cliniquement des années après l'exposition. Le système reproducteur est donc sensible à toute variation des concentrations hormonales, et les organismes en développement sont, à certains moments précis que l'on nomme des fenêtres temporelles, très vulnérables à ces modifications.

Le second exemple, découvert et analysé par Frederick vom Saal et son équipe,

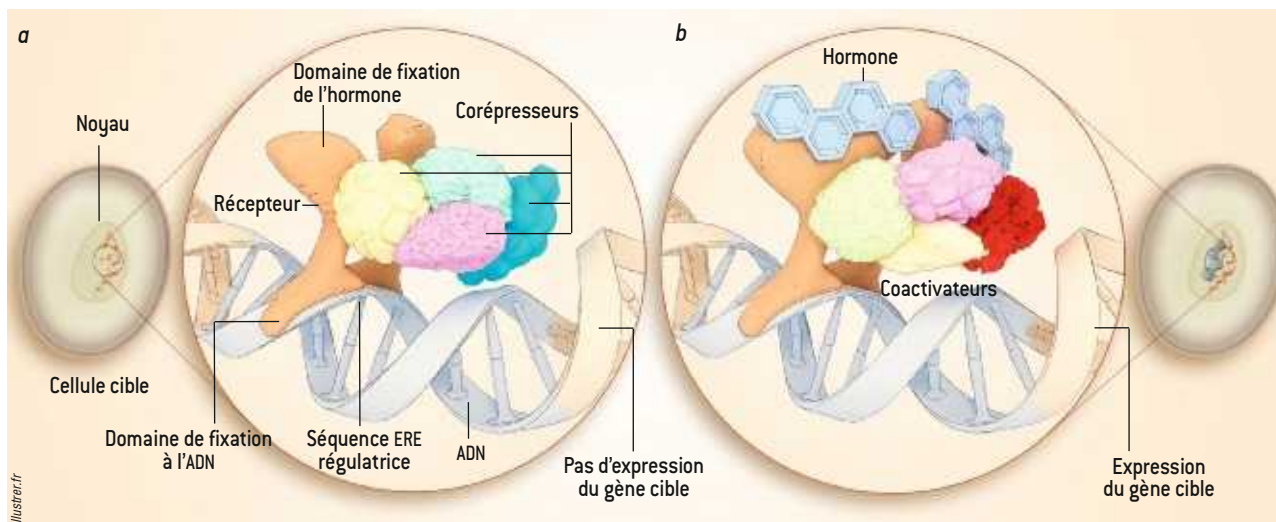
à l'Université du Missouri aux États-Unis, n'a *a priori* rien à voir avec les polluants... En étudiant les différents membres d'une même portée de souris, cette équipe a montré que les femelles n'avaient pas, une fois adultes, le même comportement. Si la plupart des femelles s'occupaient de leur progéniture et étaient « timides », un petit nombre d'entre elles étaient agressives et peu attentives à leurs petits.

En cherchant pourquoi des souris de laboratoire – génétiquement proches les unes des autres – peuvent avoir des comportements si différents, F. vom Saal a compris que leur position dans l'utérus, pendant la gestation, en est la cause. Une souris porte environ 10 à 12 petits. Les embryons mâles et femelles sont répartis au hasard, et une femelle peut être située entre deux mâles, entre deux femelles ou entre un mâle et une femelle.

F. vom Saal a montré que ce voisinage change la quantité d'hormones à laquelle une femelle est exposée : une femelle située entre deux mâles reçoit une dose plus forte d'androgènes, les hormones mâles, qu'une femelle située

PESTICIDES			POLLUANTS INDUSTRIELS	SUBSTANCES NATURELLES
Herbicides	Fongicides (contre les champignons)	Insecticides		
 2,4-D 2,4,5-T Alachlore Amitrole Atrazine Linuron Metribuzin Nitroféne Trifluraline	Bénomyl Hexachlorobenzène Mancozèbe Manèbe Pentachlorophénol Tributyl étain Vinchlozoline Zinèbe Ziram	Carbaryl Chlordécone Dicofol Dieldrine DDT et métabolites Endosulfan Heptachlore et métabolites Lindane Méthomyl Méthoxychlore Mirex Oxychlordane Parathion Pyrethrinoides Toxaphène Transnonachlore	 Alkylphénol polyéthoxylates Alkylphénols Bisphénol A Cadmium Dioxines et furanes Plomb Mercure PBB PCB (polychlorobiphényles) PBDE (produits polybromés) Phtalates Styrènes	Génistéine (soja) Daïdzéine Coumestrol Zéaralénone
				
	Nématocides (contre les vers) Aldicarbe DBCP (dibromochlorophénol)			

2. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS déjà identifiés sont variés. Ces substances, qui persistent souvent dans l'environnement, sont présentes dans les pesticides, des polluants industriels et des substances naturelles, tel le soja qui contient de grandes quantités de génistéine. La voie d'exposition la plus fréquente pour l'homme est l'alimentation : les revêtements des canettes, des biberons, divers emballages, la contamination directe des produits alimentaires, les plastiques chauffés, etc. Mais l'exposition par voie aérienne – pollution de l'air en ville et dans les habitations – n'est pas négligeable.



3. LES HORMONES STÉROÏDIENNES naturelles – ou leurs analogues de synthèse – se fixent sur des récepteurs présents dans les noyaux cellulaires. Les récepteurs sont des facteurs de transcription, c'est-à-dire des protéines qui contrôlent l'activité des gènes sur lesquels elles se fixent. Ces facteurs (*en orange*) se fixent par deux sur la séquence dite régulatrice d'un gène. Ils présentent un domaine de liaison à l'ADN qui reconnaît une séquence particulière [nommée ERE pour le récepteur des estrogènes].

Ils contiennent un autre domaine, où se lie l'hormone. Ce domaine change de forme selon que l'hormone est présente ou non. En l'absence d'hormone, la surface du récepteur reconnaît des molécules nommées corépresseurs qui inhibent l'activité du gène (*a*) ; en présence d'hormone (*en bleu*), la surface du récepteur fixe des coactivateurs qui activent le gène, permettant la synthèse d'ARN messager (*b*), celui-ci donnant par exemple une enzyme qui peut avoir des effets féminisants.

entre deux femelles ou entre un mâle et une femelle. Or les androgènes sont responsables de la mise en place des caractères sexuels secondaires mâles, y compris dans le cerveau où ils jouent un rôle important pour le « masculiniser ». Les femelles ayant reçu plus d'androgènes *in utero* sont plus agressives et ont un instinct maternel moins développé.

Les quantités d'hormones qui passent d'un fœtus à l'autre au cours de la grossesse sont infimes, comparées à la quantité produite de façon endogène par chaque embryon. Toutefois, ces petites différences pendant le développement sont suffisantes pour changer le comportement des animaux adultes. On imagine sans peine que des produits présents dans l'environnement et capables d'agir sur les récepteurs hormonaux peuvent avoir des effets importants, surtout lorsque l'exposition a lieu à des périodes critiques du développement. Mais comment les perturbateurs endocriniens agissent-ils ?

Nous ne pouvons comprendre les modes d'action des perturbateurs endocriniens qu'en étudiant ceux des hormones, notamment celles qui contrôlent la reproduction. Ce sont les estrogènes (par exemple l'estradiol), les androgènes (surtout la testostérone) et la progestérone, toutes des hormones stéroïdiennes (les autres étant les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes). Les stéroïdes dérivent d'un composant lipi-

dique des membranes cellulaires, le cholestérol, qui provient de l'alimentation. Des séries complexes de réactions chimiques – que l'on regroupe sous le nom de stéroïdogenèse –, catalysées par des enzymes, transforment le cholestérol en hormones actives, tels les estrogènes ou les androgènes.

Synthèse et transports des hormones

La stéroïdogenèse a lieu dans différents organes, par exemple les gonades – les testicules ou les ovaires. Certaines de ces voies métaboliques sont très importantes parce qu'elles transforment un stéroïde inactif du point de vue hormonal en une molécule biologiquement active, c'est-à-dire capable de se fixer sur un récepteur spécifique. D'autres étapes convertissent une hormone active en une autre hormone active, mais en se fixant sur un récepteur différent. Par exemple, l'aromatase change des androgènes en estrogènes.

Les molécules impliquées dans la stéroïdogenèse représentent une première série de cibles pour les perturbateurs endocriniens (voir l'encadré page 37) ; en effet, les enzymes transformant ces stéroïdes ont un site dit actif, c'est-à-dire une séquence d'acides aminés qui reconnaît le substrat (la molécule à transformer) et catalyse sa modi-

fication chimique. Toute molécule chimique qui peut prendre la place du substrat naturel perturbe la production normale des hormones actives. C'est par exemple le cas de l'atrazine, un herbicide souvent utilisé dans la culture du maïs, qui contamine les eaux souterraines ou de surface. Par des mécanismes complexes, l'atrazine active la synthèse de l'aromatase, ce qui engendre une surproduction d'estrogènes et des effets féminisants.

Les hormones fabriquées par un tissu – par exemple la testostérone dans les testicules – sont transportées par le sang vers leurs tissus cibles, parfois éloignés. Les androgènes agissent sur les testicules, mais aussi sur la prostate, le cerveau, les muscles et à d'autres endroits de l'organisme. Comme ces hormones ne sont solubles que dans les lipides, elles sont transportées sur leurs sites d'action sous forme de complexe avec des protéines de transport.

Arrivées à destination, les hormones stéroïdiennes agissent *via* des récepteurs situés dans le noyau des cellules. Pour ce faire, elles rentrent dans la cellule en franchissant la bicouche lipidique qui forme l'enveloppe de chaque cellule. Ce transport fait intervenir d'autres protéines. Dans la cellule, les hormones sont prises en charge par des protéines spécifiques jusqu'à leur récepteur. Ces protéines intracytoplasmiques permettent de « cibler » une hormone donnée vers un récepteur

✓ SUR LE WEB

Le réseau européen Cascade :
<http://www.cascadenet.org/>

Le site e.hormone :
<http://e.hormone.tulane.edu/>

<http://nurexbase.prabi.fr>

précis et peuvent stocker temporairement une hormone, alors utilisée selon les besoins.

Tous les acteurs nécessaires à la distribution des hormones dans l'organisme contiennent un site de fixation des hormones. Ces protéines sont le plus souvent peu spécifiques, c'est-à-dire qu'elles se lient à n'importe quelle hormone stéroïdienne (les estrogènes, les androgènes ou les corticoïdes). Des molécules ressemblant aux hormones peuvent donc « profiter » aussi de ces transporteurs.

On a découvert il y a quelques années que les PCB sont des perturbateurs de la fonction thyroïdienne (la thyroïde est une glande produisant des hormones qui interviennent dans la croissance et le développement du cerveau). Les PCB représentent un bon exemple de la multitude des voies d'action des perturbateurs endocriniens ; ils peuvent entrer en compétition avec les hormones thyroïdiennes vis-à-vis de leurs protéines de transport sanguines, telle la transthyrétine chez le rat. Mais, chez l'homme, un autre transporteur des hormones thyroïdiennes est utilisé, la globuline, pour lequel les PCB ont beaucoup moins

d'affinité. En d'autres termes, les PCB se lient moins bien à la globuline qu'à la transthyrétine ; ils ne modifient donc pas l'efficacité de la protéine de transport humaine.

En fait, ce ne sont pas tant les PCB eux-mêmes, mais plutôt leurs métabolites, c'est-à-dire leurs produits de transformation par l'organisme, qui ont des effets perturbateurs. Ces métabolites modifient non seulement la fonction thyroïdienne, mais aussi celle des estrogènes : contrairement aux PCB, ils activent les récepteurs des estrogènes. De même, d'autres métabolites se fixent sur les récepteurs des corticoïdes et perturbent le fonctionnement des glandes surrénales (situées sur les reins).

Qui plus est, diverses enzymes de l'organisme dégradent les hormones, mais les vitesses et l'efficacité de ces réactions métaboliques varient. Les perturbateurs endocriniens sont eux-mêmes capables de modifier l'efficacité de ces systèmes enzymatiques inactivant les hormones. Un perturbateur ralentissant la dégradation d'une hormone augmente la concentration ou la durée d'action de cette dernière : ce perturbateur stimule ou

le collège universcience
universcience.fr

Symbiose : unis pour la vie
Cité des sciences et de l'industrie
—
5 octobre à 18 h 30
L'entraide entre espèces
—
12 octobre à 18 h 30
Plantes et champignons
—
19 octobre à 18 h 30
La symbiose dans le monde animal

Biodiversité : drôles de bêtes
Palais de la découverte
—
12 octobre à 15 h
L'inventaire de la faune et de la flore sur les terrains du Conservatoire du littoral
—
9 novembre à 15 h
Les limaces de mer
—
16 décembre à 15 h
La biodiversité sur les terrains du Conservatoire outre-mer

Le clonage animal à l'épreuve de l'éthique
Cité des sciences et de l'industrie
Conférence Campus Condorcet
—
21 octobre à 18 h 30

En partenariat avec Conservatoire du littoral

Coorganisé par

Avec le soutien de
 SCIENCE FUTURA-SCIENCES ANIMAUX ENCYCLO culture

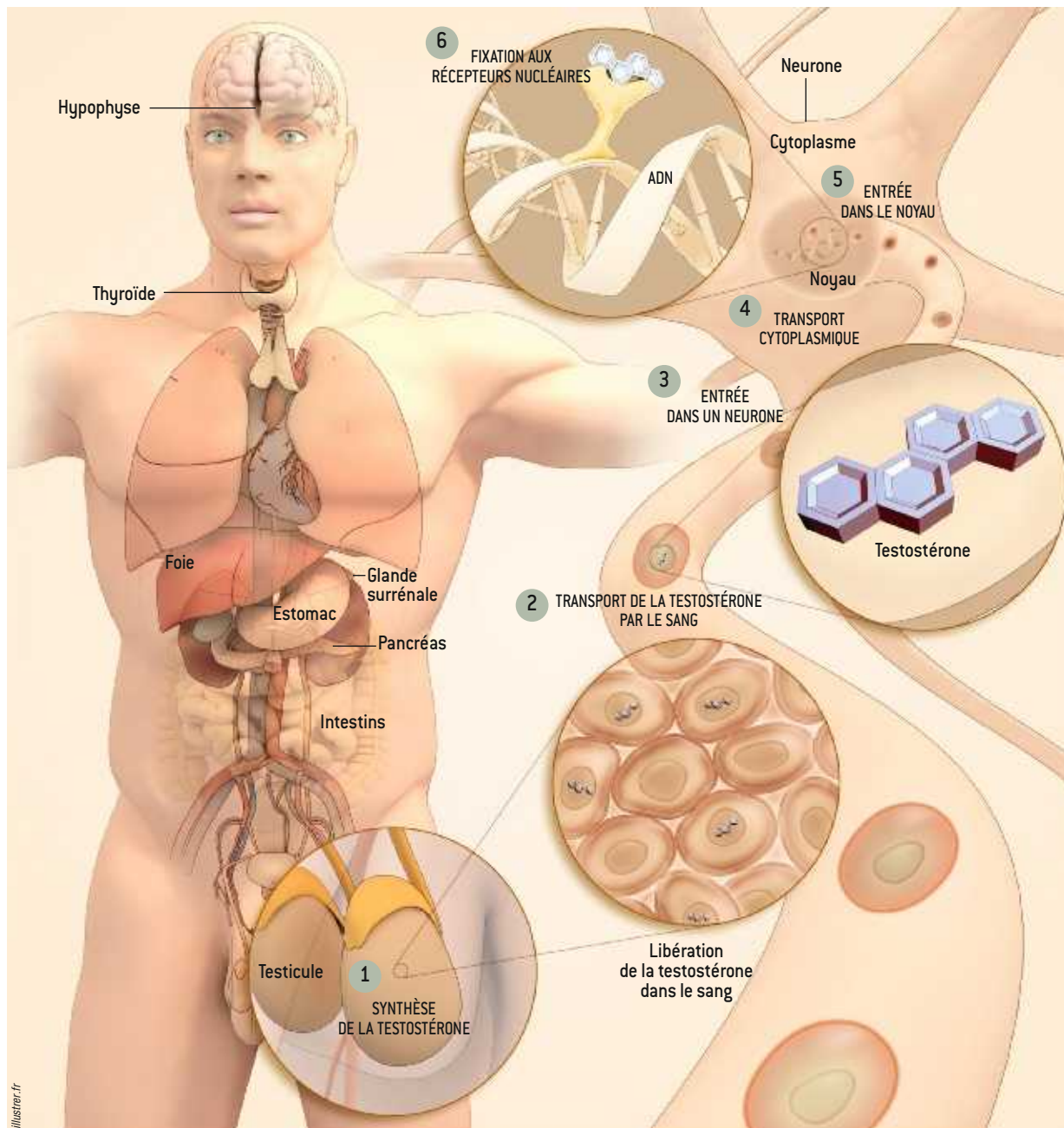
LE TRAJET DES HORMONES... ET DES PERTURBATEURS

Les hormones sont fabriquées par des glandes endocrines. Par exemple, l'hypophyse sécrète entre autres l'hormone sexuelle folliculo-stimulante (FSH); la thyroïde libère les hormones thyroïdiennes; les ovaires et les testicules produisent des hormones sexuelles (les œstrogènes, la progestérone et les androgènes); et le pancréas, l'estomac, le foie, les surrénales et les intestins sécrètent d'autres types d'hormones.

Ces glandes libèrent dans le sang ces hormones, qui agissent sur différents tissus cibles, souvent situés à distance du site de production. Elles y modifient l'activité de gènes particuliers.

Prenons l'exemple de l'hormone sexuelle mâle, la testostérone, fabriquée dans les testicules. La testostérone agit sur de nombreux organes cibles, tels le cerveau, les muscles ou la prostate. Pour ce faire, elle doit pénétrer dans le noyau des cellules de l'organe cible. Prenons

l'exemple des neurones dans le cerveau. La testostérone est véhiculée dans le sang par diverses protéines dites de transport. Arrivée dans le cerveau, une autre protéine de transport lui fait traverser la membrane cellulaire. Dans le cytoplasme du neurone, elle est prise en charge par des protéines de transport intracellulaires qui la font pénétrer dans le noyau; ayant atteint son but – le noyau des neurones –, elle se lie à ses récepteurs nucléaires spécifiques. Les perturbateurs endocriniens peuvent entrer en compétition avec les hormones naturelles soit en prenant leur place, soit en perturbant leur fixation sur les différentes protéines de transport. Ils peuvent perturber chacune des phases du trajet : la synthèse de l'hormone naturelle (1), son transport dans le sang (2), l'entrée dans la cellule cible (3), le transport dans le cytoplasme (4), l'entrée dans le noyau (5), la liaison aux récepteurs nucléaires (6).



illustrer.fr

prolonge l'effet de l'hormone. Par exemple, certains métabolites des PCB inhibent des enzymes, qui inactivent l'estradiol (un estrogène) et favorisent son élimination. La quantité d'estradiol présente est alors plus importante : ces métabolites ont des effets féminisants.

Après ces différentes étapes, les hormones arrivent sur leur site d'action essentiel : le noyau. Elles y régulent la transcription, c'est-à-dire l'activité des gènes, en se fixant sur des récepteurs qui appartiennent à une famille de protéines, les récepteurs nucléaires d'hormones ; ces derniers sont en effet situés dans le noyau des cellules et ce sont des facteurs de transcription. En présence du ligand qui lui est spécifique (la molécule qui se fixe sur le récepteur, et qui peut être une hormone, un facteur de croissance, etc.), le récepteur fixé sur l'ADN active certains gènes que l'on nomme gènes cibles. En absence de cette hormone, il n'active pas la transcription de ces gènes cibles, parfois même, il l'interdit (voir la figure 3).

Par exemple, les estrogènes activent la transcription des gènes de la vitellogénine chez les oiseaux, les amphibiens ou les poissons, de sorte que les femelles produisent des œufs riches en réserves énergétiques. Les estrogènes régulent aussi chez la femme de nombreux gènes qui contrôlent la prolifération cellulaire dans la glande mammaire ou les fonctions de reproduction dans les ovaires ou le cerveau.

Les récepteurs hormonaux : des cibles majeures

Mais comment les récepteurs des stéroïdes activent-ils de façon spécifique certains gènes ? Chaque récepteur est constitué d'un domaine fonctionnel reconnaissant l'hormone qui lui est spécifique, et d'un autre domaine qui se fixe sélectivement sur son gène cible.

Le domaine de fixation sur l'ADN est la signature des récepteurs nucléaires : il est très conservé d'un récepteur à l'autre et permet la fixation des récepteurs sous forme de dimères (les récepteurs se lient à l'ADN associés par deux). Chaque récepteur reconnaît une séquence d'ADN spécifique. Ainsi, le récepteur des estrogènes ne se fixe que sur la séquence AGGTCA, nommée ERE, alors que celui des glucocorticoïdes reconnaît la séquence AGAACA, nommée GRE (où A



4. LE DOMAINE DE FIXATION de l'hormone sur son récepteur nucléaire peut prendre trois conformations différentes. Sa structure en l'absence d'hormone montre une série d'hélices entrecroisées avec notamment l'hélice 12 (en rouge) située à l'extrémité du domaine (a). Quand l'hormone (b, en blanc) est présente, elle est recouverte par l'hélice 12. Un perturbateur endocrinien peut prendre la place de l'hormone dans la poche (c, en rose). Quand elle est volumineuse, cette molécule empêche la fermeture de l'hélice 12 qui occupe une autre position : la surface du récepteur est encore modifiée.

est le nucléotide adénine de l'ADN, T la thymine, G la guanine et C la cytosine).

Voilà comment un récepteur stéroïdien reconnaît des gènes spécifiques. Mais qu'en est-il de sa liaison au ligand ? Elle a lieu dans un grand domaine proche de l'extrémité de la protéine-récepteur. Ce domaine contient notamment une poche où se fixe le ligand, ce qui modifie la conformation du récepteur. Grâce à la détermination de la structure tridimensionnelle de ce domaine, obtenue par des méthodes de radiocristallographie aux rayons X, on a montré comment se déroule cette fixation. D'abord, la poche centrale, hydrophobe, fixe le ligand. La forme, la taille et la composition en acides aminés de chaque poche varient d'un récepteur à l'autre, ce qui assure la spécificité de la reconnaissance.

La conformation du récepteur et, par conséquent, son activité changent selon que l'hormone est présente ou absente (voir la figure 4). Les perturbateurs endocriniens modifient également la conformation de ces récepteurs. Même si la reconnaissance de l'hormone naturelle devrait être spécifique, les perturbateurs endocriniens parviennent à se loger dans la poche de fixation du ligand, à la place de l'hormone naturelle. Notons toutefois que l'affinité du perturbateur pour le site actif est inférieure à celle de l'hormone naturelle. Par exemple, le bisphénol A se fixe sur les récepteurs des estrogènes avec une affinité environ 10 000 fois inférieure à celle du ligand naturel, le 17 bêta-estradiol. Pourtant, même si cette différence semble importante, le bisphénol A se lie au récepteur et provoque le changement de conformation quand l'hormone est présente en faible quantité ou absente.

Cela a été étudié dans le cas des récepteurs des estrogènes. On a examiné la structure de leur domaine de fixation en présence de nombreux ligands : le ligand naturel, l'estradiol, le diéthylstilbestrol, l'agent actif du distillène, la génistéine, le principal antioxydant du soja qui est aussi une molécule estrogénique, ou le tamoxifène, un antagoniste des estrogènes utilisé dans le traitement du cancer du sein. La conformation du récepteur change avec chaque ligand. Dans certains cas, la conformation adoptée déclenche l'activation des gènes cibles. Au contraire, dans le cas du tamoxifène, le ligand est si volumineux qu'il empêche le replie-

ment correct de la molécule : les gènes cibles ne sont pas activés.

De surcroît, il existe de nombreux coactivateurs qui modulent l'efficacité des réactions d'activation des gènes. Et comme les coactivateurs diffèrent d'un organe à l'autre, certains ligands engendrent des réactions plus ou moins efficaces selon les organes. De fait, les pharmacologues, qui tentent de développer des médicaments de plus en plus ciblés, exploitent ces phénomènes. Et les perturbateurs endocriniens aussi ! C'est pour cette raison que des molécules différentes ont des effets variés, même si comme le bisphénol A et la génistéine, elles reconnaissent les mêmes récepteurs.

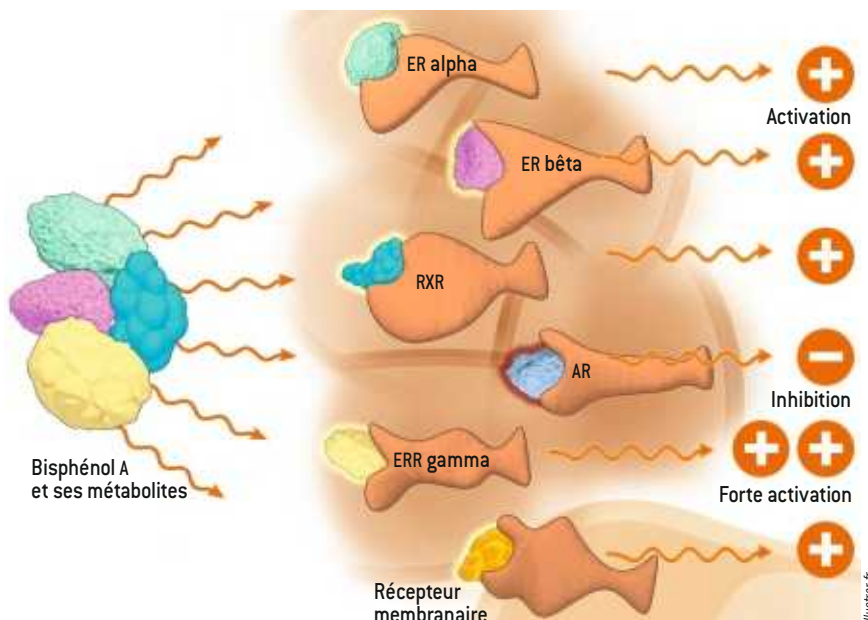
En se fixant sur un même récepteur, ces molécules ont des effets spécifiques, puisqu'elles ont des affinités différentes pour leur récepteur et une répartition variable dans les tissus, et qu'elles provoquent divers changements de conformation. On comprend mieux la diversité de leurs effets !

Des perturbateurs qui se fixent sur plusieurs récepteurs

On a même constaté que les perturbateurs endocriniens reconnaissent souvent plusieurs récepteurs. Au début, ce sont surtout les récepteurs des estrogènes et, dans une moindre mesure, ceux des androgènes qui ont été étudiés. Mais depuis quelques années, plusieurs initiatives ont diversifié les études sur les mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens. Les acteurs du réseau européen *Cascade* dont nous faisons partie cherchent à savoir si ces molécules agissent sur les autres récepteurs nucléaires d'hormones.

Il existe 48 gènes codant des récepteurs nucléaires dans le génome humain : les récepteurs des stéroïdes, des hormones thyroïdiennes, mais aussi des rétinoïdes ou des dérivés des acides gras. Dans le foie, certains récepteurs nucléaires ont même pour rôle de reconnaître des molécules étrangères toxiques tels les xénobiotiques ; ils déclenchent alors des réactions de dégradation de ces molécules.

Revenons au cas du bisphénol A. Cette molécule est un ligand de faible affinité des deux récepteurs des estrogènes ER alpha et ER bêta. Mais on a montré qu'il se fixe aussi sur le récepteur des andro-



5. LE BISPHÉNOL A EST UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN. Il agirait (lui ou ses métabolites) dans l'organisme en se fixant sur différents récepteurs : les récepteurs ER alpha et ER bêta des estrogènes sur lesquels se fixe l'hormone naturelle (il activerait ces récepteurs) ; un autre récepteur, ERR gamma, dont la fonction est inconnue, mais pour lequel le bisphénol A présente une forte affinité ; le récepteur des androgènes – AR – dont il bloquerait l'activité ; le récepteur nucléaire RXR activé aussi par la vitamine A ; et même certains récepteurs membranaires. Et il reste probablement d'autres cibles du bisphénol A à découvrir... La plupart des perturbateurs endocriniens ont de multiples effets, car, comme le bisphénol A, ils se lient à plusieurs récepteurs.

gènes, qu'il bloque, avec une affinité plus de 1000 fois inférieure à celle du ligand naturel. Depuis peu, on sait également que le bisphénol A est un ligand du récepteur ERR gamma – un autre récepteur proche de ceux des estrogènes dont le rôle *in vivo* n'est pas connu –, mais avec une affinité forte, proche de celle d'un ligand classique, tel le 17 bêta-estradiol sur le récepteur ER alpha (voir la figure 5).

Cette observation est intéressante, car le récepteur ERR gamma partage de nombreux gènes cibles avec les récepteurs ER alpha et ER bêta. Cela expliquerait en partie certains effets des perturbations endocrines dues au bisphénol A qui ne sont pas compatibles avec sa faible interaction avec les récepteurs ER. Et d'autres résultats laissent penser que le bisphénol A ou ses dérivés (par exemple, le tétrabromobisphénol A) interagiraient avec la voie de signalisation des hormones thyroïdiennes, même si une fixation du bisphénol A sur le récepteur des hormones thyroïdiennes est exclue. Et la liste n'est pas close... Des dérivés du bisphénol A semblent agir sur les récepteurs PPAR, des récepteurs nucléaires des acides gras et de leurs dérivés.

Cette liste de récepteurs possibles pour le bisphénol A peut dans une certaine

✓ BIBLIOGRAPHIE

M.-H. Perrard et al., *Analyse de la spermatogenèse ex vivo. Application à l'analyse de la toxicité testiculaire*, *Médecine/Sciences*, vol. 26, pp. 305-310, 2010.

M. M. Tabb et B. Blumberg, *New modes of action for endocrine-disrupting chemicals*, *Molecular Endocrinology*, vol. 20, pp. 475-482, 2008.

J.-P. Cravedi et al., *Le concept de perturbation endocrinienne et la santé humaine*, *Médecine/Sciences*, vol. 23, pp. 198-204, 2007.

J. A. McLachlan, *Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals*, *Endocrine Reviews*, vol. 22, pp. 319-341, 2001.

T. Colborn, J. P. Meyers et D. Dumanoski, *Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence and Survival? A Scientific Detective Story*, Plume Books, 1997.

LE RÈGLEMENT EUROPÉEN REACH

En 1999, l'Union européenne définissait un perturbateur endocrinien comme « une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou sous-populations ». Depuis, cette notion est apparue dans la réglementation internationale, et le règlement euro-

péen REACH, qui est entré en application le 1^{er} juillet 2007 et encadre l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques en Europe. Elle indique que certaines substances ayant des effets graves et irréversibles sur l'être humain ou l'environnement, tels les perturbateurs endocriniens (au même titre que les substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la repro-

duction), devront faire l'objet d'une autorisation avant toute utilisation. L'Union européenne lance des programmes de surveillance chargés d'estimer l'exposition aux perturbateurs endocriniens classés prioritaires et d'en évaluer les effets. Plusieurs mesures ont été prises à l'échelle internationale visant à interdire ou limiter l'usage de perturbateurs endocriniens avérés. C'est le cas de pes-

ticides tels que l'atrazine, ou encore des phtalates présents dans les jouets ou articles de puériculture, ou plus récemment du bisphénol A dans les biberons. Cependant, bien que l'OCDE recherche des méthodes d'évaluation des perturbateurs endocriniens, les tests ou les protocoles expérimentaux qui permettent de repérer les perturbateurs endocriniens ne sont pas encore tous au point.

mesure être dressée pour de nombreux perturbateurs endocriniens. De fait, on sait aujourd'hui que ces perturbateurs interviennent dans de nombreuses voies physiologiques et qu'une même molécule peut agir sur différents récepteurs. D'où la complexité de leurs effets.

Qui plus est, on découvre que les perturbateurs agissent au cours du développement. Nous venons ainsi de mettre en évidence les conséquences de la génistéine sur le développement précoce du poisson-zèbre : la génistéine engendre la mort de certaines cellules au cours du développement du poisson, ce qui entraîne des anomalies développementales. Ce mécanisme a été montré pour des concentrations en génistéine importantes, bien supérieures aux doses d'exposition de l'homme. Toutefois, il révèle la gamme des effets possibles de ces molécules.

Ces effets développementaux sont préoccupants : chez l'homme, le fœtus est exposé à différents perturbateurs endocriniens qui passent dans la circulation materno-fœtale, et les enfants sont souvent exposés à de plus fortes doses que les adultes. Très récemment, des liens, encore ténus et qui devront être confirmés, ont été évoqués entre une perturbation endocrinienne et les phénomènes d'allergie croissants ou « l'épidémie » d'obésité des pays industrialisés.

Bruce Blumberg, de l'Université de Californie à Irvine, propose que des molécules, qui interféreraient avec le métabolisme lipidique et *via* des récepteurs nucléaires, auraient un effet métabolique important prédisposant à l'obésité. Bien sûr, d'autres causes (le style de vie sédentaire, l'alimentation trop riche, certains facteurs génétiques) expliquent l'augmentation importante de l'obésité, mais

il est possible que les perturbateurs endocriniens présents dans l'environnement jouent également un rôle.

Tous ces mécanismes d'action montrent qu'une substance chimique est capable, même à faible concentration, d'avoir un impact sur la régulation hormonale et sur diverses fonctions physiologiques. L'étude de ces substances pose de nombreuses difficultés, car, dans la nature, les espèces sont exposées à de nombreux polluants.

Du laboratoire à l'homme

Par exemple, l'exposition de poissons à des effluents de stations d'épuration peut provoquer un changement de sexe ou la production de vitellogénine chez les individus mâles (alors que c'est une protéine de l'œuf synthétisée par les femelles). Ces effets sont d'autant plus importants que les poissons sont proches de la source de pollution. La cause de cette féminisation est souvent multifactorielle, c'est-à-dire associée à plusieurs substances chimiques. Parmi celles-ci, figurent des hormones naturelles (l'estradiol) ou de synthèse (l'éthynylestradiol), des sous-produits de médicaments (les pilules contraceptives), des polluants industriels, agricoles ou ménagers (les alkylphénols, les pesticides), des phytoestrogènes (le sitostérol). Cette exposition à de multiples agents rend complexe l'établissement d'un lien de cause à effet entre contaminants, perturbation endocrinienne et anomalie de la reproduction.

Chez l'homme, face à la diversité des modes de vie, des expositions et des facteurs génétiques, il est encore plus compliqué d'établir un lien entre une molécule et un effet. L'extrapolation des résultats

de laboratoire à l'espèce humaine l'est tout autant. La plupart des animaux de laboratoire (la souris, le rat, les poissons, les amphibiens, tel le xénope) ont une durée de vie courte et une physiologie de la reproduction différente de celle de l'homme. Comment comparer une souris traitée deux ans par du bisphénol A à une femme exposée pendant plus de 30 ans qui a pris des médicaments, telle la pilule, mais a aussi eu des enfants ?

Toutefois, outre le distillbène, quelques exemples liés à des expositions professionnelles montrent que des substances chimiques, *via* des mécanismes de perturbation endocrinienne, ont des effets délétères sur la santé. Parmi ces substances, figure le dibromochlorophénol, un nématocide (tuant les vers) qui a rendu stériles plus de 11 000 ouvriers des bananeraies du Costa Rica et du Nicaragua au cours des années 1970-1990. Ce produit toxique pour la reproduction entraîne une augmentation (proportionnelle à l'exposition) d'une hormone sexuelle, l'hormone folliculo-stimulante, ce qui réduit la qualité et la quantité du sperme. De plus, le chlorodécone, un insecticide organochloré à activité estrogénique, également utilisé dans les bananeraies, a provoqué une diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes chez les salariés chargés de sa fabrication (voir la figure 1).

Il est aujourd'hui avéré que les perturbateurs endocriniens ont des conséquences délétères sur divers animaux. Qu'en est-il chez l'homme ? La question continue à faire débat, mais, même si les effets chez l'homme restent à confirmer, des précautions s'imposent tant que les chercheurs n'auront pas précisé la nature et l'étendue des dégâts causés par ces molécules et leurs modes d'action. ■

Pour être au top cette année

Offre spéciale étudiants

Pour la Science (12 numéros)
+ Les Dossiers (4 numéros)

1 an

64 €



Soit 37 %
de réduction

POUR LA
SCIENCE

Recevez chaque mois votre magazine en version papier et consultez sa version numérique en format PDF sur
www.pourlascience.fr

BULLETIN D'ABONNEMENT

À retourner accompagné de votre règlement à :
Service Abonnements • Pour la Science
8, rue Férou • 75278 Paris cedex 06

Vous bénéficiez en tant qu'étudiant du prix le plus bas du marché et vous bénéficiez des avantages du numérique (vous disposez du numéro en cours en pdf gratuit, vous retrouvez en plus l'intégralité de votre magazine en ligne et téléchargez tous les articles correspondants à votre abonnement).

☐ **Oui, je m'abonne à *Pour la Science* (12 n°s et leur version numérique) + *les Dossiers* (4 n°s et leur version numérique)**

1 an • **64 €** au lieu de ~~102,50 €~~ Participation aux frais de port : Europe (hors France) 16 € par an, autres pays 35 € par an.

☐ **Oui, je m'abonne à *Pour la Science* seul (12 n°s et leur version numérique)**

1 an • **47 €** au lieu de ~~74,70 €~~ Participation aux frais de port : Europe (hors France) 12 € par an, autres pays 25 € par an.

☐ **Oui, je m'abonne à *Pour la Science* version web (12 n°s)**

1 an • **40 €**

Important : Pour profiter de cette offre, merci de joindre la photocopie de votre carte d'étudiant ou un justificatif de votre profession pour les professeurs.

☐ J'accepte de recevoir par e-mail des informations de *Pour la Science*

☐ J'accepte de recevoir par e-mail des informations des partenaires commerciaux de *Pour la Science*



Mes coordonnées (à remplir) :

Nom, prénom : _____

Adresse : _____

Code postal : _____ Ville : _____

Pays : _____ Tél. **: _____

E-mail **: _____

Je règle par :

☐ Chèque à l'ordre de *Pour la Science*

☐ Carte bancaire

Numéro de la carte _____

Date d'expiration _____

Code de sécurité *** _____

Signature obligatoire

En application de l'article 27 de la loi du 6 janvier 1978, les informations ci-contre sont indispensables au traitement de votre commande. Elles peuvent donner lieu à l'exercice du droit d'accès et de rectification auprès de Pour la Science. Par notre intermédiaire, vous pouvez être amené à recevoir des propositions d'autres organismes. En cas de refus de votre part, il vous suffit de nous prévenir par simple courrier.
* prix en kiosque ** facultatif *** Merci d'inscrire les 3 chiffres figurant au dos de votre carte