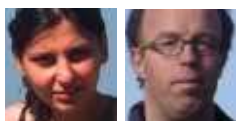


LES AUTEURS



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.

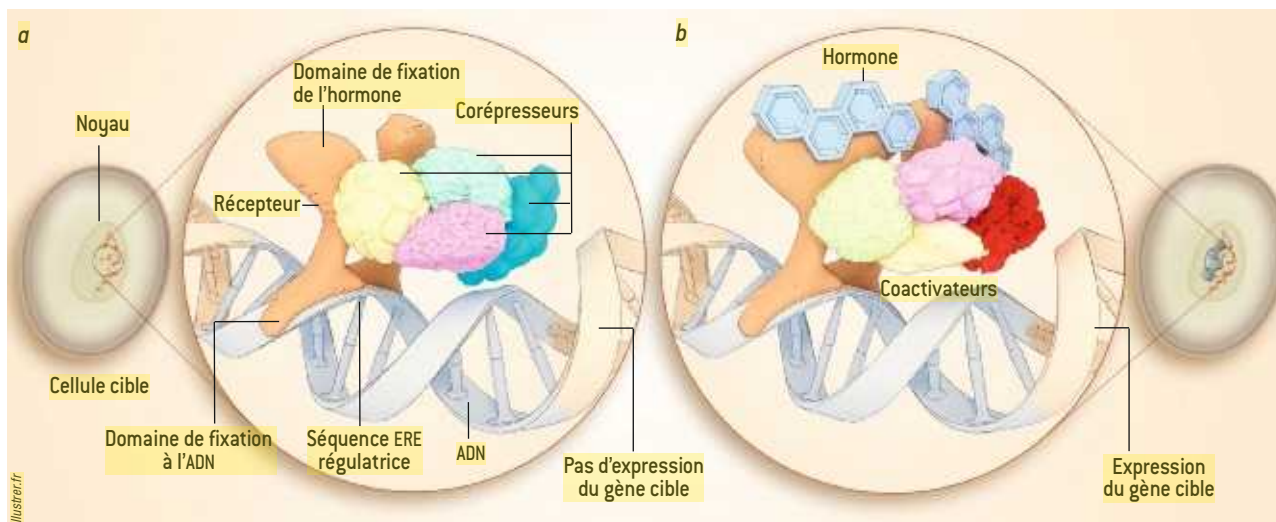
En cherchant pourquoi des souris de laboratoire – génétiquement proches les unes des autres – peuvent avoir des comportements si différents, F. vom Saal a compris que leur position dans l'utérus, pendant la gestation, en est la cause. Une souris porte environ 10 à 12 petits. Les embryons mâles et femelles 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