

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.

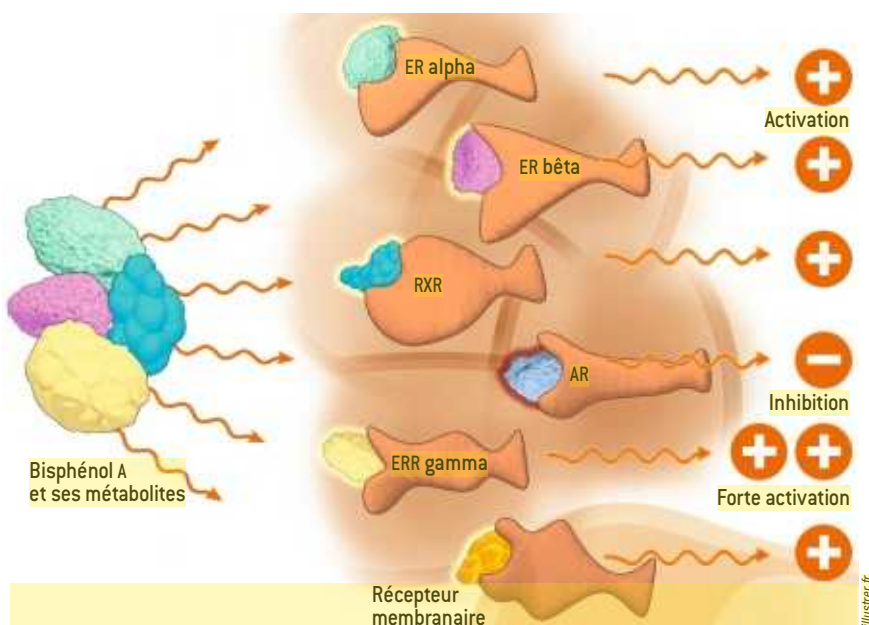
En se fixant sur un même récepteur, ces molécules ont des effets spécifiques, puisqu'elles ont des affinités différentes pour leur récepteur et une répartition variable dans les tissus, et qu'elles provoquent divers changements de conformation. On comprend mieux la diversité de leurs effets !

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. ■