

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



## Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Biologie  
Spécialité : Qualité des Produits et Sécurité Alimentaire

### Thème

---

**Les Perturbateurs Endocriniens dans l'alimentation humaine :  
Impact potentiel sur la santé**

---

Présenté par : - Ghouar Siham  
- Khelifi dounia  
- Nedjoua assia

Devant le jury composé de :

Présidente : Dr. SOUKI Linda (M.C)  
Examineur : Mm.DERBAL Nora (M.A.B)  
M.BEN ABDELLAH Ahcen Youcef(M.A.B)  
Encadreur : M. DJEKOUNE Mohamed (M.C)

Juin 2012

*Au Nom de Dieu le Tout Miséricordieux Le  
Très Miséricordieux*

*Merci Dieu Tout puissant, qui nous a  
Honoré d'être parmi ceux qui savent Lire  
Et écrire, et qui a guidé notre pas sur le  
Chemin de la science.*

*Nous L'implorons de nous éclairer et de  
Nous guider sur le chemin .....*

Produced with Scantopdf

# Remerciement

*Tout d'abord, nous voudrions adresser nos sincères remerciements et notre gratitude la plus profonde à notre promoteur Mr : DJEKOUN Mohamed(M.C) pour son aide inestimable et son soutien scientifique et moral tout long du travail pour l'accomplissement de cette thèse.*

*A Dr .SOUIK Linda (M.C) qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider ce jury, à Mm DERBAL Nora (M.A.B) et M.BEN ABDELLAH Ahcen Youcef(M.A.B) qu'ils ont accepté d'examiner notre travail une immense reconnaissance.*

*Aussi un grand remerciement aux enseignants de département de la BIOLOGIE A l'université de 8 mai 1945 DE GUELMA de nous savoirs le long de notre cycle universitaire.*

*Ainsi qu'à toutes les personnes qui nous aidés de pré et de loin à réalisation de se travail.*

## SOMMAIRE :

- Liste des figures
- Liste des tableaux
- Liste d'abréviation
- Introduction

### CHAPITRE I:Le Système Endocrinien

<b>1. Définition du système endocrinien</b> .....	01
<b>2. Les glandes endocrines</b> .....	03
2.1. L'épiphyse .....	04
2.2. L'hypophyse .....	04
2.3. La thyroïde.....	05
2.4. Les glandes parathyroïdes .....	06
2.5. Thymus.....	06
2.6. Les glandes surrénales .....	06
2.7. Le pancréas.....	07
2.8. Les ovaires.....	07
2.9. Les testicules .....	08
<b>3. classification des hormones</b> .....	10
3.1. Les hormones peptidiques .....	10
3.3. Les hormones stéroïdes .....	10
3.4. Les hormones monoaminées .....	11
<b>4. Mécanismes cellulaires d'action des hormones</b> .....	12

5. La régulation du système endocrinien .....	13
5.1. Le système nerveux .....	14
5.2. Stimuli humoraux .....	14
5.3. Stimuli hormonaux .....	14

## **CHAPITRE II : Les Perturbateurs Endocriniens Dans L'alimentation**

<b>1. Définition du perturbateur endocrinien .....</b>	<b>15</b>
<b>2 Classification .....</b>	<b>15</b>
<b>3. Les origines des perturbateurs endocriniens .....</b>	<b>17</b>
3.1 .Origine naturelle .....	17
3.1.1. Les Hormones naturelles .....	17
3.1.2. Les phytoestrogènes .....	18
3.1.3. Les myco-œstrogènes .....	20
3.2. Origine chimique .....	20
3.2.1 .Les pesticides organochlorés .....	21
3.2.1.1. Les insecticides organochlorés .....	21
3.2.1.2. Les fongicides .....	21
3.2.1.2.1. La vinchlozoline .....	21
3.2.2. Hydrocarbures aromatiques polycycliques halogènes .....	21
3.2.2.1. Les dioxines, furannes et PCB .....	21
3.2.3. Les produits industriels .....	22
3.2.3.1. Les phtalates .....	22
3.2.3.2. Le bisphénol A .....	23
<b>4. Mécanismes d'action .....</b>	<b>24</b>
4.1. Imiter l'action des hormones endogènes .....	24
4.2. Inhiber des interactions entre les hormones et leurs récepteurs .....	24

<b>5. Détection de perturbateurs endocriniens</b> .....	26
5.1. Études <i>in vivo</i> réalisées en toxicologie.....	26
5.2. Tests <i>in Vivo</i> .....	26
5.2.1. Test utérotophique.....	26
5.2.2. Test Hershberger .....	26
5.2.3. Tests pubertaires.....	27
5.2.4. Test OCDE 407 .....	27
5.3. Tests <i>in Vitro</i> .....	27
5.3.1. Tests de mesure de l'activité hormonale.....	27
5.3.2. Croissance cellulaire (E-Screen) .....	28
5.3.3. Tests utilisant un gène rapporteur.....	28
5.3.4. Levures recombinantes.....	28
5.3.5. Transfection de cellules humaines.....	28

### **CHAPITRE III : L'effet Des Perturbateurs Endocriniens Dans La Santé**

<b>1. Mode d'action des perturbateurs endocriniens</b> .....	29
<b>2. Facteurs endocriniens</b> .....	30
2.1. Œstrogènes.....	30
2.2. Progestérone .....	30
2.3. Androgène.....	31
<b>3. Effets probables des perturbateurs endocriniens chez l'homme</b> .....	31
3.1. Effets sur l'obésité.....	32
3.2. Effets sur l'immunité .....	33
3.3. Cancer de Sein.....	33
3.4. Cancer de l'ovaire et l'endomètre.....	36

3.5. Cancer de testicule.....	36
3.6. Cancer de colon.....	37
3.7. Effet Sur La Thyroïde.....	38
3.8. Effets sur la fertilité male.....	39
3.9. Effets sur le diabète De Type 2 .....	40
3.10. Effets sur l'ostéoporose .....	40
3.11. Effets sur le système cardiovasculaire.....	41
3.12. L'effet d'Alzheimer.....	41
• <b>Conclusion</b>	
• <b>Perspective et Réglementations</b>	
• <b>Bibliographie</b>	
• <b>Résumés</b>	

Produced with ScanTOPDF

N°	Figures	pages
01	Différents modes de sécrétion des hormones.	02
02	Les Principales glandes endocrines.	03
03	Les glandes surrénales.	07
04	Les trois principales classes d'hormones.	11
05	Mécanismes cellulaires d'action des hormones.	13
06	Structure chimique du cholestérol, précurseur des hormones stéroïdes.	17
07	Le déférent type de phyto-oestrogènes.	18
08	Structure chimique de la zéaralénone.	20
09	Les différents types de la dioxine.	22
10	Modulation sélective des ER par les phyto-oestrogènes selon la concentration en oestrogènes circulants.	35
11	Syndrome de Dysgénésie Testiculaire.	37



N°	Tableaux	Pages
01	Les différentes hormones et leurs fonctions principales.	09
02	Principaux perturbateurs endocriniens hormis les hormones naturelles.	16
03	Les cibles des perturbateurs endocriniens.	25

Produced with ScanTopDF

# Liste D'Abréviation

- **ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- **Ab** : Récepteur De La Dioxine.
- **AhR** : Récepteur aux arylhydrocarbones.
- **AR** : Récepteur aux androgènes.
- **ARNm** : ARN messenger.
- **BPA** : Bisphénol A.
- **DDE** : Dichlorodiphényldichloroéthylène.
- **DDT** : Dichlorodiphényltrichloroéthane.
- **DE50** :dose induisant 50 %du phénomène
- **DEHP** : Phtalate De Di-2-Ethylexyde.
- **DHEA** : déhydroépiandostérone.
- **DHT** : la dihydrotestostérone .
- **DJA** : Dose Journaliere Admecible.
- **E2** : Œstradiol.
- **ER  $\alpha$ - $\beta$**  : Sous-Type Alpha Et Bêta Du Récepteur Des Oestrogènes.
- **ER** : Récepteurs Œstrogènes.
- **ERE** : Estrogen Responsive Element.
- **FSH** : Follicle-Stimulating Hormone.
- **GH** : Hormone De Croissance.
- **GIP** : Peptide Inhibiteur Gastrique.
- **HCB** : Hexa Chlorobenzène.
- **HT** : Hormone Thyroïdienne.
- **HTS** : High Throughput Screening.
  
- **LH** : Hormone Lutéinisante.
- **LMS** : Limite de Migration Spécifique.
- **MSH** : Secrete l'Hormone Mélanotrope.
- **OCDE**: Organisation for Economic Co-operation and Development.
- **PCB** : Polychlorobiphényles.

- **PCBs** : Pesticides organochlorés.
- **PCDD** : Polychloro-Dibenzopara- Dioxines.
- **PCDF** : Polychloro-Dibenzofuranes.
- **PE** : Perturbateur(s) Endocrinien(s).
- **POP** : Polluants Organiques Persistants.
- **PR** : Récepteurs à la Progestérone.
- **PTH** : Parathormone.
- **PVC** : Chlorure de Polyvinyle.
- **PVC** : Polychlorure De Vinyle.
- **ROS** : Radicaux Libres.
- **SE** : Système Endocrinien(s).
- **SHBG**: Sex Hormone-Binding Globulin.
- **T3** : Triiodothyronine.
- **T4** : Tétraiodothyronine.
- **Tc** : Transcriptionnel.
- **TRE** : Thyroïdes Réponses Elément.
- **TSH** : Thyroid-Stimulating Hormone.
- **VIP** : Peptide Vaso-Intestinale.

Produced with ScanTOPDF

# Introduction

Produced with ScantOPDF

**Introduction :**

Lors des deux dernières décennies, l'attention des scientifiques, des media puis du public vis à vis des effets avérés ou potentiels sur l'environnement ou la santé, délétères pouvant résulter d'une exposition de l'homme ou de la faune à des substances ayant la propriété d'interférer avec le système endocrinien est allée croissant. D'après John Mc Lachlan 2001, ces substances exogènes environnementaux appelés perturbateurs endocriniens (PE), sont soupçonnés d'interférer avec les fonctions essentielles de reproduction et de développement chez de nombreux organismes vivants, surtout l'apparaitre des cancers hormonaux-dépendants notamment. (Sophie, 2011)

Les préoccupations concernant les effets de la pollution et des nouvelles technologies sur la santé humaine et animale s'immiscent de plus en plus au cœur des débats scientifiques. En particulier, la prise de conscience des autorités sanitaires, des gouvernements et du grand public, concernant la présence de substances environnementales susceptibles de perturber le système endocrinien n'a cessé de progresser depuis le début des années 1990. D'origine naturelle ou synthétique, les perturbateurs endocriniens (PE) peuvent altérer le fonctionnement du système hormonal des animaux et des Hommes. Ces substances pourraient donc induire des effets néfastes sur la santé d'un organisme, de sa descendance, ou d'une population, et constituer un danger sanitaire qui est encore aujourd'hui mal étudié. (Claire, 2007)

De nombreuses inquiétudes émergent quant aux effets à long terme sur la santé humaine liés à une exposition chronique à ces substances par la voie alimentaire. Il est urgent de faire le point, non seulement sur la contamination effective de notre alimentation par des perturbateurs endocriniens (en termes d'identification et de quantification de chaque substance individuelle), mais également sur l'activité potentiellement toxique d'une alimentation contenant un mélange de contaminants à des concentrations inférieures à leur seuil individuel de toxicité.

Ce problème, abordé sous différents noms: perturbateurs endocriniens, disrupteurs endocriniens, modulateurs endocriniens ou xénoestrogènes, et les questions qui se posent réellement sont : « Quel est l'impact réel de la perturbation endocrine sur la population humaine ? Doit-on rechercher des signes aigus ou des signes chroniques ? Peut-on agir et/ou traiter préventivement ? » Fait l'objet actuellement de nombreux articles dans les revues

scientifiques. Aussi apparaît-il utile de faire le point sur ces substances, leurs risques éventuels, leur détection et les incertitudes scientifiques qui persistent à leur sujet.

L'objectif de ce mémoire est donc d'améliorer les connaissances disponibles concernant la dynamique des perturbateurs endocriniens, et parallèlement l'évolution de leurs effets néfastes sur la santé humaine.

Ce travail est organisé comme suit : Après cette introduction, le manuscrit est divisé en trois chapitres, Le première chapitre présenté les concepts et les notions de système endocriniens.

Le deuxième chapitre décrit les principaux perturbateurs du système endocriniens avec leur mode d'action, nous terminerons par le chapitre troisième qui donne un aperçu général sur de nombreux effets négatifs ont été observés chez l'être humaine.

Produced with Scantopdf

Chapitre I:  
Le système endocrinien

Produced with Scantopdf

*Def de l'adon*

L'organisme possède deux systèmes de communication, le système nerveux et le système endocrinien, qui travaillent en synergie pour coordonner l'activité cellulaire dont dépend l'homéostasie. Les signaux électrochimiques transmis durable via la moelle épinière et les nerfs périphériques, rendent le système nerveux particulièrement adapté à des réponses coordonnées rapides et brèves. A l'inverse, la communication hormonale reposant sur la production, la libération d'hormones par les diverses glandes, et sur le transport de ces hormones par le sang, est adaptée aux situations qui nécessitent des ajustements fonctionnels plus .( Sophie,2011)

### 1. Définition :

Le système endocrinien (SE) contrôle et régule les grandes fonctions physiologiques de l'organisme tel que la croissance, le développement, la reproduction, le métabolisme, la pression artérielle, la glycémie, l'équilibre des fluides, le stress, la régulation et le fonctionnement de nombreux tissus (Hiller *et al*,1998).

Le SE comprend l'ensemble des organes et des tissus qui fabriquent et libèrent les hormones (messagers chimiques). Ces organes endocriniens sont des glandes endocrines, c'est-à-dire des glandes à sécrétions internes, dont le produit est directement libéré dans la circulation sanguine qui le mène vers des organes ou des cellules cibles distants, où il exerce des fonctions spécifiques (Figure 1). Par ailleurs, ces hormones peuvent également influencer l'activité des cellules voisines (activité paracrine), alors que d'autres peuvent exercer leur action positive ou négative sur la cellule même qui les a secrétées (activité autocrine). L'activité intracrine décrit l'action d'hormones au sein même des cellules où elles ont été formées, sans libération significative dans le compartiment extracellulaire et la circulation générale. Certaines glandes du SE sont dites endo-exocrines, comme par exemple le pancréas ou les gonades.



Ainsi le testicule est constitué de deux types de structure, l'une impliquée dans la synthèse d'androgènes (fonction endocrine) et l'autre dans la production de gamètes mâles (fonction exocrine).

Il est intéressant de noter que de nombreuses hormones types ont été découvertes dans des sites où elles n'ont pas de fonctions supposées. On retrouve ainsi des composants du système rénine-angiotensine, des peptides intestinaux, comme la gastrine, la cholécystokinine, le peptide vaso-intestinal (VIP) et le peptide inhibiteur gastrique (GIP) dans le cerveau où leurs fonctions restent indéterminées. L'endorphine est décelée dans les intestins et l'hormone de croissance dans les cellules des îlots de Langerhans.

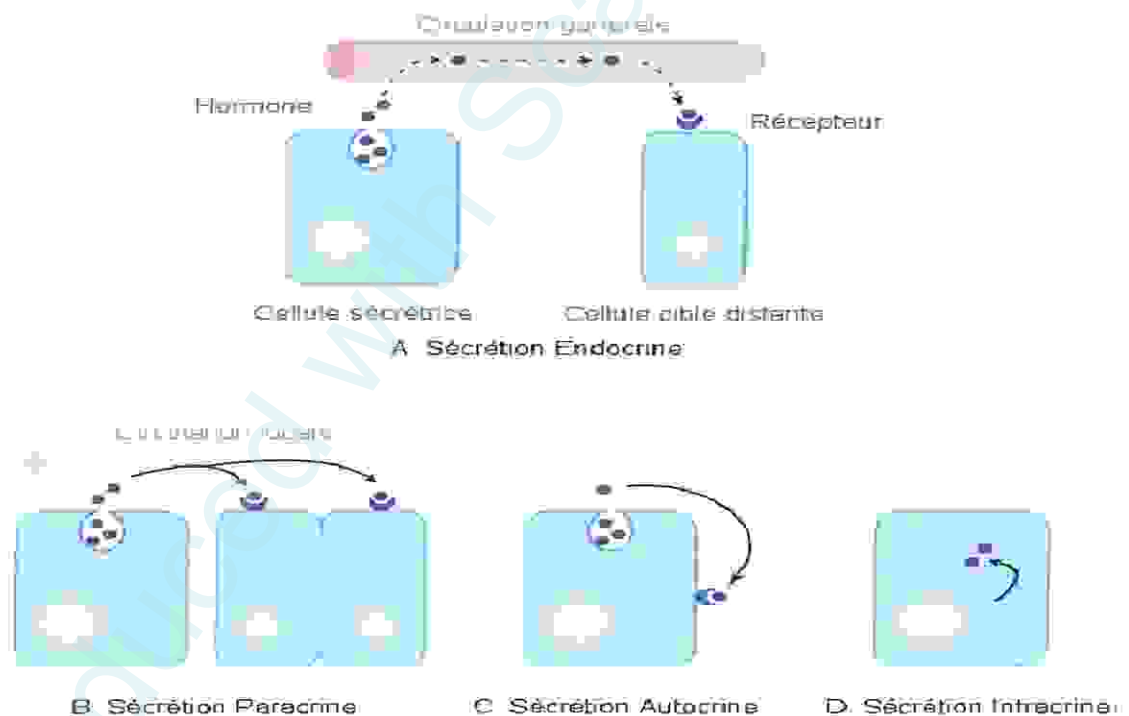


Figure 1: Différents modes de sécrétion des hormones

Une hormone est une substance chimique sécrétée dans l'organisme et qui agit sur un récepteur du tissu cible pour en modifier le fonctionnement. Les hormones sécrétées par les glandes endocrines sont transportées par le sang jusqu'aux sites

sur lesquels elles agissent et traduisent le mode classique d'action de l'appareil endocrinien (A).

Toutefois, il existe des hormones endocrines transportées par le sang et qui peuvent influencer l'activité des cellules voisines, activité paracrine (B), alors que d'autres peuvent exercer leur action sur la cellule même qui les a secrétées, activité autocrine (C), ou au sein même des cellules où elles ont été formées, sans libération significative dans le compartiment extracellulaire et la circulation générale, activité intracrine (D).

## 2. Les glandes endocrines :

Le système endocrinien est composé de glandes endocrines principale appelées glandes à sécrétion interne, libèrent des hormones dans le sang ou dans la lymphe, et sont généralement pourvues d'un abondant drainage vasculaire. Les principales glandes endocrines sont l'épiphyse, l'hypophyse, la thyroïde, les parathyroïdes, les surrénales, le pancréas et les gonades.

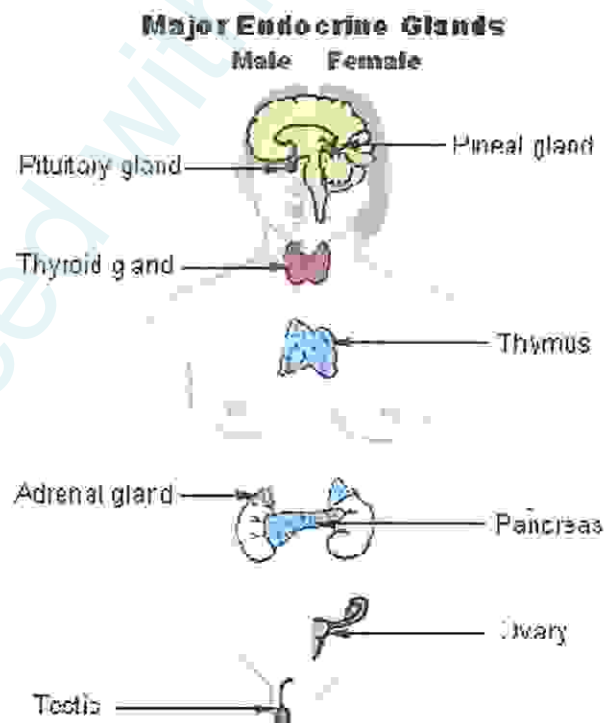


Figure 2: Principales glandes endocrines

### 2.1. L'épiphyse :

Ou glande pinéale, est située à l'extrémité postérieure du toit du troisième ventricule cérébral. Cette glande est constituée de masses de cellules gliales et de cellules sécrétrices appelées pinéalocytes. Ces dernières sont responsables de la synthèse de la mélatonine à partir de la sérotonine. La mélatonine est sécrétée la nuit et contribue à régler l'horloge biologique du corps humain (cycle nycthémeral) (Casson *et al* 1993, Schuster 2007).

Cette hormone régulatrice du cycle du sommeil intervient également dans différents processus biologiques dont la reproduction (Reiter *et al*, 2009), la croissance cellulaire (Reiter, *et al*, 2010), et contrôle le poids corporel et la balance énergétique (Barrenetxe, *et al* 2004). Par ailleurs, la mélatonine affecte la synthèse et la fonction des stéroïdes, tels que les œstrogènes, la testostérone, et la progestérone.

### 2.2. L'hypophyse (glande pituitaire) :

Située à la base du cerveau, elle est sous le contrôle de l'hypothalamus à laquelle elle est attachée. Cette glande sert d'agent de liaison entre le système nerveux et le système endocrinien. C'est une glande maîtresse de l'organisme, puisqu'elle sécrète un grand nombre d'hormones qui contrôlent et régulent la fonction d'autres glandes endocrines. Elle est constituée de trois lobes : l'antéhypophyse (ou adénohypophyse) située en avant, le lobe intermédiaire et la posthypophyse (ou neuro-hypophyse) située en arrière.

L'antéhypophyse contient de nombreux types cellulaires différents qui sécrètent chacun une ou plusieurs des hormones:

- **Hormones trophiques ou stimulines** : est sécrétée par les cellules basophiles. Elle stimule le cortex des glandes surrénales, induisant la synthèse de corticostéroïdes tels que les glucocorticoïdes et les androgènes à partir du cholestérol.
- **Hormone de croissance (GH), ou somatotrophine** : Elle favorise le développement des tissus de l'organisme, en particulier la trame osseuse et les

muscles, agit sur le métabolisme glucidique, favorise la synthèse protéique et la dégradation des lipides.

Elle joue également un rôle dans la régulation fine des phénomènes de reproduction aussi bien chez les mammifères mâles que femelles. Chez le mâle, la GH a des fonctions extra gonadiques, comme l'accroissement et le maintien de la taille du pénis, la différenciation des canaux spermatiques chez l'adolescent et la stimulation de la synthèse d'enzymes dans certaines glandes annexes (vésicules séminales et prostate). Cette hormone a aussi des effets sur les fonctions gonadiques, comme la spermiogenèse, la stimulation de la synthèse des androgènes, l'accroissement de la mobilité des spermatozoïdes (Hull *et al*, 2000).

- **Les endorphines** : agissant sur le système nerveux central et périphérique pour réduire la sensibilité à la douleur.
- ✓ Le lobe intermédiaire sécrète l'hormone mélano-trope (MSH) qui régule l'intensité de la pigmentation des cellules pigmentaires par la mélanine.

### 2.3. La thyroïde :

La glande thyroïde est la plus volumineuse des glandes purement endocrines chez l'être humain. En forme de papillon, elle est située dans la partie antérieure du cou. Cette glande sécrète la triiodothyronine (T3), la thyroxine (T4) et la calcitonine.

Les hormones thyroïdiennes (T3 et T4), ces hormones stimulent les enzymes effectuant l'oxydation du glucose. En conséquence, elles accélèrent le métabolisme basal et augmentent la consommation d'oxygène ainsi que la production de chaleur. Par ailleurs, les hormones thyroïdiennes influent sur la croissance et le développement des tissus.

Elles sont essentielles au développement du système squelettique et du système nerveux ; ainsi qu'aux fonctions de reproduction (O'Shea *et al* 2002, Roman, 1985). La régulation de la spermatogenèse, le développement testiculaire (Wagner, 2009), et la stéroïdogénèse (Maran, 2003).

#### 2.4. Les glandes parathyroïdes :

Sont de petites glandes rattachées à la face postérieure de la glande thyroïde. Elles sécrètent la parathormone (PTH), ou hormone parathyroïdienne, qui favorise le maintien de l'équilibre calcique dans le sang.

La PTH a pour principal effet d'élever le taux de calcium en stimulant trois organes cibles : le squelette, les reins et les intestins (Talmage, et *al*, 2008). La sécrétion de cette hormone est indépendante de l'hypophyse.

En effet, la diminution du taux sanguin de calcium provoque sa libération, et l'hypercalcémie l'inhibe.

**2.5. Thymus :** Il sécrète la thymopoïétine et la thymosine qui régulent la maturation des lymphocytes T. (Claire, 2007).

#### 2.6. Les glandes Surrénales :

Situées au-dessus des reins, elles sont composées de deux structures : l'une périphérique, la glande corticosurrénale, l'autre centrale, la médullosurrénale.

- ✓ La **médullosurrénale** sécrète l'adrénaline et la noradrénaline (catécholamines), qui ont une action stimulante sur le cœur, augmentent la pression sanguine et agissent sur la dilatation et la constriction des vaisseaux sanguins et des muscles, permettant ainsi à l'organisme de répondre plus vite et avec plus d'efficacité aux situations critiques. De plus, l'adrénaline (mais pas la noradrénaline) augmente la glycémie.
- ✓ La **corticosurrénale** fabrique les glucocorticoïdes (cortisol) et les minéralocorticoïdes (aldostérone). Les sécrétions corticosurrénales régulent l'équilibre en eau et en sel de l'organisme, influencent la pression sanguine, agissent sur les tissus lymphatiques et sur les mécanismes du système immunitaire et régulent le métabolisme glucidique et protéidique. La corticosurrénale sécrète également des hormones stéroïdes sexuelles comme la déhydroépiandostérone (DHEA) et la testostérone (Labrie 2004).

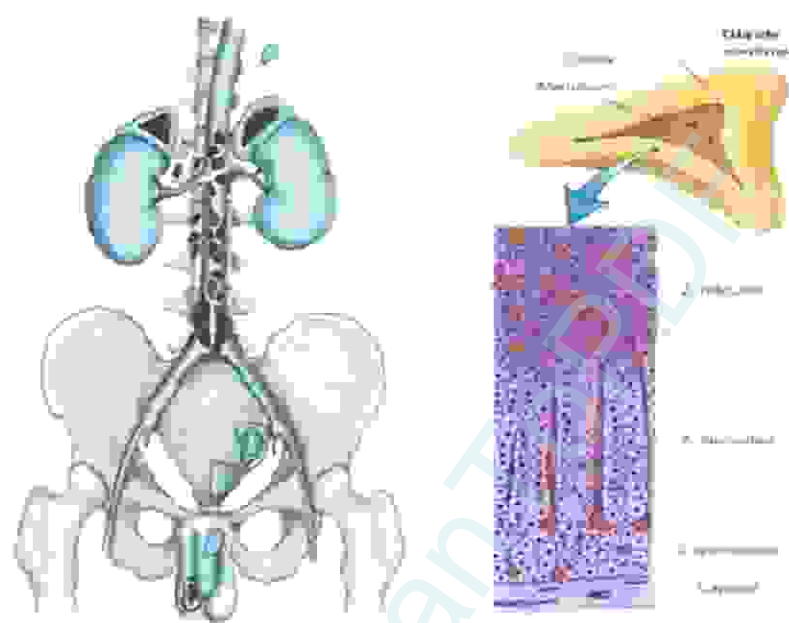


Figure 3 : Les glandes surrénales (Poirier et al, 1997)

### 2.7. Pancréas :

Est situé à l'arrière de l'estomac. Le corps du pancréas est constitué d'un tissu exocrine qui libère les sucs gastriques dans le duodénum. Répartis le long de ce tissu, les îlots de Langerhans (cellules endocriniennes) sécrètent l'insuline et le glucagon. L'insuline agit sur les métabolismes glucidique, protidique et lipidique, augmentant le niveau d'utilisation du glucose et diminuant son taux sanguin. Elle favorise la formation de protéines et le stockage de lipides. Le glucagon augmente temporairement la glycémie en provoquant la libération du glucose du foie... (Claire, 2007).

### 2.8. Les ovaires :

Sont des glandes génitales paires logées dans la cavité pelvienne de la femme. L'ovaire produit cycliquement des hormones oestrogéniques et progestatives sous l'influence de la FSH et de la LH sécrétées par l'hypophyse, qui assurent la régulation du système reproducteur (Richards *et al*, 2010). En particulier, la LH est responsable du déclenchement de l'ovulation.

Les œstrogènes produits par les follicules ovariens, stimulent la prolifération de l'endomètre et sont responsables du développement et du maintien des caractères sexuels secondaires, notamment au niveau de la glande mammaire.

Les hormones progestatives sont produites par le corps jaune ovarien. Elles stimulent l'activité sécrétoire de l'endomètre. Elles ont aussi une action sur le développement de la glande mammaire.

Les ovaires produisent également l'inhibée, une hormone protéique qui s'oppose à la sécrétion de la FSH. Enfin, au cours des semaines précédant l'accouchement, les ovaires et le placenta synthétisent une hormone peptidique appelée relaxine. Celle-ci provoque l'assouplissement et la relaxation de l'utérus, des ligaments pelviens et de la symphyse pubienne, ce qui facilitera l'expulsion du nouveau-né. (Sophie ,2011).

### 2.9. Les testicules :

Sont constitués de deux compartiments : un compartiment tubulaire composé de tubes séminifères contenant les cellules de Sertoli et les cellules germinales assurant la fonction exocrine (spermatogenèse), et un compartiment interstitiel comportant plusieurs types cellulaires dont les cellules de Leydig qui assurent la fonction endocrine du testicules (stéroïdogénèse) en produisant les androgènes.

La plus importante de ces hormones est la testostérone, qui régit la production des spermatozoïdes, stimule le développement des caractères sexuels secondaires, influence la croissance des glandes annexes (prostate, vésicules séminales, ...), et favorise l'activité sécrétoire de ces structures. (Claire ,2007).

Tableau 1 : Les différentes hormones et leurs fonctions principales.

Glande endocrine	Hormone	Abbr.	Fonction(s) principale(s)
Hypothalamus	Thyrotropin-releasing hormone	TRH	Stimule la sécrétion de TSH et PRL
	Gonadotropin-releasing hormone	GnRH	Stimule la sécrétion de FSH et LH
	Growth hormone-releasing hormone	GHRH	Stimule la sécrétion de GH
	Corticotropin-releasing hormone	CRH	Stimule la sécrétion de ACTH et des androïdes
	Somatostatin	SS	Inhibe la sécrétion de GH, TSH, hormones pancréatiques et gastro-intestinale
	Dopamine	DA	Inhibe la sécrétion de PRL
	Pro-opiomélanocortin	POMC	Précurseur de l'ACTH et de la MSH
Epiphyse	Mélatonine		Horloge biologique, agit sur la reproduction, le système immunitaire et comme antioxydant
Hypophyse	Luteinizing hormone	LH	Agit sur les ovaires pour stimuler la sécrétion d'œstrogènes et induire l'ovulation chez les femelles et agit sur les testicules pour stimuler la sécrétion de testostérone chez les mâles
	Follicle-stimulating hormone	FSH	Stimule la maturation des follicules ovariens chez les femelles et règle la spermatogenèse chez les mâles
	Adrenocorticotropin hormone	ACTH	Stimule la sécrétion de corticostéroïdes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et androgènes) par les glandes corticosurrénales
	Growth hormone	GH	Stimule la croissance et le développement
	Prolactin	PRL	Stimule les glandes mammaires et la lactation
	Thyroid-stimulating hormone	TSH	Agit sur la glande thyroïde pour déclencher la sécrétion de thyroxine
	Melanocyte-stimulating hormone	MSH	Influe sur la pigmentation de la peau en stimulant la production de mélanine
	Antidiuretic hormone	ADH	Agit sur les reins pour diminuer la sécrétion d'urine et maintenir l'équilibre électrolytique
Ocytocin		Stimule les contractions de l'utérus au moment de l'accouchement et la lactation après l'accouchement	
Pancréas	Insuline / Glucagon		Régule le taux de glucose sanguin
Thyroïde	Triiodothyronine et thyroxine	T3 et T4	Régulent le métabolisme, la croissance et la maturation des tissus de l'organisme
	Calcitonin		Diminue la concentration du calcium dans le sang en stimulant son absorption par les os
Glandes parathyroïdes	Parathyroid hormone	PTH	Régule des taux de calcium et de phosphore dans le sang
Surrénale	Cortisol	DHEA	Régule les fonctions cardiovasculaires, immunologiques, métaboliques, and homéostatiques
	Dehydroépiandrostérone		Action "anti-âge"
	Andrénaline		Rôle crucial dans le maintien de la valeur plasmotique et de la tension artérielle via son action sur le rein (stimule la réabsorption du sodium et l'excrétion de potassium)
	Épinephrine		Augmentent la pression sanguine, produisent eu cours de l'effort et d'un stress.
Ovaires	Œstrogènes	E2, E1, E3	Stimule le développement des organes reproducteurs et des caractères sexuels féminins, règle le cycle menstruel.
	Progesterone	P4	Préparation de l'endomètre à l'implantation de l'œuf, maintien de la grossesse, préparation des glandes mammaires à la production de lait.
	Testostérone	T	Précurseur de l'œstrogène; agit sur la libido
	Inhibin		Rétro-régulation de la sécrétion hypophysaire de FSH
Testicules	Testostérone	T	Détermination des caractères sexuels secondaires mâles, production des spermatozoïdes, intervient dans la croissance et le développement musculaire et la libido.
	Androsténoïde	DHT	Détermination de certains caractères sexuels secondaires des mâles
	Inhibin		Rétro-régulation de la sécrétion hypophysaire de FSH
Coeur	Atrial natriuretic peptide	ANP	Régule la pression artérielle et l'équilibre ionique dans l'organisme
Placenta	Progesterone	P4	Maintien de la grossesse
	Œstrogène	E3	Forme principale d'œstrogènes produite pendant la grossesse
	Human chorionic gonadotropin	HCG	Maintien la production de progesterone.



### 3. Classification des hormones :

Les hormones jouent un rôle essentiel dans la transmission de l'information entre les cellules ou les organes. Les hormones sont définies comme des substances chimiques que des cellules sécrètent dans le liquide interstitiel (extracellulaire), et qui régissent le métabolisme d'autres cellules, la contraction des cellules musculaires lisses ainsi que la sécrétion de certaines glandes. Bien que l'organisme produise des hormones très diverses, elles peuvent être classées en trois groupes selon leur nature biochimique.

#### 3.1. Les hormones peptidiques :

Sont de taille et de structure très diverses (Figure 4). Certaines sont constituées de deux chaînes peptidiques comme la LH ou l'insuline. Elles sont synthétisées par les ribosomes du réticulum endoplasmique granulaire et empaquetées dans des vésicules sécrétoires au niveau de l'appareil de Golgi.

Ces vésicules permettent aux hormones à libérées dans le sang, sont agissent sur les cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs protéiques transmembranaires qui transmettent les signaux à l'intérieur de la cellule. Cette classe d'hormones comprend les hormones produites par l'antéhypophyse, les parathyroïdes, le pancréas ainsi que les hormones activatrices de l'hypothalamus. (Abiven, *et al*, 2004).

#### 3.2. Les hormones stéroïdes :

Sont des lipides synthétisés dans le cytosol à partir du cholestérol (Figure 4). Ces hormones hydrophobes traversent aisément les membranes plasmiques, et doivent se complexer avec des protéines plasmatiques pour circuler dans le sang (Abiven, *et al* 2004). Le complexe stéroïde-protéine est inactif, seule l'hormone stéroïde libre a une action endocrine.

La protéine de transport ne libère l'hormone stéroïde qu'au niveau des capillaires sanguins qui irriguent les organes cibles. Les hormones pénètrent ensuite dans le cytoplasme de leurs cellules cibles, où elles se lient à des récepteurs intracellulaires.

Dans ce groupe d'hormones se retrouvent les hormones sécrétées par les corticosurrénales, par les gonades et le placenta.

### 3.3. Les hormones monoamines :

Dérivent d'acides aminés, principalement de la tyrosine et du tryptophane, et sont des molécules de petite taille (Figure 4). Il s'agit entre autres de l'adrénaline, de la noradrénaline, de la dopamine et de la mélatonine.

Leur mécanisme d'action sur les cellules cibles est comparable à celui des hormones peptidiques.

En effet, ces hormones aminées circulent librement dans le sang et agissent sur les cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs transmembranaires spécifiques. Certaines d'entre elles, telles que la noradrénaline et la dopamine, Un autre sous-groupe d'hormones monoaminées, dérivées de la tyrosine, est constitué par les hormones thyroïdiennes. Les deux principales sont la T3 et la T4.

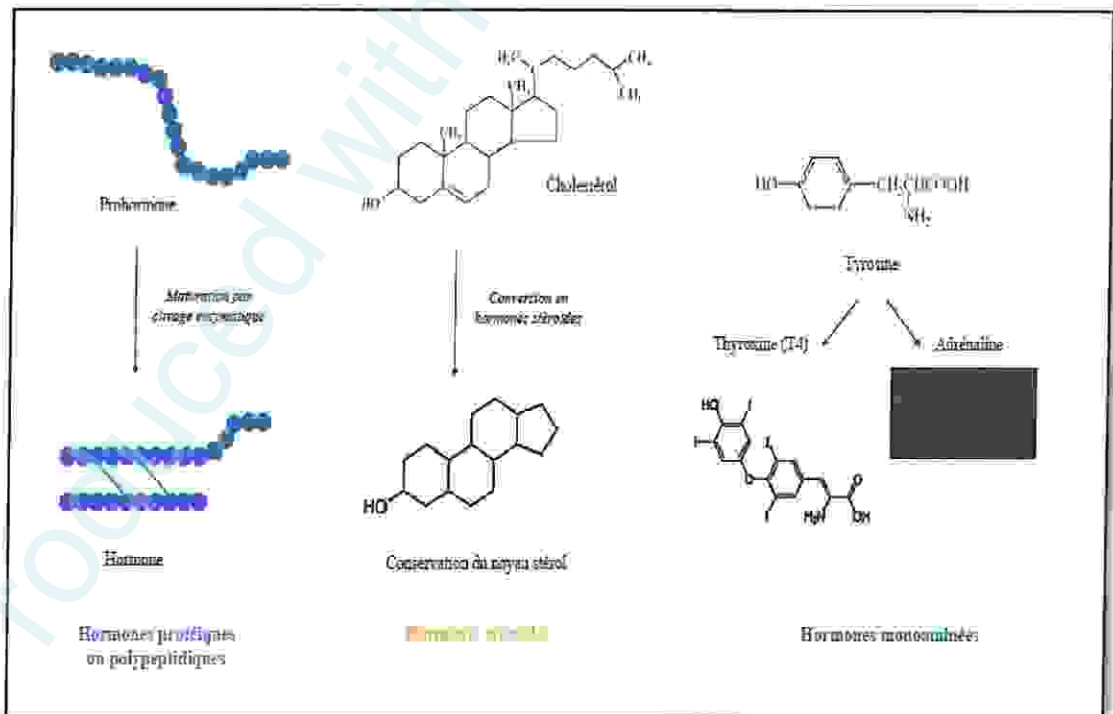


Figure 4 : Les trois principales classes d'hormones.

#### 4. Mécanismes cellulaires d'action des hormones :

Le processus selon lequel les hormones exercent leurs nombreuses actions métaboliques et morphologiques n'est pas toujours connu. Les effets sur la fonction cellulaire sont déclenchés par leur action sur les membranes cellulaires, sur les enzymes, par la régulation de l'expression des gènes ou par le contrôle de la libération des ions et d'autres petites molécules.

Une hormone agit spécifiquement sur une cellule cible car elle seule possède des récepteurs spécifiques de l'hormone. Ces récepteurs sont présents soit dans la membrane plasmique (récepteurs transmembranaires), soit dans la cellule (récepteurs intracellulaires).

Les hormones peptidiques, les catécholamines, la dopamine et la mélatonine (hormones hydrophiles) agissent via les récepteurs transmembranaires. Ces 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. (figure 5A).

La fixation de l'hormone sur la face externe du récepteur active ce dernier, conduisant des réponses immédiates (ouverture de canaux ioniques) ou très légèrement différées (Figure 5 B).

Les hormones stéroïdes et thyroïdiennes (hormones hydrophobes) agissent via des récepteurs intracellulaires. Les récepteurs de cette famille interagissent avec leur ligand spécifique au niveau du cytoplasme et/ou du noyau et agissent directement au niveau du noyau en modulant la transcription en ARN messager de divers gènes spécifiques (Figure 5C).

Pour cette raison, ces récepteurs intracellulaires sont souvent dénommés «récepteurs nucléaires» et ils sont donc des facteurs de transcription dont l'activité est dépendante de la liaison de leurs ligands. La réponse biologique induite se produit après quelques heures mais est durable.

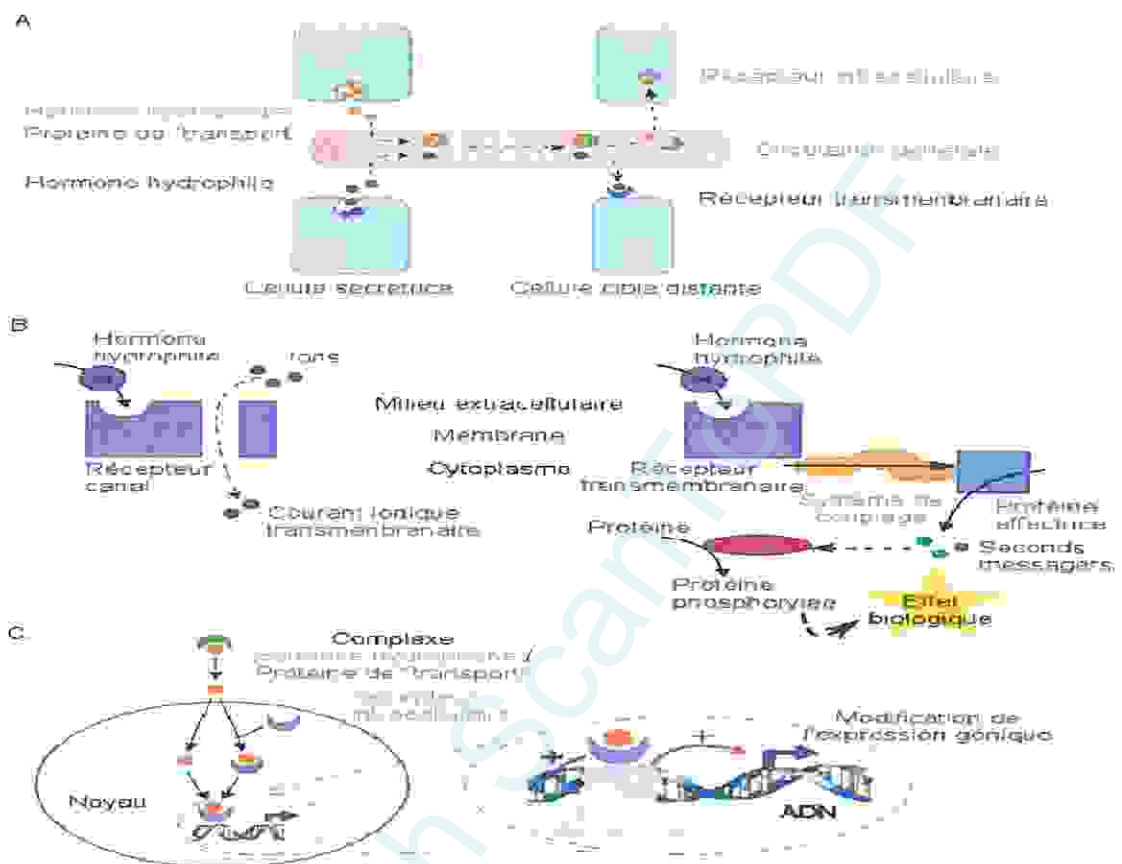


Figure 5 : Mécanismes cellulaires d'action des hormones.

A. Mécanisme général

B. Via les récepteurs transmembranaires (réponses immédiates ou légèrement différées)

C. Via les récepteurs nucléaires (réponses différées de quelques heures)

### 5. La régulation du système endocrinien :

Le rôle du SE est de maintenir l'homéostasie, c'est-à-dire un état d'équilibre intérieur face à des modifications du milieu extérieur. La libération des hormones peut être système modulée par la concentration sanguine d'autres hormones, des variations homéostatiques (concentrations ioniques, nutriments, ...), des stimuli du nerveux ainsi que des variations environnementales (stress, lumière, ...).

---

La régulation de la sécrétion hormonale se fait par l'intermédiaire d'un mécanisme de rétrocontrôle.

### 5.1. Le système nerveux :

la fonction endocrinienne est étroitement régulée par le système nerveux, comme le prouvent les réponses surrénales à la survenue système nerveux de plusieurs manières. La médullosurrénale et la posthypophyse, glandes richement innervées, sont directement contrôlées par le système nerveux. Le cortex surrénal, la thyroïde et les gonades, bien que n'ayant pas d'innervation apparente, répondent à divers stimuli nerveux. (Claire, 2007).

### 5.2. Stimuli humoraux :

Les variations des taux sanguins de certains ions et de certains nutriments entraînent la libération d'hormones et, à ce titre, elles constituent le plus simple des mécanismes de régulation endocrinienne. Ces variations sont qualifiées de stimuli humoraux pour les distinguer des stimuli hormonaux, lesquels sont aussi des substances chimiques qui diffusent du sang vers le liquide interstitiel.

Parmi les hormones libérées en réaction à des stimuli humoraux, la calcitonine peut être mentionnée, de même que l'insuline, et l'aldostérone. Par exemple, une carence en calcium dans le sang induit la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne, et, inversement, un taux élevé de calcium stimule la libération de calcitonine par la thyroïde. (Sophie, 2011).

### 5.3. Stimuli hormonaux :

La libération de la plupart des hormones adénohypophysaires est sous le contrôle des hormones hypothalamiques (hypophysiotropes) de libération et d'inhibition. A leur tour, de nombreuses hormones adénohypophysaires (stimulines) amènent d'autres glandes endocrines à libérer leurs hormones dans le sang. A mesure que les hormones produites par les dernières glandes cibles se concentrent dans le sang, elles inhibent la libération d'hormones adénohypophysaires et ainsi leur propre libération (rétrocontrôle négatif). (Sophie, 2011).

# Chapitre II: les PEs dans l'alimentation

Produced with Scantopdf

---

## 1. Définition :

En première approche, on peut définir les perturbateurs endocriniens (PE) comme des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien (la synthèse, la sécrétion, la libération, le transport, le métabolisme, la fixation, l'action ou l'élimination des hormones naturelles du corps responsables de l'homéostasie, de la reproduction et du développement) Et induire ainsi des effets délétères sur l'individu ou sur ses descendants (Kavlock *et al*, 1996).

Une autre définition a été proposée : un perturbateur endocrinien est une substance exogène qui provoque des effets néfastes sur un organisme sain ou sa progéniture dus à une modification des fonctions endocrines » (European Commission, 1997). Ces xénobiotiques sont capables d'altérer les fonctions des œstrogènes, des androgènes, des hormones thyroïdiennes et même des hormones de la glande pituitaire. En effet, les PE interagissent avec le système endocrinien, système complexe composé de nombreux organes disséminés dans le corps des êtres vivants : pancréas, surrénales, testicules, ovaires, thyroïde et parathyroïdes. Chacun de ces organes sécrète des hormones diffusées dans l'organisme par la circulation sanguine.

Le fonctionnement du système endocrinien et sa stricte régulation interne participent à l'homéostasie ou équilibre biologique nécessaire à la vie. Ces organes sont sous contrôle de substances régulatrices et stimulines (hypophyse) (Christina, 2010).

## 2. Classification :

Plus de 500 substances perturbatrices endocriniennes ont été identifiées (Waller *et al*, 1996). On peut les classer soit par origine, par usage, par nature chimique... Les perturbateurs endocriniens peuvent être d'origine : naturelle (hormones) ou anthropogénique.

Les hormones naturelles sont présentes dans les organismes vivants (œstrogènes, progestérone, testostérone) mais aussi dans l'alimentation humaine et animale sous forme de phytoœstrogènes (Verdeal *et al*, 1979, Kalda *et al*, 1989).

Certains perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques synthétiques utilisées dans l'industrie (phtalates, alkyl phénols...) ou dans le secteur agricole (pesticides, hormones synthétiques) et leurs sous-produits comme la dioxine (Stillman, 1982, Arai *et al*. 1983, Swan *et al*. 2003). Parmi les molécules incriminées, certaines sont des toxiques environnementaux qui peuvent se lier au récepteur des hydrocarbures aromatiques (AhR), appelé aussi récepteur de la dioxine, tels que les hydrocarbures halogénés poly aromatiques, les pesticides organochlorés, les métaux lourds, le bisphénol A, les phytoœstrogènes et les éthers de glycol.

Dans le tableau 1 sont récapitulés les principaux perturbateurs endocriniens (Colborn *et al.*, 1992, 1993, Brevini *et al.*, 2005).

**Tableau 2 : Principaux perturbateurs endocriniens hormis les hormones naturelles.**

HERBICIDES ET FONGICIDES		INSECTICIDES	
Fongicides	Vinclozoline	Organochlorés	DDT
	Procyndione		DDE
	Fénarimol		Méthoxychlore
	Zirame		Lindane
	Nitroféne		Dieldrine
	Trifuraline		Heptachlore
	Bénomyle		Endosulfan
	Mancozèbe		Toxaphène
	Manèbe		Mirex
	Amitrole		
Herbicides	Zinèbe	Organophosphorés	Parathion
	Tributylétan	Carbamates	Méthomyl
	Alacme		Carbaryl
	Alachlore	Pyréthroïdes de synthèse	Cyperméthrine
Linuron	Carbinols	Dicofol	
PRODUITS CHIMIQUES INDUSTRIELS		PHYTOESTROGENES	
Hexachlorobenzène		Génistéine	
Biphényles polychlorés (PCB) et Dioxines		Coumestrol	
Bisphénol A		Daidzéine	
Styrènes		Enterolactone	
Alkylphénols		Zéaralénone	
Phtalates			



### 3. Les origines des perturbateurs endocriniens :

#### 3.1 .origine naturelle :

##### 3.1. 1.Hormones naturelle :

Le cholestérol est le précurseur des différentes classes d'hormones stéroïdiennes dont les hormones sexuelles. Les différentes familles se distinguent par leur nombre d'atomes de carbone : les progestagènes (C21), les androgènes (C19) et les oestrogènes (C18). Plusieurs enzymes interviennent dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes. On peut citer l'aromatase CYP450 qui convertit les androgènes (C19) en oestrogènes aromatiques 10 (C18) chez le mâle (Simpson *et al*, 1994). (Figure 6)(Budavari, 1989).

Ces hormones stéroïdes ont la propriété d'être lipophiles et sont excrétées après biotransformation hépatique, principalement sous forme glucorono- ou sulfo conjuguée. Dans l'environnement, ces formes conjuguées sont rapidement hydrolysées, et se retrouvent alors sous forme d'hormones libres ou de métabolites.

Ces hormones peuvent provenir de différents êtres vivants ; les taux de ces hormones excrétées dépendent de plusieurs paramètres dont l'espèce animale, le sexe, l'état physiologique (gestation), l'âge ou le régime alimentaire. Une part non négligeable d'oestrogènes naturels présents dans l'environnement est produite par les animaux d'élevage, et peuvent constituer des sources de pollution (Sophie, 2011).

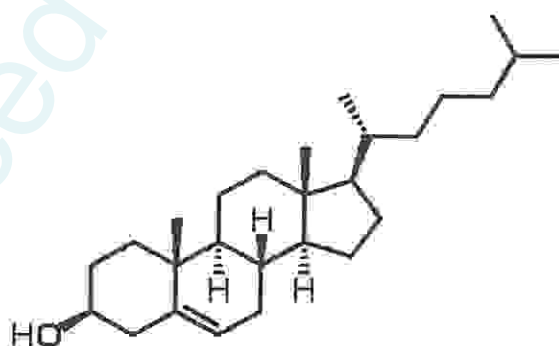


Figure 6: Structure chimique du cholestérol, précurseur des hormones stéroïdes.

### 3.1.2. Les phytoestrogènes :

Les phytoestrogènes sont des molécules issues du règne végétal, de structure non stéroïdienne, capables de se fixer sur le récepteur aux oestrogènes.

La notion de substances naturelles ayant un effet de type oestrogénique est apparue dès 1940, avec l'identification de troubles de la reproduction comme l'infertilité, dans des troupeaux ovins australiens (dite "maladie du trèfle") (Adams, 1990, Thain, 1966).

Les phytoestrogènes, tels que la génistéine, la daidzéine, et le coumestrol (Figure7) sont connus pour avoir des propriétés oestrogéniques (Lorand, *et al*, 2010) présents dans certaines plantes ou légumes comme le trèfle, les germes de soja, la luzerne, les choux, les haricots verts et les épinards (Boue, *et al*, 2003). Ces substances ont une analogie structurale importante avec l'oestradiol, et ont une activité oestrogénique *in vitro* supérieure à de nombreuses molécules synthétiques (Kuiper, *et al*, 1998).

A ce jour, ce sont plus de 200 substances issues de plantes qui ont été reconnues comme ayant des activités oestrogéniques. La majorité des phytoestrogènes appartient à un groupe important appelé les flavonoïdes. Ce dernier est divisé en trois catégories principales (Cot, 2003).



Figure 7 : Les différents types de phytoestrogènes.

- Les isoflavones :

Sont issus des légumes, surtout des graines de soja, aliments soja comme le tofu, des suppléments comme le trèfle violet et autres herbes, ce sont ceux qu'on trouve en majorité dans l'alimentation asiatique.

Les flavonoïdes sont des composés poly-phénoliques, ils ont une activité oestrogénique, antivirale et antioxydants et peuvent interagir avec les enzymes et les voies de l'oncogénèse (Waring *et al*, 2008).

- **Les lignans :**

Sont présents dans la partie ligneuse des fruits et légumes, pépins des graines comme le lin, des céréales riches en fibres comme le seigle. Leur métabolisme est assez compliqué et variable selon les gens (Velentzis *et al*, 2008).

Ces lignans issus de pain au levain de seigle traditionnel, la graine de lin et les baies sont des sources locales de phytoestrogènes potentiellement cancéro-protecteurs (Hanf, 2005).

- **Les coumestanes :** essentiellement représentés par le coumestrol, sont présents dans les luzernes utilisées en alimentation animale. Il convient de prendre en compte leur activité de PE, étant donné que les phytoestrogènes sont souvent absorbés via l'alimentation, notamment dans les pays asiatiques.

En effet, l'utilisation du lait de soja, contenant des isoflavones, comme unique source de nourriture chez l'enfant constitue une source d'inquiétude quant au développement sexuel de celui-ci (Cederroth, *et al*, 2010, Tuohy, 2003). En parallèle, les phytoestrogènes sont également connus par le grand public pour leurs effets bénéfiques potentiels sur la santé (effet "anti-cancer" du soja (Song, *et al*, 2007), effet "antioxydant" du resveratrol du vin rouge...). Précisément, il a été rapporté que ces substances peuvent :

- ✓ Agir comme agonistes et apporter des effets bénéfiques (au niveau du système cardio-vasculaire et osseux) à la femme ménopausée chez qui la production d'oestrogènes endogènes est inexistante.
- ✓ Agir comme antagonistes avec un effet protecteur contre le cancer du sein.
- ✓ exercer des effets délétères lors du développement embryonnaire, en interférant avec la différenciation sexuelle normale. En conséquence, le fait que ces molécules puissent agir à la fois en tant qu'agonistes et antagonistes des récepteurs stéroïdiens, laisse supposer que des effets délétères sur la santé pourraient être attendus. (Bar-el *et al*, 2010, Seidlova, 2007)

Les phytoestrogènes généralement lipophiles, sont plus stables que les oestrogènes naturels. Ils ont également une demi-vie plus élevée, car ils ne sont pas aussi vite métabolisés que les hormones humaines. (Moutsatsou, 2007)

- D'autres phytoestrogènes ne sont pas naturellement présents dans les plantes mais sont issus d'une infection fongique qui induit la néo synthèse de mycotoxines telles que la zéaralénone dans le maïs produite par diverses souches de *Fusarium*.

### 3.1.3. Les myco-oestrogènes :

Les myco-oestrogènes sont des substances produites par les champignons, en particulier *Fusarium graminearum* et *Fusarium culmorum*, pouvant se développer sur les plantes. Ils sont retrouvés à de fortes concentrations après la récolte du maïs ou de l'orge, ainsi que dans les graines de céréales et dans l'huile végétale.

On distingue parmi les mycotoxines, la zéaralénone (Figure 8). Cette dernière se développe dans les denrées alimentaires à la suite d'une infection fongique des céréales notamment le maïs, mais aussi l'avoine, le blé, le riz et le soja (Massart, *et al.*, 2010). L'effet toxique le plus préoccupant de la zéaralénone est son caractère de PE à activité oestrogénique (Mitrunen, 2003, AFSSA, 2009).

Entre autres, des travaux réalisés chez le rongeur adulte ont rapporté que l'exposition à cette substance induit l'apoptose des cellules germinales (principalement spermatogonies et spermatocytes), ce qui se traduit par une diminution du poids testiculaire et une diminution de la production de sperme (Kim, *et al.*, 2003, Yang, *et al.*, 2007).

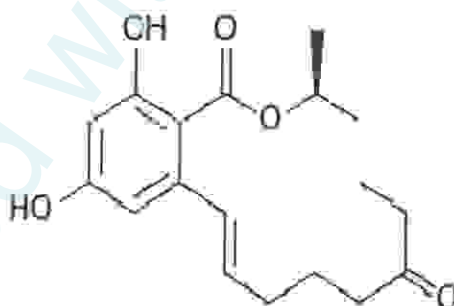


Figure 8: Structure chimique de la zéaralénone.

### 3.2. Origine chimique :

Les xéno-oestrogènes sont des substances chimiques de synthèse comme les produits chimiques agricoles ou industriels, pesticides, colorants, polluants, produits plastiques, produits cosmétiques, et conservateurs alimentaires. Ils peuvent avoir des effets oestrogènes-like, androgénique ou anti-androgénique (Lagadic, Cohn-Bendit, 1995).

---

Ces produits sont ainsi présents dans le sol, l'air, l'eau, les objets domestiques et la chaîne alimentaire (Fenichel, Brucker-davis ,2003). On les appelle aussi perturbateurs endocriniens, car ils interfèrent avec l'action des oestrogènes endogènes (Mitrunen, 2003). Les plus étudiés sont les pesticides organochlorés, ils sont stockés dans le tissu graisseux et s'y accumulent (Fenichel, Brucker-davis ,2003).

### **3.2.1 .Les pesticides organochlorés :**

#### **3.2.1.1. Les insecticides organochlorés :**

HCB Le HCB ou hexa-chlorobenzène est un pesticide utilisé jusqu'en 1965 comme fongicide. Le principal émetteur de HCB est le secteur de l'industrie manufacturière dont la métallurgie des métaux non ferreux (en particulier la production d'aluminium de seconde fusion).

Puis viennent le traitement des déchets (incinération, boues des eaux usées), les véhicules diesel et la combustion du bois et de charbon de façon négligeable. Il s'accumule dans les graisses animales, au Danemark 0.1 ppm d'HCB est détecté dans le lait maternel des femmes en 1986. Par ces propriétés liposolubles, le HCB fait partie des polluants organiques persistants (POP). (Jensen, 1991)

#### **3.2.1.2. Les fongicides :**

##### **3.2.1.2.1. La vinchlozoline :**

Est un fongicide dicarboximide d'usage non systémique à action protectrice commercialisé par BASF AG sous le nom de Ronilan. Elle prévient la germination des spores de *Botrytis* et *Sclerotinias* pp. sur les vignes, les graines de colza, les fruits et légumes et les plantes d'agrément, *Monilia* spp. Sur certains fruits dont les fruits à noyau, *Sclerotinia*, *Helminthosporium* et *Corticium* spp, sur le gazon. (Julian, 2008).

### **3.2.2. Hydrocarbures aromatiques polycycliques halogènes :**

#### **3.2.2.1. Les dioxines, furannes et PCB :**

Les « dioxines » forment un ensemble de composés chimiques du groupe des polychloro-dibenzopara- dioxines (PCDD) et polychloro-dibenzofuranes (PCDF). Leur structure chimique est proche de celle des polychlorobiphényles (PCB) qui sont des hydrocarbures aromatiques polycycliques.

Sont produits en sidérurgie, dans l'industrie chimique et dans la combustion des déchets ménagers et industriels.

Les composés apparentés aux dioxines, chimiquement stables (persistance) et semi-volatils, sont largement distribués dans l'environnement. Le transport et la déposition par voie atmosphérique constituent les moyens majeurs pour leur dispersion générale dans l'environnement. Ils s'adsorbent aux particules (poussières et matière en suspension dans l'eau) et se déposent dans les sédiments.

Ils pénètrent dans les chaînes trophiques par deux voies principales : la voie air/plantes/animaux et eau/matière en suspension/végétaux animaux. Ces composés lipophiles sont ensuite « bio-accumulés » jusqu'aux prédateurs et à l'homme. Les polychloro-pdibenzodioxines et -dibenzofurannes (PCDD/Fs) et les composés apparentés (polychlorobiphényles « PCBs » coplanaires et semi-planaires référés en tant que composés de type « dioxine ») (figure 9) exercent une activité toxique très spécifique et typique par l'intermédiaire du récepteur cellulaire « Ah ».



Figure 9 : les différents types de la dioxine

### 3.2.3. Les produits industriels :

#### 3.2.3.1. Les phtalates :

Sont très largement utilisés comme plastifiants depuis les années 1930 ; ils entrent dans la composition d'une grande variété de produits: emballages de laits infantiles ou de cosmétiques, peintures et jouets en polychlorure de vinyle (PVC) pour enfants. Il se pourrait d'ailleurs que ces substances puissent être ingérées par les enfants lorsque ceux-ci portent leurs jouets à la bouche. Dans les aliments tels que le lait, le fromage, les poissons, les

viandes, les céréales, on les trouve en partie à la suite de leur relargage des conteneurs ou emballages.

Des concentrations importantes des métabolites des phtalates ont été détectées dans les urines de femmes en âge d'avoir des enfants, (Blount *et al.*, 2000, Schettler 2006).

L'utilisation des phtalates dans les matériaux de contact alimentaire la limite de migration spécifique (LMS) a été fixée à 30 mg/kg simulant de denrée alimentaire, est à employer uniquement comme :

- plastifiant dans des matériaux et des objets réutilisables.
- plastifiant dans des matériaux et des objets à usage unique en contact avec des aliments non gras, à l'exception des préparations pour nourrissons et des préparations de suite.
- auxiliaire technologique à des concentrations pouvant aller jusqu'à 0,1 % dans le produit final.

Quant au DEHP (LMS = 1,5 mg/kg simulant de denrée), il est à employer uniquement comme plastifiant dans des matériaux et des objets réutilisables en contact avec des aliments non gras et auxiliaire technologique à des concentrations pouvant aller jusqu'à 0,1 % dans le produit final. (Gilbert, 2011).

### 3.2.3.2. Le bisphénol A :

Est une substance qui est utilisée dans la production de résines epoxy et de plastiques que l'on retrouve dans de nombreux emballages alimentaires, BPA a été détecté dans des légumes, des boissons, des viandes, des poissons, des produits laitiers et des laits en poudre maternels en conserves ou contenus dans des emballages plastiques à base de BPA mais aussi dans certains polymères utilisés pour des soins dentaires. (Julian, 2008).

#### • Contamination par l'alimentation :

Si les objets contenant du BPA se trouvent partout dans notre environnement immédiat, et si ce dernier contient du BPA monomère (air, eau, sol), notre exposition se fait principalement par voie orale, au travers de la consommation d'aliments ayant été conditionnés dans des emballages fabriqués à partir de BPA polymérisé.

Des molécules de BPA monomère, non polymérisé, peuvent en effet migrer vers les matrices alimentaires ou l'eau de boisson depuis les plastiques (bouteilles, conserves, cannettes, biberons...).

---

Les amalgames dentaires sont une autre source d'exposition au BPA monomère.

#### 4. Mécanismes d'action :

Si les PE peuvent être classés suivant leur origine, ils peuvent également être répertoriés selon leur mécanisme d'action. Les PE vont de manière compétitive :

##### 4.1. Imiter l'action des hormones endogènes (effet agoniste) :

La substance de structure similaire peut interagir directement avec le récepteur de l'hormone et l'activer, mimant l'action d'une hormone endogène et induisant des effets similaires, notamment par l'activation ou l'inhibition de transcription des gènes en aval (ex. PE à activité oestrogénique : DES, chlordécone, nonylphénol, éthinylestadiol, génistéine ; PE à activité androgénique : triclosan). (Waring, 2005, Joffe, 2001).

##### 4.2. Inhiber des interactions entre les hormones et leurs récepteurs (effet antagoniste) :

La substance vient se fixer sur le récepteur sans l'activer, empêchant la liaison de l'hormone endogène à son récepteur. Il bloque ainsi le récepteur et son fonctionnement. Ceci affecte les fonctions cellulaires normales liées à l'hormone, puisque le PE empêche la fixation du complexe hormone/récepteur sur l'ADN, et donc l'activation des gènes cibles (ex. PE à activité anti-androgénique : linuron, vinclozoline, flutamide). (Waring *et al.*, 2005, Joffe, 2001).

- **Par action sur la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion des hormones**, modifiant les concentrations d'hormones endogènes (Waring *et al.*, 2005, Tabb *et al.* 2001). La substance peut avoir une action sur le métabolisme intracellulaire des glandes sécrétrices, en perturbant les cascades de biosynthèse des hormones elles-mêmes.

Ces composés affectent potentiellement des enzymes spécifiques du métabolisme comme les sulfatases, les 5 $\alpha$ -réductases, les stéroïdes déshydrogénases ou l'aromatase, en stimulant ou inhibant leur activité.

En particulier, certains PE sont capables d'affecter les enzymes de synthèse de la stéroïdogénèse, intervenant ainsi dans la synthèse des androgènes (cas de la dioxine et de certains antifongiques comme l'écéticonazole) (Miosseec, *et al.* 1997).

D'autre part, quelques produits peuvent altérer la biodisponibilité des hormones endogènes, en modulant leur synthèse et leur catabolisme (Wilson, 2000), ainsi qu'en



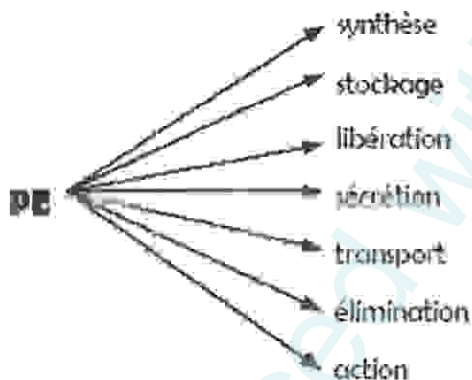
interférant avec les protéines de transport, telles que la Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG):

En conséquence, la perturbation endocrinienne se caractérise non pas par un effet toxique, mais par une modification du système endocrinien susceptible d'entraîner un effet toxique lorsque les régulations homéostatiques sont perturbées.

Un perturbateur endocrinien est défini par un mécanisme d'action et non par la nature de l'effet nocif potentiel ou par ses propriétés physico-chimiques ou toxico-cinétiques.

Ses cibles sont multiples comme l'indique le tableau ci-dessous.

**Tableau 3 : Les cibles des perturbateurs endocriniens.**



Hypothalamus :	Hormones de libération
Epiphyse :	Mélatonine
Hypophyse :	ACTH, FSH, LH, GH, PL, ...
Testicules :	Testostérone, inhibine, ...
Ovaires :	Oestrogènes, progestérone, ...
Thyroïde :	T3, T4, calcitonine
Surrénales :	Cortisol, androgènes, ...
Parathyroïde :	Parathormones
Tractus digestif :	Gastrine, sécrétine, CCK, ...
Foie :	IGF-1
Pancréas :	Insuline, Glucagon, ...
Thymus :	Thymopoïétine
Placenta :	GCH, oestrogènes, ...
Coeur :	Facteur atrial natriurétique
Rein :	Rénine, Erythropoïétine, ...

---

**5. Détection de perturbateurs endocriniens : Tests *in vivo* et *in vitro* :****5.1. Etudes *in vivo* réalisées en toxicologie : détection d'éventuels Perturbateurs endocriniens pour l'homme :**

Les perturbateurs endocriniens sont capables d'interférer à différents niveaux des mécanismes complexes de régulation du système endocrinien. Ils peuvent être pris en charge par les différents systèmes métaboliques de l'organisme (Ertmans *et al.*, 2003, Gray *et al.*, 2002). Beaucoup de perturbateurs endocriniens ont des effets oestrogéniques *in vivo*.

Mais d'autres seulement *in vitro*. Ou vice et versa pour l'octylphénol qui est oestrogénique *in vivo* (Sharpe *et al.*, 1995, Boockfor *et al.*, 1997) et faiblement oestrogénique *in vitro* (White *et al.*, 1994). Il convient donc d'interpréter avec réserve les effets *in vitro* non confirmés *in vivo*.

Ils ont pour objectif de diffuser les informations et coordonner les activités, d'élaborer de nouvelles lignes directrices pour les essais et de réviser les lignes directrices existantes visant à détecter les PE, ainsi que d'harmoniser les méthodes de caractérisation des dangers et des risques.

**5.2. TESTS *IN VIVO* :**

Le rat de laboratoire est l'animal modèle utilisé *in vivo* pour les essais de toxicité sur le développement et la reproduction. Ces tests *in vivo* évaluent l'effet hormonal des substances 29 étudiées sur l'animal de laboratoire. (Christina, 2010).

**5.2.1. Test utéro-trophique :**

Ce test est un test *in vivo* de dépistage à court terme (Sophie, 2011). Il est réalisé sur des rattes immatures par exposition cutanée ou orale au produit à tester. 3 jours après l'administration l'utérus est alors prélevé et pesé (Lan *et al.*, 1976). Ce test met en évidence l'effet oestrogénique ou anti oestrogénique du produit testé.

**5.2.2. Test Hershberger :**

Le test de Hershberger est un essai de dépistage *in vivo* à court terme des agonistes ou antagonistes d'androgènes (Sophie, 2011). Il permet de détecter l'activité androgénique ou anti androgénique (OECD, 2009) en mesurant les variations pondérales des organes et tissus mâles (prostate, vésicules séminales, pénis, muscles bulbo-caverneux...) (Christina, 2010).

---

**5.2.3. Tests pubertaires :**

Le principe de ce test consiste entre autres, à analyser l'âge auquel les rats présentent les premiers signes de puberté, que sont la séparation du prépuce chez les mâles, et l'ouverture vaginale chez les femelles.

Ces tests servent à identifier *in vivo* les produits chimiques qui ont le potentiel d'interagir avec le système endocrinien (essentiellement les gonades), en identifiant les effets sur le développement pubertaire chez le rat femelle ou mâle intact(e) juvénile/ péri pubertaire. (Sophie, 2011).

**5.2.4. Test OCDE 407 :**

Une étude de 4 semaines est menée sur des rats des deux sexes (Gelbke *et al*, 2007). La substance étudiée est administrée à plusieurs lots de rats par voie orale à différentes doses sur 28 jours.

Ce test permet un recueil de nombreux paramètres sur les animaux morts ou sacrifiés durant l'étude ou à la fin de l'étude comme les taux sériques des hormones thyroïdiennes, le déroulement des cycles œstraux, la quantité et la qualité spermatique, le poids et l'histopathologie des organes (ovaires, vagin, utérus, testicules, épидидyme) (Maitre *et al*, 1985).

**5.3. TESTS *IN VITRO* :**

Les tests *in vivo* posant des problèmes de coût, d'éthique, de réalisation et de quantification, des tests *in vitro* ont été mis au point.

**5.3.1. Tests de mesure de l'activité hormonale :**

Ce test de liaison ou HTS (High Throughput Screening) évalue la liaison au récepteur 30 de l'œstradiol. La molécule à tester est incubée avec du récepteur de l'œstradiol lié à l'œstradiol radiomarqué. Ainsi l'affinité du produit testé pour le récepteur de l'œstradiol est observée.

L'avantage de cet essai est de permettre un dépistage, à haut débit (environ 1000 produits par semaine), des molécules présentes sur le marché. Cependant, ce test ne permet pas de reconnaître les molécules qui agissent autrement que par une liaison au récepteur. Sur le même principe, on peut aussi évaluer l'affinité au récepteur à androgène (Waller *et al*, 1996). Ce test de liaison n'a pas été retenu par l'Union Européenne.

---

---

**5.3.2. Croissance cellulaire (E-Screen) :**

La croissance de cellules MCF-7 ou ZR-75 est stimulée par l'œstradiol. L'activité oestrogénique ou anti-oestrogénique peut donc être évaluée par une incubation de ces cellules en présence du produit à tester (Soto *et al.* 1994, 1995). Ce test est dénommé E-Screen.

**5.3.3. Tests utilisant un gène rapporteur:**

Le principe de ces tests l'expression d'un gène rapporteur est de mesurer l'induction de la transcription de ce gène suite à l'activation d'un récepteur hormonal.

Ces tests sont basés sur le développement de cellules de mammifères ou de levures (*Saccharomyces cerevisiae*) génétiquement modifiées (Balaguer *et al.*, 1996).

**5.3.4. Levures recombinantes :**

Le vecteur d'expression du récepteur de l'œstradiol ainsi qu'un gène rapporteur contenant dans son promoteur un élément de réponse à l'œstradiol (ERE) sont introduits dans les levures. Ces levures sont incubées en présence de la molécule à tester. Si cette dernière mime l'effet de l'œstradiol, elle activera le gène rapporteur (Klein *et al.*, 1994). L'activité androgénique peut être aussi détectée par ces méthodes.

**5.3.5. Transfection de cellules humaines :**

La transfection de cellules humaines par un plasmide répondant à l'œstradiol serait un moyen pour détecter l'effet hormonal de certaines molécules ont développé cette technique grâce à une séquence ERE (élément de réponse à l'œstradiol) hypersensible à l'œstradiol. (Massaad *et al.*, 1998).

Produced by Scantopdf

Chapitre III:  
L'effet des PEs sur la santé

L'idée que l'alimentation puisse avoir un lien avec le cancer n'est pas nouvelle. Déjà au XIX<sup>e</sup> siècle, des médecins incriminaient l'excès de nourriture, notamment la consommation de viande, dans la survenue des cancers. Même si le cancer existe probablement depuis toujours, on a vu l'incidence de cette maladie augmenter de façon importante avec l'urbanisation et le vieillissement de la population. L'incidence des cancers du côlon, du sein et de la prostate, entre autres, est étroitement liée au développement économique et à l'urbanisation (Key *et al.*, 2004). Ces variations dans le temps et dans l'espace mènent à la conclusion que les taux d'incidence du cancer sont fortement influencés par des facteurs environnementaux, notamment par l'alimentation et que, par conséquent, le cancer est une maladie largement évitable. Malgré l'abondance de la littérature publiée depuis le milieu des années 1970, la confirmation d'un lien entre un type de cancer et un groupe d'aliments particulier demeure difficile à établir.

De nombreux facteurs doivent être considérés lorsque l'on souhaite étudier l'alimentation. On peut s'intéresser aux macronutriments qu'elle contient (protéines, matières grasses, glucides) ou aux micronutriments (vitamines, minéraux, oligo-éléments).

En plus du type d'aliment ingéré, le mode de production ou de transformation (utilisation de pesticides, cuisson, salaison), la contamination d'origine environnementale, la consommation totale d'énergie, la dépense énergétique et la masse corporelle sont d'autres facteurs à prendre en compte. (AICR, 1997).

Chaque agent possède ses propres mécanismes d'action. Peu d'agents provenant de l'alimentation sont considérés comme de véritables cancérogènes. En effet, peu d'entre eux peuvent provoquer un cancer par une exposition directe, comme le tabac ou les contaminants du milieu de travail. L'alimentation aurait des effets surtout dans les phases intermédiaires ou tardives du processus tumoral, en agissant sur la capacité à contrôler, à supprimer ou à réparer des cellules endommagées ayant un potentiel tumoral ou, au contraire, en exerçant un effet toxique qui augmenterait les dommages. (Marie, 2005).

### 1. Mode d'action des perturbateurs endocriniens :

Les PE agissent : soit **indirectement** en modifiant la production, le stockage, le transport, la diffusion et l'élimination des hormones naturelles, soit **directement** par interaction avec les récepteurs cellulaires :

En imitant l'action d'hormones naturelles telles que les oestrogènes en se fixant sur le récepteur cellulaire de la molécule endogène (effet agoniste de l'éthinylestradiol sur le récepteur des oestrogènes) ; en bloquant les récepteurs cellulaires empêchant ainsi l'action des hormones (effet antagoniste p.p - DDE).

Il est à noter que la toxicité provient à la fois de l'interaction d'un polluant avec son récepteur « légitime » (par exemple dioxine et récepteur AhR), et de l'interaction de ces polluants avec des récepteurs de composés endogènes (par exemple liaison pesticides organochlorés/récepteur de l'oestradiol). (ECI, 2008).

## 2. Facteurs endocriniens :

### 2.1. Oestrogènes :

Les récepteurs aux oestrogènes appelés les ER, sont divisés en ER $\alpha$  distribués aux ovaires, oviductes, utérus, glandes mammaires, hypophyse, cortex, testicules, os, vaisseaux sanguins, muscles squelettiques et à la moelle osseuse ; et en ER $\beta$  distribués aux ovaires, hypothalamus, cortex et poumons. (Bingham *et al*, 2003)

Ces ER ont été mis en évidence dans 60 à 70% des tumeurs mammaires ; moins ils sont exprimés et plus la tumeur est maligne et le temps de survie court: (Hjartaker *et al*, 2001, Hakkak *et al* 2000, Taylor *et al*, 2007). Ces récepteurs ne sont quasiment plus présents lorsque les tumeurs sont métastasées, ils peuvent donc servir de facteur pronostic.

ER $\alpha$  est exprimé par 80% des tumeurs mammaires, et par 67% des tumeurs mammaires malignes (Holmes *et al*, 1999). Il est plus exprimé dans les tumeurs bénignes que les malignes. Les ER sont localisés préférentiellement au sein du compartiment nucléaire des cellules de la glande mammaire. (Céline, 2009).

### 2.2. Progestérone :

Les récepteurs à la progestérone PR sont divisés en PR-A et PR-B. Les PR sont présents dans les tumeurs mammaires (50% de celles-ci expriment ER et/ou PR (comme les ER moins ils sont exprimés et plus la tumeur est maligne et le temps de survie court.

La progestérone aurait un effet promoteur des tumeurs mammaires par stimulation de la prolifération cellulaire et la stimulation de la croissance des cellules cancéreuses. (Gago-Dominguez 2003, Stripp *et al*, 2003, Terry *et al*, 2002).

### 2.3. Androgène :

Les androgènes ont un rôle important dans la fonction de reproduction du mâle. Les androgènes endogènes interviennent dans le développement des organes de reproduction et dans la production et la maturation des spermatozoïdes.

Ces hormones androgènes comme la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT) sont déterminantes dans le phénotype male. La testostérone est synthétisée par les cellules de Leydig. La dihydrotestostérone est issue de la conversion de la testostérone par l'enzyme 5 $\alpha$ -réductase.

Les hormones androgènes sont produites dans le testicule durant le développement fœtal et néonatal. Ces hormones stimulent fortement le développement des canaux de Wolff. Les canaux de Wolff se différencient en épididyme, canaux déférents et en vésicules séminales. La testostérone est responsable de la masculinisation de ces différentes parties de l'appareil génitale interne : épididyme, canaux déférents et vésicules séminales. La testostérone est nécessaire au maintien de structure et de la fonction de l'épididyme et des glandes accessoires male.

La masculinisation des organes génitaux externes et de prostate est contrôlée par la dihydrotestostérone. (Bruchovsky, 1975, Lee, 1981).

### 3. Effets probables des perturbateurs endocriniens chez l'homme :

Problématique liée à l'évaluation des expositions et des effets sur la santé humaine. Exemples de perturbateurs endocriniens dont les effets suspectés ou avérés sont liés à l'apparition de cancer : parmi les différentes substances identifiées, on peut citer les molécules suivantes.

La plupart des études sur les effets PE des organochlorés notamment les cancers hormonodépendants concernent principalement les agriculteurs et plus particulièrement les applicateurs de pesticides.

Plusieurs études épidémiologiques ont recherché une association entre l'exposition à certains organochlorés et l'apparition de certains cancers hormonodépendants (cancers thyroïdiens, cancers de la prostate, cancers du sein et de l'ovaire). Ces études montrent



---

généralement une absence d'association significative entre ces composés et les cancers étudiés (ECI, 2005).

### 3.1. L'Obésité :

Dans les cancers pour lesquels l'obésité viscérale est un facteur de risque (cancer colorectal, du sein, de l'endomètre, de la prostate), le syndrome d'insulino-résistance apparaît comme le mécanisme privilégié, entrant dans le cadre de la promotion des cancers.

L'obésité abdominale ou viscérale (ou encore androïde ou en pomme) est un des éléments du syndrome d'insulino-résistance, qui se caractérise par ailleurs par une hyper insulinémie, une insulino-résistance, une altération des paramètres lipidiques et des hormones stéroïdiennes avec une augmentation de la testostérone et, dans une moindre mesure, des oestrogènes, une diminution de la *sex hormone binding globuline* (SHBG) qui entraîne une augmentation de l'activité des hormones sexuelles et une altération de la régulation de l'IGF-1, avec notamment diminution de sa protéine liante (IGFBP-3) résultant en une augmentation des taux d'IGF-1.

La synthèse et la circulation d'IGF-1 et d'oestrogènes Un apport protéique trop important, notamment dans l'enfance et l'adolescence, induit une augmentation de la synthèse d'hormone de croissance (GH) qui, à son tour, stimule la synthèse hépatique d'IGF-1.

De la même façon, l'apport exogène de GH induira des taux élevés d'IGF-1 dans la circulation. Un apport élevé de lipides et glucides est à considérer en relation avec la constitution de l'obésité, puisque l'on a montré que l'excès calorique était directement lié au taux d'IGF-1 d'une part, et que d'autre part l'obésité favorisait la synthèse endogène d'oestrogènes.

Les lipides sont les nutriments les plus riches en calories par unité de poids et, de ce fait, sont majoritairement impliqués dans le développement de l'obésité par les nutritionnistes, bien que leur rôle soit contesté par certains épidémiologistes. Ils sont aussi les derniers macronutriments à être oxydés lors de la dépense énergétique et auront ainsi tendance à s'accumuler.

Bien que les glucides et les réserves en glycogène représentent la première ligne d'oxydation lors de dépenses énergétiques, en présence d'un déséquilibre énergétique lié à un excès d'apport, une lipogenèse s'installera avec risque de surpoids ou d'obésité. L'index

---

glycémique des aliments peut être un indicateur précieux de leur capacité à générer l'obésité. (Ciolino *et al*, 1999).

### 3.2. Effets sur l'immunité :

Les pesticides sont capables d'agir sur le système immunitaire selon différents mécanismes entraînant des pathologies immunitaires plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte. Cependant, les résultats des études épidémiologiques sont contradictoires.

Certaines études ont montré que l'exposition chronique aux pesticides peut jouer un rôle dans le développement de certaines pathologies respiratoires comme l'asthme et la bronchite chronique. D'autre part, l'exposition de l'enfant aux pesticides organochlorés (en particulier DDE) a été associée à des altérations d'ordre immunologique, comme par exemple une augmentation des immunoglobulines IgE, et développement d'otites chroniques et d'asthmes bronchiques.

Ces effets ont été observés essentiellement à la suite d'une exposition *in utero* ou via le lait maternel (p, p'-DDE et dieldrin). De plus, certaines études ont montré des perturbations de la production des cytokines. De plus, des études expérimentales *in vivo* et *in vitro* ont permis de déterminer l'effet immunotoxique et de comprendre le mécanisme d'action de certains pesticides.

Par exemple, l'Atrazine induit une inhibition de la capacité des cellules NK humaines à sécréter des protéines lytiques sans affecter leur liaison avec les cellules cibles et un effet immuno-modulateur sur les lymphocytes T et NK humaines.

Un effet immuno-modulateur a été également observé avec des dithiocarbamates (comme le Manèbe).

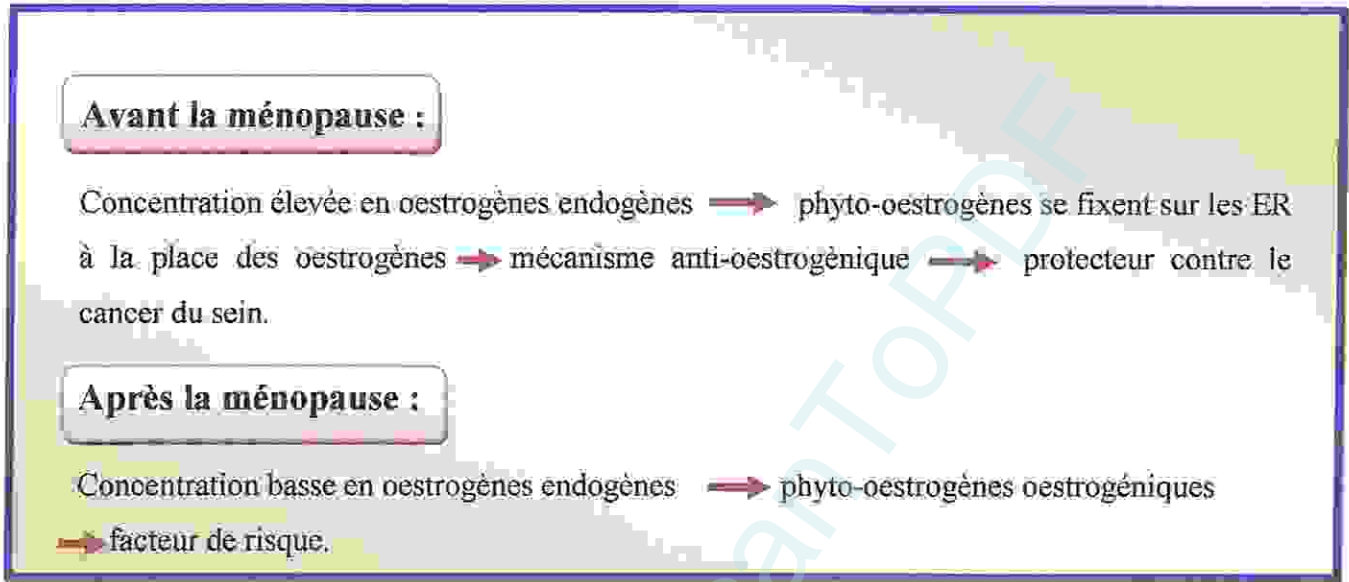
Les études effectuées *in vivo*, ont montré que certains pesticides agissent essentiellement *in utero* en altérant l'activité des macrophages et en diminuant la quantité des lymphocytes au niveau de la rate et du thymus fœtaux mais également sur des animaux adultes en entraînant une diminution de la production d'immunoglobulines et de la prolifération des lymphocytes T. (Merhi, 2008).

### 3.3. Cancer de Sein :

Il existe plusieurs facteurs de risque au CS : il s'agit de facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires, hormonaux et ceux liés à la reproduction, au mode de vie et aux habitudes alimentaires.

- les pesticides organochlorés et Les xéno-oestrogènes représentent un facteur de risque pour le cancer du sein ;
  - Les voies d'entrée des xéno-oestrogènes : Une gamme de pesticides organochlorés et PCBs en particulier le DDT (dichloro-diphényl-trichloroéthane) et son principal métabolite le DDE (1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophényl) éthylène) (ECI, 2005) possède des propriétés œstrogène-mimétiques, qui ont été mesurées dans le tissu adipeux de la poitrine d'humains, et dans le lait humain. Ces pesticides pénètrent dans la poitrine par de multiples voies : contamination environnementale de la nourriture, l'eau, et ils peuvent s'accumuler dans le gras de la poitrine grâce à leurs propriétés lipophiles. (Darbr, 2006).
- les amines hétérocycliques des viandes bien cuites augmentent le risque de CS seulement en présence d'un polymorphisme génétique avec une haute activité du N-acétyl transférase (Krajinovic et coll., 2001) ou la suppression homozygote de gènes de S-transférase de glutathion (MI ou T1) (Zheng et coll., 2002).
- Plusieurs mécanismes biologiques peuvent expliquer l'association positive entre la consommation de viande rouge et le risque de CS chez les femmes ayant le récepteur d'hormone positif. Premièrement, les amines hétérocycliques sont estrogeniques et peuvent stimuler l'expression de gène ER-dépendante aussi bien que l'expression de PR in vitro (Tauber et coll., 2004; Qiu et coll., 2005).
- Les phyto-oestrogènes : le cancer du sein se déclarant avant la ménopause, et augmenter le risque après la ménopause, car après la ménopause, les concentrations en œstradiol circulante diminuent considérablement laissant place au mécanisme oestrogénique des phyto-oestrogènes (Bissonauth *et al*, 2008).

De plus la compétition entre phyto-oestrogènes et œstradiol pourrait être plus efficace après la ménopause.



**Figure 10: Modulation sélective des ER par les phyto-oestrogènes selon la concentration en oestrogènes circulants.**

Les phyto-oestrogènes peuvent améliorer les effets défavorables de l'obésité sur le développement du cancer du sein après la ménopause : chez les femmes obèses ménopausées l'oestrogène est converti en sa forme active dans le gras du corps ; il y a ainsi une plus grande circulation d'oestrogènes.

Or après la ménopause les phyto-oestrogènes agissent par mécanisme anti oestrogénique, et ainsi par compétition sur les ER, diminuent l'action de ces oestrogènes circulants en plus grande quantité (Bissonauth *et al*, 2008).

Ces effets des phyto-oestrogènes pourraient être modulés par des différences génétiques dans les allèles de gènes impliqués dans le métabolisme des hormones sexuelles : par exemple la diminution du risque chez les femmes avec des apports alimentaire importants en génistéine et chez les femmes avec de grandes concentrations plasmatiques en lignans a été observée pour un certain allèle du gène *cyp17* dans une étude (Bissonauth *et al*, 2008). D'autres effets des phyto-oestrogènes ont pu être montrés *in vitro*, mais ne sont pas retrouvés *in vivo*, comme la récupération de radicaux libres et l'induction de l'apoptose et de l'activité de la tyrosine kinase (Bissonauth *et al*, 2008).

### 3.4. Cancer de l'ovaire et l'endomètre :

Les études sont nettement insuffisantes sur ces cancers et peu d'agents chimiques ont été étudiés de manière approfondie. (ECI, 2005). L'association entre cancers de l'endomètre et cancers de l'ovaire et exposition aux PEs. (Adami 1995, Weiderpass 2000, Keri 2007). Mais, le nombre d'études portant sur l'influence des PEs sur ces 2 cancers est très limité, ce qui est expliqué en partie par l'évolution temporelle plus rassurante de ces cancers.

En effet, l'incidence de ces 2 cancers diminue contrairement à celui du sein (InVS, Pike M, 2000, 2004). Les traitements hormonaux et particulièrement les œstrogènes-progestatifs des contraceptifs oraux pourraient expliquer cette diminution. Le rôle protecteur des progestatifs pour le cancer de l'endomètre et celui facilitateur des ovulations pour les cancers de l'ovaire sont des explications souvent avancées.

Cependant, plusieurs études indiquent une association entre le taux d'exposition au BPA et l'incidence de lésions responsables de trouble de la fécondité qui pourraient être considérées comme des facteurs de risque précoces de cancers de l'endomètre ou des ovaires.

Par exemple, l'exposition pré et périnatale à certains PEs, dont le BPA, augmente l'incidence de l'endométriose, laquelle augmente le risque de cancer de l'ovaire (Crain, 2008).

L'exposition in utero au BPA des fœtus de souris augmenterait à la puberté le risque de kystes de l'ovaire et d'hyperplasies atypiques de l'endomètre, semblable à ce qui est observé avec le distilbène. (Newbold, 2009).

L'incidence des fibromes et des ovaires polykystiques serait stimulée à l'âge adulte après exposition précoce à certains PEs, dont le BPA, via des mécanismes impliquant, comme pour l'effet du distilbène, des troubles du développement de ces tissus cibles des oestrogènes. (Tsutsumi, 2005).

### 3.5. Cancer de testicule :

Le cancer du testicule n'est pas un cancer hormono-dépendant comme le cancer de la prostate ou le cancer du sein. Cependant, des facteurs hormonaux agissant soit pendant la vie fœtale ou au moment de la puberté pourraient favoriser son apparition. Malgré les quelques

études épidémiologiques menées dans le domaine, le rôle que pourraient jouer des substances exogènes agissant comme des perturbateurs endocriniens reste encore à démontrer.

### Différentiation et développement testiculaire en présence d'un PE

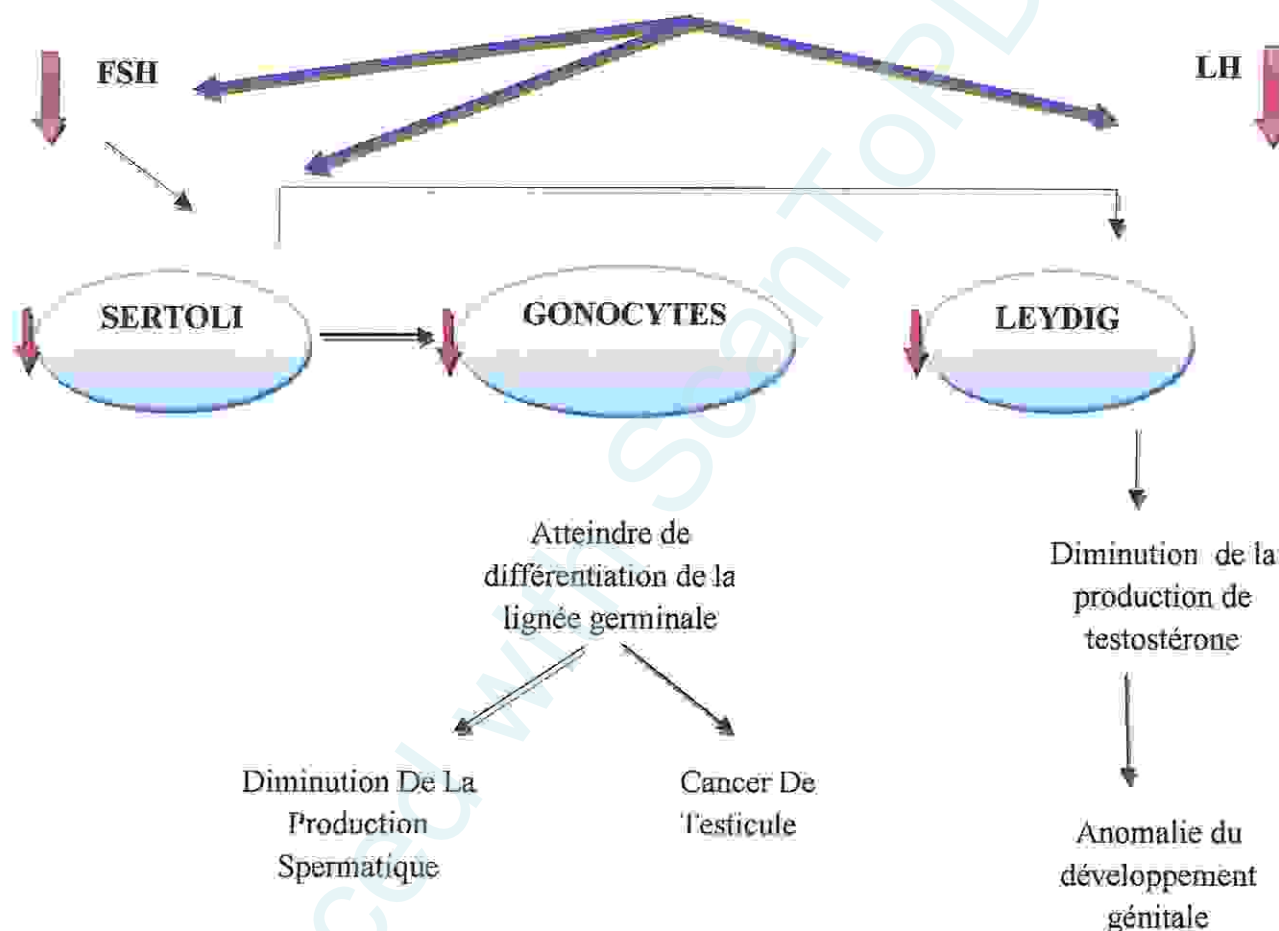


Figure 11 : Syndrome de Dysgénésie Testiculaire.

#### 3.6. Cancer de colon :

Le côlon s'étend de la valvule iléo-cæcale jusqu'au rectum. Quatre segments sont distingués dans le côlon :

Le côlon droit ou ascendant dont la partie inférieure se termine au niveau du cæcum, le côlon transverse, le côlon gauche ou descendant et le côlon sigmoïde relié au rectum par la jonction recto-sigmoïdienne. Le rectum se termine par le sphincter anal.

---

Le côlon mesure environ 1,50 m et le rectum mesure environ 15 cm.

De nombreuses études ont été menées afin d'appréhender l'importance des facteurs de risque d'origine alimentaire sur la survenue d'adénome et de cancer colorectal. Les données épidémiologiques concernant les adénomes et le cancer colorectal ont été recensées dans 3 ouvrages (Cherna, 1996 ; Wcrf, 1997 ; Coma, 1998).

Les principaux facteurs qui provoquent seraient : les principaux facteurs favorisant seraient l'excès calorique et l'obésité, la consommation d'alcool, les glucides raffinés, certaines graisses et les modes de cuisson des viandes (Cherna, 1996 ; WCRF, 1997 ; COMA, 1998 ; Lipkin, 1999).

A l'opposé, les principaux facteurs protecteur implique seraient : les végétaux (légumes, fruits, céréales), les fibres, les produits laitiers riches en calcium et peu gras (lait, yaourt) et certaines vitamines (A, C, E et caroténoïdes).

- **La séquence adénome-cancer :**

Le mode de cancérogenèse expliquant la majorité des cancers colorectaux a été présenté dans un modèle appelé filiation adénome-cancer (Hill, 1978). Ce modèle est constitué de 3 étapes :

- la première consiste en la naissance d'un adénome au sein de la muqueuse intestinale par hyper prolifération de l'épithélium intestinal.
- la deuxième est la croissance de l'adénome.
- la troisième étape consiste en la transformation maligne de l'adénome en tumeur colorectale.

Le premier modèle moléculaire correspondant à la filiation adénome-cancer a été proposé afin d'exposer le processus multi-étapes. Il faisait intervenir une suite d'altération génétique impliquant des oncogènes et des gènes suppresseur de tumeur (Vögelstein, 1989, Fearon, 1990).

### 3.7. Effet Sur La Thyroïde :

Effet sur les récepteurs aux hormones thyroïdiennes La T3, après passage de la membrane plasmique, se lie à des récepteurs cytosoliques. L'ensemble T3-récepteur est alors capable de se dimériser avec un second récepteur, le plus souvent un "retinoid X receptor", et agit

---

directement sur l'ADN par liaison au niveau de sites spécifiques, thyroid response element (TRE).

Certains xénobiotiques sont capables de se fixer aux récepteurs des hormones thyroïdiennes, tels que les dérivés hydroxylés des PCB, qui exercent alors des effets similaires à la T3 (Kitamura *et al.*, 2005). Le bisphénol-A (BPA) jouerait quant à lui un rôle d'antagoniste suite à sa liaison aux récepteurs (Zoeller *et al.*, 2005). Le PCB, en revanche, ne semble pas capable d'interagir lui-même avec ces récepteurs (Grasberger, 2002) mais favoriserait l'expression de certains gènes codant pour des récepteurs d'hormones thyroïdiennes (Gauger *et al.*, 2007).

### 3.7. Effets sur la fertilité male:

- Les organochlorés analogues du DDT, dont l'utilisation, sont des inducteurs puissants de l'activité mono-oxygénase microsomale hépatique et accélèrent la dégradation des androgènes endogènes. C'est le métabolite du DDT, le pp' DDE qui a une action anti androgénique. Ces organochlorés analogues du DDT peuvent être responsables d'effets sur la reproduction masculine et en particulier d'oligospermie (Degen, 2000).

- Le 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) est le plus connu. Chez des ouvriers de bananeraies, a entraîné une baisse de la quantité de sperme (azoo- et oligospermie), une baisse de la fertilité, une augmentation du taux de FSH et du ratio testostérone/gonadotrophines avec une relation dose-effet. Ces anomalies étaient parfois réversibles.

Les taux de LH et de testostérone étaient le plus souvent non modifiés. Il agirait par le biais d'une baisse de l'inhibine, facteur intra tubulaire séminifère, dont la sécrétion est régulée par un rétrocontrôle négatif de la FSH. Une augmentation des avortements spontanés et une modification de la sex-ratio (excès de filles) ont également été notées (Whorton, 1977).

- La vinclozoline, un fongicide aux propriétés anti androgénique a entraîné les mêmes effets que le DBCP, soit une augmentation du taux de FSH, chez des formulateurs. (Degen, 2000).

- Le chlordécone (Kepone®), insecticide organochloré à activité estrogénique par liaison aux récepteurs des estrogènes, a entraîné chez les salariés exposés lors de sa fabrication une baisse du nombre des spermatozoïdes et de leur mobilité (Willems, 1981)



### 3.9. Effets sur le diabète De Type 2 :

Les Pesticides organochlorés et PCB non dioxin-like sont associés avec le diabète de type 2 en engendrant une résistance à l'insuline. (Duk *et al*, 2007) ; Le BPA pourrait contribuer à des troubles métaboliques en rapport avec l'homéostasie du glucose, et ainsi être un facteur de risque de diabète. (Alonso *et al*, 2010) .L'association entre insulino-résistance et co-exposition à la dioxine et au mercure (effet synergique) et risque de diabète de type 2. (Chang *et al*, 2009).

Les activités impliquant une exposition aux pesticides agricoles durant le premier trimestre de la grossesse peuvent accroître le risque de diabète gestationnel. (Saldana *et al*, 2007).

#### ➤ Le Bisphénol A (BPA) affecte la production et la sécrétion d'adiponectine :

Le BPA peut modifier l'expression des gènes des miARN dans les cellules placentaires, un mode potentiellement nouveau de toxicité du BPA. D'autres études démontrent que le BPA est capable de perturber de manière non génomique l'activité des canaux potassiques des cellules musculaires lisses. Relation significative entre une exposition de souris gestantes à de faibles doses de BPA et le développement de pré-diabète (résistance à l'insuline, modification de la tolérance au glucose etc.) chez les mères et les mâles de la première génération. Ces effets apparaissent à une exposition au BPA à des doses cinq fois inférieures à la DJA établie par l'EFSA.

### 3.10. Effets sur l'Ostéoporose :

De nombreuses données épidémiologiques montrent que le tabagisme est un facteur de risque de l'ostéoporose chez l'homme comme chez la femme (Francheschiet, 1996, Kiel *et al*, 1996). Ceci est confirmé par la relation proportionnelle quantitative qui existe entre le tabagisme et la diminution de la densité osseuse (Hopper *et al*, 1994, Egger *et al*, 1996 ; Grisso *et al*, 1997) et par la corrélation entre le tabagisme et le risque de fractures (Johansson *et al*, 1996 ; Grisso *et al*, 1997).

Cependant, la relation entre le tabagisme et l'ostéoporose n'est pas explicitée.

L'hypothèse admise est que les ligands AhR présents dans le tabac pourraient exercer un effet négatif sur l'os de trois façons : un effet anti-oestrogénique ; un effet toxique sur l'os puisque le tissu osseux contient des récepteurs AhR (Abbott, 1995) ; un effet toxique sur la fonction

ovarienne car les femmes qui fument font une ménopause plus précoce de 1 à 4 ans que celles ne fumant pas.

### 3.11. Effets sur le système cardiovasculaire :

Les dioxines modulent de façon différentielle l'expression d'un panel de facteurs inflammatoires et stimulent le cytochrome CYP1A1 qui induit une augmentation de la production de radicaux libres capables de provoquer des lésions membranaires dans les cellules endothéliales. Les PCB présentent aussi ces effets (Toborek *et al.*, 1995).

Les plus récentes revues sur la perturbation endocrine font maintenant systématiquement mention du tabagisme (Sharara *et al.*, 1998). Dans le système cardiovasculaire, les ligands du récepteur AhR peuvent présenter des propriétés athérogènes en perturbant les fonctions des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins.

Ces ligands induisent CYP1A1/AHH dans les cellules endothéliales avec une DE50 (dose induisant 50 % du phénomène) (Stegeman *et al.*, 1995). La stimulation de ces enzymes provoque une augmentation de la production de ROS (Park *et al.*, 1998) capable de provoquer des lésions membranaires dans les cellules endothéliales et la peroxydation des lipides.

Les LDL (lipoprotéines de faible poids moléculaire) oxydées formées par ce mécanisme font l'objet d'une endocytose non régulée par un récepteur qui conduit à une suraccumulation dans les cellules endothéliales, et à la formation de cellules spumeuses (Steinberg *et coll.*, 1989). Cette situation contraste avec l'endocytose normale des LDL par le récepteur des LDL qui est étroitement régulée.

Dans le cas des PCB, cet effet n'est observé qu'avec les ligands qui lient le récepteur AhR et qui induisent CYP1A1. De plus, ces mêmes PCB augmentent le stress oxydatif et la peroxydation des lipides dans les cellules endothéliales en culture, phénomène qui a été corrélé dans le temps avec l'induction de CYP1A1 ; ceci pourrait expliquer le mécanisme des lésions cellulaires.

Ainsi l'athérogenèse induite par les ligands AhR pourrait être due à l'induction de CYP1A1 par ces composés.

### 3.12. L'effet d'Alzheimer :

Quelques études font état, d'une induction du métabolisme de la sérotonine par la TCDD ; La dioxine pénètre dans le cerveau et y induit CYP1A1, l'enzyme d'hydrolyse des

# Conclusion

Produced with Scantopdf

**Conclusion :**

Le nombre de perturbateurs endocriniens répertoriés ne fait que s'accroître au fil des années, plus de 500 actuellement. Ils sont issus pour la plupart des activités industrielles, largement présents dans notre environnement où ils sont pour certains des polluants organiques persistants (POP). L'Homme et les animaux se trouvent donc exposés à des multiples perturbateurs endocriniens à faibles concentration par le biais de l'environnement et des chaînes alimentaires.

Au-delà des aspects que nous venons d'évoquer, la problématique des PE soulève également d'autres questions non résolues. Sur le plan scientifique, on s'interroge sur les effets transgénérationnels des PE et les fenêtres d'exposition. On invoque de plus en plus des modifications épigénétiques qui pourraient rendre compte des effets qui se manifestent tardivement en fonction du mode de vie, voire transgénérationnels. On s'interroge également sur les interactions à faible dose (additive, multiple, antagoniste) qui pourraient résulter d'expositions simultanées à de multiples substances chimiques, présentant des activités hormonales variées. Peu de données probantes existent quant aux effets des perturbateurs endocriniens dans la population générale, mais aussi en milieu professionnel. Nombre de scientifiques s'accordent à penser que les "effets cocktail" des polluants est un domaine de la toxicologie moderne encore largement inexploré, qu'il est nécessaire d'étudier. Enfin, jusqu'à maintenant, la mise en évidence de ces problématiques s'est généralement cantonnée à une approche réductionniste : les chercheurs étudient les effets de substances sur une espèce donnée et dans un environnement défini, voire contrôlé. Or, face à la spécificité des mécanismes d'actions des PE, cette approche ne semble pas toujours réaliste. La thématique des PE représente donc un challenge auquel la communauté scientifique et les autorités sanitaires ont à faire face.

Cette conclusion reflète parfaitement la situation des PE : une problématique riche en concept, mais parfois pauvre en preuves. Ces notions sont à souligner alors qu'il est commun d'entendre que les effets nocifs sur la santé humaine des PE sont une évidence.

## Perspectives et réglementation

Les humains sont exposés à plusieurs types de contaminants environnementaux qui peuvent exercer des effets nocifs sur les systèmes reproducteurs mâle et femelle, et parmi ceux-ci figurent les perturbateurs endocriniens (PE). La complexité du système endocrinien et reproducteur, associée à une connaissance insuffisante de la régulation endocrine dans un organisme sain, suggère qu'il est difficile de comprendre et d'évaluer les troubles induits par ces composés, au sein de ces processus biologiques. Par ailleurs, les mécanismes d'action diffèrent considérablement d'un PE à un autre ; qui plus est, un même PE peut également interagir avec diverses fonctions biologiques. Enfin, quelques études conduites avec les substances chimiques telles que bisphénol A, les phtalates, les parabènes et les alkylphénols proposent également que ces composés ne suivent pas le vieux principe édicté depuis le 16ème siècle, selon lequel c'est "la dose [qui] fait le poison". Par conséquent, il apparaît nécessaire d'acquérir de nouvelles connaissances dans le domaine des PE.

Récemment, la réglementation concernant les PE a été modifiée dans le cadre de la révision de la directive 91/414 des produits de protection des végétaux (Plant Protection Product). Le nouveau règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement Européen et du Conseil, d'octobre 2009, précise que les substances actives présentes dans les produits phytosanitaires, qui induisent une perturbation endocrinienne et peuvent être toxiques pour les humains ou les organismes non-cibles, ne seront dorénavant plus autorisées au sein de l'Union Européenne.

Cette nouvelle réglementation va prochainement impliquer les biocides. Ceci indique que les substances ayant des propriétés de PE nécessiteront une étude plus approfondie. Les critères scientifiques fondamentaux nécessaires à l'évaluation et à la définition des PE n'ont pas été mentionnés dans la directive révisée, en dépit des progrès dans le développement de méthodes d'essai et dans la recherche portant sur le système endocrinien. De même, aucune explication n'a été fournie justifiant le fait qu'un composé aux propriétés de PE soit plus dangereux qu'un toxique d'un autre rang (interférant par ex. au niveau du système nerveux central, du foie ou du rein).

Enfin, il n'existe actuellement aucune stratégie et consigne de dépistage pour identifier les effets relevant d'une exposition à un PE. Par conséquent, la possibilité d'une interprétation inappropriée concernant les effets endocriniens existe, pouvant conduire à des décisions réglementaires inadaptées. En réponse à de telles évolutions réglementaires politiquement

motivées, un groupe de travail européen nommé "Task Force Perturbateur Endocrinien", rassemblant les industriels autour du thème des perturbations endocriniennes, a été formé par l'ECETOC (Centre Européen d'Ecotoxicologie et de Toxicologie des Produits Chimiques) en 2008/2009. Celui-ci a pour objectif :

- D'examiner toutes les définitions disponibles relatives à la perturbation endocrinienne qui s'appliquent à la fois à la santé humaine et aux autres organismes dans l'environnement.
- D'identifier les thèmes principaux et communs à toutes les définitions, ainsi que de vérifier leur pertinence dans la classification chimique et l'évaluation du risque ; et de fournir des indications quant à la nature et la qualité des données nécessaires pour conclure sur l'induction de la perturbation du système endocrinien et sur la causalité des effets indésirables. Leur approche est basée sur les connaissances scientifiques qui se sont accumulées au cours des dernières décennies. (Sophie, 2011).

#### Recommandations des experts:

Améliorer les **connaissances sur les expositions** au **PE** chez l'Homme et, pour ce faire :

- Identifier les sources environnementales de **PE** et développer des matrices de type usages/exposition.
- Renseigner les expositions en milieu professionnel et développer des matrices de type emplois/exposition.
- Promouvoir la réalisation d'études épidémiologiques dont les caractéristiques (type d'étude, effectif et mode de recrutement des populations observées, contrôle des principaux facteurs de confusion, etc.)
- permettent de produire des résultats avec un haut niveau de preuve sur l'existence d'un lien causal entre exposition au **PE** et les événements de santé étudiés
- Acquérir des **données de biosurveillance** incluant la période *in utero* et générer des données précises et fiables d'exposition (alimentaire en particulier) et d'imprégnation des populations au **PE**, incluant la distinction des formes libres et des formes conjuguées.

- Compte tenu de l'importance de la période d'exposition dans l'impact attendu des perturbateurs endocriniens et de l'apparition tardive de plusieurs de ces effets incluant des effets pré-néoplasiques et/ou néoplasiques.

Produced with ScanTOPDF

Référence  
Bibliographique

Produced by Scantopdf



## Référence bibliographie :

- **Abiven, G., Raffin Sanson, M.L., and Bertherat, J.,(2004).**Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action. Généralités et synthèse des hormones polypeptidiques. *Endocrinologie*, 1(Issue 2). P : 81-92.
- **Adams, N.R., (1990).** Permanent infertility in ewes exposed to plant oestrogens. *Aust Vet J*, 67(6) .P: 197-201.
- **AFSSA, (2009).**Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale - Rapport final. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.
- **AICR, (1997).** World Cancer Research Fund. Food, nutrition and the prevention of cancer: A global perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research.
- **Balaguer, P., Joyeux, A., Denison, M. S., Vincent, R., Gillesby, B. E. and Zacharewski, T., (1996).** Assessing the estrogenic and dioxin-like activities of chemicals and complex mixtures using *in vitro* recombinant receptor-reporter gene.
- **Bar-El, D.S. and R. Reifen.; (2010).** Soy as an endocrine disruptor: cause for caution? *JPediatr Endocrinol Metab*. 23(9).P: 855-861.
- **Barrenetxe, J., P. Delagrangé, and J.A. (2004).** Martinez,Physiological and metabolic functions of melatonin. *J Physiol Biochem*, 60(1).P: 61-72.
- **Bingham Sa, Luben R, Welch A, Wareham N, Khaw Kt, Day N. ;(2003).** Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet* : 362(9379).P: 21-24.
- **Bissonauth V, Shatenstein B, Ghadirian P.; (2008).** Nutrition and breast cancer among sporadic cases and gene mutation carriers: an overview. *Cancer Detect Prev.*; 32(1). P: 52-64.
- **Boeckfor Fr, Blake Ca. (1997).** Chronic administration of 4-tert-octylphenol to adult male rats causes shrinkage of the testes and male accessory exorgans, disrupt spermatogenesis, and increases the incidence of sperm deformities. *Biol. Reprod.* P: 257, 267- 277.
- **Boue, S.M., et al., (2003).** Evaluation of the estrogenic effects of legume extracts containing phytoestrogens. *J Agric Food Chem*. 51(8).p: 9-21-93.

- **Bruchovsky N., Lesser B., Van Doorn E., Craven S. ; (1975).** Hormonal effects on cell proliferation in rat prostate. *Vitam Horm.* ;(33). P:61-102.
- **Budavari S. (1989).** The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 11th ed. Rahway, N.J., U.S.A: Merck & Co.
- **Cassone, V.M., et al., (1993).**Melatonin, the pineal gland, and circadian rhythms. *J Biol Rhythms*, 8 Suppl. P: 73-81.
- **Cederroth, C.R., et al., (2010).** Soy, phyto-oestrogens and male reproductive function: a review. *Int J Androl*. 33(2). P: 304-316.
- **Chan JM, Stampfer MJ, et al. ; (2001).** Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr* ; 74(4). P:549-554.
- **Christina Ferreira. ;(2010).** Effets Des Perturbateurs Endocriniens Sur La Fertilité Male, These de maitrise, École National Vétérinaire D'Alfort, Faculté de Médecine de creteil. P :29, 30.
- **Ciolino Hp, Yeh Gc. ; (1999).** The flavonoid galangin is an inhibitor of CYP1A1 activity and an agonist/antagonist of the aryl hydrocarbon receptor. *Br J Cancer*, (79). P : 13-40-46.
- **Claire Friry-Santini. ;(2007).**Evaluation Des Effets Du Flutamide, Molécule Antiodrogénique, Sur L'appareil Reproducteur Mal Chez Le Rate Approche Protéomique Et Transcritomique, These de maitrise, Lyon 1 ,université Claud Bernard Lyon1 .P :14-20.
- **COT, (2003).**Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment report Phytoestrogens and Health.
- **Darbre Pd.; (2006).** Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*; 20(1). P: 121-143.
- **Eertmans, F., Dhooge, W., Stuy vaert, S. and Comhaire, F., (2003).** Endocrine disruptors: effects on male fertility and screening tools for their assessment. *Toxicol In vitro* 17 (5-6). P : 515-524.
- **Fenichel P, Brucker-Davis F., (2008).** Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancer du sein : de nouveaux facteurs de risque ? Breast risk cancer and environmental endocrine disruptors: new risk factors? *Gynecol Obstet Fertil*, 36(10).p:969-977.

- **Gago-Dominguez M, Yuan Jm, Sun Cl, Lee Hp, Yu Mc. ;(2003).** Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer.* ; 89(9). P:16-86-92.
- **Gao X, Lavalley Mp, Tucker Kl. ; (2005).** Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 7,97(23). P:17-68-77.
- **Gauger K., Giera S., Sharlin D., Bansal R., Lannacone E., Zoeller T. ; (2007).** Polychlorinated biphenyls 105 and 118 form thyroid hormone receptor agonists after cytochrome P4501A1 activation in rat pituitary GH3 cells. *Environ Health Perspect ;* 115(11). p: 16-23-30.
- **Gelbke, Hp, Hofmann A, Owens J, Freyberger A. (2007).** The enhancement of the subacute repeat dose toxicity test OECD TG 407 for the detection of endocrine active chemicals: comparison with toxicity tests of longer duration. *Arch. Toxicol.*, 81(4).P: 227-250.
- **Gollapudi S, Kim Ch, Patel A, Sindhu R, Gupta S. ;(1996).** Dioxin activates human immunodeficiency virus-1 expression in chronically infected promonocytic U1 cells by enhancing NF-kappa B activity and production of tumor necrosis factor-alpha. *Biochem Biophys Res Commun*, 226. P: 889-894.
- **Grasberger H, Golcher H., Fingerhut A, Janssen O. ; (2002).** Loop variants of the serpin thyroxine-binding globulin: implications for hormone release upon limited proteolysis. *Biochem. J.* 365. P: 311-316.
- **Gray, L. E., Jr., Ostby, J., Wilson, V., Lambright, C., Bobseine, K., Hartig, P., Hotchkiss, A., Wolf, C., Furr, J., Price, M., Parks, L., Cooper, R. L., Stoker, T. E., Laws, S. C., Degitz, S. J., Jensen, K. M., Kahl, M. D., Korte, J. J., Makynen, E. A., Tietge, J. E. and Ankley, G. T., (2002).** Xenoendocrine disrupters-tiered screening and testing: filling key data gaps. *Toxicology.* P : 181-182 -371-382.
- **Guigon AI (2006).** Étude bibliographique comparée entre le cancer du sein et le cancer mammaire chez la chienne. Thèse Méd. Vêt., Alfort, n°13.
- **Hakkak R, Korourian S, Shelnutt Sr, Lensing S, Ronis Mj, Badger Tm. ; (2000).** Diets containing whey proteins or soy protein isolate protect against 7,12-dimethylbenz(a) anthracene-induced mammary tumors in female rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* ; 9(1), P:11-37.

- **Hanf V, Gonder U.; (2005).** Nutrition an primary prevention of breast cancer: foods, nutrients and breast cancer risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 123(2). P: 139-149.
- **Hiller-sturmholki, S.anl; A.Bartke (1998).**The endochine system:am averview."Alcohol Res world 22(3).P:153.164.
- **Hjartaker A, Laake P, Lund E. ;( 2001).** Child hood and adult milk consumption and risk of prémeno pausal breast cancer in a cohort of 48,844 women-the Norwegian women and cancer study. *Int J Cancer.* ; 93(6). P:888-893.
- **Holmes Md, Stampfer Mj, Colditz Ga, Rosner B, Hunter Dj, Willett We . ;(1999).** Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA.* ; 281(10). P:914-920.
- **Hull, k.L.and S.Harvey(2000).**"Gnonter hormone:anepnodnctive endocnine-parchine hegulator?"*Reurepnod5 (3).*P:175-182.
- **Jensen Aa.; (1991).** Levels and trends of environmental chemicals in human milk. In: Jensen AA, Slorach S, editors. *Chemical Contaminants in Human Milk.* Boca Raton, FL : CRC Press. P : 145-198.
- **Julian Bursztyka. ;(2008).** Metabolisme Du Bisphenol A, De La Vinchlozoline Et De La Genisteine Dans Les Systemes Biologiques Utilises Pour Etudier Les Perturbateurs Endocriniens Conséquences En Terme De Toxicité, these de maitrise, Toulouse,L'institut National Polytechnique De Toulouse. P : 54.
- **Key Tj, Schatzkin A, Willett We, Allen Ne Et Coll. ; (2004).** Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Heath Nutr.* ; 7(1A). P : 187-200.
- **Kim, I.H., et al., (2003).**Zearalenone induces male germcell apoptosis in rats. *Toxicol Lett.* 138(3). P: 185-192.
- **Kitamura S., Jinno N., Suzuki T., Sugihara K., Ohta S., Kuroki H., Fujimoto N .;(2005).** Thyroid hormone-like and estrogenic activity of hydroxylated PCBs in cell culture. *Toxicology.* ; 208(3). P: 377-387.
- **Klein Ko, Baron J, Colli Mj, Medonnell Dp, Cutler Gb Jr. (1994).** Estrogenlevels in childhoodde termined by an ultrasensitive recombinant cellbioassay. *J. Clin. Invest.*, 94, (2).P: 475-480.
- **Kolonel Ln, Nomura Am, Cooney Rv. ;(1999).** Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst.*3;91(5).p:414-428. Review.

- **Kuiper, G.G., et al., (1998).** Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*. 139(10). P: 42-52-63.
- **Lagadic M, Cohn-Bendit F. ; (1995).** Les tumeurs mammaires dans l'espèce canine. *Prat Méd Chir Anim Comp*. P: 30, 437-451.
- **Lagadic M, Cohn-Bendit F. ; (1995).** Les tumeurs mammaires dans l'espèce canine. *Prat Méd Chir Anim Comp*. p : 30, 437-451.
- **Lan Nc, Katzenellenbogen Bs.; (1976).** Temporal relationships between hormone receptor binding and biological responses in the uterus: studies with short - and long-acting derivatives of estradiol. *Endocrinology*, (98) .P :220-227.
- **LEE, C. ; (1981).** Physiology of castration induced regression in rat prostate. In: Murphy GP, Sandberg A, Karr J, eds. The prostatic cell: Structure and function. New York: AR Liss.
- **Lorand, T., E. Vigh, and J. Garai.; (2010).** Hormonal action of plant derived and anthropogenic non-steroidal estrogenic compounds: phytoestrogens and xenoestrogens. *Curr Med Chem*. 17(30). P: 35-42-74.
- **M. Gilbert Barbier .; (2011).** Rapport sur les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution. P : 109.
- **Maran, R.R., (2003).** Thyroid hormones: their role in testicular steroidogenesis. *Arch Androl*. 49(5). P: 375-388.
- **Massaad C, Coumoul X, Sabbah M, Garlatti M, Redeuilh G, Barouki R. (1998).** Properties of overlapping ERE: synergistic activation of transcription and cooperative binding of ER. *Biochemistry*, p : 37, 6023-6032. **Massart, F. and G. ;( 2010).** Saggese, Oestrogenic mycotoxin exposures and precocious pubertal development. *Int J Androl*. 33(2) .P : 369-376.
- **Mlle Merhi Maysaloun. ;(2008).** Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses : caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin. Thèse de maîtrise, Toulouse. Université De Toulouse. P : 30.
- **Michaud DS, Augustsson K, et al. ; (2001).** A prospective study on intake of animal products and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control*.;12(6). P:557-567 Review.

- **Mitrunen K, Hirvonen A., (2003).** Molecular epidemiology of sporadic breast cancer: the role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. *Mutat Res.* 544(1). P:9-41.
- **Mitrunen K, Hirvonen A.; (2003).** Molecular epidemiology of sporadic breast cancer: the role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. *Mutat Res.*, 544(1) p:9-41.
- **Moutsatsou, P., (2007).** The spectrum of phytoestrogens in nature: our knowledge is expanding. *Hormones (Athens)*. 6(3): p. 173-193.
- **Moyad Ma. ; (2001).** Fat reduction to prevent prostate cancer: waiting for more evidence? *Curr Opin Urol.*;11(5). P: 457-461. Review.
- **OECD, (2009).** (Organisation for Economic Co-operation and Development). Test No. 441: Hershberger Bioassay in Rats: A Short-term Screening Assay for (Anti) Androgenic Properties. *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*, 1(4). P: 1-20.
- **O'Shea, P.J. and G.R. ;( 2002).** Williams, Insight into the physiological actions of thyroid hormone receptors from genetically modified mice. *J Endocrinol*, 175(3). P: 553-570.
- **PHFM, (1983).** *Physiologie Humaine*. Flammarion Médecine - Sciences ed. Vol. 2e édition, Paris. P:335-469
- **Reiter, R.J., D.X. Tan, and L. ;( 2010).** Fuentes-Broto, Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res*, (181). P: 127-51.
- **Reiter, R.J., et al., (2009)** Melatonin and reproduction revisited. *Biol Reprod.*, 81(3). P: 445-456.
- **Richards, J.S. and S.A. Pangas, (2010).** The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest.*; 120(4). P: 963-972.
- **Roman, R.M., (1985).** The physiology of the thyroid gland. 64(7): p. 334-6.
- **Safe S, Papineni S.; (2006).** The role of xenoestrogenic compounds in the development of breast cancer. *Trends Pharmacol Sci.* 27(8). P: 447-454.
- **Schuster, C., (2007).** [Sites and mechanisms of action of melatonin in mammals: the MT1 and MT2 receptors]. *J Soc Biol.*, 201(1). p : 85-96.
- **Seidlova-Wuttke., (2007).** Isoflavones--safe food additives or dangerous drugs? *Ageing Res Rev.* 6(2). P: 150-188.

- **Sharpe Rm, Fisher Js, Millar Mm, Jobling S, Sumpter Jp. (1995).** Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ. Health Perspect.*, **103**(12). P : 11-36-43.
- **Simpson Er, Mahendroo Ms, Means Gd, Kilgore Mw, Hinshelwood Mm, Graham-Lorence S Et Al.; (1994).** Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr. Rev.*, **15**.P: 342-355
- **Song, W.o., et al., (2007).** Soy isoflavones as safe functional ingredients. *J Med Food*, **10**(4): p. 571-580.
- **Sophie Ludwig ; (2011).** Comportement d'un "Perturbateur Endocrinien" et d'un "non Perturbateur Endocrinien" vis-à-vis de la toxicité testiculaire chez le rat. These de maitrise, Paris, Université Paris-Sud 11 .P :31.
- **Soto, A. M., Sonnenschein, C., Chung, K. L., Fernandez, M. F., Olea, N. and Serrano, F. O.; (1995).** The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic.
- **Stillman Rj.; (1982).** *In utero* exposure to diethylstilbestrol adverse effects on the Reproductive tract and reproductive performance in male and female off spring. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* **142**. P : 905-921.
- **Stone Jm, Cruicksha Colborn T, Clement C. (1992).** Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wild life human connection. In: *Advances in modern environmental toxicology*, Vol XXI. Princeton: NJ, Princeton Scientific Publishing Co.P:403.
- **Stripp C, Overvad K, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Moller S, et al. ; (2003).** Fish intake is positively associated with breast cancer incidence rate. *J Nutr.* ; **133**(11). P:36-64.
- **Talmage, R.V. and H.T. Mobley, (2008).** Calcium homeostasis: reassessment of the actions of parathyroid hormone. *Gen Comp Endocrinol*, **156**(1). P: 1-8.
- **Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE. ; (2007)** Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer.* ; **96**(7) .P: 11-39-46.
- **Terry P, Rohan Te, Wolk A, Maehle-Schmidt M, Magnusson C. ; (2002).** Fish consumption and breast cancer risk. *Nutr Cancer.* ; **44**(1). P:1-6.
- **Thain, R.L.,(1966).** Bovine infertility possibly caused by subterranean clover. Further report and herd histories. *Aust Vet J*, **42**(6). P: 199-203.

- **TIAN Y, KE S, DENISON MS, RABSON AB, GALLO MA. ;( 1999)** .Ah receptor and NF-kappaB interactions, a potential mechanism for dioxin toxicity. *J Biol Chem*, 274 .P : 510-515.
- **Tuohy, P.G.,(2003)**. Soy infant formula and phytoestrogens. *J Paediatr Child Health*. 39(6). P: 304-401.
- **Velentzis Ls, Woodside Jv, Cantwell Mm, Leathem Aj, Keshtgar Mr ;,( 2008)**. Dophytoestrogens reduce the risk of breast cancer and breast cancer recurrence? What clinicians need to know. *Eur J Cancer*. 44(13).P:799-806
- **Verdeal K., Ryan Ds. (1979)**. Naturally-occurring oestrogens in plant foodstuffs-a review. *J. Food Protect*.P :7, 577-583.
  - **Wagner, M.S., S.M. Wajner, and A.L. Maia, (2009)**. Is there a role for thyroid hormone on spermatogenesis? *Microsc Res Tech*. 72(11). P: 796-808.
  - **Waller Cl, Oprea Ti, Chae K, Park Hk, Korach Ks, Laws Sc et al.; (1996)**. Ligand -based identification of environmental estrogens. *Chem. Res. Toxicol.*, 12(9). P: 12-40-48.
  - **Waller Dp, Martin A, Vickery Bh, Zaneveld Lj. (1990)**. The effect of ketoconazole on fertility of male rats. *Contraception*. 41(4). P : 411-417.
  - **Waring Rh, Ayers S, Gescher C, Glatt Hr, Meini W, Jarratt P et al.:(2008)**.Phytoestrogens and xenoestrogens: The contribution of diet and environment to endocrine disruption. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 108(3-5).p:213-220.
  - **White R, Jobling S, Hoare SA, Sumpter Jp, Parker Mg.; (1994)**. Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic. *Endocrinology*, p: 135- 175-182.
  - **Wolk A. ; (2005)**. Diet, life style and risk of prostate cancer. *Acta Oncol*;44(3). P:277-281. Review.
  - **Yang, J.Y., et al., (2007)**. Toxic effects of zearalenone and its derivatives alpha-zearalenol on male reproductive system in mice. *Reprod Toxicol* .24 (3-4). P : 381.
  - **Zoeller R.T., Bansal R, Parris C. ; (2005)**. Bisphenol-A an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist *in vitro*, increases serum thyroxine and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology*. ; 146(2). P : 607-612.



# Résumé

Produced with  
scantopdf

## RESUME :

Plusieurs études scientifiques ont montré que des substances à activité hormonale (ou antihormonale) sont largement distribuées dans l'environnement et se retrouvent également dans l'alimentation humaine, soit en tant que constituants naturels (comme les phyto-œstrogènes), soit comme substances d'origine anthropogène (par exemple, les pesticides organochlorés).

Diverses observations concernant aussi bien la faune sauvage que l'espèce humaine ont conduit à désigner ces produits à activité hormonale de perturbateurs endocriniens. De nombreuses études éco-toxicologiques ont mis en évidence des perturbations importantes de la fertilité de la faune sauvage notamment dans des zones contaminées par des pesticides. Chez l'homme, des études épidémiologiques ont montré une augmentation significative de certains cancers (entre autres, celui des testicules) et une diminution de la fertilité masculine. Les substances à effet œstrogènes sont souvent visées, mais d'autres effets dus à des hormones stéroïdes sexuelles sont de plus en plus fréquemment mis en évidence (effet anti-androgène par exemple).

De nombreuses inquiétudes émergent quant aux effets à long terme sur la santé humaine liés à une exposition chronique à ces substances par la voie alimentaire. Il est urgent de faire le point, non seulement sur la contamination effective de notre alimentation par des perturbateurs endocriniens (en termes d'identification et de quantification de chaque substance individuelle), mais également sur l'activité potentiellement toxique d'une alimentation contenant un mélange de contaminants à des concentrations inférieures à leur seuil individuel de toxicité.

**Mots-clés :** perturbateurs endocriniens, phyto-œstrogènes, l'alimentation, contamination, cancers.

Produced with

## **Abstract :**

### **Endocrine disruptors in food: potential impact on human health.**

Several scientific studies revealed that substances with hormonal (Or antihormonal) activity are widely distributed in the environment as well as in food, either as natural constituents (as phytoestrogens), or as substances of anthropogenic origin (for example, organochlorine pesticides). Several observations concerning both the wild fauna and humans indicate that these products with hormonal activity are endocrine disruptors. Numerous ecotoxicological studies evidenced important disturbances of the fertility of the wild fauna in zones contaminated by pesticides.

In humans, epidemiological studies revealed significant increase of certain cancers (among others, that of the testicles) and a decrease of the male fertility. Substances with estrogenic activity are often considered, but other hormonal effects are more and more frequently discovered (i.e. anti-androgenic). Numerous worries appear concerning the long-term effects on human health linked to a chronic exposure to these substances by food ingestion. It is urgent to review, not only on the actual contamination of our food by endocrine disruptors (in terms of identification and quantification of every individual chemical), but also the potentially toxic activity of food containing a mixture of contaminants present at levels below their individual toxicity threshold.

**Keywords :** endocrine disruptors, phytoestrogène, food contamination, cancers.

Produced with

## المخلص:

لقد أظهرت العديد من الدراسات العلمية التي يتم توزيعها على نطاق واسع أن المواد ذات النشاط الهرموني في البيئة موجودة في المطاعم أما العناصر الطبيعية مثل ( الفيتويستروجين)؛ أو كالمواد البشرية المنشأ على سبيل المثال و (المبيدات الحشرية الكلورية العضوية).

مختلف التعليقات على الحياة البرية على حد سواء ان البشر قد أدت إلى تسمية هذه المنتجات مع النشاط الهرموني للغدد الصماء وقد أظهرت دراسات السمية البيئية العديد من الأخطار على الخصوبة بما في ذلك الحياة البرية في المناطق الملوثة بواسطة المبيدات الحشرية ، وقد أظهرت الدراسات الوبائية إلى زيادة كبيرة في بعض أنواع السرطان (بما في ذلك سرطان الخصيتين) وانخفاض في خصوبة الرجال. وكثيرا ما يستهدف المواد مع هرمون الأندروجين، ولكن الآثار الأخرى بسبب الهرمونات الجنسية الستيرويدية هي الأكثر للكشف عن (مكافحة الأندروجين، على سبيل المثال). مخاوف العديد من الخروج عن الآثار الطويلة الأمد على صحة الإنسان الناجمة عن التعرض المزمن لهذه المواد عن طريق الغذاء. وثمة حاجة ملحة لاتخاذ القرارات ، وليس فقط على تلوث الفعلي من المواد الغذائية لدينا من قبل اضطرابات في الغدد الصماء (من حيث تحديد وتقدير حجم كل مادة على حدة)، ولكن أيضا النشاط السام من اتباع نظام غذائي يحتوي على خليط من الملوثات بتركيزات أقل من عتبة الفردية من سمية. <sup>المستمر</sup>

الكلمات الرئيسية: الغدد الصماء، الفيتويستروجين ، تلوث الأغذية، السرطان.

Produced with