

MENS :
une vision incisive
et éducative
sur l'environnement

Approche didactique
et scientifique

MENS

Milieu,
Education,
Nature &
Société

15

1er trimestre 2000 Dossier sur l'environnement '*mens sana in terra sana*'



Pseudo-hormones: la fertilité en danger?



Sommaire

Editorial: A propos de la communication	2
Dossier: "Pseudo-hormones, fiction ou réalité?"	3
25 ans VVB	16
Alcool: 1 ou 2 verres	16

Editorial

A propos de la communication

L'évolution rapide tant sur le plan de la santé que de l'environnement et de la technologie a livré un « citoyen inquiet » qui pose non seulement des questions à la science mais qui désire également être informé. Dans le débat public houleux, les prises de position des parties concernées sont parfois radicalement opposées, particulièrement lorsqu'il s'agit de normes de sécurité et de degré de risque s'appliquant à la myriade des nouveaux développements. Chaque dossier de MENS, et donc aussi ce dossier sur les pseudo-hormones, est confronté à ce problème complexe. Exiger que les nouveaux développements ne soient autorisés qu'à condition que le 'risque nul' soit total, est contraire à la nature même de la recherche scientifique. Certes, les résultats scientifiques ne débouchent pas toujours immédiatement et clairement sur des certitudes. Mais, le consommateur réclame une information simple, rapide et des conclusions claires. Cette situation a récemment généré un certain nombre de réactions émotionnelles, comme les débats sur la « nourriture Frankenstein » ou la vague de peur lors de la crise de la dioxine. La peur et la panique sont cependant bien mauvaises conseillères. A l'occasion d'une journée d'étude récente aux Pays-Bas organisée à l'initiative de la fondation WeTen, le besoin en davantage de communication sur les risques et la sécurité a été pointé du doigt, car c'est justement la communication qui contribue finalement à l'acquisition d'une meilleure compréhension et à la prise de décisions fondées sur des bases solides.

L'association « Vlaamse Vereniging voor Biologie », VVB, apporte elle aussi sa contribution à la communication scientifique depuis de nombreuses années, en offrant au grand public, par l'intermédiaire de la revue MENS, une information objective et de qualité.

De telles initiatives requièrent bien entendu une contribution humaine et financière. La coordination et la rédaction de MENS sont confiées à Ann Van der Auweraert, une collaboratrice scientifique nouvellement embauchée, qui sera assistée dans sa tâche par des volontaires. MENS reçoit un soutien financier, entre autres, de l'université d'Anvers qui prône également le renforcement de la communication scientifique. Le monde des entreprises soutient lui aussi la revue MENS, en l'occurrence Janssen Pharmaceutica et Solvay. Ces deux entreprises sont persuadées que la diffusion d'une information scientifique objective et de qualité est indispensable. Et leur aide financière est vitale pour MENS. Certes, d'aucuns vont la trouver suspecte et une telle attitude n'est pas étonnante car il est généralement considéré que les entreprises placent leurs gains au-dessus des intérêts du consommateur. Ce soutien ne pose aucun problème à MENS car l'objectivité a été acceptée par toutes parties concernées comme condition sine qua non lors des concertations.

Prof. Dr W. Declair
Recteur UA-RUCA

*Milieu, Education,
Nature & Société*

'Mens sana in terra sana'

© Tous droits réservés MENS 2000

Information et coordination:

Prof. Dr Roland Caubergs

RUCA, Groenenborgerlaan, 171 - 2020 Antwerpen

Tél.: 03/218.04.21 - Fax: 03/218.04.17

e-mail: mens@ua.ac.be

Editeur responsable:

Prof. Dr R. Valcke (VVB)

Reimenhof 30, B-3530 Houthalen

Coordination rédactionnelle:

A. Van der Auweraert, R. Caubergs

Collaborateurs:

Ir. Willem Dhooge

Ir. Isabel D'haese

Ir. Bram Versnoren (Université Gand)

Dr. ir. P. Schellekens (Janssen Pharmaceutica)

Prof. Dr F. Comhaire

Prof. Dr W. Verstraete

Prof. Dr C. Janssen (EMRGen, Université Gand)

Avec nos remerciements pour les

illustrations à :

Ville de Poperinge, Café De Hopduvel - Gand,

Centrum Medische Genetica - Anvers,

VandeMoortele, Agalev

Topic and fund raising:

Sonja De Nollin

Te Boelaarlei 23 - 2140 Antwerpen

Tél.: 03/322 74 69 - Fax 03/321 02 77,

e-mail: denollin@uia.ua.ac.be

Tarif éducatif: 350 FB

Commande par paiement au numéro CCP:

000-1610496-05, R. Caubergs, MENS.

Pseudo-hormones, fiction ou réalité?



NATURE · SOCIÉTÉ · MILIEU
DOSSIER
NON

Dans la nature, une baisse de la fertilité, une féminisation des animaux mâles et des perturbations de l'identité sexuelle ont été constatées chez certaines espèces animales. Chez l'être humain, on enregistre une élévation de la fréquence des cancers du sein, de l'utérus, des testicules et de la prostate de même qu'une baisse progressive de la concentration et de la qualité du sperme.

Une hypothèse a récemment été émise selon laquelle toutes ces manifestations auraient une cause commune liée à l'environnement. Le rôle des substances appelées pseudo-œstrogènes a dès lors été mis en avant. Ces substances sont ainsi nommées car elles sont capables d'imiter l'activité des œstrogènes naturels (hormones sexuelles femelles). Les pseudo-œstrogènes sont des substances que l'on retrouve dans notre alimentation, dans les détergents, les pesticides, les matériaux d'emballage et les eaux usées épurées mais ils regroupent également des substances naturelles produites par des plantes, on parle alors de phyto-œstrogènes.

La communauté scientifique est cependant très prudente en ce qui concerne l'hypothèse des œstrogènes et ses

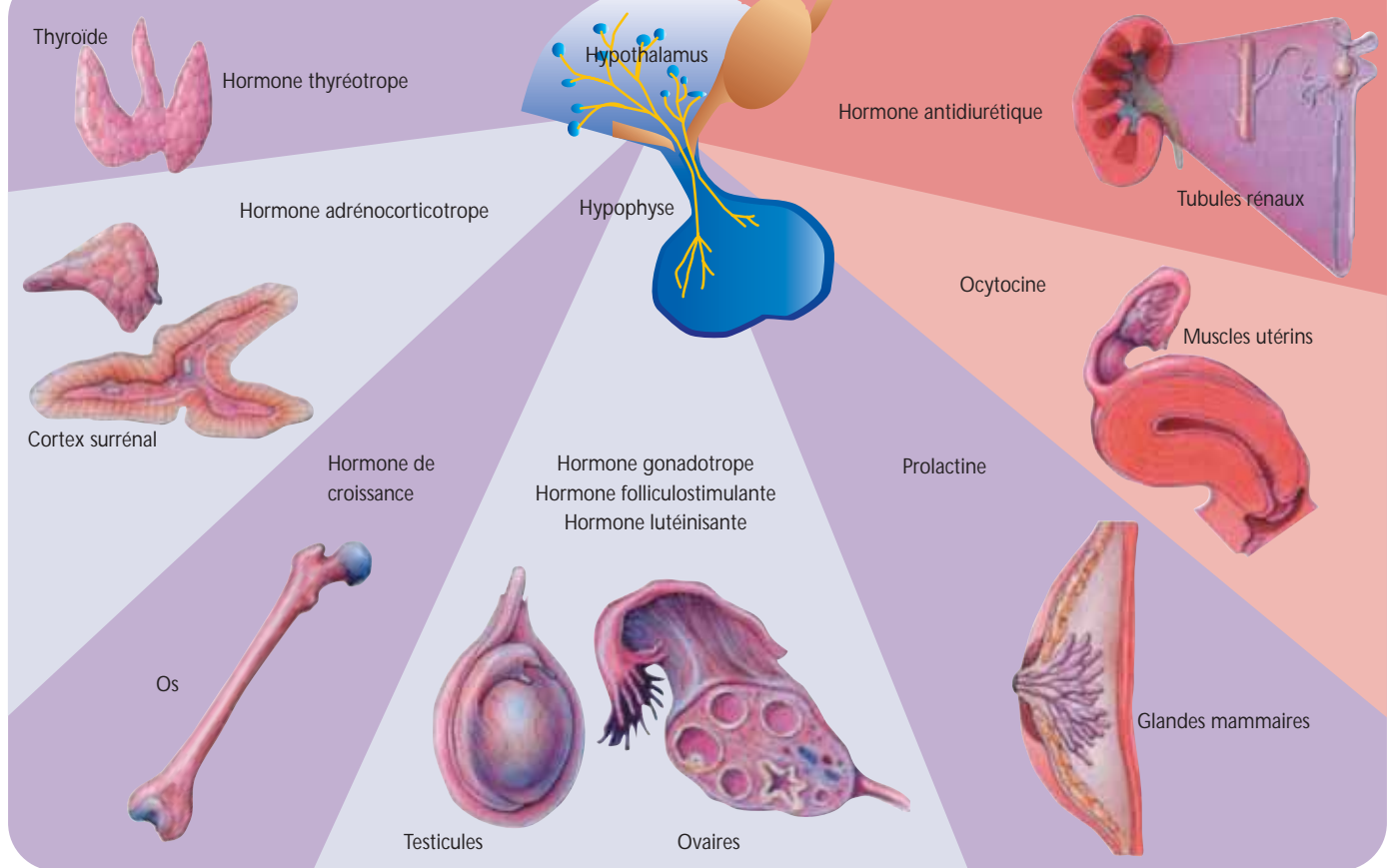
conséquences réelles sur la reproduction. Certes, les données actuellement disponibles relatives à l'action indésirable sur la reproduction des espèces animales sauvages de certains pseudo-œstrogènes présents dans l'environnement semblent bien étayées. En revanche, les données concernant l'impact de ces substances sur la santé des humains sont incertaines, fragmentaires ou douteuses.

Les médias ont montré un intérêt croissant pour cette problématique car tout ce qui est lié à la reproduction est très sensible. La discussion ne s'est pas limitée aux scientifiques. L'intérêt du grand public a également été éveillé par la diffusion de programmes télévisés tels que « Assault on the Male » (BBC, 1993) et la publication, début 1996, d'un livre intitulé « Our Stolen Future » suivi de la parution d'un grand nombre d'articles dans la presse populaire. Plusieurs organisations écologiques ont même exhorté au retrait des produits suspectés en application du principe de précaution.

Nous nous sommes efforcés dans ce dossier de résumer l'état actuel des choses afin de vous permettre, en tant que lecteur, de suivre la discussion de manière critique.

Pseudo-hormones dans l'environnement...

- Années quatre-vingt : les chercheurs constatent une « féminisation » chez les poissons qui nagent à proximité des stations d'épuration des eaux usées. Les animaux mâles produisent une protéine vitelline qui n'est retrouvée normalement que chez les femelles.
- 1986 : le biologiste Peter Reijnders établit un lien entre la teneur en PCB chez les poissons dans la mer de Wadden et une baisse de la fertilité chez les phoques vivant dans cette région.
- Début des années quatre-vingt-dix : Les chercheurs danois Carlsen et Skakkebaek constatent une diminution du nombre des spermatozoïdes chez l'être humain depuis 1983. Ils attribuent ce phénomène à la présence dans l'environnement de substances à activité œstrogénique.
- 1993 : la BBC diffuse le documentaire « Assault on the Male »
- Début 1996 : la publication d'un livre intitulé « Our Stolen Future » fait couler beaucoup d'encre dans la presse populaire.
- Des programmes de recherche bénéficiant du soutien du gouvernement, de l'industrie et des universités sont lancés à l'échelon mondial.



Les hormones sont sécrétées directement dans le sang par des glandes endocrines entre autres l'hypophyse, les surrénales, les organes sexuels et la thyroïde. Ces glandes ne possèdent pas de canaux spéciaux pour le transport de leurs produits. Elles sécrètent leurs produits directement dans le sang, à l'opposé des glandes à sécrétion externe ou exocrines comme les glandes mammaires, les glandes sudoripares et les glandes gastriques.

Hormones : des messagers chimiques

« Pseudo-oestrogènes. Perturbateurs endocriniens. Modulateurs endocriniens. Xéno-oestrogènes ». Tous ces termes désignent des substances chimiques synthétiques ou naturelles capables de perturber le fragile équilibre du système hormonal. Parmi ces substances, certaines ont été incriminées dans des problèmes de développement, de reproduction et de santé tant chez les animaux de laboratoire que dans des populations naturelles.

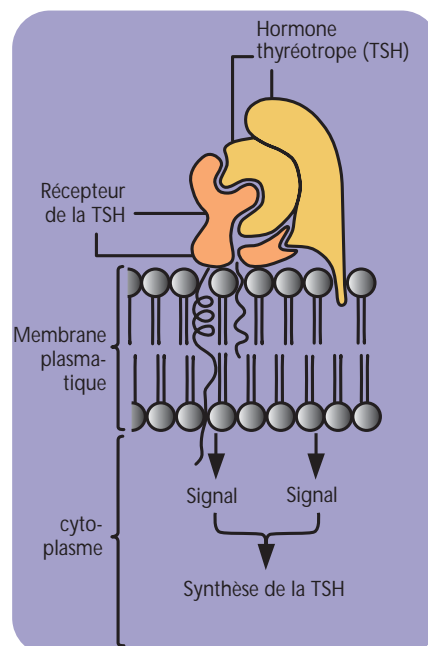
Comment des substances chimiques peuvent-elles influencer le système hormonal? Tous les organismes réagissent à leur environnement. La coordination de ces réactions chez les animaux comme les humains fait intervenir deux systèmes: le système nerveux et le système hormonal. Alors que le système nerveux assure la transmission relativement rapide des messages, comme la réaction à une stimulation douloureuse, les hormones par contre, transmettent l'information plus lentement mais leur effet est de plus longue durée. Les hormones régulent des fonctions vitales comme le développement, la croissance, la reproduction, l'immunité et le métabolisme énergétique. Par exemple, la thyroxine, une hormone produite par la thyroïde, est indispensable au développement du cerveau, l'adrénaline est essentielle lors de la réaction de fuite, l'insuline régule la

glycémie et la testostérone et l'oestradiol sont des hormones dites sexuelles. Les hormones jouent également un rôle primordial au cours des stades embryonnaire et fœtal, tant dans le développement des caractères sexuels que celui du système immunitaire, du système nerveux, du cerveau, du comportement et de la croissance du fœtus.

Les hormones sont libérées directement dans la circulation sanguine. Grâce à ce mode de sécrétion interne ou endocrine, les hormones peuvent atteindre toutes les cellules vivantes. Etant donné que les cellules cibles disposent d'un récepteur, elles peuvent capter et transmettre le message

délivré par l'hormone. Un récepteur est un site situé au niveau de la membrane cellulaire ou à l'intérieur de la cellule, avec lequel l'hormone se lie, c'est un élément de la transmission du signal. Les récepteurs doivent être capables non seulement de discerner les hormones adéquates des millions d'autres molécules auxquelles ils sont exposés, mais également de transmettre à la cellule, le signal déclenché par la liaison et de générer une cascade de processus. Si le système hormonal (ou système endocrinien) fonctionne normalement, les messages adéquats sont communiqués aux cellules cibles. Par contre, en cas de perturbation, ce sont alors des signaux erronés qui sont transmis. C'est pourquoi des mécanismes sophistiqués et variés sont nécessaires pour activer et réguler la synthèse et la libération des hormones, leur transport dans la circulation sanguine, leur métabolisme et même leur liaison aux cellules de l'organe cible. Le système de régulation le plus connu est le mécanisme de rétroaction (feedback), par exemple dans le cycle menstruel, par lequel une hormone inhibe sa propre synthèse dès que sa concentration dépasse un certain seuil. Il existe enfin des interactions complexes entre le système hormonal, le système immunitaire et le système nerveux. Il n'est donc nullement surprenant qu'un grand nombre de dérèglements puissent se produire.

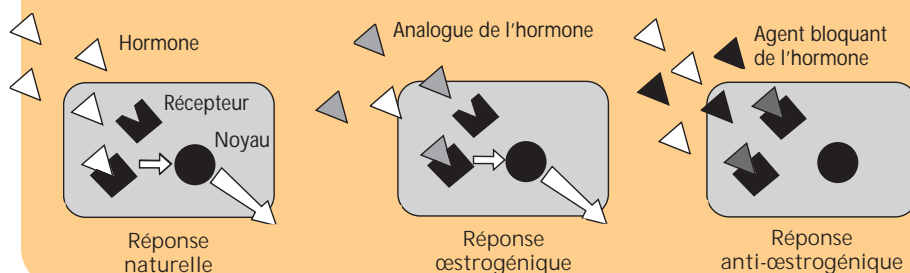
L'hormone est parfaitement ajustée à son récepteur. Les scientifiques pensaient qu'une seule hormone spécifique pouvait se lier à un récepteur donné comme une seule clé correspond à une serrure. Les pseudo-hormones prouvent le contraire.



Perturbations...

Les perturbateurs endocriniens peuvent influencer les fonctions hormonales de différentes manières :

- En imitant les hormones naturelles car se lient exactement de la même manière à leurs récepteurs. C'est ainsi que des messages sont produits en excès ou bien sont transmis aux mauvais moments.
- En bloquant les récepteurs et empêchant ainsi les hormones naturelles de se lier. Par exemple, une substance chimique qui occupe les récepteurs de la testostérone empêche cette hormone de se lier à son récepteur et peut dès lors induire une féminisation due à la transmission insuffisante des messages hormonaux mâles. Les anti-hormones entravent donc l'action des hormones naturelles.
- En stimulant la fabrication d'un plus grand nombre de récepteurs hormonaux
- En modifiant ou en détruisant les hormones naturelles
- En désactivant les enzymes chargés de l'élimination des hormones naturelles.
- En interagissant directement avec la production des hormones et en modifiant de ce fait la structure de celles-ci.
- En influençant la sécrétion des hormones et leur transport dans le sang.
- En interagissant avec l'hormone liée et en perturbant ainsi le signal transmis par l'hormone.

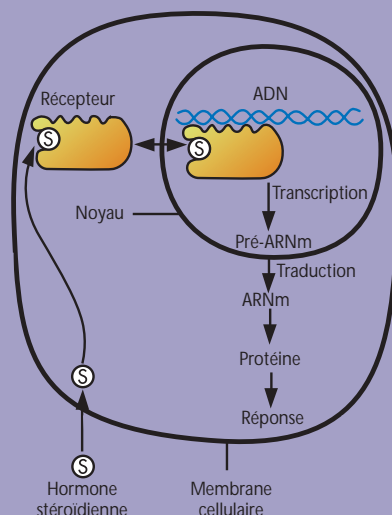


Les cellules nerveuses et les glandes envoient des signaux aux glandes endocrines pour les informer sur les variations de température, la faim, la peur, les besoins de croissance ou d'autres stimuli.

En réponse à ces informations, les glandes endocrines produisent des hormones qu'elles sécrètent directement dans la circulation sanguine.

Ces hormones se lient ensuite aux récepteurs des cellules cibles. Cette liaison va

- ou bien activer certains gènes, ce qui se traduit finalement par la production de nouvelles protéines. Les hormones ne modifient ni n'altèrent les gènes, elles signalent seulement à la cellule à quel moment elle doit activer ou désactiver certains gènes. Les hormones exercent par conséquent un effet à long terme.
- ou bien influencer des processus cellulaires existants: p. ex. l'accélération du rythme cardiaque en réponse à l'adrénaline ou l'assimilation de sucre en présence d'insuline



Mouettes lesbiennes et alligators stériles

L'intérêt actuel porté aux perturbateurs endocriniens a été déclenché il y a quelques années par un certain nombre d'études de grande envergure conduites après la découverte de problèmes au voisinage de certains lacs d'Amérique du Nord. Dans ces études, un lien a été établi entre la pollution (par des hydrocarbures chlorés) et des anomalies de reproduction chez des alligators, des oiseaux et des mammifères. Des études ultérieures menées à l'échelle mondiale ont également révélé une corrélation entre des substances chimiques présentes dans l'environnement, qu'elles soient d'origine naturelle ou fabriquées par l'être humain, et des perturbations hormonales observées chez des animaux sauvages et domestiques.



Il est généralement très difficile de montrer une relation directe entre des effets observés et une substance chimique spécifique. La thèse selon laquelle ces perturbations hormonales pourraient être l'œuvre d'une variété de substances chimiques est néanmoins tout à fait plausible. Mais, à côté des substances dotées de propriétés perturbatrices du système endocrinien, des modifications des facteurs environnementaux comme l'offre de nourriture, la pression perturbatrice, le rétrécissement ou la destruction de l'habitat, jouent également un rôle essentiel. Une interprétation multifactorielle des effets observés sur le terrain est donc indispensable si l'on veut prouver une relation quelconque.

Observations lors des recherches sur le terrain

Effets sur la reproduction

- Les œufs des oiseaux qui couvent dans la région des Grands Lacs montrent un amincissement important de la coquille, d'où l'accroissement du risque de cassure de la coquille avant le développement complet du jeune dans l'œuf.
- Entre les années 85 et 90, une perturbation des rapports hormonaux a été constatée dans la population des panthères menacées d'extinction, en Floride. De même, au cours de cette période, 67% des panthères mâles mises au monde présentaient des testicules insuffisamment descendus alors que ce pourcentage se montait à 14% seulement au cours des dix années antérieures.
- L'exemple des effets sur la population des alligators dans le lac Apopka aux États-Unis est l'un des plus connus. Des chercheurs de l'Université de Gainesville ont constaté que le pourcentage des alligators qui sortaient des œufs (hatching) n'était que de 5 à 20% par rapport à 70 - 80% dans d'autres lacs. Les alligators qui réussissaient quand même à sortir des œufs couraient un risque 10 fois supérieur de mourir par rapport à ceux qui vivaient dans d'autres lacs. Des recherches ultérieures ont démontré que chez les alligators femelles qui survivaient, la concentration en œstradiol (un œstrogène) se montait au double de celle mesurée normalement et que les mâles ne produisaient pratiquement pas de testostérone. D'autres anomalies ont également été rapportées, à savoir que les femelles poussaient des œufs anormaux, avaient des rapports œstradiol/testostérone très élevés (« surféminisation »), que les mâles portaient des caractéristiques sexuelles femelles (structures ressemblant à des ovaires) et la longueur de leur pénis ne dépassait pas la moitié voire un tiers de la normale. Cette perturbation avait eu comme répercussion la chute de 90% du nombre des jeunes alligators dans le lac entre 1980 et 1987.



- On a découvert en Angleterre que les poissons mâles produisaient de la vitellogénine (féminisation). C'est une protéine hépatique qui, dans des conditions normales, est retrouvée exclusivement chez les femelles, elle sert à la fabrication du jaune des œufs. Chez les truites arc-en-ciel vivant au voisinage des stations d'épuration des eaux usées, les concentrations en vitellogénine dans leur sang se sont avérées 100 000 fois supérieures à celles retrouvées chez les poissons témoins.
- Également chez les limaces de mer, des effets ont été constatés à la fin des années 80. Reijnders et Brasseur, entre autres, ont démontré dans des études de terrain que des limaces de mer femelles présentaient également des caractères mâles comme un pénis et un canal déférent (masculinisation).
- Plus près de nous, une régression spectaculaire des phoques a également été rapportée dans la partie occidentale de la mer de Wadden. Entre 1950 et 1975, l'effectif des phoques a chuté de 3000 à 500. Cette partie occidentale est très polluée par des substances déversées par le Rhin.



- Plus récemment en 1995, la population des baleines bélugas au Canada est passée de 5000 exemplaires à 500. Ici aussi, on suspecte la pollution d'être la cause de la reproduction anormale et des affections thyroïdiennes.
- Chez un certain nombre d'ours femelles au Canada et d'ours polaires en Norvège, on a constaté que, bien que leurs parties génitales internes paraissaient totalement normales, ces ours montraient des caractères mâles externes, allant de petites difformités à un pénis complètement formé.

Effets sur le comportement

- Le comportement lesbien chez les mouettes et l'abandon des nids sur l'île de St Barbara près de la côte de Californie
- L'indifférence à la parade et à l'accouplement chez les aigles pêcheurs adultes en Floride

Effets sur la thyroïde

- Des chercheurs de la Guelph University au Canada ont constaté que tous les saumons âgés de 2 à 4 ans qu'ils ont étudiés dans les Grands Lacs présentaient une thyroïde hypertrophiée. De plus, quasiment tous ces saumons étaient porteurs d'organes de reproduction hermaphrodites (bisexuels). La thyroïde joue un rôle primordial, entre autres, dans le métabolisme et la croissance (chez les poissons, surtout dans la croissance du squelette).
- Il s'est avéré que des oiseaux présentaient eux aussi une thyroïde anormale dans la région des Grands Lacs, surtout les colonies de mouettes vivant dans les régions polluées.



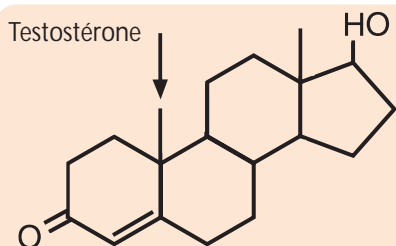


Les gens aiment à penser qu'ils sont très différents des animaux mais au niveau cellulaire, on retrouve de nombreuses similitudes. C'est ainsi que chez la plupart des animaux vertébrés, l'œstradiol, responsable du développement sexuel et du comportement, est chimiquement identique.

L'hypothèse des œstrogènes

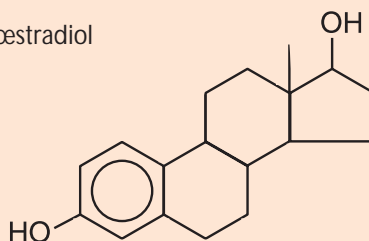
C'est en se basant sur le rapport de l'augmentation d'un certain nombre de défauts dans la reproduction chez l'être humain, sur l'observation d'anomalies chez des animaux sauvages de même que sur la forte similitude entre le système hormonal humain et celui des animaux, que Sharpe et Skakkebaek ont émis l'hypothèse des œstrogènes en 1993. Selon cette hypothèse, l'accroissement des anomalies des organes reproducteurs chez l'homme serait corrélé à une exposition accrue aux œstrogènes in utero. Cette hypothèse est très séduisante car elle offre une seule et unique explication plausible d'un point de vue biologique à l'origine de divers phénomènes chez l'homme.

Cette thèse a soulevé une grande polémique au cours des années suivantes. D'autres hypothèses ont également été formulées qui incriminaient plutôt l'évolution de notre mode de vie comme la consommation de tabac, d'alcool, de contraceptifs, le port de vêtements ... ou notre régime alimentaire. Toujours est-il que l'évolution négative semble bien être une manifestation de la modification de facteurs environnementaux ou d'habitudes de vie et ne peut en aucun cas être attribuée à des modifications du patrimoine génétique de l'être humain ou de l'animal.



Dès que la testostérone, l'hormone sexuelle mâle, est produite, le fœtus se développe en un individu mâle.

œstradiol



Mâle ou femelle ?

Les œstrogènes, les hormones sexuelles femelles, sont sécrétés par une multitude d'espèces animales et par l'être humain. Ils déclenchent l'œstrus : chez l'animal, les chaleurs et chez la femme, la maturation mensuelle de l'ovule. Chez une jeune fille, la production fortement accrue des œstrogènes au cours de la puberté contribue au développement de l'utérus, des trompes, du vagin, des seins et de la morphologie féminine en général. Par la suite, et pendant toute la période d'activité génitale féminine complète, les œstrogènes interviennent dans la régulation du cycle menstruel. Pendant la grossesse enfin, la sécrétion des œstrogènes s'accroît considérablement et l'utérus et les seins vont alors se développer dans de grandes proportions.

Les principaux œstrogènes sont le 17β-œstradiol, l'œstrone et l'œstriol. Ce sont des substances chimiques apparentées au cholestérol. Elles n'ont qu'une courte durée de vie dans l'organisme. Elles sont transformées dans le foie et éliminées dans l'urine. Elles peuvent exercer une influence manifeste sur l'organisme déjà à des concentrations très faibles. L'œstradiol, l'hormone sexuelle femelle, montre une activité à des concentrations de l'ordre du ng au µg/litre de liquide ambiant ou de sang (un nanogramme équivaut à un millionième d'un milligramme).

Les œstrogènes jouent également un rôle clé dans le développement du sexe. Déjà à un stade très précoce du développe-



ment embryonnaire, le gène TDF (facteur déterminant du testicule) situé au niveau du chromosome Y assure le développement des testicules chez le fœtus mâle humain. Une fois formés, les testicules produisent de la testostérone (hormone sexuelle mâle) qui inhibe le développement des caractères sexuels femelles. En l'absence de production de testostérone, l'embryon se développe en un individu femelle. C'est donc le rapport entre les œstrogènes et les androgènes (hormones sexuelles mâles) qui détermine la différenciation et le développement du sexe.

Trop ... c'est trop ?

Un rapport œstrogène/androgène trop élevé peut se traduire chez l'embryon mâle par un défaut de la différenciation du sexe et plus tard, des perturbations dans la maturation sexuelle (absence ou ralentissement de la descente des testicules, ralentissement de la maturation...). Un excès d'œstrogènes peut également exercer une influence néfaste sur le développement des spermatocytes (les précurseurs des spermatozoïdes) et provoquer un cancer des testicules à un âge plus avancé. Un autre effet probable affecterait le nombre des spermatozoïdes. Les testicules sont constitués d'un grand nombre de petits tuyaux recouverts de cellules de Sertoli qui fonctionnent comme des cellules nourricières pour les spermatozoïdes. Un excès d'œstrogènes pendant le développement fœtal peut entraîner l'inhibition de la formation de ces cellules. La production des spermatozoïdes est dès lors amoindrie, d'où une baisse de la fertilité.

Au début de la puberté, la production croissante des hormones sexuelles mâles assure la maturation sexuelle masculine et le développement des caractères sexuels secondaires. La production de testostérone est cependant couplée à celle de l'œstradiol. C'est ainsi qu'en présence d'un excès d'œstrogène, la production de la testostérone peut diminuer et se traduire alors par une régression de la qualité et du nombre des spermatozoïdes. Ces divers effets peuvent également être provoqués par des substances qui n'exercent pas d'effet œstrogénique direct mais qui s'opposent par contre à l'action des androgènes, on parle alors d'effet anti-androgénique.

Enfin, une activité œstrogénique accrue chez la femme peut non seulement induire le dérèglement du cycle menstruel, mais également accroître le risque de cancer du sein et de l'utérus.



Les œstrogènes dans l'environnement

Les hormones sexuelles naturelles produites par les mammifères et l'être humain de même que les hormones synthétiques contenues dans la pilule contraceptive sont partiellement excrétées dans l'urine et les fèces. C'est ainsi que toutes ces hormones sont retrouvées dans l'eau via les systèmes d'épuration des eaux d'égouts.

Certes les œstrogènes ont été excrétés de tout temps dans l'environnement par les animaux et l'être humain mais leur concentration peut néanmoins atteindre localement des valeurs très élevées dans les eaux traitées en raison de la construction de grandes agglomérations urbaines et de l'utilisation de la pilule.

Bien que la littérature soit restreinte sur ce sujet, il semblerait néanmoins que la dégradation des hormones naturelles dans l'environnement dure quelques jours, dans les cas les plus propices. Dans des conditions moins favorables comme un manque d'oxygène et une quantité insuffisante de micro-organismes, cette

décomposition s'étalerait sur une période nettement plus longue. Il ressort d'études récentes que l'hormone pharmaceutique éthinyloestradiol présente une biodégradation moindre comparée à celle de l'hormone naturelle l'œstradiol. Certains pharmacologues prétendent même qu'il en résiderait continuellement 20% dans l'environnement.

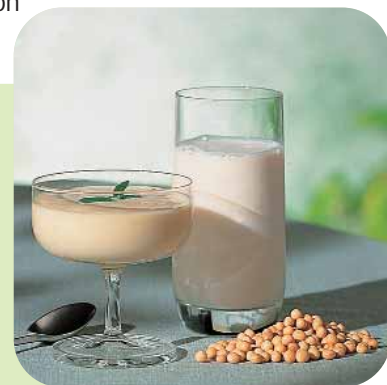
Phyto-œstrogènes, amis ou ennemis ?

Un grand nombre de plantes semblent également contenir des substances susceptibles de perturber l'équilibre hormonal des êtres humains et des animaux. On a déjà répertorié au moins 20 substances d'origine végétale dotées de propriétés œstrogéniques. Ce sont surtout les espèces de plantes capables de capter l'azote de l'air avec le concours de bactéries comme le trèfle et la luzerne, qui contiennent de fortes concentrations de telles substances. On retrouve également des phyto-œstrogènes, entre autres, dans le soja, les choux, le brocoli, les champignons, les petits pois, les haricots, les épinards et les céréales. A l'instar des œstrogènes

La féminisation des poissons qui vivent au voisinage des rejets d'eaux usées est provoquée par la présence d'œstrogènes naturels sécrétés par les femmes (enceintes). Ceci est la conclusion d'une étude conduite en Angleterre au cours de laquelle les eaux usées ont été étudiées à la recherche de substances à activité œstrogénique. Les scientifiques s'attendaient à trouver des hormones provenant de la pilule ou des substances chimiques mimant les hormones. Toutefois, ils n'ont trouvé que trois substances à activité œstrogénique à savoir les deux œstrogènes naturels (œstrone et 17β-œstradiol) et dans une bien moindre mesure et pas systématiquement, l'œstrogène synthétique (éthinyloestradiol) provenant de la pilule.

naturels, ils se dégradent facilement dans l'organisme, ne s'accumulent pas dans le tissu adipeux et ne séjournent qu'un laps de temps bref dans l'organisme.

Le potentiel œstrogénique des substances végétales est variable mais il est généralement entre deux et quelques centaines de fois plus faible que celui de l'œstradiol naturel. Néanmoins ces végétaux peuvent être consommés en très grandes quantités dans certaines conditions et ces substances sont dès lors susceptibles d'exercer des effets manifestes. Les moutons australiens par exemple souffrent davantage de troubles de fertilité et de reproduction



Les principaux phyto-œstrogènes retrouvés dans le soja sont la daidzéine et la génistéine. Leur concentration dépend fortement de la partie de la plante utilisée et du mode de préparation. On retrouve des concentrations allant de 50 à 300 milligrammes de phyto-œstrogènes par 100 grammes de graines de soja et de plus faibles concentrations dans les produits comme le miso, le lait de soja et le tofu. Par contre, l'huile extraite par pression des graines ne contient pratiquement pas de phyto-œstrogènes alors que les parties riches en protéines utilisées comme aliments pour les animaux en contiennent de fortes concentrations. Ces dernières années, le nombre des produits à base de soja (fermenté) a fortement augmenté dans notre alimentation occidentale, il semblerait en effet que ces produits offrent une protection contre certains types de cancers et contre l'ostéoporose. Ces suppositions sont basées sur l'incidence très faible de ces affections dans les groupes de la population asiatique qui consomment de grandes quantités de soja.

Catégorie

Œstrogènes
sécrétés
par jour

Type d'œstrogène

Femmes enceintes
au cours de la dernière
période de la grossesse

3000 mg

β-œstradiol, œstriol et œstrone

Femmes fécondes

50 mg

idem

Femmes
post-ménopausées

5-10 mg

idem

Homme

2-25 mg

idem

Femmes qui prennent la
pilule contraceptive

35 mg

Ethinyloestradiol



Autrefois, les femmes qui cueillaient le houblon souffraient fréquemment de troubles menstruels. Le houblon est l'une des principales sources naturelles de phyto-œstrogènes, du moins dans les mêmes proportions que les graines de soja et il n'est dépassé que par le trèfle. Depuis que le houblon est récolté mécaniquement, la consommation de la bière est la seule exposition naturelle des gens. Mais même les bières les plus riches en œstrogènes n'ont certainement qu'un effet minime sur la santé humaine étant donné qu'elles renferment de très faibles concentrations de substances actives.

lorsqu'ils paissent dans des prés où pousse *Trifolium subterraneum*, une espèce de trèfle qui renferme de fortes concentrations de phyto-œstrogènes. L'impact que certaines plantes peuvent avoir sur la fertilité est connu depuis des siècles par les femmes de la tribu Cherokee en Amérique du Nord. Elles mâchent en effet des feuilles de « spotted cowbane » (une sorte de trèfle) en guise de contraceptif.

Les données sur les risques éventuels pour la santé humaine liés à la consommation de plantes contenant des phyto-œstrogènes sont controversées. L'action œstrogénique serait relativement prononcée lorsque le taux des hormones sexuelles femelles endogènes est faible comme chez les filles avant la puberté, chez les femmes après la ménopause et chez les hommes. En revanche, chez les femmes en âge de procréer qui produisent elles-mêmes de grandes quantités d'œstradiol actif, les phyto-œstrogènes contenus dans les choux ou les choux Bruxelles par exemple sembleraient exercer plutôt un effet anti-œstrogène. Ces femmes seraient dès lors protégées contre le cancer du sein qui est stimulé par les œstrogènes. Cette thèse pourrait également offrir une explication à la fréquence beaucoup plus faible du cancer du sein et de l'ostéoporose (décalcification des os) chez les peuples asiatiques. Les asiatiques consomment en effet de grandes quantités de produits à base de soja, un végétal très riche en phyto-œstrogènes. Outre cette baisse du risque de cancer du sein, les phyto-œstrogènes sembleraient également amoindrir le risque de maladies cardio-vasculaires, de cancer de la prostate et de symptômes post-ménopausiques.

Pseudo-hormones « man made »

Le fait que certaines substances chimiques synthétiques soient capables d'interagir avec le système hormonal est connu

depuis longtemps. Cette interaction a même été mise à profit dans les contraceptifs hormonaux destinés justement à bloquer la reproduction à de faibles concentrations, de même que dans d'autres médicaments comme les substituts à la ménopause, les médicaments inducteurs de l'ovulation, les anabolisants chez les sportifs et certains anticancéreux.

Une donnée récente suscite cependant beaucoup d'inquiétude à savoir qu'un certain nombre de produits chimiques synthétiques couramment utilisés seraient également susceptibles d'influencer l'équilibre hormonal. Cette affaire est devenue beaucoup plus complexe lorsque l'on s'est rendu compte que ces

substances pouvaient également s'inhiber les unes les autres. Il existe en effet des substances qui n'exercent pas d'effet œstrogénique mais par contre un effet anti-œstrogénique. Par-dessus le marché, un grand nombre de ces molécules semblent se comporter comme des pseudo-œstrogènes dans certaines études et comme des anti-œstrogènes dans d'autres. Dans le cas d'autres substances encore, entre autres les dioxines, les effets toxiques sur l'organisme de reproduction mâle seraient attribués à un mécanisme qui se rapprocherait plutôt de l'effet androgénique. Il ressort clairement de tout ceci qu'un grand nombre d'études complémentaires sont nécessaires pour apporter un peu de clarté dans cette matière très complexe.

Composé chimique	Potentiel œstrogénique
Oestradiol (œstrogène naturel)	1
DES (médicament contre les fausses couches, interdit maintenant)	0,64 (puissance un peu plus de la moitié de la puissance de l'œstradiol)
Coumestrol (un phyto-œstrogène)	0,01 (1/77) c'est-à-dire 77 fois moins puissant que l'œstradiol
p-Nonylphénol (dans certains plastiques)	0,0002 (1/5000)
Bisphénol A (dans certains plastiques)	0,0007 (1/1500)
Méthoxychlore (dans des pesticides)	0,000002 (1/5000000)
DDT (un pesticide interdit depuis 1970)	0,0000001 (1/8000000)
DDE (produit de dégradation du DDT)	0,00000004 (1/24000000)

Dans ce tableau, quelques pseudo-hormones sont comparées à l'œstradiol sur base de leur affinité pour le récepteur œstrogénique dans les cellules de levure. Il en ressort que la majorité des pseudo-hormones de synthèse montrent une affinité pour le récepteur œstrogénique humain beaucoup plus faible que celle de l'œstradiol naturel. En revanche, les produits phytopharmaceutiques par exemple peuvent plus facilement atteindre le récepteur hormonal et les doses disponibles sont supérieures. En conséquence, l'action physiologique des pseudo-œstrogènes pourrait être bien supérieure à celle déduite uniquement en se basant sur leur affinité pour le récepteur.

Une liste complète de perturbateurs endocriniens potentiels est reprise entre autres sur le site Web www.ec.gc.ca/hormone-disruptors/science/edclist.html. On y retrouve des herbicides, des fongicides, des insecticides et toutes sortes de substances chimiques industrielles et de contaminants dont le caractère perturbateur endocrinien potentiel a été déterminé par des études *in vitro* et *in vivo*. Mais les critères auxquels ces substances doivent répondre pour figurer dans cette liste ne sont pas clairement énoncés.

La Commission Européenne s'emploie actuellement elle aussi à dresser une liste des pseudo-hormones potentielles. Cette liste n'est pas encore disponible mais devrait paraître prochainement. Elle indiquera quelles substances doivent faire l'objet en priorité d'une étude approfondie pour rechercher, entre autres, un effet œstrogénique, anti-œstrogénique, androgénique ou anti-androgénique.

Voici les substances classées comme perturbateurs endocriniens potentiels dans la liste précitée:

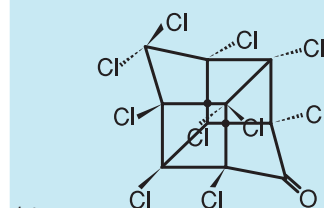
- Les pesticides organochlorés entre autres le DDT, l'hexachlorobenzène, le lindane, la dieldrine, le méthoxychlore (par les feuilles des légumes, les eaux de surface et souterraines)
- Les herbicides (produits phytopharmaceutiques) comme la simazine et l'atrazine.
- Les dioxines (formées au cours des

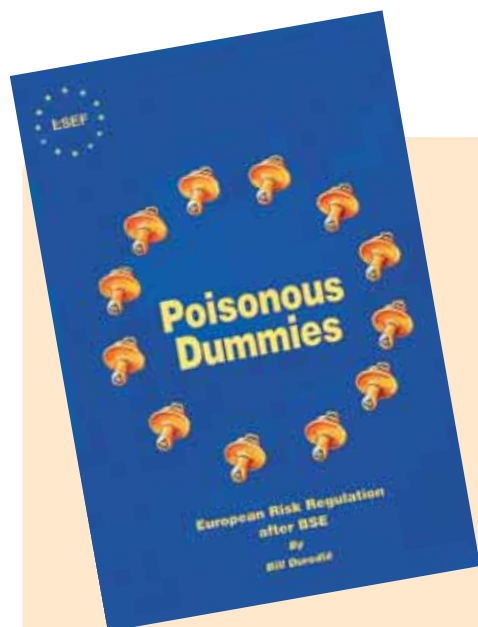
processus de combustion et présentes dès lors dans la chaîne alimentaire) surtout connues pour leur effet anti-œstrogénique

- Les PCB ou polychlorobiphényles (par les produits à base de graisse, de poisson, de viande et de lait)
- Les PAH ou hydrocarbures aromatiques polycycliques (par les céréales, les fruits et les légumes).
- Les alkylphénoléthoxylates (APE) (p. ex. les nonylphénolpolyéthoxylates) qui abaissent la tension superficielle de l'eau et d'autres liquides (entre autres dans la lessive et les produits de nettoyage, la peinture, les produits phytopharmaceutiques) et les alkylphénols en tant que produits de dégradation des APE précités, dans les stations d'épuration des eaux usées.
- Le biphenol A (dans une multitude de produits entre autres les résines, les plastiques).
- Le tributyl-étain (dans la peinture utilisée pour traiter les navires)
- Les phthalates (agents plastifiants dans le PVC)
- Les hormones dans la viande des animaux traités aux hormones

Contrairement aux phyto-œstrogènes, l'exposition de l'être humain et des animaux aux pseudo-œstrogènes de synthèse (fabriqués par l'être humain) est très récente. Alors que les phyto-œstrogènes sont retrouvés à des quantités de l'ordre du milligramme, les perturbateurs hormonaux synthétiques sont présents dans l'environnement à des concentrations minimales (de l'ordre du microgramme et du nanogramme). La plupart de ces substances sont peu sinon pas solubles dans l'eau mais sont par contre lipophiles (solubles dans la graisse). De même, elles sont généralement difficilement dégradables et pour certaines d'entre elles, une bioaccumulation peut se produire, d'où le risque de bioamplification dans la chaîne alimentaire.

C'est pourquoi leurs concentrations chez l'animal et l'être humain peuvent atteindre des valeurs relativement élevées.





Science et émotions : le débat sur les phtalates

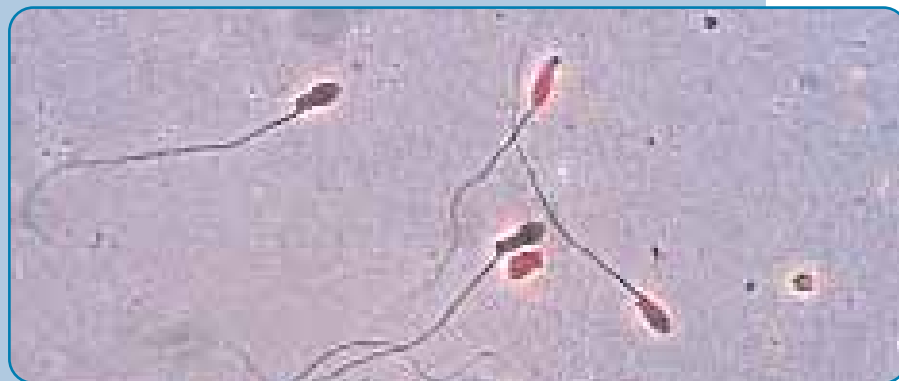
- 1996, Greenpeace lance le débat sur la présence de l'agent plastifiant di-isonylphthalate (DINP) dans les anneaux de dentition de plastique souple. Une quantité minime de ce plastifiant passerait dans la salive des enfants qui mordillent ces jouets, et seraient susceptibles de provoquer des dommages reproductifs neurologiques et immunologiques.
- En avril 97, de grands remous sont soulevés au Danemark par des chercheurs de l'*Environmental Research Institute* danois. D'après eux, la quantité des phtalates libérés pourrait dépasser les concentrations admissibles pour les bébés. Un groupe néerlandais imite le mordillement au moyen par exemple de vibrations de 55000 Hz dans un bain à ultrasons mais ne parvient pas à confirmer les valeurs élevées des danois.
- Le Comité scientifique pour la toxicité, l'écotoxicité et l'environnement (CSTEE) adopte début 1998 un point de vue provisoire basé, entre autres, sur les résultats de l'analyse danoise. La commission conclut que les inquiétudes sont fondées.
- Considérant les incertitudes existantes, la Commission Européenne formule en juillet 1998 une recommandation sur le PVC souple dans les anneaux de dentition. Elle recommande aux Etats membres de prendre des mesures de sécurité appropriées.
- En septembre 1998, un groupe de consensus néerlandais composé de chercheurs indépendants, d'experts gouvernementaux, de représentants de l'industrie et de délégués d'organisations de consommateurs critiques la conclut que les enfants de plus d'un

an ne courent pas le moindre danger de même que 99% des nourrissons plus jeunes. Cependant, chez les bébés dont le poids corporel est trop faible, un dépassement des doses journalières admissibles ne peut être exclu en cas de mordillement pendant trois heures par jour.

- En mars 1999, un groupe de travail du CSTEE publie son propre point de vue sur les risques présumés des perturbateurs endocriniens. Il s'est surtout concentré sur les effets qui ont été observés chez les espèces animales. Le document conclut que bien qu'aucun lien causal n'ait encore été prouvé chez l'être humain (en ce qui concerne la majorité des substances nocives : des pesticides aux dioxines), il convient néanmoins d'opter pour le « risque nul ». Le risque nul est une interprétation très stricte du principe de précaution à savoir que tout produit sur lequel plane un doute, aussi faible soit-il, doit être éliminé afin d'exclure le moindre risque.
- Entre temps, personne n'a encore réussi à démontrer le moindre effet des phtalates in vivo. La majorité des recherches in vitro révèlent cependant que les phtalates DBP (dibutylphthalate) et BBP (butylbenzylphthalate) ont un effet œstrogénique positif faible, mais manifeste.
- En outre, également l'utilisation des articles ménagers en PVC et celle du DEHP (diéthylhexylphthalate) dans le PVC destiné au secteur médical sont mises en question.
- Un rapport de l'*American Council on Science and Health* conclut en se basant sur une étude indépendante conduite par des experts, qu'il n'existe aucun risque lié à l'utilisation du DEHP dans les applications médicales ni à celle du DINP dans les jouets.
- Le 28 septembre 99, le CSTEE conclut que les méthodes utilisées dans les tests de laboratoire pour mesurer les taux de phtalates libérés des produits ne conviennent pas pour les instances de contrôle. Selon les scientifiques, ces tests ne sont pas adaptés pour distinguer les jouets sûrs de ceux qui le

ne sont pas.

- 10 novembre 99 : dans l'attente de méthodes plus appropriées, la Commission Européenne demande aux Etats membres d'interdire l'utilisation des phtalates dans les jouets de dentition chez les enfants de moins de trois ans. Les risques cités sont des atteintes du foie, des reins et des testicules.
- De nombreuses d'instances réagissent au fait que les preuves scientifiques sur l'existence d'un danger grave et immédiat sont très limitées. C'est ainsi que Bill Durodié de l'*European Science and Environment Forum* réagit le 16 novembre dans le Times et soutient la thèse qu'il n'existe absolument aucun élément scientifique prouvant les atteintes du foie, des reins et des testicules chez l'être humain. La recherche est toujours menée sur le rat chez lequel des milliers de substances (dont le café) se sont montrées carcinogènes. De plus, les doses qui provoquent des effets chez les rats sont très élevées. Les expériences sur les rats ne peuvent pas être extrapolées « sans autre forme de procès » à l'être humain.
- Le 22 novembre 99, le comité d'urgence est consulté par la Commission Européenne. La décision relative à l'interdiction du PVC dans les jouets de dentition chez les enfants de moins de trois ans est différée pour cause de manque de preuves scientifiques convaincantes. Les connaissances sur les risques potentiels sont insuffisantes.
- Les autorités néerlandaises et anglaises insistent fortement sur la réévaluation des méthodes de test qu'elles ont proposées. Le Comité scientifique se réunit de nouveau le 25 novembre 99 pour reconsidérer éventuellement sa position sur la base de nouvelles données.
- La Commission Européenne décide finalement de banir tous les nouveaux jouets de PVC souple du marché européen.



La qualité du sperme est déterminée par le nombre, la mobilité et la forme des spermatozoïdes. Un certain nombre de causes à la baisse de la qualité des spermatozoïdes sont connues, entre autres, l'exposition professionnelle à des substances chimiques comme les esters d'éthylène glycol chez les peintres industriels. Le mode de vie peut également exercer une influence néfaste sur la spermatogenèse entre autres la consommation régulière et excessive d'alcool ou de tabac, la combinaison de la consommation d'alcool et de plus de 20 cigarettes par jour, l'utilisation de la cocaïne et de certains médicaments mais aussi le surentraînement physique. Les pantalons très étroits peuvent également engendrer une baisse de la fertilité car les testicules ne se refroidissent pas suffisamment, comme dans le cas des testicules non descendus. Tous ces facteurs n'offrent cependant pas une explication suffisante. Les facteurs environnementaux sont probablement d'une importance décisive. L'une des hypothèses actuelles est l'augmentation des substances à activité œstrogénique.

Exposition aux pseudo-hormones

L'absorption dans l'organisme se déroule via diverses voies : par l'alimentation, l'exercice professionnel, l'environnement de vie, l'habitat, un traitement médical. Il existe également une forme spéciale d'exposition à savoir celle du fœtus aux produits chimiques et aux médicaments absorbés par la mère.

Le degré d'exposition dépend d'un certain nombre de facteurs individuels. Les amateurs de la cuisine asiatique et les végétariens seront inéluctablement davantage exposés aux phyto-œstrogènes. Les personnes qui consomment une nourriture riche en graisse présentent un risque accru d'accumulation de composés organiques, notamment de certains pesticides et des PCB. Un groupe de population qui encourt un risque nettement supérieur est celui des enfants. Ils sont en effet exposés aux dioxines et aux PCB contenus dans le lait maternel, aux phtalates dans les jouets pour bébés et d'une manière générale, ils entrent plus souvent en contact direct avec des polluants en raison de leur comportement moins hygiénique.

Il existe également d'autres facteurs, comme le lieu d'habitation et de travail, pouvant être à l'origine de grandes variations dans le degré d'exposition. Les personnes vivant dans un environnement rural entreront davantage en contact avec les pesticides alors que les citadins seront exposés à des concentrations bien supérieures de PAH. L'« effet ville » dans

le monde occidental en général et en Belgique en particulier, est de moins en moins manifeste en raison de la mobilité de la majeure partie de la population rurale et du rétrécissement des surfaces non bâties. L'utilisation accrue de la voiture entraîne également une exposition plus importante aux hydrates de carbone polyaromatiques car leur concentration moyenne peut atteindre des taux dix fois plus élevés à l'intérieur de la voiture par rapport à l'extérieur.

Nous ne pouvons pas non plus éviter d'être exposés encore pendant de nombreuses années aux substances persistantes (difficilement dégradables) utilisées dans le passé. Pour la grande majorité d'entre elles, nous n'avons pas la moindre idée sur l'influence qu'elles sont susceptibles d'exercer sur le système endocrinien ni à quelles concentrations elles sont toxiques. Déjà au 16^{ème} siècle, le médecin Paracelsus avait constaté que «c'est la dose qui fait le poison», autrement dit que toutes les substances sont toxiques si la dose est suffisamment élevée. Cette dose (dose-effet) est souvent ignorée en ce qui concerne les pseudo-hormones. En outre, pour la majorité des produits chimiques, le degré d'exposition est inconnu.

Très peu d'études ont été consacrées aux effets de l'exposition à plusieurs substances combinées. L'une de ces études a été conduite par une chercheuse américaine Ana M. Soto qui s'est penchée sur les effets de la combinaison de dix pesticides. Elle a bien constaté une augmentation de l'effet œstrogénique mais pas de potentialisation de cet effet (effet synergique).

L'espèce humaine est-elle en danger ?

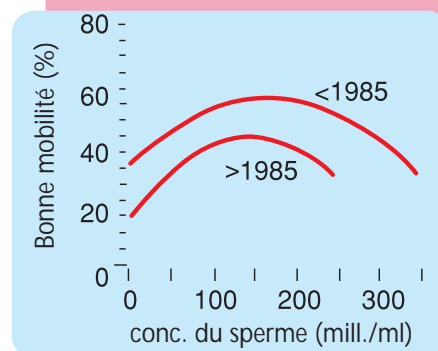
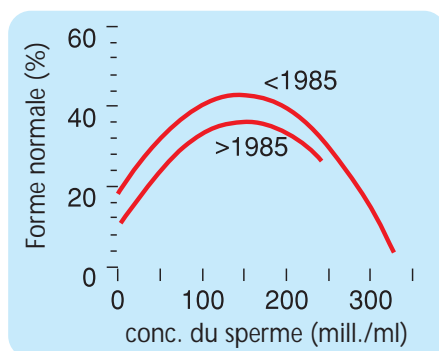
Les données disponibles relatives à l'impact potentiel des substances perturbatrices hormonales ont déjà soulevé un grand nombre de discussions fort animées. Cette matière a déjà connu un grand retentissement non seulement au sein de la communauté des académiciens mais aussi du grand public.

Cette inquiétude n'est nullement injustifiée. Suite à l'administration de l'œstrogène synthétique diéthylstilbestrol (DES) à des femmes enceintes pour éviter les fausses couches, on a constaté une forte élévation de l'incidence d'un cancer vaginal rare (clear-cell adenocarcinoma) au cours de la puberté des filles exposées à ce médicament pendant leur vie fœtale. L'exposition du fœtus mâle a résulté en la formation d'anomalies structurales des organes génitaux comme un hypospadias (l'orifice de l'urètre n'étant pas situé à l'extrémité du pénis mais à un autre endroit), des kystes sur l'épididyme et une baisse de la concentration et de la qualité du sperme. Ces données couplées aux observations alarmantes chez les animaux ont amené les scientifiques à examiner sous un autre angle certaines tendances dans l'apparition d'anomalies de la reproduction chez l'être humain. Bien qu'aucun lien univoque d'un point de vue scientifique n'ait encore été établi, il ne fait nul doute que de petites interférences avec le fragile équilibre endocrinien, essentiellement au cours de certaines phases de la vie (entre autres l'embryogenèse, la grossesse et l'allaitement).



Celui ou celle qui se trouve face à Apollon, Zeus ou Dionysos dans un musée a généralement sous les yeux une illustration convaincante de la fertilité masculine. Bon nombre d'hommes d'aujourd'hui n'ont peut-être rien à envier aux dieux grecs mais pour eux, le lien avec une bonne fertilité est beaucoup moins évident. La cause réside dans notre environnement immédiat : toutes sortes de substances chimiques sont susceptibles de perturber notre équilibre hormonal.

Evolution du pourcentage des spermatozoïdes chez 462 candidats donneurs de sperme sains au cours de la dernière décennie, étude conduite par le centre médical pour l'andrologie de l'hôpital universitaire de Gand. On constate un glissement très net vers un pourcentage inférieur de spermatozoïdes présentant une morphologie normale et une bonne mobilité pour la même concentration du sperme dans le groupe étudié après 1985 en comparaison avec le groupe avant 1985.



ment), peuvent avoir des répercussions considérables et permanentes sur la santé de l'être humain.

La fertilité masculine

La qualité du sperme est déterminée par la mesure du nombre, de la mobilité et de la forme des spermatozoïdes. Des rapports faisant état d'une baisse de la qualité du sperme ont déjà été publiés dans les années 70. Ces premiers rapports n'ont pas retenu l'attention car on ne pensait pas à l'époque qu'il s'agissait d'un phénomène biologique lié au temps.

En 1992, la publication d'une étude de synthèse par des chercheurs danois, Carlsen et Skakkebaek, a provoqué beaucoup de remous. Ces chercheurs avaient en effet analysé plusieurs études épidémiologiques sur la fertilité humaine ainsi que diverses études récentes effectuées dans des banques de sperme européennes. A l'issue de cette méta-analyse, ils en avaient conclu que, depuis les années 40, il s'était produit une baisse mondiale de 40% de la densité du sperme. Les auteurs avaient compilé les résultats de 61 études totalisant près de 15 000 hommes de 23 pays. Leur interprétation des résultats ne fait cependant pas unanimité.

Il est en effet primordial de savoir si les données de toutes ces études ont été obtenues suivant la même méthodologie. Les hommes des échantillons étaient-ils comparables ? S'agissait-il uniquement d'hommes jeunes ou bien d'hommes de

tous âges ? Les échantillons ont-ils été obtenus de la même manière, car la densité du sperme peut être fortement influencée par le laps de temps qui s'est écoulé depuis l'éjaculation précédente ? Les méthodes de comptage utilisées étaient-elles identiques ? La qualité du sperme varie également d'un pays à l'autre. C'est ainsi que la densité spermatique moyenne à Copenhague se monte à 40 millions par millilitre, à près de 60 millions en Belgique et les Finlandais se retrouvent en tête du classement européen avec 80 à 100 millions de spermatozoïdes par millilitre. C'est pourquoi une partie de la communauté scientifique considère que les données épidémiologiques de Carlsen et Skakkebaek présentent de nombreuses carences.

On dispose désormais d'autres études mieux étayées : effectuées dans un seul laboratoire, en utilisant la même méthodologie d'analyse, avec une population sélectionnée. Une telle étude publiée en 1995 a suivi le nombre et la qualité des spermatozoïdes de 1350 donneurs français sur la période s'étalant de 1973 à 1992. Il en ressort que ce n'est pas seulement la quantité mais aussi et surtout la qualité des spermatozoïdes qui accusent une régression. Dans une étude flamande conduite en 1996 à l'université de Gand au cours de laquelle le sperme de 456 candidats donneurs non sélectionnés a été étudié, la conclusion a été similaire à savoir que non seulement la densité spermatique a chuté mais aussi le pourcentage des spermatozoïdes présentant une bonne mobilité et une morphologie normale. La question est de

savoir cependant si la baisse de qualité se traduit par une diminution de la fertilité.

D'autre part, il existe aussi des études qui font état d'une stagnation voire même d'une hausse de la qualité du sperme ! C'est ainsi qu'en Finlande, la densité spermatique a quelque peu augmenté entre 1958 et 1992 (population rurale). Mais une autre étude finnoise au cours de laquelle une analyse post-mortem des testicules a été effectuée dans une population urbaine (Helsinki), rapporte par contre une baisse de la qualité.

La régression de la qualité du sperme de la population moyenne dans une grande partie du monde et la subfertilité masculine qui lui est associée sont, selon toute vraisemblance, liées dans une large mesure à des influences néfastes de l'environnement sur la spermatogenèse. Le rôle des pseudo-oestrogènes dans tous ces phénomènes reste cependant obscur.

Le cancer des testicules

Le cancer des testicules représente actuellement la tumeur maligne la plus fréquente chez les jeunes hommes occidentaux. Au Danemark, le risque de développer un cancer des testicules, sur toute la durée de vie, frôle 1%. Contrairement à l'aggravation des caractéristiques du sperme, l'augmentation de la fréquence du cancer des testicules a bien été prouvée. D'aucuns attribuent ce phénomène à une exposition excessive aux œstrogènes, particulièrement au cours du stade foetal.

Outre le cancer des testicules, d'autres anomalies ont été mises en relation avec l'exposition aux pseudo-oestrogènes pendant la grossesse, entre autres la cryptorchidie c'est-à-dire les testicules non descendus jusqu'aux bourses (chez 1 pour cent de la totalité des garçons) et l'hypospadias (chez 14 garçons sur 10000 qui naissent). Il n'existe toutefois aucune certitude sur la responsabilité des pseudo-hormones dans ces phénomènes.

Cancer du sein

Dans la majeure partie des pays, on enregistre une hausse constante du pourcentage du cancer du sein chez les femmes. D'après les données du registre national du cancer, le risque de développer un cancer du sein pour une femme belge entre 0 et 74 ans se monte à 7%. Ce sont des statistiques fiables que personne ne peut plus contester. Bien d'autres pays enregistrent également un accroissement du nombre des femmes traitées pour un cancer du sein. Cette évolution peut être en partie expliquée par la mise au point de meilleures méthodes de diagnostic. Cependant, d'autres causes sont également impliquées mais les avis sont partagés sur ce sujet. Les facteurs de risque connus comme l'hérédité, l'alimentation et le moment d'apparition des menstruations et de la ménopause n'offrent qu'une explication partielle. Une autre cause plausible serait l'exposition à des pseudo-oestrogènes.

Autres

Un certain nombre d'affections moins souvent citées ont également été corrélées à une perturbation endocrinienne provoquée par des facteurs environnementaux, notamment le cancer de la prostate et le cancer du sein chez l'homme. De même, une étude épidémiologique très récente a établi un lien entre la forte élévation de l'incidence de l'endométriose (une forme de tumeur bénigne consistant en la croissance de la muqueuse utérine en dehors de l'utérus) observée chez les femmes adultes et l'exposition à des polluants (dioxines) pendant leur puberté. Le nombre de femmes souffrant d'endométriose a considérablement augmenté au cours de ces dix dernières années alors que cette affection était relativement rare auparavant. Les pseudo-oestrogènes pourraient ici aussi être incriminés en tant que facteur causal.

Méthodes de test en matière de perturbation endocrinienne

Comment savoir ou déterminer si certaines substances chimiques sont des perturbateurs endocriniens ? Quelles méthodes utilise-t-on pour étudier les effets sur la santé ?

On ne peut répondre à ces questions qu'après avoir mené une recherche fondamentale et appliquée c'est-à-dire

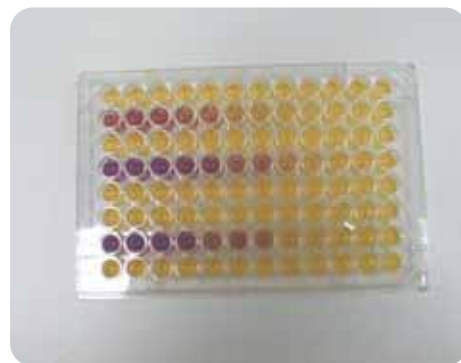


Des poissons sont exposés à différentes concentrations d'un effluent d'une station d'épuration d'eaux industrielles en vue d'évaluer les effets à long terme.

des expériences de laboratoire, des observations, des études chez les animaux vivant à l'état sauvage, la collecte et l'interprétation des données cliniques et des tendances dans l'état de santé des gens. Etant donné la complexité du système endocrinien, ce parcours s'avère long et laborieux. Entre temps, il est important de vérifier si les produits qui sont fabriqués et qui se retrouvent dans l'environnement sont dotés de propriétés susceptibles de perturber le système endocrinien. Des tests permettant de déceler les effets œstrogéniques des substances chimiques viennent d'être mis au point de même que des méthodes d'essai pouvant détecter des effets androgéniques (imitant les hormones sexuelles mâles) ou des effets sur la thyroïde.

Lorsque l'on a constaté dans les années quatre-vingt que des poissons mâles portaient des caractères femelles, on a tout de suite entamé des recherches pour mettre au point des techniques destinées à dépister cette perturbation. L'une des méthodes développées consiste en la détection de la vitellogénine chez les poissons mâles. La vitellogénine est une protéine hépatique nécessaire à la fabrication du jaune des œufs. Dans des conditions normales, cette protéine est fabriquée exclusivement par les poissons femelles. Mais les poissons mâles exposés à des œstrogènes ou à des pseudo-œstrogènes se mettent eux aussi à produire de la vitellogénine. Depuis

quelques années, on dispose d'un certain nombre de méthodes offrant la possibilité de détecter la production de cette protéine tant chez les poissons (dans des conditions de laboratoire et dans la nature) que dans des systèmes cellulaires (cellules hépatiques cultivées *in vitro*). Ces méthodes de test ont permis de déceler des perturbations endocriniennes chez des poissons d'eau douce vivant au voisinage d'effluents industriels et de stations d'épuration des eaux usées dans un certain nombre de pays. D'autres méthodes de test sont basées sur des levures manipulées génétiquement.



Résultat d'un test utilisant des levures

Ces méthodes consistent en l'introduction du code d'ADN pour le récepteur œstrogénique humain dans une levure en même temps qu'un système qui déclenche la fabrication d'un enzyme seulement si des composés œstrogéniques sont présents dans le milieu de croissance. La production de cet enzyme induit le changement de couleur du milieu (dose-dépendante). Grâce à ces techniques, il est maintenant possible de mettre à jour tant l'activité œstrogénique qu'anti-œstrogénique des substances testées.

Une autre méthode est basée sur la croissance des cellules du sein cancéreuses sensibles aux œstrogènes. Il s'agit d'un test *in vitro* sur culture de cellules du sein cancéreuses d'origine humaine (cellules MCF7). Ces cellules ne peuvent en effet se multiplier que dans un milieu œstrogénique. Ce test est sensible à une gamme relativement large de pseudo-hormones. Il présente néanmoins l'inconvénient de n'être qu'un « modèle » de la réalité, à savoir une culture cellulaire. Les résultats ne sont pas simples à interpréter étant donné la complexité de l'organisme humain. C'est le cas également d'un autre test *in vivo* utilisant des rates ayant subi une ablation des ovaires. Ces animaux ne peuvent donc plus produire d'œstradiol. L'effet œstrogénique d'une substance est alors évalué en déterminant dans quelle mesure cette substance induit la division des cellules utérines de ces rates (augmentation du poids de l'utérus). Mais ces résultats ne peuvent pas être extrapolés directement à l'être humain car un rat a une courte durée de vie (cinq générations en deux ans) et chez l'être

humain, la durée d'une génération ainsi que celle de la grossesse sont beaucoup plus longues. Il convient dès lors d'observer la plus grande prudence lors de l'interprétation des résultats et de l'extrapolation de pareils tests à l'être humain. Les substances chimiques désignées comme des perturbateurs endocriniens par les essais précités, doivent alors être testées de manière plus approfondie sur des organismes de test en utilisant à des méthodes permettant le suivi sur plusieurs générations.

Comment aborder le



problème ?

Bien que plusieurs tests soient déjà disponibles, il n'existe pas encore de consensus international sur les méthodes devant être utilisées pour évaluer l'activité perturbatrice endocrinienne des produits chimiques. Divers facteurs comme la complexité du système endocrinien, les effets potentiels sur plusieurs générations et les différences de sensibilité entre les différentes espèces, illustrent combien ce problème est ardu.

Les premières méthodes standardisées devraient être disponibles dans le courant des deux prochaines années. Dans l'avenir, elles seront certainement adjointes aux tests (éco)-toxicologiques validés existants. Etant donné le nombre considérable de produits à tester, les méthodes doivent être simples et rapides (criblage).

Divers ateliers internationaux ont été organisés au cours desquels des experts scientifiques et des représentants des instances gouvernementales et de l'industrie ont exposé leur vision sur cette problématique et déterminé quelles sont les recherches les plus urgentes à entreprendre. Ces discussions sont toujours en cours. L'administration environnementale des E.U. est actuellement la plus avancée en matière de formulation d'une stratégie de test éventuelle visant l'évaluation de la menace réelle pour l'être humain et l'environnement (dans l'idéal, 87000 substances chimiques devraient être testées).

Comment réagir face aux risques et à l'incertitude ?

Comment la communauté doit-elle réagir face à ces informations ? Les avis sont partagés sur ce point aussi. D'aucuns préconisent de bannir toute pseudo-hormone synthétique de l'environnement en vertu du « principe de précaution » c'est-à-dire que « mieux vaut prévenir que guérir ». Ils reposent leur argumentation sur le fait qu'il s'agit de substances qui s'accumulent dans l'environnement, notamment dans le tissu adipeux des êtres humains et des animaux, et qui sont actives à des concentrations relativement faibles. Ils redoutent également les effets potentiels de la combinaison de plusieurs substances.

D'autres, par contre, revendiquent le « principe du non prouvé ». Ils estiment que les effets de l'exposition à des substances chimiques dotées de propriétés perturbatrices hormonales sont minimes, surtout si l'on compare cette exposition à celle aux œstrogènes naturels excrétés par l'être humain et l'animal et aux œstrogènes contenus dans les médicaments et les aliments végétaux qui atteignent l'environnement. Ils craignent que l'interdiction de toutes les substances suspectes ne conduise à la paralysie de la société.

L'opinion de la grande majorité des gens se situe entre ces deux extrêmes. Certes, l'hypothèse des œstrogènes ne repose jusqu'à présent que sur de maigres fondements scientifiques mais ceci ne signifie pas obligatoirement que la problématique n'existe pas. Il est donc indispensable de procéder à des recherches plus approfondies. En plus des expériences animales, il faudra suivre également de grands groupes de personnes, de la fécondation jusqu'à l'âge adulte, et peut-être même jusqu'à la génération suivante si l'on veut trouver la bonne réponse.

D'autre part, nous devons rester alertes et définir comment réagir face aux risques et quelles proportions les laisser prendre. Comme John Graham du *Harvard Center for Risk Analysis* l'a résumé : « il est honteux que des mères se fassent du souci à propos de substances éventuellement toxiques alors que leurs enfants ne sont pas vaccinés et font du vélo sans casque dans la rue ... »

Le fait est que le consommateur continue à se demander s'il doit se faire du souci à propos de l'air qu'il respire, de la nourriture qu'il mange, de l'eau qu'il boit et des plastiques qu'il utilise.

Le monde est-il maintenant en danger ?

Une myriade de questions demeurent encore sans réponse. Combien de substances chimiques sont susceptibles de perturber le système endocrinien ? Quelles sont les doses qui provoquent des effets ? Ces substances ont-elles un impact plus important lorsque les organismes de test y sont exposés au cours de leur développement embryonnaire ? Quel est le rôle de l'âge, de l'environnement de travail, de l'alimentation, des facteurs génétiques et de la durée de contamination ? Quel est l'effet de la combinaison de plusieurs substances chimiques ? L'effet d'une substance à dose élevée est-il le même que la somme de plusieurs doses moindres ou de plusieurs petites contaminations par divers produits chimiques ? Existe-t-il un effet synergique (l'effet est-il supérieur à la somme des effets particuliers) ? Les perturbateurs hormonaux accroissent-ils la sensibilité des organismes à d'autres substances chimiques ? Quel impact ont-ils sur les générations futures ?

Finalement, nos connaissances sur les perturbateurs endocriniens étant très limitées, nous ne sommes pas en mesure de nous prononcer. Il est cependant indéniable que de fortes concentrations de substances chimiques perturbatrices des systèmes hormonaux ont un impact manifeste sur la santé et la fertilité des animaux. Mais on ignore encore quels sont les effets à long terme d'une exposition à de faibles concentrations. Ou quels sont les effets sur l'être humain. Toujours est-il que les tests utilisés pour déterminer la toxicité des substances chimiques ne doivent pas tenir compte uniquement du risque cancérogène mais également des effets à long terme sur la fertilité et le développement. Le problème est que nous ne savons pas encore comment mesurer et évaluer ces effets. Et même si nous sommes capables de détecter de manière univoque des effets dans des cultures de cellules ou chez des animaux, pouvons-nous extrapoler ces résultats à l'être humain ?

L'espèce humaine est-elle en danger ? La quête de la réponse à cette question dans cette matière très complexe (avec des implications écologiques, économiques et politiques) est loin d'être une tâche aisée.

Une liste de références vous sera envoyée sur simple demande et quelques adresses de sites Internet intéressants où vous trouverez différents points de vue sur les « *endocrine disruptors* ».



Un mot du président

L'association « Vlaamse Vereniging voor Biologie » ou VVB, existera bientôt depuis un quart de siècle. Hasard ou non, elle fêtera son anniversaire l'année du millénaire, le 21 octobre pour être précis. Ce jour-là, mais en 1975, un groupe de personnes pleines d'enthousiasme, au nombre de quinze, ont rédigé les statuts d'une association sans but lucratif : une asbl. Les objectifs de l'association sont repris dans l'art. 3 : « L'association vise à stimuler l'étude de la biologie. Elle veut accentuer l'importance des sciences biologiques et mettre en lumière les aspects biologiques de la problématique environnementale grandissante. Elle veut favoriser les contacts et défendre les intérêts tant des personnes qui s'intéressent à la biologie que celles qui la pratiquent. » Au cours de la période écoulée, de nombreuses initiatives ont vu le jour, des réunions et des excursions ludiques ou non, ont été organisées et même une véritable 'petite revue' est régulièrement publiée. Un certain nombre de ces initiatives ont connu un développement tel qu'elles sont devenues des événements renommés, comme le projet 'MENS' (Milieu, Education, Nature, Société), toujours placé sous l'entière responsabilité du VVB. Certes, d'autres initiatives ont connu, et connaissent, des hauts et des bas, mais c'est certainement le lot de toutes les associations.

Et nous sommes encore jeunes et dynamiques !! Nous continuons à lancer de nouvelles initiatives et nous sommes persuadés qu'elles deviendront des activités de grande valeur. Mens compte déjà 14 numéros en français mais depuis 1999, chaque dossier paraît systématiquement en néerlandais et en français. La revue pourra ainsi connaître une diffusion encore plus grande en Belgique.

Enfin, nous déployons actuellement beaucoup d'efforts pour l'organisation d'un cours intitulé « Communiquer sur la science ». Toutes nos initiatives cadrent avec l'énoncé de l'article 3 des statuts : « ... accentuer l'importance des sciences biologiques... ».

A la lumière du modèle actuel de la société où la biotechnologie occupe une place primordiale, nous considérons que l'information scientifique objective constitue l'un des objectifs fondamentaux du VVB.

Nous sommes persuadés que la revue MENS aussi bien que le cours livreront une contribution constructive à cela, et nous relevons ce défi.

Roland VALCKE, président VVB
e-mail : roland.valcke@luc.ac.be



Alcool : au maximum 1 ou 2 verres par jour

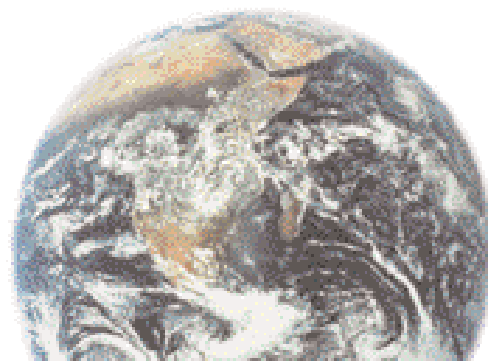
Quelle est la limite à laquelle un effet favorable éventuel d'une consommation modérée d'alcool bascule vers un effet défavorable dû à un excès d'alcool ? D'après une étude de l'American College of Cardiology, ce seuil se situerait à deux verres par jour pour les hommes. Le Dr M. Gaziano (Boston) déclare à ce sujet : « Il est clair que la consommation quotidienne d'un ou de deux verres d'alcool pour un homme moyen exerce un effet favorable sur le système cardiovasculaire sans être accompagnée d'un réel accroissement du risque de cancer ».

Source : Journal du Médecin 2000 ; 1234 : 22



en préparation

Développement durable



MENS en rétrospective

- MENS 1
"L'emballage est-il superflu?"
- MENS 2
"Le chat et le chien dans l'environnement"
- MENS 3
"Soyez bons pour les animaux"
- MENS 4
"Le chlore: comment y voir clair?"
- MENS 5
"Faut-il encore du fumier?"
- MENS 6
"Sources d'énergie"
- MENS 7
"La collecte des déchets: un art"
- MENS 8
"L'être humain et la toxicomanie"
- MENS 9
"Apprenons à recycler"
- MENS 10
"La Chimie: source de la vie"
- MENS 11
"La viande, un problème?"
- MENS 12
"Mieux vaut prévenir que guérir"
- MENS 13
"Biocides, une malédiction ou une bénédiction?"
- MENS 14
"Manger et bouger pour rester en pleine forme"