

10^{ème} Colloque Médecine et Recherche de la Fondation Ipsen de la série Endocrinologie : « Les perturbateurs endocriniens multi-systèmes »

Paris (France), le 30 novembre 2010 – De nombreuses substances chimiques fabriquées par l'homme présentent des effets biologiques délétères : elles perturbent les fonctions hormonales essentielles. Comme des quantités considérables de ces substances se sont accumulées dans l'environnement, leurs effets secondaires sont potentiellement désastreux pour les hommes et pour de nombreuses autres espèces. Le dixième Colloque Médecine et Recherche de la Fondation Ipsen dans la série Endocrinologie a été consacré à l'exploration des effets de ces substances. Les spécialistes internationaux de ce domaine ont abordé les effets de substances chimiques telles que les polychlorobiphényles, le bisphénol A et les phtalates sur les systèmes nerveux, métabolique et reproducteur de l'homme et de l'animal, ainsi que les mécanismes moléculaires sous-jacents. Cette réunion, qui a eu lieu à Paris le 29 novembre 2010, était organisée par Jean-Pierre Bourguignon (*Université de Liège, Belgique*), Bernard Jégou (*Inserm U435, Rennes, France*), Bernard Kerdelhué (*CNRS-UMR 8601 - Centre Universitaire des Saints-Pères, Paris, France*), Jorma Toppari (*University of Turku, Turku, Finland*) et Yves Christen (*Fondation Ipsen, Paris, France*).

Les produits chimiques perturbateurs endocriniens vont des molécules naturelles, comme les composés « œstrogen-like » présents dans les végétaux, jusqu'aux produits synthétiques, notamment le DDT, divers produits chimiques utilisés en plasturgie comme le bisphénol A et les polychlorobiphényles. Certains des composés fabriqués par l'homme sont maintenant répandus dans l'environnement, et les imitateurs des œstrogènes utilisés comme contraceptifs sont fréquemment retrouvés à la surface des étendues d'eau. Certaines substances chimiques sont tellement ubiquitaires qu'il peut être difficile de trouver des personnes n'ayant jamais été exposées pour servir de contrôle dans les tests. Les études épidémiologiques identifient des corrélations vraisemblables entre l'exposition aux produits chimiques et des maladies humaines spécifiques (Phillipe Grandjean, *University of Southern Denmark, Odense, Denmark* et *Harvard School of Public Health, Boston, USA* ; Jégou ; Toppari et Niels Skakkebaek, *Rigshospitalet, Copenhagen, Danemark*). Les mécanismes physiologiques et moléculaires de leurs actions sont actuellement suivis chez la souris, le rat et le poisson zèbre.

Depuis longtemps, les études sur les perturbateurs endocriniens se concentrent sur leurs effets sur la reproduction, en particulier la fertilité (Jégou). Ces dernières années, l'attention s'est élargie pour inclure d'autres systèmes, et les produits chimiques perturbateurs endocriniens sont maintenant soupçonnés de contribuer à de nombreuses pathologies humaines, notamment le diabète (Grandjean ; Angel Nadal, *Universidad Miguel Hernández de Elche, Elche, Espagne*), l'obésité (Retha Newbold, *National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, USA*) et les troubles intestinaux (Eric Houdeau, *INRA, Unité de Neuro-Gastroentérologie et Nutrition, Toulouse, France*), ainsi que les dysfonctionnements de la reproduction et les cancers hormono-dépendants (Toppari et Skakkebaek ; Richard Sharpe, *University of Edinburgh, Edinburgh, UK*). Comme les produits chimiques perturbateurs imitent les actions de l'œstrogène et de la thyroxine, qui sont indispensables au développement embryonnaire, l'exposition *in utero* peut présenter des conséquences graves pour la vie entière sur la structure du cerveau et les performances cognitives (Anne-Simone Parent, *GIGA Neurosciences, Université de Liège, Liège, Belgique* ; Olivier Kah, *UMR CNRS 6026, Université de Rennes 1, Rennes, France*), le début de la puberté (Andrea Gore, *University of Texas at Austin, Austin, USA* ; Manuel Tena-Sempere, *Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain*), la régulation du poids (Newbold) ainsi que les fonctions de reproduction (Gore).

Les études de population peuvent être utilisées pour identifier des causes possibles aux problèmes de santé. Par exemple, il y a vingt ans en Finlande, les numérations de spermatozoïdes étaient bien plus

élevées et l'incidence du cancer du testicule était plus faible qu'au Danemark. Mais une étude prospective montre un déclin marqué de la numération des spermatozoïdes en Finlande au cours des dix dernières années, corrélé à l'augmentation de la pollution industrielle (Toppari et Skakkebaek). Les androgènes sont indispensables au développement du système reproducteur masculin, et la perturbation expérimentale de leurs actions par du phtalate de dibutyle provoque une réduction de la taille du testicule et du niveau de production de sperme chez les rats adultes, à condition qu'ils aient été exposés au produit chimique à la fois *in utero* et au stade néonatal (Sharpe).

Les hypothèses sur les actions de composés spécifiques peuvent également être testées sur les populations que l'on sait exposées. La preuve que les polychlorobiphényles contribuent au diabète de type 2 est ambiguë, mais elle est soutenue par l'analyse d'un groupe d'habitants des Îles Féroé de 70 ans qui ont continué à pratiquer un régime alimentaire traditionnel comportant de la graisse de baleine à forte teneur en polychlorobiphényles (Grandjean).

Les polychlorobiphényles ont également des effets sur le développement de l'hypothalamus de rats exposés au stade de fœtus, par leurs actions sur les récepteurs de l'œstrogène et de l'androgène. Le début de la puberté dépend de la bonne différenciation sexuelle du cerveau, en réponse aux actions des hormones stéroïdiennes sexuelles au cours de périodes critiques de développement. Les problèmes résultants dépendent du sexe : chez les femelles, la puberté est précoce et le comportement reproducteur adulte est perturbé ; chez les mâles, la puberté est retardée (Gore). Certains neurones hypothalamiques contenant la kisséptine sont essentiels pour déterminer le début de la puberté. L'exposition maternelle à des composés tels que le bisphénol A, qui imitent les actions des stéroïdes sexuels, modifie la production de ces neurones et l'activation postnatale des hormones stimulant les gonades (Tena-Sempere).

Au niveau cellulaire, chez les rats, les perturbateurs affectent la différenciation des neurones à partir de leurs cellules progénitrices et des cellules gliales radiales essentielles à l'organisation du cortex cérébral. Chez les souris, la formation des synapses dans l'hippocampe est perturbée (Parent). Chez le poisson zèbre, la glie radiale et la migration ultérieure des neurones hypothalamiques sont sensibles aux œstrogènes synthétiques issus de la pilule contraceptive présents dans l'eau (Kah). L'exposition de l'embryon au bisphénol A perturbe la différenciation des adipocytes et des cellules endothéliales de l'intestin, avec des conséquences durant toute la vie (Newbold ; Houdeau). Elle provoque une intolérance au glucose chez les jeunes souris mâles (Nadal). Les adultes sont également vulnérables au bisphénol A, et présentent une résistance accrue à l'insuline et une réduction de la perméabilité de la paroi intestinale.

Les composés perturbateurs peuvent imiter les fonctions d'hormones particulières en stimulant de manière inappropriée leurs récepteurs ; ils peuvent modifier les actions hormonales en interférant sur les voies de signalisation intracellulaires ou interagir avec le transfert de l'hormone vers ses cellules cible. Pour comprendre ces actions, il est nécessaire d'en connaître davantage sur les voies de signalisation stimulées par les hormones. Les gènes activés par l'hormone thyroïdienne sont en cours d'identification et des actions auparavant inconnues de cette hormone sont étudiées chez des souris génétiquement modifiées (Thomas Zoeller, *University of Massachusetts, Amherst, USA*). La reprogrammation de gènes dans l'hypothalamus du rat adulte, révélée après l'exposition au stade fœtal aux polychlorobiphényles, peut constituer un modèle pour d'autres perturbateurs endocriniens (Gore). Chez le poisson zèbre, les œstrogènes synthétiques augmentent l'expression de la kisséptine et de sa voie de signalisation, ce qui pourrait procurer un test sensible des actions des imitateurs de l'œstrogène (Kah).

À mesure que les actions des produits chimiques perturbateurs endocriniens sont mieux documentées et que leurs mécanismes sont élucidés, il devrait être plus facile d'identifier les troubles de santé provoqués par ces composés et de prendre les mesures préventives nécessaires.

La Fondation Ipsen

Créée en 1983 sous l'égide de la Fondation de France, la Fondation Ipsen a pour vocation de contribuer au développement et à la diffusion des connaissances scientifiques. Inscrite dans la durée, l'action de la Fondation Ipsen vise à favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens, échanges



indispensables en raison de l'extrême spécialisation de ces professions. L'ambition de la Fondation Ipsen est d'initier une réflexion sur les grands enjeux scientifiques des années à venir. La Fondation a développé un important réseau international d'experts scientifiques qu'elle réunit régulièrement dans le cadre de Colloques Médecine et Recherche, consacrés à six grands thèmes: la maladie d'Alzheimer, les neurosciences, la longévité, l'endocrinologie, l'arbre vasculaire et le cancer. Par ailleurs, en 2007, la Fondation Ipsen a initié trois nouvelles séries de réunions en partenariat: d'une part avec le *Salk Institute* et la revue *Nature* sur le thème de la complexité biologique; d'autre part, avec la revue *Nature* sur le thème « Émergence et Convergence »; et enfin, avec la revue *Cell* et le *Massachusetts General Hospital* sur le thème « *Exciting Biologies* ». Depuis sa création, La Fondation Ipsen a organisé une centaine de conférences internationales, publié 70 ouvrages chez des éditeurs de renom et 213 numéros de sa brochure d'information bimestrielle Alzheimer Actualités. Elle a également attribué plus d'une centaine de prix et bourses depuis sa création. Visitez le site www.fondation-ipsen.org.

Pour plus d'informations :

Isabelle de Segonzac, Image Sept

E-mail : isegonzac@image7.fr

Tél. : +33 (0)1 53 70 74