

Les impacts d'une exposition aux PCB sur les systèmes hormonal et urogénital masculins

Période : septembre 2009 à décembre 2009

Éric LABOUZE, Arianna DE TONI et Cécile RUAULT

BIO Intelligence Service – Paris

Mots clés : Développement sexuel masculin, Hormones, Perturbateur endocrinien, PCB

Les polychlorobiphényles (PCB) sont des perturbateurs endocriniens⁽¹⁾, ils peuvent donc altérer le système hormonal. La majorité des études menées sur les impacts sur les systèmes hormonal et urogénital d'une exposition aux PCB se sont concentrées sur les estrogènes⁽²⁾ (Nesaretnam, 1996; Kester, 2000; Li, 2007). Or, le développement sexuel des individus dépend également des concentrations en androgènes⁽³⁾. Une publication récente a donc analysé les effets de l'exposition aux PCB sur la testostérone, une hormone androgénique. Une autre publication a étudié les conséquences d'une telle exposition sur le développement des caractères sexuels masculins chez des fœtus, lors d'une exposition *in utero*.

De faibles taux de testostérone associés à l'élévation des concentrations en PCB chez des Amérindiens

Analyse

Goncharov *et al.* (2009) ont réalisé leur étude chez des habitants de l'Akwesasne, dans une réserve située au bord du Saint Laurent, à la jonction du Québec, de l'Ontario et de l'état de New York, en aval de trois fonderies d'aluminium ayant utilisé et rejeté dans le fleuve des PCB. Cette population est exposée aux PCB parce qu'elle consomme le poisson et les gibiers locaux. Grâce à des échantillons sanguins, les auteurs ont évalué la relation entre les concentrations sériques de testostérone de ces Amérindiens et celles d'un groupe de 101 congénères de PCB; de l'hexachlorobenzène (HCB); du dichlorodiphényldichloréthylène (DDE) et du mirex. Toutes ces substances ont des effets perturbateurs endocriniens documentés.

Parmi les PCB, 12 congénères ont également été étudiés individuellement: les 52 et 105 qui sont peu chlorés et peu persistants; les 74, 99 et 118 qui sont les mieux corrélés avec la consommation locale de poissons; les 138, 153 et 180 qui correspondent aux concentrations les plus importantes dans la zone d'étude et les 170, 201, 203 et 206 qui sont fortement chlorés, persistants et présents dans la majorité de la population. Les 101 congénères ont été regroupés en 5 groupes, associés selon leur mode d'action commun et leur structure chimique similaire. L'impact de toutes ces substances chimiques sur la concentration sérique de testostérone a été mesuré chez 257 hommes et 436 femmes. Dans leur modèle, les auteurs ont tenu compte de facteurs individuels susceptibles d'influencer les résultats, comme l'âge, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et la concentration sérique de lipides des individus. Les résultats indiquent que, chez les hommes, l'augmentation de

la concentration sérique de l'ensemble des 101 congénères de PCB est associée à une diminution de la concentration sérique de testostérone. Des effets semblables sont observés avec les groupes de PCB mono-orthosubstitués; de PCB diortho-, triortho- et tétra-orthosubstitués; de PCB ayant des effets semblables à ceux des polychlorodibenzodioxines (PCB dioxine-like), ainsi qu'avec les PCB 74, 99, 153 et 206 considérés individuellement. Néanmoins aucune diminution de la concentration sérique en testostérone n'a été constatée avec les PCB 52, 105, 118, 138, 170, 180, 201 et 203, ni avec le mirex, l'HCB et le DDE. Chez les femmes, aucune relation significative entre les PCB et les niveaux de testostérone n'a été mise en évidence.

Commentaire

Le champ d'observation de cette étude est intéressant puisqu'il concerne l'influence des PCB sur les androgènes et non sur les estrogènes. De plus, l'étude a été réalisée chez l'homme, contrairement à la majorité des recherches qui sont effectuées chez les rats. Néanmoins, tous les types de PCB n'ont pas été inclus, comme par exemple le 126 ayant une structure similaire aux dioxines. L'article montre que les PCB peuvent engendrer des effets différents les uns des autres puisque la testostérone n'est pas influencée par tous les PCB, même si les mécanismes d'action ne sont pas encore connus. Cependant, aucune caractéristique physico-chimique commune entre les quatre congénères de PCB associés à une diminution de la concentration sérique de testostérone n'a été mise en évidence. Cette étude prouve néanmoins que l'effet perturbateur endocrinien n'est pas uniquement dû aux PCB dioxine-like. Chez les femmes, les concentrations de testostérone dans l'organisme sont beaucoup plus faibles que chez les hommes et varient avec le cycle menstruel, ce qui pourrait éventuellement expliquer pourquoi aucune modification n'a été détectée. Dans cette étude, seule

la variation de la concentration de testostérone est étudiée, alors que les impacts de la baisse de cette hormone, comme par exemple la variation du nombre de spermatozoïdes, auraient aussi pu être analysés.

Les taux de PCB chez les femmes enceintes et le risque d'hypospadias⁽⁴⁾ et de cryptorchidie⁽⁵⁾ dans la descendance masculine

Analyse

Une hypothèse sur l'origine des cryptorchidies et des hypospadias serait qu'elles soient causées par des hormones. Or les PCB miment l'action des hormones, aussi ils sont suspectés de pouvoir provoquer ces pathologies. Dans une étude multicentrique conduite aux États-Unis, **McGlynn et al. (2009)** ont mesuré les concentrations sériques de 11 congénères de PCB chez les mères de 230 enfants atteints de cryptorchidie et de 201 autres porteurs d'hypospadias. Les enfants ont été suivis pendant 7 ans (de 1959 à 1965) et 593 mères d'enfants non atteints par ces pathologies ont servi de témoins pour la concentration en PCB. L'hypospadias devait être diagnostiqué durant les 7 premières années de la vie de l'enfant alors que la cryptorchidie devait être détectée dans la première année. Les PCB ont été classés en quatre groupes selon leur persistance dans l'organisme et leur ressemblance avec les dioxines. Les modèles ont été ajustés sur la concentration sérique de triglycérides et de cholestérol, ces facteurs étant susceptibles de faire varier les résultats, mais les auteurs n'ont pas trouvé de relation évidente entre l'augmentation du risque d'hypospadias ou de cryptorchidie et l'augmentation du taux de PCB.

Commentaire

La force de cette étude est d'être conduite sur un large échantillon de la population (plus de 1000 couples mère/enfant ont participé) permettant ainsi de détecter des différences statistiquement significatives des taux de PCB entre les mères d'enfants diagnostiqués et celles d'enfants témoins. Les échantillons de sang ont été collectés entre 1959 et 1965, période pendant laquelle l'exposition aux PCB aux États-Unis était nettement supérieure à celle d'aujourd'hui. C'est pourquoi, les niveaux d'exposition actuels, supposés inférieurs à ceux de l'étude, auraient encore moins de probabilité d'engendrer des hypospadias ou des cryptorchidies. Deux études corroborent ce résultat concernant les cryptorchidies (Mol *et al.*, 2002; Hosie *et al.*, 2000). Cependant, une étude contradictoire (Brucker-Davis *et al.*, 2008) laisse apparaître une association entre l'exposition fœtale aux PCB et la cryptorchidie. Pour les hypospadias, Giwerzman *et al.* (2006) ont trouvé une faible prévalence d'hypospadias dans une population du Groenland, malgré des taux élevés de PCB. Par ailleurs, l'étude présentée a ses limites concernant les hypospadias puisque le degré de sévérité de la maladie n'a pas été pris en compte alors que, en toute rigueur, ce paramètre devrait être considéré.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'article de **Goncharov et al. (2009)** montre que l'exposition à certains PCB est associée à une diminution de la concentration de testostérone chez les Amérindiens. Le travail de **McGlynn et al. (2009)** ne confirme pas l'hypothèse que l'exposition *in utero* aux PCB augmente le risque d'hypospadias et de cryptorchidie. Les PCB ont été suspectés d'être la cause d'anomalies urogénitales principalement à cause de certains types de PCB et de métabolites⁽⁶⁾ qui engendrent une faible activité estrogénique. Cependant, il n'est pas prouvé que l'activité estrogénique soit un facteur de risque. D'autres perturbateurs endocriniens sont peut-être à l'origine de ces anomalies.

En conclusion, la première étude démontre que les PCB n'influencent pas uniquement les systèmes hormonaux estrogénique et thyroïdien mais ont également des conséquences sur le système androgénique puisque la concentration de testostérone est modifiée. Par contre, dans la deuxième étude, l'association entre l'exposition aux PCB et les risques de cryptorchidie et d'hypospadias n'a pas été démontrée. Il est à noter par ailleurs que ces pathologies ne sont pas engendrées par une diminution du taux de testostérone circulante. Les conditions environnementales et notamment l'exposition aux PCB *via* leur impact sur les taux de testostérone, pourraient néanmoins être à l'origine d'une diminution de la fertilité masculine dans l'avenir. Il serait donc intéressant de suivre l'évolution de ce phénomène.

Lexique

- (1) Perturbateur endocrinien : tout agent susceptible d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien (les processus de synthèse, de sécrétion, de transport, d'action ou d'élimination des hormones) et induisant des effets sur la santé des individus ou de leur descendance.
- (2) Estrogènes : hormones sexuelles féminines, également sécrétées en petites quantités par les testicules et intervenant lors de la puberté dans l'apparition des caractères sexuels féminins.
- (3) Androgènes : hormones sexuelles masculines, également sécrétées en petites quantités par les femmes, stimulant le développement des caractères sexuels masculins.
- (4) Hypospadias : malformation du fœtus masculin, se manifestant par l'ouverture de l'urètre dans la face inférieure du pénis au lieu de son extrémité.
- (5) Cryptorchidie : descente incomplète du testicule dans les bourses.
- (6) Métabolites : produits de dégradation ou de transformation.

Publications analysées

Goncharov A, Rej R, Negoita S et al. Lower serum testosterone associated with elevated polychlorinated biphenyl concentrations in Native American men. *Environ. Health. Perspect.* 2009; 117(9):1454-60.

McGlynn KA, Guo X, Graubard BI et al. Maternal pregnancy levels of polychlorinated biphenyls and risk of hypospadias and cryptorchidism in male offspring. *Environ. Health. Perspect.* 2009; 117(9):1472-6.

Publications de référence

Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I et al. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum. Reprod.* 2008; 23(8):1708-18.

Giwerzman YL, Kleist KE, Giwerzman A et al. Remarkably low incidence of hypospadias in Greenland despite high exposure to endocrine disruptors; possible protective effect of androgen receptor genotype. *Pharmacogenet. Genomics.* 2006; 16(5):375-7.

Hosie S, Loff S, Witt K et al. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2000; 10(5):304-9.

Kester MH, Bulduk S, Tibboel D et al. Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated PCB metabolites: a novel pathway explaining the estrogenic activity of PCBs. *Endocrinology.* 2000; 141(5):1897-900.

Li LA. Polychlorinated biphenyl exposure and CYP19 gene regulation in testicular and adrenocortical cell lines. *Toxicol In Vitro.* 2007; 21(6):1087-94.

Mol NM, SÅ,rensen N, Weihe P et al. Spermaturation and serum hormone concentrations at the age of puberty in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Eur. J. Endocrinol.* 2002; 146(3):357-63.

Nesaretnam K, Corcoran D, Dils RR et al. 3,4,3',4'-Tetrachlorobiphenyl acts as an estrogen *in vitro* and *in vivo*. *Mol. Endocrinol.* 1996; 10(8):923-36.

Revue de la littérature

Carpenter DO. Polychlorinated biphenyls (PCBs): routes of exposure and effects on human health. *Reviews on Environmental Health.* 2006; 21(1):1-23.

Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans--a review. *Med. Sci. Monit.* 2009; 15(6):RA137-RA145.

Larsen JC. Risk assessments of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in food. *Mol. Nutr. Food Res.* 2006; 50(10):885-96.

Publications non sélectionnées

Fitzgerald E, Belanger E, Palmer P et al. Residential indoor air exposure to polychlorinated biphenyls. *Epidemiology.* 2009; 20(6):S152.

Cette publication n'a pas été sélectionnée car elle est en dehors de la thématique choisie pour la note.

Hopf NB, Ruder AM, Succop P. Background levels of polychlorinated biphenyls in the U.S. population. *Sci. Total Environ.* 2009; 407(24):6109-19.

Les auteurs ont développé un modèle pour visualiser l'évolution des concentrations en PCB dans la population américaine au cours du temps. Cette publication n'a pas été sélectionnée car elle est en dehors de la thématique choisie pour la note.

Koppen G, Den Hond E, Nelen V et al. Organochlorine and heavy metals in newborns: results from the Flemish Environment and Health Survey (FLEHS 2002-2006). *Environ. Int.* 2009; 35(7):1015-22.

Cette étude porte sur la présence de PCB dans le sang de cordon ou le plasma de fœtus. Cette publication n'a pas été sélectionnée car elle est en dehors de la thématique choisie pour la note.

Park HY, Park JS, Sovcikova E et al. Exposure to hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the prenatal period and subsequent neurodevelopment in eastern Slovakia. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117(10):1600-6.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les associations entre l'exposition prénatale aux PCB et le développement neurologique des enfants jusqu'à 16 mois. Cette publication n'a pas été sélectionnée car elle est en dehors de la thématique choisie pour la note.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Dioxins, Health, Pcb.