

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DES PESTICIDES ORGANOCHLORES

ENDOCRINE DISRUPTION AND ORGANOCHLORINES RESIDUES

C. CHARLIER, G. PLOMTEUX

Mots clés : pesticides organochlorés – risque chronique – environnement – disrupteurs hormonaux
Key words : organochlorines – chronic exposure – environment – hormone disruptors

ABSTRACT

Xenoestrogens such organochlorine pesticides are known to induce changes in reproductive development, function or behaviour in wildlife. Because these compounds are able to modify the estrogens metabolism, or to compete with estradiol for binding to the estrogen receptor, it may be possible that these products affect the risk of developing impaired fertility, precocious puberty or some kinds of cancer in man.

Le plus ancien récit de lutte contre la pollution remonte à une légende indienne racontant que la divinité Sing-bonga était incommodée par les émanations des fours dans lesquels les Asuras fondaient leurs métaux (1). Evidemment depuis, la problématique n'a cessé de s'accroître et la contamination de la Terre par de nombreux polluants est devenue aujourd'hui un problème majeur de notre Société. La protection de notre environnement est une question capitale qui doit être respectée malgré la pression économique actuelle et qui ne cessera de croître au cours des prochaines années même si l'identification objective et indiscutable de ce qui est essentiel – donc devant être prioritairement garanti sur la planète – est difficile à cerner (2). « Un oiseau en mauvais état ne pond pas de bons œufs » disait un proverbe grec. Mais ce n'est

qu'à partir de la seconde moitié du XX^{ème} siècle que les toxicologues ont commencé à identifier les effets qu'avaient entraînés à l'échelle mondiale les pollutions émises aux XIX^{ème} siècle sur la faune sauvage et sur le cheptel (3). L'histoire contemporaine des pesticides industriels commence vers 1874 (synthèse des organochlorés) et se poursuit tout au long de ces 2 siècles en passant par la synthèse des organophosphorés (1950), des carbamates (1970) et des pyréthroïdes (1975) (4). Le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) a été synthétisé pour la première fois par un étudiant en cours de préparation de sa thèse de doctorat : Othmer Zeidler. La production, reprise par les entreprises F.Mayo puis par la Geigy Co. a d'abord intéressé l'armée, puis l'agriculture. Dès la fin de la 2^{ème} guerre mondiale, des mises en garde furent lancées à propos des effets nocifs du produit (4). Un déclin des populations de grives, d'aigles chauves, d'orfaies et de mammifères consommateurs de poissons fut constaté à partir des années 50 et dénoncé par Rachel Carson dans son célèbre appel du « Silent Spring » de 1962. Bien qu'il soit interdit en Occident depuis les années 70, ce produit a été tellement utilisé et présente une rémanence si longue qu'une contamination ubiquitaire existe aujourd'hui encore. De plus, ce produit continue à être produit aux USA pour être utilisé à des fins de décontamination dans les pays en voie de développement. Il en va de même de l'Hexachlorobenzène (HCB), un autre organochloré dont l'usage est interdit sous nos latitudes, mais reste fréquent dans d'autres pays. Ces deux exemples indiquent que le problème de la contamination continue à nous concerner, même pour des produits dont l'usage est aujourd'hui strictement réglementé ou interdit. Des effets sur la faune semblent encore actuellement devoir être attribués à ces produits. La diminution de la

Service de Toxicologie clinique, CHU Liège, Belgique
Tirés-à-part : Dr Corinne CHARLIER
Laboratoire de Toxicologie clinique
Tour II 5^{ème} étage
CHU - B35
B 4000 Liège (Belgique)
Tél/Fax 00 32 4 3668818

population des phoques dans la mer de Wadden pourrait être due à la forte contamination en composants organochlorés des poissons dont ces phoques se nourrissent (5). Exposé au DDT et à son métabolite dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE), le *Seratherodon mossambicus* présente une réduction de la sécrétion de cortisol par une action toxique cytospécifique sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (6). Des travaux récents ont montré que le DDT et le DDE se lient chez les oiseaux et les mammifères au moyen de liaisons covalentes aux cellules de la *zona fasciculata* - homologue du tissu interrénal du poisson - induisant des microhémorragies. Cette « défaillance » cortisolibique peut s'accompagner d'une perturbation du métabolisme glucidique et notamment d'un taux élevé de glycogène hépatique (7). Les pesticides organochlorés (DDT, DDE) entraînent également des perturbations d'ordre métabolique chez certaines espèces d'oiseaux, notamment le faucon pèlerin en Grande Bretagne et les oiseaux piscivores des grands lacs nord américains où l'on a constaté au cours des années 1960 que leur reproduction était menacée et qu'une des manifestations les plus évidentes des perturbations observées était le taux élevé de malformations (8). Des mortalités élevées de poissons ou de coquillages ont été rapportées dans des élevages situés à proximité des zones d'épandage de pesticides organophosphorés et de carbamates. En 1991, la dispersion aérienne de fenitrothion dans le but de provoquer la démoustication en Languedoc a été à l'origine de la perte de plusieurs tonnes de crevettes japonaises. L'utilisation de trichlorfon et de dichlorvos comme antiparasitaires dans des fermes d'élevages de saumons a provoqué des épisodes de mortalité importante (9).

INDICES DE TOXICITÉ

On doit reconnaître le rôle majeur que jouent les produits phytosanitaires pour atteindre une production alimentaire suffisante. Incontournables, ils doivent cependant être employés selon des conditions strictes assurant leur efficacité mais aussi leur innocuité. Divers indices toxicologiques ont été définis pour protéger le consommateur face à l'exposition chronique à ces produits. En effet, compte tenu de leur faible concentration, les résidus de pesticides (pesticides non transformés, métabolisés ou dégradés présents dans ou sur les denrées) ne peuvent avoir de toxicité aiguë. Cependant, que penser de l'ingestion régulière et répétée de faibles quantités de résidus ? Une directive CEE (91/414/CEE, annexes II et

III) précise que des études de laboratoire sur plusieurs espèces animales doivent être menées pour chaque substance, afin de déterminer tout d'abord la Dose Sans Effet Observé (DES) ou No observed effect level (NOEL) : c'est la quantité de produit qui, ingérée régulièrement (en mélange avec des aliments) et à long terme par l'animal d'expérience, ne produit aucun effet néfaste décelable (10). La Dose Journalière Admissible pour l'homme ou DJA est alors calculée : elle correspond à la dose qui, d'après l'ensemble des données connues, paraît pouvoir être ingérée chaque jour sans risque appréciable. Elle est calculée en divisant la dose sans effet toxique relevée sur l'espèce animale la plus sensible par un facteur de sécurité pouvant varier de 100 à 1000 suivant la nature des effets observés et prenant en compte les variabilités entre espèces et entre individus (10,11). La DJA est exprimée en mg/kg de poids corporel humain. Enfin, l'apport journalier maximum théorique (« Theoretical Maximum Daily Intake » ou TMDI) correspond à la DJA multipliée par le poids corporel fixé arbitrairement à 60 kg (10). En tenant compte de ces indices toxicologiques, une Limite Maximale de Résidus (LMR) sera fixée. Cette LMR doit être telle que l'apport est inférieur à l'apport journalier maximum théorique, calculé à partir de la DJA (12). Ce calcul prend également en compte l'apport éventuel via d'autres sources de contamination comme les eaux de boisson.

EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Est-il possible d'affirmer que si l'on respecte ces indices de toxicité, l'Homme n'a plus rien à craindre de la présence de résidus de pesticides dans ses aliments ? La réponse est très certainement négative. On ne connaît pas suffisamment tous les mécanismes responsables de la toxicité des polluants, principalement en terme de perturbations à long terme pour des substances s'accumulant chez l'Homme et pouvant agir en synergie. A l'heure actuelle, on admet par exemple que de nombreux pesticides, particulièrement les organochlorés, perturbent la fonction endocrinienne et provoquent des anomalies physiologiques responsables d'un déséquilibre hormonal. Les différents produits susceptibles de provoquer ce type de perturbations sont désignés dans la littérature sous le terme de « disrupteurs hormonaux ». Nombreuses sont les études qui ont montré que sous l'influence de résidus de pesticides présents dans l'environnement, les capacités de reproduction sont affectées pour les espèces animales les plus exposées qui disposent, comme l'Homme,

d'un faible potentiel biotique. Le DDT est une substance mimétique des estrogènes, susceptible de réagir avec les récepteurs de ces hormones et d'induire en conséquence des effets de type estrogénique (13,14). Il est reconnu que cette substance est responsable d'altérations de la reproduction, notamment au travers de la perte ou de l'altération des caractères sexuels mâles chez les poissons et les reptiles. De nombreux travaux ont signalé des anomalies au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique chez les poissons exposés aux pesticides : la synthèse des hormones thyroïdiennes et/ou la capacité de produire des gamètes viables s'est avérée diminuée chez les espèces de poissons téléostéens après exposition au malathion et à l'hexachlorocyclohexane (15). On a également mis en évidence des altérations de la synthèse des stéroïdes sexuels modifiant le développement des poissons, notamment provoquant une féminisation des mâles d'espèces de la famille des Poeciliidés (16). Ces nombreuses observations de manifestations individuelles apparaissant au sein de la faune exposée aux pesticides amènent évidemment à s'interroger sur les conséquences éventuelles de l'exposition à ces molécules sur la santé de l'Homme.

Pesticides organochlorés et cancer du sein

Plusieurs études ont été publiées concernant l'influence des résidus de pesticides organochlorés et des PCBs sur l'apparition d'une tumeur mammaire chez la femme. Tout produit manifestant des propriétés

estrogéniques est susceptible d'accroître le risque de développement d'un cancer du sein. En ce qui concerne les pesticides organochlorés, on a montré qu'ils étaient capables non seulement d'agir comme des agonistes du récepteur à l'estradiol, mais aussi, pour le DDE, d'orienter le métabolisme du 17- β -estradiol vers la formation préférentielle de 17- β -OH estrone à propriétés estrogéniques marquées (17). Ces effets ont pour conséquence d'augmenter l'exposition du tissu mammaire aux influences estrogéniques ou « estrogène-like », comme l'indique la Figure 1. Le risque de cancer du sein augmenterait alors d'autant plus que d'autres facteurs de risque agissant dans le même sens (alcool, alimentation riche en graisses et pauvre en fibres,...) ou que des prédispositions génétiques (mutation du gène BRCA1) favoriseraient l'action de ces résidus de pesticides organochlorés. La fréquence plus basse de carcinome mammaire dans la population asiatique pourrait d'ailleurs être expliquée par l'action inverse des phytoestrogènes, capables d'orienter la transformation du 17- β -estradiol vers le métabolite 2-OH-estrone, dépourvu d'activité estrogénique (Figure 1). Une différence de concentration plasmatique en p,p'-DDE dans le tissu adipeux mammaire a été relevée chez des patientes cancéreuses par rapport à des contrôles (18). Cette différence a été confirmée pour des femmes dont la tumeur mammaire était hormono-dépendante (19). Cependant, d'autres auteurs ont réalisé de vastes études

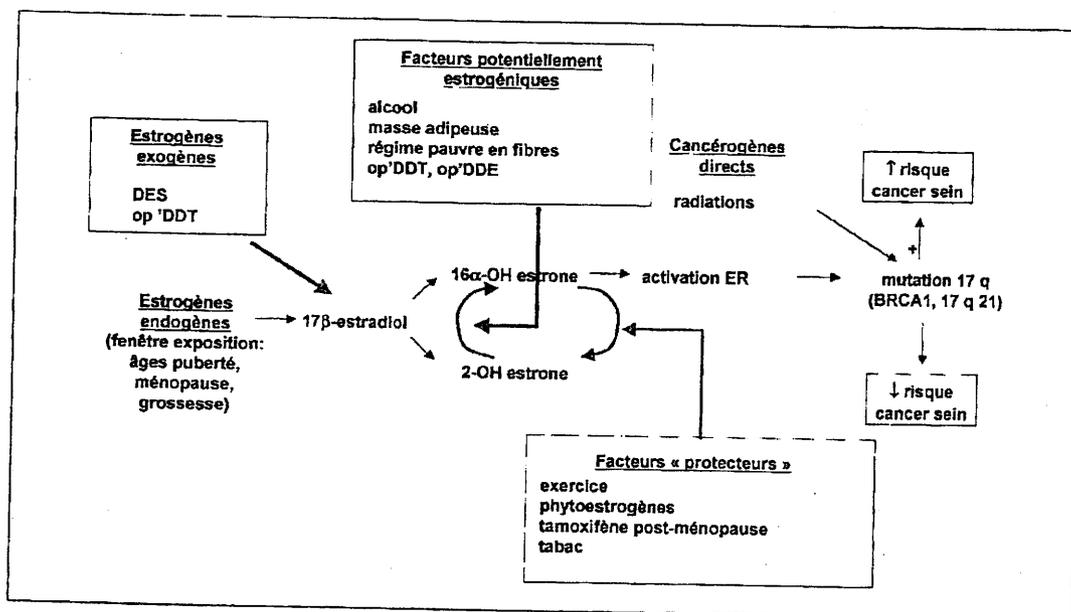


Figure 1 : Effets estrogéniques et antiestrogéniques des pesticides organochlorés

épidémiologiques qui n'ont pas pu confirmer les observations reliant p,p'-DDE et tumeur mammaire. Ainsi, dans une synthèse de la littérature consacrée à ce thème, D. Hunter (20) ne parvient pas à accréditer l'hypothèse d'un lien entre l'exposition aux résidus de pesticides organochlorés et le développement d'un cancer du sein.

Pesticides organochlorés et puberté précoce

On sait depuis longtemps déjà que les tissus hormono-sensibles, exposés avant la puberté à des substances à action estrogénique, réagissent par un rétrocontrôle négatif à cette stimulation intempestive. Des facteurs alimentaires et socio-économiques ont tout d'abord été évoqués pour expliquer la fréquence anormalement élevée de signes pubertaires chez des fillettes de 8 ou 9 ans en provenance de pays en voie de développement (21,22). Cependant, bon nombre de fillettes concernées n'étaient, à leur arrivée en Europe, ni en retard de taille ni en retard de poids, et d'autre part on a constaté que ces pubertés précoces concernaient aussi bien des enfants non adoptés, c'est-à-dire ayant migré vers l'Occident avec leur famille, et pour lesquels on peut penser que les habitudes alimentaires ont été moins modifiées. La recherche, l'identification et le dosage des pesticides organochlorés dans des échantillons de sang récoltés dans 3 groupes d'enfants développant une puberté précoce (fillettes belges, immigrantes et enfants adoptées) a fourni des résultats étonnants. La comparaison des concentrations sanguines moyennes de p,p'-DDE dans les 3 groupes de sujets révèle une différence fortement significative entre les fillettes étrangères adoptées ou non adoptées et les fillettes belges (23). L'influence du p,p'-DDE dans le développement d'une puberté précoce pourrait être déduite de l'hypothèse émise par H. Kulin et N. Maura en 1976 et 1991 (24,25). Chez ces enfants, habituellement soumis à la rétro-inhibition liée aux xénoestrogènes dont l'usage reste intensif dans leur pays, le « sevrage brutal » en perturbateurs endocriniens pourrait agir comme un déclencheur du processus de maturation hypothalamo-hypophysogonadique (26).

Pesticides organochlorés et hypofertilité

Dès 1955, le DDT avait été reconnu responsable de l'altération de la reproduction des cailles et des faisans (27). Chez l'Homme, on sait que diverses substances

présentes dans l'environnement (métaux lourds, dibromochloropropane,...) sont capables d'altérer la spermatogenèse (28,29,30). Quelques études épidémiologiques dont celle d'Auger (31) ont établi qu'il y avait au cours du temps une diminution du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat. Skakkebaek n'hésite pas à attribuer cette chute de la fertilité masculine à l'influence, peut-être *in utero*, de substances dérégulatrices hormonales (32). Dans l'hypothèse d'une influence sur la fertilité, comment peut-on l'expliquer? En plus de propriétés estrogéniques faibles, l'o,p'-DDT possède des propriétés anti-androgéniques démontrées chez l'animal (33,34). Par ailleurs, en inhibant la transformation de la testostérone médiée par l'aromatase, ces produits orientent le métabolisme de la testostérone vers la production de métabolites inactifs (35). Ils pourraient également perturber la libération par les cellules de Sertoli de substances favorisant la maturation spermatique (36). Ces différents mécanismes sont illustrés à la Figure 2.

DOSAGE DES RÉSIDUS DE PESTICIDES OU SURVEILLANCE DE BIOMARQUEURS?

Les biomarqueurs comprennent les indicateurs d'exposition et les indicateurs d'effets. Les indicateurs d'exposition renseignent sur l'état de contamination du milieu environnant. Ils doivent présenter diverses caractéristiques : homogénéité et densité de répartition dans les milieux à surveiller, réceptivité aux éléments à contrôler, aptitude à les concentrer, facilité d'accès aux expérimentateurs et à l'échantillonnage, facilité d'extraction et d'analyse,... (37). L'utilisation de ces biomarqueurs est surtout intéressante dans les programmes de surveillance à grande échelle, notamment par le recours à des techniques de dosage simplifiées et relativement facilement automatisables. Les indicateurs d'effets ou biomarqueurs moléculaires renseignent à un niveau plus profond, au niveau de cibles définies : tests de génotoxicité, recherche de promoteurs objectivée par l'observation de l'activation des ATPases ou des phosphatases, activités enzymatiques diverses,...(37). Certes, les biomarqueurs sont destinés à détecter et à quantifier les effets biologiques des polluants mais les résultats fournis doivent être interprétés avec beaucoup de prudence en raison du grand nombre de variables en cause (non spécificité des réponses, effets de synergie et d'antagonisme entre polluants, capacité d'adaptation des espèces, période de latence de certaines réponses...). Dans

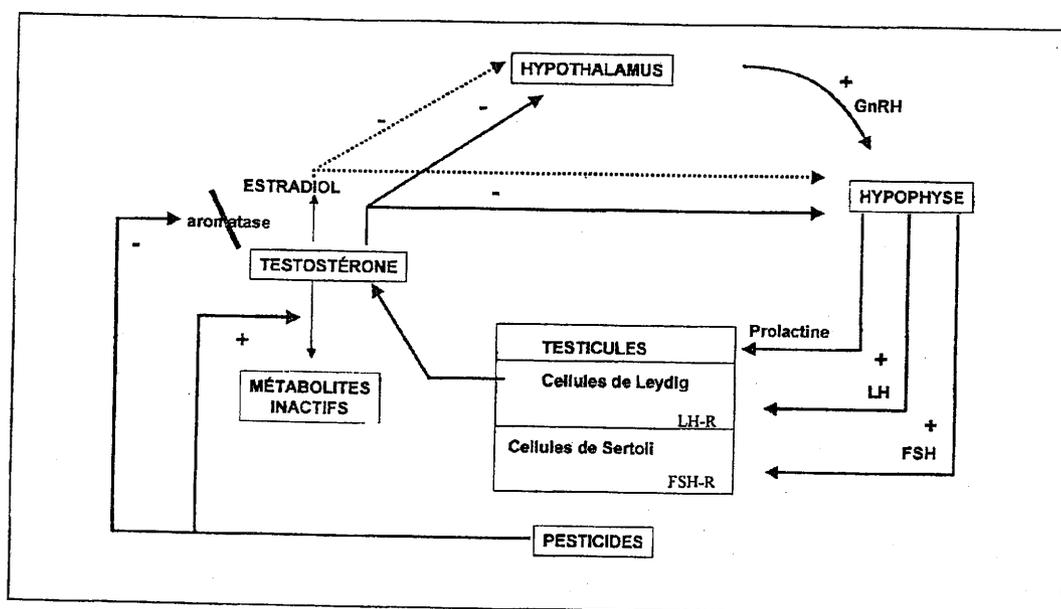


Figure 2 : Influence des pesticides sur la spermatogénèse chez l'Homme

l'état actuel de nos connaissances, en dehors des pesticides organophosphorés pour lesquels on peut facilement relier la gravité de l'exposition au degré d'inhibition des cholinestérases plasmatiques, l'interprétation des résultats fournis par les différents biomarqueurs proposés reste assez délicate. Aujourd'hui on estime qu'il faut développer des approches multi-marqueurs si on veut établir avec une certaine sécurité la preuve des effets des polluants. Aussi, la meilleure façon de détecter une contamination chez l'Homme demeure la détermination dans son sang des produits tels quels ou de leurs métabolites (38).

CONCLUSION

S'il est difficile, voire impossible, d'éviter toute contamination par les polluants de la nature des pesticides organochlorés – à cause de leur usage étendu et de leur rémanence –, il existe cependant divers moyens d'évaluer le niveau de la contamination et de la surveiller. Des biomarqueurs existent pour certains produits, et sinon, ou si l'interprétation des résultats est difficile, des techniques permettent aujourd'hui l'identification et le dosage des résidus de pesticides dans diverses matrices (eaux, sols, mais aussi sang ou lait maternel). Un vaste dépistage épidémiologique serait utile pour tenter d'établir une éventuelle corré-

lation entre le degré de contamination de la population générale et l'émergence de diverses pathologies en rapport avec les effets perturbateurs hormonaux de ces substances.

RÉSUMÉ

De nombreux exemples de perturbation de l'équilibre hormonal dans le monde animal ont conduit les scientifiques à s'interroger sur les effets de ces produits chez l'Homme. En modifiant le métabolisme des estrogènes, en entrant en compétition avec l'estradiol pour la liaison à son récepteur, les résidus de pesticides organochlorés peuvent perturber le fonctionnement hormonal et peut-être, induire différentes pathologies comme une diminution de la fertilité masculine, une puberté précoce ou la survenue de certaines tumeurs.

RÉFÉRENCES

1. Dalton ET, Descriptive ethnology of Bengale. Calcutta, 1872.
2. Bounias M, Ecotoxicologie et Economie mondiale, in Toxicologie générale, ed.Springer, 1999, 717-52.
3. Tendron. Effects of air pollution on animal and plants. Eur.Conf. on Air Pollut., 1964, Conseil de l'Europe, Strasbourg, Rapport CE 25-70.

4. Hall R. in *Silent Spring revisited*, G. Marcu, R. Hollingworth, W. Durham eds, Am. Chem. Soc., Washington DC, 1987, 85-111.
5. Reijnders PJH. Organochlorine and heavy metal residues in harbour seals from the Wadden Sea and their possible effects on reproduction. *Neth J Sea Res* 1980; 14 : 30-65.
6. Ilan Z, Yaron Z. Interference of o,p'DDD with interrenal function and cortisol metabolism in *Sarotherodon aureus* (Steindachner). *J Fish Biol* 1983; 22 : 657-69.
7. Jönsson C-J, Lund BO, Brandt J. Adrenolytic DDT-metabolites : studies in mink, *Mustela vison* and otter, *Lutra lutra*. *Ecotoxicology* 1993; 2 : 41-53.
8. Hays H, Risebrough RW. Pollutant concentrations in abnormal terns from Long Island Sound. *Auk* 1972; 89 : 19-35.
9. Horsberg TE, Hoey T, Nafstad I. Organophosphate poisoning of atlantic salmon in connection with treatment against salmon lice. *Acta Vet Scand* 1989; 30 : 385-90.
10. Burgat V. La LMR des produits phytosanitaires : principe et sécurité du consommateur. *Toxicorama*, 1997; IX : 225-32.
11. Directive 91/414/CEE du 15 juillet 1991, concernant la mise sur le marché des produits phytosanitaires, JO des Communautés européennes n° L 230 du 19.08.1991.
12. Milhaud G. Détermination des limites maximales de résidus pour les produits phytosanitaires? Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, séance du 18.01.1994.
13. Korach KS, Sarver P, Chae K, McLachlan JA, McKinney JD. Estrogen receptor-binding activity of polychlorinated hydroxybiphenyls : conformationally restricted structural probes. *Mol Pharmacol* 1988; 33 : 120-6.
14. Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C. The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environ Health Perspect* 1994; 102 : 380-3.
15. Singh S, Singh TP. Impact of malathion and hexachlorocyclohexane on plasma profiles of three sex hormones during different phases of the reproductive cycle in *Clarias batrachus*. *Pestic Biochem Physiol* 1987; 27 : 301-8.
16. Davis WP, Bortone SA. Effects of kraft mill effluent on the sexuality of fishes : an environmental early warning? In : Colborn T, Clement C. Chemically-induced alterations in sexual and functional development : the wildlife/human connection, volume XXI, *Advances Modern Environ Toxicol*, 1992 : 113-27.
17. Bradlow HL, Davis DL, Lin G, Sepkovic D, Tiwari R. Effects of pesticides on the ratio of 16 α /2-hydroxyestrone : a biologic marker of breast cancer risk. *Environ Health Perspect* 1995; 103 : 147-50.
18. Djordjevic MV, Hoffmann D, Fan J, Prokopczyk B, Citron ML, Stellman SD. Assessment of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose breast tissue using a supercritical fluid extraction method. *Carcinogenesis* 1994; 15 : 2581-5.
19. Dewailly E, Dodin S, Verreault R, Ayotte P, Sauv   L, Morin J, Brisson J. High organochlorine body burden in women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86 : 232-4.
20. Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337 : 1253-8.
21. Baron S, Battin J, David A. Pubert   précoce chez des enfants adopt  s de pays étrangers. *Arch Pediatr* 2000; 7 : 809-16.
22. Proos LA, Hofvander Y, Tuverno T. Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. *Acta Paediatrica Scand* 1991; 80 : 852-8.
23. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs M, de Beaufort C, Plomteux G, Bourguignon JP. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium : evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Human Reprod* 2001; 16 : 1020-6.
24. Kulin HE, Reiter EO. Gonadotropin and testosterone measurements after estrogen administration to adult men, prepubertal and pubertal boys and men with hypogonadotropism : evidence for maturation of positive feedback in the male. *Pediatr Res* 1976; 10 : 46-51.
25. Maurus N, Rogol AD, Veldhuis JD. Estrogenic modulation of the GRH-stimulated secretory activity of the gonadotrope and lactotrope in prepubertal females with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73 : 1202-9.
26. Atanassova N, McKinnell C, Turner KJ, Walker M, Fisher JS, Morley M, Millar MR, Groome NP, Sharpe RM. Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility : evidence for stimulatory effects of low estrogen levels. *Endocrinology* 2000; 141 : 3898-907.
27. De Witt J. *Agric Food Chem* 1955; 3 : 672-676.
28. Mattison DR. The mechanisms of action of reproductive toxins. *Am J Ind Med* 1983; 4 : 65-9.
29. Potashnik G, Yanai-Inbar J. Dibromochloropropane : an 8-year reevaluation of testicular function and reproductive performance. *Fertil Steril* 1987; 47 : 317-22.
30. Gilfillan SC. Lead poisoning and the fall of Rome. *J Occup Med* 1965; 7 : 53-7.
31. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *New England J Med* 1995; 332 : 281-5.
32. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr, J  gou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, M  ller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek E. Male reproductive health and environmental chemicals with estrogenic effects. Ministry of Environment and Energy, Denmark 1995.
33. Sohoni P, Sumpter JP. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *J Endocrinol* 1998; 158 : 327-39.
34. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Earl-Gray L, Kemptainen, JA, Wilson EM. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 1995; 375 : 581-5.
35. Straube E, Straube W, Kr  ger A, Bradatsch M., Jacob-Meisel M., Rose HJ. Disruption of male sex hormones with regard to pesticides : pathophysiological and regulatory aspects. *Toxicol Lett* 1999; 107 : 225-31.
36. Atanassova N, McKinnell C, Turner KJ, Walker M, Fisher JS, Morley M, Millar MR, Groome NP, Sharpe RM. Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility : evidence for stimulatory effects of low estrogen levels. *Endocrinology* 2000; 141 : 3898-907.
37. Bounias M, Protocoles expérimentaux , in *Toxicologie générale*, ed. Springer, 1999, 121-80.
38. Maroni M, Colosio C, Feriolo A, Fait A. Biological monitoring of pesticides exposure : a review. *Toxicology (special issue)* 2000 ; 143 : 61-75.