

# PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

## HISTORIQUE

A partir des années 1960 de nombreuses observations dans le monde mettent en rapport le déclin ou la féminisation d'espèces avec l'utilisation de produits chimiques (DDT, DDE, tributylétain.....)

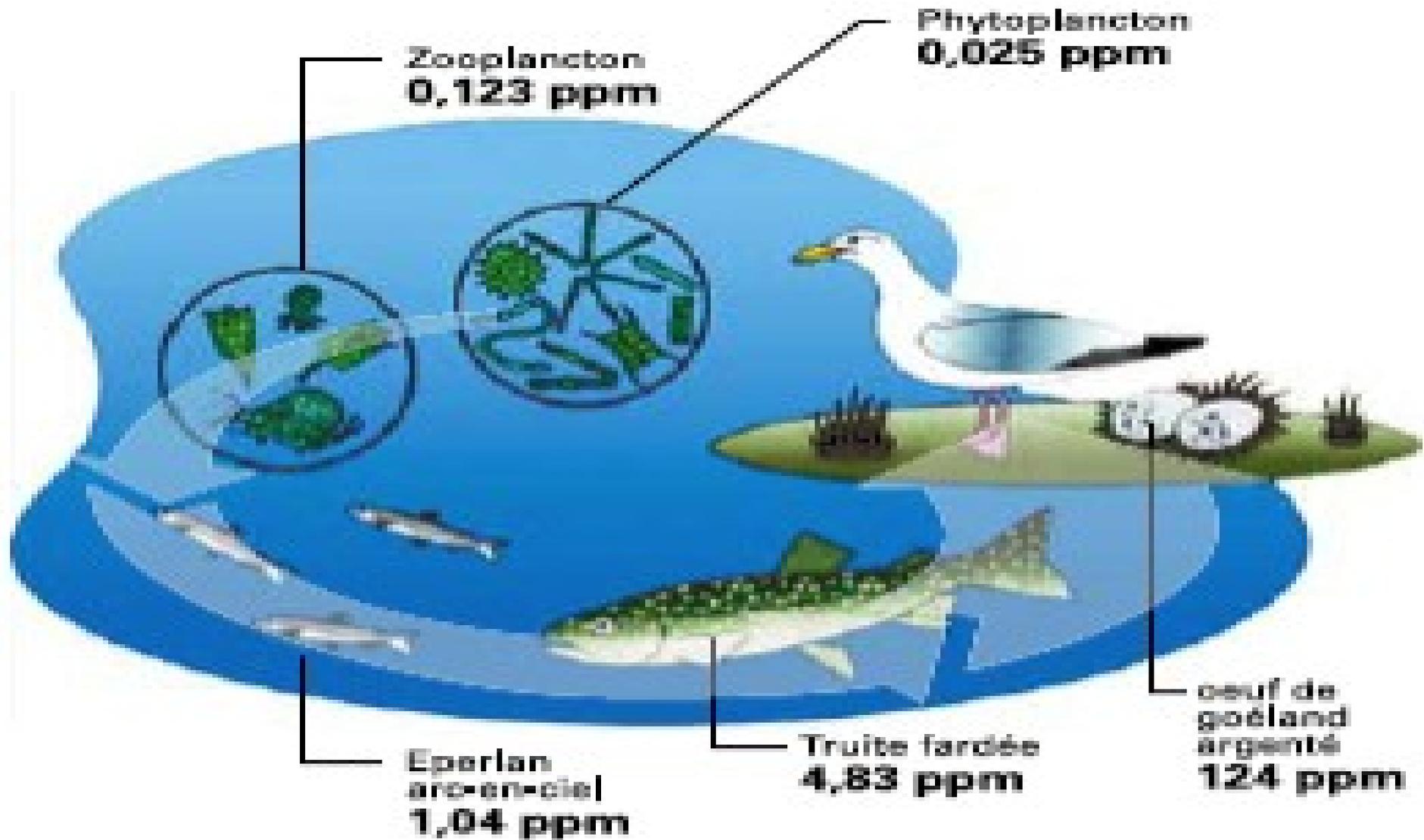
~ Rachel Carson (1962 silent spring)

~ Alligators du lac Apopka

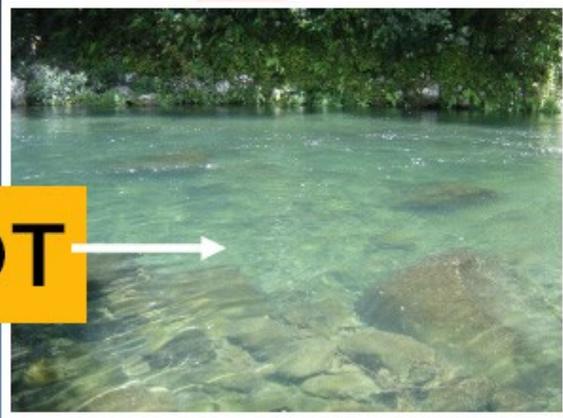
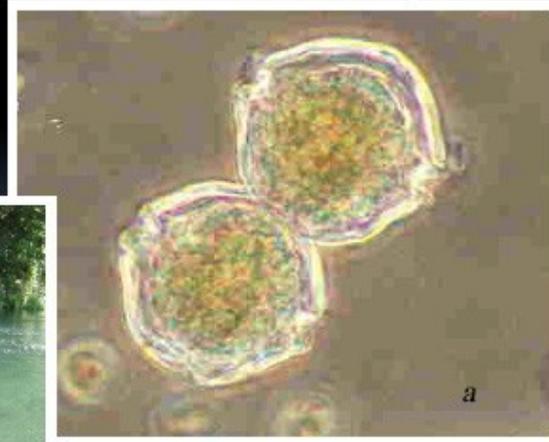
~ Phénomène « imposex » sur les gastéropodes marins

~ Théo Colborn : « l'homme en voie de disparition? »

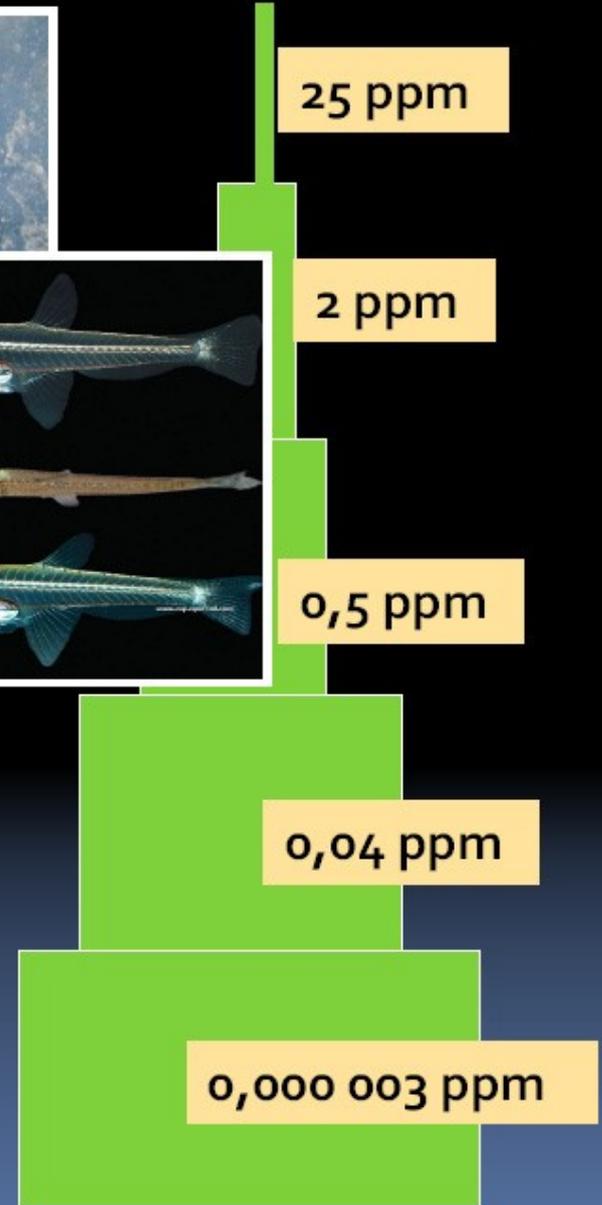
# PE BIO ACCUMULATION



La plupart des chaînes alimentaires reposent sur 4 niveaux trophiques



DDT



# DISTILBÈNE : PREMIER PE

Charles Dodds : synthèse en 1930

OW Smith : théorie de la baisse des oestrogènes pour expliquer les FC

1950 à 1976 : 200 000 femmes traitées en France

1971 : adénocarcinomes vaginaux, FC, GEU, accouchements prématurés

1ère Génération: anomalies col , trompes, corps utérin (hommes: hypotrophie testicule, cryptorchidie)

2ème génération H: prévalence hypospadias augmentée de 40 à 50 fois (Pr Sultan)

F:cancer du sein x 3



# Déclaration de Wingspread

En raison de leur persistance dans l'environnement et de leur accumulation dans les chaînes alimentaires, de nombreux composés libérés dans la nature par les activités humaines sont capables de dérégler les systèmes endocriniens des animaux.

Les humains sont également affectés par ces composés  
Les effets varient selon les espèces et les composés.

La période d'exposition est cruciale, la période embryonnaire étant particulièrement vulnérable  
Les effets se manifestent surtout sur la génération suivante  
Les études de laboratoire confirment les perturbations observées dans la nature et permettent de comprendre les mécanismes biologiques mis en jeu

# DANGER ET RISQUE

Une substance, un produit ou une circonstance peuvent être reconnus dangereux.

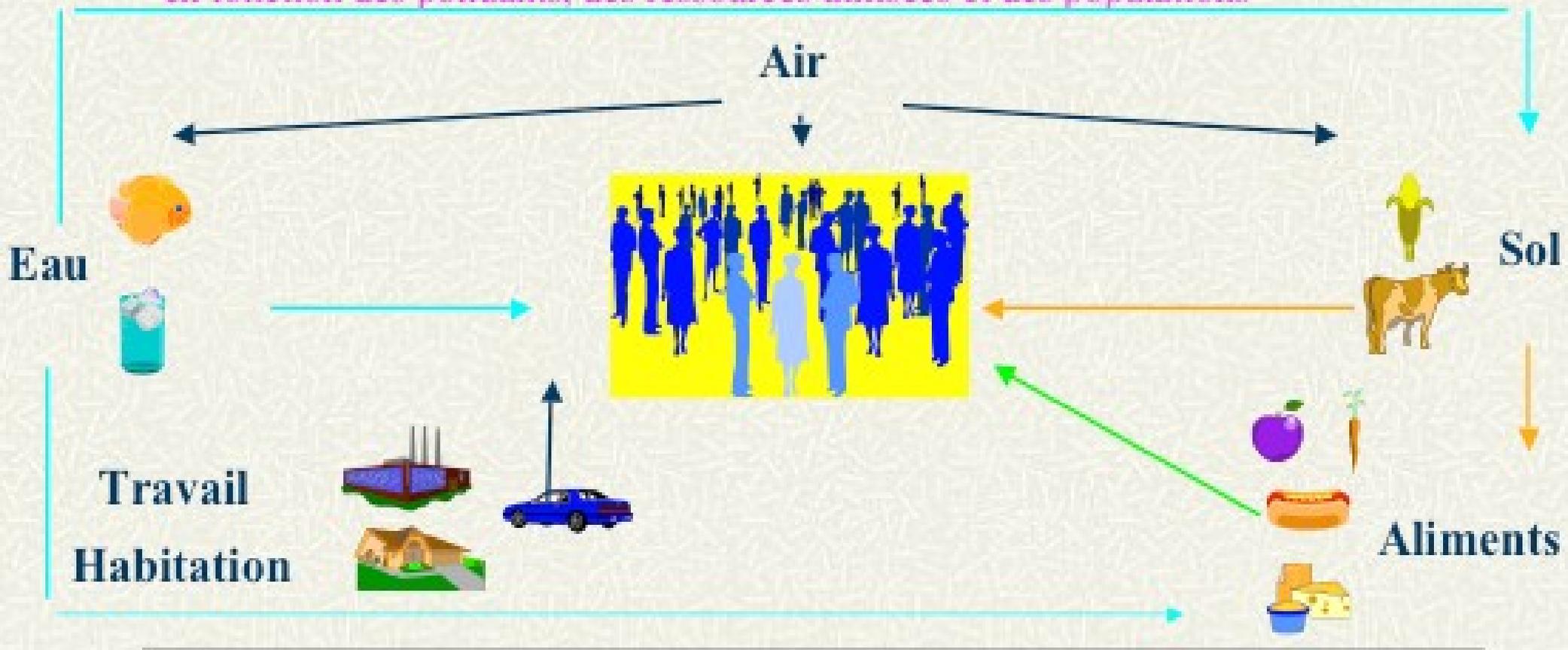
Il y a risque lorsqu'il y a exposition au danger.

# CARACTÉRISATION DU RISQUE

**RISQUE = Danger x Exposition x Sensibilité Individuelle**

# Évaluation des expositions

- Décrire les voies d'exposition possibles
  - en fonction des polluants, des ressources utilisées et des populations



# DOSES ENFANT/ADULTE

Pour les fruits et légumes multiplier la dose reçue par 7

Pour l'eau par 2,5

Pour l'air inspiré par 2



# PE : UN ENJEU SANITAIRE MAJEUR

- Dès les années 1990 l'OMS a déclaré que « **les perturbateurs endocriniens doivent devenir la préoccupation majeure des responsables de santé publique** »
- Présents partout, ils peuvent avoir des effets multiples sur:
  - **la reproduction**
  - **le système immunitaire et les processus d'allergie**
  - **induire des cancers hormono-dépendants (sein , prostate, testicules)**
  - **interférer avec le développement cérébral et induire des troubles du comportement**

# PE : DÉFINITIONS

- **EPA 1997** : agent exogène qui interfère avec l'équilibre endocrinien, la synthèse, la sécrétion, le transport, l'action ou l'élimination des hormones naturelles dans le corps.

L'équilibre du système endocrinien est responsable de l'homéostasie, de la reproduction, du développement et/ou du comportement.

- **CE 1997** : substance exogène qui cause des effets négatifs sur la santé dans un organisme intact ou sa progéniture, conséquences du changement de la fonction endocrine

# PE : Caractéristiques

- PE substances présentes dans l'environnement depuis plusieurs décennies
- Retrouvées dans les liquides biologiques (sang, urine, liquide amniotique, lait maternel) et tissus (dont foetus)

# PE : PRINCIPALES FAMILLES

- Bisphénol A
- Phtalates
- Retardateurs de flamme bromés
- Composés perfluorés
- Parabens
- Pesticides (thidane, lindane, chlordécone....)
- Biphényles polychlorés (PCB)
- Tributylétain (TBT)
- Ethers de glycol EGME
- Oestrogènes

# PE : MÉCANISMES D'ACTION

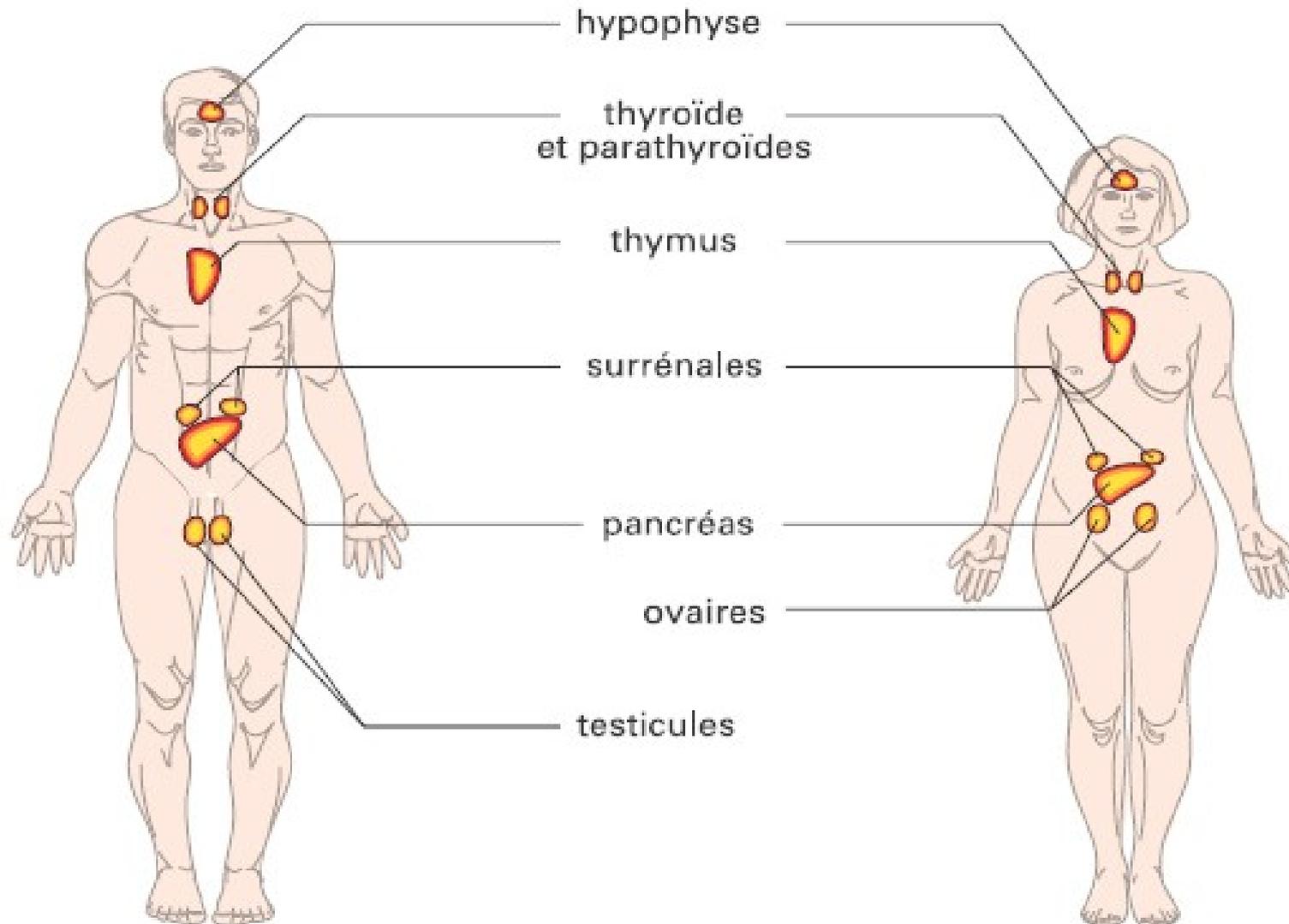
- Effets suspectés chez l'homme , constatés chez l'animal et au niveau cellulaire in vitro
- Mécanismes de signalisation, de régulation, et d'action physiologique (pas la toxicité classique)
- Complexité
- Effet cocktail
- multicausalité

# MÉCANISMES D'ACTION

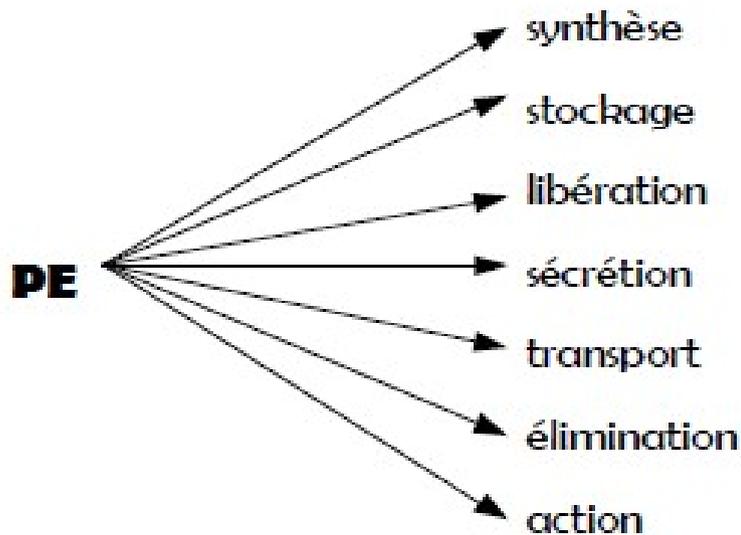
Perturbation des phénomènes de signalisation et de régulation de l'organisme :

- Action sur synthèse hormonale
- Fixation sur les récepteurs hormonaux
- Mime d'une hormone naturelle

# SYSTÈME ENDOCRINIEN

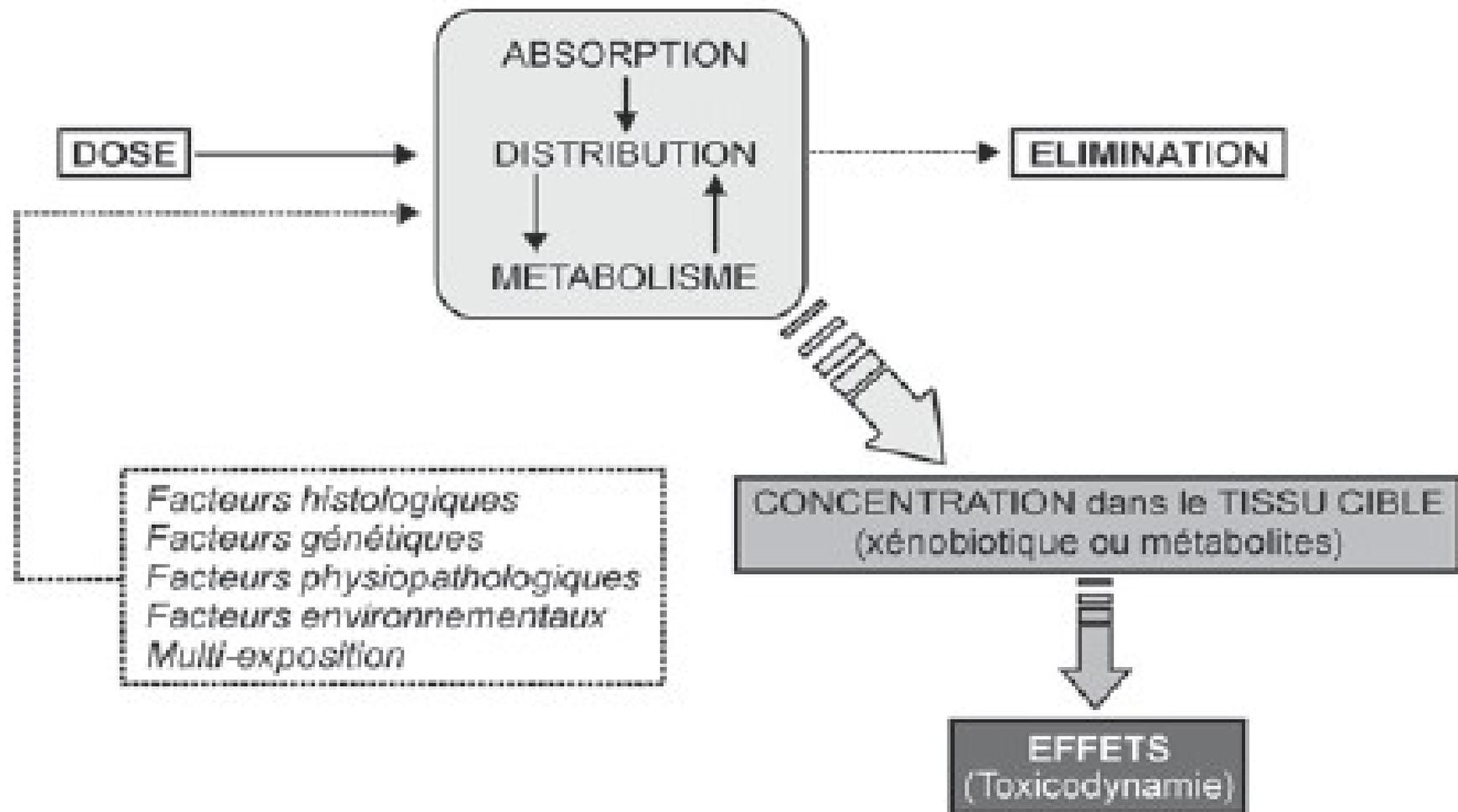


# MÉCANISMES D'ACTION



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

# ETAPES PHARMACOCINÉTIQUES

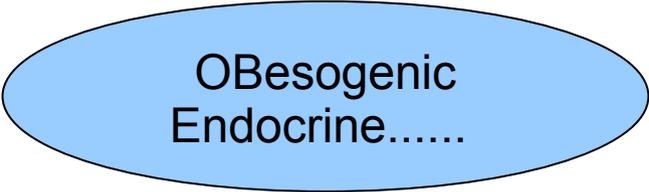


# PE : CANCÉRIGÈNES ET REPROTOXIQUES

- Sperme et ovocytes > troubles reproduction, fertilité, T21, implantation embryon, gestation
- Organogenèse des organes génitaux > anomalie de la différenciation sexuelle, hermaphrodisme, hypospadias, cryptorchidie
- Troubles de la maturation sexuelle > puberté précoce
- Cancers hormonaux dépendants : prostate, seins, testicules
- Fonctionnement hormonal > thyroïde, ovaires, surrénales, hypophyse
- Femmes enceintes > risque de mortalité intra-utérine, d'avortement spontané et de retard de croissance foetale

# PE et maladies métaboliques

- Corrélation entre syndrome métabolique et présence dans sang et urines de : BPA, phtalates, PCB, dioxines...
- Interférence chez l'animal ou dans cellules en culture des PE avec hormones
- Corrélation avec exposition foetale et obésité chez animal



OBesogenic  
Endocrine.....

# PE et troubles du comportement

- Exposition iatrogène  
(cohorte HHORRAGE)
- Bisphénol A
- Pesticides



# PE ET CANCERS

- Distilbène
- Relation entre taux PE dans sang ,urines, tissus et tumeurs
  - PCB cancer du sein
  - chlordécone cancer prostate
  - PCB, chlordane ;testicules
- Modèles animaux
- Interférence sur lignées de cellules malignes (bisphénol)

Prendre en compte  
l'exposition à des faibles doses dans  
des périodes  
d'exposition critique

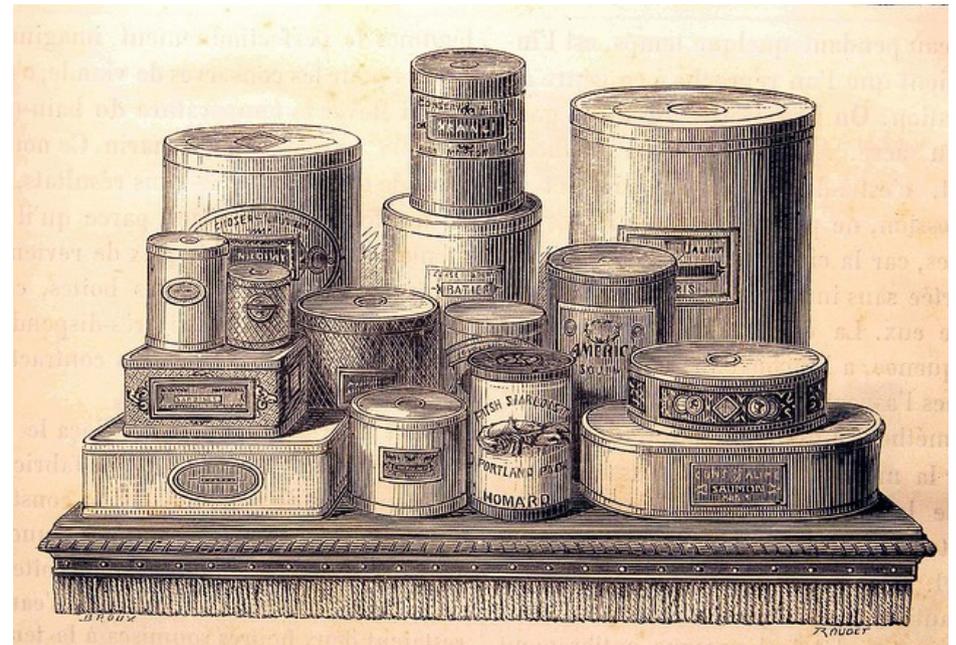
# PE et troubles de la reproduction

L'exposition prénatale à des polluants chimiques

(pesticides, bisphénol, phtalates)

entraîne des:

- malformations génitales chez le mâle
- puberté précoce chez la fille
- effets néfastes sur la reproduction



# BISPHENOL A : BPA

En 2009 le ministère de la santé charge divers organismes de se pencher sur les PE, une cinquantaine de substances sont identifiées

L'ANSES établit une liste de 12 substances prioritaires, travail prévu sur plusieurs années

1 ère substance étudiée le BPA, rapport sorti en septembre 2011

# PRÉSENCE DU BPA CHEZ L'HUMAIN

- les urines de 92 % des sujets aux USA
- plus chez les femmes que chez les hommes
- plus chez les prématurés que les autres enfants (8 fois plus)
- BPA dans le sang, le cordon ombilical et le placenta.

## 18 biberons en plastique

Matière plast.  
indiquée sur l'  
ou l'emballag.  
Concentration  
de l'eau chaud  
au micro-ond.  
Concentration  
de l'eau chato  
au micro-ond.

10 classiques	neufs	µg/l	µg/l
Evidence (Bébé confort)	n.i.	n.d.	détecté <sup>(2)</sup>
Béaba	PC	n.d.	0,52
Tex baby (Carrefour)	PC	n.d.	0,68
Nuk	PC	n.d.	0,71
Dodie	PC	n.d.	1,21
Philips Avent	n.i.	n.d.	1,33
Mots d'enfant (Leclerc)	PC	n.d.	1,60
Tigex	PC	n.d.	1,76
Auchan	n.i.	n.d.	1,89
Bout'chou (Monoprix)	PC	n.d.	3,40

### 3 classiques usagés

Avent Naturally	n.i.	n.d.	1,45
Nuk	n.i.	n.d.	1,5
Tex (Carrefour)	PC	n.d.	1,5

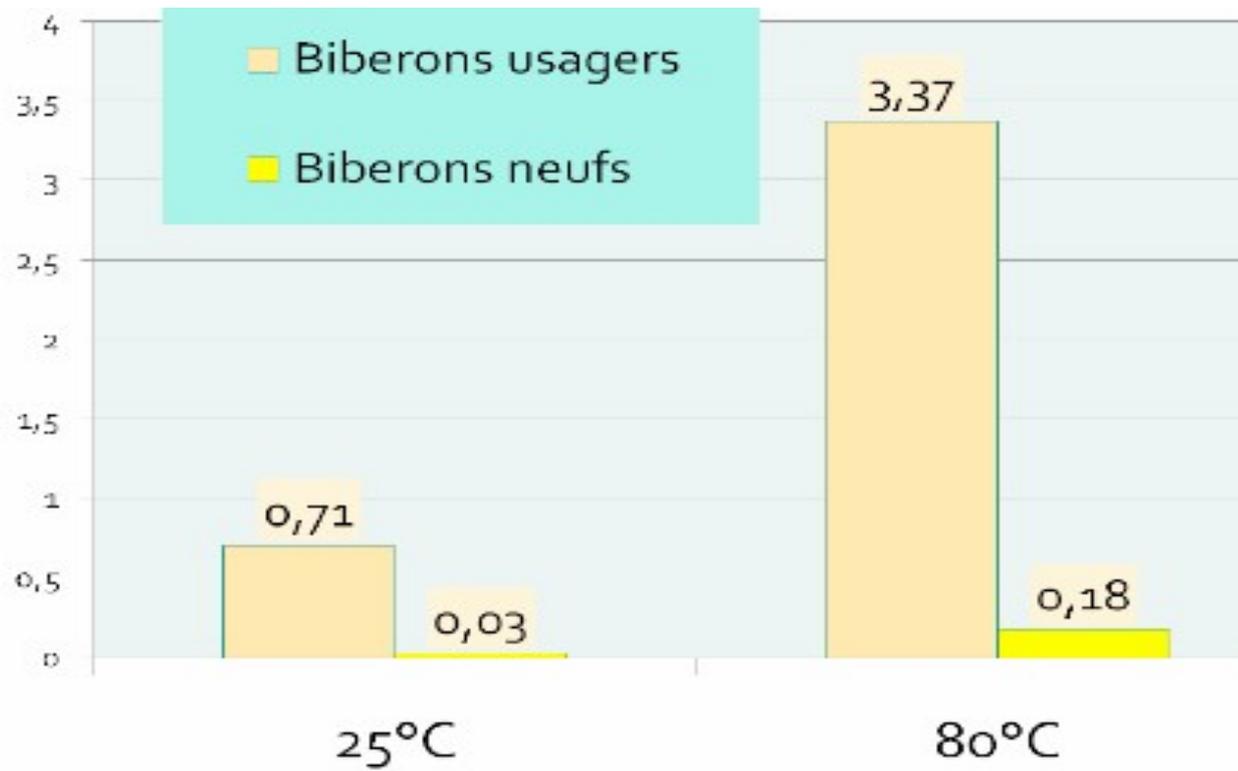
## 21 boîtes de conserve et 4 canettes

Concentration  
en BPA d.

21 boîtes de conserve	µg/kg
Cassegrain Petits pois	n.d.
Connétable Filets de maquereaux marinés au muscadet et aux arômes	n.d.
Saupiquet Les sardines à l'huile d'olive	n.d.
Panzani Sauce aux tomates fraîches	2,4
Cassegrain Ratatouille cuisinée à la provençale	9,7
Bonduelle Haricots verts extra fins	11,1
Leader Price Petits pois extra fins	12,5
Saint Mamet Cocktail de fruits	13
Bonduelle Vapeur carottes en rondelles	15,9
Petit Navire Thon entier au naturel	17
Royal champignons entiers de Paris	19,5
Auchan Haricots beurre très fins	19,7
Freshona (Lidl) Haricots verts extra fins	20,8



# BPA



Cité par F. Chast, 2011.

Source de l'exposition	Moyenne	Estimation de l'exposition
Laits maternisés	2,88 ng / g	0,50 µg / kg / j
Lait maternel	1,9 ng / g	0,33 µg / kg / j

Types de lait	Phyto-oestrogènes	BPA	Phtalate (DEHP)
Maternel occidental	1,4 à 2,8	0,62	50 à 300
Maternel asiatique	8 à 14	-	-
Vache	2,1 à 3,2	2 à 13	0 à 155
Soja	20 à 50	-	-
Maternisé	-	10 à 50	6,9

# Principales expositions au BPA

- Lentilles de contact, verres de lunettes
- Vaisselle, articles de toilette
- Contenants et emballages alimentaires: assiette, tasse, gourde
- Bonbonne, bouteille, flacons et autres articles en plastique
- Bouilloire, micro-ondes
- Cannette, conserve
  
- Instruments médicaux et dentaires:
  - oxygénateurs de sang
  - respirateurs
  - dialyseurs
  - incubateurs
  - appareil respiratoire
  - autoclaves
  - instruments à usage unique

Etc... cf toute l'annexe 1 de l'ANSES

# BPA: CONSEILS EN PÉRIODE PÉRINATALE

## ÉVITER :

- les emballages alimentaires
- conserves
- canettes
- les briques : lait, soupe...
- eau des bonbonnes réutilisables
- vaisselle plastique
- les anciens biberons en plastique
  
- les cosmétiques



# BPA : RÉGLEMENTATIONS

EFSA dose admissible: 0,05 mg/j/kg de masse corporelle

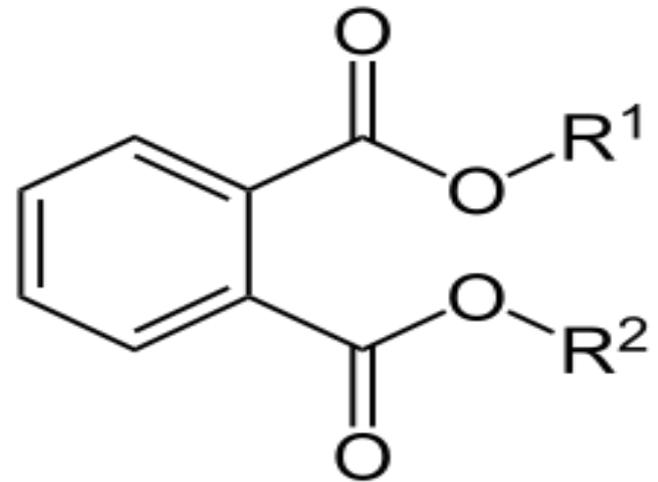
ANSES pas d'effet seuil: pas de valeur de référence, réduire la dose au maximum pour femmes enceintes et très jeunes enfants

# BPA : RÉGLEMENTATIONS

- Canada puis France (juin 2010) arrêt du BPA dans les biberons.
  - Europe mai 2011: arrêt du BPA dans les biberons.
  - Assemblée nationale, octobre 2011: interdiction du BPA dans les contenants alimentaires à partir de 2014 mais dès 2013 pour alimentation destinées aux enfants de 0 à 3 ans.
- > Doit être ratifié par le Sénat

# PHTALATES

Production annuelle: 3 millions de tonnes



Substances retrouvées en plus grande quantité dans le sang biodégradables

# PHTALATES

- **Plastifiants du PVC** ,ajoutés lors de la fabrication de multiples produits de grande consommation pour leur conférer de la souplesse  
rideaux de douche, jouets pour enfants, produits flexibles à base de plastique ....
- **Produits cosmétiques** , savons, vernis à ongles, déodorants, fragrances
- **Applications médicales** ,sacs de sang, tubulures,gants
- **Insecticides**
- **Autres**,adhésifs et colles , huiles synthétiques,revêtements de sol

# PHTALATES

- Miment l'effet des hormones sexuelles femelles
- Agissent comme un leurre hormonal
- Modifient l'équilibre sexuel masculin
- Nombreuses études montrent corrélation entre concentration sang et urines et malformations génitales (micropénis, hypospadias, cryptochidie)

# PARABENS

(méthyl, éthyl, propyl, butyl, benzyl)

Appelés encore parahydroxybenzoate de méthyl, propyl etc..

Utilisés pour leurs propriétés antibactériennes et antifongiques depuis 1920

- présents dans plus de 80% des cosmétiques
- Médicaments
- aliments: additifs alimentaires = E214 - E215 - E218 - E219

Aux USA : en 2005-2006: 90 % de la population témoin avait des parabens dans les urines  
Exposition estimée à 1300 µg/kg/j

Activité principale oestrogénique et anti-androgénique

# RETARDATEURS DE FLAMME BROMÉ

Textiles d'ameublement ,appareils electriques, (Ordinateurs... ),  
mousses de matelas...

Persistants, lipophiles, bioaccumulables

Pas de DJT en France

Par alimentation: surtout poissons(gras)

Études (Finlande, danemark)

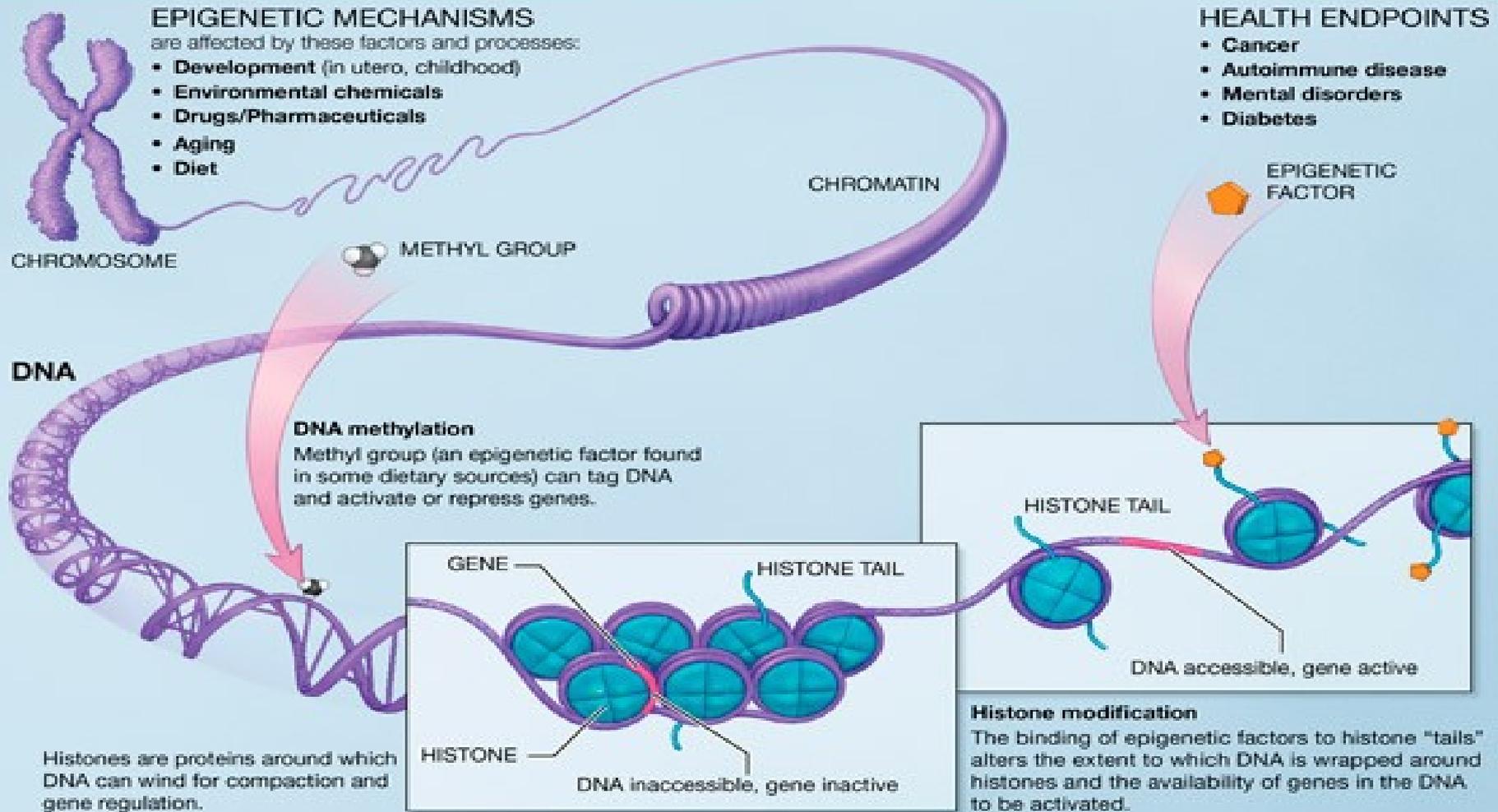
- augmentation de cryptorchidies

- et du délai pour concevoir (ANSES)

# COMPOSÉS PERFLUORÉS

- Retrouvés dans: imperméabilisant pour textiles, habillement, ameublement
- Antiadhésifs
- Traitements anti-taches
- Voie alimentaire :- poissons
- -jeunes enfants:tissus tapis,moquettes
- Travaux rares chez l'homme
- Au niveau Européen -cancérogène classe 3
- -effets irréversibles et toxiques pour la reproduction classe2 (« risques pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant »)

# EPIGÉNÉTIQUE



# EXPOLOGIE

Expologie : lien entre la présence d'une substance toxique dans l'environnement et l'apparition du dommage, on ne parle plus en terme de pollution du milieu (air, eau, sol) mais en terme d'exposition humaine selon des critères individuels.

Remise en cause de la toxicologie traditionnelle et du concept « c'est la dose qui fait le poison ».

# AGNOTOLOGIE

Nouvelle discipline dont l'objet est l'étude de l'ignorance elle-même mais aussi des moyens mis en œuvre pour la produire, la préserver et la cultiver :

Amiante, réchauffement climatique  
chlordécone, médiateur, BPA...

# BIBLIOGRAPHIE

- Inserm juin 2011    Reproduction et environnement
- Sénat juillet 2011 Rapport sur les perturbateurs endocriniens
- Anses septembre 2011 Effets sanitaires et usage du BPA