

Perturbateurs endocriniens: état des lieux des connaissances

Dr Odile Vérier-Mine
Endocrinologue
Hôpital Jean Bernard
Valenciennes



THE CHRISTIAN SCIENCE MONITOR

Définition Endocrine Society 2012/OMS 2012:

Les perturbateurs endocriniens

sont des substances chimiques (ou des mélanges de)

-

susceptibles de modifier le fonctionnement normal des glandes endocrines

-

auxquelles l'organisme humain peut être exposé par

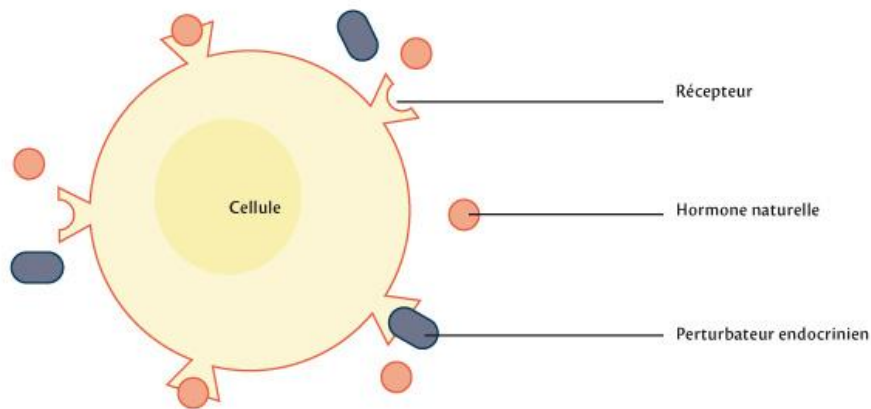
différentes voies (orale, respiratoire, cutanée).

Définition *Endocrine Society 2012/OMS 2012:*

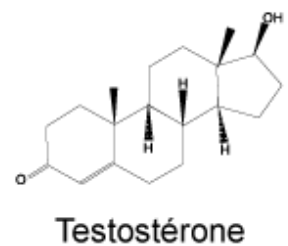
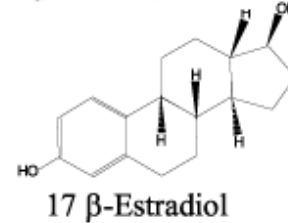
- **Ils peuvent être à l'origine de pathologies graves** *sur l'organisme intact, sur sa descendance, ou sur des populations.*
- Les conséquences sanitaires potentielles de l'exposition à ces substances concernent, dans l'espèce humaine et chez les animaux:
 - *la reproduction,*
 - *le métabolisme,*
 - *les systèmes nerveux, immunitaire, cardio-vasculaire,*
 - *la fonction thyroïdienne,*

Définition = substances chimiques

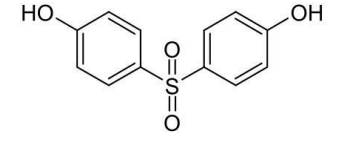
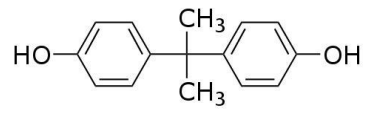
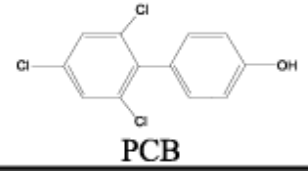
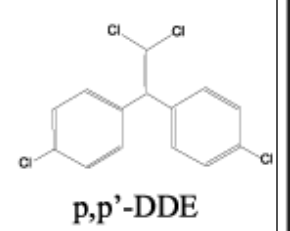
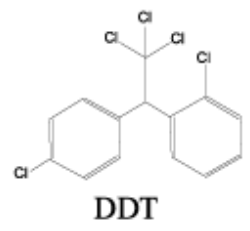
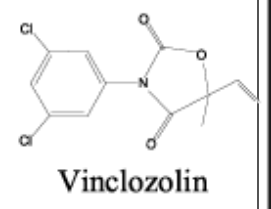
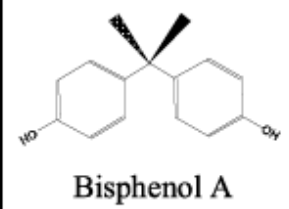
IMITATION D'HORMONES NATURELLES PAR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS



STÉROÏDES



POLLUANTS



Modes d'action

effet agoniste.

= Imiter
l'action d'une hormone nat
urelle.

- Le PE se fixe sur le récepteur cellulaire
- Il entraîne une réponse normale.

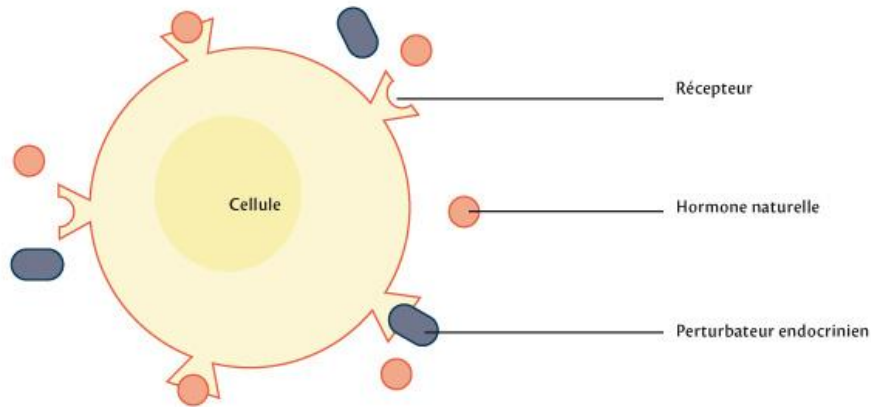
effet antagoniste

= Se lier au récepteur hor
monal

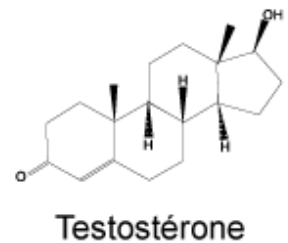
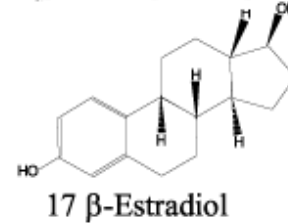
- Le PE empêche l'émission d'un signal.
- Il entrave alors l'action de s hormones.

Définition - substances chimiques

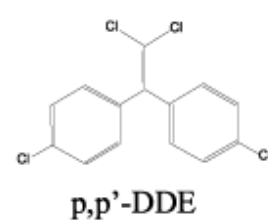
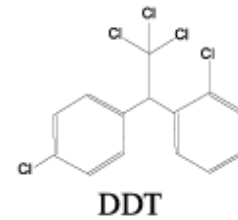
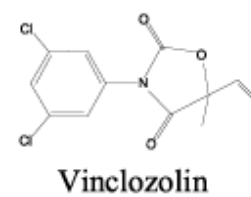
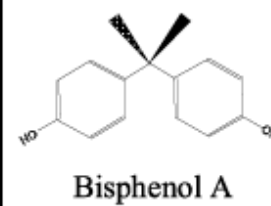
IMITATION D'HORMONES NATURELLES PAR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

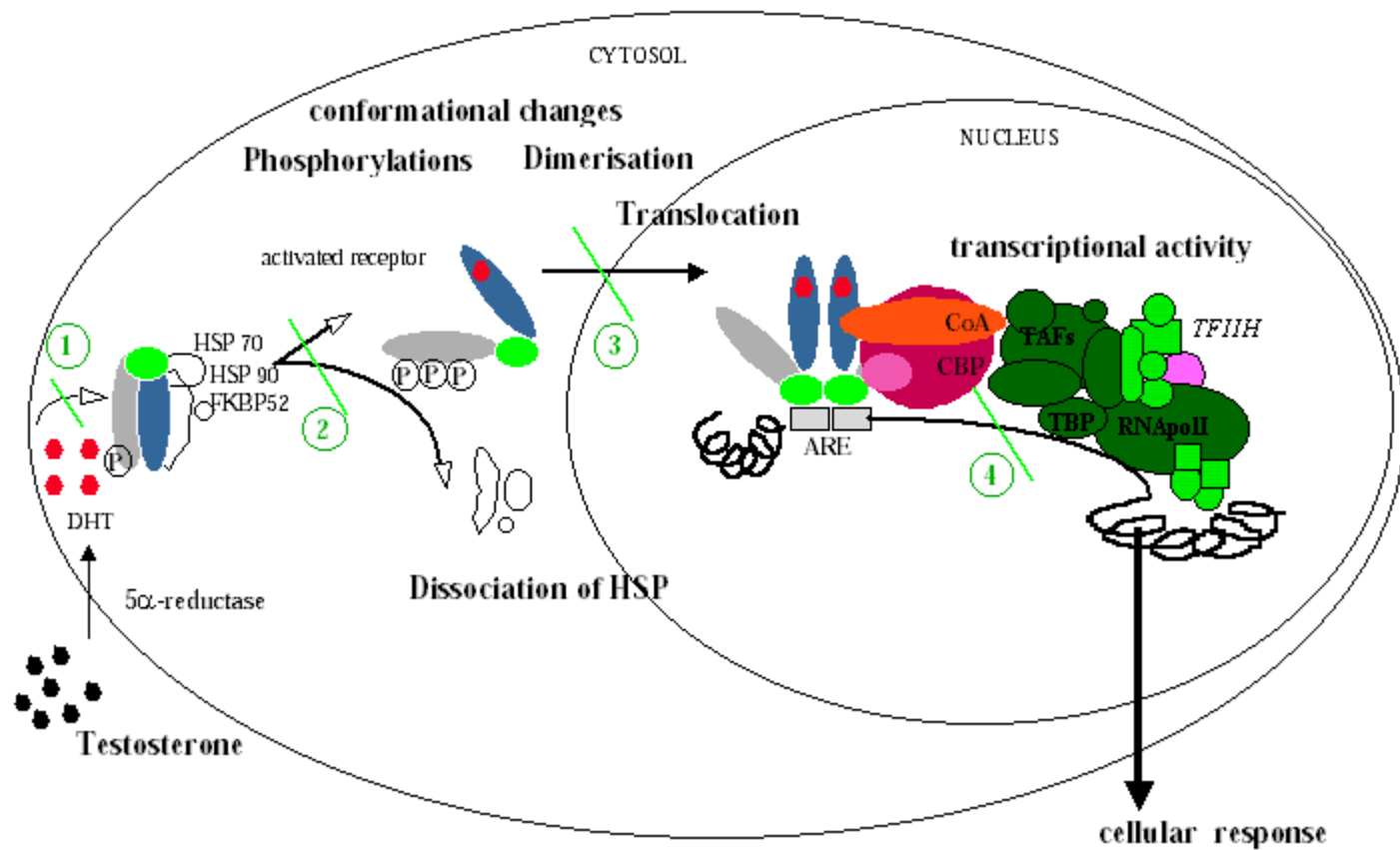


STÉROIDES



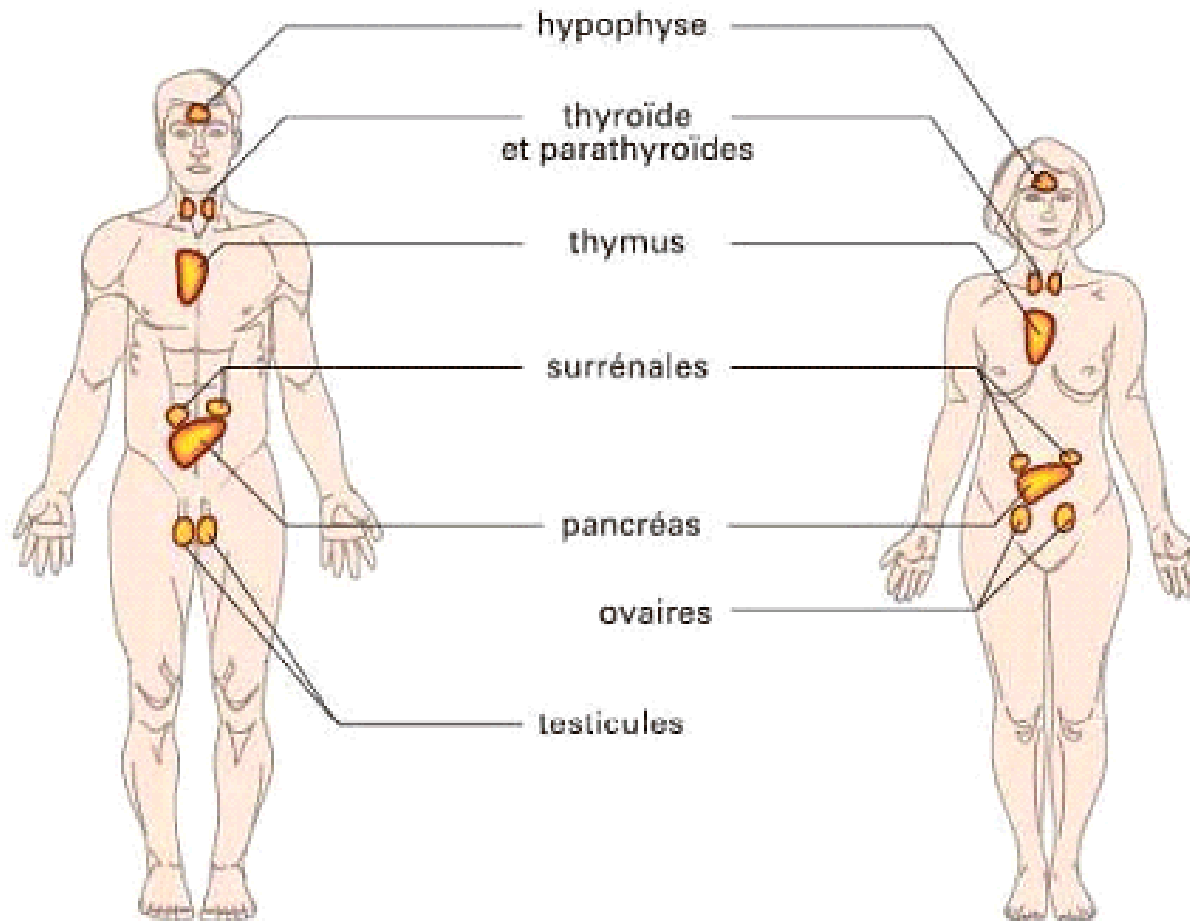
POLLUANTS







Le système endocrinien



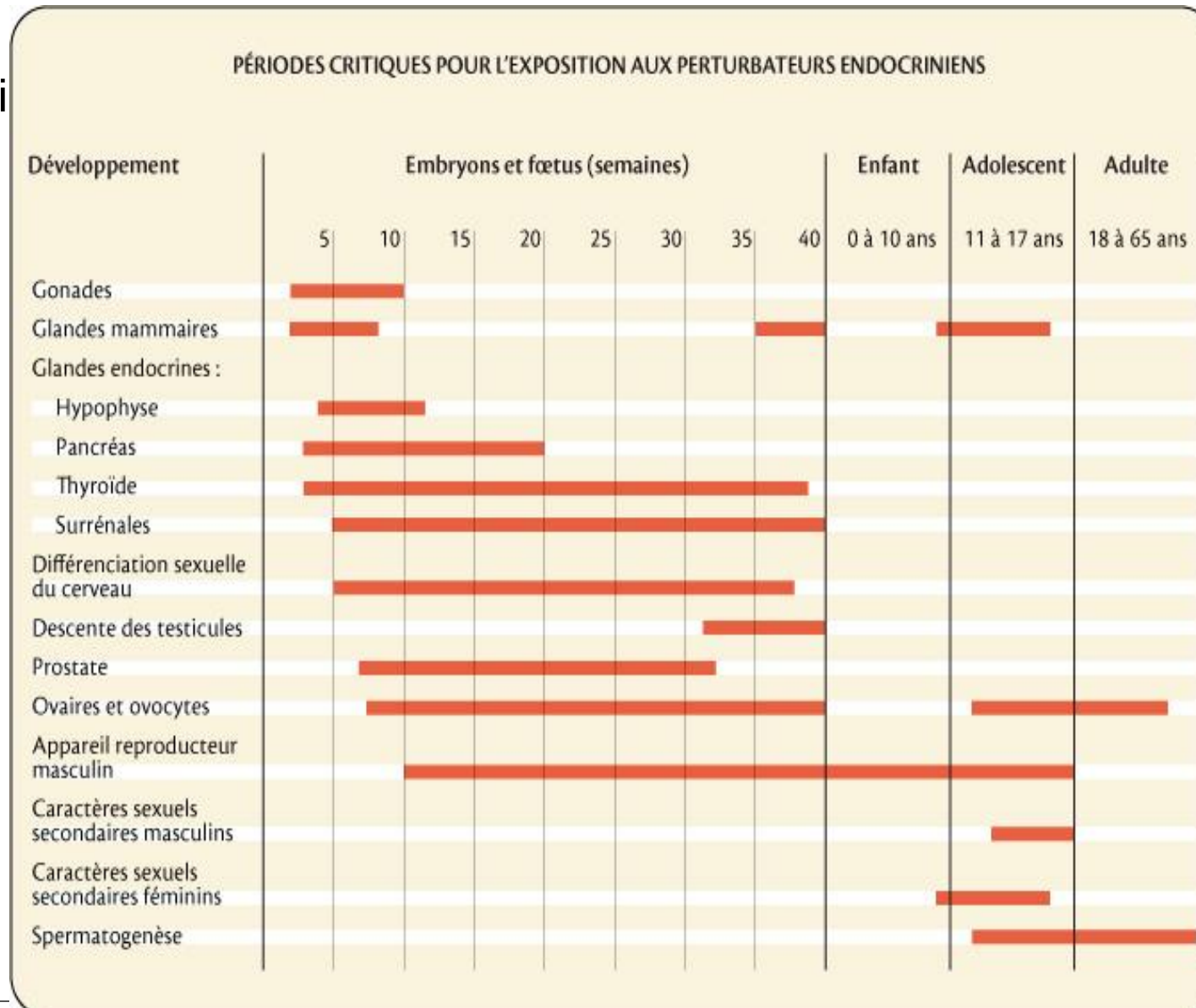
Source : INRS

Caractéristiques

- Ces substances agiraient à des doses d'exposition humaine *faibles*;
Ils sont souvent *lipophiles* et ont donc une demi-vie très longue.
- En dehors du *Distilbène*, en raison du *long délai* entre période d'*exposition* et *apparition* de troubles la santé, leurs effets sur la santé humaine sont *difficiles à mettre en évidence*.....
.....

Caractéristiques

- Actif parfois uniquement pendant certaines périodes de susceptibilité particulières, telles que la période de vie in utero:



Modes d'action +++++

- On observe des exemples où la relation dose/effet dessine une

courbe en « U »
et

évidence des effets
ne,

in vitro :

« La seconde mort de
l'alchimiste

Paracelse »

Le Monde 11/04/13

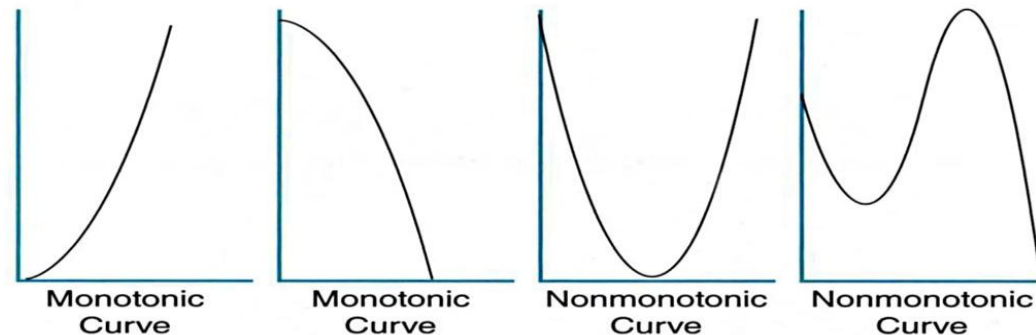


Fig. 3. Exemples de courbes dose-réponse et non monotoniques. A et B représentent des courbes de réponse monotoniques : l'effet attendu à faible dose peut être déterminé à partir de l'effet obtenu à fortes doses, contrairement aux courbes de réponse non-monotoniques (C et D). Du site gaia-health.com.

Fig. 3. Examples of dose-response curves and nonmonotonic curves. A and B: monotonic dose-response curves: knowing the effects of a high dose permits accurate predictions of the effects at low dose, unlike non-monotonic dose-response curves (C and D). From gaia-health.com.

qui m

moyen

Caractéristiques

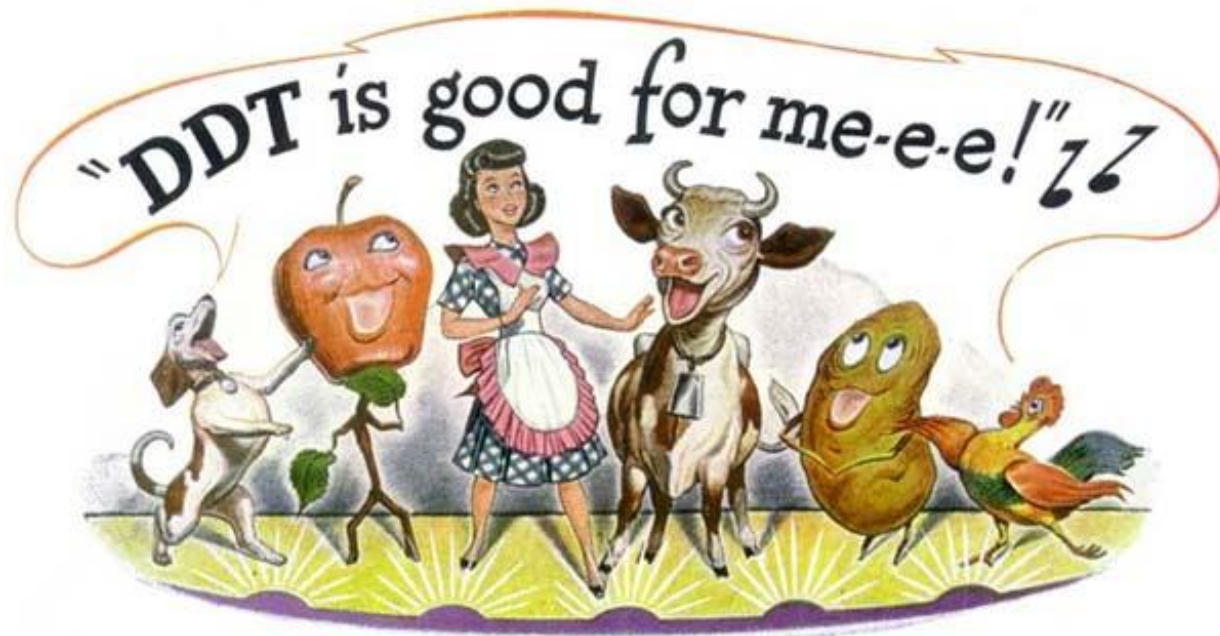
- L'étude toxicologique des PE reste un vrai problème scientifique
- Leurs effets sur la santé animale et humaine sont :
 - *complexes*
 - *sujets à controverse.*

Historique

- Concept relativement récent:
lendemain de la Seconde Guerre mondiale.

Historique

- Concept relativement récent:
lendemain de la Seconde Guerre mondiale.



Extrait d'une publicité vantant les mérites du DDT (*Time Magazine*, 30 juin 1947).

Historique

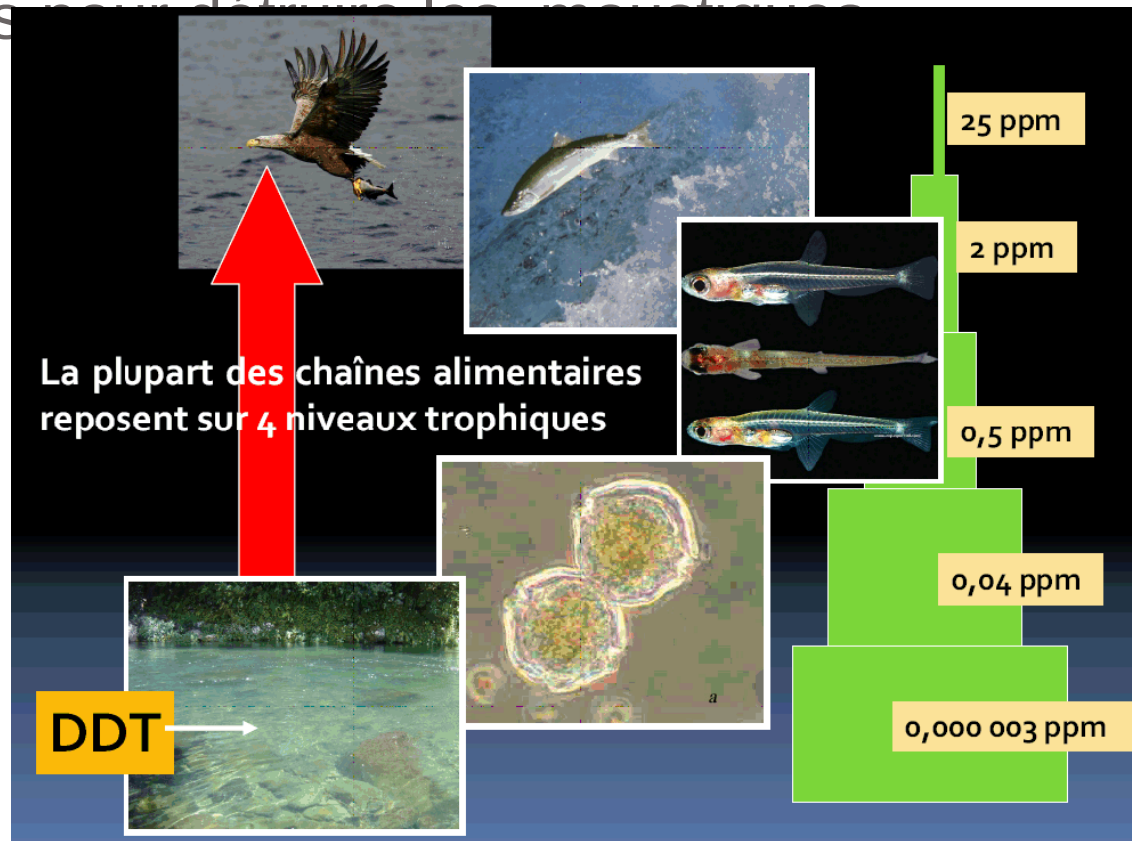
- Concept relativement récent:
lendemain de la Seconde Guerre mondiale.
- Au Massachusetts (USA), Rachel Carson observe que le DDT, utilisé comme insecticide, autour des Grands Lacs d'Amérique du Nord, coïncide avec la disparition soudaine de l'aigle.

Elle rapproche ceci de celle du Balbuzard pêcheur et de celle du faucon pèlerin.

Historique

- La cause: la nourriture; les marais côtiers ont été pulvérisés de DDT et de produits insecticides

similaires



- L'insecticide persiste dans l'organisme et s'accumule dans la chaîne alimentaire, d'où la contamination*

Historique

- Rachel Carson expose sa théorie, en 1962, dans un livre intitulé *Silentspring* qui marque « la naissance du mouvement écologiste »
- Dans tous les cas, elle s'appuie sur des rapports scientifiques
- On parle d'«endocrine disruptors », expression utilisée pour la première fois lors de la Conférence de Wingspread (1991).

Quel rapport existe entre...



La diminution de l'épaisseur des coquilles d'œuf du faucon pèlerin (Canada, Russie)...



La décimation des populations d'alligators du lac Apopka (Floride) après une contamination par le dicofol...



Les effets des peintures au TBT sur la survenue d'imposex chez des gastéropodes des côtes françaises...



Le drame du Distilbène (DES)...



Les effets possibles des composés organochlorés sur l'âge à la puberté et le risque d'obésité ?

Le mécanisme de Perturbation Endocrinienne est évoqué dans tous les cas

	Effet	Produit	Corrélation Expo-effet	Effet sur la population	Effet expérimental
Mollusques	Imposex	TBT	+	+	+
Rapaces	Fragilisation des coquilles	DDE	+	+	+
Poissons	Féminisation	Effluents	+	+	+
Loutres/ visons	Troubles reproduction		+	+	+
Phoques	Troubles de la reproduction et du système immunitaire	PCB	+	+	+
Alligators	Démasculinisat ion	DDE	+	+	+
Batraciens	Hermaphrodis me	Atrazine	+	+	+
Ours polaire	Démasculinisat ion	PCB	+	+	+

COUNTERTHINK



**FACT: PHARMACEUTICALS DESTROY
AQUATIC ECOSYSTEMS.**

Historique

Signée le 22 mai 2001, la **Convention de Stockholm** a interdit l'usage de 11 substances chimiques

-

Termiticides (chlordane, heptachlore et mirex), insecticides (aldrine, dieldrine, endrine),

l'hexachlorobenzène ou HCB (solvant dans les pesticides), le polychlorodibenzo-p-dioxines

et dibenzofuranes (PCDD/PCDF), le toxaphène et les polychlorobiphényles (PCB)

- Restreint l'usage du DDT (en raison du faible bénéfice par rapport au risque)

Historique

1^{er} juin 2007, le règlement européen REACH

pour une **meilleure connaissance** des effets des substances chimiques sur la santé humaine et sur l'environnement.

Son but est d'assurer un niveau élevé de protection et de renforcer l'esprit d'innovation de l'industrie chimique par **la substitution** des substances très préoccupantes comme les cancérogènes, les mutagènes et les toxiques pour la reproduction.

:

Concerne

les produits de protection des plantes et les biocides.

En 2013

- 553 perturbateurs endocriniens potentiels étudiés par la commission européenne...sur environ 800 connus.
- Un nouveau rapport publié en mars 2013.
- Ces substances peuvent se trouver dans l'air, l'eau, le sol, les aliments et dans un grand nombre d'objets courants.

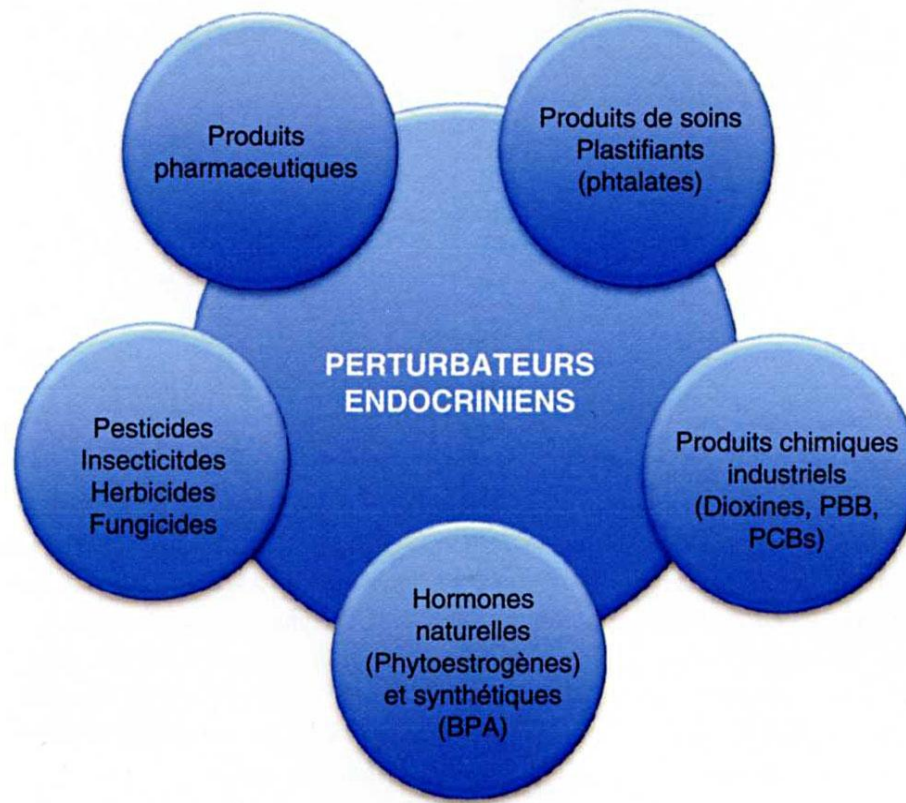


Fig. 2. Potentiels perturbateurs endocriniens.
Fig. 2. Suspected Endocrine-disrupting Chemicals.

Les grandes familles de perturbateurs endocriniens

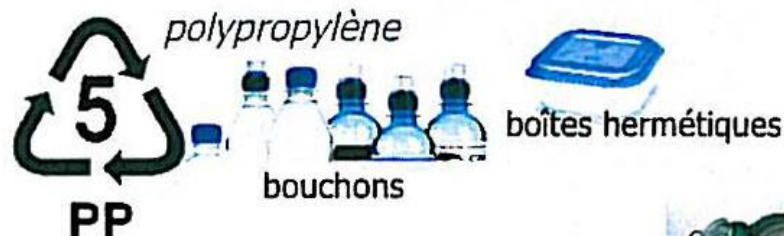
Réf annales d'endocrinologie 73 2012 S36-44 Fig2

Exemples de présence des PE

Attention:

Le niveau de preuves scientifique
(*temporalité, force de l'association,
consistance, plausibilité biologique, réversibilité
en cas de retrait*)
de leurs effets délétères est très inégal.

Matières plastiques au Contact Des Aliments, De l'Eau



Les phtalates ne sont pas tous identiques

MOLECULES

APPLICATIONS

REGLEMENTATION

Phtalates courts DEHP, BBP, DBP, DIBP

- Agents toxiques pour la reproduction de catégorie 1B
- Nécessité de réduire les risques
- Inscrit sur l'annexe XIV de REACH

- Médical (DEHP)
- Usage général PVC (DEHP)
- Adhésifs (DIBP)

REACH exigera leur substitution à l'exception d'utilisations spécifiques autorisées

Phtalates longs DINP, DIDP, DPHP, DIUP, DTDP

- Non CMR
- Non classifié
- Pas de nécessité de réduire les risques

- Fil & câble PVC
- Revêtement de mur et de sol PVC
- Film et feuille PVC
- Cuir synthétique
- Tissus enduits PVC
- Automobile

Parmi les premiers enregistrés dans le cadre de REACH, grâce à la somme des données existantes

Autres plastifiants

- DINCH®
- Adipates
- Benzoates
- Citrates
- Autres

- Jouets
- Denrées alimentaires
- Mastics
- Dispositifs médicaux
- Applications de niche
- Quelques applications d'usage générale

Quelques uns déjà enregistrés sous la directive REACH, d'autres en passe de l'être





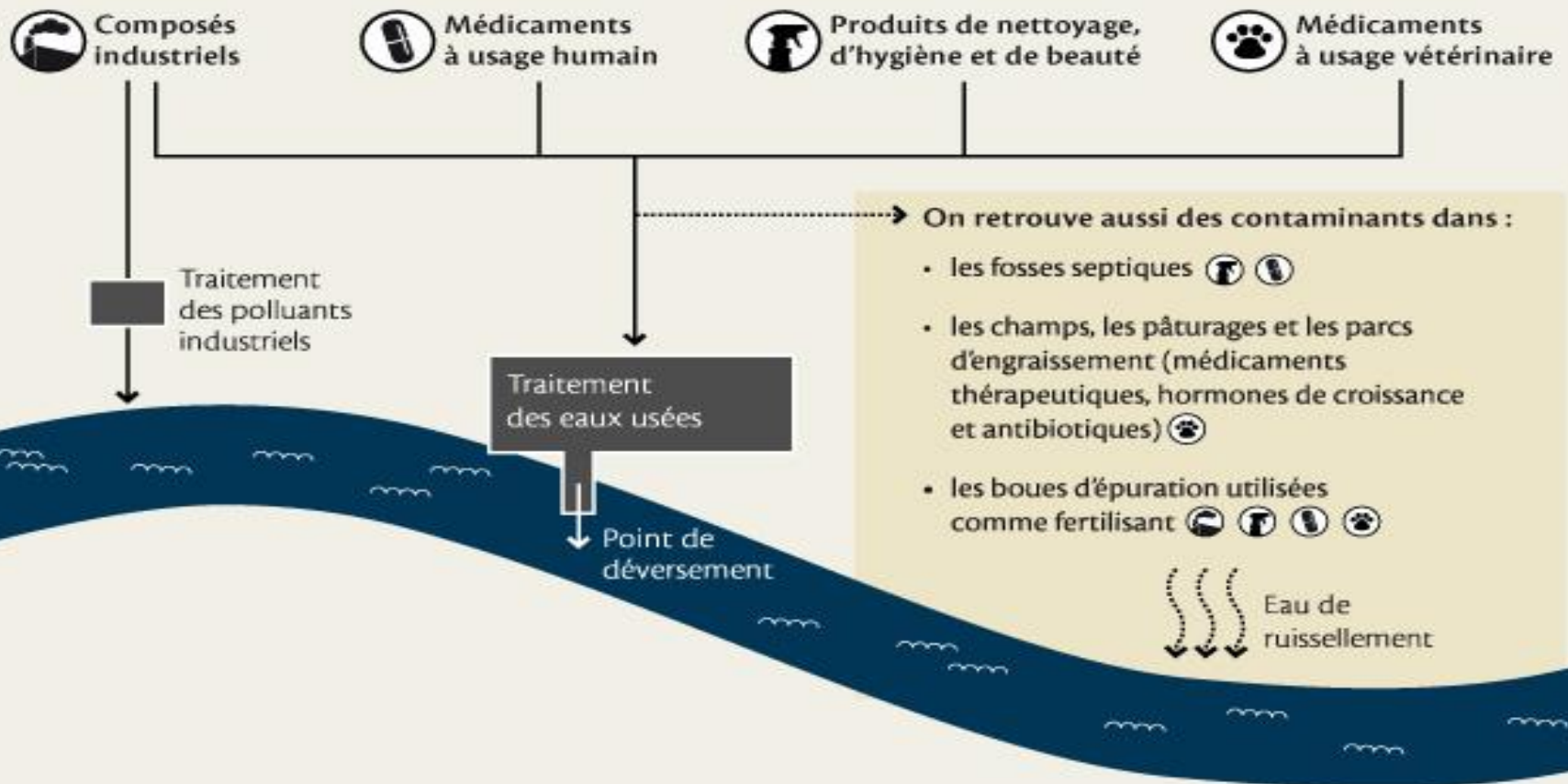


Et dans l'eau ?

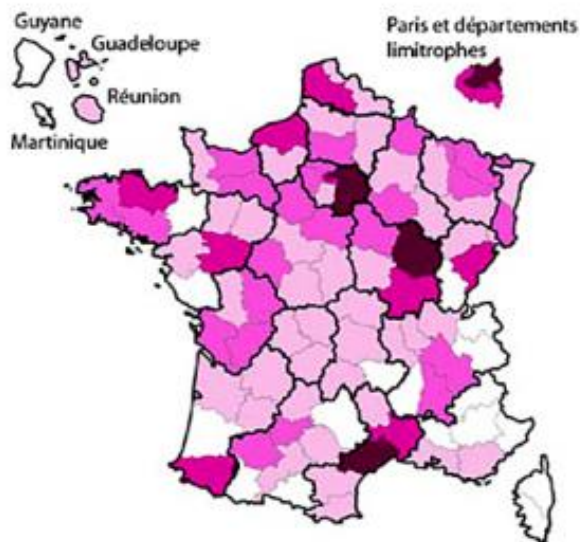


Et dans l'eau ?

PROVENANCE DES NOUVEAUX CONTAMINANTS DÉCELÉS DANS L'EAU (PLUS DE 150 SUBSTANCES)



Situation B1 + B2 - Population alimentée par de l'eau non conforme aux limites de qualité pour les pesticides en 2008



POPULATION

NOMBRE DE DÉPARTMENTS

	0	(19)
	[1 - 25 000 [	(43)
	[25 000 - 75 000 [	(23)
	[75 000 - 200 000 [	(10)
	>= 200 000	(5)

B1 : teneurs en pesticides supérieures à 0,1 µg/l, pas de restriction d'utilisation de l'eau.

B2 : présence de pesticides en concentrations élevées pendant plus de 30 jours par an avec restriction d'utilisation de l'



Sources : BRGM - Ministère de l'Écologie - Robin des Bois



(1)



(2)

437 sites pollués aux PCB

- 24 sites de production
- 42 sites de regroupement, de maintenance et d'élimination
- 297 sols et remblais pollués
- 74 récupérations non autorisées de cuivre

Interdiction de pêche/consommation du fait des PCB

— interdiction pour toutes les espèces

— interdiction limitée à certaines espèces

Recommandation de non consommation

— recommandation pour toutes les espèces

— recommandation limitée à certaines espèces





Sources : BRGM - Ministère de l'Écologie - Robin des Bois



(1)



(2)

437 sites pollués aux PCB

- 24 sites de production
- 42 sites de regroupement, de maintenance et d'élimination
- 297 sols et remblais pollués
- 74 récupérations non autorisées de cuivre

Interdiction de pêche/consommation du fait des PCB

- interdiction pour toutes les espèces
- interdiction limitée à certaines espèces

Recommandation de non consommation

- recommandation pour toutes les espèces
- recommandation limitée à certaines espèces



(1) plaque de danger (2) classe de danger et code matière ONU des PCB
s'agit de signalisations réglementaires du transport de matières dangereuses

Exposition des français aux résidus de pesticides via les consommation de fruits et légumes

Exposition des français aux résidus de pesticides via les consommation de fruits et légumes



Exposition des français aux résidus de pesticides via les consommation de fruits et légumes

Sans tenir compte d'une préparation particulière :

Drouillet- Pinard P et al.

J Environ Sci Health 2011;46:84-91.

- Avec 600g/j de légumes, la DJA était au-delà de 10% pour 24 substances.

Mais jamais dépassée;

- A 800g/J, 2 substances étaient dépassées (cyhexatine et thirame).

En tenant compte d'une préparation particulière :

- 23/43 substances non retrouvées;
- détectées: 5 sur les fruits et légumes, 12 unikt sur les fruits et 3 unikt sur les légumes; (carbendazime, iprodione et dithiocarbamates)
- 0.7%(légumes) et 1.2% (fruits) de dépassements des Limites Maximales de Résidus sur les 1204 analyses; l'exposition chronique la plus élevée (adultes) était à 23.7% de la DJA (dithiocarbamates).

Barnat S et al. . J Environ Sci Health 2010;45:102-7

Les conséquences du Bisphénol A

= les plastifiants

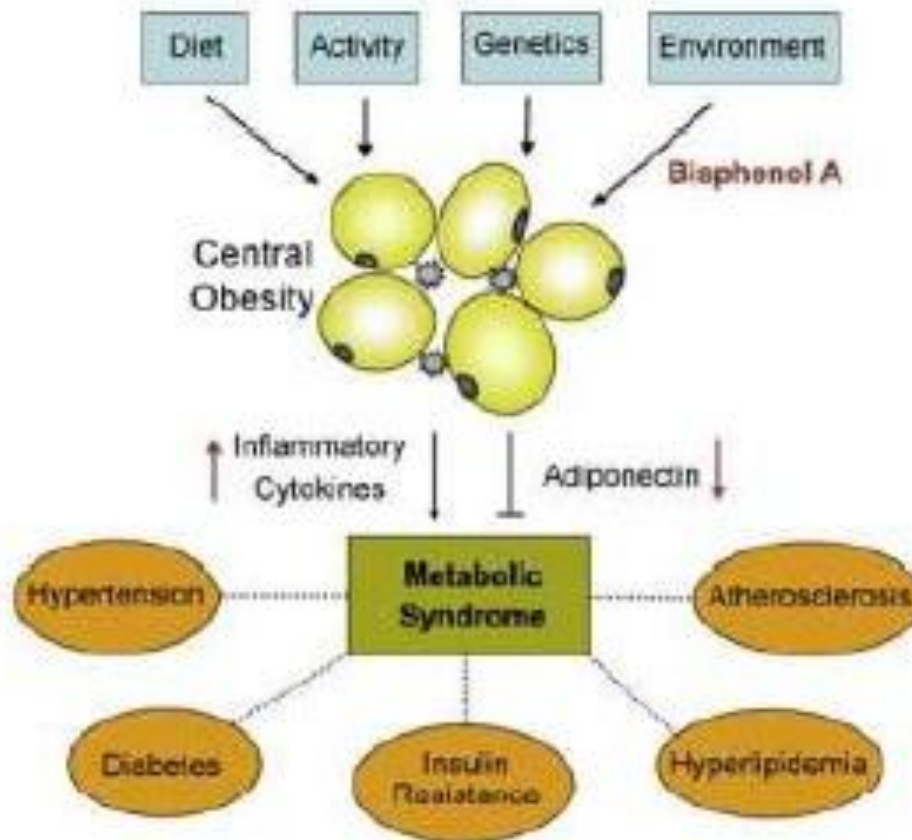
Cf exposé de Mme le Dr SIMONOT



Pathologie thyroïdienne

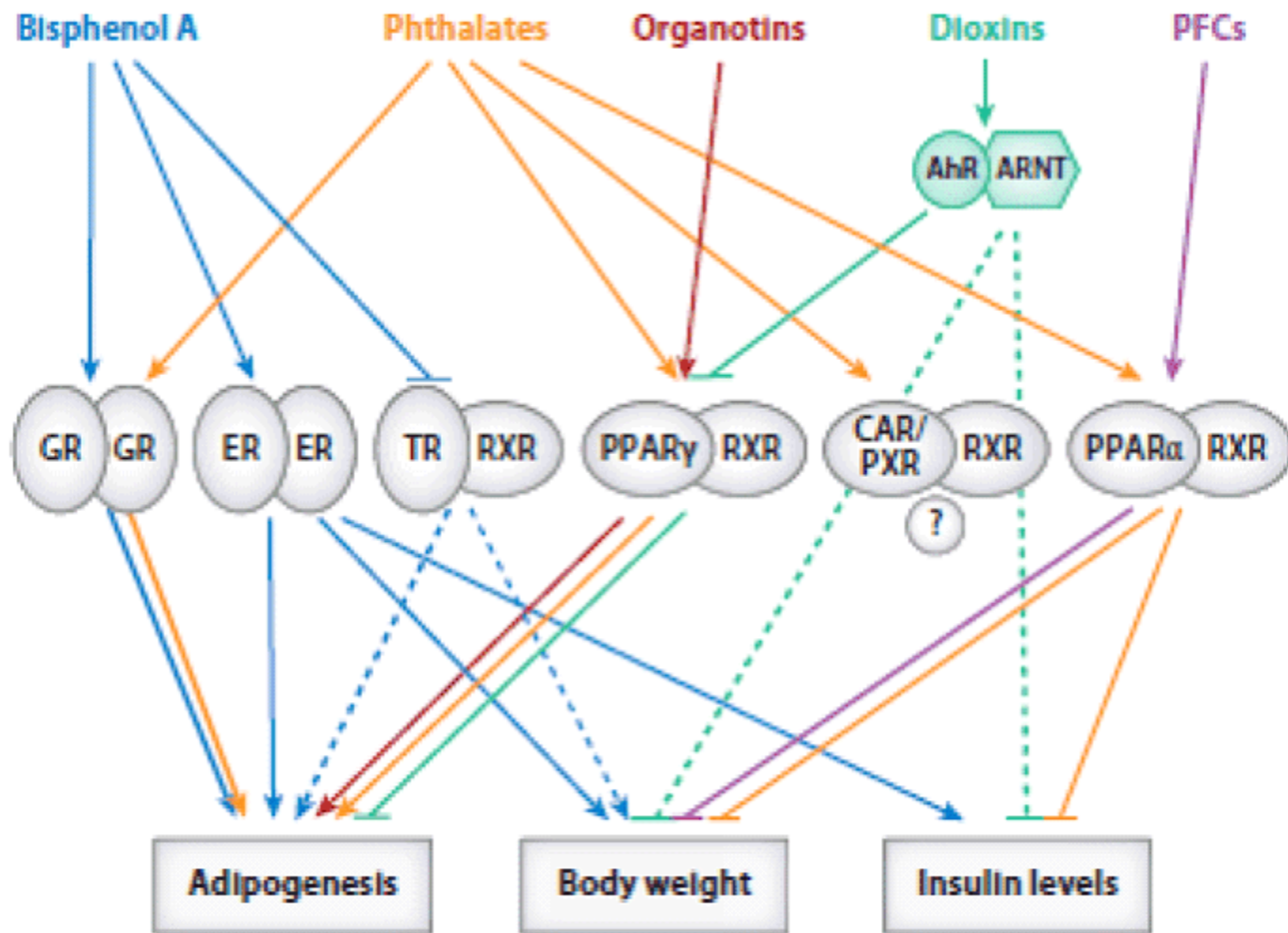
- Plus de 150 PE ont été décrits comme responsables de la diminution des taux circulants des hormones thyroïdiennes;
- Le lait dit « de soja », par ses phyto-estrogènes, induit:
 - Action goitrigène,
 - Thyroïdite auto-immune;
- Les PE peuvent induire de pseudo-résistances aux hormones thyroïdiennes.

Le cas de l'obésité

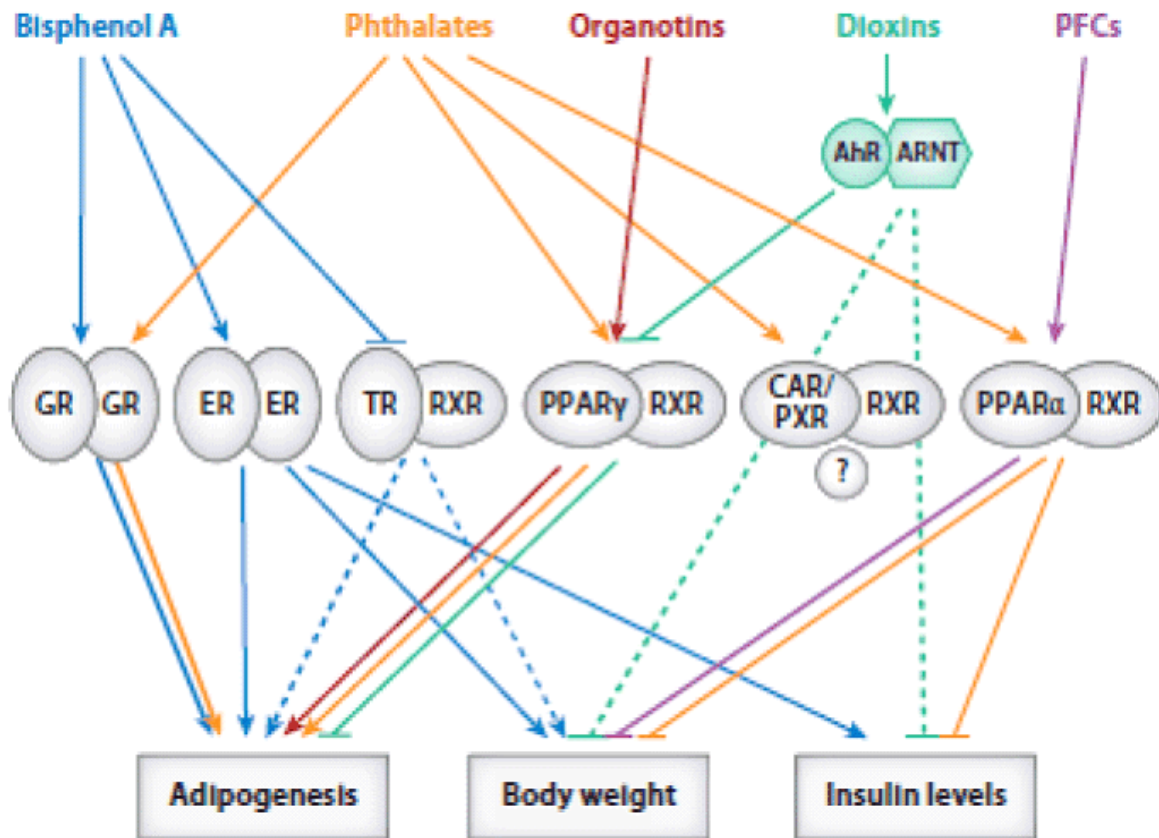


Le cas de l'obésité

- * le Distilbène (DES-Diethystilbestrol) prouvé sur les rongeurs et constaté chez les femmes traitées,
- * certains phtalates avec des effets différents chez la souris et chez l'homme, par action sur le foie et les adipocytes.
- * pesticides DDT ou DDE : le lien est prouvé pour les polluants dits persistants, c'est-à-dire qui peuvent perdurer dans un environnement durant des années.
- * Le Bisphénol A: prouvé chez l'animal:
 - dans une étude datant de 2009, des rates gestantes ont été exposées à 70 ug/kg/j de BPA du 6^e jour après la fécondation jusqu'à la fin de la lactation.
 - + A la naissance le poids des petits était supérieur de 7,3 %.
 - + A la fin de l'allaitement, seules les femelles présentaient un surpoids de 12 %.
 - + persiste à l'âge adulte et sur leur descendance.
- * Le tissu adipeux favorise leur concentration dans l'organisme et constituent une réserve de toxicité à long terme mais, en même temps, ils protègent les organes sensibles d'une exposition aiguë.



Le cas du diabète de type 2

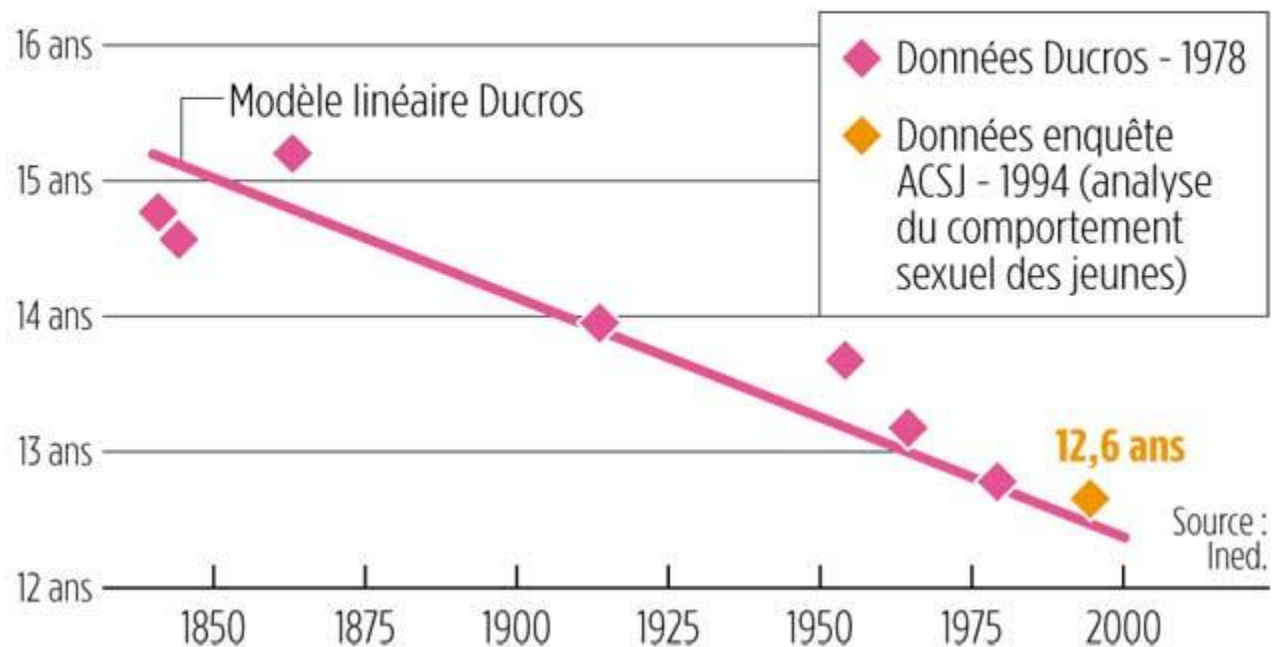


Retentissement sur la puberté



Réglées bien plus jeunes qu'autrefois

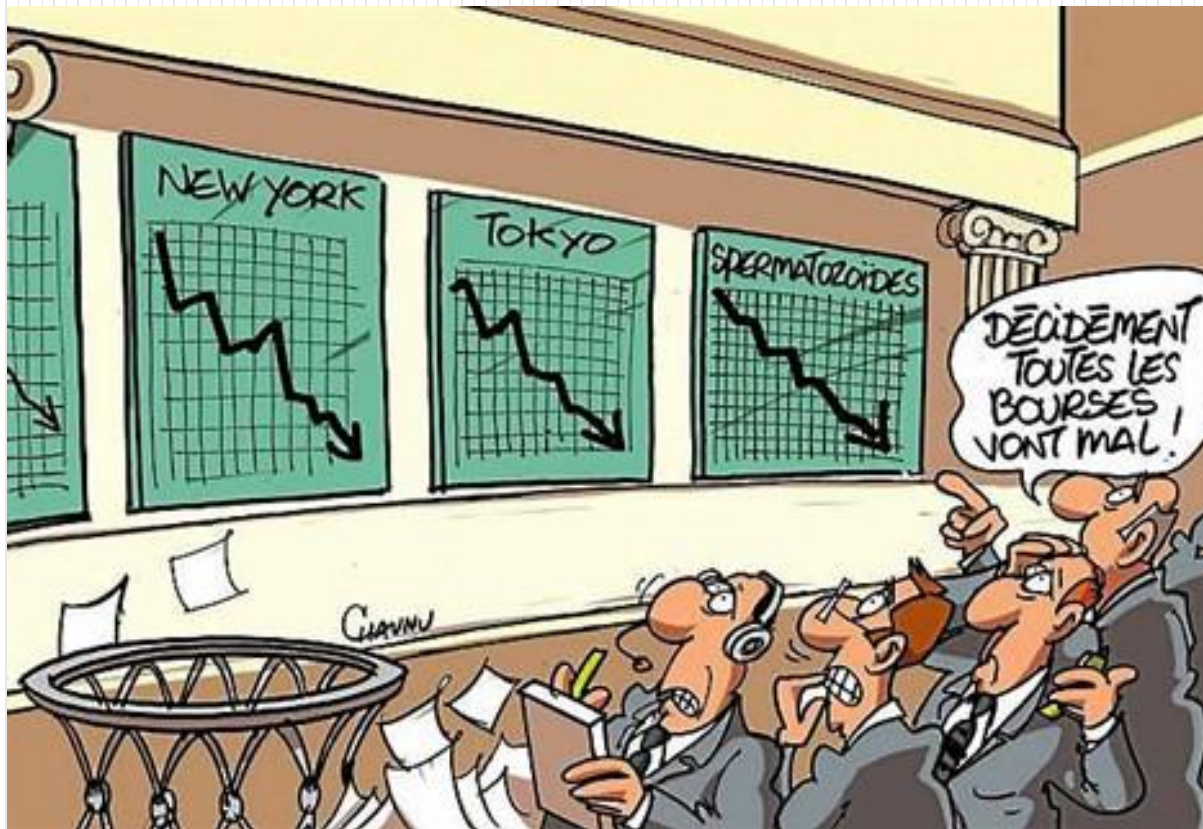
L'âge moyen aux premières règles depuis 1850



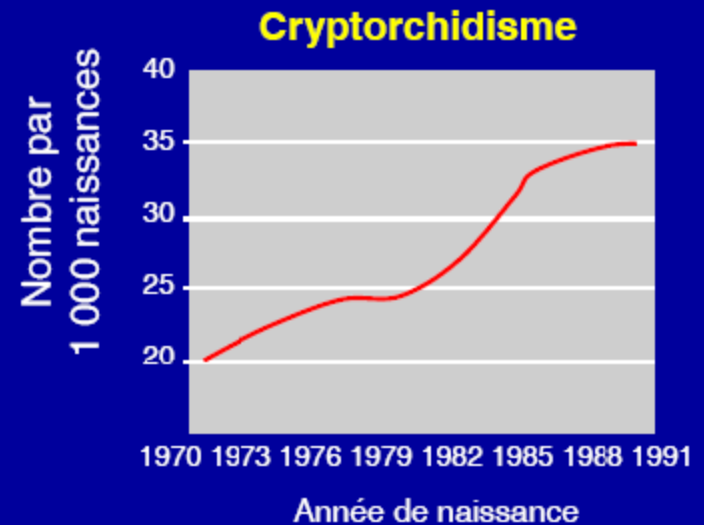
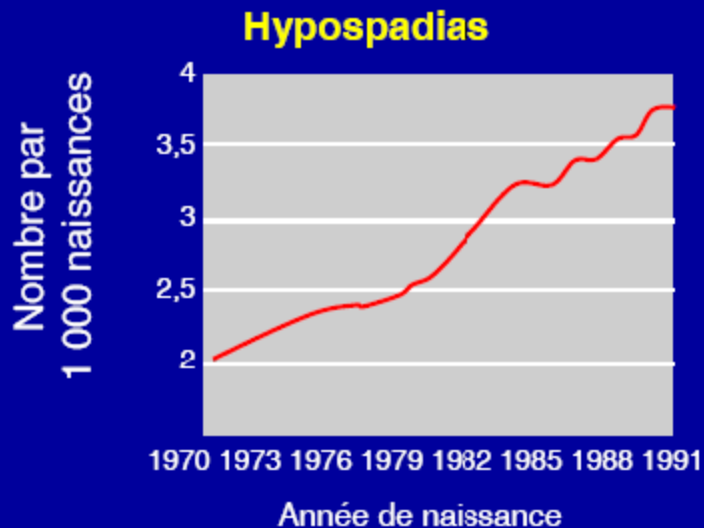
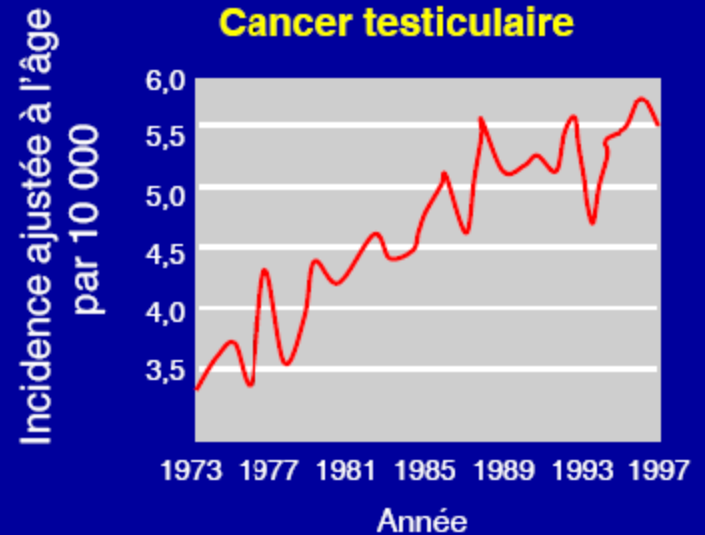
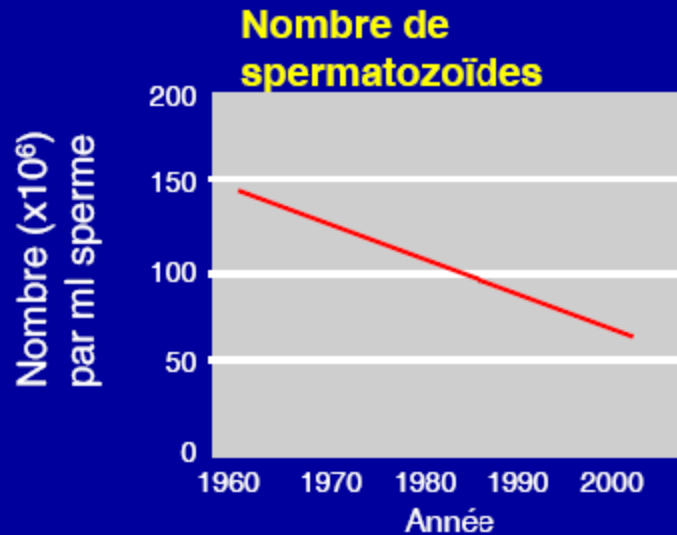
Retentissement sur la puberté des filles

- Le **DES a entraîné** des pubertés précoces, (mais aussi des anomalies du développement du tractus génital, de l'endométriose, une hypofertilité, des GEU, des insuffisances ovariennes précoces, une augmentation des cancers du sein).
- l'accroissement du taux de puberté précoce fait **suspecter** les **phyto-estrogènes, les phtalates, les phénols et autres PE.**
- **BPA** est **suspecté** pour les OPK (homologie de réponse avec les estrogènes)

Le retentissement sur la fertilité masculine



Perturbations des fonctions de reproduction masculine



Le retentissement sur la fertilité masculine

• « **Testicular dysgenesis syndrom** » constitué par:

- altérations du sperme,
- défaut de migration testiculaire fœtale,
- féminisation du tractus génital et hypospadias,
- tumeurs germinales testiculaires.

Rôle **suspecté**: les phtalates, le BPA, le DES, les PCBs et les dioxines.

• Une étude française vient de *prouver le **lien** entre la forte incidence des **malformations du tractus uro-génital** dans les favellas brésiliennes et leur exposition prénatale aux **pesticides**.*

Actualités

Le gouvernement français s'est engagé, dans la feuille de route gouvernementale pour la transition écologique, à « élaborer d'ici juin 2013 **une stratégie nationale comprenant des actions de recherche, d'expertise, d'information du public et de réflexion** sur l'encadrement réglementaire » des perturbateurs endocriniens.

Ministère français du développement durable:

- Programme National de Recherche sur les Perturbateurs endocriniens (PNRPE)

(soutient des recherches fondamentales et appliquées en appui aux praticiens de l'action publique).

- **Trois appels à propositions** de recherche ont été lancés depuis la création du PNRPE, soit 31 projets financés pour un montant de plus de 4,3 millions d'euros.

Actualités

OMS/Nation-Unies: Rapport publié en 2012

Au niveau européen

- Rapport sur les perturbateurs endocriniens publié en mars 2013;
 - dans la presse, polémiques autour des conflits d'intérêt des « experts »

Le Monde 03/12/12: L'Europe trop laxiste face aux dangers de centaines de perturbateurs hormonaux

- Dans la “2013 Berlaymont Declaration on Endocrine Disrupters” (24 mai 2013)

83 scientifiques critiquent les lacunes scientifiques du texte jugé trop favorable

aux industriels

CONCLUSIONS

- Les perturbateurs endocriniens sont de **mieux en mieux connus**;
- Ils sont de mieux en mieux **repérés dans l'environnement**;
- Le pouvoir politique durcit leurs **réglementations**.

Mais: - Le manque d'études prouvant scientifiquement leurs impacts (hors DSB et BPA) doit nous inciter à la **prudence dans l'interprétation des faits**;

- Devant l'ampleur et la complexité du problème,

CONCLUSIONS

- *A l'échelon politique*, réel défi à l'intelligence que d'anticiper avec justesse leur toxicité !
- Le doute doit profiter au consommateur et non aux industriels...
- *A l'échelon individuel*, ne pas oublier le rôle des toxiques déjà connus (tabac, alcool, hyperglycémie) et de l'obésité

Merci de votre attention

Bibliographie

* <http://www.developpement-durable.gouv.fr/Perturbateurs-endocriniens-un.html>

* <http://http://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-7650.html>
[/www.senat.fr/rap/r10-765/r10-76510.html](http://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-76510.html)

* Ann Endoc 2012 73 S36-44

* Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors WHO/PCS/EDC/02.2

*http://www.brunel.ac.uk/data/assets/pdf_file/0005/300200/The_Berlaymont_Declaration_on_Endocrine_Disrupters.pdf

SAVEZ-VOUS
QU'ENCORE
AUJOURD'HUI
UNE BELLE-MÈRE
PEUT VOUS
EMPOISONNER
AVEC UNE
SIMPLE POMME ?

POUR SAVOIR
COMMENT ?
CLIQUEZ ICI





THE CHRISTIAN SCIENCE MONITOR *Bennett*



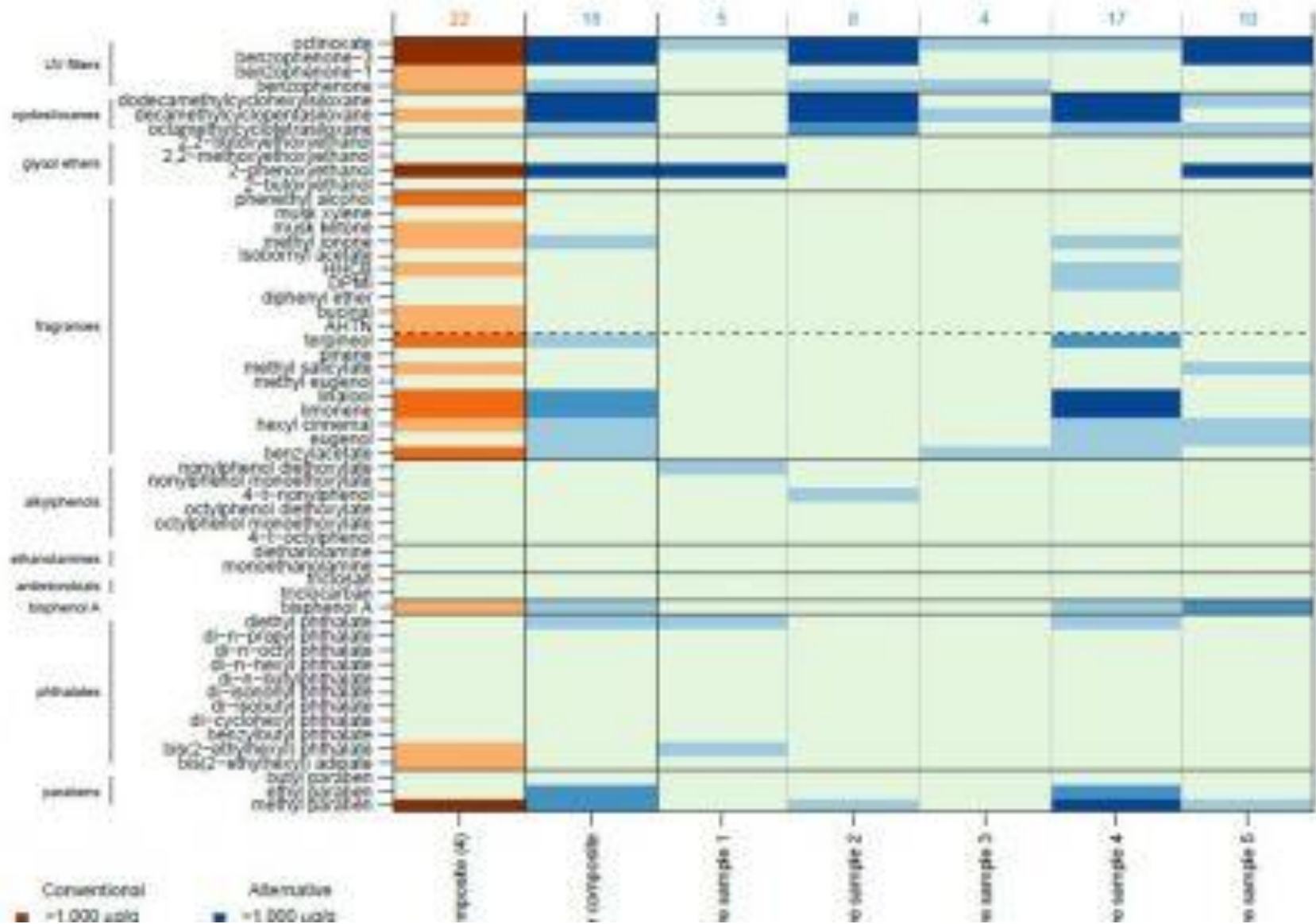
ENDOCRINE DISRUPTORS



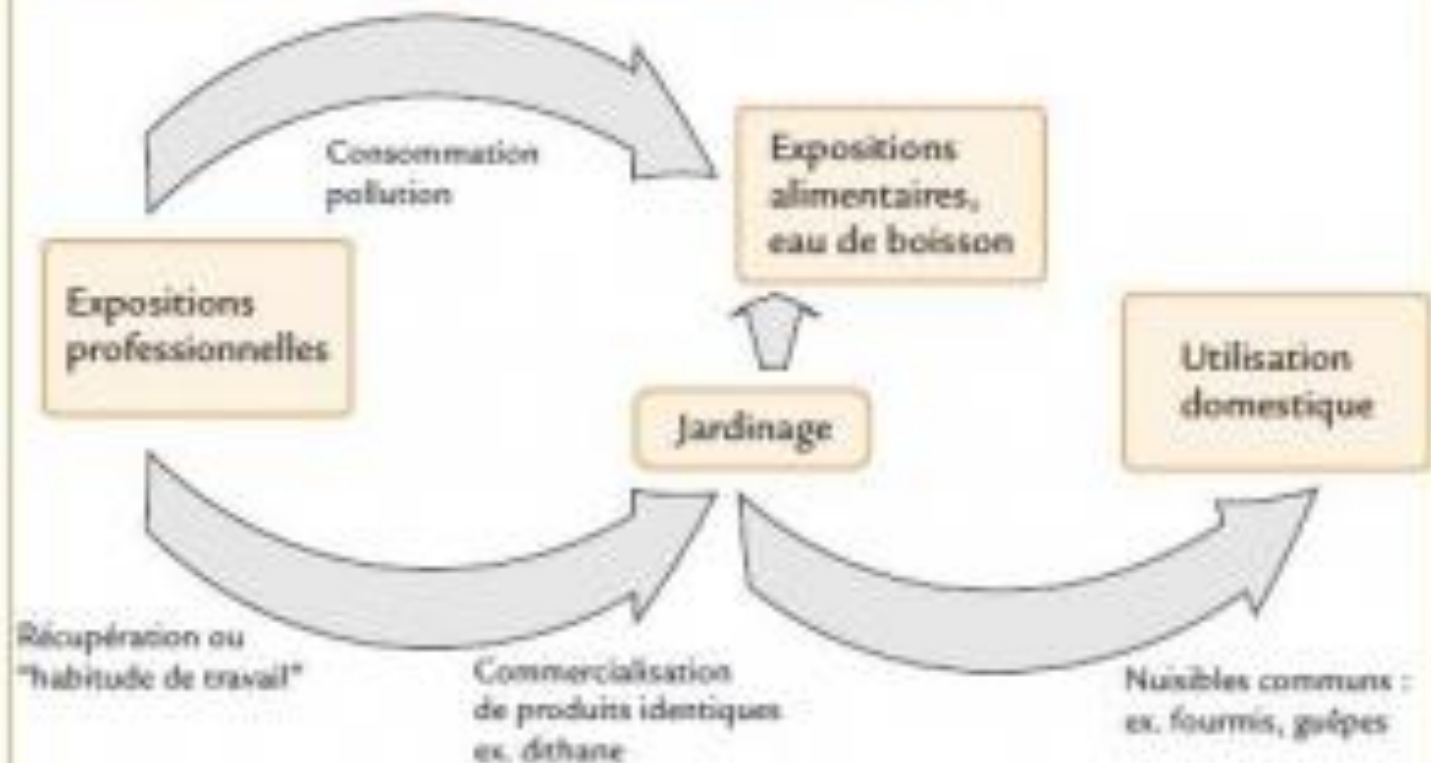
Exemples

- le parabène dans les cosmétiques (shampoings, crèmes hydratantes, mousses à raser...),
- le bisphénol A, autrefois présent dans les biberons et encore présent pour quelques années au moins dans certains contenants alimentaires à l'intérieur des boîtes de conserve,
- papiers thermosensibles (tickets délivrés par exemple par les caisses enregistreuses),
- chlordécone utilisée auparavant dans le traitement contre le charançon du bananier
- les phtalates utilisés dans les revêtements de sol en vinyle, etc.

- Acétone,
- Aldrine,
- Azote,
- Benzène,
- Bisphénol A
- Carbone,
- Chlordane,
- Chlordécone,
- Composés bromés,
- Composés Organiques Volatils
- Composés perfluorés,
- Cyromazine
- DDT Voir Diéthylstilbestrol
- Deltaméthrine,
- DES
- Dibenzofuranes,
- Dieldrine
- Diéthylstilbestrol
- Dioxines,
- Distilbène,
- Endosulfan,
- Endrine,
- Génistéine,
- Goudron,
- HAP Voir Hydrocarbures a
romatiques
- Heptachlore,
- Hexachlorobenzène,
- hydrocarbures,
- Hydrocarbures aromatique
s,
- Lindane,
- MEHP Voir Phtalates
- Méthoprène,
- Mirex,
- Mycotoxines
- Organoétains,
- Parabène
- PCB
- Polychlorobiphényles
- Phénols,
- Phosphore,
- Phtalates
-
- Polluants organiques persistants,
- Polychlorobiphényles,
- Polychlorodibenzo-p-dioxines,
- Pyréthriinoïde,
- Pyriproxyfène,
- Tétrabromobisphénol A,
- Toxaphène,
- Tributylétain,
- Vinclozoline
- Zéaralénone

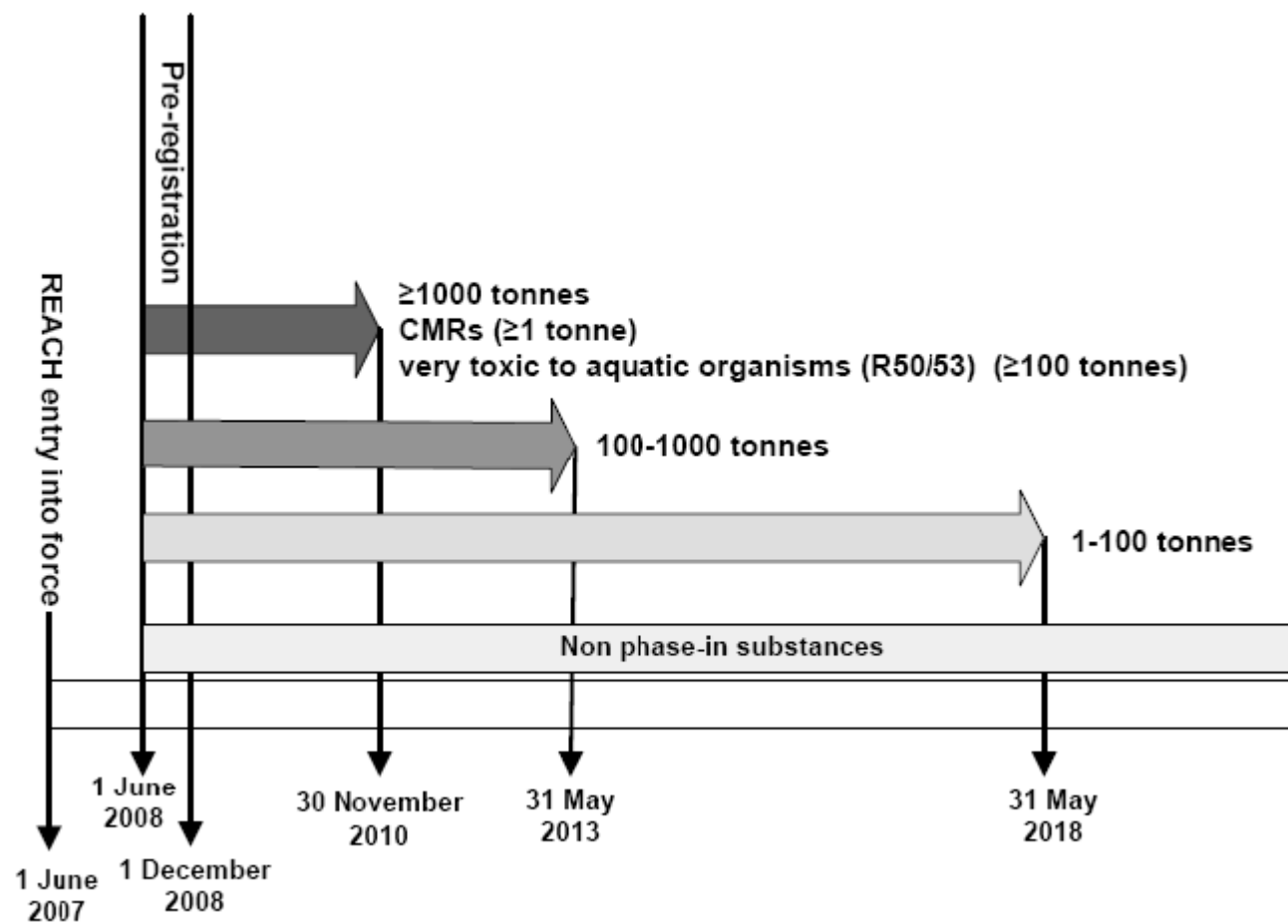


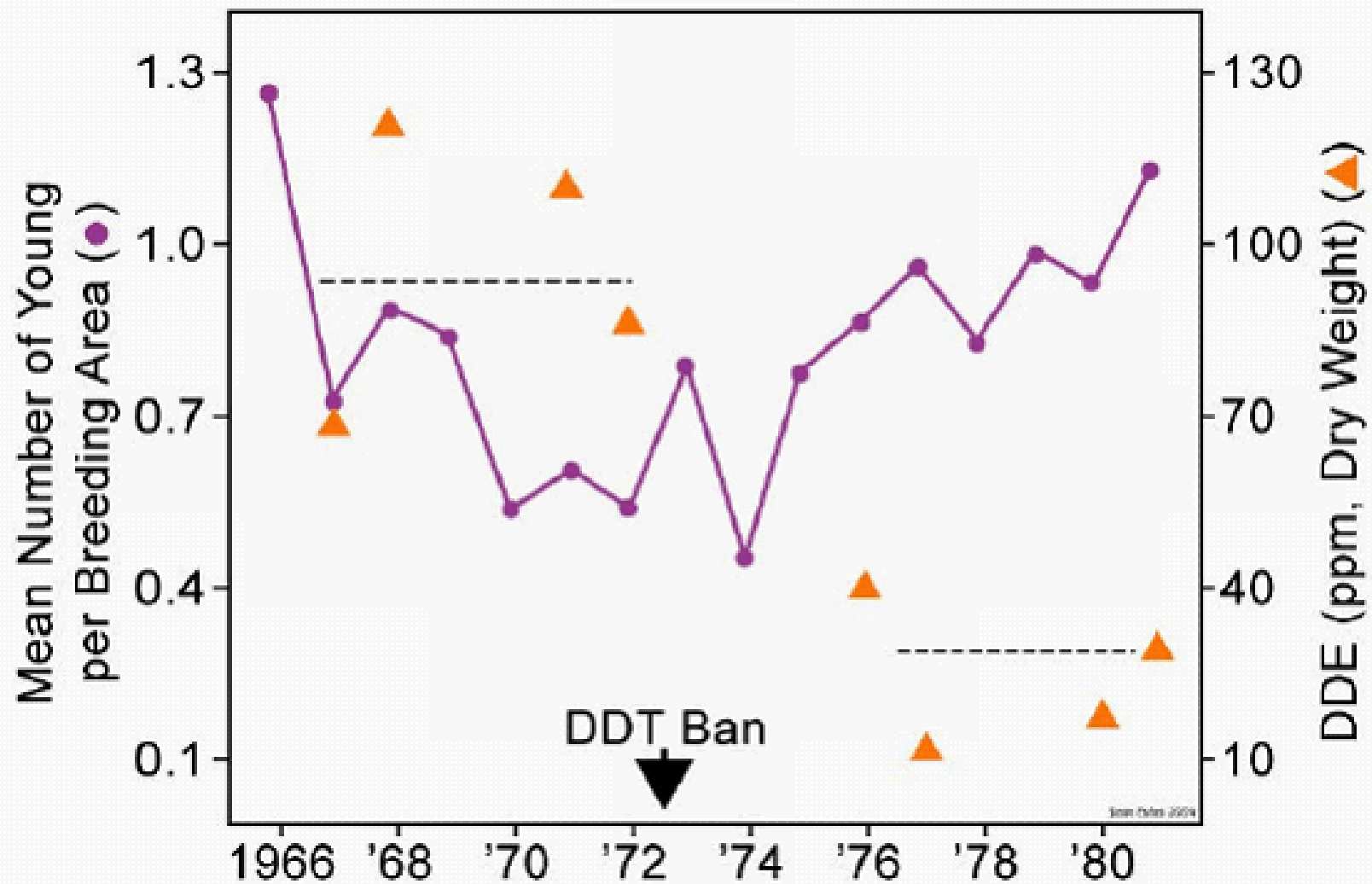
PRINCIPALES VOIES D'EXPOSITION



Source : Effets des pesticides sur la santé. I.Baldi, Laboratoire santé travail environnement, université de Bordeaux 2, 10 septembre 2007

Phtalate de	Abréviation	Formule brute	Numéro CAS	Exemples d'utilisation
benzylbutyle	BBP	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OOC}\text{C}_6\text{H}_4\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	85-68-7	Fragrances, adhésifs et colles, produits pour l'automobile, revêtements
dibutyle	DBP	$\text{C}_6\text{H}_4[\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3]_2$	84-74-2	Fragrances, déodorants, fixatifs pour cheveux, vernis à ongle, insecticides
diéthyle	DEP	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$	84-66-2	Fragrances, déodorants, produits cosmétiques pour les cheveux et le corps, savons
di-2-éthylhexyle	DEHP, DOP	$\text{C}_6\text{H}_4[\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3]_2$	117-81-7	Fragrances, rideaux de douche, contenants pour la nourriture, sacs de sang, cathéters, etc.
di-isononyle	DINP	$\text{C}_6\text{H}_4[\text{COO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$	28553-12-0	Jouets pour enfants, revêtements à plancher, gants, emballages alimentaires
di-cyclohexyle	DCHP, DCP	$\text{C}_6\text{H}_4[\text{COOC}_6\text{H}_{11}]_2$	84-61-7	Laboratoires de recherche
di-n-octyle	DNOP	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{OOC}\text{C}_6\text{H}_4\text{COO}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	117-84-0	Produits flexibles à base de plastique
diméthyle	DMP	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOCH}_3)_2$	131-11-3	Déodorants
di-isodécyle	DIDP	$\text{C}_6\text{H}_4[\text{COO}(\text{CH}_2)_7\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$	26761-40-0	Applications médicales, sacs de sang, tubulures





Historique

Autres phénomènes observés :

- les troubles de la reproduction des visons américains et des loutre;
- le développement de poissons hermaphrodites en Grande-Bretagne
- les défaillances du système immunitaire des phoques gris (1987-1988) et des ours polaires (2003);
- la disparition des abeilles (2012), etc...

Modes d'action

- Imiter l'action d'une hormone naturelle.

Le perturbateur endocrinien se fixe sur le récepteur cellulaire et entraîne une réponse normale. C'est l'effet agoniste.

- Se lier au récepteur hormonal et empêcher l'émission d'un signal. Le perturbateur endocrinien entrave alors l'action des hormones. Il s'agit d'un effet antagoniste.

- Gêner ou bloquer

le mécanisme de production ou de régulation des hormones ou des récepteurs et ainsi modifier la concentration des hormones présentes dans l'organisme.