



Fondation de la Maison de la Chimie

**LA PROBLÉMATIQUE  
DES  
PERTURBATEURS  
ENDOCRINIENS :  
QUELLES  
SOLUTIONS?**



**PERTURBATEURS ENDOCRINIENS:  
LIENS DE CAUSALITÉS  
CONFIRMÉS ET ÉMERGENTS**

*MC Canivenc-Lavier*

*Centre des Sciences du Goût et de l'alimentation*

*UMR 1324 INRA- 6265 CNRS-Université de Bourgogne*

*17 rue Sully, 21 065 Dijon*

*[canivenc@dijon.inra.fr](mailto:canivenc@dijon.inra.fr)*



25 avril 2017

# CONSTATS DE PERTURBATION ENDOCRINIENNE

➔ **des cancers hormonaux**  
**depuis plus de 50 ans**  
sein, testicule, prostate

(Ekbom et Akre, 1998 ; Moller et al.,1995)

➔ **fertilité de l'Homme dans les pays industrialisés**

- **concentration spermatique**  
(Auger et coll.,1995, Swan et coll., 2000)
- **malformations**: hypospadié, cryptorchidie;  
(Toppari et coll., 1996)



➔ **fertilité de la faune sauvage dans des zones polluées**  
par des **composés oestrogéniques**

- **Poissons:**



- malformations du système reproducteur
- altération du sex-ratio

- **Oiseaux, Batraciens:**



- ➔ de la résistance des coquilles d'œufs
- ➔ mortalité des oiseaux



- ➔ malformations embryonnaires

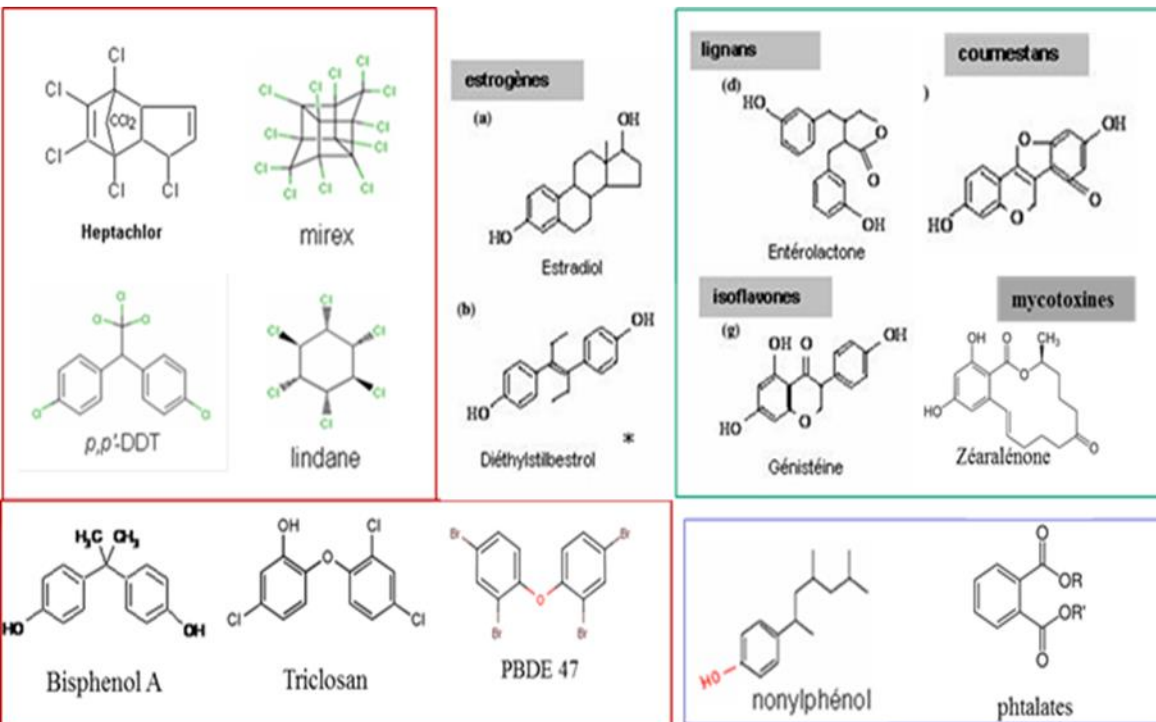
**miment l'action des œstrogènes et peuvent créer des perturbations hormonales**

**(dioxines, insecticides, détergents, hydrocarbures)**

# DIVERSITÉ STRUCTURALE PE/HORMONES

## Diversité structurale

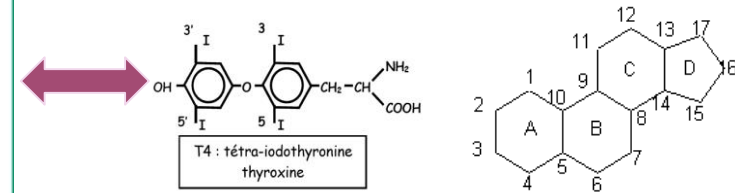
- POPS - Phyto-oestrogènes - Autres



## Classifications des hormones

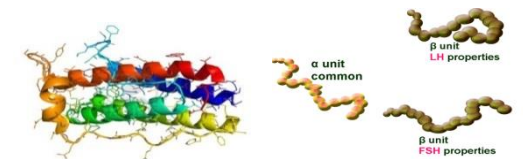
### Petites tailles: PM < 1000

- Stéroïdes sexuels
- Corticostéroïdes ,
- T 3, T4...



### Grandes tailles: peptides

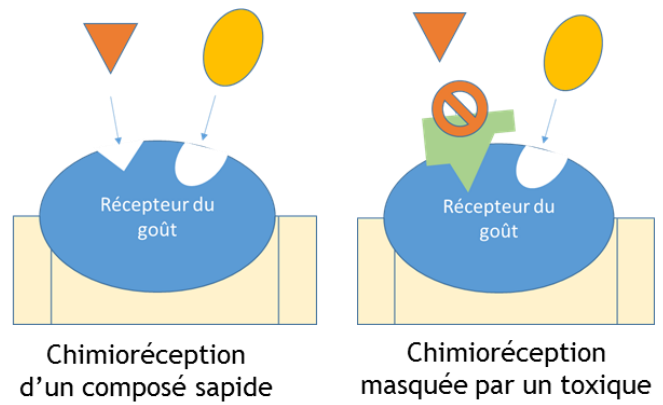
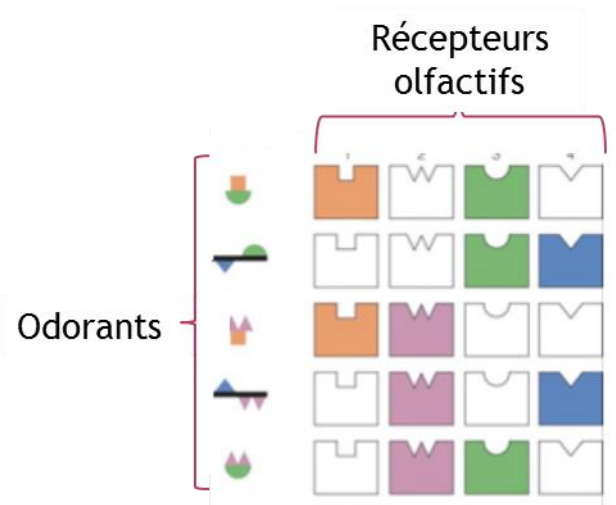
- H Hypophysaires
- Leptine, insuline, glucagon...
- Facteurs de croissances
- Neuromédiateurs



## Notion de chimio-réception

# LA CHIMIO-RECEPTION

## Perception sensorielle



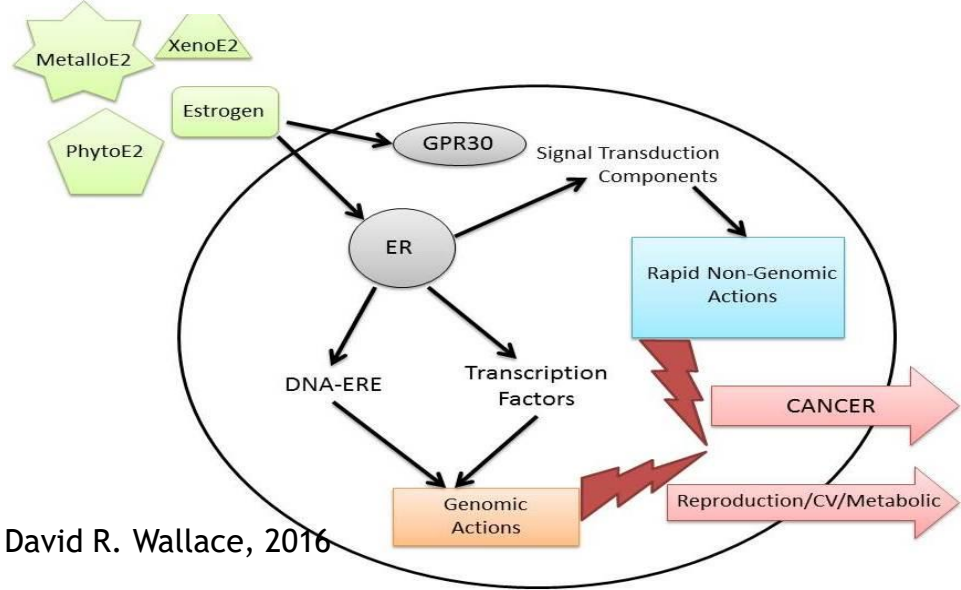
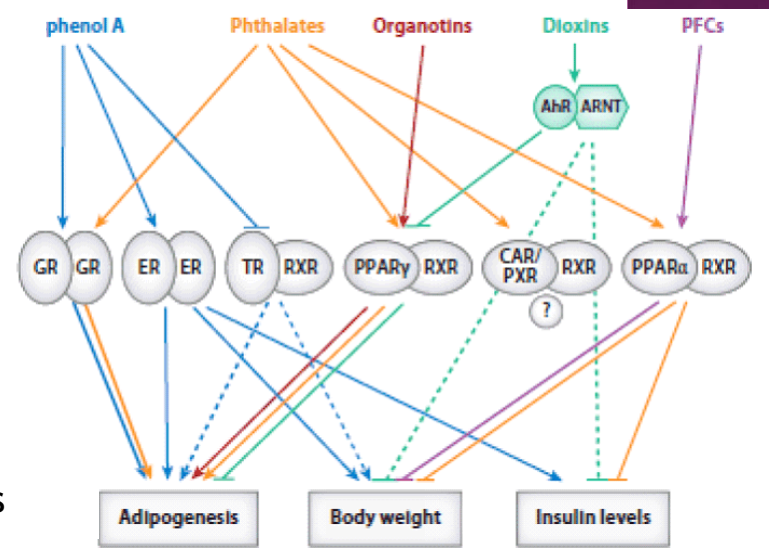
Inhibition de la chimio-perception par un toxique

## Régulation hormonale

Perturbateurs endocriniens

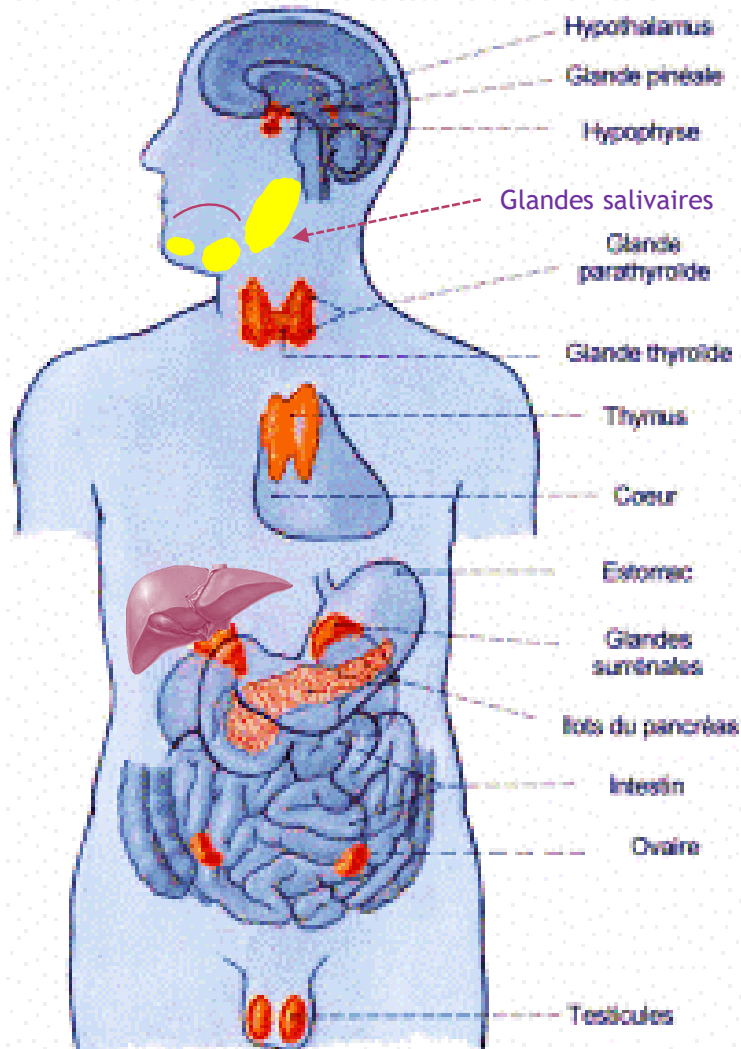
Récepteurs nucléaires

Effets multisites



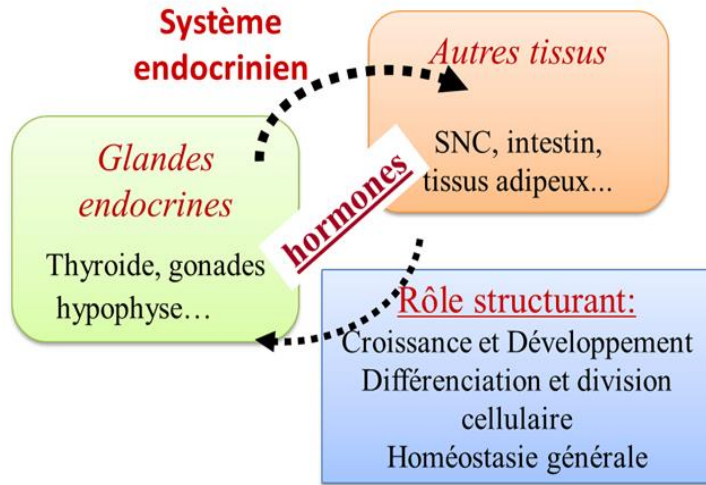
David R. Wallace, 2016

# NOTION DE SYSTÈME NEUROENDOCRINIEN ET METABOLIQUE

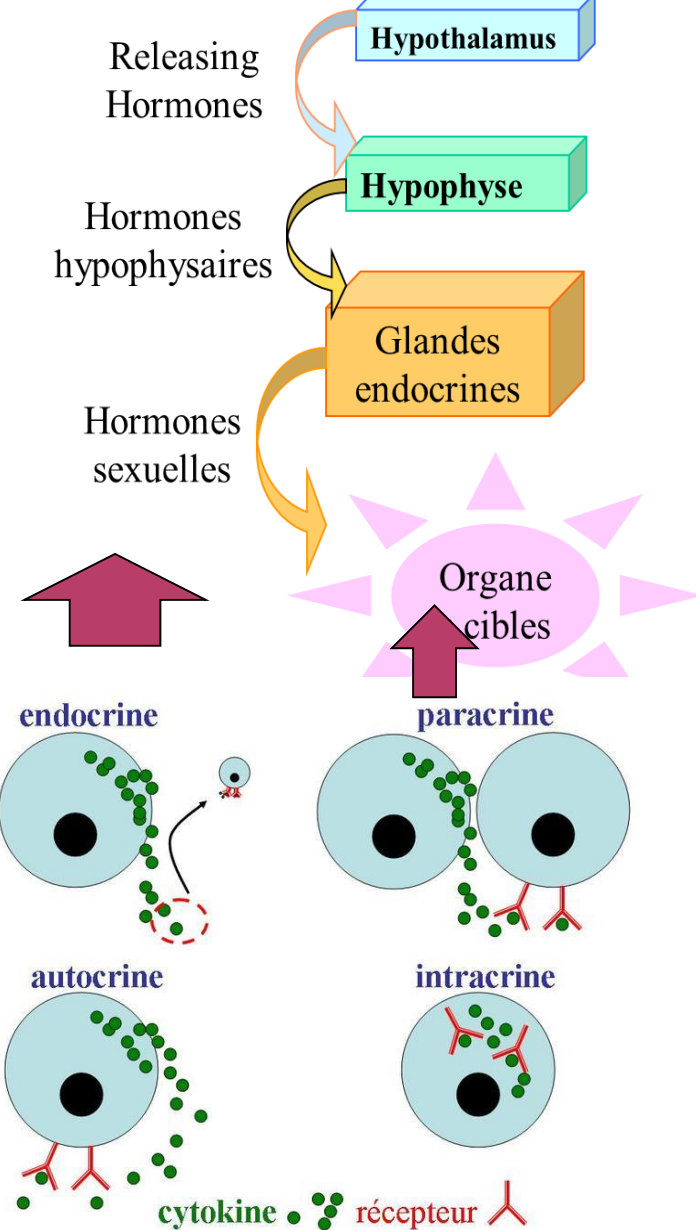


	Organe ou tissu	Hormones
Système nerveux	Hypothalamus	Hormones de libération ( RH) Neuromédiateurs
	Epiphyse hypophyse	Melatonine ACTH,,FSH, LH, GH, Prolactine
Système reproducteur	Testicules	Testostérone, Inhibine
	Ovaires	Oestrogène, Progestérone
	Placenta	GCH, Oestrogènes
	Surrénales	Cortisol, Androgènes
Axe thyroïdien	Thyroïde	T3, T4, Calcitonine
	Parathyroïdes	Parathormones
Système digestif et métabolique	Estomac	CCK Gastrine,
	Intestin	Grheline - Serotonine
	Tissus adipeux	Leptine- Adipokines
	Pancreas	Insulin Glucagon
	Foie	IGF-1 GLP-1
	Glandes salivaires	EGF - Opiorphine- Parotine
	Rein	Rénine, Erythropiétine
Autre	Thymus	Thymopoiétine
	Cœur	Facteur Atrial Natriurétique

# SYSTÈME ENDOCRINIEN ET REGULATION ENDOCRINE



Organes	ER alpha	ER beta
Utérus	++++	+
Vagin Glandes salivaires – Epithélium buccal	+	++++
Ovaires/testicules -Glande mammaire SNC - peau	++++	++++
Tractus urinaire / Prostate Vaisseaux sanguins / Os – poumons – intestins		++++
Foie pancréas	++++	



Action des PE variable selon le tissu

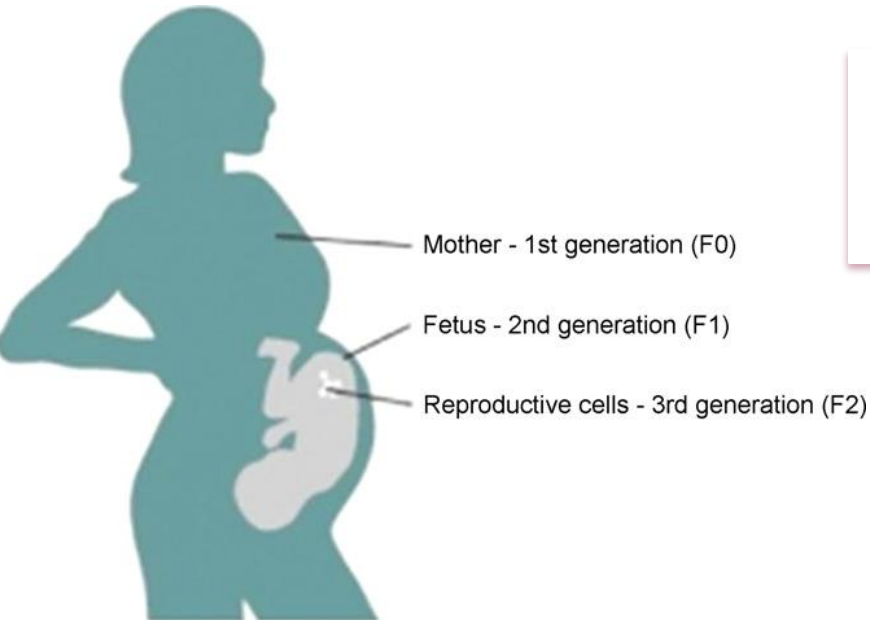
Effet direct

Effet indirect

Dose et affinité au récepteur

voies de synthèse et métabolisme

# EXPOSITION GESTATIONNELLE ET EFFETS SUR LA DESCENDANCE



**F2 = Descendance exposée via cellules germinales (Résidus d'imprégnation foétale de la mère)**

**F0: => Exposition directe des parents**

↳ Fertilité et Comportement  
(maternel, social, sexuel, alimentaire)

F1 = Descendance exposée via la mère  
(Expo foétales lactationnelle )

↳ Développement & Malformations  
(Fertilité – squelette- SNC)

→ pathologies et effets retards à l'âge adulte

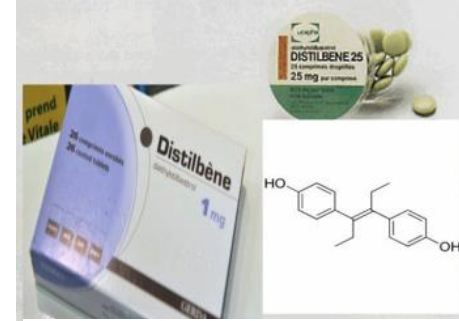
**Gestation => 3 générations exposées  
(aliments, toxiques, hormones, etc.)**



**Effet épigénétique = changement  
présent jusqu'à la 4ème génération**

# DISTILBÈNE OU DES

<http://www.hhorages.com/temoignage.php>



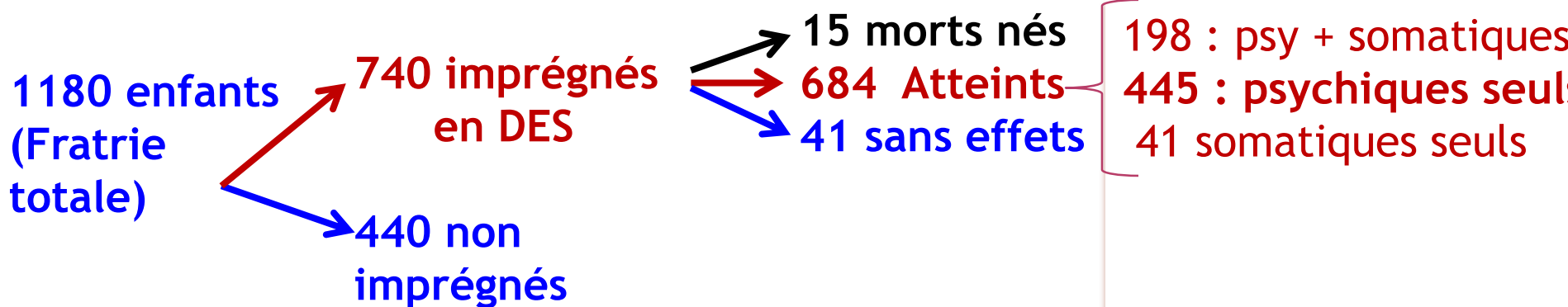
**Objectifs:** maintien des grossesses et arrêt de la lactation

**Constat :** troubles du développement et du comportement  
X2 chez enfants exposés *in utero*

(Veissey et al 1983; Pillard et al 1993 'Reilly et al 2010)

F1 = Mères « DES » peu ou pas d'effets

F2 = Troubles psychosomatiques



F3 = Petits enfants de F1 nés de mères F2 exposés *in utero* : Effets Epigénétiques?  
Reprotoxicité ↗↗ (Pr Sultan); comportement affecté (Verdoux et al 2007; Kebir et al 2012)



# DIMORPHISME SEXUEL → GOUVERNANCE DES SEX-HORMONES

## ◉ **Physionomie**

- Caractères sexuels II
- Voix - glandes mammaires



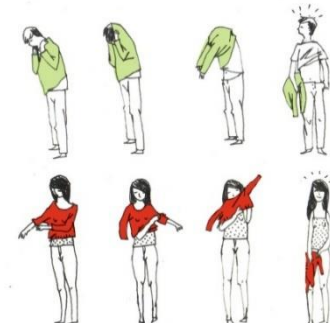
## ◉ **Physiologie**

- Métabolisme et Réserves adipeuses
- Organes (cerveau, Gl. Sensorielles, B. du goût)
- Pathologies : sclérose en plaque, syndrome sec



## ◉ **Comportement**

- Social: parental, loisirs, autorité
- Sexuel: parades, perceptions ,
- Alimentaire



# EFFETS CONFIRMÉS EN EXPÉRIMENTATION ANIMALE

## ⊙ Exposition précoce → faibles doses

- Programmation fœtale du cancer mammaire
- Troubles cognitifs et développement du cerveau
- Développement de la dent et trouble de la dentition chez l'enfant
- troubles du comportement alimentaire, sexuel et social

## ⊙ Exposition adulte → fortes doses

- Reprotoxicité male : spermatogenèse , cancer de la prostate
- Reprotoxicité femelle : cancer du sein, de l'utérus et des ovaires , fibromes et endométrioses
- Perturbations thyroïdiennes

# BISPHENOL A

## DEVELOPPEMENT DE LA DENT ET MIH

### Données épidémiologiques 1996-2010

- Défaut de développement dentaire et lait maternel contaminé en dioxine, ou en pesticides (dérivés de PCB, Furanes, TCDD)
- Même constat chez les enfants de Seveso (explosion d'usine libérant de la dioxine)
- Premières descriptions du MIH (*Kellerhoff et Lussi, 2004*)



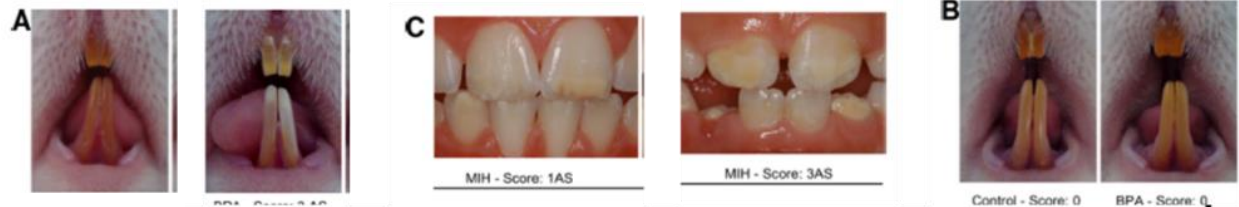
### Données expérimentales (*Jédéon et al 2012- 2013*)



Projet  
PNR-PE

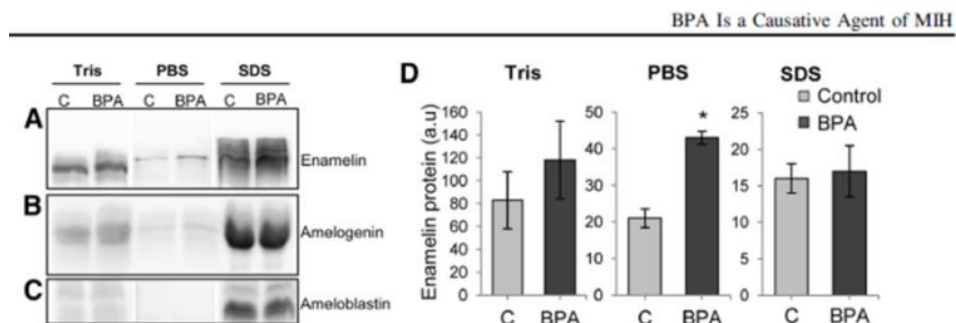


PNRPE 2008



## BPA ET MINÉRALISATION DENTAIRE

=> même effet que le MIH sur l'amélogénèse (18 à 25 % des enfants touchés)?



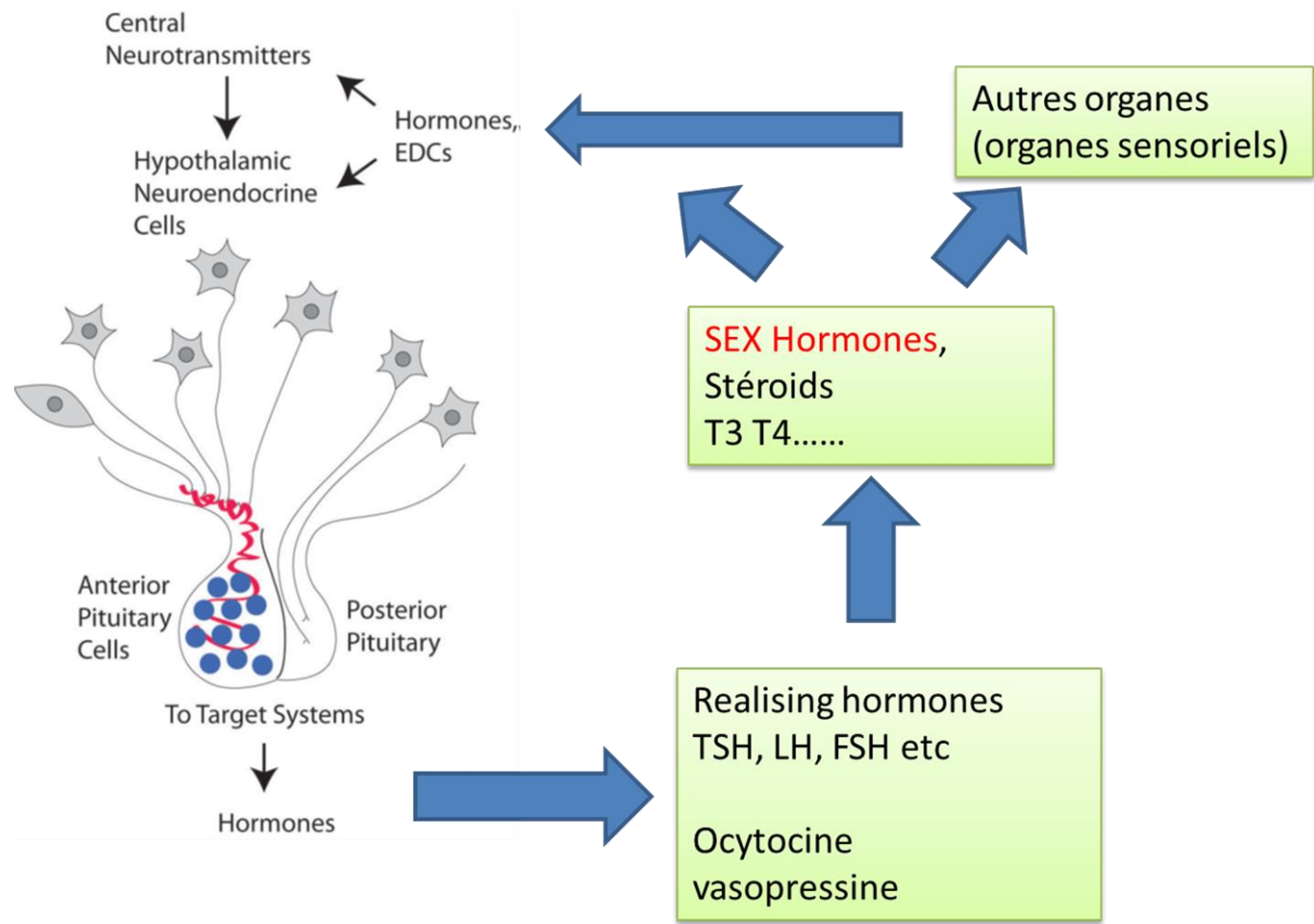
Déminéralisation de l'émail dentaire

# EFFETS SUSPECTÉS AU VU DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

- ◉ Chez le nourrisson et le jeune enfant
  - Troubles neuro-cognitifs : apprentissage - autisme - hyperactivité
  - Fragilisation du système immunitaire
- ◉ Chez l'enfant
  - Pubertés précoces ou retardées
  - Troubles du développement osseux: données expérimentales
  - Troubles du comportement alimentaire : anorexie / boulimie vs sélection du microbiote
- ◉ Chez l'adulte
  - Maladies neurodégénératives
  - Troubles métaboliques

# IMPORTANCE DE L'AXE

# HYPOTHALAMO-HYPOPHYSE ET COMPORTEMENT



**Le récepteur de l'oxtocine est le plus souvent co-exprimé avec le ER beta (ligand des phytoestrogènes)**  
( *Christian Bodo et Emilie F. Rissman, 2006* )

# PE ET COMPORTEMENT

## Acétyl-choline

- Mémoire – **Apprentissage** (Maladie d'Alzheimer)

## Catécholamines: Dopamine Noradrénaline , Adrénaline

- Précurseur = tryptophane
- Exploration, Récompense , Sexualité, **Appétit**, Stress, **Agressivité**

## Acides aminés: GABA, Glutamate, Aspartate , NMDA

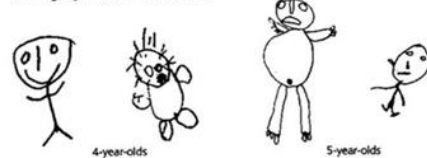
- Différents comportements (affection, social)

## Peptides :

- NPY, leptine, somatostatine, CCK : **prise alimentaire**
- Sérotonine: anorexie, anxiété, schizophrénie, fertilité
- Vasopressine : stress hydrique, soif, accouplement , agressivité
- Ocytocine: parturition lactation , **attachement affectif**

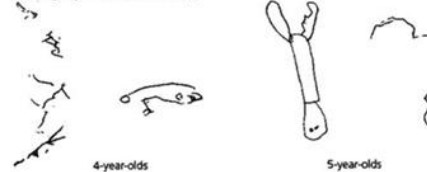
## Human Neurological Effects

Drawings by children in the foothills



Area of No Pesticide Use

Drawings by children in the valley



Area of Pesticide Use

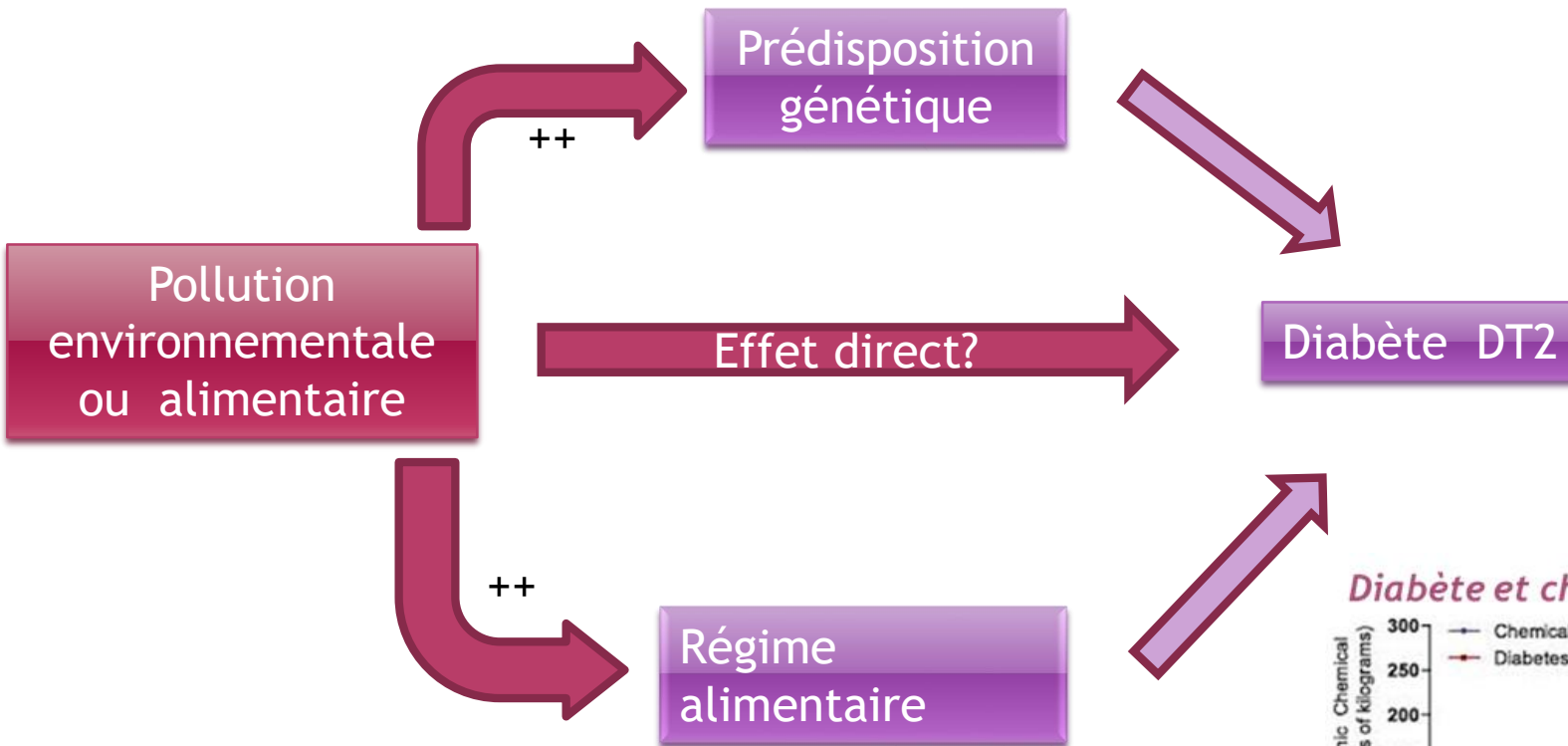
Elizabeth Guillelte's study in Mexico's Yaqui Valley offers a startling example of apparent neurological effects of pesticide poisoning. Young children from foothills areas where pesticides were not commonly used drew recognizable figures of people. Children the same age from valley areas where pesticides were used heavily in industrialized agriculture could draw only scribbles when asked to draw people. Adapted from Elizabeth A. Guillelte, et al., *Environmental Health Perspectives*, 1998.

Guillette et.al. EHP, (1998), 106 pp. 347-353.

## ○ Effet d'une exposition prénatale sur le comportement (dosages sériques et ombilicaux)

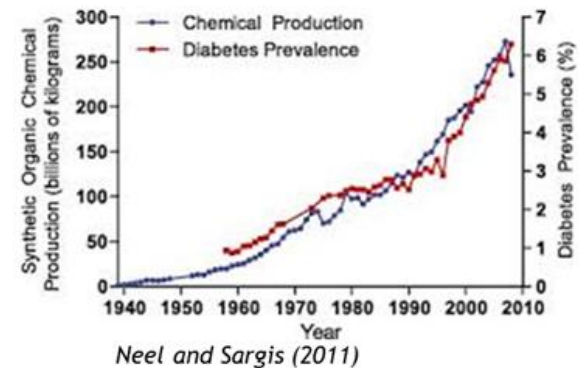
- Chlorpyrifos : hyperactivité et développement cognitif (Rough et al, 2006)
- Dioxines et PCBs : jeux d'enfants (Vrengdenhil et al 2002)
- Retardateurs de flammes: hyperactivité, apprentissage (Costa et al 2008)
- Phtalates (dernier 1/3 de gestation): retard de langage (Whyatt et al 2012)

# DIABÈTE TYPE 2 ET ENVIRONNEMENT

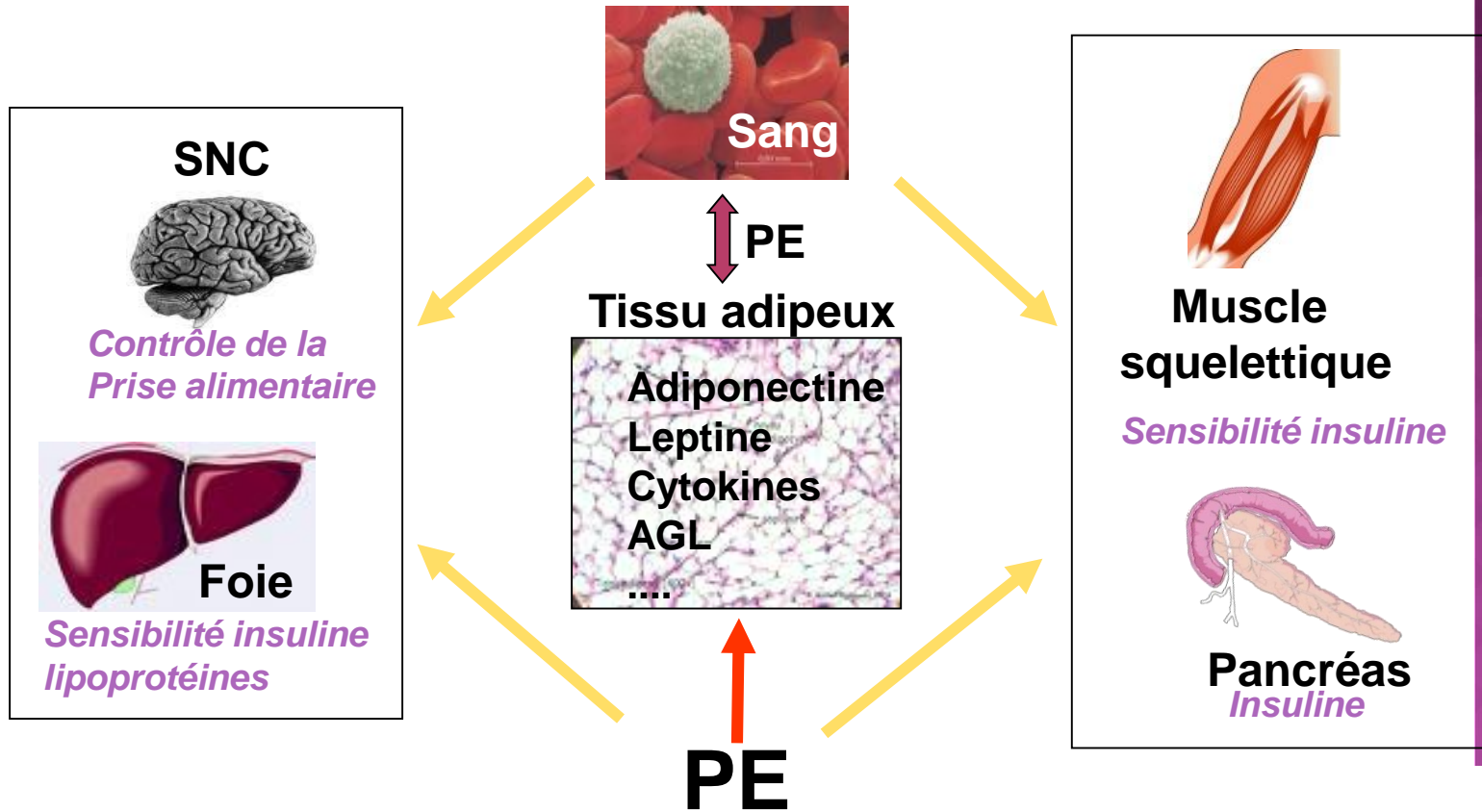


Molécules suspectées: perturbateurs endocriniens

**Diabète et chimie industrielles**



# PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET TROUBLES METABOLIQUES



## Diabète

- Taux sériques en PCB (*Thayer et al. EHP, 2012*)
- Taux urinaires et BPA (*NAHNES 2003-2004*)

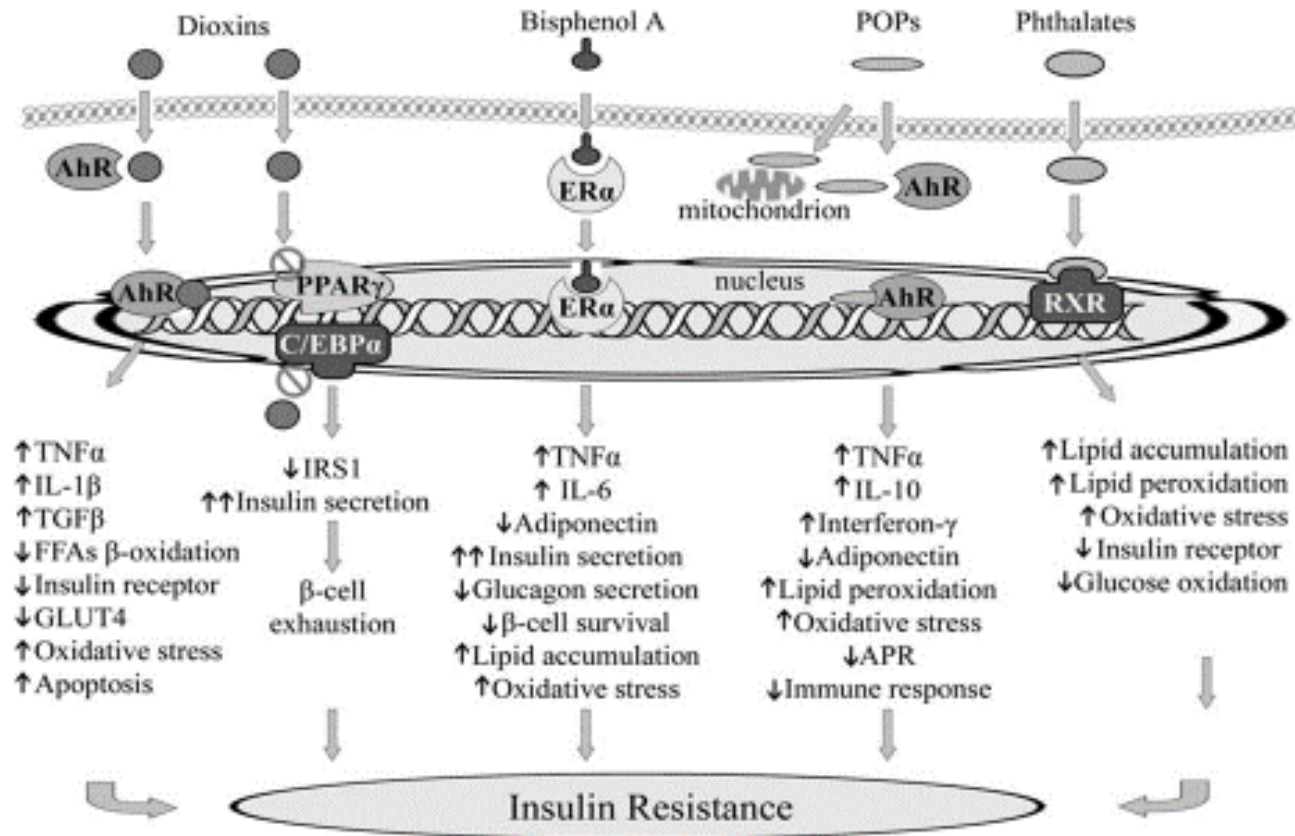
FMC Avril 2017 25/04/1017

## Obésité

Taux urinaires et BPA  
adultes (*NAHNES 2003-2004*)  
*et enfants* (*NAHNES 2006–2010*)



# DIABÈTE: PE ET INSULINORESISTANCE



*Endocrine Disruptors in NAFLD Polyzos et al.; current Molecular Medicine, 2012, Vol. 12, No. 1*

# DIABÈTE : UNE QUESTION DE GOÛT SUCRÉ

Normoglycémiques  
0,015

prédiabétiques  
0,018

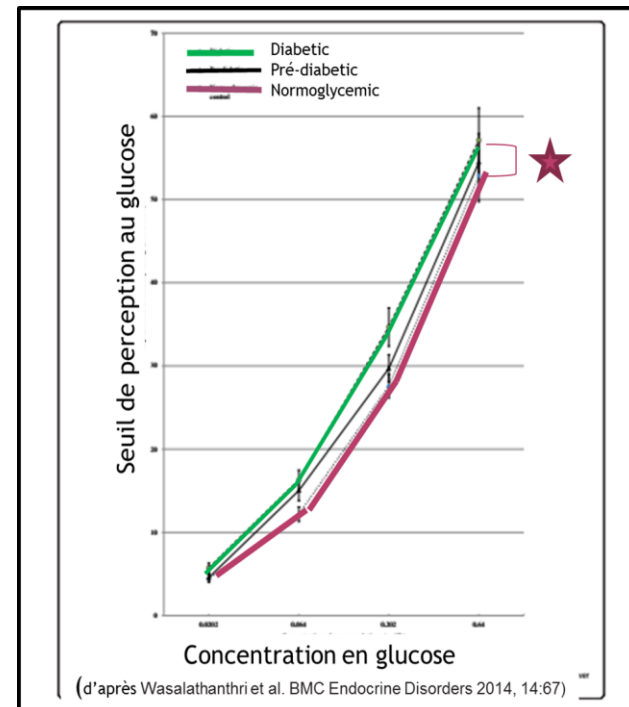
diabétiques  
0,025

Seuil détection  
(mol/L)

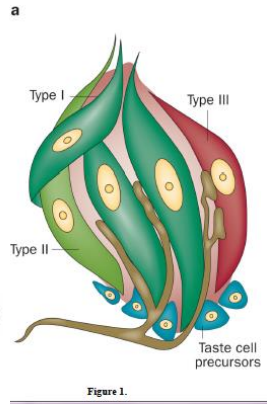
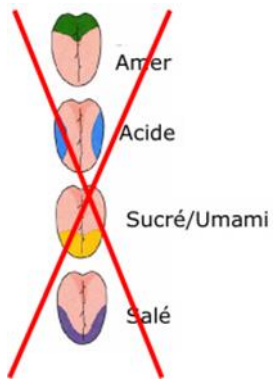
Wasalathanthri et al. *BMC Endocrine Disorders* 2014, **14**:67  
<http://www.biomedcentral.com/1472-6823/14/67>

H<sub>p</sub>: Phénomène adaptatif des cellules gustatives pour augmenter les taux de glucoses sanguins?

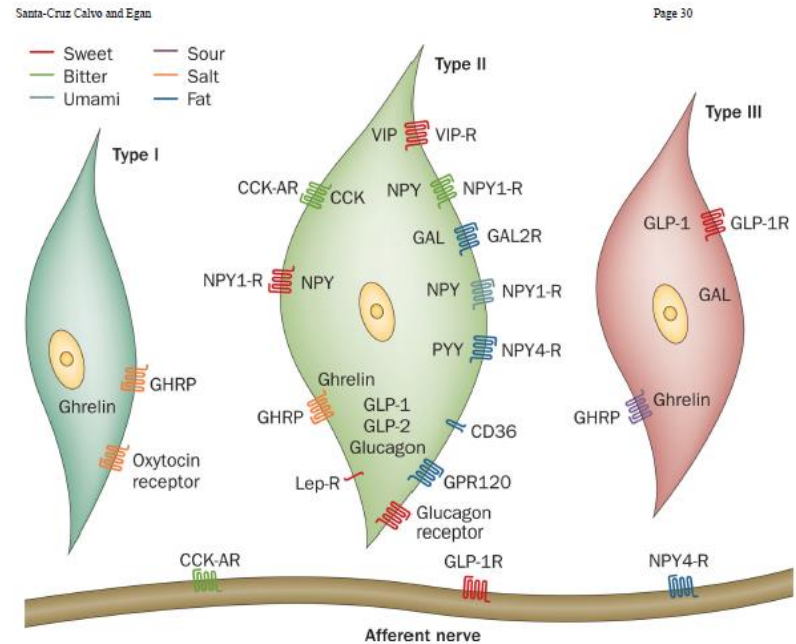
- IGF diabétique < normo-glycémique (souris)
- Perte du goût sucré relié à une ↓ IGF circulants
- Plaisir du sucré ↑ avec la concentration en glucose, contrairement aux non diabétiques



# MODULATION DE LA PERCEPTION GUSTATIVE



**Neuromédiateurs**  
**Hormones métaboliques**  
**Récepteurs hormonaux et récepteurs du goût**



**Dimorphisme sexuel:** Femmes >>> hommes

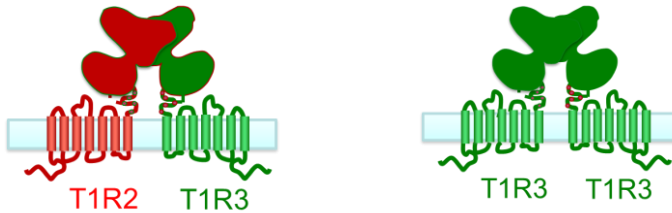
Estrogènes → préférences sucré/salé  
 Progestérone → préférence Amer

Autres stéroïdes → sécrétions salivaires  
 Homéostasie buccale et glandes salivaires

**Quid des PE?**

# EXPRESSION PERIPHERIQUES DES RECEPTEURS GUSTATIFS

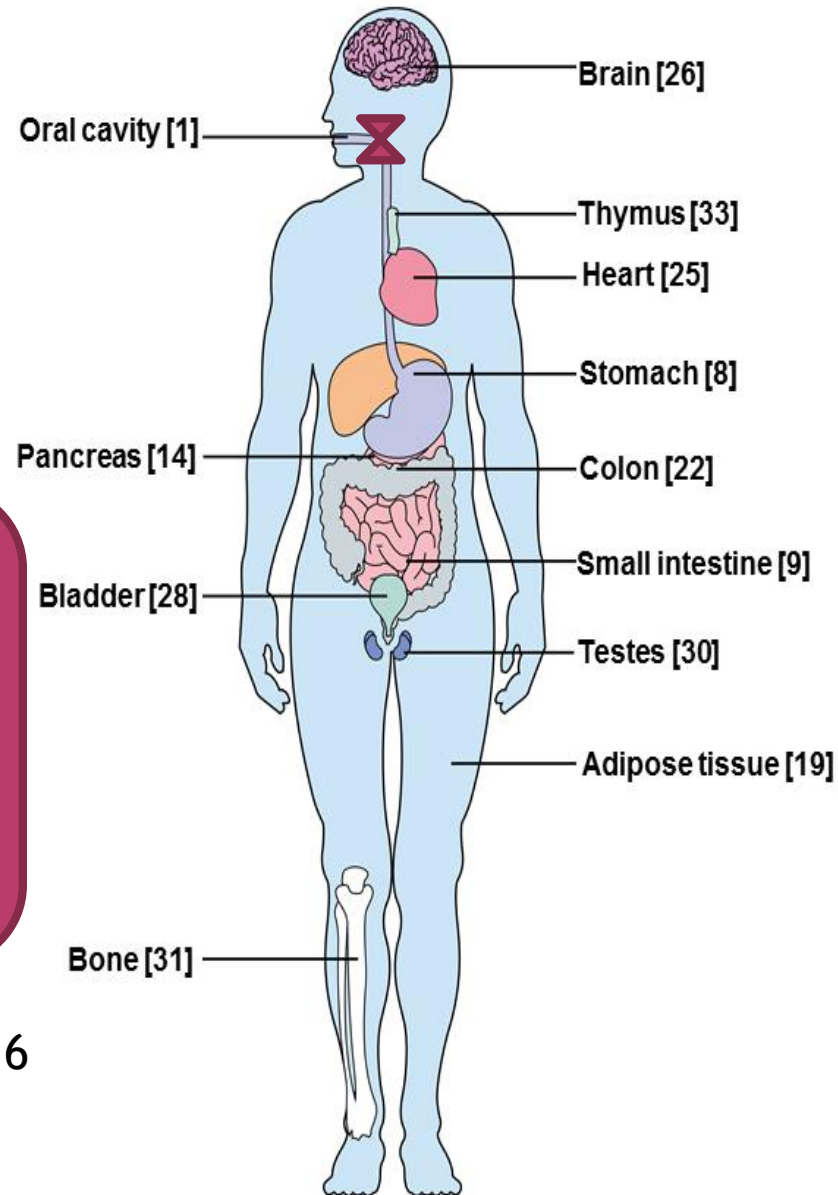
T1R2 et T1R3  
ne sont pas toujours co-exprimés



Intestin  
T1R2/T1R3 → hormones / prise alimentaire

Pancréas

- T1R3 sous exprimé chez diabétique
- T1R2 absent des cellules Beta normales



Cf revues : Laffitte et al., 2014; Neiers et al 2016

# DIABÈTE ET SANTÉ BUCCALE :

## ⊙ Mauvaise santé dentaire

- *lésions et caries dentaires*
- *parodontopathies*
- *Plaque dentaire souvent importante*

## ⊙ Sècheresse buccale

- *Soif excessive et urine abondante*
- *Infection et cicatrisation difficile*
- *Troubles de la gustation*

## ⊙ Troubles de la gustation

- *Seuil de détection plus élevé chez les diabétiques*
- *Plaisir augmente avec la concentration en sucre chez les diabétiques et inversement chez sujets normaux*

# DIABETE TYPE II ET SALIVE

## ⊙ Flux salivaire réduit

- Soif excessive

## ⊙ Glycémie à jeun

- Taux salivaires // taux sériques
- taux patients diabétiques > individus sains

## ⊙ Protéines salivaires

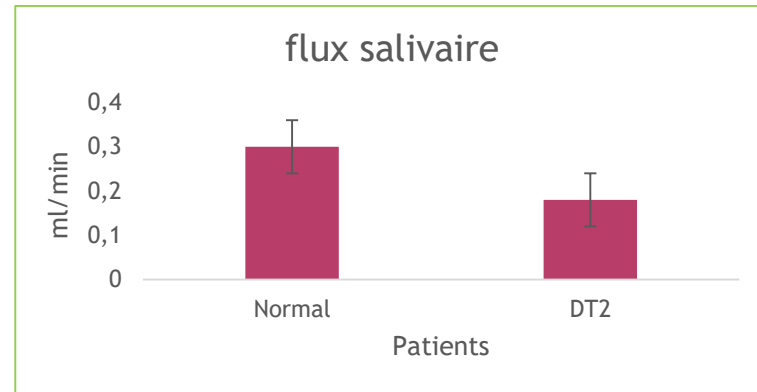
- Amylase salivaire plus faible
- Myéloperoxydase et IGA plus élevées // parodonties

## ⊙ Facteurs de croissance

- Chute de l'EGF → inflammation buccale
- Chute IGF → associé aux perceptions gustatives

## ⊙ Teneur en éléments minéraux: effet sexe

- Urée, K et PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>: augmente chez homme DT2
- Calcium : diminue chez femme DT2



# QUE FONT LES GLANDES SALIVAIRES?

## Exocrine = Salive

- Electrolytes + eau
- Glycoprotéines : mucines, IGG
- Hydrolases : lipase,  $\alpha$ -amylase
- oxydases : Gustine, peroxydases
- Autres : Cystatines mucines



Bourgeons  
du gout

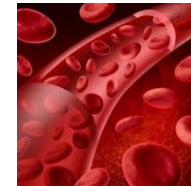
Homéostasie  
digestive  
(Œsophage  
+ estomac)

Homéostasie  
buccale

(Morris-Wiman et al, 2000)

## Endocrine = peptides bioactifs

- lipocalines et kallikréines
- facteurs de croissance : EGF, NGF, TGF
- Hormones stéroïdiennes et métaboliques : (Leptine, NPY, insuline, GLP-1) + Parotine
- facteurs anti-douleur: sialorphine



EGF, NGF

Régénération  
tissulaire  
Foie, Pancréas  
utérus

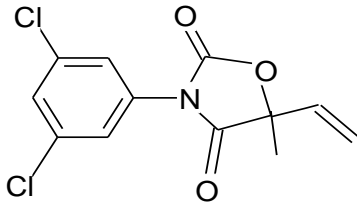
Minéralisation  
Dent  
Os

Fertilité

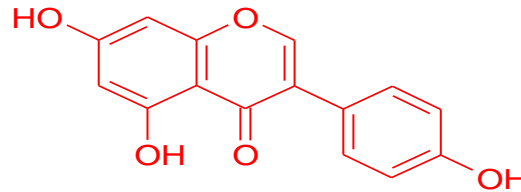
Gamétogenèse  
Implantation  
Glande mammaire

# EFFET DES PE SUR LES GLANDES SALIVAIRES VS PREFERENCES GUSTATIVES

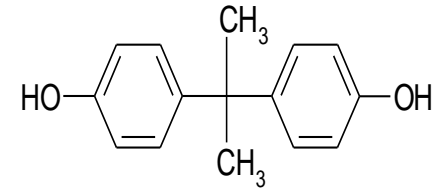
## Vinclozoline



## Génisteine



## Bisphénol A



- Fongicide

affinité AR mais  
Anti-androgénique

ET métabolites ER +

-Phyto-estrogène, (soja)

- affinité  $ER\beta > ER\alpha$

- Xéno-œstrogène

(plastiques et résines)

- Affinité  $ER\alpha > ER\beta$

Connus pour moduler les préférences au sucré  
Effets PE majorés en coexposition /fertilité, gl.  
Mammaire (Eustache et al 2009, El Saad et al 2012)

Obésogène et  
diabétogène

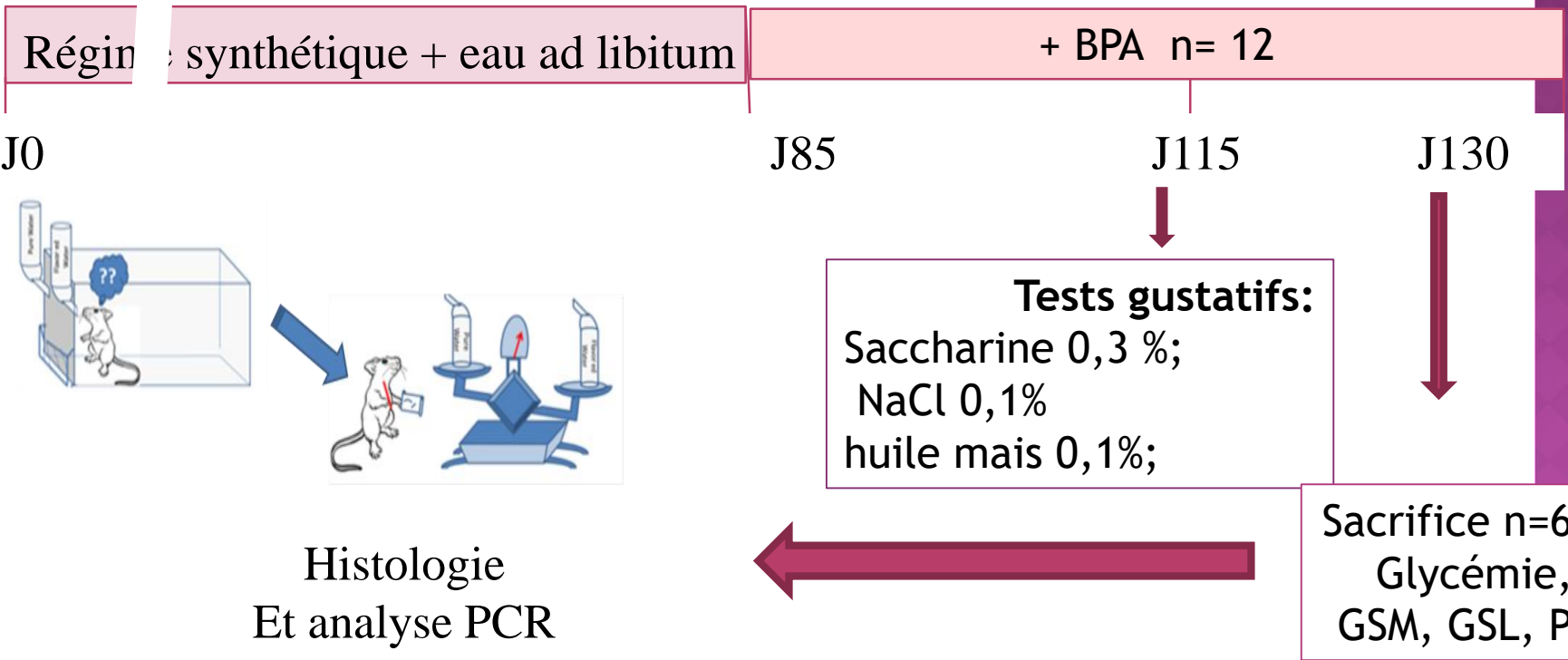


# EFFET DU BPA CHEZ LE RAT MÂLE ADULTE



## Effet dose BPA

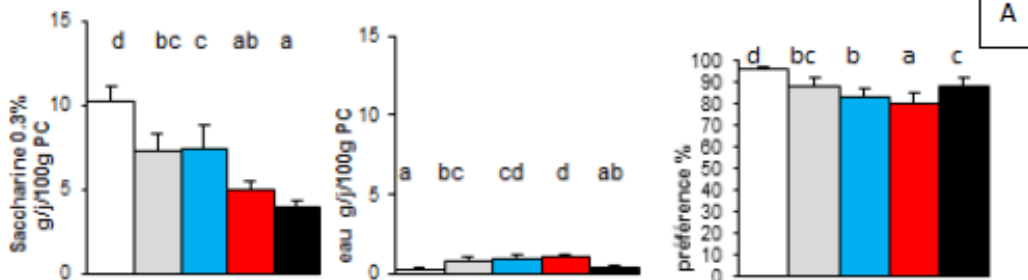
Témoin (0)  
5µg/Kg PC/j  
50µg/Kg PC/j =DJA  
5mg/Kg PC/j  
12,5mg/Kg PC/j



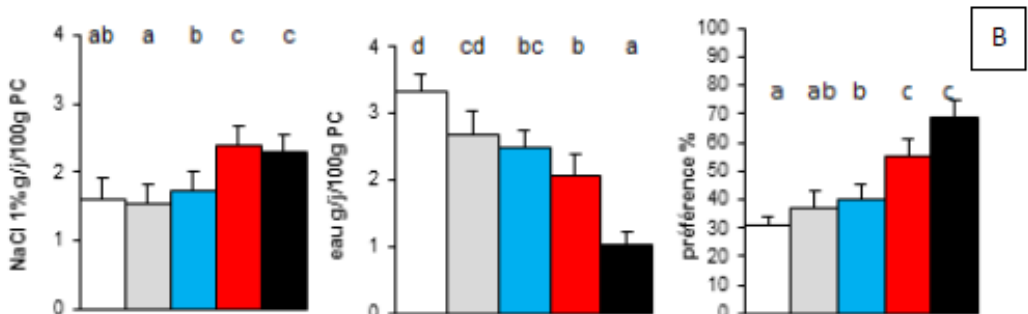
# BISPHENOL A ET PREFERENCES GUSTATIVES

consommation prise d'eau préférence

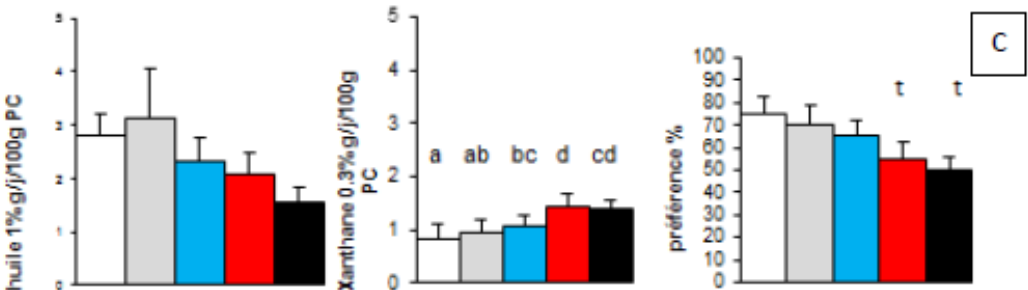
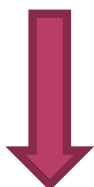
sucré



salé



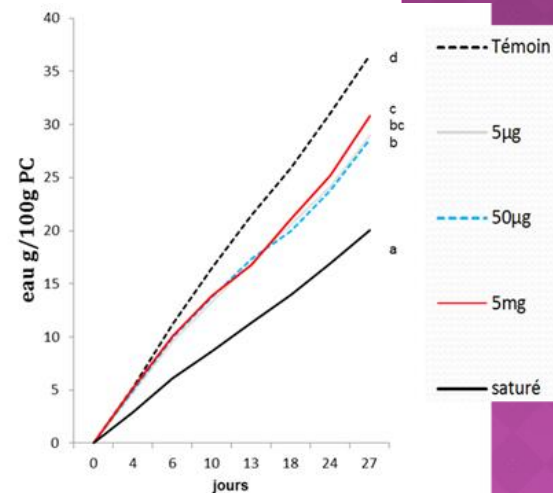
gras



□ Témoin    ■ 5µg/kgPC    ■ 50µg/kgPC    ■ 5mg/kgPC    ■ Saturé

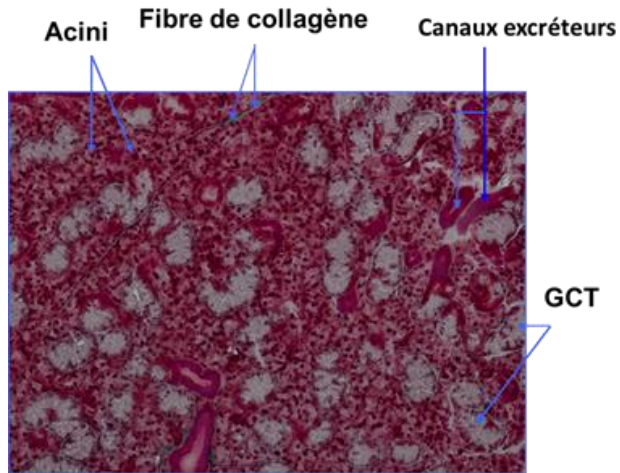
- Sècheresse buccale  
dès la plus faible dose  
+  
Réduction de la  
consommation d'eau

Atteinte de la  
régulation hydrique?



# BISPHENOL A ET GLANDES SALIVAIRES SUBMANDIBULAIRES

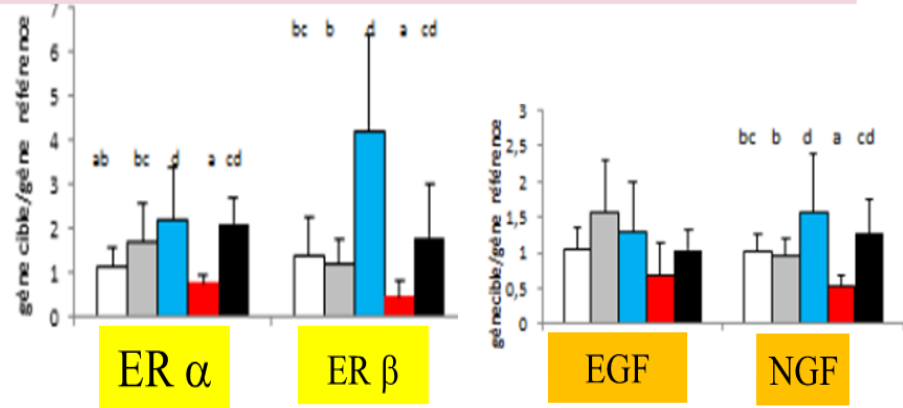
## Histologie des submandibulaires



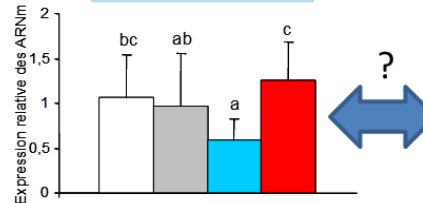
Diminution de la taille des acini séreux et Répercussion sur profil salivaire

Effet pro -diabétique???

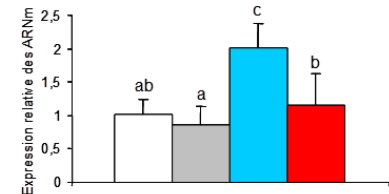
## Expression de protéines salivaires



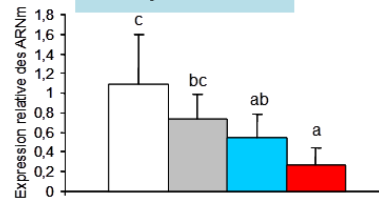
### Mucine 10



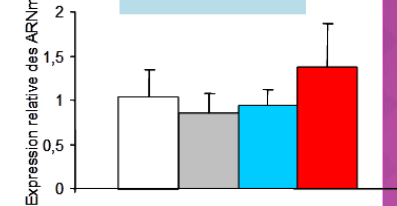
### Cystatine C



### Amylase 1



### Gustine



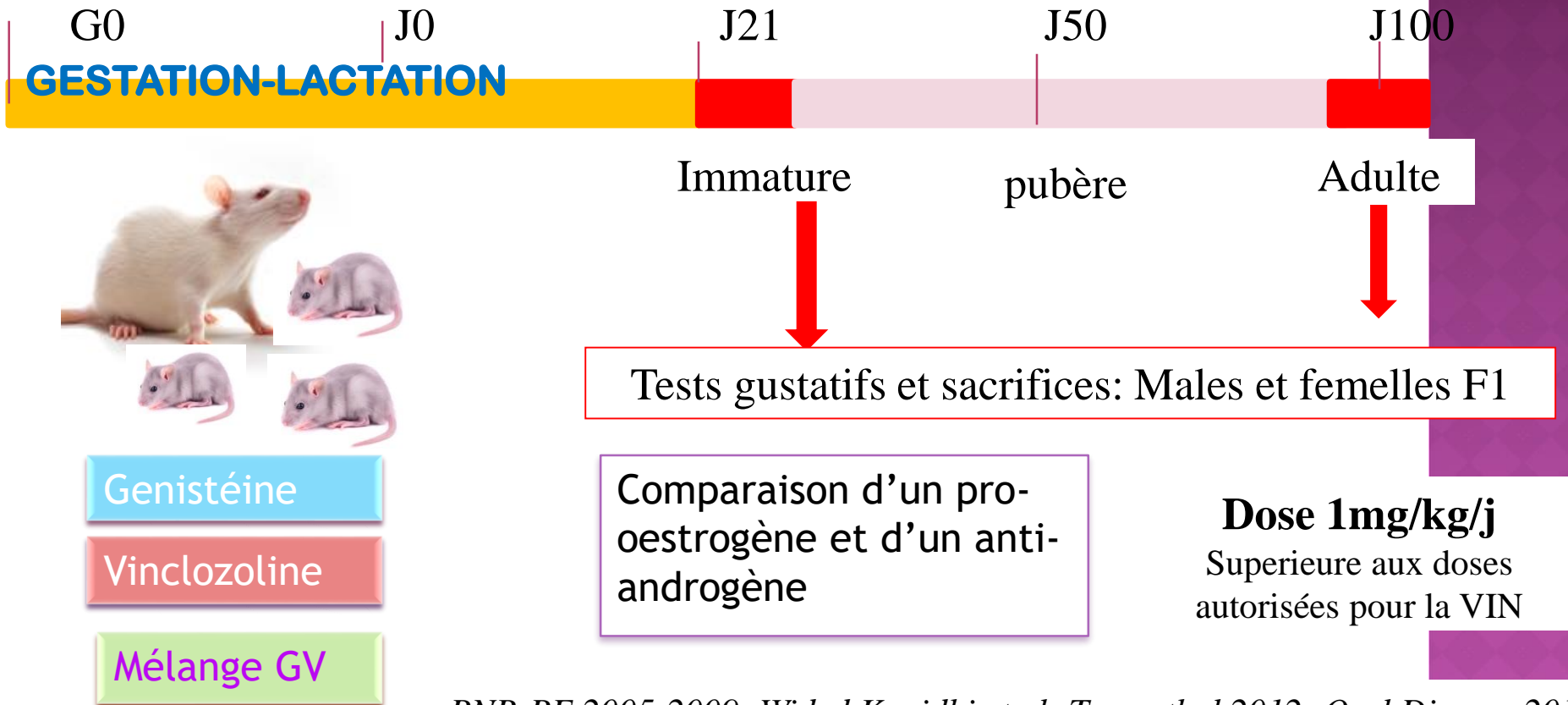
Folia et al 2013

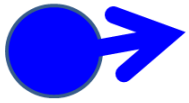
# EFFET D'UNE EXPOSITION MATERNELLE SUR LA PROGENITURE F1

Littérature → induction de la préférence au sucré



Question: s'accompagne-t-elle d'une action sur les GSM?

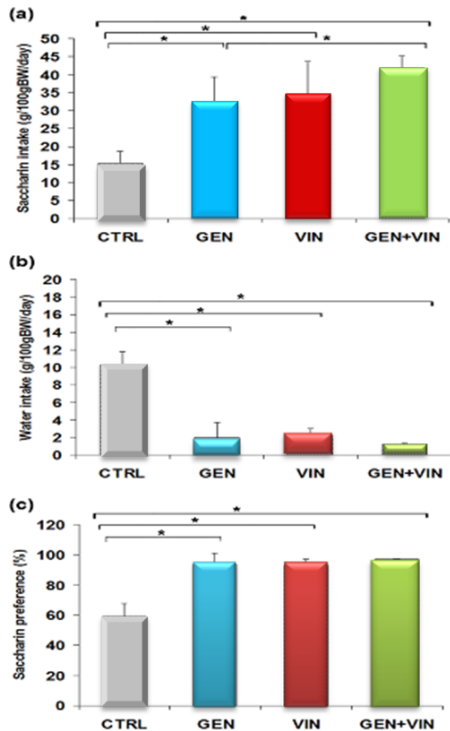




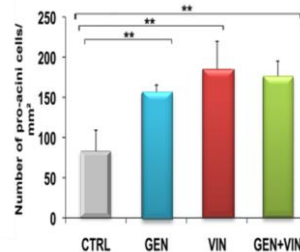
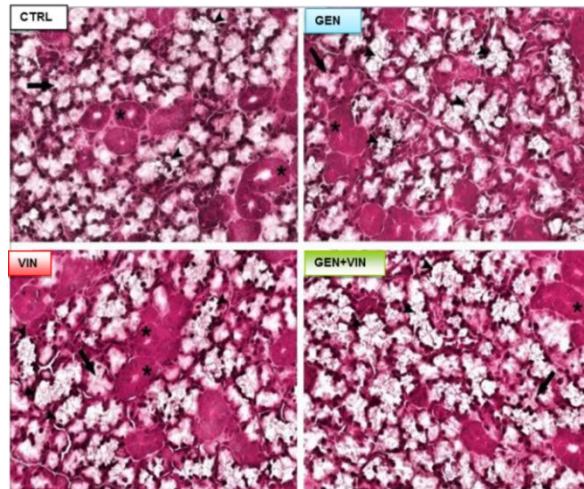
# • Au sevrage => retard puberté

## Préférence au sucré orchestrée par le niveau de maturation Pro-acini = retard de maturation

### • Préférence au sucré



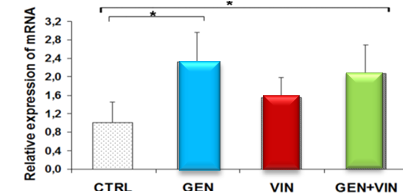
### Glandes Submandibulaires



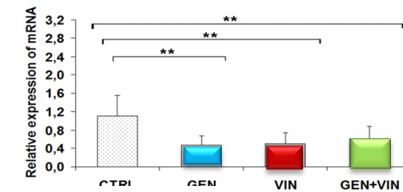
Statut immature

### Protéines gustatives

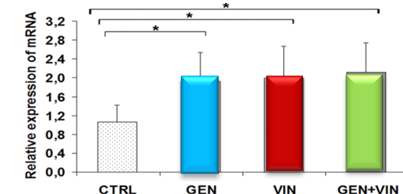
#### Gustin (CA VI)



#### Cystatin C



#### Mucin 10

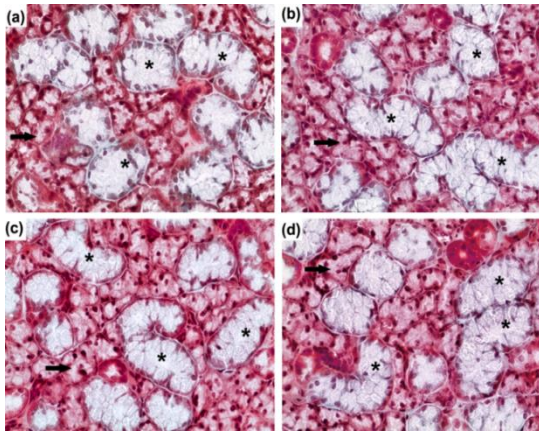


• Mas pas d'effet sur les fonctions endocrines



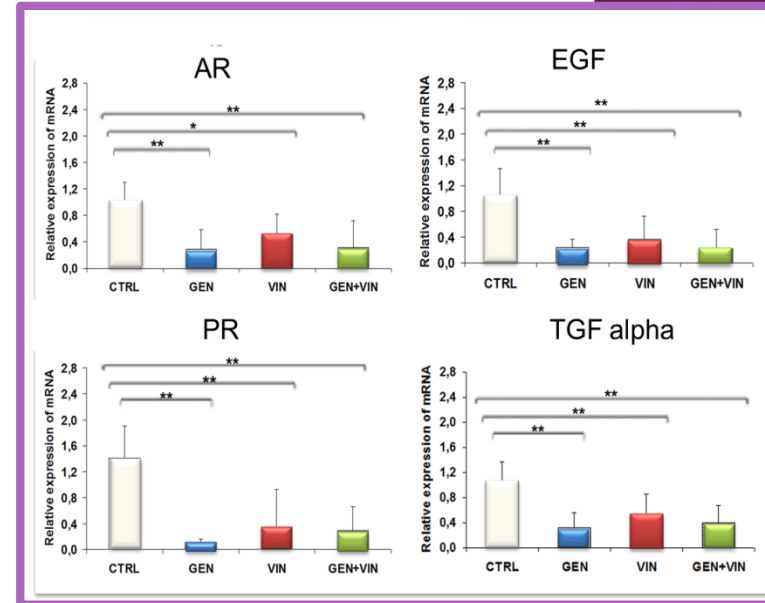
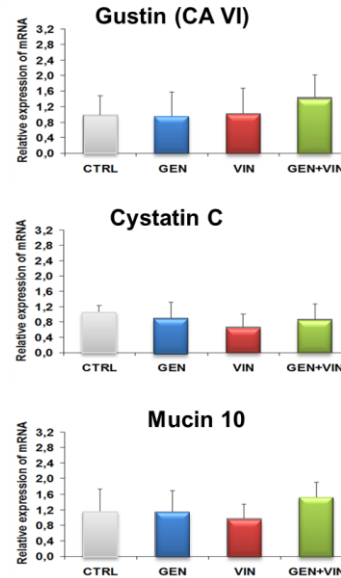
# • Stade Adulte => glande mature

## Histologie des GSM

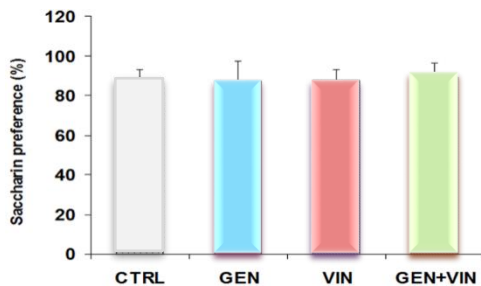


➔ Acini séromuqueux  
\* GCT: Granular Convoluted Tubule

## SMG mRNA expression

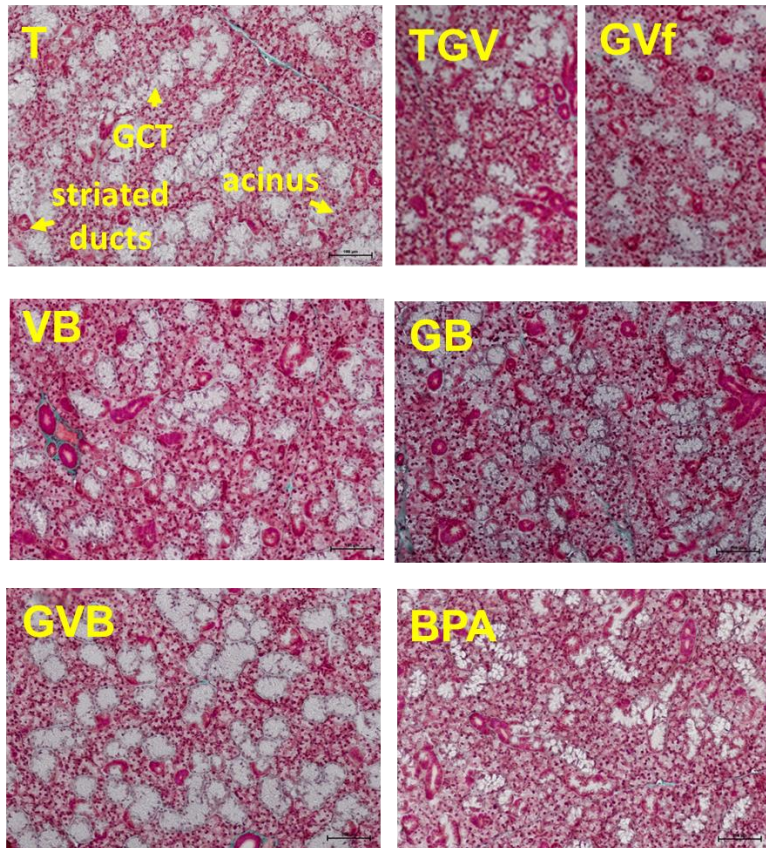


## Préférence au sucré

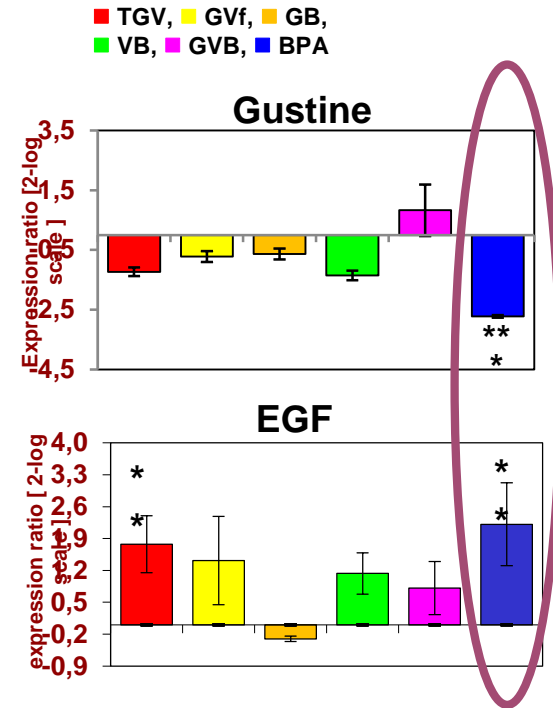


- 1) Normalisation des fonctions exocrines (protéines gustatives)
- 2) Programmation fœtale des fonctions endocrines (EGF/NGF)
- 3) Conséquences: Infertilité? santé buccale?

# Effets de mélanges de PE sur la glande submandibulaire chez les rats mâles F1 adultes



Coloration Trichrome de Masson x10



Gustine = anhydrase carbonique IV



Les valeurs sont représentées par les moyennes ± écart type des ratios d'expression de Ct EGF/RPS9. Anova \*: p<0,05 ; \*\*: p<0,01

# GLANDES SALIVAIRES: NOUVELLE CIBLE DE PE VS REGULATION ENDOCRINE?

## ⊙ Glandes salivaires et goût

- Dimorphisme sexuel
- Dimorphisme sexuel de la réponse aux PE
- Préférences gustatives corrélées au profil salivaire

## ⊙ Période d'exposition critique

- Gestation/lactation
- programmation des sécrétions salivaires endocrines
- Quid chez l'homme?

## ⊙ DOHAD des sécrétions salivaires?

- Conséquences physiologiques
- Organes relais du système endocrinien?



# RÔLE ENDOCRINE DES RECEPTEURS GUSTATIFS → EDULCORANTS ET DIABÈTE II?

## ⊙ In vitro → Cell Beta du pancréas

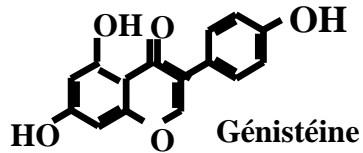
- Saccharine (gout sucré + amer) → Induit la sécrétion d'insuline

## ⊙ In vivo (Andréjic et al 2013)

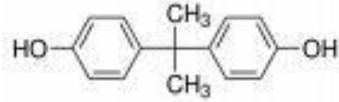
- Saccharine (0,5% H<sub>2</sub>O; 6 semaines à des rongeurs)
- Hypertrophie des ilots de Langerhans et des acini
- Diminution de la prise alimentaire mais augmentation de la prise de poids → effet sexe: femelles > males

## ⊙ Edulcorants => perturbateurs métaboliques ou perturbateurs endocriniens?

## Isoflavone

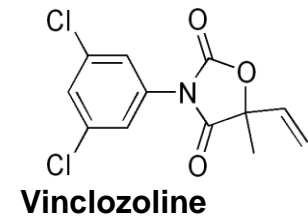
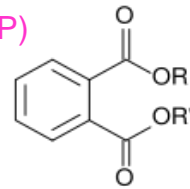


## Bisphenol A



## Ethers de Phtalates

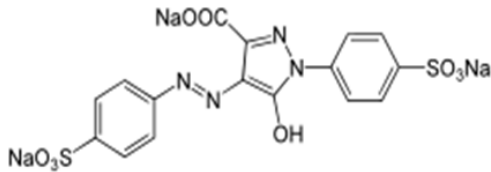
(DEHP)



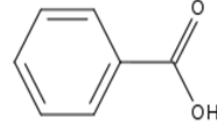
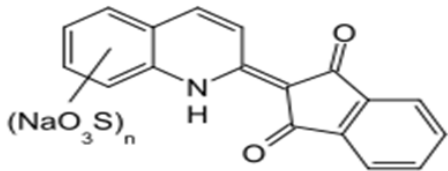
## ET si nous n'avions pas tout dit?

### Colorants

E102 Tartrazine

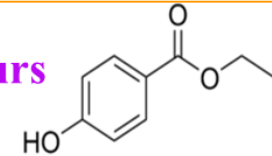


E104 :Jaune de quinoleine

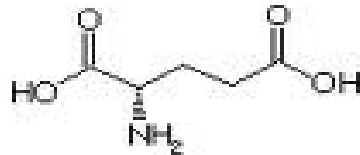


E 211  
Acide benzoïque

### Conservateurs

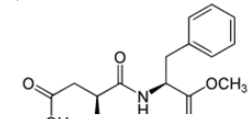


E214  
Ethylparaben



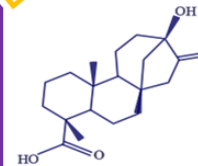
Acide glutamique

### Edulcorants

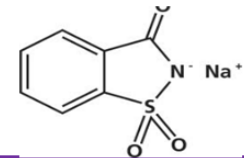


Aspartam

Saccharine



Stéviol



Produits néoformés ?

Il existe de nombreuses molécules susceptibles d'exercer des effets sur le système neuro-endocrinien et métabolique

# CONCLUSIONS :

## PERTINENCE DE LA DEFINITION D'UN PE ?

### Définition basée sur le principe de la «causalité»



International Programme  
on Chemical Safety

2002: “Un perturbateur endocrinien est une **substance exogène** qui, seule ou en mélange, modifie les fonctions du système endocrinien et **provoque des effets néfastes sur la santé** chez des sujets sains et sur leur descendance”.

### Définition basée sur la «sensibilité»



THE  
ENDOCRINE  
SOCIETY®

2009: «Un perturbateur endocrinien est une **substance, naturelle ou synthétique** qui, lors d' **expositions** environnementale ou développementale **inappropriées**, **modifie les équilibres hormonaux et les régulations homéostatiques** qui permettent à l'organisme de communiquer avec son environnement et d'y répondre»

### Définition basée sur la « réponse intégrative au milieu extérieur »



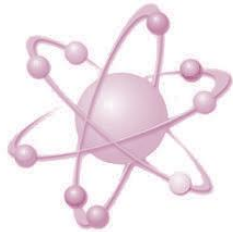
Bundesinstitut für Risikobewertung

Federal Institute  
for Risk  
Assessment

2009: “...provoque un **changement** de morphologie, physiologie, croissance, développement, reproduction ou durée de vie d'un organisme qui résulte d'une **insuffisance des capacités fonctionnelles** ou de la capacité à compenser un **stress supplémentaire** ou une sensibilité accrue aux effets nuisibles **d'autres influences environnementales** ».

# CONCLUSIONS

- Et si tout était une question d'équilibre chimique?



- Les plantes: une leçon ? Un risque ou une solution ?
  - Perturbation neuro-endocrinienne et métabolique
    - Phytoestrogènes, terpènes..
    - Précurseurs de neuromédiateurs
  - Microconstituants végétaux : polyphénols, terpènes, etc
    - Liaisons aux récepteurs gustatifs et hormonaux
    - Nutrition préventive : Cancer, obésité , diabète
    - Régulation comportementale : sommeil, anxiété, etc...
    - Stimulation du système immunitaire