



## Les Perturbateurs Endocriniens : présentation de la problématique et des questions en suspens

Jean-Pierre CRAVEDI



LA PROBLÉMATIQUE DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : QUELLES SOLUTIONS ? Maison de la chimie, Paris 25/04/2017

#### Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien?

Substance ou mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou sous-populations; OMS, UE, 1999

#### Les Perturbateurs Endocriniens: quelques exemples

COSMETIQUES

Benzophénones

Méthyl benzylidène-

**Parabènes** 

camphre

Octocrylène

	<u>пеги</u>
PESTICIDES	

2,4,5-T

Insecticides

**Atrazine** 

Chlordécone

DDT

Carbaryl

**Endosulfan Heptachlore** 

Lindane

Méthomyl

Methoxychlore

Mirex

**Parathion** 

**Pyrethrinoïdes Toxaphène** 

Nématocides

**Aldicarbe DBCP** 

Herbicides

2,4-D

**Alachlore** 

**Amitrole** 

Linuron Metribuzin

Nitroféne

**Trifluraline** 

Fongicides

Bénomyl

Hexachlorobenzène

Mancozèbe Manèbe

Pentachlorophénol

Tributyl étain Vinchlozoline

7inèbe Ziram

**POLLUANTS INDUSTRIELS** 

Alkylphénol polyethoxylates

**Alkylphénols** Bisphénol A

Cadmium

**Dioxines & Furanes** 

Plomb Mercure **PBB PCB PBDE** 

**Phtalates Styrènes** 

SUBSTANCES NATURELLES

Génistéine Daïdzéine Coumestrol Zéaralénone

#### PE et règlementation

#### **LE REGLEMENT REACH:**

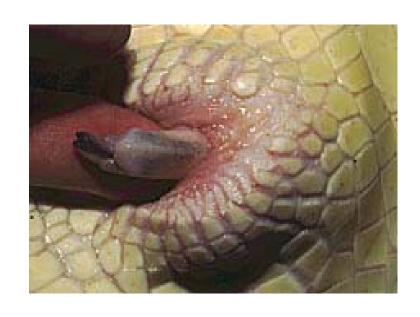
Les substances extrêmement préoccupantes peuvent être soumises à l'autorisation de la Commission en vue d'utilisations particulières. Peuvent y figurer: Les CMR; les PBT; les vPvB; certaines substances préoccupantes ayant des effets graves irréversibles sur l'être humain et l'environnement, <u>telles que les perturbateurs endocriniens</u>. *Règlement (CE) N° 1907/2006* 

#### LA REGLEMENTATION SUR LES PESTICIDES :

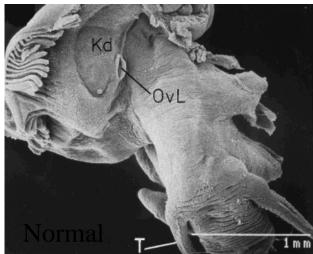
Une substance active [...] n'est approuvée que si, [...] <u>elle n'est pas</u> <u>considéré(e) comme ayant des effets perturbateurs endocriniens</u> pouvant être néfastes pour l'homme, à moins que l'exposition [...] à cette substance [...] ne soit négligeable. *Règlement (CE) n°1107/2009* 

+ BIOCIDES, COSMETIQUES, DIRECTIVE CADRE SUR L'EAU

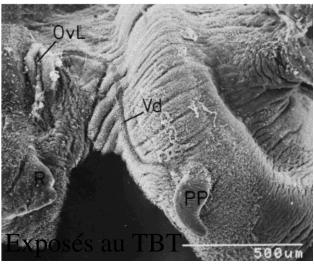
## Les effets des PE sur la reproduction et le développement : les leçons de l'environnement \_\_\_\_\_



le micropénis des alligators du lac Apopka (Floride)



l'imposex des bulots de mer du Nord



#### Les leçons de l'environnement (bilan)

	Effet	Produit	Corrélation expo-effet	Effet population	Effet expérim <sup>tal</sup>	Mécanism
Mollusques	Imposex	TBT	+	+	+	+/-
Rapaces	fragilisation	DDE	+	+	+	+/-
Poissons	des coquilles féminisation	effluent	+	+	+	+
Loutre/Vison	troubles de la repro	PCB	+	+	+	+/-
Phoque	atteintes repro	РСВ	+	+	+	+/-
Alligators	+ syst. immunitaire démasculinisation	DDE	+	+	+	+/-
Batraciens	hermaphrodisme	Atrazine	+	+	+	+/-
Ours polaire	démasculinisation	РСВ	+	+	+	+/-

## Le Diéthylstilbestrol (DES): un perturbateur endocrinien tragiquement célèbre

❖1938 Synthèse du DES (estrogène non stéroïdien) par Dodds aux États-unis.

❖1946 Il est proposé dans le traitement des menaces d'avortement spontané (fausses couches) et les complications de la grossesse.

1953 Essais comparatifs concluant à son inefficacité et soulignant ses dangers.



1970-71 Aux USA, découverte de plusieurs cancers du vagin chez des jeunes filles de 15 à 22 ans dont les mères avaient été traitées par le DES durant leur grossesse et interdiction de son utilisation obstétricale.

1975-76 : Observations similaires en France (200 000 femmes traitées.

Depuis : Nombreuses observations d'anomalies utérines et de stérilité chez les jeunes femmes dont la mère avait reçu du DES durant la grossesse.

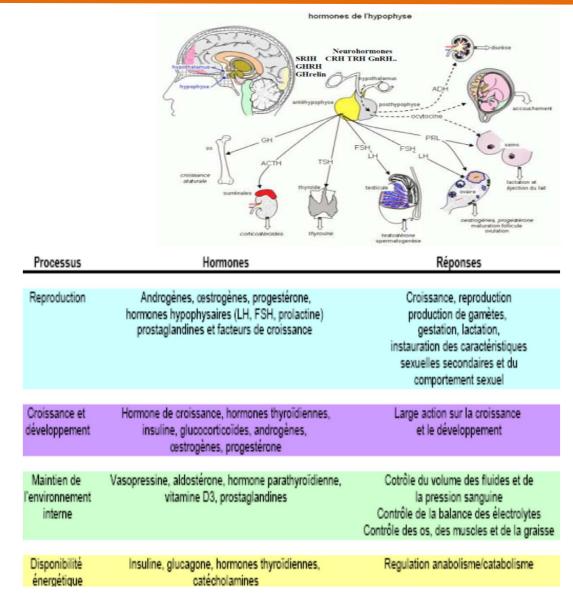
Chez le garçon soumis in utero au DES, la fréquence des cancers ne semble pas augmentée mais les anomalies testiculaires, entraînant troubles de la miction et diminution de la fertilité, sont plus fréquentes.

Des effets trans-générationnels (chez les petits enfants) ont été mis en évidence récemment chez l'homme (hypospadias), la femme (irrégularité des règles) et chez la souris (adénocarcinome vaginal).

- 1 glande pituitaire
- 2 hypothalamus
- 3 parathyroïde
- 4 thyroïde
- 5 glandes surrénales

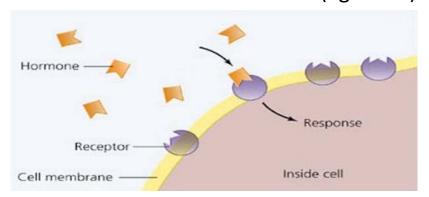
- 6 pancréas
- 7 reins
- 8 testicules
- 9 ovaires

#### Les PE : des cibles multiples



#### PE : des modes d'action complexes et variés

• Effet similaire à des hormones (agoniste) :



Hormone mimic

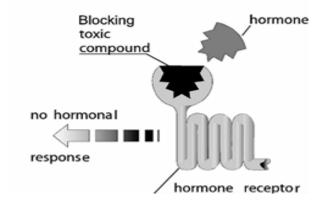
Hormone

Response (identical to that caused by hormone)

Cell membrane

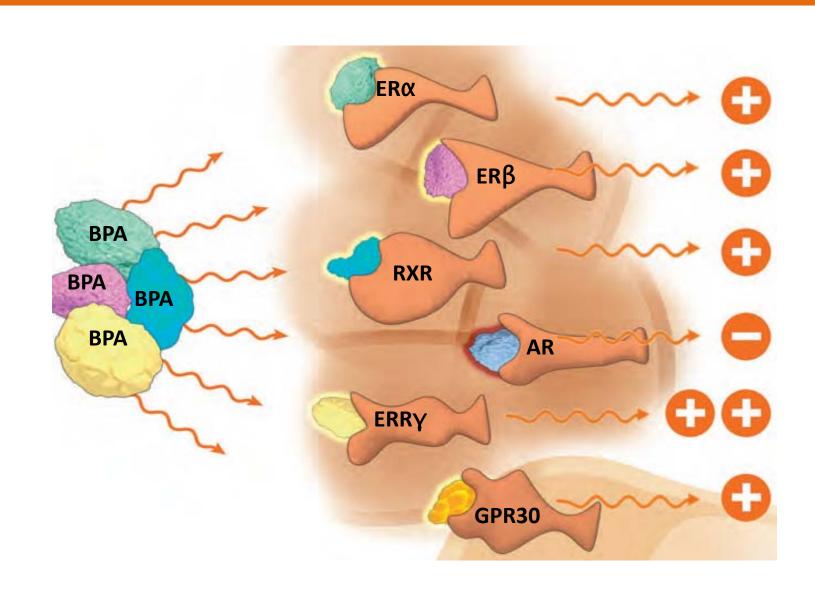
Inside cell

• Blocage de l'effet hormonal (antagoniste) :

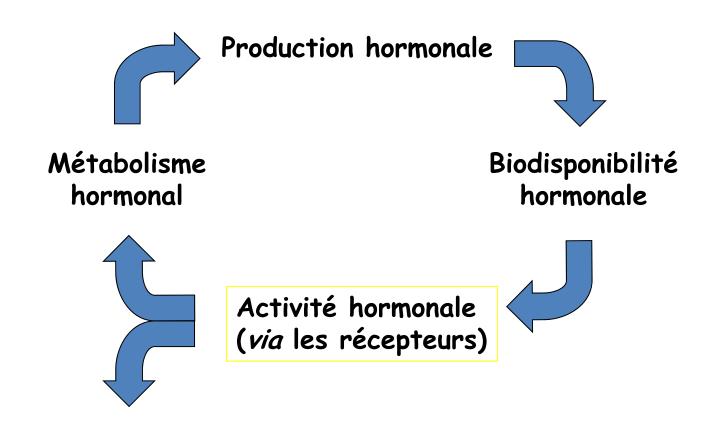


Il faut noter qu'un PE peut être agoniste d'une hormone et antagoniste d'une autre hormone

## Les PE : des interactions nombreuses (l'exemple du bisphénol A)



## Les Perturbateurs Endocriniens : Mécanismes d'action

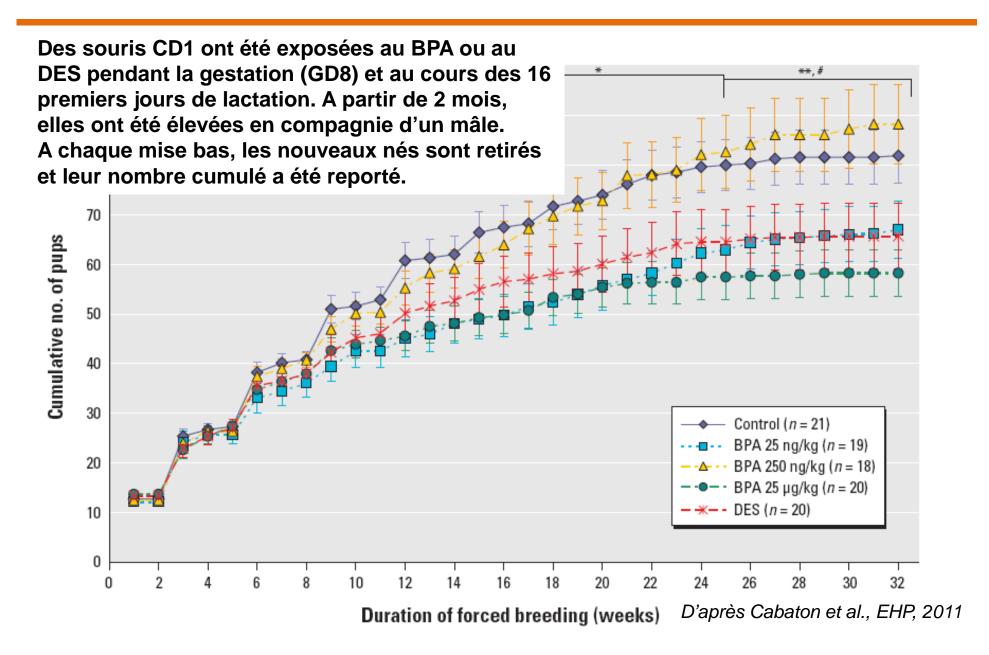


Excrétion hormonale

#### Les études en laboratoire

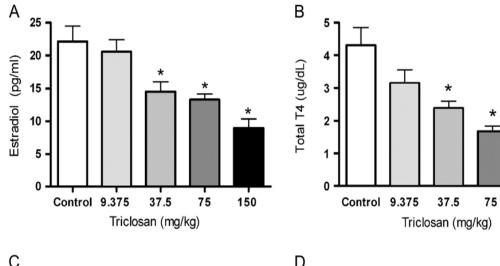
- Atteintes de la reproduction
- Impact sur le développement
- Atteintes de la fonction thyroïdienne
- PE & cancers hormono-dependants
- Modification du comportement
- Maladies du métabolisme

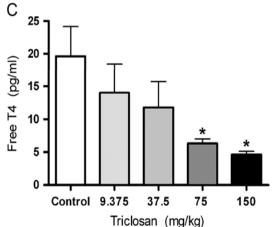
#### Des effets tardifs à faibles doses

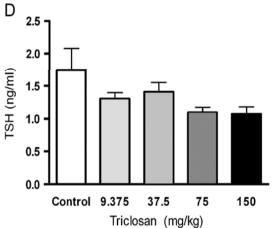


#### Des relations dose/réponse souvent monotones Ex : effets du triclosan chez le rat

150







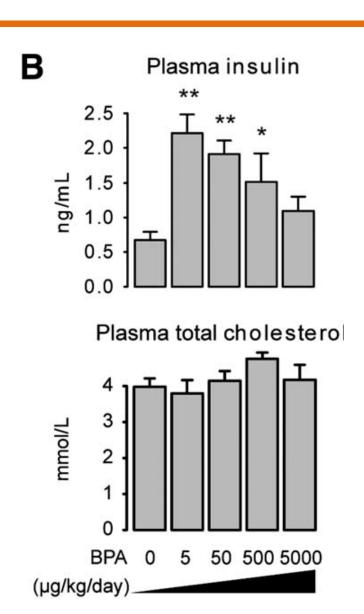
Teneurs moyennes en E2(A), T4 total (B), T4 libre (C) et TSH (D) chez des rattes traitées au triclosan par gavage du sevrage à PND 42.

Stoker et al., Tox Sci, 117, 45-53 (2010)

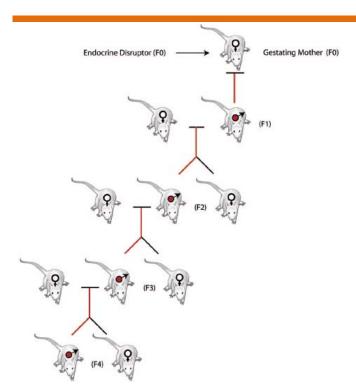
#### Mais pas toujours...

Des souris adultes ont été exposées oralement pendant 28 j à différentes doses de BPA (0, 5, 50, 500 et 5000 µg/kg/j)

> D'après Marmugi et al., Hepatology, 2012,

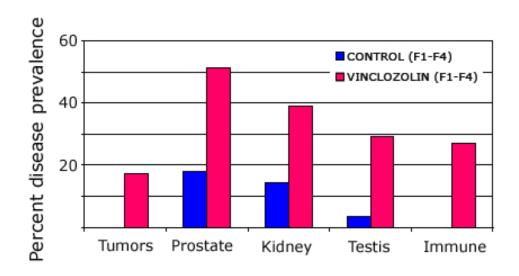


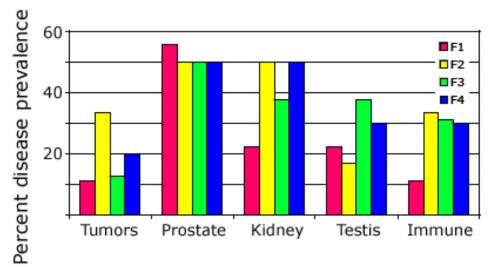
## Des effets trangénérationnels (exemple d'un traitement à la vinchlozoline chez le rat)



#### Modalités de traitement :

administration quotidienne à des rates (F0) entre le 8ème et le 15ème jour de gestation d'une dose de vinchlozoline (i.p. 100 mg/kg)





Anway et al. 2005 Science 308 1466-1469

#### Qu'en est-il des mélanges de PE?

Effet sur la qualité du sperme d'une exposition chronique à de faibles doses de génistéine et de vinchlozoline chez le rat (exposition de la conception à l'âge adulte)

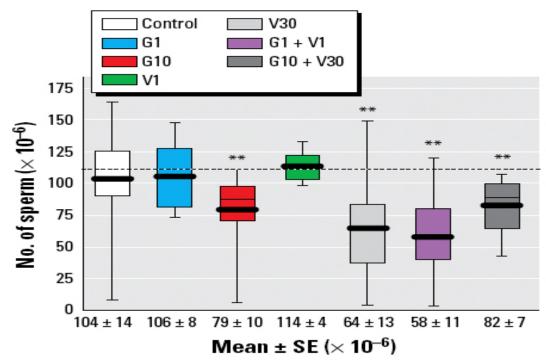


Figure 2. Box plot displaying 10th, 25th, 50th, 75th, and 90th percentile values and the mean value (thick line) of epididymal (cauda) sperm number in rats on PND80. The most pronounced differences in sperm count compared with controls were in the V30 and G1 + V1 groups.

D'après Eustache et al., Environ Health Perspect 117:1272–1279 (2009).

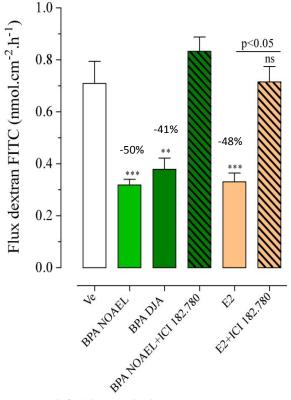
<sup>\*\*</sup>p < 0.05 compared with controls.

### Des cibles nouvelles : ex l'impact du BPA sur la fonction intestinale



De faibles doses de BPA ont été administrées par voie orale à des rates ovariectomisées

➤ BPA diminue le flux paracellulaire de dextran, comparé aux témoins ovariectomisés (P < 0.01). Cette diminution de perméabilité est similaire à celle observée chez des rats traités à l'estradiol, et les effets du BPA et de l'estradiol sont annulés en présence d'ICI 182.780 qui bloque les récepteurs ER



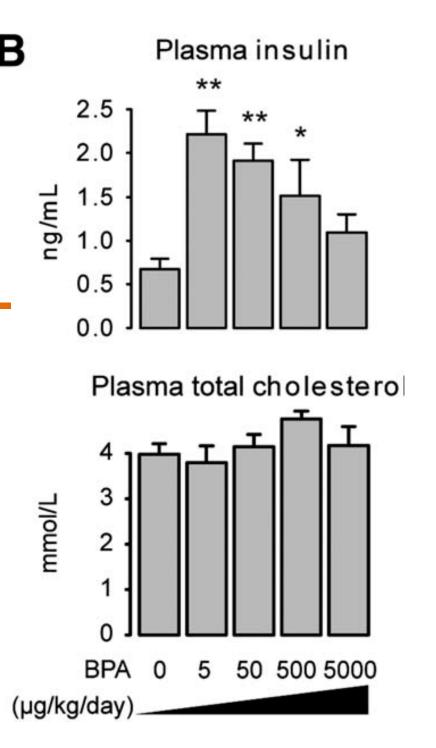
**BPA**: 5<sup>(NOAEL)</sup>, 0.05<sup>(TDI)</sup> mg/kg/d - **E**<sub>2</sub>: 0.6 mg/kg/d

(d'après Braniste et al., PNAS, 2010)

# Effets des faibles doses et courbes dose- réponse non monotones

Des souris adultes ont été exposées oralement pendant 28 j à différentes doses de BPA (0, 5, 50, 500 et 5000 µg/kg/j)

> D'après Marmugi et al., Hepatology, 2012,



## DDT et cancer du sein : importance de l'âge au moment de l'exposition



Les adolescentes exposées à des doses relativement élevées de DDT avant 14 ans ont 5 fois plus de chances que les autres de développer un cancer du sein

Exposure Group	14 yrs or older	(95% CI)	Younger than 14	(95% CI)
Lowest	1	=	1	-
Middle	0.7	(0.1-3.3)	2.8*	(1.1-6.8)
Highest	0.6	(0.1-3.2)	5.4**	(1.7-17.1)

## Facteurs déterminants de la perturbation endocrinienne

- Age au moment de l'exposition
- Effet retardé par rapport à l'exposition
- Relations dose-response non traditionnelles
- Effets transgénérationels (épigénétiques?)
- Importance des mélanges



## Impact des PE sur la santé : le constat de l'OMS (2012)

- Le rôle des PE dans les troubles de la reproduction chez la femme est plausible.
- Il existe peu de données convaincantes sur le rôle des PE sur l'avancement de l'age de la puberté ou sur l'endométriose.
- L'exposition aux PCB, dioxines, pesticides, phtalates pendant la vie foetale est suceptible d'entraîner une baisse de la qualité du sperme et des troubles de la reproduction à l'âge adulte.
- L'exposition à des pesticides ayant des propriétés antiandrogénique peut induire des troubles de la reproduction et du développement chez les individus mâles.
- Certains PE (dioxines, DBCP) peuvent modifier le sexe ratio.

#### Impact des PE sur la santé : le constat de l'OMS (2012, suite)

- L'atteinte de la fonction thyroïdienne pourrait expliquer les troubles neuro-comportementaux observés suite à une exposition in utero à des PE.
- Il est plausible que les PE puissent avoir une incidence sur les cancers hormonaux dépendants.
- Il existe un lien probable entre l'augmentation de l'incidence de la cryptorchidie et l'exposition aux PE...
- Il est plausible que l'obésité, le diabète ou le syndrome métabolique, qui correspondent à des troubles de la balance énergétique puissent en partie être dûs à des PE. Quelques données expérimentales étayent cette hypothèse.

## EN CONCLUSION: Les défis de la recherche scientifique en matière de PE

- ➤ L'évaluation des risques sanitaires des PE est complexe et sujette à controverse, en raison notamment de l'absence de critères harmonisés en matière d'identification et d'évaluation du caractère PE des substances chimiques.
- > Plusieurs facteurs complexifient encore cette évaluation :
- les effets à faibles doses d'exposition,
- les courbes doses-réponses non monotones,
- la multiplicité des cibles,
- des batteries de tests incomplètes
- les interactions possibles entre plusieurs PE dans l'organisme,
- les « fenêtres d'exposition » aux PE (certaines périodes de la vie sont plus sensibles que d'autres),
- les effets peuvent apparaître longtemps après l'exposition,
- les effets transgénérationnels.







#### Merci de votre attention...