

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Vers un avenir plus sain ?

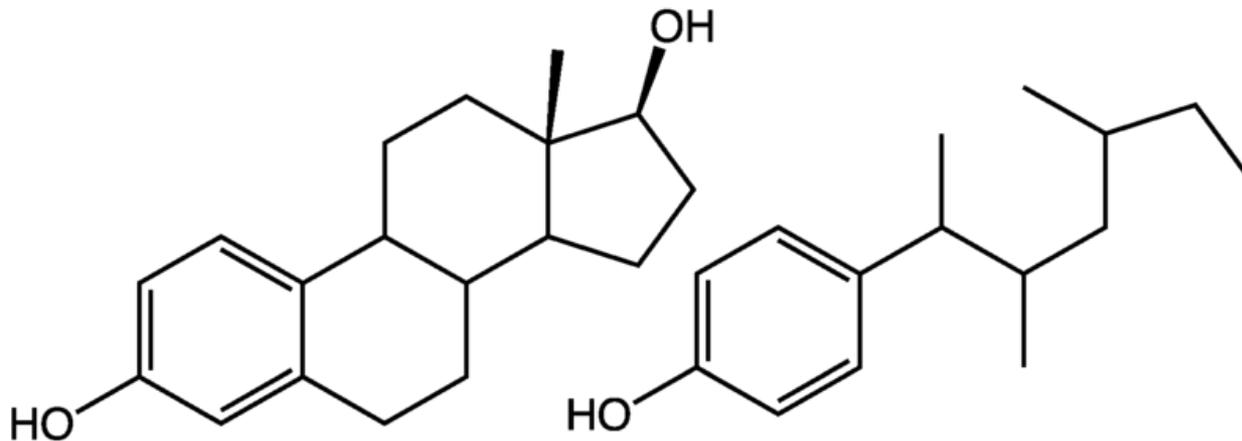
Définition: PE

- *Substances exogènes hormonales (médicaments) ou non hormonales (détrompeurs)*
- *Ayant une similitude structurelle avec une hormone (pseudo hormone)et donc pouvant tromper le récepteur*
- *Activant ou inhibant le récepteur hormonal*
- *Ou intervenant dans le métabolisme intracellulaire (action post récepteur)*
- *Absorbées par voie : digestive , transcutanée ,respiratoire (voie trans muqueuse)*
- *ou materno foetal (transplacentaire , allaitement).*

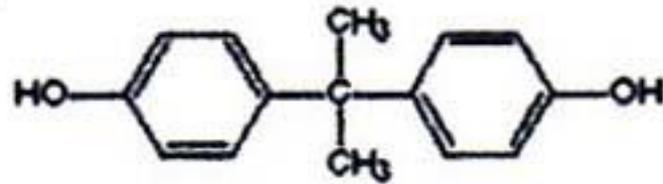
Mécanisme

- *Role* : structure et forme
- *Nonylphénol* ressemble oestradiol : se comporte en **xéno-hormone**

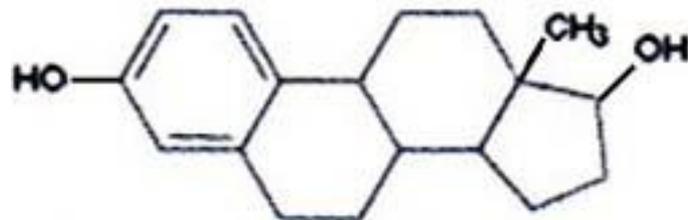
- **oestradiol** **nonylphénol**



Bisphénol A

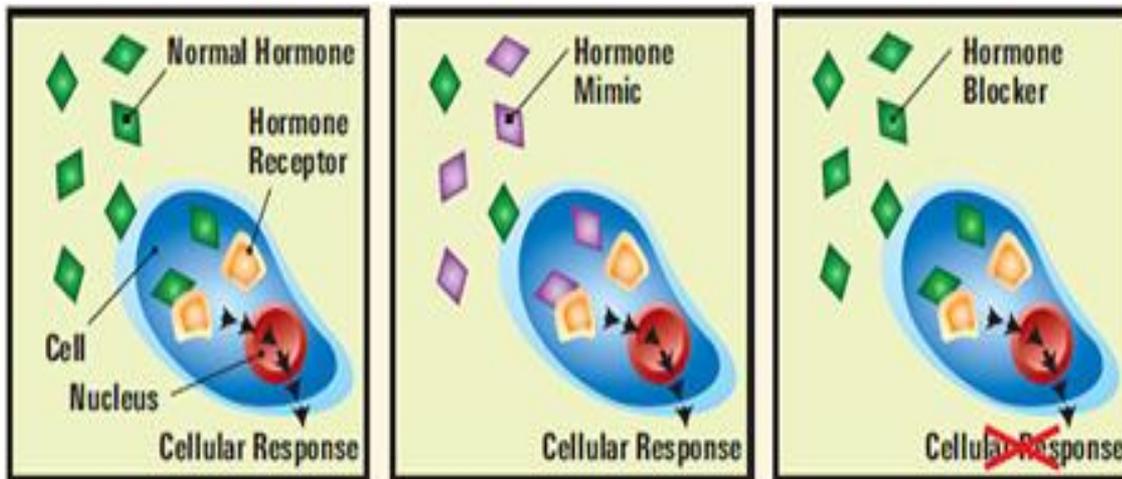


Bisphenol A



Estrogen

mécanisme



Un exemple : nonylphénol

- *Affinité récepteur oestrogène (>oestrogène naturel) et androgène (BPA: affinité<)*
- *Antioxydant , émulsifiant: pesticides ,peinture , detergents linge vaisselle, plastiques, cosmétiques,*
- *modérément biopersistant :plusieurs années*
- *Effet: espèces aquatiques :déplace oestrogene du recepteur*
- *feminisation organismes aquatiques, truite arc en ciel : fertilité<, testicules <, vitellogenin chez male.....survie petits <,+action reins ,foie, stress>>>>*
- ***Alkyphénols: nonylphénols et bisphénolA = xénoestrogènes***
- ***Chez homme: iu utero apoptose cellule placentaire,défaut implantation , placenta détoxifie oestrogenes maternels ne reconnait pas BPA***
- *Interference leptine: an/ orexigene ,Kc sein*
- *Concentration : poissons ,lait maternel++(affecte developpt neuro ; mémoire)*

Constatations :

- **Contaminations d'eaux de rivières en Angleterre** : féminisation de poissons males et diminution de population (mesure de l'activité oestrogénique de l'eau et anti androgènes)
- Contamination par oestrogènes synthétiques: médical ou vétérinaire

- **Lacs : Population d'alligators** insuffisamment masculinisés (USA) tortues des grands lacs,
- doute sur anomalie reproduction : baleines , ours polaires , phoques

- **Forages en mer du nord ; en Norvège et en Angleterre** ; présence de PE , isomères C9 d'hydrocarbures témoins de l'ampleur de la contamination

- **Augmentation de cancers hormono dépendants et dérivés DDT: chlordécone** (bananeraies aux Antilles): 10% kc prostate, kc testicules + 50% en australie
- **Diminution de fertilité humaine depuis 50 ans**: volume de éjaculat et densité en spermatozoides

- **J Adibi** : 780 femmes 2010 à 2013 dosage phtalates (cible HCG placenta): corrélation taux élevé HCG , faible distance ano-génitale chez les garçons = diminution de spermatogénèse

- *Très probable effet combiné antiandrogène +estrogène*

Substances impliquées

- **Dystilbène** (1950 à 1960 / fcs, orexigène bovins) ; oestrogénique ; effet sur plusieurs générations avec défaut de développement OGE (utérus , vagin) risque de cancer à la 2^e génération , hypofertilité enfants garçons ...exemple d'effet à long terme et trans-génération
- **DDT et pesticides** : cas quasi certain : **chlordécone** (risque de cancer prostate (10% antilles)
- **Bisphénol A** : dans plastiques (tétines , biberons , tubulures) très forte présomption : interdiction depuis 01/2015
- **Triclosan** : savon antibactérien : dentifrice , savons , gel douche, vêtements
- **DBP** phtalate de dibutyle : plastifiant PVC, colles Cosmétiques : mousse à raser, vernis à ongles laque à cheveux
- **Retardateurs de flamme** (ordi , télé , coussins) la plupart interdits..... nombreux autres
- Nombreuses autres substances

Toxicité possible :

- Selon *degré de + grande fragilité* :
- Trans placentaire : **foetus ,embryon**
- Pendant le développement (notamment cérébral; in utéro puis jusqu'à 2 ans): **jeunes enfants ou adolescents.**
- Dans les organes hormono sensibles (dont reproducteurs) mais pas seulement: **adultes**

- D'où *grande vulnérabilité des mères enceintes ou allaitantes+++*
- *Mais émergence d'un effet à distance*

Voie d'Exposition ,suite

- *Digestive* : maquillage ,dentifrice ,tétines , jouets, plastiques chauffés ,bouteilles, conserves ,coussins et électronique (retardateur flamme),vêtements
- *Respiratoire* : parfums ,déodorants ,peintures ,solvants, détergents domestiques, insecticides en bombes pulvérisation dans les champs ...
- *Cutanée* : d'autant que liposolubles , cosmétiques ,colorants à cheveux ,lingettes nettoyantes ...
- « *Dans la relation mère enfant* » : in utéro (sanguin ou LA) ,allaitement

Où les trouver?

- *Alimentaire naturelle*: blé ,soja ,houblon
- Emballages ;résidus de pesticides , détergents
- Jouets,cosmétiques
- Médicaments : (dans environnement)
- Aliments :filtreurs coquillages(coques),poissons,
- *Oestrogènes* : en aval des statons d'épuration (peu efficaces)en fonction de la météo(UV) et de la présence microbienne,,
- *Bisphénol A et Phtalates*
- ***Mauvaise efficacité des stations d'épuration sur ces produits***

Cosmétiques: que chercher?

- BHA ,BHT
 - Butylparaben,propylparaben
 - Ethylhexyl méthoxycinnamate
 - Triclosan
 - Benzophénone
 - Cyclopentasiloxane
-
- *Dossier pratique à consulter :revue Que choisir*

Role de la dose

- *Grosse pression pour faire admettre un effet dose dépendant* : soutien à cette théorie ,des « chimistes » : effet « toxique »
- *En fait non prouvé* :courbe en U possible,
- *et absence de dose tolérable* : **effets observés à dose < dose minimale**
- *effet hormonal , mais pas que , pour rendre compte des effets suspectés*

- *Role d'ailleurs plus que vraisemblable de cocktails de PE*
- auto-potentialisateurs; antiandrogènes et oestrogènes
- Rendant les études de cancerogénèse animale complexes

Conséquences:

- *Anomalie développement des organes génitaux* : micropénis , cryptorchidie, défaut virilisation
- *Malformations de appareil génital et cancers tardifs*
- (parfois 2° génération) *dystilbène*
- *Anomalie développement cérébral* :
 - Autisme , retard mental , diminution QI(moins 2 points)
- *Anomalie de la puberté* (dont précocité chez filles)
- *Chez adulte* :cancers : seins , prostate ,endométriose infertilité; autres kc : hématologiques(agriculteurs), autres
- *NIEH 65% Kc : facteurs d'environnement :USA*
- Role anomalies immunitaires ,obésité ,diabète,

Inquiétante baisse de fertilité humaine

- *Andrologues italiens* : jusqu'à 30% couples :difficulté à avoir un enfant : université Spazienza à Rome (France: 10 à 15 %)
- **Définition du syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS):**
- 2 symptômes parmi : testicules non descendus ,pénis petit ou malformé <10%,dim° spermatogénèse ,augm° spermatoz . malformés, cancer testicule
- TDS toucherait jusqu'à 30% des italiens de 18 ans(andrologues)

- *Danemark 1970* :cas de stérilité > agriculteurs (vie + saine) / population :corrél° présence PE sanguin
- *USA 1996 Environment Protection Agency* :liste de composés chimiques inhibant système endocrine masculin.....
- >10 000composés connus
- **En 40 ans : 50% spermatozoides en moins**

Effet neuro-développementaux

- **Relation de + en + évidente entre troubles du développement cérébral et environnement: nb études+++**
- **Études épidémiologiques américaines (NIEH):**,
 - *Risque accru d'autisme pour des femmes enceintes vivant proche (<300m) d'une zone de trafic routier polluants : dus aux véhicules et industries*
 - *Risque accru pour les femmes vivant <1,5 km d'une ferme utilisant certain pesticides (étude CHARGE)*
- *Études en cours sur divers PE connus : bisphénol , phtalates, métaux lourds*
- **Étude inserm EDEN**(remy Slama:2017) : augm° troubles comportement ; cohorte 592 enfants 2003-2006 Nancy Poitiers:
 - *exposition :BPA, triclosan, DBP troubles comportement (relationnel, émotionnel ,hyperactivité) à 3 et 5 ans(taux urinaires maternels) taux<taux réglementaires (meme cohorte en 2014 :corell° /PC naissance)*

PE et développement cérébral

- Études nb :
- **mk Silver 2017** : *dosage pesticides organophosphorés dans cordon ombilical corrélé à des anomalies motrices à évaluées à 9 mois*
- **Se Stark 2011** : comparaison groupe Hte exposition pesticides (HPEE) et faible expo dans couples de paysans ; 9 tests : accélér° déclin cognitif(3,9 ans)

- **Par quel mécanisme ?** :
-
- La fonction thyroïdienne prédispose au développement cérébral **in utéro et jusqu'à 2 ans**
- Animaux exposés à organo-halogénés(PCB,dioxine) (OMS 2011) =
- fonction thyroïdienne anormale+ défaut fonctionn cérébral(dim T4,T3 + goitre)

Comment suspecter un produit ?

- Doute sur des effets constatés dans une population :
ex :kc chez professionnels manipulant une substance
- Réalisation d'études animales
- Classification du CIRC : gr 1, gr 2A ,gr 2B
-
- *Problématique : les produits utilisés ne bénéficiaient pas de tests d'innocuité chez l'animal avant utilisation(à l'inverse des médicaments)*
- la comission européenne a demandé que tout nouveau produit soit testé chez l'animal (principe de précaution) mais les testeurs sont parfois les fabricants

Perspectives européennes

- Résolutions visant à établir une liste et à contrôler nouveaux produits ; tests
- Octobre 1998 : renforcer législation , informer public , renforcer recherche
- 1999 : stratégie de la CE vis-à-vis des PE
- 2001 , 2004 , 2007 , 2011 : stratégie européenne et rapport sur les substances
- identification
- Établissement du principe de précaution
- Définition d'actions à court , moyen terme (étude , identification tester PE)
- En 2006 : 575 testées : 320 retenues PE
- Long terme : cadre législatif sur les PE
- Réglementation REACH (18/12/2006) : législation européenne / subst chimiques
- Subst chim 2005 : 100204 recensées / 4000 nouvelles

Conclusion

- PE omniprésents ,non toujours identifiés
- Risque de contamination permanent pour les plus fragiles
- Conséquences graves pour l'environnement (biodiversité)
- Dramatiques pour l'homme car modifiant son patrimoine de santé et agissant sur ses descendants
-
- Changement global de notre mode de vie ????