

19 èmes rencontre Tourangelles du CGCVL

23
septembre
2016



**Perturbateurs Endocriniens
Environnementaux. (PEE)**

**F Despert
Tours**

**100 000 produits chimiques différents
nous entourent...**

Au secours!

Mais tous ne sont pas des PEE...

Et malgré tout...

**L'espérance de vie augmente dans
le monde entier ...**

En France depuis 1990 :

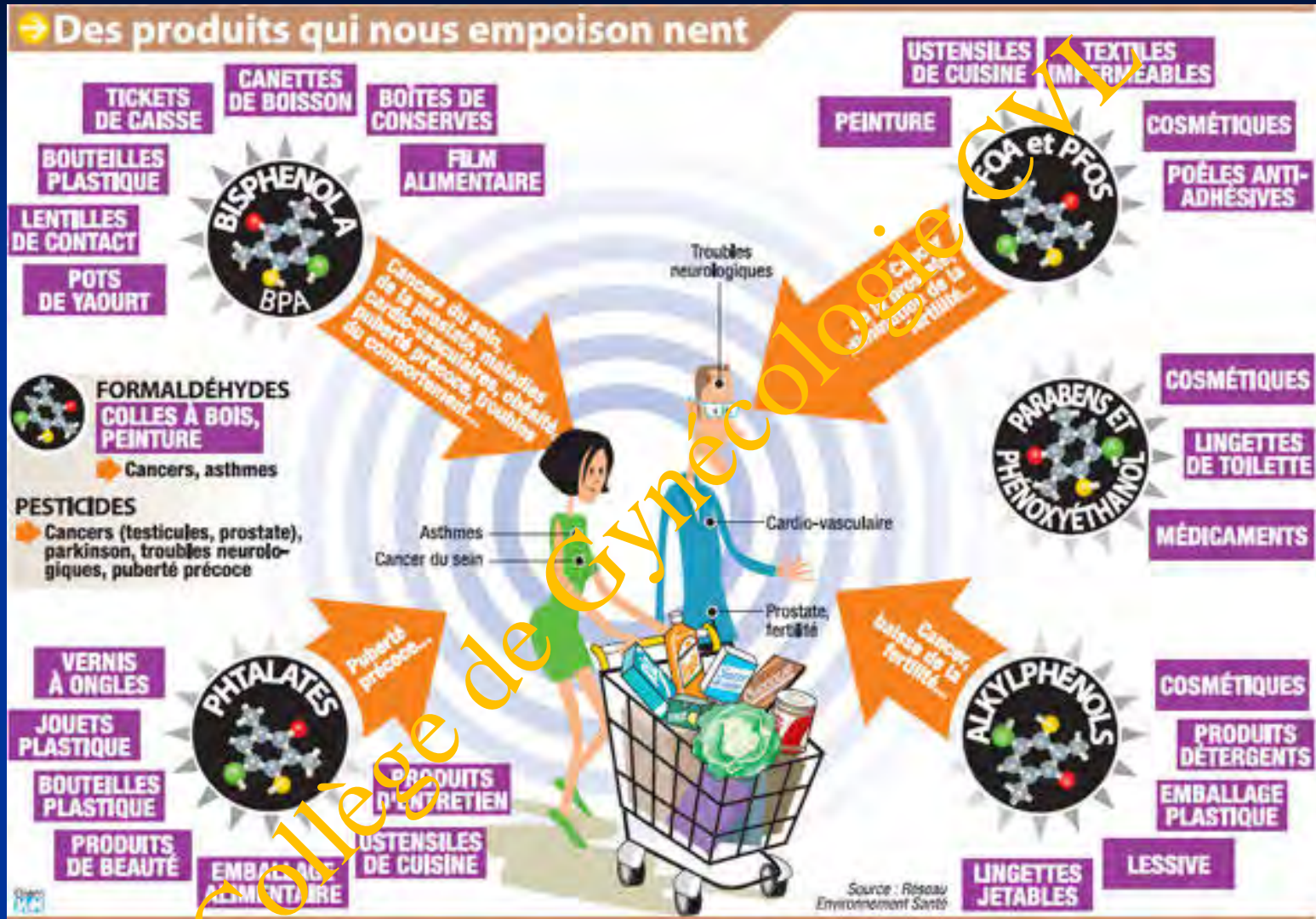
+ 5 ans pour les hommes : 78,4 ans

+ 4 ans pour les femmes : 84,9 ans

Mais ...

Quels risques pour les populations plus jeunes?

Que d'angoisses !!!



Qu'en-est-il réellement ?

La notion de PEE :

comment est-elle apparue?

- 1 - Par l'observation de modifications de la faune au contact de substances produites par l'industrie.
- 2 - Par le type d'anomalies trouvées chez ces animaux, touchant tout particulièrement le système reproducteur.
- 3 - Par l'analogie structurale entre les hormones sexuelles et les substances suspectes.
- 4 - Par des observations humaines concernant des personnes en contact étroit et répété avec le même type de substances chimiques et exprimant des anomalies dans le même domaine.
- 5 - Par les données épidémiologiques concernant les mécanismes de la reproduction humaine.
- 6 - Par des études expérimentales sur l'animal et in vitro sur produits humains.

**Sur Pub Med , 1740 publications sur ces thèmes
autour de la reproduction!**

Historique

- **1930** : utilisation des **PCB, PolyChloroBiphényle**, utilisés comme isolants car thermorésistants et ininflammables.
- **1938** : **DDT**, premier d'une longue série de **pesticides organochlorés**.
- **1962** : 1^{ère} alarme : Rachel Carson signale dans plusieurs régions des USA, la disparition d'oiseaux et un taux élevé de pesticides dans les sols et rivières. L'auteur parle d'un "**volcan assoupi**"!
- **1970** : Dans de nombreuses zones côtières on note des anomalies des organes génitaux d'animaux marins : en cause le **TBT (TriButyl Etain)**, utilisé dans les peintures pour coques de bateau : ce produit est anti-estrogénique.
 - En Floride, le Lac Apopka est contaminé par des polluants dont du **DDT**, 3 ans plus tard déclin des alligators : femelles avec malformations ovariennes et micropénis chez les mâles
 - Dans les eaux polluées issues d'usines à pâte à papier, ou sortant de stations d'épuration troubles divers de différenciation sexuelle chez les poissons. Sont incriminés, **PCB, pesticides organochlorés, alkylphénols** (dans cosmétiques, peintures ...)
 - Effets du **DDE** (dérivé de DDT) sur population de Cormorans, Pélicans, Faucons : réduction de l'épaisseur de la coquille des œufs ...
 - Effets de la **Dioxine** et **DDT**, sur populations de Loutres, Visons, Phoques.

Historique

Alarme dans l'espèce humaine ...

Années 1970

Divers pesticides sont incriminés :

DES : diéthylstilbestrol (Distilbène).

- Prescrit en vue de diminuer les fausses couches, dans le traitement de l'acné, pour freiner la croissance chez la fille, dans Tt du cancer de prostate...
- En 1971, question d'un lien entre prise de DES par la mère pendant la grossesse et la survenue d'adénocarcinomes du vagin à cellules claires chez leurs filles.

Chlordécone : Kepone, utilisé contre le charançon, effets sur des travailleurs dans une usine de fabrication : troubles neurologiques, oligospermie, atteintes des spermatozoïdes. Produit à activité estrogénique.

Le terme **“Perturbateur Endocrinien”** apparaît en 1991.

Définition OMS 2000

“Un perturbateur endocrinien est une substance exogène ou un mélange de substances qui altère la(es) fonction(s) du système endocrinien et cause par conséquent des effets adverses sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou de ses (sous) populations.”

- Ces molécules interfèrent avec les métabolismes de diverses façons :
 - **Perturbateur agoniste** : mime l'action d'une hormone naturelle en se liant au récepteur et en l'activant. Son action n'est pas équivalente à celle de l'hormone naturelle.
 - **Perturbateur antagoniste** : se fixe au récepteur et bloque la réponse de l'hormone naturelle.
 - **Effets perturbateurs** sur la production, le transport hormonaux, mais aussi effets par d'autres mécanismes d'action sur d'autres récepteurs qu'hormonaux.
 - **Place de l'épigénétique** : possibilités de modification de la méthylation des gènes, de modification des histones, de production des micro ARN, et donc de la possible transmission de ces anomalies.

Toxicologie PEE

Les difficultés à étudier leurs effets

■ Mécanisme de leur activité et risques

- **Fenêtres d'exposition** : prénatale, périnatale, pubertaire ?
- **Voies d'exposition** : orale, cutanée, aérienne ?
- **Durée d'exposition** ?
- **Effet "cocktail"** : comment l'apprécier ?
- **Notions d'accumulation, de demi-vie, de relargage dans le temps**

■ Méthode d'appréciation des risques

- Relation dose-réponse et faibles doses : effet monotone et non monotone
- Temps d'observation, sur combien de générations ?
- Extrapolation animal/homme et cellule-organisme ?
- Imputabilité et facteurs confondants ?
- Validation des résultats et conséquences ?

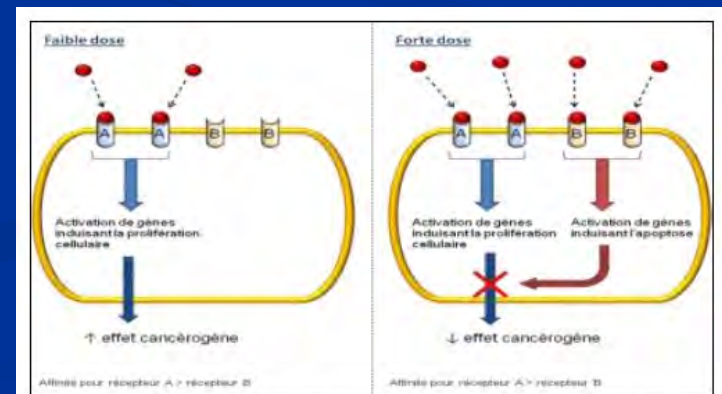


Figure 3 : Equilibre entre effets prolifératifs et pro-apoptotiques selon la dose

Toxicologie

Dose Journalière Admissible

- Créée en 1950 avec la naissance de l'OMS.
- On évalue chez le rat
 - La plus forte dose n'ayant pas d'effet significatif sur les paramètres mesurés = **No Observed Adverse Effect Level** = **NOAEL**
- A partir de cette dose expérimentale on calcule la Dose Journalière Admissible = **DJA** en appliquant des coefficients de sécurité afin de tenir compte de la variabilité
 - inter spécifique (l'homme étant considéré comme 10 fois plus sensible que le rat)
 - intra spécifique (variation de un à dix à l'intérieur de l'espèce humaine).

Les chiffres de ces coefficients sont arbitraires et ne reposent sur aucune donnée réelle : pour la dioxine, le facteur de sécurité varie d'un pays à l'autre, allant de 100 au Canada, à 1.000 pour certains Etats américains en passant par 200 pour le Danemark et 250 pour les Pays-Bas

PEE

Deux sortes de PEE : chimiques et naturels :

- **Substances chimiques synthétiques**: produits pharmaceutiques et polluants chimiques :
 - Produits pharmaceutiques :
 - **Estrogènes** médicamenteux retrouvés dans l'eau des rivières, via les stations d'épuration.
 - Polluants chimiques :
 - **Pesticides**
 - **Plastiques** : Bisphénol A
Phtalates
 - **Surfactants**, utilisés dans les détergeants, peinture, produits nettoyants : APEs: Alkylphenol, PolyEthoxylates
- **Substances naturelles** : phyto-estrogènes
pesticides naturels

Tableau. Perturbateurs endocriniens à activité œstrogénique et antiandrogénique ; d'après C. Mauduit et al. (19).

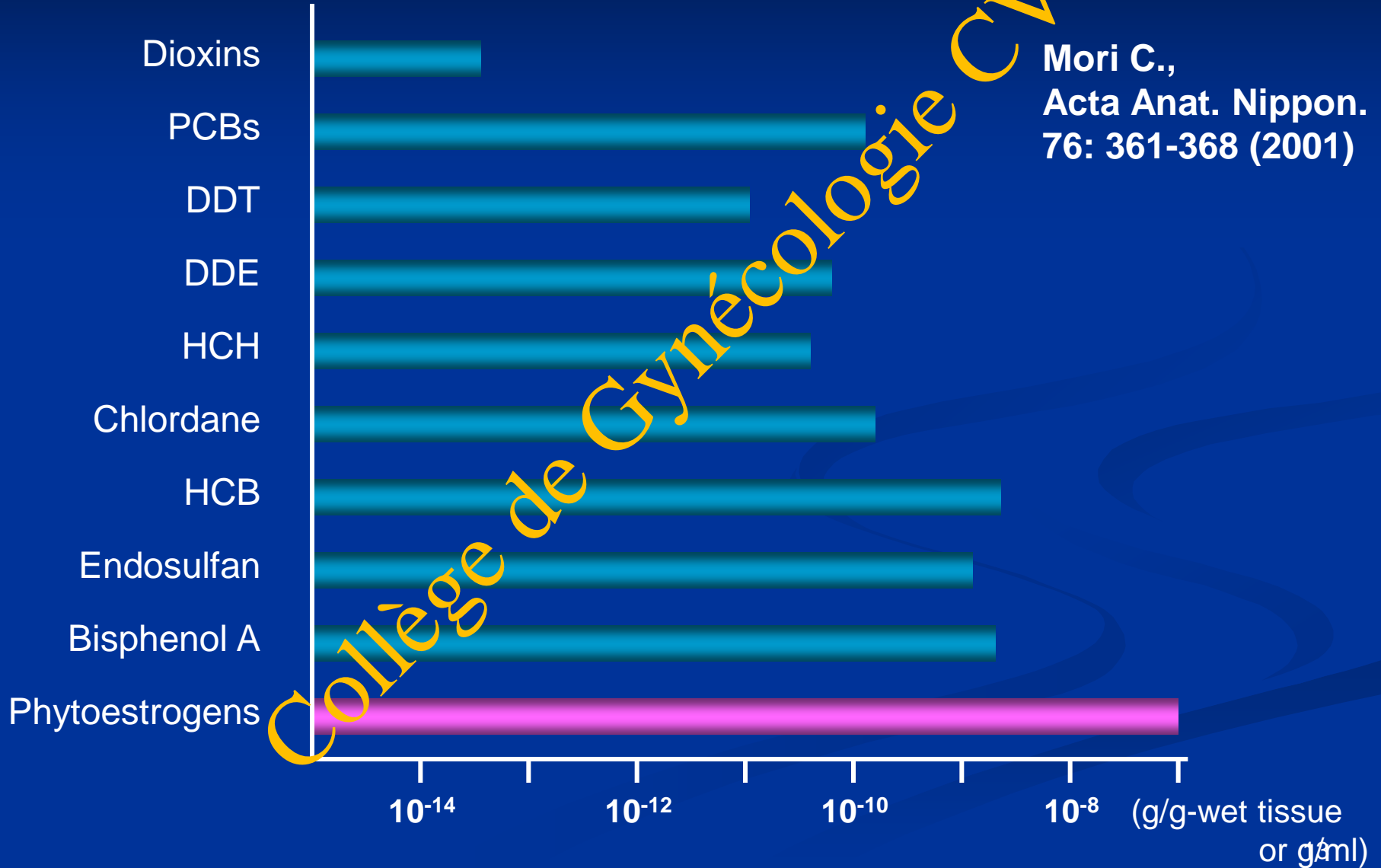
| | Molécules | Utilisation | |
|---------------------|--|--|-----------------------|
| Estrogénomimétiques | Estradiol, estrone, estriol | Synthèse naturelle (eaux résiduelles) | |
| | Éthinylestradiol | Contraception (eaux résiduelles) | |
| | DES | Sédatifs | |
| | Tamoxifène | SERM (cancer du sein) | |
| | Coumestrol Génistéine | Phytoestrogènes | |
| | Zéaralénone | Mycotoxine | |
| | Endosulfan Aldrine Dieldrine Chlordécone (képone) | Insecticides organochlorés | |
| | Atrazine | Pesticide, herbicide | |
| | Polychlorobiphényles (pyralines) Nonylphénol | Industrie | |
| | Bisphénol A | Agent plastifiant | |
| | Furanes | Solvants ; déchets industriels | |
| | Estrogéno- mimétiques et antiandrogéniques | Méthoxychlore | Fongicide |
| | | DDT et métabolites | Insecticides |
| | | TCDD (2,3,7,8-tétrachloro- dibenzo-p-dioxine) | Déchet d'incinérateur |

DES : diéthylstilbestrol ; DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane ; SERM : *selective estrogen receptor modulator*.

Des PEE autour de nous et en nous ...

Collège de Gynécologie CVL

Concentration de certains interrupteurs hormonaux dans le sang du cordon chez des nouveaux nés au Japon.



Quels appareils endocriniens sont ciblés?

- Principalement les éléments du système reproducteur.
- Mais aussi l'axe thyroïdienne +++
- Et les autres axes?

Collège de Gynécologie CVL

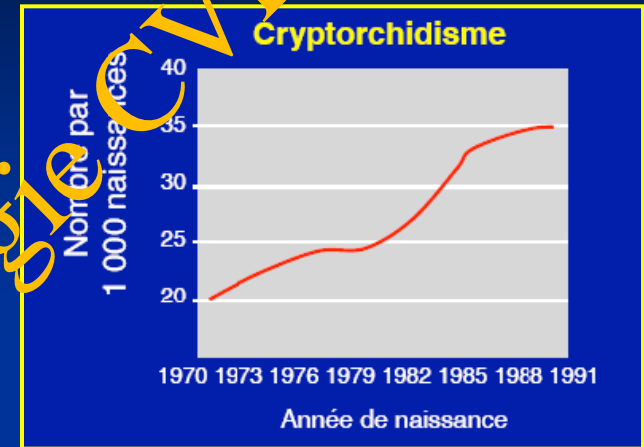
Effets sur l'appareil reproducteur masculin.

Données épidémiologiques
et cliniques.

Collège de Gynécologie CVL

Données épidémiologiques sur 20 ans

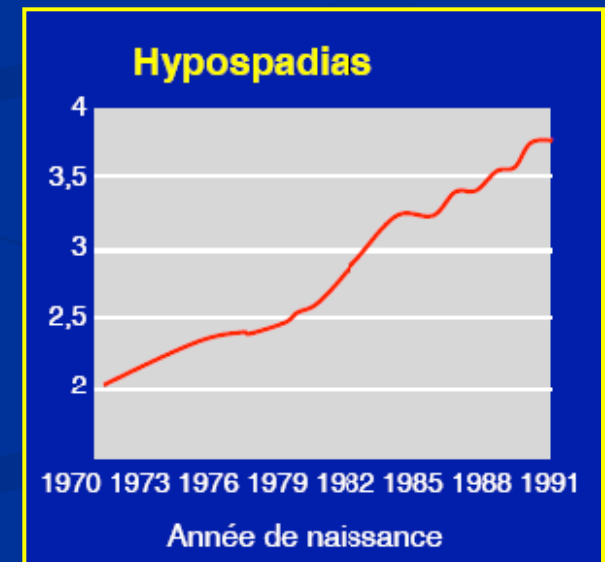
- **Augmentation de la cryptorchidie**
+ 1,5%



- **Augmentation des hypospadias**

- GB: 7,3 \Rightarrow 16/1000.
- Hongrie : 5,5 \Rightarrow 23,9/1000.
- Danemark : 7,5 \Rightarrow 12/1000.
- USA : 20,2 \Rightarrow 39,7/1000.
- France : 5,5 \Rightarrow 13,1/1000.

- **Augmentation des micropénis.**



Données épidémiologiques

Diminution de la fertilité ?

■ Diminution du nombre de spermatozoïdes

- Une fertilité normale demande plus de 40 millions de spermatozoïdes/ml.
- Oligospermie si moins de 15 millions, et conception quasi impossible spontanément si moins de 5 millions/ml.

■ Singer 1949 : Diminution du nombre de spermatozoïdes chez les pilotes d'avion d'épandage

■ British Medical Journal : analyse de 61 études publiées entre 1940 et 1990

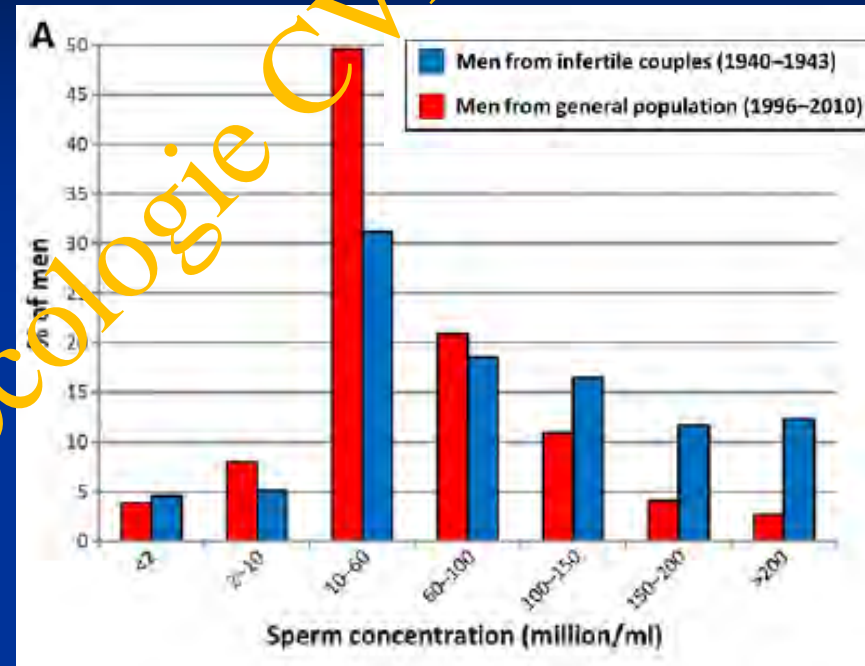
■ Diminution du nombre de spermatozoïdes

- 113 millions/mL (1940) à 66 millions/mL (1990)

■ Etude Danoise 1950-1992

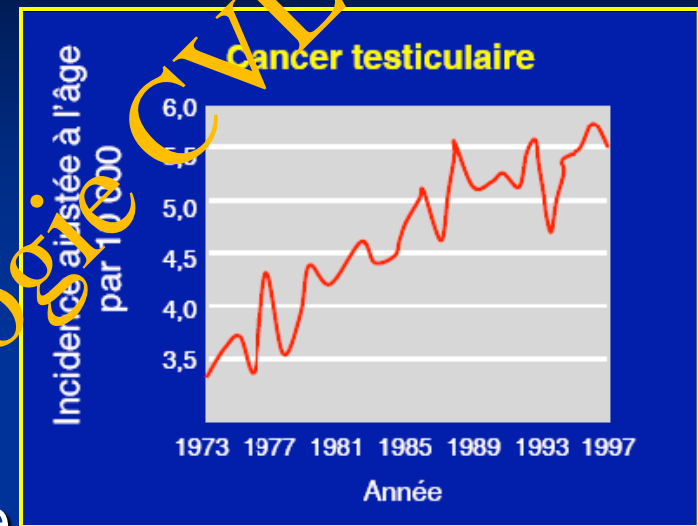
- Diminution globale de ~2% par an sur les années étudiées

■ **USA: 1969-1995 diminution du sex ratio male/female** de 1.053 à 1.049



Données épidémiologiques

- Augmentation de la fréquence des cancers du testicule chez l'adulte :
x 3 - 4 fois depuis 1940
- La cryptorchidie augmente le risque de cancer x 3 à 5 fois.
- Concept de syndrome de **Dysgénésie testiculaire** (TDS Skakkebaek 2001) associant plus ou moins : hypospadias, cryptorchidie, oligospermie cancer du testicule.



Données épidémiologiques: quels liens avec les PEE ?

■ **Cryptorchidies** (Hosie S 2000) :

- Recherche de dérivés organochlorés chez 18 nourrissons cryptorchides et 30 témoins (DTT, PCB, pesticides, insecticides, fongicides).
- Concentration plus élevée chez les **cryptorchides**.

■ **Malformations génitales:**

- Fréquence plus élevée de **malformations génitales** chez les garçons vivant dans une zone agricole riche en pesticides (Hermans-Giddens ME 1997) ou dont les pères sont agriculteurs ou jardiniers (Kristensen P 1997; Weidner IS 1998)
- Trois études récentes montrent une corrélation entre contamination foétale aux pesticides et **hypospadias** avec augmentation du risque relatif de 1,2, 1,27, 1,5 (Brock, Kristensen, Longnecker)
- 995 nouveaux nés males examinés : 25 présentaient des **malformations**: 8 survenaient chez des enfants d'agriculteurs ou vivaient dans une zone à risque. (Sultan – 2003)

BAISSE DE LA FERTILITÉ CHEZ LES HOMMES

LA CRISE
BOURSIÈRE N'EN
FINIT PLUS



LASSERPE.

Effets sur l'appareil reproducteur féminin .

Données épidémiologiques
et cliniques.

Collège de Gynécologie CVL

Données épidémiologiques

- Avance de l'âge d'apparition des caractères sexuels : **première thélarche** et **première pubarche**.
- Fréquence augmentée des **pubertés précoces centrales** chez les enfants adoptés.
- Relation entre prise de **BPA** et difficultés à la **procréation médicalement assistée**.
- Après exposition de la mère au **DDT** avant 4 ans : augmentation du risque de cancer du sein à la génération suivante.
- Risque après **DES** à la troisième génération

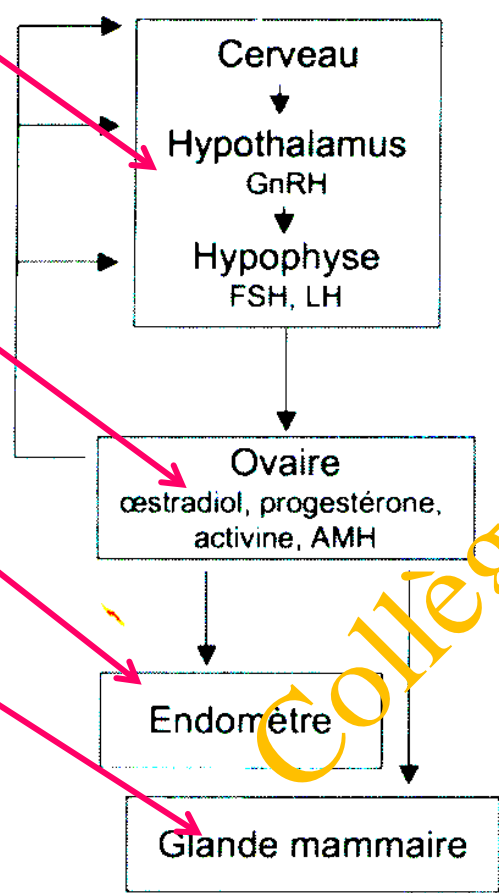
Divers lieux possibles d'action des PEE dans le système reproducteur féminin

CVL

TISSUS CIBLES

ATTEINTES POTENTIELLES

CONSÉQUENCES POSSIBLES



- Programmation au cours du développement
- Fréquence de la pulsativité
Amplitude de la décharge ovulante de LH
Taux des gonadotrophines
- Dérèglement de la méiose
Formation des follicules
Survie des follicules
Dynamique de la croissance folliculaire
Production de stéroïdes
- Développement des canaux de Müller et de l'utérus
Sensibilité aux stéroïdes
- Sensibilité aux œstrogènes
Hyperplasie des canaux terminaux

- Modifications comportementales (comportement maternel, réceptivité sexuelle)
- Puberté précoce
- Cyclicité
- Diminution du nombre de follicule
- Aneuploidie ovocytaire
- Ovaires polykystiques
- Ménopause prématurée
- Follicules multiovocytaires
- Défaut de fécondabilité
- Cyclicité altérée
- Endométriose
- Adénome vaginal
- Défaut d'implantation
- Difficulté au maintien de la gestat
- Risque accru de CIS (cancer inflammatoire du sein)

4
1
2
3

1 - Atteinte du développement ovarien et des fonctions ovariennes

- Perturbation de l'entrée des ovocytes en prophase I par **BPA**
 - In vivo chez le macaque et la souris.
 - In vitro dans l'ovaire foetal humain.
- Perturbation de la formation des follicules et anomalies de leur structure dans plusieurs espèces animales. **BPA**
- Atteinte des ovocytes matures par le **trichloéthylène**.
- In vitro les **phtalates** inhibe l'expression de l'aromatase dans la granulosa chez le rat et l'homme.

2 - Effets sur l'endomètre

- Pas d'effets significatifs démontrés.

3 - Effets sur la glande mammaire

- Exposition en période périnatale modifie la structure de la glande mammaire chez les rongeurs.
- Chez le rat en période prénatale, le BPA accentue la réponse de la glande mammaire aux cancérogènes.

4 - Effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

- Chez la souris, BPA avance l'âge de la puberté.
- Chez le rat, BPA augmente la pulsativité de la Gn RH altérant la sécrétion de LH.
- Poids et lien avec PEE?

Chez les enfants et les adultes BPA → augmentation de l'IMC.
Mais chez la fillette exposée **in utéro** au BPA, IMC diminué à 9 ans.

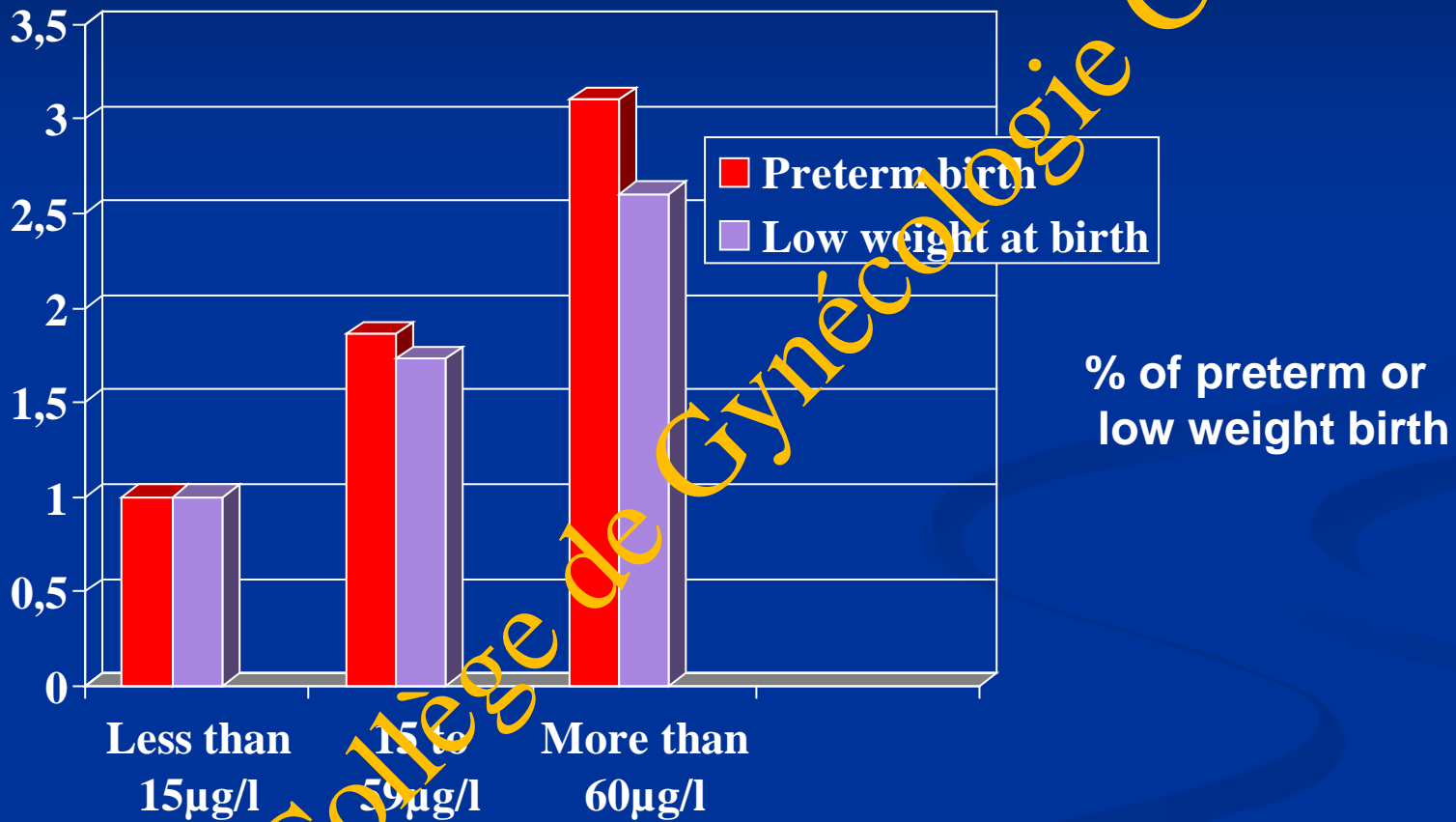
Données épidémiologiques

Liens avec PEE chez la femme

- **Premature Thelarche** (Colon I – 2000):
 - Présence plus élevée de **phthalates** chez des fillettes Portoricaines avec pseudo-puberté précoce, versus témoins.
- **Puberté précoce** (Bourguignon JP – 2001):
 - Augmentation de l'**ur DDE** de 10 fois chez des fillettes adoptées avec puberté précoce centrale.

Collège de Gynécologie CVL

Impact du niveau de pp'DDE dans le sang maternel sur le devenir des grossesses



Source : Longnecker et al, 2001, *The Lancet*

Quid 1 ?

Le Distilbène est :

A l'origine de troubles chez les filles
et les petites filles des femmes qui en ont reçu?

Vote

Oui

A l'origine de troubles également chez les garçons?

Vote

Oui

Collège de Gynécologie CVL

Le modèle emblématique...

Le Diethylstilbestrol

- Utilisé en France de 1951 à 1977
- Conseillé dans la prévention des fausses couches et au cours de la grossesse pour obtenir des nouveaux nés plus gros.
- Prescrit à 200 000 femmes.
- 160 000 enfants exposés
- **Risques filles:**
 - Adénocarcinome à cellules claires = 1/1000 (âge moyen : 22 ans)
 - Adénose = 30%
 - Anomalies cervicales : hypoplasie du col = 35%, et utérines.
 - GEU x 6
 - Fausses couches, tardives ++ x 2 à 3
 - Prématuration
 - Cancer du sein x 2 à 3

DES

L'exposition in utéro entraîne chez les garçons exposés:

- Cryptorchidie (11.4 % vs 1.1%chez les témoins)
 - Hypospadias (4.4 % vs 2.9 % chez les témoins)
 - Micropénis (1.5 % vs 0 % chez les témoins).
 - Kystes épидидymaires, hypotrophies
-
- Une augmentation des hypospadias chez les NNés de 2° génération (Effet transgénérationnel)

Collège de Gynécologie CVL

Les pesticides

Collège de Gynécologie CVL

Pesticides : des précisions...

- Les ‘**pesticides**’ sont des traitements phyto-sanitaires ayant pour objectifs de protéger les plantes contre tous leurs agresseurs : ce sont des **phyto-médicaments**...
- Le terme ‘**pesticides**’, aux accents péjoratifs vient de l’anglais : ils tuent les “pestes” ...

Actuellement en Europe, aucun produit phytosanitaire utilisé ne doit avoir d’effet PE : interdiction totale de ces produits depuis 2013 ...

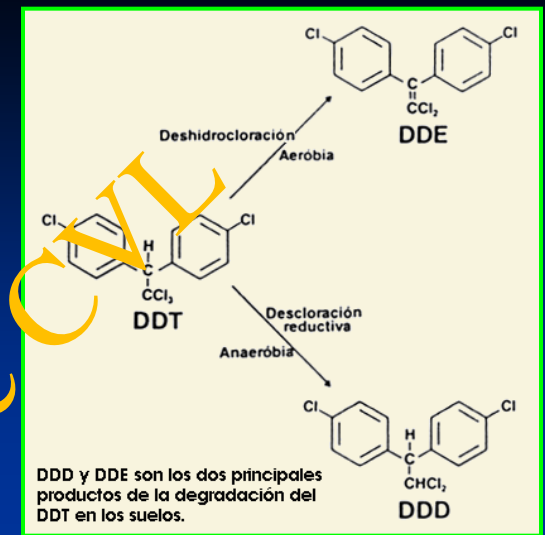
A propos des pesticides...

- Les pesticides utilisés actuellement sont beaucoup **plus sûrs** que ceux utilisés il y a 50 ans!
- Le rapport annuel de l'EFSA montre que seulement **3% des échantillons alimentaires** dépassent les LMR (Limites Maximales des Résidus).
- En France, la consommation amène à une absorption alimentaire à **10% des DJA**.
- Le toxicologue Bruce Ames (1990) a montré que 99,9 % des pesticides que nous ingérons **sont produits naturellement par les plantes** : dans une tasse de café autant de cancérigènes, mutagènes ou repro-toxiques que dans toute notre alimentation pendant un an!

Pesticide DDT

- Utilisé jusqu'en 1960.

- Activité estrogénique.
- Affecte la reproduction chez certains oiseaux.
- Entraîne une féminisation des grenouilles.
- Affecte la reproduction chez les poissons, les mollusques, les alligators de Floride.
- Un métabolite du DDT (DDE) a une action anti-androgène.
- Dans les pays où le DDT est encore employé : ↑ des cancers du sein à G2 .
- Le pp' DDT a un rôle de modulateur allostérique sur le récepteur de FSH et augmente sa sensibilité et diminue celle de la LH. (P Rodien 2015)



L'Atrazine

- Produit phytosanitaire, herbicide puissant largement utilisé, de durée de demi-vie 44 jours dans les sols.
- Chez les amphibiens et les mammifères : effets estrogéniques et diminuant les défenses immunitaires.
- Le risque cancérogène est possible, non démontré
- En France, l'utilisation de l'atrazine est interdite par la réglementation depuis 2003, et par l'Union Européenne depuis 2007
- La Terbuthylazine, autre herbicide est actuellement utilisé dans plusieurs États membres de l'Union européenne. Il a été interdit en France par l'avis du 26 septembre 2003 en raison du risque cancérogène pour l'opérateur.

Les plastiques alimentaires

Collège de Gynécologie CVL

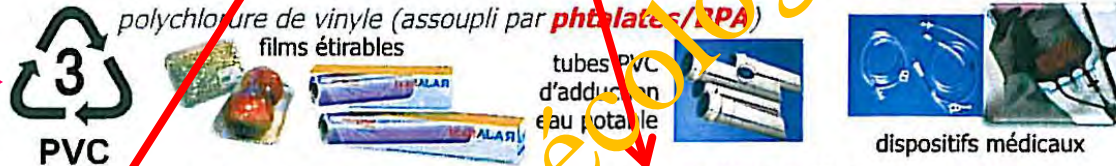


Les plastiques alimentaires

- Fabriqués à partir de dérivés du pétrole, ils comportent tous des noyaux phénols que l'on trouve également dans certaines hormones.
- Ils sont constitués de très longues chaînes carbonées structurées de façons diverses, soit **régulièrement organisées**, soit **enchevêtrées** soit **réticulées** leur conférant des propriétés spécifiques.
- Ils sont classés en **7 catégories**, dont certaines contiennent du **Bisphénol A** et/ou des **Phtalates**.

Non problématiques

Matières plastiques au Contact Des Aliments, De l'Eau



Faibles quantités de BPA et Phtalates

Contient du Bisphénol S

Contient du BPA + Risques possibles

Bisphénol A

Collège de Gynécologie CVL

Quid 2 ?

Le Bisphénol A est impliqué...

1 - Chez l'enfant, en période néonatale certaines des anomalies des OGE ont pu être rapportées au BP A.

Vote.

Aucun élément ne l'a démontré ...

2 - Chez des femmes adultes atteintes d'endométriose et d'OPK.

Vote ...

Aucun élément ne l'a démontré...

Quid 3 ?

- Lors d'une exposition au BPA, le toxique se concentre dans le tissu adipeux et le foie où il s'accumule.

Vote ...

Faux, il est éliminé en quelques heures.

- En cas d'intoxication chronique par le BPA le risque cancérigène n'est pas démontré.

Vote ...

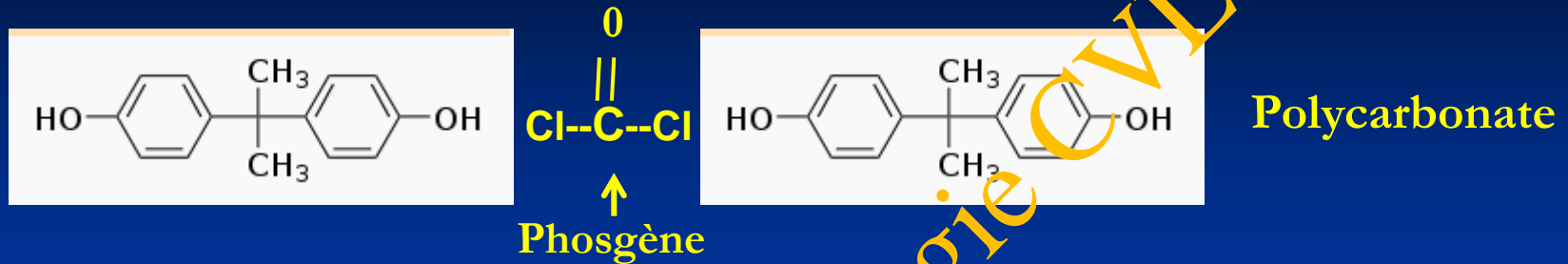
Exact

- Chez les femmes enceintes, les avortements du 1^{er} trimestre sont plus fréquents en cas de valeurs élevées de BPA dans le sang.

Vote ...

Exact, pour des valeurs de 5 ng/ml contre 0,7 chez les témoins.

Bisphénol A



- Le **Bisphénol A** produit de la synthèse de deux noyaux phénol est utilisé dans la synthèse de polymère appelés **Polycarbonates**, la réaction fait appel à du Phosgène : **O=C-Cl₂** qui les lie en longues chaînes.

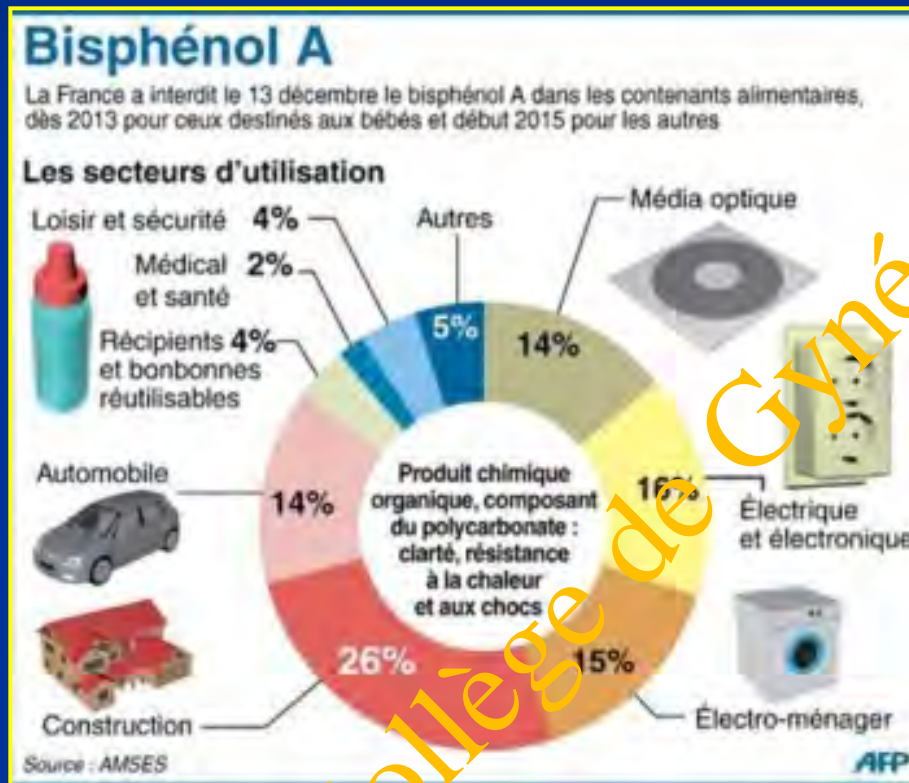
Utilisés dans de nombreux produits, voir QS

- Il fait aussi partie de la constitution des **résines époxydes** (*Polyépoxyde*) qui sont aussi des **Polycarbonates** auquel on a ajouté des durcisseurs (Polyamines), ils sont tridimensionnels.

- Utilisées dans de nombreux domaines : fusées, construction, citernes, tuyaux, transformateurs, électronique. Intérieur des cannettes, dans les colles époxy qui comportent : résine époxy et durcisseur ou catalyseurs : amines aliphatiques.

Bisphénol A

- Découverte en 1930 des propriétés estrogéniques du Bisphénol A.



- Libération augmentée par le chauffage.
- 95% des américains ont du Bisphénol A dans les urines.

Modes d'exposition au BPA

- **Mode d'exposition au BPA via l'environnement :**
 - Le compartiment aérien (air intérieur et air extérieur) – exposition par **inhalation** ;
 - Les poussières sédimentées – exposition par **ingestion** ;
 - Les aliments et boissons – exposition par **ingestion**.
- **Exposition liée à la manipulation ou l'usage de produits et/ou articles destinés au grand public contenant du BPA:**
 - La manipulation de tickets thermiques par le professionnel (agent de caisse) ou par le consommateur : exposition par **contact cutané**.
 - L'ingestion d'eau contenue dans des bonbonnes en polycarbonate : exposition par **ingestion**.

BPA dans les aliments

Valeurs de concentrations de BPA retrouvées dans divers aliments

■ Boissons et aliments en canettes ou conserves:

- Canettes de coca = 0,1 µg/kg, de bière = 0,4 µg/kg
- Préparations infantiles = 3 µg/kg
- Boite de haricots blancs = 35 µg/kg
- Boite de ravioli = 39 µg/kg
- Poisson en conserve = 80 µg/kg
- Plat cuisiné en boîte cassoulet = 128 µg/kg

■ Eaux :

- Eau du réseau de distribution = 1 à 10 ng/l
- Bonbonnes d'eau PC = 4 µg/l
- Eau minérale ou de source en bouteille = 0

Origine du BPA alimentaire

- **Les produits conditionnés en boîtes de conserve** représentent aux alentours de 50% de l'exposition totale et se décomposant comme suit :
 - o 35 à 45% pour les légumes ;
 - o 10 à 15% pour les plats composés et produits à base de *viande et de poisson* ;
- **En ce qui concerne certains aliments d'origine animale :**
 - o autour de 17% pour les *viandes, abats et charcuterie* ;
 - o entre 1 et 3% pour les produits de la mer ;
- **Un "bruit de fond"** qui représente entre 25 et 30% de l'exposition totale.

Bisphenol A

Métabolisme par voie orale chez l'homme:

- Absorption importante et rapide.
- Biotransformation avec conjugaison dès le 1^{er} passage hépatique. pic à 80 mn,
- Pas de cycle entéro-hépatique (différent du rat +++)
- Demi-vie de 90 mn
- Elimination urinaire, pic à 5 heures.
- La consommation quotidienne de BPA est de 6,6 µg/personne aux USA et de 0,3 à 1,5 µg/personne adulte en France (surtout boîtes de conserve).
- Toxicité :
 - NOAEL** = 5 mg/kg pc/j PO
 - DJA** = 4 µg/kg/j = NOAEL/1000 (Réévaluation 2015)
- Chez la femme enceinte concentration sanguine entre 1,4 et 10 ng/mL

Effets du Bisphénol A chez le rongeur

- Modifications du tractus génital
- Modifications du tissu mammaire (cellules prédisposant au cancer).
- Augmentation du volume de la prostate de 30%.
- Diminution de la sécrétion de testostérone.
- Diminution du comportement maternel.
- Puberté plus précoce dans la portée femelle de rates gestatives recevant du Bisphenol A.
- Hyperexpression des récepteurs aux estrogènes en prépuberté chez des rates nouveaux nés.
- Anomalies neurologiques: cortex préfrontal, hippocampe.

Bisphénol A : risques?

L'étude de la cohorte NHANES (2008-10) révèlent qu'un taux urinaire élevé de BPA est lié, sans causalité démontrée, à une incidence accrue de maladies cardio-vasculaires et au DID type 2. Par ailleurs une autre étude fait soupçonner le BPA de diminuer la fertilité chez l'homme.

Rapport ANSES* sept 2012

- 1 - Chez l'homme sur la base des données disponibles, les effets du BPA sur le système reproducteur masculin sont considérés comme « **controversés** ».
- 2 - Chez l'homme, sur la base des données disponibles, les effets suivants sont considérés comme « **suspectés** » :
 - o Anomalies de la maturation ovocytaire dans un contexte de procréation médicalement assistée ;
 - o Pathologies cardiovasculaires et diabète (une seule étude transversale).
- 3 - Chez l'homme, les données humaines disponibles sont « **insuffisantes** » à ce jour pour conclure sur les effets suivants :
 - o Effets sur l'endomètre (endométriose, hyperplasie), ovaires polykystiques; et issue de la grossesse (fausse-couches et prématurité) ;
 - o Troubles du comportement chez l'enfant ;
 - o Effets sur la thyroïde ;
 - o Cancer du sein.

* Agence Nationale de Sécurité Sanitaire

Rapport EFSA 2015

Quantités journalières absorbées:

- Nourrissons et petits enfants : 0,875 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$
- Adolescents : 1,45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$
- Adultes 0,388 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$

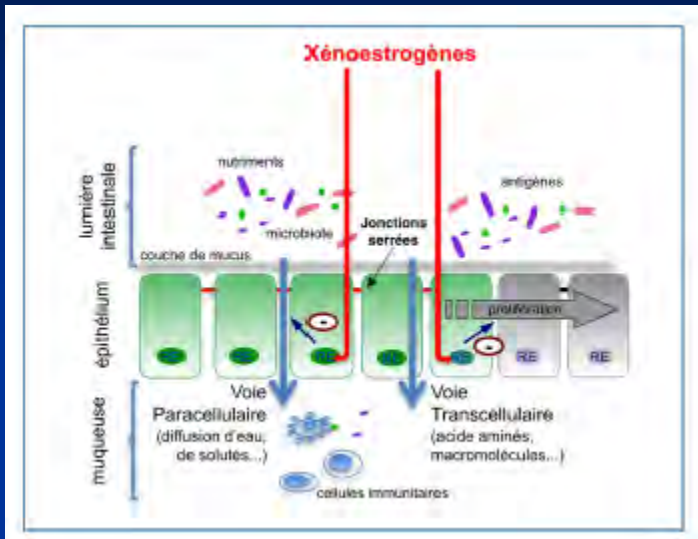
Dose admissible journalière : 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$

La conclusion est qu'il n'y aurait pas de problème de santé pour tous les groupes en raison de l'exposition alimentaire qui est bien évaluée. L'incertitude existe concernant l'exposition en provenance de sources non alimentaires.

En pratique...

- Les risques potentiels concernent le fœtus.
- Pour les femmes enceintes il est conseillé:
 - De limiter les produits conditionnés en boîte de conserve contenant du BPA.
 - De limiter les certains produits animaux.
 - De ne pas boire l'eau des fontaines contenues dans des récipients plastiques.
 - D'éviter le contact avec les tickets de caisse contenant du BPA.
 - Evitez si possible les ustensiles traités au téflon dont les poêles, les récipients et les films en plastique, en particulier les plastiques portant les mentions : n°7 ou PC (Polycarbonate) ; n°3 ou PVC (Polychlorure de vinyle) ; n°6 ou PS (Polystyrène).

Bisphénol A et risque immunitaire...



- Le BPA est capable de se fixer sur les récepteurs des œstrogènes (RE) présents aux niveaux des cellules épithéliales et limite la prolifération de ces dernières diminuant alors le transport paracellulaire par la surexpression des protéines des jonctions serrées.
- Une fermeture précoce de la barrière intestinale réduit le passage des antigènes bactériens, entre autres signaux, au travers de l'épithélium et altère l'éducation du système immunitaire.

BPA et dentition

Chez les enfants exposés au BPA une étude INSERM a montré un déficit de minéralisation dentaire durant les premières années (0 à 5 ans). Cette pathologie plus de 15% des enfants de moins de 10 ans, pouvant imposer la pose d'implants dentaires.

Collège de Gynécologie CVL

Les Phthalates



Les Phtalates

- Les **phtalates** sont des plastifiants rendant le plastique souple et flexible.
- Ils abaissent la température de transition vitreuse du matériau final en s'insérant entre les chaînes macromoléculaires et en remplaçant une partie des interactions polymère-polymère par des interactions polymère-diluant. Par exemple, le polychlorure de vinyle est rigide par ajout de plastifiants tels les phtalates d'alkyle ou les phosphates, il devient souple
- **Dérivés d'esters de l'acide phtalique**
- Entrent dans la composition de:
 - Chlorure de polyvinyle (PVC),
 - Polyéthylène teraphtalate (PET),
 - Jouets,
 - Peintures industrielles,
 - Adhésifs, colles, encre
 - Revêtements de sol en vinyle,
 - Huiles lubrifiantes,
 - Détergents, solvants,
 - Cosmétiques,
 - Emballages plastiques,
 - Matériel électrique,



Les Phtalates

Faiblement estrogénique.

Etude chez le rat : 0.75 g/kg (depuis 14 jours de gestation jusqu'au 3ème jour post-natal)

- Diminue la prise de poids pendant la grossesse.
- Diminue le poids des NN (15%)
- Diminue le poids des testicules (35%)
- Les mâles présentent une gynécomastie dans 87% des cas (versus 0% dans le groupe controle).

Données Anses

- Un nombre croissant de données montre, que l'activité androgénique du testicule foetal ne serait pas affectée par les phtalates chez l'homme.
- Des études *in vivo* sur l'impact possible des phtalates sur l'obésité et le métabolisme suggère qu'une analyse exhaustive de la littérature devra être réalisée pour préciser le potentiel obésogène des phtalates.
- **DJA** des phtalates : 48µg/kg/j

Surfactants

■ APEs : Alkylphenol PolyEthoxylates

- Utilisé dans les détergents, produits de nettoyage, peinture et pesticides.
- Le produit de dégradation donne du **octylphénol** et du **nonylphénol**.
 - Estrogénique
 - Présent dans l'eau de surface
 - Responsable de la féminisation de certains poissons mâles
- Altère le développement testiculaire.

**Espèce de Boson de Higgs
à la crème de perturbateur endocrinien !**



Quid 4 ?

La **Dioxine** est un polluant présent dans la plupart des plastiques, libéré lors de leur combustion?

Vote...

Non

La Dioxine est un produit provenant de la combustion de produits organiques contenant des phthalates?

Vote...

Non, contenant du chlore et de l'oxygène

La Dioxine peut apparaître à l'occasion de feux de forêt?

Vote...

Oui

Quid 5 ?

Concernant les conséquences de l'accident de Sévésco:

A - 85 morts immédiats ou dans les semaines qui ont suivi l'accident?

Vote...

Non

B – 5 morts immédiats et environ 30 dans les années suivantes

Vote...

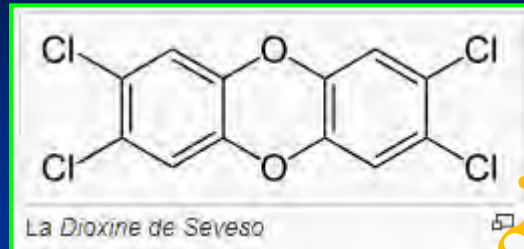
Non, aucun mort humain, mais des morts d'animaux.

B – Apparition de malformation foétales plus élevées dans les cinq années suivant l'accident?

Vote ...

Non

Dioxines : fiche d'identité



- 2 noyaux aromatiques liés par une molécule d'oxygène avec +/- des atomes de chlore.
- 210 formulations.
- Formation vers 300-350° par la combustion de matières organiques en présence d'oxygène et de chlore.
- Composés stables transportables sur de longues distances par les vents, peu soluble dans l'eau, lipophile (stockage dans le tissu grasseux)
- Demi vie de 8 ans.

Seveso ...

La **catastrophe de Seveso** s'est produite le 10 juillet 1976. Un nuage contenant de la dioxine s'est échappé d'un réacteur de l'usine chimique Icmesa, située dans la commune de Meda, et s'est répandu sur la plaine lombarde en Italie. Rapidement apparaissent des cas de **Chloracné**.

Le bilan exact sera connu sept ans plus tard, au moment de l'ouverture du procès des responsables des différentes sociétés incriminées. 193 personnes, soit 0,6 % des habitants de la zone concernée, ont été atteintes de chloracné, essentiellement des enfants. Aucune n'est décédée, un petit nombre seulement a gardé des séquelles.

La moyenne des cancers et des malformations fœtales n'a pas augmenté de manière significative, en dehors d'anomalies des OGE masculins.

En revanche, sur le plan écologique, les effets de la catastrophe sont tangibles : outre les 3300 animaux domestiques morts intoxiqués, il faut abattre près de 70 000 têtes de bétail. Par ailleurs, les sols agricoles et les maisons nécessiteront de lourds travaux de décontamination.

Dioxines : effets chez l'homme

Viktor Yushchenko

- Lésions cutanées :
chloracné
 - Apparaît rapidement
 - Régresse avec cicatrices.
- Légère augmentation du risque de cancer : poumon...



L'OMS recommande un seuil sanitaire inférieure à 4 pico gramme d'équivalent dioxine par kg de poids corporel (1 pico gramme = 1 millionième de millionième de gramme ou $10.E-12$ gramme).

Dioxines : effets chez l'homme

- Naissance de deux fois plus de filles que de garçons chez les mères ayant été exposées à l'accident de **Sévésco** en 1977.
- Augmentation des hypospadias chez les enfants dont le père avait été exposé à **Sévésco** (Baskin 2001)
- **Yusho, Japon** : riz contaminé par la Dioxine:
 - Mortalité infantile augmentée.
 - Présence d'acné chez les bébés affectés.
- **Vietnam** : Agent Orange
 - une forte incidence de spina bifida, fente palatine, hydrocéphalie chez les enfants des vétérans du Vietnam.
 - Une taux important de fausses couches chez les conjointes des vétérans du Vietnam

Relargage de dioxine à partir du diesel.

Quid 6 ?

Le soja est incriminé dans la survenue de l'âge plus précoce des règles chez les japonaises?

Vote...

Faux!

Le soja est à l'origine d'une augmentation des cancers du sein au Japon

Vote ...

Faux, c'est le contraire!

Collège de Gynécologie CVL

Les phyto-estrogènes

3000 substances dans l'environnement...

Les isoflavones.

Les lignanes.

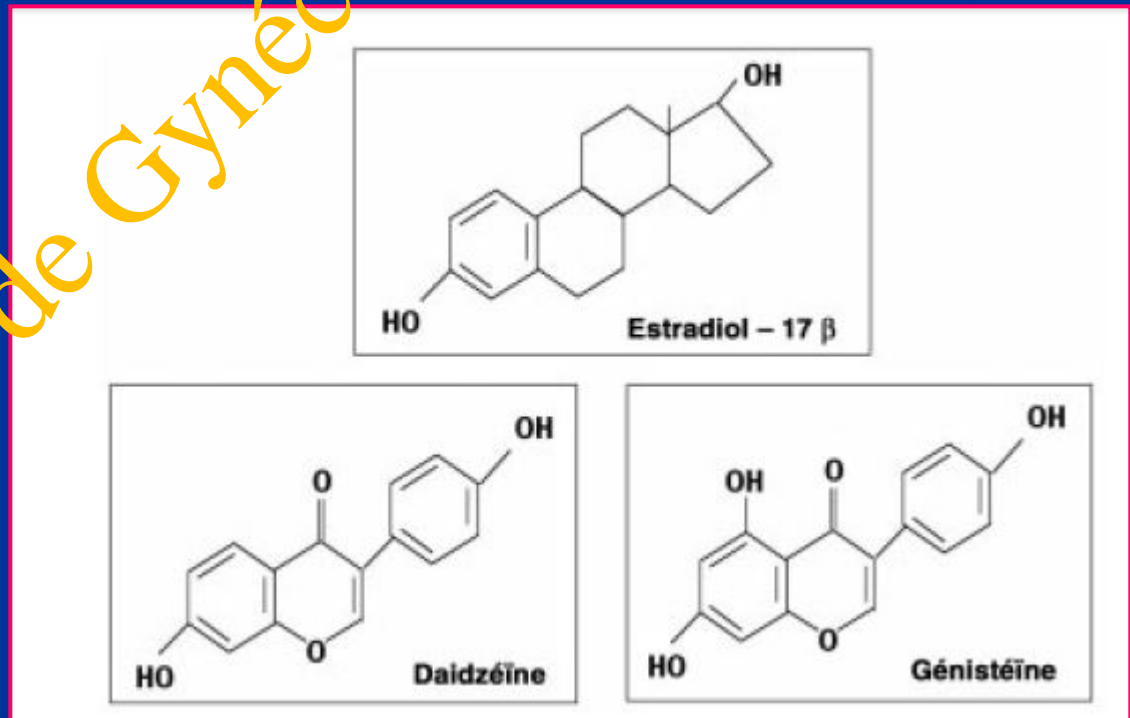
Les coumestanes.



Collège de Gynécologie GVL

Les Isoflavones

- **Graines de soja, lentilles, pois...**
- Dans le soja, 100 fois plus d'isoflavone que dans les pois
- Composés:
 - **Génistéine**
 - **Daidzéine**
 - Biochanin A
 - Formononetine
 - Glycitérine.



Isoflavones

■ Chez l'animal:

- Augmentation des cancers mammaires chez les rates exposées in utero à la Génistéine.
- Induction d'adénocarcinome de l'utérus chez les souris traités les premiers jours de vie par la Génistéine.

■ Chez l'homme:

- Relation possible entre régime riche en PO et l'apparition d'un diabète insulino dépendant.
- Nombre plus élevé d'hypospadias chez les enfants de mère végétarienne.
- Ralenti la maturation sexuelle des garçons et accélérerait celle des filles.
- Aurait un rôle de protection contre le cancer du sein : 4 fois moins de cancer du sein au Japon/USA.
- Diminution des bouffées de chaleur à la ménopause.
- Légère diminution du LDL cholestérol.

L'administration d'isoflavone du soja chez des femmes ayant un SOPK a entraîné une amélioration notable de l'insulinorésistance, du statut hormonal et lipidique . (J Clin Endocrinol Metab 101: 3386–3394, 2016)

Apports d'isoflavones en France

- Le régime occidental apporte 1mg/jour d'isoflavones.
- Si enrichi en soja (*Tofu, Tonyu, dessert au soja*) apports de 15 mg/j.
- Un nourrisson de 4 mois avec lait de soja reçoit 6 à 9 mg/kg/j

Dose de sécurité : rester en dessous de 1mg/kg/jour

- **Alimentation du nourrisson** , analyse du développement :

Comparaison de séries d'enfant nourris au lait maternel ou au lait de soja.
(Méta analyse de Vandeplass en 2013 : *Safety of soya-based infant formula in children* Br J Nutr 2014;111(8): 1340-60)

Aucune différence concernant :

- La taille, le poids.
- Les fonctions endocrines.
- L'immunité.
- Le développement neurocomportemental.
- Le développement des organes sexuels.

Les lignanes

- Graines de lin (++), de céréales de son, seigle, sarrasin, millet, soja, avoine, orge.
- Fruits: poire, banane, orange, pomme, fraises.
- Thé, algues ...
- Légumes: asperges, carottes, broccolis.
- La bière, le Whisky
- Les lignanes sont transformés dans le tube digestif en substances à activité oestrogénique.
- Rôle pathogène ?



Les Coumestanes

- Retrouvés surtout dans le chou de Bruxelles et la luzerne.
- Composé principal : le coumestrol.
- Affinité pour les récepteurs aux œstrogènes supérieure à l'estradiol.
- Rôle pathologique modeste

Collège de Gynécologie CVL

Effets biologiques des PO :

Cas de l'Asie

- Cycles de femmes chinoises et japonaises plus long de 2, 3 jours;
- Moins de bouffées de chaleurs en Chine au moment de la ménopause;
- Plus faible incidence de l'ostéoporose et de fractures chez les femmes japonaises;
- Plus faible incidence des affections cardiovasculaires.
- Diminution du cholestérol total, du LDL-Ch, des triglycérides.
- Incidence plus basse des cancers hormonaux dépendants.





Les Parabènes

- **Para oxy Benzoates** : Methyl, propyl, ethyl, et butylparaben
- Anti bactériens et anti mycotiques artificiels et naturels, présents dans l'orge, la fraise, la vanille , la gelée royale...
- Contenus dans les shampooing, déodorants, masque facial, crèmes de peau....
- Suspects d'être des perturbateurs endocriniens (faiblement oestrogénique dans certaines expériences de laboratoire).

Parabènes : quels risques?

- Rats mâles recevant une alimentation riche en **Butylparaben**: diminution des organes reproductifs: testicules, prostate, épydidime, vésicules séminales .
- Présence de Parabènes dans les tumeurs mammaires humaines (*Darbre – 2004*).
- Présence plus grande de cancers dans le quadrant supéro externe, lieu d'application des déodorants. (*Lorette - 2006*)
- Age plus précoce d'utilisation des déodorants (+ rasage) => cancer à un âge plus jeune (*McGrath KG – 2003*)
- Pas l'élément évidents en faveur de ↑cancer du sein.
- Enfants de mère Parabène : nouveau-né plus lourds , idem à 3 ans : risque obésité?

- **Acceptables : méthyl et ethyl parabène**
- **A éviter : butyl et isobutyl parabène**

Métaux

■ TBT (Tributyl Etain)

- Composant de certaines peintures de bateau.
- Androgénique: masculinisation de mollusques femelles.

■ Arsenic

- Interfère avec la régulation glycémique.

■ Plomb:

- Perturbe la spermatogénèse (oligo-, astheno-, terato-spermie);
- Modifications du taux des hormones sexuelles.
- Augmentation du risque d'avortement, d'accouchement, d'enfants de petit poids.

Arithmétique de l'industrie chimique européenne...

Ne jamais oublier que l'Industrie chimique :

- Emploie 1,3 millions de personnes;
- Comprend 27 000 entreprises;
- Génère 440 milliards d'euros par an.

Collège de Technologie CAV

En guise de synthèse...

- Au sein des 100 000 produits chimiques nous environnant, environ 1000 sont potentiellement des PEE.
- Au sein des produits phytosanitaires tous les produits à activité PEE sont interdits depuis 2013.
- Les études chez l'homme montrant des effets délétères l'ont été tout d'abord dans des conditions de contact importants et prolongés.
- La mise en évidence dans la population générale d'anomalie de la fertilité et des organes génitaux a fait suspecter un rôle des PEE.
- Actuellement, si certaines substances sont suspectées, les études chez l'homme n'ont pas permis de les confirmer avec certitude.
- Une attitude prudentielle est nécessaire chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 3 ans.
- Il reste beaucoup de travail à réaliser pour préciser l'importance de l'effet "cocktail" et des effets des très petites doses.
- Reste une question sans claire réponse : **Quid de l'effet transgénérationnel?**

Tant qu'il y aura des fleurs !

Collège de Gynécologie CML

Merci de votre écoute !