

# Perturbateurs Endocriniens α Impact sur la Fertilité

Rosalie CABRY-GOUBET, PU-PH

Médecine et Biologie de la Reproduction, CECOS de Picardie

CHU Amiens Picardie

Peritox (Périnatalité et Risques Toxiques)

Université de Picardie Jules Verne



# Un Perturbateur Endocrinien (PE) C'est Quoi?



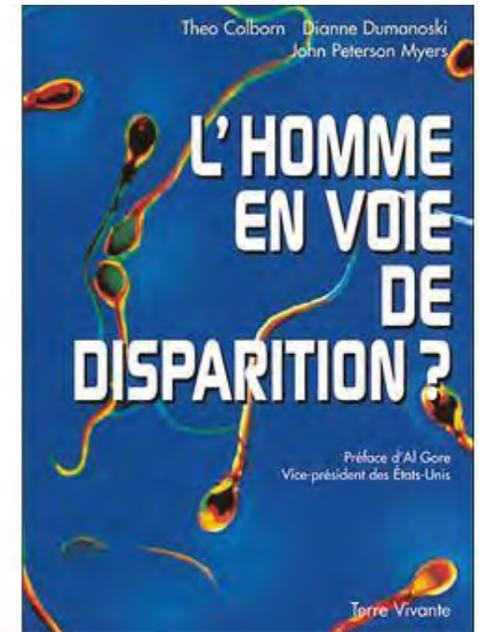
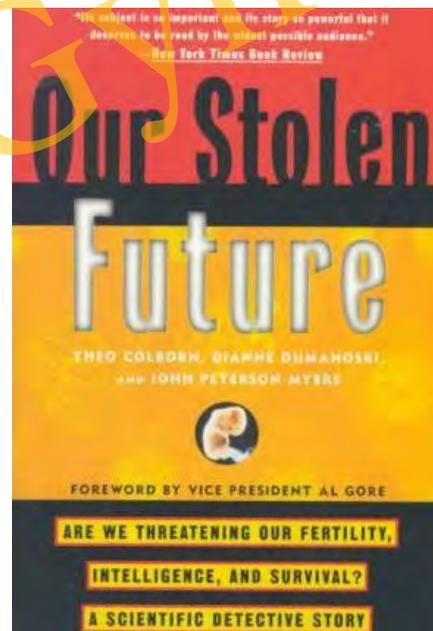
Collège de

Endocrinologie

# UN PE, C'EST QUOI? « Endocrine Disruptor »

« Substance étrangère à l'organisme qui produit des effets pathologiques sur celui-ci ou sur sa descendance, à la suite d'une modification de la fonction hormonale »

Théo Colborn 1991, OMS 2002



# Modes d'action des PE

Collège de Gynécologie CVL





## MODES D'ACTION DES PE

Actions possibles à chaque étape du fonctionnement hormonal

### **1. Actions directs via les récepteurs hormonaux**

Effet agoniste: mime l'effet de l'hormone

Effet antagoniste: bloque l'effet de l'hormone

### **2. Actions indirects**

Altérations de la structure des hormones

Altérations des taux de récepteurs

Interférences avec les molécules de transport

Interférences avec l'élimination

# Classification des PE

Collège de Gynécologie CVL



# CLASSIFICATION DES PE



## **1. PE d'origine naturelle**

Phytoestrogènes (plantes), Mycoestrogènes (champignons)

## **2. PE d'origine artificiels (PE de synthèse)**

Substances chimiques utilisées comme médicament

*(17éthinyloestradiol dans la contraception)*

Substances chimiques utilisées dans de nombreux produits du quotidien

Collège de Gynécologie



**Dans les habitations:** Peintures, solvants, moquettes

**Dans l'alimentation:** Dioxines et produits phytosanitaires

**Dans les emballages alimentaires et les objets de puériculture:** Bisphénol A = BPA

**Dans les produits ménagers:** Parabènes

**Dans les plastiques:** Phtalates

**Dans les cosmétiques:** Parabènes et triclosan

# Voies d'exposition aux PE

Collège de Gynécologie CVL



# VOIES D'EXPOSITION AUX PE



## **1. Voie digestive**

Ingestion de produits contaminés par l'eau et le sol

## **2. Voie respiratoire**

Inhalation de substances dans l'air

## **3. Voie cutanéomuqueuse**

Contact direct sur la peau de substances dans l'air et dans l'eau

Application directe sur la peau

## Modes d'exposition aux PE

Collège de Gynécologie CVL



## MODES D'EXPOSITION AUX PE

### **1. Exposition professionnelle**

Industrie chimique, agriculture, coiffure

1/3 des salariés

Quizz du milieu médical?

### **2. Exposition domestique**

Alimentation, habitudes de vie

### **3. Exposition environnementale**

Environnement direct

## MODES D'EXPOSITION AUX PE

### **1. Exposition professionnelle**

Industrie chimique, agriculture, coiffure  
1/3 des salariés

Quizz du milieu médical?

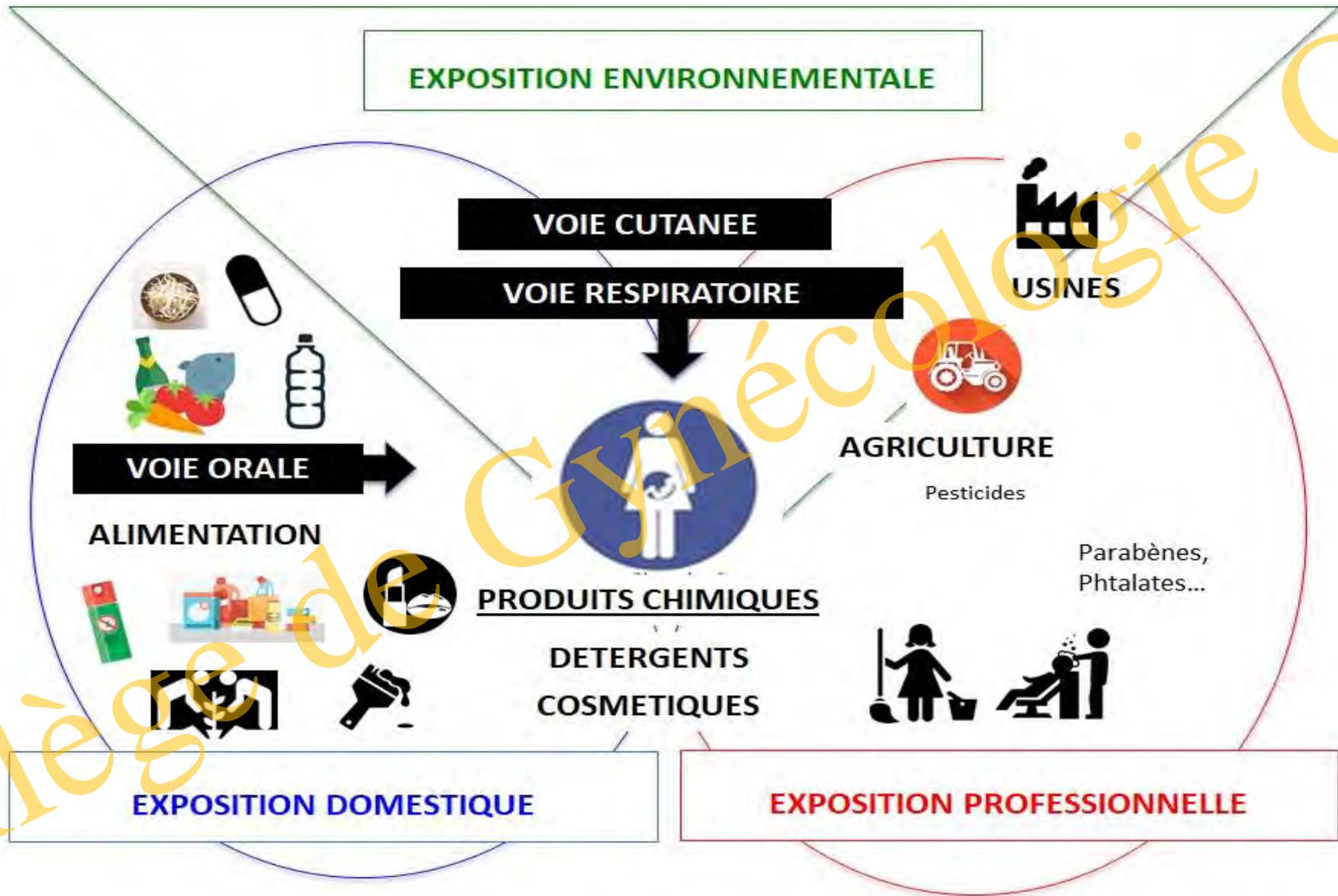
### **2. Exposition domestique**

Alimentation, habitudes de vie

### **3. Exposition environnementale**

Environnement direct





# Notions de Toxicologie

## Qu'est ce que la Docimologie?



Collège de Gynécologie CVL

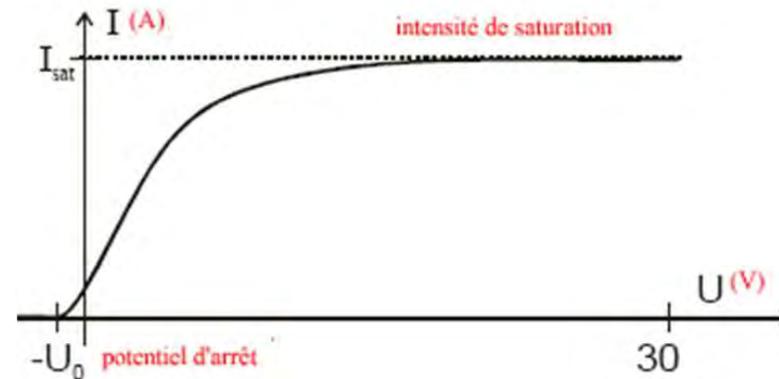
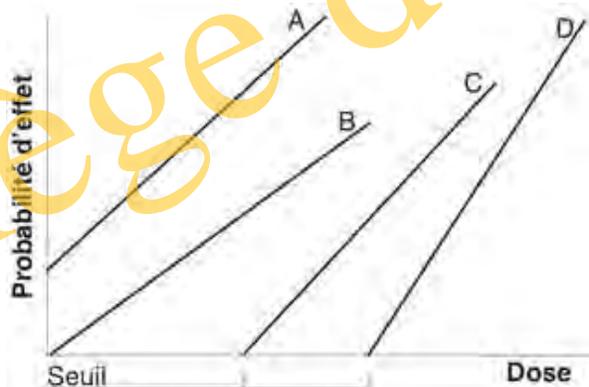
# DOCIMOLOGIE

Etude des mécanismes d'action d'une substance toxique

2 modèles

1. **Modèle dose dépendant linéaire**

2. **Modèle effet seuil**



Notions de Toxicologie  
L'effet combiné de doses

Collège de Gynécologie CVL



## EFFET COMBINE DE DOSES = EFFET COCKTAIL

L'effet toxique d'un PE ne se caractérise pas par une exposition toxique unique et majeure

Mais

Par une exposition à une multitude de produits à faibles doses interagissant entre eux



Collegge de Gynécologie CVL

## EFFET COMBINE DE DOSES = EFFET COCKTAIL

L'effet toxique d'un PE ne se caractérise pas par une exposition toxique unique et majeure

Mais

Par une exposition à une multitude de produits à faibles doses interagissant entre eux

De l'effet combiné de doses, naît la notion de **coexpositions** (potentialisation des effets)



## Pathologies concernées

Collège de Gynécologie CVL



## PATHOLOGIES CONCERNEES

Tous les organes avec une fonction endocrine (production d'hormones) ou répondant à un message hormonal

***Thyroïde, thymus, foie, pancréas, hypophyse, hypothalamus, estomac, surrénales, reins, seins, prostate, ovaires, utérus et testicules***

Les PE sont aussi impliqués dans la survenue des cancers et des maladies neuro-dégénératives (SEP, Parkinson, Alzheimer)

# PE et REPRODUCTION

Collège de Gynécologie CVL



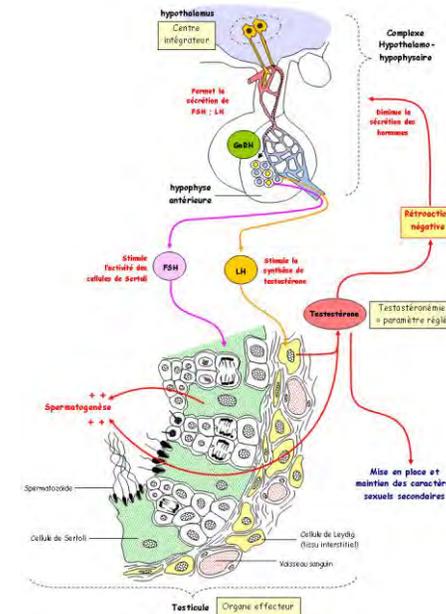
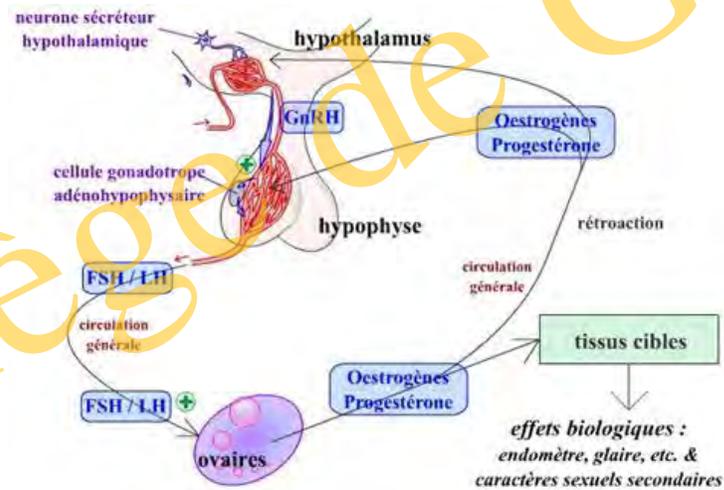
# PE et REPRODUCTION

## XENO-HORMONES

= PE qui agissent sur l'axe gonadotrope

Hormones naturelles concernées

= Androgènes et Estrogènes (dérivés des androgènes)



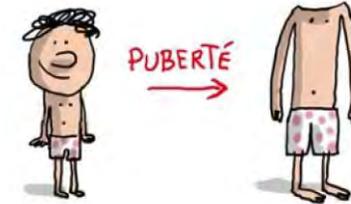
XENO-HORMONES  
et PERIODES DE VULNERABILITE



Collège de Gynécologie CVL

# XENO-HORMONES et Périodes de vulnérabilité

1. Conception
2. Gestation
3. Puberté

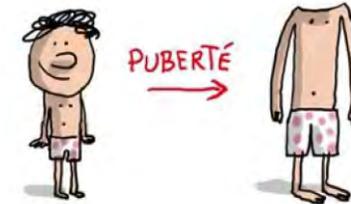


Collège de Gynécologie CVL

# XENO-HORMONES et Périodes de vulnérabilité

## Théorie de Baker

Certaines pathologies de l'adulte trouvent leur origine dans le développement embryonnaire précoce



Collège de Gynécologie CVL

# Définition d'un nouveau syndrome...

## Syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT)

2001, Skakkebaek

- |                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| 1. Cryptorchidie                     | +/- |
| 2. Malformations génitales du garçon | +/- |
| 3. Cancer du testicule               | +/- |
| 4. OATS: Oligo-asthéo-tératospermie  |     |

Sont chacun des facteurs de risque pour les autres

Origine commune pendant la vie intra-utérine

**ATTENTION**

Dépistage +++



# XENO-HORMONES et EFFET TRANSGENERATIONNEL



Collège de Gynécologie



CVL

# Le scandale du Distilbène

Estrogène de synthèse

Mise sur le marché en 1948

Indication: Prévention des fausses-couches

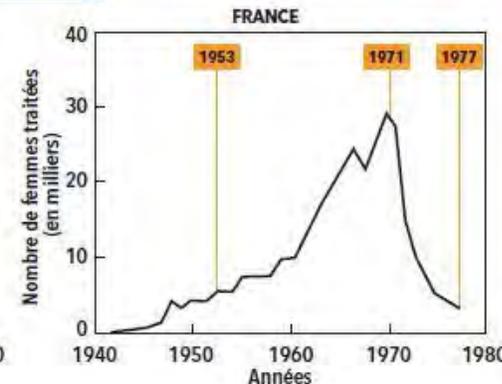
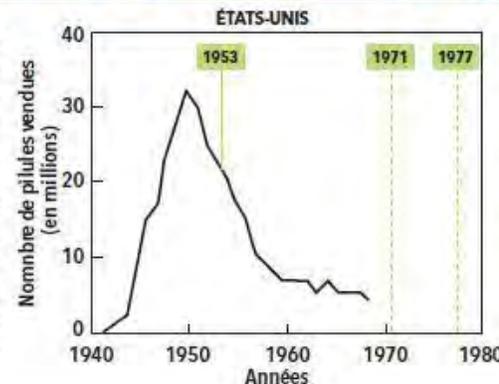
Retrait du marché aux Etats-Unis en 1971

Retrait du marché en Europe en 1977



Fig.1 La prescription de DES aux États-Unis et en France

LA CONSOMMATION DE DES, aux États-Unis, chute dès 1950 jusqu'à l'interdiction de ce médicament en 1971 (à gauche). Dans le même temps, en France, le nombre de femmes enceintes traitées ne cesse d'augmenter (à droite). Il faudra attendre 1977 pour qu'il soit contre-indiqué chez les femmes enceintes, et 1982 pour qu'il ne leur soit plus prescrit. © RÉSEAU DES FRANCE



# Le scandale du Distilbène



LES EFFETS AVÉRÉS DU DISTILBÈNE À TRAVERS LES GÉNÉRATIONS		
<b>Femmes enceintes (1<sup>re</sup> génération)</b>  Prise de Distilbène entre la 4 <sup>e</sup> et la 15 <sup>e</sup> semaine de grossesse	<b>Enfants (2<sup>e</sup> génération)</b>  <b>FILLES</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Cancer à cellules claires du vagin et du col de l'utérus</li><li>• Malformations de l'utérus, du vagin et des trompes</li><li>• Fausses couches tardives</li><li>• Grossesses extra-utérines</li><li>• Accouchements prématurés</li><li>• Fausses couches précoces</li><li>• Cancer du sein (aux États-Unis)</li></ul> <b>GARÇONS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Orifice urinaire décalé sous la verge</li><li>• Kystes bénins sur l'épididyme</li><li>• Augmentation de la taille des testicules</li><li>• Testicule pas descendu dans le scrotum</li></ul>	<b>Petits-enfants* (3<sup>e</sup> génération)</b>  <b>FILLES</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Retard dans la régularisation des règles</li></ul> <b>GARÇONS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Orifice urinaire décalé sous la verge</li></ul> <b>FILLES ET GARÇONS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Œsophage obstrué à la naissance</li></ul> <i>* Enfants des filles de 2<sup>e</sup> génération.</i>

Les anomalies observées à la génération 2 sont différentes de celles observées à la génération 3



# XENO-HORMONES et FERTILITE FEMININE

Collège de Gynécologie CVL



# XENO-HORMONES et Fertilité Féminine

Implications dans

....

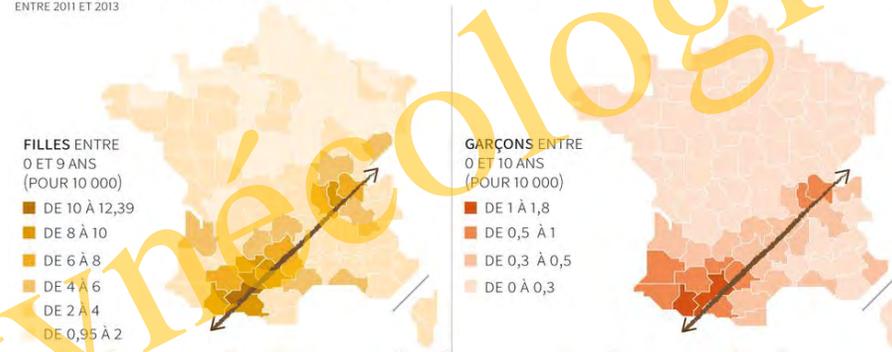
## 1. Puberté précoces

### PICS DE PUBERTÉ PRÉCOCE ET D'ANOMALIES GÉNITALES

#### PUBERTÉ PRÉCOCE

LES FILLES DAVANTAGE TOUCHÉES QUE LES GARÇONS, MAIS UNE GÉOGRAPHIE SIMILAIRE

NOMBRE D'ENFANTS (POUR 10 000) CONCERNÉS PAR UNE PUBERTÉ PRÉCOCE, SELON L'INDICATEUR DE REMBOURSEMENT DE MÉDICAMENTS ENTRE 2011 ET 2013



Collège de Gynécologie CVL

# XENO-HORMONES et Fertilité Féminine

Implications dans

....

## 1. Puberté précoces

## 2. SOPK

- **Physiopathologie encore mal connue**
- **L'exposition aux androgènes pendant la vie intra-utérine favoriserait le développement du SOPK**
- **L'exposition expérimentale à des perturbateurs endocriniens industriels favoriserait l'apparition de ce syndrome**

*Ouzounian S et al. MT Med de la Reproduction 2007;9(1):17-20.  
Upson et al. Environ Res. 2013;126:91-97.*

# XENO-HORMONES et Fertilité Féminine

Implications dans

....

**1. Puberté précoces**

**2. SOPK**

**3. IOP**

Toujours 75% d'étiologies idiopathiques

Activation de facteurs pro-apoptotiques

Induction stress oxydatif cellulaire avec accumulation de ROS (Reactive oxygen species)

Modifications épigénétiques (Gènes de régulation de la réserve ovarienne)

*Vabre et al. Environmental Health 2017;16:37.*

# XENO-HORMONES et Fertilité Féminine

Implications dans

....

**1. Puberté précoces**

**2. SOPK**

**3. IOP**

**4. Endométriose**

- Evolution des cellules indifférenciées péritonéales en C endométriales
- Action sur la néo-vascularisation et l'envahissement local
- Augmentation de la réaction inflammatoire
- Altération de la stéroïdogénese ovarienne

# QUELS SONT LES MECANISMES GENETIQUES EN CAUSES



Collège de Gynécologie CVL

**Pas de modification directe de la séquence d'ADN**

**Mais une altération de l'expression des gènes  
à l'origine d'une expression différente du génome**

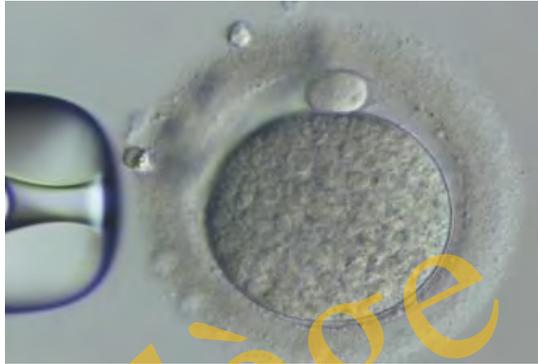
**= MODIFICATIONS EPIGENETIQUES**

- ✓ **Niveaux variables de méthylation de l'ADN**
- ✓ **Modifications d'acétylation des histones**



**Impact des facteurs environnementaux (pesticides)  
sur la fertilité des couples**

**Ma thématique de Recherche...**



Collège de Gynécologie CVL

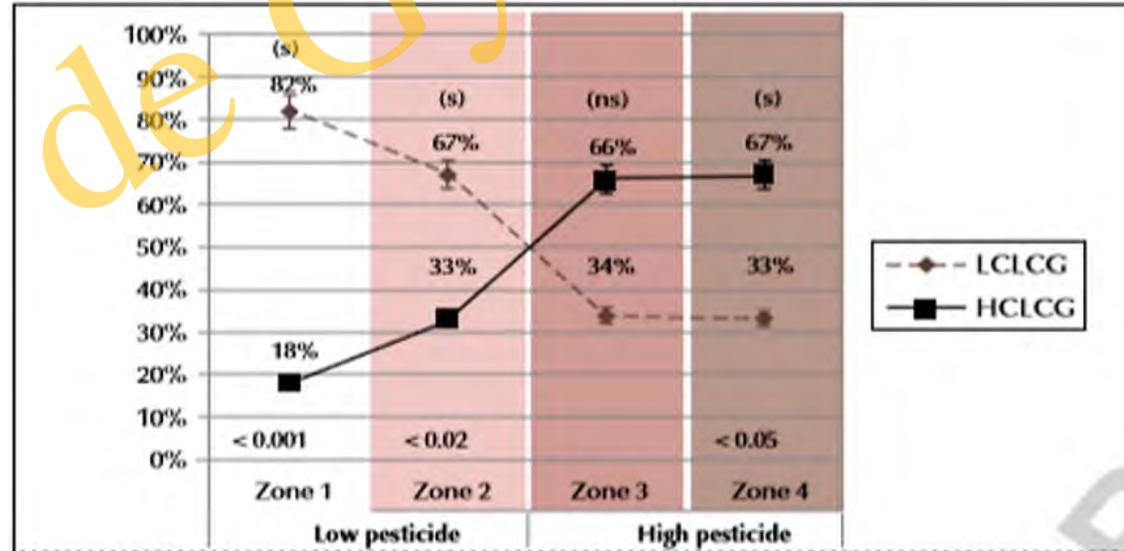
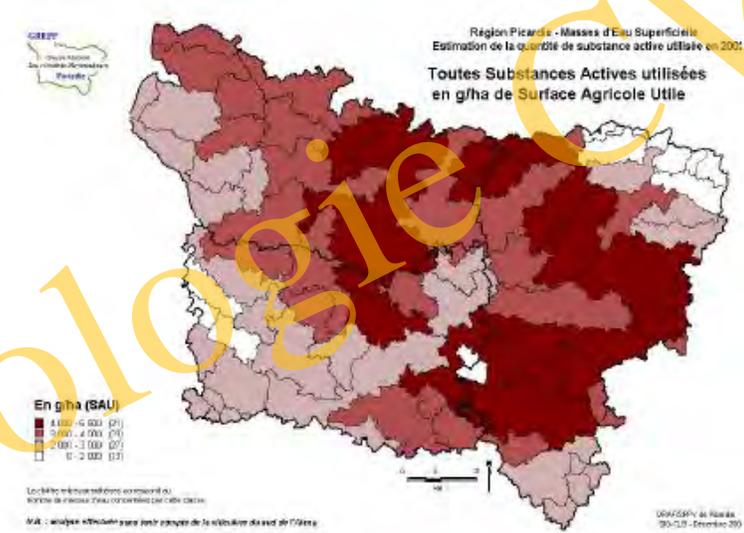
RESEARCH

Open Access



# Impact of oocytes with CLCG on ICSI outcomes and their potential relation to pesticide exposure

Philippe Merviel<sup>1</sup>, Rosalie Cabry<sup>2,3</sup>, Karen Chardon<sup>3</sup>, Elodie Haraux<sup>3</sup>, Florence Scheffler<sup>2,3</sup>, Naima-belhadri Mansouri<sup>2</sup>, Aviva Devaux<sup>2,3</sup>, Hikmat Chahine<sup>4</sup>, Véronique Bach<sup>3</sup>, Henri Copin<sup>2</sup> and Moncef Benkhalifa<sup>2,3\*</sup>



Collège de Gynécologie

REVIEW

# The impact of endocrine disruptor chemicals on oocyte/embryo and clinical outcomes in IVF

Rosalie Cabry<sup>1</sup>, Philippe Merviel<sup>2</sup>, Aicha Madkour<sup>3</sup>, Elodie Lefranc<sup>1</sup>, Florence Scheffler<sup>1</sup>, Rachel Desailoud<sup>1</sup>, Véronique Bach<sup>1</sup> and Moncef Benkhalifa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Amiens University, Amiens, Haut-de-France, France

<sup>2</sup>Brest University, Brest, Bretagne, France

<sup>3</sup>Mohammed V University of Rabat, Reproductive Medicine, Rabat, Morocco

- ✓ Diminution nombre / qualité ovocytaire
- ✓ Diminution des taux de blastulation
- ✓ Diminution des taux de congélation embryonnaire
- ✓ Diminution épaisseur endométriale
- ✓ Diminution des taux d'implantation

- ✓ Majoration du stress oxydatif
- ✓ Anomalies de l'activité mitochondriale
- ✓ Altérations de l'ADN

## Protocole d'étude

Mise en accouplement de 10 mâles et 20 femelles  
18 femelles gestantes  
Gavage pendant la phase de gestation (21 j)

**Groupe Témoins (6 femelles)**  
Huile de colza



**Groupe CPF+1 (6 femelles)**  
Chlorpyrifos 1 mg/kg/j



**Groupe CPF+5 (6 femelles)**  
Chlorpyrifos 5 mg/kg/j



**Naissance  
de 259  
ratons**

CPF+0 = 93

CPF+1 = 86

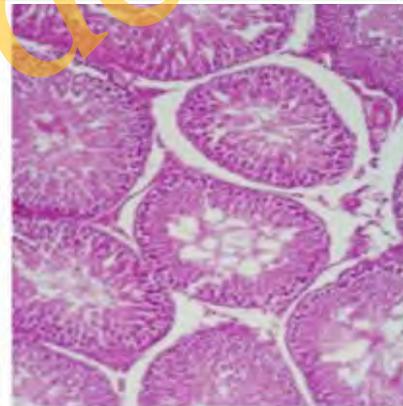
CPF+5 = 80

- Sacrifice d'1/3 des ratons à la naissance (J0)
- Gavage des mères pendant la phase de lactation (21 jours)
- Sacrifice d'1/3 des ratons au sevrage (J21)
- Gavage des ratons du sevrage à l'âge adulte (39 jours)
- Sacrifice d'1/3 des ratons à l'âge adulte (J60)

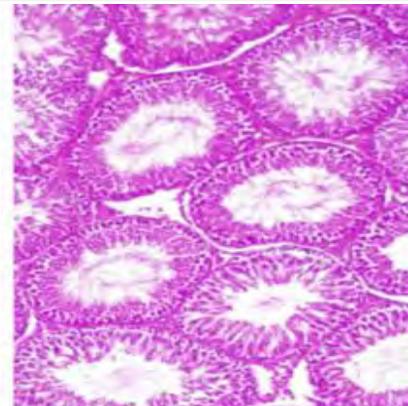
**Sacrifices**  
J0, J21 et J60  
  
Moitié femelles  
Moitié mâles

# Résultats: Analyse histologique des testicules

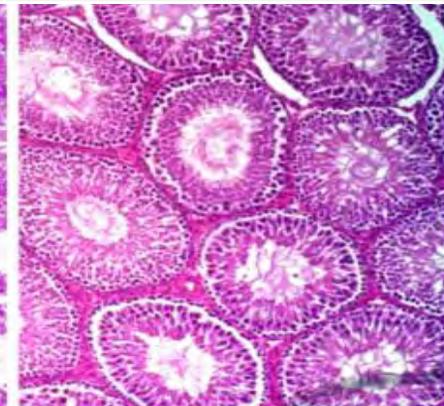
Stades	CPF+0	CPF+1	CPF+5
Naissance (J0)	➤ Aspect normal	➤ Aspect normal	➤ Hypervascularisation du tissu interstitiel
Sevrage (J21)	➤ Aspect normal	➤ Hypervascularisation du tissu interstitiel	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Désorganisation du tissu interstitiel</li> <li>➤ Diminution de la hauteur de l'épithélium germinatif</li> </ul>
Age adulte (J60)	➤ Aspect normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Désorganisation du tissu interstitiel</li> <li>➤ Aspect irrégulier des tubes séminifères</li> <li>➤ Diminution de la hauteur de l'épithélium germinatif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Désorganisation du tissu interstitiel</li> <li>➤ Diminution de la hauteur et aspect de décollement de l'épithélium germinatif</li> </ul>



CPF+0



CPF+1



CPF+5

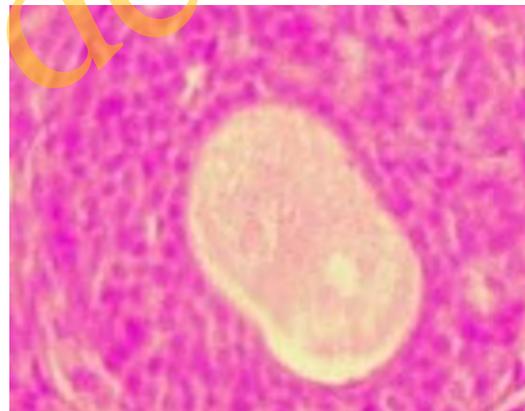
J60

Collège de Gynécologie

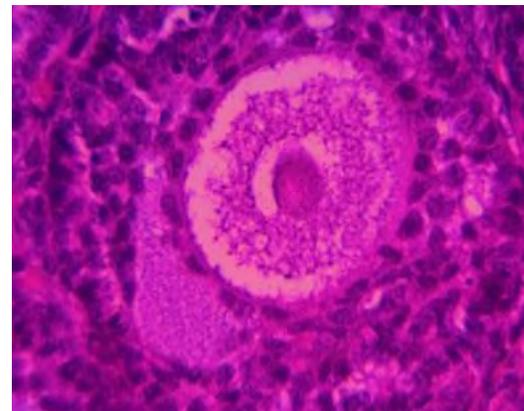
# Résultats: Analyse histologique des ovaires

Stades	CPF+0	CPF+1	CPF+5
Naissance (J0)	➤ Aspect normal	➤ Aspect normal	➤ Aspect normal
Sevrage (J21)	➤ Aspect normal	➤ Diminution du nombre de follicules secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Diminution du nombre de follicules secondaires</li> <li>➤ Rétraction ovocytaire (halo clair)</li> <li>➤ Apparition de granulations cytoplasmiques</li> </ul>
Age adulte (J60)	➤ Aspect normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Rétraction ovocytaire (halo clair)</li> <li>➤ Apparition de granulations cytoplasmiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Majoration de la rétraction ovocytaire</li> <li>➤ Augmentation du nombre de granulations cytoplasmiques</li> </ul>

J60



CPF+1



CPF+5

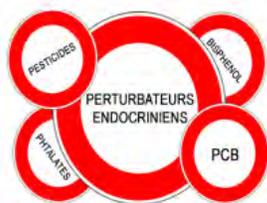
## Conclusion

- Omniprésence des perturbateurs endocriniens dans notre vie quotidienne
- Difficulté d'établir clairement un niveau d'exposition toxique
- Identification de population à risque: les coiffeuses
- Rôle de prévention du gynécologue



## PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Attention à ma Fertilité !!!



Qu'est-ce qu'un Perturbateur Endocrinien ?

C'est une substance capable d'interférer avec les différentes hormones ou les organes qui les produisent et donc de provoquer des pathologies.

Où peut-on trouver des Perturbateurs Endocriniens ?

- **Dans les cigarettes**  
Le tabac est en effet constitué de nombreuses substances dont certaines ont une activité avérée de perturbateur endocrinien
- **Dans notre alimentation et dans l'eau que nous buvons**
  - Pesticides ingérés par les fruits et les légumes que nous mangeons
  - Contenants alimentaires en plastique
  - Boîtes de conserve
  - Canettes en métal
  - Bouteilles en plastique
  - Ustensiles de cuisine en téflon (poêles...)
  - Biberons en plastique chez les nouveau-nés
- **Dans les produits cosmétiques que nous utilisons**
  - Shampoings, déodorants, maquillage
  - Crèmes et crèmes solaires
  - Solutions hydroalcooliques
  - Vernis à ongles et dissolvants
  - Teintures de cheveux
- **Dans les produits ménagers utilisés pour le ménage**
- **A l'intérieur de notre maison**
  - Peintures, colles et revêtements de sols
  - Jeux en plastiques pour les enfants





Quels sont les gestes de prévention simples à adopter ?

- **Ne pas fumer**  
Attention, le tabagisme passif peut aussi vous exposer à ces risques
- **Choisir une alimentation bio ou bien laver les fruits et légumes**
- **Boire de l'eau du robinet ou de bouteilles en verre plutôt qu'en plastique**
- **Ne pas faire réchauffer d'aliments au micro-onde dans des contenants en plastique, ni les recouvrir de film**
- **Eviter les boîtes de conserve et les canettes en métal**
- **Choisir des produits cosmétiques sans phtalates et sans parabènes**
- **Eviter de vous teindre les cheveux**
- **Utiliser des gants de protection pour faire le ménage**
- **Bien aérer les espaces intérieurs (maison-travail)**
- **Ne pas utiliser de parfums ou de désodorisants intérieurs**
- **Ne pas utiliser d'herbicides et d'insecticides dans le jardin**



Quelles sont les périodes de la vie les plus à risque ?

- Pendant la grossesse
- Au cours de l'allaitement
- Le nouveau-né et le jeune enfant
- L'adolescent au moment de sa puberté
- Les couples en âge de procréer

Y a-t-il des métiers à risque ?

- Agriculteurs, viticulteurs, jardiniers
- Professions médicales et paramédicales
- Agent d'entretien ou femme de ménage
- Hôtesse de caisse
- Coiffeur, coiffeuse ou esthéticienne
- Professions dans l'industrie chimique ou pharmaceutique



*Si l'un de ces métiers est le vôtre, renseignez-vous auprès de votre médecin du travail sur les risques potentiels d'exposition et les moyens à mettre en œuvre pour les éviter.*