

Octobre rose

19 octobre 2017



Perturbateurs endocriniens environnementaux.

Relations avec les cancers?



Dr F Despert
Tours

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

Et pourtant...

**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 ...

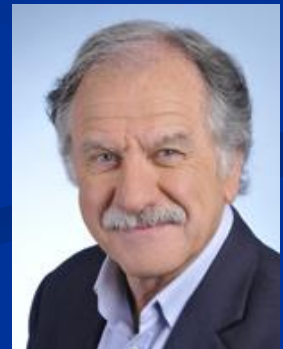
Quel risque pour les populations plus jeunes?

A propos des pesticides...

- Rappelons que le terme "**pesticide**" est un terme d'origine anglaise qui signifie "**tuer les pestes**". Ce sont des phyto-médicaments.
- Les pesticides utilisés actuellement sont 45 fois plus sûrs qu'il y a 50 ans! (JF Proust)
- Le rapport annuel de l'EFSA relatif aux aliments montre que:
 - Plus de la moitié des aliments ne contient **aucun** résidu...
 - Seulement **2,6%** des échantillons alimentaires dépassent les **LMR = Limites Maximales des Résidus**. Les dépassements sont tous largement inférieurs au **DJA = Doses Journalières Admissibles**.
 - Dans l'alimentation "Bio": **0,8%** des produits dépassent les LMR.
- 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 !!!

Mais attention!

Les moyens actuels permettent de retrouver des doses infinitésimales de ces produits, d'où l'inquiétude NM...



Quelques rappels...

Ne pas opposer systématiquement naturel et chimique...

- Le virus du **SIDA** est naturel, comme celui de la **rougeole** ou de **l'hépatite B**.
- Le **pneumocoque** ou le **méningocoque** sont naturels...
- Beaucoup de nos hormones sont des substances **chimiquement** simples...
- La vie est basée sur une extraordinaire intrication de **réactions chimiques**...
- Les médicaments sont d'origine naturels, ou fabriqués par synthèse : **antibiotiques, tonocardiaques, neuroleptiques, diurétiques, etc...**
- Le **tabac** est un produit naturel, comme le brûler en le fumant : 60 000 DC par an en France... Et le **Cannabis** ? Naturel!

Il n'y a pas d'un côté la **"bonne"** nature et de l'autre la **"méchante"** chimie...

La chimie a permis à l'humanité de faire des progrès considérables dans tous les domaines du quotidien.

Avis des instituts de surveillance sanitaires

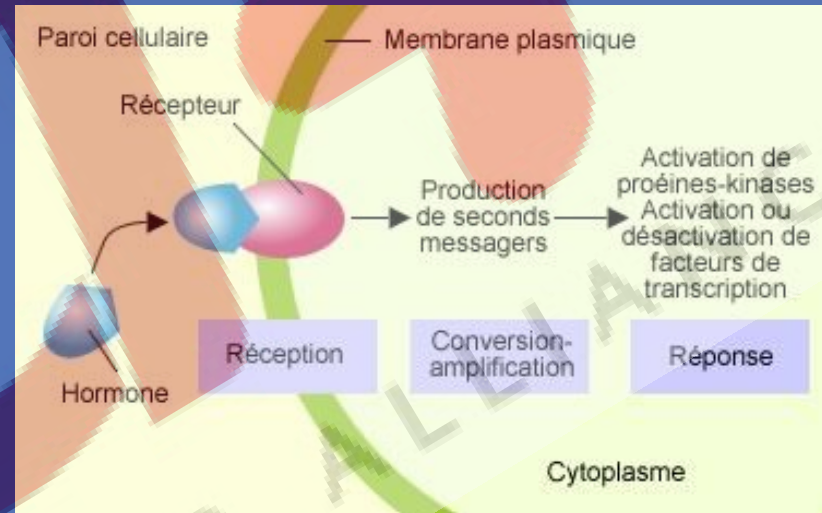
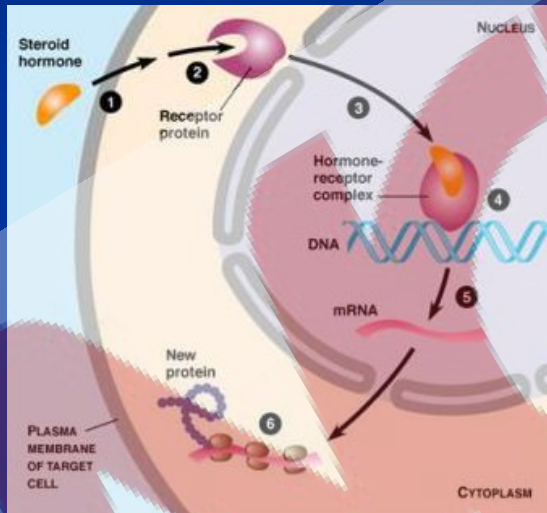
- L'**EFSA** (*Autorité Européenne de Sécurité des Aliments*) a conclu que, les niveaux quantifiés de résidus pesticides dans les principaux aliments consommés par les **Européens n'engendrent pas de risque sanitaire significatif sur le long terme pour la santé du consommateur.**
- L'**ACIR** (*American Institute for Cancer Research*) et le **WCRF** (*World Cancer Research Fund*) concluent qu'il n'y a pas de preuve à ce jour qu'une quelconque de ces substances (pesticides et herbicides) seule ou en combinaison, telles qu'actuellement réglementées et habituellement consommées dans les aliments, dans l'eau ou dans les autres boissons, **aient un effet significatif sur les risques de cancer.**

Les perturbateurs endocriniens ...



Rappels ...

- Une hormone est une **molécule chimique** sécrétée par une glande, puis libérée dans la circulation. Pour agir, elle se fixe sur un **récepteur**, qui lui est **spécifique**, situé sur le "tissu cible" et produisant sur lui un effet spécifique.



- **Exemple** : in utéro, l'embryon non différencié s'oriente dans le sens masculin car le testicule fœtal du garçon sécrète de la **testostérone** qui se lie aux récepteurs spécifiques des "tissus cibles" et les active.

La fille a les mêmes récepteurs mais pas de testostérone, pas d'effet.

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

« *Substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle, étrangères à l'organisme, pouvant interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants.* »

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.
- **Perturbateur antagoniste** : se fixe au récepteur et bloque la réponse de l'hormone naturelle :
Ex : Le DDE, principal métabolite de DDT, est antagoniste des récepteurs aux androgènes.
- **Effets perturbants** sur la production, le transport hormonaux, mais aussi effets par d'autres mécanismes d'action sur d'autres récepteurs qu'hormonaux.

Les constats...



- **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 ...)
- **Toutes les atteintes répertoriées concernent principalement le système reproducteur des animaux...**

Alarme dans l'espèce humaine ...

■ Années 1970 :

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, mise en évidence d'un lien entre prise de DES par la mère pendant la grossesse et la survenue **de cancers de l'utérus, des trompes, du vagin** chez des filles, entre 15 et 22 ans. Ultérieurement problèmes chez les petits enfants!

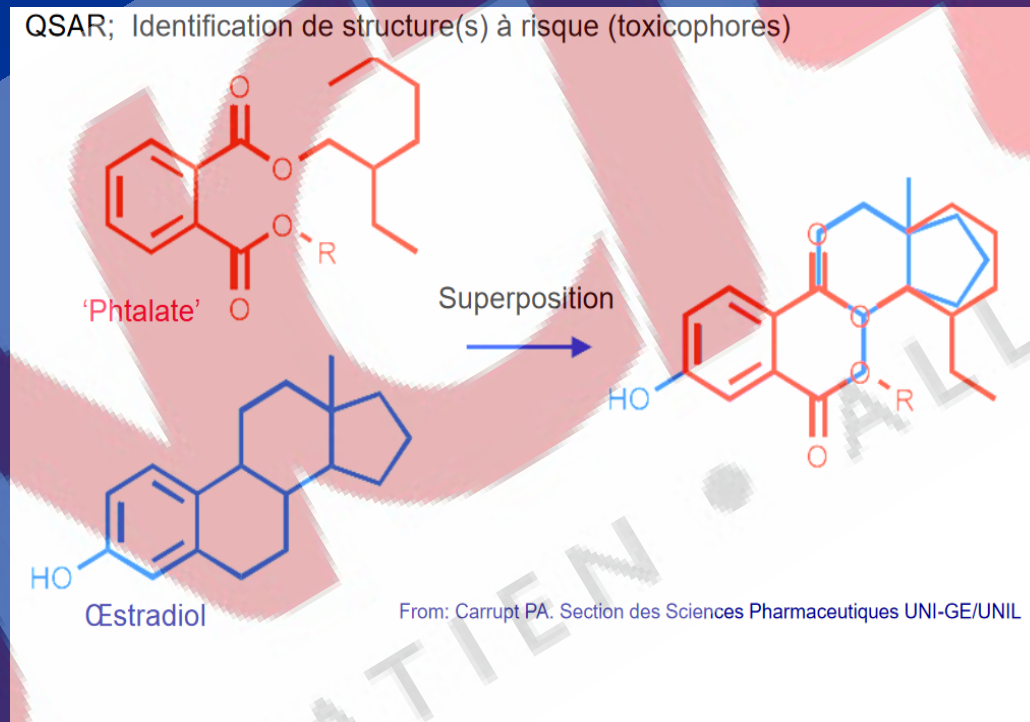
Divers pesticides sont incriminés :

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

On évoque alors la possibilité que ces anomalies touchant les systèmes reproducteurs masculin et féminin puissent être en lien avec leur structure chimique, proche de celle des hormones masculines et féminine, testostérone et estradiol, interférant avec leurs récepteurs.

Structures des PEE

- La proximité structurale entre PE et hormones les fait se lier aux mêmes récepteurs que les hormones naturelles et vont, soit renforcer leur effet (agoniste), soit les diminuer (antagoniste).



Effets estrogéno-mimétiques
Effets anti-androgéniques

PEE

Deux sortes de PEE, environ 900 substances :

- **Substances chimiques synthétiques:**

- Produits pharmaceutiques :

Estrogènes médicamenteux retrouvés dans l'eau des rivières, via les stations d'épuration.

- Produits chimiques :

- Pesticides

- Plastiques : Bisphénol A
Phtalates

- Surfactants : utilisés dans les détergeants, peinture, produits nettoyants : APEs: Alkylphenol, PolyEthoxylates

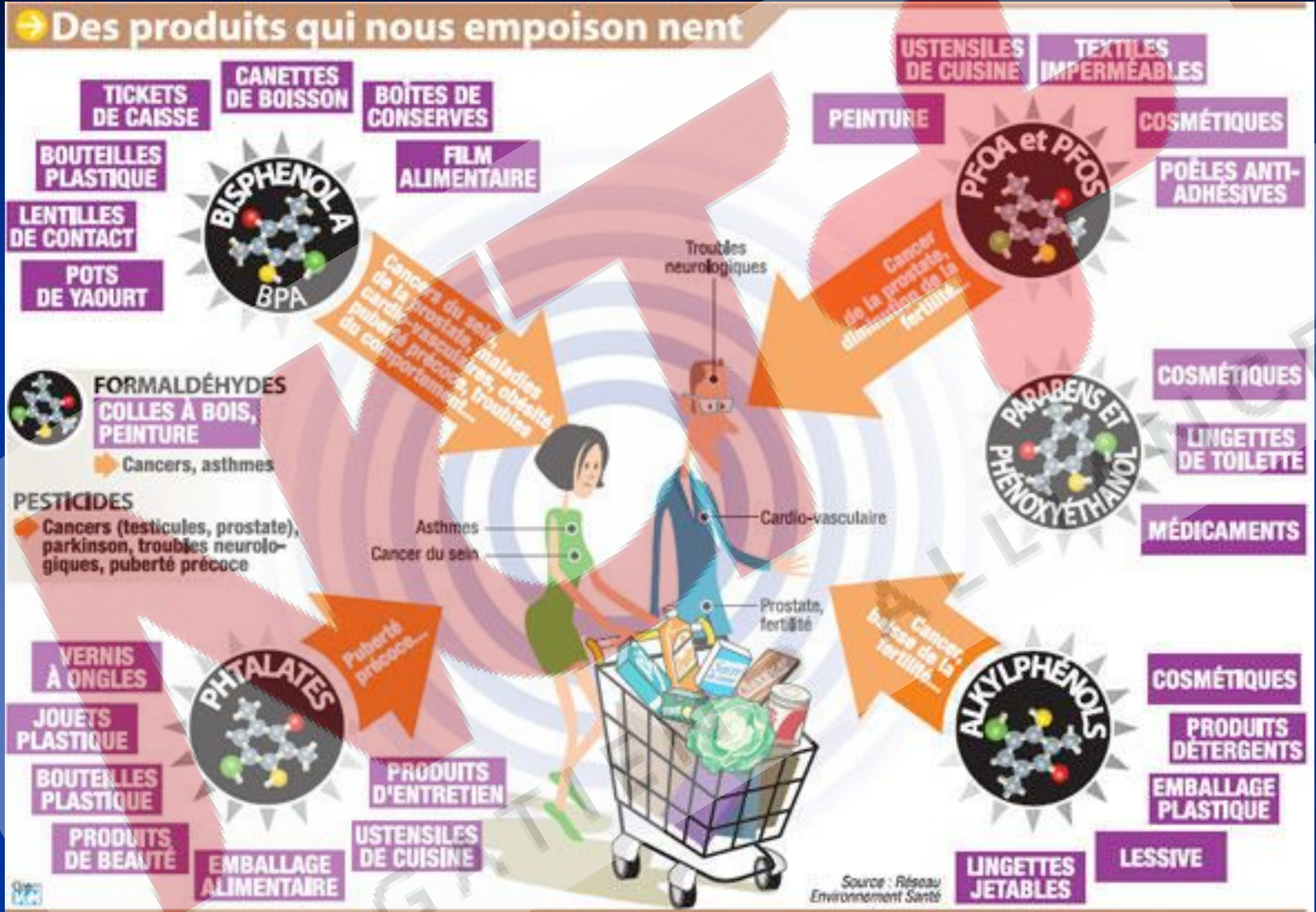
- **Substances naturelles :** Phyto-estrogènes, Dioxine, Parabens...

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

	Molécules	Utilisation	
Estrogénomimétiques	Estradiol, estrone, estriol	Synthèse naturelle (eaux résiduares)	
	Éthinylestradiol	Contraception (eaux résiduares)	
	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	
	Estrogénomimétiques 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*.

Alerte !!!



On arrête tout ...

Des données questionnantes....

- **Augmentation de la cryptorchidie :**
 - Jusqu'à 13,3% (vs 1%).
 - **Augmentation des hypospadias depuis 20 ans :**
 - France : 5,5 => 13,1/1000.
 - **Augmentation du nombre de micropénis.**
 - **Précocité de l'apparition des seins chez la fille.**
 - **Diminution du nombre de spermatozoïdes :**

Entre 1940 et 1990 diminution du nombre de spermatozoïdes
113 millions/mL (1940) à 66 millions/mL (1990)
 - **Augmentation des cancers du testicule :**

Incidence = 4,5/100 000/an Fréquence x 3 depuis 1940
- Dans quelques situations particulières un lien direct est établi avec une substance : ex Phtalates. Mais dans la plupart des cas, pas de produit identifié : parfois zone agricole à risque.



• **Mais, quel rôle attribuer à d'autres facteurs?**

Prise de poids, alimentation, autres produits chimiques, etc.

Perturbateurs endocriniens

Ce qui les accuse ...

- Les données épidémiologiques mettent en évidence une augmentation d'anomalies concernant le développement et le fonctionnement des organes génitaux.
- Cela suggère qu'il y a une perturbation des mécanismes hormonaux qui les sous tendent.
- Ces anomalies, à l'instar de ce qui se passe chez les animaux, font évoquer le rôle des PEE.
- Cependant, un lien direct avec une substance particulière n'est confirmée que rarement.
- Effet "Coktail" possible?
- Sensibilité plus grande de certains sujets à ces produits?

Perturbateurs endocriniens et cancer.

PE et cancer ...

Selon *Christopher Wild*

(directeur du CIRC, Centre de Recherche internationale sur le Cancer)

“80 à 90% des cancers sont liés à nos modes de vie et à l’environnement”.

Ce qui inclut : nutrition, sédentarité, tabagisme, alcool, stress, médicaments, exposition chimique, infections...

Epidémiologie des cancers

Augmentation des cancers hormono-dépendants tels que :
testicules, prostate, sein, thyroïde.

- o Cancer des testicules : en 2008, l'incidence était de **6,7/100 000/an** en augmentation de 2,5% par an depuis 1998. **2000 / an.**
- o Cancer de la prostate : en France, son taux a augmenté de près de 5,3% par an entre 1975 et 2000. Son nombre a donc été multiplié par quatre.
36/100 000/an 71 000 /an.
- o Cancer du sein : en France, le nombre de cancers du sein est passé de **21 000 en 1980** par an à près de **50 000 en 2000**. En éliminant l'effet de l'âge, son incidence a doublé, ce qui correspond à une hausse de 2,4% par an.
110/100 000/an.
- o Cancer de la thyroïde : en France, entre 1978 et 2000, son incidence a augmenté de 2,89 % par an chez les hommes et de 4,80 % par an chez les femmes. **1300 /an en 1970 à 3700 /an en 2000. 5/100 000/an.**

Cependant, l'INSERM estime que ce phénomène n'est pas
lié aux retombées du nuage radioactif Tchernobyl.

Les perturbateurs endocriniens sont-ils cancérogènes?

Un **cancérogène** est un facteur provoquant, aggravant ou sensibilisant l'apparition d'un cancer.

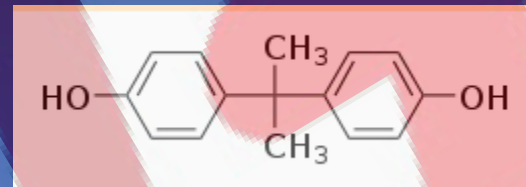
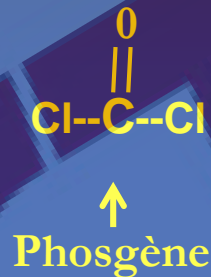
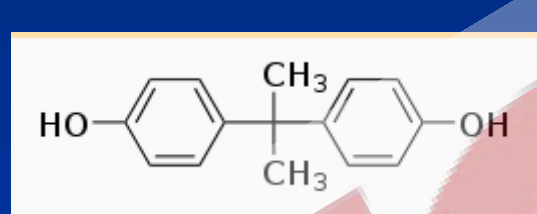


Groupe 1 (107): Amiante, Benzène, Arsenic, Rayons X, **Virus EBV, Hépatite B, Papilloma virus ...**

Groupe 2A et 2B (300): Cobalt dans piles lithium, Plomb, Rayons UV ...

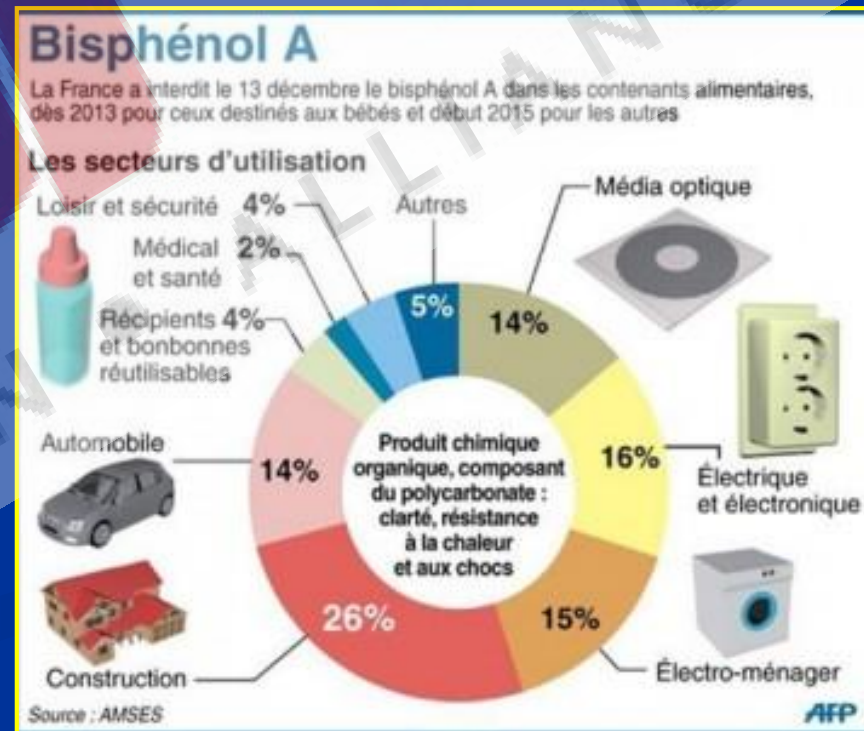
Groupe 3 (512) : Cimétidine, Chloroquine, peintures ...

Un produit emblématique... le **Bisphénol A**



Polycarbonate

- Le **Bisphénol A** est le principal composant de nombreuses **substances plastiques**. Il fait aussi partie de la constitution des **résines époxy** qui tapissaient l'intérieur des boîtes de conserve.
- Utilisé dans de nombreux domaines:



Bisphénol A et risques...

L'expérimentation chez l'animal a mis en évidence la possibilité de risques dans quatre domaines :

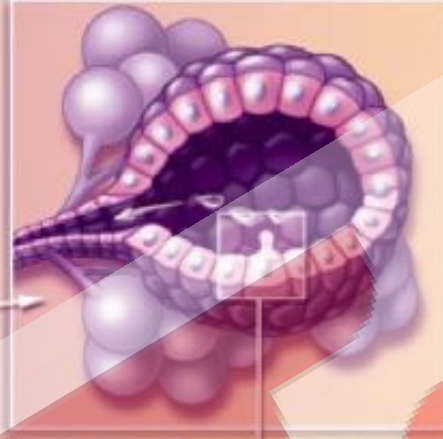
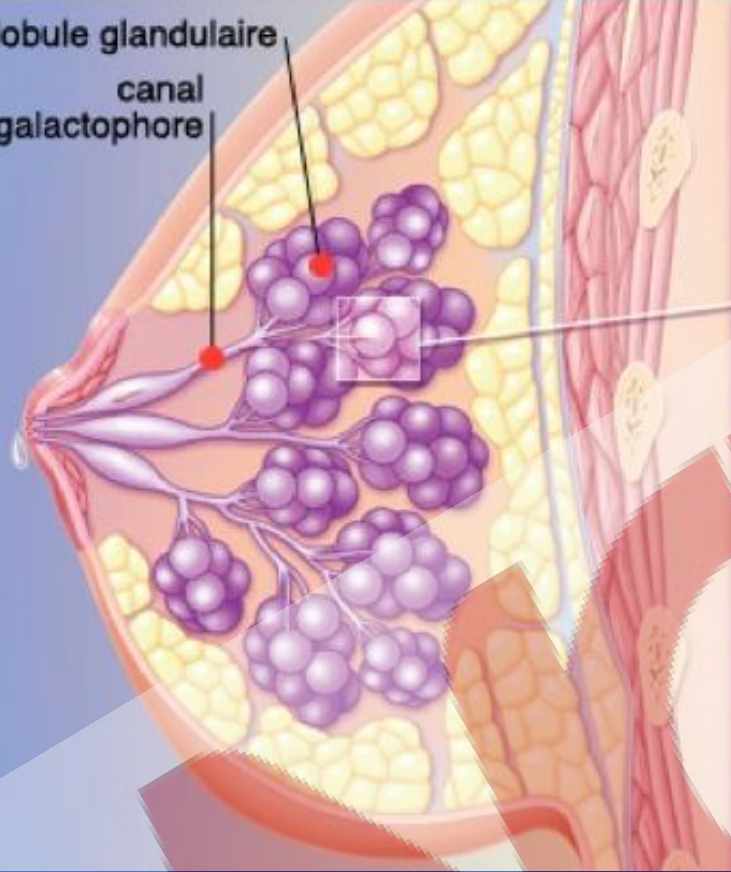
- 1- Effets sur la **fonction reproductrice** du fait de la diminution de la sécrétion d'estrogènes : anomalie de la commande hypothalamo-hypophysaire avec cycles longs et irréguliers chez la femelle et risque de baisse fertilité chez le mâle.
- 2 - Altération du développement du **tissu cérébral et des fonctions cognitives** avec troubles de l'apprentissage et de la mémoire chez les rongeurs et les singes. *(Début de confirmation épidémio chez l'homme).*
- 3 - Effets sur le **métabolisme** : risque d'augmenter le DID Type 2 *(Pas de confirmation épidémio chez l'homme).*

Bisphénol A et risques ...

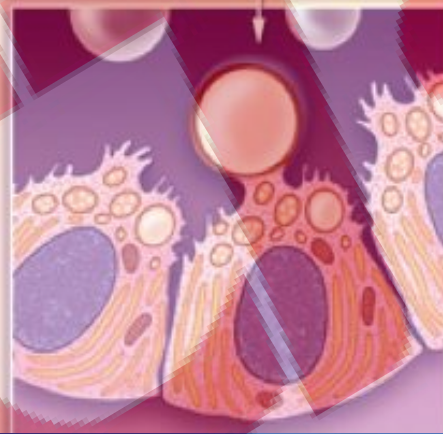
4 - Altération du **développement de la glande mammaire** conduisant à une susceptibilité accrue aux substances **cancérogènes** ...

- Trois étapes-clés dans le développement de la glande mammaire :
 - Au stade foetal,
 - A la puberté
 - Pendant la grossesse.
- Rôle de diverses hormones : **estradiol, progestérone, prolactine**...
- L'élément ciblé est la **partie terminale** de la glande mammaire : **l'Unité Terminale Ducto Lobulaire** : cette structure a un taux élevé de prolifération cellulaire, sensible aux effets de substances **cancérogènes**.
- Elle semble particulièrement sensible au cours de la **période foetale**, moment où sa perturbation pourrait entraîner plus tard des troubles, lors de la vie génitale installée.

lobule glandulaire
canal galactophore



acinus en coupe



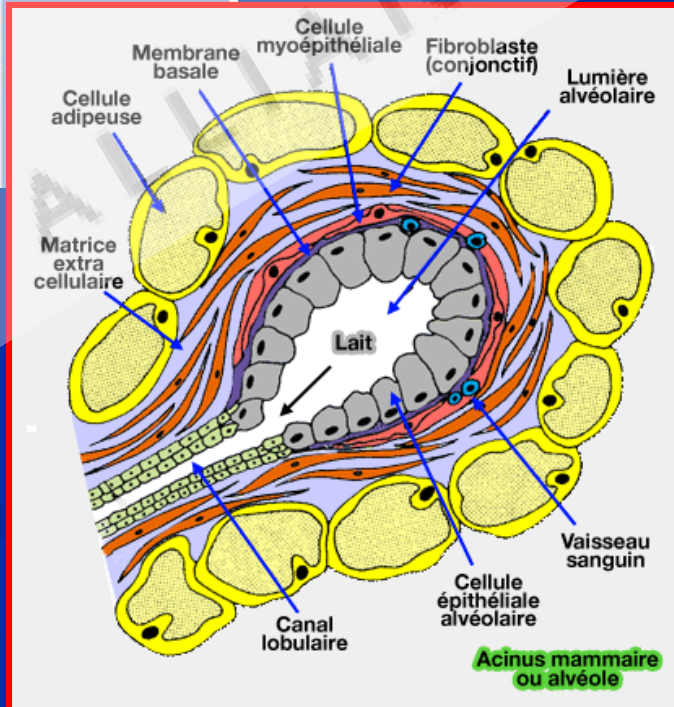
cellule de lactation

Types de cancer:

- Canalaire : 80%
- Lobulaire : 15%
- Autres : 5%



Unité terminale ducto-lobulaire



Acinus mammaire ou alvéole

Bisphénol A et risques...

Etudes diverses:

- Exposition périnatale de rats au BPA : hyperplasie des Unités Ducto Lobulaires Terminales pouvant augmenter la sensibilité aux cancérogènes et le nombre de carcinomes mammaires in situ.

Du fait de la proximité structurale avec la glande mammaire humaine : précaution+

- Etudes "in vitro" sur cultures de cellules humaines mammaires normales :
 - BPA induit une prolifération cellulaire impliquant les mêmes voies que celle des cellules cancéreuses et modifie la structure des UDLT.

Mais ...

Les études in vitro ne tiennent pas compte des mécanismes de détoxification que l'organisme met en route pour lutter contre les toxiques : rat ≠ homme

Problème +++

Nous ne connaissons pas tous les mécanismes d'action des PE...

Au total, ANSES 2017: "Les données disponibles étayent la plausibilité que le BPA module les effets agonistes des estrogènes et des progestatifs et par là , puissent augmenter la susceptibilité au cancer."

Rien de démontré au niveau épidémiologique.

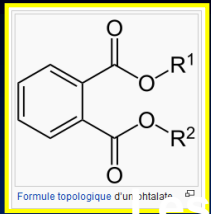
Bisphénol A et risques...

Au total ...

- Très grande complexité des questions posées ...
- La lecture "honnête" de la littérature ne permet pas de se faire une idée claire des risques liés à ce produit, mais des éléments convergents amènent à la prudence.
- Le "principe de précaution" invite à utiliser le moins possible ce produit, en particulier par les femmes enceintes : risques pour le fœtus.

En 2015 en France une loi interdit la fabrication, l'importation, l'exportation de conditionnements alimentaires contenant du Bisphénol A. Cette loi n'est pas (encore?) acceptée au niveau européen.

Mais, par quoi le remplacer ???



Les Phtalates

Les **phtalates** sont des plastifiants rendant le plastique souple et flexible

- Ils entrent dans la composition de jouets, peintures industrielles, adhésifs, colles, encre, revêtements de sol en vinyle, huiles lubrifiantes, détergents, solvants, cosmétiques, emballages plastiques, matériel électrique...
- Ils sont faiblement estrogénique.
 - **Etudes chez le rat** : Les mâles présentent une diminution du poids des testicules, et une gynécomastie.
 - **Chez l'homme in vitro**: ↓ du volume testiculaire et de la testo.
 - Puberté précoces chez des Jeunes filles.
 - Augmentation du risque d'hypospadias x 3.

Données Anses

- "L'activité androgénique du testicule foetal ne serait pas affectée par les phtalates chez l'homme.

"Le rôle des phtalates dans la survenue de cancer est **controversée**."

"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."

Seul le diéthylphtalate est toléré.



Actualisation des jurons du capitaine Haddock!



Seveso et la dioxine ...

- La catastrophe de Seveso s'est produite le 10 juillet 1976. Un nuage contenant de la **Dioxine** s'échappe d'un réacteur de l'usine chimique **Icmesa** et se répand sur la plaine lombarde en Italie.
- Le bilan exact sera connu sept ans plus tard, au moment du procès des responsables. 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. Modeste augmentation des cancers et des anomalies des organes génitaux. Intox aigue.
- La Dioxine est considéré comme cancérogène.
- A proximité des anciens incinérateurs : **augmentation des cancers** de tout types, en particulier du sein, lymphomes, myélome. Intox chronique

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.

La nature produit de la Dioxine : au cours des incendies de forêt !

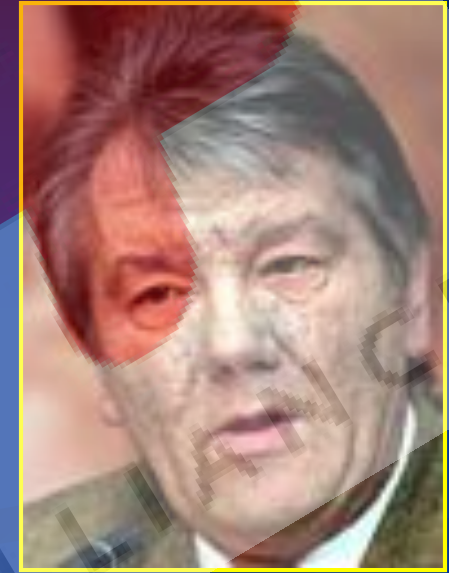
Dioxines : effets chez l'homme

Viktor Yushchenko

■ Lésions cutanées :

chloracné

- Apparaît rapidement
- Régresse avec cicatrices.



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 10⁻¹² gramme).





Parabens



- **Methyl, propyl, ethyl, et butyl-paraben**
- Sont naturellement présents en faibles concentrations dans certains aliments comme les **produits dérivés des abeilles** (propolis, gelée royale...), **l'orge, la fraise, le cassis, la pêche, la carotte, l'oignon, la vanille...**
- Sont des **antibactériens** et **anti mycotiques** agissant à faible dose et bien supportés.
- Contenus dans les **shampooing, déodorants, masque facial, crèmes de peau...**
- Suspects d'être des **perturbateurs endocriniens** (faiblement oestrogénique dans certaines expériences de laboratoire).

Parabens et *risques*

- Rats mâles recevant une alimentation riche en **Butylparaben**: diminution des organes reproductifs : testicules, prostate, épydidyme, vésicules séminales.
- Présence de Parabens dans les tumeurs mammaires humaines (*Darbre 2004-5.*) Pourrait renforcer l'activité des estrogènes sur les récepteurs.
Mais article fortement contesté ...
- Présence plus grande de cancers dans le quadrant supéro externe, lieu d'application des déodorants. *Données non confirmées en 2008 par Namer ...*
- **Pas d'argument entre utilisation et Cancer du sein.**
- Age plus précoce d'utilisation des déodorants (+ rasage) => cancer à un âge plus jeune? (McGrath KG – 2003)
- Donnée INSERM lien entre **Butylparaben** et infertilité chez l'homme.
- **L'isobutyle paraben** est utilisable à doses réglementées.

Perturbateurs endocriniens et cancers ...

- La cancérogénèse est un mécanisme très complexe encore imparfaitement connu.
- C'est sans doute la conjonction de plusieurs facteurs qui permet le développement de cancer. Les PE en font partie, agissant sans doute par un mécanisme indirect de facilitation.
- Un certain nombre de données convergentes obligent à la prudence dans leur utilisation.
- Démontrer la place de chaque PE sera difficile et nécessitera encore beaucoup de travaux.... **Effet cocktail?**
- **Mais un autre risque existe** : au nom du principe de précaution, se passer des avantages considérables que certaines de ces substances ont apporté à la qualité de vie ...

Arithmétique de l'industrie chimique européenne.

L'Industrie chimique ...

Emploie 1,3 millions de personnes.

Comprend 27 000 entreprises.

Génère 440 milliards d'euros par an.

Synthèse...

- Apports considérables de l'industrie chimique dans tous les domaines du quotidien...en particulier dans l'agriculture où les rendements ont considérablement augmenté : *bientôt 10 milliards d'hommes à nourrir...*
- Mise en évidence d'effets clairement pervers de certaines de ces substances : *à interdire.*
- Mise en évidence de l'activité de certaines substances orientées vers les activités hormonales avec des effets sur les systèmes reproducteurs de *certaines sujets : prudence.*
- Précaution à prendre par les *femmes enceintes* +++ risque foetal.
- Difficultés à évaluer les risques : pour cela réaliser de grandes enquêtes épidémiologiques pendant le temps d'une vie ...
- En attendant, récupérer le maximum de données convergentes pour décider ... Très difficile ... la *question du Glyphosate* ! Qui croire???
- Une question complexe : les *effets Cocktail* ???

**Pas non plus de panique! Mais vigilance
et travaux à poursuivre ...**

