



La communication cellulaire: Les Perturbateurs Endocriniens

Joël SPIROUX de VENDÔMOIS

Docteur en Médecine/Santé Environnementale

Président du CRIIGEN

Pôle Risques, Qualité et Environnement Durable. MRSH Université de Caen

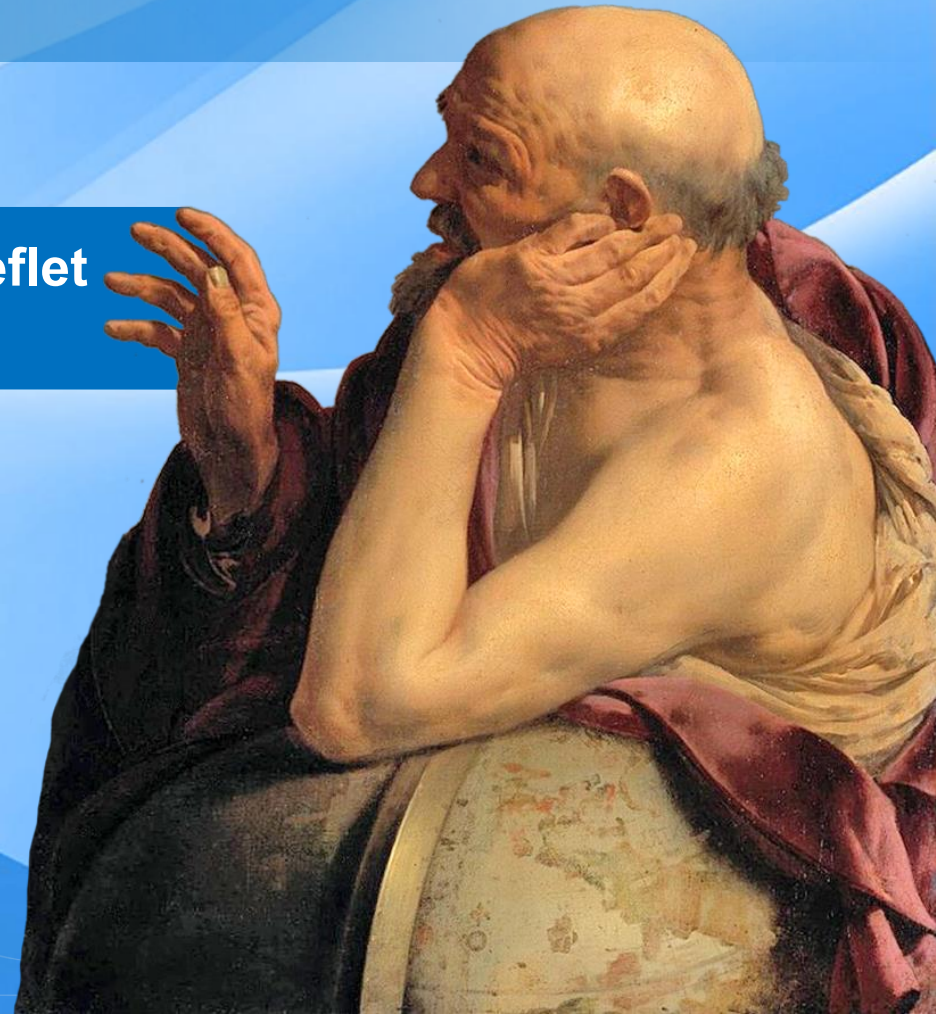
3^{ÈME} CONGRÈS FRANCOPHONE DE MÉDECINE GÉNÉRALE OCÉAN INDIEN



Introduction...

**« L'état de santé de l'homme est le reflet
de l'état de santé de la terre »**

Héraclite (450 av. JC)



Introduction • Considérations générales...



Introduction • Considérations générales...



Introduction...



Introduction • Considérations générales...



Introduction...



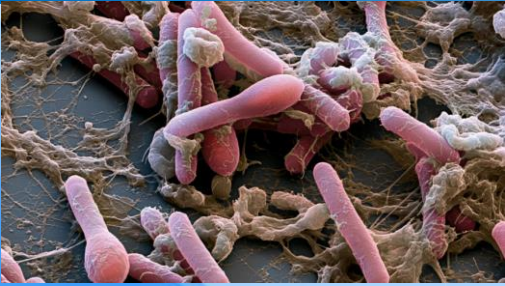
Introduction...



Introduction...



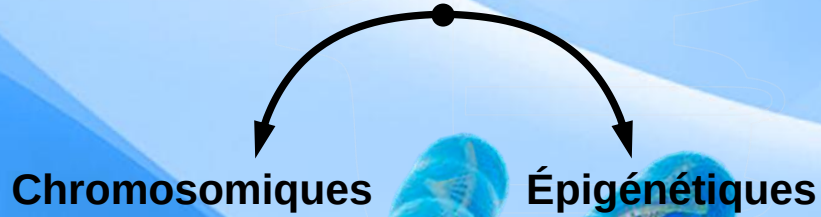
Introduction...



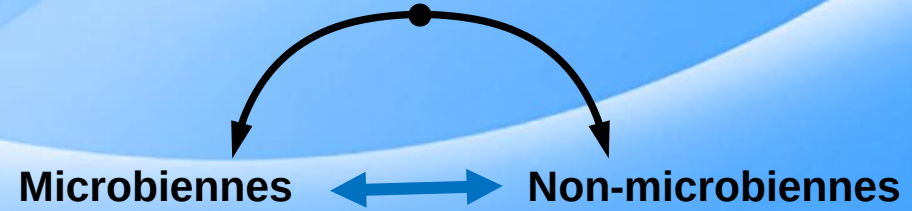
**Changement de
paradigme**

Introduction...

Pathologies héréditaires



Pathologies environnementales



Pathologies microbiennes



- Agents auto-multiplicatifs
- Effets à court terme
- Spécificité d'organe
- Taille cellule, immunologie

- Agent facilement mesuré •
- Symptômes caractéristiques •
- Épidémiologie facile •

**Maîtrise de l'espérance vie XX^e siècle
grâce à la médecine pasteurienne :**

Hygiène bactérienne

Pathologies non-microbiennes

- Agents récents s'accumulant éventuellement
- Effets à long terme
- Effets plus diffus
- Taille molécule, détoxification

- Difficilement mesuré •
- Symptômes divers, effets combinés •
- Épidémiologie plus difficile •

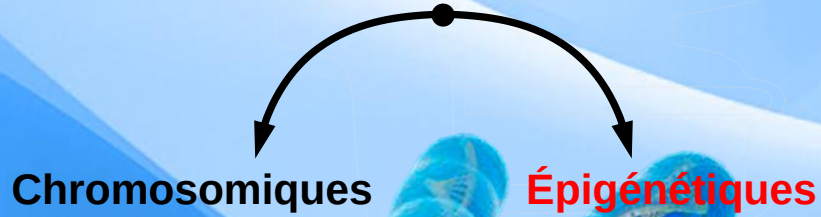
**Cause de l'augmentation
très importante
des pathologies dites chroniques**

**Hygiène chimique
DÉFI XXI^e SIÈCLE**

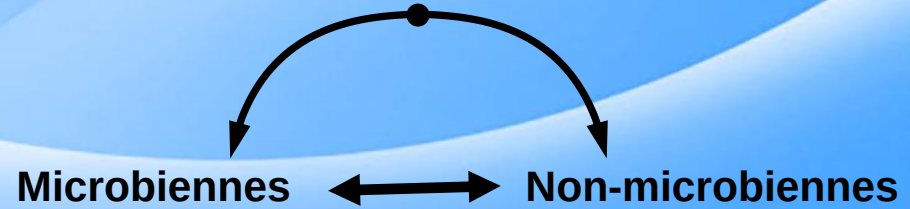


Introduction...

Pathologies héréditaires



Pathologies environnementales

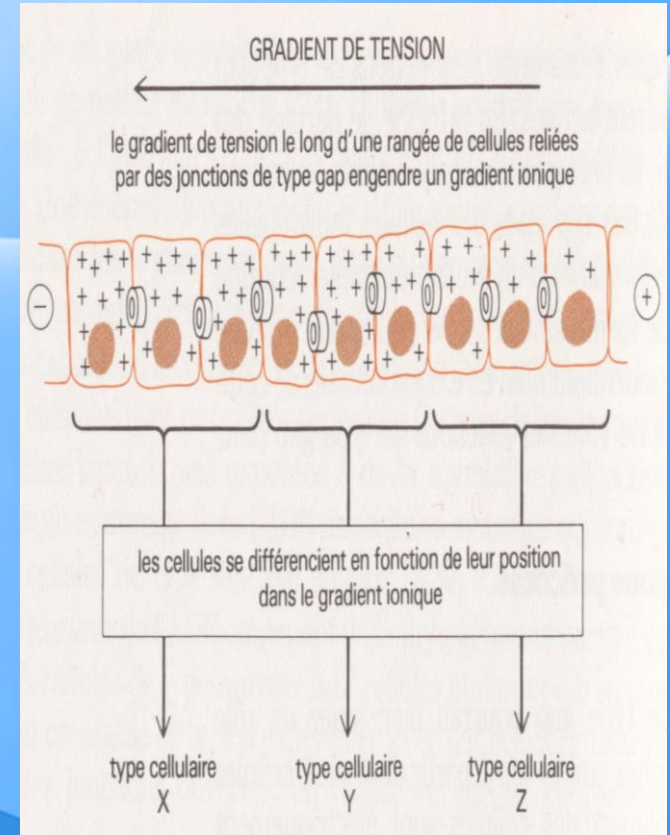


Les communications inventées par le vivant en 4 milliards d'années

- Un contact serré et rapide avec les proches
- Puis la même information largement répandue pour tout le monde...
- Communication soit: hormonale, électrique, enzymatique...

Importance de la communication cellulaire...

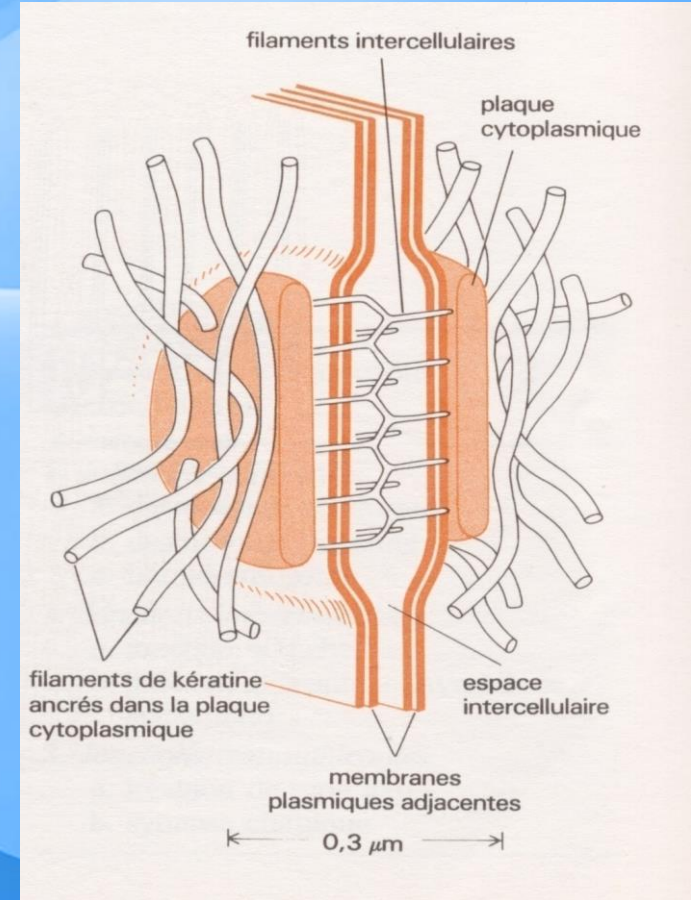
- la communication cellule/cellule est cruciale afin de maintenir un développement harmonieux des tissus et des organes



Importance de la communication cellulaire...

Un système sophistiqué de plusieurs types

- Minutie des jonctions serrées, rien n'est laissé au hasard : un fin réseau de concordances
- Il s'agit de ce que l'on appelle un desmosome

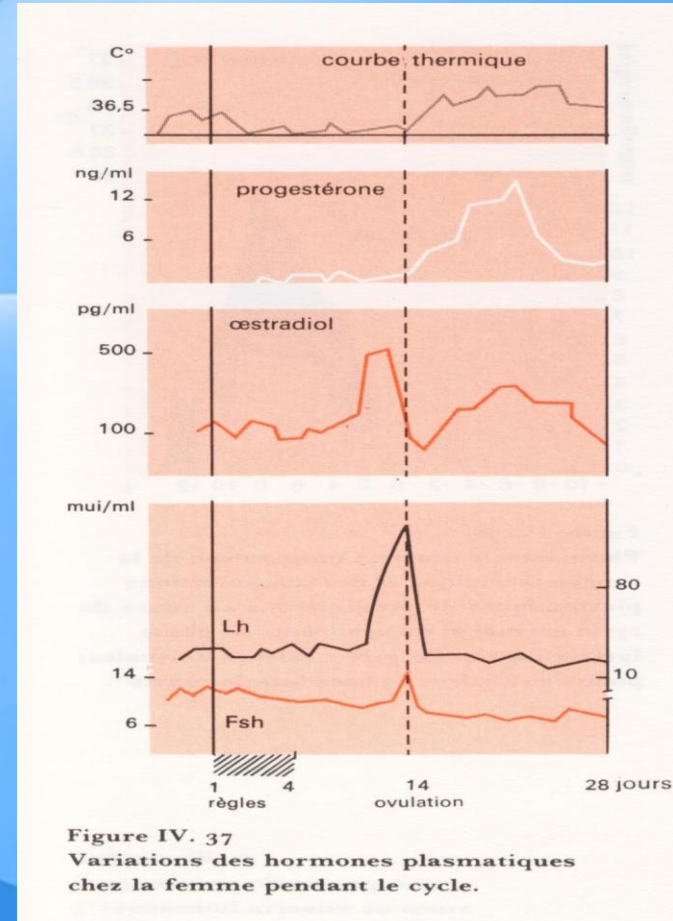


Importance de la communication cellulaire...

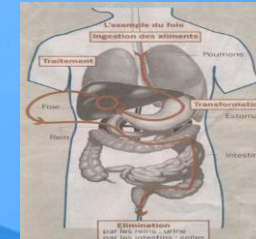
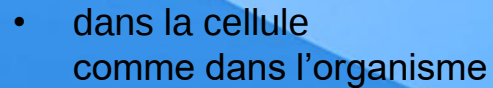
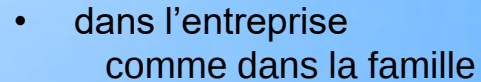
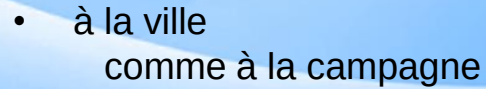
un système sophistiqué de plusieurs types

- la régularité des émissions/réceptions hormonales est très précise
- cette régularité coordonne les phénomènes saisonniers, les cycles de reproduction, veille/sommeil, le métabolisme...

Ceci est vrai pour toutes les
sécrétions hormonales



Tout dérèglement des communications au sein d'un écosystème...



Importance de la communication cellulaire...

Risque de conduire à :

- des perturbations du développement, malformations néonatales...
- des maladies hormonales, enzymatiques...
- un développement cellulaire anarchique tumoral...

Importance de la communication cellulaire...

Un cancer n'est rien d'autre qu'une croissance continue des cellules
au niveau cellulaire, une croissance continue est :

- un dérèglement de l'apoptose...
- un défaut d'organisation qui provoque de nombreux stress et défauts de communication...
- une perturbation de la gestion des ressources, laquelle se réalise essentiellement pendant les phases d'équilibre
- Avec un développement « in situ » ou « métastases »...

Importance de la communication cellulaire...

La santé de tous les êtres vivants est donc directement liée à la qualité de la communication cellulaire.

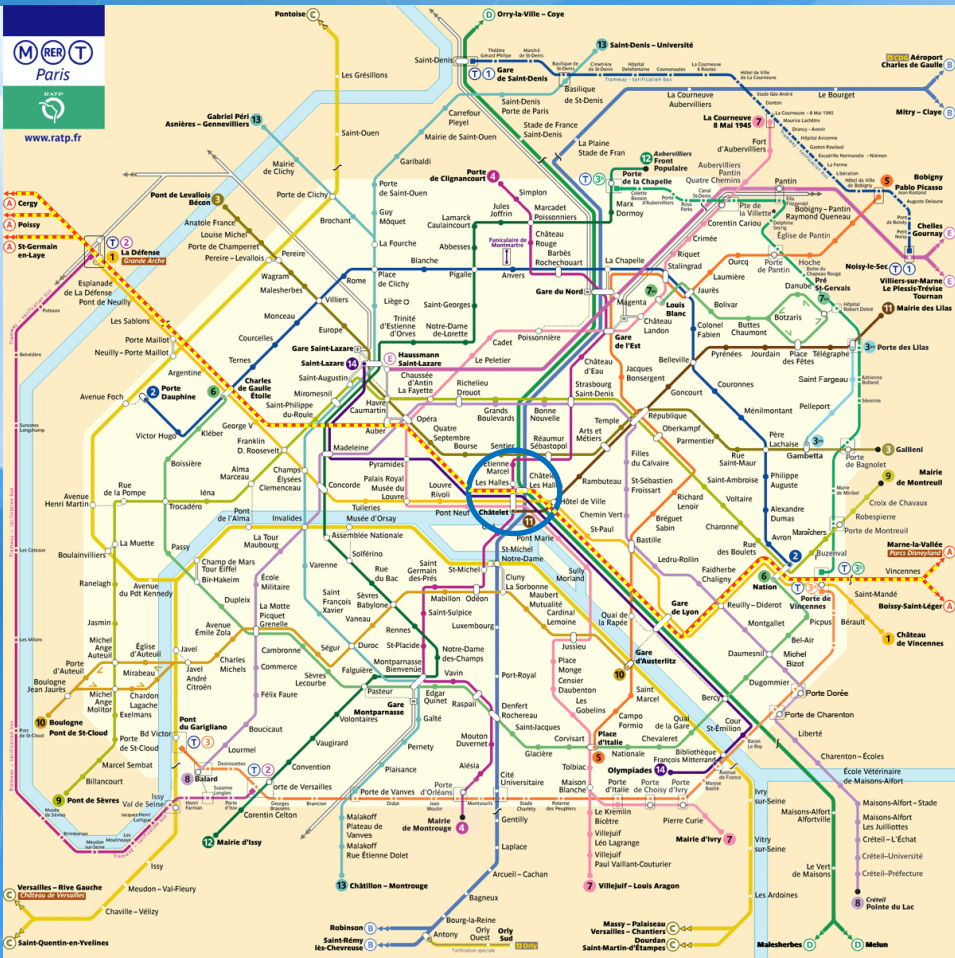
Elle permet de régler très précisément :

- **Le développement des cellules, l'histogenèse, l'organogenèse**
- **La coordination des activités de l'organisme: les phénomènes saisonniers, les cycles de reproduction (cycle menstruel), le cycle veille/sommeil, le métabolisme...**
- **La défense de l'organisme**

Ainsi, l'organisme peut maintenir son homéostasie, son équilibre, en permettant l'interaction de trois systèmes :

- **Le système endocrinien: importance de l'axe hypothalamo-hypophysaire**
- **Le système nerveux,**
- **Le système immunitaire**

L'ÉCOLOGIE



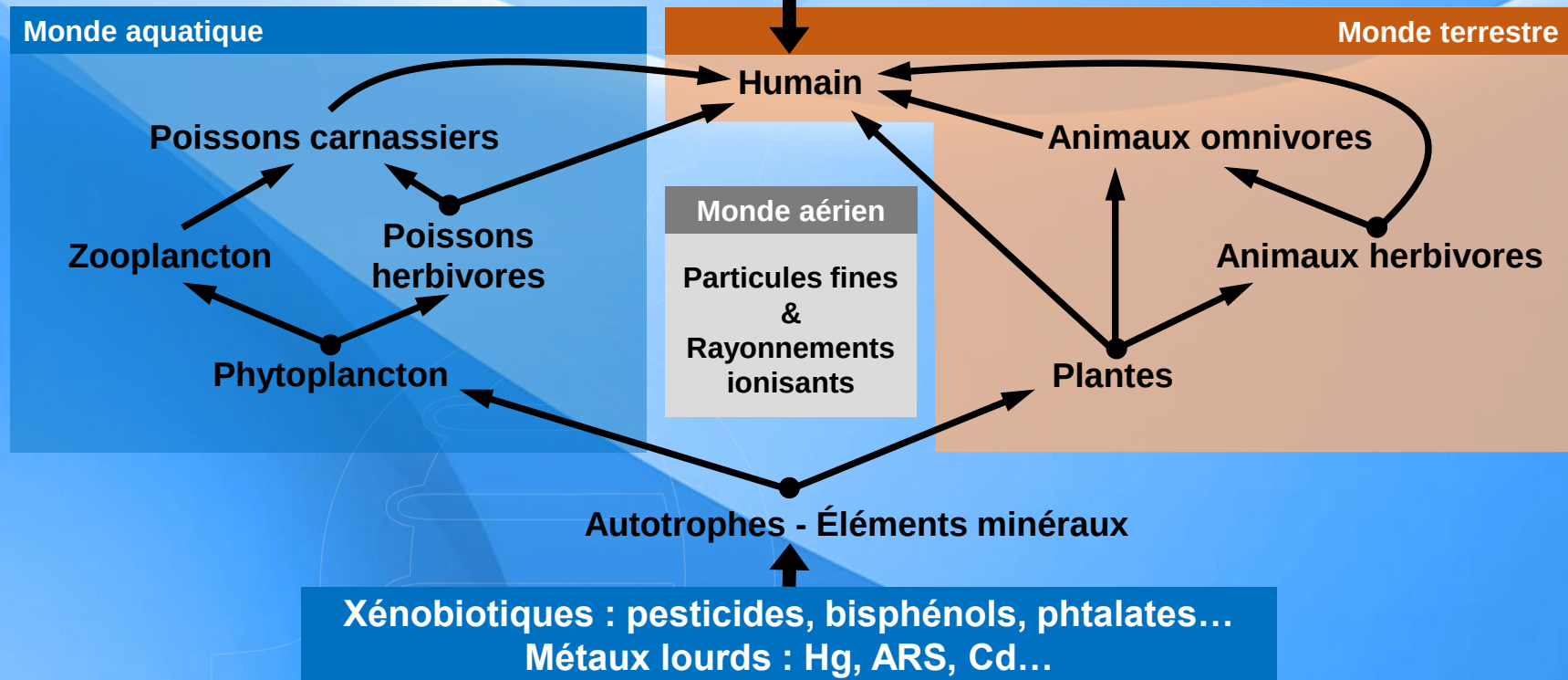
Les Perturbateurs endocriniens sont en nous!



Introduction, comment sommes nous atteints?

LA CHAÎNE TROPHIQUE et concentration des XENOBIOTIQUES

Xénobiotiques : pesticides, bisphénols, phtalates...
Métaux lourds : Hg, ARS, Cd...



Introduction, comment sommes nous atteints?

Contamination de l'humain par la pollution environnementale

EAU



AIR



SOL

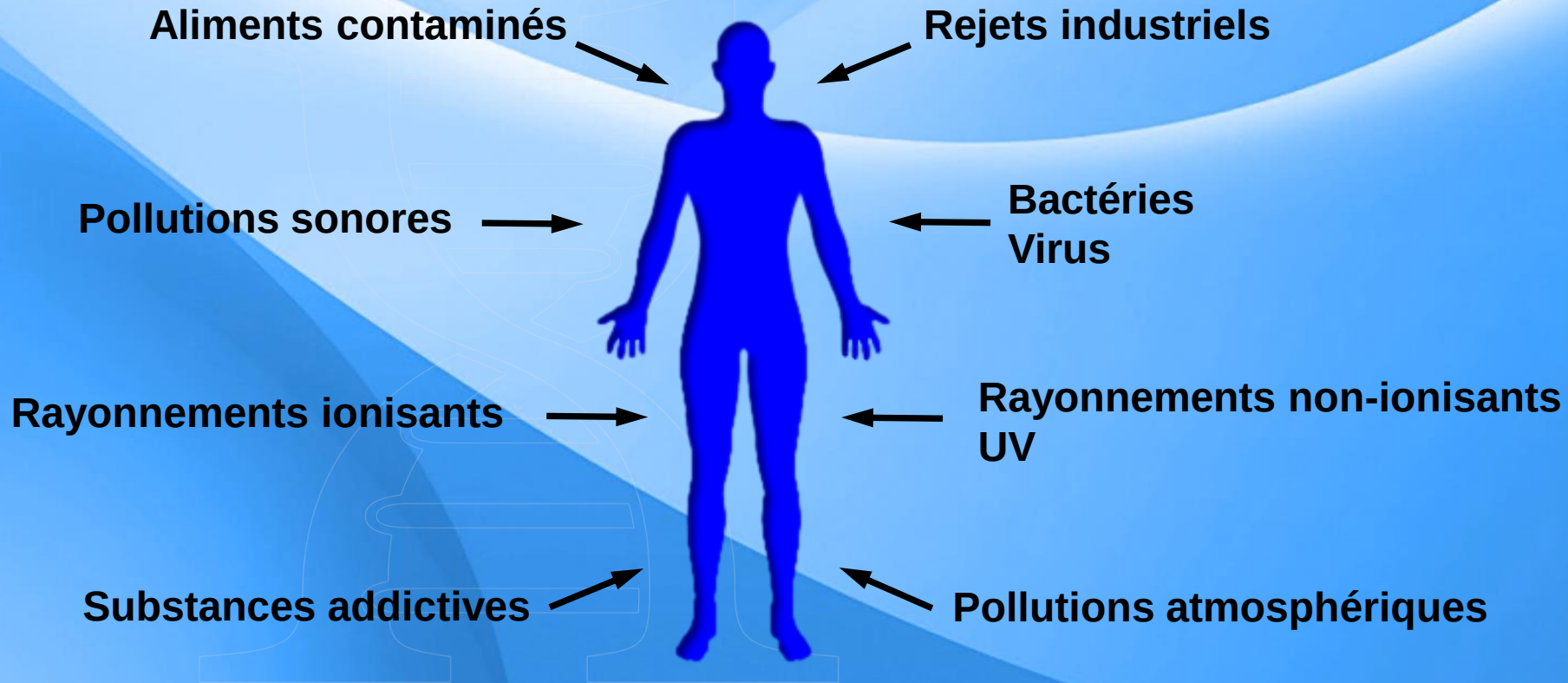


Voies orales
Voies respiratoires
Voies percutanées



Introduction , comment sommes nous atteints?

Genèse multifactorielle des pathologies



Sources de polluants des locaux de vie et de travail

Matériaux de construction

Systèmes de ventilation

**Chaudières
Cuisines**

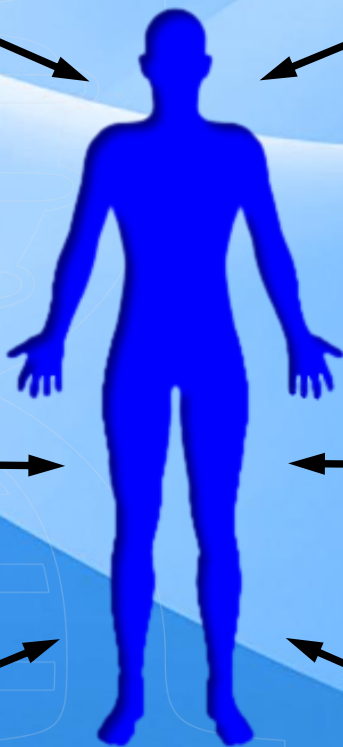
**Peintures
Laques
Solvants**

**Fumées
Poussières
Acariens**

**Mobilier
Électro-ménager**

Sous-sols

Produits d'entretien



Introduction , comment sommes nous atteints?

Empoisonnement des ressources et des milieux de vie

Quantités de xénobiotiques toxiques répandus sur la planète

3 millions de tonnes en 1930

420 millions de tonnes en 2010

Introduction, état des lieux...

Impact des xénobiotiques dont les perturbateurs endocriniens

➔	Maladies chroniques
➔	Maladies neurodégénératives
➔	Cancers, allergies, diabète, hypertension, asthme
➔	Espérance de vie (USA)
➔	Espérance de vie en bonne santé (UE)

Cancer de l'enfant

2005	1500 nouveaux cas/an, soit 1 enfant sur 500
2017	2500 nouveaux cas/an, soit 1 enfant sur 320

Augmentation des pathologies touchant la reproduction

➔	Cancers du testicule, pubertés précoces, malformations génitales	Dave S. et al. • 2011 Paris et al. • 2013, Sultan et al. • 2012
➔	Production de spermatozoïdes	Riad MA et al. • 2017 Cai W et al. • 2017



Les perturbateurs endocriniens (PE), historique...

Historique : impact sur la faune

1952 • Sur la côte ouest des USA

70-80% des pygargues à tête blanche, aigles pêcheurs emblème des USA, deviennent stériles.

Oiseaux sans libido.

Grandes zones d'urbanisation concomitante.

**Finalement, découverte de l'origine chimique :
un pesticide organo-chloré.**



(Broley • 1952)

Les perturbateurs endocriniens (PE), historique...

Historique : impact sur la faune

Fin des années 1950 • Grande Bretagne



**Les loutres sont décimées
dans les rivières en zones
agricoles.**

**Épandages concomitants
d'un insecticide**

Exposition à la dieldrine
(Mason et al •1998)

Les perturbateurs endocriniens (PE), historique...

Historique : impact sur la faune

Milieu des années 1960 • Sur les bords du Lac Michigan – USA

Les visons deviennent stériles, petits, mal formés.

L'industrie du vison décline.

**Les pollutions de
l'environnement commencent
à avoir des effets économiques.**

**Mise en cause les PCB dans les
poissons nourrissant les visons
(Hartsough • 1965)**



Les perturbateurs endocriniens (PE), historique...

Historique : impact sur la faune

1970 • Channel Islands, côte Sud de la Californie – USA

Goélands avec 4-5 œufs par nid au lieu de 3

Les femelles nichent ensemble.

Baisse du nombre de mâles, comportement sexuel anormal.

Contamination par le DDT

(Fox et al, 1978)

Les perturbateurs endocriniens (PE), historique...

Historique : impact sur la faune

Années 1980 au Lac Apopka, Floride – USA

**Éclosion des œufs d'alligators en baisse de 90 à 18%.
Les nouveau-nés dépérissent.
60% des pénis sont atrophiés.
Baisse de l'économie du cuir.**



**De l'insecticide DICOFOL s'était
répandu d'une usine proche et
accumulé dans les sédiments du lac
(Guillette et al • 1994 – 1996 - 2007)**

Les perturbateurs endocriniens (PE), historique...

Histoire : impact sur la faune

1994 • En Europe

Altération de la reproduction des phoques gris (phoques communs)

**Exposition aux composés organochlorés
(PCB, DDT...)
(Hutchinson et Simmonds • 1994)**

Les perturbateurs endocriniens (PE)...

Historique : l'humain aurait-il pu y échapper ?



1962
« Printemps silencieux »
Rachel CARSON

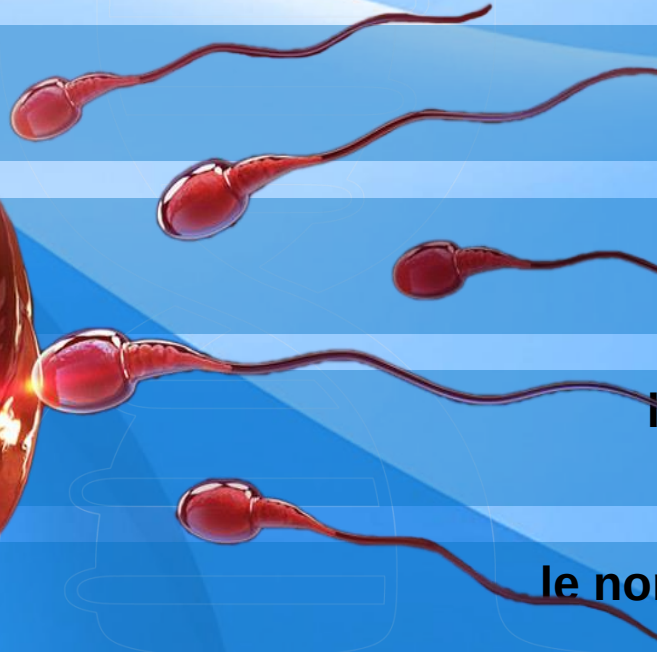
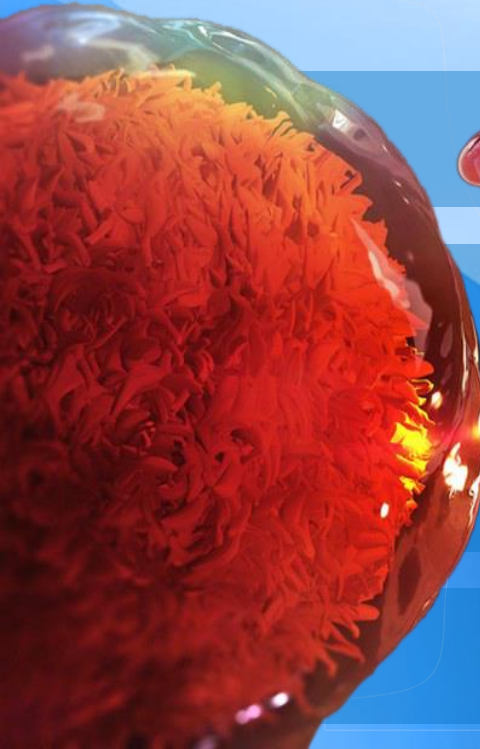


Atteinte de la faune, de la flore et émergence de nombreuses pathologies humaines, en particulier des cancers, des malformations néonatales et des troubles du comportement chez les enfants exposés en période prénatale.

Les perturbateurs endocriniens (PE)...

Historique : l'humain aurait-il pu y échapper ?

1992 • Copenhague, Niels Skakkebaek découvre :



**Que les spermatozoïdes humains
sont de plus en plus anormaux**

**Le triplement des cancers
des testicules entre 1940 et 1980**

**l'augmentation de la cryptorchidie
et des hypospadias**

**le nombre de spermatozoïdes humains
chute de 50% en 50 ans**

Les perturbateurs endocriniens (PE)...

Historique

- 1991 • La notion de perturbateur endocrinien a été introduite par Theo Colborn
- 2009 • L'Endocrine Society attire l'attention sur la question des PE
- 2014 • En France est adoptée la stratégie nationale contre les perturbateurs endocriniens (SNPE) sur avis du Conseil national pour la transition écologique
- 2017 • La Commission européenne négocie une définition a minima des perturbateurs endocriniens, excluant notamment :
 - Les perturbateurs endocriniens suspectés
 - Les pesticides “conçus spécifiquement pour perturber le système endocrinien des insectes cibles”
 - Cette définition est rejetée...
- Fin 2017 • Un accord européen définitif est adopté. Dorénavant, pour être considéré comme un PE, un xénobiotique devra répondre à trois caractéristiques :
 - Produire un effet négatif vérifiable
 - Avoir un mode d'action qui altère les fonctions du système hormonal
 - Démontrer un lien direct de cause à effet

Ainsi, le niveau de preuve demandé est extrêmement élevé et les Etats membres ont échoué à saisir l'opportunité offerte par la décision du Parlement européen d'améliorer à adopter des critères aptes à réellement protéger la santé humaine !

EUROPE

LA DÉFINITION
DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS
NE FAIT TOUJOURS PAS CONSENSUS

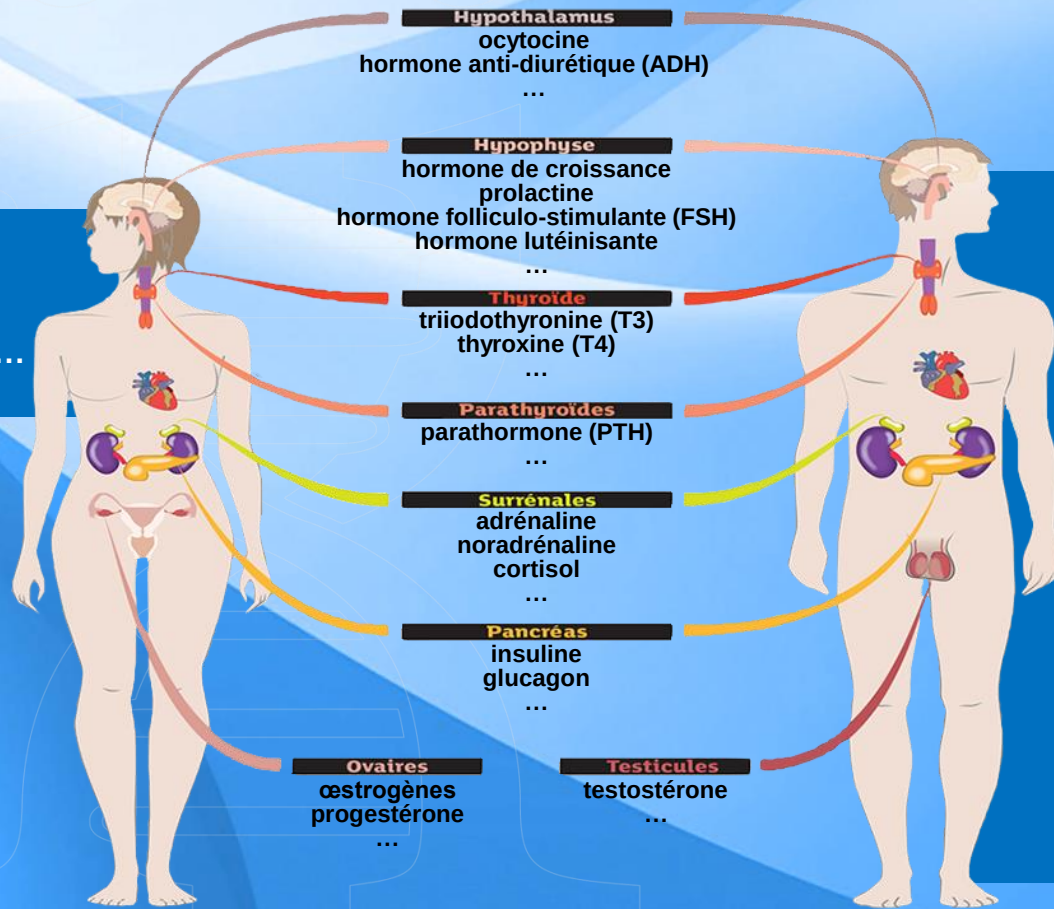
NON
AUX PERTURBATEURS
DE LOBBYS !



Les perturbateurs endocriniens (PE)...

Définition

Ce sont des :
leures hormonaux,
xéno-œstrogènes,
disrupteurs endocriniens...
(fin du 20^{ème} siècle)

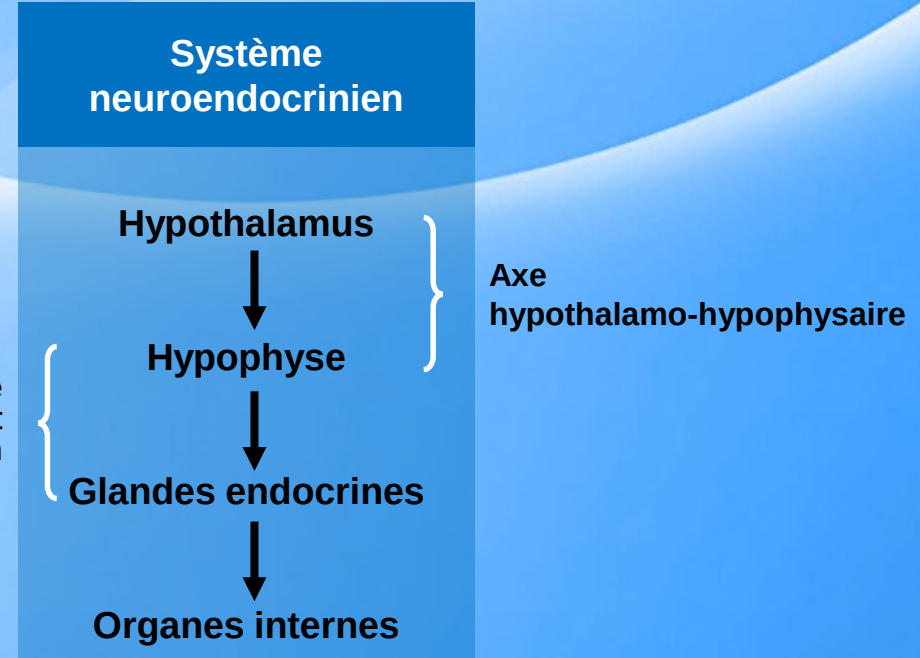
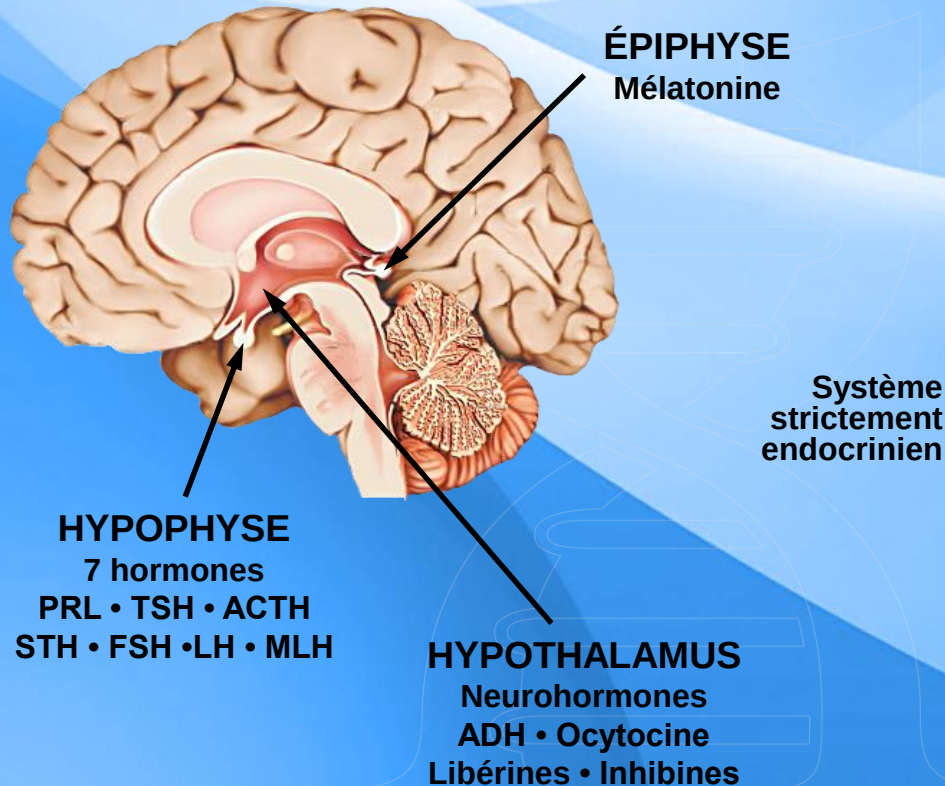


Définition de l'EPA
Agence américaine
de la Protection de
l'Environnement :

Un agent exogène qui
interfère avec la
production, la libération,
le transport,
le métabolisme, la
liaison, l'action ou
l'élimination des ligands
naturels responsables
du maintien de
l'homéostasie
et de la régulation du
développement de
l'organisme.

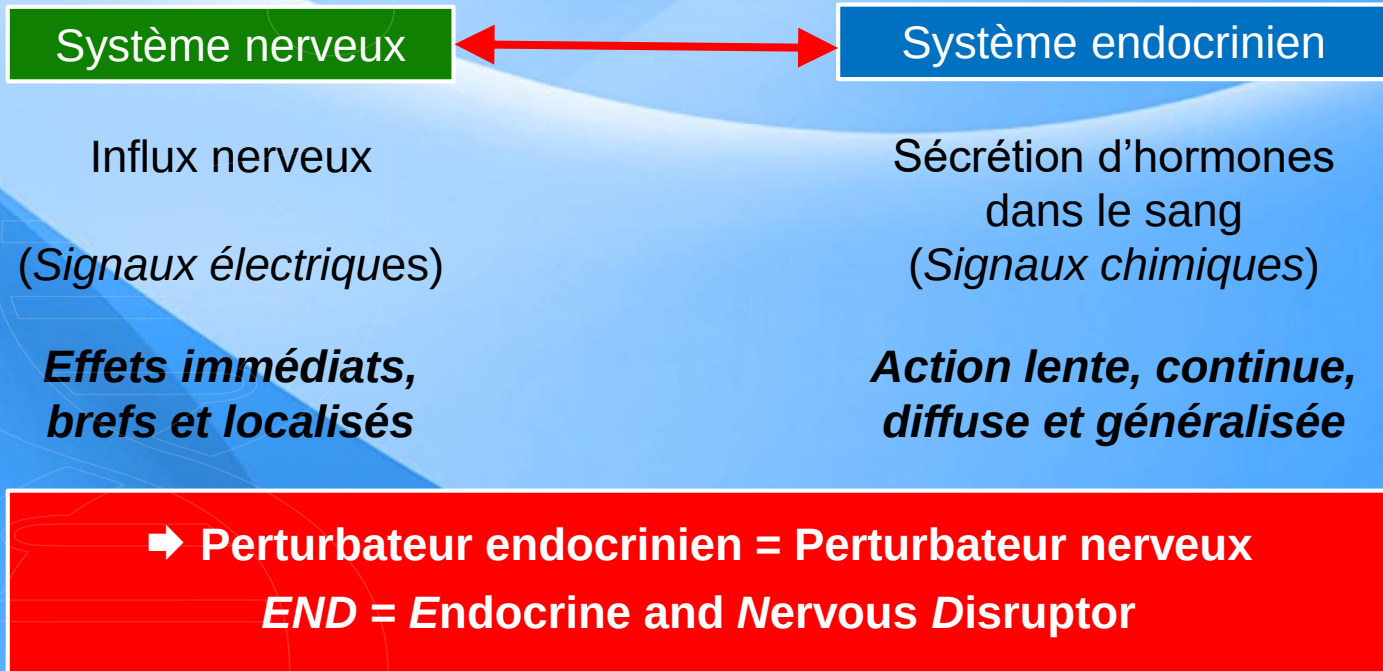
Les perturbateurs endocriniens (PE)...

Rôle du complexe hypothalamo-hypophysaire



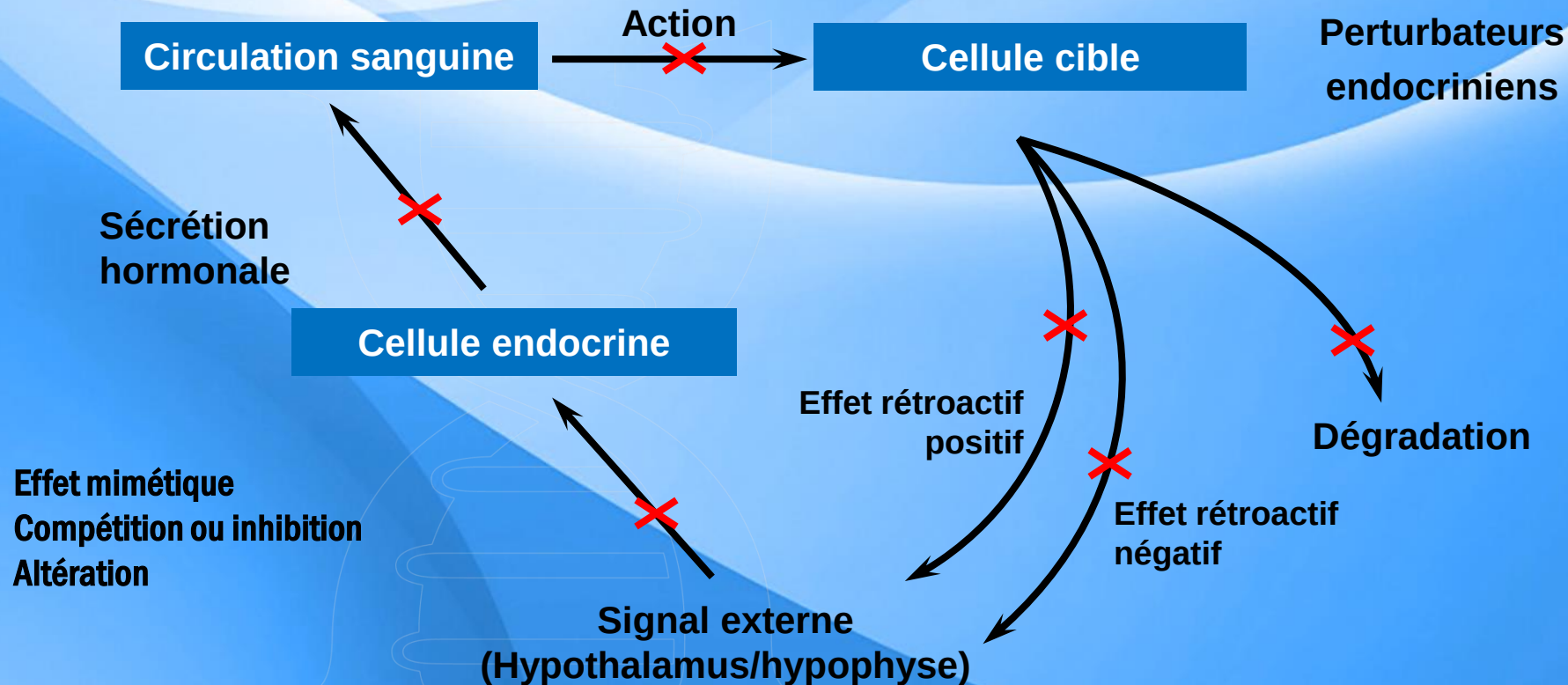
Les perturbateurs endocriniens (PE)...

La communication dans l'organisme!

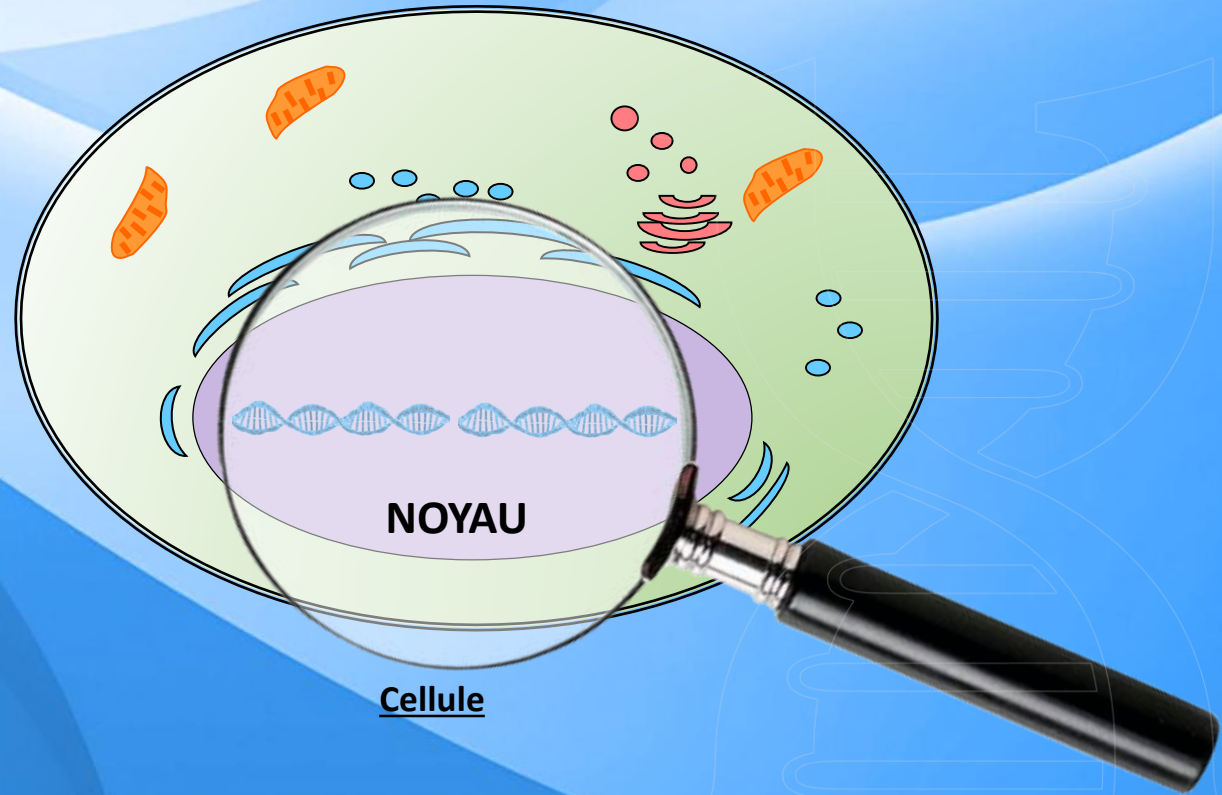


Mode d'action des perturbateurs endocriniens...

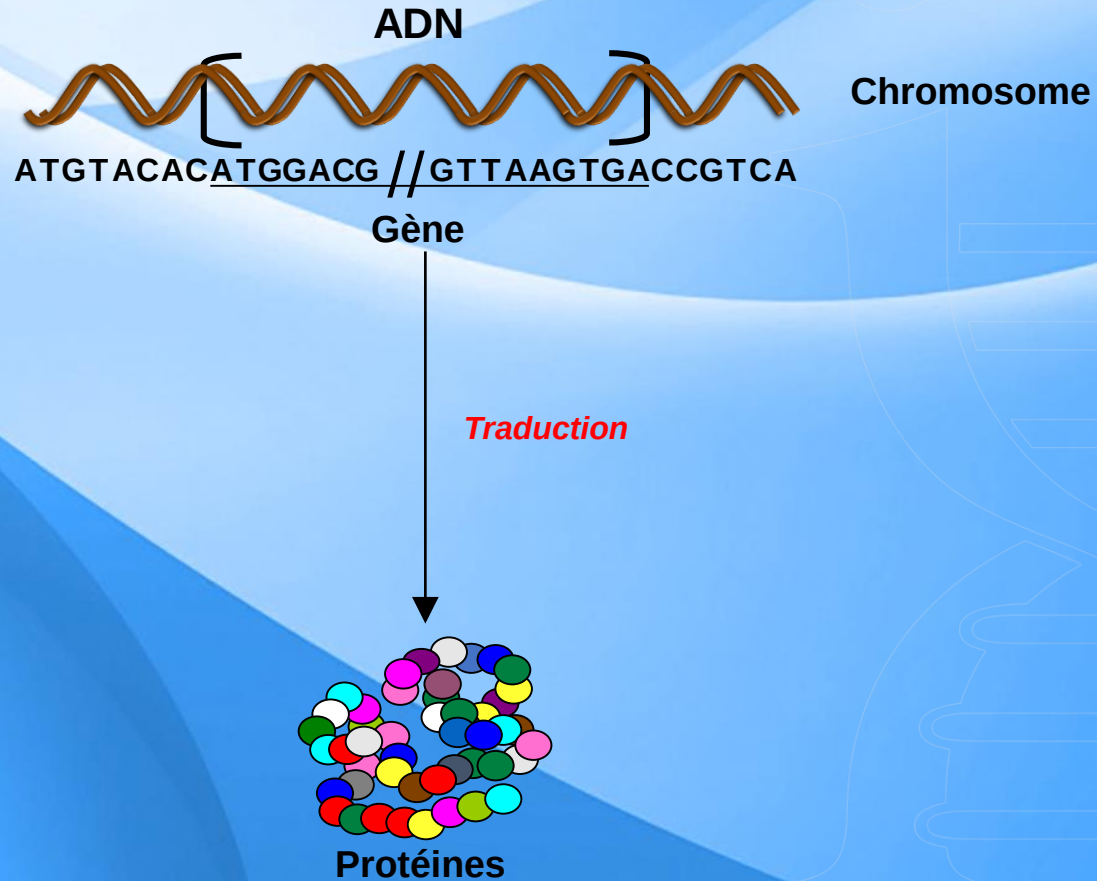
Mode d'action



Quelques notions indispensables...

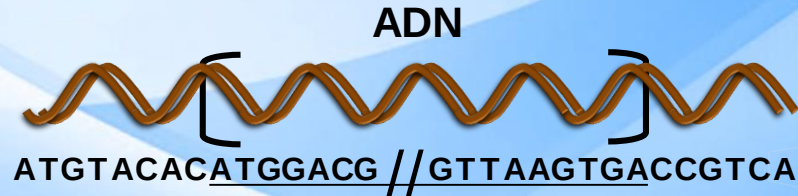


Quelques notions indispensables...



Quelques notions indispensables...

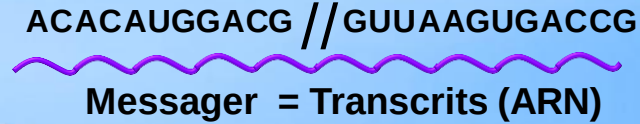
L'ensemble
des



= Génome

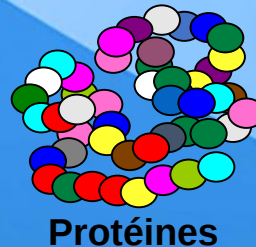
Gène

Transcription



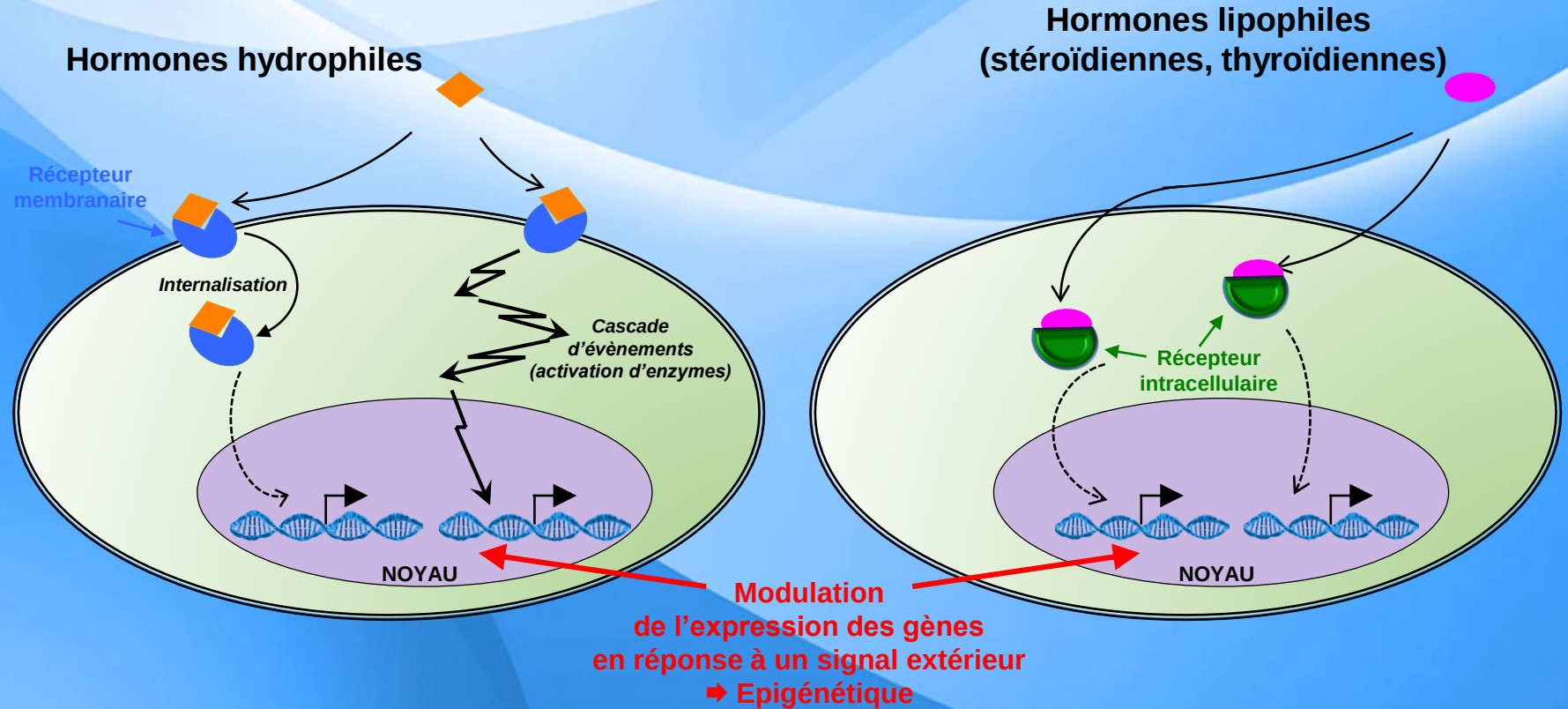
= Transcriptome

Traduction

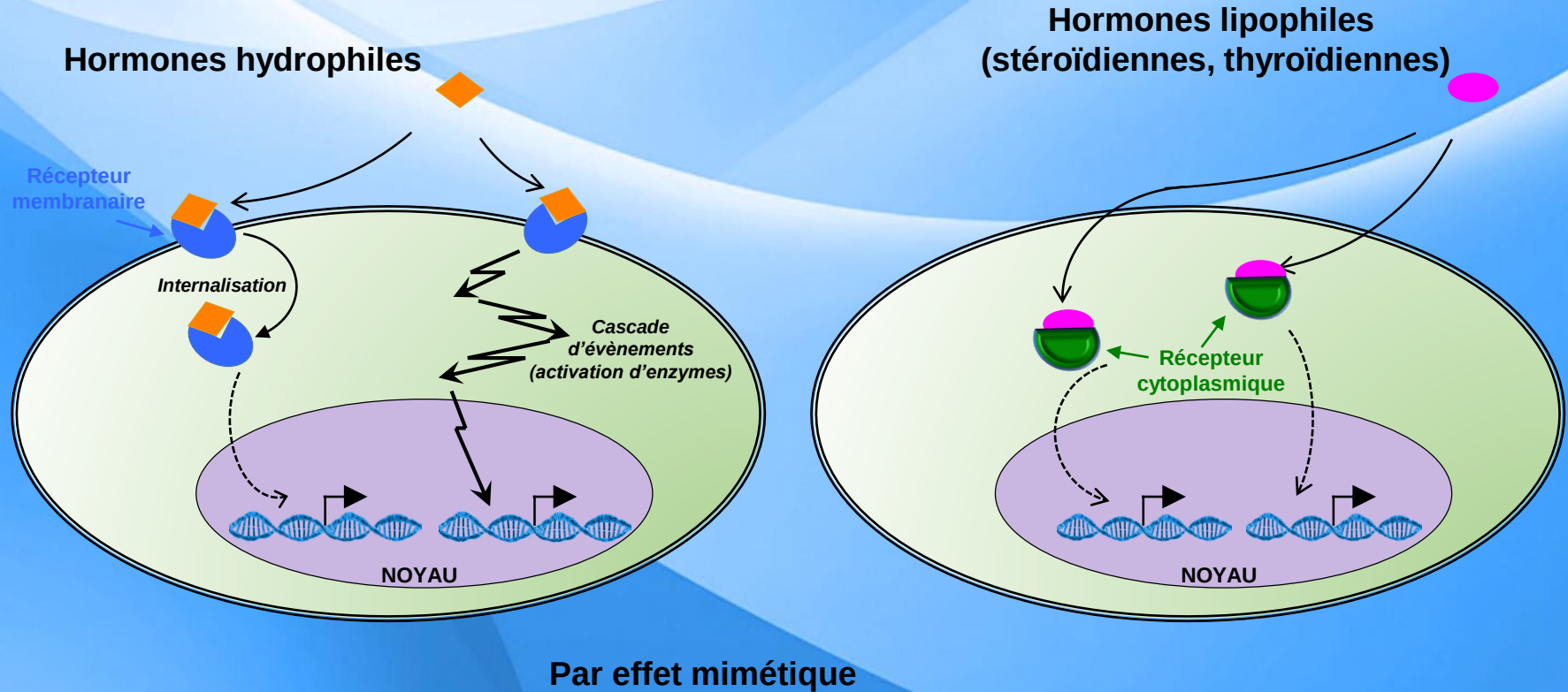


= Protéome

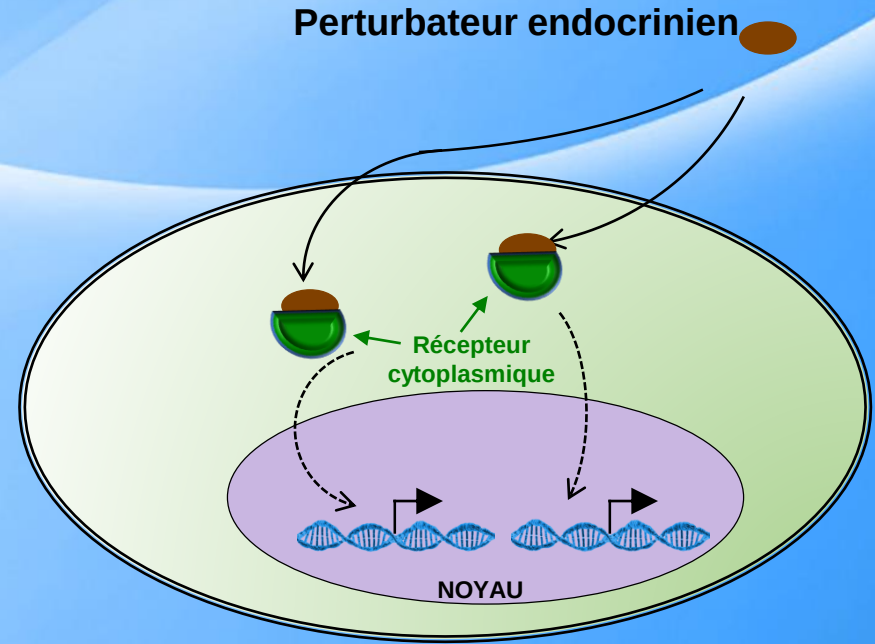
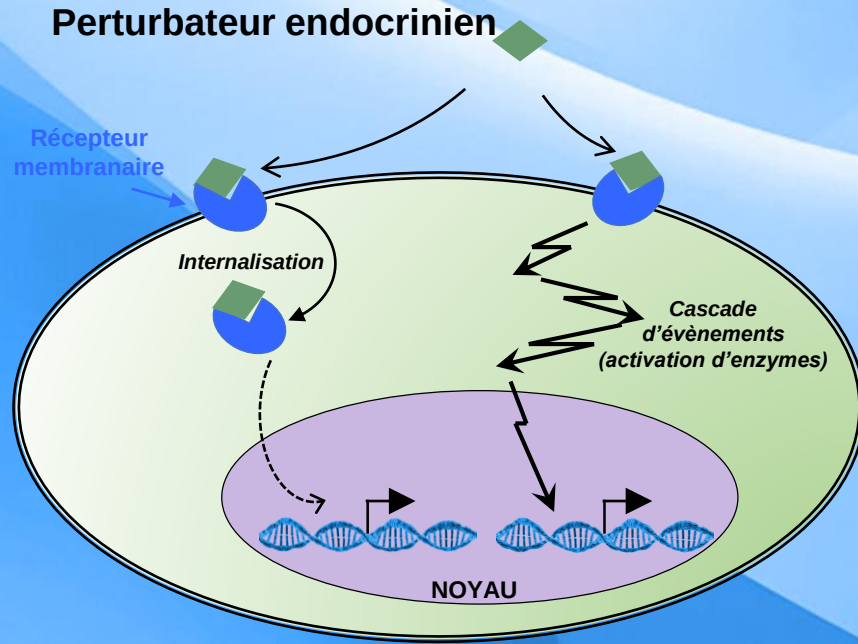
Mode d'action des hormones...



Mode d'action des perturbateurs endocriniens...

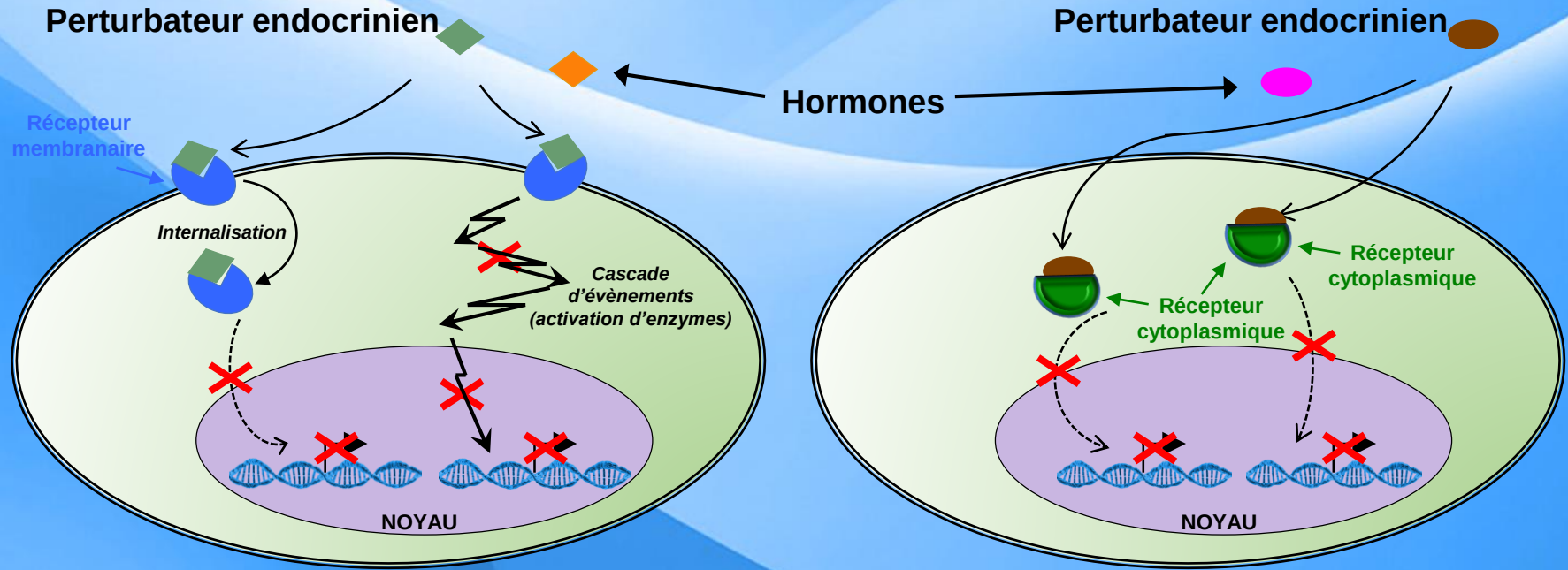


Mode d'action des perturbateurs endocriniens...



Par effet mimétique

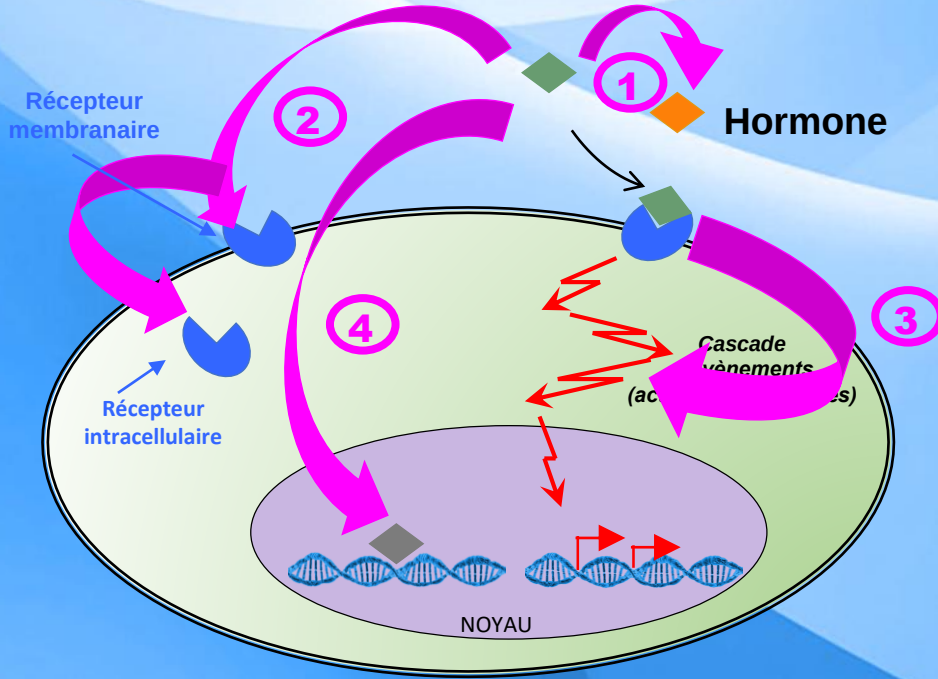
Mode d'action des perturbateurs endocriniens...



Par inhibition (compétition)

Mode d'action des perturbateurs endocriniens...

Perturbateur endocrinien



Par altération

1 Action sur la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion des hormones (perturbation du métabolisme des glandes sécrétrices des hormones)

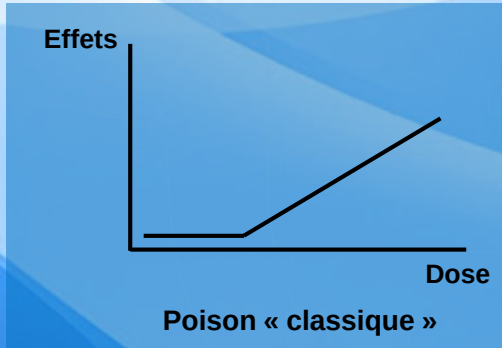
2 Action sur la synthèse des récepteurs hormonaux et/ou leur fonction

3 Action sur la fonction de l'hormone. La substance peut modifier le message normalement délivré à la cellule, laquelle déclenchera alors une réponse différente de celle normalement induite par l'hormone

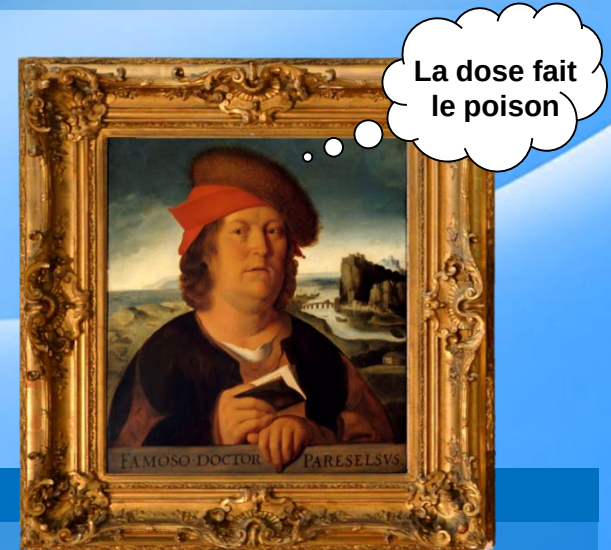
4 Action directe ou indirecte du perturbateur endocrinien sur l'ADN, résultant en des mutations ou des modifications épigénétiques, c'est-à-dire des modifications de l'expression des gènes

Particularités des perturbateurs endocriniens (PE)...

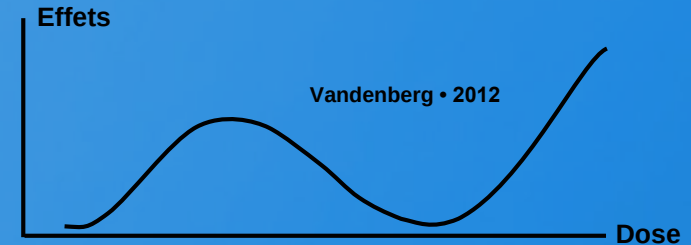
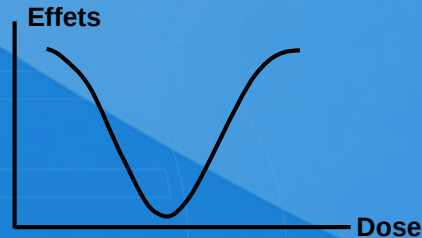
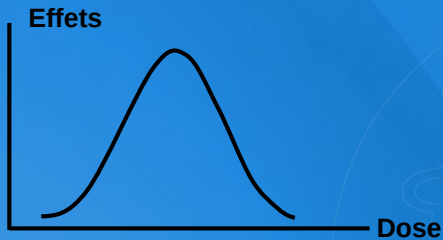
Les effets à faibles doses



Paracelse • 16^{ème} siècle



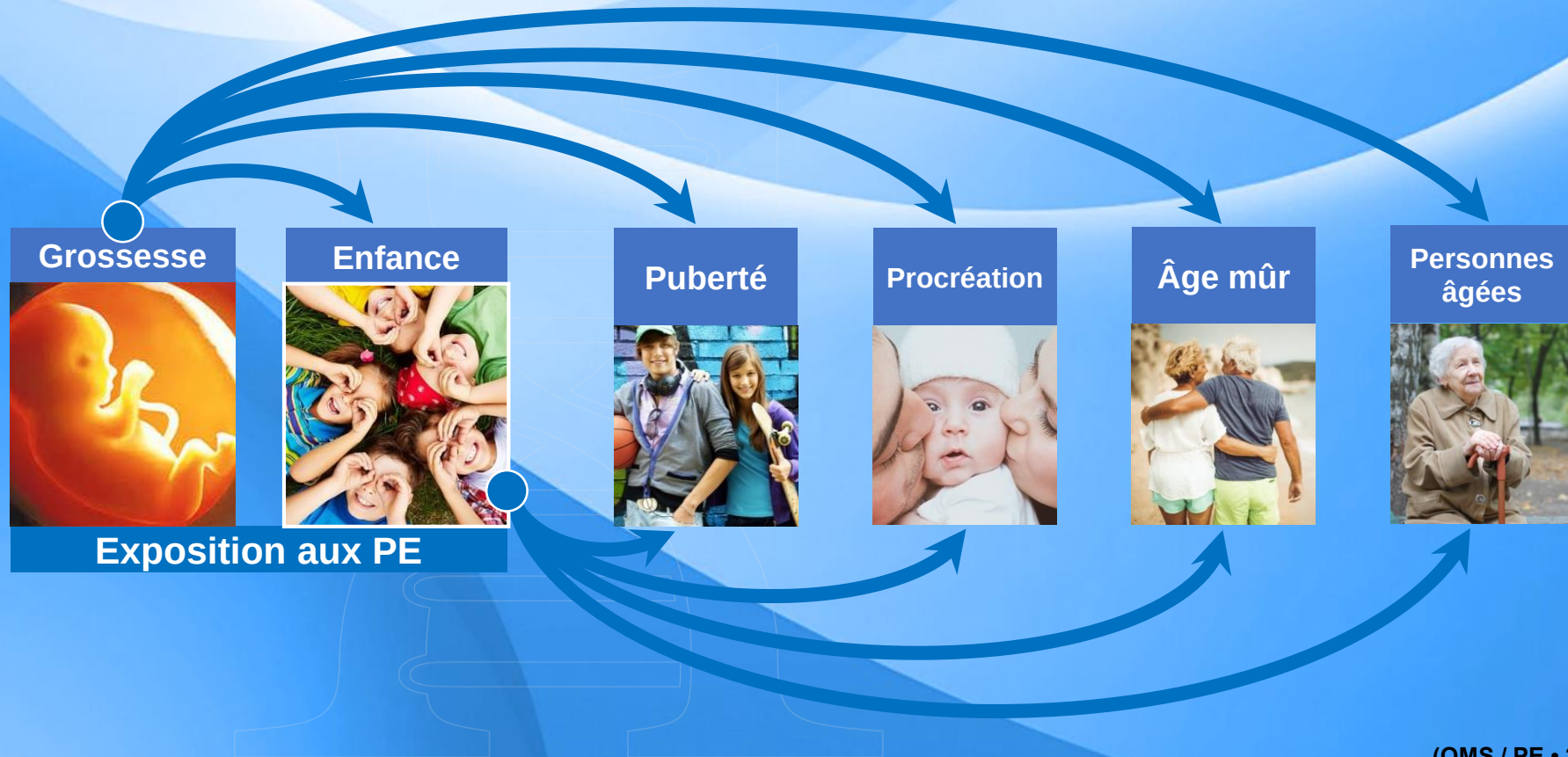
Perturbateurs endocriniens



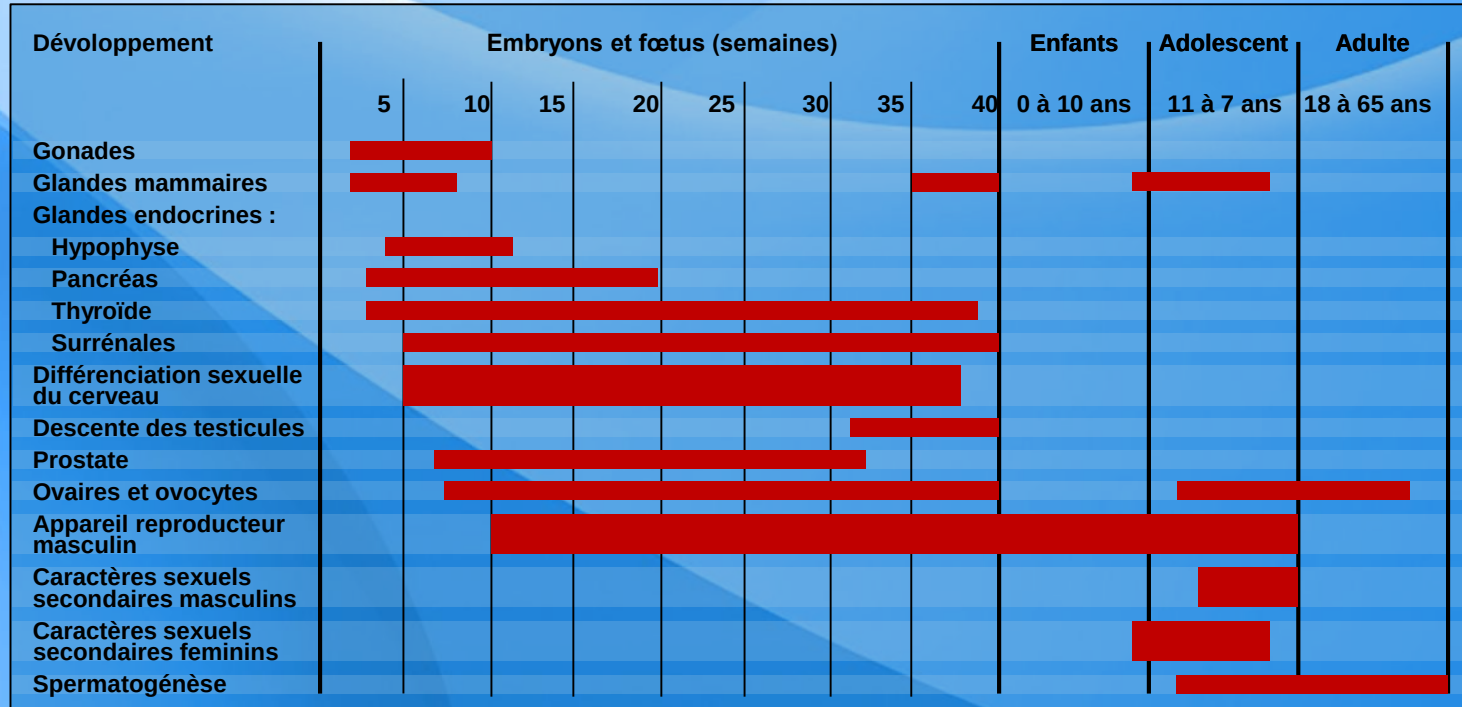
De faibles doses peuvent être plus toxiques que de fortes doses !!

Les perturbateurs endocriniens (PE)...

Particularités toxicologiques



Les perturbateurs endocriniens n'ont pas le même impact selon le moment de la vie où ils agissent.



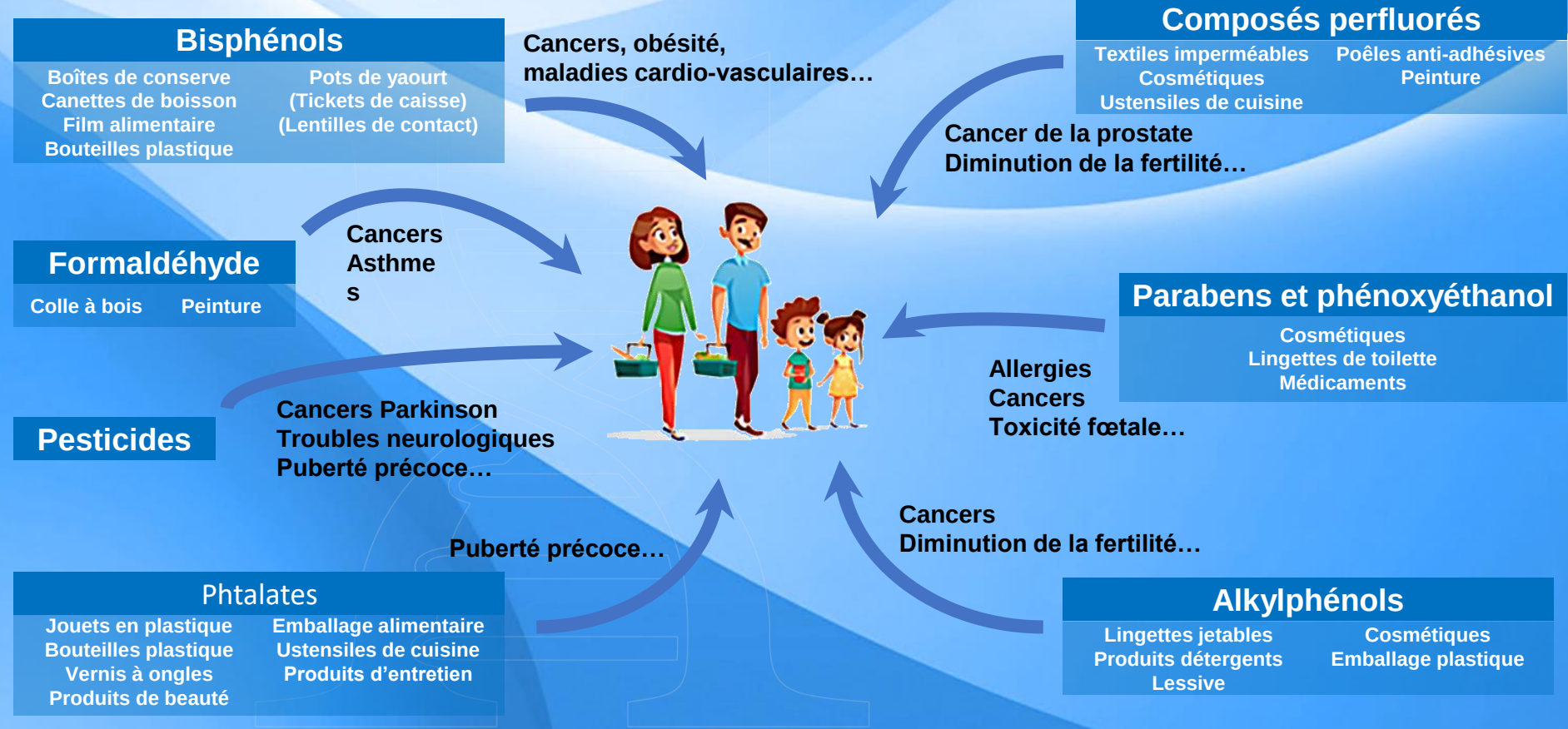
Les perturbateurs endocriniens (PE)...

Les grandes familles de PE:

- **Les bisphénols** : grande famille de plus de 15 bisphénols. BPA, BPF, BPB, BPS •
 - Les phtalates •
 - Les parabènes : E214 à E219 •
 - Les composés perfluorés •
 - Les composés phénoliques •
 - Les composés polybromés •
 - Les pesticides •
 - Les dioxines •
 - Les PCB •
 - Les HAP (Hydrocarbures aliphatiques) •
- **Certains métaux lourds** : Mercure, Plomb, Cadmium, Arsenic, Brome... •
 - Les phytoestrogènes •
 - Médicaments hormonaux •

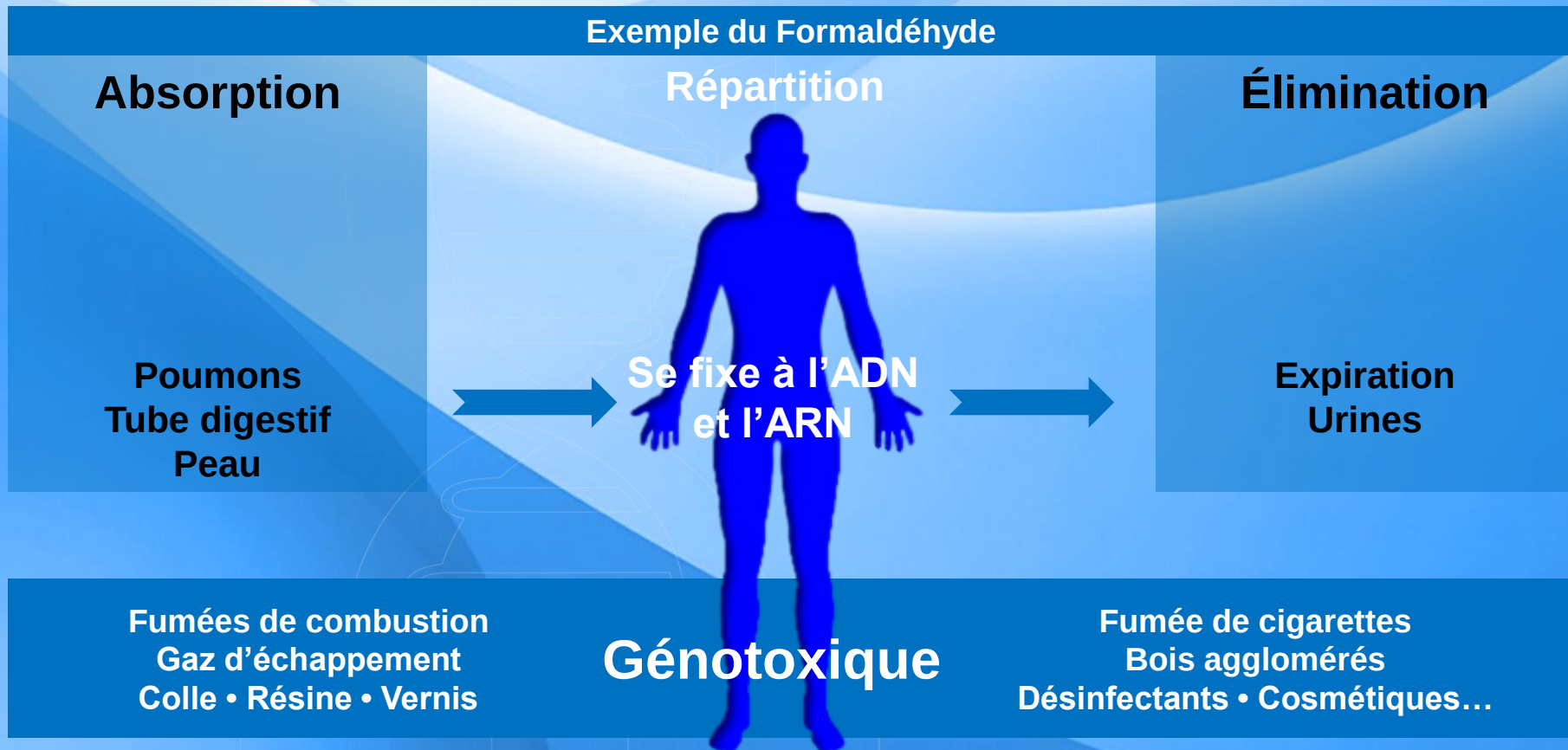
Les perturbateurs endocriniens (PE)...

Contamination humaine



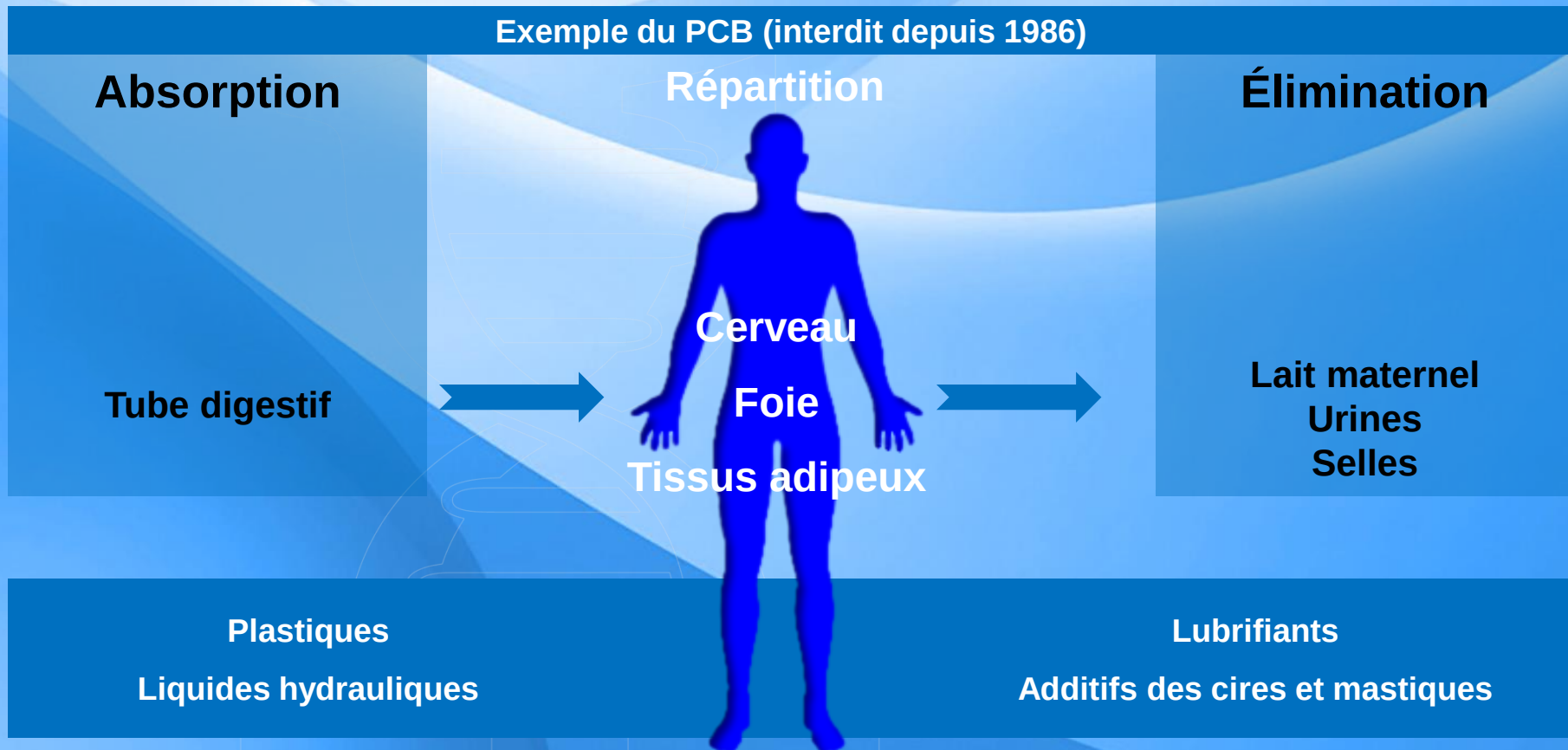
Les perturbateurs endocriniens (PE)...

Contamination humaine



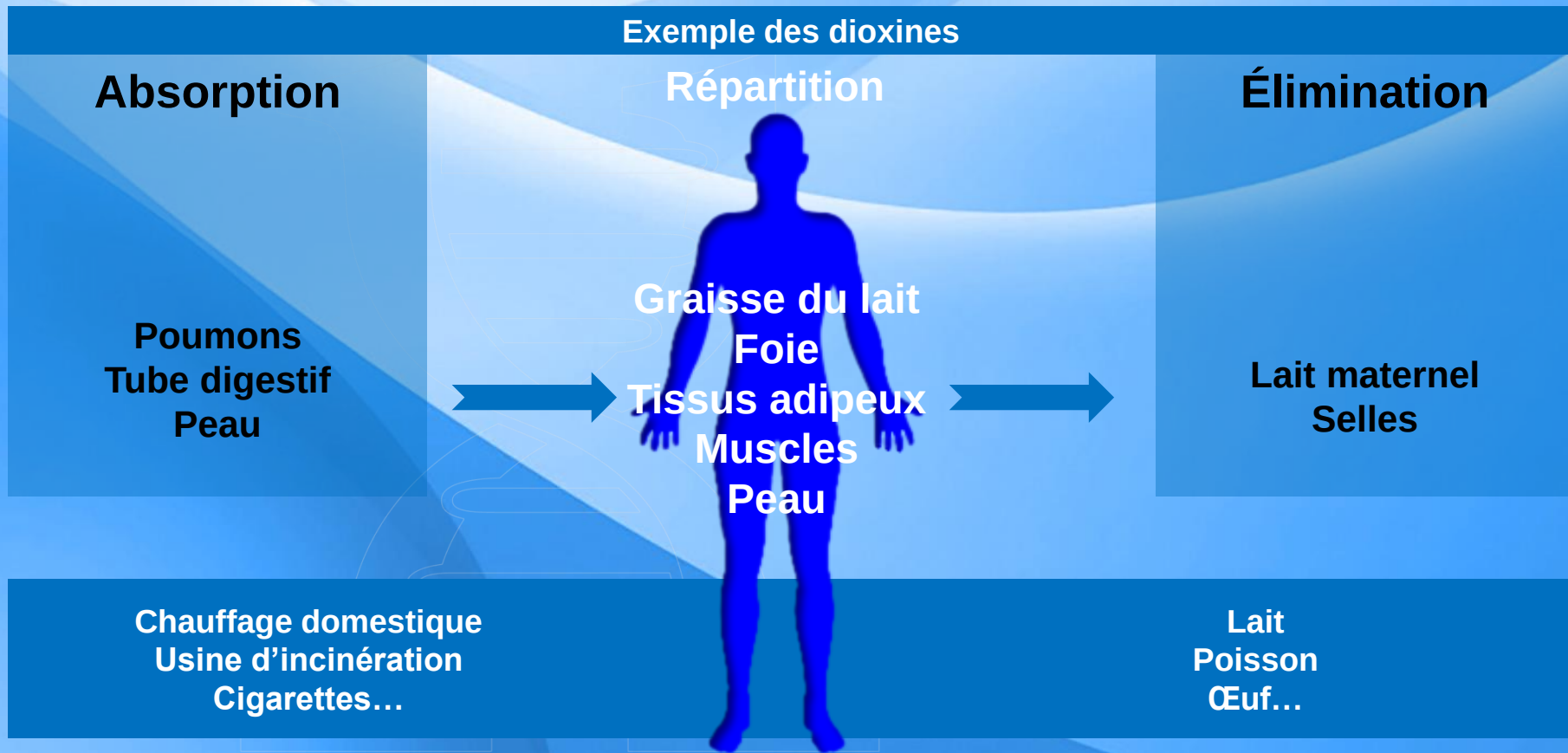
Les perturbateurs endocriniens (PE)...

Contamination humaine



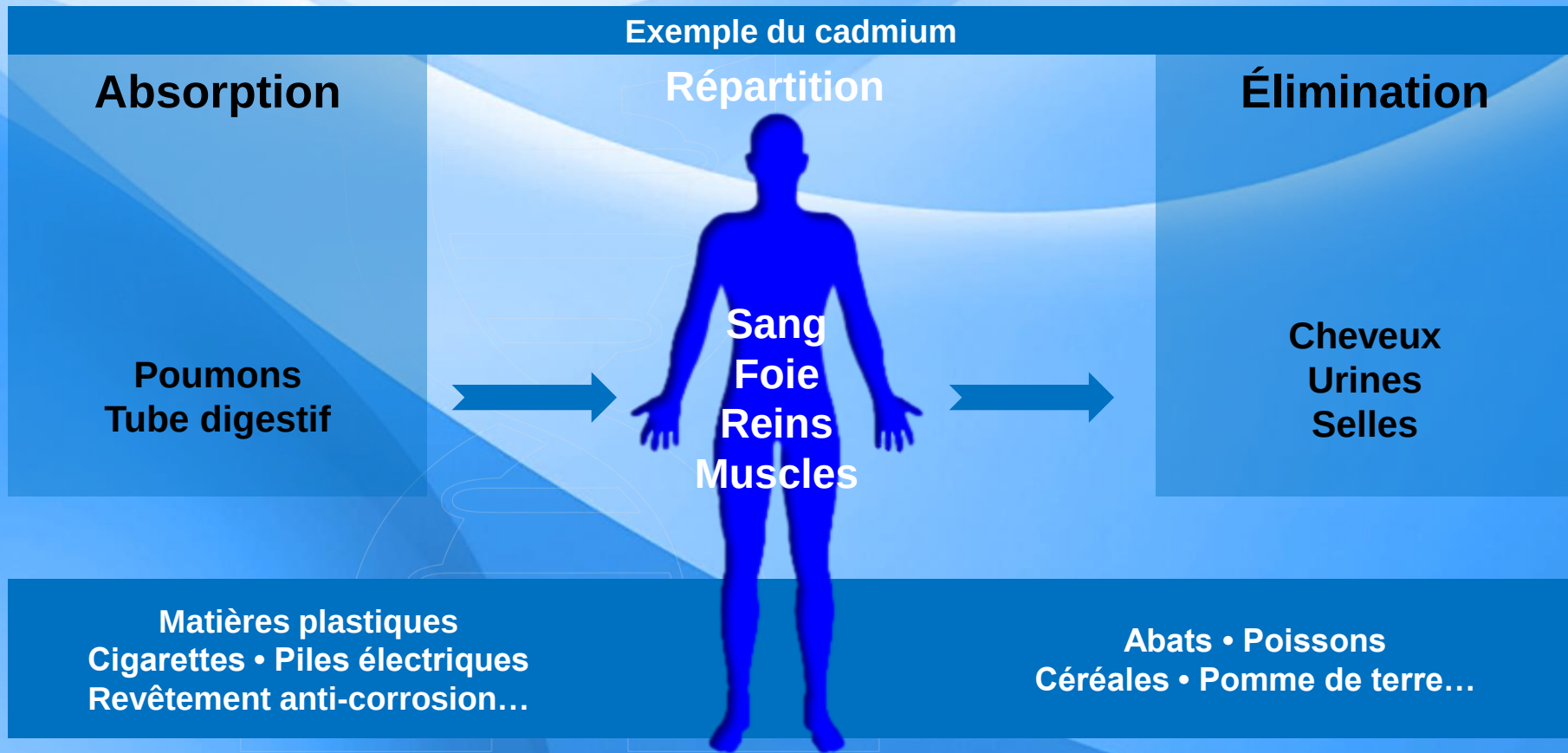
Les perturbateurs endocriniens (PE)...

Contamination humaine



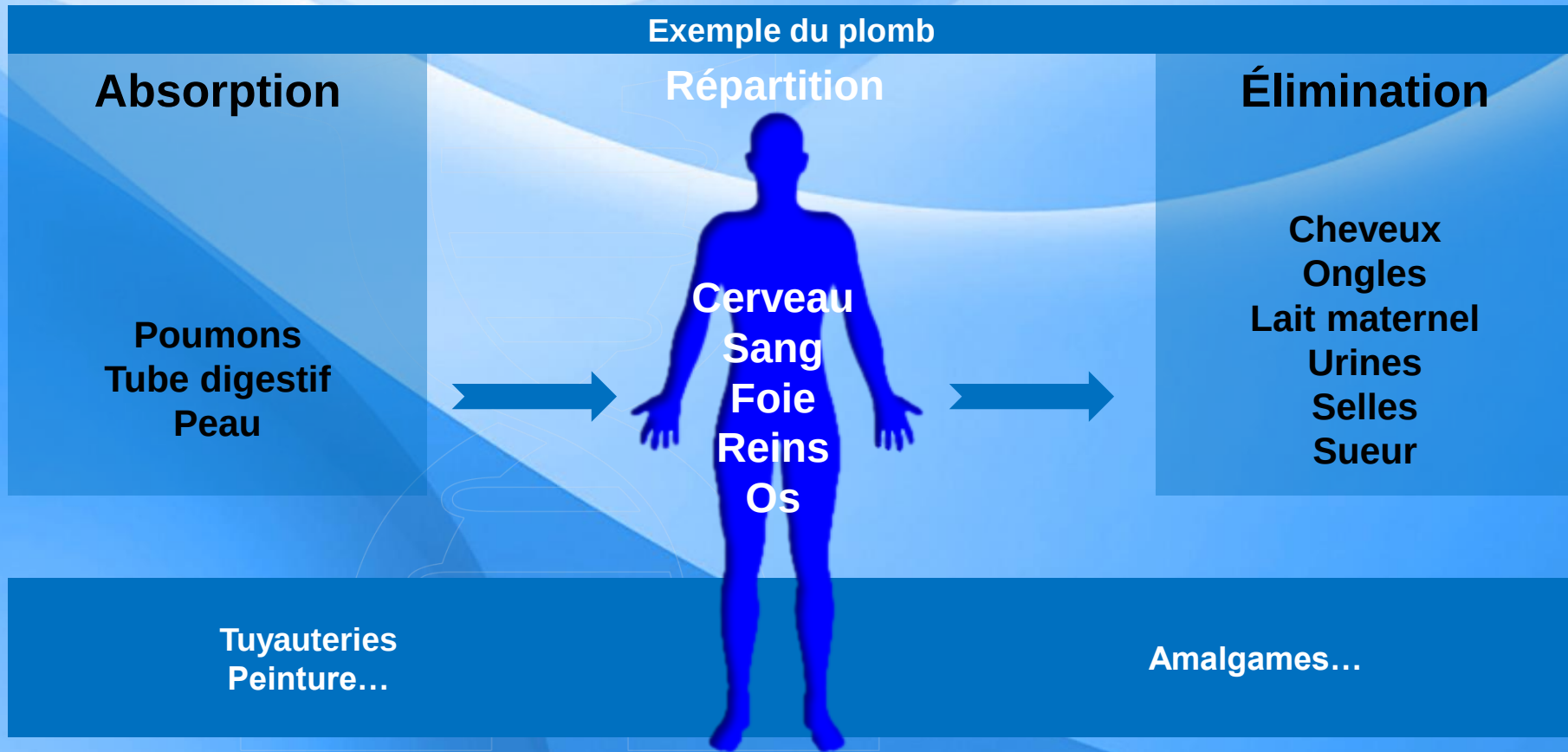
Les perturbateurs endocriniens (PE)...

Contamination humaine



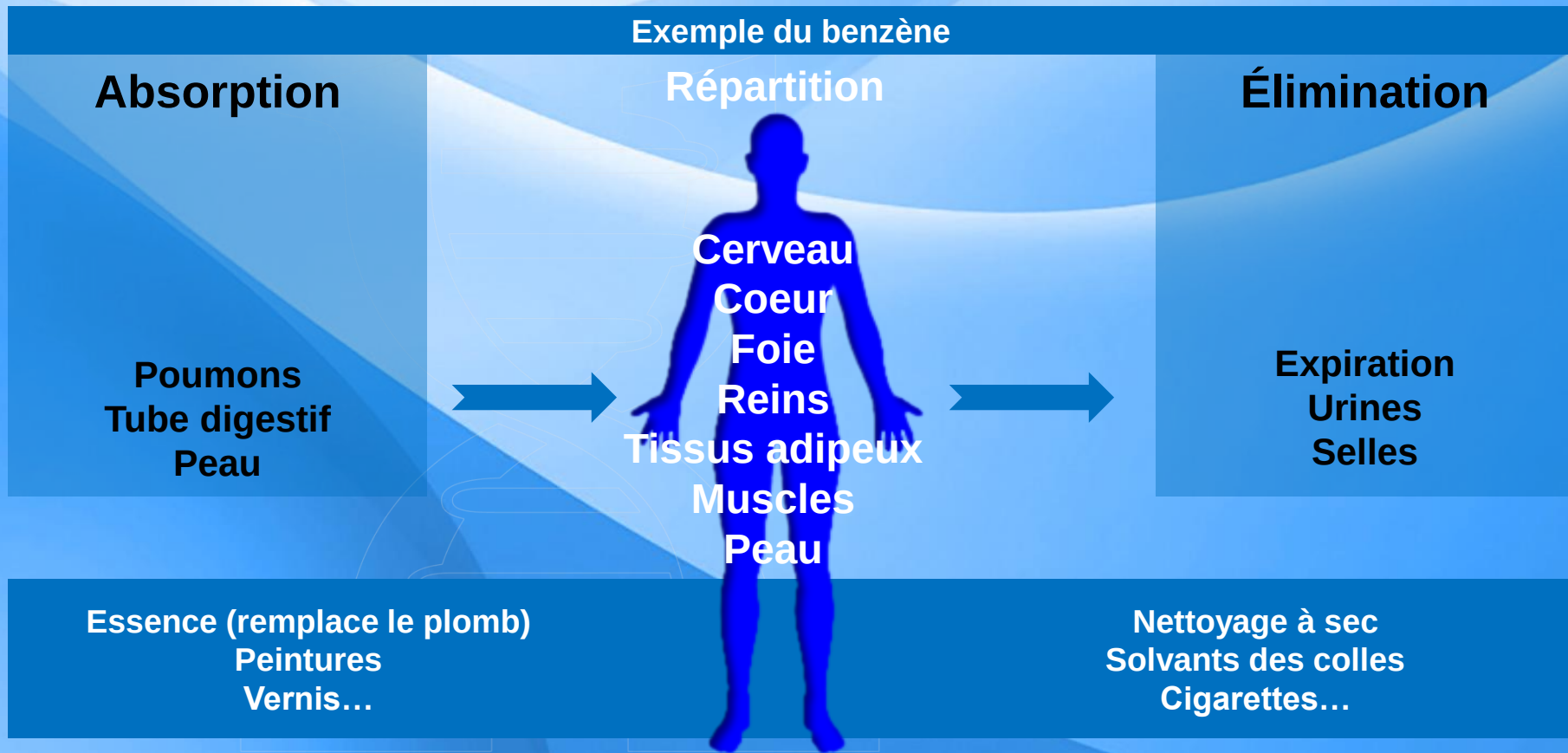
Les perturbateurs endocriniens (PE)...

Contamination humaine



Les perturbateurs endocriniens (PE)...

Contamination humaine



Dans la population générale

- BPA chez 93% •
- Phtalates chez 50-97% •
 - PFCs chez 91-99% •
 - PBDEs chez 100% •
- Triclosan chez 80% •
- PCBs chez 100% •

Études du CDC (Centre de Contrôle et de Préventions des maladies) (USA, 2017)

BodyBurden The Pollution in Newborns

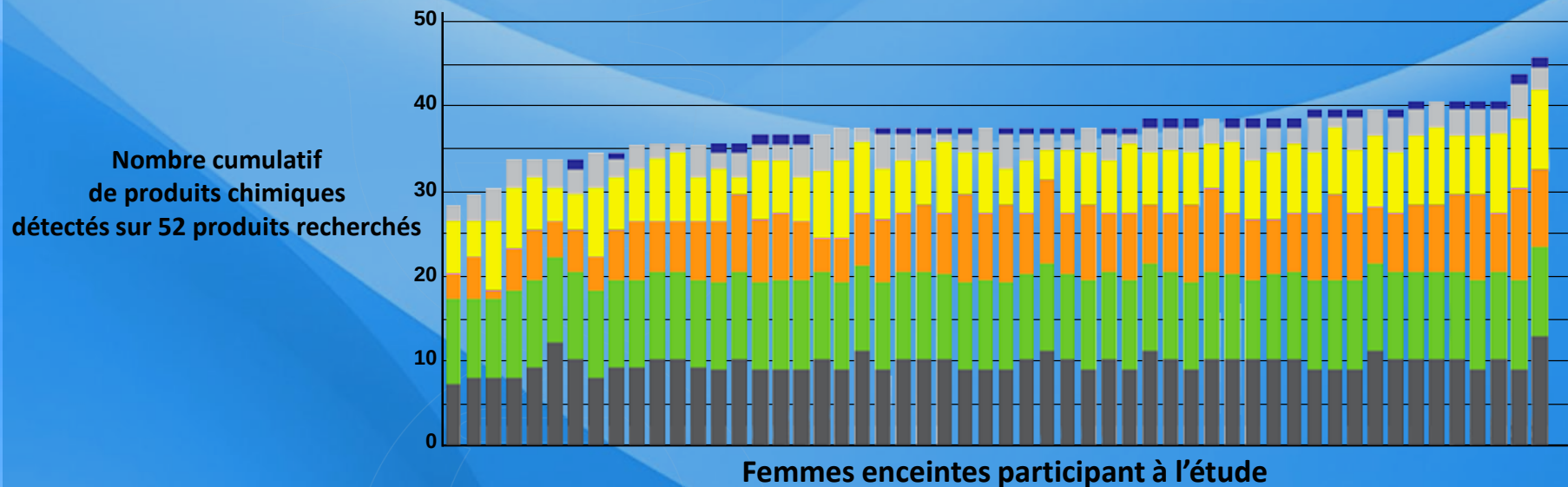
A benchmark investigation of industrial chemicals, pollutants, and pesticides in human umbilical cord blood

JANE HOULIHAN
TIMOTHY KROPP, PH.D.
RICHARD WILES
SEAN GRAY
CHRIS CAMPBELL

 ENVIRONMENTAL WORKING GROUP

JULY 14, 2005

Moyenne de 33 substances toxiques retrouvées chez 54 femmes enceintes testées aux USA



■ Cotinine

■ Pesticides organochlorés (13 mesurés)

■ Hydrocarbures polyaromatiques - PAHs (10 mesurés)

■ Métaux (4 mesurés)

■ Polybromodiphényléthers - PBDEs (11 mesurés)

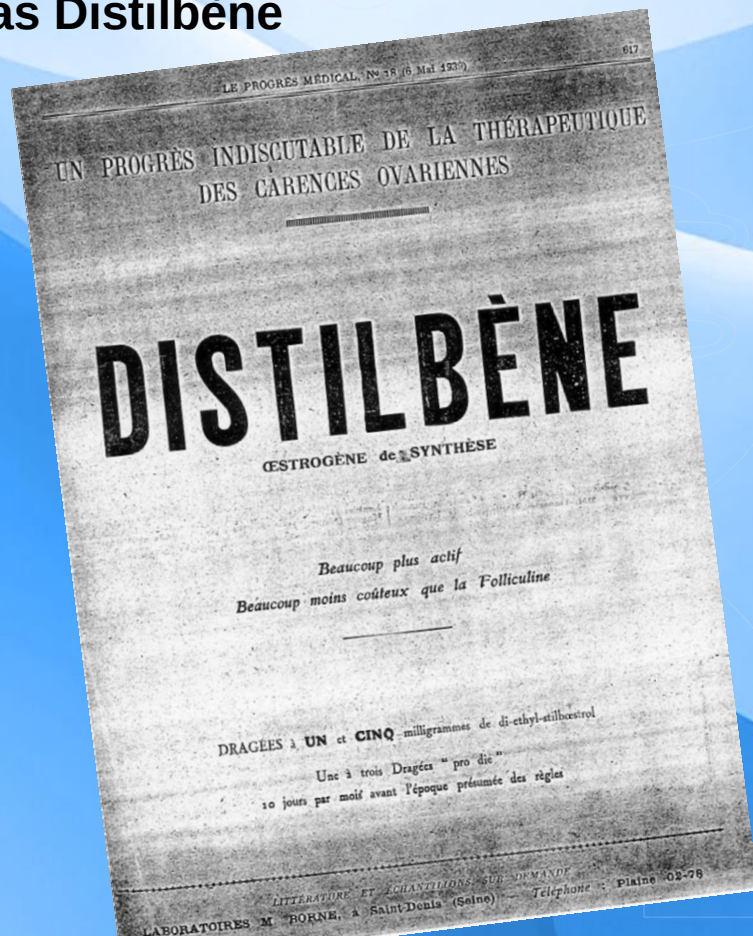
■ Phtalates (13 mesurés)

Chez des femmes enceintes

- 287 xénobiotiques recherchés dans le sang de cordon •
- 47 xénobiotiques dans chaque femme enceinte testée •
 - Dans le lait maternel •
BPA, PCBs, dioxines, pesticides,
mercure, retardateurs de flamme...



Le cas Distilbène



1940

Distilbène

Œstrogène de synthèse beaucoup plus actif et beaucoup moins coûteux que la Folliculine.

Présentation et Composition :

Distilbène 1 : dragées à un milligramme de di-éthylstilbœstrol.

Distilbène 5 : dragée à cinq milligrammes.

Indications et posologie :

Aménorrhée primitive-castration : 3 dragées de un milligramme *pro die*, 10 jours chaque mois, avant l'époque présumée des règles.

Aménorrhée secondaire-oligoménorrhée : 1 à 2 dragées de cinq milligrammes tous les deux jours pendant les 10 jours qui précèdent les règles.

Troubles de la ménopause et de la castration : Un milligramme par jour, 16 jours par mois, au besoin cinq milligrammes *pro die*.

Dysménorrhée : 1 à 3 dragées de un milligramme tous les deux jours pendant les 15 jours qui suivent les règles.

Stérilité : 1 à 2 dragées de un milligramme durant 3 semaines par mois et avant les règles.

Affections non génitales d'origine ovarienne : Un à trois milligrammes par jour jusqu'à l'obtention d'un résultat. La cure doit être interrompue pendant la période existante présumée des règles.

Prix

Distilbène 1 : La boîte de	25 dragées	18 fr.
1 :	de 100	50 fr.
5 : La boîte de	25 dragées	40 fr.
4 :	100	100 fr.

Laboratoire M. BORNE

79, rue de Paris - Saint-Denis (Seine) Tel. Plaine 24-30.

PE et reproduction...

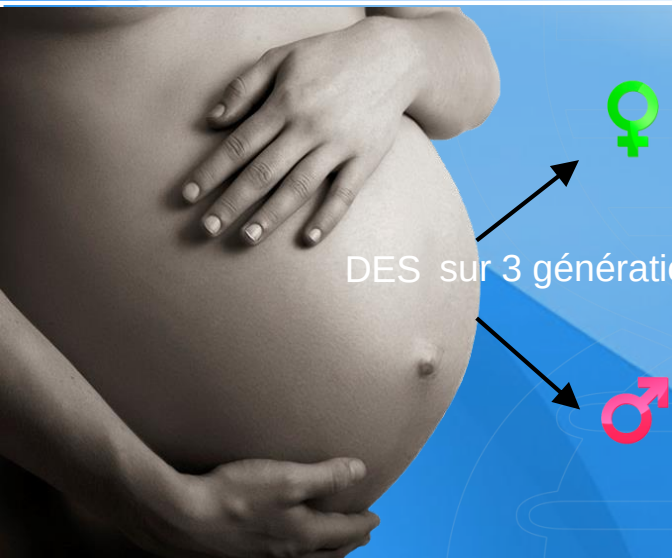
Le cas Distilbène

- **Ou diéthylstilbestrol (DES) : œstrogène de synthèse synthétisé en 1938**
- **Apparition sur le marché en France en 1940, en dépit d'études sur l'animal publiées dès 1938 et montrant ses effets cancérogènes et toxiques.**
- **Dès 1946, les Américains Watkins et Smith préconisent le DES pour les femmes susceptibles de faire une fausse couche**
- **Dès 1953, WJ Dickmann montre que le DES n'est pas plus efficace qu'un placebo pour prévenir les avortements spontanés**
- **Dès 1971 aux USA, il est supprimé aux femmes enceintes quand on découvre un cancer spécifique (adénocarcinome à cellules claires du vagin) chez les Filles des femmes traitées au DES**
- **Malgré cela, il est administré jusqu'en 1977 en France, 1981 en Italie et 1983 en Hongrie !**

PE et reproduction...

Le cas Distilbène

- ➡ 160 000 femmes traitées en France entre 1950 et 1977
- ➡ 10 millions de femmes traitées dans le monde



DES sur 3 générations

- Anomalies du développement de l'appareil reproducteur (malformations utérines)
- Stérilité
- Cancers du vagin
- Cancers du sein

- Anomalies du développement de l'appareil reproducteur (hypotrophie testiculaire, cryptorchidie)
- Hypospadias
- Anomalies du spermogramme
- Cancers testiculaires

➡ Mise en évidence de modifications épigénétiques

Le cas Distilbène

- Effets de l'exposition au DES pendant la gestation sur le comportement de la mère et de la progéniture. Ces résultats démontrent les risques des PE chez la mère et sa progéniture et suggèrent que les déficits développementaux peuvent provenir à la fois de toxicité in utero et de soins maternels aberrants.

(Tomihara K et al. • 2015)

- Association entre l'exposition fœtale au DES et les troubles psychiatriques à l'adolescence et à l'âge adulte : données d'une cohorte française de 1002 enfants exposés pendant la période prénatale. Ce travail démontre que l'exposition prénatale au DES est associée à un risque élevé de troubles psychiatriques à l'adolescence et à l'âge adulte.

(Soyer-Gobillard et al. • 2016)

PE et reproduction...

Le cas Distilbène

Programmation de l'obésité chez des souris adultes par l'exposition néonatale au DES

Les souris ont été traitées les 5 premiers jours de la période néonatale par de faibles doses de DES (0,001mg/kg/jour)

(Newbold et al. • 2009)



PE et reproduction:

Stérilité et hypofécondité

- **Exposition à des perturbateurs endocriniens à l'âge adulte: conséquences pour la fertilité féminine.** Rattan S et al. 2017
- **Estimation des niveaux de Bisphénol A et de Phtalates chez des femmes fertiles et infertiles.** Pednekar PP et al. 2018
- **Exposition environnementale à des perturbateurs endocrinien et à la qualité du sperme : Un aperçu des données épidémiologiques actuelles.** Zamkowska D et al. 2018
- **Dangers potentiels de l'exposition au bisphénol A sur la qualité du sperme et l'intégrité de l'ADN du sperme chez les hommes stériles.** Omran GA et al. 2018

PE et reproduction:

Malformations néonatales

- **Cryptorchidie** : 1,13 garçons de moins de 7 ans sur 1000 en France métropolitaine (augmentation de 1,2% / an)
InVS ; Paty et al, 2011

La plus fréquente des malformations congénitales mâles 1.8 to 6% des N.N. Terme (1 à 3 % à 3 mois)

Augmente à l'âge adulte le risque: d' hypofertilité R.R. X 5
de cancer germlinal testiculaire R.R. X 5 à 33

- **Criptorchidisme à la naissance dans la région de Nice (France)** associé à une importante exposition prénatale de PCB et DDE, confirmée par une concentration dans le colostrum. F.Brucker-Davis et al. 2008

PE et reproduction:

Malformations néonatales

- **Hypospadias** : 2,51 garçons de moins de 7 ans sur 1000 en France métropolitaine (augmentation moyenne de 1,8% / an) InVS ; Paty et al, 2011
- **Distance ano-génitale** : plus faible chez les garçons quand la concentration de **phtalates** est plus élevée chez leur mère pendant la grossesse Swan et al, 2005
- **Défauts de masculinisation des nouveaux-nés** : Taux de PE augmenté dans leur sang Paris et al, 2006
- **Micropénis chez les nouveaux-nés** : 18 sur 2710 nouveau-nés d'une **zone d'utilisation intensive de pesticides** dans le nord-est du Brésil Gaspari et al, 2012

PE et reproduction:

Cancers du testicule

- **Cancers du testicule** : 6,7 personnes sur 100 000 dans le monde en 2008 (augmentation de 2,5% / an)
InVS ; Kudjawu Y et al., 2011
- **Exposition aux PCB et à l'hexachlorobenzène, qualité du sperme et risque de cancer du testicule.** Paoli D et al. 2015
- **Troubles de la reproduction chez l'homme, maladies et coûts de l'exposition aux substances chimiques perturbant le système endocrinien dans l'Union européenne. 15 Milliards d'euros/an!** Hauser R et al.2015

PE et reproduction:

Cancers du sein

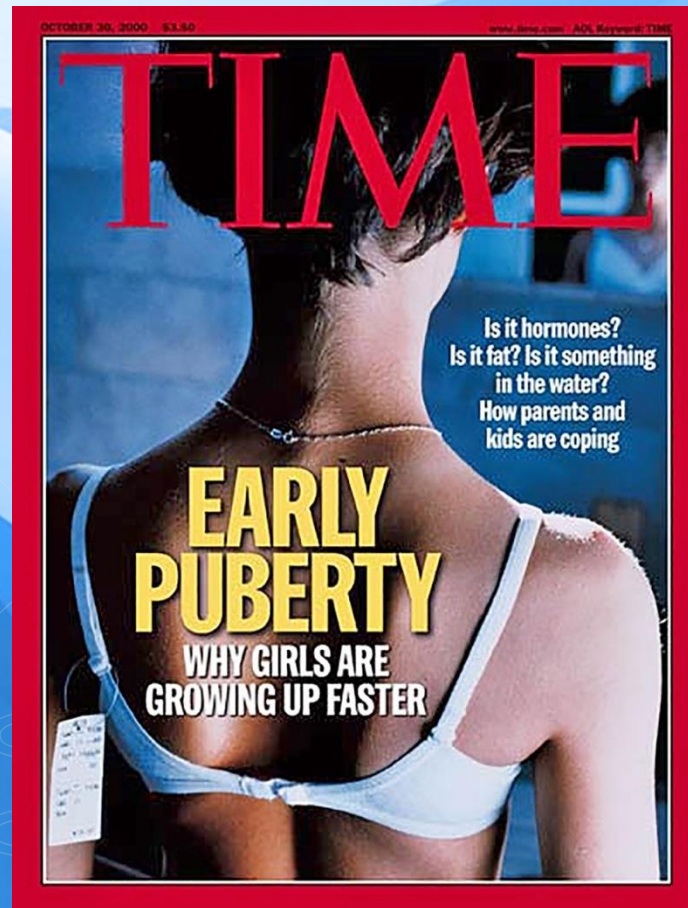
- Le bisphénol A à faible dose exerce de nombreux effets sur la cancérogenèse et la réponse aux traitements. Hafezi SA et al. 2019
- Le DDT et le cancer du sein: étude prospective du temps d'induction et des fenêtres de susceptibilité. Cohn et al. 2019
- Arrêtez de manger du plastique, signalisation moléculaire du bisphénol A dans le cancer du sein. Shafei A et al. 2018
- L'exposition aux composés perfluorés (PFOA) favorise la prolifération, la migration et le potentiel d'invasion des cellules épithéliales du sein humain. Pierozan et al. 2018
- Le bisphénol AF en tant qu'activateur du récepteur des œstrogènes humains $\beta 1$ (ER $\beta 1$) dans les lignées cellulaires du cancer du sein. Okazaki et al. 2018
- Le PCB 138 et cancer du sein. Morgan M et al. 2017

Endométriose

- L'exposition à des concentrations environnementales d'hexachlorobenzène induit des modifications associées à la progression de l'endométriose chez un modèle de rat. Chiappini et al. 2019
- Les femmes avec une endométriose présentent des taux sériques élevés de phtalate. Nazir et al. 2018
- Utilisation d'un modèle murin d'endométriose induite expérimentalement pour évaluer et comparer les effets de l'exposition au bisphénol A et du bisphénol AF. Jones et al. 2018
- Associations entre les polluants organiques persistants (POP) dans le tissu adipeux et l'endométriose infiltrante profonde. Ploteau et al 2017

PE et reproduction...

Puberté précoce



Puberté précoce

Puberté précoce pathologique

Chez les filles [0-9] ans = 2,68/10 000 (1173 cas /an)

Chez les garçons [0-10] ans = 0,28/10 000 (117 cas /an)

(Rapport InVS • 2011-2012)

Puberté précoce périphérique chez une fillette de 4 mois : rôle des pesticides ?

3 pertes de sang vaginal

Seins : pigmentation de l'aréole 3-4

Pas de poils pubiens

Echographie pelvienne : utérus de 69 mm de long (60 chez la nullipare, 80 chez la multipare)

Age osseux normal

Test à la gonadotrophine négatif (GnRH test)

Famille vivant dans une ferme où étaient stockées 22 tonnes de pesticides

(dioxines, DDT, lindane, endosulfan sulfate...)

Le père présentait une diminution de la libido

(Gaspari et al • 2011)

PE et reproduction...

Puberté précoce

- **Lien entre la présence de PE dans le plasma humain et puberté précoce**
(Yum et al • 2013)
- **Augmentation de l'activité oestrogénique chez les filles prématures : marqueur de la pollution environnementale**
(Paris et al • 2013)
- **Impact de l'âge des premières règles (< 11ans) sur l'obésité, le contrôle glycémique et le diabète de type 2**
(Sumi et al • 2018)
- **Pubertés précoces chez les jeunes filles : un indicateur de troubles psychosociaux futurs**
 - L'adaptation psychosociale
 - La dépression et l'anxiété
 - Problèmes de comportement / délinquance
 - Agressions physiques, hostilité, hyperactivité
 - Comportements sexuels trop précoces
 - Plus vulnérable aux maladies sexuellement transmissibles
 - Grossesses précoces
(Tremblay et al • 2005)

PE et troubles métaboliques...



PE et troubles métaboliques...

Les causes

Nutritionnelles

Trop gras • Trop salé • Trop sucré
Impact sur le microbiote,...

Socio-économiques

Sédentarité • Habitat • Stress
Revenus • Éducation...

Génétiques

Sexe • Origine ethnique • Antécédents familiaux...

Gène normal



Gène muté



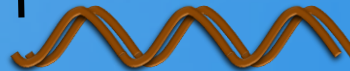
Environnementales

Pollutions chimiques dont les PE

ON



Gène normal



OFF



~~Gène normal~~

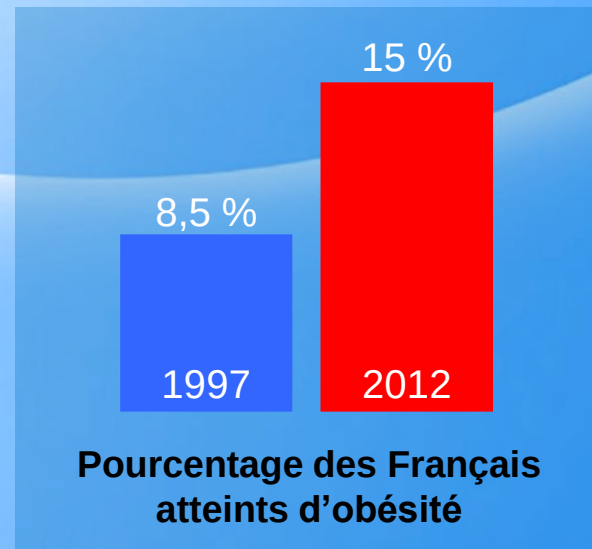


Épigénétique

PE et troubles métaboliques...

Cas de l'obésité

Années de naissance	10% d'obésité atteint à l'âge de
1946-1951	49 ans
1952-1958	45 ans
1959-1965	41 ans
1966-1972	34 ans
1973-1979	32 ans
1980-1986	28 ans

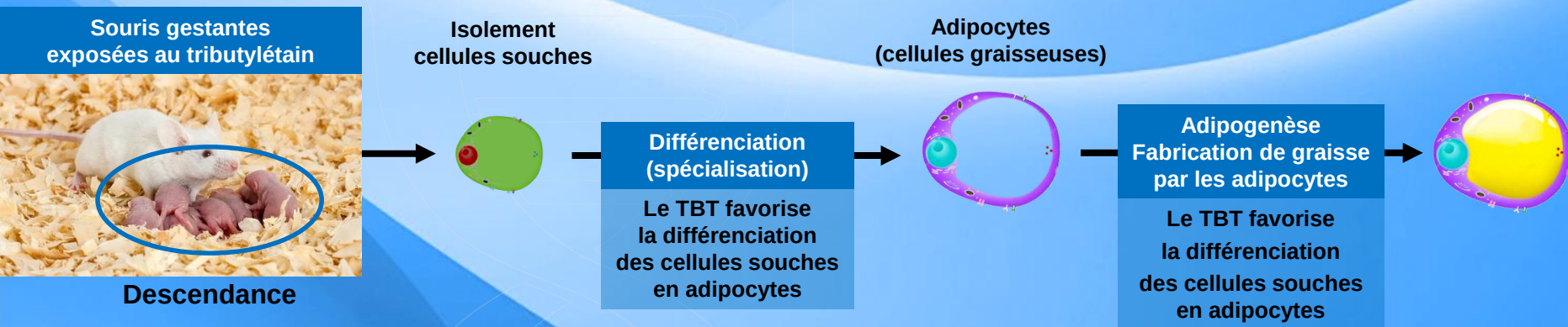


Près de 7 millions d'obèses en 2012

PE et troubles métaboliques...

Cas de l'obésité

L'exposition prénatale au tributylétain (TBT)
prédispose les cellules souches à se transformer en adipocytes



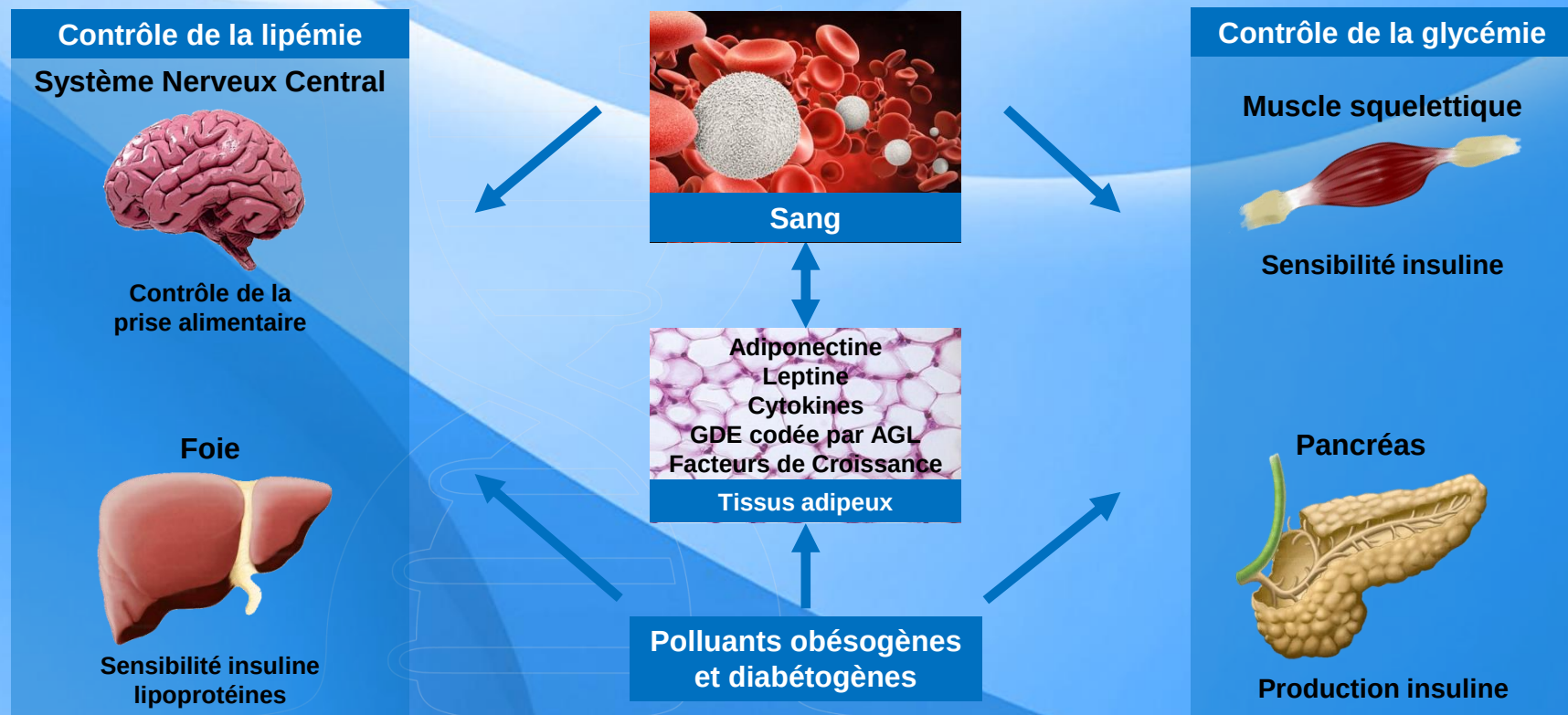
Le TBT induit l'accumulation de graisse par « allumage » des gènes de l'adipogenèse



PE et troubles métaboliques...

Cas de l'obésité

Dérèglement du métabolisme glucido-lipidique



PE et troubles métaboliques...

Origines toxiques développementales des troubles métaboliques chez l'enfant et l'adulte



Exposition in utero
Modifications épigénétiques

Exposition aux PE
(Environnement, nutrition)

Aggravent et accélèrent les
pathologies sous-jacentes
(susceptibilité génétique)

Pathologies chez le jeune adulte
Troubles métaboliques
Obésité précoce



La malbouffe : double peine !!!

Pathologies chez l'adolescent et l'adulte :
Diabète, obésité, Maladies cardio-vasculaires



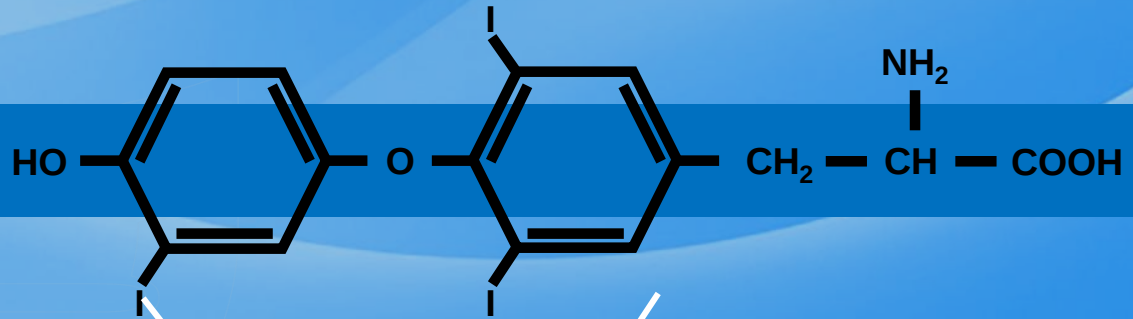
Le crétinisme historique : déficit en hormone thyroïdienne

Le crétinisme infantile est éliminé par un dépistage systématique depuis 1979 de l'hypothyroïdie à la naissance, au troisième jour.

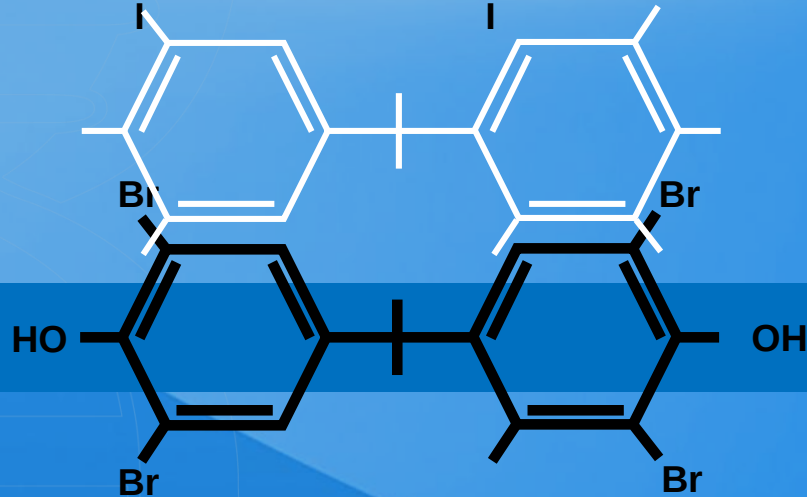
En 2010, encore 2 millions d'enfants touchés chaque année avec une baisse très importante du QI ≤ 35 .

PE et thyroïde...

HORMONE THYROIDIENNE T3
Triiodothyronine



COMPOSÉS POLYBROMÉS
Retardateur de flamme



PE et thyroïde...

Les perturbateurs hormonaux thyroïdiens trouvés dans le sang maternel et l'urine sont aussi présents dans le liquide amniotique

Retardateurs de flammes

Benzophénone-3

Bisphénol A

4-4' DDE

amitrol

Hexachlorobenzène (HCB)

Triclosan

Diéthyl hexyl phtalate (DEHP)

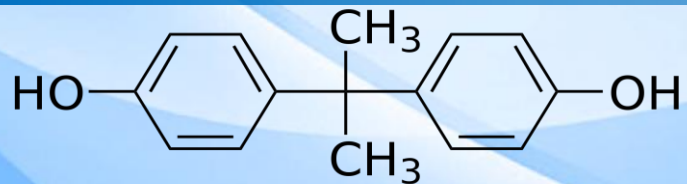
Dibutylphtalate

CHLORPYRIFOS

PCB-153

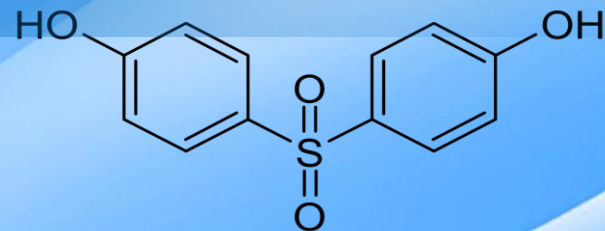
Perchlorate • Nitrate • Thiocyanates

PE et thyroïde...



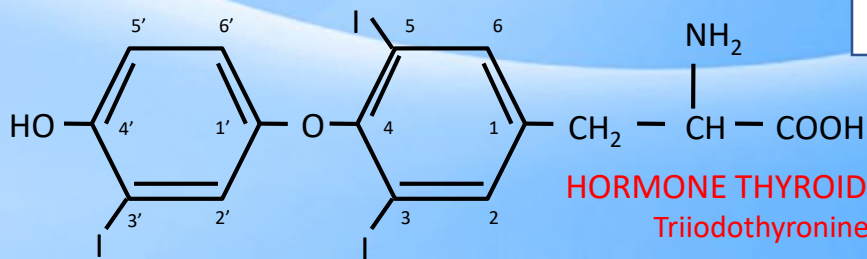
Bisphénol A (BPA)

Plastifiants...

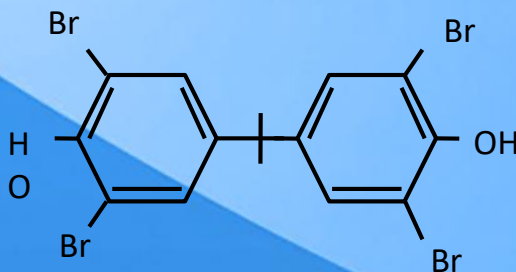


Bisphénol S (BPS)

Plastifiants...



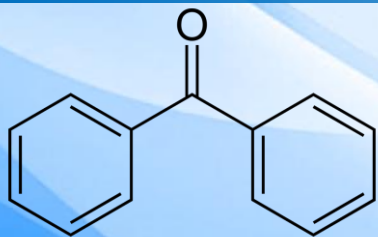
HORMONE THYROIDIENNE T3
Triiodothyronine



Composés polybromés

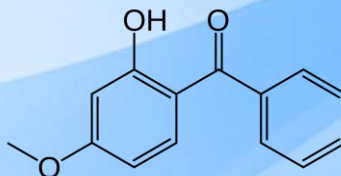
Retardateurs de flamme

PE et thyroïde...



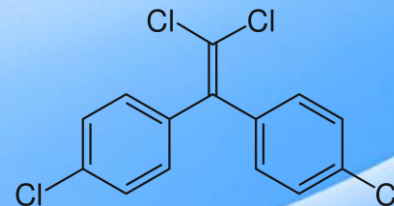
Benzophénone

Vernis UV...



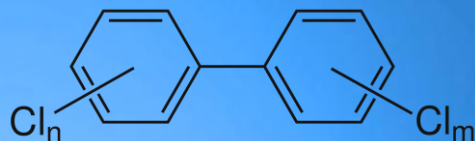
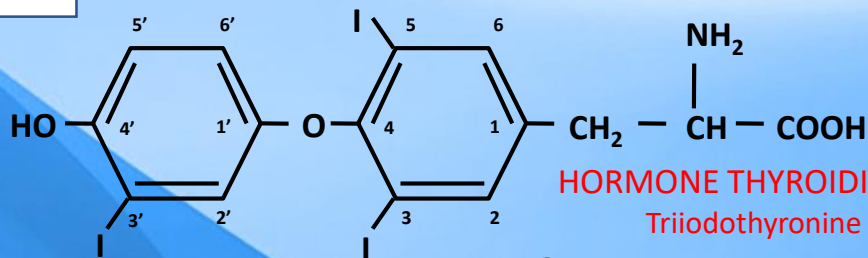
Oxybenzone

Crèmes solaires



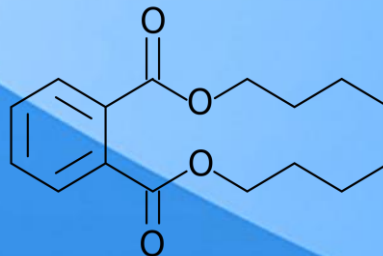
4-4'DDE

Pesticide organochloré



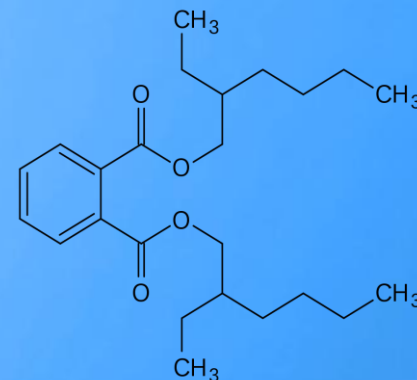
PCB

Transformateurs, peintures...



Dibutyl phtalate

Plastifiants, adhésifs...

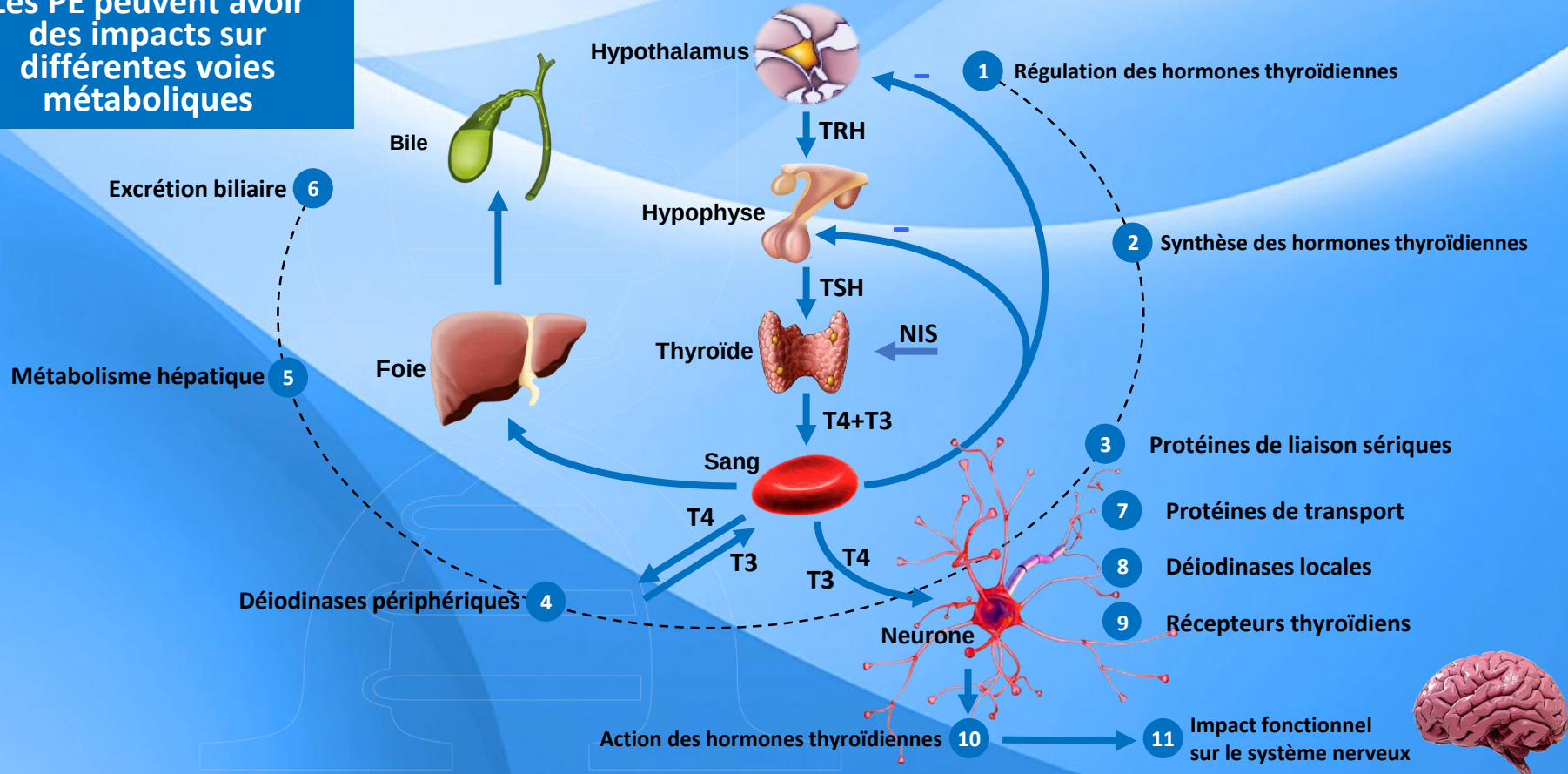


DEHP

Plastifiants, adhésifs...

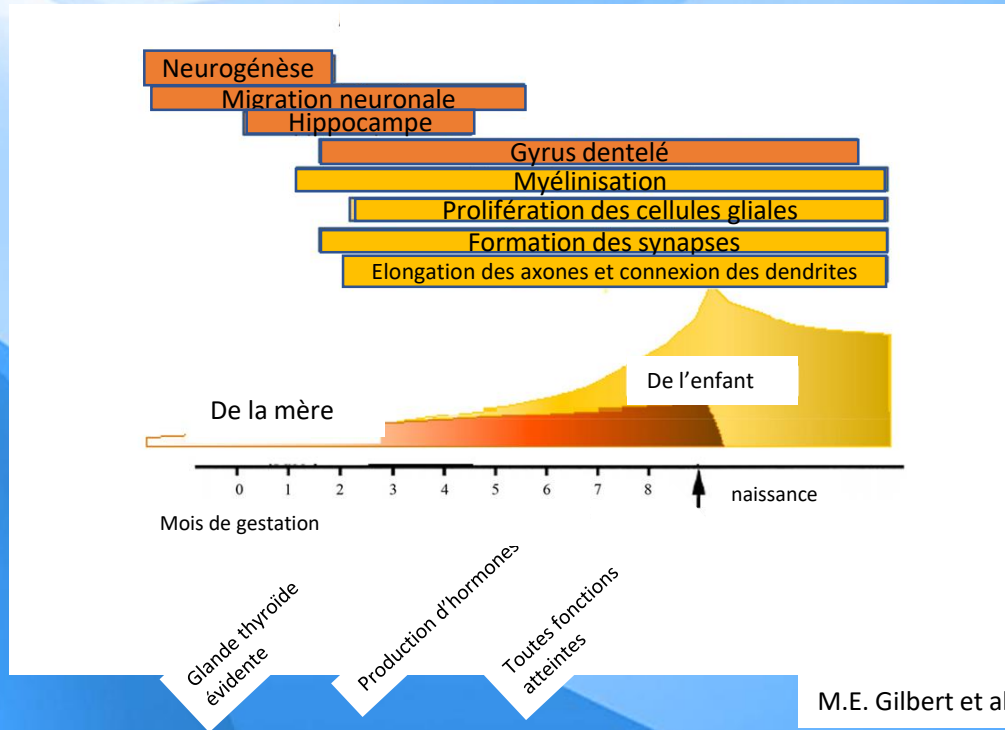
PE et thyroïde...

Les PE peuvent avoir des impacts sur différentes voies métaboliques



PE et thyroïde...

Les étapes du neurodéveloppement définissent les fenêtres de vulnérabilité spécifiques



M.E. Gilbert et al. Neurotoxicology 2012

PE et thyroïde...

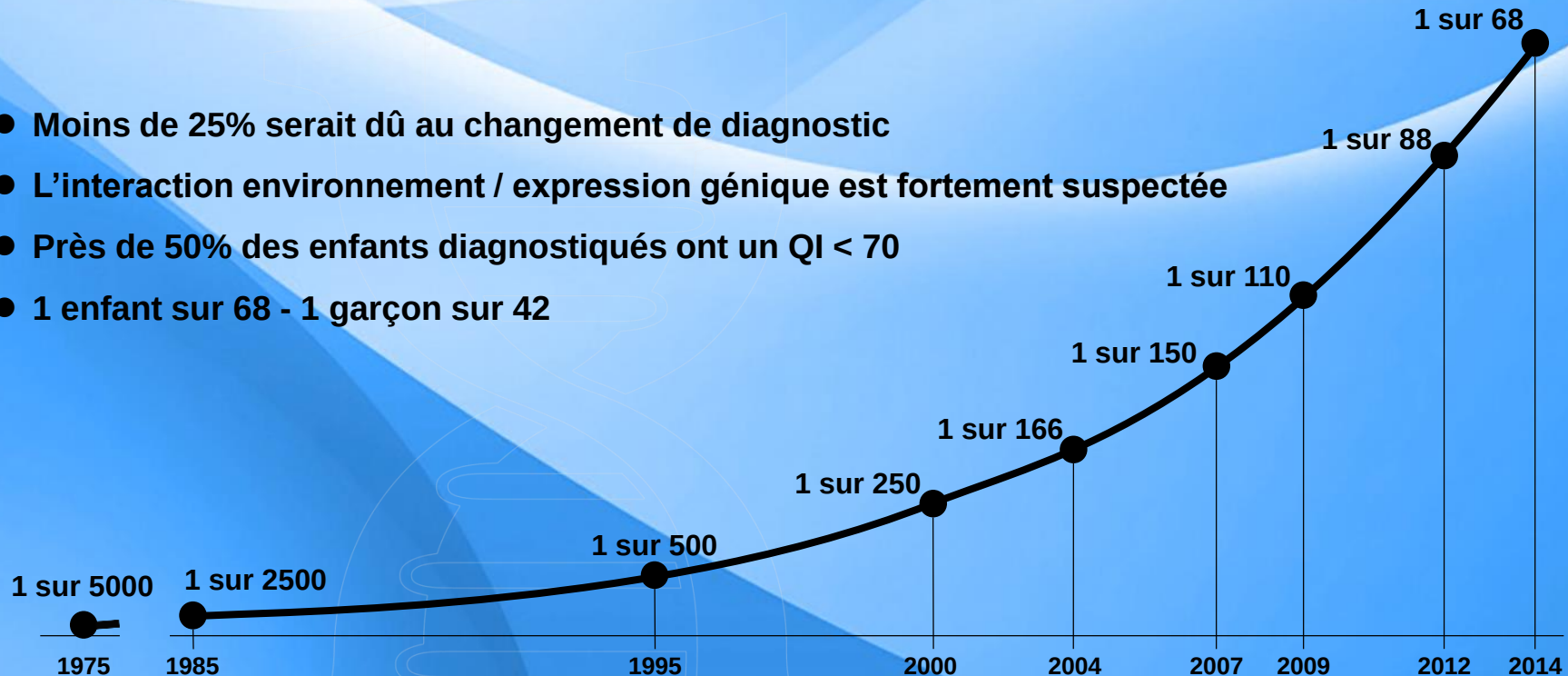
Quelques études

- De faibles concentrations maternelles de thyroxine libre au début de la grossesse sont associées à une altération du développement psychomoteur dans la petite enfance
(Pop et al • 1999)
- L'hypothyroxinémie maternelle au début de la grossesse permet de prédire un temps de réaction plus lent chez les enfants de 5 à 6 ans
(Finken et al • 2013)
- L'hypo comme l'hyperthyroxinémie pendant la grossesse sont associés à un QI plus bas, une densité de matière blanche plus faible et une réduction du volume cortical
(Korevaar et al • Oct 2015-The Lancet)
- L'exposition aux perturbateurs endocriniens contribue de façon importante au développement des troubles neuro-comportementaux et aurait un coût supérieur à 150 milliards d'euros en Europe
(Bellanger et al • 2015)



Fréquence des enfants autistes • USA

- Moins de 25% serait dû au changement de diagnostic
- L'interaction environnement / expression génique est fortement suspectée
- Près de 50% des enfants diagnostiqués ont un QI < 70
- 1 enfant sur 68 - 1 garçon sur 42



PE et système nerveux...

Etudes relatives aux liens entre PE, comportement et maladies neurodégénératives

- **Pollution des grands lacs et troubles du comportement**
(Carson • 1962)
- **Troubles psychiatriques liés au DES sur 3 générations**
(Soyer-Gobillard et al • 2016)
- **L'exposition gestationnelle au bisphénol A à faible dose modifie le comportement social chez les souris juvéniles**
(Wolstenholme et al • 2011)
- **Le rôle du bisphénol A dans la formation du cerveau, de l'épigénome et du comportement**
(Wolstenholme et al • 2011)
- **Associations persistantes entre l'exposition prénatale maternelle aux phtalates et le QI des enfants de 7 ans**
(Factor-Litvak P • 2014)
- **Expositions professionnelles et parkinson**
(Caudle • 2015)

PE et système nerveux...

Etudes relatives aux liens entre PE, comportement et maladies neurodégénératives

- L'exposition prénatale à des facteurs communs environnementaux affecte les lipides cérébraux et augmente le risque de développer des troubles du spectre autistique

(Wong et al • 2015)

- Approche anthropologique de l'évaluation des enfants d'âge préscolaire exposés aux pesticides au Mexique (Guillette et al • 1998)



PE et immunité...

- **Le Bisphénol A perturbe les réseaux de gènes en lien avec une prénéoplasie de la prostate et une perturbation immunitaire chez les rats**

(Lam et al • 2016)

- **Effet de l'acétochlore sur l'allumage des gènes associés au stress oxydatif, à l'apoptose, à l'immunotoxicité et à la fonction endocrinienne au stade précoce chez le poisson zèbre**

(Jiang et al • 2015)

- **Effets immunosuppresseurs des perturbateurs endocriniens oestrogéniques et androgéniques chez l'épinoche**

(Badeau-Nilles et al • 2014)

- **Les perturbateurs endocriniens présents dans les contaminants alimentaires favorisent la sensibilisation allergique par un stress oxydatif avec inflammation des voies respiratoires**

(Kato et al • 2013)

- **Effets immunomodulateurs des perturbateurs endocriniens**

(Kuo et al • 2012)

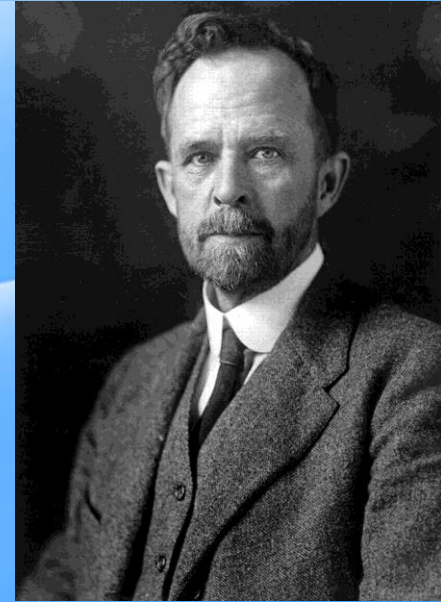
- **Les mécanismes moléculaires d'action du bisphénol A (PE) dans le développement du cancer**
(Shafei et al • 2018)
- **Les produits chimiques environnementaux et le cancer du sein : une revue actualisée de la littérature épidémiologique éclairée par les mécanismes biologiques**
(Rogers et al • 2018)
- **Effets des PE sur les modifications épigénétiques impliquées dans les cancers de l'ovaire : une revue de la littérature scientifique**
(Samtani et al • 2018)
- **Les perturbateurs endocriniens et le micro-environnement tumoral : un nouveau paradigme en biologie du cancer du sein**
(Burks et al • 2017)
- **Impact des PE sur l'apparition et le développement de troubles de la reproduction chez les femmes et de cancers hormono-dépendants**
(Scsukova et al • 2016)
- **Perturbateurs du système endocrinien et cancer féminin : informer les patients**
(Rachoń • 2015)

L'épigénétique???

L'épigénétique...

« Pourquoi toutes les cellules d'un organisme ne sont-elles pas identiques alors qu'elles ont toutes les mêmes gènes ? »

Thomas Hunt Morgan
1866- 1945



Science jeune, l'épigénétique se dote progressivement de revues scientifiques spécialisées

Premier numéro d'« epigenetics » (2006)



Question :
Les perturbations épigénétiques sont-elles héréditaires ?

La transcription des gènes...

AACACGACGGCGTACGTACATATAATCCTTACCATGCCTGCAG//CGGTAGCCTTAGTGACGGTCA

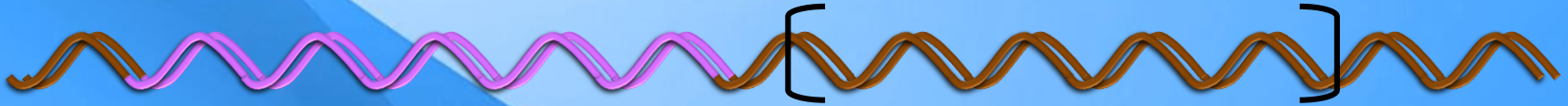


La transcription des gènes...



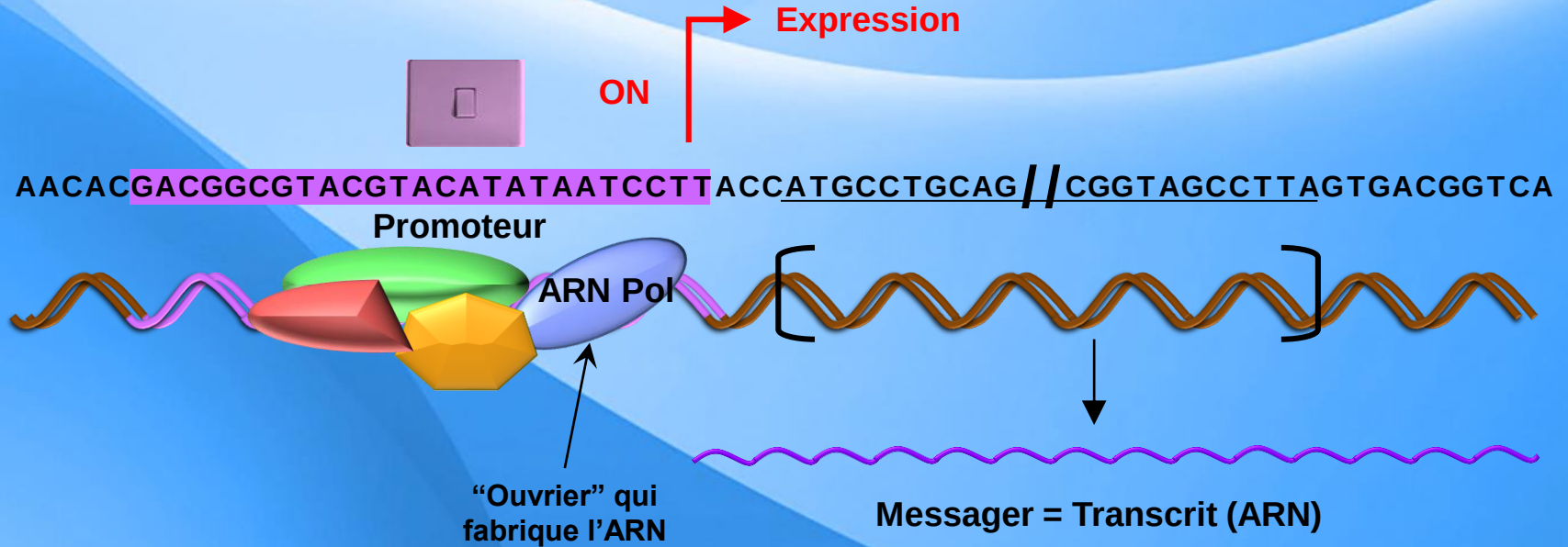
OFF

AACACGACGGCGTACGTACATATAATCCTTACCATGCCTGCAG//CGGTAGCCTTAGTGACGGTCA
Promoteur



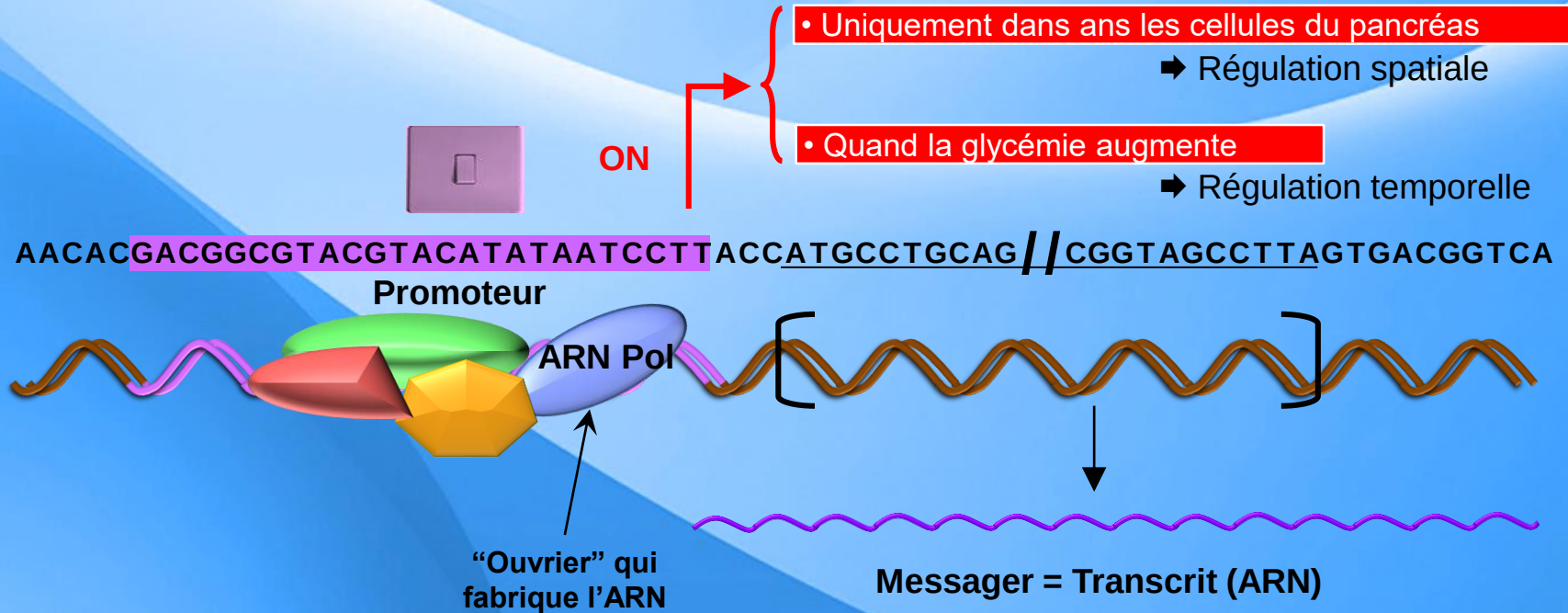
La transcription des gènes...

Exemple du gène de l'insuline



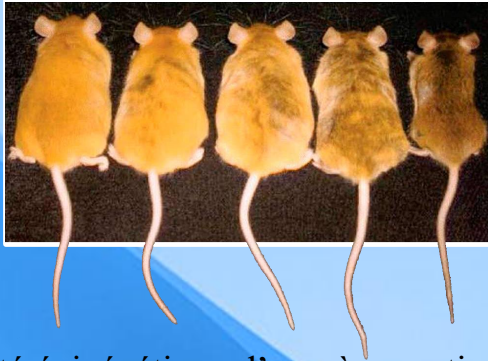
La transcription des gènes...

Exemple du gène de l'insuline



Hérédité épigénétique...

- 1999 : Equipe d'E. Whitelaw (Université de Sydney) (*Morgan et al, Nat. Genet.*)



Variabilité épigénétique d'un gène particulier (gène "Agouti") dont la séquence est exactement la même chez ces différentes souris

- 2003 (*Waterland & Jirtle, Mol Cell Biol*)

Souris "Agouti" jaunes obèses nourries avec une alimentation riche en donneurs de méthyles => Le nombre de souris jaunes obèses baisse parmi les petits

- 2007 (*Dolinoy et al, 2007, PNAS*)

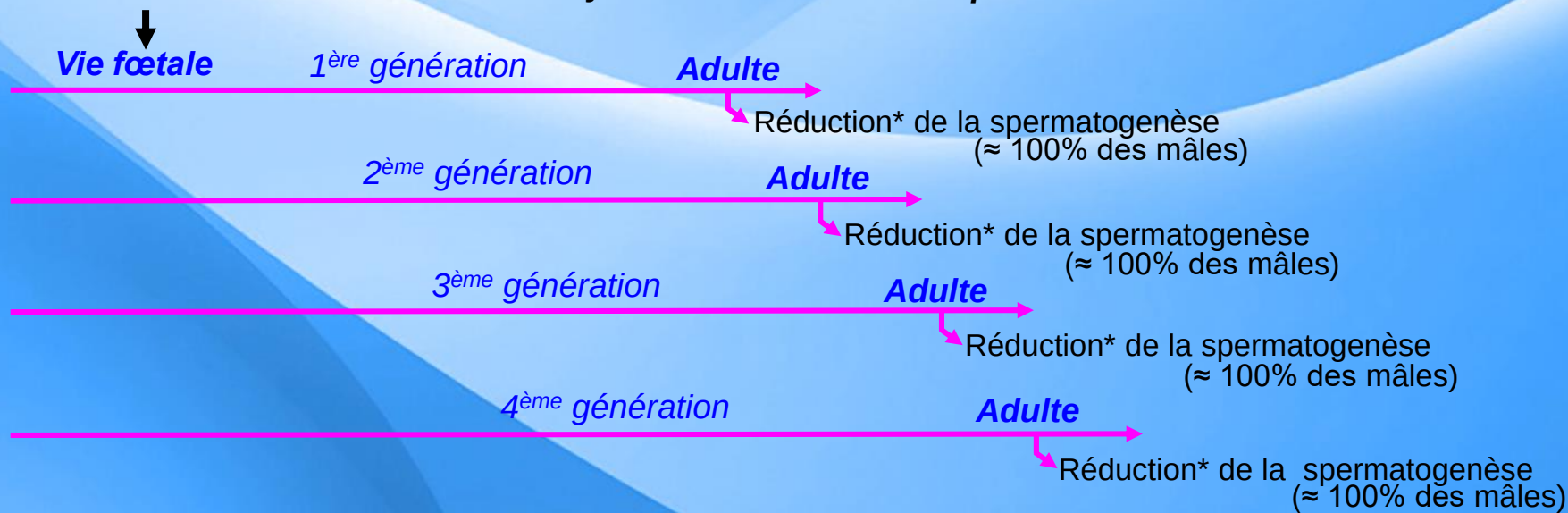
Souris "Agouti" jaunes gestantes exposées au bisphénol A => Le nombre de souris jaunes obèses augmente parmi les petits (hypométhylation de la région du gène Agouti)

Hérédité épigénétique...

- **2005 : Équipe de M.K. Skinner (Université de Washington)** (*Anway et al, Science*)

Exposition à la vinclozoline ou au méthoxychlor

Expérience faite chez des rats



Vinclozoline: fongicide viticole aux propriétés anti-androgéniques
Méthoxychlor : composé oestrogénique utilisé comme insecticide

* Nombre de cellules et viabilité

➔ **Modifications épigénétiques
des cellules précurseurs
des Spermatozoïdes**

Hérédité épigénétique...

- 2004 (Fish et al, Ann NY Acad Sci)

Ratons maternés donnent des adultes plus résistants au stress que les ratons peu maternés : => Modification épigénétique du gène NRC31 qui code le récepteur au cortisol, l'hormone de stress.

(NRC31 est hyperméthylé chez les adultes issus de ratons peu maternés)

- 2009 (McGowan et al, Nat. Neuroscience)

Gène NRC31 humain beaucoup plus méthylé chez des victimes de suicide ayant subi des abus dans leur enfance

- 2015 : Chercheurs Institut Pasteur et CNRS + collaborations avec équipes françaises et internationales

Etude génomique de populations de chasseurs-cueilleurs Pygmées et d'agriculteurs bantous d'Afrique Centrale => Chez ces populations, un passage récent d'un habitat forestier à urbain affecte l'épigénétique des gènes du système immunitaire

Constatations générales et conclusion

- **Omniprésence dans l'environnement**
- **Caractéristiques toxicologiques particulières**
- **Rémanence et bioaccumulation**
- **Effets combinés ou effets cocktail**
- **Effets différés**
- **Effets transgénérationnels**
- **Fenêtres de sensibilité au cours du développement de l'embryon et au cours de la vie**
- **Complexité des mécanismes d'action qui restent encore à découvrir...**

Une refonte totale

- **De l'organisation structurelle des agences •**
- **Des protocoles des expérimentations toxicologiques •**

**Avec l'impérieuse nécessité de transparence,
d'indépendance et de débats contradictoires**

Le 20ème siècle a été celui de l'hygiène bactérienne

Le 21ème siècle doit être celui de l'hygiène chimique !!!

Ont participé à la réalisation de ce guide :

Les membres de l'URPS Médecins Libéraux PACA

Dr Laurent SACCOMANO, président de l'URPS ML PACA
Dr Lila BALCON-CALMETTES
Dr Patrick DESAMI
Dr Jean Claude FRANCESCHINI
Dr Jean Claude GUEGAN
Dr Michel SCIARA

Pilote de l'axe de prévention

Dr Wilfrid GUARDIGLI, trésorier adjoint de l'URPS ML PACA

Coordinatrice du guide

Dr Isabelle LECLAIR

L'Association Santé Environnement France (ASEF)

Dr Jean LEFEVRE
Dr Pierre SOUVET

Chargé de mission

M Yves CAUMARTIN



37/39 Bd Vincent Delpuech - 13006 Marseille
Tél : 04 96 20 60 80 - Fax : 04 96 20 60 81
www.urps-ml-paca.org
contact@urps-ml-paca.org

Prix : 5€



**Comment protéger mes patients
de la contamination chimique
& des perturbateurs endocriniens**

2018

**Guide à l'usage
des médecins libéraux**

**Dossier scientifique
& pratique**



Comment se protéger ?

Des conseils pratiques importants à donner à tous et surtout aux couples ayant un projet de grossesse, à la femme enceinte ou allaitante, ainsi qu'aux enfants en bas âge et aux adolescents



AIR INTERIEUR

- Aérer en grand tous les jours au moins 10 minutes quelle que soit la saison
- Eviter les émanations de produits chimiques dans votre intérieur : tabac, aérosols (COV : composés organiques volatils)

- Eviter la peinture à l'huile (COV) et privilégier les peintures naturelles, à l'eau, écolabellisées (Ecolabel Européen, NF Environnement)
- Ne pas utiliser de pesticides et insecticides (insecticides pour animaux domestiques, produits phytosanitaires)



ALIMENTATION

- Consommer de préférence des produits alimentaires «bio», locaux et de saison
- Bien laver et éplucher les fruits et légumes (pesticides)
- Poissons :

- Varier les espèces notamment les grasses (PCB et métaux lourds) et limiter la consommation à 2 portions de poissons par semaine dont 1 gras (saumon, sardine, maquereau)
- Ne pas consommer les gros prédateurs (requin, espadon, lamproie, marlin, siki) pouvant contenir des PCB et du mercure et limiter la consommation des autres prédateurs (lotte, loup, brochet, thon, empereur, anguille, dorade, raie, flétan...)
- Limiter la consommation de poissons d'eau douce à une fois tous les 2 mois
- Eviter la consommation des produits ultra-transformés (parabènes et additifs dont nanoparticules). **Privilégier le frais.**
- Et évidemment, arrêter la consommation d'alcool et de tabac chez la femme enceinte



CONSERVATION ET CUISSON DES ALIMENTS

- Privilégier les matériaux suivants : fonte, fer, verre, grès et les biberons en verre
- Eviter de chauffer les aliments dans des récipients en plastique

• Eviter d'utiliser :

- Les emballages alimentaires en papiers et cartons recyclés pouvant contenir des hydrocarbures saturés d'huile minérale (MOSH*) et des hydrocarbures aromatiques d'huile minérale (MOAH*). Certaines de ces substances pourraient migrer et contaminer des produits alimentaires courants (pâtes, riz, céréales, biscuits...) et agir comme cancérigènes (MOAH) ou hépatotoxiques (MOSH)

*MOSH : Mineral Oil Saturated Hydrocarbons

* MOAH : Mineral Oil Aromatic Hydrocarbons

- Les boîtes de conserves en métal et les canettes avec vernis interne (bisphénols)
- Les revêtements anti-adhésifs (composés perfluorés)
- Les revêtements en aluminium en cas de contact avec les aliments acides (neurotoxique)
- Les contenants en plastique mentionnant les chiffres :



Polytéréphthalate d'éthylène (PET) pouvant contenir de l'antimoine, cancérigène possible



Polychlorure de vinyle (PVC) pouvant contenir des phtalates



Polystyrène (PS) pouvant émettre du styrène, cancérigène possible, en cas de chauffage



Polycarbonate, pouvant contenir des bisphénols



COSMETIQUES ET PRODUITS D'HYGIENE

- Privilégier les produits bio avec écolabels (Cosmebio, Ecocert, Nature et Progrès, Natrue, BDIH). Il existe des applications internet mobiles permettant de faciliter son choix

- Eviter d'utiliser les produits contenant: triclosan, triclocarban, alkylphénols, parabènes, phtalates, métaux lourds, formaldéhyde (non classé comme PE mais cancérigène) dans les dentifrices, déodorants, crèmes, maquillage, etc.



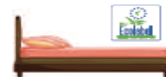
VETEMENTS

- Laver préalablement les vêtements neufs (retardateurs de flamme polybromés, composés perfluorés)



PRODUITS MENAGERS

- Privilégier les produits naturels (vinaigre blanc, bicarbonate de soude, savon noir) et les produits avec écolabels (Ecolabel Européen, NF Environnement)
- Eviter les produits contenant alkylphénols, triclosan, parabènes



MEUBLES

- Privilégier les meubles en bois brut plutôt qu'en aggloméré (retardateurs de flamme polybromés, formaldéhyde). **Les déballer et les aérer le plus possible avant de les installer**



JOUETS

- Privilégier les jouets en bois brut non verni et en provenance de l'UE, avec écolabels
- Les choisir sans PVC, phtalates

Symboles des matières plastiques et les perturbateurs endocriniens qui entrent dans leurs compositions

Les matières plastiques au contact des aliments et de l'eau possèdent un symbole en fonction de leur composition = triangle de 3 flèches contenant un chiffre allant de 1 à 7.

	Phtalates	Emballages alimentaires Eau en bouteille (éviter de les laisser à la chaleur)	
	Moins d'additifs Plus sûrs	Lait, jus de fruits Récipients bouchons vissés Jouets	
	Phtalates BPA	Emballages viandes et fromages Tubes PVC, jouets, chaises plastiques Dispositifs médicaux	
	Moins d'additifs Plus sûrs	Films alimentaires Sacs congélation, poubelle	
	Moins d'additifs Plus sûrs	Pots de yaourts, tasses pour enfants, gourdes Boîtes hermétiques réutilisables Planches à découper	
	Styrènes	Emballages isolants et produits frais Barquettes alimentaires à transporter Gobelets, couverts jetables plastiques transparents	
	PC BPA	Bonbonnes d'eau, bouteille jus de fruits Biberons, gourdes, gobelets rigides Canettes, conserves Vaisselle, robots mixeurs Tickets de caisse	

PETE	Polyéthylène Téréphtalate
HDPE	Polyéthylène Haute Densité
PVC	Polychlorure de Vinyle Contient des phtalates qui sont relargués quand le PVC est chauffé ou au contact des corps gras
LDPE	Polyéthylène Basse Densité

PP	Polypropylène
PS	Polystyrène (potentiellement cancérigène)
PC	Polycarbonate
BPA INTERDIT	Bisphénol A L'inocuité des substituts n'est pas avérée

Glossaire des PE et contaminants chimiques

BADGE Bisphenol A diglycidyl ether
BBP Butyl benzyl phtalate
BPA Bisphenol A
COV Composé organique volatile
DBP Dibutylphtalate
DDE Dichlorodiphényldichloroéthylène
DDT Dichlorodiphényltrichloroéthane
DEHP Diéthylhexylphtalate
DES Diéthylstilbestrol/Distilbène®
DIDP Di-isodecylphtalate
DINP Di-isononylphtalate
HCB Hexachlorobenzène
HCH Hexachlorocyclohexane
HDPE Polyéthylène haute densité
LDPE Polyéthylène basse densité
MBP Monobutylphtalate

MCPA Acide méthylchlorophénoxyacétique
MOAH Mineral oil aromatic hydrocarbons
MOSH Mineral oil saturated hydrocarbons
PBDE Polybromodiphényléther
PCB Polychlorobiphényle
PE Perturbateur endocrinien
PETE Polytéréphtalate d'éthylène
PFOA Acide perfluorooctane
PFOS Perfluorooctane sulfonate
PFTE Polytetrafluoroéthylène
POP Polluant organique persistant
PP Polypropylène
PS Polystyrène
PVC Polychlorure de vinyle
TBT Tributylétain

Conclusions...



Alors, nous commençons quand ?...



JEAN DE LA FONTAINE

**« ILS NE MOURRAIENT PAS TOUS
MAIS...
TOUS ÉTAIENT ATTEINTS »**

En vous remerciant pour votre attention

Joël SPIROUX de VENDÔMOIS

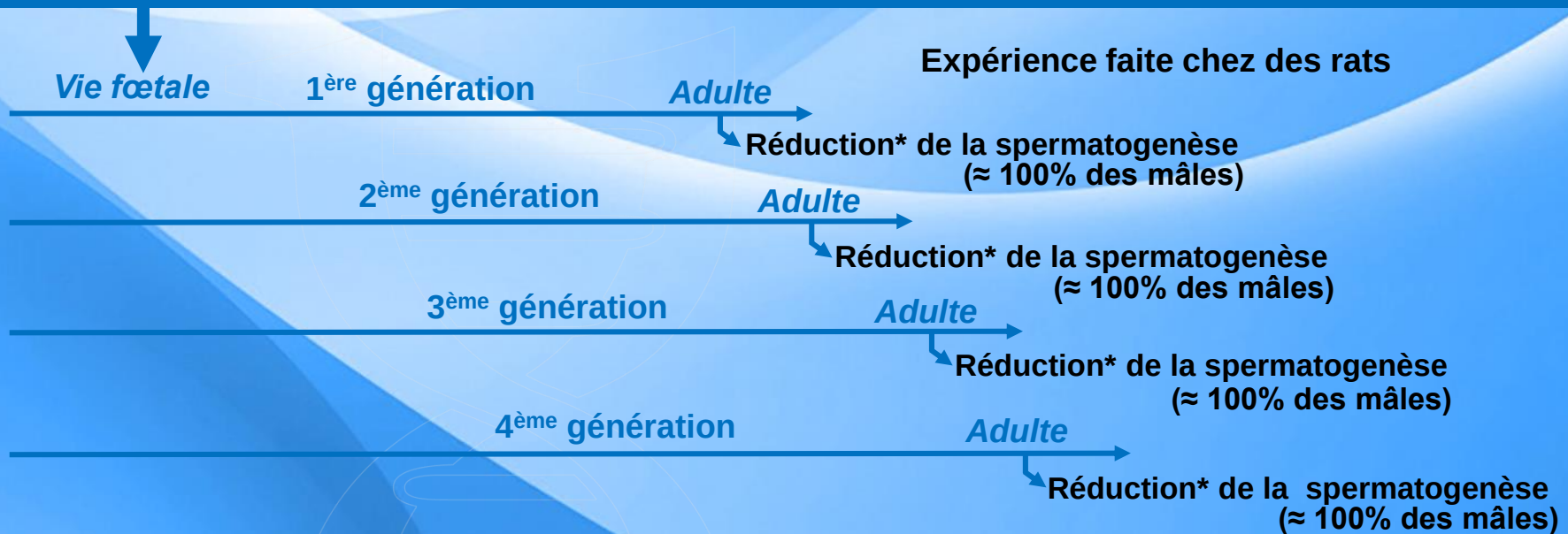


Les cellules

- sont des micro-organismes vivants qui communiquent et interagissent entre eux de manière permanente
- leur vitalité et donc la santé de tout être vivant est directement liée à la qualité de leurs communications et interactions
- C'est ce qui permet de maintenir en équilibre dynamique tout écosystème!

Exposition à la vinclozoline ou au méthoxychlor

Expérience faite chez des rats



Vinclozoline : fongicide viticole aux propriétés anti-androgéniques
Méthoxychlor : composé oestrogénique utilisé comme insecticide

* Nombre de cellules et viabilité

**Modifications épigénétiques
des cellules précurseurs
des spermatozoïdes**

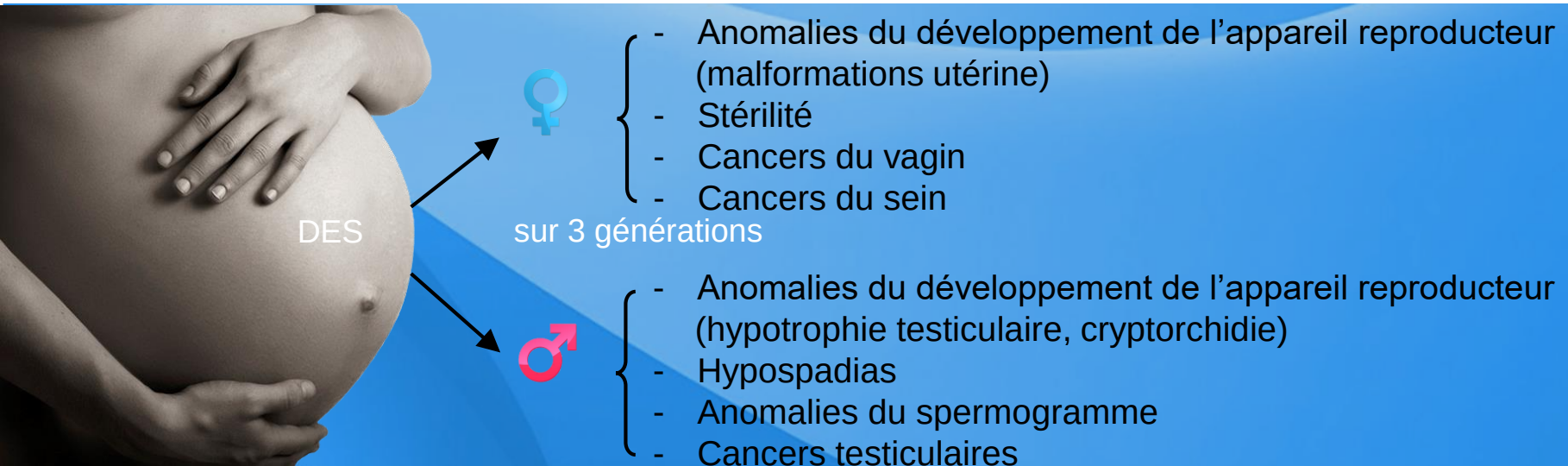
Programmation fœtale de l'obésité et/ou du diabète chez l'humain

- **Exposition développementale aux perturbateurs endocriniens et diabète de type 1**
(Howard • 2018)
- **Les xénobiotiques obésogènes: Identification des lacunes dans les connaissances**
(Veiga-Lopez et al • 2018)
- **Effets du bisphénol S sur les neuropeptides hypothalamiques régulant le comportement alimentaire et le système « apéline / APJ » chez la souris**
(Rezg et al • 2018)
- **Exposition précoce aux PE : rôle dans l'obésité et dans le développement neurologique chez les enfants**
(Braun • 2017)
- **Concentrations prénatales des biphenyles polychlorés, DDE et DDT et surpoids chez les enfants : une étude prospective de cohorte de naissance**
(Valvi et al • 2012)

Hérédité épigénétique...

- **Cas des “enfants distilbène”** (*McLachlan et al, 2001 ; Bastos Sales et al, 2013 ; Bahn et al, 2014*)

- ➡ 160 000 femmes traitées en France entre 1950 et 1977 ;
- ➡ 4 millions de femmes traitées dans le monde



➡ **Mise en évidence de modifications épigénétiques**

Hérédité épigénétique...

- **1999 : Equipe d'E. Whitelaw (Université de Sydney)** (*Morgan et al, Nat. Genet.*)



Variabilité épigénétique d'un gène particulier (gène "Agouti")
dont la séquence est exactement la même chez ces différentes souris

Importance de la communication cellulaire...

