

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

NATHALIE BONVALLOT, EHESP, IRSET

29 septembre 2020





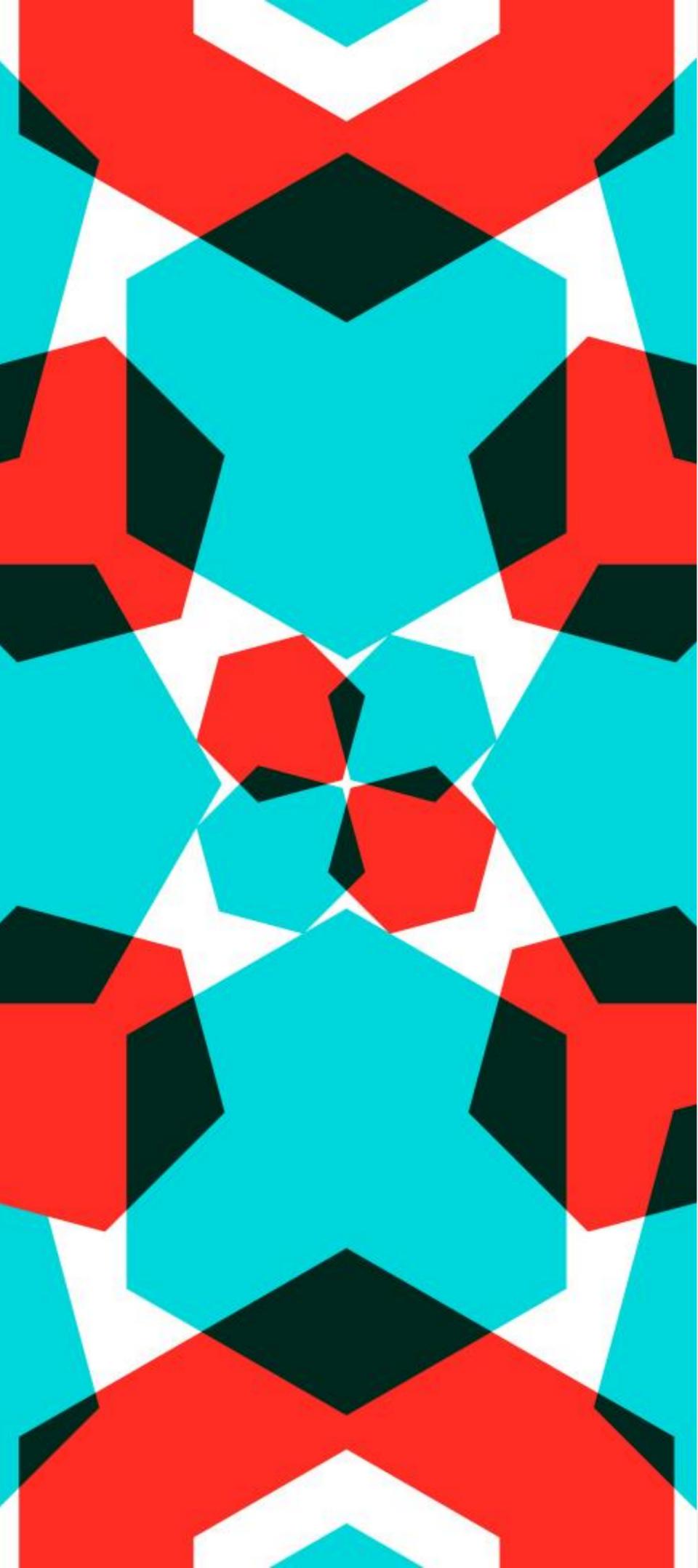
UN WEBINAIRE EN 2 PARTIES

Les enjeux liés aux perturbateurs endocriniens

- 
- ◆ Définitions
 - ◆ Les faibles doses et la vulnérabilité fœtale
 - ◆ La complexité réglementaire
 - ◆ Effets sanitaires

La réduction des expositions en pratique

- 
- ◆ Sources
 - ◆ Expositions
 - ◆ Recommandations



PARTIE 1

Les enjeux





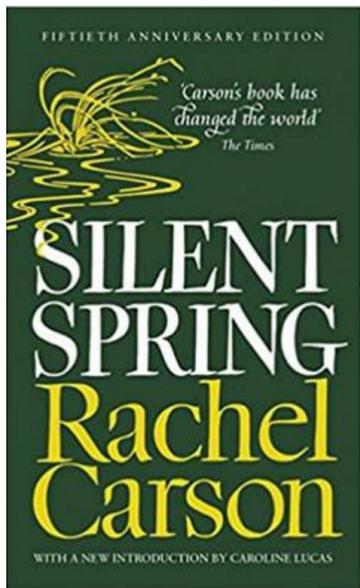
SOUS PARTIE 1

Histoires, définition et identification



HISTORIQUE: CE N'EST PAS NOUVEAU !

La recherche scientifique sur ces molécules date de plus de 60 ans



DDT



Environ Health Perspect. 1994 Aug; 102(8): 680–688.

doi: [10.1289/ehp.94102680](https://doi.org/10.1289/ehp.94102680)

Research Article

PMCID: PMC1567320

PMID: [7895709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7895709/)

Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida.

[L J Guillette, Jr](#), [T S Gross](#), [G R Masson](#), [J M Matter](#), [H F Percival](#), and [A R Woodward](#)

1962



THE OCCURRENCE OF A PENIS-LIKE OUTGROWTH BEHIND THE RIGHT TENTACLE IN SPENT FEMALES OF *NUCELLA LAPILLUS* (L.)

STEPHEN J. M. BLABER

Journal of Molluscan Studies, Volume 39, Issue 2-3, December 1970, Pages 231–233,

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.mollus.a065097>

Published: 01 December 1970

1970

80's



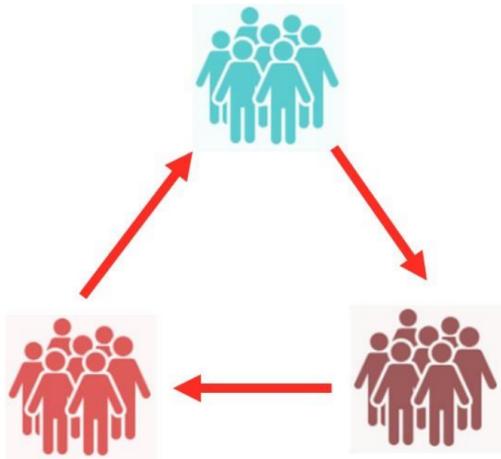
TBT



LA GENÈSE DU TERME

Conférence de Wingspread, 1991 (*Theo Colborn*)

But : **Rassembler des chercheurs** de disciplines différentes autour d'un sujet commun :



Les observations faites sur la faune peuvent être expliquée par l'interaction des substances chimiques avec le système hormonal



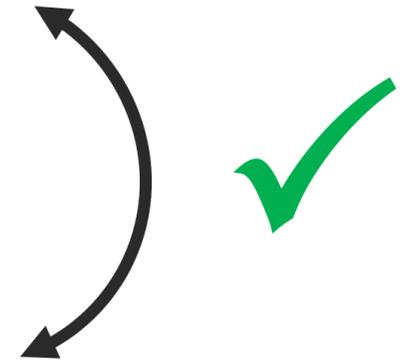
« Endocrine disruptors »

Demy A. 2020. Environnement, risques et santé. DOI : [10.1684/ers.2020.1467](https://doi.org/10.1684/ers.2020.1467)

DÉFINITIONS

OMS, 2002 : substance ou mélange exogène qui altère la ou les fonctions du système endocrinien et qui, par conséquent, a des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, de sa progéniture ou de (sous-) populations.

- Exogène et chimique
- Effet néfaste
- Mécanisme en interaction avec le système endocrinien (glandes endocrines, hormones, signalisation...)



Définition complétée en 2016 en Europe par une définition d'ordre réglementaire (CE) visant à caractériser les produits phytosanitaires et les biocides « perturbateurs endocriniens ».

→ **Etablissement du lien entre le mécanisme et l'effet**



DÉFINITIONS DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

20

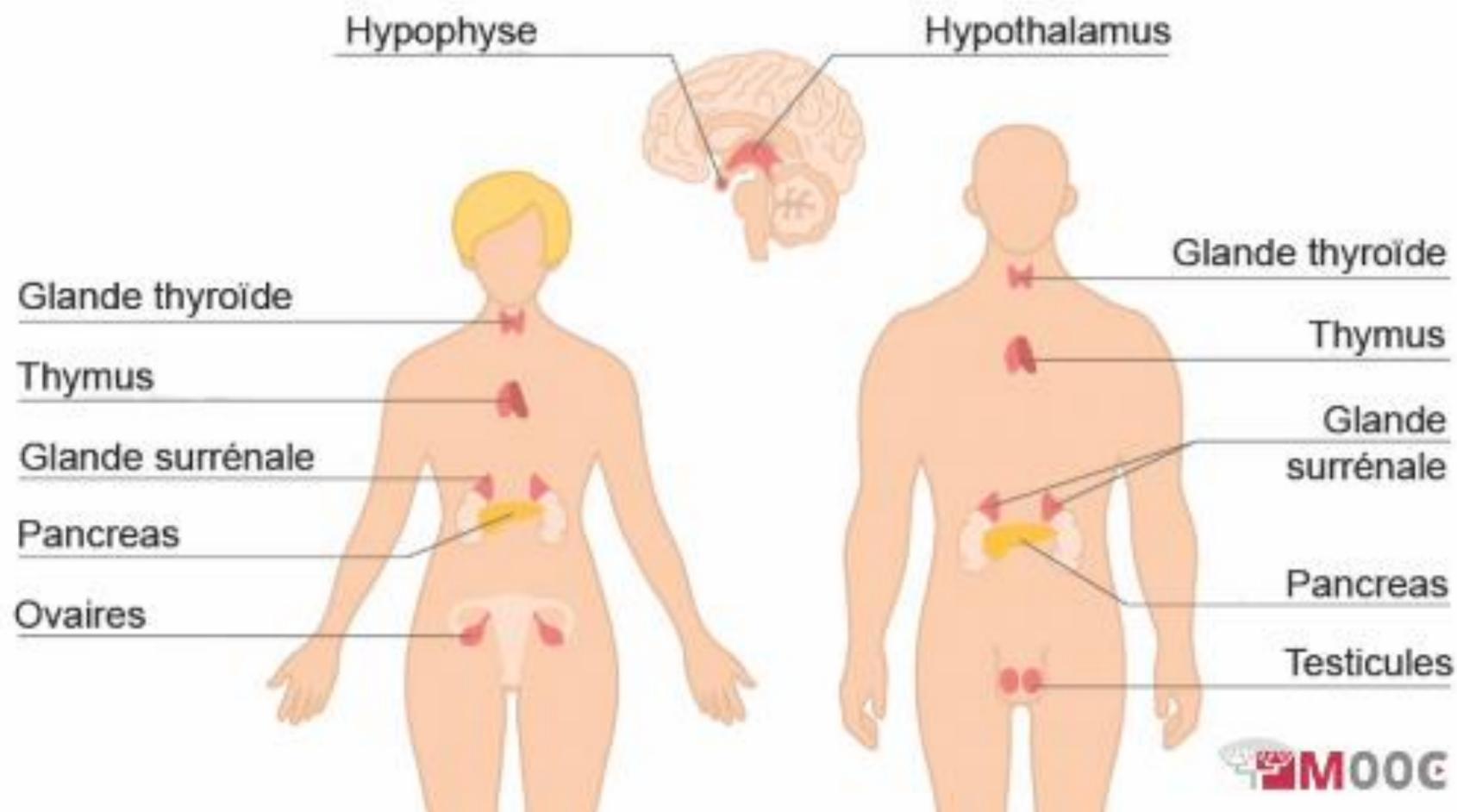
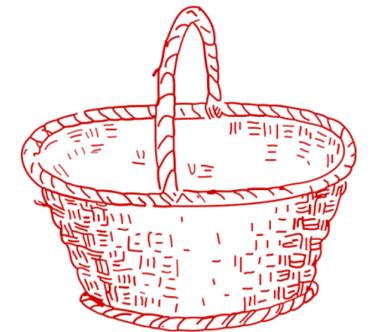
1400

C'est le nombre de perturbateurs endocriniens considérés en fonction de la définition retenue

COMMENT IDENTIFIER UN « PE »

Ce n'est pas une catégorie unique de substances chimiques !

Les PE altèrent une ou plusieurs fonction du système endocrinien



Récepteurs

(Signalisation cellulaire)

Synthèse hormonale

(enzymes)

Dégradation des

hormones *(enzymes CYP)*

Transport

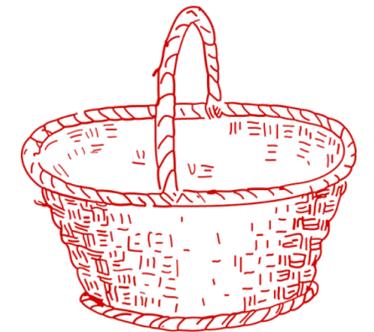


Source : Robert BAROUKI, dans le cadre du MOOC « un homme sain dans un environnement sain » de l'Université Paris Descartes



COMMENT IDENTIFIER UN « PE »

Ce n'est pas une catégorie unique de substances chimiques !



Multiples mécanismes

Milliers de substances

Variété d'effets



Récepteurs

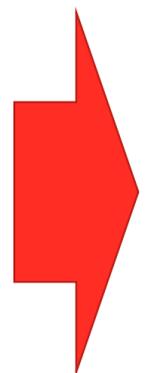
(Signalisation cellulaire)

Synthèse hormonale

(enzymes)

Dégradation des

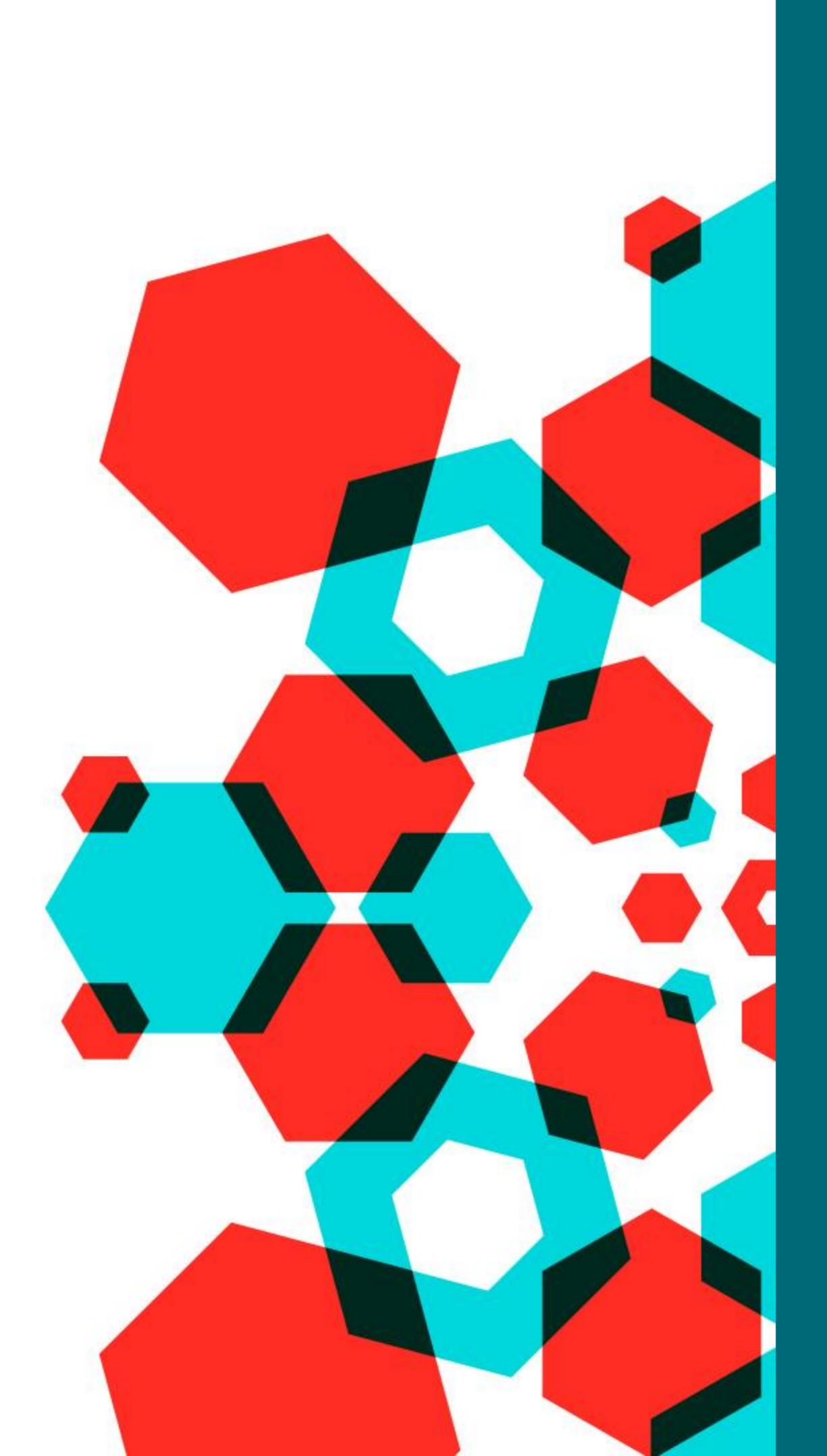
hormones *(enzymes CYP)*



Nécessite beaucoup de travaux

Transport

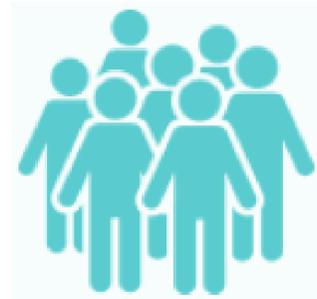




SOUS PARTIE 2

Pourquoi doit-on s'en préoccuper?

CONSERVATION DES RÉCEPTEURS AUX STÉROÏDES PARMIS LES ESPÈCES



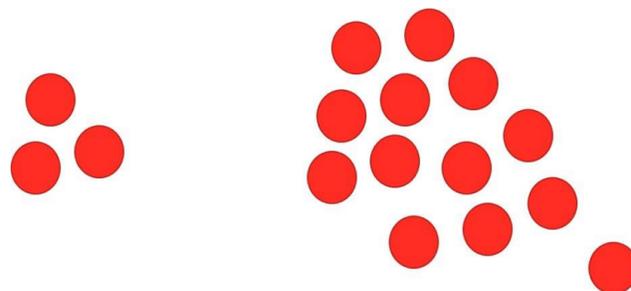
Les œstrogènes, les androgènes et les hormones thyroïdiennes sont identiques chez tous les vertébrés.

Les études mises au point chez les animaux sauvages ont montré que les vertébrés partageaient des mécanismes moléculaires communs, tels que la liaison aux récepteurs des stéroïdes.



LES PE PEUVENT MIMER L'ACTION DE NOS HORMONES

- ◆ **Interactions hormones – récepteurs = interactions à haute affinité**
 - ◆ Effet biologique à des très faibles concentrations pico/ nano
 - ◆ Nature sigmoïdale des courbes dose-réponse produite par l'interaction
 - ◆ Réponse peu prévisible lorsque les substances exogènes viennent s'ajouter aux hormones naturelles
 - ◆ L'expression des récepteurs hormonaux est induite, leur expression diffère en fonction du lieu et du moment.



LE RÔLE DE NOS HORMONES SONT CRUCIALES PENDANT LE DÉVELOPPEMENT



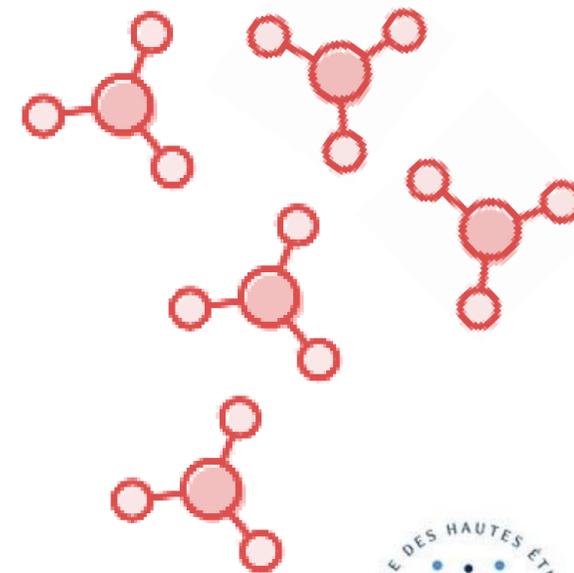
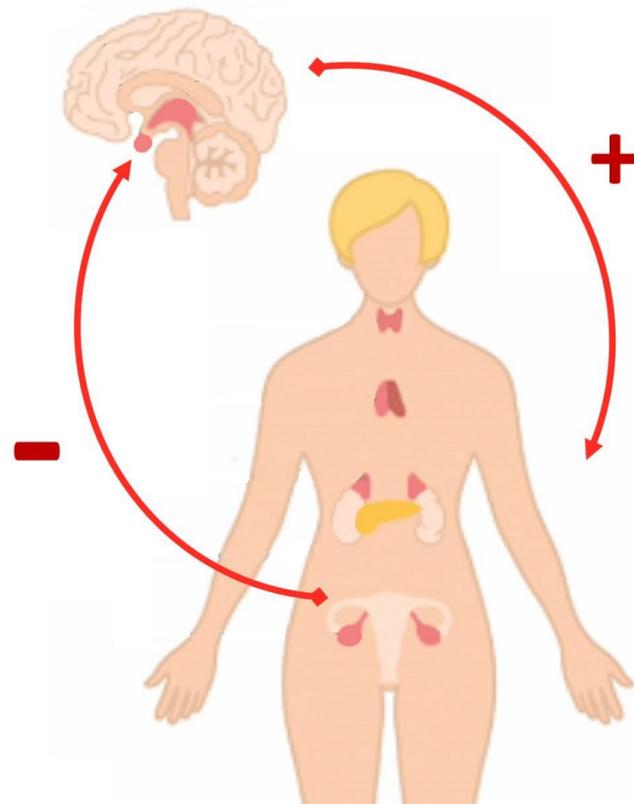
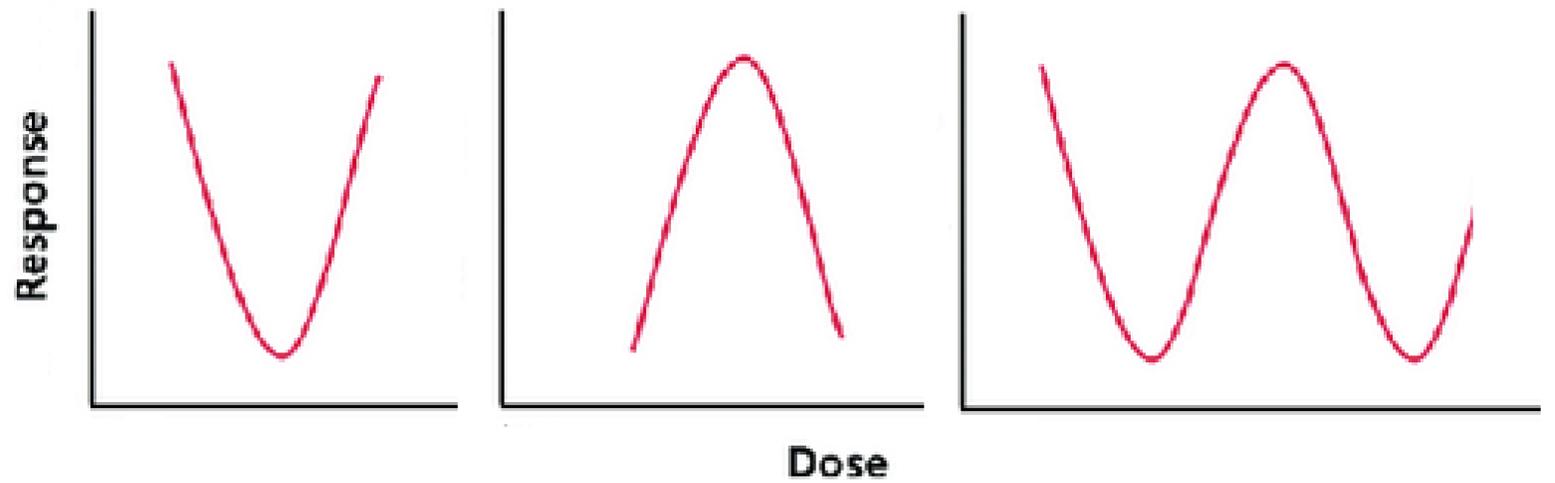
Complexité du développement intra-utérin

**Origine développementale de la santé et des maladies /
effets épigénétiques transgénérationnels**



Source image : <https://www.dohadfordoctors.com/what-is-dohad/>

DES RÉPONSES PARFOIS NON MONOTONE ET DIFFÉRENTES D'UN TISSU À L'AUTRE



QUE DISENT LES RÈGLEMENTS EUROPÉENS?

◆ 2006 REACH art.57

substances possédant des propriétés PE avec effets graves sur la santé humaine ou l'environnement sont soumises à autorisation



◆ 2009 PHYTO art.23 & annexe II

Une substance n'est approuvée que si elle n'est pas considérée comme ayant des effets PE pouvant être néfastes pour l'homme

◆ 2012 BIOCIDES art.5

Critères d'exclusion : substances actives identifiées comme PE au sens du règlement ou au sens de REACH sont exclues



◆ 2009 Cosmétiques art.15

PE interdits s'ils sont CMR ou PE/dangereux pour l'environnement selon REACH. Sinon les PE sont autorisés si le risque est maîtrisé



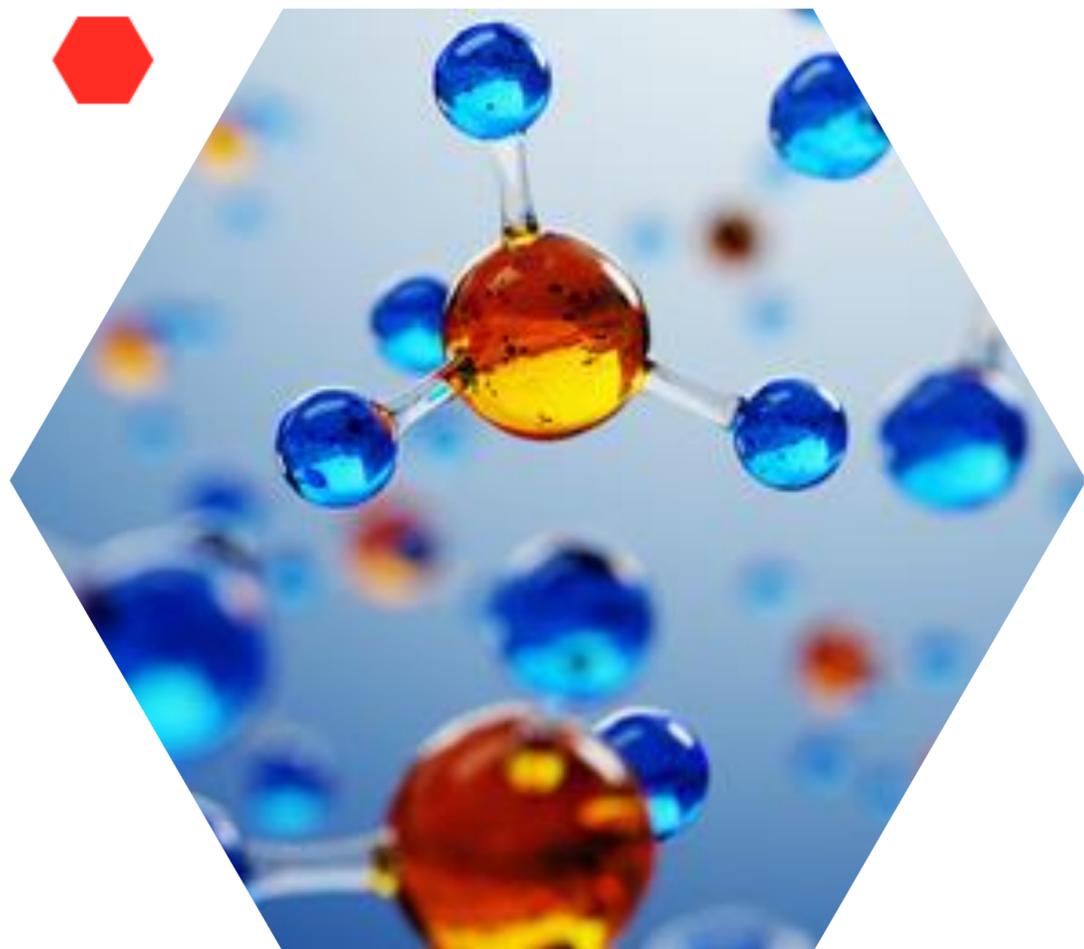
IDENTIFICATION DES PE : TESTS REQUIS



Area	Regulation	Test requirement
Plant protection products	Active substances: 283/2013 (EU) and 2013/C 95/01; Plant protection products: 284/2013 (EU)	For active substances: <i>Oestrogenicity</i> : ToxCast ER models or uterotrophic assay (OECD TG 440) <i>Anti-androgenicity</i> : Hershberger assay (OECD TG 441) <i>Thyroid disruption</i> : OCSPG Guideline 890.1450: Pubertal Development and Thyroid Function in Intact Juvenile/Peripubertal female rats' assay. <i>Steroidogenesis</i> : H295R assay (OECD TG 456) No mention to ED nor ED tests required specifically in regulation 284/2013.
Biocides	528/2012 (BPR, annex II)	Testing requirements for EDs are those requested by REACH regulation. However, the requirements specific to EDs in REACH are very limited (see below).
Cosmetics	1223/2009 (EC)	No identification of ED required.
REACH chemicals	1907/2006 (EC); 440/2008 (EC)	Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study (OECD 421 or 422) with the extension of cohort 1B to include the F2 generation if 1) significant exposure and 2) there are indications of one or more relevant modes of action related to endocrine disruption from available <i>in vivo</i> studies or non-animal approaches.
Food additives	1333/2008/ 234/2011/EU, EFSA (2009) ³³	No specific test for ED identification required.
Food contact materials	1935/2004/EC	No specific test for ED identification required.
Consumer goods	1999/44/EC	No specific test for ED identification required.
Drinking water	98/83/EC	No specific test for ED identification required.
Toys	2009/48	No specific test for ED identification required.
Workers' protection	89/391/EEC	No specific test for ED identification required.
Medical devices	2017/745/EU	Same requirements as in REACH regulation (see above)

URES
EURE

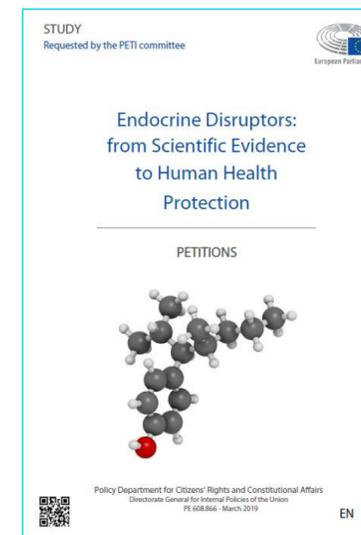




La question des perturbateurs endocriniens doit être remise dans le contexte global du risque chimique



ENJEUX SANITAIRES : QUE DIT LA LITTÉRATURE?



	Altérations métaboliques	Neurodéveloppement et thyroïde	Reproduction	Cancer	Impact envi
DDT		Homéostasie thyroïde (VL)	Effets sur la faune (C) Pertes embryonnaires (S)	Sein (P)	×
DES			Malfo. utérines (C), hypospadias (P)	Vagin (C), Sein (VL)	
Bisphénol A	Croissance et surpoids (VL) Diabète (VL)	Anxiété, hyperactivité (VL)	Capacité reproductive (P)	Sein, prostate (P)	
DEHP		Thyroïde fonction, QI (VL)	Fonction testiculaire, cryptorchidisme (VL)		
BPDE		Perte QI et déficit attention (VL)			
PFOA/PFOS		Homéostasie thyroïde (C)			
Triclosan	Augmentation BMI (S)				×
PCB		Fonction thyroïdienne (C), QI (VL)	Baisse de la fertilité (P)		

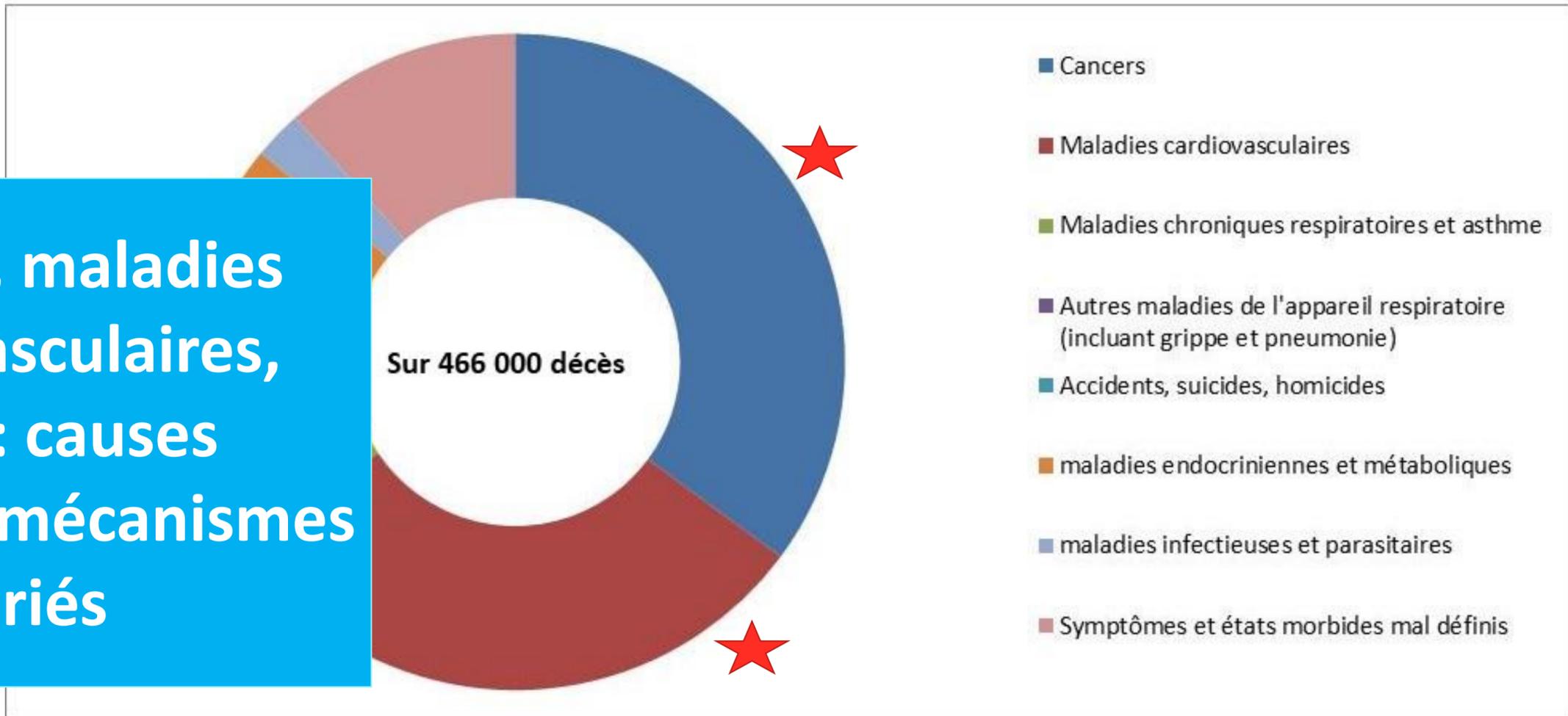
LES PATHOLOGIES CONCERNÉES

- ◆ Pathologies métaboliques : obésité, diabète
- ◆ Troubles du comportement, déficit d'attention
- ◆ Malformations génitales, puberté précoce, baisse de fertilité
- ◆ Cancers hormono-dépendants



Le poids des maladies en France (2013) : **mortalité** selon les principales causes

Cancers, maladies cardiovasculaires, TDAH: causes multiples, mécanismes variés



Motifs de recours ou de diagnostics pour 100 séances de médecin. **Morbidité**

25-64 ans



65 ans et +





PARTIE 2

EXPOSITIONS : comment les réduire?





SOUS PARTIE 1

La multiplicité des sources ou comment sommes-nous exopsés?

LES SOURCES DE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET SUBSTANCES CHIMIQUES

On les trouve partout, selon les molécules, selon les usages

pyréthriinoïdes
dioxines
plastifiants
perfulorés
polybromés
PFOS
mercure
PCB
plomb
pesticides
PBDE
BPA
PFOA
phtalates
bisphénols
organophosphorés

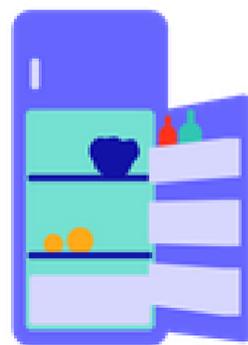


LES SOURCES DE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET SUBSTANCES CHIMIQUES

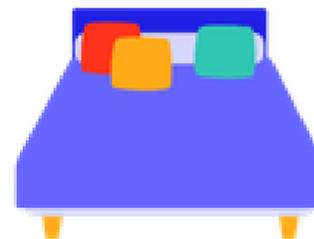
<https://www.agir-pour-bebe.fr/>



CUISINE



RÉFRIGÉRATEUR



CHAMBRE



COIN BÉBÉ



SALON



ESPACE RANGEMENT



EXTÉRIEUR



SALLE DE BAIN



LES SOURCES DE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET SUBSTANCES CHIMIQUES

<https://www.agir-pour-bebe.fr/>

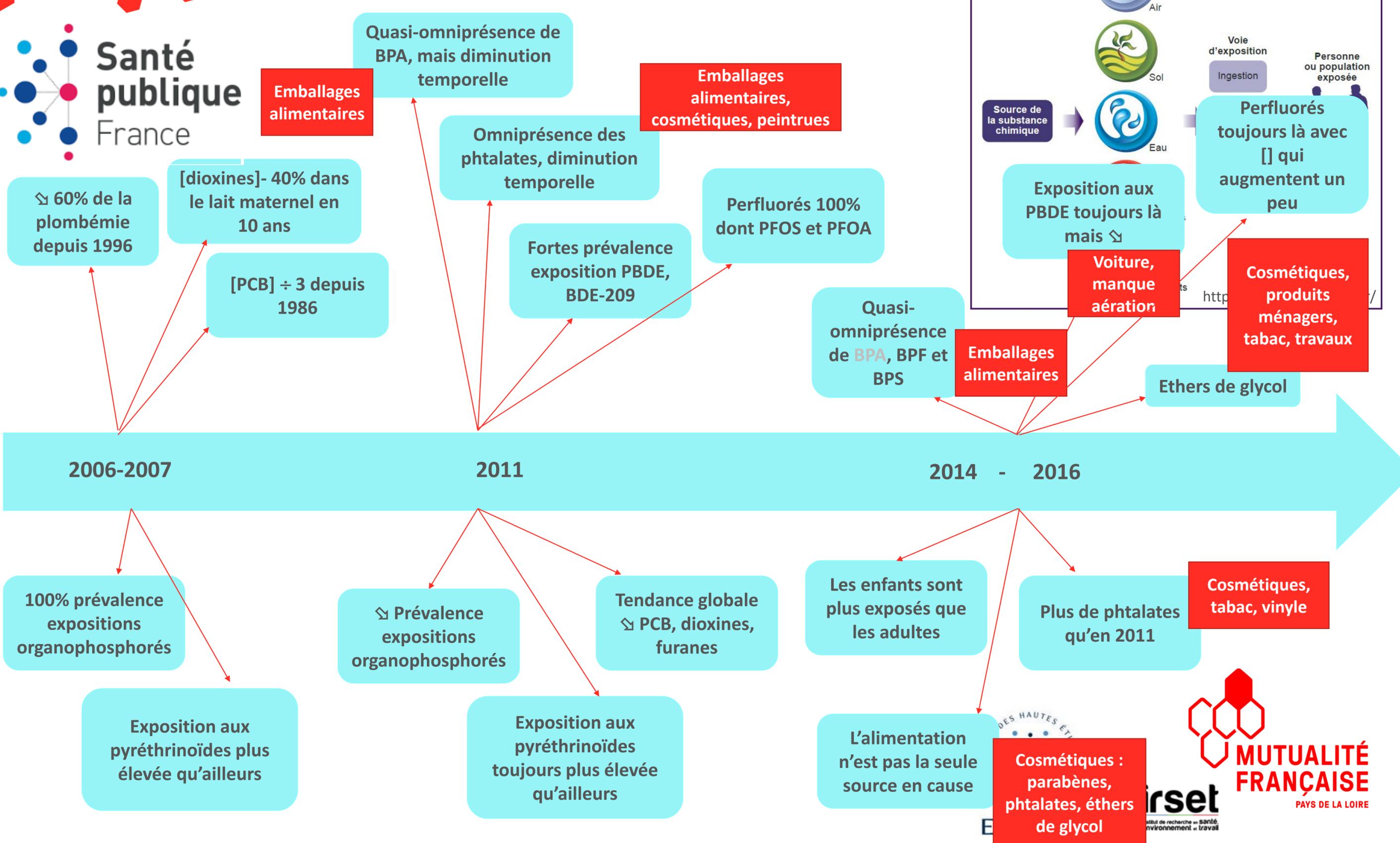


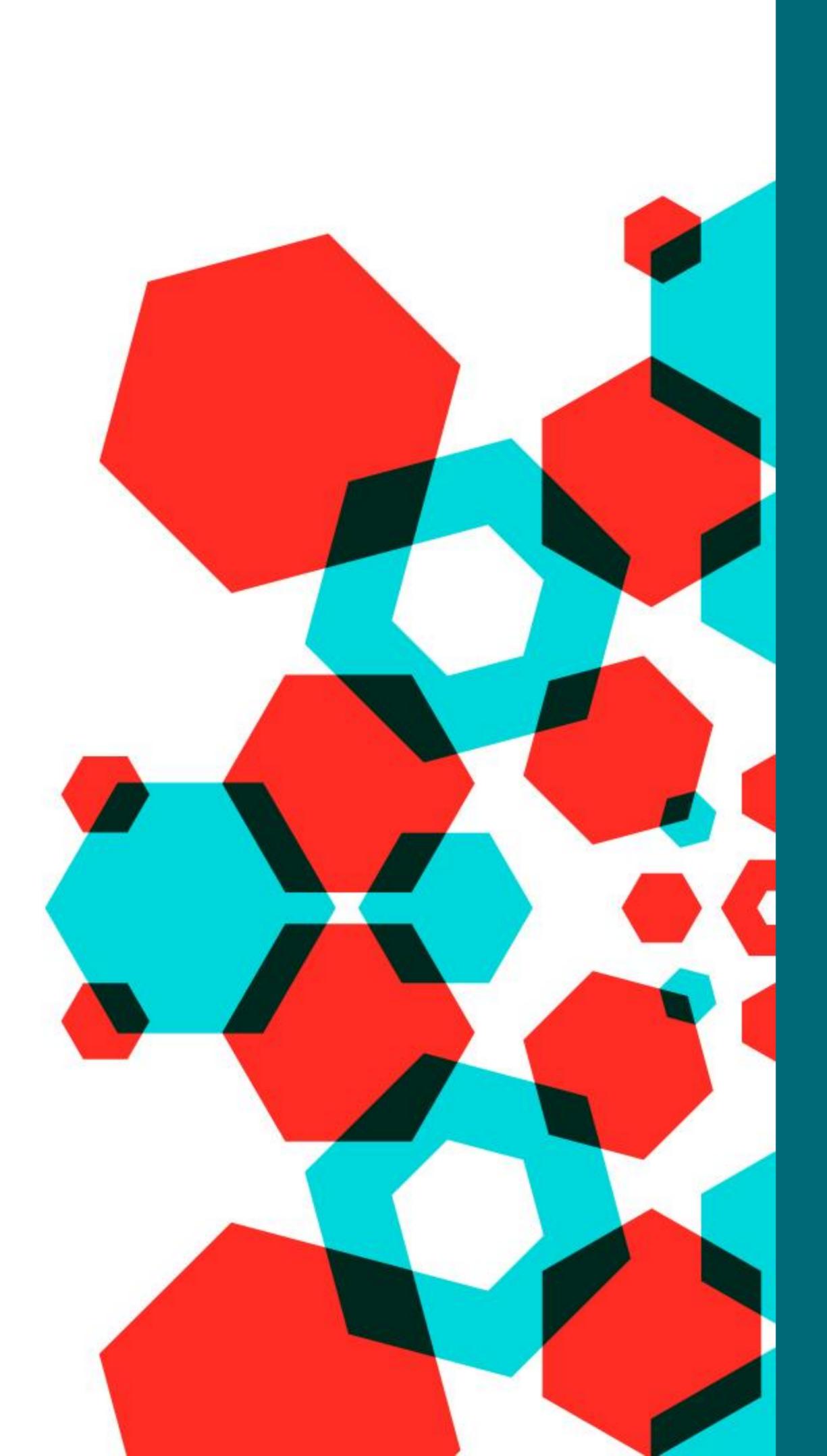
- ◆ Récipients en plastiques (chauffage)
- ◆ Aluminium (aliments acides)
- ◆ Poêles et casseroles anti-adhésives usées

- ◆ Certains poissons plus contaminés
- ◆ Produits ultra-transformés
- ◆ Cuisson à haute température, huiles et barbecue
- ◆ Fruits, légumes, céréales et aliments dérivés issus de l'agriculture conventionnelle
- ◆ Barquettes à chauffer



LES EXPOSITIONS ET DÉTERMINANTS





SOUS PARTIE 2

Recommandations simples et efficaces pour réduire les expositions

EN PRÉALABLE...



- Les messages de prévention doivent s'inscrire dans une logique d'hygiène de vie globale pour ne pas être contre-productifs

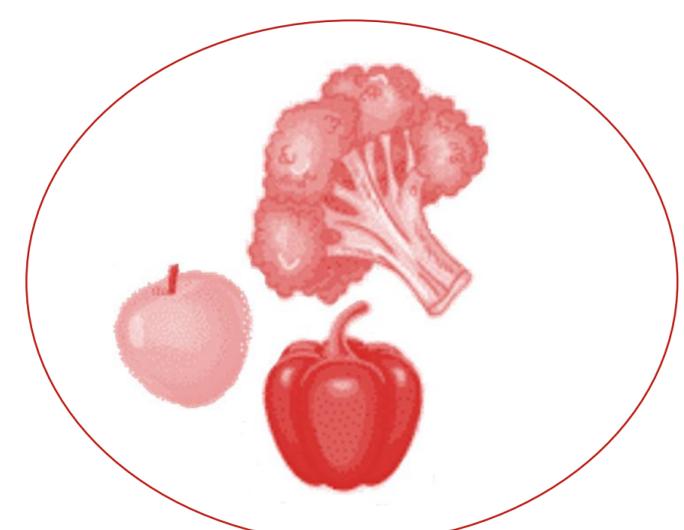
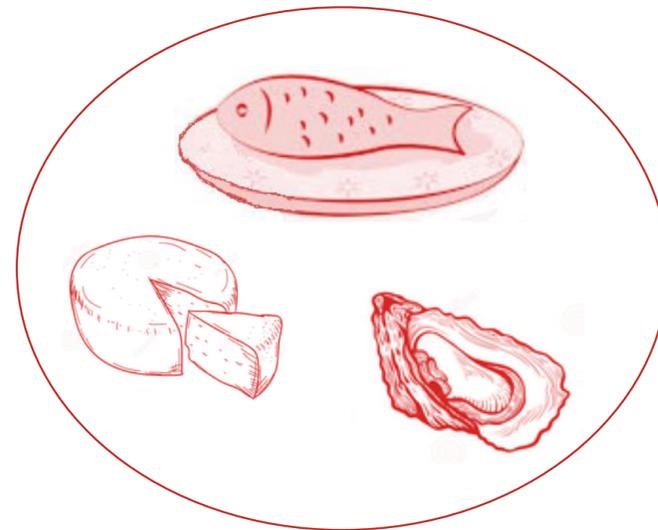


EN PRÉALABLE...



- Les messages de prévention doivent s'inscrire dans une logique d'hygiène de vie globale pour ne pas être contre-productifs
- Importance d'adapter les messages en fonction des patients
 - De leur niveau de connaissance
 - De leur capacité à comprendre et intégrer les informations pour améliorer sa santé
 - De leur envie d'aller plus loin
- Le professionnel de santé peut accompagner le patient vers ses propres solutions

LES MESSAGES LIÉS AUX PE NE DOIVENT PAS ÊTRE DÉSOLIDARISÉS DES AUTRES MESSAGES LIÉS AUX SUBSTANCES CHIMIQUES ET AU RISQUE MICROBIOLOGIQUE



⤴ Privilégier des fruits et légumes cultivés selon des modes de production diminuant l'exposition aux pesticides (selon un principe de précaution).

⤴ Privilégier les produits céréaliers cultivés selon des modes de production diminuant l'exposition aux pesticides (selon un principe de précaution).



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement
et du travail

Accueil > [AVIS révisé de l'Anses relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS - Femmes enceintes et allaitantes](#)

AVIS révisé de l'Anses relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS - Femmes enceintes et allaitantes



DE NOMBREUX MESSAGES SIMPLES DÉVELOPPÉS AU NIVEAU LOCAL : EXEMPLE EN BRETAGNE

Réseau périnat35, avec l'ARS et la MCE



ALIMENTATION

Manger varié, repères nutritionnels, remplacer les plastiques par le verre



PRODUITS D'HYGIENE, COSMETIQUES

Réduire l'usage au nécessaire et utiliser des produits plus simples (moins d'ingrédients). Même les produits naturels s'ils sont complexes, sont à éviter



AIR

J'aère mon logement tous les jours, pas besoin de parfums pour éviter les odeurs
Je nettoie pour enlever les poussières
Je mets la hotte quand je cuisine...



VETEMENTS ET LINGE DE MAISON

Je lave les vêtements avant la première utilisation
J'utilise une lessive ecolabel



PRODUITS MENAGERS

Je privilégie un produit nettoyant simple pour toute la maison



MEUBLES ET PRODUITS DE DECORATION

J'anticipe et je sélectionne des produits à faible émission



EAU

Eau du robinet oui si froide, pas d'eau du puits...



JOUETS

Label NF, lavage, aération
Adapté à chaque âge





QUELQUES EXEMPLES LOCAUX

<https://www.mce-info.org/>

Agir au quotidien pour un environnement plus sain

<https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/>

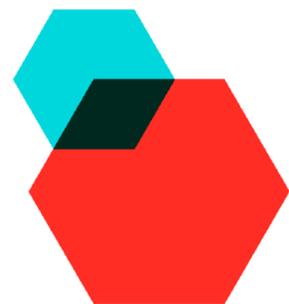
Guide santé environnement : des solutions pour un quotidien plus sain

<http://www.afpel.fr/>

Santé et environnement, les perturbateurs endocriniens

<https://www.urps-ml-paca.org/>

Guide à l'usage des médecins libéraux. Comment protéger mes patients de la contaminations chimiques et des perturbateurs endocriniens?



Mise en perspectives

Toujours remettre la notion de perturbateurs endocriniens dans une question plus large qui concerne les risques liés à l'environnement plus général



MERCI DE VOTRE ATTENTION !

NATHALIE BONVALLOT, EHESP, IRSET

29 septembre 2020

