

ONE 13 OCTOBRE 2018

# Les perturbateurs endocriniens, un défi pour demain!




Dr J.Pauluis




- Merci au Pr. J-P. Bourguignon plusieurs slides proviennent d'un exposé lors de la semaine de la SSMG 2017.



RETARD SOCIETAL

  
**FŒTUS**  
 

**Perturbateurs endocriniens**  
 Âge de l'exposition  
 Dynamique dose-réponse non traditionnel  
 Latence exposition et effets  
 Effets épigénétiques et transgénérationnels

  
 24/24  
 7j/7j


**FAIBLES DOSES**  
 Eloignement, dilution



**POLITIQUES COMPLEXES**  
 Dispersion des compétences

LOBBYS

Querelles d'EXPERTS

**Facteurs de susceptibili**  


**Faible exposition, faible dose**  
 Bioaccumulation

**VOIES EXPOSITION**  
 Air, alimentation, cutanée, radiation

**MODELISATION**  
 Dispersion aérienne, lipo-hydrophyle, bioaccumulation...

Externalités négatives

ALTERATION de fonctionnement

**EFFET COCKTAIL**  
 Synergies antagonistes  
 148.000 substances

**NIVEAUX EXPOSITION**  
 Mondiale, locale, indoor pollution




ATTENTES de la population

**RISQUE ≈ TOXICITE X EXPOSITION**

**CONDITIONS VIE, précarit**  


DEPISTAGE à domicile

**ENSEIGNEMENT**  
 Cursus, formation continue  



**BESOINS**  
 Formation  
 D'informations validées par les autorités  
 Canal de communication pour des questions, et fair remonter les informations vers les autorités

DETECTION d'effets

COMMUNICATION DU RISQUE par les médecins (autorités, populations, patient)

**OBLIGATION LEGALE, déontologique, éthique**

**FREINS**  
  
 Résistance au changement  
 Sentiment impuissance  
 Difficulté de s'approprier le sujet  
 Peur de culpabiliser les patients

**OUTILS**  
  
 Campagnes d'informations soutenues par les autorités  
 Modules de formation  
 Sites de formation avec conseils  
 Application smartphone  
 Consultation de médecine préventive santé envt (code INAMI)  
 Listing informatique salle d'attente  
**Infirmières en prévention** environnementale  
 Contrôle de messages publicitaires

Dr.J.Pauluis ONE  
octobre 2018

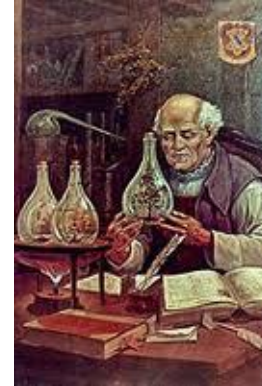


# DE NOUVEAUX PARADIGMES:

## DE NOUVEAUX DÉFIS!

- « C'est la dose qui fait le poison »

*Paracelse 1493-1541*



- « C'est l'âge, l'association avec d'autres toxiques et/ou la dose qui sont appliqués qui font le poison »

- **Le modèle toxicologique habituel est obsolète!**

*! En moyenne: 300 xénobiotiques dans le cordon ombilical.*

*Pour un tiers des substances testées humains et rongeurs n'ont pas la même sensibilité! « L'homme n'est pas un gros rat » Habert et al.,2014a*

*148.000 substances / 4600 > 1 tonne(EU)/ 7% avec données de toxicité complètes..*

*1000 nouvelles par an!*



# Perturbateur endocrinien (PE)

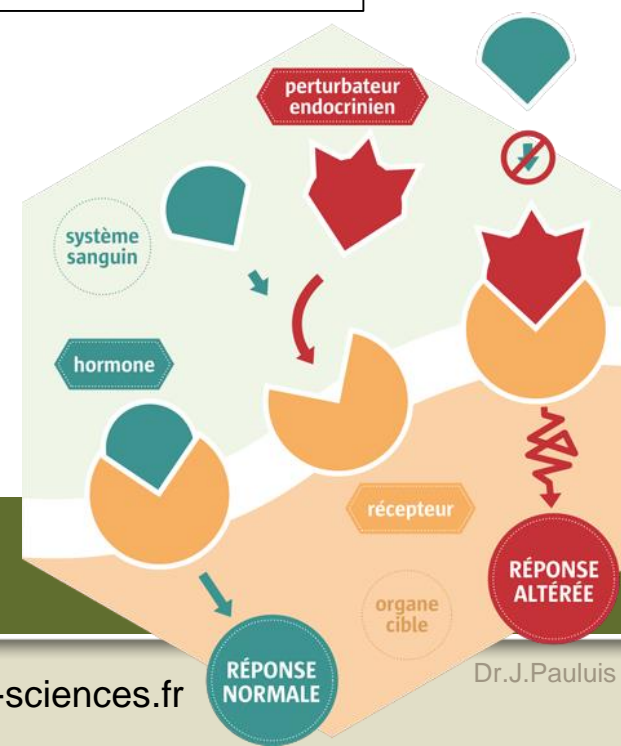
## Définition de l'OMS (2002)

Substance ou mélange exogène qui altère une ou des fonctions du système endocrinien et qui par conséquent cause des effets néfastes chez un organisme intact **ou sa progéniture ou (sous-)population.**

Peut interférer avec

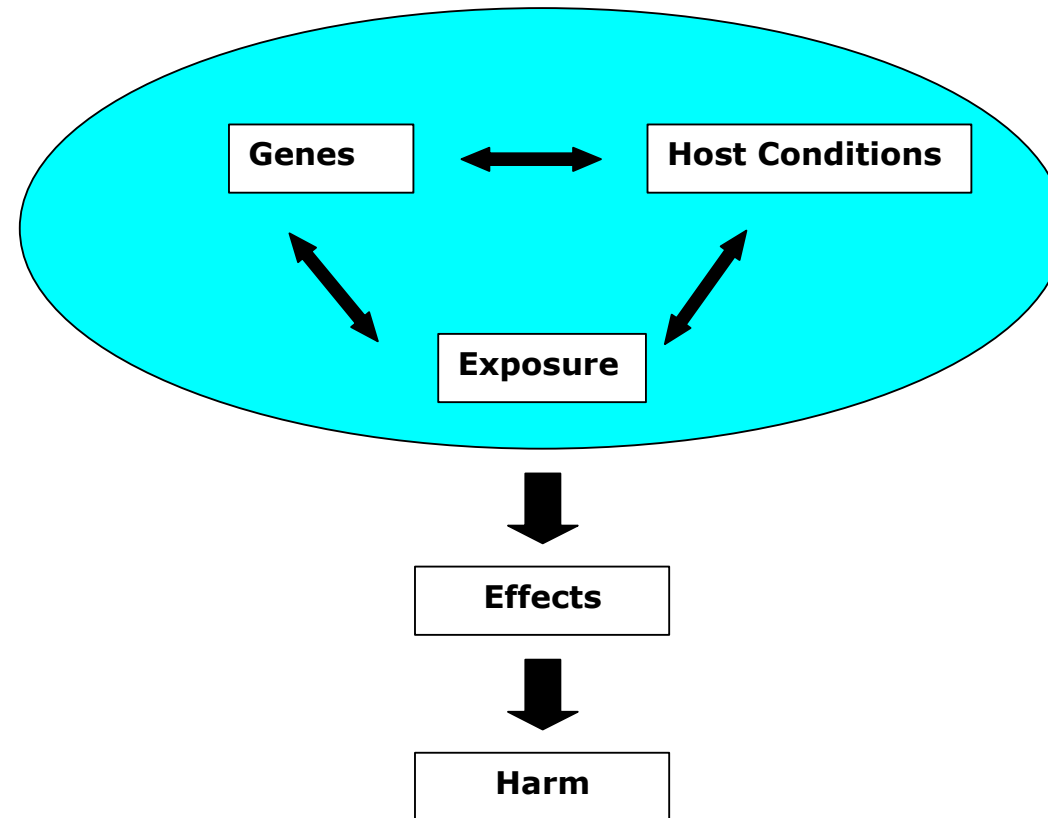
- la synthèse,
- la sécrétion,
- le transport,
- la liaison,
- l'action et/ou
- l'élimination

d'hormones  
naturelles



# MULTICAUSALITÉ DANS L'EXPRESSION DES EFFETS D'UNE EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE SUR LA SANTÉ

Multi-causality Framework for Environment and Health



Source: EEA/TRC/ TWG Resp.



# LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS.

- 1-L' importance des mélanges = effet cocktail
- 2-L' âge à l'exposition
- 3-La latence entre l'exposition et les effets (Dohad)
- 4-Des dynamiques dose-réponse non traditionnelles
- 5-Les effets épigénétiques transgénérationnels
- Toxicité possible a très faibles doses
  
- Environ 1000 substances PE recensées sur 10.000 suspectées.



## Substances chimiques préoccupantes

- Substances classées = substances dangereuses selon la toxicologie classique\*
- Substances dont les propriétés ne sont pas couvertes par les classifications classiques:
  - **Polluants organiques persistants (POP), PBT**  
Ex: PCB, des retardateurs de flamme bromés
  - **Perturbateurs endocriniens**  
Ex: certains phtalates, bisphenol A...



\*: règlement 1272/2008 Sur la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances et mélanges dangereux





Perte de Quotient Intellectuel  
Hyperactivité - Déficit attention  
Autisme

Perte de Quotient Intellectuel  
Hyperactivité - Déficit attention  
Autisme

Femmes

Fonction  
thyroïdienne QI

Fonction  
thyroïdienne QI

Hommes

Cancer du sein

Obésité  
Diabète de type 2

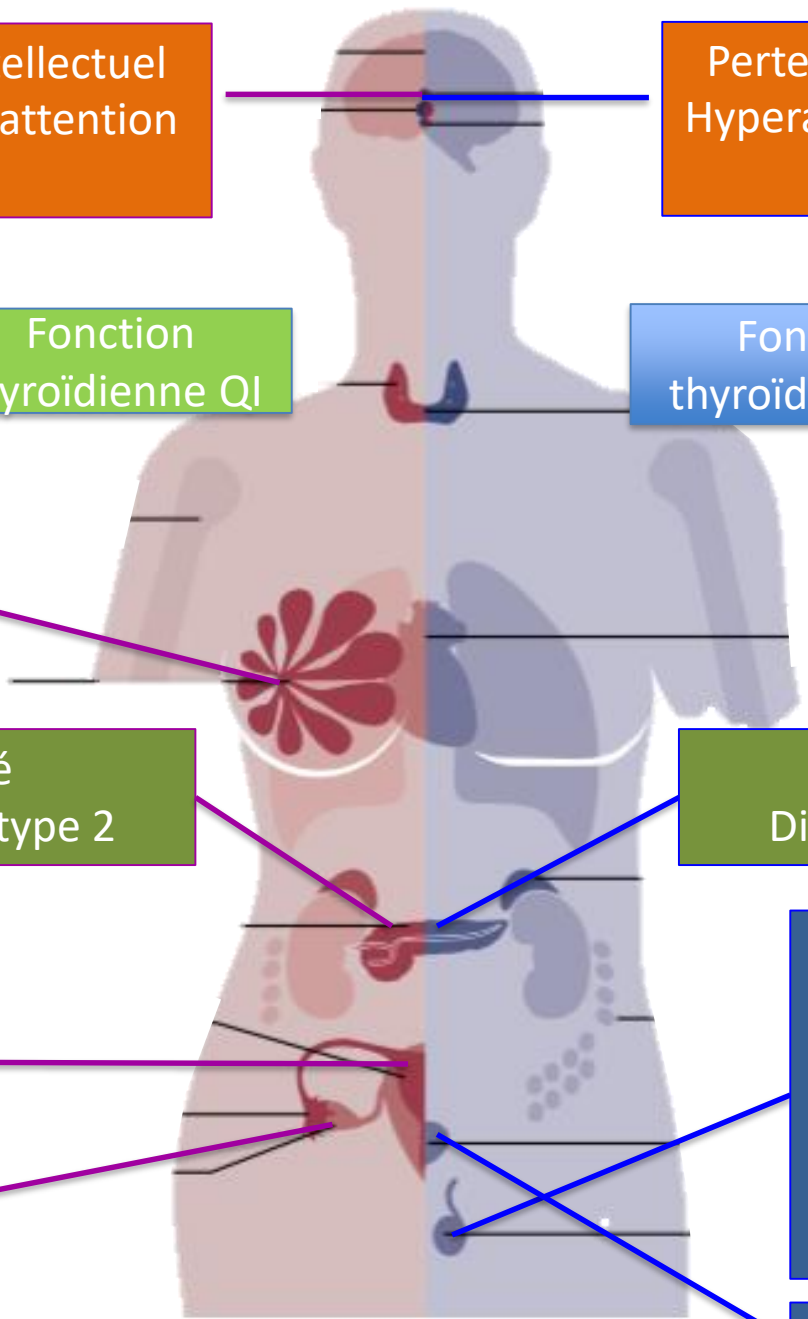
Obésité  
Diabète de type 2

Fibromes utérins  
Endométriose

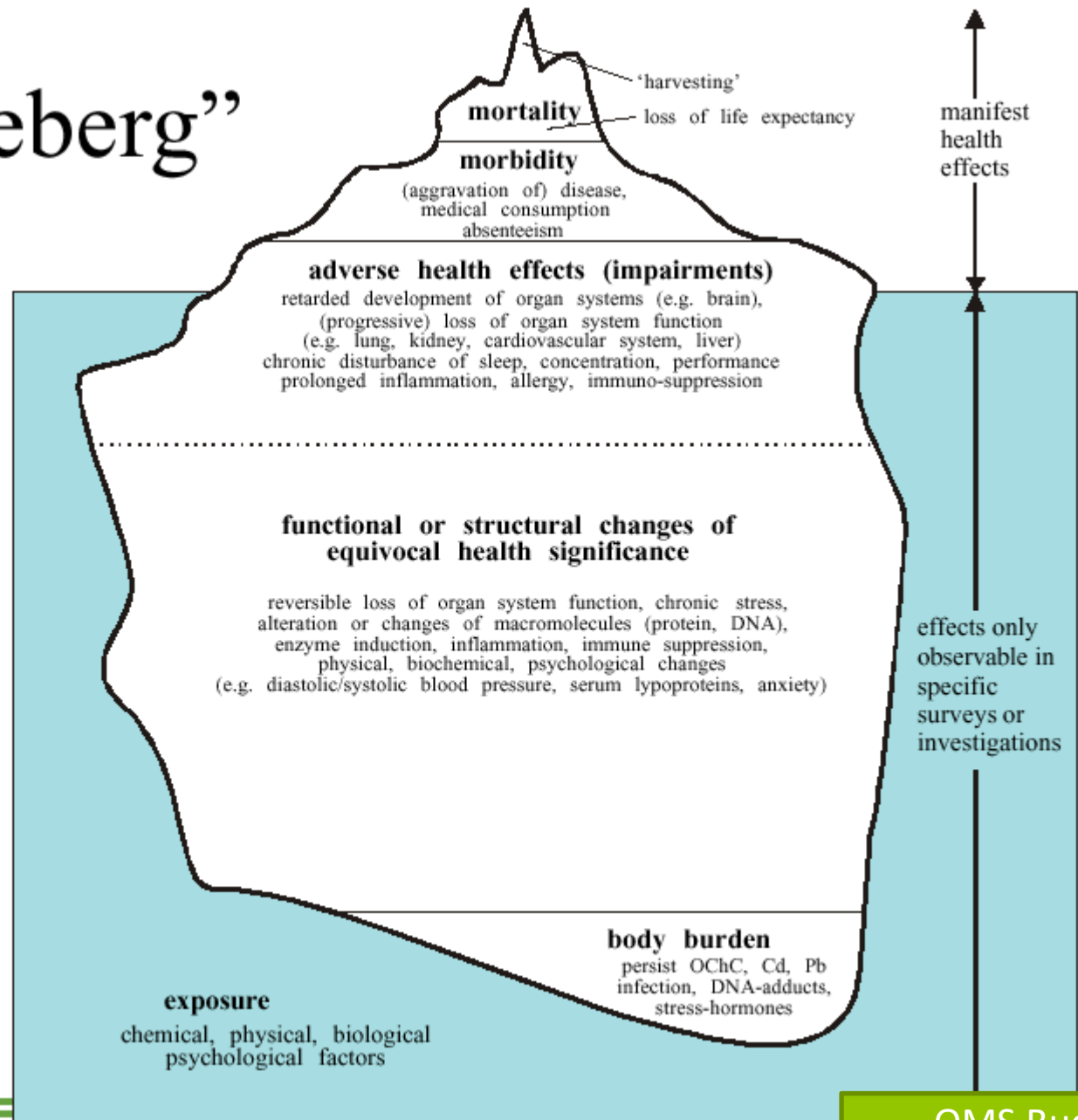
Troubles de la puberté

Malformations génitales  
Testicules non descendus  
Troubles de la puberté  
Infertilité masculine  
Testostérone basse  
Cancer testiculaire

Cancer de la prostate



# “Iceberg”

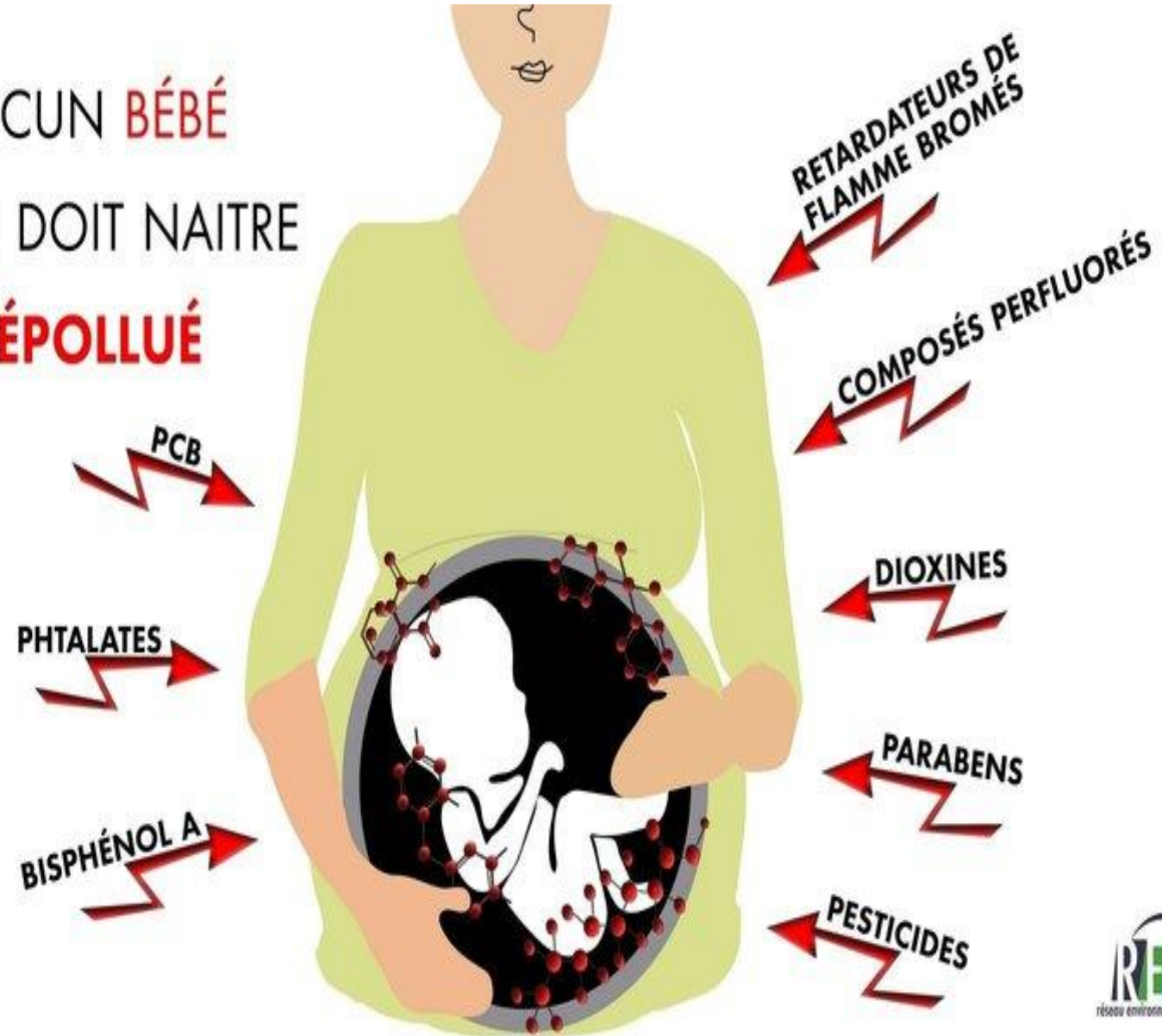


Slide 7

OSSMG  
OMS Budapest 2004



AUCUN BÉBÉ  
NE DOIT NAÎTRE  
PRÉPOLLUÉ



## CONTEXTE INTERNATIONAL

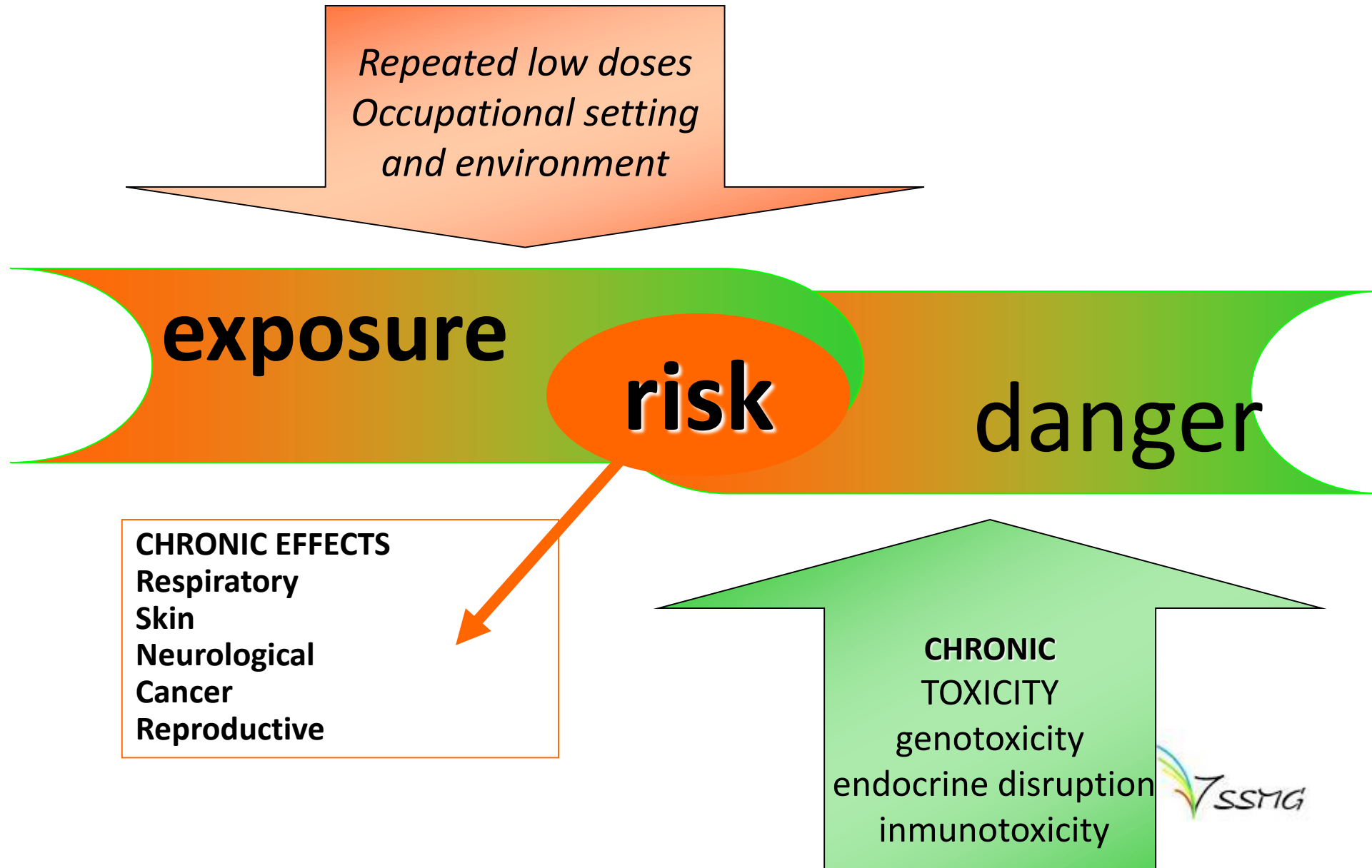
Margaret Chan, Directrice de L'OMS - 28 avril 2011 :

*« la catastrophe au ralenti des maladies non transmissibles peut submerger même les nations les plus riches si les causes profondes de l'épidémie, qui sont principalement liées aux modes de vie ne sont pas abordés. »*



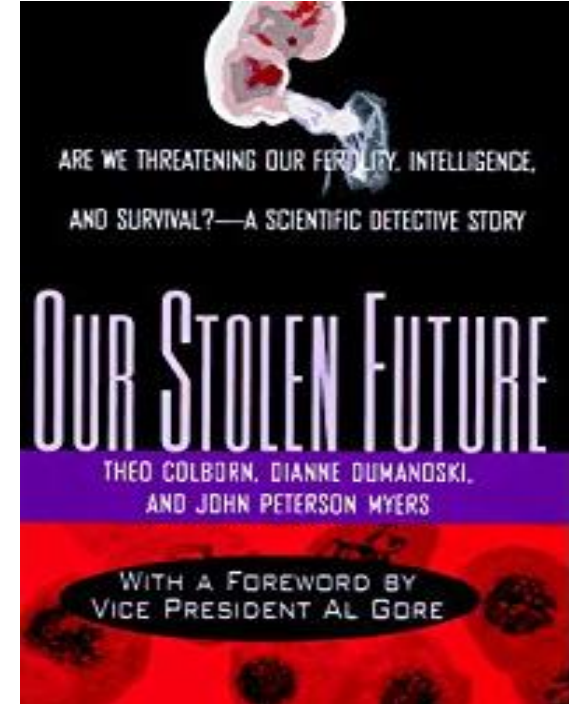
Par ex: « les taux d'obésité dans le monde entier ont presque doublés depuis 1980! »





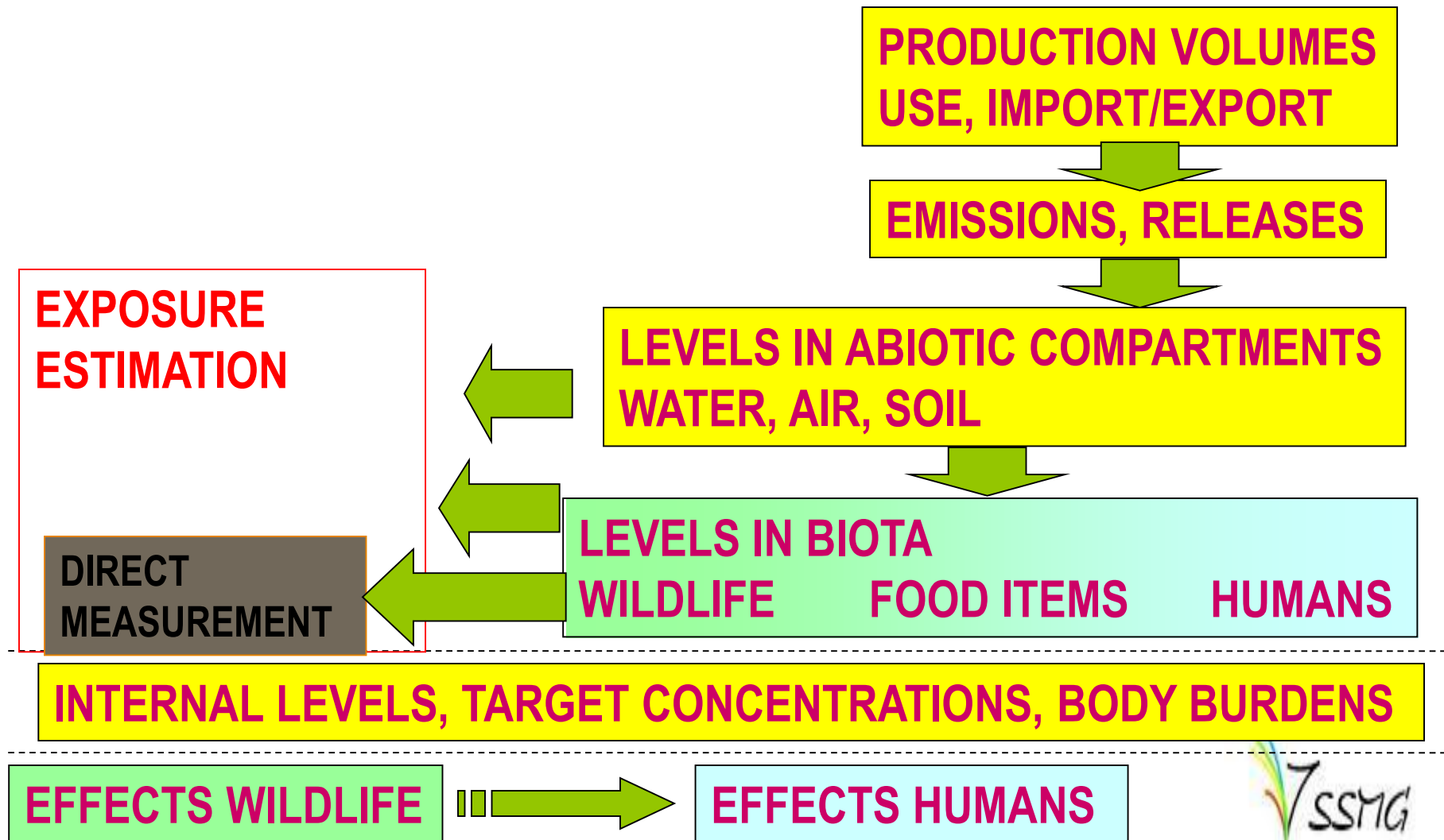
## AU COMMENCEMENT... (1/2)

- Début des années 90 un groupe de scientifiques a révélé le problème au niveau international
- Anomalies de développement et malformations dans l'environnement, en cause, des substances chimiques mimant les hormones.
- Une des 1ère substance identifiée: pesticide DDT
- (Contamination du Lac Apopka en Floride par un producteur local de DDT. Le nombre d'alligators du Mississippi a été réduit de 90%. Malformations testiculaires, pénis plus petits => réduction de la fertilité et mortalité plus élevée chez les embryons)



# INTEGRATION OF ENVIRONMENT AND HEALTH.

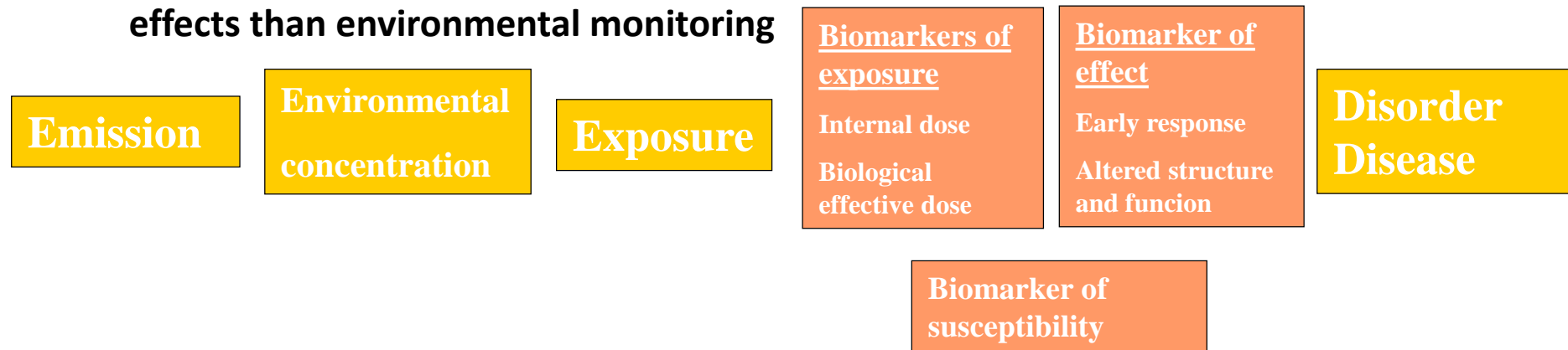
TWG SCALE 2004



# INTEGRATION OF ENVIRONMENT AND HEALTH

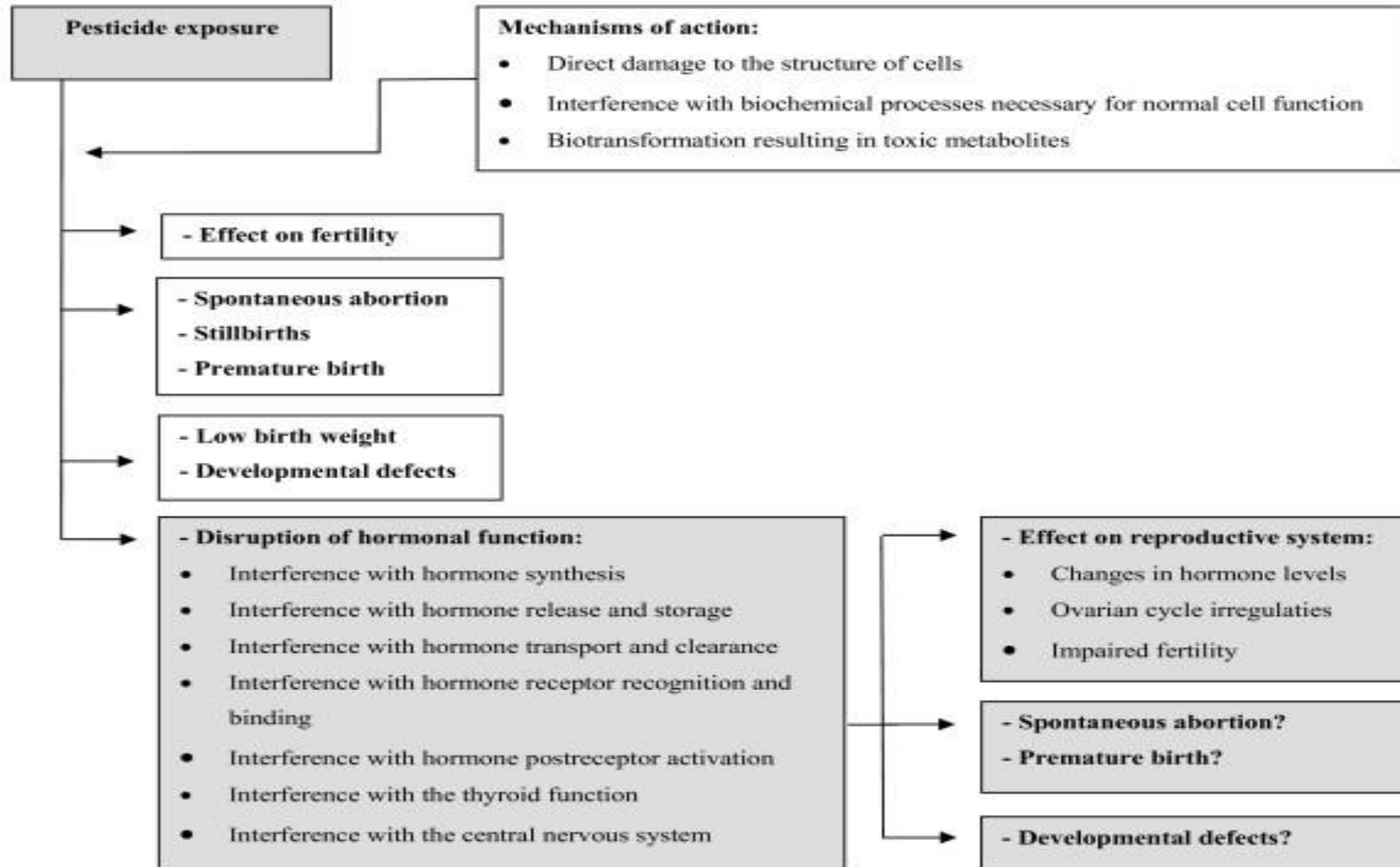
TWG BIOMONITORING OF CHILDRENS SCALE 2004

- Human biomonitoring is an excellent tool to better **integrate** the two fields, **environment and health**
- One of its big advantages is that within the chain it is **much closer to health effects than environmental monitoring**





# FEMALE REPRODUCTIVE HEALTH ENDPOINTS



# LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

- 1-L' importance des mélanges = effet cocktail;






≈30 identif.  
simul. (JRC)

≈1.300 potent.  
publicat. (TEDX)

≈10.000  
à tester  
(EPA)

> 100.000  
substances  
enregistrées



<b>ORIGINE</b>	<b>FONCTION</b>	<b>SUBSTANCES (exemples)</b>
<b>INDUSTRIE</b> 	<b>Incinération, isolation</b>	<b>Dioxines, biphényles polychlorés (PCBs)</b>
	<b>Surfactants, ag. nettoy.</b>	<b>Alkylphénols, tributylétain</b>
<b>AGRICULTURE</b> 	<b>Pesticides organo-chlorés, insecticides</b>	<b>DDT, méthoxychlor, dieldrine, lindane, chlordécone</b>
	<b>Herbicides, Fongicides</b>	<b>Atrazine, vinclozoline</b>
	<b>Phytoestrogènes (natur.)</b>	<b>Génisteine, coumestrol</b>
	<b>Plastifiants</b>	<b>Phtalates</b>
<b>USAGE DOMESTIQUE</b> 	<b>Résines, plastiques</b>	<b>Bisphénol A (BPA)</b>
	<b>Retardateurs de flamme</b>	<b>Biphényles polybromés (PBBs)</b>
	<b>Cosmétiques</b>	<b>Parabènes</b>
	<b>Contraceptifs</b>	<b>Oestrogènes synthétiques, DES</b>



**Film alimentaire**

**Bottes de conserve**

**Canettes**

**Bouteilles plastique**

**Pots de yaourt**

**Lentilles de contact**

**Tickets de caisse**

**Bisphénol A**  
Cancers du sein, de la prostate, maladies cardio-vasculaires, obésité, baisse de la qualité du sperme, puberté précoce, troubles du comportement...

**Nourriture**

**Eau courante**

**Pesticides**  
Cancers (testicules, prostate), Parkinson, troubles neurologiques, puberté précoce...

**Poêles anti-adhésives**

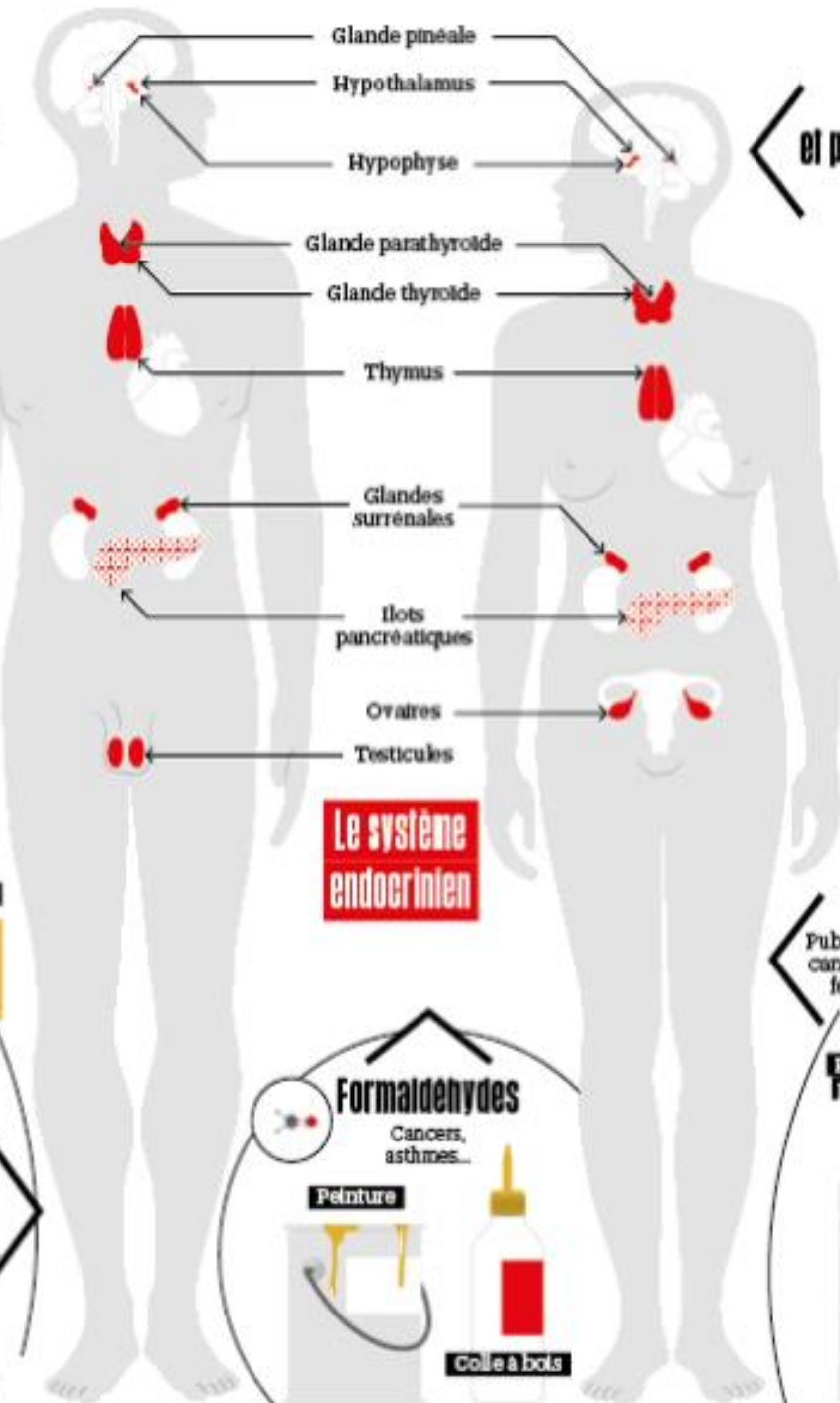
**Ustensiles de cuisine**

**Peinture**

**Textiles imperméables**

**PFOA et PFOS**  
Cancers de la prostate, diminution de la fertilité, troubles du comportement...

**Cosmétiques**



**Parabens et phénoxyéthanol**  
Atteinte à la fertilité et à l'activité métabolique...

**Médicaments**

**Cosmétiques**

**Lingettes de toilette**

**Alkylphénols**  
Cancer, baisse de la fertilité...

**Emballages plastique**

**Détergents**

**Cosmétiques**

**Lessive**

**Lingettes jetables**

**Phthalates**  
Puberté précoce, obésité, cancers (sein, testicules), féminisation des fœtus mâles...

**Bouteilles plastique**

**Emballages alimentaires**

**Ustensiles de cuisine**

**Produits de beauté**

**Jouets en plastique**

**Vernis à ongles**

**Produits d'entretien**

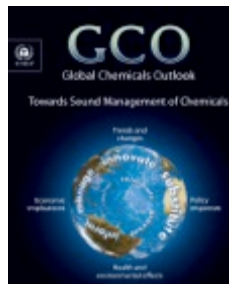
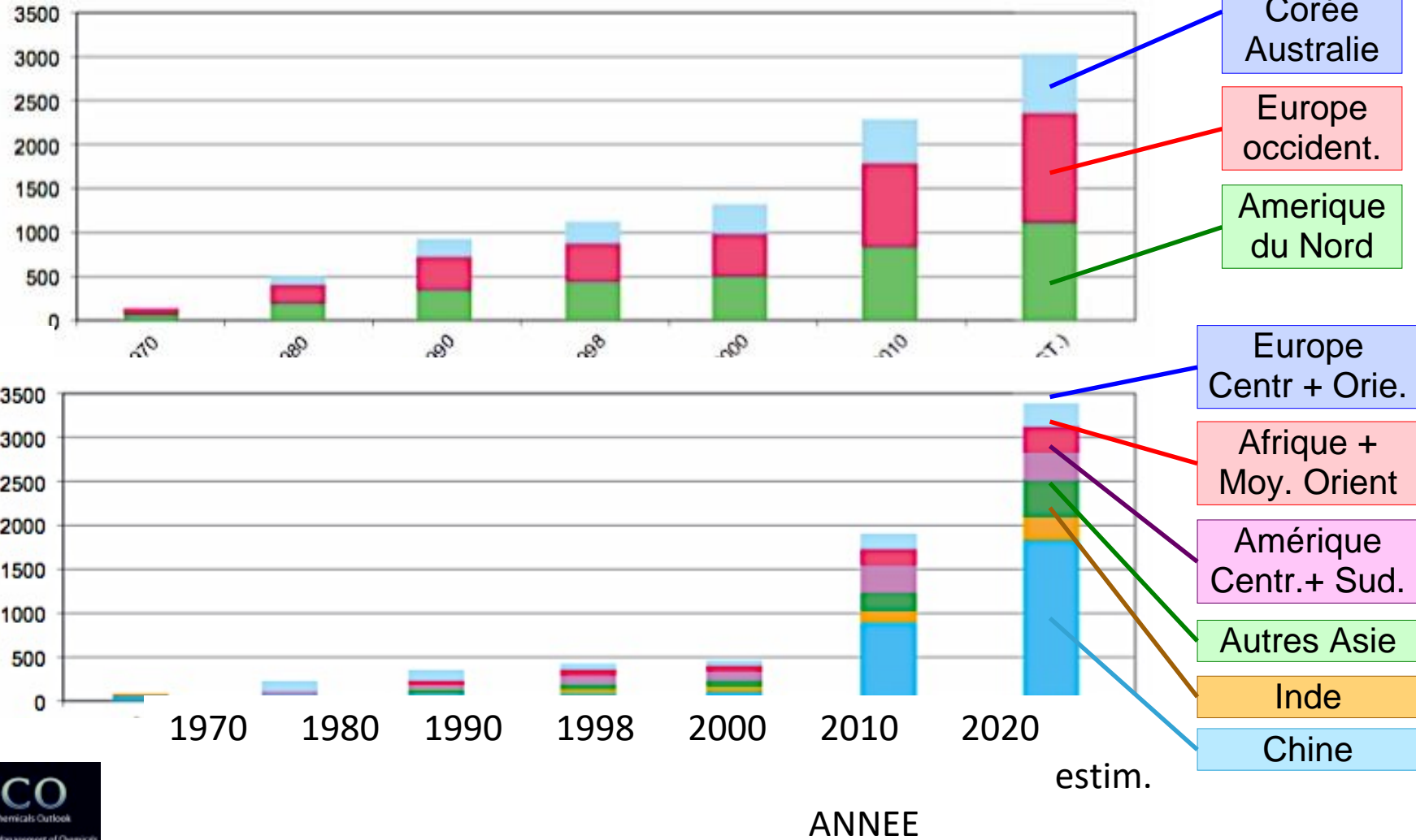
**Formaldéhydes**  
Cancers, asthmes...

**Peinture**

**Colle à bois**

# Evolution de la production mondiale de substances chimiques (Global Chemicals Outlook, UNEP 2012)

Production (Milliards USD)



<http://www.unep.org/chemicalsandwaste/Mainstreaming/GlobalChemicalsOutlook/tabid/56356/Default.aspx>



# LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

2-L' âge à l'exposition. Fenêtre de  
susceptibilité.



# L'ENFANT (ET SURTOUT LE FŒTUS) EST PLUS FRAGILE QUE L'ADULTE

- «organisme» en développement.
- Mécanisme de détoxification « en rodage»
- Exposition supérieure en Kg/m<sup>2</sup> « intake fraction »
  - Habitude (pica)
  - Manque de précaution
  - Métabolisme plus élevé
- Des expositions précoces peuvent manifester leur effet tardivement (asthme, Alzheimer, etc.)
- L'enfant n'est pas un adulte miniature.
- Fenêtre de susceptibilité.





# Chemical threat to brain development

## BPA

Till receipts and tin cans



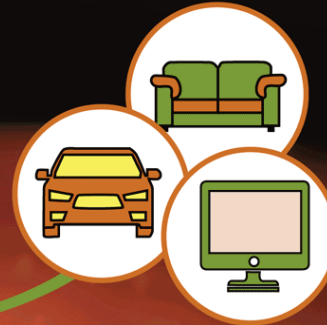
## Phthalates/ BFRs

Household dust



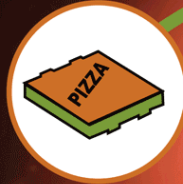
## BFRs

Car upholstery, sofas, screens



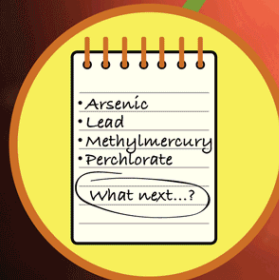
## BPA/PFCs

Food containers like Pizza boxes



## Pesticides

Agricultural pesticide sprays



## PFCs

Waterproof clothing



For more details: [www.chemtrust.org.uk/brain](http://www.chemtrust.org.uk/brain)



# Plusieurs études épidémiologiques ont démontré que l'exposition au PBDE (polybromodiphényl ether) durant la vie foetale sont associées à la perturbation des hormones thyroïdiennes durant cette période critique de sensibilité

Chevrier J, Harley KG, Bradman A, Gharbi M, Sjodin A, Eskenazi B. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and thyroid hormone during pregnancy. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:1444-1449.

Herbstman J, Sjodin A, Apelberg BJ, Witter FR, Halden RU, Patterson DG, Panny S, Needham LL, Goldman LR. Birth delivery mode modifies the associations between prenatal polychlorinated biphenyl (PCB) and polybrominated diphenyl ether (PBDE) and neonatal thyroid hormone levels. *Environ Health Perspect* 2008; 116:1376-1382.

Zota AR, Park JS, Wang Y, Petreas M, Zoeller RT, Woodruff TJ. Polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated polybrominated diphenyl ethers, and measures of thyroid function in second trimester pregnant women in California. *Environmental Science & Technology* 2011; 45:7896-7905

Abdelouahab N, Langlois M-F, Lavoie L, Corbin F, Pasquier J-C, Takser L. Maternal and cord-blood thyroid hormone levels and exposure to polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls during early pregnancy. *American Journal of Epidemiology* 2013; 178:701-713.



Par exemple, dans la plus grande étude menée jusqu'à ce jour, Eskenazi et coll. (178) ont examiné les associations entre les expositions au PBDE pendant les périodes prénatale et de l'enfance et le développement neurocomportemental à l'âge de 5 et 7 ans dans une communauté de paysans migrants californiens aux États-Unis. Ils ont constaté qu'une exposition au PBDE décuplée pendant la période prénatale et l'enfance est associée à une réduction moyenne de cinq points du QI chez les enfants de sept ans.

Chevrier J, Harley KG, Bradman A, Gharbi M, Sjodin A, Eskenazi B. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and thyroid hormone during pregnancy. Environmental Health Perspectives 2010; 118:1444-1449.



Les expositions prénatales et/ou postnatales précoces aux PBDE sont associées à des dommages neurodéveloppementaux chez les enfants. Ceux-ci incluent des problèmes de concentration, des déficits de coordination motrice fine et de cognition.

Herbstman JB, Sjödin A, Kurzon M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V, Needham LL, Tang D, Niedzwiecki M, Wang RY. Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:712.

Eskenazi B, Chevrier J, Rauch SA, Kogut K, Harley KG, Johnson C, Trujillo C, Sjödin A, Bradman A. In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (pbde) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS Study. *Environmental Health Perspectives* 2013; 121:257.

Hoffman K, Adgent M, Goldman BD, Sjödin A, Daniels JL. Lactational exposure to polybrominated diphenyl ethers and its relation to social and emotional development among toddlers. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120:1438.



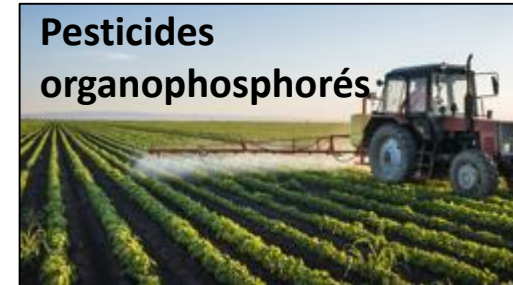
# Implication causale probable de perturbateurs endocriniens dans les troubles du neurodéveloppement

Trasande et al.,  
Bellanger et al.,  
JCEM 2015

Diminution  
du QI  
  
Déficit  
d'attention &  
Hyperactivité

70-99 %  
probabilité

**Pesticides  
organophosphorés**



**Retard. flamme  
polybromés**



**Autisme**

40-69 %  
probabilité



La sensibilité accrue pendant le développement semble être un facteur important de risque de neurotoxicité humaine liée au chlorpyrifos. En effet, la majorité des experts scientifiques pensent que le chlorpyrifos devrait être interdit d'utilisation dans les maisons en raison des anomalies neuro-développementales qu'il cause

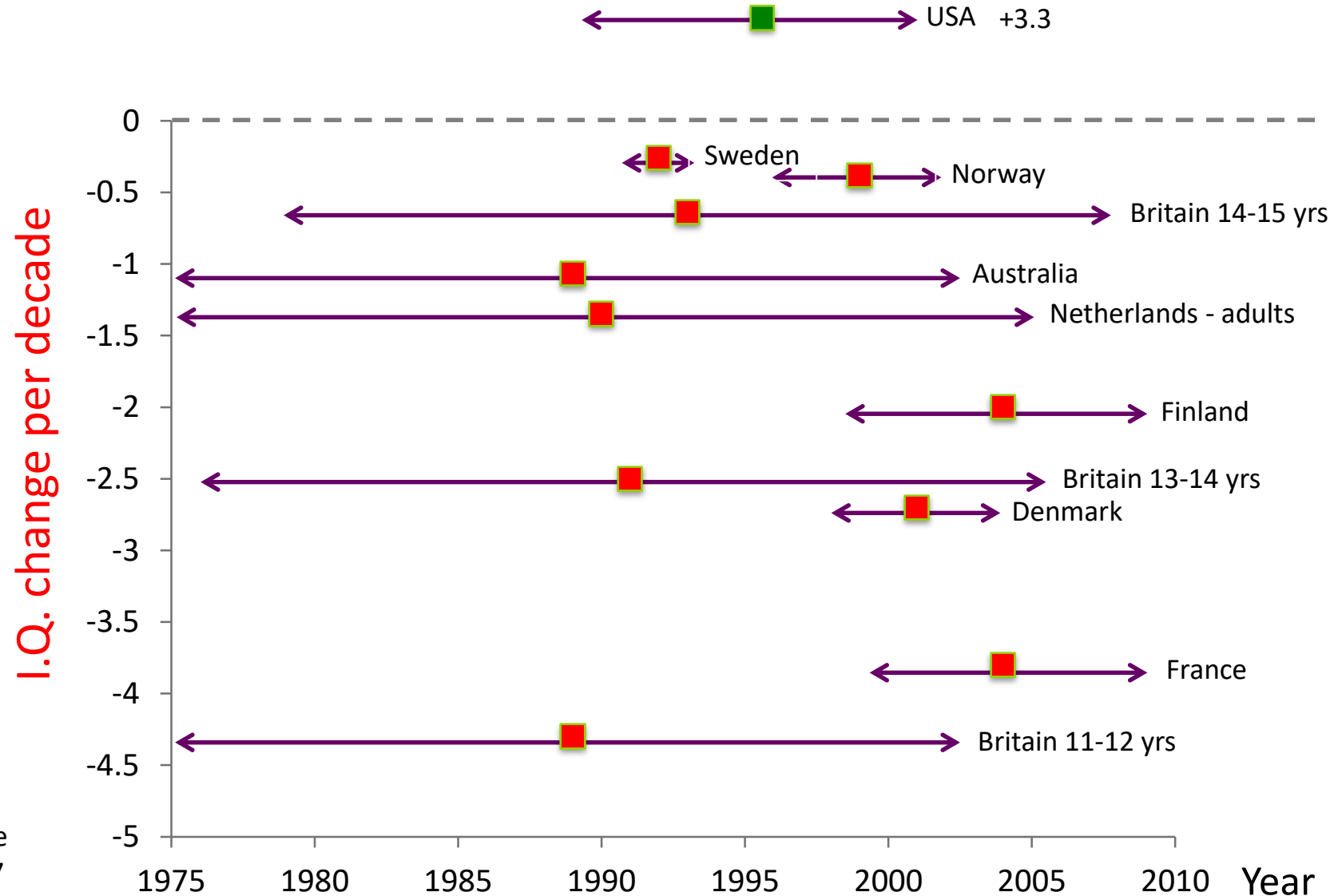
Saunders M, Magnanti BL, Correia Carreira S, Yang A, Alamo-Hernandez U, Riojas-Rodriguez H, Calamandrei G, Koppe JG, Kraye von Krauss M, Keune H, Bartonova A. Chlorpyrifos and neurodevelopmental effects: a literature review and expert elicitation on research and policy. Environ Health 2012; 11 Suppl 1:S5. (92).

Par exemple, une exposition au chlorpyrifos pendant la grossesse et l'enfance est liée au trouble déficitaire de l'attention et à un déficit du développement cérébral et moteur chez les jeunes enfants.

Fortenberry GZ, Meeker JD, Sanchez BN, Barr DB, Panuwet P, Bellinger D, Schnaas L, Solano- Gonzalez M, Ettinger AS, Hernandez-Avila M, Hu H, Tellez-Rojo MM. Urinary 3,5,6-trichloro- 2-pyridinol (TCPY) in pregnant women from Mexico City: Distribution, temporal variability, and relationship with child attention and hyperactivity. Int J Hyg Environ Health 2013;



# Durant les 3 dernières décennies, le QI moyen tend à diminuer chez les adolescents dans divers pays industrialisés



E. Dutton,  
R. Lynn.  
Intelligence  
2015,51:67

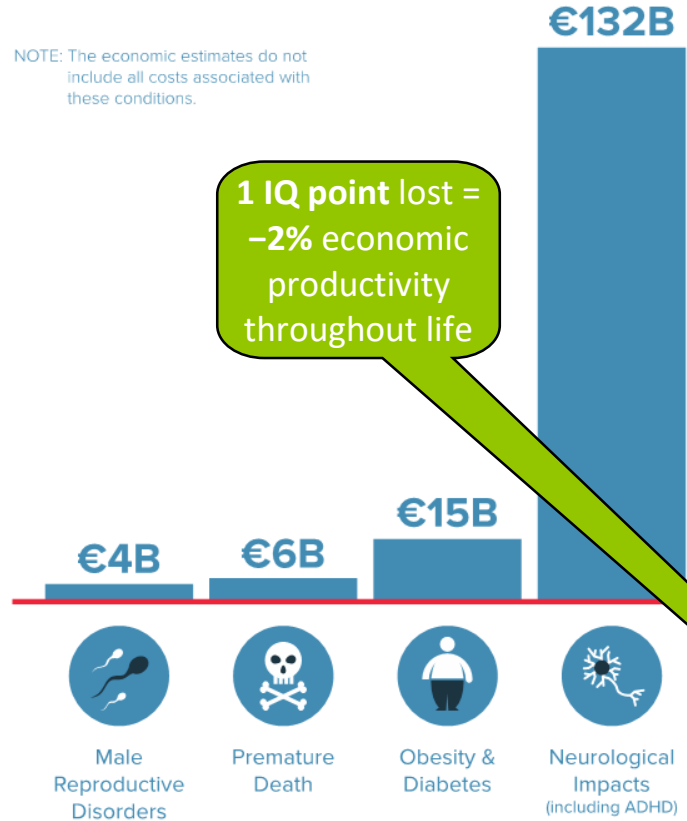


# HEALTH EFFECTS FROM ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS\* COST THE EU €157B EACH YEAR.

This is the tip of the iceberg: Costs may be as high as €270B.

## €157B Cost by Health Effect

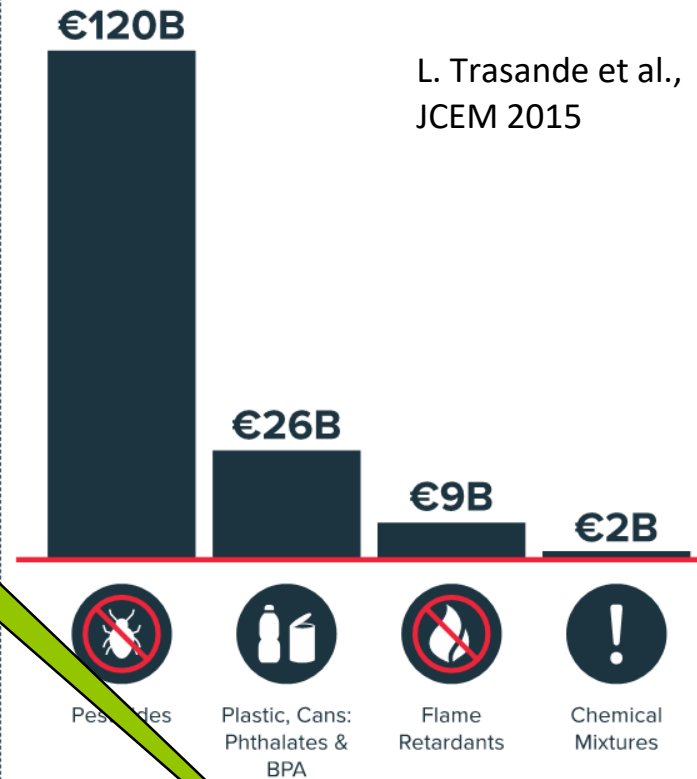
NOTE: The economic estimates do not include all costs associated with these conditions.



1 IQ point lost =  
-2% economic  
productivity  
throughout life

## €157B Cost by EDC Type

L. Trasande et al.,  
JCEM 2015



### SOME EDC-RELATED HEALTH OUTCOMES NOT INCLUDED:

- Breast Cancer
- Prostate Cancer
- Immune Disorders
- Female Reproductive Disorders
- Liver Cancer
- Parkinson's Disease
- Osteoporosis
- Endometriosis
- Thyroid Disorders

### SOME EDCs NOT INCLUDED:

- Atrazine
- 2, 4-D
- Styrene
- Triclosan
- Nonylphenol
- Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
- Bisphenol S
- Cadmium
- Arsenic
- Ethylene glycol

\*Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) interfere with hormone action to cause adverse health effects in people.

### “THE TIP OF THE ICEBERG”

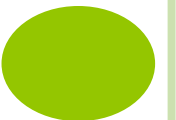
The data shown to the left are based on fewer than 5% of likely EDCs. Many EDC health conditions were not included in this study because key data are lacking. Other health outcomes will be the focus of future research.





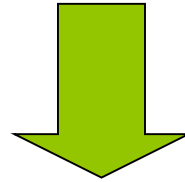
# LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

## 3-La latence entre l'exposition et les effets.



# LE DIÉTHYLSTILBESTROL (DES) & CANCERS ENDOCRINIENS

La première observation de l'impact des perturbateurs endocriniens chez les humains a été réalisée par Herbst et Berne en **1981** :



8 cas d'adénocarcinome à cellules claires (ACC) du vagin chez les jeunes femmes qui avaient été exposées in utero une ou deux décennies plus tôt à DES, un œstrogène synthétique prescrit aux femmes enceintes dans les années 1950 et 1960 pour prévenir les fausses couches

*Landrigan et al, 2003*





filarities among them. However, they did not uniformly use any intravaginal irritant, douches or tampon. Only one patient had had sexual exposure. Before the onset of the present illness, none had been given birth-control pills. We then decided to conduct a case-control, retrospective study that would compare in detail

tests with Yates correction were also carried out but were not significantly different from the results obtained with the paired methodologies.

## RESULTS

Table 1 summarizes chronologic details of each patient with her therapy and results. The table dem-

- ✓ 6 patients ont suffi pour alerter sur les effets de DES
- ✓ La phase précoce du développement est vulnérable
- ✓ Une latence de plusieurs décennies sépare exposition et effets
- ✓ Le testing chez l'animal et chez l'adulte était non contributif
- ✓ Les effets sont multiples et transgénérationnels (épigénétique)



# UN PRÉCÉDENT MANQUÉ: LE DISTILBÈNE ET LES PERTURBATEURS

## ENDOCRINIENS. CONTRIBUTION À UNE SOCIOLOGIE DE L'IGNORANCE. EMMANUELLE

FILLION, DIDIER TORNY / IN SCIENCES SOCIALES ET SANTÉ, VOL.34, N°3, P 47-71 SEPTEMBRE 2016

- 1938 synthétisé par le britannique Charles Dodds.
- Massivement utilisé dès lors pour prévenir les fausses couches !! ( max USA 1950)
- 1953. Première étude randomisée. Inefficacité démontrée du DES dans la prévention des fausses couches. (Dieckmans *et al.*, )
- 1971 lien entre exposition in utero et cancer du vagin. (Arthur Herst et Robert Scully *in NEJM*). Contre-indication à cette date aux USA. Alerte considérée comme non valide « *dans un contexte français* »
- 1978 contre-indiqué en France (Vidal)
- Début 1983 Dr Anne Cabau tentative de déssectorialisation (cryptorchidie, anomalies de l'utérus)- Réaction des autorités sanitaires: « *il semblerait fort heureusement indiquer que le phénomène n'a pas la même ampleur ni la même gravité que dans d'autres pays* »
- *Fi 1983 (Spira et al.;1983)* 200.000 femmes traitées 160.000 naissances. Sur-risques démontré et propositions de suivi de la descendance. Par crainte d'«*affolement* » aucun canal d'information des patientes n'a été mis en place. Pas de registre du cancer ACC mis en place malgré avis de l'INSERM.



# UN PRÉCÉDENT MANQUÉ: LE DISTILBÈNE ET LES PERTURBATEURS

ENDOCRINIENS. CONTRIBUTION À UNE SOCIOLOGIE DE L'IGNORANCE. EMMANUELLE

FILLION, DIDIER TORNAY / IN SCIENCES SOCIALES ET SANTÉ, VOL.34, N°3, P 47-71 SEPTEMBRE 2016

- Par manque d'intérêt , de formation, de vigilance collective un oubli massif fut produit.
- 2003 l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) sous la pression de quelques associations et d'un petit groupe de cliniciens recommande « *il est nécessaire de penser à une exposition in utéro ... un interrogatoire chez toute femme née avant 1977... de façon systématique* »
- 2010. *Seule la moitié des gynécologues connaît l'ensemble des conséquences de l'exposition. ( enquête de l'Afssaps)*
- **1953 EBM... 2010. 57 ans!!!**



## LA PRODUCTION D'IGNORANCE.

- Les sociologues évoquent trois processus complémentaires et fréquents pour évoquer la marginalisation des dossiers. (en l'occurrence celui du distilbène.)
- 1-« *l'absence d'identification des populations exposées*
- 2-*la faible accumulation et diffusion des connaissances*
- 3-*la singularisation durable du dossier »*
- Cette analyse explique la situation rencontrée à Mellery et l'échec du suivi médical.
- ( voir Sciences Sociales et Santé, Vol.34,n°3,p 48 septembre 2016. E.Fillion, D.Torny. « *Un précédent manqué: le distilbène et les perturbateurs endocriniens. Contribution à une sociologie de l'ignorance.*)

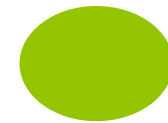
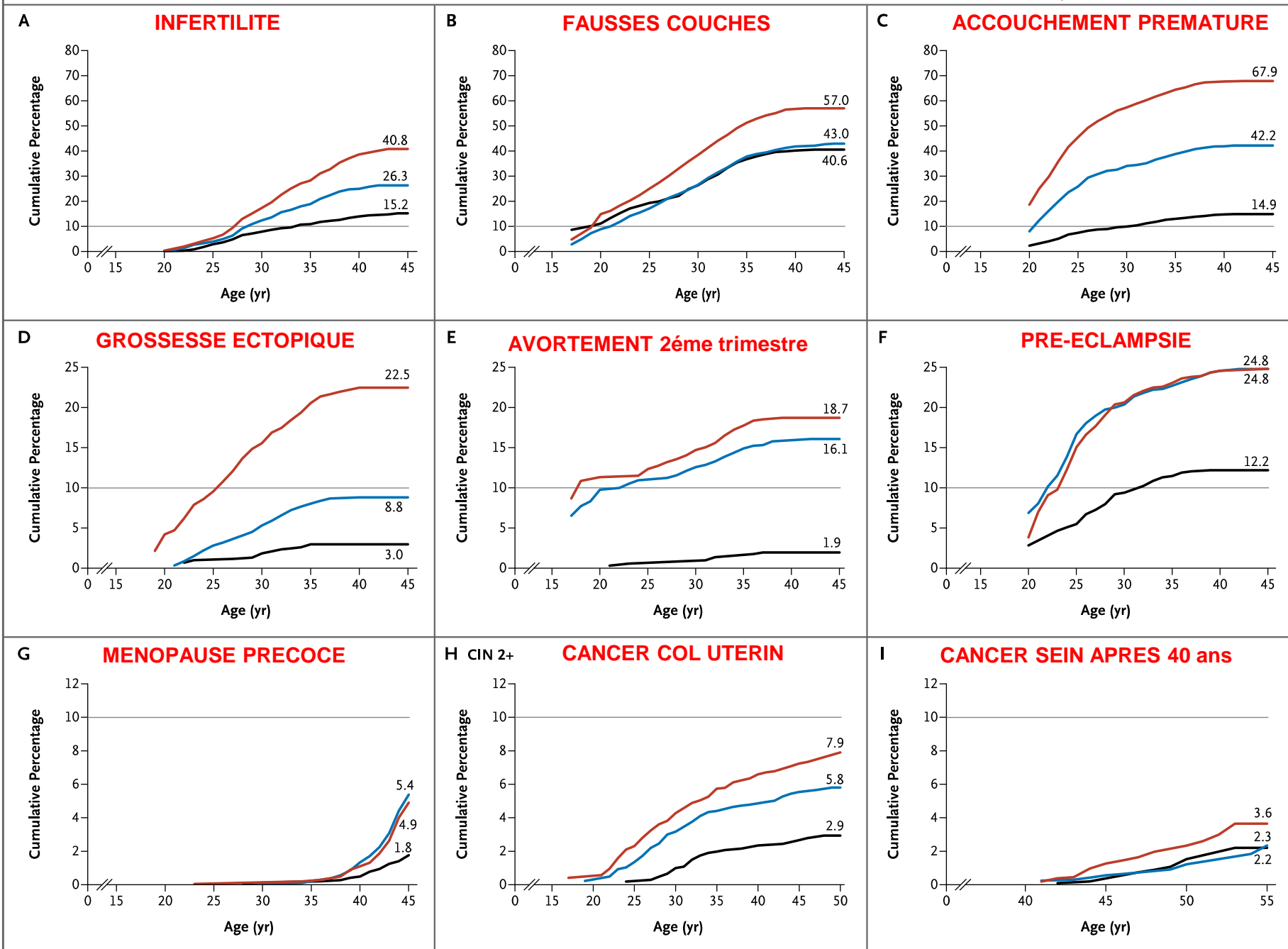


4653 Women exposed to DES in utero  
in the 1940-50's vs 1827 controls

Vaginal Epithelial Changes

— Unexposed — Exposed, no VEC — Exposed, VEC

Hoover RN et al N Engl J Med  
2011;365:1304-14



LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

## 4-Des dynamiques dose-réponse non traditionnelles





# DES COURBES DOSES-RÉPONSES NON MONOTONES!

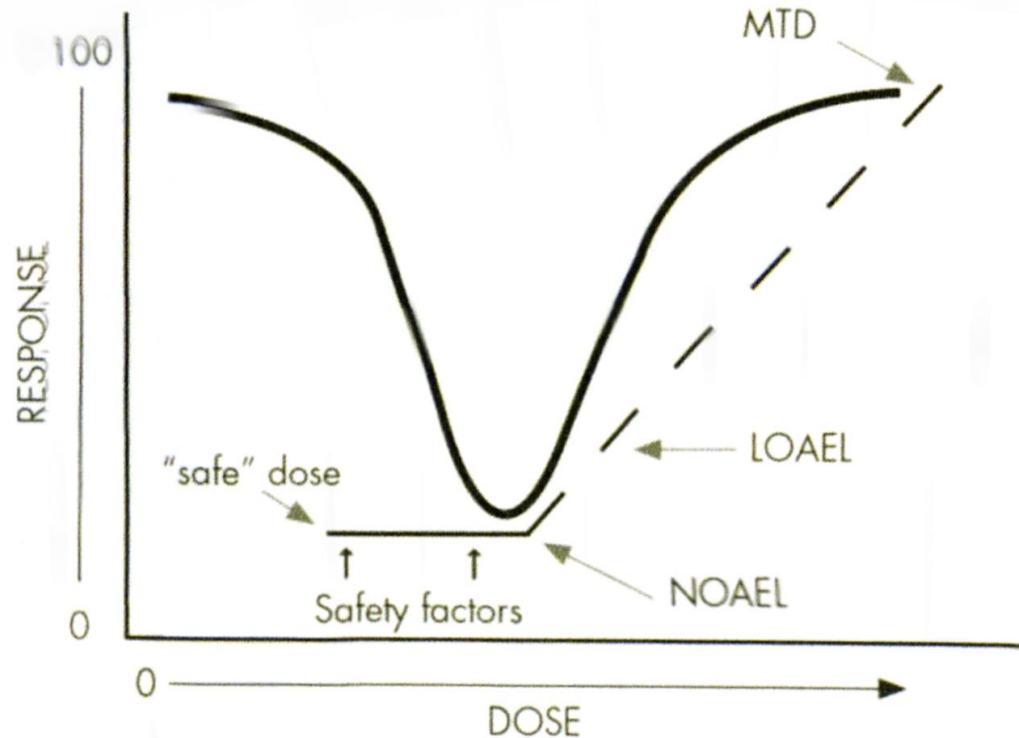
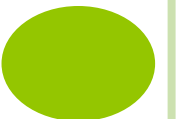


Figure 2: Illustration de la non pertinence des tests toxicologiques classiques (DSENO, DMENO) (Dose Minimale avec Effet Nocif Observé, LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level), et calcul d'une dose de référence sûre) lorsque ceux-ci sont appliqués à une substance présentant une courbe dose-effet en forme de U (Vandenberg et al., 2012).



# EXEMPLES DE COURBES DOSES RÉPONSES

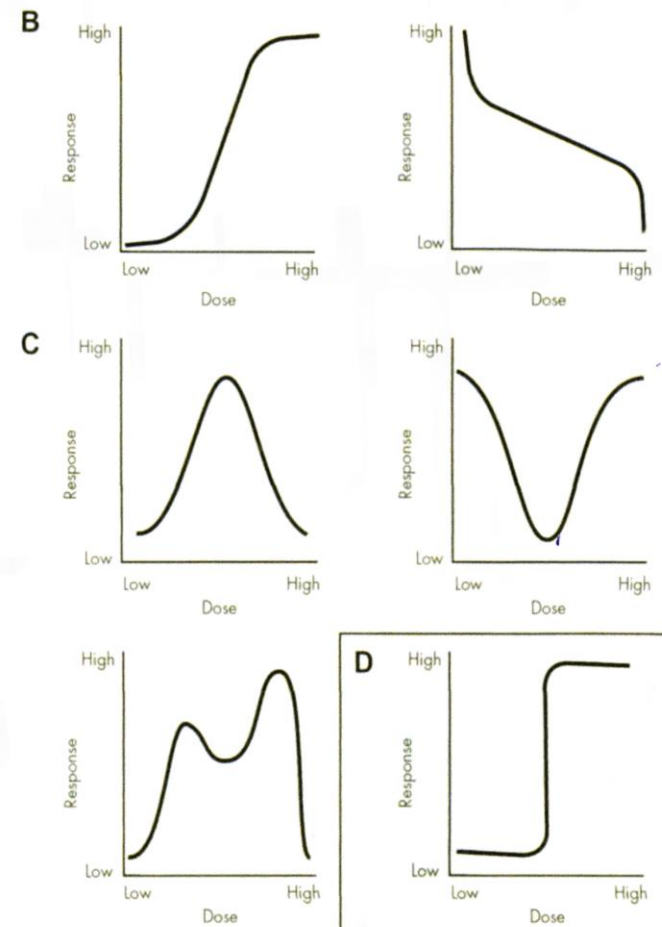


Figure 1: Exemples de courbes dose-effet A. Effets linéaires B. Exemples d'effets monotones, non linéaires C. Exemples de courbes dose-effet non monotones (courbe en forme de U inversé, courbe en forme de U, courbe multiphasique). D. Effet binaire (Vandenberg et al., 2012).



- Sur la base des informations obtenues en dressant des courbes dose-réponse, on a tenté de déterminer un «seuil», c'est-à-dire une dose en dessous de laquelle l'exposition n'entraînait aucune toxicité aiguë évidente. Cette information est alors utilisée en l'extrapolant vers les doses plus faibles pour établir un niveau d'exposition «sans danger». Nous savons maintenant que **le type d'analyse et la gamme des doses utilisés dans les évaluations des risques toxicologiques ordinaires sont souvent inexacts lorsqu'ils sont appliqués à des perturbateurs endocriniens.**

- Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP. Hormones and endocrine-disrupting chemicals:

Low-dose effects and nonmonotonic dose response. Endocrine Rev 2012; 33:378-455.

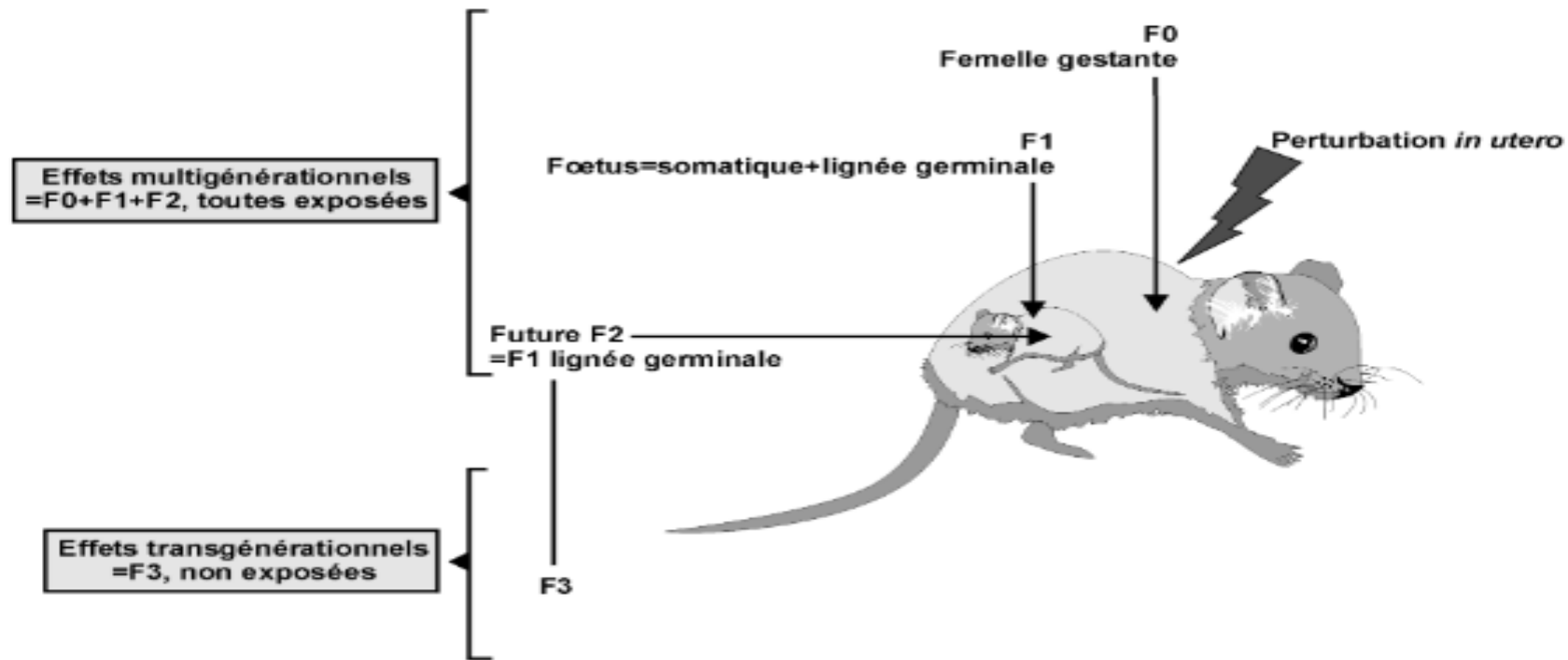


# LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

## 5-Les effets épigénétiques transgénérationnels.



# LES EFFETS ÉPIGÉNÉTIQUES TRANSGÉNÉRATIONNELS



**Figure 12.1 : Altérations épigénétiques de la lignée germinale et effets sur la descendance**

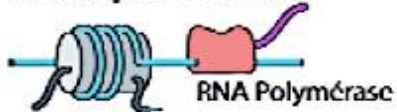
Une femelle gestante F0 exposée à des perturbateurs épigénétiques porte un foetus F1 dont les lignées somatiques et germinales seront directement exposées. L'individu F2 descend lui-même directement de cette lignée F1 exposée, et les effets observés en F1 sont donc qualifiés de multigénérationnels, s'ils atteignent à la fois les générations F1 et F2. En revanche, la lignée germinale de F2 n'a pas été exposée, de même que l'individu F3 issu de cette lignée germinale. Des effets observés en F3 après exposition de la F1 *in utero* signent ainsi une imprégnation épigénétique irréversible, qui se transmet de façon autonome au cours des générations.



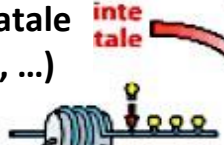


Exposition  
périnatale  
(DES, ...)

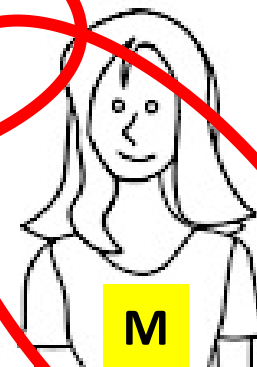
Transcription normale



inté-  
tale

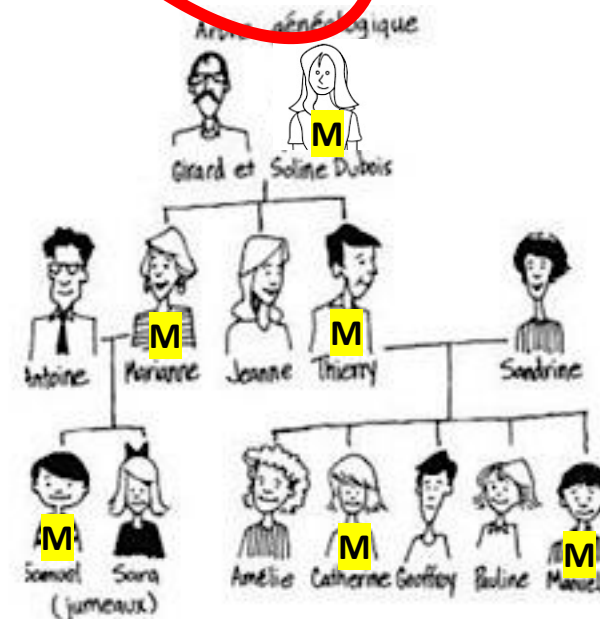


Inhibition de la transcription (ADN méthylé)



Certains PE peuvent modifier l'environnement chimique du gène (épigénétique) et, de la sorte, changer l'expression du gène. Un tel effet peut être transmissible aux générations suivantes.

**L'ACQUIS MODULE L'INNE**



# Effets per et trans-générationnels

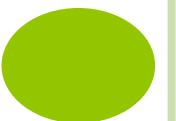
- Per générationnels.
  - Les effets se transmettent de la mère (et du père 2015) au fœtus et aux gonades du fœtus (petits-enfants)
- Trans générationnels. (arrières ... petits- enfants)
  - Les effets probables dus à des modifications épigénétiques se transmettent aux générations suivantes ( 7 ...génération pour les souris exposées aux DES et bisphénol-A selon certaines études!)



## EFFETS TRANSGÉNÉRATIONNELS.

L'Endocrine Society aux USA estime que « *les effets des PE peuvent être transmis a posteriori aux futures générations à travers les modifications épigénétiques sur les cellules germinales ou à travers une exposition environnementale continue de la descendance* ». Un exemple récent est celui de l'exposition au **BPA** de rates pendant la gestation aux doses de 1,2 et 2,4 µg/ kg/j (**NB. Faibles doses**) (soit des doses correspondant aux doses auxquelles la population humaine est exposée) qui a induit une **baisse de la fertilité et de la qualité du sperme sur la génération des fils, des petits-fils et des arrière petits-fils**, bien que ceux-ci n'aient pas été eux-mêmes exposés après leur naissance.

Ce changement de paradigme a été pris en compte pour la première fois par l'ANSES dans son dernier rapport relatif au BPA (ANSESb, 2011) et tout récemment par l'Académie de Médecine dans son rapport Cancer et PE (Académie, 2011).

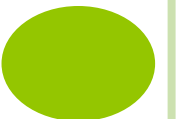




- Il apparait de plus en plus évident aujourd'hui que des perturbations fonctionnelles acquises par le père sont transmises aux générations suivantes. Induits par l'environnement au sens large, ces dysfonctionnement ne peuvent avoir qu'une transmission épigénétique, les gènes n'étant en aucun cas modifiés pour la circonstance. Reste à faire passer ces anomalies par le **spermatozoïde**... *in Le journal du Médecin 4 mars 2016 N° 2440*

1. K Siklenka. S Erkek. M Goldman et al Disruption of histone methylation in developing sperm impairs offspring health transgenerationally. Science. 2015; 350: 651

2. T Schenk. WC Chen. S Giillner et al./nhibition of the LSOI {KOMIA} demethylase reactivates the all-trans-retinoic acid differentiation pathway in acute myeloid leukemia. Nat. Med 2012; 18{4} 605-611



## EPIGÉNÉTIQUE . DÉFINITION 2

- L'épigénétique permet depuis quelques années de commencer à comprendre les bases moléculaires et cellulaires de maladies qui prendraient leurs origines très tôt dans la vie, voire dès le stade foetal. Ce concept a été énoncé par les anglo-saxons sous le terme de **DOHaD** (Developmental Origins of Health and Diseases)



## PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET OBÉSITÉ.

“Des évidences convaincantes suggèrent que le régime alimentaire et l’activité physique ne sont pas les seuls en cause dans cette évolution ( l’épidémie d’obésité). Les substances chimiques obésogènes peuvent modifier le métabolisme chez l’homme et prédisposer certains sujets à prendre du poids. **“L’exposition aux polluants obésogènes durant les périodes foetales et néonatales peut, chez certains individus, perturber irréversiblement le métabolisme et la fabrication des cellules graisseuses.”** *Environmental Health Perspective (Holcamp,2012)*



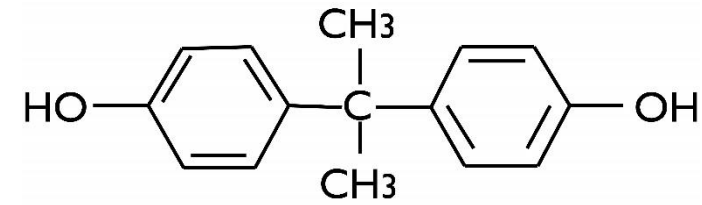
# BISPHENOL A (PE)

EU: 1 000 000 – 10 000 000 T/an

Dont ~<sup>3</sup>/<sub>4</sub> pour  
plastiques  
« polycarbonate » (PC)



~15% pour la  
production de  
résines époxy



**SUBSTITUTION  
Bisphenol S ???**

**RESTRICTION**

**Matériaux en contact avec la nourriture:  
0-3 ans: Interdiction  
Autres (plastiques et vernis): Limite de migration**



**Substance toxique pour la reproduction (Repro1B)  
Reconnu PE pour la santé humaine (Juin 2017)**

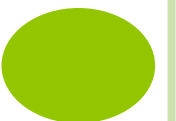
## LES EFFETS DU BPA.

- Le BPA provoque des changements de méthylation de l'ADN dans des voies neuroendocriniennes qui sont fondamentales à la fonction de reproduction, au maintien de l'équilibre énergétique et au comportement. Ceci inclut les voies sensibles aux oestrogènes.

- Uzumcu M, Zama AM, Oruc E. Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod Domest Anim* 2012; 47 Suppl 4:338-347.
- Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:13056-13061. Introduction aux EDCs (Décembre 2014) 81
- Kundakovic M, Gudsuk K, Franks B, Madrid J, Miller RL, Perera FP, Champagne FA. Sex-specific epigenetic disruption and behavioral changes following low-dose in utero bisphenol A exposure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110:9956-9961.
- Yeo M, Berglund K, Hanna M, Guo JU, Kittur J, Torres MD, Abramowitz J, Busciglio J, Gao Y, Birnbaumer L, Liedtke WB. Bisphenol A delays the perinatal chloride shift in cortical neurons by epigenetic effects on the Kcc2 promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;

- À compter de 2014, près de 100 études épidémiologiques associant le BPA aux effets sur la santé humaine, notamment aux troubles de **la balance énergétique, du comportement et de la reproduction**, ont été publiées . La plupart de ces études confirment la préoccupation majeure de la fenêtre précoce de sensibilité durant le développement.

- Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol* 2013; 42:132-155.



# LES EFFETS DU BPA

- Il existe des liens assez forts entre le BPA et les **maladies cardiovasculaires et l'hypertension**. Ces liens ont été documentés dans de nombreuses études épidémiologiques et sont appuyés par des études mécanistiques chez les animaux.

Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol* 2013; 42:132-155.

- Yan S, Song W, Chen Y, Hong K, Rubinstein J, Wang HS. Low-dose bisphenol A and estrogen increase ventricular arrhythmias following ischemia-reperfusion in female rat hearts. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 2013; 56:75-80.



# LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

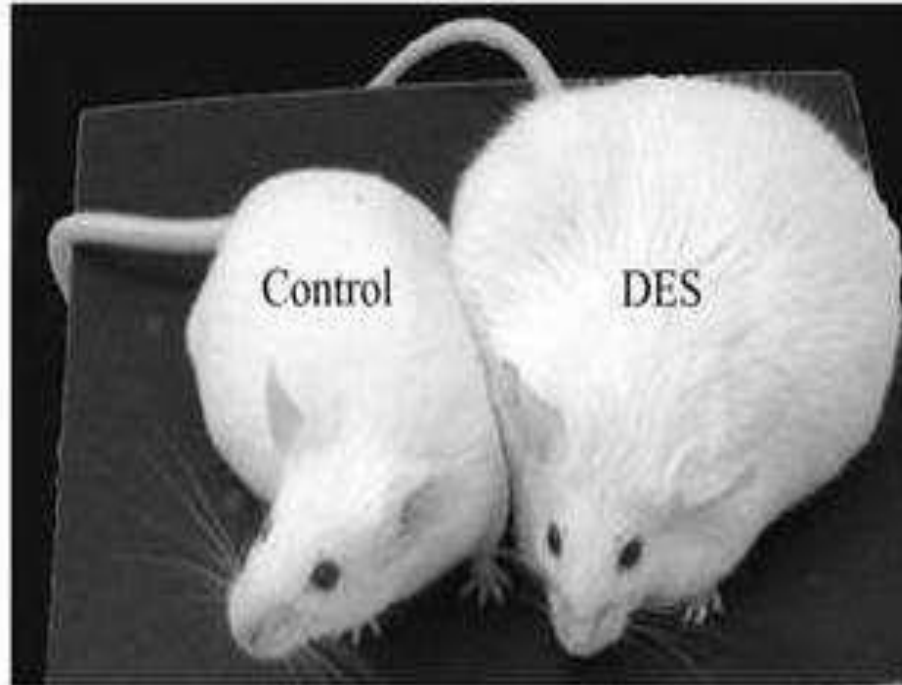
**6-Toxicité possible a très faibles doses**



## DONNÉES EXPÉRIMENTALES.

A.

Souris exposées au DES à la dose de  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  pendant la période néonatale (1 à 5 j) et témoins à 6 mois d'âge (Newbold, 2009)



DES diéthylstilbestrol,(distilbène),antiabortif USA1948-1971. Egalement utilisé comme hormone de croissance en élevage (1942 USA,1984 en France)



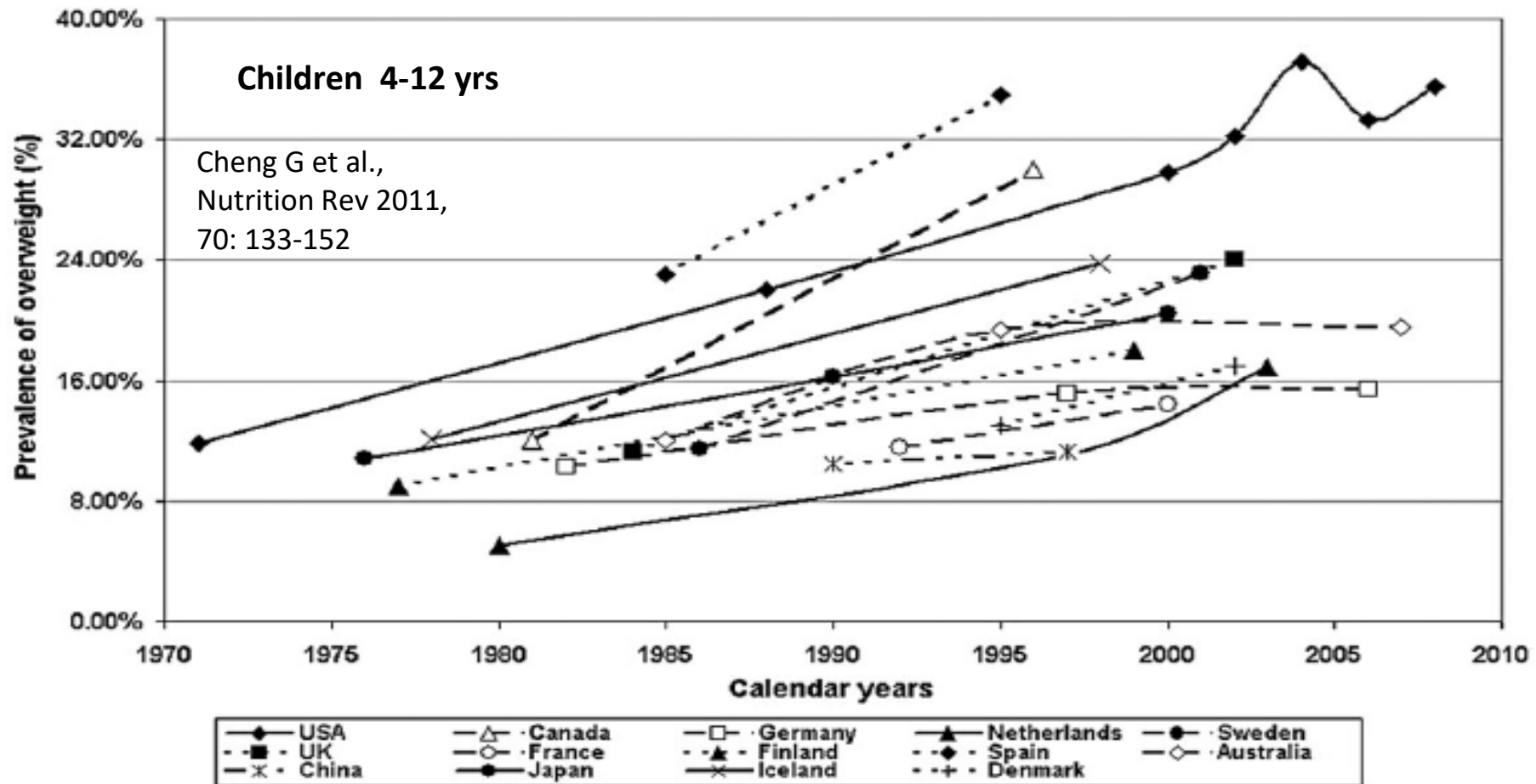
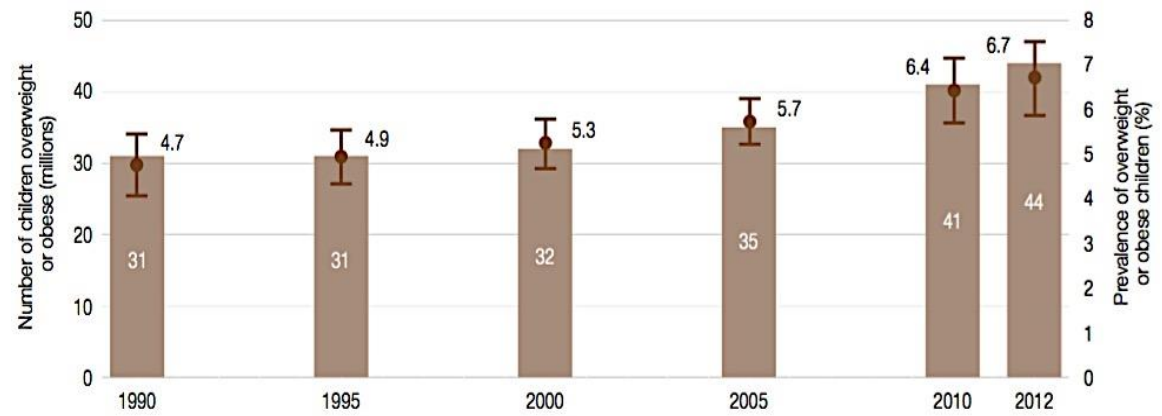


- Sur le plan de l'endocrinologie, des faibles doses sont des doses qui produisent des effets dans des conditions physiologiques en interagissant avec des récepteurs. Elles sont généralement définies à l'aide de concentrations dans des liquides biologiques. Celles-ci varient significativement (du niveau picomolaire  $10^{-9}$  -  $10^{-12}$  au niveau nanomolaire). Le CSS reconnaît l'existence d'effets à faible dose parce que, même si les données disponibles (études épidémiologiques, in vivo et in vitro) ne concordent pas toujours précisément, il n'y a aucun doute scientifique que certains polluants agissant sur le système endocrinien induisent des effets à faible dose d'exposition.

AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8915 Perturbateurs endocriniens: Effets à faible dose, relation dose-effet non monotone et périodes critiques de sensibilité.2013



Augmentation séculaire de la prévalence du surpoids (IMC > P90) chez l'enfant et l'adolescent

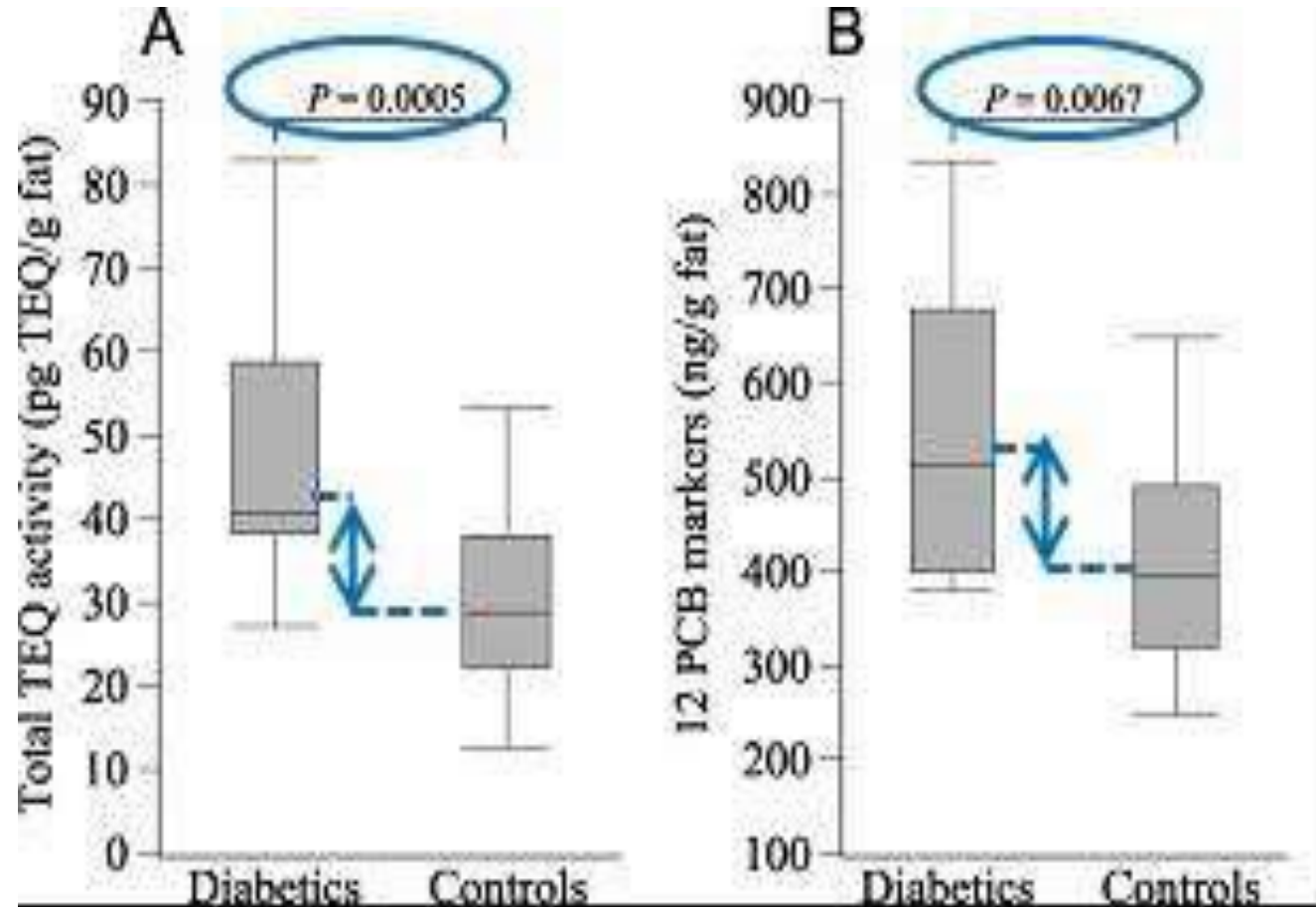


- Les données expérimentales sont de plus en plus nombreuses pour mettre en évidence une **perturbation du métabolisme glucido-lipidique** sous l'effet de ces perturbateurs endocriniens, notamment aux niveaux d'imprégnation **correspondant à ceux de la population humaine**. Le **BPA et les phtalates** ainsi que les composés de la famille des organoétains, génèrent à **faible dose** une **obésité** chez les animaux exposés **in utero** ou pendant la lactation. La **résistance à l'insuline** est également augmentée suite à l'exposition à faible dose à ces substances. Evaluation du lien entre environnement chimique, obésité et diabète. (Projet ECOD) mars 2012.



# CONTAMINATION DE DIABÉTIQUES PAR LES POPS (FIERENS, 2003) UNE ÉTUDE BELGE

MENÉE SUR UNE POPULATION DE 257 PERSONNES TROUVE CHEZ LES DIABÉTIQUES APRÈS AJUSTEMENT SUR L'ÂGE ET AUTRES COVARIABLES, UN TAUX 5,1 PLUS ÉLEVÉ POUR LES DIOXINES ET 7,6 FOIS PLUS ÉLEVÉ POUR 12 PCB CONSIDÉRÉS DANS LEUR ENSEMBLE.



## LE COÛT DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS.

En Europe et par an.

Les perturbateurs endocriniens provoquent de nombreuses pathologies et, en dehors de quelques exceptions, la Commission européenne traîne à réglementer leur utilisation.

Des chercheurs ont donc décidé de calculer le coût économique de ces poisons pour l'Europe et sont arrivés au chiffre effarant de

**157 milliards d'euros par an...**

Neurobehavioral Deficits, Diseases, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union

[Martine Bellanger](#), [Barbara Demeneix](#), [Philippe Grandjean](#), [R. Thomas Zoeller](#), and [Leonardo Trasande](#) in The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism volume100,issue 4



# EN PRATIQUE!

- <http://www.airdefamilles.be/perturbateursendocrinien>
- <https://www.provincedeliege.be/sites/default/files/media/623/Brochure%20Perturbateurs%20Endocriniens.pdf>
- <http://www.projetnesting.fr/>



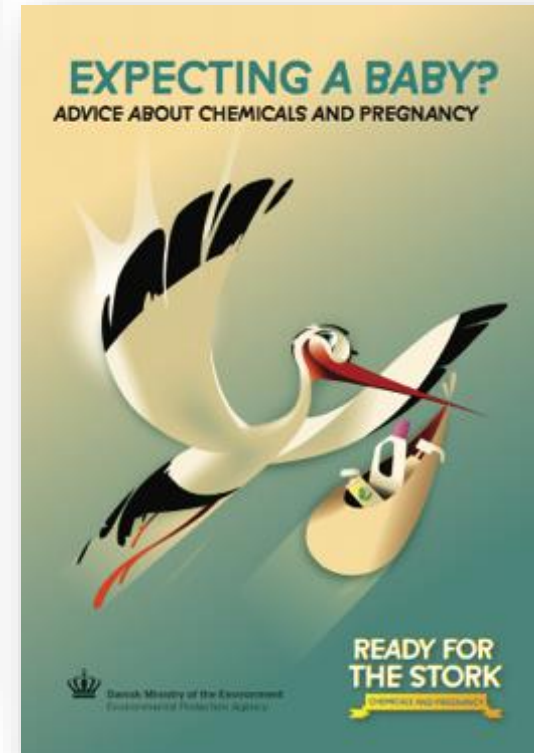
# EDUCATION (ex: femme enceinte)



[gezinsbond.be/Documents/Hormoonverstoorders.pdf](http://gezinsbond.be/Documents/Hormoonverstoorders.pdf)



[www.papafree.be](http://www.papafree.be)



[eng.mst.dk/media/mst/69080/Expecting a baby.pdf](http://eng.mst.dk/media/mst/69080/Expecting_a_baby.pdf)

# REGLEMENTATION



## ACKNOWLEDGEMENTS

WHO IS GRATEFUL TO THE US EPA OFFICE OF CHILDREN'S HEALTH PROTECTION FOR FINANCIAL SUPPORT THAT MADE THIS PROJECT POSSIBLE AND FOR SOME OF THE DATA, GRAPHICS AND TEXT USED IN PREPARING THESE MATERIALS FOR A BROAD AUDIENCE. FURTHER SUPPORT WAS KINDLY PROVIDED BY THE UK DEPARTMENT OF HEALTH.

First draft prepared by Cristina Alonzo MD (Uruguay)

With the advice of the Working Group Members on the Training Package for the Health Sector: Cristina Alonzo MD (Uruguay); Yona Amitai MD MPH (Israel); Stephan Boese-O'Reilly MD MPH (Germany); Stephania Borgo MD (ISDE, Italy); Irena Buka MD (Canada); Ernesto Burgio (ISDE, Italy); Lilian Corra MD (Argentina); Ligia Fruchtengarten MD (Brazil); Amalia Laborde MD (Uruguay); Jenny Pronczuk MD (WHO) Christian Schweizer TO (WHO/EURO); Kathy Shea MD (USA).

Reviewers: Dr Huw Brunt (UK), Prof Gary Coleman (UK), Dr Raquel Duarte-Davidson (UK), Dr Elaine Lynch Farmery (UK), Alison M Good BSc Dip Med Tox MSc (UK), Dr Mark Griffiths (UK), Dr John Thompson (UK), Dr Laura Yates (UK)

WHO Project coordination:

Ruth A. Etzel, MD PhD

Marie-Noël Bruné, MSc



*Latest update: October 2011*