

Les perturbateurs endocriniens



| SOCIÉTÉ DE PHARMACIE DE LYON

Séance du jeudi 18 octobre 2018



Lab. pharmaco-toxicologie
HCL

Pr J. Guiton

Remerciements au Pr J. Goudable



Lab. toxicologie
ISPB

Perturbateurs endocriniens : "Nous n'avons pas le droit de contaminer un million de foetus par an"

Midi Libre

Pollution en Méditerranée: «Les perturbateurs endocriniens se concentrent tout au long de la chaîne alimentaire»

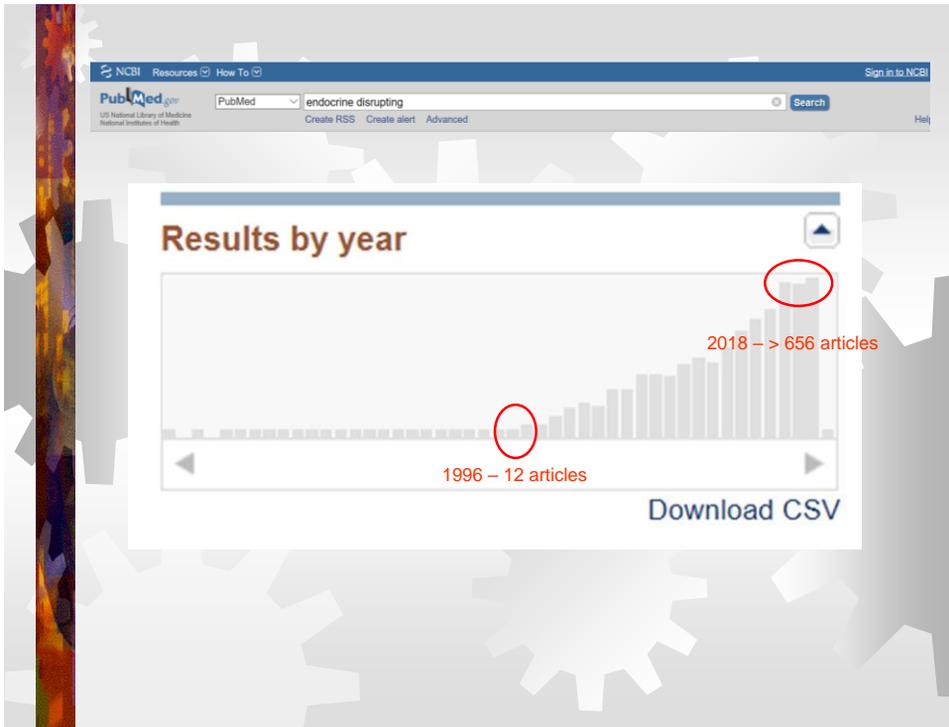
20 minutes

Apprenez à pister les perturbateurs endocriniens

Le Parisien

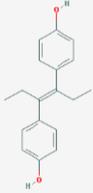
Perturbateurs endocriniens : Comment s'en prémunir ?

Que Choisir

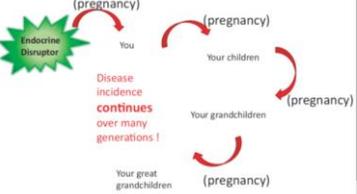


- **Diethylstilbestrol (DES) = Distilbene**
- 1^{er} œstrogène synthétique
- PE
- prévention des avortements spontanés
- A partir 1971 chez les filles adénocarcinomes vaginaux rares
- Atteintes gynécologiques
- Divers problèmes de santé chez les enfants
- Arrêt de prescription en 1977 en France









Hendel, DOI: 10.1111/bcpt.13118

Grands lacs Américains



conférence de
Wingspread, 1991



Définitions

- **OMS - 2002**

"Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances naturelles ou de synthèse, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)- populations"

Définitions

- Commission Européenne courant 2018 ??

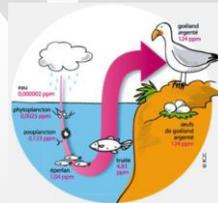
COMMISSION REGULATION (EU) .../...

of XXX

amending Annex II to Regulation (EC) 1107/2009 by setting out scientific criteria for the determination of endocrine disrupting properties

- Définition attendue depuis plusieurs années
- 2015 commission condamné par la cour de justice de l'UE
- « ... démontrer que la substance est un PE et qu'elle a des effets négatifs, mais également démontrer le mode d'action par lequel ce PE crée ces effets négatifs »
- ONG, industrie
- Académie des sciences : 3 catégories "avérés", "présumés", "possibles"
- Tache difficile, incertitudes, adjuvants, « présumé »

Où les trouve-t-on ?



Bioamplification

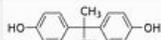


Pas de frontière nette entre les différentes utilisations

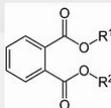
Qui sont-ils ?

Source : Expertise Inserm Cancer et environnement, exploitation ORS Rhône-Alpes

Familles chimiques	Utilisations	Exemples de substances
Dérivés phénoliques	Plastiques alimentaires, cosmétiques	Bisphénol A (BPA), parabens
Phtalates	Plastiques, cosmétiques	Dibutyl phtalate
Composés bromés	Retardateurs de flamme dans les mousses pour mobiliers, tapis, équipements électroniques	Polybromodiphényléthers (« PBDE »)
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	Produits de combustion: fumée de cigarettes, émissions de moteurs diesel, incendies,...	Benzo(a)pyrène
Composés organochlorés	Pesticides anciennement utilisés (pollution rémanente)	DDT, lindane, pentachlorophénol
Triazines, dérivés nitrés	Pesticides actuels (agriculture, nettoyage urbain, jardins particuliers)	Atrazine, alachlor
Œstrogènes stéroïdiens	Médicaments contraceptifs	17β-œstradiol
Polychlorobiphényles (PCB)	Transformateurs électriques, condensateurs (isolants, lubrifiants)	PCB 126



Bisphénol



Phtalates



Chrysène

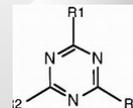


Pyrène



Anthracène

HAP



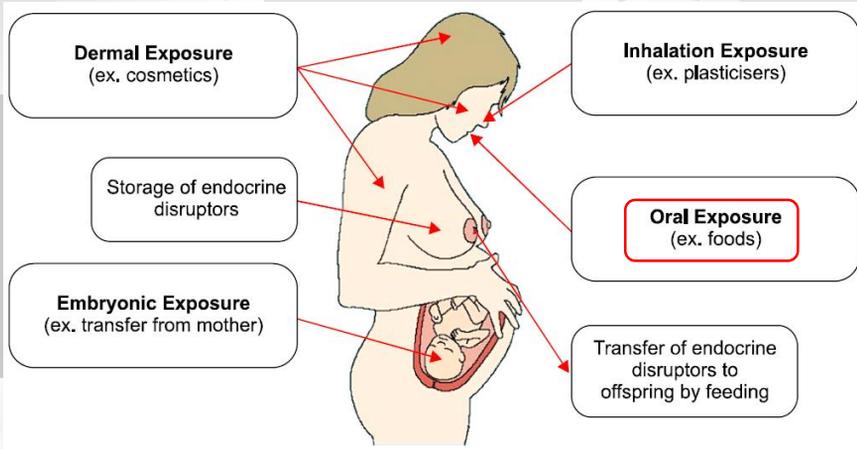
Triazines

13 juillet 2017 : publication des listes de produits pesticides susceptibles de contenir des substances perturbatrices endocriniennes

Nom du produit déclaré à l'État	Usage
2 EN 1 RAMPANTS ET VOLANTS	Produit Insecticide
A.C.E STOP INSECTES	Produit Insecticide
A0901	Produit Insecticide
A0905	Produit Insecticide
A2106187/A9088/A213069	Produit Insecticide
A2193	Désinfectant et Produit algicide, Produit Insecticide
A6188/A2395	Produit Insecticide
A6188/Insecticide de contact non rémanent pour insectes volants	Produit Insecticide
ABC 3Z	Produit Insecticide
ACARIENS-CHOC-VD	Produit Insecticide
ACTION CHOC ET DURABLE FOURMI MYRIAD	Produit Insecticide
ACTO Araignées	Produit Insecticide
ACTO Araignées Aérosol	Produit Insecticide
ACTO Araignées formule concentrée	Produit Insecticide
ACTO Araignées Pulvérisateur	Produit Insecticide
ACTO Fourmis aérosol	Produit Insecticide
ACTO Fourmis liquide	Produit Insecticide
ACTO Fourmis Poudrage	Produit Insecticide
ACTO Fourmis Poudre - Poudrage Arrosage	Produit Insecticide
ACTO Fourmis Pulvérisateur	Produit Insecticide
ACTO Insecticide Façades et Terrasses	Produit Insecticide

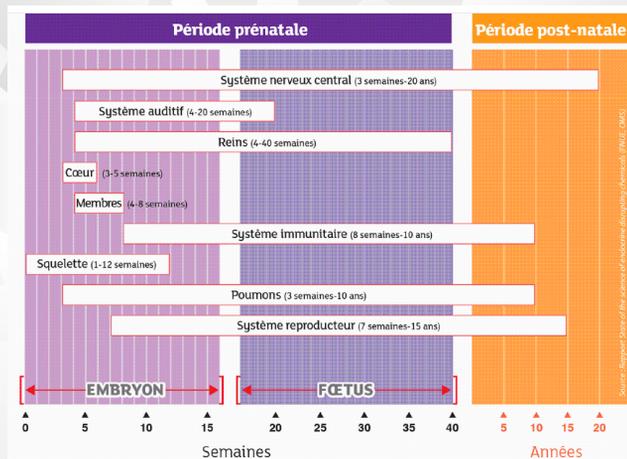
14 pages...

Principales voies d'exposition

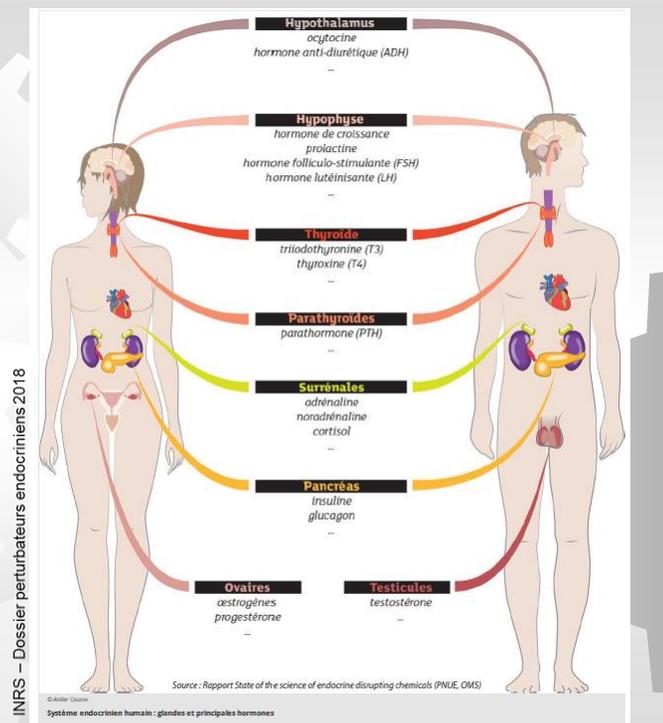


Endocrine-disrupting Chemicals: Review of Toxicological Mechanisms Using Molecular Pathway Analysis
 JOURNAL OF CANCER PREVENTION <http://dx.doi.org/10.15430/JCP.2015.20.1.12>

Sensibilité aux PE peut varier selon les périodes de la vie



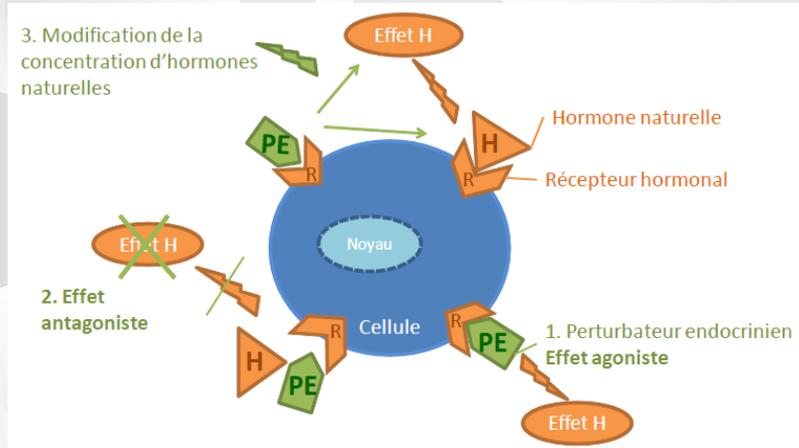
Système endocrinien



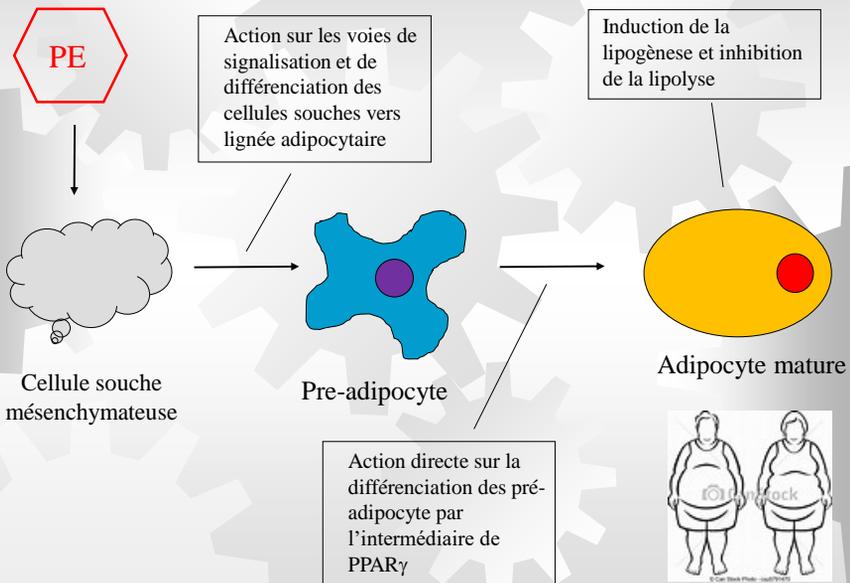
Conséquences possibles de l'exposition aux PE

- Atteinte système reproducteur féminin
- Atteinte système reproducteur masculin
- Cancers hormonodépendants
- Anomalie du développement
- Troubles métaboliques
- Troubles neuro-développementaux
- Maladies neurodégénératives

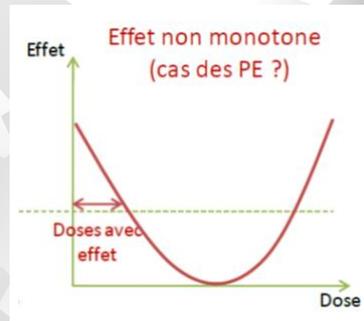
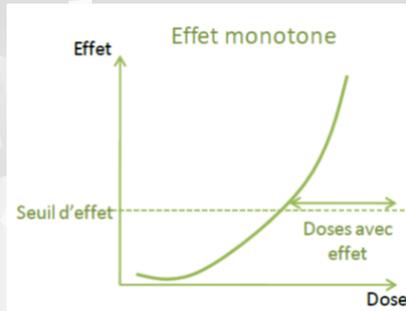
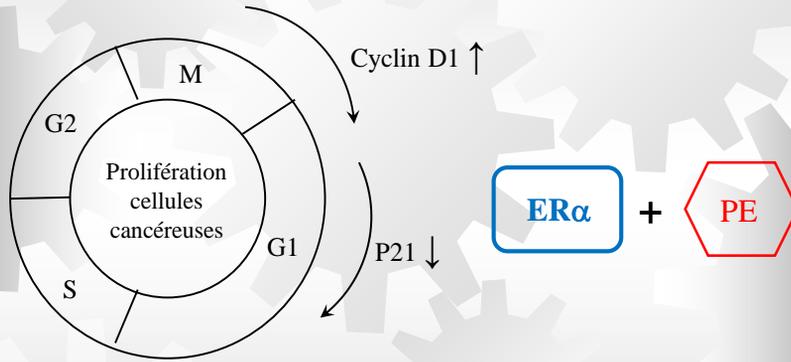
Altération des mécanismes de signalisation par voie hormonale



PE et obésité



PE et cancer



Problématique

- Etudes expérimentales chez l'animal.
- Extrapolation des résultats à l'homme
- Sensibilité selon les périodes de la vie
- Composés à l'état de traces
- Mélanges (effet cocktail)

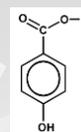
limites de la toxicologie classique et des méthodes d'évaluation des risques



Focus sur deux produits :

- Les parabènes (cosmétologie)
- Le chlordécone (pesticides)

Les parabènes



Characteristic	MePB	EtPB	PrPB	BuPB	BePB
Chemical formula	C ₈ H ₈ O ₃	C ₉ H ₁₀ O ₃	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	C ₁₁ H ₁₄ O ₃	C ₁₄ H ₁₂ O ₃
Molecular weight (g/mol)	152.16	166.18	180.21	194.23	228.25
pK _a	8.17	8.22	8.35	8.37	–
Log octanol–water partition coefficients (log k _{OW})	1.66	2.19	2.71	3.24	3.56
Solubility in water at 25 °C (g/100 ml)	2.00	0.86	0.30	0.15	0.05

- large spectre d'activité antifongique et antibactérien,
- stabilité chimique (large intervalle de température et de pH allant de 4,5 à 7,5),
- inertie,
- faible degré de toxicité systémique,
- faible fréquence de sensibilisation,
- solubilité dans l'eau suffisante (permettant d'obtenir une concentration efficace),
- faibles coûts de production,
- pas d'odeur ou de goût perceptible,
- pas de changement de consistance ou de coloration des produits.

TEXTE ADOPTÉ n° 654

« Petite loi »

ASSEMBLÉE NATIONALE

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958

TREIZIÈME LÉGISLATURE

SESSION ORDINAIRE DE 2010-2011

3 mai 2011

PROPOSITION DE LOI

visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols,

ADOPTÉE PAR L'ASSEMBLÉE NATIONALE EN PREMIÈRE LECTURE.

L'Assemblée nationale a adopté la proposition de loi dont la teneur suit :

Voir les numéros : 2738 et 3306.

Article unique

La fabrication, l'importation, la vente ou l'offre de produits contenant des phtalates, des parabènes ou des alkylphénols sont interdites.

10.4.2014

FR

Journal officiel de l'Union européenne

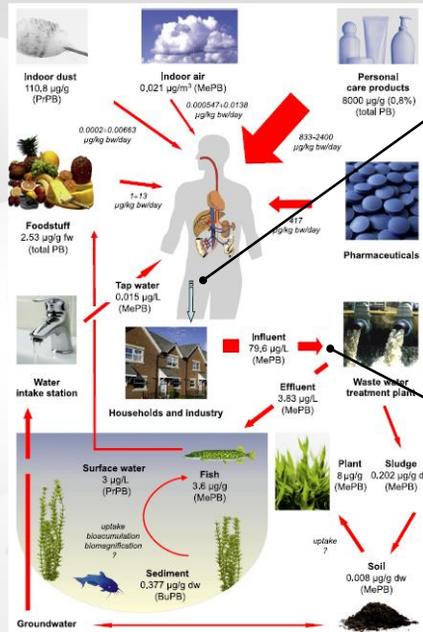
L 107/5

RÈGLEMENT (UE) N° 358/2014 DE LA COMMISSION

du 9 avril 2014

modifiant les annexes II et V du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques

« Cycle » des parabènes



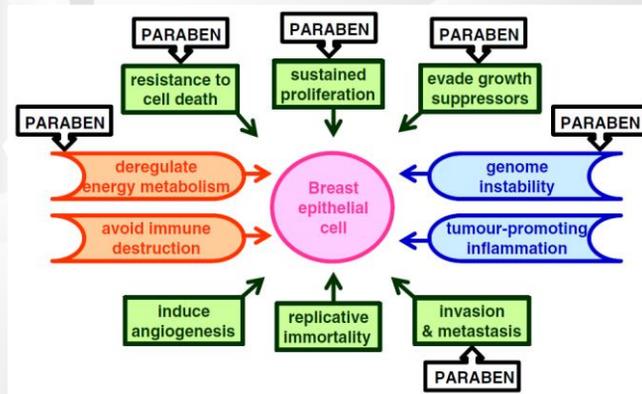
Au moins un parabène détecté dans près de 100% des échantillons d'urine

Station d'épuration (coef d'abattement 96 – 99 %)

Błądzka et al. Environment International 67 (2014) 27–42

Cibles impliquées dans les processus de carcinogénèses d'après des expérimentations sur des cellules épithéliales du sein humain.

- Rôle central des œstrogènes dans le développement du cancer du sein (études épidémiologiques, cliniques et expérimentales)
- Esters de parabene possèdent une activité œstrogénique in vitro et in vivo

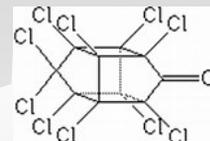


J. Appl. Toxicol. 2014; 34: 925–938

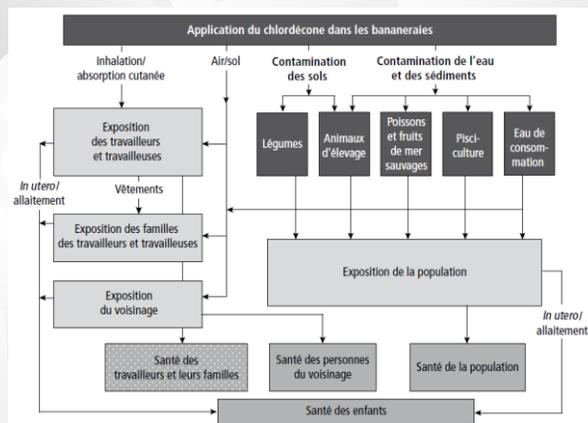
- **Pas de mise en évidence lien de causalité entre :**
 - Exposition aux parabènes,
 - Présence dans les tissus
 - Développement cancer du sein
- Etudes in vivo suggèrent (exposition actuels), l'impact du PB sur la reproduction, le développement et l'homéostasie de l'organisme semble avoir une **importance marginale**.
- Quelques d'études chez l'homme montrent **relation faible mais significative** entre :
 - la concentration de parabène dans l'urine
 - biomarqueur du stress oxydatif
 - dommages à l'ADN du sperme
 - hormones thyroïdiennes sériques.

Est-il raisonnable d'exclure la toxicité des parabènes ?

Le chlordécone



- insecticide organochloré utilisé intensivement aux Antilles françaises de 1973 à 1993



INVS, 2009

- pollution rémanente des sol, contamination de la chaîne alimentaire = population toujours exposée

Cancer de la prostate (incidence élevée aux Antilles)

- Caractère cancérogène et propriétés hormonales du chlordécone, une attention particulière a été portée sur son implication éventuelle dans la survenue du cancer de la prostate, une pathologie hormonodépendante
- Propriétés oestrogéniques du chlordécone établies *in vivo* et *in vitro*
 - agoniste des récepteurs α des oestrogènes (ER α)
 - antagoniste des récepteurs β (ER β)
 - via sa liaison à ER α favorise *in vitro* et *in vivo* l'angiogenèse
 - activer voie de signalisation non-génomique impliquée la progression du cancer de la prostate (récepteur oestrogénique membranaire GPR30)

Focus sur deux études épidémiologiques

:

- Comportement des garçons de 3 à 5 ans dont les mères ont été exposées aux phtalates et aux phénols
- Incidence de la puberté précoce en France

Prenatal Exposure to Non persistent Endocrine Disruptors and Behavior in Boys at 3 and 5 Years

Philippat C et al. Environmental Health Perspectives
<https://doi.org/10.1289/EHP1314>



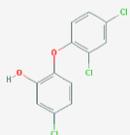
Accueil

L'étude EDEN est la première étude de cohorte généraliste, menée en France sur les Déterminants pré et post natals précoces du développement psychomoteur et de la santé de l'Enfant. Son objectif est de mieux établir l'importance des déterminants précoces sur la santé des individus, en particulier en regard des facteurs d'environnement qui influencent au cours de l'enfance, puis de la vie adulte.

Composés étudiés



Bisphénol A interdit de tous les contenants alimentaires en France en janvier 2015, date ultérieure à la réalisation de cette étude.



Triclosan agent antibactérien (dentifrices et savons)



Acid dibutyl ester phthalic (DBP) plastifiant (PVC, certaines colles, vernis à ongles et laques pour les cheveux)

Données et hypothèses



In vitro



In vivo

Données expérimentales : PE / neurodéveloppement

PE



hormones thyroïdiennes, stéroïdiennes,
ocytocine, vasopressine

Méthodologie

* 529 petits garçons de la cohorte mère-enfant EDEN (Inserm)

* Femmes enceintes recrutées entre 2003 et 2006 dans les (CHU de Nancy et Poitiers)

* Troisième et cinquième anniversaires de l'enfant = questionnaire standardisé
« Questionnaire des forces et difficultés » de l'enfant

- Hyperactivité et inattention
- troubles émotionnels
- troubles relationnels



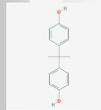
Score

Echantillon urinaire prélevé durant la grossesse = dosage métabolites de 9 phénols et 11 phtalates

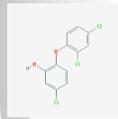
Résultats



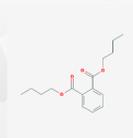
- 70 à 100% des femmes exposées à des niveaux détectables de différentes substances
- 1 à 3 $\mu\text{g} / \text{L}$ pour le bisphénol A,
- 10 à 100 $\mu\text{g} / \text{L}$ pour le triclosan,
- 50 à 200 $\mu\text{g} / \text{L}$ pour methylparabene



Bisphénol A = augmentation des troubles relationnels à 3 ans et des comportements de type hyperactif à 5 ans



Triclosan = augmentation des troubles émotionnels à 3 et 5 ans



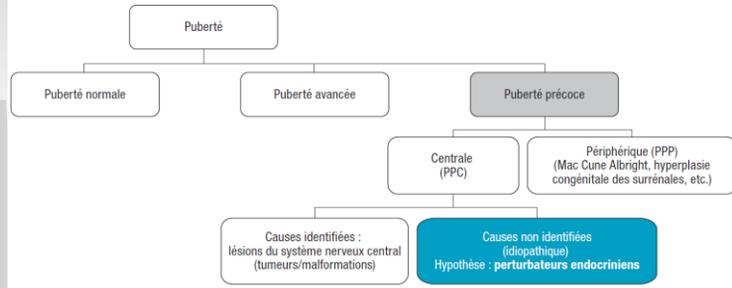
Métabolite **DBP** = troubles émotionnels et relationnels, incluant les comportements de repli, à 3 ans, mais pas à 5 pour les troubles émotionnels.

L'INCIDENCE DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE CENTRALE IDIOPATHIQUE EN FRANCE RÉVÈLE UNE HÉTÉROGÉNÉITÉ GÉOGRAPHIQUE IMPORTANTE

A. Rigou et al.

BEH - N° 22-23 | 3 juillet 2018

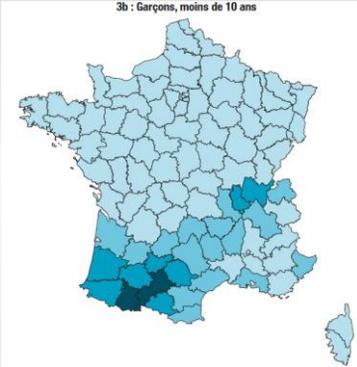
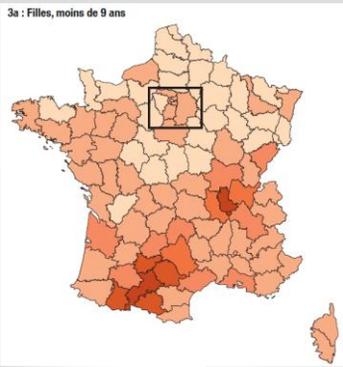
Classification et causes de la puberté précoce



- PP = signes de puberté avant l'âge de huit ans chez les filles et de neuf ans chez les garçons.
- vitesse de croissance, maturation osseuse, réduction de la taille à l'âge adulte
- augmentation du risque de troubles psychologiques,
- filles 10 fois plus souvent atteintes que garçons

Méthodologie et Données

- Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
- Enfants traités première délivrance d'agoniste de la GnRH remboursée
- Taux d'incidence national :
 - 2,68 [IC95%: 2,55-2,81] pour 10 000 filles (**1 173 nouveaux cas/an**)
 - 0,24 [0,21-0,27] pour 10 000 garçons (**117 nouveaux cas/an**).
- Hétérogénéité géographique (écarts d'incidence de 1 à 12 chez les filles) = **surincidences** marquées en **Midi-Pyrénées** et **Rhône-Alpes**.



Hypothèses :

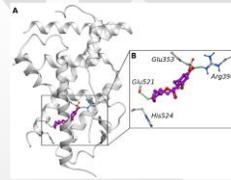
- Pratiques médicales différentes ?
- Facteurs génétiques, ethniques : gradient Nord-Sud ?
- Causes environnementale (luminosité) ?
- Composés chimiques : PE ?
 - Midi-Pyrénées : agriculture
 - RA : agriculture, chimie

Défis pour la recherche sur le risque des PE

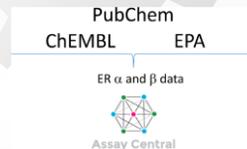


Approches en toxicologie

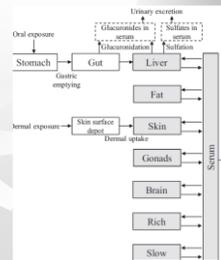
In Silico Identification and Pharmacological Evaluation of Novel Endocrine Disrupting Chemicals That Act via the Ligand-Binding Domain of the Estrogen Receptor alpha.
TOXICOLOGICAL SCIENCES, 141(1), 2014, 188–197



Comparing Multiple Machine Learning **Algorithms and Metrics** for Estrogen Receptor Binding Prediction
Mol. Pharmaceutics 2018, 15, 4361–4370

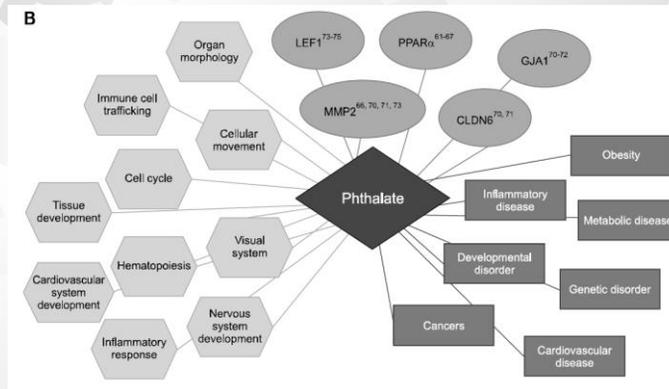


Physiologically Based Pharmacokinetic (**PBPK**) Modeling of the Bisphenols BPA, BPS, BPF, and BPAF with New Experimental Metabolic Parameters: Comparing the Pharmacokinetic Behavior of BPA with Its Substitutes.
Environ Health Perspect. 2018 Jul 10;126(7):077002.



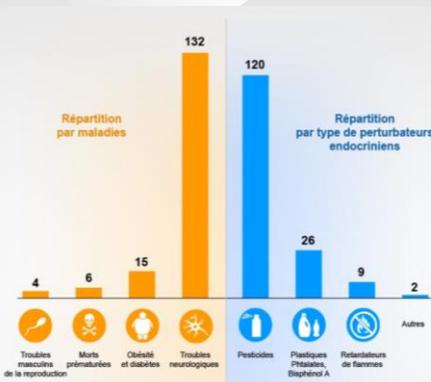
Bio-informatique

- **Ontologie**
- **Puces ADN**
- **Expression génique**
- **Toxicogénomique**
- **Cartographie de voies et microréseaux**



Endocrine-disrupting Chemicals: Review of Toxicological Mechanisms Using Molecular Pathway Analysis
JOURNAL OF CANCER PREVENTION <http://dx.doi.org/10.15430/JCP.2015.20.1.12>

Estimating Burden and Disease Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union



J Clin Endocrinol Metab, April 2015, 100(4):1245–1255

<https://www.ecomundo.eu/fr/blog/perturbateurs-endocriniens-commission-europeenne-adopte-une-definition-controversee>

The economic legacy of endocrine-disrupting chemicals

The Lancet Diabetes & Endocrinology, Volume 4, Issue 12, 2016, 961-962

The ecological cost of continued use of endocrine-disrupting chemicals

The Lancet Diabetes & Endocrinology, Volume 5, Issue 1, 2017, 14-15

The economic legacy of endocrine-disrupting chemicals

The Lancet Diabetes & Endocrinology, Volume 4, Issue 12, 2016, 961-962

Arch Toxicol. 2017 Aug;91(8):2745-2762. doi: 10.1007/s00204-017-1985-y.
Human cost burden of exposure to endocrine disrupting chemicals. A critical review.
Bond GG, Dietrich DR.

Actions au niveau national

- **Stratégie nationale : gouvernement - ministère chargé de l'environnement**
Actions de recherche, d'expertise, d'information du public et de réflexion sur leur encadrement réglementaire.
- **Troisième Plan santé travail 2016-2020 (PST3)**
Renforcer la connaissance des expositions professionnelles à ces substances, action d'information
- **Troisième Plan national santé-environnement 2015-2019 (PNSE3)**
- **Programmes nationaux de recherche sur les produits chimiques**
Programme national de recherche environnement-santé-travail (PNREST)
Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE)



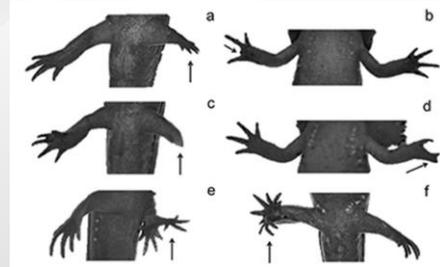
National Wildlife Refuges in Alaska



Figure 2. The four most common abnormalities in Alaskan wood frogs: (A) micromelia, (B) ectromelia, (C) anamnia, and (D) unpigmented iris.

Environmental Health Perspectives • VOLUME 116
| NUMBER 8 | August 2008

Sites correspond to mountain streams (altitude range = 1,950±3,400 m) in the central portion of the **Trans-Mexican Volcanic Belt** in Mexico



PLOS ONE |
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183573>
August 28, 2017

Road Proximity Increases Risk of Skeletal Abnormalities in Wood Frogs from National Wildlife Refuges in Alaska

Habitat quality affects the incidence of morphological abnormalities in the endangered salamander *Ambystoma ordinarius*

“... although preliminary evidence points to a possible effect of anthropogenic disturbance on Alaskan wood frogs, **we lack sufficient evidence to identify a specific causal agent.**”

“The cause of eye abnormalities is unknown, yet the lack of association with human disturbance and the significance of year sampled in our statistical model suggest that eye abnormalities in Alaskan wood frogs are more likely to be associated with something that occurs statewide and changes annually, such as **UVB or climate.**”



“... road proximity , trematode parasites, predation attacks, radiation and chemical contaminants (pesticides, fuel, gas)...”

Continental-extent patterns in amphibian malformations linked to parasites, chemical contaminants, and their interactions.

Glob Chang Biol. 2018 Jan;24(1):e275-e288. doi: 10.1111/gcb.13908.

- 13-year dataset encompassing 53,880 frogs and toads from 422 wetlands and 42 states in the conterminous USA
- test hypotheses relating abnormalities and four categories of potential drivers: (i) chemical contaminants, (ii) land use practices, (iii) parasite infection, and (iv) targeted interactions between parasites and pesticides.

Although malformations were rare overall (average = 1.6%), we identified 96 hotspot sites with 5%-25% abnormal individuals.

“Results suggest that increased observations of abnormal amphibians are associated with both parasite infection and chemical contaminants (fuel, gas, or pesticides), but that their relative importance and interaction strength varied with the spatial extent of the analysis”

CONCLUSION

Problématique scientifique

Problématique santé publique

Problématique sociétale

Merci pour votre attention