

Les Perturbateurs Endocriniens: où en sommes-nous ?

Jean-Pierre CRAVEDI
INRA Toulouse,
UMR1331 TOXALIM

Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?

- Substance ou mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou sous-populations ;
OMS, UE, 1999
- Les substances actives sur le système endocrinien sont des substances chimiques qui interagissent ou interfèrent avec l'activité hormonale normale; lorsque ceci conduit à des effets nocifs, ils sont appelés « perturbateurs endocriniens »; *EFSA, 2013. L'EFSA considère l'activité endocrinienne comme un ensemble de modes d'action susceptibles d'entraîner des effets délétères plutôt qu'un effet (éco)toxique en soit.*

PE et réglementation

LE REGLEMENT REACH : *(Règlement (CE) N° 1907/2006)*

Les substances extrêmement préoccupantes peuvent être soumises à l'autorisation de la Commission en vue d'utilisations particulières; y figurent:

- les CMR (cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques), les PBT (substances persistantes, bioaccumulables et toxiques), les vPvB;
- certaines substances préoccupantes ayant des effets graves irréversibles sur l'être humain et l'environnement, **telles que les perturbateurs endocriniens.**

REGLEMENTATION SUR LES PESTICIDES : *(CE) n° 1107/2009*

Une substance active, un phytoprotecteur ou un synergiste n'est approuvé(e) que si, **il/elle n'est pas considéré(e) comme ayant des effets perturbateurs endocriniens** pouvant être néfastes pour l'homme.

Et réglementation sur : les biocides : *règlement (UE) n° 528/2012*, la directive cadre sur l'eau : *2000/60/CE*, les produits cosmétiques : *règlement 1223/2009*.

Les PE : ou en est la CE ?



➤ Les 4 options de la feuille de route:

- (1) aucun changement : les éléments contenus dans les règlements biocides et pesticides continueront de s'appliquer.
- (2) prendre en compte la définition de l'OMS, ainsi que le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS) et intégrer une évaluation des risques.
- (3) s'appuyer également sur cette définition mais en introduisant des catégories supplémentaires : (PE, PE présumés, substances endocriniennes actives).
- (4) se référer à la définition de l'OMS mais en introduisant le niveau de dose comme élément de caractérisation des dangers représentés par les PE.

➤ Conférence de Bruxelles le 1^{er} juin 2015.

- Pour estimer les impacts des différentes options de la feuille de route en matière de santé, d'environnement, d'économie, etc...
- Pour proposer une stratégie permettant une classification des substances chimiques en tant que PE, en tenant compte des différentes options.
- ✓ 700 substances ont été sélectionnées (dont 400 pesticides) pour évaluer la méthode de criblage

PE et Parlement Européen (I)

www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-2013-0091+0+DOC+XML+V0//FR#def_1_4

Texte adopté le 14 mars 2013:

- Il convient de mettre en œuvre des mesures visant à protéger la santé humaine lorsqu'on peut raisonnablement supposer des **effets préjudiciables imputables à des substances susceptibles de perturber le système endocrinien**;
- L'absence de connaissances précises, notamment d'éléments établissant un lien incontestable de cause à effet, ne doit pas faire obstacle à des mesures de protection sanitaire prises en vertu du **principe du précaution**.
- Il convient de développer des méthodes d'essai et d'élaborer des documents d'orientation visant à **mieux prendre en considération les PE**, leurs éventuels effets à **faible dose**, les **effets combinés** et les **relations dose-effet non monotones**, en particulier en ce qui concerne les **fenêtres critiques d'exposition** pendant le développement.

PE et Parlement Européen (II)

Le Parlement Européen demande à la Commission de fixer un calendrier précis pour:

- l'application des futurs critères d'identification aux produits chimiques potentiellement perturbateurs endocriniens;
- la révision des législations pertinentes;
- la publication d'une liste régulièrement mise à jour des perturbateurs endocriniens prioritaires, dont la première version devra être publiée avant le 20 décembre 2014;
- toutes actions nécessaires visant à réduire l'exposition de la population et de l'environnement de l'UE aux perturbateurs endocriniens.

Les Perturbateurs Endocriniens : quelques exemples

PESTICIDES

Insecticides

Carbaryl
Chlordécone
DDT
Endosulfan
Heptachlore
Lindane
Méthomyl
Methoxychlore
Mirex
Parathion
Pyrethrinoïdes
Toxaphène

Nématocides

Aldicarbe
DBCP

Herbicides

2,4-D
2,4,5-T
Alachlore
Amitrole
Atrazine
Linuron
Metribuzin
Nitroféne
Trifluraline

Fongicides

Bénomyl
Hexachlorobenzène
Mancozèbe
Manèbe
Pentachlorophénol
Tributyl étain
Vinchlozoline
Zinèbe
Ziram

COSMETIQUES

Parabènes
Benzophénones
Méthyl benzyldène-
camphre
Octocrylène

POLLUANTS INDUSTRIELS

Alkylphénol polyethoxylates
Alkylphénols
Bisphénol A
Cadmium
Dioxines & Furanes
Plomb
Mercure
PBB
PCB
PBDE
Phtalates
Styrènes

SUBSTANCES NATURELLES

Génistéine
Daïdzéine
Coumestrol
Zéaralénone

TEDX List of Potential Endocrine Disruptors

SEARCH

➤ [Back to search](#)

Search results for:

Pesticide ingredient

389 matches found.

Click column heading to

Endocrine Disruption

TEDX List of Potential Endocrine Disruptors

dimethoate

CAS # 60-51-5

Category*

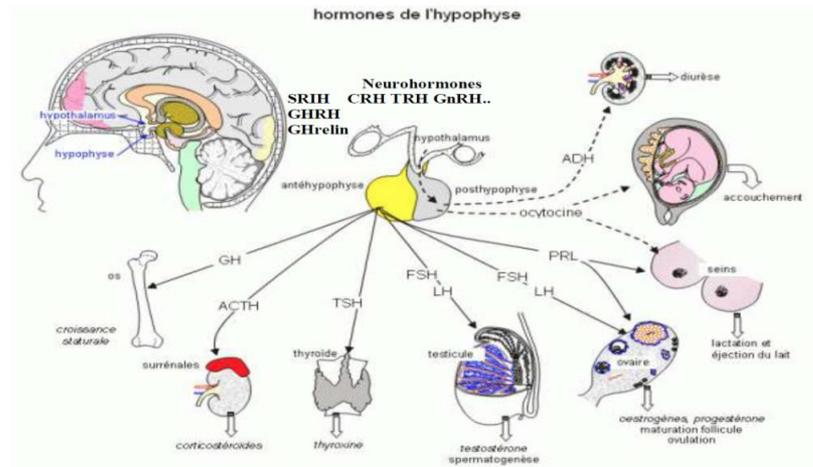
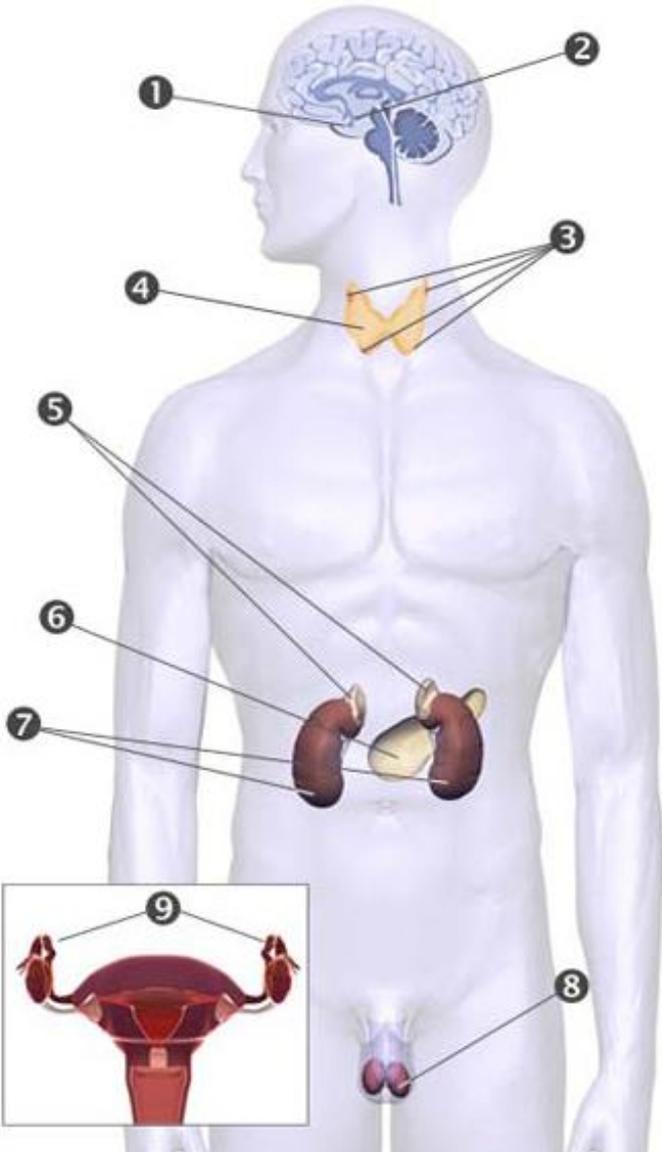
Pesticide ingredient

Evidence Supporting This Chemical as an Endocrine Disruptor

Walsh LP, Webster DR, Stocco DM. 2000. Dimethoate inhibits steroidogenesis by disrupting transcription of the steroidogenic acute regulatory (StAR) gene. J Endocrinol 167(2):253-263.

Chemical Name	Alternative Name	CAS #	Date Added
(4-nonylphenoxy)acetic acid	NP1EC 4-nonylphenoxyacetic acid 2-(4-nonylphenoxy)acetic acid 4-nonylphenoxyacetic acid 4-nonylphenol carboxylic acid (p-nonylphenoxy)acetic acid	3115-49-9	05/05/2011
1,2-dichlorobenzene	o-dichlorobenzene	95-50-1	05/05/2011
1,3-dichlorobenzene	m-dichlorobenzene	541-73-1	05/05/2011
1,8-dihydroxyanthraquinone		117-10-2	05/05/2011
2-chlorophenol		95-57-8	05/05/2011
2-ethylhexanoic acid	Hexanoic acid, 2-ethyl-	149-57-5	07/15/2011
2-ethylhexanol	2-ethyl-1-hexanol	104-76-7	08/27/2015
2-ethylhexyl-4-methoxycinnamate	octinoxate octylmethoxycinnamate (OMC) octyl p-methoxycinnamate	5466-77-3	05/05/2011
2-hydroxy-4-methoxy-benzophenone	benzophenone-3 (BP-3) oxybenzone (2-hydroxy-4-methoxyphenyl)phenyl- methanone	131-57-7	05/05/2011
2,2',4,4'-tetrahydroxybenzophenone	benzophenone-2 (BP-2)	131-55-5	05/05/2011
2,3,4,5-tetrachlorophenol		4901-51-3	05/05/2011

Les PE : des cibles multiples



Processus

Hormones

Réponses

Reproduction	Androgènes, œstrogènes, progestérone, hormones hypophysaires (LH, FSH, prolactine) prostaglandines et facteurs de croissance	Croissance, reproduction production de gamètes, gestation, lactation, instauration des caractéristiques sexuelles secondaires et du comportement sexuel
--------------	--	---

Croissance et développement	Hormone de croissance, hormones thyroïdiennes, insuline, glucocorticoïdes, androgènes, œstrogènes, progestérone	Large action sur la croissance et le développement
-----------------------------	---	--

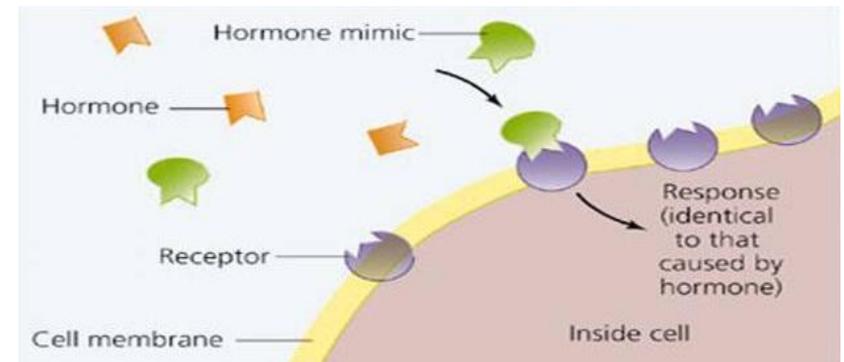
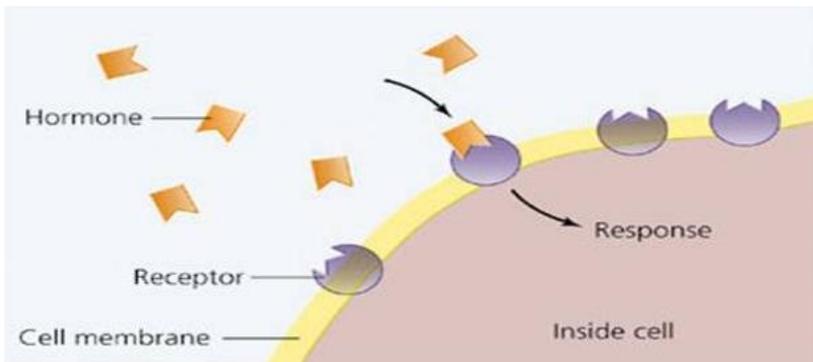
Maintien de l'environnement interne	Vasopressine, aldostérone, hormone parathyroïdienne, vitamine D3, prostaglandines	Contrôle du volume des fluides et de la pression sanguine Contrôle de la balance des électrolytes Contrôle des os, des muscles et de la graisse
-------------------------------------	---	---

Disponibilité énergétique	Insuline, glucagone, hormones thyroïdiennes, catécholamines	Regulation anabolisme/catabolisme
---------------------------	---	-----------------------------------

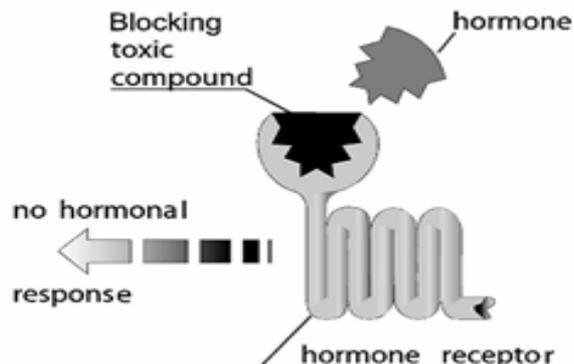
- 1 glande pituitaire
- 2 hypothalamus
- 3 parathyroïde
- 4 thyroïde
- 5 glandes surrénales
- 6 pancréas
- 7 reins
- 8 testicules
- 9 ovaires

PE : des modes d'action complexes et variés

- Effet similaire à des hormones (agoniste) :

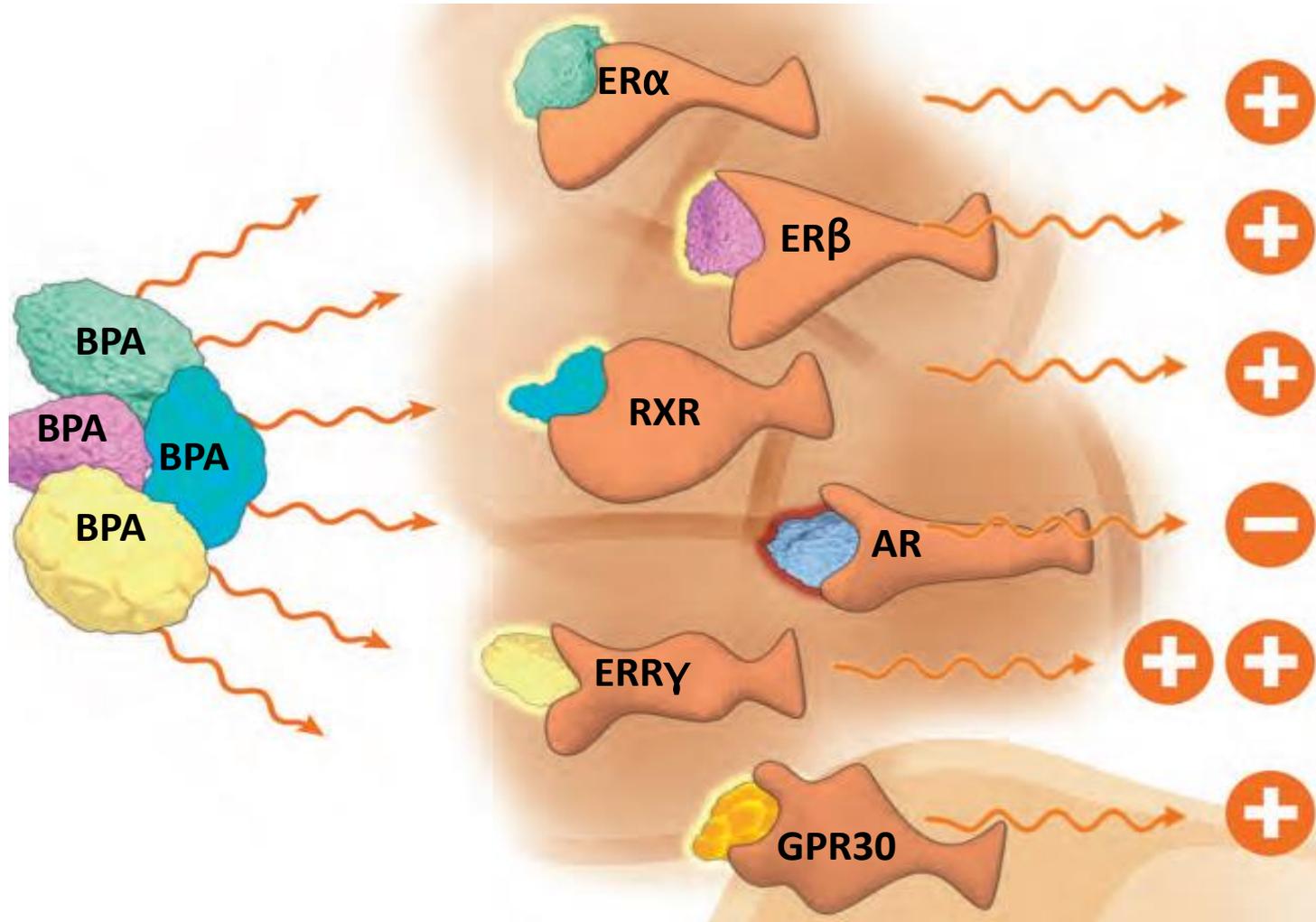


- Blocage de l'effet hormonal (antagoniste) :

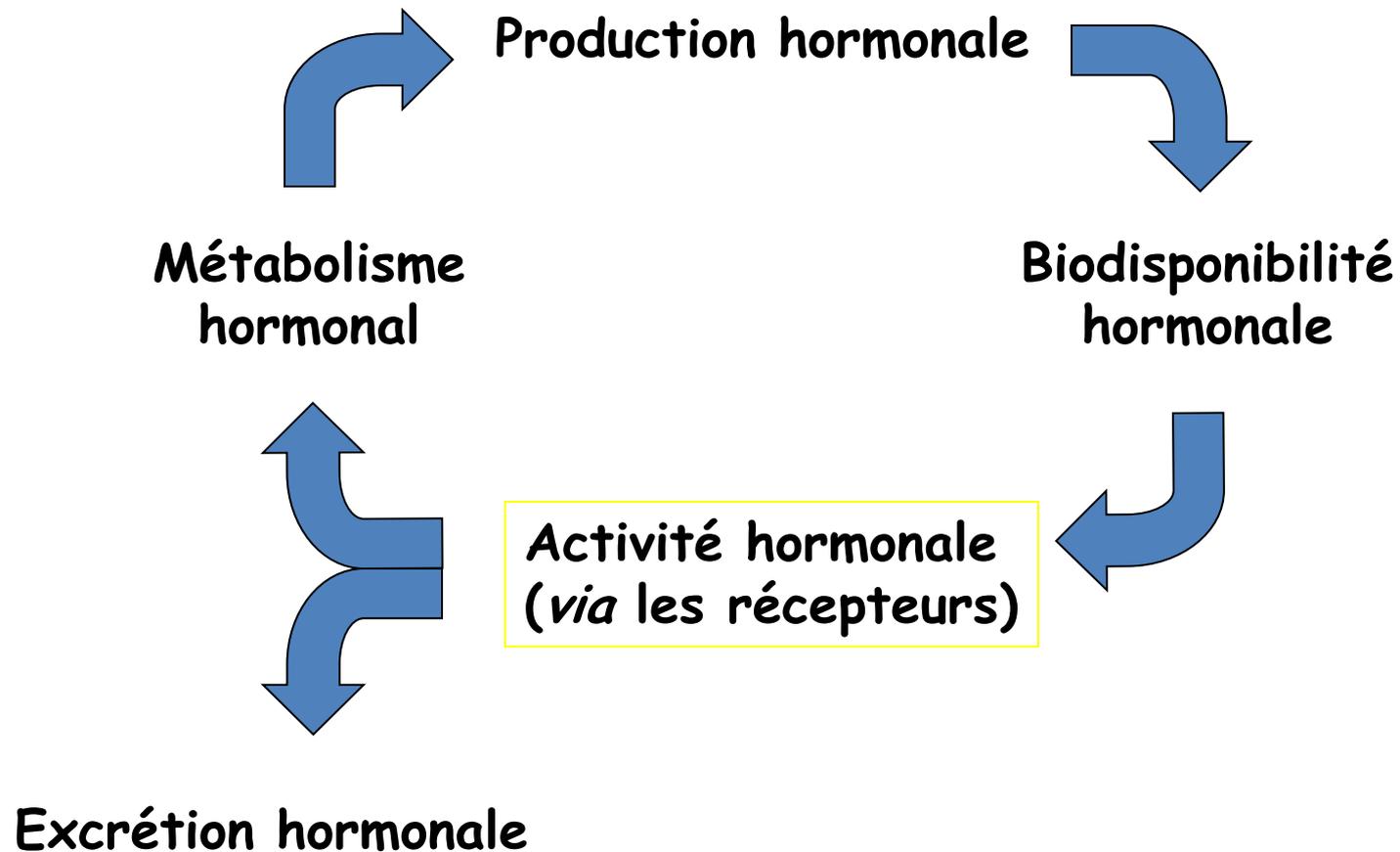


Il faut noter qu'un PE peut être agoniste d'une hormone et antagoniste d'une autre hormone

Les PE : des interactions nombreuses (l'exemple du bisphénol A)



Les Perturbateurs Endocriniens : mécanismes d'action



Principaux tests réglementaires destinés à identifier les PE

- ***In vitro***

- Liaison au récepteur de rat aux estrogènes (ER α , utérus de rat)

- Activation du récepteur hER α

- Liaison au récepteur aux Androgènes (AR, prostate de rat)

- Steroidogenèse sur lignées cellulaires Humaines

- Aromatase – microsomes recombinants Humains

- ***In vivo***

- Test utéro-trophique (rat)

- Test de Hershberger (rat)

- Puberté femelle (rat)

- Puberté male (rat)

- Métamorphose des amphibiens

- Reproduction des poissons (court terme)

Les leçons de l'environnement (bilan)

	Effet	Produit	Corrélation expo-effet	Effet population	Effet expérimental	Mécanismes
Mollusques	Imposex	TBT	+	+	+	+/-
Rapaces	fragilisation des coquilles	DDE	+	+	+	+/-
Poissons	féminisation	effluent	+	+	+	+
Loutre/Vison	troubles de la repro	PCB	+	+	+	+/-
Phoque	atteintes repro + syst. immunitaire	PCB	+	+	+	+/-
Alligators	démasculinisation	DDE	+	+	+	+/-
Batraciens	hermaphrodisme	Atrazine	+	+	+	+/-
Ours polaire	démasculinisation	PCB	+	+	+	+/-

Le Diéthylstilbestrol (DES): un perturbateur endocrinien tragiquement célèbre

- ❖ 1938 Synthèse du DES (estrogène non stéroïdien) par Dodds aux États-Unis.
- ❖ 1946 Il est proposé dans le traitement des menaces d'avortement spontané (fausses couches) et les complications de la grossesse.
- ❖ 1953 Essais comparatifs concluant à son inefficacité et soulignant ses dangers.

1970-71 Aux USA, découverte de plusieurs cancers du vagin chez des jeunes filles de 15 à 22 ans dont les mères avaient été traitées par le DES durant leur grossesse et interdiction de son utilisation obstétricale.

1975-76 : Observations similaires en France (200 000 femmes traitées).

Depuis : Nombreuses observations d'anomalies utérines et de stérilité chez les jeunes femmes dont la mère avait reçu du DES durant la grossesse.

Chez le garçon soumis in utero au DES, la fréquence des cancers ne semble pas augmentée mais les anomalies testiculaires, entraînant troubles de la miction et diminution de la fertilité, sont plus fréquentes.

Des effets trans-générationnels (chez les petits enfants) ont été mis en évidence récemment chez l'homme (hypospadias), la femme (irrégularité des règles) et chez la souris (adénocarcinome vaginal).



"Really?"

Yes...
desPLEX
to prevent ABORTION, MISCARRIAGE and
PREMATURE LABOR

recommended for routine prophylaxis
in ALL pregnancies . . .

96 per cent live delivery with desPLEX
in one series of 1200 patients*—
— bigger and stronger babies, too.†

No gastric or other side effects with desPLEX
— in either high or low dosage.‡,§

(Each desPLEX tablet starts with 25 mg. of diethylstilbestrol, U.S.P., which is then ultramicronized to smooth and accelerate absorption and activity. A portion of this ultramicronized diethylstilbestrol is even included in the tablet coating to assure prompt help in emergencies. desPLEX tablets also contain vitamin C and certain members of the vitamin B complex to aid detoxification in pregnancy and the excretion of estrogen.)

For further data and a generous
trial supply of desPLEX, write to:
Medical Director

REFERENCES

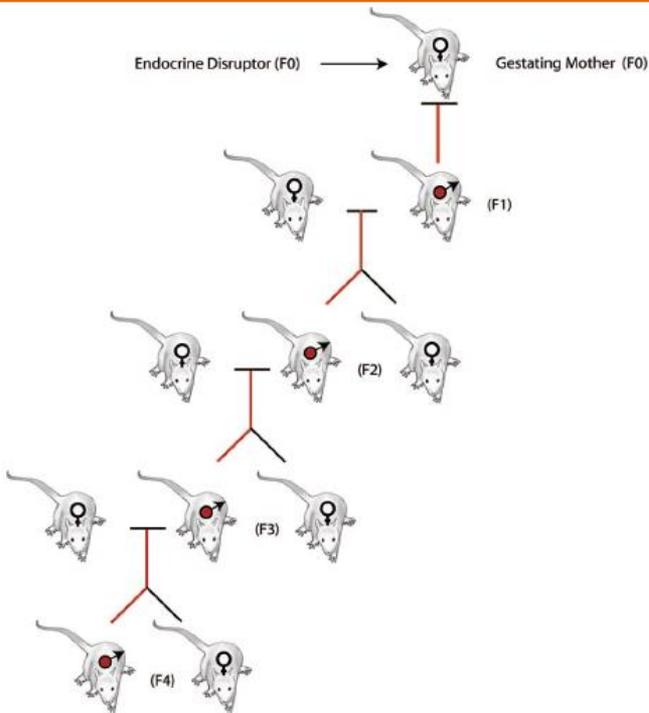
1. Dodds, R. W., et al. *Am. J. Obst. & Gynec.* 49:798, 1952.
2. Dodds, R. W., and Robinson, G. M. *Obst. & Gynec.* 48:593, 1956.
3. Dodds, R. W., and Robinson, G. M. *Obst. & Gynec.* 48:593, 1956.
4. Dodds, R. W., and Robinson, G. M. *Obst. & Gynec.* 48:593, 1956.

GRANT CHEMICAL COMPANY, INC., Brooklyn 26, N.Y.

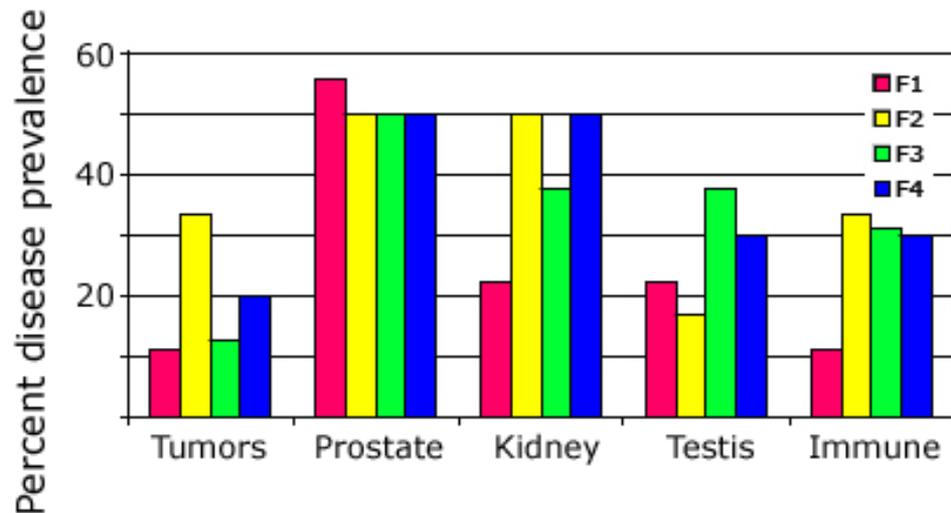
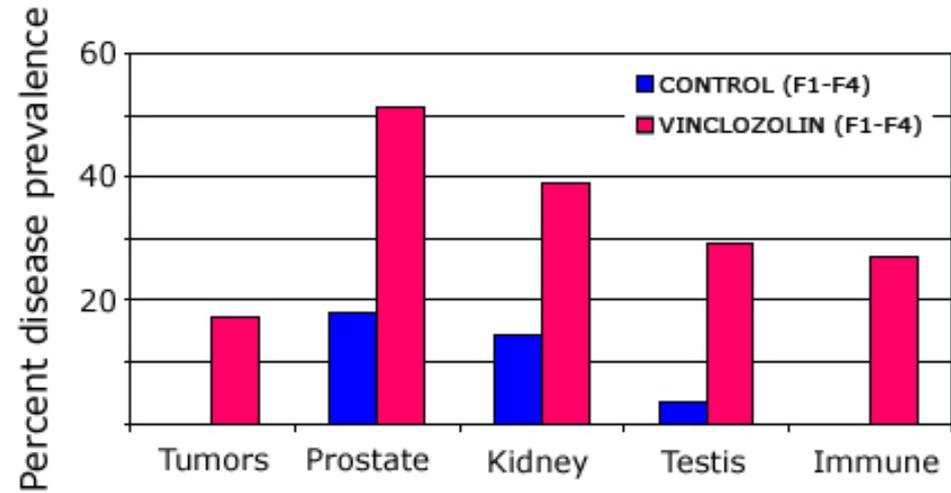
Les études en laboratoire

- Atteintes de la reproduction
- PE & cancer
- Atteintes de la fonction thyroïdienne
- Impact sur le développement
- Modification du comportement

Effets transgénérationnels d'un traitement à la vinchlozoline chez le rat



Modalités de traitement :
administration quotidienne à des rates (F0) entre le 8ème et le 15ème jour de gestation d'une dose de vinchlozoline (i.p. 100 mg/kg)

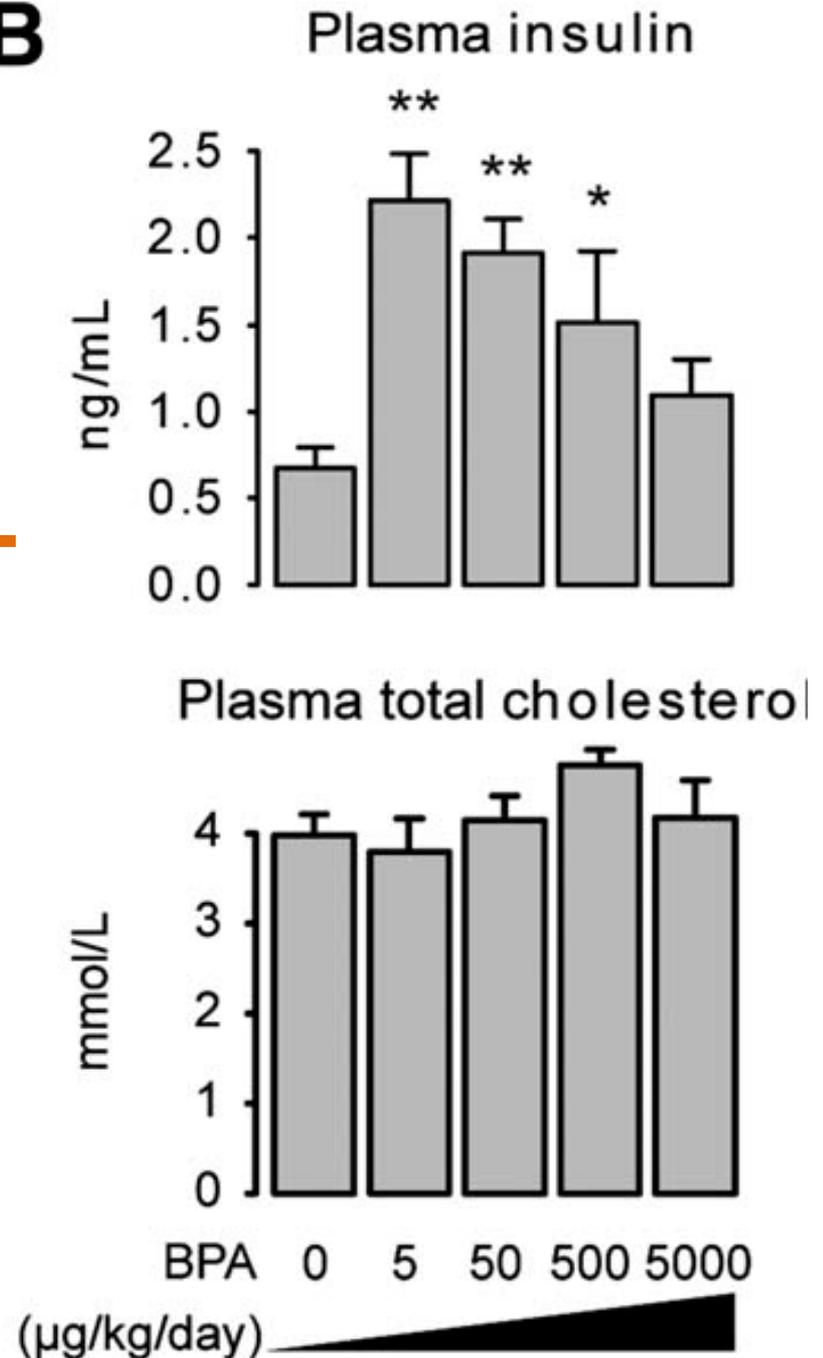


Effets des faibles doses et courbes dose- réponse non monotones

Des souris adultes
ont été exposées
oralement pendant
28 j à différentes
doses de BPA (0, 5,
50, 500 et 5000
 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$)

*D'après Marmugi et al.,
Hepatology, 2012,*

B



Qu'en est-il des mélanges de PE ?

Effet sur la qualité du sperme
d'une exposition chronique
à de faibles doses de
génistéine et de
vinchlozoline chez le rat

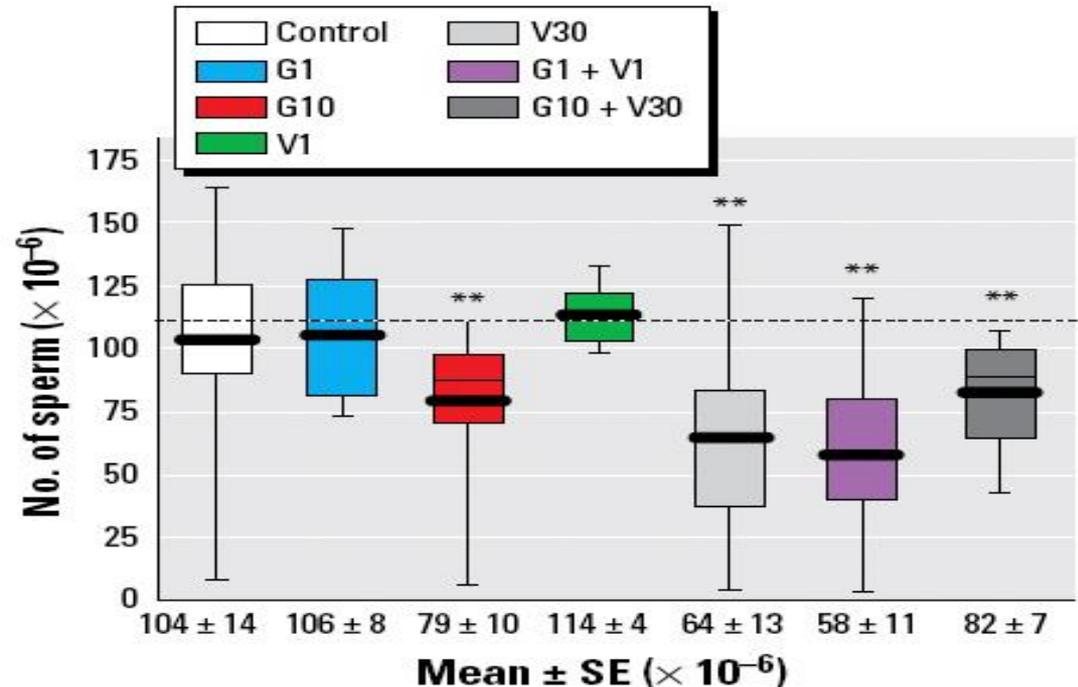


Figure 2. Box plot displaying 10th, 25th, 50th, 75th, and 90th percentile values and the mean value (thick line) of epididymal (cauda) sperm number in rats on PND80. The most pronounced differences in sperm count compared with controls were in the V30 and G1 + V1 groups.

** $p < 0.05$ compared with controls.

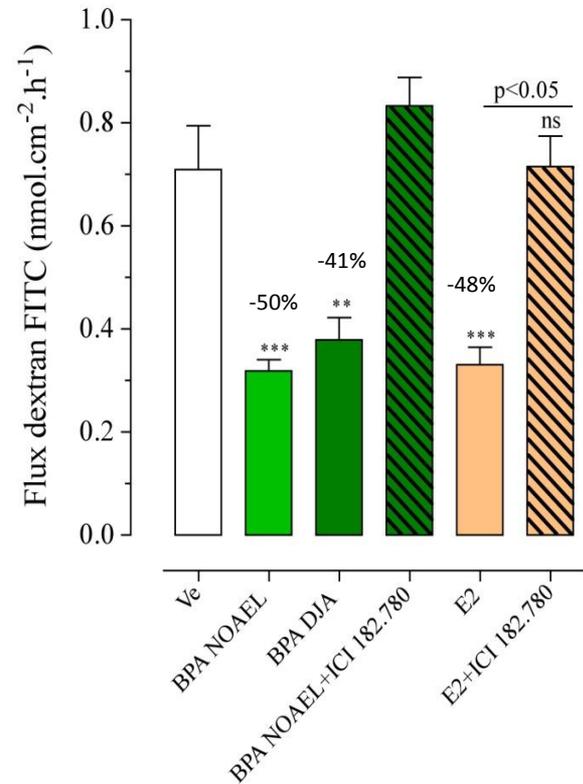
*D'après Eustache et al.,
Environ Health Perspect
117:1272–1279 (2009).*

Impact du BPA sur la fonction intestinale



De faibles doses de BPA ont été administrées par voie orale à des rates ovariectomisées

➤ BPA diminue le flux paracellulaire de dextran, comparé aux témoins ovariectomisés ($P < 0.01$). Cette diminution de perméabilité est similaire à celle observée chez des rats traités à l'estradiol, et les effets du BPA et de l'estradiol sont annulés en présence d'ICI 182.780 qui bloque les récepteurs ER



BPA: 5^(NOAEL), 0.05^(TDI) mg/kg/d - E₂: 0.6 mg/kg/d

(d'après Braniste et al., PNAS, 2010)

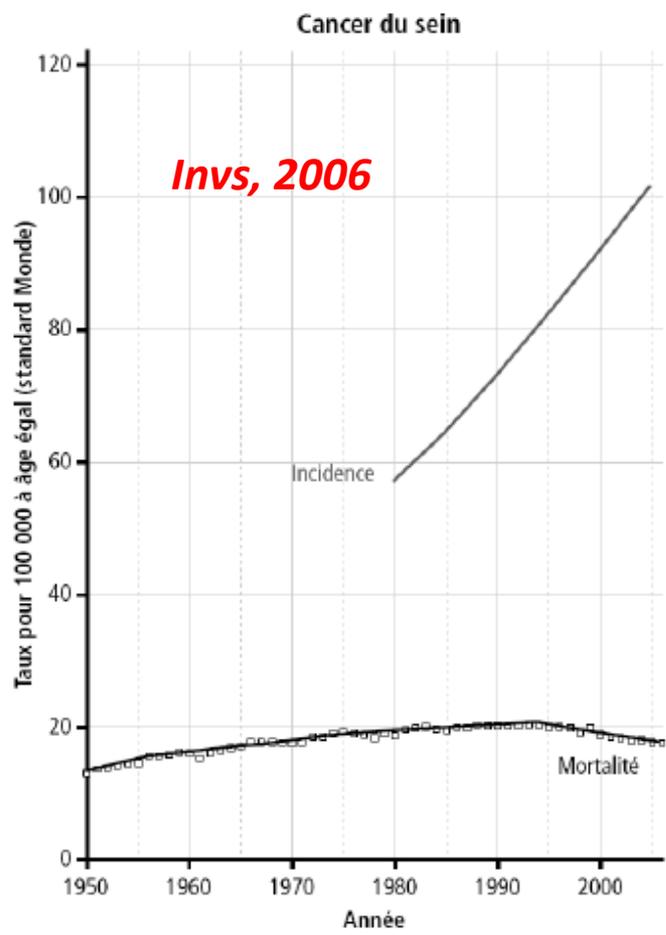
Facteurs déterminants de la perturbation endocrinienne

- Age au moment de l'exposition
- Effet retardé par rapport à l'exposition
- Relations dose-réponse non traditionnelles
- Effets transgénérationnels (épigénétiques?)
- Importance des mélanges

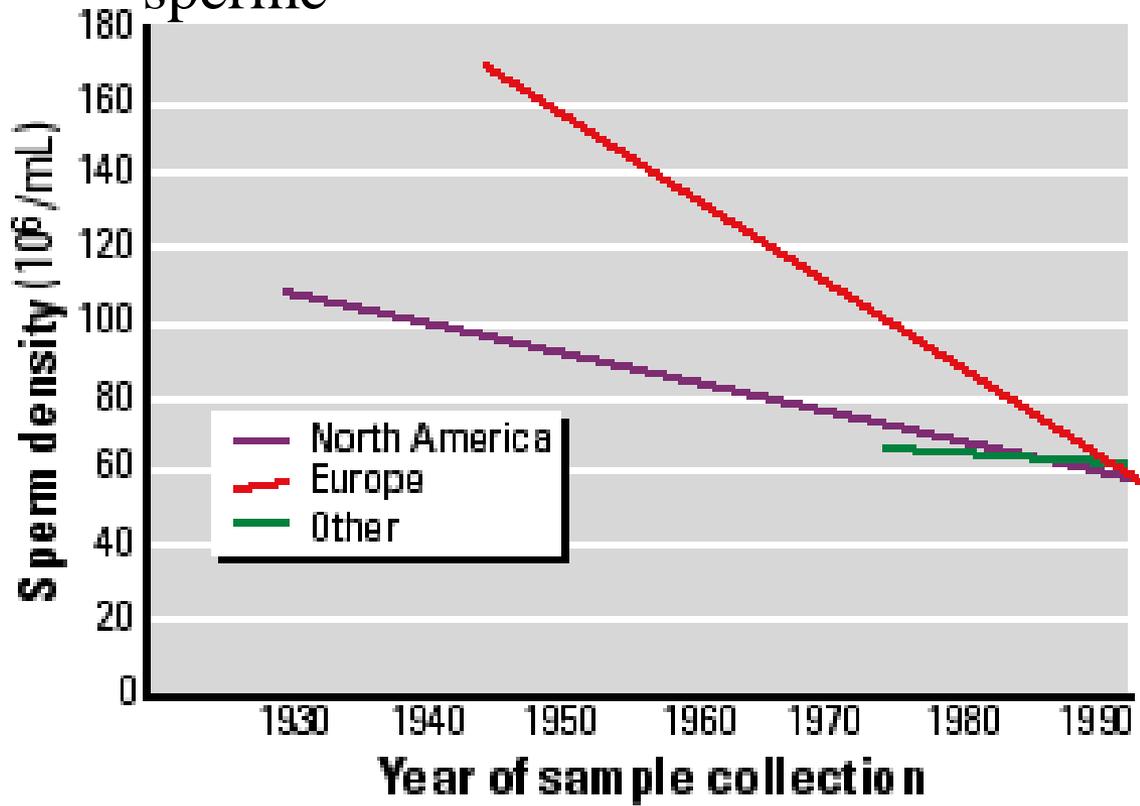


Quelques données de méta-analyse chez l'homme

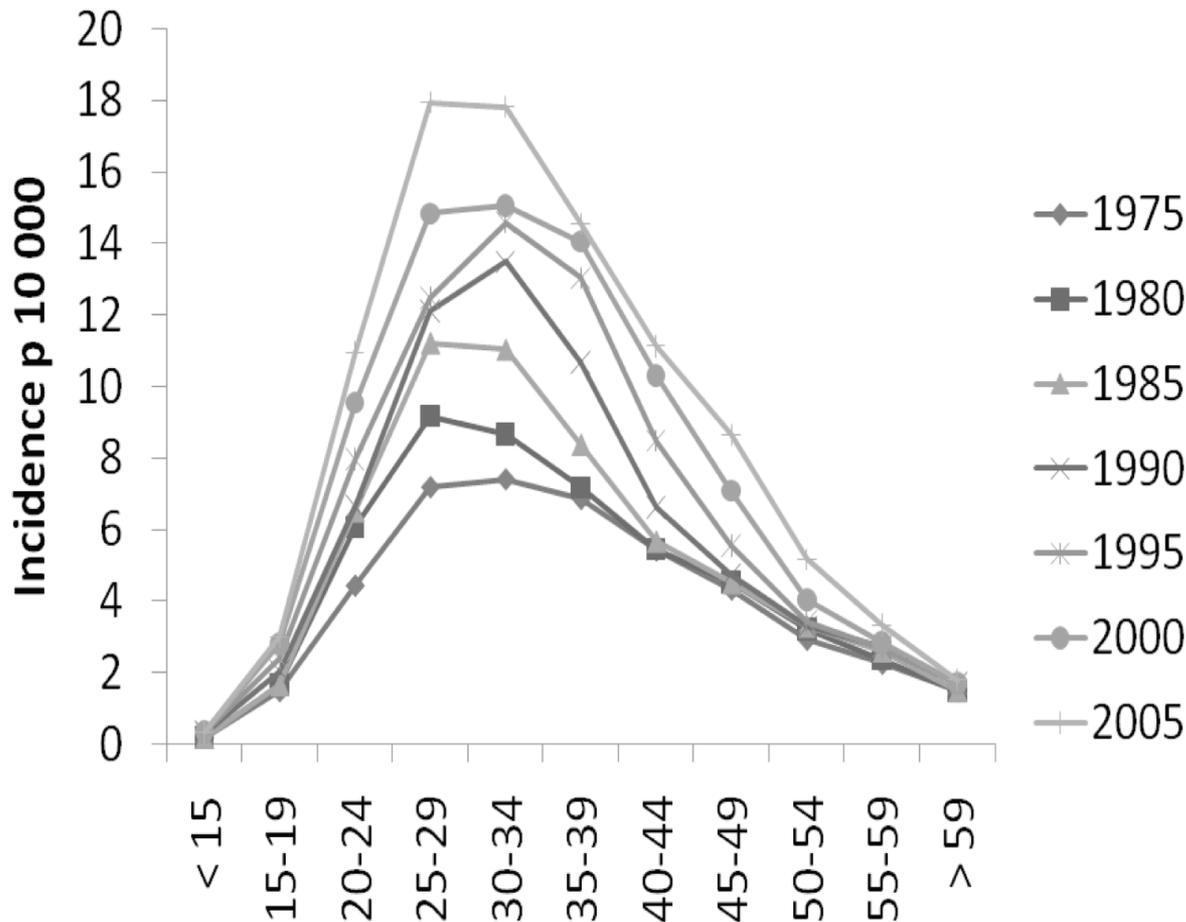
Cancer du sein



Déclin de la qualité du sperme

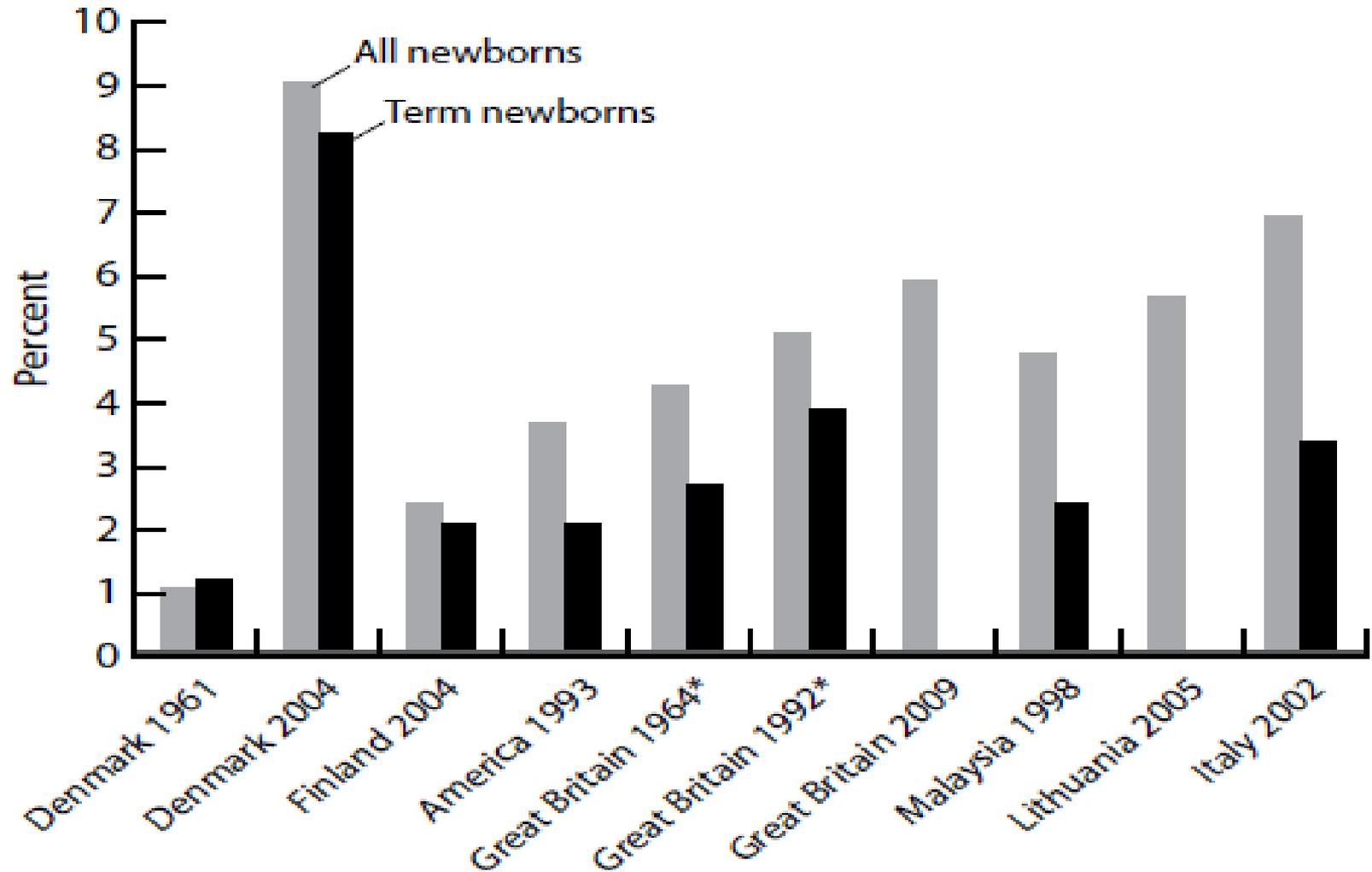


Evolution de l'incidence du cancer du testicule en France (INVS, 2011)

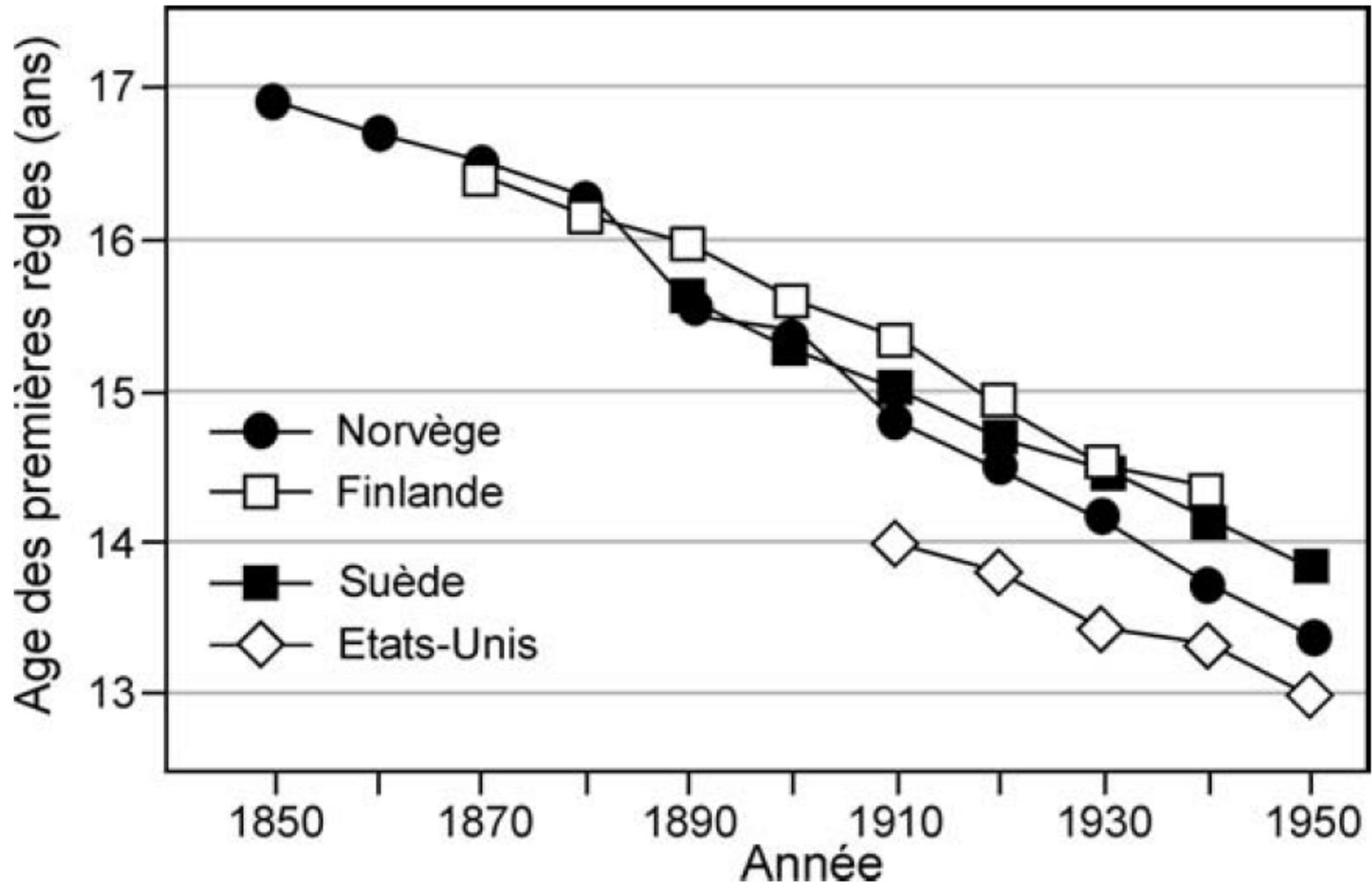


La contribution de l'ensemble des PE à une partie de l'augmentation sélective de l'incidence des cancers hormono dépendants du sein et de la prostate est possible voire probable sans qu'on puisse chiffrer l'importance de cette contribution. Rapport de l'Académie Nationale de Médecine, 2011.

Cryptorchidisme dans différents pays (OMS, 2012)



Evolution de l'âge des premières règles (INSERM 2011)



Impact des PE sur la santé : le constat de l'OMS (2012)

- Lien probable entre l'augmentation de l'incidence de la cryptorchidie et l'exposition aux PBDE, aux PCB et au DDT...
- L'exposition aux PCB et aux dioxines est un facteur de risque dans la survenue du cancer du sein chez la femme.
- Une corrélation existe entre cancer de la prostate et exposition aux pesticides.
- Les PCB affectent le développement cérébral et les troubles de l'attention sont plus importants dans les populations exposées aux pesticides organophosphorés.
- Un risque accru de cancers de la thyroïde a été observés chez les utilisateurs de pesticides.

Impact des PE sur la santé :

le constat de l'OMS (2)

- Le rôle des PE dans les troubles de la reproduction chez la femme est plausible.
- Il existe peu de données convaincantes sur le rôle des PE sur l'avancement de l'âge de la puberté ou sur l'endométriose.
- L'exposition aux PCB, dioxines, pesticides, phtalates pendant la vie foetale est susceptible d'entraîner une baisse de la qualité du sperme et des troubles de la reproduction à l'âge adulte.
- L'exposition à des pesticides ayant des propriétés anti-androgéniques peut induire des troubles de la reproduction et du développement chez les mâles.
- Certains PE (dioxines, DBCP) peuvent modifier le sexe ratio.

Impact des PE sur la santé :

le constat de l'OMS (3)

- De plus en plus de données suggèrent que l'atteinte de la fonction thyroïdienne pourrait expliquer les troubles neuro-comportementaux observés suite à une exposition *in utero* à des PE.
- Il est plausible que les PE puissent avoir une incidence sur les cancers hormonaux dépendants.
- Il est plausible que l'obésité, le diabète ou le syndrome métabolique, qui correspondent à des troubles de la balance énergétique puissent en partie être dûs à des PE. Quelques données expérimentales étayent cette hypothèse.
- Quelques données expérimentales montrent un effet des PE sur l'inflammation et les défenses immunitaires.



Merci de votre attention...