

Perturbateurs Endocriniens

Mythes et réalités

Luc MULTIGNER

Inserm U1085 – IRSET - Rennes

SOCIETE SANTE TRAVAIL PACA

Marseille, 20 novembre 2018

En France

Couverture médiatique



Ouvrages grand public



Politiques



ONG



Messages publicitaires



Campagnes politiques



Années 1930

A la recherche d'analogues synthétiques des œstrogènes

A synthetic Œstrus-Exciting compound

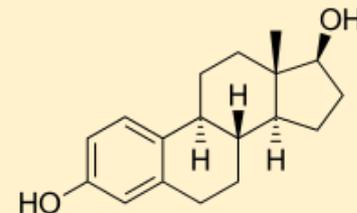
NATURE, January 14, 1933

**Synthetic Oestrogènes Œstrogenic Agents
without the Phenanthrene Nucleus**

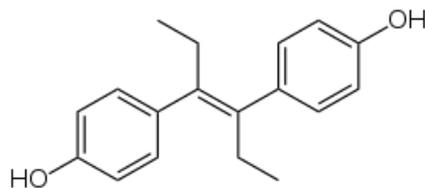
NATURE, June 13, 1936

**Œstrogenic Activity of Certain Synthetic
Compounds**

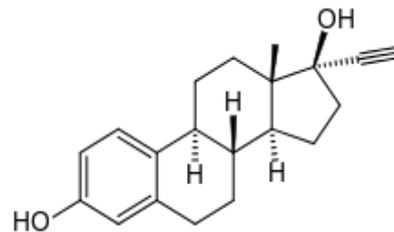
NATURE, February 5, 1938



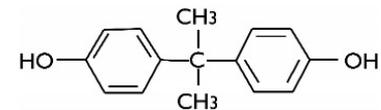
Œstradiol



Diethylstilbestrol



Ethinyl oestradiol



Bisphenol A

Années 1940 - 1990

Présence dans l'environnement

➔ Identification de substances naturelles ou anthropiques possédant des propriétés hormonales, en particulier stéroïdiennes, *in vitro* ou *in vivo*

➔ Atteintes de la fonction de reproduction dans la faune sauvage et domestique (gastropodes, reptiles, poissons, oiseaux, mammifères) associés à des substances naturelles ou d'origine anthropiques.

Fragilité des coquilles d'oiseaux (DDT et autres organochlorés)

Imposex chez des gastéropodes (tributylétains)

Micropenis chez les alligators (Dicofol et autres organochlorés)

Troubles de la fertilité chez les moutons pâturant sur des champs de trèfle rouge ou de luzerne, chez les panthères en captivité par une alimentation riche en soja, chez les bovins et porcins par une alimentation (maïs) contaminée en mycotoxines (zearalénone)

➔ Chez l'Homme, conséquences catastrophiques en lien avec la prise de DES à des doses thérapeutiques.

En 1991

Invention de l'expression Perturbateur Endocrinien

Statement from the work session on chemically-induced alterations in sexual development: the wildlife/human connection.

Wingspread Conference Center, Racine, Wisconsin, July 1991.

 **Perturbateurs hormonaux: substances d'origine anthropique (ou naturelles) relâchées (ou présentes) dans l'environnement et possédant la capacité de perturber le système endocrinien des animaux, y compris de l'Homme**

 **Ces substances peuvent exercer leurs effets de manière différentes selon que l'on considère la période embryonnaire, foetale, périnatale ou l'adulte**

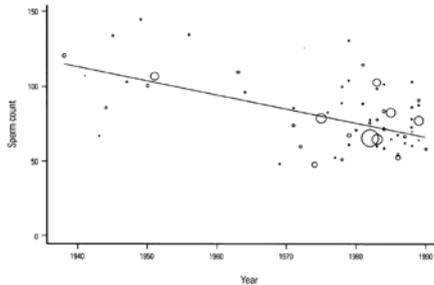


Cette déclaration exprime son souhait de sensibiliser la communauté scientifique et les autorités sanitaires sur les conséquences négatives que ces substances pourraient entraîner sur les écosystèmes, la santé animale et la santé humaine

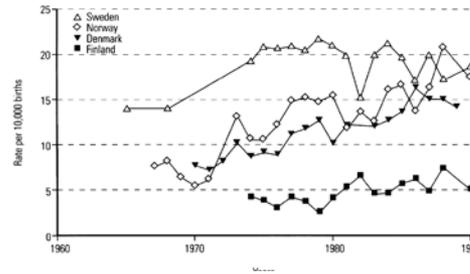
Années 1990

Atteintes de la fonction de reproduction chez l'Homme

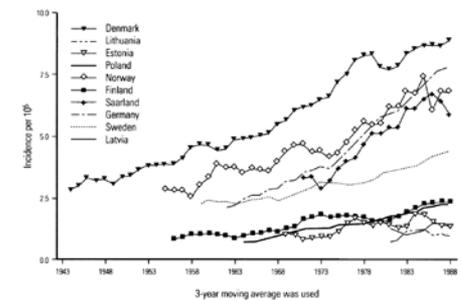
Déclin de la qualité du sperme



Augmentation de l'incidence des malformations de l'appareil génital masculin



Augmentation de l'incidence du cancer du testicule



Hypothèses:

Environnement chimique hormonal

Stress

Sédentarité

Alimentation

Années 1990

Une expression attrayante pour la communauté scientifique

- ➔ Une expression simple qui couple des données d'observation à des données expérimentales sur des substances pouvant porter atteinte à la **santé reproductive** moyennant un **mode d'action hormonal**
- ➔ Une expression qui regroupe des perspectives de recherches concernant un **mécanisme original de toxicité**

Années 1990

Un concept clair

- ➔ Un **mode d'action** (interférence avec le système hormonal, en particulier **stéroïdien**), susceptible d'avoir un rôle majeur dans le ou les mécanismes biologiques pouvant conduire à des événements indésirables

A partir des années 1990 jusqu'à aujourd'hui

Une définition consensuelle mais imprécise (OMS, 2002)

Un **perturbateur endocrinien** est une substance ou un mélange de substances, 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

Un **perturbateur endocrinien potentiel** est une substance ou un mélange exogène, possédant des **propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne** dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)- populations

A partir des années 1990 jusqu'à aujourd'hui

Une complexité croissante

- ➔ Le concept de PE a été développé initialement sur la base des études montrant ou suggérant que certaines substances présentes dans l'environnement sont capables de mimer les **hormones sexuelles** (stéroïdiennes, androgènes et œstrogènes) et de ce fait induire des atteintes à la **fonction de reproduction** d'un organisme
- ➔ En absence de définitions standardisée, le concept initial a évolué en englobant de multiples modes d'actions



« Perturbateur » est vague et « Endocrinien » est vaste

Le système endocrinien est vaste

Glande & Tissus

Pinéale
Hypothalamus
Hypophyse
Thymus
Testicules
Ovaires
Surrénales
Pancréas
Cœur
Thyroïde
Parathyroïde
Tractus digestifs
Tissus adipeux
Muscle
.....

Hormones

Mélatonine
Ocytocine
H anti diurétique
H libération de croissance
Corticolibérine
Gonadolibérine
H thyrotrope
Dopamine
Sérotonine
Somatostatine
H de croissance
Corticotrophine ou ACTH
H Folliculostimulante
H Lutéinisante
Atrial Natriuretic Factor (ANF)
Thyréotropine (TSH)
Prolactine
Glucagon
Insuline
Thyroxine
Triiodothyronine
Calcitonine
Parathormone
Cortisol
Aldostérone
Adrénaline
Noradrénaline
Œstrogènes
Androgènes
Progestérone
Leptines
Adiponectine
Sécrétine
Gastrine
Cholecystokinine
Entéroglucagon
VIP
.....

Le système endocrinien interagit avec les autres systèmes de signalisation

Systèmes

Nerveux
Endocrine
Exocrine
Paracrine
Juxtacrine
Autocrine
Intracrine

Messagers

Electrochimiques
RedOx
Hormonaux
Immunologique
Inflammatoire
Peptidiques
.....

Voies

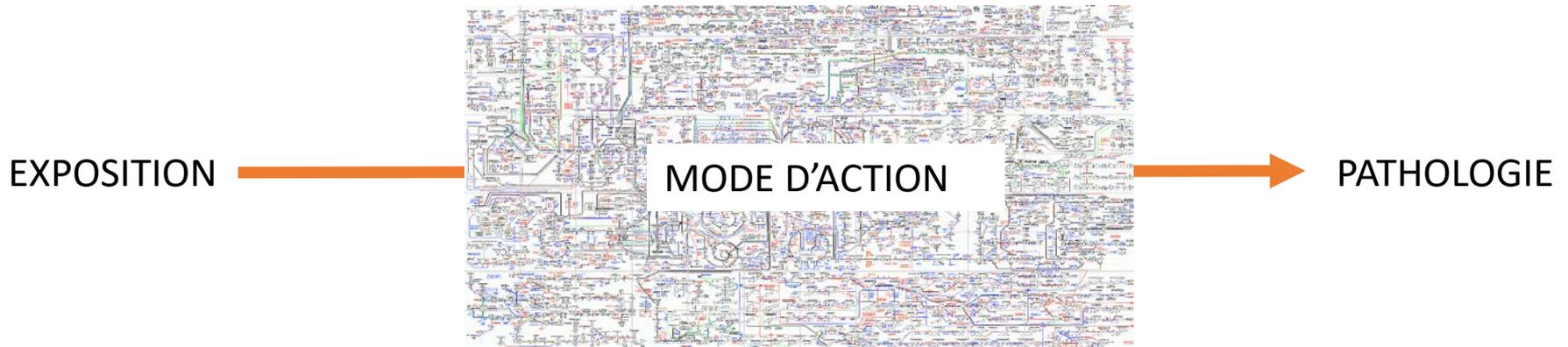
Sang
Nerfs
Lymphes
Milieu extracellulaire
Milieu intracellulaire
.....

➔ Les différentes voies de signalisation endocriniennes interagissent entre elles tout comme avec les signalisations non endocriniennes

Sans discernement, n'importe quelle substance interagissant avec n'importe quel système de signalisation d'un organisme pourrait être considéré comme un PE.

Un mode d'action et non pas un évènement de santé

- ➔ Un PE fait référence à un mode d'action susceptible d'expliquer la survenue d'un évènement de santé et non pas à un évènement de santé
- ➔ Pour autant, est-ce que l'identification d'un mode d'action est-elle suffisante pour expliquer un évènement de santé?



UN MODE D'ACTION N'EST QU'UN ELEMENT D'UN ENSEMBLE PLUS COMPLEXE
(MECANISMES BIOLOGIQUES)

- ➔ Perturbation endocrinienne: effet biologique consécutif à un mode d'action (liaison à un récepteur, effet biologique induite par la liaison à un récepteur, etc...)

L'homéostasie tout comme son dérèglement est intimement liée à la signalisation

 Le développement de pathologies est toujours associé voir précédé par des modifications de la signalisation d'un organisme

Sans discernement, la liste de pathologies potentiellement attribuables à des PE pourrait être illimitée

Hyperactivité, Dysfonctions érectiles Puberté précoce, Retards pubertaires, Prématurité, Troubles immunitaires, Cancer du testicule, Cancer de la prostate Endométriose, Hypospadias, Cancer du sein, Diabète, Obésité, Fausses couches, Autisme, Maladie de Chron, Cancer de l'ovaire Infertilité féminine Cryptorchidie Cancer de l'endomètre, Infertilité masculine, Diminution du QI, Modification du sexe ratio, Maladies neurodégénératives, Maladies développementales, Pseudo-hermaphroditisme, Hypo-minéralisations dentaires, Asthme, Allergies, Ostéoporoseetc

Une liste à la Prévert



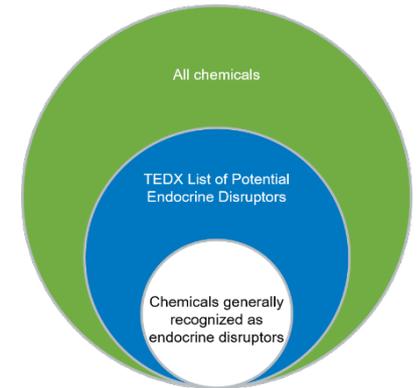
Il n'existe pas de définition claire et opérationnelle des PE

Sans discernement, la liste des perturbateurs endocriniens est imprécise et potentiellement illimitée

TEDX: The Endocrine disruption exchange

<https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list>

Government agencies, non-profit groups, scientists, and businesses have different criteria for labeling a chemical as an endocrine disruptor, defined as chemicals with at least one study demonstrating endocrine disrupting properties



Juillet 2017

Le ministère de la transition écologique publie deux listes de pesticides susceptibles de contenir des perturbateurs endocriniens.

« ces listes – non exhaustives – contiennent les noms (des formulations commerciales) d'environ un millier de biocides pour l'une (insecticides pour la maison, produits de protection du bois ou pour l'hygiène vétérinaire) et près de 600 phytosanitaires (fongicides, herbicides, insecticides) pour l'autre ».

« liste est provisoire », « basée sur d'anciens critères fixés par la Commission », « en l'attente de l'entrée en vigueur concrète de l'exclusion européenne »

A Job–Exposure Matrix for Potential Endocrine-disrupting Chemicals Developed for a Study into the Association between Maternal Occupational Exposure and Hypospadias

MARTIE VAN TONGEREN^{1*}, MARK J. NIEUWENHUIJSEN², KERRY GARDINER¹, BEN ARMSTRONG³, MARTINE VRIJHEID³, HELEN DOLK⁴ and BEVERLY BOTTING⁵

Ann. occup. Hyg., Vol. 46, No. 5, pp. 465–477, 2002

Herbicides	2,4-D (used on variety of crops, including grains, and on urban parks, golf courses and lawns). Atrazine (mainly used in cornfields). 2,4,5-T, arachlor, amitrole, atrazine, metribuzin, nitrofen, trifluralin.
Fungicides	Hexachlorobenzene, mancozeb, maneb, metiram-complex, tributyl tin (TBT), vinclozolin, zineb, ziram. Pentachlorophenol (fungicide extensively used on textiles and as wood preservative).
Insecticides and nematocides	Aldicarb, β -HCH, carbaryl, chlordane, cypermethrin, DBCP, dicofol, dieldrin, DDT/DDE/DDD, endosulfan, esfenvalerate, ethylparathion, fenvalerate, heptachlor, heptachlorepoxyde, lindane (γ -HCL), malathion, methomyl, methoxychlor, Mirex, oxychlordane, parathion, permethrin and other synthetic pyrethroids, toxaphene, transnonachlor.
PCB	Used since 1929 as a heat transfer fluid in large transformers, hydraulic fluid, adhesive, flame retardant, dielectric fluid in capacitors and transformers. Production banned in 1977. May still be present in many older electrical installations.
Dioxins and furans	By-product in incineration, paper manufacture, production of chlorinated aromatics.
Hexachlorobenzene	By-product of processes that involve organochlorines or elemental chlorine. Also produced in the incineration of chlorinated wastes.
Octachlorostyrene	By-product.
Alkylphenol ethoxylate surfactants	Usually nonylphenol ethoxylate or octylphenol ethoxylate. Used for a wide range of detergents and surfactants. Phased out for domestic use in 1976, but still used in industry. Industrial detergents, such as those used for wool washing and metal finishing. Some detergent-containing petrol. Spermicidal lubricant nonoxynol-9. Various laboratory detergents, including Triton X-100. Emulsifier for grease and lubricating oils. Some shampoos, shaving foams and other cosmetics. In pesticide formulations as surfactant/carrier. Used in paints and lubricants. Surfactant/dispersant in textile mills and pulp and paper mills. Surfactant/dispersant in coal processing.
Alkylphenols	Usually nonylphenol or octylphenol. Used as antioxidants in some clear plastics to prevent yellowing, in the form of tris-nonylphenol phosphite. Used in the production of nonylphenol ethoxylates and polymers. Phase out of alkylphenolic detergents to wash wool was expected by 1996. Two industry associations of soap and detergent producers and cleaners called for a phase out of alkylphenol ethoxylates by 1997.

Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) or di-octyl phthalate (DOP)	Used as plasticizers in many plastics. In the UK no longer used in the manufacture of cling film or other food contact plastics. Most used as additive in PVC for rainwear, footwear, upholstery materials, waterproof gloves, tablecloths, shower curtains, floor tiles, toys, blood bags, beer bottle caps. Used in emulsion paints, in heat-seal coatings on metal foils such as those found on yoghurts, cream and individual portions of milk and in aluminium paper-foil laminates.
Butyl benzyl phthalate (BBP)	Widely used in manufacture of flooring tiles, for cellulose plastics, polyvinyl acetates, polyurethanes and polysulfides and in regenerated cellulose films for packaging. It is also used in vinyl products such as synthetic leathers, floor tiles, acrylic caulking, adhesives for medical devices and in the cosmetics industry. Dispersant or carrier for insecticides, repellents and perfumes. Component of paper and paperboard in contact with liquid, fatty and dry foods.
Dibutyl phthalate (DBP)	Widely used in PVC and nitrocellulose polyvinyl acetate, carpet backing, paints, inks, glues, insect repellents, hair spray, nail polish and rocket fuel.
Diethyl phthalate (DEP)	Used as a plasticizer for cellulose acetate plastic films. May be used in blister packaging and many moulded and extruded articles such as toothbrushes, car components and toys. May be found in numerous articles such as toiletries (nail polish), insect repellent, adhesives.

Bisphenol A	Used in the production of epoxy resins and polycarbonate plastics. These plastics are used in many food and drink packaging applications. Resins are commonly used as lacquers to coat metal products such as food cans, bottle tops and water supply pipes. Used in some dental resins.
-------------	--

Parabens	Methyl, ethyl, propyl and butyl paraben. Common preservatives in cosmetics such as sun creams.
Butylated hydroxyanisole	Food antioxidant.
Phytoestrogens	Produced naturally by plants.
Synthetic steroids	Ethinyl oestradiol, contraceptives.

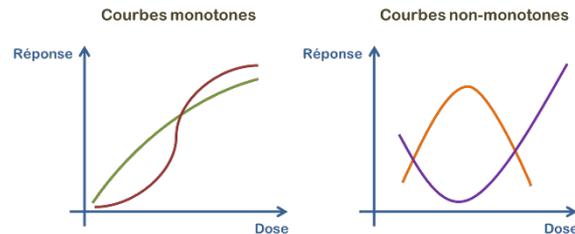
Cadmium	Mainly used in production of nickel/cadmium batteries. Other uses include coatings, pigments, stabilizers in plastics, alloys. Naturally found in fossil fuels and is emitted during combustion.
Lead	Used in lead batteries, paints, pipes, leaded petrol, leaded glass crystal, fishing sinkers, shotgun shot.
Mercury	Used in nickel/cadmium batteries, fluorescent lighting, seed coatings, dental amalgams, temperature/pressure devices.

Chemical group	Subgroups
Polycyclic aromatic hydrocarbons	None
Polychlorinated organic compounds	Polychlorinated biphenyls Dioxins, furans, polychlorinated naphthalene Hexachlorobenzene Octachlorostyrene
Pesticides	Organochlorines Carbamates Organophosphates Tributyltin Pyrethroids Other pesticides
Phthalates	Di(2-ethylhexyl) phthalate, di-isononyl phthalate, di- <i>n</i> -hexyl phthalate Benzylbutyl phthalate Dibutyl phthalate Diethyl phthalate
Organic solvents	Ethylene glycol ethers Styrene Toluene Xylene Trichloroethylene Perchloroethylene
Bisphenol A	None
Alkylphenolic compounds	Alkylphenolic ethoxylates Alkylphenols
Brominated flame retardants	Tetrabromobisphenol A Hexabromocyclodecane Polybrominated bisphenyl ethers
Metals	Arsenic Cadmium Copper Lead Mercury
Miscellaneous	Benzophenones Parabens Siloxanes

Brouwers MM, van Tongeren M, Hirst AA, Bretveld RW, Roeleveld N. 2009. Occupational exposure to potential endocrine disruptors: further development of a job exposure matrix. *Occup Environ Med* 66:607–614.

Quelques idées reçues

« *Ils remettent en cause les principes de la toxicologie* »



Mise en cause de la relation monotone dose-effet

Mais sont observées dans plus de 97 % des études expérimentales et dans pratiquement 100 % des études épidémiologiques

Les relations dose-effet non monotones sont connues depuis 1887* (*Hormesis*).

Les relations non-monotones ne sont pas spécifiques à des modes d'action hormonale

Quelques idées reçues

« *Ils agissent en synergie (effet cocktail)* »

La synergie entre substances chimiques a été évoquée depuis la première moitié du 20^{ème} siècle *

La synergie n'est pas spécifique aux substances ayant des modes d'action hormonaux

Parmi les substances ayant des modes d'actions hormonale, la synergie est parfois observée mais reste un phénomène rare

* Bliss CI (1939). *The toxicity of poisons applied jointly*. Ann Appl Biol. 26(3), 585-615

Quelques idée reçues

« *Ils entraînent des effets néfastes sur plusieurs générations* »

La capacité à induire des effets transgénérationnels n'est pas spécifique à un mode d'action hormonal

A ce jour, le nombre de substances pour lesquelles un effet transgénérationnel est imputable à un mode d'action hormonal reste limité (Distilbène par exemple).

Quelques idées reçues

« Ils induisent des effets néfastes non pris en considération dans les procédures toxicologiques réglementées »

Relations dose-effet non monotones

Effets trans-générationnels

Effets précoces prédictifs

.....mais ce n'est pas spécifique aux modes d'actions hormonaux

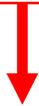
A la recherche d'une réglementation

USA

Pas besoin de définir réglementairement



Les PE se réfèrent à des modes d'actions et non pas à des évènements de santé qui sont réglementés par ailleurs



Stratégie de développement d'outils permettant d'identifier des modes d'actions prédictifs d'évènements indésirables

EU

A la recherche d'une définition réglementaire sur la base de la définition de l'OMS



Proposition d'une réglementation excluant celles déjà existantes et basées sur les évènements indésirables



Proposition d'une définition opérationnelle

La proposition européenne est critiquée - 1

1. L'exposition doit conduire à un évènement indésirable
2. La substance doit présenter un mode d'action hormonal
3. ~~L'évènement indésirable doit être la conséquence du mode d'action~~



Si on conclut que l'évènement indésirable est la conséquence du mode d'action sans pour autant montrer le lien qui les unit, c'est prendre pour la cause ce qui n'est qu'un antécédent



Les idées reçues, les croyances, les superstitions, ... se nourrissent souvent de cette logique fallacieuse

La proposition européenne est critiquée - 2

1. ~~L'exposition doit conduire à un événement indésirable~~
2. La substance doit présenter un mode d'action hormonal
3. ~~L'événement indésirable doit être la conséquence du mode d'action~~



Certains proposent un classement par le danger sur la seule base de la présence d'un mode d'action hormonale

Qu'est-ce qui ne va pas?

- ➔ **Concept flou avec périmètre incertain**
- ➔ **La controverse scientifique est présente**
- ➔ **Interprétations simplistes**
- ➔ **Les scientifiques eux-mêmes sont largement responsable des ambiguïtés**
 - Assimilation de caractéristiques occasionnelles à des vérités généralisables
 - Ignorance des procédures d'évaluation des risques (danger et risque)
 - Mauvaise science et/ou extrapolations indues
- ➔ **Les interprétations simplistes et les ambiguïtés sèment le trouble**
 - "On condamne ce qu'on ne comprend pas" (Cicéron)*
- ➔ **Recours au principe de précaution sous couvert d'une science qui n'en n'est pas**

**MERCI POUR VOTRE
ATTENTION**