

Les perturbateurs endocriniens, quelle prévention pour les patients ?



Intervenant :

Professeur Patrick Fénichel

Endocrinologue gynécologue

CHU Nice



webinaire sur les perturbateurs endocriniens

Pour qui

Professionnels de santé
Professionnels de la périnatalité

Pourquoi

Définir un perturbateur endocrinien (PE)
Reconnaitre les sources principales des PE
Identifier les impacts des PE sur la santé
Relayer les messages de prévention auprès de vos patient(e)s

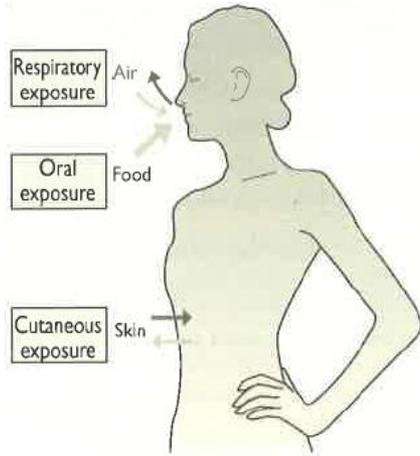


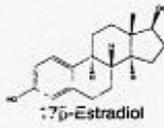
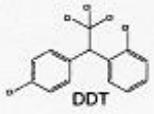
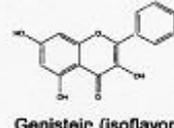
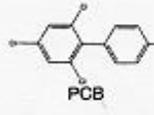
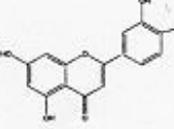
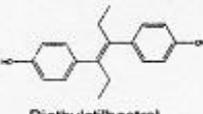
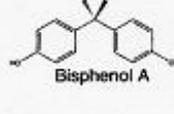
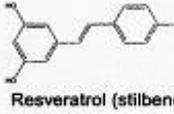
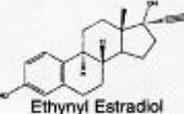
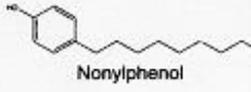
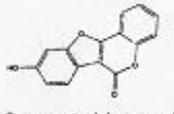
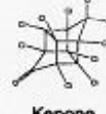
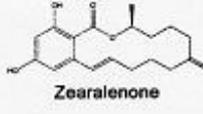
Une préoccupation croissante de santé publique

- **Obésité** : 17% en France (Etude [ESTEBAN](#))
- **Diabète de type 2** 5 % en [France](#)
- **Pathologies de la reproduction et du développement** (voir le [BEH](#) correspondant)
 - Baisse de la fertilité
 - Syndrome d'Hyperactivité et Déficit de l'Attention (ADHD) / Spectre autistique
- **Augmentation de certains [cancers](#)**
 - Sein
 - Prostate
 - Testicule
 - Colon
- **Maladies inflammatoires** comme les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ([MICI](#))



Les PE et l'environnement



<i>S</i>téroides	<i>P</i>olluants	<i>P</i>hytoestrogènes
 17β -Estradiol	 DDT	 Genistein (isoflavone)
<i>M</i>édicaments de <i>s</i>ynthèse	 PCB	 Luteolin (flavone)
 Diethylstilbestrol	 Bisphenol A	 Resveratrol (stilbene)
 Ethynyl Estradiol	 Nonylphenol	 Coumestrol (coumarin)
<i>P</i>roduits <i>l</i>ongiques	 Kepone	
 Zearalenone		



Mode d'action des PE

Effet mimétique :

- Imitation de l'action d'une hormone naturelle (comme une fausse clé dans les « serrures biologiques » qui existent dans les organes et cellules).

Effet de blocage :

- Blocage de l'action d'une hormone naturelle (en saturant les récepteurs, par exemple).

Effet perturbant (interférence) :

- Perturbation ou blocage de la production, du transport, ou du métabolisme des hormones ou des récepteurs, induite par une action hormonale anormale dans l'organisme qui interfère avec les processus métaboliques ou de croissance et division cellulaire.

Ces perturbations sont d'autant plus graves qu'elles se produisent tôt (fœtus, embryon, jeunes enfants), car des effets irréversibles peuvent être induits, y compris des malformations génitales.



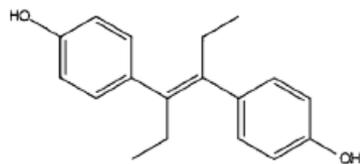
Définition des PE

Définition : [\(Weybridge 1996\)](#)

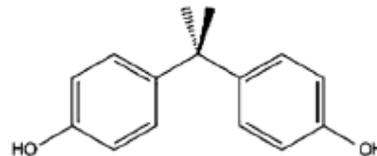
Agent exogène capable d'entraîner des effets délétères sur un organisme vivant ou sa descendance en interférant avec la synthèse, le stockage, le transport, le métabolisme, la fixation, l'action ou l'élimination d'une hormone naturelle endogène assurant la régulation des mécanismes du développement ou du maintien de l'homéostasie.

Synonymes :

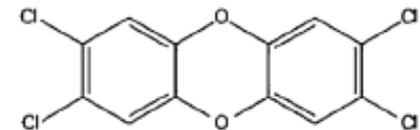
Imposteurs endocriniens, modulateurs endocriniens, xénobiotiques à action hormonale, endocrine disruptors.



Diethylstilbestrol



Bisphenol A (BPA)



2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)



Localisation des PE

Ils sont présent dans notre **vie quotidienne** : eau, air, sol, chaîne alimentaire, objets domestiques.

Interférence avec les estrogènes, les androgènes, les hormones thyroïdiennes.

Produits agricoles

Pesticides Organochlorés (DTT, lindane, Atrazine, metoxychlore etc...)

Pesticides Organophosphorés : glyphosate (Roundup)

Insecticides Néonicotinoïdes (Gaucho)



Produits industriels

Phtalates **plastics**

Bisphenol A plastics, résines, PVC (cannes, bouteilles..)

Alkylphenols cosmétiques, surfactants

Polybromés (retardateurs de flamme)

Perfluorés (imperméabilisants textiles)

Polychlorinated Biphényles (**PCBs**) isolants électriques



Localisation des PE

Résidus industriels

Benzopyrène (tabac, fumées industrielles)

Dioxine (incinérateurs)

Polycyclic Aromatic Hydrocarbures PAH (pétrole, tabac)



Hormones

Distilbène, ethynyl estradiol

Œstrogènes utilisés dans l'élevage hors UE (veau, vache, volaille)



Substances naturelles

Phytoestrogens (genistein, coumestrol etc...)

Mycotoxine zearalenol



Localisation des PE

Des produits qui nous empoisonnent



Caractéristiques des PE

- Biomagnification dans la **chaîne alimentaire**
- Voies **d'exposition** multiples
- Caractère **persistant ou non** (DDT, BPA) dans l'environnement et les milieux biologiques
- Exposition **continue ou ponctuelle**
- Transport longue distance



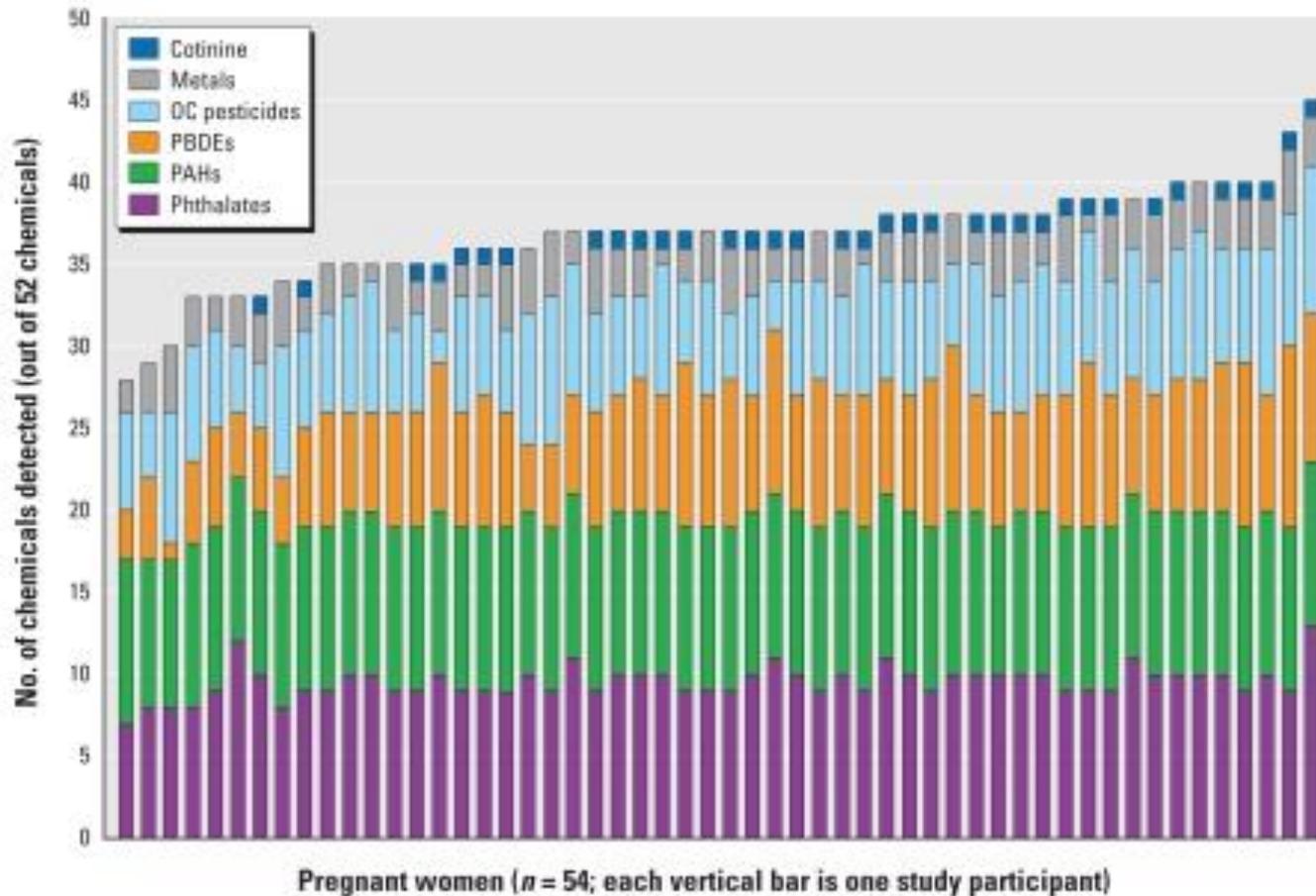
Caractéristiques des PE

Lipophilicité :

- Produits persistants dans les milieux biologiques
- Stockage dans le tissu adipeux (relargage quand amaigrissement)
- S'accumule tout au long de la vie
- Passage à travers le placenta
- Excrétion dans le lait maternel



Caractéristiques des PE



[Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. Woodruff TJ. Environ Health Perspect. 2011](#)



Caractéristiques des PE

Pesticide metabolites

Benzophenone-3

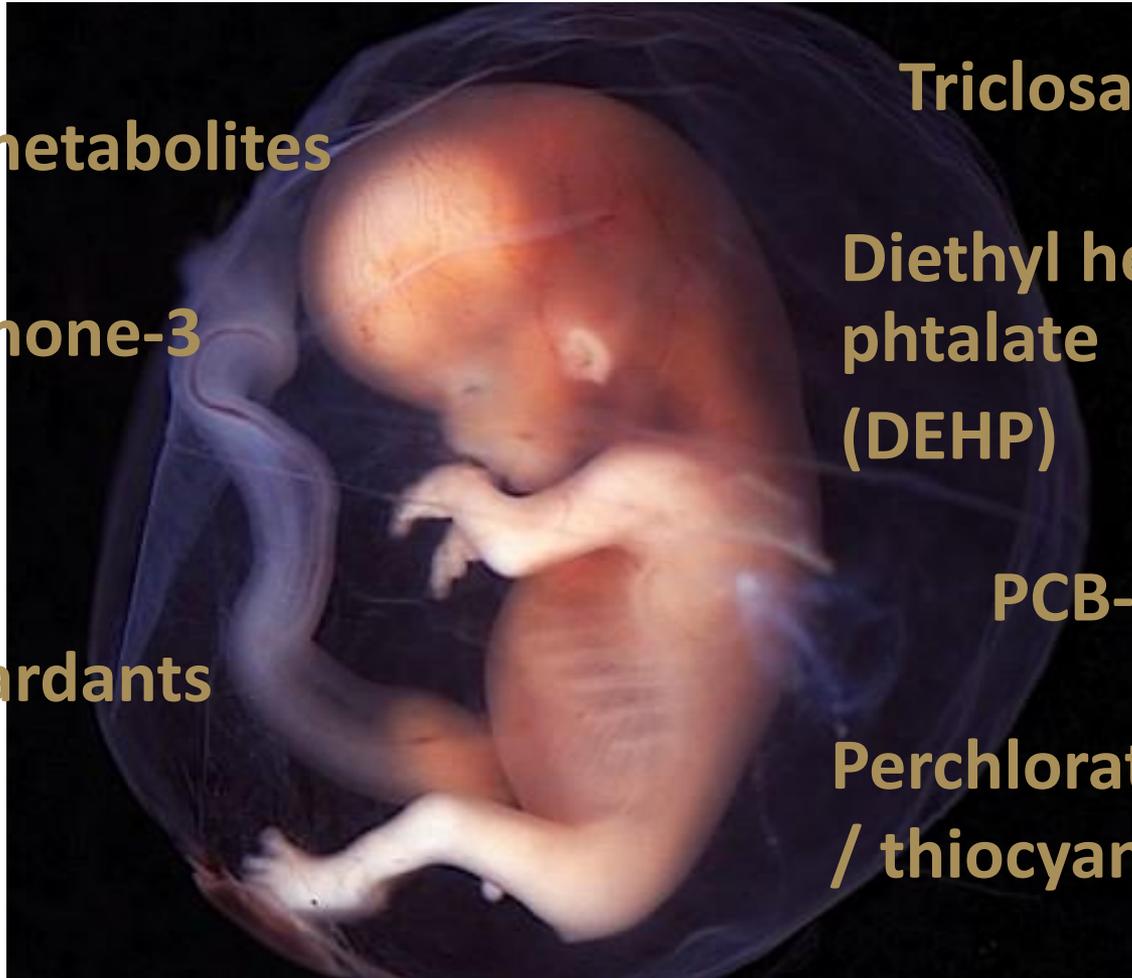
Flame retardants

Triclosan

Diethyl hexyl
phtalate
(DEHP)

PCB-153

Perchlorate/ nitrate
/ thiocyanates



[Woodruff et al. 2011](#)



Pathologies possiblement induites par les PE

- **Anomalies du développement et de la reproduction**

Malformations génitales masculines

Pubertés féminines précoces

Stérilité masculine

Stérilité féminine : SOPK, IOP, endométriose, fibromes



- **Troubles du développement psychomoteur**

Hyperactivité et trouble de l'attention

Spectre autistique

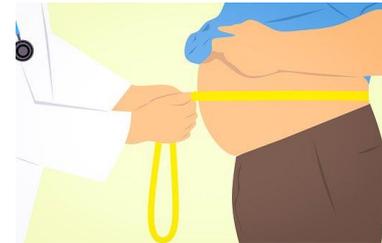


- **Troubles du comportement sexuel**

- **Syndrome métabolique**

Obésité

Diabète de type 2



Pathologies possiblement induites par les PE

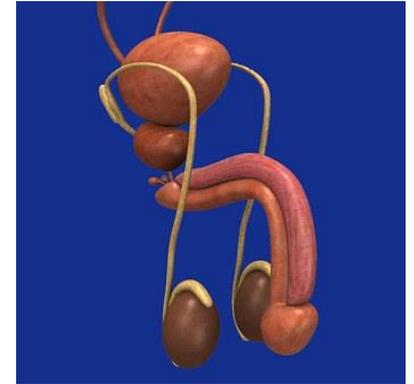
- **Augmentation de certains cancers**

Sein

Testicule

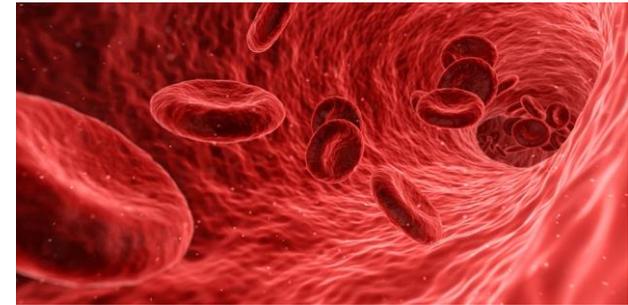
Prostate

Lymphomes



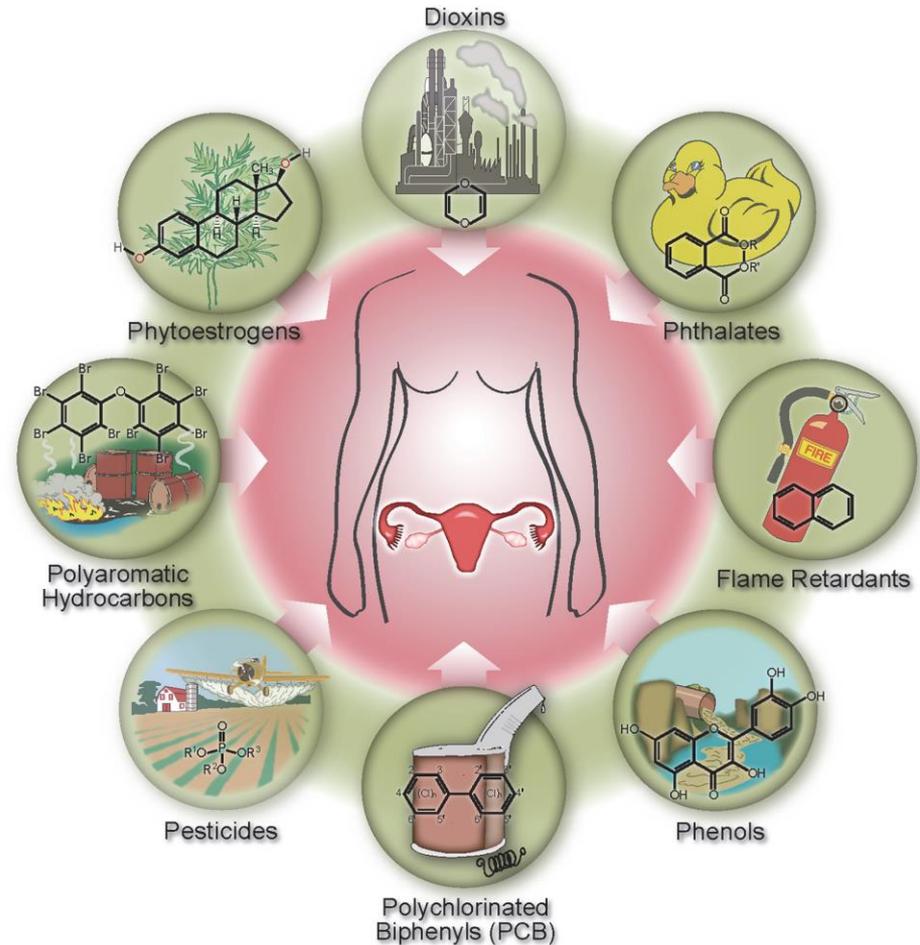
- **Anomalie du système immunitaire**

- **Maladies psychiatriques ou neuro-dégénératives**



Gynécologie, Reproduction et Exposition aux PE

- Avance pubertaire
- SOPK
- Endométriose
- Fibromyomes
- Délai majoré pour concevoir
- Altération de la réserve ovarienne
- IOP / Ménopause précoce
- Cancers du sein non mutés



Tabac et fonction ovarienne

Le tabagisme est associé à des troubles de la folliculogénèse et de la stéroïdogénèse

- atrésie folliculaire accélérée
- croissance folliculaire perturbée
- maturation ovocytaire altérée
- environnement intra folliculaire hyperandrogénique

Mécanismes d'action

- augmentation du stress oxydatif
- activation de l'apoptose
- altération de la communication intercellulaire par GAP junctions



Quelles produits?

- nicotine
- hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAH)
 - Benzo(a)pyrene (BaP) agit via le récepteur AhR présent sur la cellule de la granulosa et contrôle l'apoptose via Bax
 - Dimethylbenzanthracene (DMBA)
- cadmium



Femmes enceintes exposées aux PE : exemple du tabac



- PAHs (benzo-pyrène)
- Pesticides
- Bisphenol A
- Dioxines
- PCBs
- PBDEs
- PFOs
- Cadmium, plomb, mercure



SOPK
IOP incipiens
Endométriose
Fibromyomes



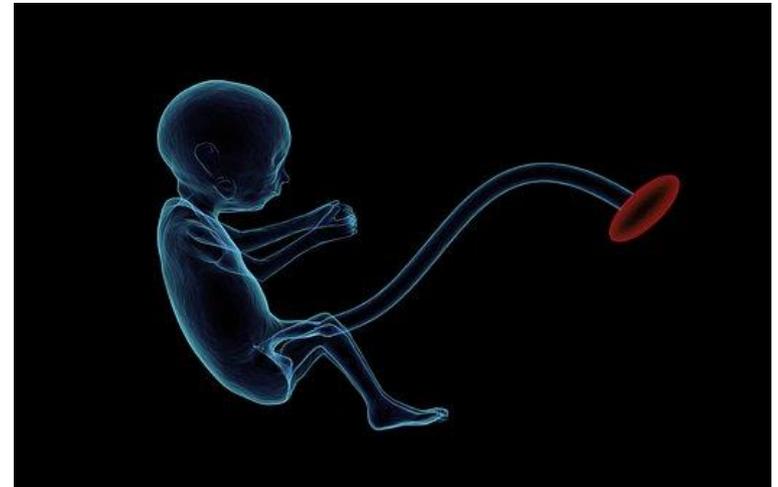
Exposition fœtale aux bisphénols polychlorés (PCBs) et troubles neuro-développementaux chez l'enfant

Multivariate analysis of correlations between developmental scales and clinical, thyroid and environmental parameters.

Scale studied	Significant model		
Cognitive scale	Father education and anti Tg at 2d trimester	R2 = 0.207	p < 0.01
Language scale ^a	Mother (or father) education, paternal smoking, PCB 118	R2 = 0.590	p < 0.0001
Receptive language ^a	Mother (or father) education, paternal smoking, PCB118	R2 = 0.577	p < 0.0001
Expressive language ^a	Mother (or father) education, PCB118, and CB Tg	R2 = 0.370	p = 0.005
Motor scale	CB Tg	R2 = 0.120	p = 0.02
Fine motor	Delivery problem, Child sex, TSH and ioduria at 1st trimester	R2 = 0.400	p = 0.001
Global motor	CB Tg	R2 = 0.162	p < 0.01
Social-Emotional scale	TBG at 2d trimester	R2 = 0.300	p = 0.0001

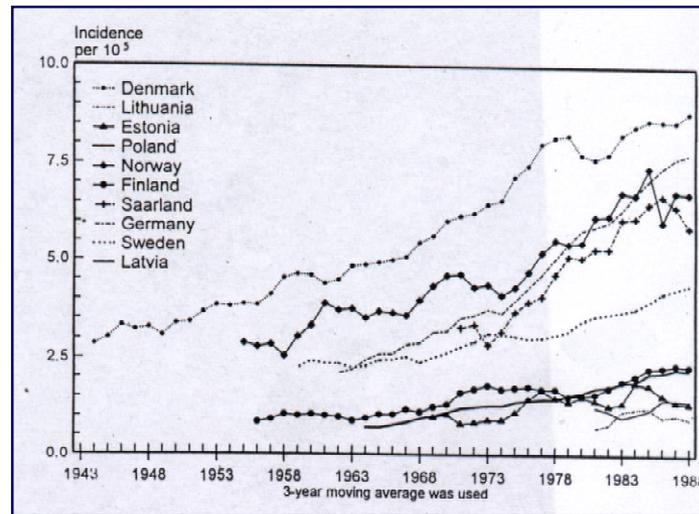
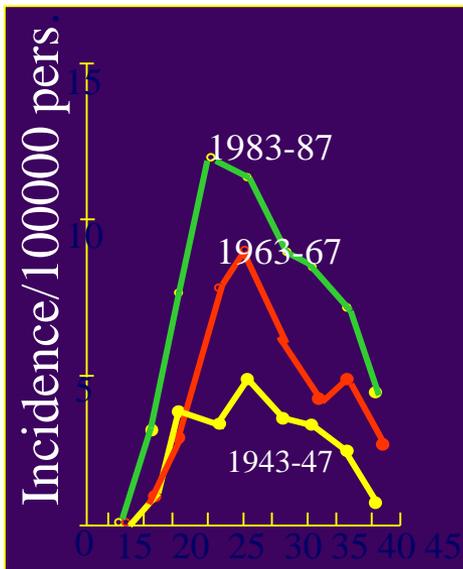
^a PCB 118 in the model. If using TBG at 2d trimester in the model (instead of PCB 118), we observed the following result: for Language scale, paternal smoking and TBG at 2d trimester (R2 = 0.372, p 0.0002); for Receptive Language subscale, paternal smoking, TBG at 2d trimester and ioduria at 1st trimester (R2 = 0.415, p = 0.0005); for Expressive Language subscale, TBG at 2d trimester and CB thyroglobulin (R2 = 0.30, p = 0.001).

[Neurotoxicant exposure during pregnancy is a confounder for assessment of iodine supplementation on neurodevelopment outcome.](#)
[Brucker-Davis F. et al. Neurotoxicol Teratol. 2015](#)



Cancer du testicule et PE

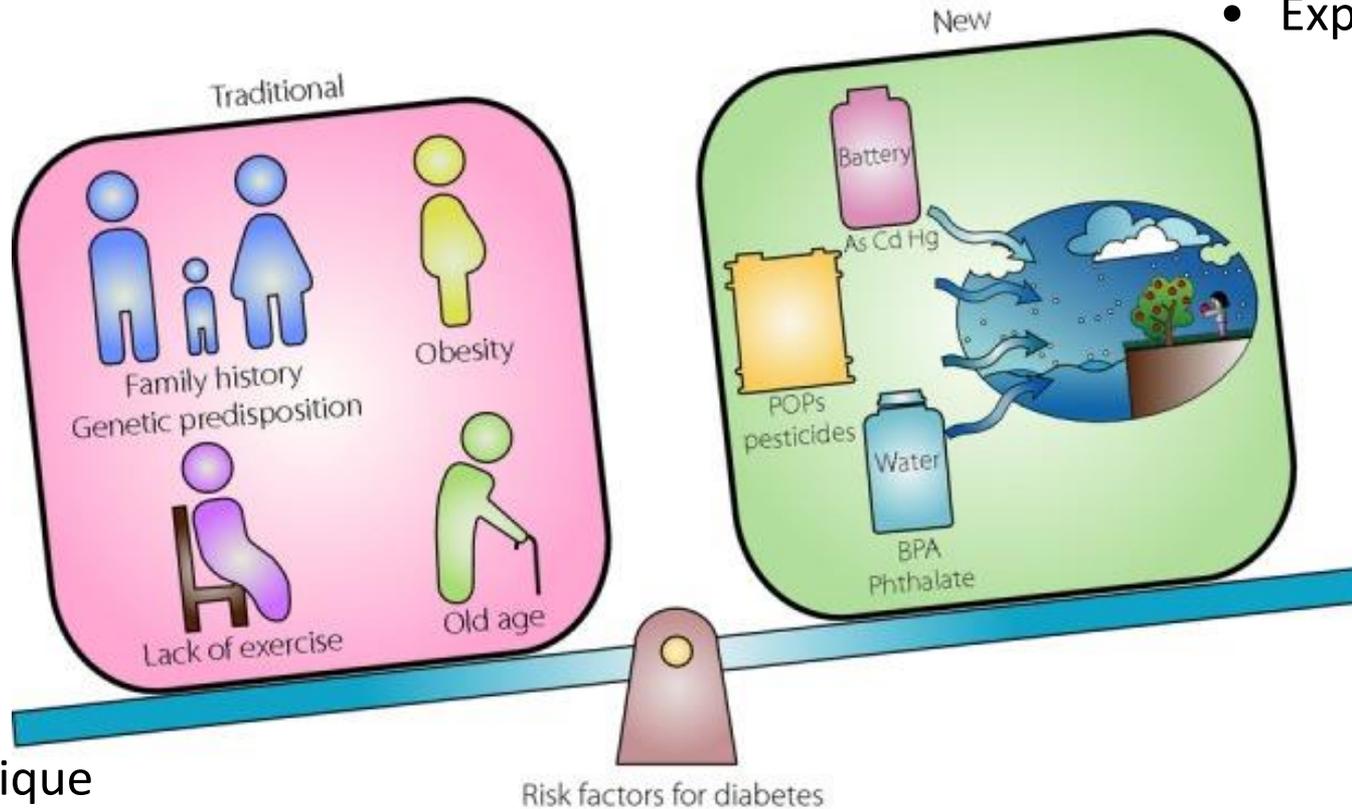
- Incidence annuelle 6 à 10 pour 10000 ; 2% des cancers mais...
- Le cancer le plus fréquent de l'homme jeune (15 à 40 ans)
- Première indication d'autoconservation de spermatozoïdes
- Première cause de mortalité par tumeur solide dans cette tranche d'âge
- En augmentation depuis plusieurs décennies à travers le monde
- + 2,4% / an entre 1984/1993 puis + 1,4 % / an 1994/2003 en Suède
- Lien avec la cryptorchidie et l'hypofertilité masculine



[Hardell 2006 Int J Androl](#)



Obésité, diabète et PE



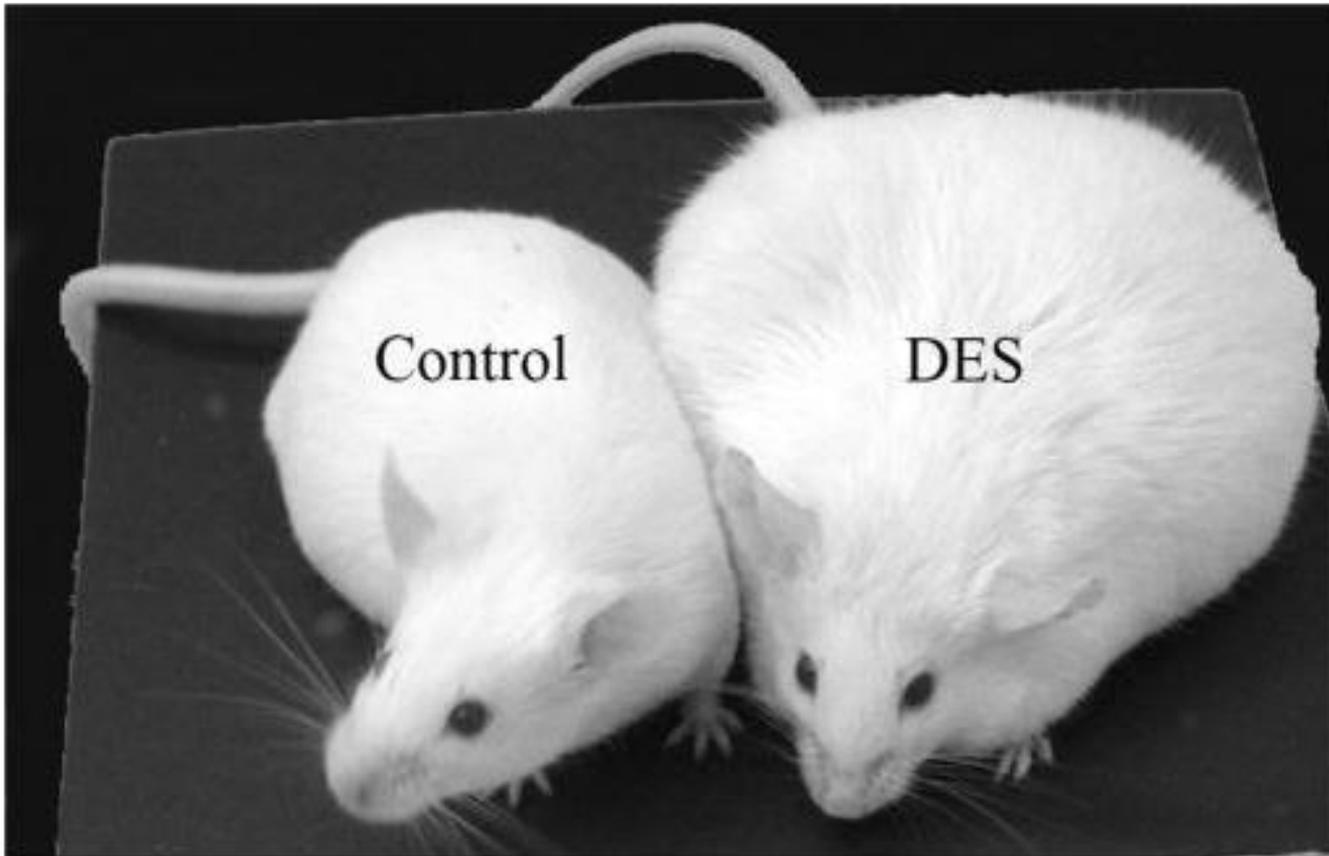
- Exposition aux PE

- Génétique
- Sédentarité
- Nutrition

Jeon et al. J Diabetes Investig 2015.



exposition fœtale au DES ou au BPA



[Newbold, MCE, 2009](#)

[Rubin, EHP, 2001](#)

[Garcia-Arevalo, PloSOne, 2014](#)



Presse et PE



Les perturbateurs endocriniens, quelle prévention pour les patients ?



Ce qu'il faut retenir des PE

- Ce sont des substances chimiques naturelles ou de synthèse capables d'interférer avec la **régulation hormonale**
- Ils sont présents dans la **vie quotidienne** : chaîne alimentaire, l'eau, l'air, l'environnement domestique, l'agriculture et l'industrie
- Ils sont suspectés de participer après **exposition prolongée** à faibles doses, bioaccumulation et synergie, dans des fenêtres précises de susceptibilité comme la **période foetale, périnatale ou infantile** à la physiopathologie de différentes **maladies chroniques** :
Anomalies de la reproduction, obésité, diabète T2, cancers hormonodépendants, affections neuro-psychiatriques.



Quels conseils donner ...

- Mesures préventives simples pour limiter son exposition
- En particulier chez les femmes désirant une grossesse, enceintes ou allaitantes, les conjoints et les enfants en bas âge
- En attendant des stratégies de détoxification ciblées: par exemple préparation d'une grossesse



... en période pré-conceptionnelle ?

Consultation pré-conceptionnelle du couple

Réduire l'exposition

Domestique

Professionnelle

Réduire les effets de l'exposition

Acide folique assez tôt et en quantité suffisante
Iode en quantité suffisante et dépistage de
l'hypothyroïdie

Eviter amaigrissement important récent (chirurgie
bariatrique)



Les conseils pratiques

Expositions professionnelles

Les employés des industries chimiques, agricoles et viticoles : consulter la **médecine du travail**



A domicile

- Éviter le **tabagisme** actif et passif
- Éviter l'**alcool**
- Éviter tout **médicament** sans prescription médicale



Les conseils pratiques

A domicile

- Vérifier déodorants, shampoing (parabènes), **cosmétiques**
[lire les étiquettes!](#)
- Pour se renseigner : label de certification des produits, [application mobile](#)
- Éviter toute dépose **d'alliages dentaires**
- Ne pas **peindre** la chambre de l'enfant dans cette période
- Éviter d'utiliser des **herbicides ou insecticides** dans le jardin



Les conseils pratiques

L'alimentation

- Éviter les boîtes de **conserves**, les cannettes de boisson
- Boire de l'eau dans des **bouteilles en verre**
- Ne pas chauffer au micro-onde dans **des contenants en plastique**
- Ne pas recouvrir de film **plastique**



- Manger si possible les aliments issus de **l'agriculture biologique**:



Fruits, légumes, laitages, viandes

Dans le cas contraire : **Laver et éplucher** les végétaux



Les conseils pratiques

Les poissons

- Poisson 1 fois par semaine petit, plat, non prédateur, de mer : Anchois, maquereau, sardine, lieu, turbo

- Eviter les coquillages

Rappel :

- Substitution en acide folique
- Substitution en iode : sel **enrichi** en iode



En résumé

Les conseils à donner seront donc en priorité sur :

- Les produits d'entretien
- Les cosmétiques
- Les soins dentaires non urgents
- Produits de bricolage, jardinage
- L'alimentation





Human health implications of organic food and organic agriculture: a comprehensive review

Axel Mie^{1,2*} , Helle Raun Andersen³, Stefan Gunnarsson⁴, Johannes Kahl⁵, Emmanuelle Kesse-Guyot⁶, Ewa Rembiałkowska⁷, Gianluca Quaglio⁸ and Philippe Grandjean^{3,9}

[Mie et al. *Environmental Health* \(2017\) 16:111 DOI 10.1186/s12940-017-0315-4](#)

- Moins de Pesticides
- Moins de Cadmium
- Plus d'AG Oméga 3
- Diminution du risque d'allergies, de surpoids et d'obésité
- Moins de résistance aux antibiotiques



l'acide folique

- Apport alimentaire souvent insuffisant
- Régule les processus épigénétiques de méthylation de l'ADN
- Réduit le risque de non fermeture du tube neural
- Réduit le risque de spectre autistique associé à l'exposition aux pesticides
- Intéressant dans les 12 premières semaines de grossesse
- Dernière [enquête française](#) de périnatalité 2016 :
25 % des femmes seulement ont pris de l'acide folique pendant la grossesse dont la moitié ont commencé après le début de la grossesse donc

Intérêt de la consultation pré-conceptionnelle
Apport > ou égal 0,4 mg /jr



l'apport en iode

- **Dépistage ciblé bilan thyroïdien en préconceptionnel et/ou au 1er trimestre si**
 - ATCD personnels et familiaux thyroïde, maladies auto-immunes
 - Palpation thyroïde
 - Dosage TSH +T4L, \pm AC anti-TPO
- **Optimisation des apports iodés**
 - Vitamines de grossesse fortifiées en iode dès le diagnostic de grossesse ou préconceptionnel: ciblé chez les fumeuses, ou universel **150 mg /jr**
 - Renforcement nutritionnel (sel iodé)
- **Arrêt du tabac**



Conclusion

- Exposition quotidienne
- Périodes de la vie plus sensible que d'autres (femme enceinte ou ayant un désir de grosses, allaitante, jeunes enfants)
- Mesures simples à leur transmettre afin de réduire le niveau d'exposition



pour aller plus loin

- Isabelle Leclair, [Comment protéger mes patients de la contamination chimique & des perturbateurs endocriniens ? Guide à l'usage des médecins libéraux. Dossier scientifique & pratique](#), URPS ML Provence-Alpes-Côte d'Azur, 2018, 53 p.
- URPS Médecins libéraux PACA – [Campagne perturbateurs endocriniens](#)
- [Guide de recommandations pour l'accueil d'enfants dans un environnement sain](#). 14 fiches pratiques de bons gestes à adopter pour réduire au quotidien l'exposition aux substances polluantes dans l'environnement intérieur des structures d'accueil petite enfance, ARS Aquitaine, 2017-01, 14 p.
- [Ministère des solidarités et de la santé - Perturbateurs endocriniens](#)
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) – [Perturbateurs endocriniens](#)
- [Santé publique France - Perturbateurs endocriniens](#)
- [Institut national du cancer \(INCa\) : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Environnement/Les-perturbateurs-endocriniens>](#)
- [INSERM – Perturbateurs endocriniens](#)



Merci de votre attention !

Contact du Comité Régional d'Education à la Santé :

CRES Provence Alpes Cote Azur
178 Cours Lieutaud
13006 Marseille



04 91 36 56 95

cres-paca@cres-paca.org

