

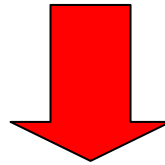
**Rencontres Scientifiques  
de l'Agence de l'Eau Artois - Picardie  
23 novembre 2006, Villeneuve d'Ascq**

# **Perturbateurs Endocriniens et Santé Humaine**

## **Réalité ou Fiction?**

**Luc MULTIGNER  
Inserm U625, Rennes (\*)**

**Le terme « perturbateur endocrinien » est apparu pour la première fois aux USA en 1991 lors d'une réunion\* organisée par la *W. Alton Jones Foundation*.**



**Un grand nombre de substances chimiques produites par l'homme, certaines naturelles, et disséminées dans l'environnement, possèdent la capacité de perturber les système endocrinien des mammifères y compris l'espèce humaine.**

\* *Wingspread Conference Center, Racine, Wisconsin, Juillet 1991*

**Que savions nous en 1991?**

Exposition à des substances chimiques anthropiques ou naturelles



**Faune  
sauvage**

**Faune  
domestique**

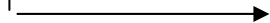
**Homme**



**POPs  
Organoétains**

**Phyto-œstrogènes**

**DES  
Chlordécone**



**Troubles de la reproduction**

**Expliqués par les propriétés hormonales des substances**

## **Perturbateurs Endocrinien**




### **Une définition et un mécanisme**

**Substances exogènes (xénobiotiques) qui causent des effets nocifs sur la santé d'un organisme ou de sa descendance comme **conséquence** d'une interaction avec les fonctions du système endocrinien.**

**Interaction avec la synthèse ou le stockage ou la libération ou la sécrétion ou le transport ou l'élimination ou l'action des hormones endogènes, c'est à dire avec le système normal de signalisation hormonale.**

## Perturbation Endocrinienne

**Changement fonctionnel du système endocrinien pouvant conduire à un effet délétère.**

-  **Ce n'est pas un effet toxique mais une modification du système endocrinien susceptible d'entraîner un effet toxique.**
-  **Pour que cette modification puisse entraîner un effet toxique il faut un dépassement des régulations homéostatiques.**
-  **Un perturbateur endocrinien est défini *in fine* par un mécanisme d'action et non pas par la nature de l'effet nocif potentiel ou par ses propriétés physico-chimiques ou toxico-cinétiques.**

**Perturbateurs Endocrinien**  
**Ne pas confondre avec toxiques pour la**  
**reproduction**

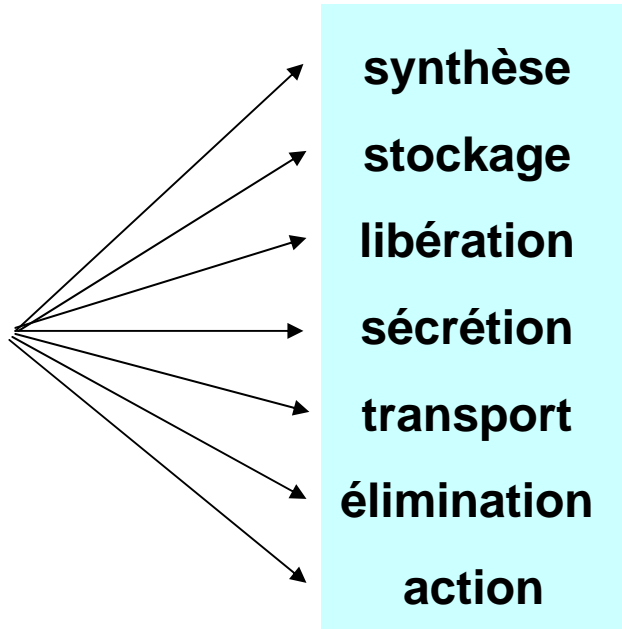
**Les perturbateurs endocriniens ne s'assimilent pas aux substances chimiques susceptibles d'altérer la reproduction.**



**De nombreuses autres substances peuvent avoir des effets toxiques sur la fonction de reproduction ou sur les organes de la reproduction sans être des perturbateurs endocriniens (DBCP, Ethers de Glycol, Plomb,...).**

**Perturbateurs Endocrinien**  
**Les cibles potentielles sont multiples**

**PE**



<b>Hypothalamus:</b>	Hormones de libération
<b>Epiphyse:</b>	Mélatonine
<b>Hypophyses:</b>	ACTH, FSH, LH, GH, PL,....
<b>Testicules:</b>	Testostérone, Inhibine,...
<b>Ovaires:</b>	Œstrogènes, progestérone,..
<b>Thyroïde:</b>	T3, T4, calcitonine
<b>Surrénales:</b>	Cortisol, androgènes, .....
<b>Parathyroïde:</b>	Parathormone
<b>Tractus digestif:</b>	Gastrine, sécrétine, CCK,....
<b>Foie:</b>	IGF-1, ...
<b>Pancréas:</b>	Insuline, Glucagon,..
<b>Thymus:</b>	Thymopoïétine
<b>Placenta:</b>	GCH, œstrogènes,...
<b>Cœur:</b>	Facteur atrial natriurétique
<b>Rein:</b>	Rénine, Erythropoïétine,..

## **Perturbateurs Endocrinien**

**Les propriétés hormonales sont diverses**

**Œstrogène ++++**  
**Antiœstrogène +++**  
**Androgène ++**  
**Antiandrogène +++**  
**Thyroïdienne +**  
**Antithyroïdienne ?**  
**Progestagène ?**  
**Antiprosgestagène ?**

**Glucocorticoïde +**  
**Antiglucocorticoïde ?**  
**Minéralocorticoïde ?**  
**Antiminéralocorticoïde ?**  
**Rétinoïde +**  
**Antirétinoïde ?**  
**etc..... ?**

## **Perturbateurs Endocrinien**

**Les effets nocifs potentiels sont nombreux**

**Infertilité masculine**  
**Infertilité féminine**  
**Fausse couches**  
**Modification du sexe ratio**  
**Endométriose**  
**Anomalies du développement de l'appareil génital**  
**Pseudo hermaphroditisme**  
**Thélarche**  
**Puberté précoce**  
**Dysfonctions érectiles**  
**Atteintes du neurodéveloppement**  
**Troubles immunitaires**  
**Cancer du testicule**  
**Cancer du sein**  
**Cancer de la prostate**

**En se limitant  
à l'Homme**

 **Ils concernent principalement la fonction ou organes de la reproduction**

## **Perturbateurs Endocrinien**

**Les « candidats » sont nombreux**

### **Origine anthropique**

#### **Produits pharmaceutiques**

DES, Éthinil-œstradiol  
Kétokonazole

#### **Produits dentaires**

Bisphénol A

#### **Produits vétérinaires**

DES  
Trénbolone

#### **Produits de combustion**

Dioxines, Furanes, HAP,..

#### **Produits à usage industriel ou domestiques**

Phtalates, Bisphénol A, Styrènes,..  
PBDE, PCBs, Organoétains,..  
Alkylphénols  
Arsenic, Cadmium,..

#### **Produits agricoles**

Pesticides organochlorés  
Vinchlozoline  
Linuron,..

### **Origine naturel**

**Phyto-œstrogènes, Stigmastérol,  
Produits de combustion**

**Quelques pathologies les plus fréquemment évoquées**

**Atteinte de la fertilité masculine**

**Atteinte de la fertilité féminine**

**Malformations de l'appareil génital**

**Cancer du testicule**

**Cancer du sein**

**Cancer de la prostate**

**Atteintes du neurodéveloppement**

## **Atteintes de la fertilité masculine**

## Est-ce que des PE sont à l'origine de troubles de la fertilité masculine?

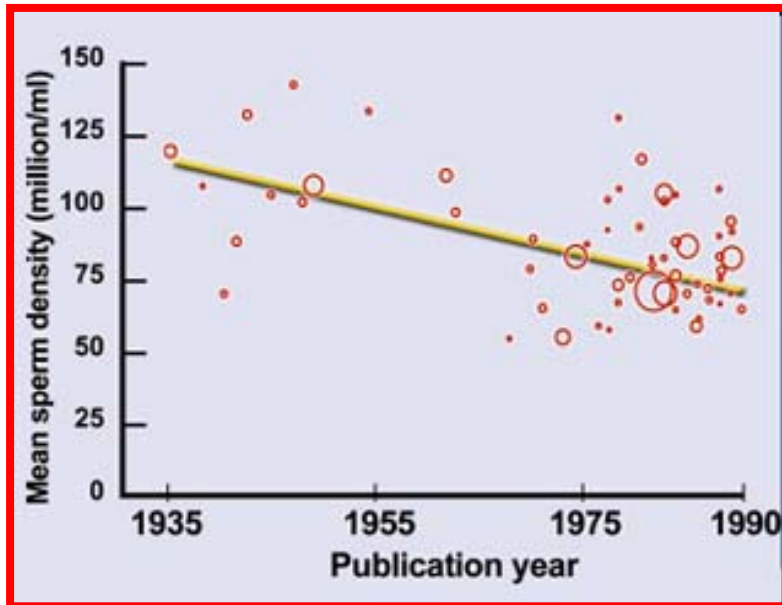
L'administration du **DES**, un œstrogène de synthèse, chez la femme enceinte a entraîné des troubles de la fertilité chez la descendance de sexe masculin

L'exposition professionnelle au **chlordécone** (un insecticide organochloré possédant des propriétés œstrogéniques, a entraîné des troubles de la fertilité masculine.

*A noter que dans ces deux cas, il s'agissait d'expositions pharmacologiques ou professionnelles à des niveaux élevés.*

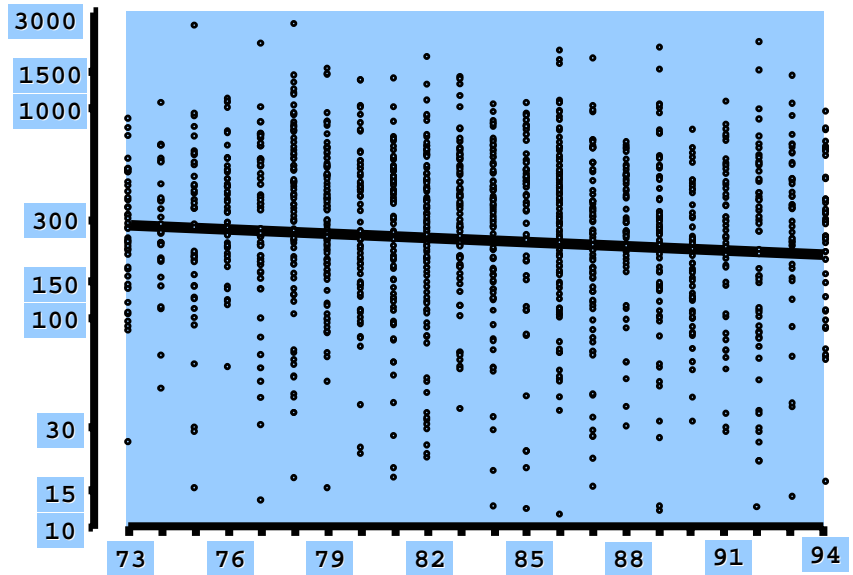
**Est-ce que les PE sont à l'origine du déclin de la qualité séminale?**

**METANALYSE**



1938-1990  
61 publications  
≈ 15 000 hommes  
*Carlsen et al. 1992*

**CECOS PARIS**



1973-1994  
1448 hommes  
*Auger et al. 1996*

**Etudes montrant la PRESENCE ou l'ABSENCE de déclin de la qualité séminale**

1974 : Nelson & Bunge. USA  
 1978 : Smith et al. USA  
 1979 : MacLeod & Wang. USA  
 1983: Bostofte et al. DANEMARK  
 1986 : Menkveld et al. ALLEMAGNE  
 1992 : Carlsen et al. "MONDE"  
 1993 : Suominen et al. FINLANDE  
 1994 : Bromwich. et al. ANGLETERRE  
 1995 : Auger et al. FRANCE  
 1995 : Olsen et al. USA  
 1996 : Van Waeleghem et al. BELGIQUE  
 1996 : Bujan et al. FRANCE  
 1996: Vierula et al. FINLANDE  
 1996 : Irvine et al. ECOSSE  
 1996: De Mouzon et al. FRANCE  
 1996: Schaffer et al. USA  
 1996 : Fisch et al. USA  
 1996 : Paulsen et al. USA  
 1996 : Adamopoulos et al. GRECE  
 1996: Vierula et al. FINLANDE

1997: Handelsman AUSTRALIE  
 1997: Berling et al. SUEDE  
 1997: Becker et al. USA  
 1997: Rasmussen et al. DANEMARK  
 1997: Swan et al. USA  
 1997: Benshushan et al. ISRAEL  
 1998: Yoshimura JAPON  
 1998: Younglai et al. CANADA  
 1998: Emanuel et al. USA  
 1999: Andolz et al. ESPAGNE  
 1999: Zorn et al. SLOVENIE  
 1999: Bilotta et al; ITALIE  
 1999: Ulstein et al. NORVEGE  
 2000: Acacio et al. USA  
 2000: Seo et al. COREE  
 2001: Itoh et al. JAPON  
 2002: Zveina et al. CHEQUIE  
 2005: Lackner et al. AUTRICHE

## **Est-ce que les PE sont à l'origine du déclin de la qualité séminale?**

**La réalité d'une diminution séculaire de la qualité du sperme est CONTREVERSEE**

**Etudes basées sur des populations non représentatives.  
Résultats contradictoires selon les pays ou les régions.  
Non observée chez la faune domestique.**

**La responsabilité des PE est:**

**Plausible biologiquement sur la base de données animales et de l'hypothèse de Sharpe & Skakkebaek.  
Discutable tenant compte des niveaux d'exposition environnementale.**

**D'autres explications sont possibles.**

**Substances chimiques non PE: DBCP, tabac, drogues, éthers de glycol, ...  
Agents physiques: chaleur (foyers radiants, position assise, ....).  
Stress, Obésité.....**

# Atteinte de la fertilité féminine

## Est-ce que des PE sont à l'origine de troubles de la fertilité féminine?

L'administration du **DES**, un œstrogène de synthèse, chez la femme enceinte a entraîné des troubles de la fertilité chez la descendance de sexe féminin.

A l'exception du DES, il n'existe aucune étude ayant montré de manière convaincante/crédible une association entre des expositions à des PE et la survenue de troubles de la fertilité féminine.

L'exposition maternelle au DDT est associée négativement avec la fertilité de la descendance de sexe féminin alors que l'exposition au DDE est associée positivement.

*Cohn BA et al. DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. Lancet. 2003 361, 2205-6.*

*Le DDT est œstrogénique, alors que le DDE est anti-androgène*

# **Anomalies congénitales de l'appareil génital**

## Est-ce que des PE sont à l'origine d'anomalies congénitales de l'appareil génital

L'administration du **DES**, un œstrogène de synthèse, chez la femme enceinte a entraîné des anomalies congénitales de l'appareil génital chez la descendance de sexe féminin (+++) et masculin (+).

A l'exception du DES, il n'existe aucune étude ayant montré de manière convaincante/crédible une association entre des expositions à des PE et la survenue d'anomalies congénitales de l'appareil génital.

Pas d'association entre les niveaux maternels de DDT ou de DDE et la survenue de cryptorchidie ou d'hypospadias (\*).

(\* *Bhatia R et al. Organochlorine pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. Environ Health Perspect. 2005 113, 220-4.*

**Est-ce que les PE sont à l'origine  
de l'augmentation de l'incidence des anomalies  
congénitales de l'appareil génital?**

**La réalité de cette augmentation est CONTREVERSEE**

**Observée dans un nombre restreint de pays.**

**Observée à partir de registres hospitaliers et non pas des registres de population.**

**Critères diagnostics non standardisés.**

**La responsabilité des PE est:**

**Plausible biologiquement sur la base de données animales et de l'hypothèse de Sharpe & Skakkebaek.**

**D'autres explications sont possibles.**

**Substances chimiques non PE: solvants, drogues, éthers de glycol,...**

# Ambigüités sexuelles

## **Est-ce que des PE sont à l'origine d'ambigüités sexuelles**

**Aucune étude n'a pu répondre à cette question**

**Il s'agit de pathologies rares.**

**Il n'existe pas de registres d'incidences.**

**Ces ambigüités ont été observées à la suite d'expositions à des PE chez certaines espèces (gastéropodes, poissons, reptiles) mais rarement chez les mammifères.**

# Cancer du testicule

**Est-ce que des PE sont à  
l'origine du cancer du testicule**

**Aucune étude réalisée à ce jour n'a permis de répondre à cette question.**

**Est-ce que les PE sont à l'origine  
de l'augmentation de l'incidence du  
cancer du testicule ?**

**La réalité de cette augmentation est INCONTESTABLE dans certains pays**

**Particulièrement importante dans les pays Nordiques (sauf Finlande).  
Inexistante dans certains pays et chez certains groupes ethniques.  
Non expliquée par un meilleur accès aux soins ou par l'âge.**

**La responsabilité des PE est:**

**Plausible selon l'hypothèse de Sharpe & Skakkebaek.  
Les modèles animaux ne sont pas pertinents.**

**Il n'existe pas d'autres explications convaincantes.**

# Cancer du sein

## Est-ce que des PE sont à l'origine du cancer du sein?

De nombreuses études ont tenté de répondre à cette question.

Bien que la question n'est pas définitivement tranchée, les études sur le rôle de l'exposition à des polluants organochlorés possédant des propriétés de type PE soulignent une absence de relation.

**DDT**: 27 études épidémiologiques, n = 10489

21 études: pas d'association; 4 études: risque augmenté; 2 études: risque diminué

**PCBs**: 17 études épidémiologiques, n = 8459

13 études: pas d'association; 4 études: risque augmenté

**DIOXINES**: Une étude (\*) réalisée chez les femmes ayant moins de 40a lors de l'accident de Séveso et suivies pendant 20 ans montre un risque augmenté au delà d'un seuil d'exposition (44 ppt, sérum)

(\*) Warner et al. Serum dioxin and breast cancer risk in the Seveso women's health study. *Environ Health Perspect.* 2002, 110, 625-8

**Est-ce que les PE sont à l'origine  
de l'augmentation de l'incidence du  
cancer du sein?**

**La réalité de cette augmentation est INCONTESTABLE**

**Observée principalement dans les pays développés.**

**Partiellement expliquée par un meilleur accès aux soins et par l'âge**

**La responsabilité des PE est:**

**Plausible biologiquement (hormonodépendance)**

**Discutable tenant compte des études sur le DDT et les PCBs.**

**D'autres explications sont possibles.**

**Substances chimiques non PE: cancérogènes en général....**

**Déterminants socio-économiques et style de vie propres aux pays industrialisés: fécondité, allaitement, alimentation, sédentarité, .....**

# Cancer de la prostate

**Est-ce que des PE sont à l'origine du cancer de la prostate?**

**Aucune étude réalisée à ce jour n'a permis de répondre à cette question.**

**Est-ce que les PE sont à l'origine  
de l'augmentation de l'incidence du  
cancer de la prostate ?**

**La réalité de cette augmentation est INCONTESTABLE**

**Observée dans l'ensemble des pays du monde.**

**Expliquée en grande partie par un meilleur accès aux soins et par l'âge.**

**La responsabilité des PE est:**

**Plausible biologiquement (hormonodépendance).**

**Les modèles animaux ne sont pas pertinents.**

**D'autres explications sont possibles.**

**Substances chimiques non PE: cancérogènes en général....**

**Statut hormonal (caractéristiques ethniques +++).**

**Alimentation.**

# Atteintes du neurodéveloppement

## **Est-ce que des PE sont à l'origine d'atteintes du neurodéveloppement**

**Plusieurs études réalisées dans diverses régions du Monde convergent dans leurs conclusions.**

**L'exposition maternelle aux PCBs est associée à la survenue de troubles du neurodéveloppement post-natal.**

**L'alimentation est la principale source d'exposition.**

## Hypothèse de Sharpe et Skakkebaek (\*)

L'exposition, à des périodes critiques du développement intra-utérin de l'appareil génital, à des xénobiotiques environnementaux possédants des propriétés hormonales pourrait expliquer un certain nombre d'anomalies:

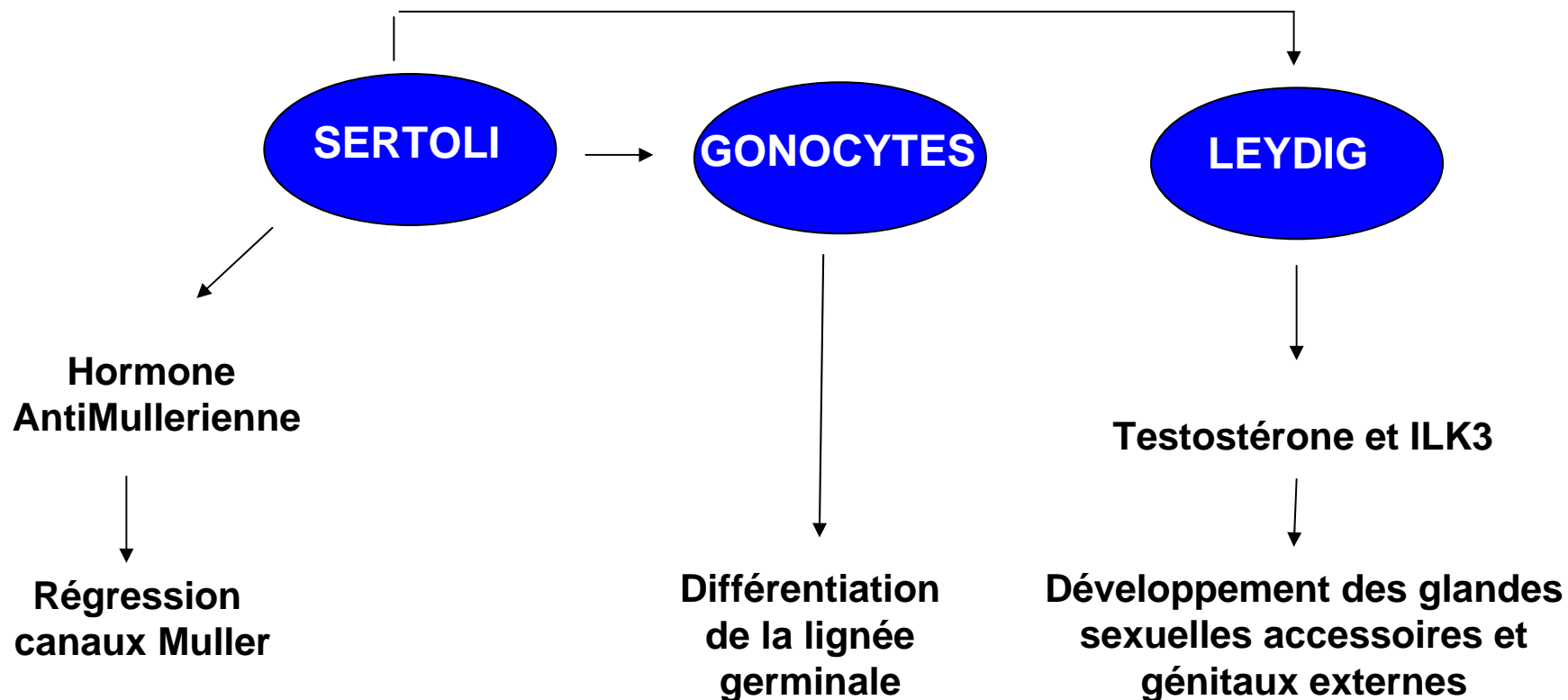
*Atteinte de la spermatogénèse  
Cryptorchidie, hypospadias  
Cancer du testicule*

(\*) Sharpe R & Skakkebaek N .Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*, 341, 1392-5, 1993

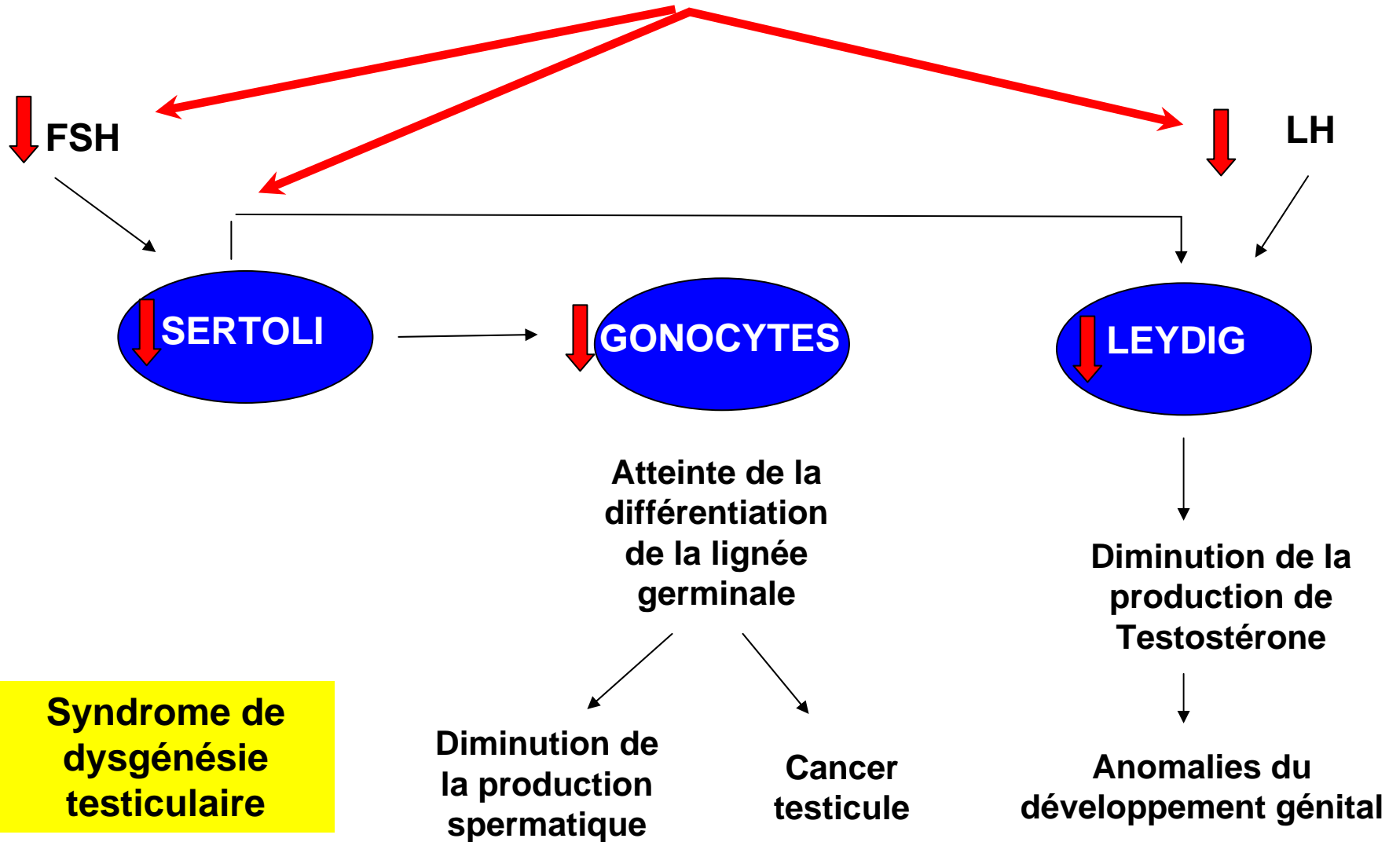
## Différentiation et développement testiculaire

La différenciation sexuelle a lieu au cours du premier trimestre de la grossesse

Les gonades indifférenciées se développent vers un testicule sous l'influence du gène SRY.



**Différentiation et développement testiculaire en présence d'un PE**



**Il n'y a pas de preuve comme quoi l'exposition des humains à des polluants chimiques environnementaux puisse induire une dysgénésie testiculaire. Cependant, les mécanismes qui pourraient donner lieu à une dysgénésie testiculaire sont établis.**

**R. Sharpe, 2006**

*Sharpe R. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 20, 91-110. 2006*

## **De nombreuses questions restent en suspens.....**

### **Activité spécifique.**

**L'activité hormonale des PE est dans l'immense majorité des cas 1000 à 100000 fois inférieure à l'hormone naturelle de référence.**

### **Niveaux d'expositions.**

**les niveaux d'exposition des populations sont de plusieurs ordres de grandeur inférieurs à ceux induisant des effets observables chez l'animal de laboratoire.**

### **Multi-expositions.**

**Addition? Multiplication? Opposition?**

### **Rôle des métabolites.**

### **Relation dose – effet.**

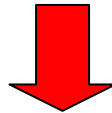
**La fin de la relation monotonique?**

**EN CONCLUSION (1)**

**Grand nombre et diversité des substances mises en causes.  
Mécanismes sous-jacents complexes et variés.  
Diversité des effets nocifs potentiels.  
Difficultés méthodologiques (mesure des expositions,....)**

**+**

**Intervention de groupes de pression (économiques, écologiques,...).  
Médiatisation importante.  
Inquiétude de l'opinion publique.**



**L'hypothèse des perturbateurs endocriniens, est comme toute nouvelle discipline, un terrain de débat, d'inconsistances et de controverse.**

**EN CONCLUSION (2)**

**Pourcentage de « revues » sur l'ensemble des publications**  
*Base de données : Medline*

Cryptorchidie + Hypospadias	10 %
Mercure	12 %
Infertilité	17 %
Œstrogènes + Androgènes	18 %
Génotoxiques	26 %
<b>Perturbateurs endocriniens</b>	<b>49 %</b>

**Quelles substances, Quels compartiments ?**

<b>SUBSTANCES</b>	<b>COMPARTIMENTS</b>	<b>SANTE</b>	<b>COMMENTAIRES</b>
<b>Organohalogénés</b>			
Pesticides	Eaux de surface	++	<i>Antilles</i>
PCBs	Faune aquatique Effluents, Eaux de surface	+++	<i>Nord</i>
Polybromés	<i>à explorer</i>	?	
<b>Organoétains</b>	Faune aquatique	+	<i>Régions côtières &amp; fluviales</i>
<b>Alkylphénols</b>	Effluents, Eaux traitées	?	
<b>Agents plastifiants</b>	Effluents, Eaux traitées	+	
<b>Pesticides</b>	Eaux de surface	+	

**QUELQUES REFERENCES****APPARITION DU CONCEPT “PERTURBATEUR ENDOCRINIEN”**

**1991 - Wingspread Conference. The Wildlife/Human Connection Consensus Statement from the Work Session on Chemically Induced Alterations in Sexual Development**

<http://www.johnsonfdn.org/spring96/wildlife.html>

**REVUE BIBLIOGRAPHIQUE TRES COMPLETE**

**1996 - Male Reproductive Health and Environmental Xenoestrogens. Toppari J et al. Environ Health Perspect, vol 104, S4, 741 - 802**

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1469672&blobtype=pdf>

**REVUE CRITIQUE**

**2000 - Endocrine Disruptors and Human Health. Is there a problem? An update. Environmental Health Perspective, vol 108, 487 – 493.**

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1638151&blobtype=pdf>

**REVUE BIBLIOGRAPHIQUE TRES COMPLETE**

**2002 - Global Assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors. WHO – IPCS.**

[http://www.who.int/ipcs/publications/new\\_issues/endocrine\\_disruptors/en/index.html](http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/index.html)

**SYNTHESE COURTE EN FRANCAIS**

**2003 - Les perturbateurs endocriniens: Quels risques? CPP Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable.**

<http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/044000234/0000.pdf>