

# Les perturbateurs endocriniens: une menace pour l'humanité ?

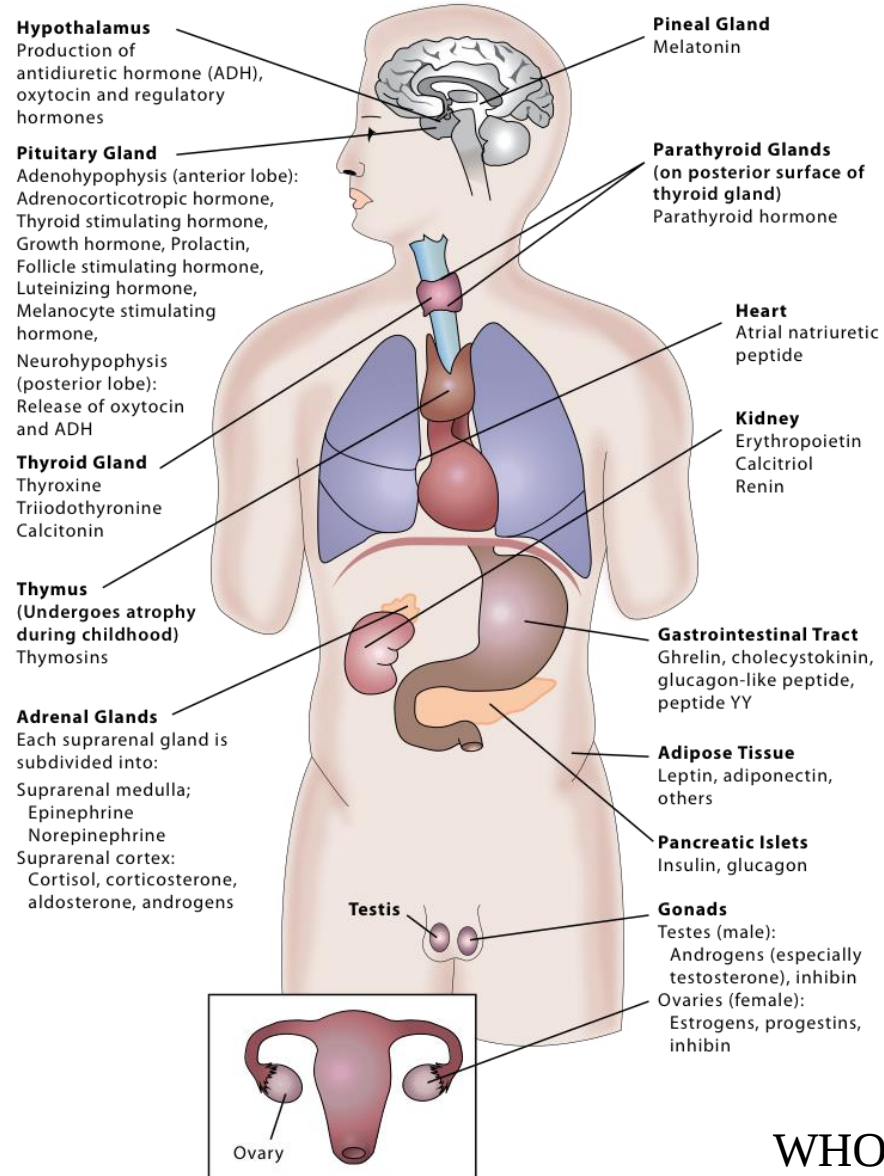
Alfred Bernard

Professeur UCL

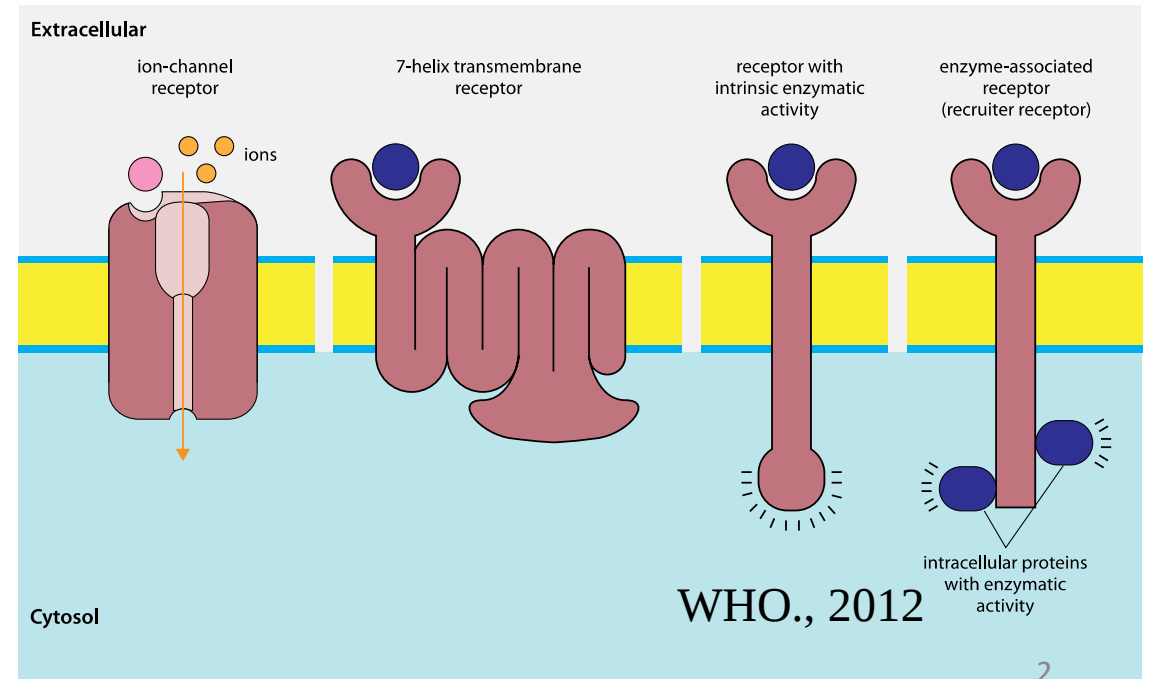
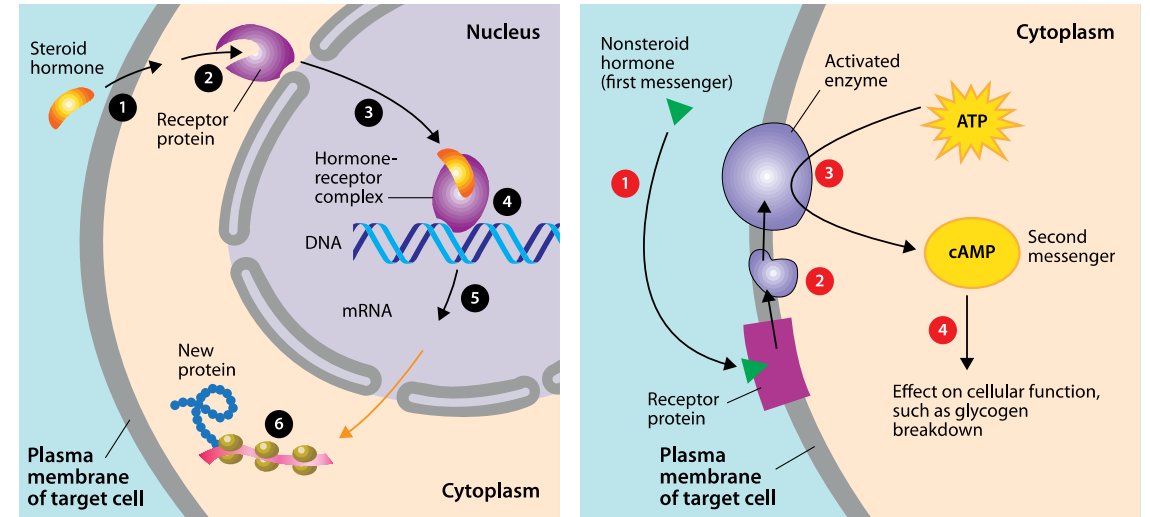
Directeur de recherches FNRS

12<sup>ème</sup> Congrès d'Actualités Ethiques et Thérapeutiques de l'Union des  
Omnipraticiens de l'Arrondissement de Dinant, Ciney, 18 mars 2017

# Les hormones: des messagers qui agissent sur des récepteurs

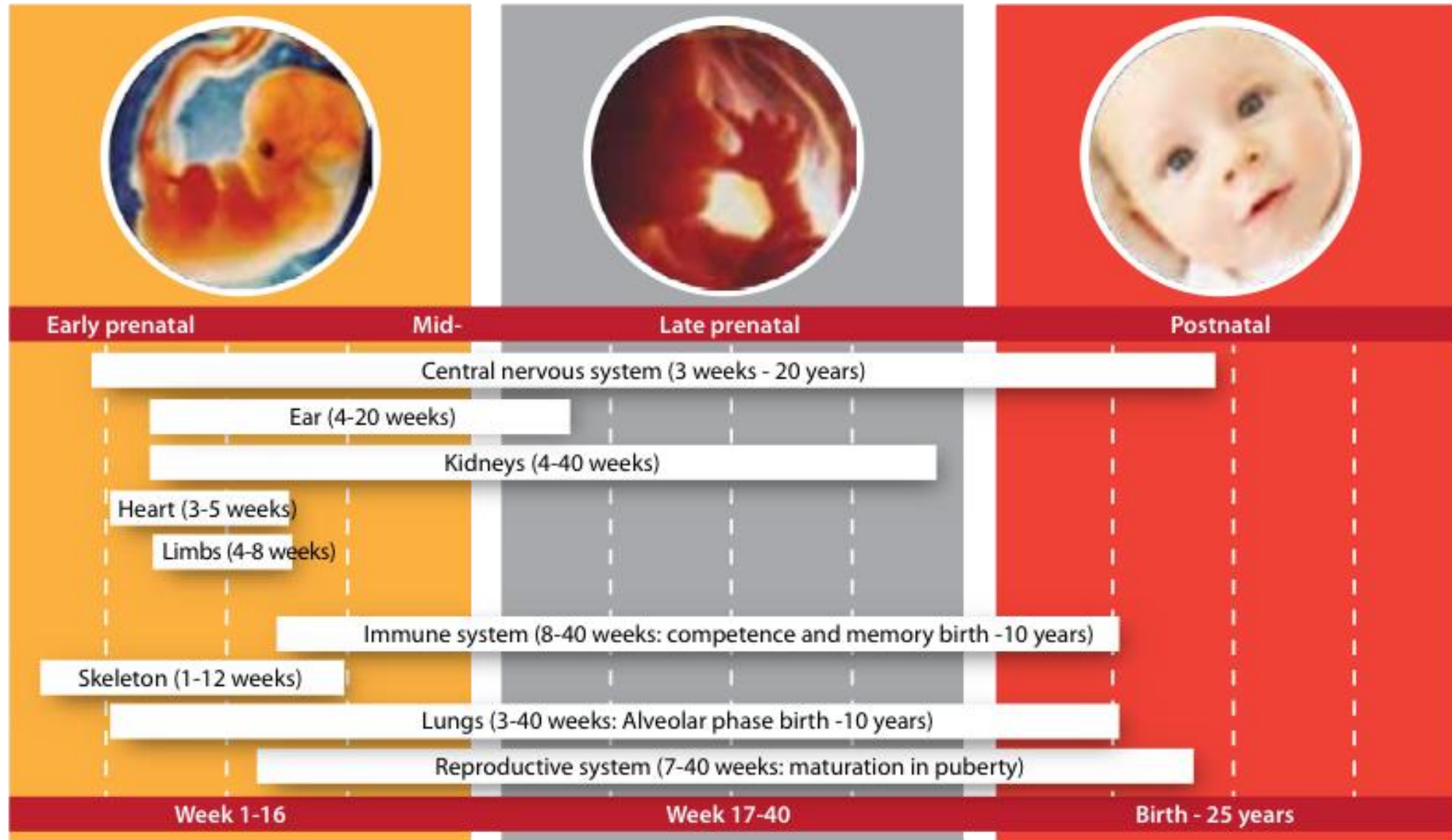


WHO., 2012



**Figure 1.1.** What are hormones? Hormones are molecules produced by specialized cells in a large variety of glands and tissues. These molecules travel through the blood to produce effects at sometimes distant target tissues.

# Périodes de développement et maturation des organes: fenêtres de grande vulnérabilité



## Perturbateur endocrinien: les deux définitions de l'OMS

. Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange **exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant des effets nocifs** sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants 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 ses descendants ou au sein de (sous-) populations.

**Point important:** les perturbateurs endocriniens peuvent mimer l'action des hormones, interférer avec leur métabolisme ou agir sur leurs récepteurs

# Perturbateurs endocriniens: > 800 substances ou mélanges de substances que l'on peut répartir en 4 classes (OMS, 2012)

| Classes                                                          | Exemples                                                                   |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 1. Composés halogénés persistants et bioaccumulables             |                                                                            |
| Polluants organiques persistants (POPs, convention de Stockholm) | Dioxines (PCDDs/PCDFs), PCBs, DDT, chlordane, PBDEs, Mirex                 |
| Autres composés persistants et bioaccumulables                   | Acide perfluorooctanoïque (PFOA), hexabromocyclodécane (HBCDD)             |
| 2. Composés moins persistants et bioaccumulables                 |                                                                            |
| Plastifiants et autres additifs dans les matériaux               | Phtalates (DEHP), triphényl phosphate, n-butylbenzène                      |
| Composés aromatiques polycycliques (y compris HAPs)              | Benzo(a)pyrène, anthracène, pyrène, benzo(a)anthracène                     |
| Composés halogénés phénoliques                                   | Triclosan, pentachlorophénol, 2,4-dichlorophénol                           |
| Composés phénoliques non-halogénés                               | Bisphénol A (BPA), bisphénol S, bisphénol F, nonylphénol, résorcinol       |
| 3. Pesticides, produits pharmaceutiques et d'entretien personnel |                                                                            |
| Pesticides                                                       | Atrazine, malathion, vinclozolin, linuron, carbaryl, mancozeb, chlopyrifos |
| Produits pharmaceutiques et d'entretien personnel                | Diéthylstilbestrol, siloxanes, parabène, tamoxifene, phénoxyéthanol        |
| 4. Autres composés                                               |                                                                            |
| Métaux et composés organo-métalliques                            | Arsenic, cadmium, plomb, mercure, méthylmercure, tributylétain             |
| Hormones naturelles                                              | 17 $\beta$ -Estradiole, testostérone,                                      |
| Phytoestrogènes and mycotoxines                                  | Isoflavones (génistéine), zéaralénone, coumestrol                          |
| Source : modifié de WHO, 2012                                    |                                                                            |

# **Toxicologie réglementaire: deux difficultés majeures dans le cas des perturbateurs endocriniens**

# Difficulté n° 1: faut-il définir un perturbateur endocrinien sur la base du danger ou du risque ?

La Libre.be

**Même les écolos ont les cheveux pollués**  
SOPHIE DEVILLERS ET LIBÉRATION Publié  
le mardi 28 février 2017



**Perturbateurs endocriniens :  
nouvel échec de Bruxelles**



**Danger**

**≠**

**Risque**

Propriétés intrinsèques d'une substance à produire des effets délétères (ex. cancérogènes) dans des conditions d'exposition définies

Probabilité que les effets toxiques surviennent dans un contexte particulier (conditions d'utilisation, alimentation, lieu de résidence, accidents,...)

$$\text{Risque} = \text{Danger} \times \text{Exposition}$$

#### LES DEUX LEVIERS DE LA PREVENTION DU RISQUE:

1. La **réduction voire l'élimination du danger** en utilisant des méthodes, moyens ou des substances alternatives.
2. La **minimisation des expositions** par des normes d'exposition, de bonnes pratiques, des équipements de protection, des mesures d'hygiène,....

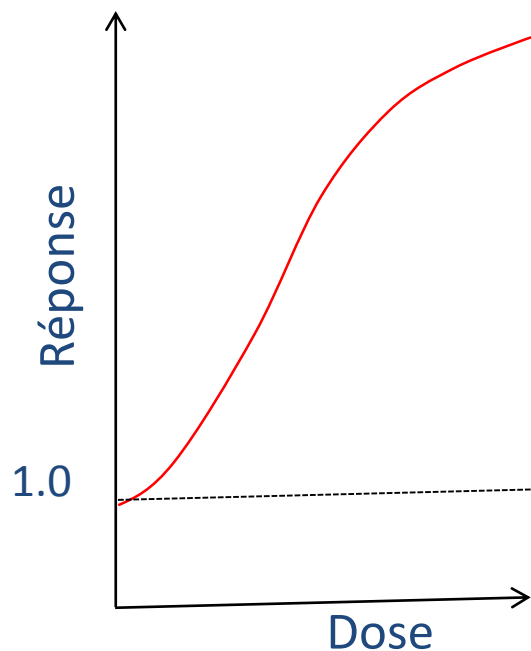


## Difficulté n° 2: l'existence de relations dose-réponse non-monotones

La toxicologie classique repose sur des relations dose-réponse monotones ou sur l'aphorisme de Paracelse: la dose fait le poison

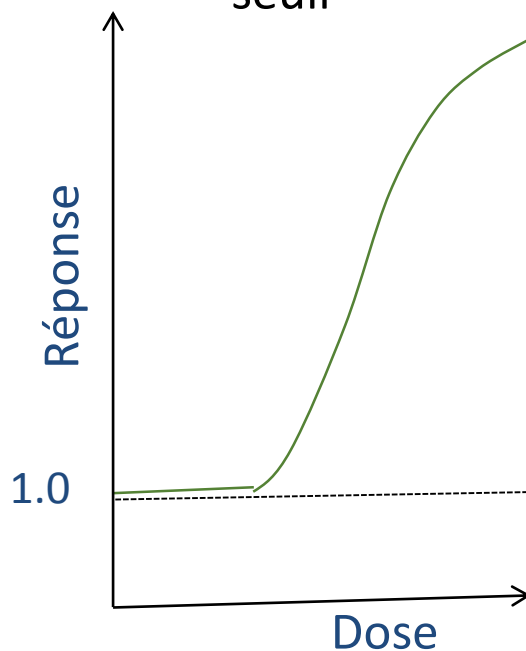
Paracelse (1493-1541)

Sans seuil



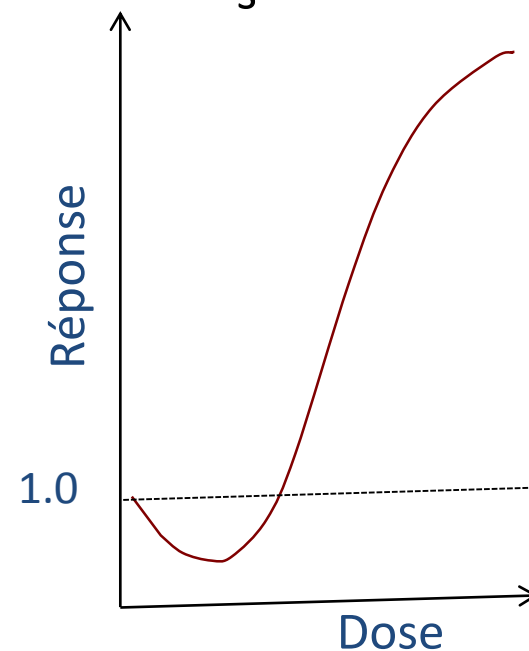
Cancérogènes génotoxiques  
(fumée de tabac)

Avec  
seuil



Cancérogènes non génotoxiques  
(dioxine)

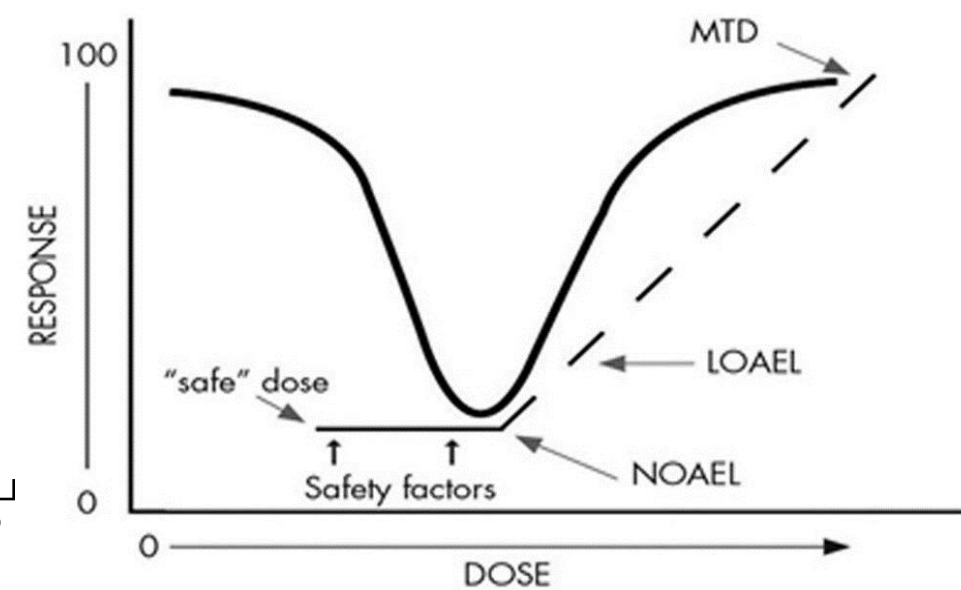
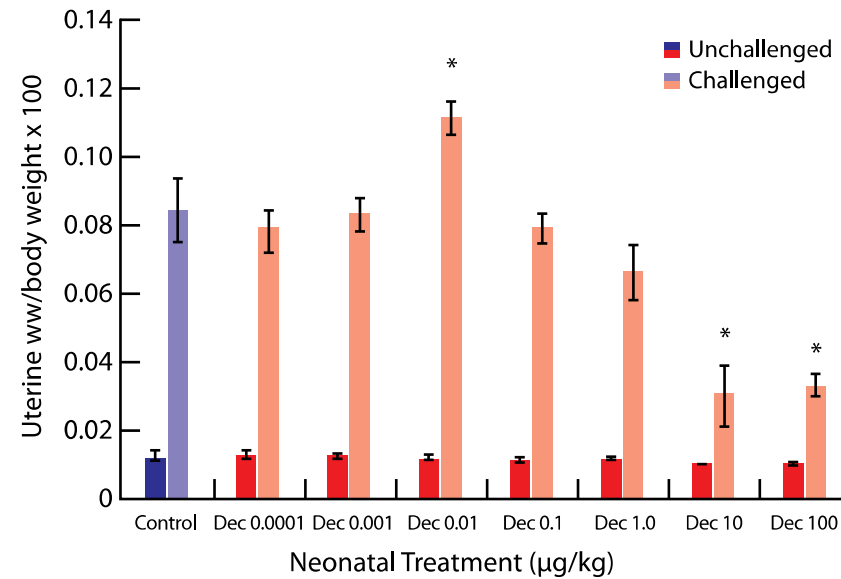
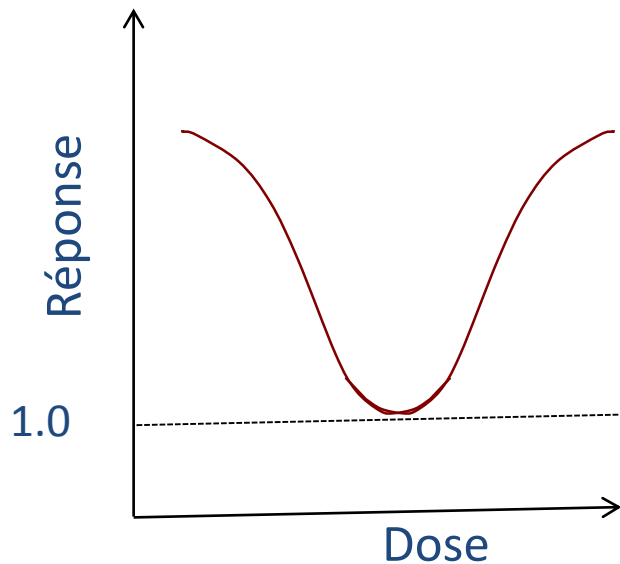
Hormési



Consommation de vin

# Les perturbateurs endocriniens: possibilité de relations non-monotones (NMDR)

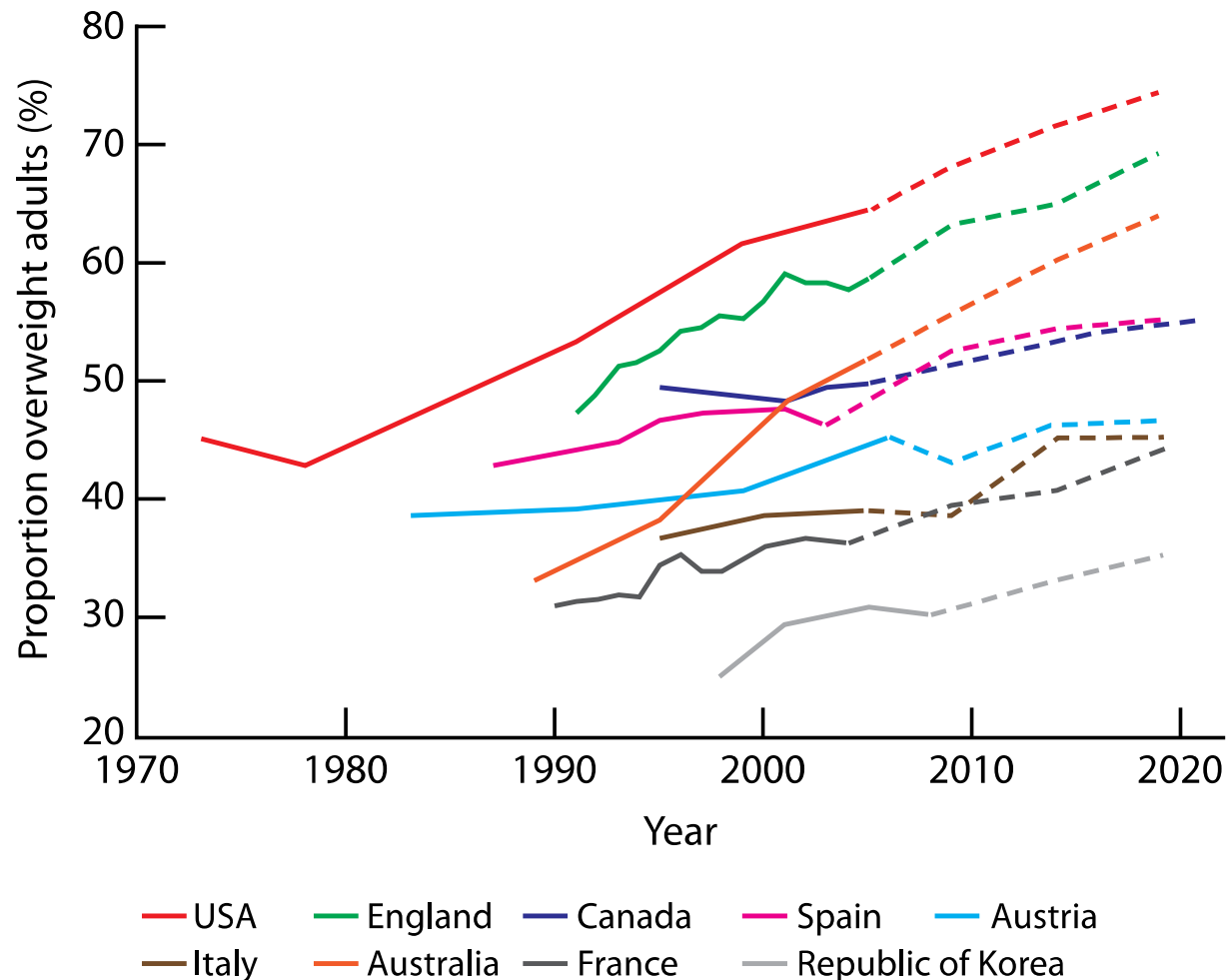
Les risques des perturbateurs endocriniens pourraient être plus élevés aux faibles doses qu'aux fortes doses



Nombre de NMDR identifiés: hormones, 42; DES, 12; BPA, 60; DDT, 9; Phtalate, ; PCBs, 9 (Lagarde et al., 2015)

## **Désordres métaboliques: obésité et de diabète de type 2**

# Epidémie d'obésité dans le monde occidental



## Causes avérées ou possibles

- . Sédentarité
- . Alimentation trop riche
- . Non allaitement au sein
- . Tabagisme pendant la grossesse
- . Perturbateurs endocriniens

WHO., 2012

# Epidémie d'obésité: l'hypothèse de perturbateurs endocriniens obésogènes

2002. Hypothèse d'une cause environnementale pour expliquer l'épidémie d'obésité

***Chemical Toxins: A Hypothesis to Explain the Global Obesity Epidemic***

*Paula F. Baillie-Hamilton. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. April 2002, 8(2): 185-192.*

2006. Démonstration expérimentale du puissant pouvoir obésogène du tributylétain chez les vertébrés (TBT)

**Endocrine-Disrupting Organotin Compounds Are Potent Inducers of Adipogenesis in Vertebrates**

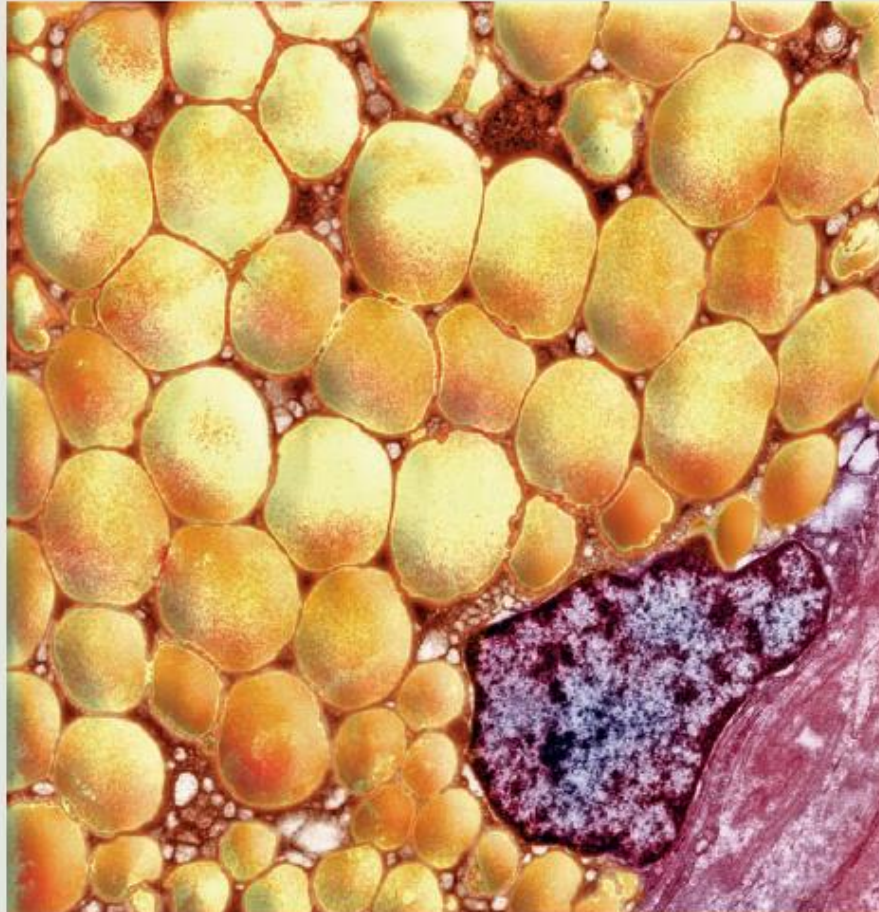
Felix Grün, Hajime Watanabe, Zamaneh Zamanian, Lauren Maeda, Kayo Arima, Ryan Cubacha, David M. Gardiner, Jun Kanno, Taisen Iguchi, and Bruce Blumberg

2013. Démonstration expérimentale du pouvoir obésogène transgénérationnel du tributylétain chez la souris (mécanisme épigénétique)

**Transgenerational Inheritance of Increased Fat Depot Size, Stem Cell Reprogramming, and Hepatic Steatosis Elicited by Prenatal Exposure to the Obesogen Tributyltin in Mice**

*Raquel Chamorro-García,<sup>1</sup> Margaret Sahu,<sup>1</sup> Rachelle J. Abbey,<sup>1</sup> Jhyme Laude,<sup>1</sup> Nhieu Pham,<sup>1</sup> and Bruce Blumberg<sup>1,2</sup>*

# Au total, une vingtaine de perturbateurs endocriniens avec des propriétés obésogènes ont été identifiés expérimentalement



Transmission electron micrograph of human fat cells. Research to date suggests that different obesogens may have different mechanisms of action, affecting either the number or size of fat cells or the hormones that affect appetite, satiety, food preferences, and metabolism.

## Known and Suspected Obesogens

### Diet

- Fructose
- Genistein
- Monosodium Glutamate

### Smoking\*

- Nicotine

### Pharmaceuticals

- Diethylstilbestrol
- Estradiol

### Industrial Chemicals

- Bisphenol A (BPA)
- Organotins
- Perfluorooctanoic Acid (PFOA)
- Phthalates
- Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs)
- Polychlorinated Biphenyl Ethers (PCBs)

### Organophosphate Pesticides

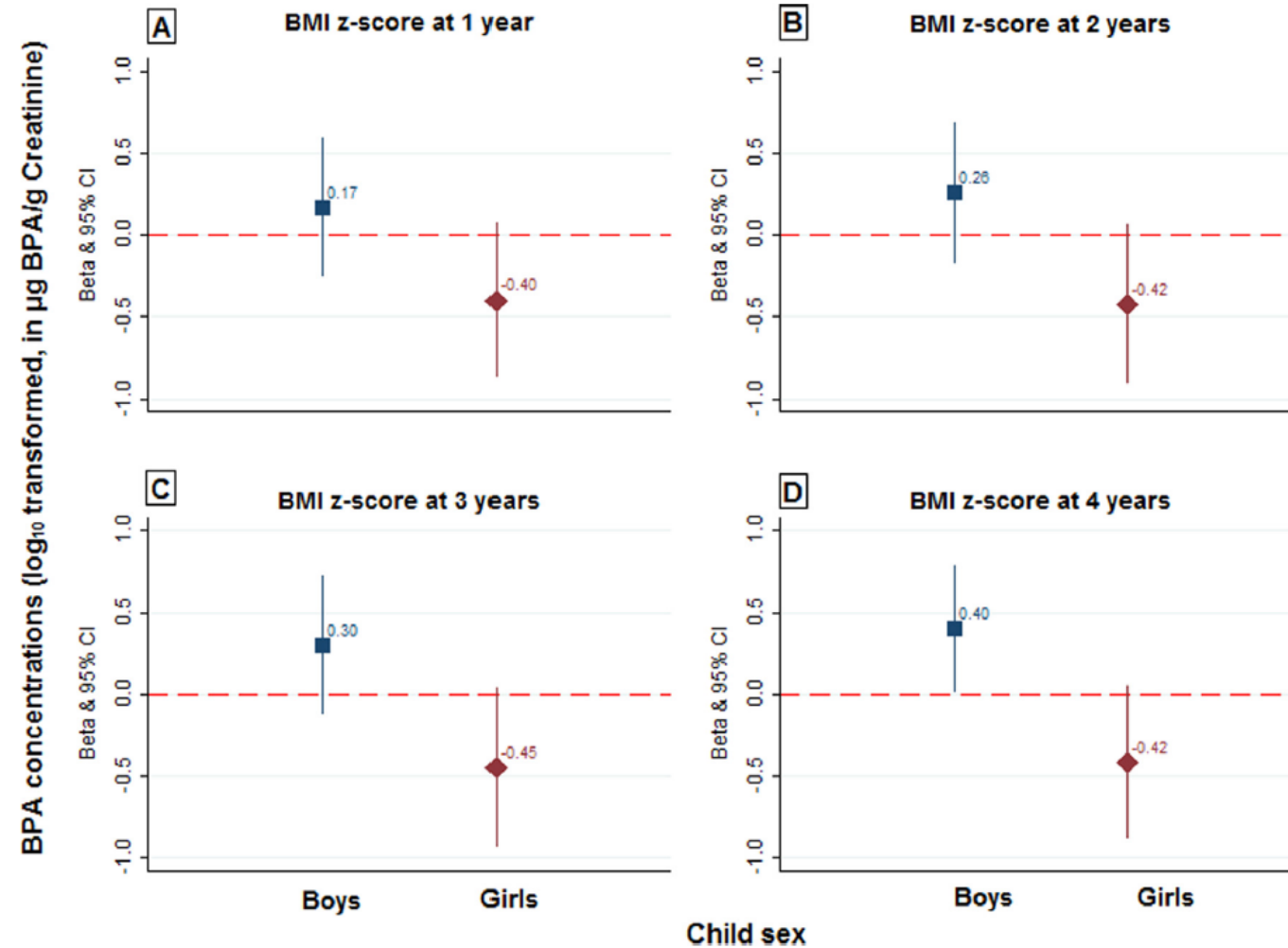
- Chlorpyrifos
- Diazinon
- Parathion

### Other Environmental Pollutants

- Benzo[a]pyrene
- Fine Particulate Matter (PM<sub>2.5</sub>)
- Lead

\* Cigarette smoke is also a source of exposure to benzo[a]pyrene and PM<sub>2.5</sub>

# Associations entre exposition prénatale au BPA et indice de masse corporelle de l'enfant à l'âge de 1 et 3 ans: interaction avec le sexe



Li et al., 2017

Fig. 3. Sex-stratified associations of prenatal creatinine-adjusted urinary BPA concentrations and child BMI z scores at 1 (A), 2 (B), 3 (C) and 4 years of age (D). Adjusted for maternal educational level, maternal age, pre-pregnancy BMI, working status during pregnancy, z score of birth weight for gestational age and breastfeeding status. Models that used BMI z-score at 4 years as an outcome were additionally adjusted for time spent watching TV and energy intake at 4 years. 1 year sex interaction  $p$ -value=0.078; 2 years sex interaction  $p$ -value=0.052; 3 years sex interaction  $p$ -value=0.040; 4 years sex interaction  $p$ -value=0.027. Error bars represent 95% CIs.

# Exposition prénatale aux PCBs, DDE et DDT et surcharge pondérale de l'enfant à l'âge de 6 ans: associations non-monotones liées au sexe

## Prenatal Concentrations of Polychlorinated Biphenyls, DDE, and DDT and Overweight in Children: A Prospective Birth Cohort Study

Damaskini Valvi,<sup>1,2,3,4</sup> Michelle A. Mendez,<sup>1,2,3</sup> David Martinez,<sup>1,2,3</sup> Joan O. Grimalt,<sup>5</sup> Maties Torrent,<sup>6</sup> Jordi Sunyer,<sup>1,2,3,4</sup> and Martine Vrijheid<sup>1,2,3</sup>

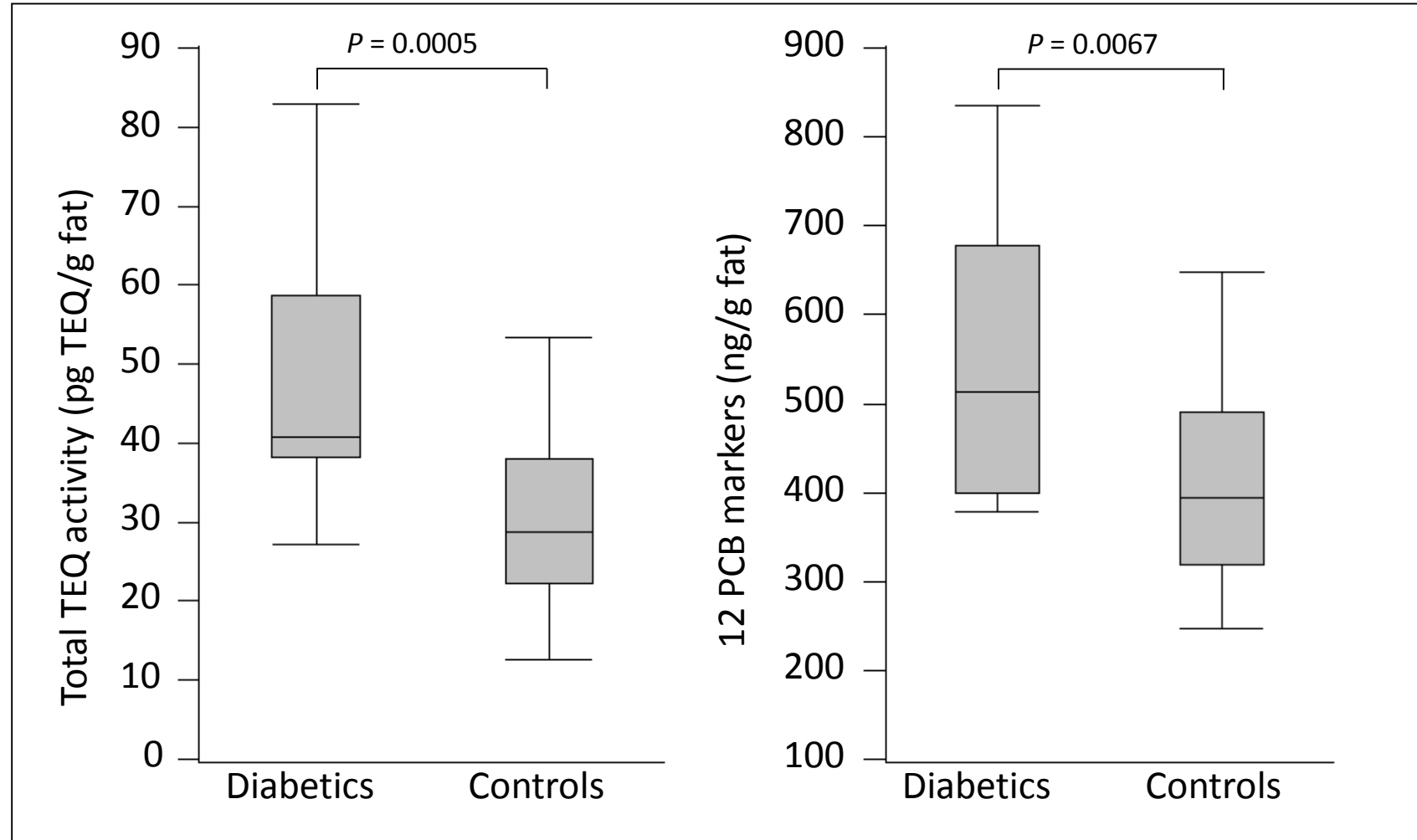
**Table 4.** Effects of prenatal PCB, DDE and DDT concentrations on overweight at 6.5 years in the total population and in subgroups, according to child sex or fat intakes.

| Subgroup                  | OC exposure level | PCBs     |                          | DDE      |                          | DDT      |                          |
|---------------------------|-------------------|----------|--------------------------|----------|--------------------------|----------|--------------------------|
|                           |                   | <i>n</i> | RR <sup>a</sup> (95% CI) | <i>n</i> | RR <sup>a</sup> (95% CI) | <i>n</i> | RR <sup>a</sup> (95% CI) |
| Overall ( <i>n</i> = 344) | T2 <sup>b</sup>   | 118      | 0.97 (0.58, 1.62)        | 116      | 1.67 (1.10, 2.55)        | 124      | 1.19 (0.76, 1.87)        |
|                           | T3 <sup>b</sup>   | 117      | 1.70 (1.09, 2.64)        | 115      | 1.28 (0.81, 2.03)        | 112      | 1.17 (0.73, 1.88)        |
| Girls ( <i>n</i> = 178)   | T2 <sup>b</sup>   | 62       | 1.64 (0.72, 3.76)        | 61       | 2.64 (1.18, 5.90)        | 69       | 0.90 (0.47, 1.73)        |
|                           | T3 <sup>b</sup>   | 64       | 2.13 (0.99, 4.57)        | 58       | 1.86 (0.75, 4.63)        | 57       | 1.16 (0.59, 2.28)        |
| Boys ( <i>n</i> = 166)    | T2 <sup>b</sup>   | 56       | 0.50 (0.26, 0.97)        | 55       | 1.27 (0.69, 2.34)        | 55       | 1.96 (1.06, 3.62)        |
|                           | T3 <sup>b</sup>   | 53       | 1.43 (0.82, 2.48)        | 57       | 1.31 (0.73, 2.38)        | 55       | 1.49 (0.73, 3.05)        |

# Associations entre diabète de type 2 et charge corporelle en dioxines/PCBs dans la population générale en Belgique

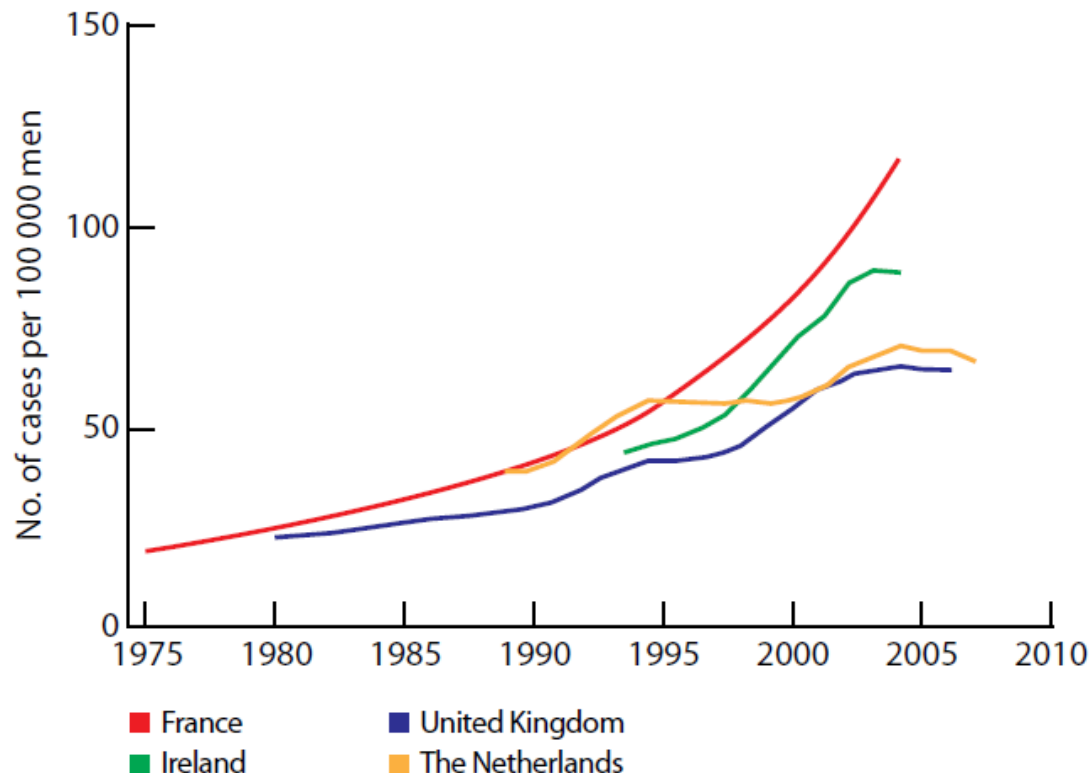


Fierens *et al.* 2003



Associations très probablement **secondaires ou à causalité inverse** (Kerger et al., 2012; Tuomisto et al., 2016)

# **Cancers hormono-dépendants**



## Cancer de la prostate

Risques bien documentés en cas **d'exposition professionnelle aux pesticides**

**Pesticides organochlorés**  
(Perturbateurs endocriniens)

↓  
Effets directs en agissant sur les récepteurs hormonaux

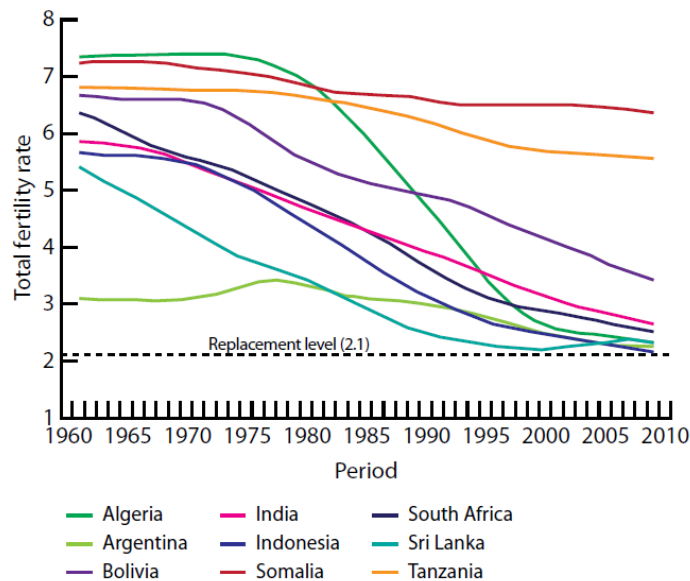
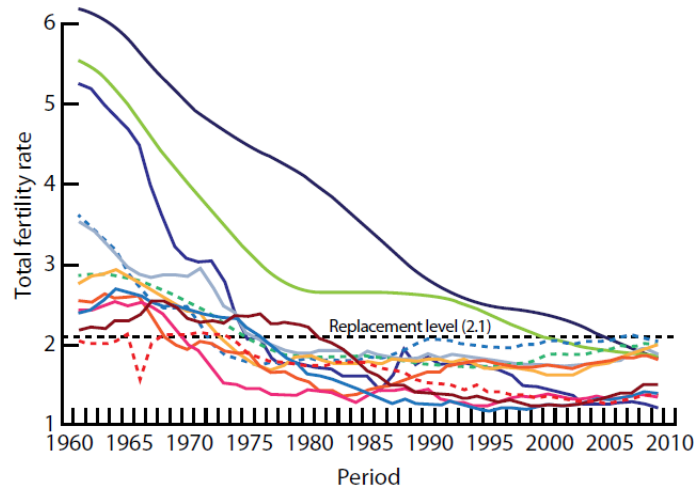
**Pesticides organophosphorés**  
(Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase)

↓  
Effets indirects via la conversion métabolique des hormones stéroïdes

**Autres cancers hormonaux dépendants** associés à des expositions professionnelles ou para-professionnelles aux pesticides: cancers de la thyroïde et du sein

# **Troubles du système reproducteur**

# Diminution de la qualité du sperme dans le monde occidental

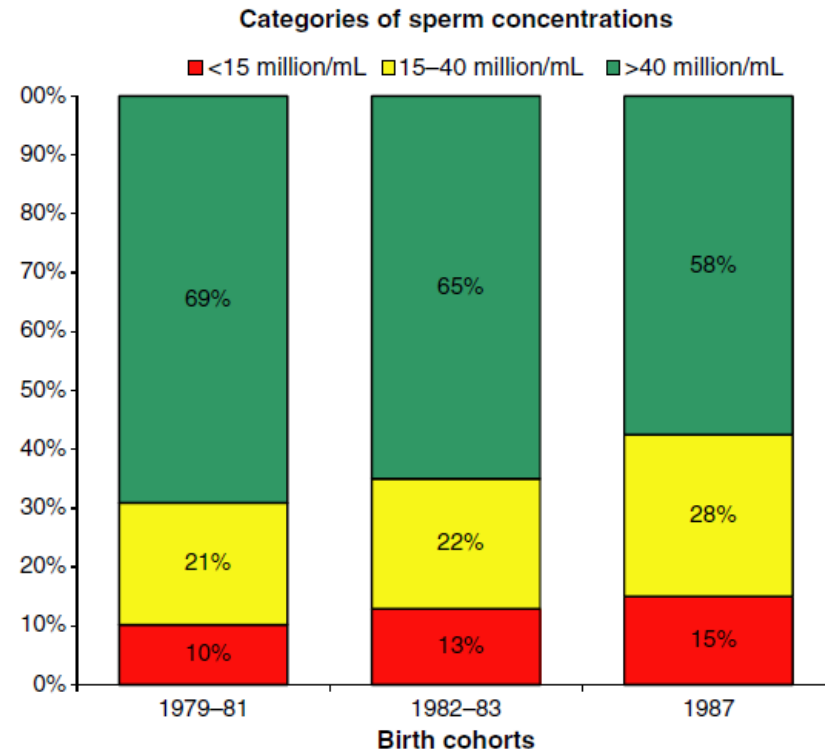


ORIGINAL ARTICLE

## Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men

N. Jørgensen,\* M. Vierula,† R. Jacobsen,‡ E. Pukkala,§ A. Perheentupa,†¶ H. E. Virtanen,† N. E. Skakkebaek\* and J. Toppari†\*\*

International Journal of Andrology



# Effets reproducteurs chez l'homme des organochlorés

REVIEW ARTICLE

## **Organochlorine compounds and testicular dysgenesis syndrome: human data**

M. B. Cook, B. Trabert and K. A. McGlynn

Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, NIH, DHHS, Bethesda, MD, USA

L'ensemble des données épidémiologiques actuelles ne fournit aucune indication qu'il existe une association entre l'exposition aux **pesticides organochlorés** et la diminution de la fertilité masculine.

Int J Andrology 2011.

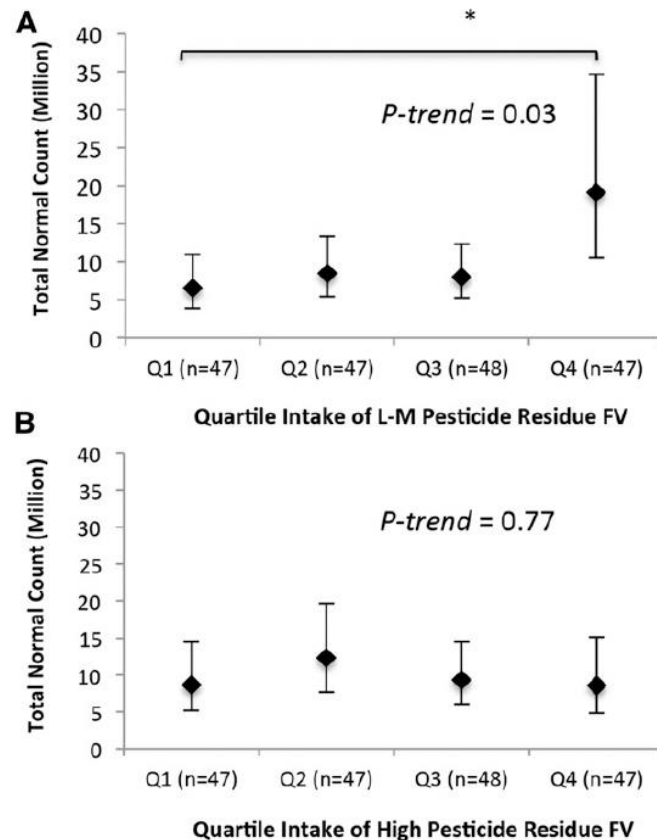
# Intake of Fruits and Vegetables with Low-to-Moderate Pesticide Residues Is Positively Associated with Semen-Quality Parameters among Young Healthy Men<sup>1-3</sup>

Yu-Han Chiu,<sup>4,5</sup> Audrey J Gaskins,<sup>4</sup> Paige I Williams,<sup>5,6</sup> Jaime Mendiola,<sup>8</sup> Niels Jorgensen,<sup>9</sup> Hagai Levine,<sup>10,11</sup> Russ Hauser,<sup>5,7</sup> Shanna H Swan,<sup>11</sup> and Jorge E Chavarro<sup>4,5,12,\*</sup>

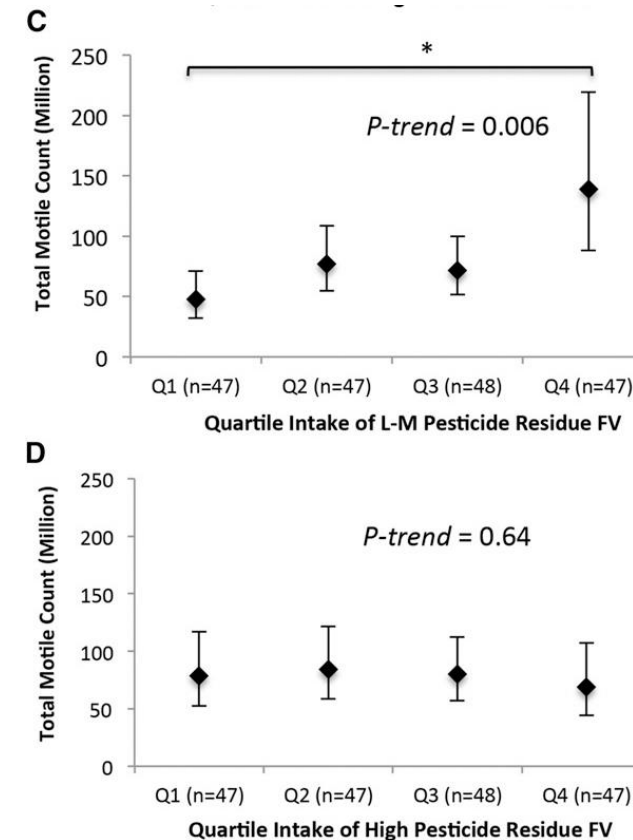
Departments of <sup>1</sup>Nutrition, <sup>2</sup>Epidemiology, <sup>3</sup>Biostatistics, and <sup>4</sup>Environmental Health, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA; <sup>5</sup>Division of Preventive Medicine and Public Health, University of Murcia School of Medicine, IMIB-ARRIACA, Murcia, Spain; <sup>6</sup>University Department of Growth and Reproduction, University of Copenhagen, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; <sup>7</sup>Brean School of Public Health and Community Medicine, Hebrew University-Hadassah and the Hebrew University Center of Excellence in Agriculture and Environmental Health, Jerusalem, Israel; <sup>8</sup>Department of Preventive Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY; and <sup>9</sup>Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA

## Des taux élevés de résidus de pesticides pourraient-ils annihiler les effets bénéfiques des fruits et légumes sur la qualité du sperme ?

Nombre total de spermatozoïdes normaux



Nombre total de spermatozoïdes mobiles



# Risques des résidus de chloration pour la fonction testiculaire

News | Forum

VOLUME 120 | NUMBER 1 | January 2012 • Environmental Health Perspectives

## DISINFECTION BY-PRODUCTS

### Can Indoor Swimming Alter Hormones in Boys?

Swimming is generally considered an excellent form of exercise, and indoor swimming is common, especially in winter. However, there is evidence that swimming in a chlorinated indoor pool can cause respiratory irritation or genotoxicity in some people.<sup>1</sup> A recent study suggests another possible consequence: altered levels of hormones in boys.<sup>2</sup>



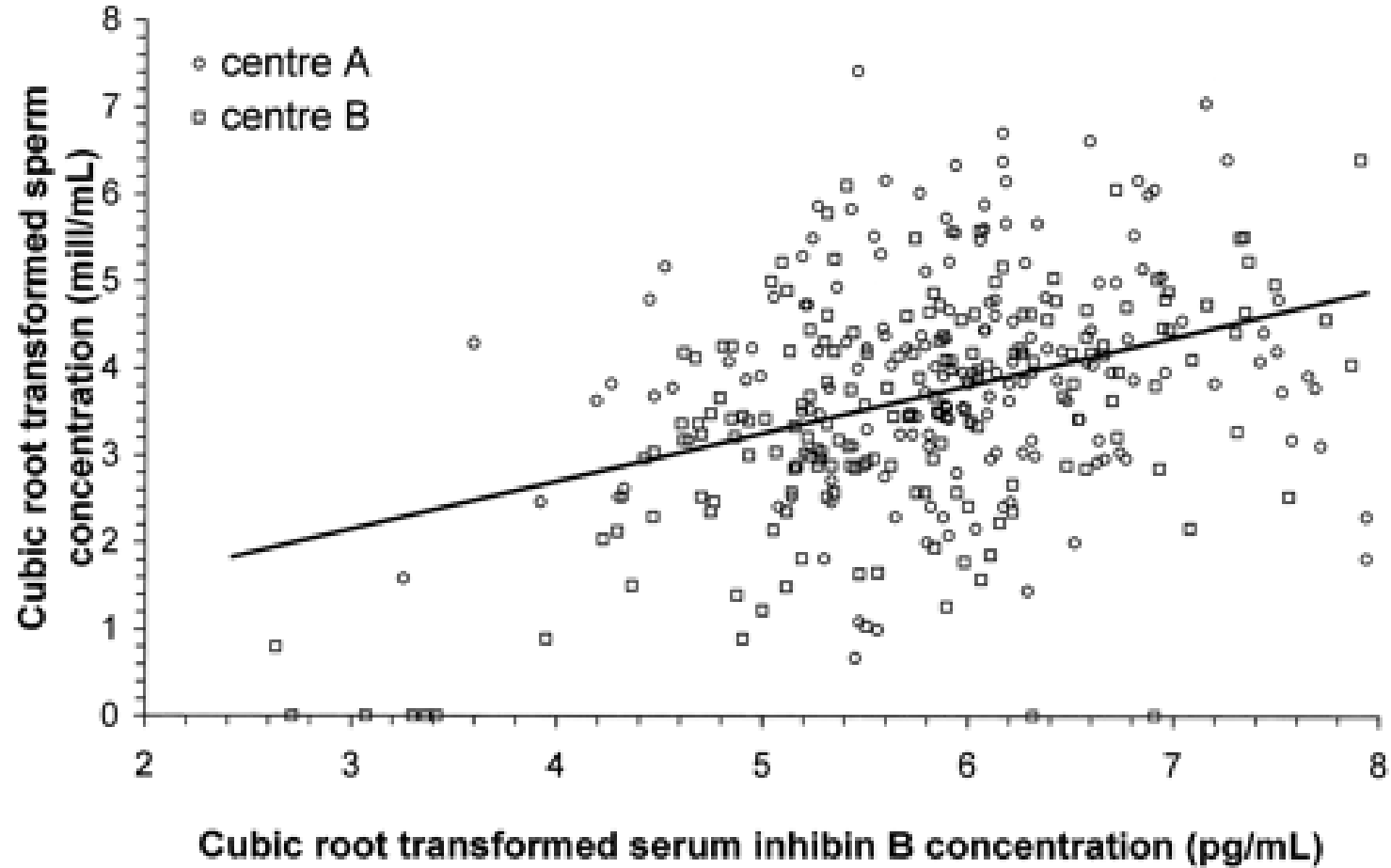
Having swum in an indoor chlorinated pool before age 7 was associated with the greatest hormonal changes in teenage boys.

**Bob Weinhold, MA**, has covered environmental health issues for numerous outlets since 1996. He is a member of the Society of Environmental Journalists.

#### ■ REFERENCES AND NOTES

1. Schoeny R. Disinfection by-products: a question of balance. *Environ Health Perspect* 118(11):A466–A467 (2010); <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1003053>.
2. Nickmilder M, Bernard A. Associations between testicular hormones at adolescence and attendance at chlorinated swimming pools during childhood. *Int J Androl* 34(5 pt 2):e446–e458 (2011); <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01174.x>.
3. Nickmilder and Bernard cite seven animal studies and two epidemiological studies. Another is: Potter CL, et al. Effects of four trihalomethanes on DNA strand breaks, renal hyaline droplet formation and serum testosterone in male F-344 rats. *Cancer Lett* 106(2):235–242 (1996); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844978>.

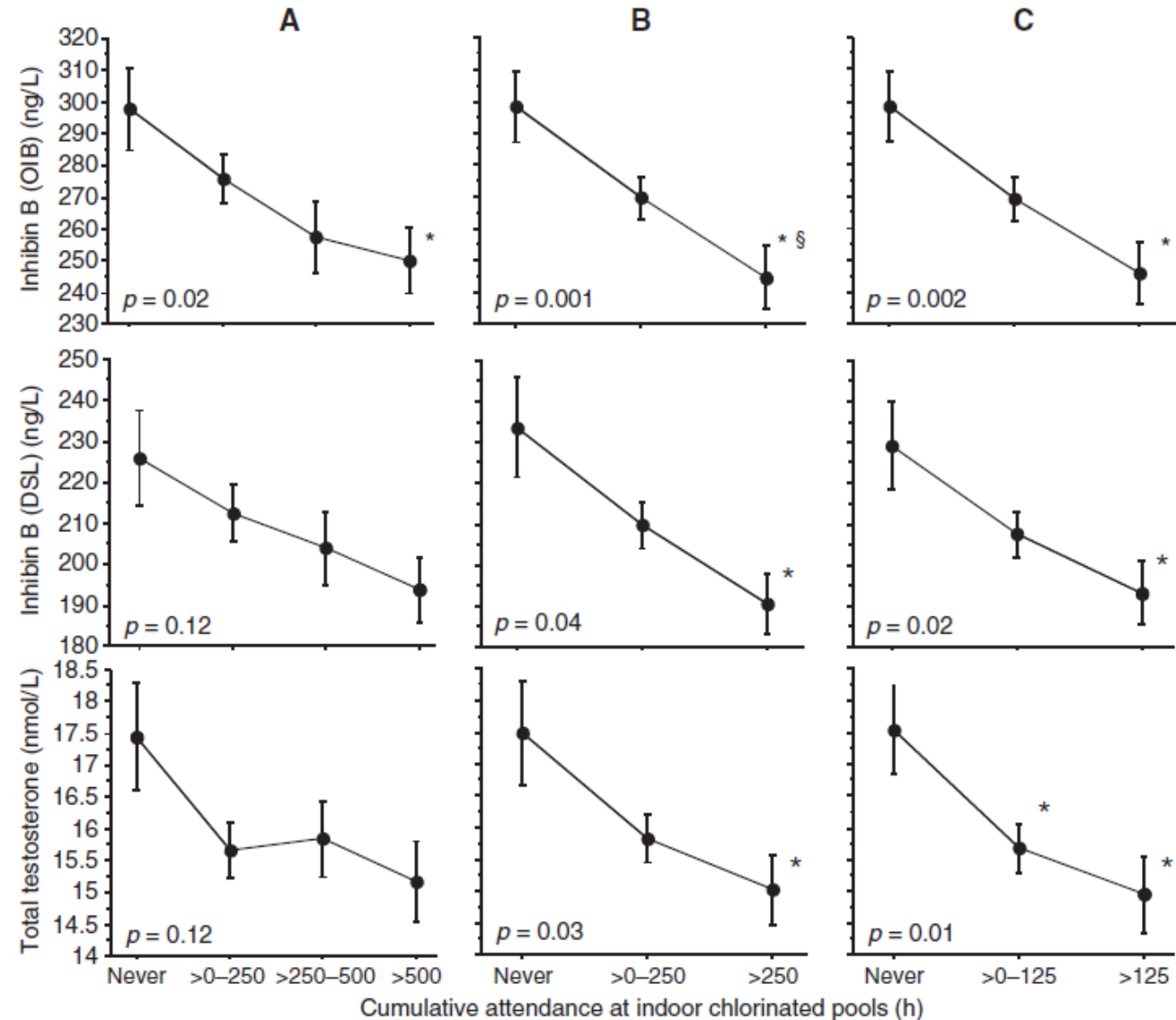
## Corrélation entre l'inhibine B sérique et La numération spermatique



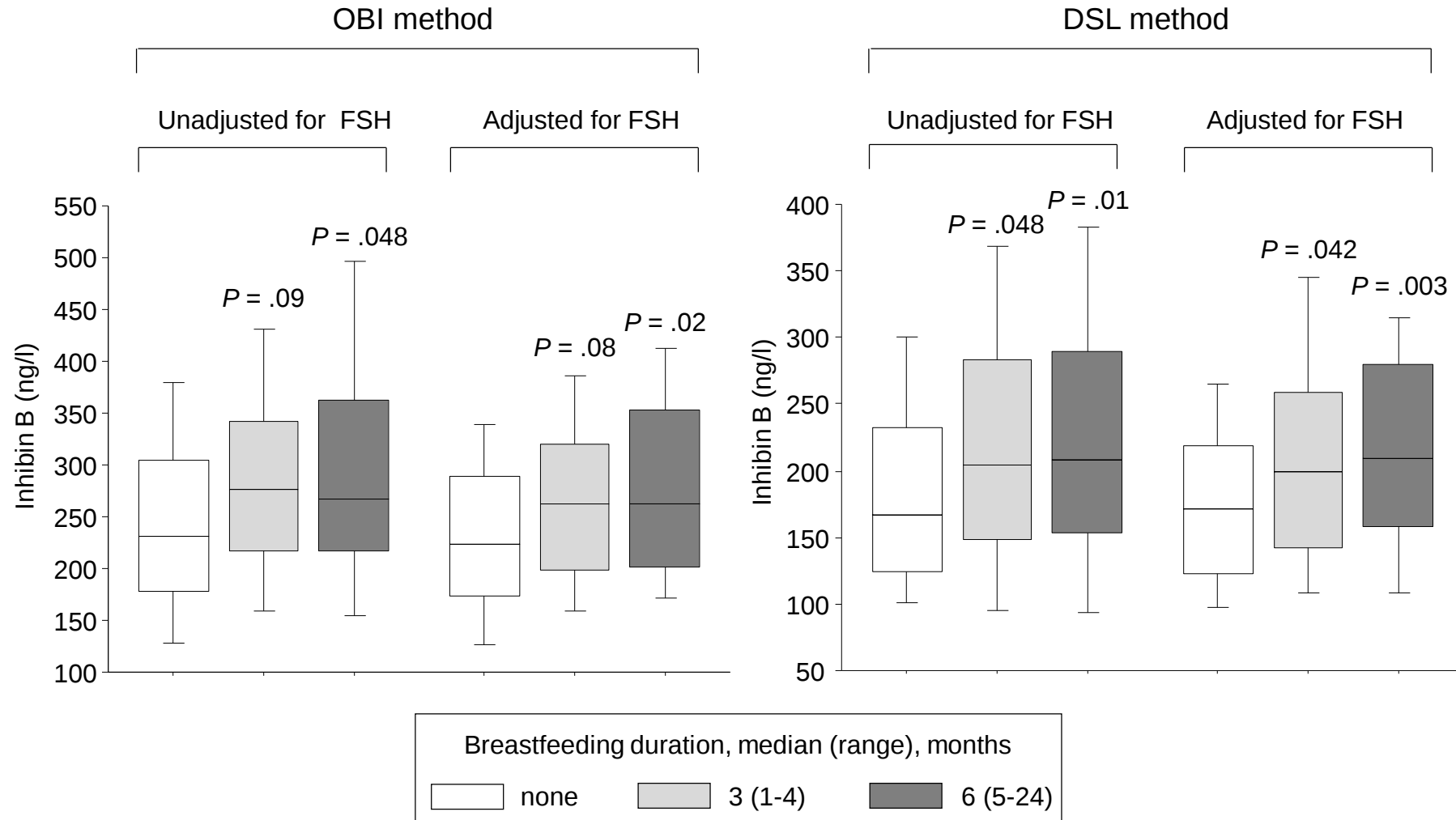
Jensen et al. 1997

# Diminution de l'inhibine B sérique chez des adolescents belges en fonction du temps passé dans les piscines publiques chlorées avant 7 ans (A), 10 ans (B) et sur toute leur vie (C)

Nickmilder et Bernard  
Int J Andrology 2011



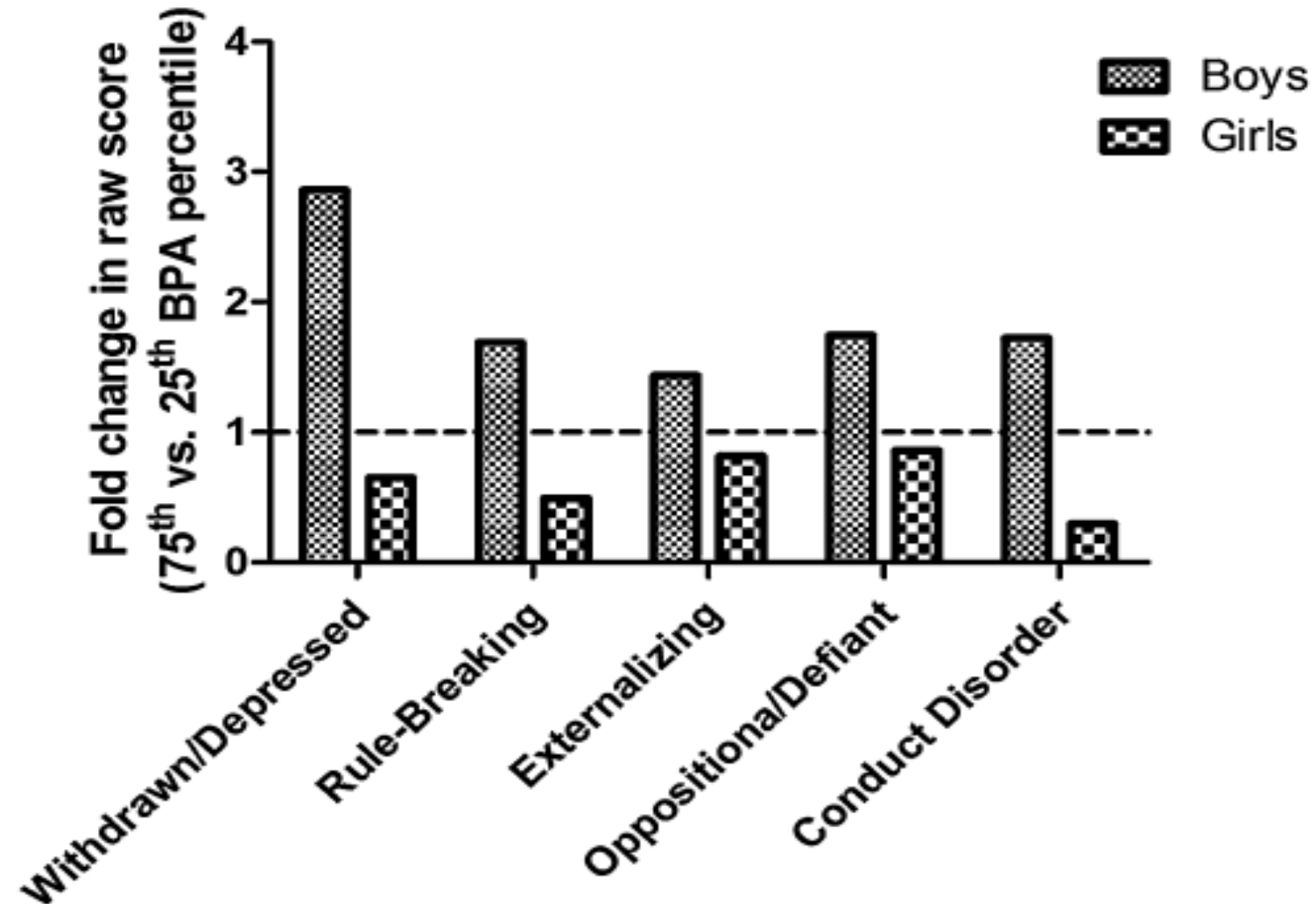
# Augmentation de l'inhibine B sérique chez des adolescents en fonction de la durée d'allaitement au sein



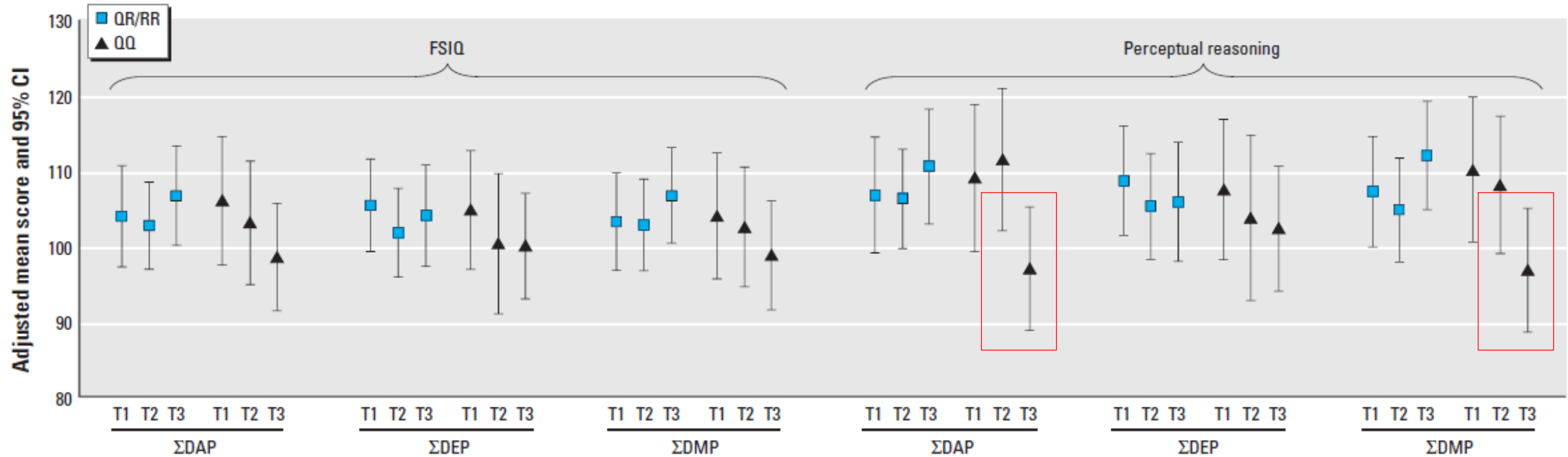
## Troubles cognitifs et neuro-développementaux

- . Troubles cognitifs **bien établis** pour le plomb, méthylmercure, PCBs, arsenic et solvants
- . Troubles cognitifs et neuro-développementaux (autisme, syndrome du déficit d'attention et modifications des comportements sexuels) **probables** pour les dioxines, BPA et phtalates.

# Troubles neuro-développementaux de l'enfant associés à l'exposition prénatale au BPA: interaction avec le sexe (Evans et al., 2014)

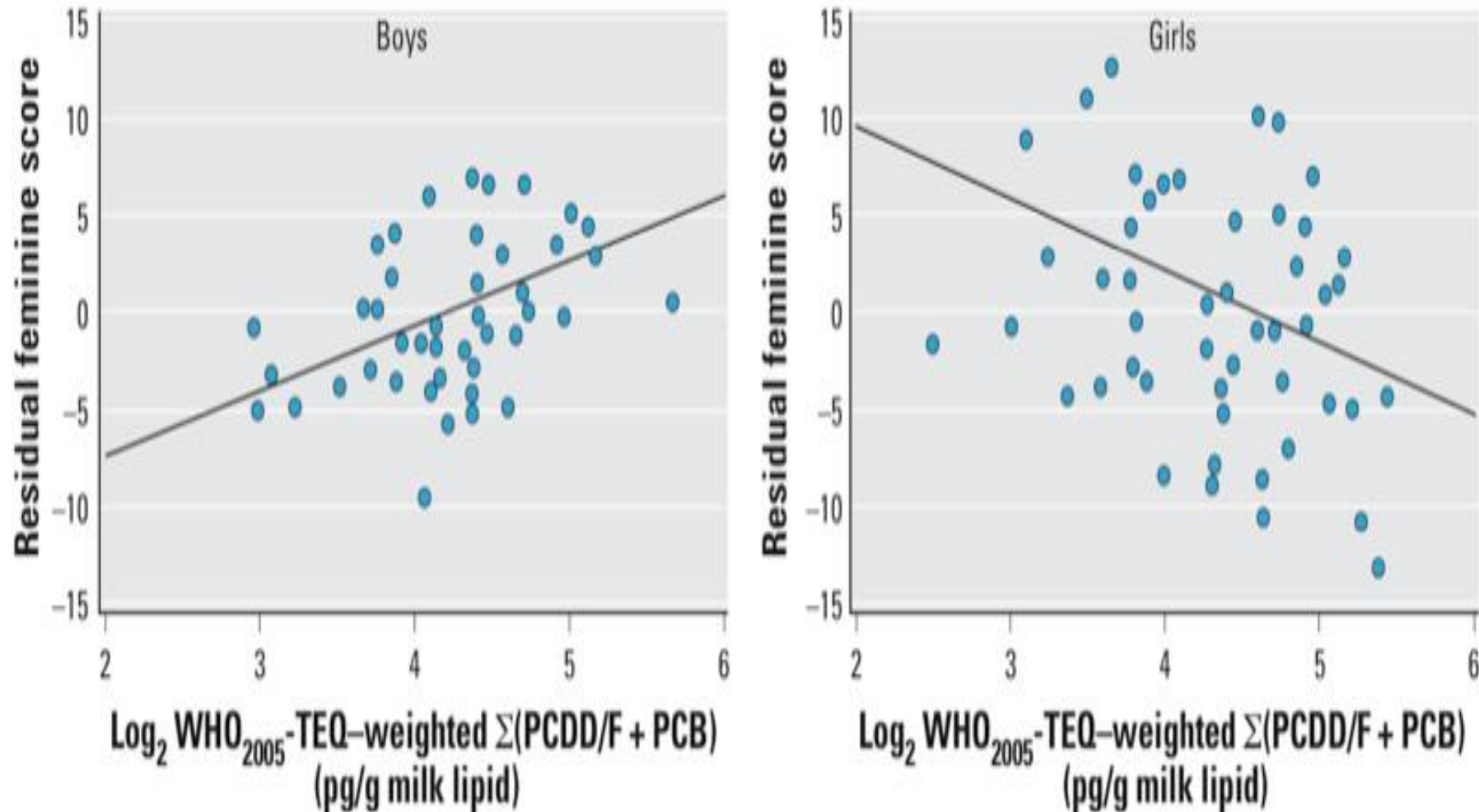


# Troubles cognitifs chez l'enfant associés à l'exposition prénatale aux pesticides organophosphorés (Engel et al., 2011)



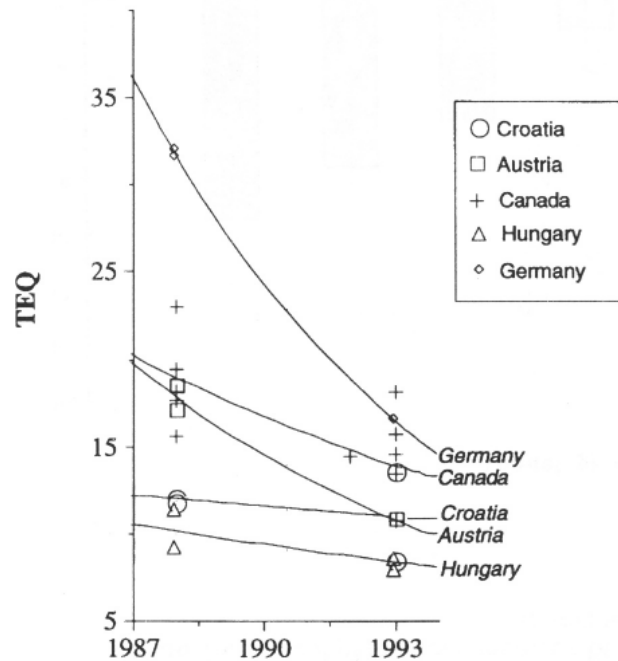
**Figure 1.** Multivariate adjusted mean estimates and 95% CIs according to tertiles (T) of exposure and *PON1* Q192R genotype. Among the children of mothers with the *PON1* 192QQ genotype (triangles), increasing tertile of ΣDAP, ΣDEP, and ΣDMP exposure was generally associated with a monotonic decline in the combined WISC-IV/WPPSI-III FSIQ and Perceptual Reasoning domains, adjusted for sex, race/ethnicity, maternal education, language in the home, alcohol use in pregnancy, batch and season of urine collection, urinary creatinine, and an indicator variable to designate the WISC-IV or WPPSI-III instrument. We found no consistent patterns in the QR/RR genotype group (squares). There was considerable imprecision in all estimates. The first- versus third-tertile contrasts for Perceptual Reasoning were significantly different at  $p < 0.05$  for ΣDAP and ΣDMP.

## Associations entre les concentrations des dioxines et PCBs dans le lait maternel et le degré de féminisation du comportement des garçons et des filles (Winneke et al., 2014)

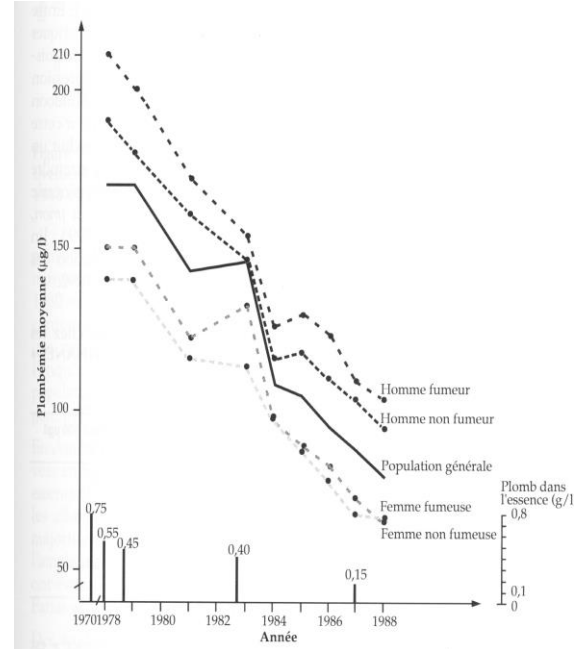


# Polluants des « golden sixties » (dioxines, Pb, DDE, PCBs): en constante diminution depuis plus de 30 ans

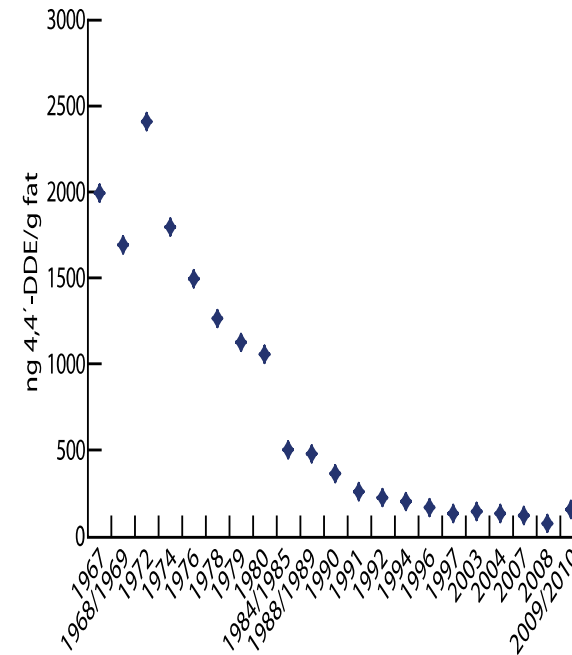
## Dioxines



## Pb



## DDE



## PCB153

