



Les perturbateurs endocriniens (presque) partout dans notre environnement

Yves Levi, Pr. émérite,
Université Paris Saclay, UMR 8079



Académie nationale de
Médecine



Académie nationale
de Pharmacie

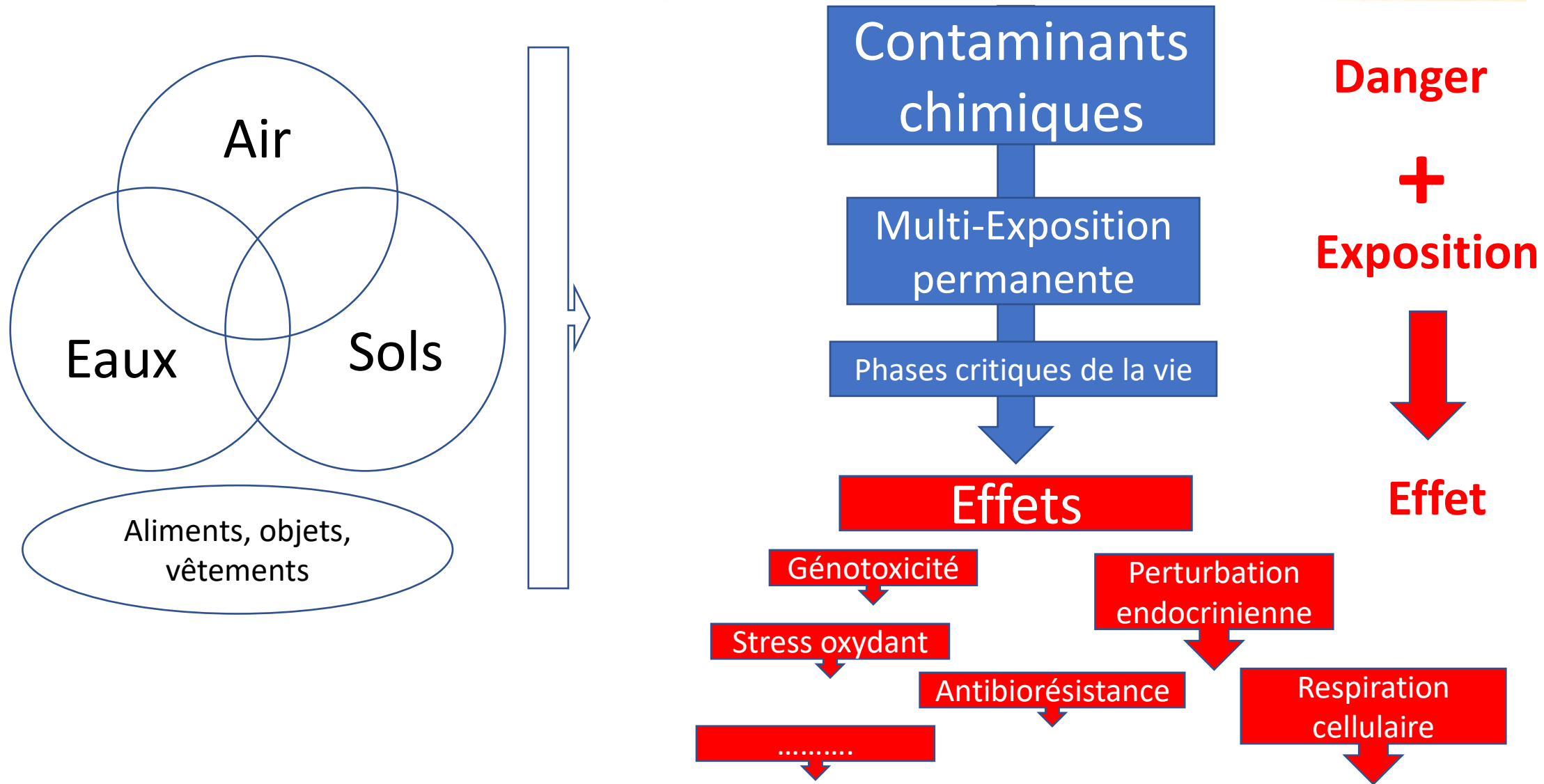
université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE
PHARMACIE



AgroParisTech

Un contexte global et inter-connecté



La pression anthropique planétaire de la pollution chimique

Perturbateurs endocriniens

- Littéralement : Tout ce qui perturbe le fonctionnement du système endocrinien (accompagné d'effets ou non, bénéfiques ou nocives) !

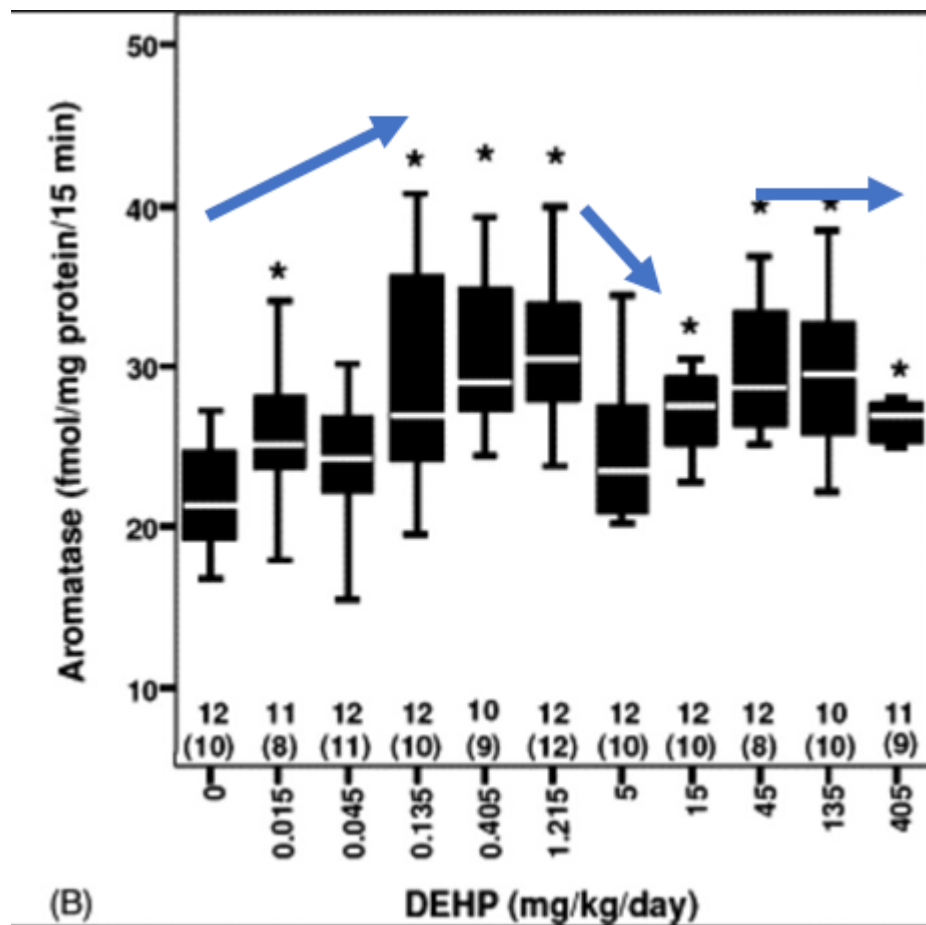
Système endocrinien : Ensemble particulièrement diversifié et complexe de l'organisme comprenant des organes de production d'hormones, une diffusion, des cibles d'action, des systèmes de régulation et d'élimination.

- Hormone : molécule ayant une action fondamentale (+ ou -) sur des mécanismes de la physiologie et du développement de l'organisme (Croissance, développement, reproduction, thermorégulation...).

Agissent à très faibles doses (affinité récepteurs 10-900 pg/mL pour l'œstradiol, 300-10 000 pg/mL pour la testostérone et 8-27 pg/ mL pour la thyroxine (hormone thyroïdienne T4)).

- Complexité des courbes relation doses-effets parfois non monotones aux faibles doses

Exemple courbe non monotone pour un phtalate (plastifiant)

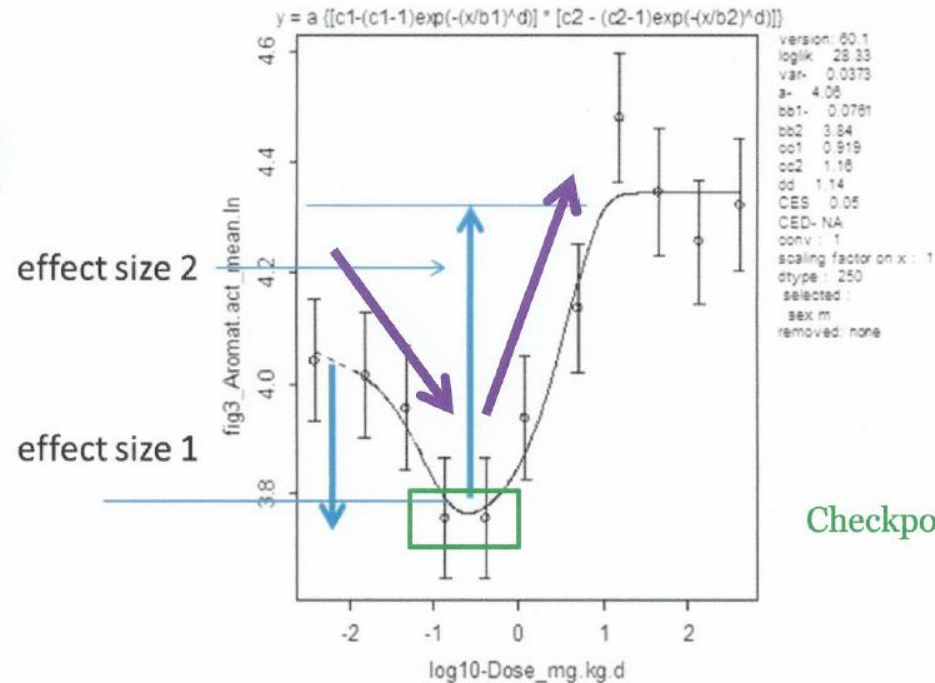


$$\frac{4.35}{3.80} = 1.14 = 14\%$$

Checkpoint 4

$$\frac{4.05}{3.80} = 1.07 = 7\%$$

Checkpoint 5

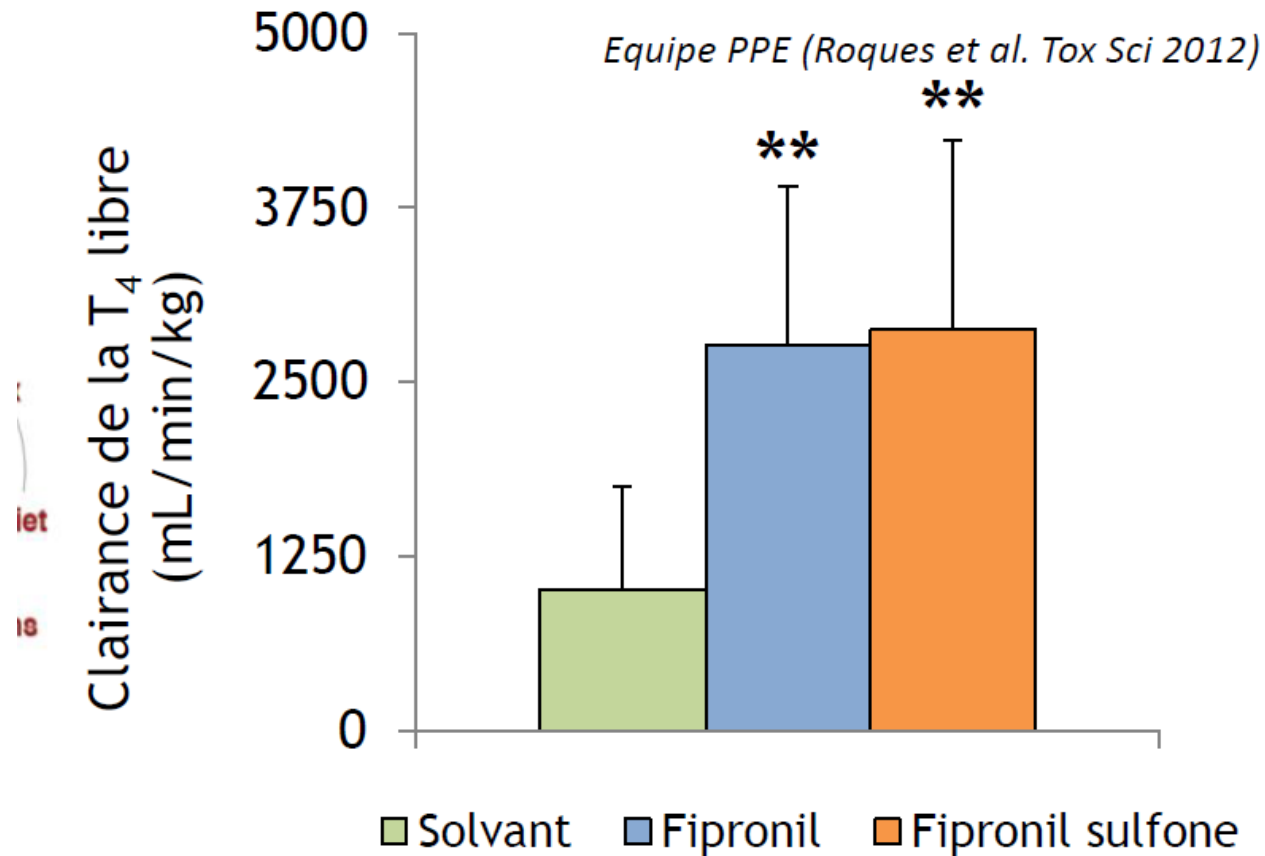


Checkpoint 3

Checkpoint 6

Effet d'une exposition *in utero* et avec la lactation de Di-Ethyl Hexyl Phtalate (DEHP) sur l'activité aromatase de l'aire préoptique/hypothalamique (HPOA) chez les femelles (B) d'une portée.

Des métabolites aussi



Effet du fipronil (un insecticide garovétérinaire) et de son métabolite hépatique le fipronil sulfone sur l'élimination hépatique de l'hormone thyroïdienne Thyroxine (T4) chez le rat.

Perturbateurs endocriniens

- « Substances naturelles ou synthétiques exogènes qui interfèrent avec la synthèse, la sécrétion, le transport, la liaison, l'action ou l'élimination d'hormones naturelles responsables de la maintenance de l'homéostasie, de la reproduction, du développement ou de l'évolution naturelle du corps».

Les effets peuvent être perceptibles sur l'individu et/ou sa descendance.

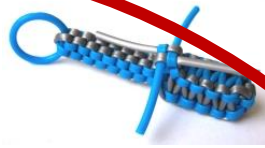
- OMS (Programme *International sur la sécurité chimique IPCS*) en 2002 :
« Substance ou mélange exogènes, qui altèrent les fonctions du système endocrinien et, de ce fait, induisent des effets sanitaires néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)- populations. »

- L'Europe se limite aux pesticides et aux effets pour l'humain !

Un contexte d'exposition à de multiples dangers



Pesticides



Plastifiants



Engrais



Médicaments



Cosmétiques



**Détergents
Biocides**



Métaux

Nanoparticules



**Sous produits
de désinfection**



Cyanotoxines



Radio-éléments



Hydrocarbures

**Intermédiaires
de synthèse**

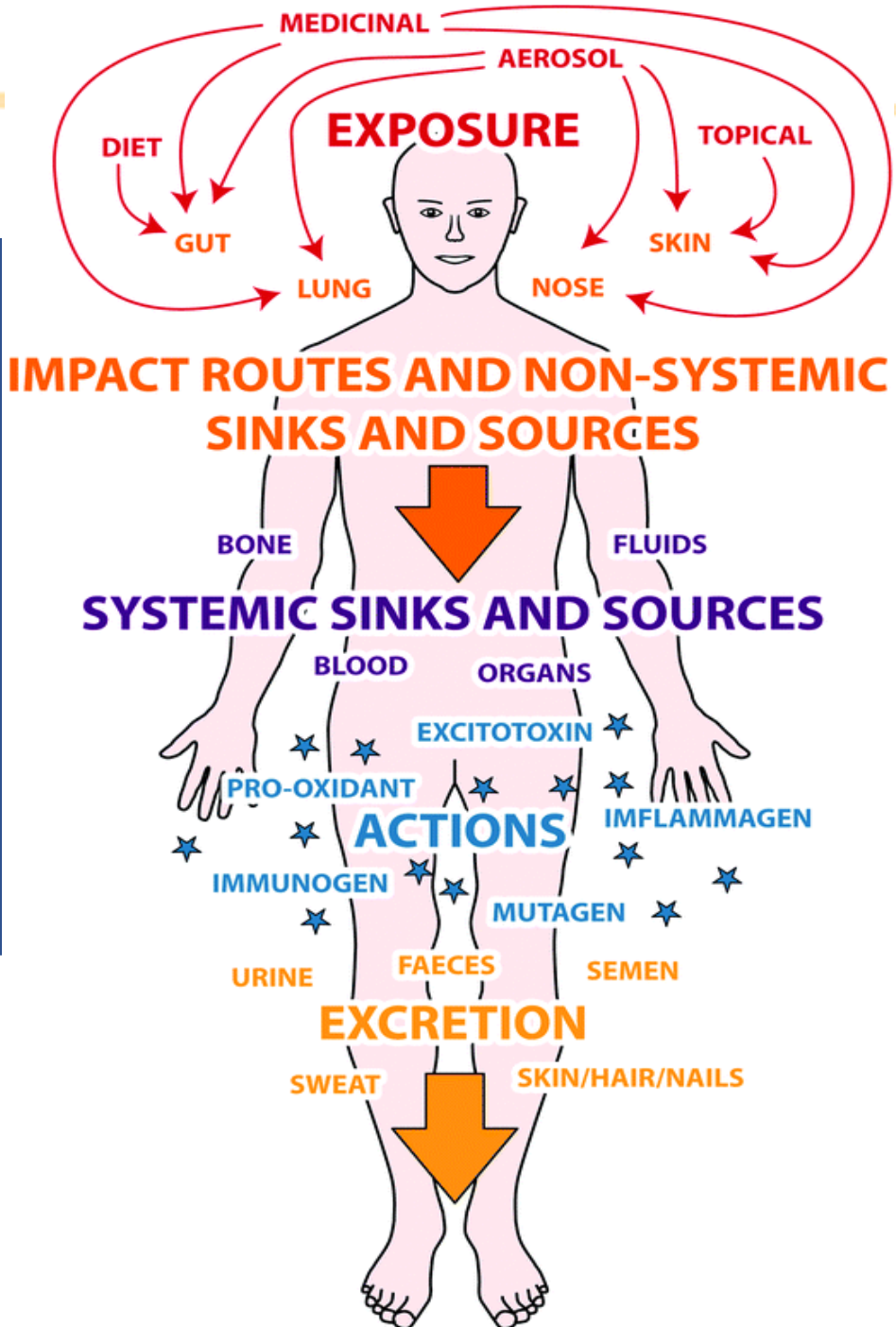


Solvants



EXPOSOME
Faibles doses
Diversité
Chronicité
Mélanges
Effets multiples
...

EXPOSOME





Substances ou familles de substance	Niveau de connaissance du risque et mesures réglementaires existantes	Usages principaux
Bisphénols Bisphénols (S, M...)	Ubiquitaires. Nombreuses données concernant le BPA, peu sur les autres bisphénols. Mesures réglementaires existantes (BPA) et à venir.	Résines époxyde (intérieur des boîtes de conserve et des cannettes), tickets thermiques.
Phtalates autres phtalates (DBP, BBP...)	Ubiquitaires. Nombreuses données sur les phtalates à chaînes longues, peu sur ceux à chaînes courtes. Mesures réglementaires existantes et à venir.	Articles et produits de consommation courante, plastifiants.
Phénoliques Phénoliques tert-butylphénol, 4-tert-octylphénol, chlorocrésol, ortho-phényl-phénol	Ubiquitaires. Données limitées. Pas de mesures réglementaires spécifiques.	Applications industrielles.
Perfluorés PFOS/PFOA et autres perfluorés	Ubiquitaires. Nombreuses données sur PFOS et PFOA, peu sur les autres perfluorés. Pas de mesures réglementaires spécifiques (mais restriction au titre de la convention de Stockholm pour les PFOS).	Traitement des textiles, revêtements de surfaces.
Polybromés Deca-BDE et autres PBDE	Ubiquitaires. Pas de mesures réglementaires spécifiques (mais processus d'inscription en cours au titre de la convention de Stockholm).	Retardateurs de flamme.
Additifs cosmétiques produits muscs xylène et cétone, 3-BC, 4-MBC, benzophénone-3, OMC, parabènes	Données disponibles. Mesures spécifiques existantes et à venir (règlement européen, décision de police sanitaire pour le 3-BC).	Composés parfumants, filtres UV, conservateurs.
Pesticides Chlordécone	Ubiquitaires. Données limitées. Interdiction et suivi des contaminations (au titre de la convention de Stockholm).	Usage phytosanitaire ou biocide.
Des Pesticides Autres substances présentées COV/COSV MTBE n-Hexane Q15	Données limitées. Pas de mesures réglementaires spécifiques.	Carburant Colles/diluants/désodorisants Traitement des textiles

Rapport au parlement, 2014

Conseils

- Moins c'est mieux! Ne choisissez que le nécessaire, évitez le superflu
- Lors de vos achats, recherchez les labels suivants :



- Évitez les produits en PVC 
- Préférez le verre, l'acier inoxydable et la céramique plutôt que les plastiques
- Posez des questions dans les magasins et lisez les étiquettes (ingrédients, indications « sans », précautions d'usage, usages déconseillés, etc.) 
- A la maison : aérez au moins 10 minutes 2 fois par jour

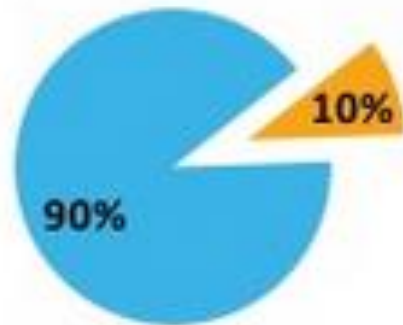
Articles de puériculture/jouets	Cosmétiques	Alimentation et emballages alimentaires	Textiles, vêtements chaussures	Produits ménagers, de rénovation, décoration, pesticides, plastiques, électronique, etc.	Nom et fonction	Toxicité	R
	■	■			BHA (additif alimentaire E320) et BHT : antioxydants utilisés dans les cosmétiques, les médicaments, l'alimentation etc. (antioxydants)	Perturbateurs endocriniens suspectés BHA: cancérigène possible	En
■		■	■	■	Bisphénols : (A,F,S etc.) additifs utilisés dans la fabrication des plastiques (PVC, polycarbonate, etc.) et autres usages (papiers thermiques etc.)	BPA : Toxique pour la reproduction classé SVHC dans l'UE ** Autres bisphénols : suspicions d'effets perturbateurs endocriniens	BP sul ph po
	■		■		Filtres UV : Benzophénone-3 (oxybenzone), 4-méthylbenzylidène-camphor, 3-benzylidène camphor (3-BC), 4,4-dihydroxybenzophénone (MBC), Ethylexyl methoxycinnamate	Perturbateurs endocriniens suspectés. Certains sont toxiques pour les organismes aquatiques	Pt
■		■	■	■	Nonylphénols et nonylphénols éthoxylés : produits chimiques intermédiaires de la famille des alkylphénols, utilisés comme détergents, émulsifiants, agents mouillants, dispersants, antistatiques, démulsiants et solubilisants.	Persistants, bioaccumulables et toxiques, perturbateurs endocriniens, lésions oculaires et cutanées graves, très toxique pour les organismes aquatiques, toxiques par inhalation, suspectés d'atteintes à la fertilité et sur l'enfant à naître	So da ou
	■	■			Parabènes : Butylparaben, Propylparaben, conservateurs en cosmétiques ou additifs alimentaires E214, E215, E218, E219	Perturbateurs endocriniens suspectés	Int
		■	■	■	Perfluorés (PFOA, PFDS, PFDA, PFNA, PFHxS, etc.) ingrédients intermédiaires d'agents de surface ou de protection de surface	Certains sont classés PBT***, soupçonnés d'être toxiques pour le foie, pour la reproduction ou cancérigènes	PF art
■	■		■	■	Phtalates (DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP, DNOP etc.) et DINCH : plastifiants présents dans des plastiques (PVC, etc.), et autres applications (cosmétiques notamment)	DEHP : reprotoxique Autres phtalates : suspicions d'effets perturbateurs endocriniens	Pt et
	■				Résorcinol : ingrédient des teintures pour cheveux	Perturbateur endocrinien avec effets sur la thyroïde	Co
	■				Siloxanes : (Cyclopentasiloxane (D4), Cyclométhicone (D5), Cycdotetrasiloxane (D6)) émoullissants utilisés en cosmétique	PBT***, perturbateurs endocriniens suspectés, D6 : toxique pour la reproduction	D4 de

* Les plastiques 7 ne contiennent pas tous du BPA. ** SVHC: substance extrêmement préoccupante pour la santé ou l'environnement selon le règlement européen REACH *** PBT : persistant, bioaccumulable et toxique

Base SEPIA déclarations de *produits chimiques* mis sur le marché depuis 1980

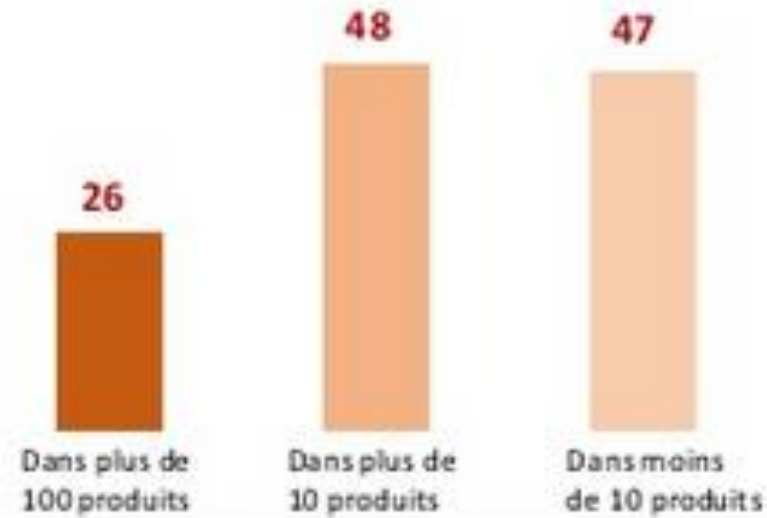
Les perturbateurs endocriniens (reconnus ou suspectés) retrouvés dans les produits déclarés dans SEPIA (2005 – 2015)

- Produits **SANS** PE reconnus ou suspectés
- Produits **CONTENANT** des PE reconnus ou suspectés

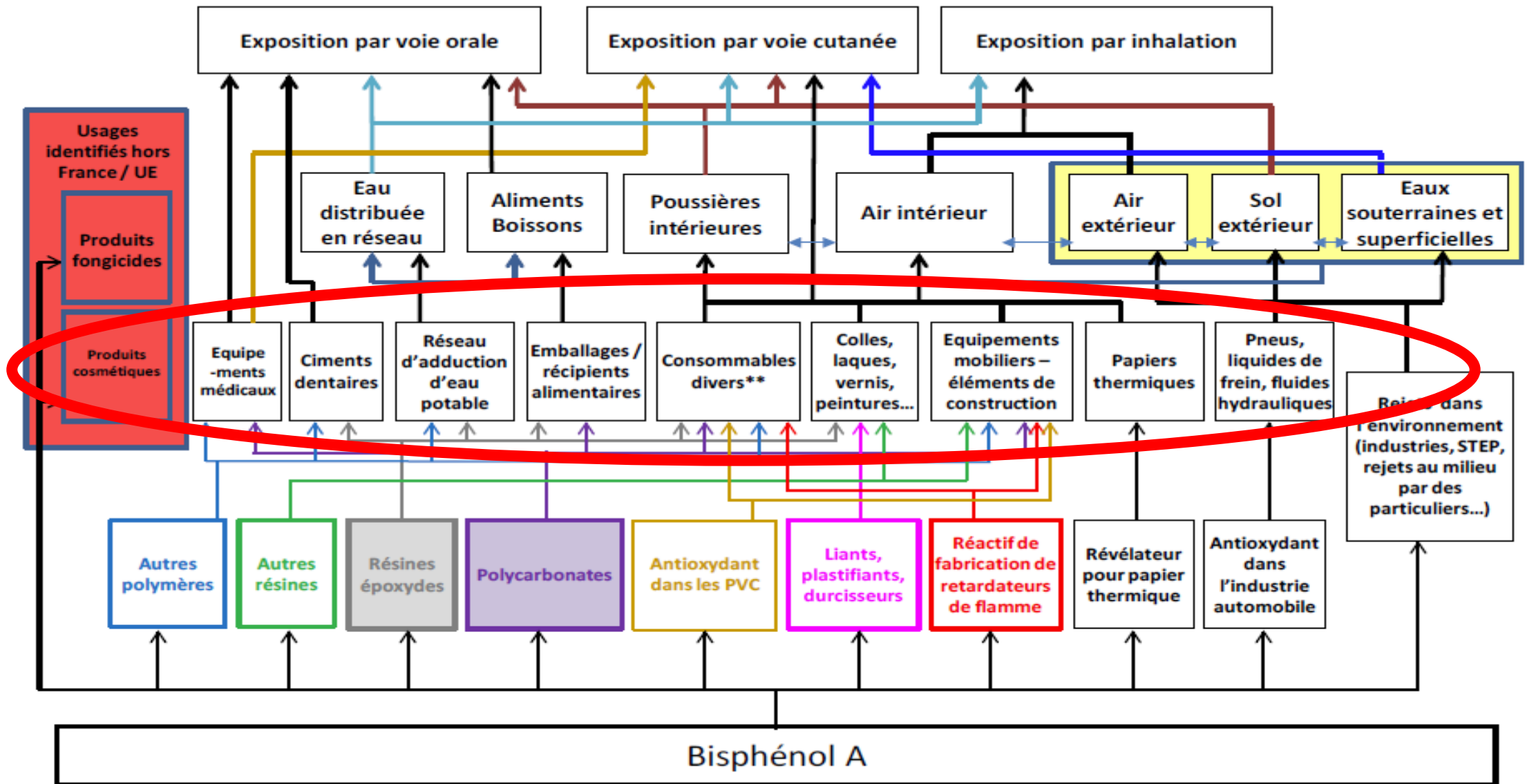


SEPIA
80 000 produits

121 perturbateurs endocriniens (reconnus ou suspectés) retrouvés dans les produits



Cas du bisphénol A : expertise ANSES



BPA et bombonnes en polycarbonate

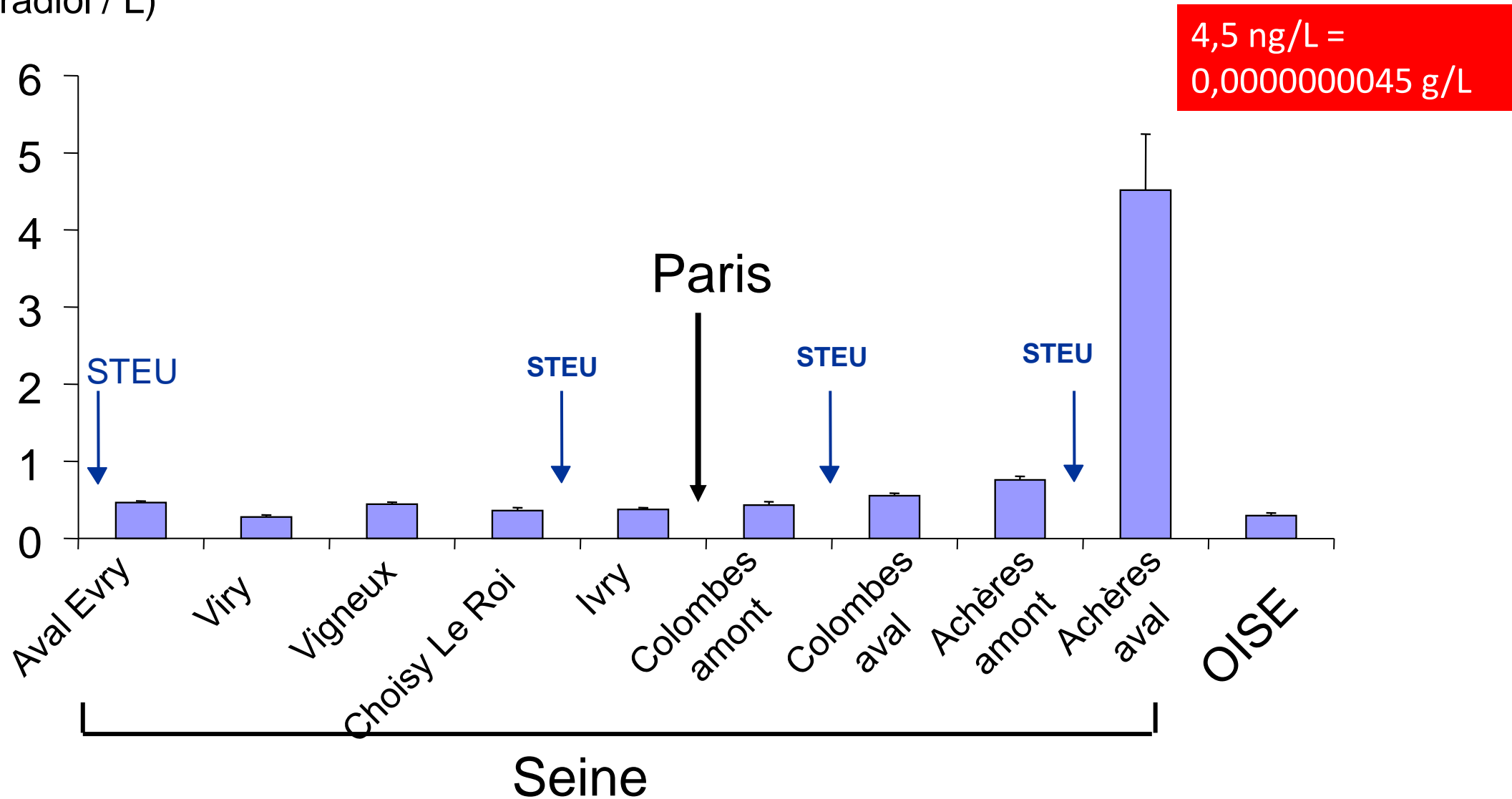


Concentrations en BPA mesurées dans les eaux contenues dans des bombonnes en fonction de la société, de la marque et de l'âge des bombonnes et du type d'eau

Nom du lot	A1	A6	B1	B6	C1	C2	C3
Société	A		B		C		
Fabriquant de la bonbonne	Z		Z		Y		
Eau	a		b1	b2	c1		c2
Âge de la bonbonne	1 an	6 ans	1 an	6 ans	1 an	3 ans	3 ans
Effectif	5	4	4	5	4	1	5
Concentration moyenne en BPA (en ng/L)	4 208 ± 207	1 658 ± 270	248 ± 21	67 ± 15	436 ± 29	269	346 ± 18

Activité oestrogénique dans l'eau de la Seine et l'Oise

(ng eq estradiol / L)

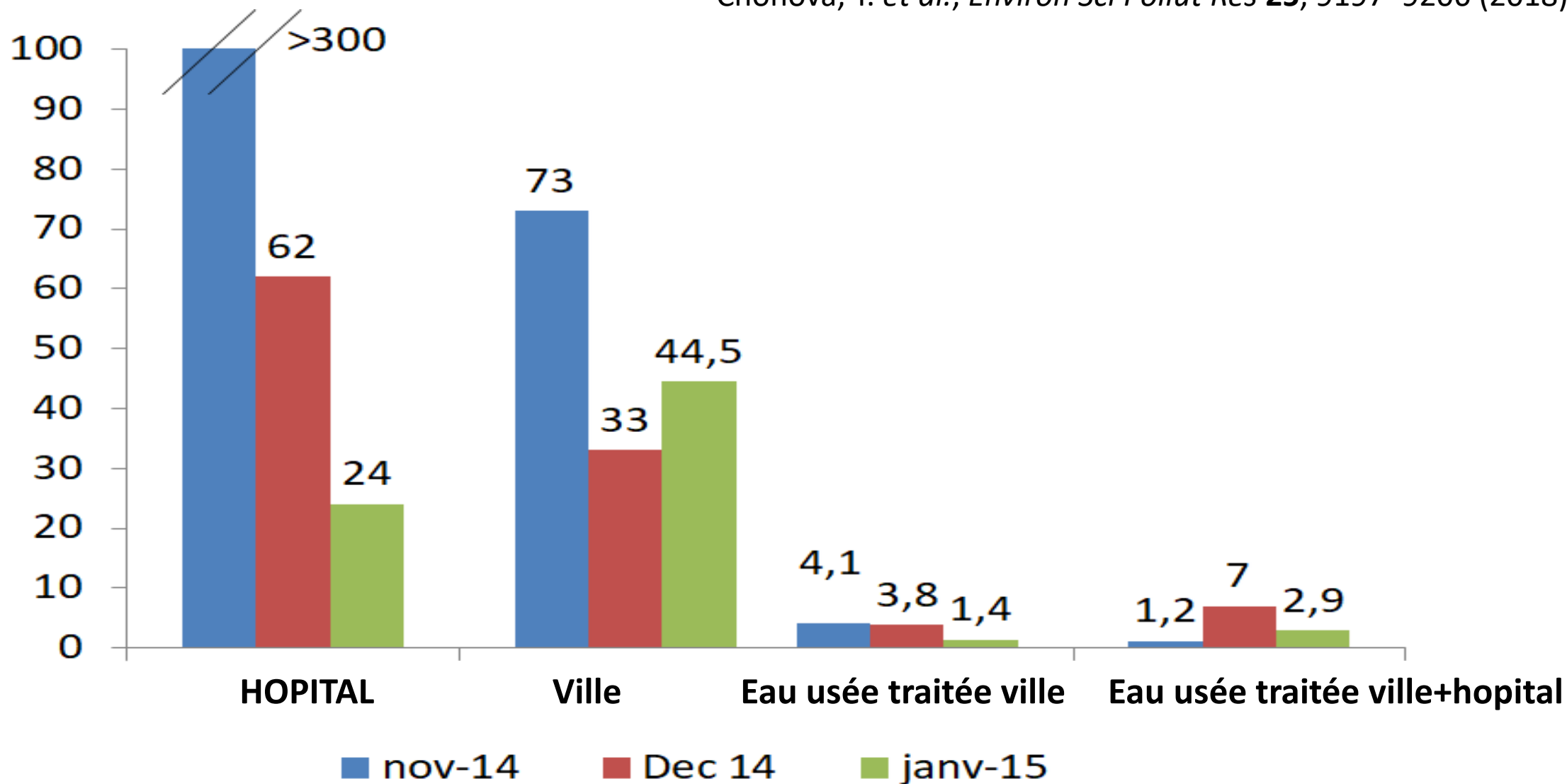


Mélanges dans des eaux usées d'un hôpital et du réseau urbain proche

Equivalent ng/L œstradiol

Étude SIPIBEL (haute Savoie)

Chonova, T. *et al.*, *Environ Sci Pollut Res* **25**, 9197–9206 (2018)



Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 2 (2019-2022)

Trois enjeux :

- Former et informer, pour que chacun puisse agir en connaissance de cause ;
 - Poursuivre l'expertise (6 par an)
 - Sensibiliser et informer SpF
 - Formation des professionnels
- Protéger l'environnement et les populations ;
 - Recueillir des données
 - Prémunir les écosystèmes de l'impact des PE et optimiser leurs capacités de détoxification
 - Adapter le cadre réglementaire (ne pas recycler de produits contenant des PE...)
 - Favoriser la substitution (mobiliser les entreprises ?)
- Améliorer les connaissances, notamment sur les impacts des perturbateurs endocriniens sur la santé.
 - Développer les outils et méthodes (Plateforme Pepper prévalidation de méthodes)
 - Organiser la recherche sur un temps long (les organismes seront encouragés ...)
 - Définir et organiser la coordination
 - Mobiliser les moyens

....

Plan national santé-environnement 4 (2020-2024)

Quatre grand axes :

- mieux connaître les expositions et les effets de l'environnement sur la santé des populations ;
- informer, communiquer et former les professionnels et les citoyens ;
- réduire les expositions environnementales affectant la santé ;
- démultiplier les actions concrètes menées dans les territoires.

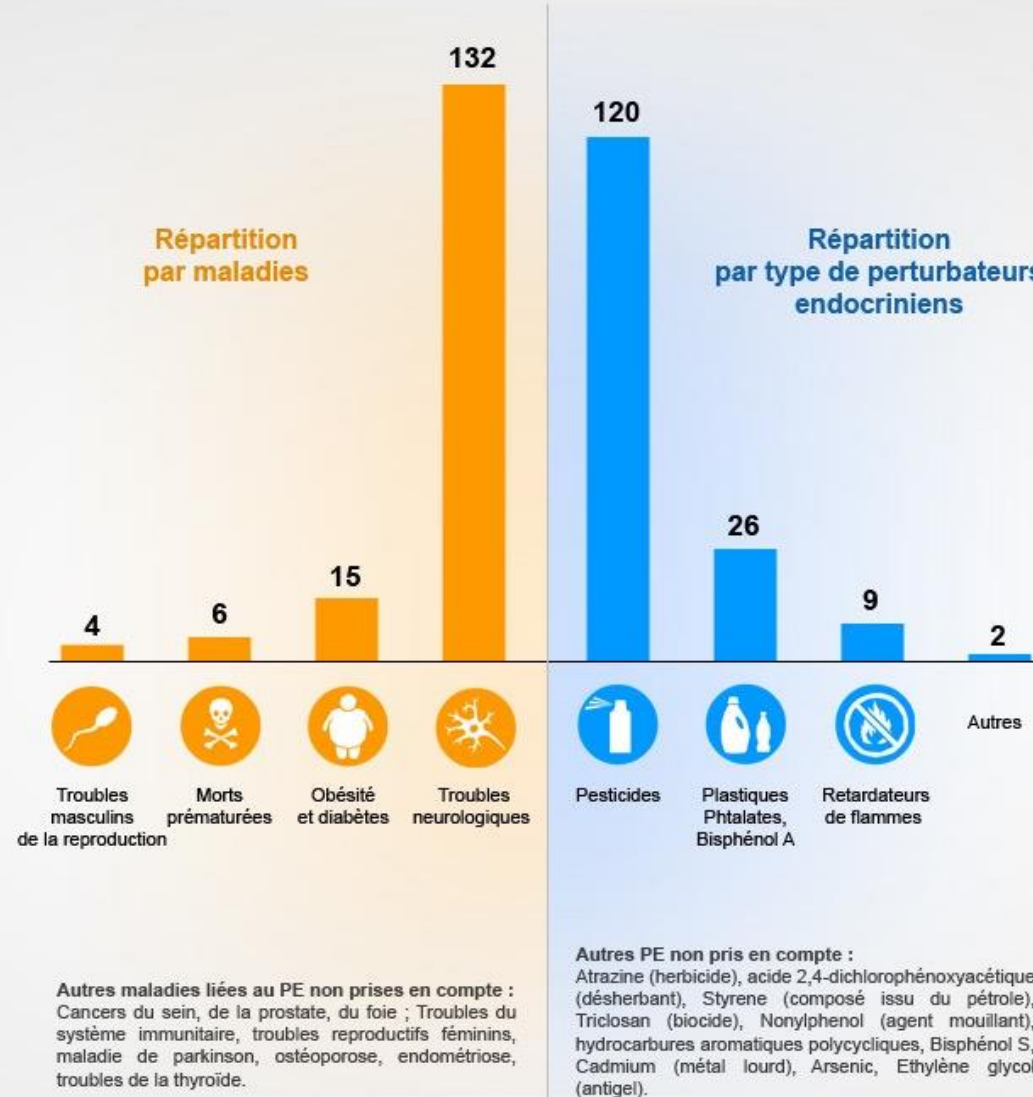


Deuxième
Stratégie nationale
sur les perturbateurs endocriniens

2019-2022



En milliards d'euros



Estimation d'un coût sanitaire de 157 milliards d'euros annuels en Europe

340 milliards US\$ annuels aux USA



Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance

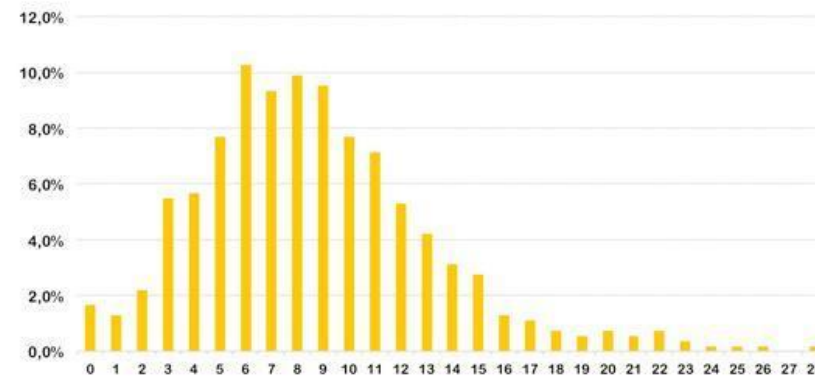
La cohorte PELAGIE en quelques chiffres

3421
Femmes enceintes
et enfants

20
ans de
suivi

+70
articles scientifiques publiés

Proportion de femmes enceintes de la cohorte PELAGIE, en fonction du nombre de molécules-pesticides détectées dans leurs urines (parmi 52 molécules recherchées)



Première synthèse

- Un des éléments les plus marquants de la pression polluante chimique anthropique
- Très nombreuse liste de produits dont des persistants et bioaccumulateurs
- Présence dans beaucoup de nos éléments du quotidien (air, eau, aliments, objets)
- Seuls ou le plus souvent en mélanges
- Nombreuses méthodes d'évaluation
- Une stratégie nationale (financement insuffisant)

Très faibles doses + mélanges complexes + exposition chronique

Danger – exposition – risque ?