



Perturbateurs endocriniens : dangers et risques

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



Académie nationale de
Médecine



Académie nationale
de Pharmacie

université
PARIS-SACLAY



FACULTÉ DE
PHARMACIE



AgroParisTech

Parabens

ethylhexyl methoxycinnamate

Phenoxyethanol

benzophenones

Cycosiloxanes

Triclosan



LES COSMETIQUES QUI RESTENT SUR LA PEAU

		Methylparaben	Ethylparaben	Propylparaben	Butylparaben	Phenoxyethanol (1)	Ethylhexyl methoxycinnamate	Benzophenone-1	Benzophenone-3	Benzophenone-4	Cyclotetrasiloxane	Cyclopentasiloxane	Triclosan
Crèmes visage et mains		Les propyl- et butylparaben et l'ethylhexyl methoxycinnamate sont à éviter dans les crèmes visage											
Boots	Time delay anti-ageing wrinkle prevention day moisturiser SPF15	2,18	1,27	<0.01	<0.01	8,1	68,99	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Garnier	Soins essentiels, soin hydratant 24h, à l'extrait de rose protecteur	2,19	1,58	<0.01	<0.01	<0.05	7,717	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
L'Oréal Paris	Triple Active Fresh	0,57	0,22	0,15	0,35	5,47	7,22	< 0.005	< 0.005	< 0.005	n.d.	n.d.	n.d.
Nivea Visage	Aqua sensation, gel-crème extra fraîcheur	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	4,54	20,48	n.d.	n.d.	n.d.	<0.3	4,5	n.d.
Olay	Total effect 7 in one night firming moisturiser	1,71	<0.01	0,82	<0.01	<0.05	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Oiaz	Total effect 7 in one SPF 15	1,77	1,82	0,89	<0.01	<0.05	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Neutrogena	Crème mains & ongles	3,02	<0.01	1,86	<0.01	9,15	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<0.3	n.d.
Crèmes Solaires		Les propyl- et butylparaben et l'ethylhexyl methoxycinnamate sont à éviter dans les crèmes solaires											
Mallbu	Lait solaire protecteur, 30 SPF	0,9	0,21	0,1	0,32	4,46	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Nivea sun	Lait protecteur hydratant 30	2,32	0,81	0,76	<0.01	4,94	3,52	< 0.005	< 0.005	< 0.005	n.d.	n.d.	n.d.
Nivea	Anti-âge crème protectrice visage 30	1,3	0,46	0,42	<0.01	2,8	2,797	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Riemann P20	Once a day, SPF 20	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	63,61	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	6,9	n.d.
Spirig Daylong	Lotion solaire aux liposomes - SPF 25	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	35,04	< 0.005	< 0.005	< 0.005	n.d.	n.d.	n.d.
Déodorants		Le triclosan et les siloxanes sont à éviter dans les déodorants											
Nivea	Fresh natural, soin douceur 48h, aux extraits océaniques	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,133	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Nivea	double effect 48h violet senses	1,19	<0.01	<0.01	<0.01	4,18	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Rexona women	Shower fresh 48h active 0% alcohol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	47,9	n.d.
Bionsen	Stick déodorant 0% aluminium	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,78
Helena Rubinstein	Nudit, anti-perspirant, roll-on déodorant	1,77	<0.01	1,04	<0.01	<0.05	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Nivea	Dry comfort 48h, soin douceur - stick	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	7,7	180	n.d.
Laits corporels		Le propylparaben et le cyclopentasiloxane sont à éviter dans les laits corporels											
Denner	Body lotion	0,95	0,41	0,17	0,4	6,23	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Dove	Nutrition Essentielle, peau sèche	1,38	<0.01	0,72	<0.01	3,44	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	41,4	n.d.
Johnson's Body care	24Hours moisture body lotion	2,1	0,49	0,26	<0.01	3,59	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
L'Oréal Paris	Nutrisoft 24 H Velvety Body Lotion	2,64	<0.01	1,52	<0.01	<0.05	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Neutrogena	Crème hydratante à absorption rapide	1,61	<0.01	1,12	<0.01	6,89	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	15,1	n.d.
Nivea	Lait hydratant douceur - peaux très sèches	2,43	<0.01	0,77	<0.01	4,1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<0.3	6,1	n.d.

Présence = danger : veut-il signifier risque ?

Impacts faune animale

- disparition des **loutres** en Angleterre (fin des années 50) : insecticide Dieldrine, en 1950. Effet PE établi rétrospectivement dans les années 1980 par recoupements avec d'autres observations.
- baisse de la fertilité des **visons** du lac Michigan (milieu des années 60) associée à la contamination des poissons par les polychlorobiphényles (PCB).
- malformations chez les bébés **alligators** du lac Apopka (années 80), démasculinisation, stérilité reliées à un accident survenu dans une usine chimique produisant du Dicofol (Guillette, 1994).
- Idem chez les **panthères de Floride** corrélées à l'utilisation exagérée de DDE et PCB (Facemire, 1995).
- intersexualité chez les **poissons** exposés aux eaux usées de l'industrie du papier et de l'industrie chimique (Matthiessen et Sumpter, 1998)
- imposex chez les **gastéropodes** par le tributylétain (antisalissure des coques de bateaux) en mer.
- altération de la reproduction des **phoques** exposés aux PCB en Europe de l'Ouest (Reijnders, 1986).
- déclin des populations d'**oiseaux marins, de poissons de mer, d'ours polaires**, qui présentaient des troubles de la reproduction et une diminution de la taille des organes génitaux (Vos, 2000).

Effets suspectés sur l'Homme

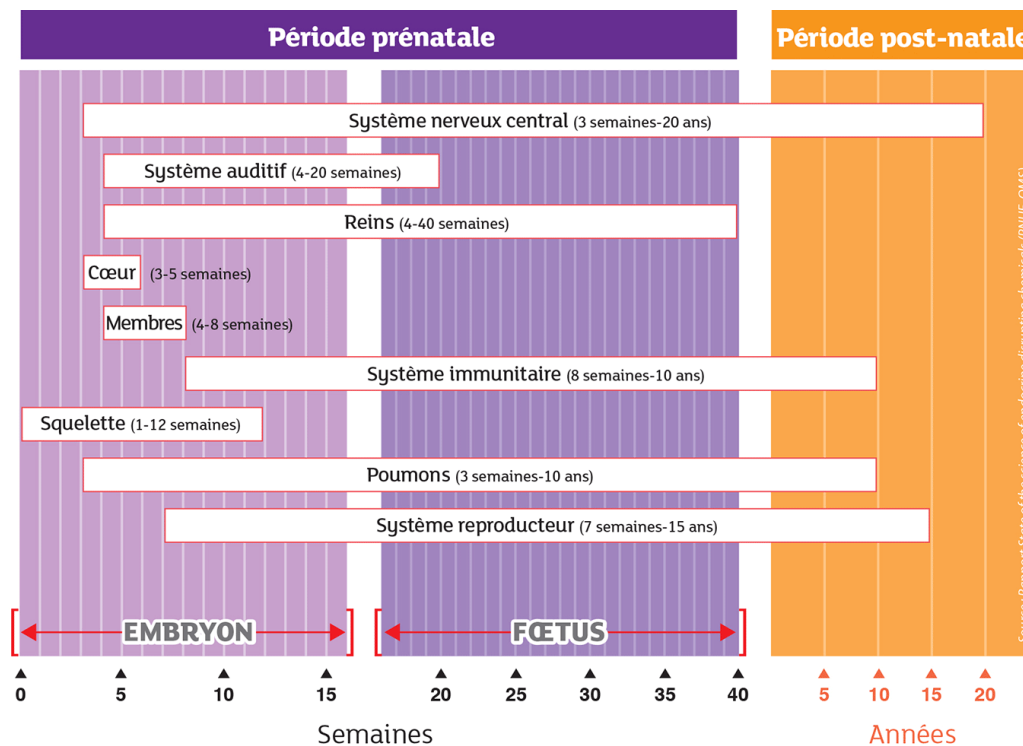


Qualité spermatique,
Cancer testicules,
Dysgénésie appareil reproducteur



Malformations appareil reproducteur,
Cancers sein, appareil reproducteur,
Stérilité

Age de la puberté, développement intellectuel, croissance, malformations, cancers hormonaux dépendants, diabète, obésité ...



La problématique ne doit pas focaliser sur les estrogènes

Augmentation de la clairance de la testostérone

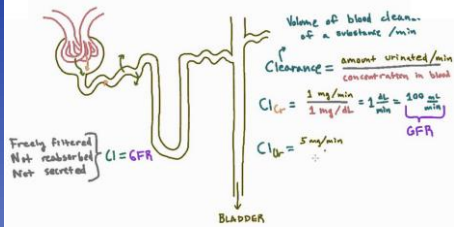
- Endosulfan
- Mirex
- Chlordecone
- o, p' - DDT

Diminution de la synthèse de la testostérone

- Ketoconazole



Démasculinisation

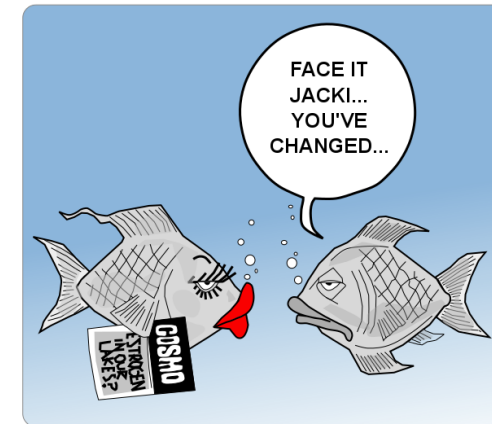


Estrogénicité

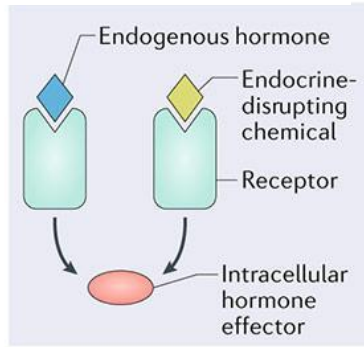
- Endosulfan
- o,p' DDT
- Toxaphene
- Dieldrine
- Methoxychlore

Anti- androgénicité

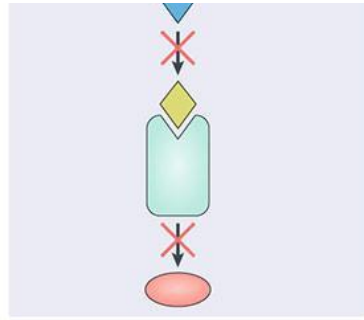
- p,p'-DDE
- Vinclozine



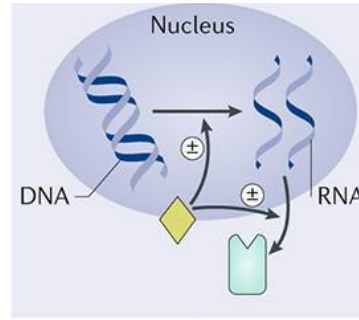
Agoniste récepteurs



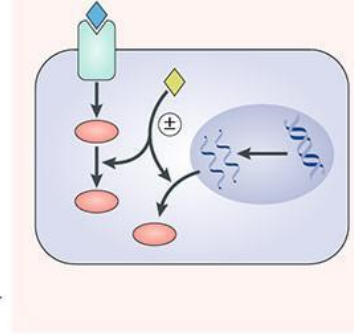
Antagoniste récepteur



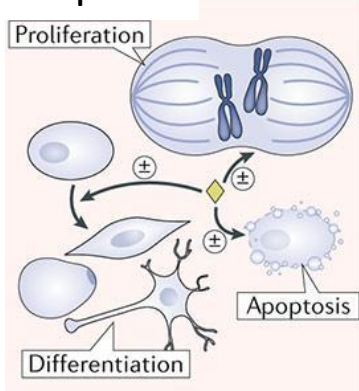
Transcription récepteur



④ Signal transduction

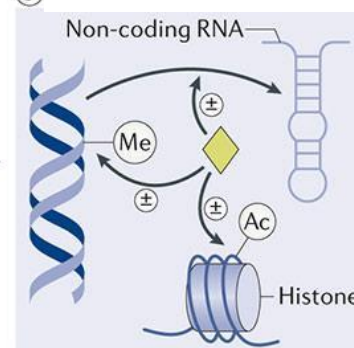


Impacts

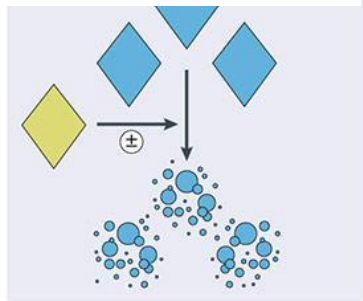


Principaux effets de produits chimiques PE

⑤ Altérations épigénétiques

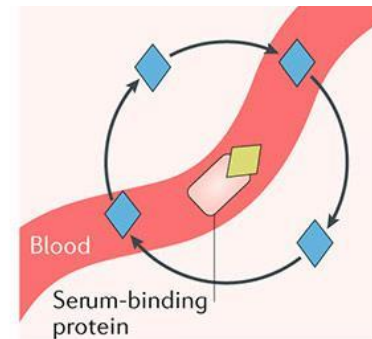


Détérioration hormones Ou élimination

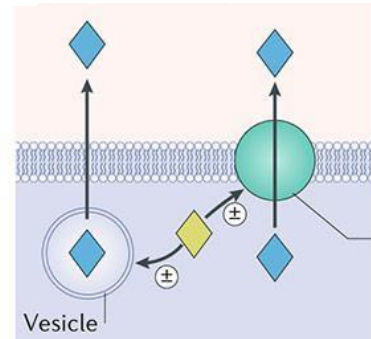


Diffusion hormones

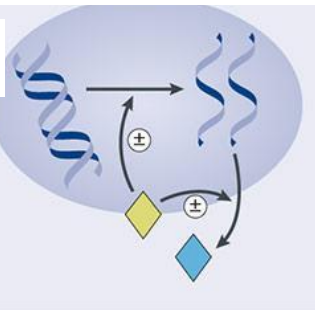
Ou niveaux circulants



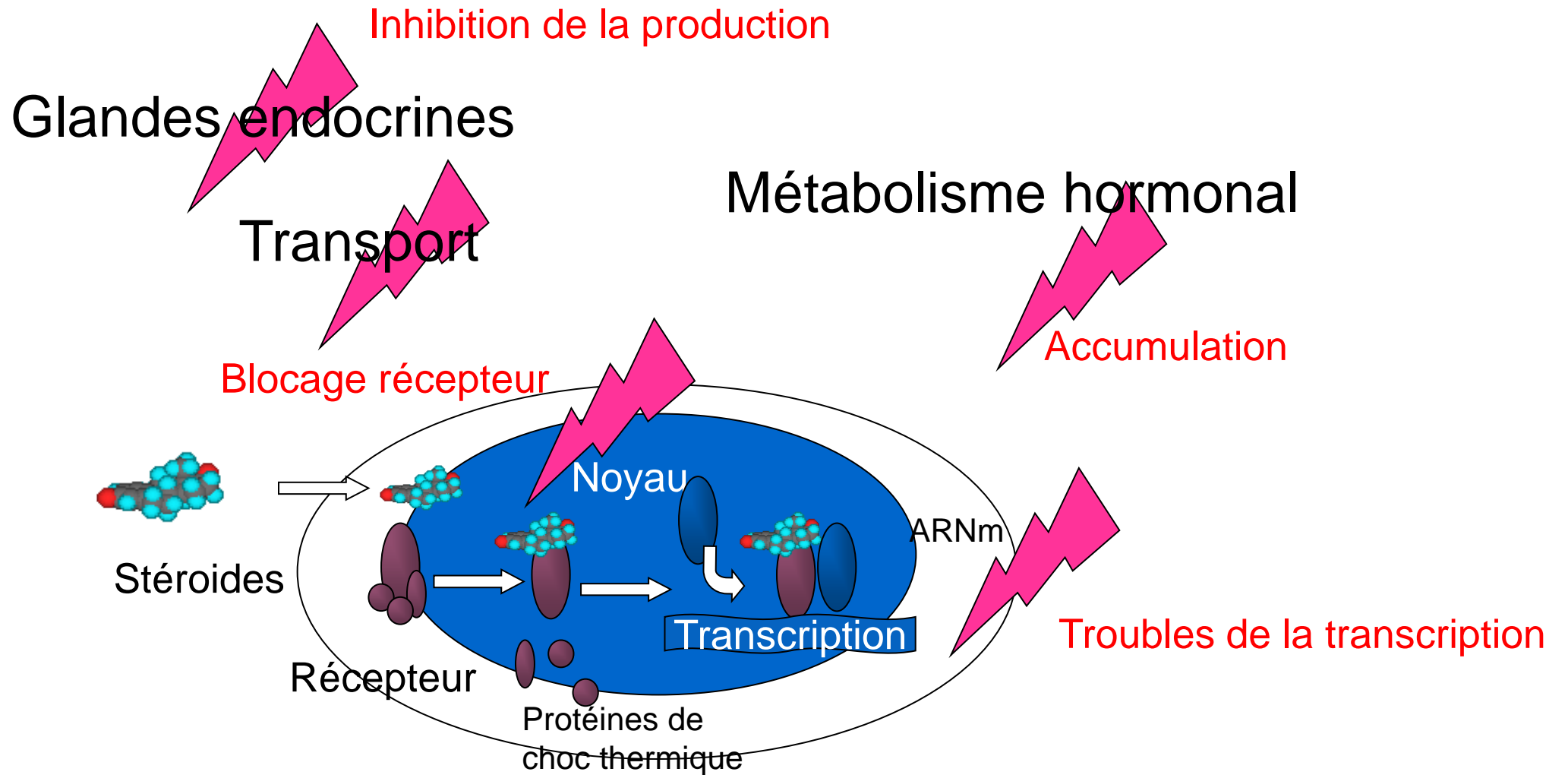
transport hormones



⑥ Synthèse des hormones



Complexité des interventions



Chaque test d'évaluation présente des limites qu'il convient de très bien connaître pour ne pas extrapoler de mauvaises interprétations

Méthodes de mesure

Analyses chimiques



In vitro

Cellules génétiquement modifiées pour mesurer les interactions avec les récepteurs, tests de liaison aux récepteurs et aux protéines de transport

In vivo

- Animaux génétiquement modifiés pour mesurer les interactions avec les récepteurs
- Observations du développement
- Reproduction
- Hormones circulantes
- ...

Populations en site réel ou en mésocosmes

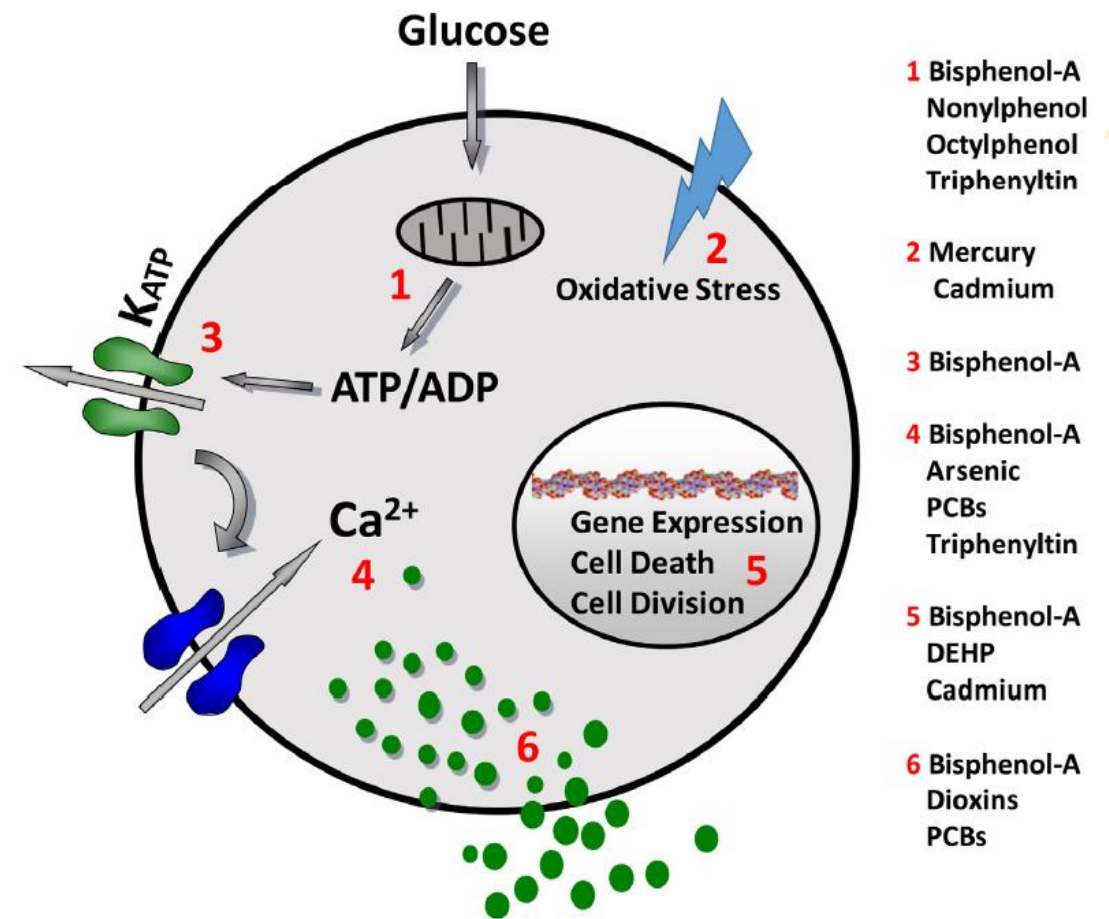
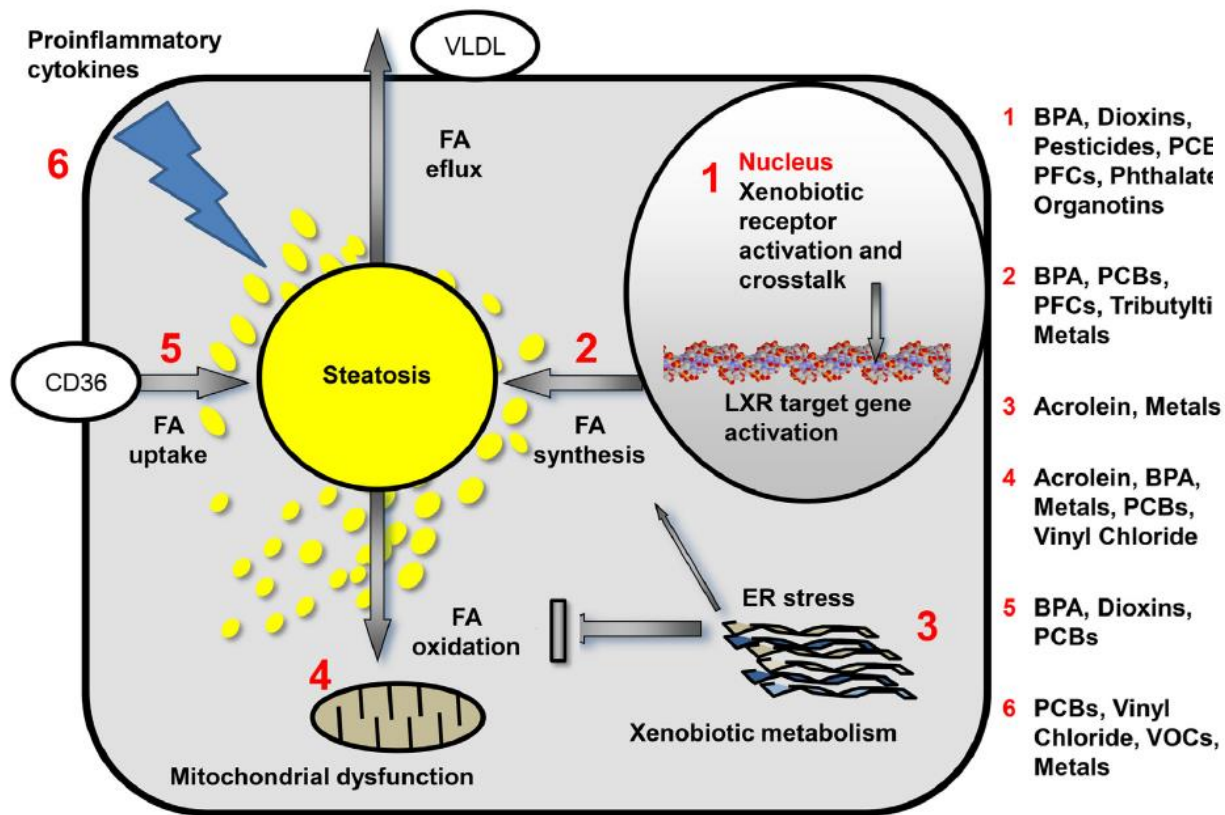
Études épidémiologiques

Impact grossesses, développement, cancers ...

Associer la bonne méthode à une bonne question !

Liens avec le diabète ?

Cibles de certains PE : Régulation des cellules beta pancréatiques et la glycémie



PE et régulation du métabolisme lipidique dans le foie

Heindel *et al.*, Reproductive toxicol, 2017, 68, 3-33

Baisse de la qualité spermatique

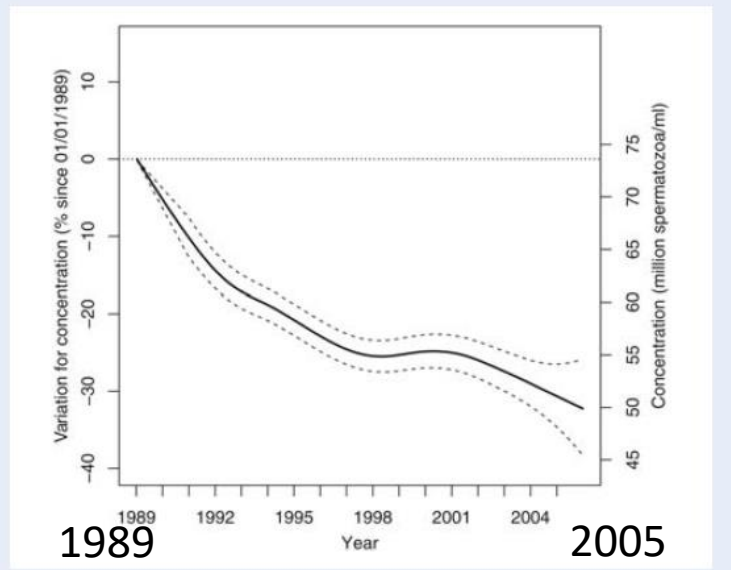


Figure 2 Variation in percent for concentration since 1 January 1989 for a 35-year-old man in metropolitan France with 95% confidence intervals (left axis). Projected values in million spermatozoa per millilitre (right axis).

Concentration en spermatozoïdes

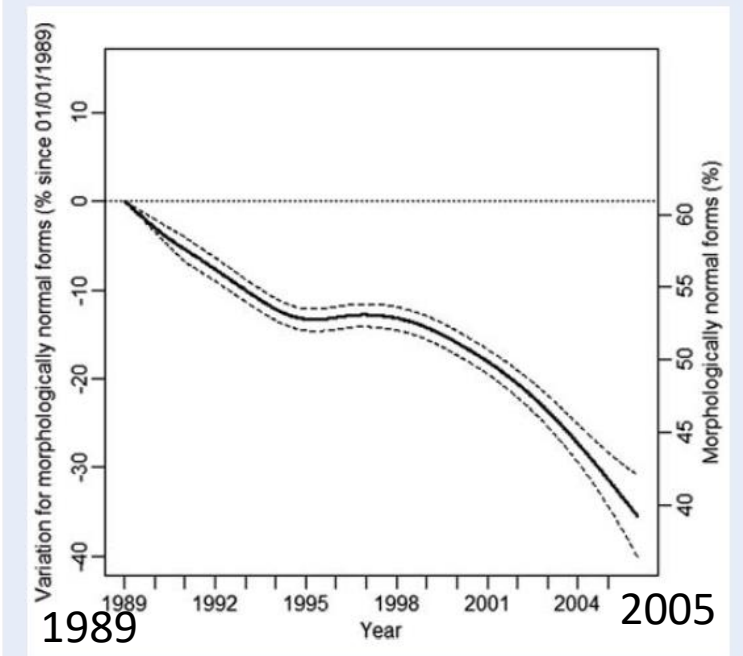


Figure 4 Variation in percent for morphologically normal forms since 1 January 1989 for a 35-year-old man in metropolitan France with 95% confidence intervals (left axis). Projected values in percentage morphologically normal forms (right axis).

Formes morphologiques normales des spermatozoïdes

M. Rolland *et al.*, *Human Reproduction*, 28, 2, 2013

FRANCE

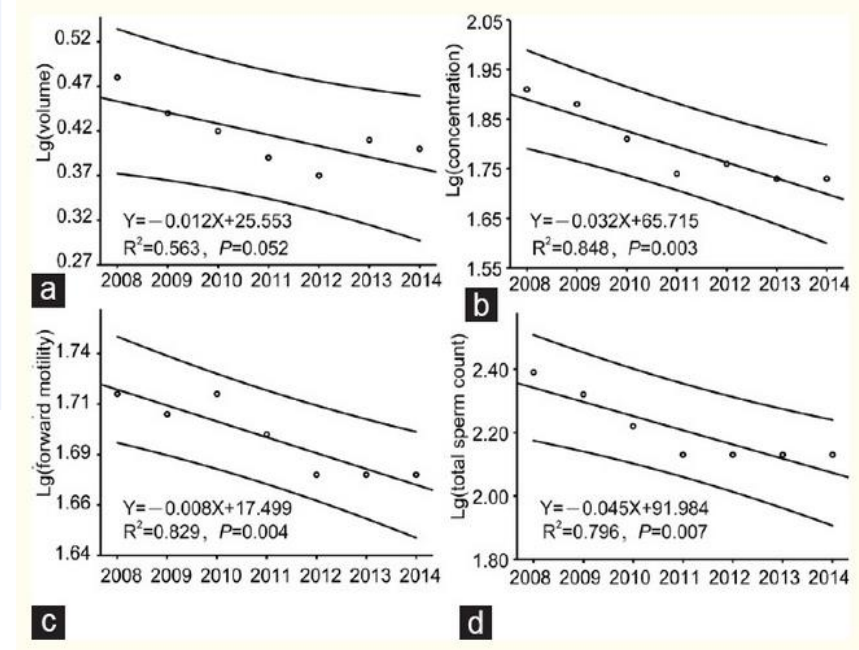


Figure 1 Linear regression lines of the means per year of the main sperm parameters. For each parameter, the graph shows the linear regression line with 95% confidence interval over the study period. Significant decreases in mean semen volume (a), mean sperm concentration (b), mean sperm forward motility (c), and mean total sperm count (d) were observed.

CHINE

Li W. *et al.*, *Asian J Androl.* 2017 Sep-Oct; 19(5):

Principales activités professionnelles

Principales activités concernées	Catégories de produits	Exemples de perturbateurs endocriniens
Agroalimentaire	Agents conservateurs, anti-oxydants, parfums, etc.	Hydroxytoluène butylé (BHT), Hydroxyanisole butylé (BHA), Méthylparabène, etc.
Cosmétique	Agents anti-UV, parfums, etc.	2-Ethyl-hexyl-4-méthoxycinnamate, Méthylsalicylate, etc.
Plasturgie et caoutchouc	Plastifiants, monomères, retardateurs de flamme, etc.	Bisphénol A, Résorcinol, Phtalate de diéthyle (DEP), Naphtalène, etc.
Energie	Additifs pour l'essence	Méthyl tert-butyl éther (MTBE), Ethyl tert-butyl éther (ETBE), etc.
Textile et ameublement	Retardateurs de flamme	Chloroalcanes paraffinés, Composés perfluorés, etc.
Chimie (peintures, encres, vernis, etc.)	Solvants, biocides, agents fixateurs, etc.	Méthyl p-Hydroxybenzoate, Acide borique, Perchloroéthylène, Octaméthylcyclotétrasiloxane, etc.
Bâtiments et travaux publics (dalles, enduits, peintures, etc.)	Retardateurs de flamme, solvants, etc.	Phtalate de butyle et de benzyle (BBP), Polybromodiphényléthers (PBDE), etc.
Commerce	Additifs révélateurs (tickets de caisse)	Bisphénol A, Bisphénol S, etc.
Entretien espaces verts	Produits phytosanitaires (fongicides, herbicides)	Deltaméthrine, Terbutryn, etc.
Nettoyage industriel	Détergents	Nonylphenol, etc.
Traitement des déchets	Retardateurs de flamme	Polychlorobiphényles (PCB), Polybromodiphényléthers (PBDE), etc.

...Les enjeux de recherche sur les perturbateurs endocriniens restent nombreux, pour la santé humaine et pour les écosystèmes :

- acquisition de connaissances sur de nouvelles substances ;
- étude de fonctions cibles autres que le système reproductif, le système nerveux et le métabolisme : croissance osseuse, surrénales, système gastro-intestinal, rythme circadien, glande pinéale, système cardiovasculaire, marqueurs précoces d'effets sur les yeux ou les dents... ;
- approfondissement des mécanismes d'action, y compris les mécanismes moléculaires de la régulation épigénétique ;
- caractérisation fine des expositions : développement de biomarqueurs (y compris sur plusieurs générations), prise en compte des faibles doses, compréhension du rôle des fenêtres d'exposition... ;
- amélioration de l'évaluation des effets : relations dose-réponse non monotones, toxicité des substances en mélange, toxicologie des temps longs sur plusieurs années voire générations, fiabilisation de l'extrapolation à l'être humain des résultats sur animaux,
- mise au point de biomarqueurs environnementaux de l'exposition et des effets des PE dans les écosystèmes
- implication du rôle de la contamination par les PE des milieux aquatiques dulçaquicoles et marins et mécanismes d'impact sur les dynamiques de populations animales

- Pas de récipients en polycarbonate.
- Ne faites pas chauffer les aliments dans du plastique (bouilloire).
- N'abusez pas des produits type fast-food (emballages en carton ou papier).
- Limiter les aliments sous emballages plastiques et abandonner les plats préemballés micro-ondables
- Préparer un maximum ses propres plats
- Consommez moins d'aliments transformés.
- Préférez les fruits, légumes et céréales biologiques. À défaut, pelez les végétaux qui peuvent l'être.
- Limiter sa consommation de soda en canette et de conserves (maïs, poisson, soupe)
- Éviter de cuisiner dans des poêles non adhésives : utiliser de l'acier inoxydable
- Choisir des petits poissons
- L'allaitement est recommandé
- Bien aérer
- Laver ses vêtements neufs avant de les porter
- Éviter la moquette (surtout dans les chambres d'enfant)
- Limiter les cosmétiques « inutiles » (parfum, vernis à ongles), limiter ceux qui comportent phtalates, triclosan et parabènes
- Remplacer ses produits classiques par des produits naturels : savon doux de Marseille, huile d'argan
- Ne fumez pas et évitez les atmosphères enfumées.
- Bannissez tous les produits supposés parfumer ou assainir l'atmosphère et préférez une bonne aération.
- Passez l'aspirateur très régulièrement puis la serpillière humide pour que les enfants jouent sur un sol dépoussiéré.
- Peignez et meublez la chambre d'un bébé à naître bien à l'avance et aérez abondamment.
- Portez des gants si vous devez utiliser des biocides (antiparasitaires pour animaux domestiques, produits de traitement du bois).

Pour en savoir plus

FOCUS SANTÉ EN ÎLE-DE-FRANCE | MARS 2019



ORS Île de France

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

EFFETS SUR LA SANTE ET LEVIERS D'ACTION EN REGION

Le 20 mars 2019, la Région Île-de-France signe la charte « Villes et territoires sans perturbateurs endocriniens » et devient ainsi la première région française à s'engager contre ces substances délétères pour la santé. Les collectivités locales, bénéficiaires d'aides régionales relatives aux équipements scolaires, sportifs ou à la petite enfance, et la Région devront respecter cinq engagements de principe, en faveur de l'environnement et de la santé des Franciliens :

- Restreindre et éliminer à terme l'usage des produits phytosanitaires et biocides qui contiennent des perturbateurs endocriniens et accompagner les habitants dans cette démarche ;
- Réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens en développant la consommation d'aliments biologiques ;
- Favoriser l'information des professionnels de santé et de la petite enfance, des collectivités et des acteurs économiques ;
- Éliminer progressivement les perturbateurs endocriniens des contrats et achats publics par le biais de critères d'éco-conditionnalité ;
- Informer tous les ans les citoyens de l'avancement des engagements pris.

Ce Focus santé, basé sur une revue des études, précise les impacts sanitaires des perturbateurs endocriniens, explicite les voies d'exposition à ces polluants et décrit les leviers d'action de la Région.

Auteurs : Jean-Philippe Camard, Célia Colombier
Directrice de publication : Isabelle Grémy

SOMMAIRE

- 2 Introduction
- 3 Perturbateurs endocriniens
- 7 Effets des perturbateurs endocriniens sur la santé
- 10 Evaluation et gestion des risques
- 13 Leviers pour agir en région
- 17 Conclusion et perspectives
- 18 Références



INRS