



PLASTIQUES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS



URML 2.2.2023

Docteur Josiane JOSPELAGE



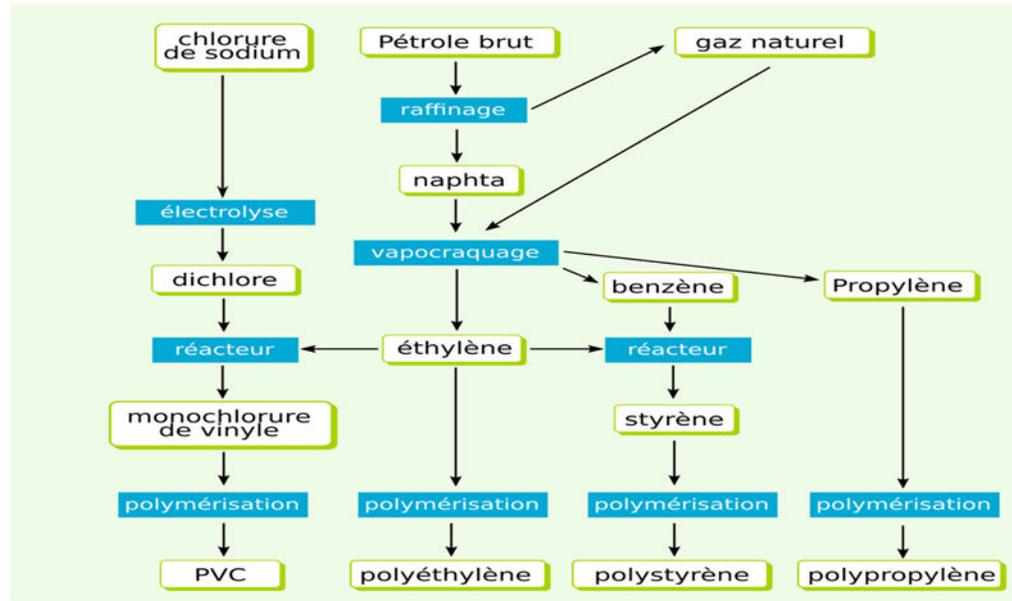
OBJECTIFS DE LA FORMATION

1. Décrire les mécanismes d'action des plastiques en tant que perturbateur endocrinien
2. Lister les pathologies engendrées par les plastiques comme perturbateurs endocriniens
3. Bibliographie

PLAN

- I. Qu'entend - on par plastiques ?
- II. Comment pénètrent- ils dans l'organisme ?
- III. Concept de perturbateur endocrinien
- IV. Pathologies neurosensorielles liées aux plastiques.
- V. Pathologies métaboliques liées aux plastiques

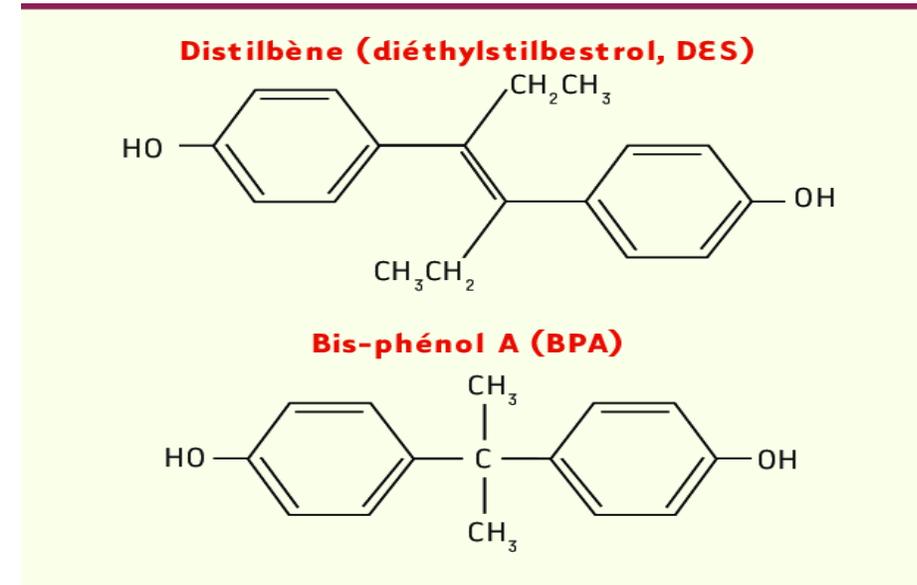
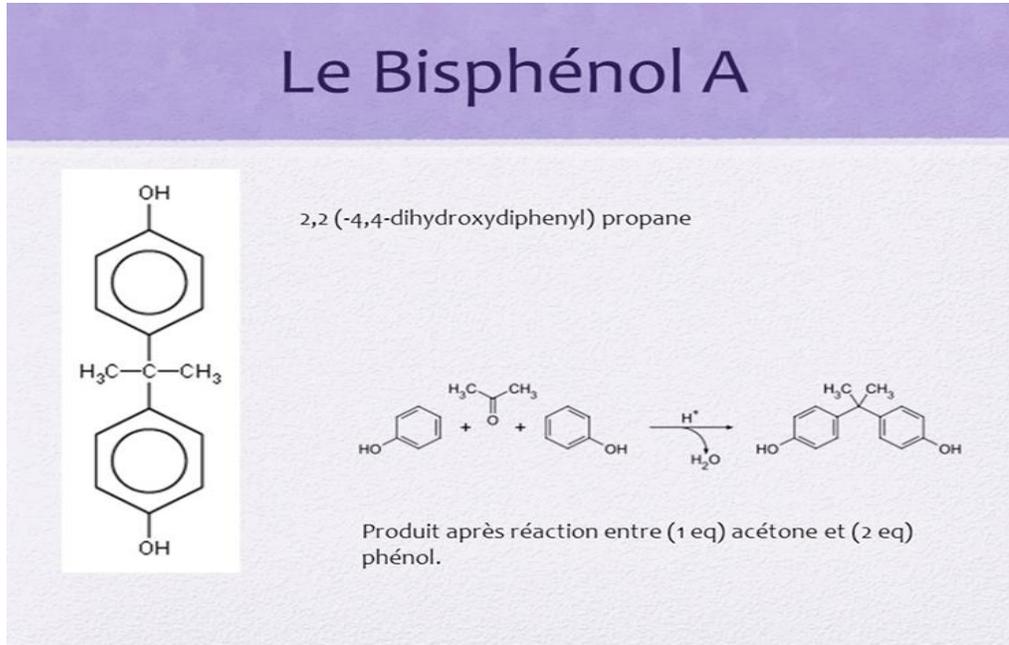
I. QU' ENTEND ON PAR PLASTIQUES ?



Les matières plastiques sont des matériaux obtenus par polymérisation de composés (éthylène, propylène, styrène...) issus principalement du vapocraquage d'hydrocarbures provenant de la **distillation du pétrole**.

- Toutes les matières plastiques contiennent des polymères (résine) auxquels peuvent s'ajouter certains **composants additionnels**, considérés comme étant des perturbateurs endocriniens.
- Les composants additifs sont des colorants, des plastifiants, ou encore des stabilisants et ignifugeants.
- Leur rôle peut varier :
 - soit ils permettent la transformation de la matière plastique.
 - soit encore ils permettent de faire baisser le prix de revient.
 - soit ils permettent de **conférer certaines caractéristiques aux produits finis**.

PRINCIPAL ADDITIF : LE BISPHEENOL A



BPA synthétisé en 1891 en Russie le 4,4'-dihydroxy-2,2-diphénylpropane, est un composé cristallisé, de formule $C_{15}H_{16}O_2$ comme estrogènes de synthèse pour mimer l'effet des hormones sexuelles féminines impliquées dans la fonction de reproduction . On lui a préféré le **Distilbène**.

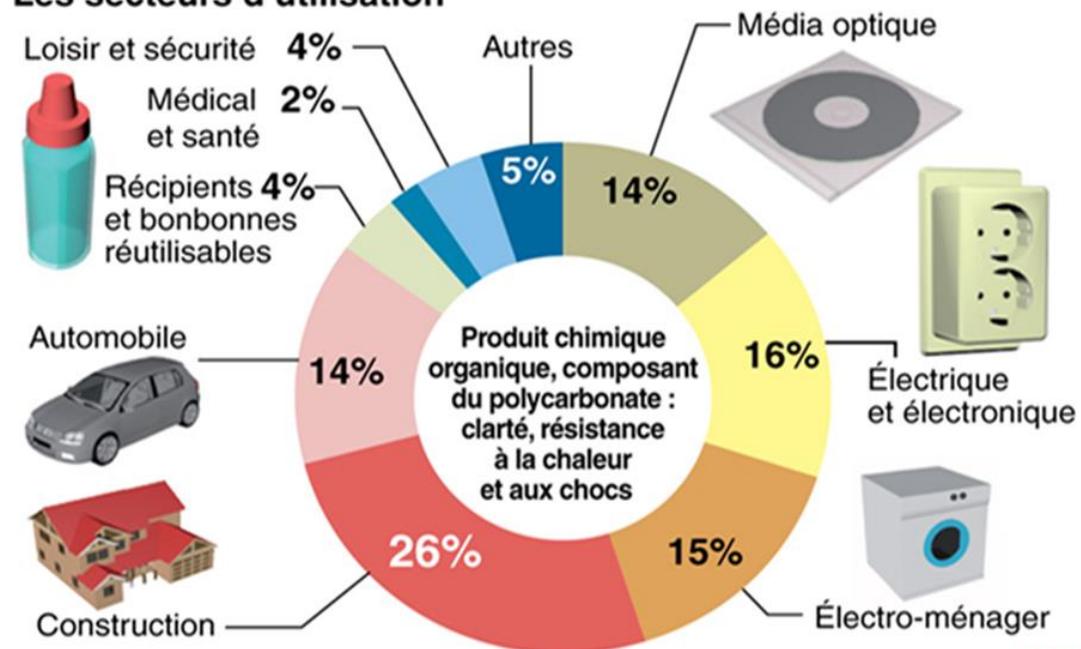
Le bisphénol A (BPA) utilisée depuis de très nombreuses années en association avec les autres composés dans la production des plastiques.

DANS QUELS PLASTIQUES TROUVE –T ON DU BPA

Bisphénol A

La France a interdit le 13 décembre le bisphénol A dans les contenants alimentaires, dès 2013 pour ceux destinés aux bébés et début 2015 pour les autres

Les secteurs d'utilisation



Source : AMSES

AFP

- POLYCARBONATES
- RECUS DE CARTES BANCAIRES
- FILMS INTERIEURS DES CANETTES
- BOITES DE CONSERVES



COMMENT LE BPA SORT IL DES PLASTIQUES ?

- **L'acidité**, en provoquant l'hydrolyse du polymère, favorise la migration du BPA vers les aliments .
 - Ne pas mettre de jus de fruits ou autre contenant acides dans les bouteilles en plastique .(**eau de coco jus de canne**)
- La migration peut aussi se produire au cours du conditionnement industriel, par exemple pendant le **pic de température** lors du passage à l'autoclave pour la stérilisation des conserves.
- **Le chauffage au bain-marie** ou **au micro-ondes** des contenants en polycarbonate est donc à éviter.
 - Eviter de chauffer les repas dans des boites en plastique
- La température ambiante a d'autant plus d'influence que l'exposition du produit au BPA est prolongée.
 - Les bouteilles en plastique dans le coffre des voitures
 - Les bouteilles d'eau minérale en plastique ne doivent pas être utilisées pour d'autres contenants comme les jus de fruits.

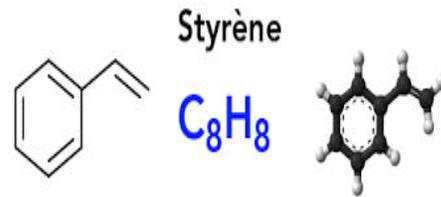
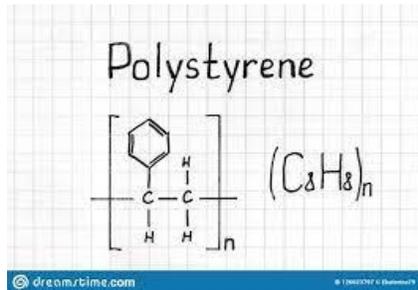
LES PHTALATES

- Les phtalates sont un groupe de produits chimiques dérivés (sels ou esters) de l'acide phtalique. Ils sont composés d'un noyau benzénique .
- Les phtalates, servent principalement à **assouplir le polychlorure de vinyle (PVC)**
- Ils sont présents
 - dans les bouteilles d'eau sous forme de PET (Polyéthylène Téréphtalate) le téréphtalate, qui entre dans la composition du polyester des bouteilles)
 - dans les films alimentaires
 - dans les tampons hygiéniques
 - dans certains cosmétiques
- **Des phtalates sont susceptibles de migrer dans les liquides.**

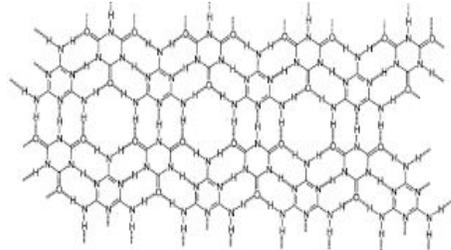


LES RETARDATEURS DE FLAMME

- Le polystyrène est un plastique obtenu par polymérisation du styrène qui est un dérivé du pétrole .



- Cette molécule de synthèse, toxique, se dégrade difficilement et s'accumule dans les tissus vivants.



- Présents dans la mousse des meubles les coussins d'allaitement .

Au polystyrène sont adjoints des retardateurs de flamme **PBDE** pour les rendre moins inflammables.

La plupart des retardateurs de flamme bromés sont lipophiles et capables de s'accumuler dans les graisses, se retrouvant ainsi le long de la chaîne alimentaire.

Des traces de ces composés ont été retrouvées **dans le sang et le lait maternel** des humains



CERTAINS PLASTIQUES SONT DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

LES PLASTIQUES :
SOURCES DE PERTURBATEURS NEURO-ENDOCRINIENS
ET/OU METABOLIQUES



Source :Pédiatrie n° 244 mai 2011

• LE PICTOGRAMME

Ce pictogramme utilise le triangle indiquant le caractère recyclable du plastique



A l'intérieur de ce triangle le numéro précise la composition de ce plastique

Il existe sept numéros (correspondant à des catégories) qui ne présentent pas forcément le même niveau de toxicité.

PLASTIQUES SANS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS



(HDP, HDPE ou PE-HD) Poly éthylène de haute densité ne représente aucun danger, même pour l'environnement. Elle est 100% recyclable. **Ne l'utiliser qu'une fois.**



(LDPE ou PE-LD) LDPE : Polyéthylène basse densité ne libère pas de substances chimiques dans l'eau qu'elle stocke. **Cependant, elle est sans danger seulement pour l'eau.** A ne pas utiliser pour d'autres produits de consommation.



Polypropylène ne concerne pas l'eau mais les yaourts ou les sirops, la margarine .

Ces plastiques sont sans danger uniquement pour les contenants sur lesquels ils ont été étudiés et ne doivent pas être réutilisés.



PLASTIQUES CONTENANT DES P.E.AVERES



Bouteilles d'eau minérale, de vin, de vinaigre, boîtes alimentaires, films alimentaires, flacons, solvants. L'ensemble des additifs et des monomères sont susceptibles de migrer vers les aliments du fait de **chaleur et de l'acidité**. La bouteille ne doit pas être réutilisée.



Matériau générateur de **phtalates** une fois stocké ou chauffé, principalement en présence de corps gras, L'utilisation du PVC se retrouve dans la fabrication de **jouets**. Emballage de viande et de fromage



Barquettes alimentaires variées (viandes, poissons, barquettes à emporter) gobelets, verres et couverts en plastiques jetables. pots de yaourts. Le polystyrène relarguerait du styrène, un composé organique soupçonné d'être cancérigène. Il contient souvent du PBDE un retardateur de flamme bromé qui passe dans le sang et le lait maternel des humains et entraîne une hypothyroïdie.



Le polycarbonate contient du Bisphénol A



II. MODE DE PENETRATION DANS L ORGANISME

- Voie orale
 - digestive
 - salivaire
- Voie respiratoire
 - Nasale
 - pulmonaire
- Voie cutanée
- Le placenta
- Le lait maternel



«Plus de 20 % des plastiques **des jouets** testés contiennent en quantité importante des substituts de **phtalates**

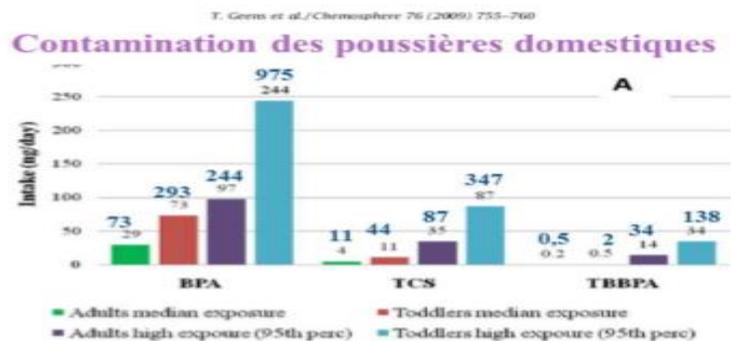


Le BA pénètre par voie transcutanée chez les vendeuses de grande surface **de même que les oestrogènes en patch dermique**



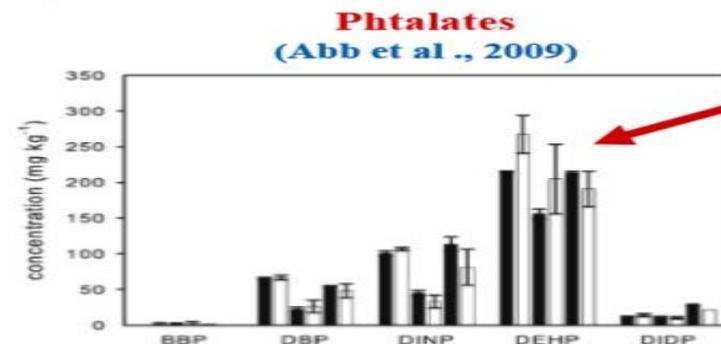
EXPOSITION AUX PLASTIQUES PAR VOIE RESPIRATOIRE

EXPOSITION AUX DÉRIVÉS PLASTIQUES VIA LES POUSSIÈRES - 1 -



Exposition	Adulte	Enfant
Maison	66%	86%
Bureaux	22%	—
Public	5%	5%
Bus	4%	4%
Couloirs	5%	5%
Dust (mg/j)	20	50
Max (mg/j)	50	200

BPA = 10% de l'expo. Totale/j



- **Poussières: concentration des phthalates // plastiques domestiques**
- **Taux urinaires chez les industriels corrélés à la nature du plastique**
- **Exposition journalière estimée**
DEP: 0,5 à 170 µg/kg/j
DBP: 0, 1 – 76 µg/kg/j
DEHP: 0,6 à 850 µg/kg/j

Hines et al 2009

L'exposition est surtout domestique.

Les fœtus et les nouveau-nés sont beaucoup plus exposés aux poussières

III. LIEN ENTRE PLASTIQUES ET PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

- A l'origine du concept de Perturbateur endocrinien

- Action des pesticides sur le système reproducteur animal : DDT Képone
- Découverte en laboratoire de l'impact du **Bisphénol A** sur les cellules vivantes
- Prise de conscience de l'action du Distilbène chez l'être humain

Conférence de Wingpread en 1991 : 21 chercheurs usa canada europe

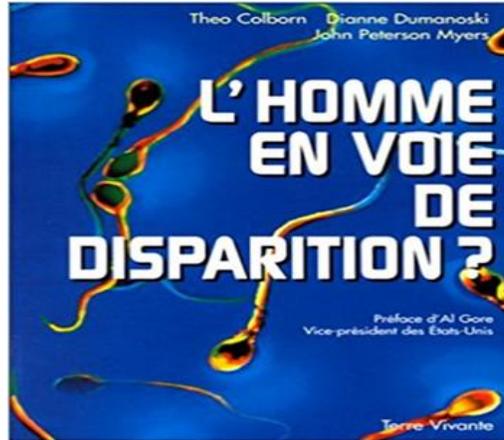
- Le concept de perturbateur endocrinien

- Mode d'action des PE
- Spécificités des PE
- Définition
- Action des PE sur la sphère neurosensorielle et métabolique

III. LE CONCEPT DE PERTURBATEUR ENDOCRINIEN



Observations en laboratoire



Dans l'espèce humaine



Modification de la faune sauvage
Féminisation des ours polaires



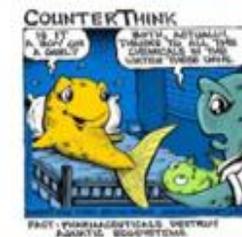
CONFERENCE DE WINGPREAD 1991

MODIFICATION DE LA FAUNE SAUVAGE

Effets sur la Faune: sentinelle



- 1960s: hypofertilité des visons du lac Michigan (PCB)
- 1970: Mike Gilbertson et Glen Fox et les oiseaux des grands lacs (PCBs)
- 1980s: Lou Guillette et les alligators de Floride lac Apopka (Dicofol)
- 1981: Imposex de gastropodes: B.Smith (tribultylétain)
- 1995 Panthère de Floride: C. Facemire (DDT et PCB)

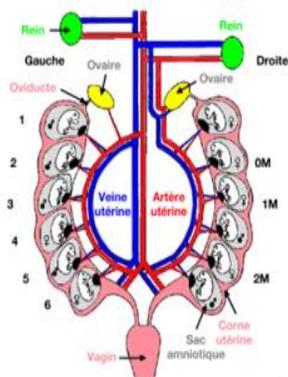


EXPERIENCES EN LABORATOIRE

Au Laboratoire:

Hormones et environnement foetal

- 1976 Frederik Vom Saal: position in utero des souriceaux femelles et comportement maternel ultérieur: « le conte des 2 sœurs », où l'impact des variations infimes hormonales



1979: Symposium

Raleigh North Carolina:

Effets de pesticides type Kepone et DDT

« one lock, many keys »

EN LABORATOIRE

- Découverte de l'action « *hormone like* » du BPA 1990
- Le Bisphénol A imite les hormones femelles .
- Entraîne une prolifération des cellules mammaires à l'origine de cancer du sein



L'exposition prénatale au Bisphénol A entraîne l'apparition d'un cancer in situ (Ana SOTO)

Des substances synthétiques qui se trouvent dans les produits les plus bénins et les plus courants sont susceptibles de perturber les hormones : Ex : le Bisphénol A

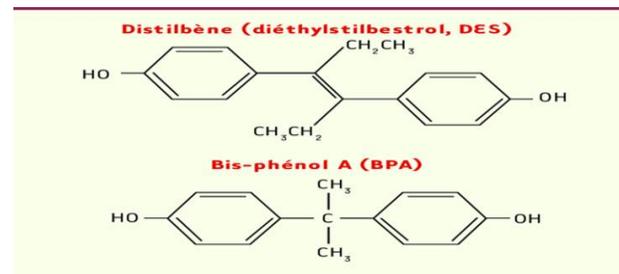
DANS L' ESPECE HUMAINE

Dans l'espèce humaine

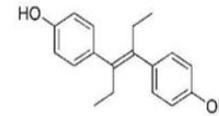
Epidémiologistes, registres

- Diminution de la qualité du sperme
- Augmentation des malformations génitales chez le garçon (hypospadias, cryptorchidie)
- Augmentation des cancers hormono-dépendants (sein, prostate, testicule)

- Histoire du DES



Dans l'espèce humaine: Le paradigme du Distilbène



Diéthylstilbestrol



chez la fille

- Cancer vaginal à cellules claires
- Utérus bicorne
- Endométriose, infertilité
- Cancer du sein

chez le garçon

- hypospadias
- cryptorchidie

banni en France en 1977

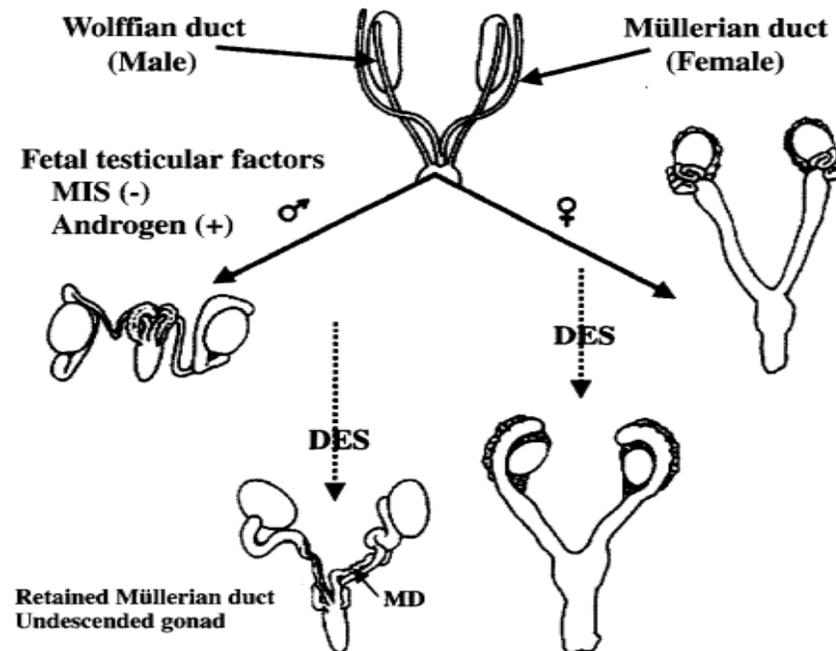
Atteinte trans-générationnelle

DISTILBENE ET BISPHENOL A deux produits de synthèse proches chimiquement

L'EXPERIENCE DU DISTILBENE

Distilbène dans l'espèce humaine

- Crytorchidie
- Hypospadias
- Restes Müllériens
- Hypofertilité
- Cancer testiculaire
- Troubles psych. ?



- Malformations utérines
- Adénocarcinome Vaginal
- Hypofertilité
- Complication obstétricales
- Cancer du sein

Fig. 2. Mechanisms associated with sexual differentiation of the mammalian reproductive system.

Conséquences du Distilbène sur la deuxième génération

EFFET TRANSGENERATIONNEL DU DISTILBENE

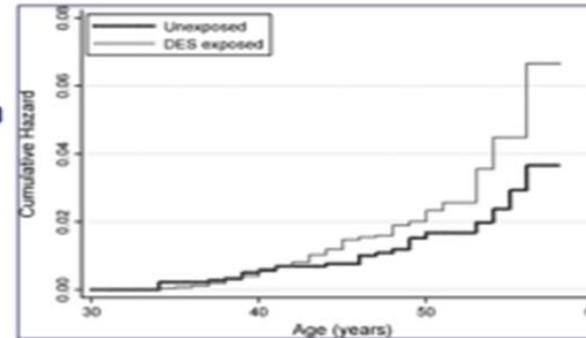
L'exposition in utero au DES

Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer

Palmer et al., 2006 cancer Epidemiol Biomarkers prev

- Etude prospective (National Cancer Institute)
- Suivi de cohorte à partir de 1970
de filles exposées in utero au DES entre 1950 et 1960
4821 femmes vs 2095 Contrôles non exposées
- Suivi pendant 33 ans
- IRR (incidence risk ratio) de cancer du sein invasif

Tout age confondu IRR 1,4 (0,89-2,22)
Après 40 ans R.R 1,91 (1,09-3,33)
Après 50 ans IRR 3,00 (1,01-8,98)



L'exposition prénatale au DES augmente le risque de cancer invasif du sein après 40 ans
Le taux d'hormone in utero influence le cancer du sein

Pathologies survenant à l'âge adulte à distance de la contamination par les PE

DISTILBENE EFFET TRANSGENERATIONNEL

Hypospadias à la troisième génération DES

- **Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study.** *Klip et al. Lancet 2002*

OR= 21 mais FIV et objectif secondaire

- **Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero.** *Palmer et al. Epidemiology 2005*

OR= 1,7 mais 4 études hétérogènes

- **Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol** *Brouwers et al., Hum Reprod 2006*

OR=4,9 (95%CI 1,1-22,3) étude cas/témoins

- **Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero** *Pons et al; Prenat Diagn 2005*

OR=5 étude prospective Port-Royal 1993-2002 3/1000 vs 17/1000

- **Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to DES during pregnancy** *Kalfa et al., Fertil Steril 2011*

CONCEPT DE PERTURBATEUR ENDOCRINIEN

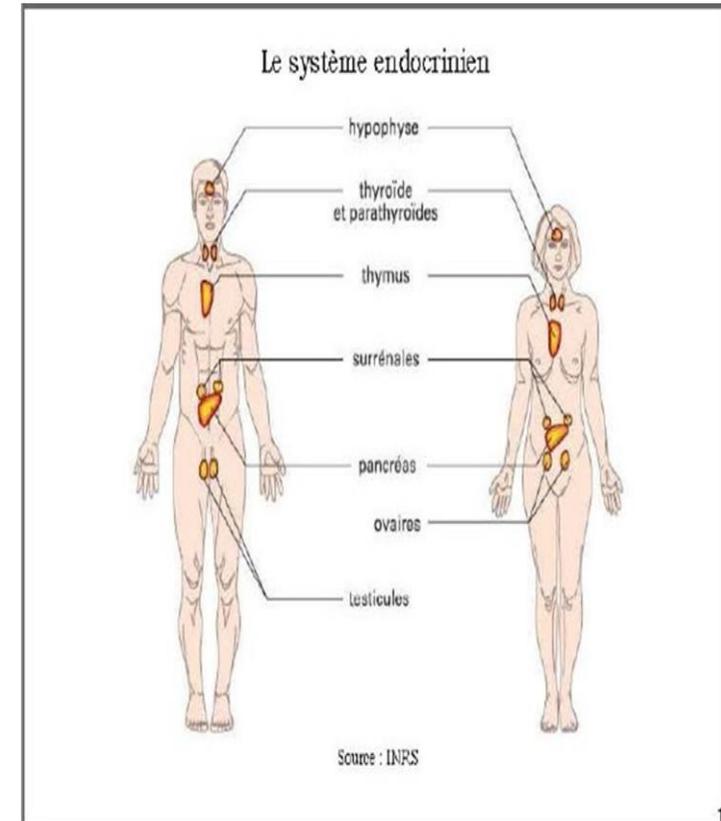
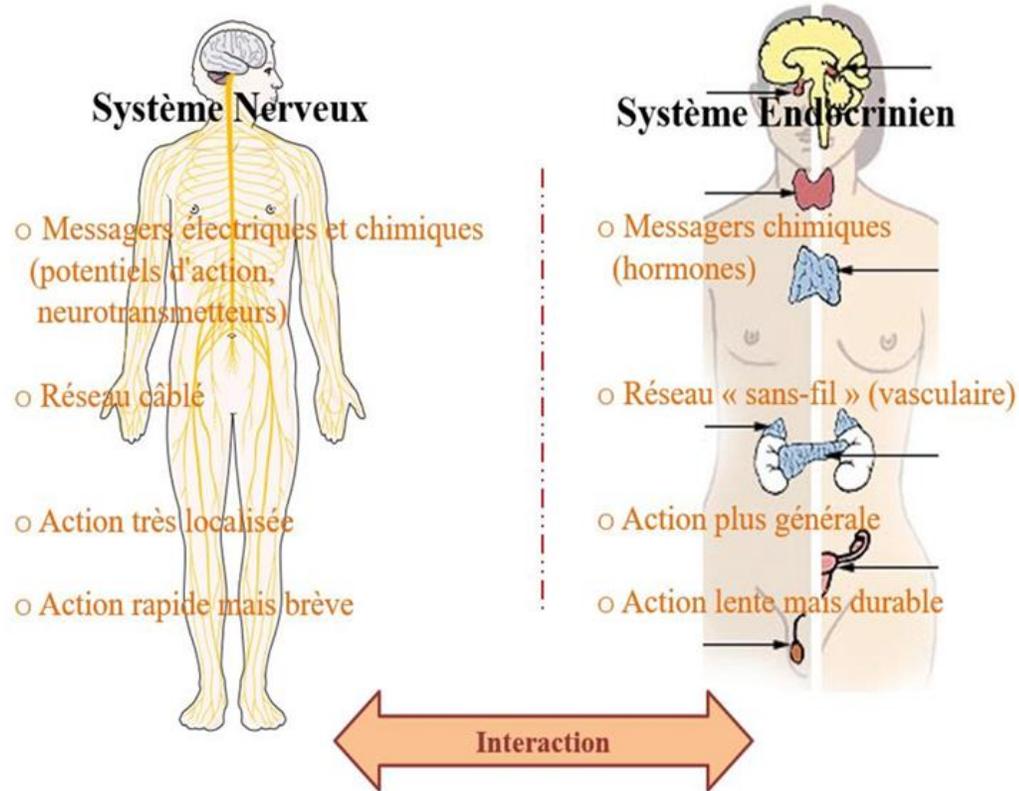
- *Substance chimique qui interfère avec le stockage la synthèse, le transport, le métabolisme ou l'élimination d'une hormone naturelle endogène assurant la régulation des mécanismes de développement et l'homéostasie*

- Nouvelle définition **OMS 2002**

*« Substance chimique **ou un mélange** (d'origine **naturelle** ou artificielle) étranger à l'organisme, qui peut interférer avec le fonctionnement des systèmes endocriniens et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme , sur ses descendants, ou des sous populations »*

L'OMS introduit une notion transgénérationnelle qui souligne le lourd fardeau pour les générations à venir

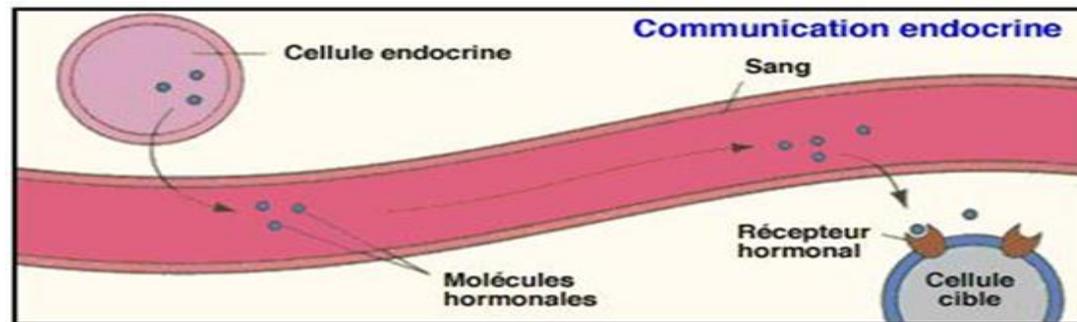
SYSTEMES DE COMMUNICATION DE L' ORGANISME



La communication entre les différentes cellules de l'organisme est assurée par deux types de circuits : le système nerveux et le système endocrinien

DEFINITION DE L'HORMONE

- Molécule messagère produite par le système endocrinien en réponse à une stimulation et capable **d'agir à très faible dose** .
- Le terme hormone qui signifie « mettre en mouvement » désigne des substances qui assurent la liaison chimique entre les différents organes via la circulation sanguine .



Transmission « ENDOCRINE » Par voie sanguine

Par l'intermédiaire d'HORMONES Sécrétées par une glande endocrine

MODE DE COMMUNICATION ENDOCRINIEN

Le SIGNAL donné par l'hormone est spécifique .
Est reçu par un RECEPTEUR spécifique



une serrure, une clé



Clé = Hormone

La clé apporte la sélectivité



Serrure = Récepteur

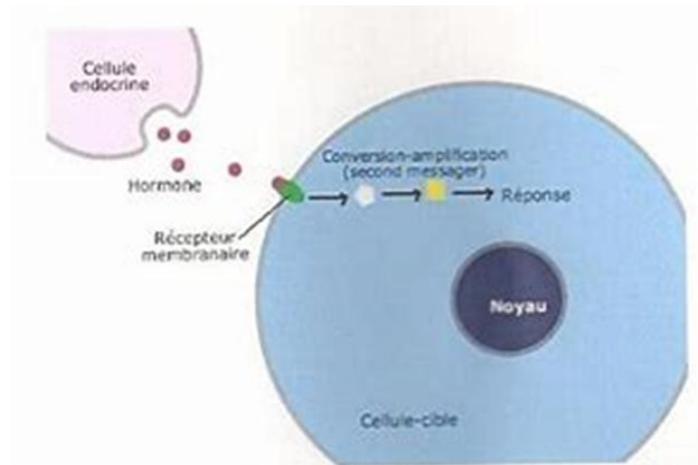
Serrure **Garante du mécanisme
d'ouverture**



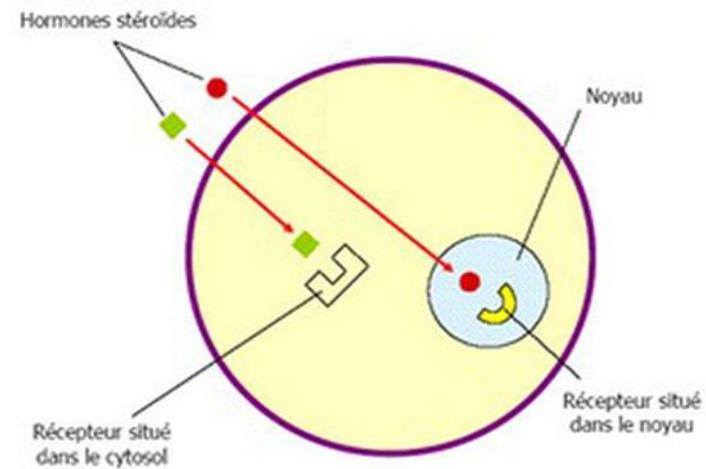
Le signal déclenche l'action

LES RECEPTEURS HORMONAUX

Toutes les hormones interagissent avec la cellule cible en se liant à un récepteur spécifique localisé soit sur la membrane plasmique soit dans le noyau .



Les récepteurs membranaires

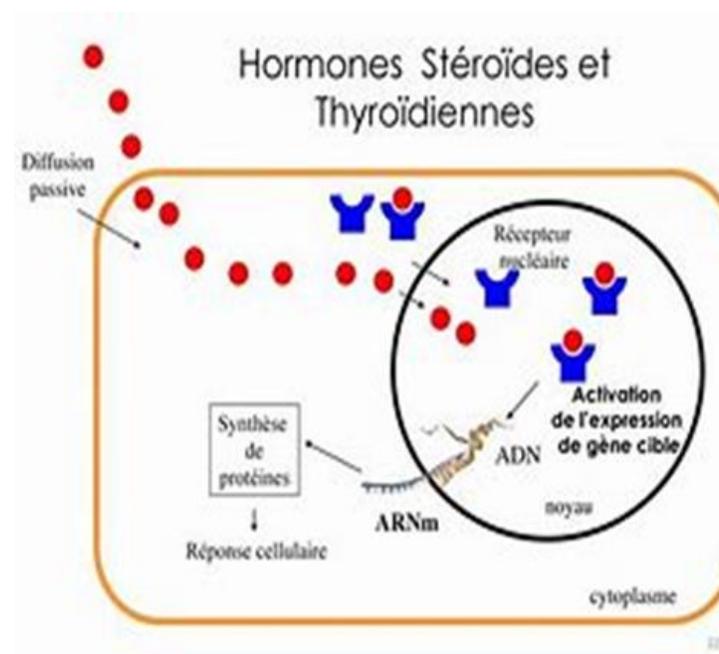
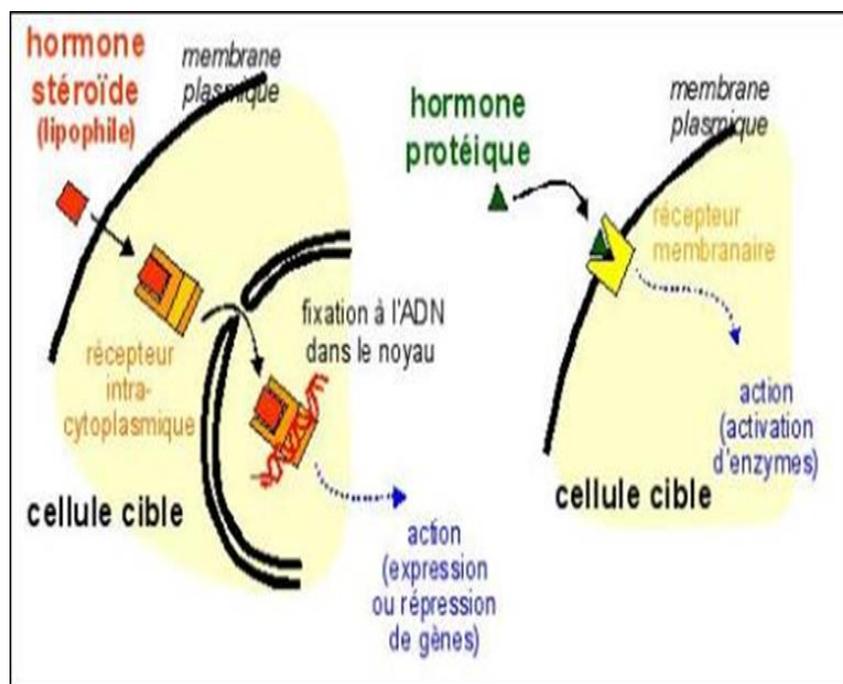


Les récepteurs nucléaires

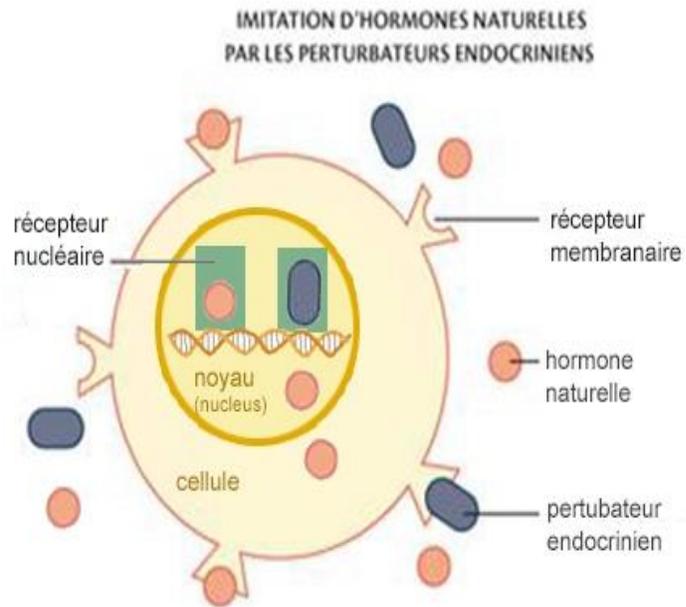
RECEPTEURS HORMONAUX

Au niveau cytoplasmique l'hormone active les enzymes

- Au niveau nucléaire il y a une activation de gène et synthèse d'une protéine



PERTURBATEUR ENDOCRINIEN ET RECEPTEUR



**CERTAINS PESTICIDES IMITENT
LES HORMONES NATURELLES**



Une serrure peut être ouverte
Par plusieurs clés

Symposium Raleigh North Carolina
sur l'effet de pesticides type
Kepone (chlordécone) et DDT
« **one lock, many keys** » 1979

MODE D ACTION DES P.E

Mimétique : imite l'action de l'hormone comme une fausse clé dans les serrures biologiques qui existent dans les organes et les cellules par interaction sur les récepteurs cellulaires .

Blocage : bloque l'action de l'hormone naturelle en saturant les récepteurs.

Perturbation en interférant avec le **fonctionnement de l'hormone** en bloquant sa production, son transport , son métabolisme ou celui du récepteur.

III. CARACTERES PROPRES AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

- Impact des variations infinitésimales
- Courbes dose / réponse
- Fenêtres de vulnérabilité
- Action à distance effet retardé dans le temps
- Action transgénérationnelle

L'exposition in utero au distilbène* II *un modèle expérimental humain*

L'induction foetale à distance de pathologies adultes

L'exposition in utero aux xénoestrogènes

La fenêtre d'exposition

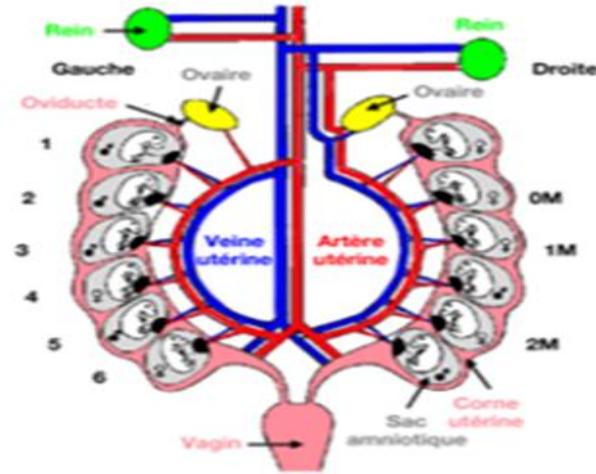
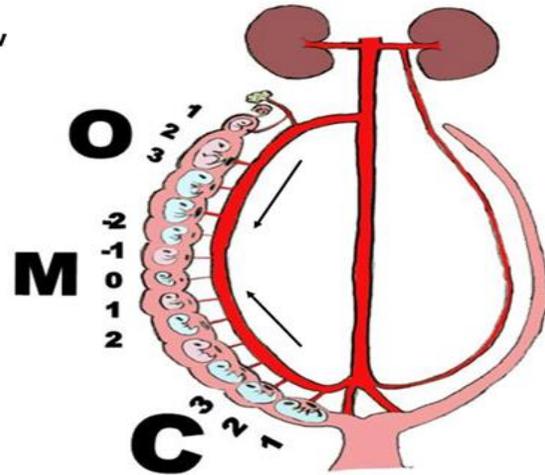
L'empreinte épigénétique

L'effet transgénérationnel



IMPACTS DES VARIATIONS INFINITESIMALES

Uterine Position	Placental Blood Flow ml/min/g
O 1	31.5
O 2	33.1
O 3	20.6
M -2	20.8
M -1	9.3
M 0	18.8
M 1	27.3
M 2	29.7
M 3	31.3
C 3	43.5
C 2	36.6
C 1	31.5



Chez la souris : Utérus bifide

Artère utérine droite plus fine que la gauche
concentration un peu moindre à D qu'à G.

Portée multiple : vrais jumeaux

Injection de dose unique de BPA :

concentration différente selon la position

Injection à des moments différents de la gestation

Mise en évidence de plusieurs caractéristiques des P.E.
Effets variable en fonction de la concentration (obésité ou cancer)

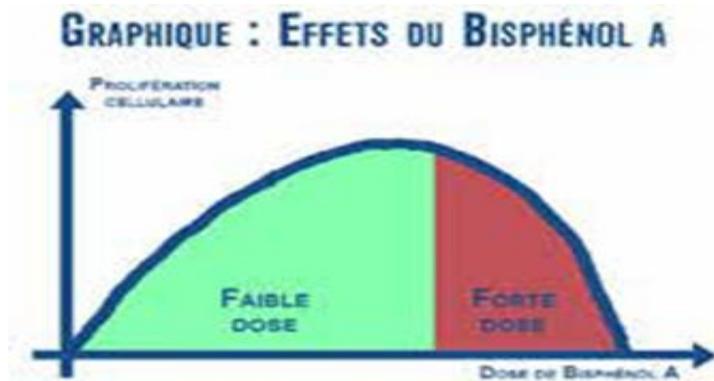
Effet différent à des périodes différentes de la gestation « Fenêtre de vulnérabilité »

RELATION DOSE/EFFET DU BPA

Variation des doses

En diminuant les doses de BPA, on obtient des modifications du cerveau, des seins et des ovaires .

Et conclut que **les très faibles doses peuvent avoir des effets plus graves que les fortes doses**



Variation du moment

En administrant le BPA à des périodes différentes de la grossesse il obtient des modifications différentes et met en évidence des « fenêtres d'exposition ».

Il conclut que **le moment** auquel la gestante est exposé au BPA est important



RELATION DOSE /EFFET EN TOXICOLOGIE CLASSIQUE

La dose fait le toxique

“All things are poison and nothing is without poison, only the dose permits something not to be poisonous.” Phillip von Hohenheim “Parace]

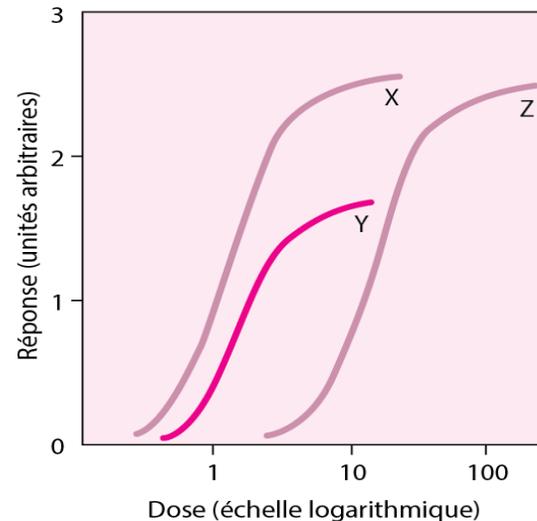
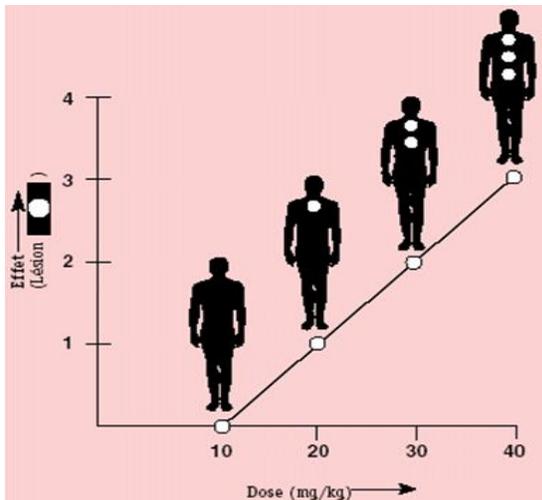
« The dose makes the poison »



Paracelsus (XVI^e century)

« Not only! »

Anonymous, XIX^e century

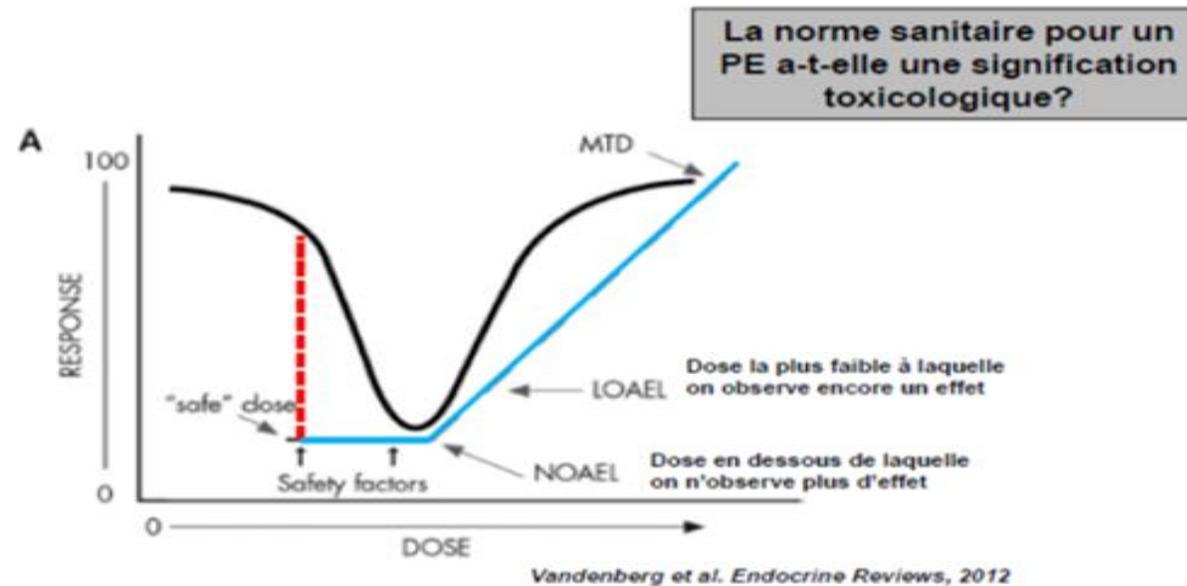


L'effet ne survient que si une dose est atteinte et dépasse les capacités de détoxication de l'organisme.

Relation Dose/ effet monotone

RELATION DOSE /EFFET POUR UN P.E.

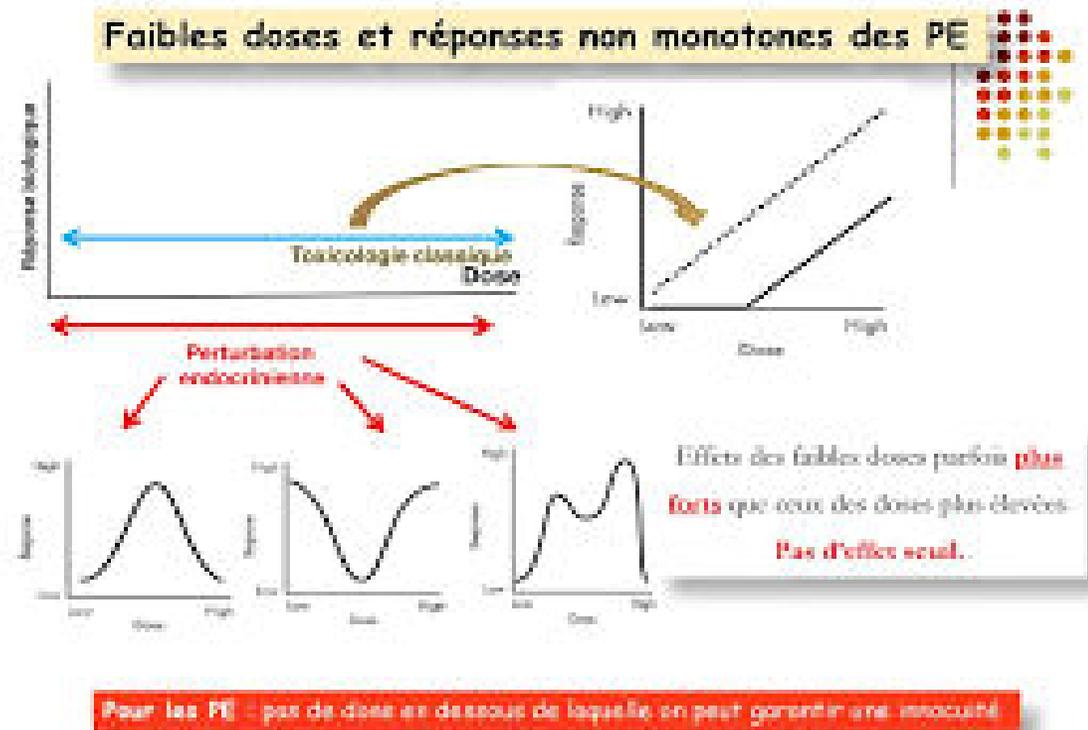
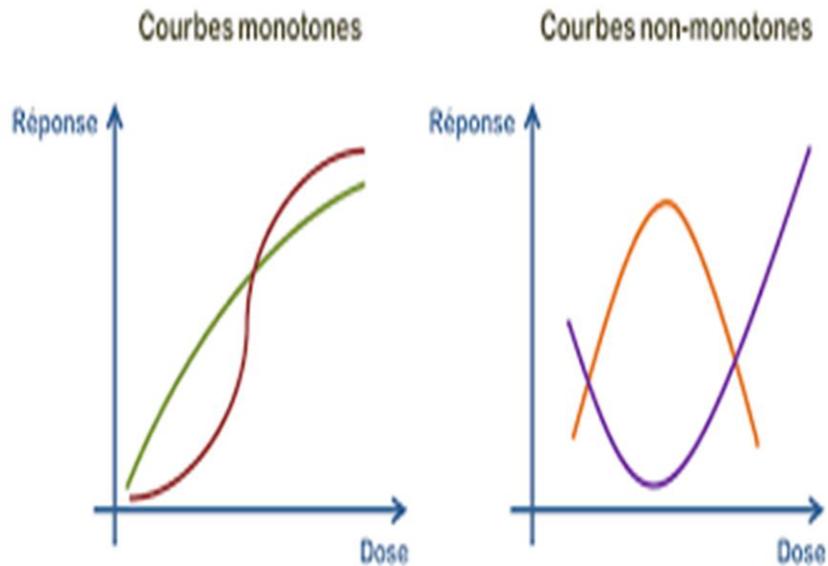
Pourtant...



Pour les PE : pas de dose en dessous de laquelle on peut garantir une innocuité

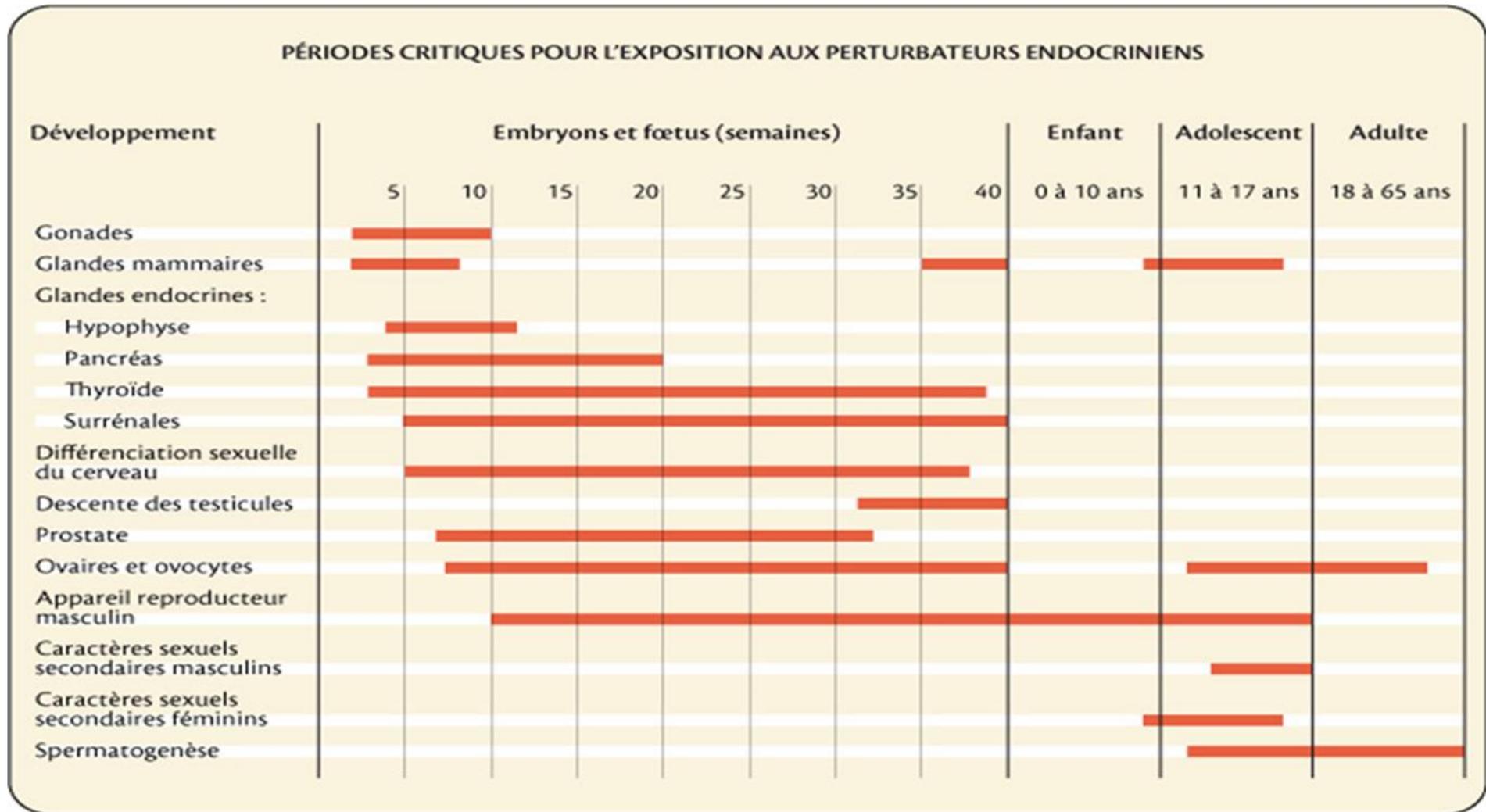
Pas de dose en dessous de laquelle il n'y a pas d'effet.
Courbes non monotones

RELATION DOSE /EFFET POUR UN P.E



Pour les perturbateurs endocriniens pas de doses en dessous de laquelle on peut garantir une innocuité

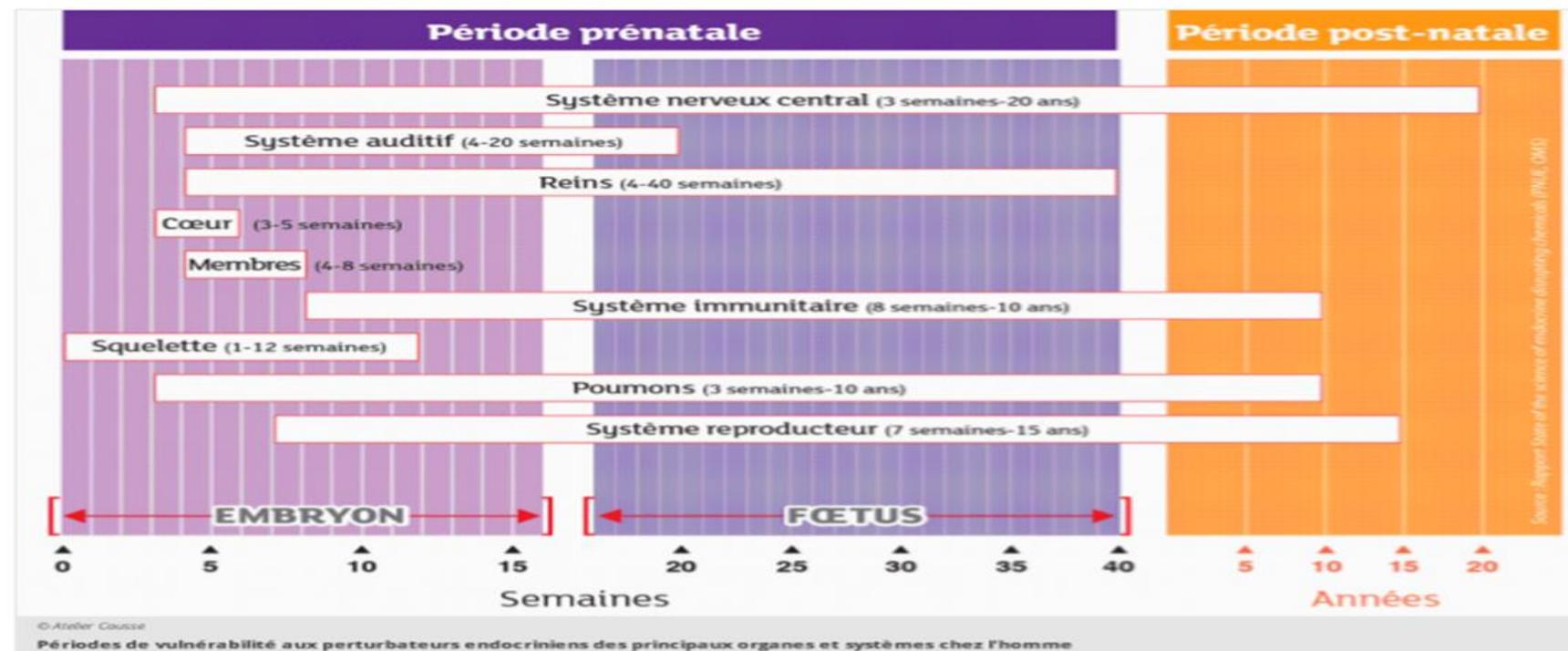
FENETRES DE SUSCEPTIBILITE



FENETRES DE SUSCEPTIBILITE DES ORGANES AUX P.E

Effets suspectés sur la santé

Les effets des perturbateurs endocriniens sur la santé varient selon l'âge et l'état physiologique des individus exposés. Il existe des « **fenêtres de susceptibilité** » ou des « **périodes de vulnérabilité** » durant lesquelles certaines populations (femme enceinte ou en âge de procréer par exemple) sont plus sensibles à leurs actions.
Par ailleurs, les effets des perturbateurs endocriniens peuvent également concerner la descendance des individus exposés. On parle alors d'**effets transgénérationnels**.



Les perturbateurs endocriniens sont soupçonnés d'être à l'origine d'une multitude d'affections. Toutefois, très peu d'études permettent aujourd'hui d'établir un lien causal clair entre l'exposition à un perturbateur endocrinien et la survenue de pathologies chez l'homme. Les effets ont été majoritairement observés chez l'animal. Ils incitent néanmoins à la prudence.

EFFETS RETARDE DANS LE TEMPS

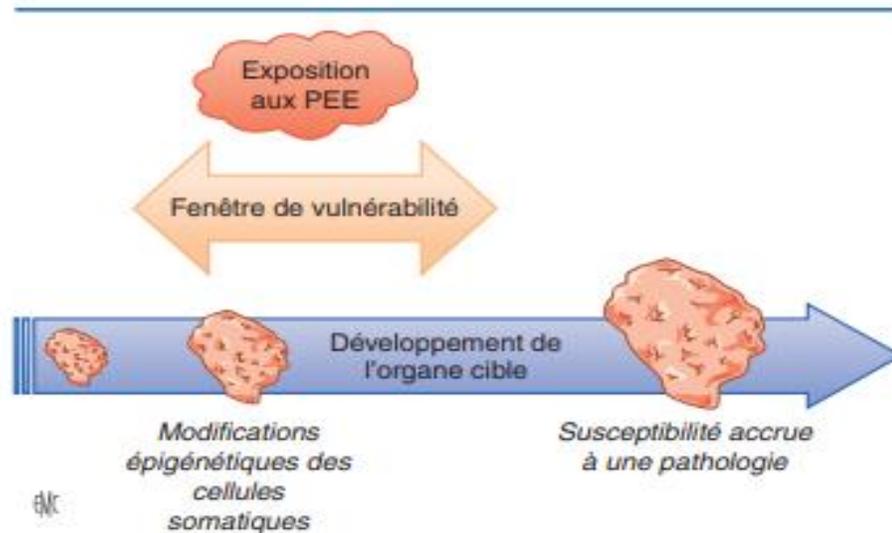


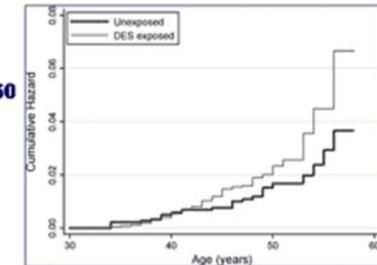
Figure 4. Modèle illustrant l'hypothèse de programmation foetale de Barker (*developmental origin of health and disease [DOHaD]*), selon laquelle une exposition précoce à des facteurs d'environnement délétères, comme une exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE), pourrait entraîner des altérations cellulaires responsables d'une modification des processus physiologiques et donc de pathologies à l'âge adulte, adapté de [28, 55].

L'exposition in utero au DES *Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer*

Palmer et al., 2006 cancer Epidemiol Biomarkers prev

- Etude prospective (National Cancer Institute)
- Suivi de cohorte à partir de 1970 de filles exposées in utero au DES entre 1950 et 1960 4821 femmes vs 2095 Contrôles non exposées
- Suivi pendant 33 ans
- IRR (incidence risk ratio) de cancer du sein invasif

Tout âge confondu IRR 1,4 (0,89-2,22)
Après 40 ans R.R 1,91 (1,09-3,33)
Après 50 ans IRR 3,00 (1,01-8,98)



L'exposition prénatale au DES augmente le risque de cancer invasif du sein après 40 ans
Le taux d'hormone in utero influence le cancer du sein

EXPOSITION AUX P.E IN UTERO ET MALADIES METABOLIQUES

Origine développementale des pathologies chroniques adultes *DOHAD*

David Barker, Lancet 1989



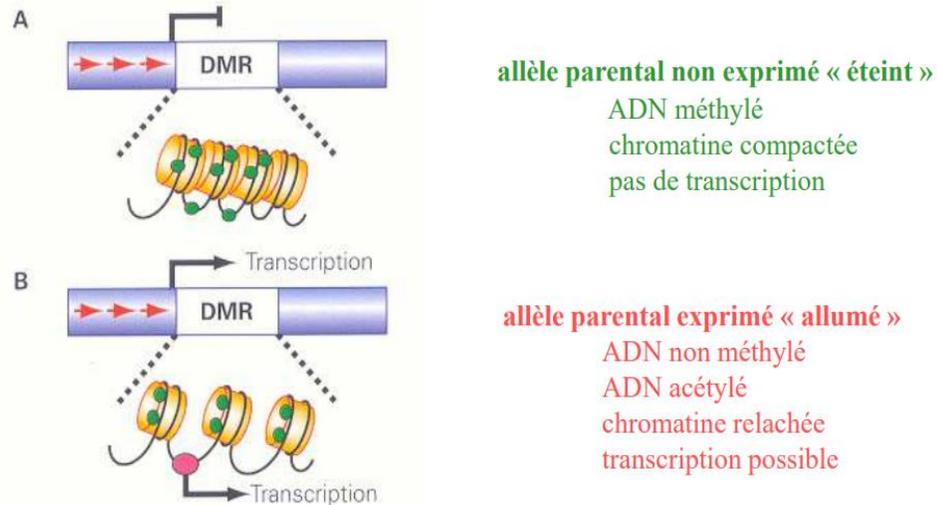
Nutrition inadaptée
Stress
Hyperglycémie maternelle
Toxiques environnementaux

Hypotrophie fœtale *obésité, syndrome métabolique, DT2*
pathologies cardio-vasculaires

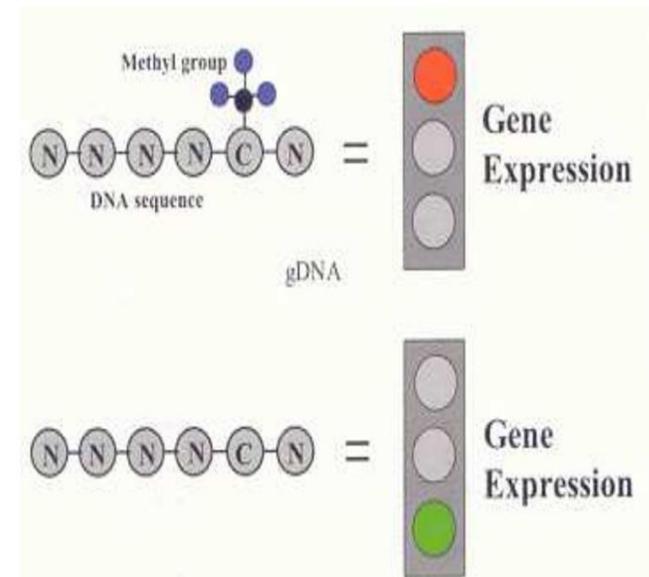
PE ET MARQUAGE EPIGENETIQUE

Régulation épigénétique

Méthylation des CpG (DMR)
Modifications post-traductionnelles des histones



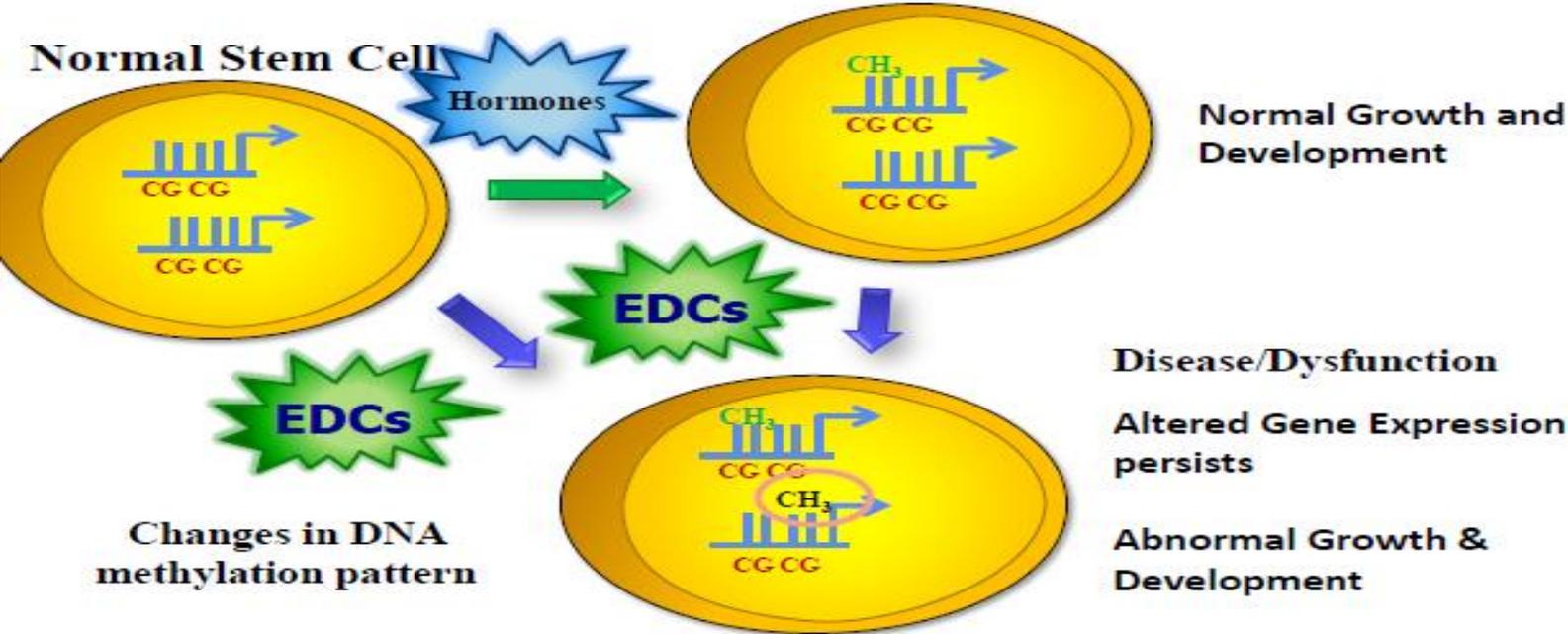
La méthylation des gènes: un marquage épigénétique



ACTION TRANSGENERATIONNELLE DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

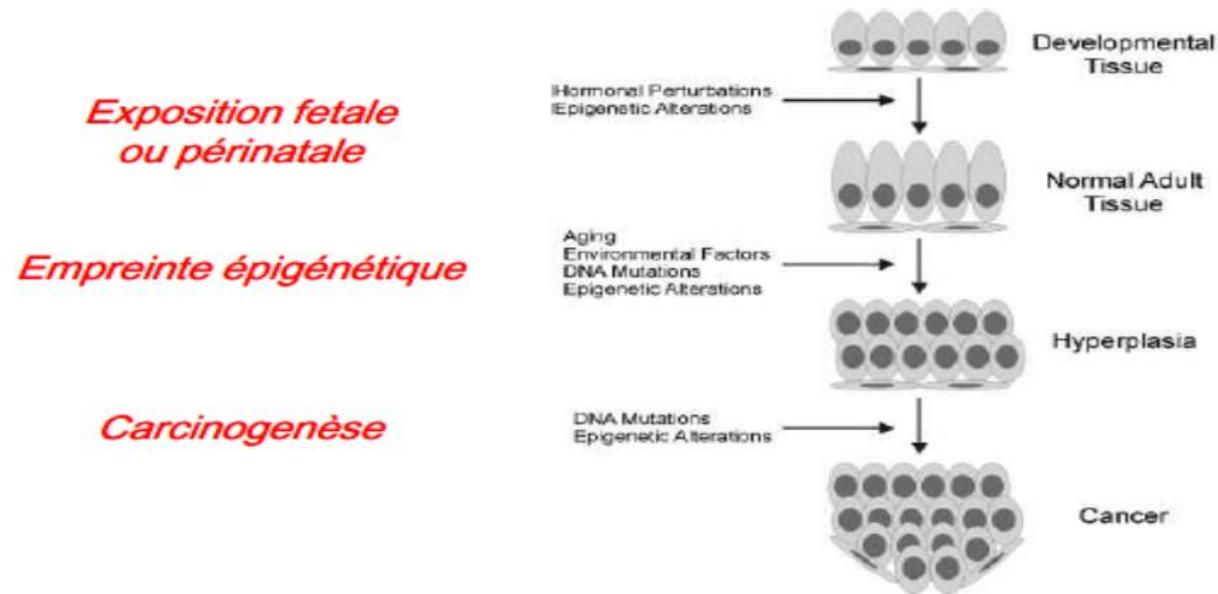
PERTURBATEURS ENDOCRINIENS /EPIGENETIQUE

Epigenetic/Environmental Basis of Disease



PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET EPIGENETIQUE

Les anomalies constatées après exposition au DES et les mécanismes de régulation épigénétiques mises en évidence constituent un modèle par lequel les perturbateurs endocriniens environnementaux sont susceptibles lors de l'exposition in utero d'altérer le programme de développement et favoriser la carcinogenèse.



ACTION DES P.E. IN UTERO SUR LES MICROARN

Les microARN sont des ARN non codants qui contrôlent l'expression des gènes. Leur mode d'action repose sur un appariement spécifique entre les microARN et les ARNm.

Si l'appariement est parfait l'ARNm est clivé, autrement il y a inhibition de la traduction.

Les microARN jouent un rôle important, puisque **ces microARN contrôlent la structure de la chromatine, la méthylation et l'expression des gènes codants** pour des facteurs de transcription.

Le nombre de gènes cibles par microRNA est d'environ une centaine.

Ces gènes cibles étant impliqués dans de nombreuses fonctions, il est aisé d'imaginer qu'une altération de l'expression de microARN peut entraîner une expression aberrante d'un sous-groupe de protéines ou d'ARNm.

DU CONCEPT A LA REALITE

Au départ ce concept de PE concernait essentiellement la reproduction

Aujourd'hui il concerne de multiples domaines

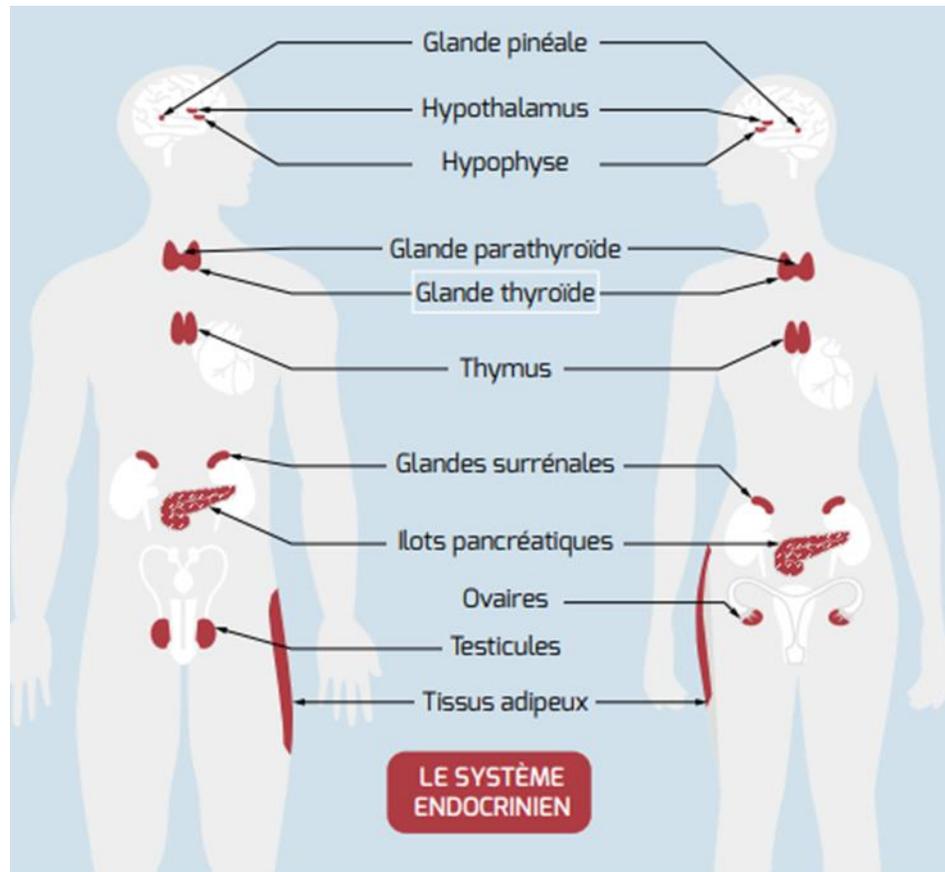
- Génitaux Cancers hormonodépendants (sein, prostate), Malformations génitales, troubles du développement sexuel
- Thyroïde et développement neuropsychologique
- **Métabolisme: obésité, diabète**
- Immunité
- Génétique

Les avancées

- Sur la compréhension des modes d'action
- Sur l'impact des Perturbateurs endocriniens sur le cerveau
- Beaucoup d'expériences ont été faites sur les plastiques leur lien avec la perturbation thyroïdienne.
- On ne peut rattacher un symptôme à une substance car l'exposition est multiple

LES PLASTIQUES PE AGISSENT A DIVERS NIVEAUX

LE SYSTÈME ENDOCRINIEN



DIFFERENTS NIVEAUX

Hypothalamus

Hypophyse

Thyroïde

Organes sexuels

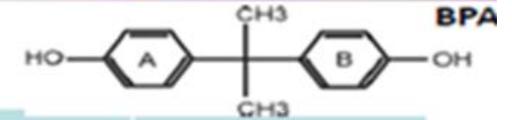
Métabolisme

Graisse

Pancréas

Surrénales

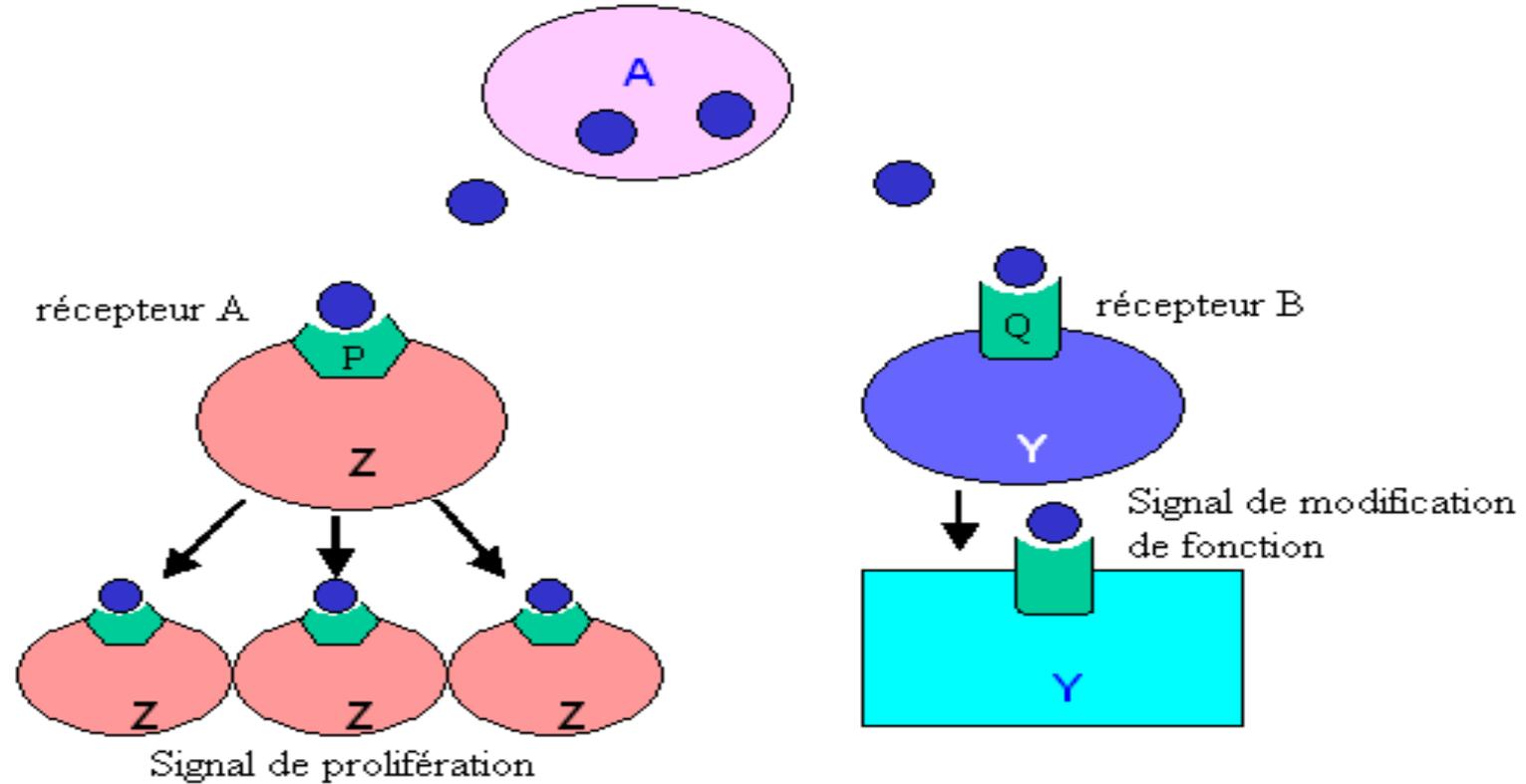
Exemple - Bisphénol A



Effets critiques	Référence étude	Pop. animale	Période d'exposition	Voie d'expo	Type d'effet	LOAEL / NOAEL
Cerveau et comportement	Xu <i>et al.</i> , 2010c	Souris ICR	GD7-PND21	orale	↓ Expression récepteurs NMDA en lien avec une perturbation des fonctions de mémoire spatiale et d'apprentissage	LOAEL = 50 µg/kg/j
Appareil repro. femelle	Rubin <i>et al.</i> , 2001	Rat Sprague Dawley	GD6 – sevrage des petits	orale	Perturbation des cycles ovariens	NOAEL = 100 µg/kg/j LOAEL = 1,2 mg/kg/j
Métabolisme et obésité	Miyawaki <i>et al.</i> , 2007	Souris ICR gestantes	Traitement des mères de GD10 jusqu'au sevrage puis des petits jusqu'à PND30	orale (eau de boisson)	Augmentation du poids corporel, augmentation de la cholestérolémie	LOAEL = 0,26 mg/kg/j
Glande mammaire	Moral <i>et al.</i> , 2008	Rat Sprague Dawley	GD10-GD21	Orale (gavage)	Effet sur les bourgeons terminaux mammaires (TEB)	NOAEL = 25 µg/kg/j

Action différente selon les doses
 Les petites doses ciblent le cerveau et le sein
 Les fortes doses le métabolisme et l'appareil reproducteur

HORMONES ET RECEPTEUR



Une hormone peut avoir plusieurs actions différentes

IV. PLASTIQUES PE ET TROUBLES NEUROSENSORIELS

- Le mode de pénétration des plastiques par voie buccale, respiratoire ou cutanée, sollicite **directement**, par les nerfs olfactifs et gustatifs ,
 - l'**hypothalamus** où se régulent les comportements,
 - les **circuits cérébraux** où se régulent les systèmes cognitifs et
 - l'**hypophyse** qui contrôle la différenciation sexuelle et
 - **la thyroïde**.
- D'où impact particulier des plastiques sur les comportements
 - Données épidémiologiques chez l'homme du lien entre BPA ou phtalates et troubles neurocomportementaux .
 - Données expérimentales chez l'animal.

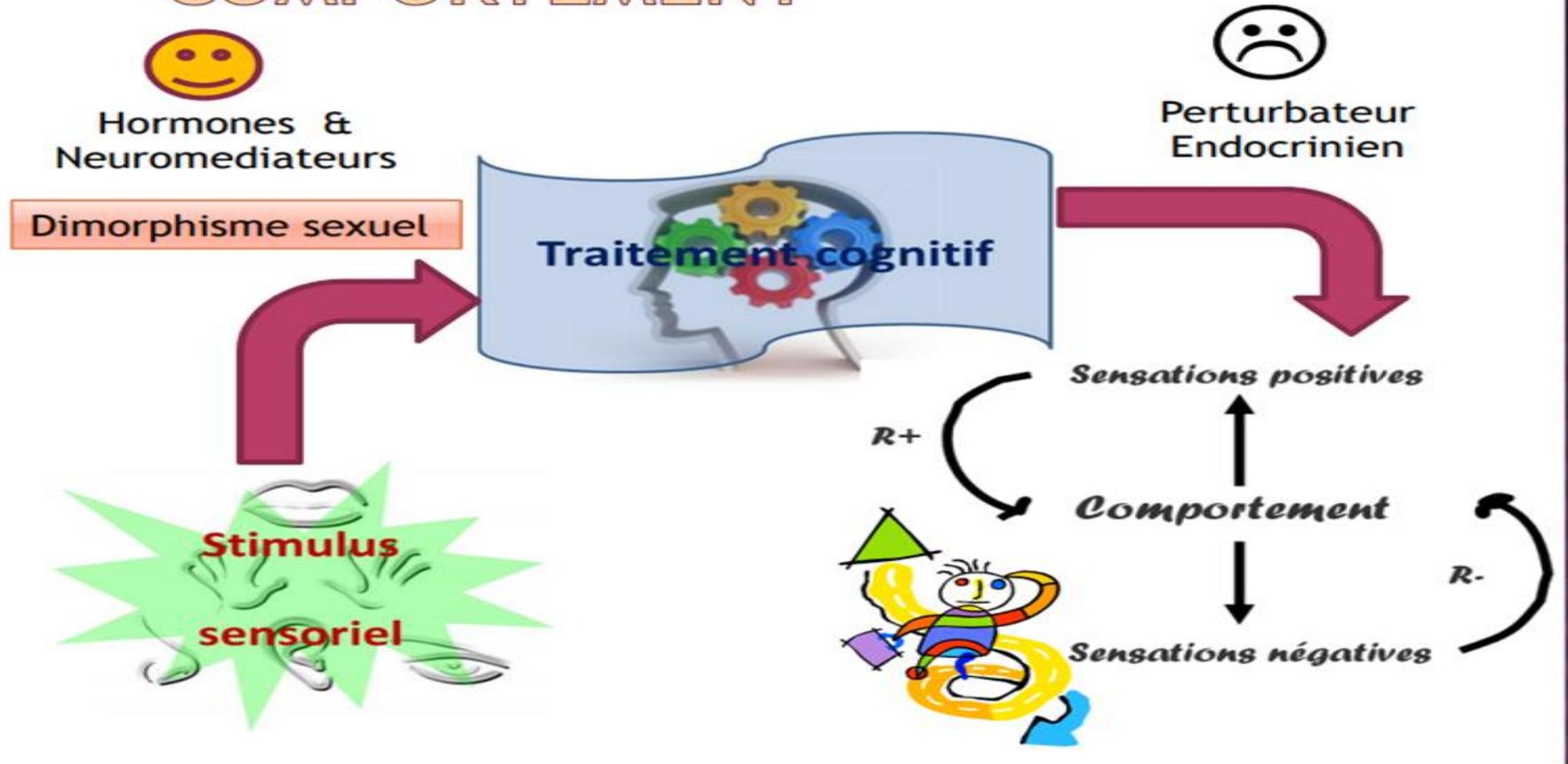
PLASTIQUES PE ET TROUBLES NEUROSENSORIELS

ORIGINE DU GOÛT « PLASTIQUE » ET COMPOSANTES



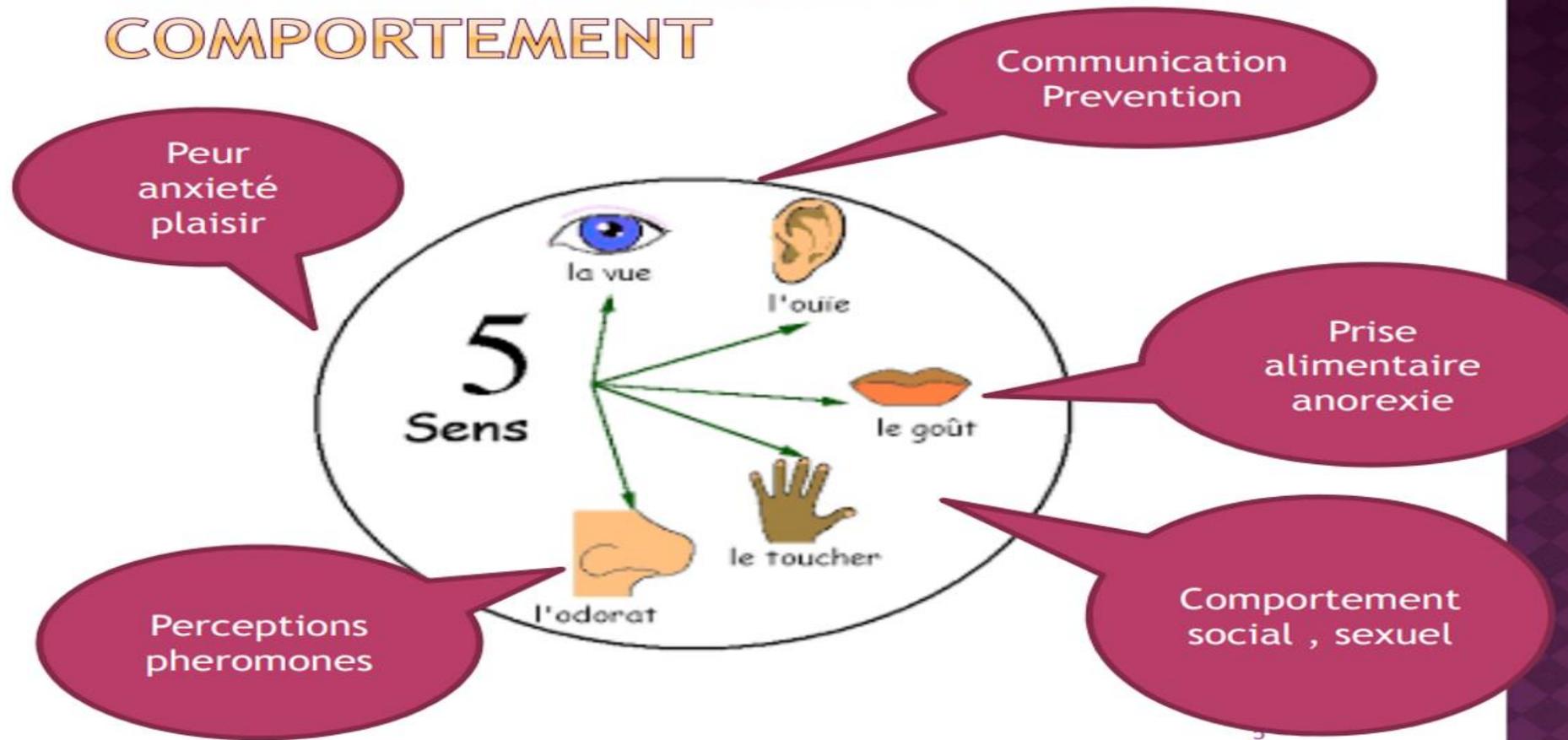
Le goût « *plastique* » d'un aliment est du à l'interaction entre l'aliment et les produits de dégradation du plastique d'emballage qui transfère des molécules dont les PE

PERCEPTIONS SENSORIELLES ET COMPORTEMENT



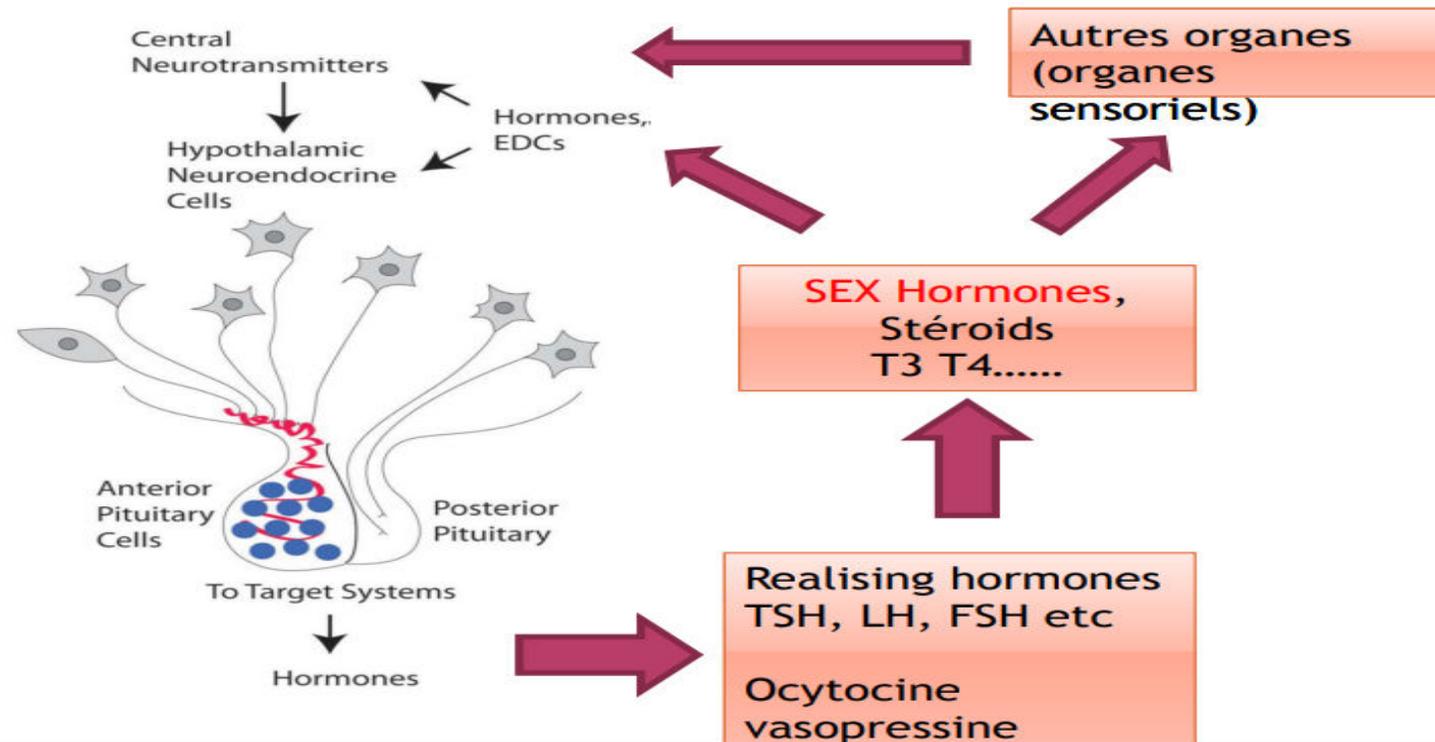
Les perceptions sensorielles après traitement par le cerveau provoquent des réactions comportementales différenciées selon le sexe

TROUBLES NEUROSENSORIELS ET COMPORTEMENT



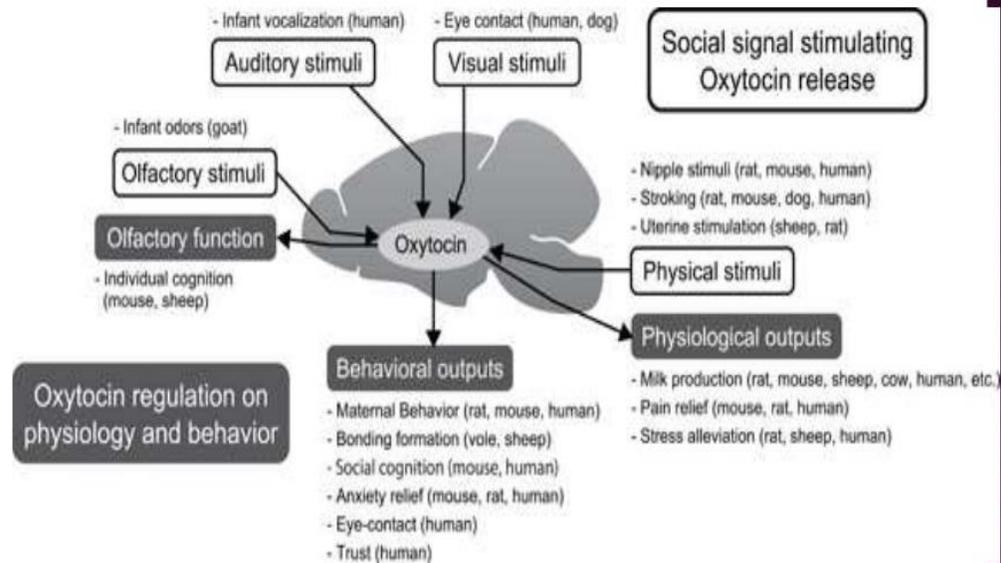
Les messages apportés par les organes des sens induisent des modifications du comportement

Importance de l'axe hypothalamus-Hypophyse dans les relations comportementales



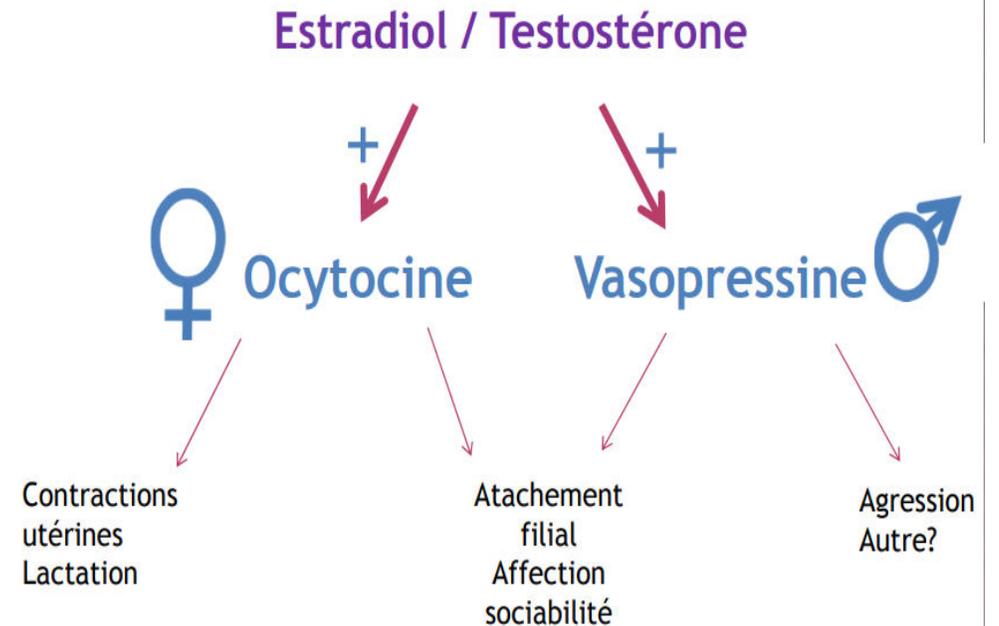
Les perturbateurs endocriniens modifient les messages reçus par l'hypothalamus, l'anté et la posthypophyse

OXYTOCINE & COMPORTEMENT



Nagasawa M, Okabe S, Mogi K and Kikusui T (2012) Oxytocin and mutual communication in mother-infant bonding. *Front. Hum. Neurosci.* 6: 31. doi: 10.3389/fnhum.2012.00031

COMPORTEMENT SEXUEL ET SOCIAL



Coexprimés avec les récepteurs aux oestrogènes (alpha et beta) et AR dans différents tissus dont le cerveau

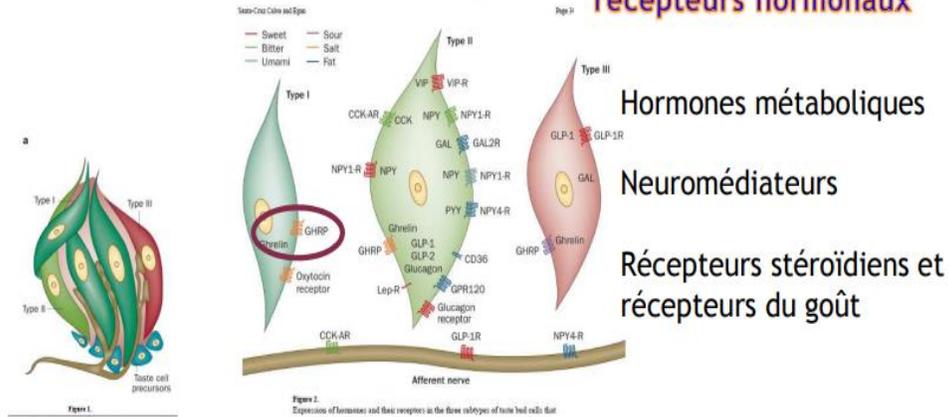
Rôle de l'hypophyse dans le comportement sexuel et social

MODULATION DE LA PERCEPTION GUSTATIVE

Intégration du signal gustatif



Implication des récepteurs hormonaux



Hormones métaboliques

Neuromédiateurs

Récepteurs stéroïdiens et récepteurs du goût

Dimorphisme sexuelles Femmes >>> hommes

Estrogènes → préférences sucré/salé

Progestérone → préférence Amer

Homéostasie buccale et glandes salivaires

MODULATION DE LA PERCEPTION OLFACTIVE

Intégration du signal olfactif



Implication des récepteurs hormonaux

Plus de 350 récepteurs olfactifs



ER-alpha
GPR30
Ins-R - GR

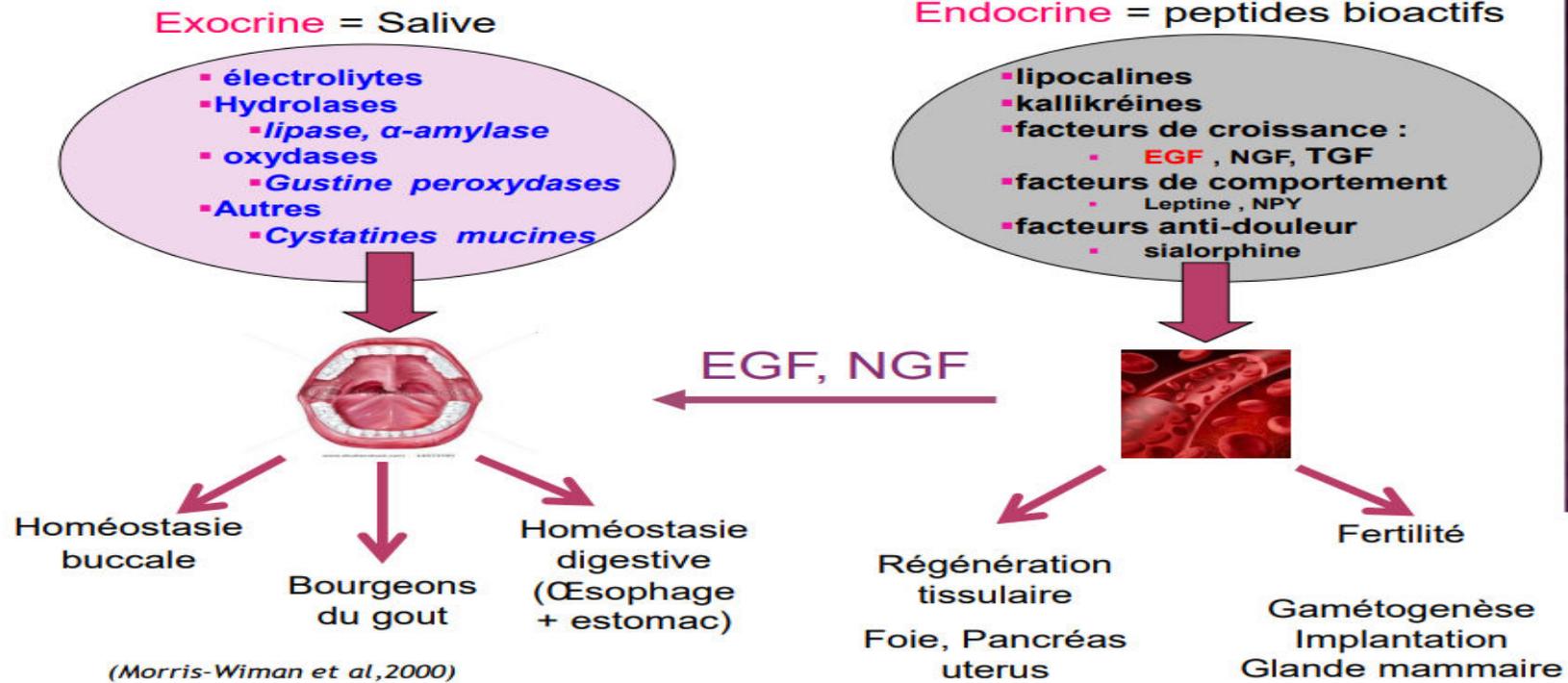


Pilule contraceptive
Œstradiol
Insuline
Corticostéroïdes
Pesticides , médicaments
(KolIndorfer et al, 2016; Cherian et al 2014)

Modifications des perceptions olfactives

Les signaux sensoriels gustatifs et olfactifs vont vers les récepteurs hormonaux. Les perturbateurs endocriniens modifient ces signaux

GLANDES SALIVAIRES ET SYSTEME ENDOCRINIEN



La salive a une fonction exocrine et endocrine

Le BPA est absorbé directement par la salive et interfère avec les récepteurs hormonaux

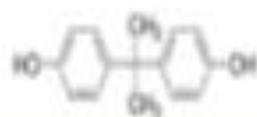


BPA

PREFERENCES GUSTATIVES

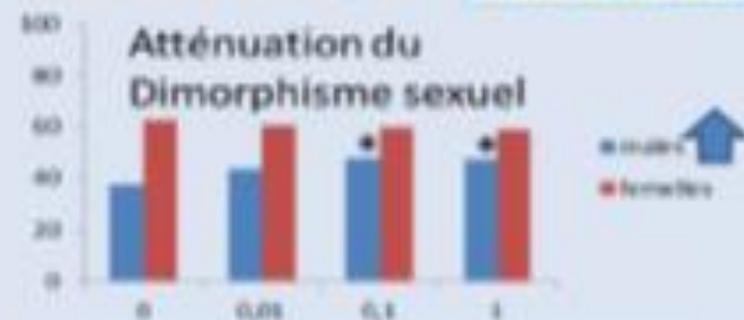


Ligand
ER alpha et beta,
GPR30, ERRg



E1- Xu et al 2011
BPA: 0.01; 0.1 et 1mg/l

DIE
0.5, 5 et 10 µg/kg/d



E3- Boudalia 2014
BPA: per os ; 1 dose

DIE
1 µg/kg/d

Pas d'effet en F1; Preference = 90%
Diminution préférence au salé en F2

E2-Folia et al 2012
BPA: 0.12; 1.2; 12 mg/l

DIE
5, 50 et 5000 µg/kg/d

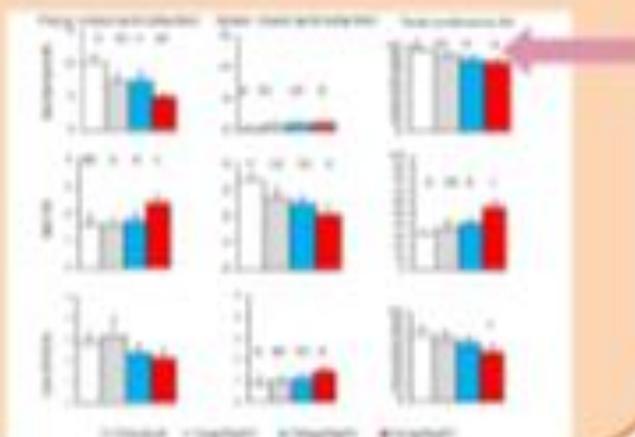
sucré



salé

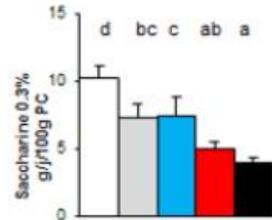


gras



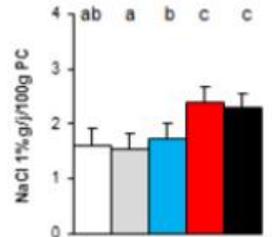
Bisphénol A et Préférences gustatives

Test gustatifs



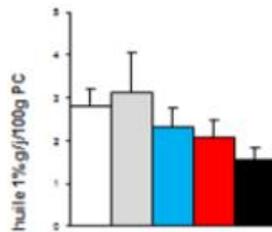
Sucré:

diminution de la prise et de la préférence fonction dès la plus faible dose de BPA



Salé:

augmentation de la préférence fonction de la dose de BPA



Gras:

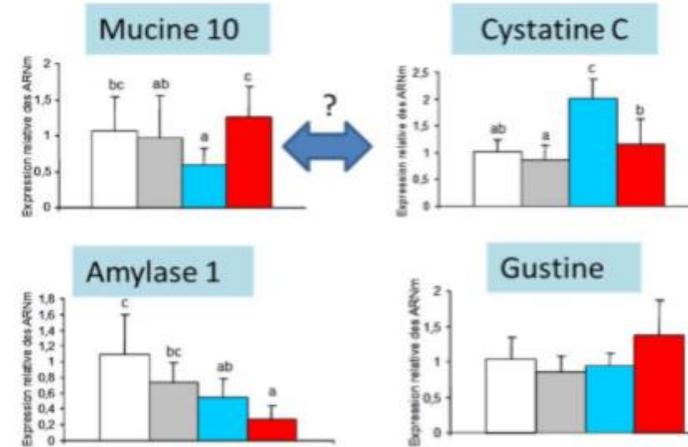
diminution de la prise et de la préférence à confirmer

□ Témoin ■ 5µg/kgPC ■ 50µg/kgPC ■ 5mg/kgPC ■ Saturé

Glandes submandibulaires:

GCT/ sécrétions endocrines
Pas d'effet

Mais
Diminutions des acini séreux



Mireille Folia, *Revue de Geriatrie*, 2012

PBDE

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

- **Plusieurs cohortes**

- De 100 à 200 enfants de 12 - 72 mois
- Observations
 - petite enfance (5-7 ans)
 - ou adolescence (13-17 ans)
- Nationalités:
 - Espagne, USA

- **Expositions et Dosages (ng/g lipides du fluide biologique)**

- Cordon ombilical, lait maternel selon études:
 - Médianes de 2 à 6
 - Ecart: ND à 1500
- Teneur sérique de l'enfant lors du diagnostic : 86 (5-13010)
- Composés : BDE 153 >> BDE 47 >> BDE 99 > 100 > autres BDE

- **Effets principaux**

- ↘ développement mental et psychomoteur
- ↘ QI verbal et performance en âge préscolaire
- ↘ attention en âge scolaire
- ↗ hyperactivité et impulsivité chez (pré)adolescents
- Altération du contrôle des émotions

- **References**

- Berghuis et al 2015, revue

L'exposition pré et per-natale aux retardateurs de flamme entraîne des troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant parfois jusqu'à l'adolescence

PHTALATES ET TROUBLES NEUROSENSORIELS

PHTALATES DONNÉES EPIDEMIOLOGIQUES - 1 -

- Mikov et al 1973:
- Fabrication de cuir synthétiques
 - 87 H et 60F (<40ans) exposés aux phtalates
 - 10 à 60mg/m³ pendant 1 à 10 ans
- Troubles neurosensoriels f° durée exposition
 - Perte de sensation cutanée aux extrémités
 - Diminution des facultés olfactives (Huiles essentielles)
 - Quelques cas d'Angyopathie de la rétine
 - Pas d'effet sur l'audition

PHTALATES DONNÉES EPIDEMIOLOGIQUES - 2 -

- Medline (2007-2016) → n<25 études
 - 1 étude chez l'adulte: Barrett et al., Horm Behavior 2014
 - Comportement sexuel: Association entre les métabolites du DEHP et la diminution de l'activité sexuelle chez la femme
 -
 - Plusieurs études d'exposition prénatale ou neonatale → Observation des effets sur des enfants <10 ans
 - Effets corrélés aux taux urinaires ou aux poussières dans l'air
 - Symptomes identiques à ceux du BPA
 - Syndrome ADH - Autisme : 1^{er} effet identifié (2007)
 - Internalisation / Externalisation
 - Retard d'apprentissage, de langage etc.
 - Importance du 3^{ème} tiers de la grossesse
 - Phase de développement du cerveau
 - Période de soins intensifs chez les enfants prématurés

PHTALATES ET TROUBLES NEUROSENSORIELS

PHTALATES

DONNÉES EXPERIMENTALES

⇒⇒ COMPORTEMENT SEXUEL

⊙ Expositions prénatales → altérations développementales :

- **Gray et al., Toxicological Sciences 2000:** rat Sprague Dawley
 - DEHP et BBP (750 mg/kg/j) de GD14 à PN3:
 - altération de la différenciation sexuelle du muscle bulbo-caverneux (innervé par la moelle épinière et impliqué dans l'érection).
- **Lee et al., J Reprod Dev 2006:** rat Wistar
 - DBP (200-1000 ppm), DINP (40 ppm) et DEHA (480, 12000 ppm) de GD15 à PN21:
 - altèrent la fréquence d'intromission et d'éjaculation.
- **Dalsenter et al., Hum Exp Toxicol 2006:** rat Wistar
 - DEHP (0, 20, 100, 500 mg/kg/j) de GD1 à PN21:
 - augmente la latence à l'intromission et réduit la fréquence d'éjaculation à la plus forte dose.
- **Pocar et al. Endocrinology 2012:** Souris CD-1
 - DEHP à 0, 0.05, 5, 500 mg/kg/j de GD1 to PND21: Altère la performance de reproduction des animaux exposés (altération de l'axe gonadotrope chez mâles et femelles)

Altération des perceptions olfacto-gustatives?

L'altération de perceptions olfactives et gustatives entraîne des troubles comportementaux

BISPHENOL A ET TROUBLES NEUROCOMPORTEMENTAUX

BISPHÉNOL A DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

○ Medline (2009-2016) → n<30 études

- Peu ou pas d'études chez l'adulte
- **Exposition prénatale ou neonatale → comportement social des enfants <10 ans**
 - Effet corrélés aux taux urinaires
 - Réponse fonction du sexe de l'enfant
 - Internalisation : anxiété/dépression (filles)
 - Externalisation : hyperactivité, agressivité (garçons)
 - Syndrome ADH - Autisme
- **Impact des composites dentaires avec BPA ?**
 - Observation chez les enfants
 - Pas de désordres psychologiques significatifs
 - Rappel : Exposition BPA associé à l'incidence du MIH



ARET2016 - Valence- Rovaltain

17/06/2016

26

BISPHENOL A : DONNÉES EPIDÉMIOLOGIQUES

	Braun et al 2011	Vans et al 2014	Perez-lobato et al 2016
Cohorte	244 Mères/enfants	Meres enfants	Enfants
Mesures	Taux urinaires - Mère GD S16 et S26 Moyennes = 2µg/l - Enfants 1, 2 , 3ans Moyenne = <u>4,1µg/l</u>	Taux urinaires en fin de gestation Moy = 1-1,2µg/l Enfants : 6-10 ans Pas dosé	Pas de données Préados: 9-12ans Moy = 4,76µg/l
Constats	Filles > garçons ↳ contrôle émotionnel ↗ anxiété et dépression	Garçons > filles ↳ comportement social ↳ contrôle émotionnel ↗ Difficultés scolaires	Garçons = filles ↳ comportement social ↳ contrôle émotionnel ↗ plaintes somatiques et sociales Difficultés scolaires

Lors d'une exposition prénatale au BPA les troubles du comportement chez l'enfant surviennent parfois tardivement 10 ans voire plus tard

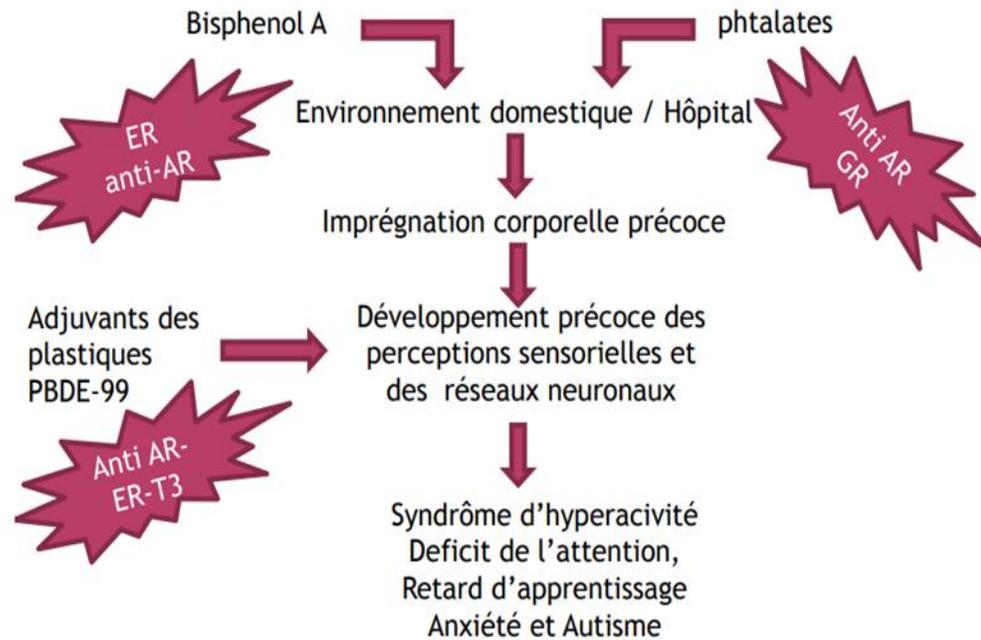
BISPHENOL A ET TROUBLES NEUROCOMPORTEMENTAUX

BPA (DJE < 10 MG/KG/J) DONNÉES EXPERIMENTALES

- ◉ **Exposition prénatale à faibles doses (<NOAEL)**
 - diminution du comportement maternel en F1>F0
 - Hyperactivité (souris)
 - Défaut de mémorisation et d'apprentissage
- ◉ **Mécanismes : Wolstenholme et al 2012 (F1 to F4 generation)**
 - BPA produit des effets transgénérationnels
 - Réduction du comportement social chez F1- Juvéniles (in utero BPA)
 - Augmentation des relations sociales en F2-F4
 - Expression génique de cerveaux embryonnaires
 - **Diminution : estrogen receptors, oxytocin, and vasopressin**
 - Mâles : Persistance des effets ocytocine/ vasopressin (mRNA) jusqu'en F4.
- ◉ **Exposition chronique 5µg/kg/j → F0 → F2>F1>F0**
 - obésité en F1 **Boudalia et al 2014**
 - Altération du comportement maternel F1>F2
 - Impact sur préférences gustatives F2 > F1 > F0 sucré

Les données expérimentales chez l'animal confirment les données épidémiologiques

EN RÉSUMÉ: DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES (2006-2016)

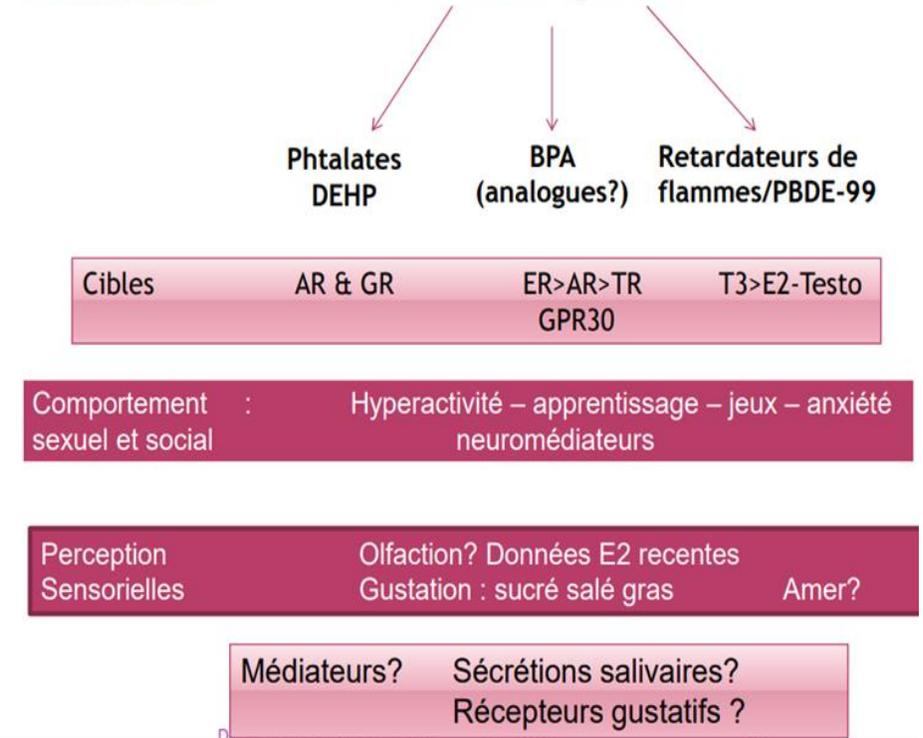


DIJ Médecine Environnementale 17/06/2016

36

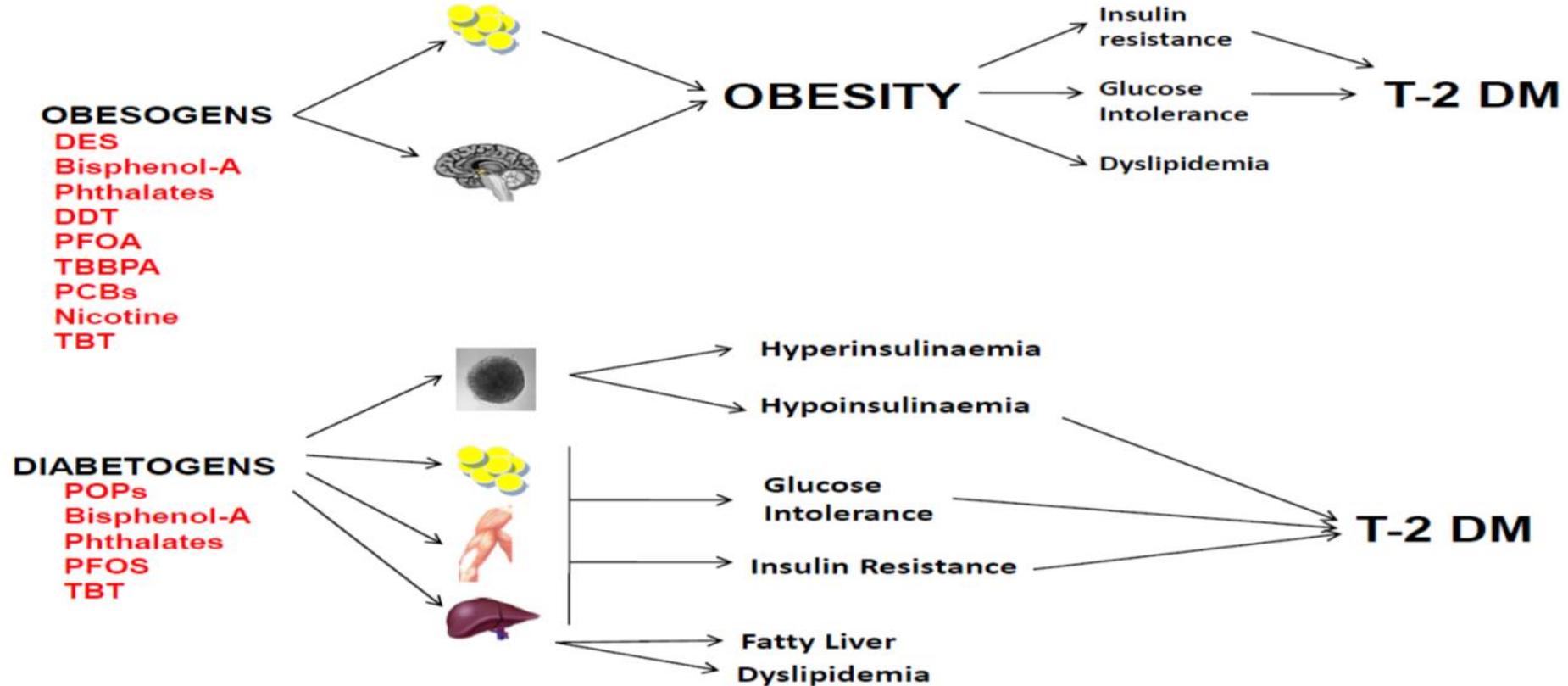
EN RÉSUMÉ

Plastiques



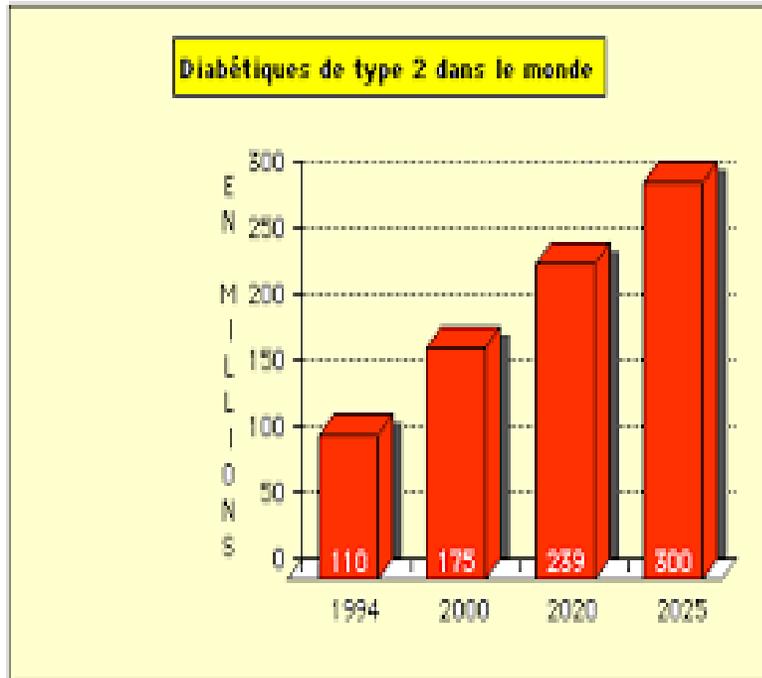
L'imprégnation précoce par les perturbateurs endocriniens contenus dans les plastiques a un impact sur le comportement des enfants

V. ACTION METABOLIQUE DES PE

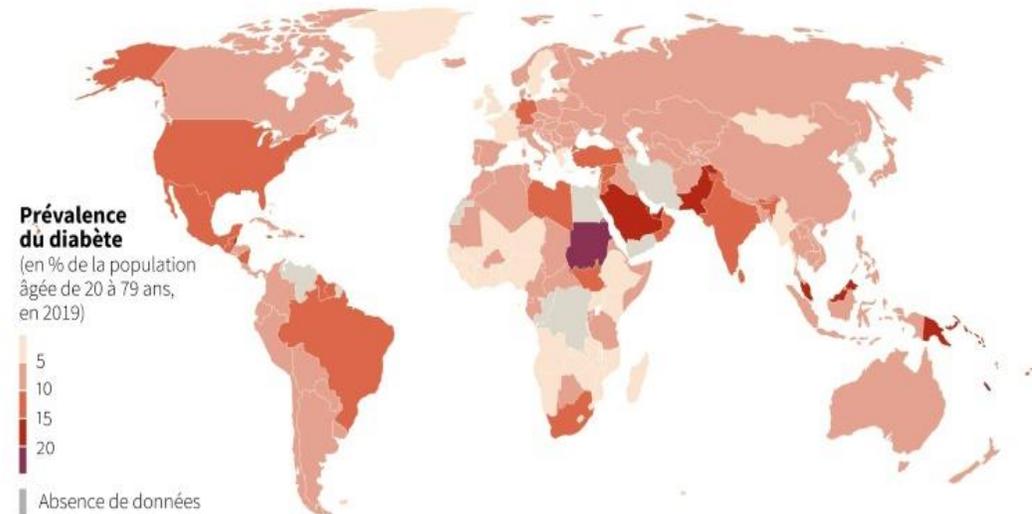


Le diabète peut être secondaire à l'obésité ou provoqué par des polluants environnementaux dont les plastiques .

L'obésité et le diabète sucré de type 2 sont deux épidémies mondiales qui ne montrent aucun signe d'affaiblissement.



Le diabète dans le monde



Source : données de la Fédération internationale du diabète compilées par la Banque mondiale

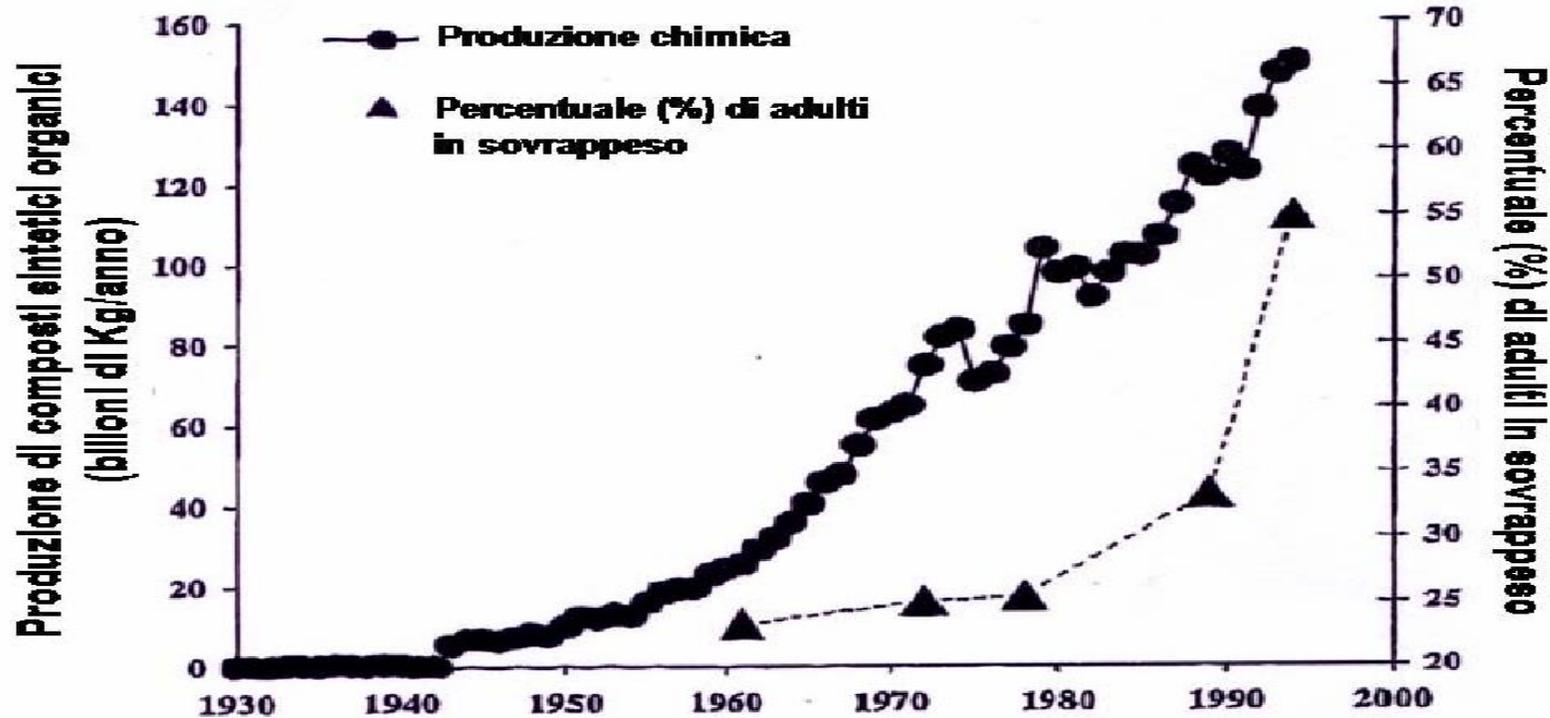


Elles touchent le monde entier y compris les pays en voie de développement

Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic.

Baillie-Hamilton PF. J Altern Complement Med.

2002



Les courbes de production de produits chimiques et celle de l'incidence de l'obésité sont parallèles et correspondent chronologiquement

PE PLASTIQUES ET OBESITE

DEFINITION DE L'OBESITE

- Sur le plan physiopathologique l'obésité correspond

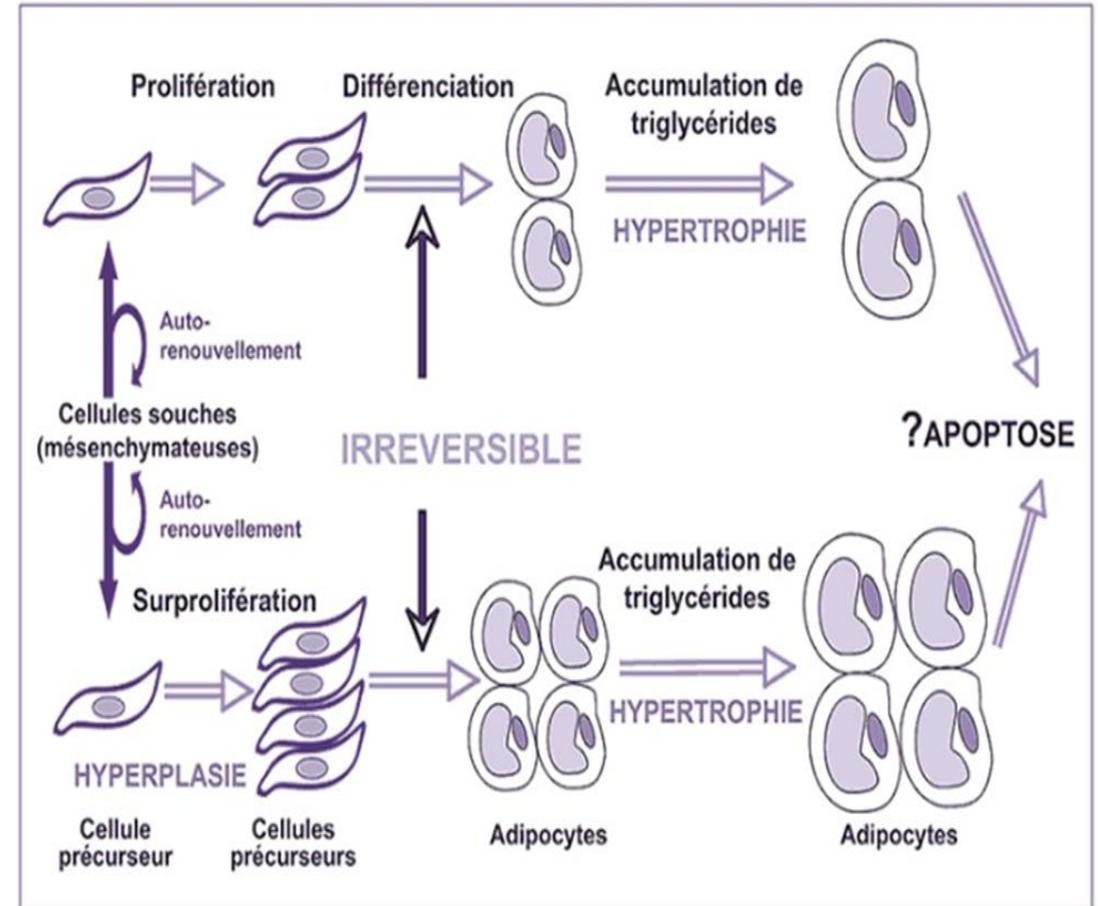
une augmentation du nombre (hyperplasie) d'adipocytes

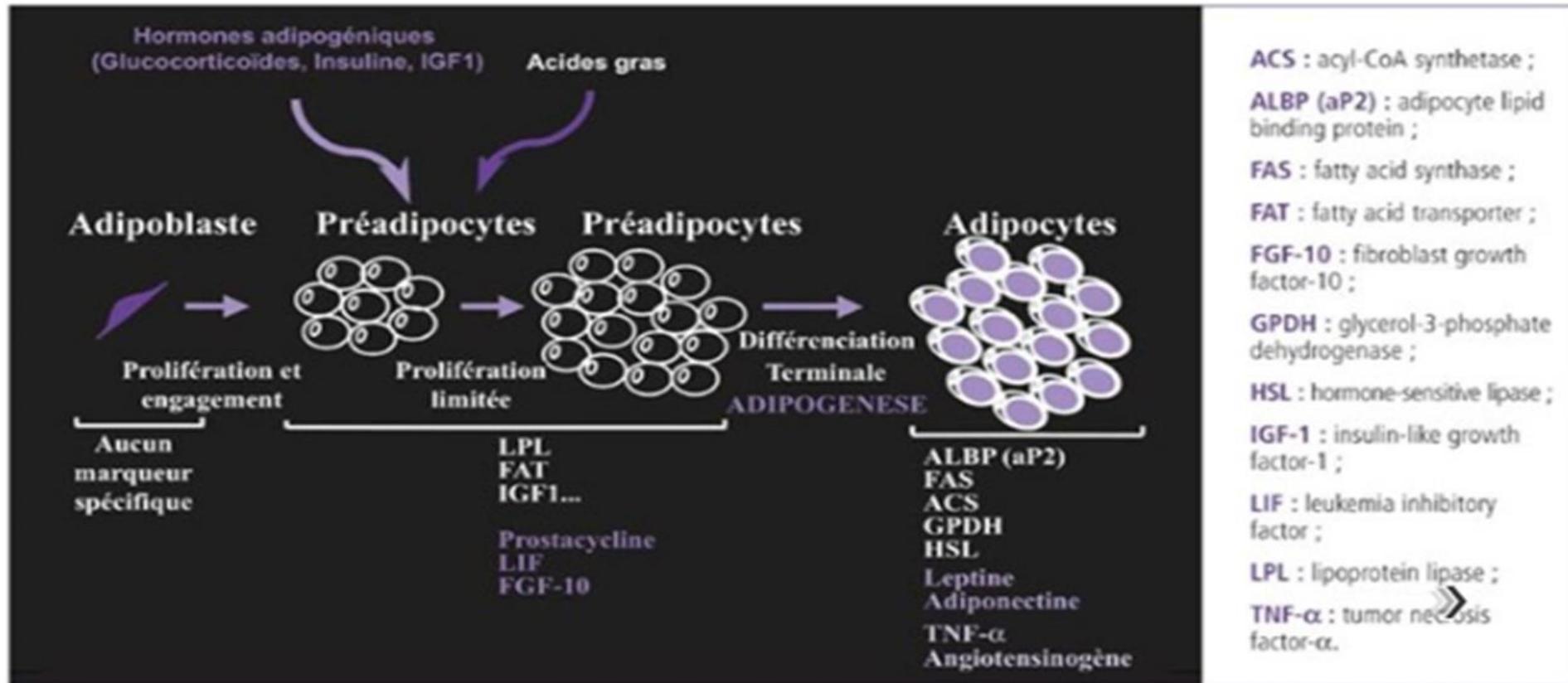
une augmentation de la taille (hypertrophie) des adipocytes.

ou les deux

L'hyperplasie est irréversible

L'hypertrophie est réversible





L'exposition du fœtus aux perturbateurs endocriniens exogènes a été démontrée, comme pouvant provoquer l'obésité en **augmentant le stock de pré-adipocytes constitutionnels.**

Heindel 2003 Toxicol Science Tabb and Blumberg 2006 Mol Endocrin Newbold et al. 2007 Reprod Toxicol Hatch et al. 2006 Environ Health

EXPOSITION FOËTALE AU BPA

Bisphénol A et exposition foetale

Effets similaires à ceux du DES



Données sur le BPA après exposition pendant la grossesse:

**Augmentation du poids
Anomalies lipidiques**

mais

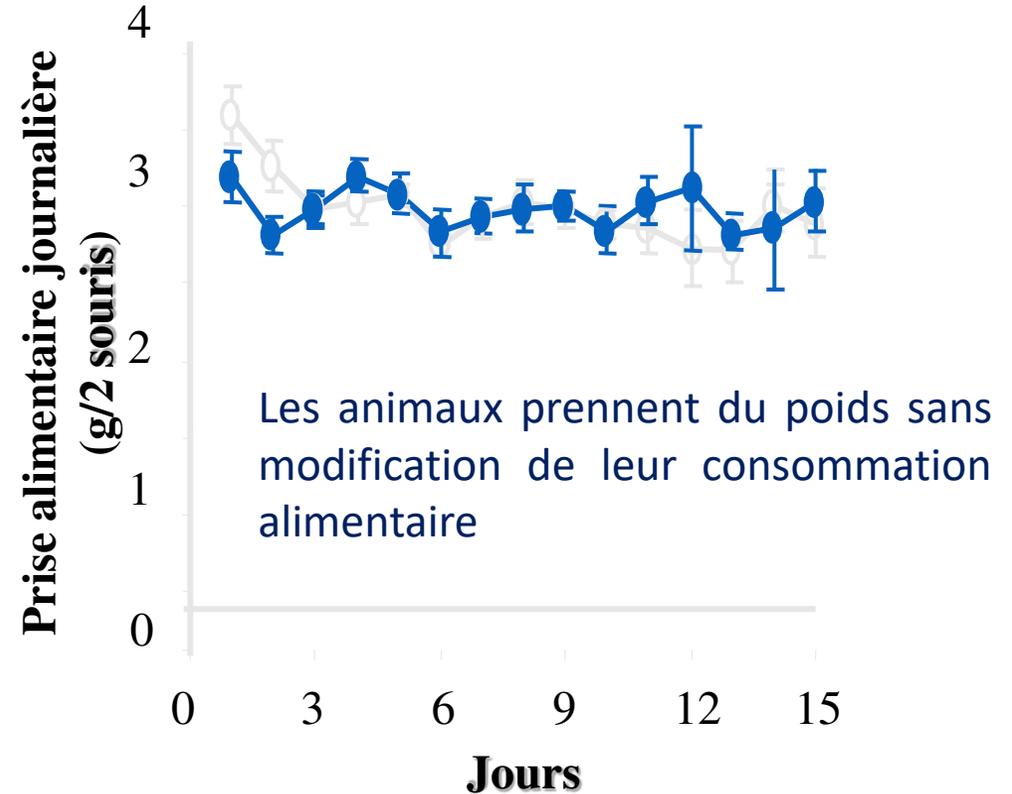
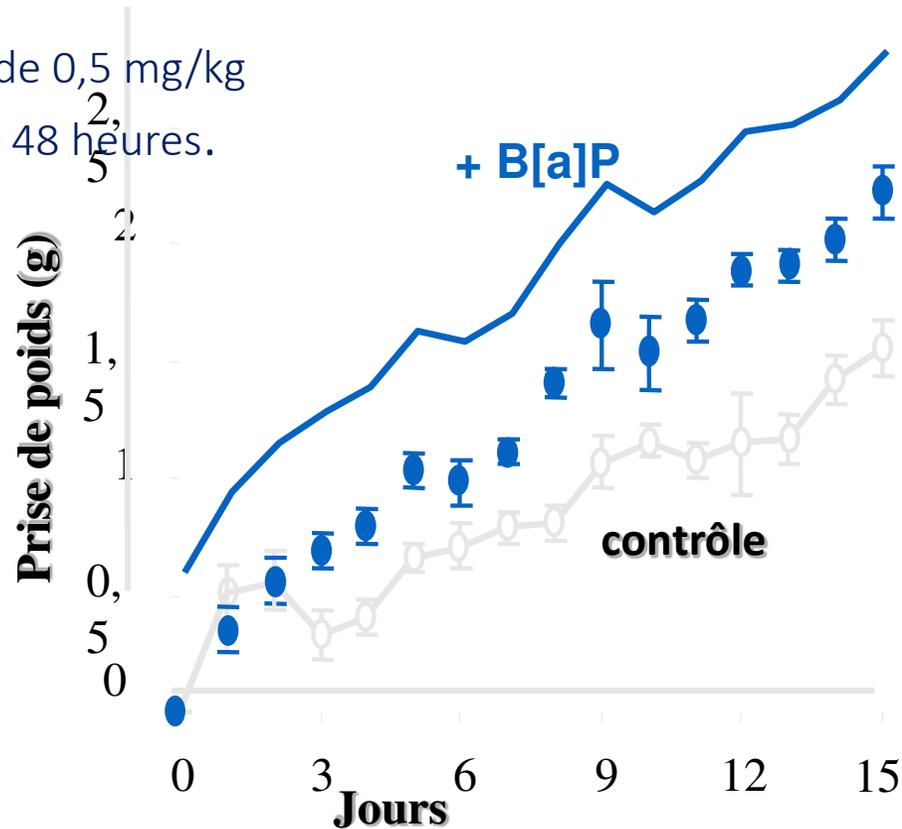
**données sur le métabolisme
glucidique discordantes**

(problème de voie d'expo, de doses...)

Newbold, MCE, 2009
Rubin, EHP, 2001
Cecilia Arevalo, PLoSOne, 2014

EXPOSITION CHRONIQUE AU BPA

Injection de 0,5 mg/kg
toutes les 48 heures.



In vitro, le Bisphénol A à une faible concentration de 2 g/ml, en présence d'insuline, stimule la différenciation de cellules 3T3L1 en adipocytes. Masumo et al., J. Lipid Res. 2002

Effets transgénérationnels de l'obésité:

Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content

Fullston et al. July 2013 The FASEB Journal

Obésité induite chez le père (F0) par régime hypercalorique

Transmission de l'obésité et de l'insulinorésistance à la troisième génération (F2) via soit le mâle (F1) soit la femelle (F1)

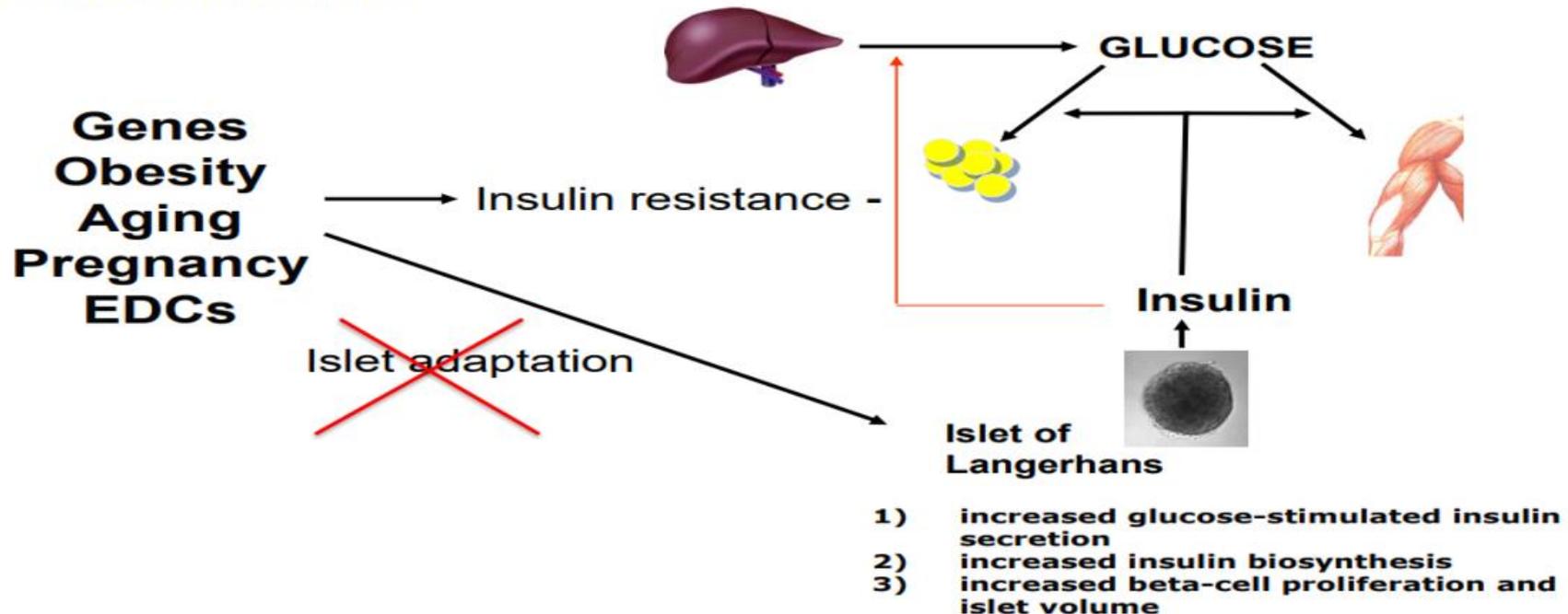
Altération chez le père (F0) rendu obèse de l'expression de certains ARNm et certains miARNs des spermatozoïdes avec réduction de la méthylation globale de l'ADN des cellules germinales

L'obésité paternelle influence le statut métabolique sur plusieurs générations

DIABETE 2 ET PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

L'apparition d'un diabète de type 2 nécessite l'existence d'une **insulino-résistance** puis d'une défaillance de la cellule bêta-pancréatique

Rôle prépondérant de la prédisposition génétique et de l'environnement....

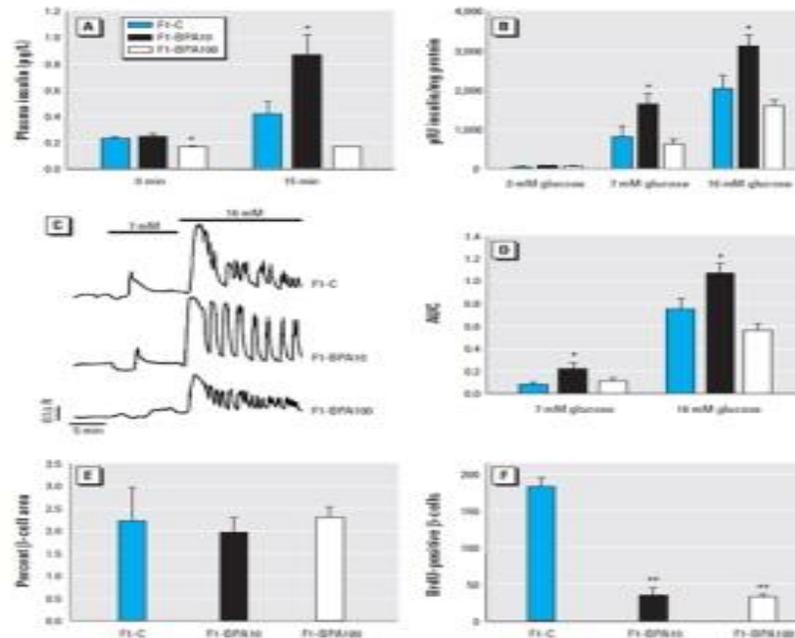


BPA IN UTERO CHEZ L' ANIMAL

L'exposition au BPA chez la souris gravide Chez la mère Chez le descendant mâle adulte

- ↗ de l'insulinorésistance
- ↗ de l'insuline, triglycéride et leptine
- ↘ altération de l'action de l'insuline sur muscle et foie

Augmentation du poids de la mère dans le post-partum tardif



Alonso-Magdalena et al. *Env Health Persp.* 2010

Le risque existe pour la mère comme pour son descendant à distance à l'âge adulte .

PE IN UTERO CHEZ L' ANIMAL

Perinatal exposure

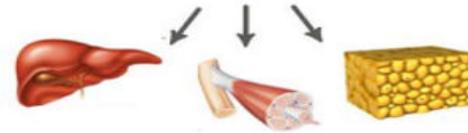
EDCs Mixture

DEHP, BPA, PCB-153, TCDD

No weight gain

Females

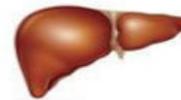
GLUCOSE INTOLERANCE



↓ER α expression and
estrogen target genes

Normal Cholesterol metabolism

Males

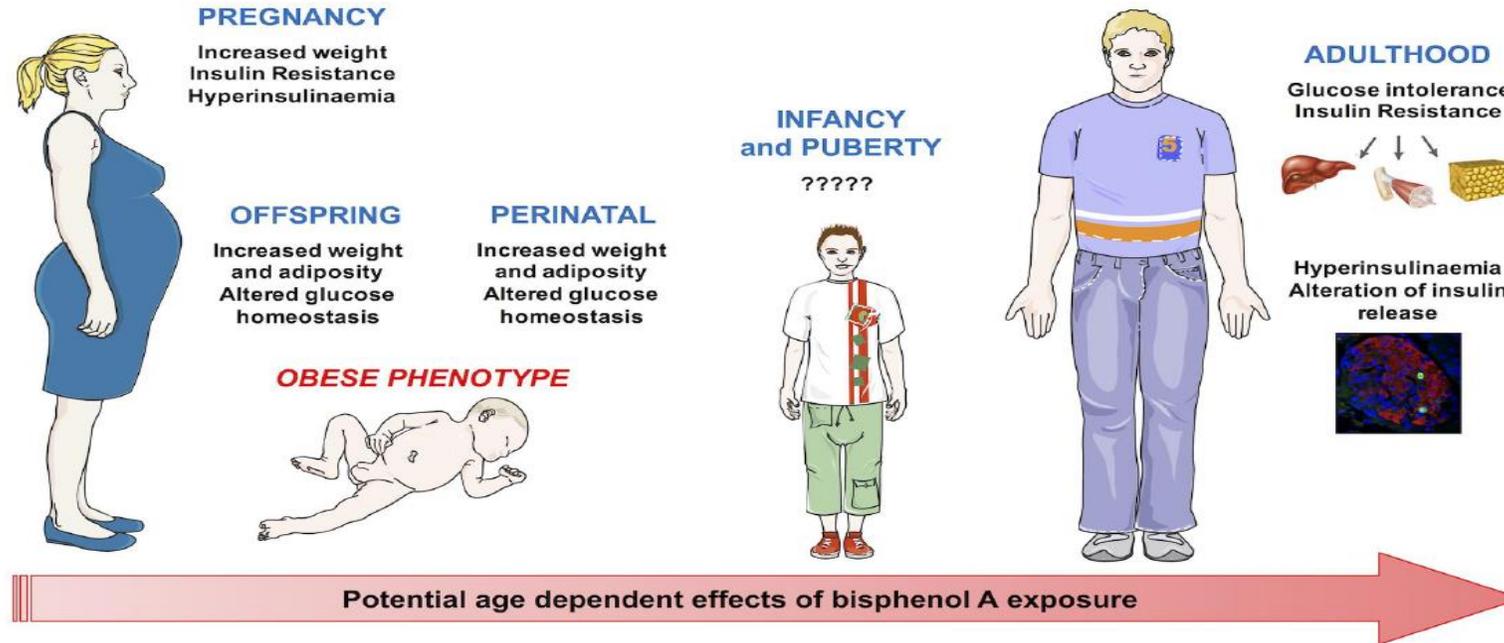


↓Hepatic genes related to
cholesterol biosynthesis
↑hepatic total cholesterol

Normal Glucose Tolerance

BPA IN UTERO CHEZ L' HOMME

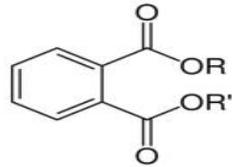
Risque diabétogénique du bisphénol A



EXPOSITION PERINATALE AUX PHTALATES ET DIABETE

Perinatal exposure

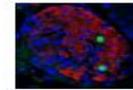
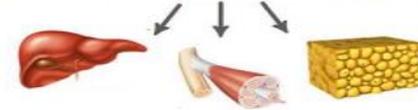
Phthalates



Phenotype is age and gender dependent
Body fat and weight do not change

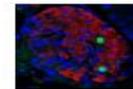
Females

GLUCOSE INTOLERANCE



↑ Fasting glucose
↓ INSULIN RELEASE
↓ Beta cell mass

Males



HYPERINSULINAEMIA
↓ Beta cell mass

Normal Glucose Tolerance

(Lin et al, Am J Physiol 2011)

Action différente selon le sexe

BISPHENOL A CHEZ L'ADULTE ET DIABETE

Bisphénol A et cellule β -pancréatique

Exposition animale aiguë :

augmentation de la synthèse d'insuline

libération rapide d'insuline glucose-dépendante

diminution de la glycémie post-prandiale

Exposition animale chronique :

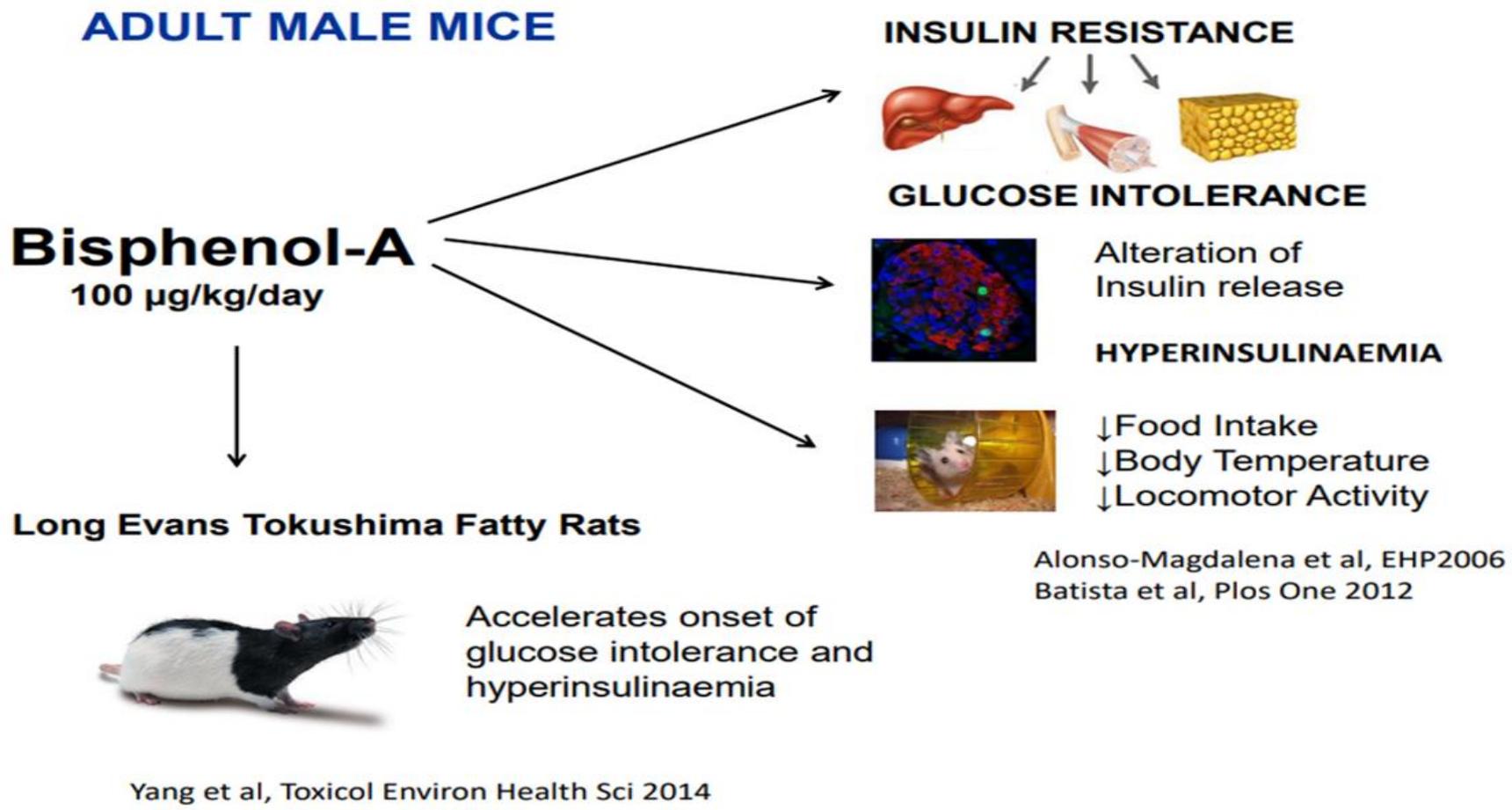
hyperinsulinisme

insulinorésistance hépatique et périphérique +++ par altération des voies de signalisation de l'insuline

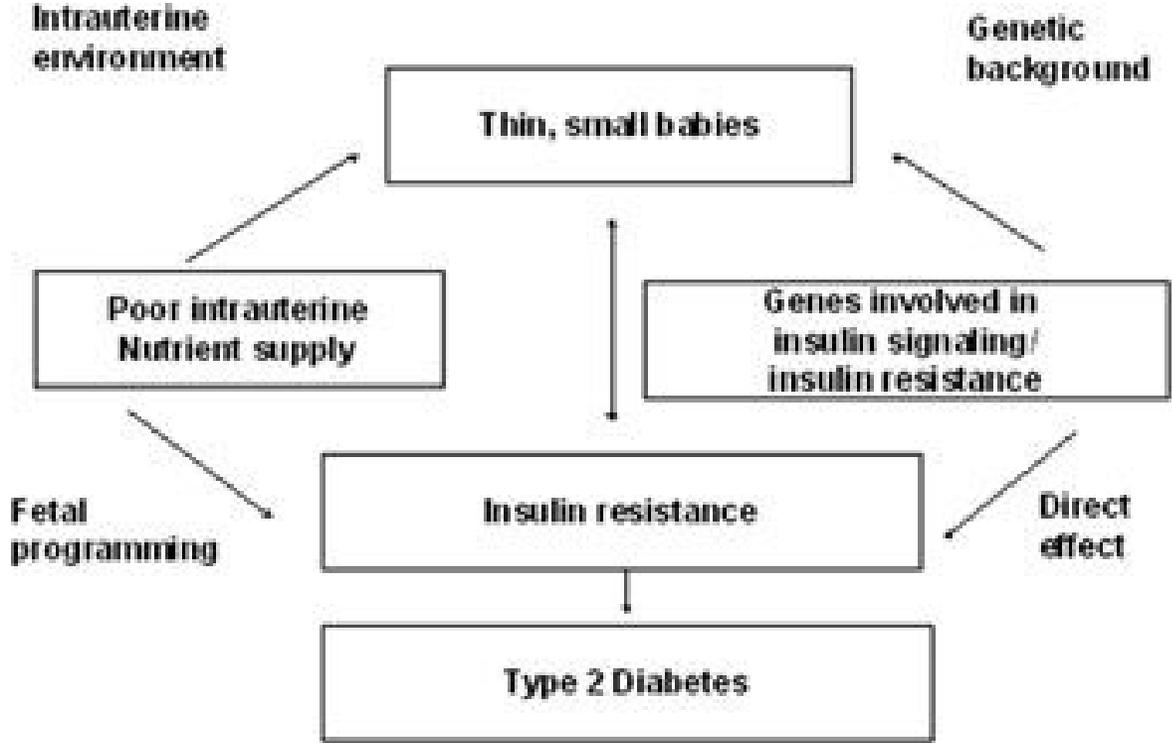
→ effet diabétogène prédominant

Alonso-Magdalena, EHP, 2006
Batista, PloSOne, 2012

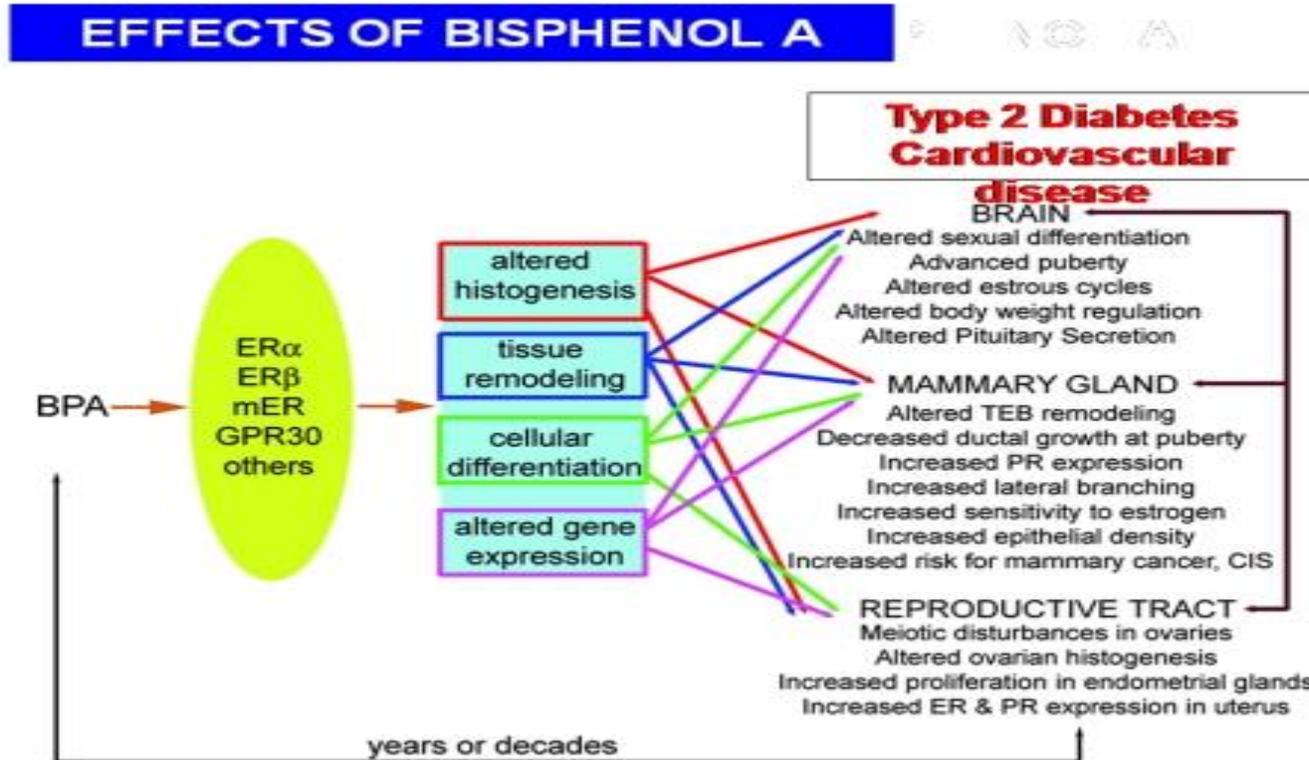
BISPHENOL A CHEZ L'ADULTE ET DIABETE



Rôles combinés de l'environnement intra-utérin et de la génétique dans la pathogénie de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2



EN RESUME



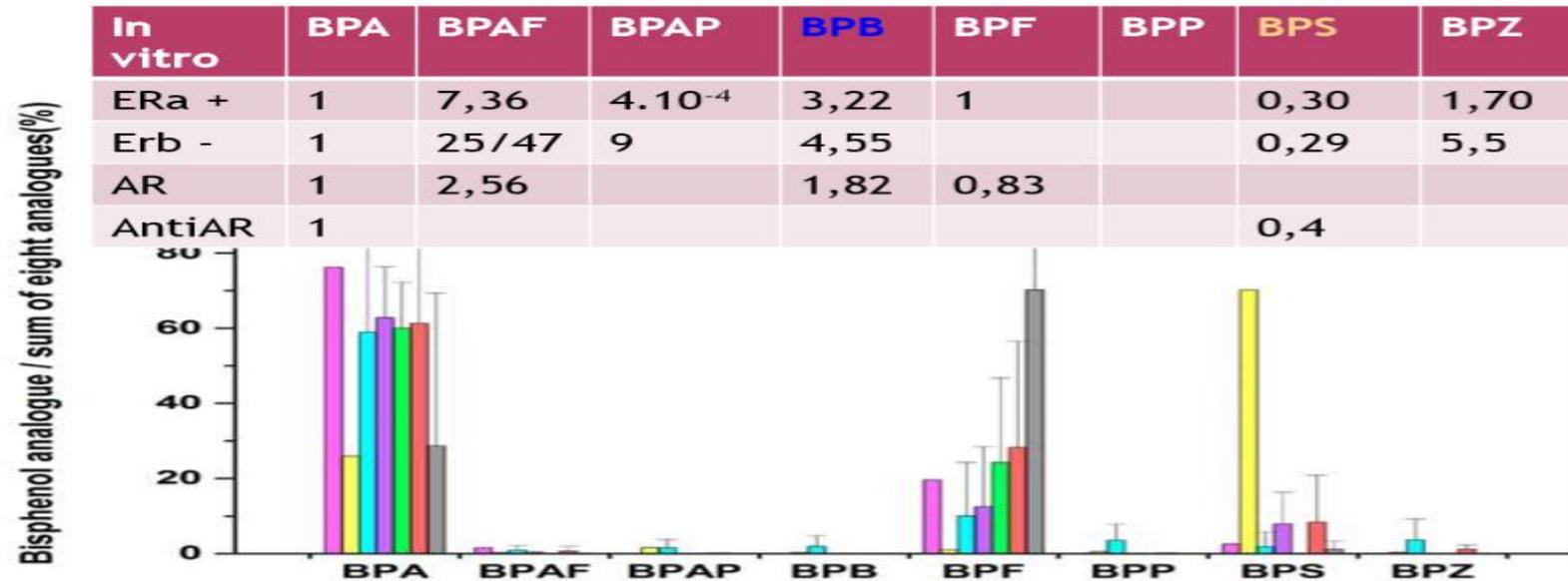
Vandenberg, *Endocr Rev*, 2009
Alonso-Magdalena, *Hormones*, 2010

Le BPA agit a un impact sur le SNC et le métabolisme mais aussi sur le système reproducteur

SUBSTITUTS AU BPA

QUE PENSER DES SUBSTITUTS DU BPA?

Chen et al, Environ. Sci. Technol. 2016, 50, 5438–5453



le bisphénol S (BPS) persisterait plus longtemps dans l'organisme et a des concentrations plus élevées que le bisphénol A (BPA).

CONCLUSIONS

- Les plastiques font partie de notre quotidien
- Leur nocivité a été suspectée il y a une trentaine d'années et s'est vu confirmer par de plus en plus d'expérimentation chez l'animal comme d'études épidémiologiques chez l'homme.
- Devant tout trouble du comportement trouble neurodéveloppemental penser à une possible pollution au Bisphénol A ou aux phtalates qui sont dans nos assiettes u dans les jouets .
- Devant un syndrome métabolique ,une obésité morbide, un diabète 2 penser à une possible pollution au BPA et aux phtalates dont l'éviction pourrait améliorer la symptomatologie .
- Les substituts au BPA ne sont pas sans danger .Préférer le verre ou le bois au moins les trois premières années de la vie.
- La période de la grossesse est une période à risque majeur de pathologies qui apparaîtront seulement quelques années plus tard .Des conseils simples et répétés doivent être prodigués aux femmes enceintes

CONSEILS A LA POPULATION

- Utiliser des ustensiles de cuisine en inox en verre et pas en plastique
- Eviter de chauffer au microonde des plats cuisinés dans des boites en plastique ,
- Eviter de laisser les bouteilles en plastique au soleil dans le coffre des voitures ;
- Ne pas réutiliser les bouteilles en plastique pour y mettre des jus de fruits : jus de canne ,eau de coco
- Eviter les poëles téflon ,les cannettes et les boites de conserve
- Eviter les jouets en plastique leur préférer des jouets en bois