



SOIRÉE-DÉBAT

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

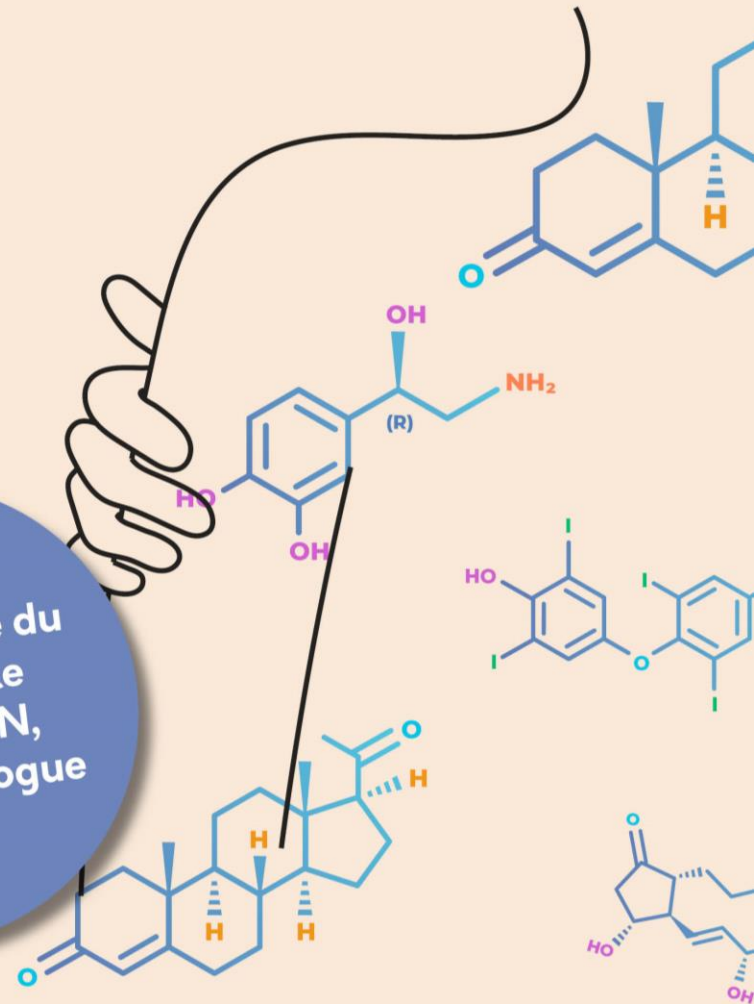
à destination des professionnels de santé
de la région Auvergne-Rhône-Alpes

21 MAI 2024 À 19H30

à l'URPS Médecins (Lyon) ou en visio



en présence du
Dr Pascale
MIRAKIAN,
endocrinologue



Préambule



Ce webinaire est enregistré et sera disponible en replay sur les sites webs des URPS



Un temps de questions-réponses intermédiaire est prévu en cours de présentation, ainsi qu'un en fin de webinaire



Posez vos questions sur le tchat, nous les relaierons lors des temps dédiés

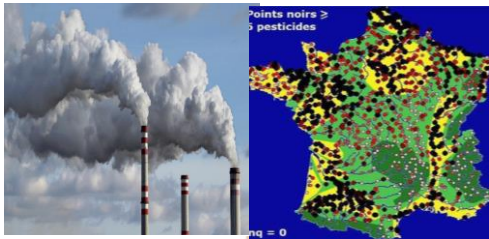
Perturbateurs endocriniens et santé

Recommandations préventives



Dr Pascale MIRAKIAN
Hopital Privé Natecia
69008 LYON

Sources potentielles ubiquitaires



Les **dioxines** dont la tétrachlorodibenzodioxine (TCDD) issues de la combustion (incinérateur cheminée, barbecue bougies)

Les **PCB contaminants industriels**, que l'on retrouve ds les poissons, produits laitiers, viandes



Les dérivés perfluorés (**PFOA, PFOS**) casseroles Tefal, peintures, emballages fast food



Les pesticides organochlorés (**DDT, chlordecone et ses dérivés DDE**) et les organophosphorés (**Roundup**) fruits et légumes. **Insecticides.**



Les **nonylphénols** présents dans les détergents, lingettes, lessives à usage domestique et industriel

Sources potentielles ubiquitaires



Le **BPA** et les **phthalates (DEHP)** entrant dans la composition de certains cosmétiques, shampoings, jouets, emballages en plastiques, gélules médicaments, parfums d'ambiance.



Les retardateurs de flammes bromés, comme les éthers diphenyliques polybromés (**PDBE**) utilisés dans les textiles et les matelas. Ils assurent une protection contre le feu.



Les **parabènes**, **phenoxyethanol** dans les lingettes, cosmétiques, filtres UV et produits solaires + conservateurs (plats industriels, médicaments)



Le **triclosan** utilisé dans le dentifrice et des produits d'entretien, vaisselle pour son pouvoir désinfectant

Tabac et Alcool = réservoirs de PE



Cigarette électronique

nicotine + arôme artificiel + glycérol
(glycérine) + propylène de glycol (innocuité).

Le Haut conseil de la santé publique a actualisé en 2016 son avis sur le sujet, dont il ressort que la cigarette électronique :

- peut être considérée comme une aide pour arrêter ou réduire la consommation de tabac des fumeurs
- pourrait constituer une porte d'entrée dans le tabagisme, notamment pour les plus jeunes
- induit un risque de normalisation de la consommation de tabac compte tenu de l'image positive véhiculée par son marketing et sa visibilité dans les espaces publics.
- Peut être utilisée en association avec les substituts nicotiques pour faciliter le sevrage du tabac.
- N'est pas recommandée chez la femme enceinte ni chez le non-fumeur.

Certains médicaments = PE

Exemple dramatique du distilbène*

Exemple dramatique de la dépakine* valproate de sodium

modifie les histones (modif.épigénétique)

Autisme, troubles cognitifs

Malformations congénitales (dont spina bifida)

- Spironolactone
gynécomastie

- Paracetamol,

*exposition fœtale et reprotoxicité des gonades
cryptorchidie, insuffisance gonadique*

Paracétamol, aspirin and indomethacib induce endocrine disrturbances in human fetal testis capable of interfering with testicular descent
Mazaud-Guittot et bal. JCEM 2013

Is exposure during pregnancy to acetaminophen/paracétamol disrupting female reproductive development ?
Arendrup et al Endocr Connect Jan 2018

La plus petite dose , le moins longtemps possible, le moins souvent possible

De toute façon pas de médicament pendant la grossesse sans prescription médicale

Revoir toutes les prescriptions avant et au début d'une grossesse (diabète, épilepsie, traitements psychotropes



Les voies d'exposition

Les voies d'exposition **qui dépendent de nous.**

et celles **qui ne dépendent pas de nous**



**Perturbateurs
Endocriniens**



Alimentation

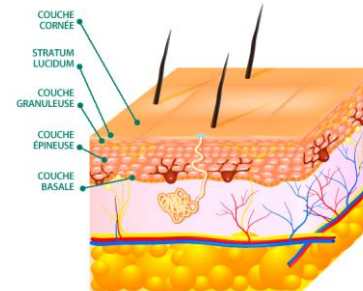


AIR intérieur/ extérieur

**ALIMENTATION: Contenu (pesticides,
conservateurs) + Contenant
(migrats d'emballage)**



EAU



PEAU



PLACENTA

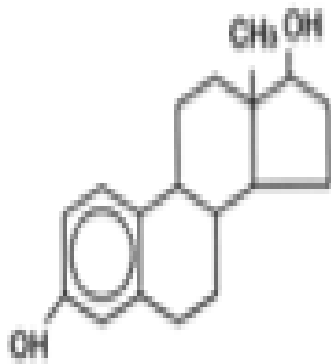
Comment les PE interfèrent ils sur notre santé

Mécanismes complexes d'interférence avec notre système endocrinien (aryl hydrocarbon R, ER ...) avec un tropisme particulier pour la stéroïdogénèse , le métabolisme thyroïdien (iode), et le métabolisme glucido lipidique

Activent des récepteurs nucléaires et modifient l'expression des gènes/ effet transgénérationnel

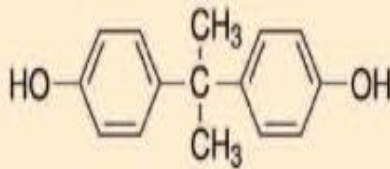
Il n'y a pas d'effet dose mais un effet cocktail des différents PE auxquels nous sommes exposés.

PE = parenté biochimique avec E2

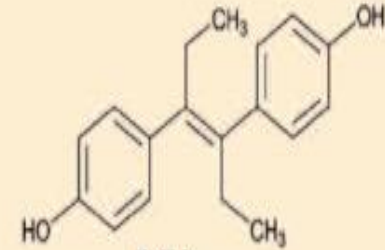


Estradiol (E2)

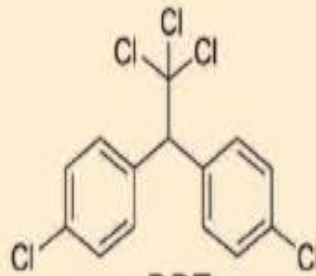
BPA = bisphénol A
DES = diéthylstilbestrol
DDT =
Dichlorodiphényltrichloroéthane



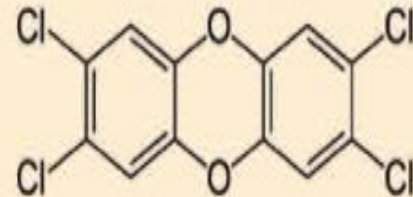
BPA



DES



DDT



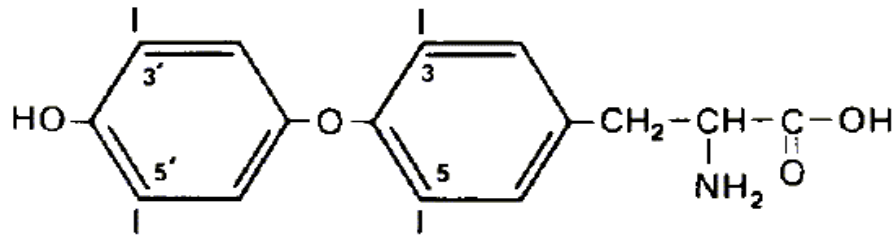
Dioxine

PE: interférence avec l'IODE



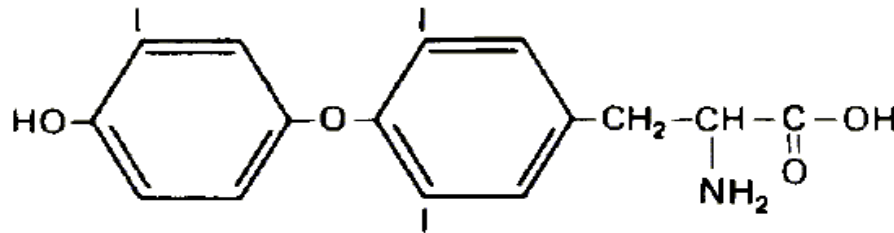
Effet thyroïdien : une carence iodée

Hormone T4



3,5,3',5'-Tetraiodothyronine (thyroxine, T₄)

Hormone T3



3,5,3'-Triiodothyronine (T₃)

Le **Chlore** du DDT , chlordecone, et des PCB

Le **Brome** des retardateurs de flamme

Le **Fluor** des dérivés perfluorés



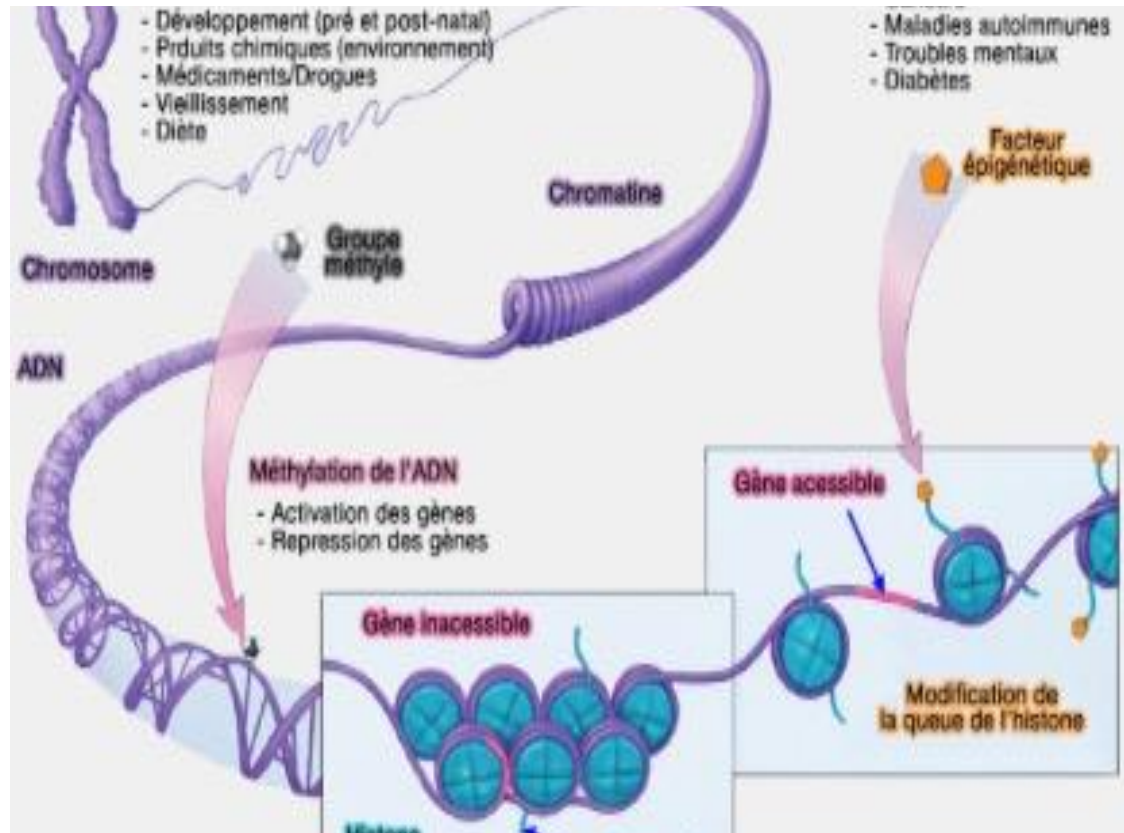
tous interfèrent avec l'iode

Tableau Périodique

H																	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	**	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	**	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Uut	Fl	Uup	Lv	Uus	Uuo

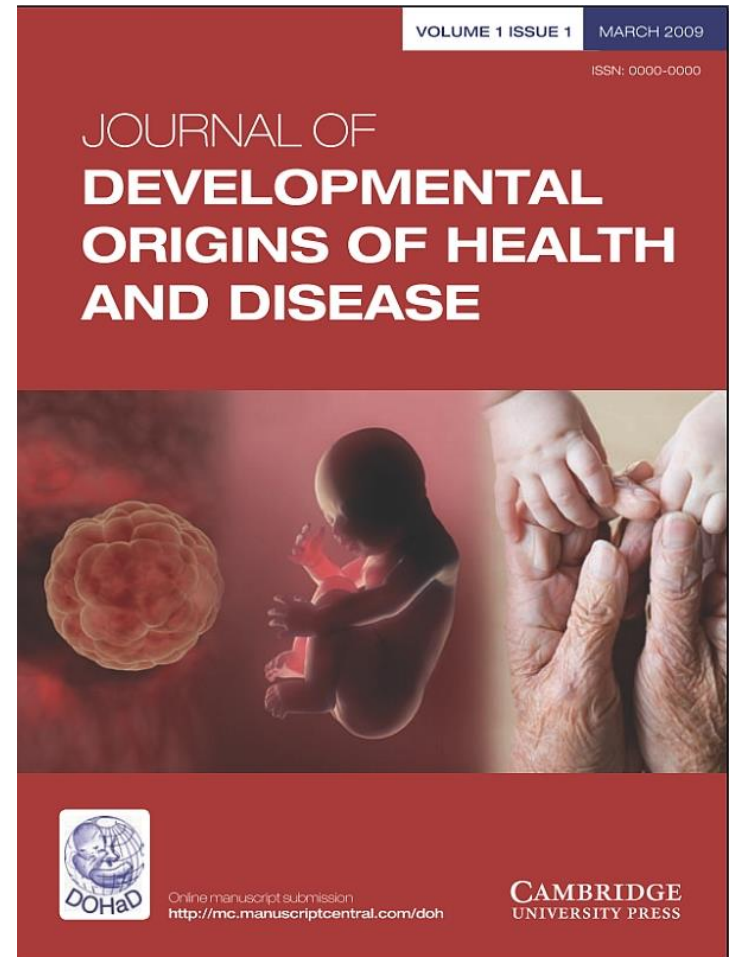
PE: Effet transgénérationnel

Action du PE via la modification de l'expression des gènes



L'Acide folique protégerait des modifications épigénétiques défavorables

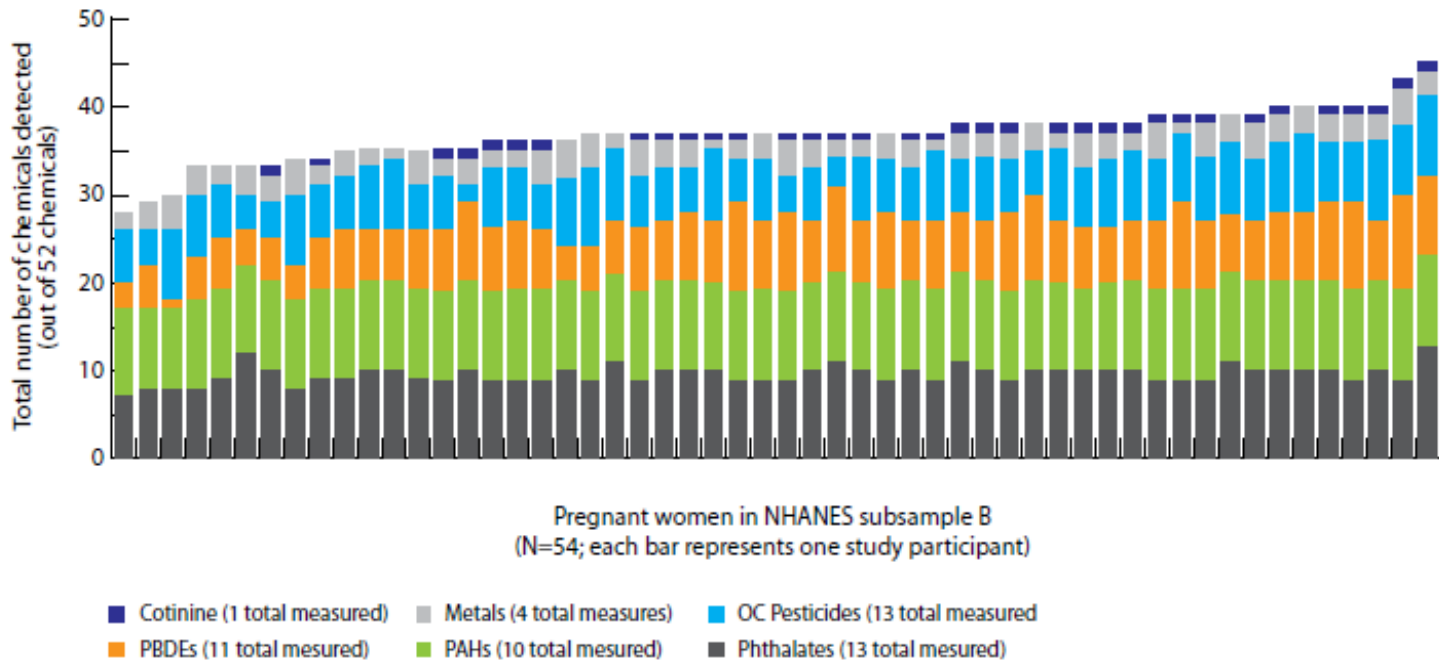
Origine foétale du développement des maladies: Concept de la doHAD



4 octobre 2010

Contamination du liquide amniotique

Le contenu « habituel » du liquide amniotique...



Période de vulnérabilité: les 1000 jours

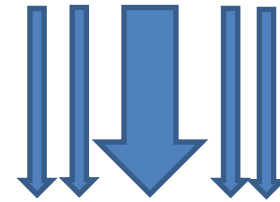


Augmentation du risque:

- De prématurité
- De RCIU
- D'hypertension artérielle
- De diabète gestationnel

**Le foetus nait
prépollué**

PLACENTA



Dosage in vivo des polluants

- Dosage dans le **sperme et le liquide folliculaire**
- Dans le sang et les urines,
- Dans le tissu adipeux
- Dans les cheveux
- Dans le **sang du cordon, le liquide amniotique et le lait maternel** Exemple de l'élimination du DDT dans le lait maternel : DDT mesuré dans la ration de la mère :.
Exposition du NRS/mère: x1 600 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ poids corporel)
- **CES DOSAGES SONT TRES COUTEUX**

Cohortes prospectives françaises

Quelques cohortes prospectives françaises

AGRICAN

Inserm/université de Caen

180.000 agriculteurs 11 départements

2005

Association exposition aux pesticides et cancer de la prostate, lymphome non hogkinien, myélome multiple

Maladie de Parkinson

Cancers du cerveau enfants d'agriculteurs Geocap-Agri 2020

Chez les riverains Pesti-Riv 2021

Expertise INSERM 2020

PELAGIE

Perturbateurs Endocriniens: Etude Longitudinale sur les anomalies de la Grossesse ,
l'Infertilité et l'Enfance

Inserm/université de Rennes 2006

3500 mères/enfant s en Bretagne

SEPAGES

Suivi de l'Exposition à la Pollution Atmosphérique durant la Grossesse et Effet sur la Santé

Inserm/CNRS R.Slama Grenoble2014

500 familles

Questionnaires / prélèvements biologiques / capteurs de pollution atmosphérique

EDEN

Etude des Déterminants pré et post natals du développement de la santé de l'ENfant

Etude prospective de cohorte débutée en 2003 pilotée par l'INSERM

2 maternités : Poitiers Nancy 3000 femmes enceintes

Suivi des enfants au-delà de 7 ans

Evaluation de l'impact de la nutrition mère et fœtus sur le développement et la santé
de l'enfant (croissance, développement psychomoteur, allergies, surpoids)

-Nutrition du jeune enfant

-Exposition aux polluants , toxiques, allergènes pendant la grossesse

- Exposition au stress, facteurs sociaux, conditions de travail et conditions de vie

ELFE

Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance

Etude des déterminants environnementaux et sociétaux qui de la période intra-utérine à l'adolescence peuvent impacter le
développement et la santé des enfants

Inserm-Ined-EFS

18.000 enfants depuis 2011 / 8000 échantillons biologiques femmes enceintes

Dereumeaux et al. Surveillance biologique de l'exposition des femmes enceintes françaises aux polluants de l'environnement: Résultats du volet périnatal du
programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe. *Toxicol. Anal. Clin.* 2017, 29, 496–516. [CrossRef]

dioxines, furanes
PCB, PFOA, PFOS
Phtalates
BPA
Pesticides
organophosphoré

Cohorte ESTEBAN *(Santé Publique France 2020)*

Grande étude de suivi longitudinale de la population française (6 à 74 ans) depuis 2005

Exposition aux substances environnementales, mode de vie (alimentation exercice physique...)
Et développement des maladies chroniques

Cartographie et évolution des taux d'exposition et des facteurs influençant cette exposition

Plombémie population française 2014/16. publication 2020

l'étude ESTEBAN a permis de distinguer les facteurs de risque de plombémie actuels. Ceux-ci demeurent les mêmes que ceux décrits dans les précédentes études, à savoir :

- la consommation d'eau du robinet
- le tabagisme
- la consommation de boissons alcoolisées
- l'ancienneté du logement
- la consommation de pain et de produits de la panification
- la consommation de crustacés et de coquillages
- une activité professionnelle, passée ou présente, impliquant une exposition au plomb. A noter que lorsque leurs parents étaient exposés au plomb dans le cadre de leur activité professionnelle, l'imprégnation par le plomb des enfants était en moyenne 9,1% supérieure à celle des autres enfants.

BPA,S,F
Parabene
PFOA, PFOS
Metaux
lourds

Problématique du niveau de preuve de toutes ces études qui se basent sur des dosages de PE

Problématique de l'exposition ubiquitaire des PE

Problématique du coût

Des variations des dosages au cours de la journée

quantifier :
exposition ponctuelle ?
exposition

Pas d'effet dose /
conséquence sur la
santé

Effet cocktail

Pathologies possiblement induite par les PE

⇒ Anomalies de la reproduction

malformations génitales masculines
Pubertés féminines précoces
Stérilité masculine
stérilité féminine : SOPK, IOP, endométriose, fibromes

⇒ Troubles du neuro-développement

Hyperactivité et trouble de l'attention
spectre autistique
cognitifs / comportementaux

⇒ Syndrome métabolique

Obésité
diabète de type 2

⇒ cancers

sein,
testicule,
prostate,
lymphomes, leucémies, tumeurs cérébrales

⇒ Allergie / Anomalie du système immunitaire

⇒ Maladies neuro-dégénératives (Parkinson - Alzheimer)

PE /niveau de preuve

Résultats du classement des effets sanitaires selon le niveau du poids des preuves issu de la revue de la littérature

Niveau de preuves suffisant	Niveau de preuves plausible ⁴	Niveau de preuves insuffisant	Non documenté
<ul style="list-style-type: none"> -Endométriose - Fibrome utérin - Cryptorchidies - Hypospadias -Altération qualité du sperme - Sex ratio -Issues défavorables de grossesse -Cancer du sein -Cancer de la prostate - Troubles du comportement chez l'enfant - Troubles cognitifs chez l'enfant - Diminution des points de QI - Maladies thyroïdienne auto-immune - Asthme -Lymphomes et leucémies chez l'enfant 	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du testicule - Puberté précoce - Diminution fécondité -Infertilité -Cancer endomètre -Cancer des ovaires - Troubles du spectre autistique - Troubles relationnels - Troubles émotionnels - Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité - Paralyse cérébrale -Obésité -Diabète de type 2 - Allergies - Troubles hématopoïétiques 	<ul style="list-style-type: none"> -Syndrome des ovaires polykystique - Cycles menstruels irréguliers -Ménopause prématurée -Cancer thyroïde - Fractures osseuses - Ostéoporose - Altération développement du squelette - Anomalies développement des dents (émail, hypominéralisation, etc.) - Hyperthyroïdie congénitale - Hypothyroïdie congénitale - Hyper et hypothyroïdie subclinique - Diabète de type 1 - Maladies cardiovasculaires - Syndrome métabolique 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance ovarienne prématurée - Maladie de Cushing - Maladie d'Addison - L'ensemble des troubles de la peau - Diabète gestationnel - Altération de la surface oculaire - Altération de la rétine

Etude PEPS'PE : Priorisation des effets sanitaires à surveiller dans le cadre du programme de surveillance lié aux perturbateurs endocriniens de santé publique France, Santé publique France, 2021-09, 29 p.



Effet des PE sur la santé reproductive

- *Baisse de la fertilité, Fausse couche*
- *menace la survie de l'espece*

PE et allongement delai de conception

Polluants organiques persistants et fertilité du couple: L'étude LIFE.

Buck Louis et al. Environ Health Perspect. 2013

Une étude prospective longitudinale de la fertilité du couple et des polluants organiques persistants (POPs)

Concentration sanguine homme femme avant arrêt de la contraception

Délai pour concevoir / odds ratios de fertilité (FORs)

Adjusted for all many factors influencing fecundity

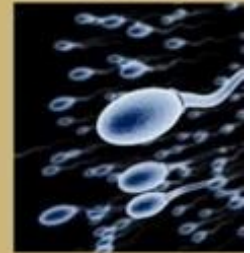
Réduction de la fertilité de 17 à 29% pour des taux élevés de p. p'-DDE et certains dosés chez le partenaire masculin

DDE

FOR = 0.83; 95%CI : 0.67-0.94

PCB 138

FOR = 0.71; 95% CI : 0.52-0.98



Infertilité et PE

- Endométriose (1)
- OATS (2)
- Fausse couche (3)
- OPK (4)
- Insuffisance ovarienne précoce (5)
- Echec implantation en FIV (6)

- **Exposition in utero :**
- Effets différés et irréversible

- **Exposition post natale**
- Effets immédiats et réversible

*1)Environment international 2019 vol 123:
209-223*

2) Hum Reprod Update. 2016 ,dec;23(1):104

3) Human reprod 2023, jan: 139-155

4) Valgeirsdottir et all 2019 (BJOG)

5) JBRA Assist Reprod. 2020 Jul-Sep; 24

6)_Fertil Steril 2016 Sep 15;106(4):941-74

Tabac et Fausse couche

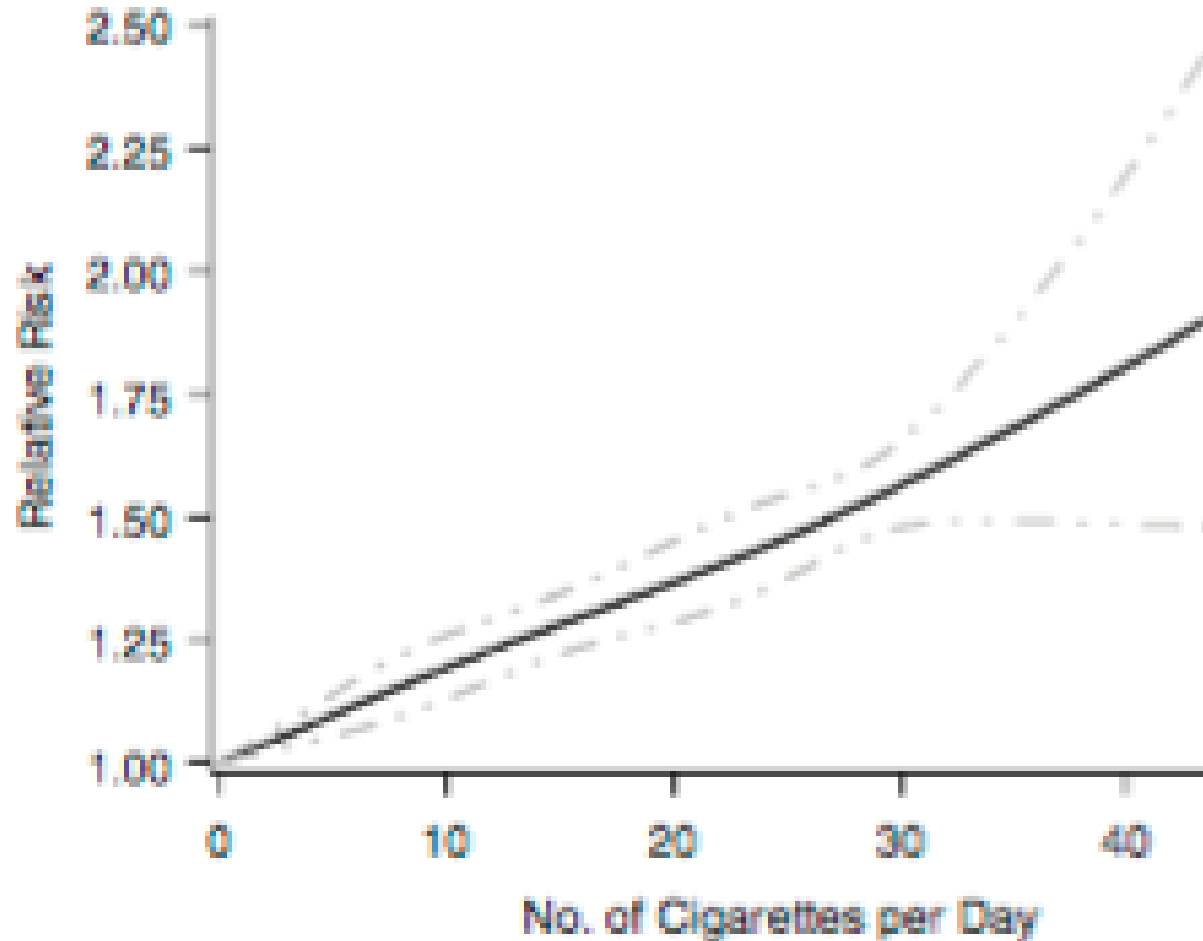


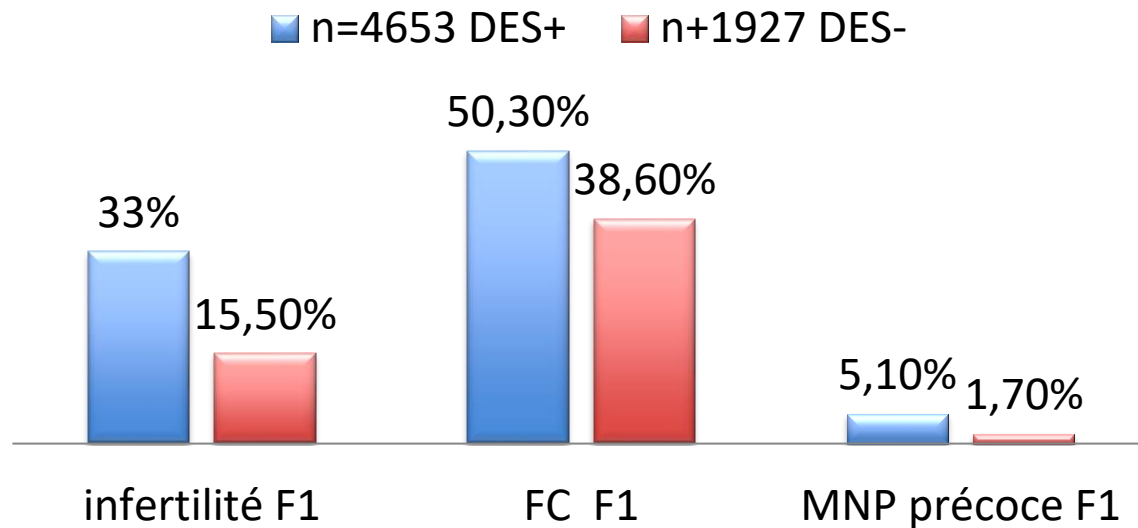
Figure 3. Relative risk of miscarriage versus number of cigarettes smoked per day.

PE et Fausses couches

Endocrine disrupting chemicals and their reproductive outcomes.					
Compound	Mechanism	Oocyte effect	Endometrial effect	Miscarriage	Reference
DDT	Estrogen receptor agonist, androgen receptor antagonist	Decrease in mature oocytes (zebrafish), increased granulosa aromatase activity (human)	Decreased proliferation and increased apoptosis	OR, 1.4 (1.1–1.6) per 60 µg/L increase (prospective, n = 1,717); OR, 1.13 (1.02–1.26) (case control study); OR, 1.17 (1.05–1.29) prospective (n = 372)	(18–23)
BPA	Estrogen agonist	Meiotic errors, epigenetic changes, early apoptosis	Altered gene expression of HOXA10, Era, ERb, B3integrin, and ITGB3	Sporadic: OR, 1.97; recurrent: OR, 3.33 in highest quartile (n = 115); highest concentration: recurrent spontaneous abortion OR, 9.34 (3.06–28.44; n = 264)	(24–27)
PCBs and dioxin	Mixed estrogen agonist/antagonist, androgen receptor agonist	Inhibit meiotic spindle assembly, prevent normal oocyte maturation	Altered expression of estrogen responsive genes	OR, 1.6–2.52 depending on type of PCB; Agent Orange relative risk, 0.99 (0.85–1.16)	(28–30)
Phthalates	P receptor agonist in silico, interacts with PPAR with decrease in aromatase activity	Anovulation, abnormal granulosa steroidogenesis	Abnormal expression of Era, PR, and E-cadherin	Increased miscarriage OR, 2.87 (1.09–7.57)	(31–33)

Krieg. Environmental toxins and miscarriage. Fertil Steril 2016.

Expo in utero au DISTILBENE: Modèle d'effet transgénérationnel sur la fertilité



Exposition in utero au DES et au tabac → endométriose

Table IV Adjusted¹ association between reported *in utero* exposures and endometriosis.

First author, year	Parameter estimates ²	Materna l Smoking	Maternal exposure to DES ²	Maternal caffeine intake ²	Maternal alcohol intake ²
<i>Case-control</i>					
Somigliana <i>et al.</i> , 2011	aOR (CI)	0.6 (0.2–1.9)			
Upson <i>et al.</i> , 2015	aOR (CI)	$\frac{1}{1}$ (0.8–1.5)	$\frac{1}{3}$ (0.5–3.6)		
Vannuccini <i>et al.</i> , 2016	OR (CI)	1.1 (1.03–2.06)			
<i>Cross-sectional</i>					
Buck Louis <i>et al.</i> , 2007	OR (CI)	0.2 (0.06–0.6)		0.7 (0.3–1.7)	0.4 (0.07–1.8)
Wolff <i>et al.</i> , 2013					
Operative	aOR (CI)	$\frac{1}{2}$ (0.6–2.2)		1.0 (0.6–1.5)	0.8 (0.3–1.9)
Population	aOR (CI)			0.8 (0.2–3.0)	
<i>Cohort</i>					
Missmer <i>et al.</i> , 2004	aRR (CI)		$\frac{1}{8}$ (1.2–2.8)		

¹ Adjusted according to Table II

² During pregnancy

Mise en évidence de la présence d'endométriose chez un fetus humain (cloison recto-vaginale)

Signorile et al. 2010 Reprod on line

Endométriose
prénatale
n = 13 foetus

Risque d'endométriose et exposition post natale:

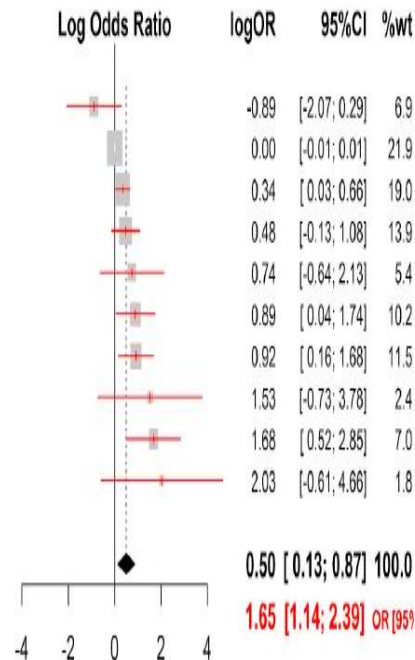
- Métaanalyse cano sancho 2019: dioxines /PCB/ pesticides organochlorés

aux dioxines

Reference	Chemical	Matrix	OR	LB	UB	Log Odds Ratio	logOR	95%CI	%wt
Tsukino et al. 2005	TEQ-Total DLC	SER	0.41	0.12	1.27		-0.89	[-2.07; 0.29]	6.9
Niskar et al. 2009	TEQ- PCDD/Fs	SER	1	0.99	1.01		0.00	[-0.01; 0.01]	21.9
Martinez-Zamora et al. 2015	TCDD	AT	1.41	1.12	2.1		0.34	[0.03; 0.66]	19.0
Ploteau et al. 2017	TEQ- PCDD/Fs	AT	1.61	0.9	3.01		0.48	[-0.13; 1.08]	13.9
Eskenazi et al. 2002	TCDD	SER	2.1	0.5	8		0.74	[-0.64; 2.13]	5.4
Simsa et al. 2010	TEQ-Total DLC	PLA	2.44	1.04	5.7		0.89	[0.04; 1.74]	10.2
Cai et al. 2011	TEQ- PCDD/Fs	PEF	2.5	1.17	5.34		0.92	[0.16; 1.68]	11.5
Pauwels et al. 2001	TEQ-Total DLC	SER	4.6	0.48	43.62		1.53	[-0.73; 3.78]	2.4
Hellier et al. 2005	TEQ-Total DLC	SER	5.39	1.68	17.3		1.68	[0.52; 2.85]	7.0
Mayani et al. 1997	TCDD	SER	7.6	0.87	169.7		2.03	[-0.61; 4.66]	1.8

Random effects model

Heterogeneity: $I^2 = 72\%$, $\tau^2 = 0.1646$, $p < 0.01$

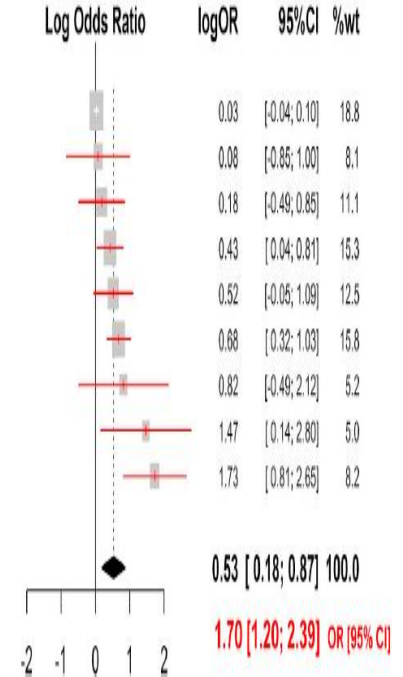


aux PCB

Reference	Chemical	Matrix	OR	LB	UB	Log Odds Ratio	logOR	95%CI	%wt
Buck Louis et al 2012	c-PCBs	AT	1.03	0.96	1.1		0.03	[-0.04; 0.10]	18.8
Niskar et al. 2009	PCBs	SER	1.08	0.43	2.73		0.08	[-0.85; 1.00]	8.1
Trabert et al. 2010	ndl-PCBs	SER	1.2	0.6	2.3		0.18	[-0.49; 0.85]	11.1
Ploteau et al. 2017	PCBs	AT	1.53	1.04	2.26		0.43	[0.04; 0.81]	15.3
Hoffman et al. 2007	Aroclor	SER	1.88	0.95	2.98		0.52	[-0.05; 1.09]	12.5
Martinez-Zamora et al. 2015	PCBs	AT	1.97	1.36	2.77		0.68	[0.32; 1.03]	15.8
Louis et al. 2005	PCBs	SER	2.26	0.61	8.34		0.82	[-0.49; 2.12]	5.2
Hellier et al. 2005	dl-PCBs	SER	4.34	1.15	16.39		1.47	[0.14; 2.80]	5.0
Porpora et al. 2009	PCBs	SER	5.63	2.25	14.1		1.73	[0.81; 2.65]	8.2

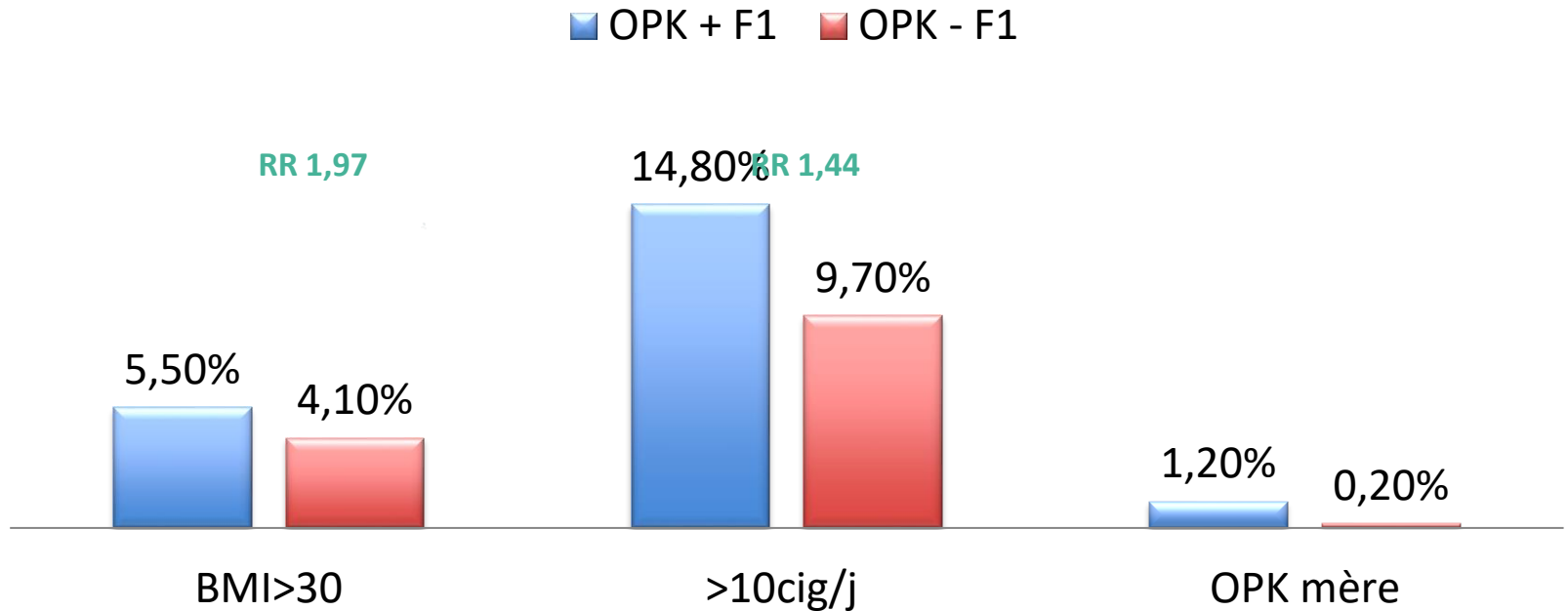
Random effects model

Heterogeneity: $I^2 = 78\%$, $\tau^2 = 0.1671$, $p < 0.01$



Exposition in utero aux androgènes au tabac et à l'obésité maternelle → OPK

Cohorte de 681,123 filles / OPK après 15 ans
n=3738



Risque OPK et Exposition post natale au BPA

- **Méta analyse 24 études** (11 chez l'animal, 13 chez l'humain) corrélation entre taux élevés de BPA et SOPK.

*Kechagias et
col, Rev, Environ Health 2022
Jul 14;35(4):323-331*



Déclin de la spermatogenèse

Méta-analyse de 61 études de divers pays

Infertilité masculine

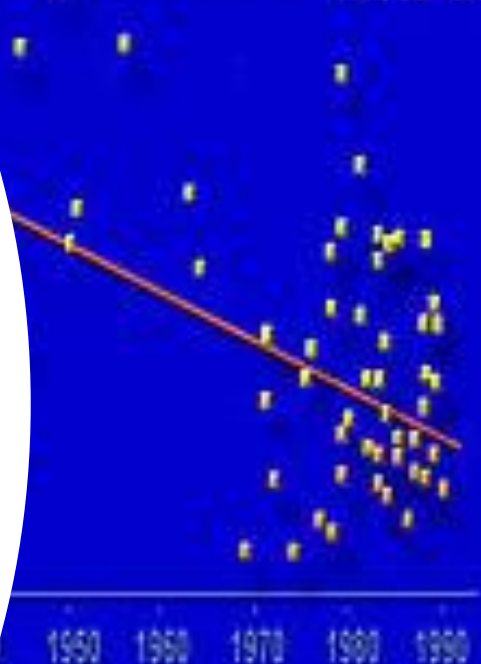
- Exposition in utero

effet irréversible

(+/- cryptorchie/ hypospadias)

- Exposition post natale

effet réversible



- 50 % en 50 ans

Dr. F. Veilleux / Étude danoise (source N°72)

- *Environ Int.* 2016 Apr-May;89-90:166
- *Environ Int.* 2015 Nov;84:154-60
- *Environ Pollut.* 2016 Jun;213:732-40.



PE et santé de l'enfant

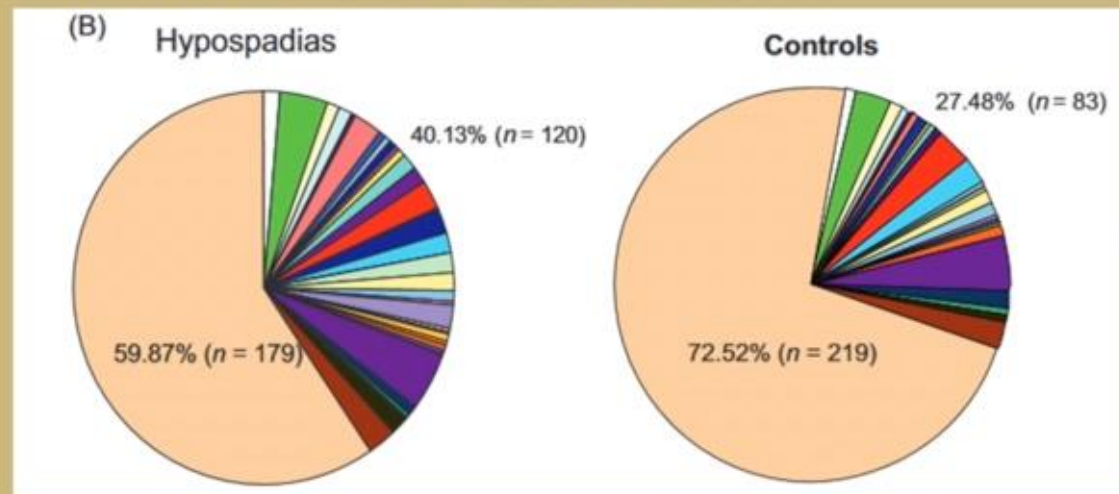
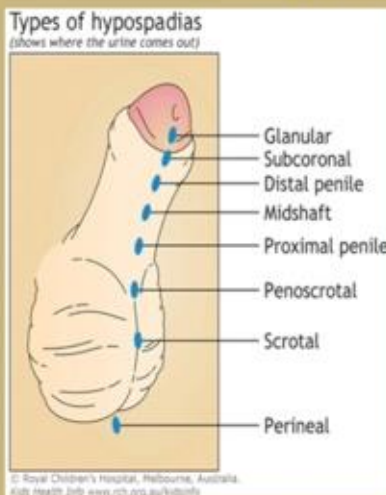
Syndrome de dysgénésie testiculaire

- Cryptorchidie
- Réduction de la distance ano-génitale
- Hypospadias
- Hypofertilité masculine
- Cancer germinal testiculaire

Augmentation de l'hypospadias du fœtus exposé aux pesticides

L'hypospadias est-il associé à une exposition fœtale aux perturbateurs endocriniens?

Etude prospective cas/contrôle de 300 enfants sans cause génétique



1) Professions et exposition professionnelle des parents

2) Exposition et risques environnementaux

Pas d'exposition versus exposition environnementale et professionnelle de la mère

OR= 10.99 (95% CI 3.62 – 33.36)

Hypospadias du foetus exposé au DES

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

Malformations congénitales des foetus exposés au DES

Malformations congénitales chez les enfants des femmes qui ont été exposées
in utero au diethylstilbestrol(DES).

3ième génération

♂ N=4029
♀ N=3808

Contrôles : N 7937

Malformations :

OR = 1,53 (1,04-2,23)

OR = 2,35 (1,44-3,82)

Problème cardiaque

OR = 4,56 (1,27-16,34)



Expositions aux phtalates et cardiopathies congénitales

Malformations cardiaques et Perturbateurs Endocriniens

Parental occupational exposures to endocrine disruptors and the risk of simple isolated congenital heart defects. Wang 2015, Pediatr Cardiol.

760 cardiopathies congénitales isolées

Exposition **professionnelle** maternelle et paternelle aux phtalates

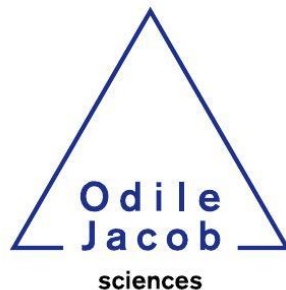
- **CIV X 3.7**
- **Sténose Pulmonaire X 4**



BARBARA DEMENEIX

LE CERVEAU ENDOMMAGÉ

COMMENT LA POLLUTION ALTÈRE
NOTRE INTELLIGENCE
ET NOTRE SANTÉ MENTALE



Pathologies du neuro-développement

- **Développement cognitif/tr apprentissage**
- **Troubles du langage**
- **Troubles sensoriels:** Visuel/audition
- **Troubles du Comportement:** Tr de l'attention/ hyperactivité, Autisme
- **Troubles du dimorphisme sexuel du cerveau** (troubles du comportement et de l'orientation sexuelle)

- **A l'âge adulte:** Alzheimer, Parkinson, schizophrénie



Exposition aux métaux lourds et trouble neurodéveloppement

Effets neurotoxiques développementaux des métaux lourds

- Troubles de l'attention et baisse du du QI à 7 ans (n=506) associés à l'exposition ax Problèmes (*Chiodo et al. Neurotox Teratol 2007*)
- Exposition prénatale au Pb et Cd associée à 6 mois à des tr du développement (*Kim et al Neurotoxicol 2012*)
- Exposition prénatale au Hg chez les enfants Inuit (*Boucher et al Neurotoxicol2010*)
- Exposition au plomb et cadmium est associée à une perte d'audition chez l'adulte et au cadmium chez l'adolescent dans une population coréenne (1^{er} vs 4^{ème} quartile) *Yoon-Hyang et al. EHP juin 2017*

Retardateurs de flamme et trouble du neurodéveloppement

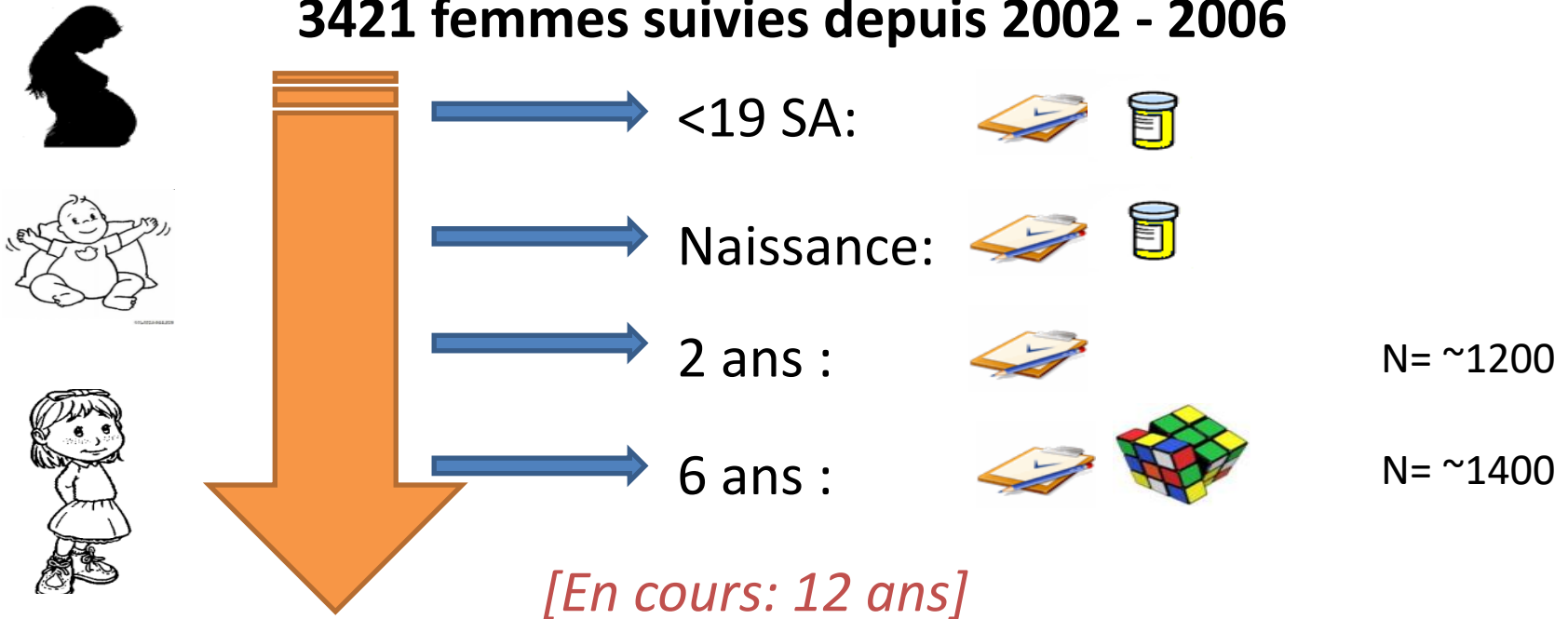
PBDE

- Retardateurs de flamme
- Exposition importante
- Neurotoxique développemental démontré chez la souris
- Effet négatif de l'exposition humaine in utero (*Herbstman et al. EHP 2010*)
- « Chamacos study »: à 7 ans (n=323) troubles de l'attention, de la motricité fine, et du QI liés à l'exposition prénatale et au moment du test (*Eskenazi et al. EHP 2013*)

Cohorte PELAGIE/ Bretagne

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

3421 femmes suivies depuis 2002 - 2006



Résultats Cohorte Pelagie

- Exposition aux solvants et aux pesticides organophosphorés pdt la grossesse
 - RCIU et petit poids de naissance
 - malformation congénitale risque x 2,5:becs de lièvre, de malformations du rein et des voies urinaires, malformations urogénitales du garçon.
 - Baisse des performances cognitives a 6 ans
 - Troubles du spectre autistique a 12 ans

Asthme et exposition prénatale aux PE

AIR INTÉRIEUR ASTHME Méta-analyses

Formaldéhyde (Bois pressé)

WISCONSINARTICLES

Exposure to formaldehyde and asthma outcomes: A systematic review, meta-analysis, and economic assessment

Juleen Lam^{1,2}, Erica Kourdas³, Patrice Sutton⁴, Amy M. Padula⁵, Michael D. Cabana^{6,8}, Hanna Vesterinen⁹, Charles Griffiths⁷, Mark Dickie⁷, Natalyn Daniels⁷, Evans Whitaker⁸, Tracey J. Woodruff^{10,11}

Asthme : + 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ☑

OR = 1.20, 95% CI: [1.02, 1.41])

Exacerbation OR = 1.08, 95% CI: [0.92, 1.28]).

Bisphénol A (Plastique)

Original Article

Prenatal and postnatal exposure to Bisphenol A and Asthma: a systemic review and meta-analysis

Mindan Wu^{1,2}, Shuyi Wang³, Qingyu Wang⁴, Haisia Chen⁵, Junjie Shen⁶, Zhouyang Li⁷, Yanping Wu⁸, Yun Zhao⁹, Min Li¹⁰, Yifang Wu¹¹, Shiyi Yang¹², Qichuan Zhang¹³, Huihui Shen¹⁴

Asthme

Expo postnatale : OR =1.43; 95% CI: 1.28–1.59

Expo prénatale : OR =1.17; 95% CI: 1.01– 1.34

Respiration sifflante :

Expo post natale : OR =1.38; 95% CI: 1.18–1.62

Expo prénatale : OR =1.29; 95% CI: 1.07–1.55

Phtalates (Plastifiants, Cosmétiques)



International Journal of Hygiene and Environmental Health

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijheh

Association between phthalate exposure and asthma risk: A meta-analysis of observational studies

Weixiang Wu¹, Chuangyan Wu², Cunwei Ji³, Fangjing Diao⁴, Jinglin Peng⁵, Dan Luo⁶, Xiaoping Mi^{7,8}, Xiaolin Ruan⁹

¹Department of Clinical Laboratory, Shanghai Women and Children Hospital, Shanghai, 201210, China

²Department of Plastic Surgery, Xinhai Hospital, Tongji Medical College, Shanghai University of Science and Technology, Wukao, 430022, China

³Shanghai Key Laboratory of Environmental Pollution and Health, School of Environment, East China University of Science and Technology, Shanghai, 201400, China

Asthme

MBzP : OR = 1.17 (95% CI: 1.06–1.28)

MEHHP : OR = 1.13 (95% CI: 1.03–1.24)

MECPP 1.20 (95% CI: 1.00–1.42)

Σ DEHP : Europe : OR = 1.16, (95% CI: 1.00–1.34), par

rapport Asie, Amérique du Nord

Expo prénatale au DES, BPA, Tributyltin

- Comment expliquer l'épidémie d'obésité, qui démarre chez des enfants de moins de 2 ans

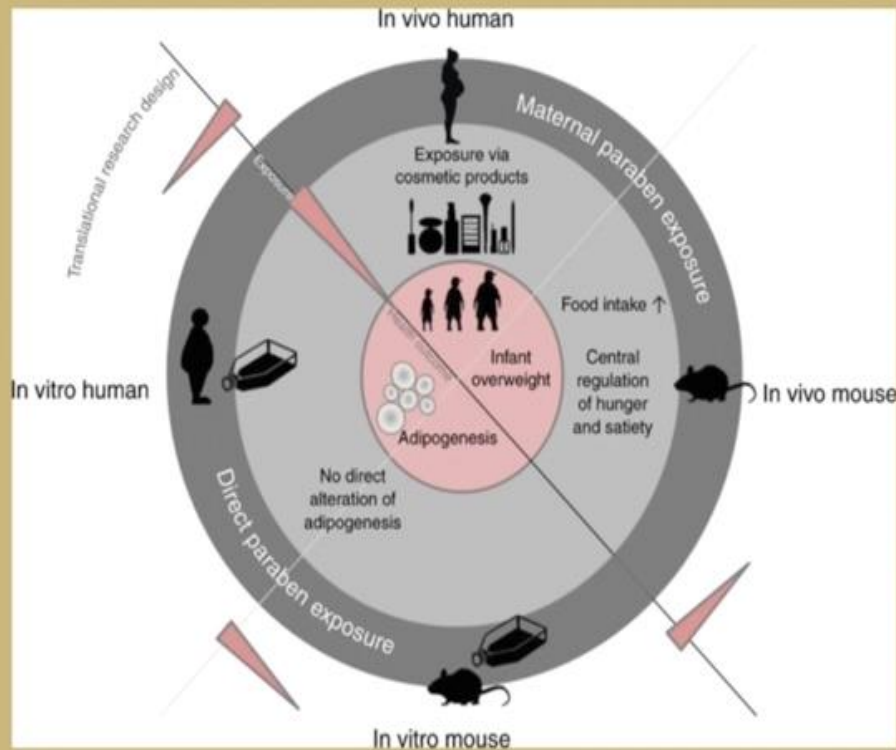


Newbold et al. Mol Cell Endocrinol 2009

Expo prénatale au parabene et obesité

Absence d'anomalie
de différenciation adipocytaire

Maternal paraben exposure triggers childhood overweight development
Beate Leppert et al. Nature Communication 2020



Surpoids chez l'humain et la
souris: surtout chez la fille à 8 ans

Troubles du comportement
alimentaire
Et de l'expression du gène POMC
Hyper méthylation de nPE1
Neutralisé par l'azathiazine

Niveau de preuve PE obésogènes

Preuves et plausibilité de l'implication des obésogènes

	Obesogen	Obesogen	Potential <u>Obesogens</u>
	I	II	
Epidemiological evidence	Medium to strong	Weak or absent	absent
Animal evidence	Strong	Medium to strong	Usually absent
In vitro evidence	Strong	Strong	Medium to strong
In silico evidence	<u>Not required</u>	Helpful	May be present
Regulatory action	To be Banned	To be Regulated	Suspect list
Research	As a model	Priority: human studies	Priority: experimental and human studies

Preuves solides pour: tabac maternel, Pollution de l'air (PAH, PM_{2.5}), DDT; Bisphenol A; Phthalates; Tributyltin

Niveau de preuve expo prénatale aux pesticides et santé de l'enfant

Conclusions expertise collective/maladies reproduction et développement INSERM 2021

Maladie	Présomption	Populations avec excès de risque
Malformations congénitales	Forte	<i>Enfants de mères exposées professionnellement pdt la grossesse</i>
	Moyenne	<i>Expositions domestiques</i>
Morts foetales	Moyenne	<i>Enfants de mères exposées professionnellement pdt la grossesse</i>
Neurodéveloppement	Faible	<i>Enfants de mères exposées professionnellement pdt la grossesse</i>
Leucémie	Forte	<i>Enfants de mères exposées professionnellement pdt la grossesse</i>
	Forte	<i>Expositions domestiques</i>
Tumeurs cérébrales	Forte	<i>Enfants de mères exposées professionnellement pdt la grossesse</i>



Réparation forfaitaire des enfants exposés aux pesticides

Arrêté du 7 janvier 2022 fixant les règles de réparation forfaitaire des **enfants exposés aux pesticides** durant la période prénatale du fait de **l'activité professionnelle** de l'un de **leurs parents** mentionnés au cours du 2° de l'article L. 491-1 du code de la sécurité sociale

Troubles du neurodéveloppement (autisme, hyperactivité TDHA), troubles des apprentissages)

Tumeurs cérébrales

Leucémies

Hypospadias

Fentes palatines

Exposition aux pesticides: maladie professionnelle reconnue

Reconnaissance en maladie professionnelle Exposition aux pesticides

Maladie de Parkinson	décret du 4 Mai 2012	exposition > 10 ans
Lymphome non Hodgkinien	décret du 5 Juin 2015.	exposition > 10 ans
Myélome multiple et leucémie lymphoïde chronique	décret du 19 Avril 2019	exposition >10 ans
Cancer de la prostate et <u>chlordecone</u>	décret du 22 Dec 2021	exposition > 10 ans < 40 ans

Effet métabolique de l'exposition prénatale au DES à l'âge adulte

Suivi médical des adultes exposés in utero à l'œstrogène diéthylstilbestrol (DES)

Troisi et al. Epidemiology 2013

Suivi de près de 10.000 patients entre 1994 à 2006 avec ajustement de nombreux facteurs confondants

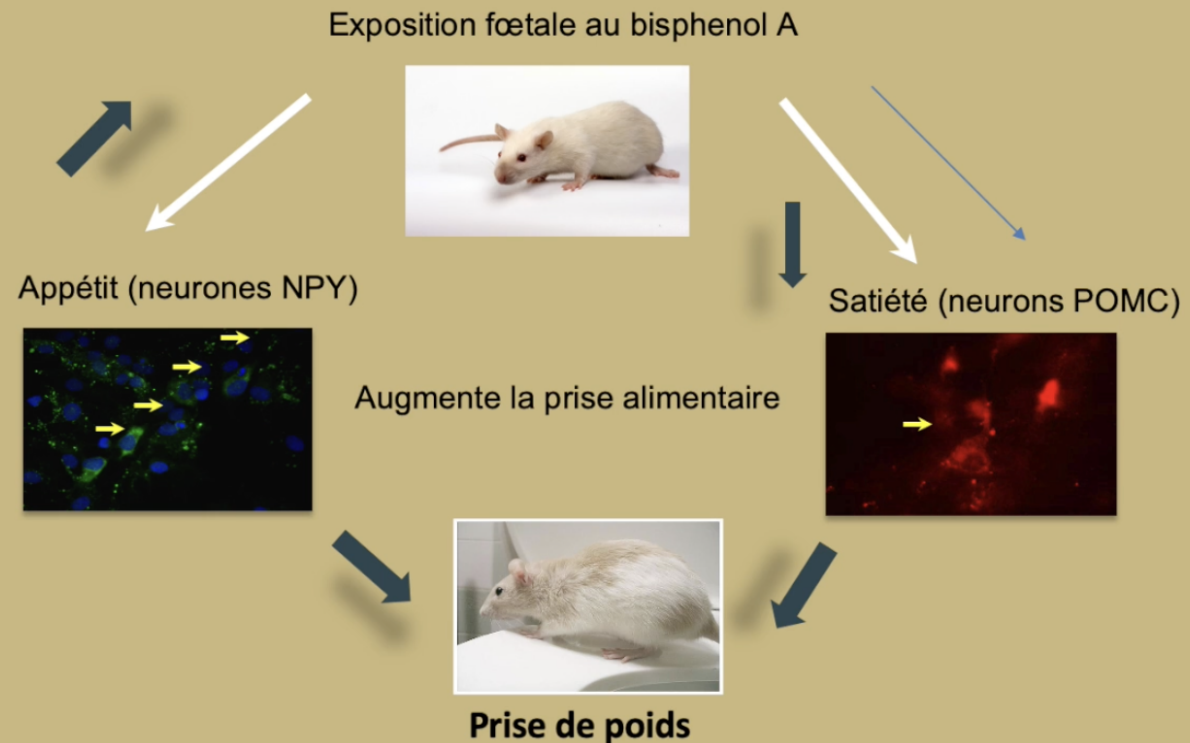
Diabète	OR 1,21 (0,96 – 1,54)
Maladies cardio-vasculaires	OR 1,27 (1,00 – 1,62)
Hypercholestérolémie	OR 1,12 (1,02 – 1,22)
Hypertension	OR 1,30 (0,95 – 1,79)



Effet obésogène du BPA

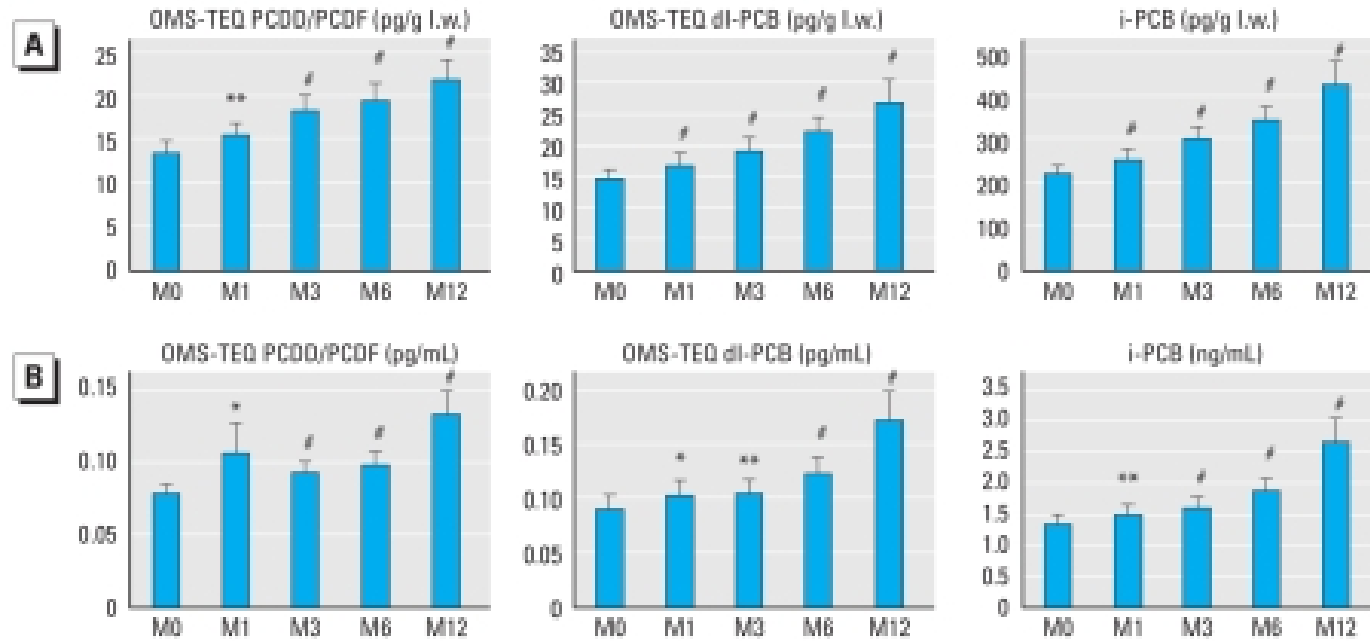
Le Bisphenol A est un Obésogène

Ross and Desai, 2018



l'amaigrissement relargue les PE dans la circulation

Kim et al. 2011 Env Health Perspect

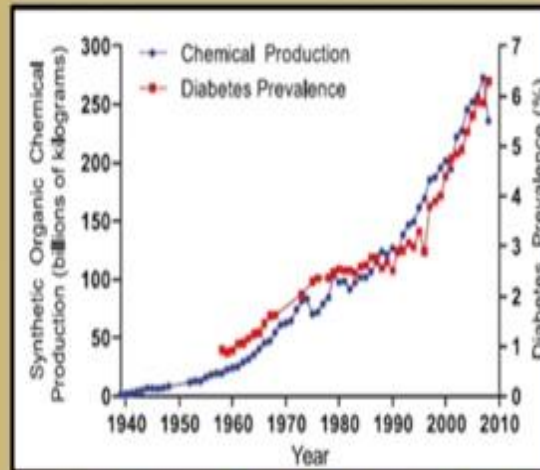


Attendre 12 à 18 mois avant envisager une grossesse après chirurgie bariatrique

PE diabétogènes

Polluants organiques persistants (POPs)

- Dioxins
- Furans
- PCBs polychlorinated bisphenyls
- OCPs organochlorine pesticides
(*DTT, Transnonachlor...*)
- Perfluorés (PFOS, PFOA)
Imperméabilisants, antitache
- Perbromés (PBDE)
Retardateurs de flamme



D'après Neel, Diabetes, 2011

Polluants non persistants

- Bisphenol A (*BPA*)
- Phtalates
- Tributyltin (*TBT*)

- Métaux lourds
Arsenic, cadmium, mercure

Pesticides et trouble neurodéveloppement chez l'adulte

Conclusions expertise collective/maladies neurologiques *Expertise pesticides INSERM 2021*

Maladie	Présomption	Populations avec excès de risque
Parkinson	Forte	<i>Agriculteurs Population Générale</i>
Alzheimer	Moyenne	<i>Agriculteurs</i>
Troubles Cognitifs	Moyenne	<i>Agriculteurs</i>
Sclérose Latérale Amyotrophique	Faible	<i>Agriculteurs</i>
Troubles anxieux et dépressifs	Faible	<i>Agriculteurs</i>

L'exposition in utero au Distilbène (DES) et cancer du sein

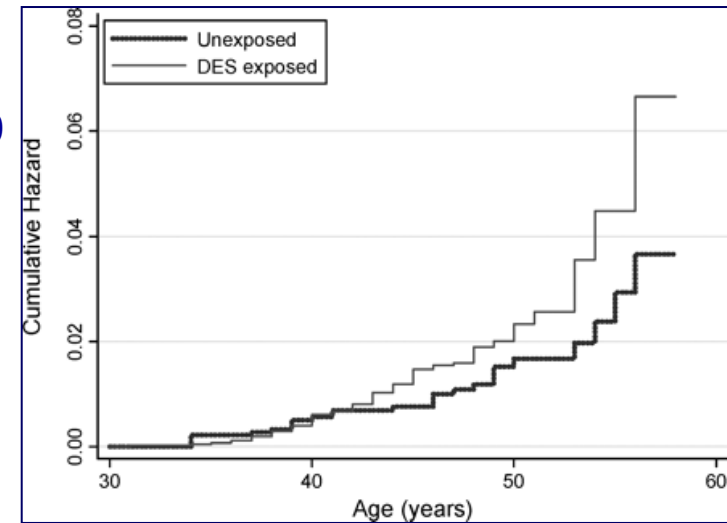
Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer *Palmer 2006 Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*

- 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 RR 1,40 (0,89-2,22)

Après 40 ans R.R 1,91 (1,09-3,33)

Après 50 ans RR 3,00 (1,01-8,98)

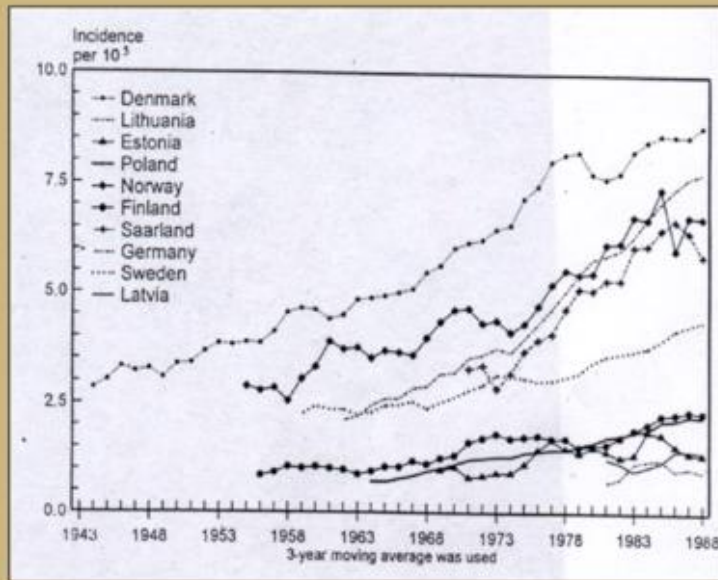


L'exposition prénatale au DES augmente le risque de cancer invasif du sein après 40 ans

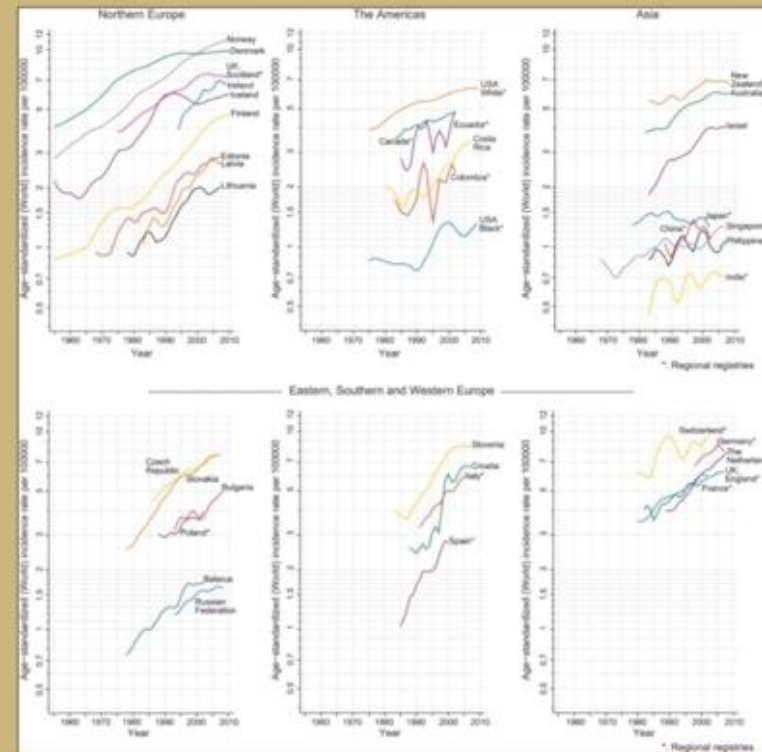
Le taux d'hormones in utero influence le cancer du sein

Augmentation incidence kcer testicule

Augmentation persistante de l'incidence du cancer germlinal testiculaire



Adami 1994



Male Reproductive Disorders and Fertility Trends:
Influences of Environment and Genetic Susceptibility.
Skakkebaek NE et al. Physiol Rev. 2016

Cancer prostate et exposition au chlordécone

L'exposition au chlordécone apparait associée à un risque accru de survenue du cancer de la prostate.

Ce sur-risque apparait plus élevé chez les sujets:

- Ayant une maladie agressive au diagnostic
- Ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate
Facteurs génétiques de prédisposition ou modes de vies communs
- Ayant séjourné plus d'un an (en moyenne 15 ans) dans un pays à mode de vie « occidental »
Interaction avec des comportements alimentaires à risque et/ou des polluants propres aux régions occidentales
- Porteurs d'allèles variants de la chlordécone réductase
Moindre capacité à éliminer le chlordécone
- Porteurs d'alleles variants de l'aromatase
Plus forte capacité à former de l'œstradiol

Expo pesticides et kcer

Rapport INSERM / présomption



Forte

LMNH
Myélome multiple
K prostate
Parkinson
Malformation
Congénitale (pro)
Leucémie enfant
T cérébrales enfant



Moyenne

Leucémies
Alzheimer
Morts Foetales



Faible

Hodgkin
K testicule
T cérébrales
Mélanome
SLA
Anxiété/dépression
Tr. Neurodevel.

Exposition foétale et cancers

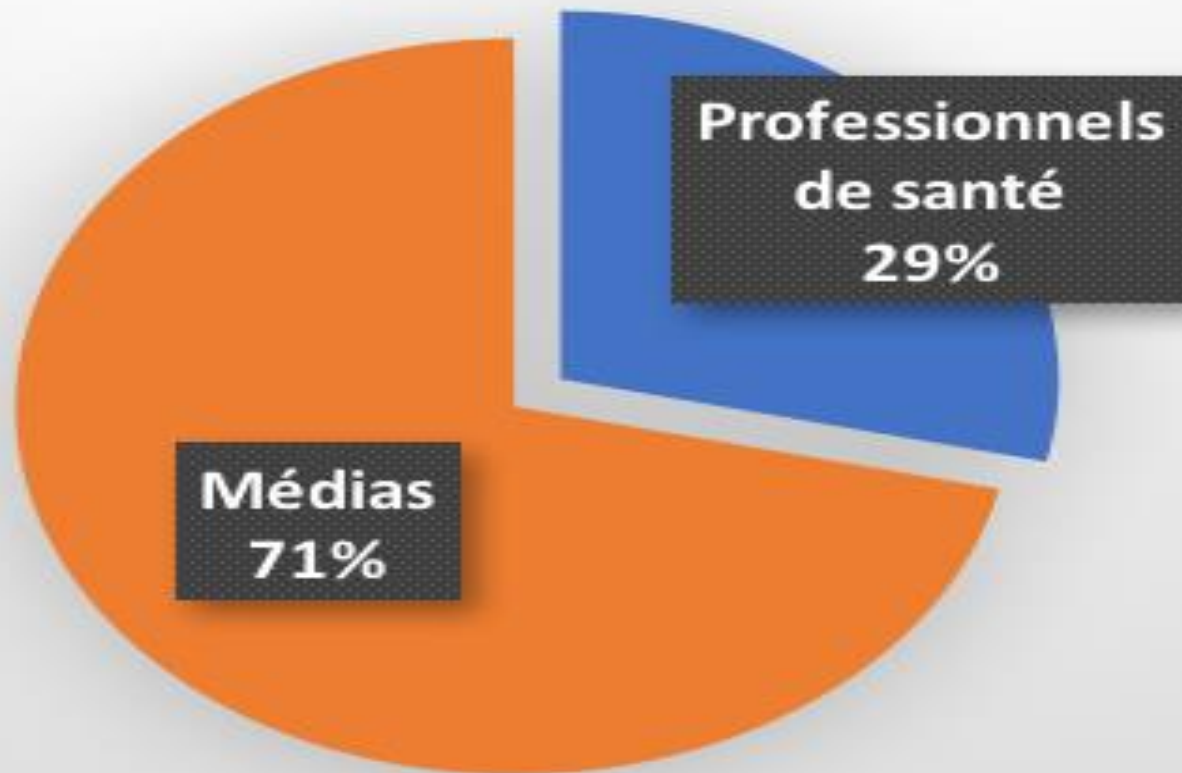
Type of cancer	Exposure	References Sly et al Ann Glob Health. 2016
Lung cancers	Maternal smoking during pregnancy, ETS, biomass fuel burning	Norman J Environ Immunol Tox 2014
Mésotélioma	Asbestos (very long latency)	Carpenter et al. Journal of adolescent health 2013
Leukaemia, lymphoma, haematopoietic cancers	Parental preconception smoking, maternal smoking during pregnancy	Norman J Environ Immunol Toxicol 2014; IARC 2009
	Ionizing radiation - Developing fetus and infants more susceptible	Norman J Environ Immunol Toxicol 2014
	Parental pesticide exposure - especially lymphomas with parental (paternal) exposure	Flower et al, EHP 2004; Van Maele-Fabry et al. Cancer Causes Control. 2010
Hepatic cancers	Parental smoking - Hepatoblastoma	IARC 2009
Breast, genitourinary cancers	Endocrine-disrupting chemicals - Maternal use during pregnancy ↑ risks of breast and vaginal cancers, most evident with diethylstilboestrol	Norman J Environ Immunol Toxicol 2014
Skin cancers	Arsenic - Malignant change in skin lesion, especially with early life exposure	Carpenter et al. The Journal of adolescent health 2013
	UV exposure in early life increases life-long risk	Norman J Environ Immunol Toxicol 2014
Brain cancers	Prenatal and parental occupational exposure to painting	Greenop et al. Cancer Causes Control 2014
	Parental occupational exposure to pesticides - Brain tumors in children and young adults	Van Maele-Fabry et al. Environ Int. 2013

Conclusion

- Le concept de l'origine foetale de certaines maladies, malformations ou cancers hormonaux dépendants doit **placer la femme enceinte au centre de la prévention** afin de **préserver le capital santé** du bébé et de l'adulte en devenir.
- **Rôle incontournable d'information des professionnels de santé**

Evaluation des connaissances des patients infertiles
sur les PE : n = 125 infertiles/ 37% informés

Sources d'informations sur les perturbateurs endocriniens



En pratique

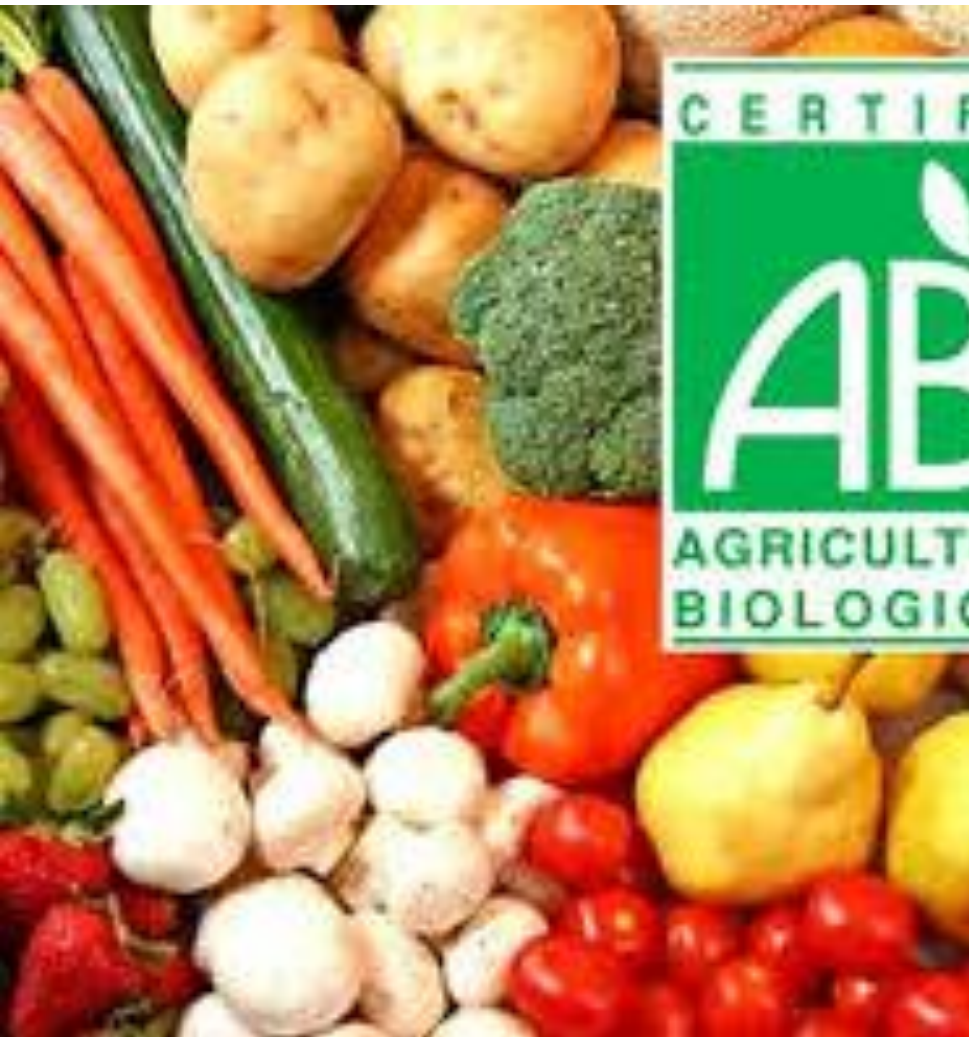
- L'exposition aux PE commence in UTERO (irréversible) et se poursuit APRES LA NAISSANCE (réversible possibilité de rectification et de prévention).
- Importance de dispenser une information preventive simple pour reduire les risques d'exposition aux PE chez toutes les couples en préconception et chez la femme enceinte
- **Intérêt d'un questionnaire d'évaluation** de l'exposition ubiquitaire aux PE, outil plus pertinent que les dosages de Polluants. **Outil d'éducation thérapeutique, rapide et pédagogique.**



Echanges



Recommandations HAS, ANSES et autres sociétés savantes



- Alimentation la plus saine possible chez la femme enceinte, en particulier sans pesticides



Recommandation pour qui ?

Privilégier les situations à risque

DES RI

- ❖ Femme / couple en âge de procréer
- ❖ Femme enceinte
- ❖ Femme allaitante
- ❖ Couple avec jeune enfant
- ❖ Enfant / adolescent
- ❖ Patients atteints d'un cancer (sein, prostate ...), d'une obésité, d'un DT2, de maladies inflammatoires ou neurodégénératives

Manger bio semblerait diminuer le délai de conception

- [Jorge E Chavarro](#), [EARTH Study Team](#). (2018) Association Between Pesticide Residue Intake From Consumption of Fruits and Vegetables and Pregnancy Outcomes Among Women Undergoing Infertility Treatment With Assisted Reproductive Technology JAMA Intern Med. Jan 1;178(1):17-26

Manger bio réduirait les risques de cancer



Alimentation « bio »

Permet de réduire significativement la charge en PE

Associée à un moindre risque d'issues néfastes à long terme

Rebouillat, *Int J Epidemiol*, 2021
Kesse-Guyot, *Adv Nutr*, 2021

Objectif PNNS4

- Limiter la consommation de produits ultratransformés, réduire de 20% leur consommation
- Privilégier le BIO, de sorte que 100% de la population consomment au moins 20% de produit bio par semaine
- Diminution des graisses, des acides gras saturés, des sucres
- Augmentation des fibres, des acides gras omega3, de la part de fruits et légumes, légumineuses et fruits à coque

RECOMMANDATIONS / PRINCIPE DE PRÉCAUTION



Arrêter le tabac et
l'alcool

Limitier
l'automédication



Aérer
régulièrement
l'intérieur des
habitations:
pollution par le
relargage des produits
d'entretiens, peintures,
meubler neuf, bougies
parfumées ou
émanations de cuisine,
insecticides y compris
ceux utilisés pour les
animaux domestiques



Préférer les
produits
d'entretien avec un
éco label pour le
nettoyage



Limitier les produits
cosmétiques ou les
choisir Bio y
compris dentifrice

RECOMMANDATIONS / PRINCIPE DE PRÉCAUTION



Éviter le réchauffage de
des emballages dans
l'alimentation : **ne pas
réchauffer les
barquettes plastiques
au micro-onde** ou
boire des boissons
chaudes dans des
gobelets en plastique,
éviter les canettes et
boîtes de conserve.
Préférer les contenants
en verre.



Laver les
fruits et
légumes
non bio
(vinaigre/
bicarbonate
) ou les
peler.
privilégier
le bio pour
les aliments
quotidiens



Eviter les
plats
industriels
et fast-food
(conservateurs
colorants,
emballages)



Eviter les
casseroles
en Téflon



Limiter les
graisses
animales,
les fruits de
mer

Pistes de detoxification hepatique

- Questran (chlordecone)
- Colestimide (dioxine et PCB)
- Antioxydants
- Cures d'amaigrissements modérée
- Rien de validé

Quelles mesures de prévention adopter ? ²

ÉVITER L'EXPOSITION

&

LIMITER L'EFFET DE L'EXPOSITION

Supplémentation systématique en :

FIGO

B₉

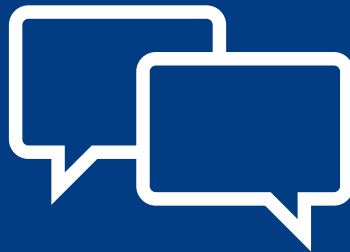
IODE

dès le désir de grossesse et jusqu'à la fin de l'allaitement ⁵

La supplémentation en folates limiterait les taux d'imprégnation en perturbateurs endocriniens. ⁶

Une carence en iode majorerait l'effet neurotoxique des perturbateurs thyroïdiens ⁷

Echanges



COCKTAIL

