

**...exposure to
multiple chemicals
is inevitable...
we live in a
chemical soup...**

Linda Birnbaum (NIEHS)



MUSÉUM
NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE



La difficile traque des perturbateurs endocriniens dans l'environnement

Jean-Baptiste Fini, PhD

Physiologie Moléculaire de l'adaptation

Equipe Réponses aux défis environnementaux

Muséum National d'Histoire Naturelle /CNRS UMR
7221 Paris

Tous exposés à des dizaines de substances

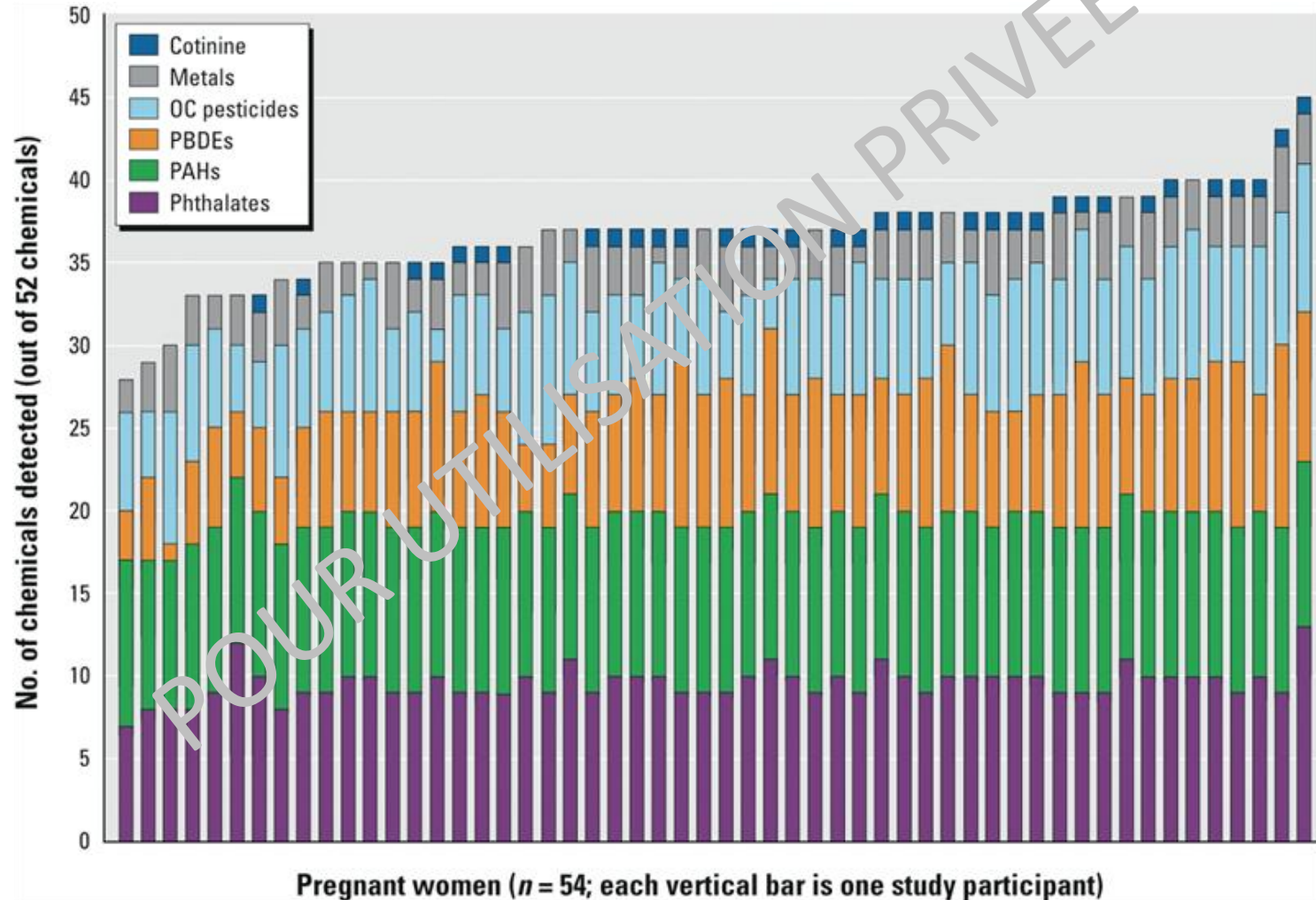
MESDAMES AUTISSIER,
BATHO, ROBIN ET MESSIEURS
ARTHUS-BERTRAND,
BOVÉ, HULOT ET JADOT,
NOUS AVONS ENFIN
VOS RÉSULTATS
ET...HUM...



**7 PERSONNALITÉS DE L'ÉCOLOGIE
ONT ANALYSÉ LEURS CHEVEUX.**

*Toutes les
personnalités ont un
ou deux bisphénols
dans les cheveux, 8 à
11 phtalates, 9 à 25
pesticides.*

Toutes les femmes enceintes portent une trentaine de molecules chimiques



Les routes d'exposition sont multiples

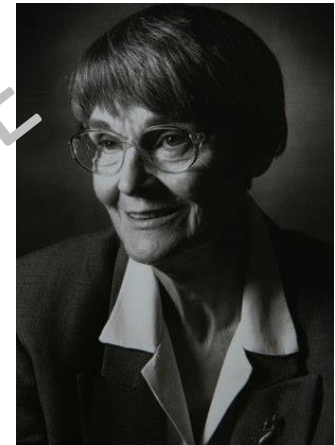


Figure 3.8. Routes of human exposure to EDCs, with each source showing the pathways of EDC uptake.

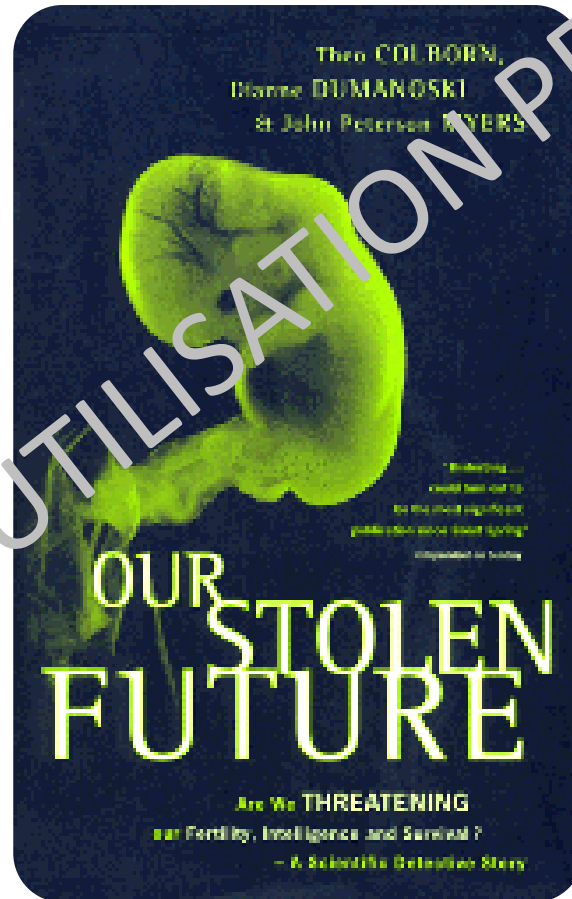
Quels sont les risques d'une exposition à de faibles doses?

1991: Wingspread conference and Our Stolen Future

"Chemically-Induced Alterations in Sexual Development: The Wildlife/Human Connection"



Theo Colborn



Ana Soto_ MCF7 proliferation induite par... le nonylphenol

p-Nonyl-Phenol: An Estrogenic Xenobiotic Released from "Modified" Polystyrene

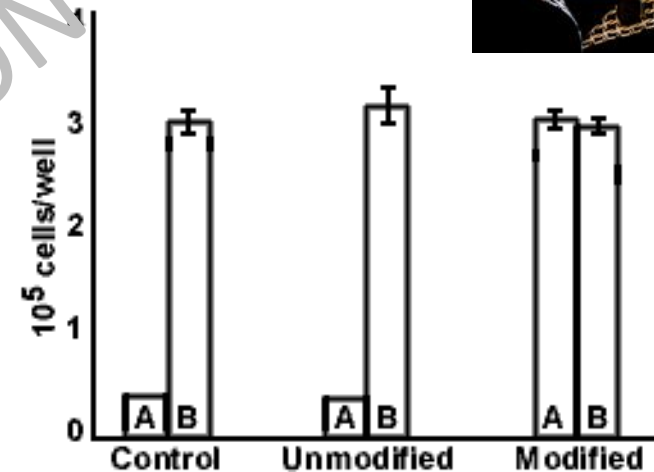
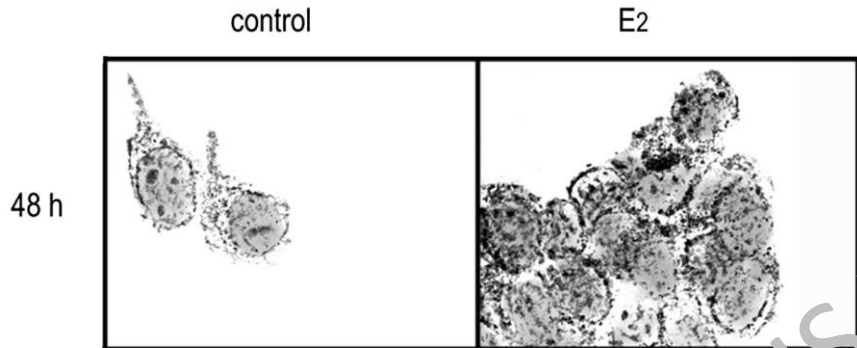


FIGURE 1. Five-milliliter aliquots of CDHuS were incubated for 1 hr at 37°C in 16 mL tubes made of unmodified and modified polystyrene. Proliferation yields were measured in the presence (B) and absence of 30 pM E₂ (A) in triplicate cultures. Cells were harvested and counted 6 days after exposure to CDHuS. Brackets indicate standard deviations.

DE FAIBLES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES EN CONCENTRATIONS INFLUENCENT LE COMPORTEMENT À L'ÂGE ADULTE

0M: Souris femelle entourée par aucun mâle

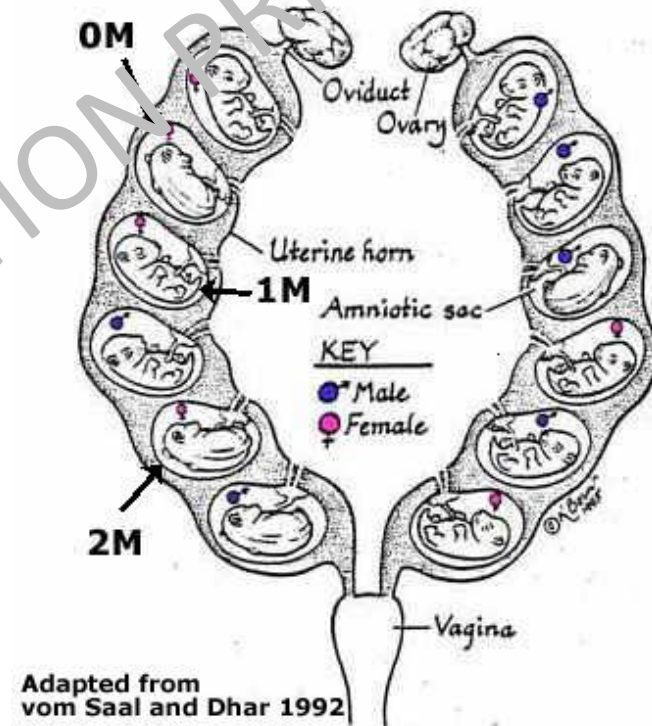
1M: souris femelle entourée par 1 mâle et une femelle

2M: souris femelle entourée par 2 femelles

Les femelles 0M et 2M ne diffèrent que de 35 ppt d'œstradiol et de 1 ppb de testostérone

comportement à l'âge adulte

- Les femelles 2M, sont plus agressives que les femmes 0M et moins attractives pour les mâles.
- Les femelles 0M ont une puberté plus précoce que les femelles 2M.



Frederik Vom Saal

Définition des perturbateurs endocriniens

"An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations."

Substance ou mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou (sous) populations.

WHO in 2002

Adopted by EU commission in june2016

LE SYSTÈME ENDOCRINIEN

Hypothalamus

Production d'hormone antidiurétique (ADH), d'ocytocine et d'hormones régulatrices telles que les hormones GnRH, TRH, CRH

Hypophyse

Adénohypophyse (lobe antérieur) :
Hormone corticotrope (CSH), Hormone thyrotrope (TSH),
Hormone de croissance (GH), prolactine, Hormone folliculo-stimulante (FSH), Hormone lutéinisante (LH)

Neuro-hypophyse (lobe postérieur) :
Libération d'ocytocine

Glande thyroïde

Thyroxine
Triiodothyronine
Calcitonine

Thymus

(Subit une atrophie pendant l'enfance)
Thymosines

Glandes surrénales

Chaque glande surrénale est subdivisée en :
Médulla surrénale :
L'adrénaline
L'noradrénaline
Cortex surrénal :
Cortisol, corticostérone, aldostérone, androgènes

Glande pinéale, Epiphyse

Mélatonine

Glandes parathyroïdes

(sur la face postérieure de la glande thyroïde)
Calcitonine

Cœur

Peptide natriurétique

Reins

Érythropoïétine
Calcitriol
Rénine

Tube digestif

Ghréline, cholécystokinine, peptide de type glucagon, peptide YY

Tissu adipeux

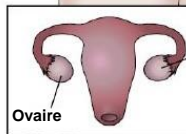
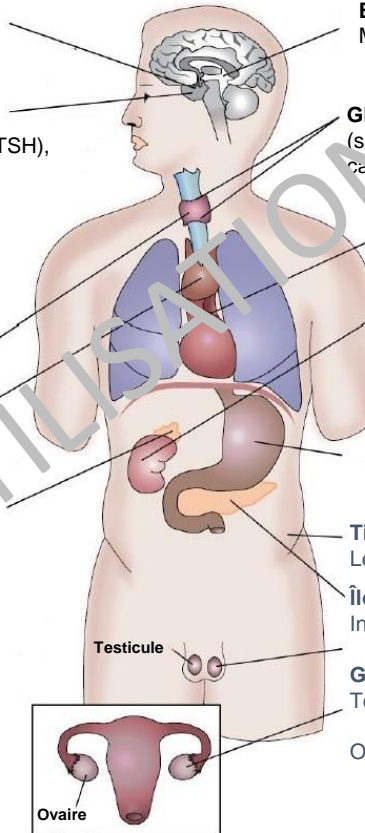
Leptine, Adiponectine

Îlots pancréatiques

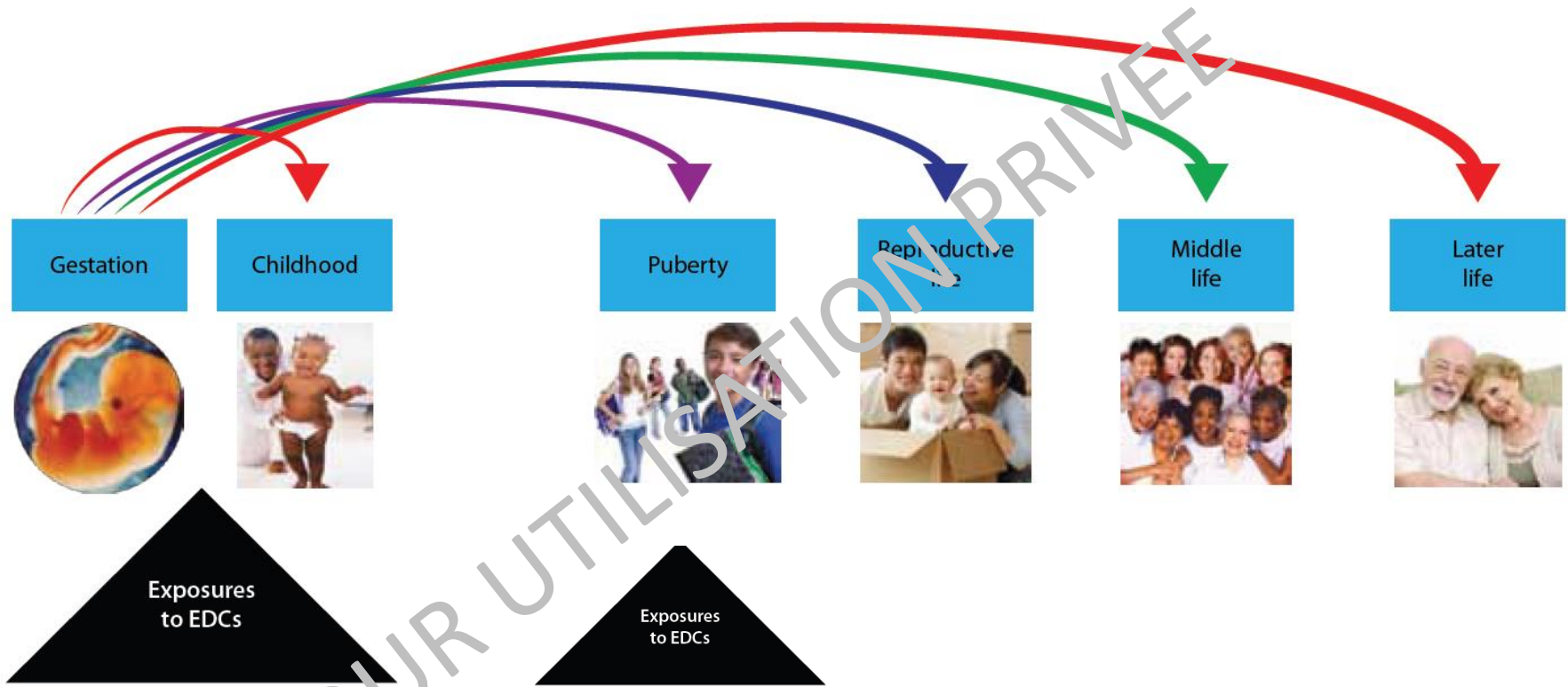
Insuline, glucagon

Gonades

Testicules (Hommes) :
Androgènes (en particulier la testostérone)
Ovaires (femmes) :
Oestrogènes, progestatifs



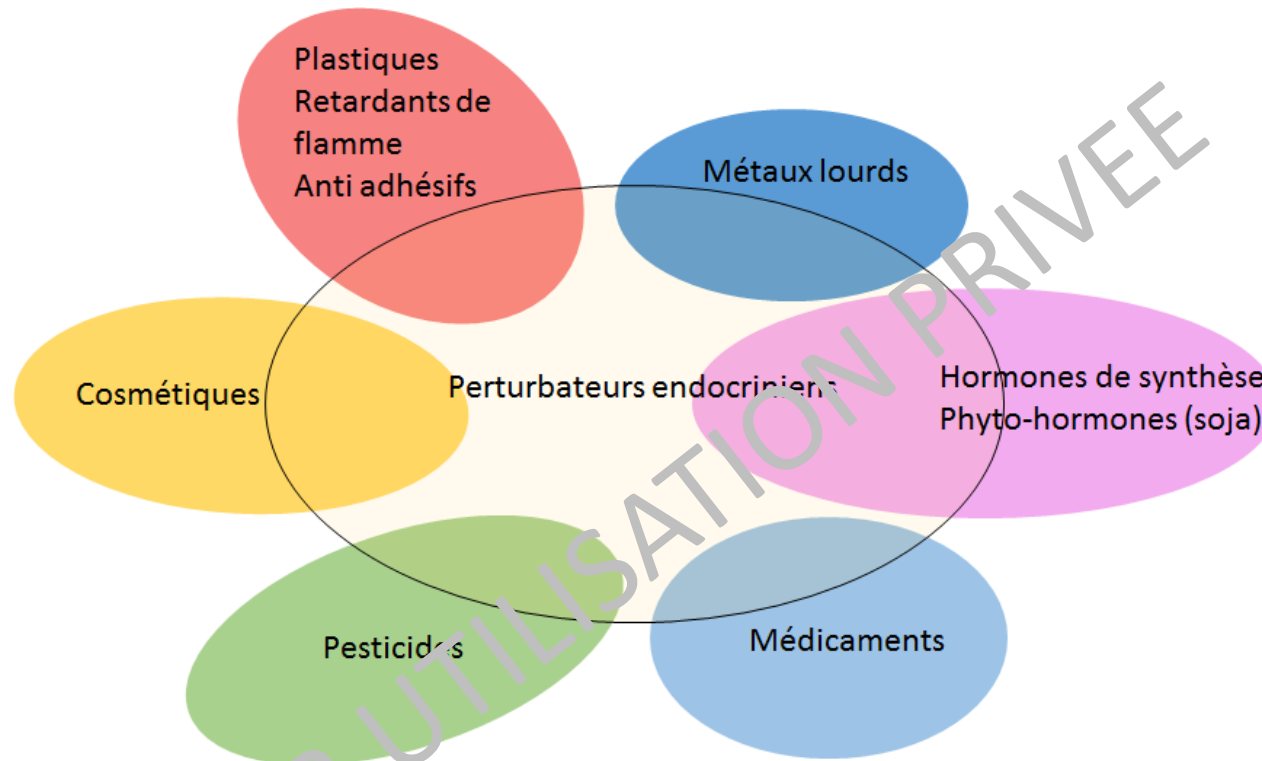
Le développement embryo-fœtal la petite enfance: fenêtres critiques d'exposition (DOHAD)



Fenêtres critiques d'exposition
aux perturbateurs hormonaux

*Tiré du rapport de l'OMS sur
les PEs, 2012*

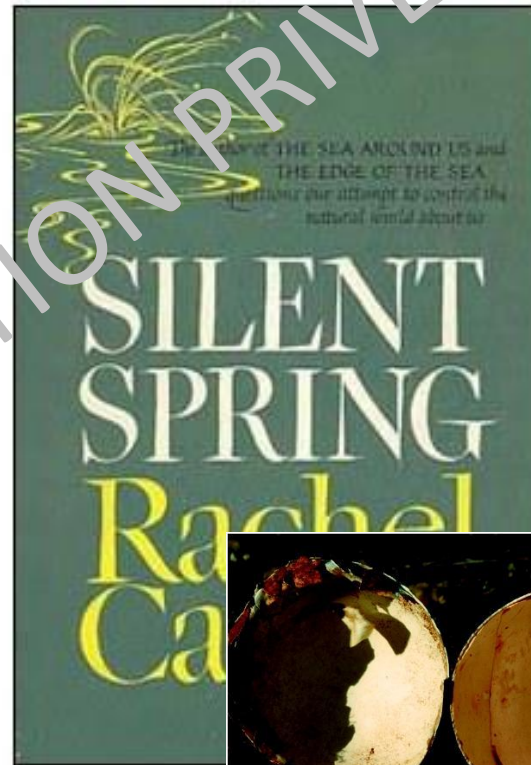
Les caractéristiques des Perturbateurs endocriniens



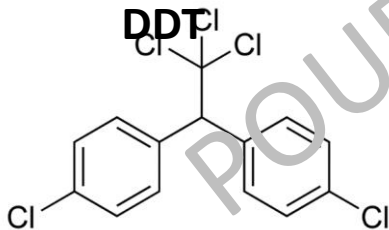
- Pas de dose-réponse systématique ce qui implique pas de seuil et pas de modèle évident
- Effets synergiques
- Accumulations (pharmacocinétique)
- Moment d'exposition

Exemples historiques?

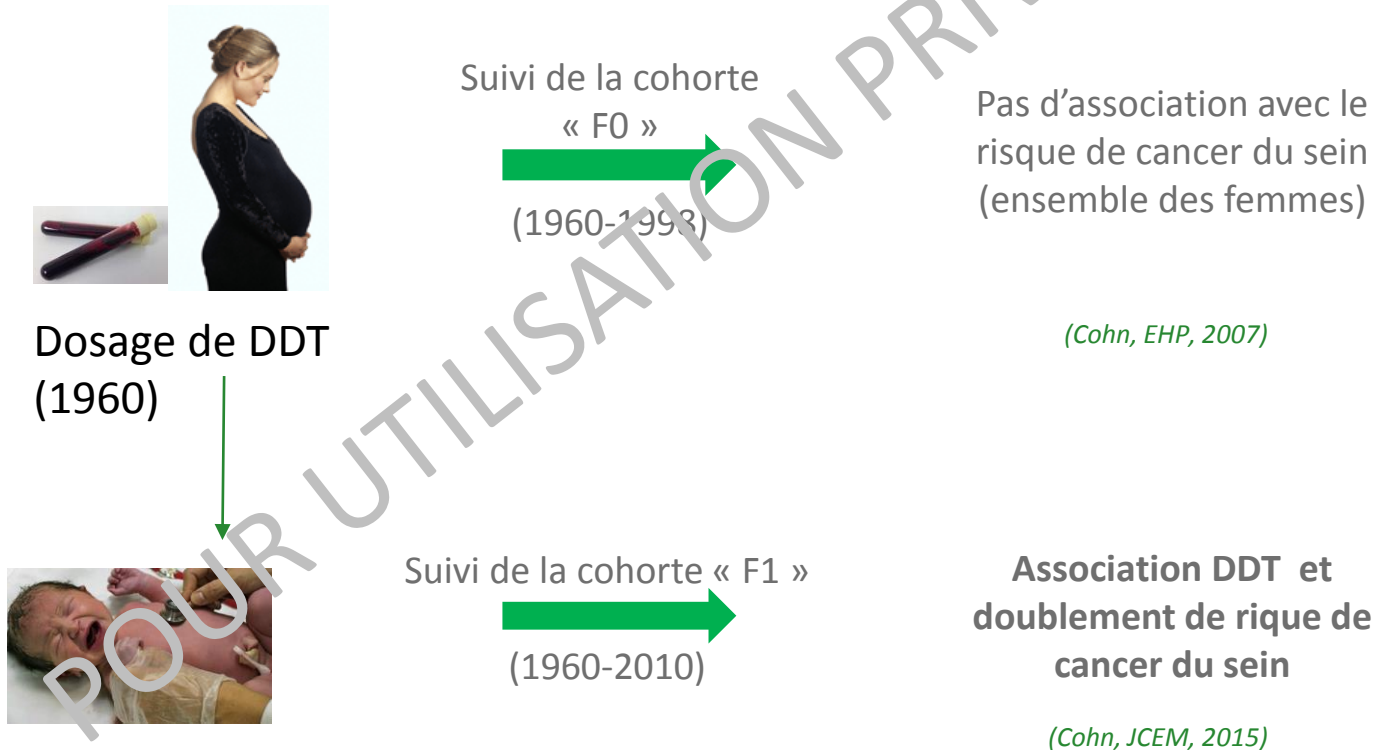
1962 : Publication de *Silent Spring* / *Printemps Silencieux*



*Attempt to
control natural
world around us*



DDT comme perturbateur endocrinien



Dosage de DDT
(1960)

Suivi de la cohorte
« F0 »
(1960-1993)

Pas d'association avec le
risque de cancer du sein
(ensemble des femmes)

(Cohn, EHP, 2007)

Suivi de la cohorte « F1 »
(1960-2010)

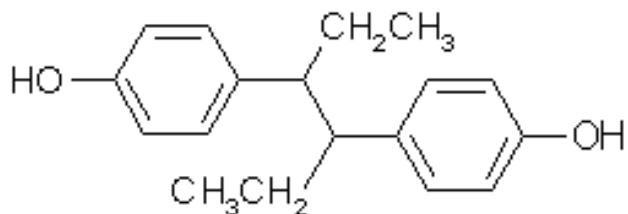
**Association DDT et
doublement de risque de
cancer du sein**

(Cohn, JCEM, 2015)

Slide : courtesy of Pr B. Demeneix

Le DES

diethylstilbène



4,4'-(1,2-diethyl-1,2,ethene-diyl)bisphenol
diethylstilbestrol
DES

"Really?"



Yes...

desPLEX

to prevent **ABORTION, MISCARRIAGE** and
PREMATURE LABOR

*recommended for routine prophylaxis
in ALL pregnancies...*

96 per cent live delivery with **desPLEX**
in one series of 1200 patients*—
— bigger and stronger babies, too.** †

No gastric or other side effects with **desPLEX**
— in either high or low dosage^{2,4,5}

(Each **desPLEX** tablet starts with 25 mg. of diethylstilbestrol, U.S.P., which is then ultramicrotonized to smooth and accelerate absorption and activity. A portion of this ultramicrotonized diethylstilbestrol is even included in the tablet coating to assure prompt help in emergencies. **desPLEX** tablets also contain vitamin C and certain members of the vitamin B complex to aid detoxification in pregnancy and the effectuation of estrogen.)

For further data and a generous
trial supply of **desPLEX**, write to:
Medical Director

REFERENCES

1. Canalis, E. M., et al.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 45:1298, 1953.
2. Gilman, L., and Kaplinsky, A.: *N. Y. St. J. Med.* 56:2813, 1956.
3. Kaneko, K.: *J. South. M. J.* 45:1166, 1952.
4. Felle, S. F.: *Med. Times* 42:901, 1954; *Am. J. Surg.* 87:95, 1954.
5. Ross, J. W.: *J. Nat. M. A.* 43:76, 1951; 43:222, 1952.

GRANT CHEMICAL COMPANY, INC., Brooklyn 26, N.Y.

Figure 2
Medical journal advertisement for prenatal tablets with
vitamins and diethylstilbestrol

DES: Première évidence d'une perturbation endocrinienne

Prescription massive pour éviter les fausses couches

1953: première étude montrant l'inefficacité du DES

1970: Herbst montre risque accru d'un adénocarcinome du vagin

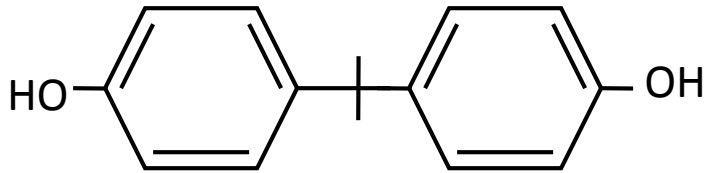
Interdiction aux USA en 1971

Interdiction en France en 1977...

Environ 5 millions de femmes ont pris du DES , 200 000 en France

Troisième génération également touchée

Bisphénol A (BPA)



Bisphénol A (BPA)

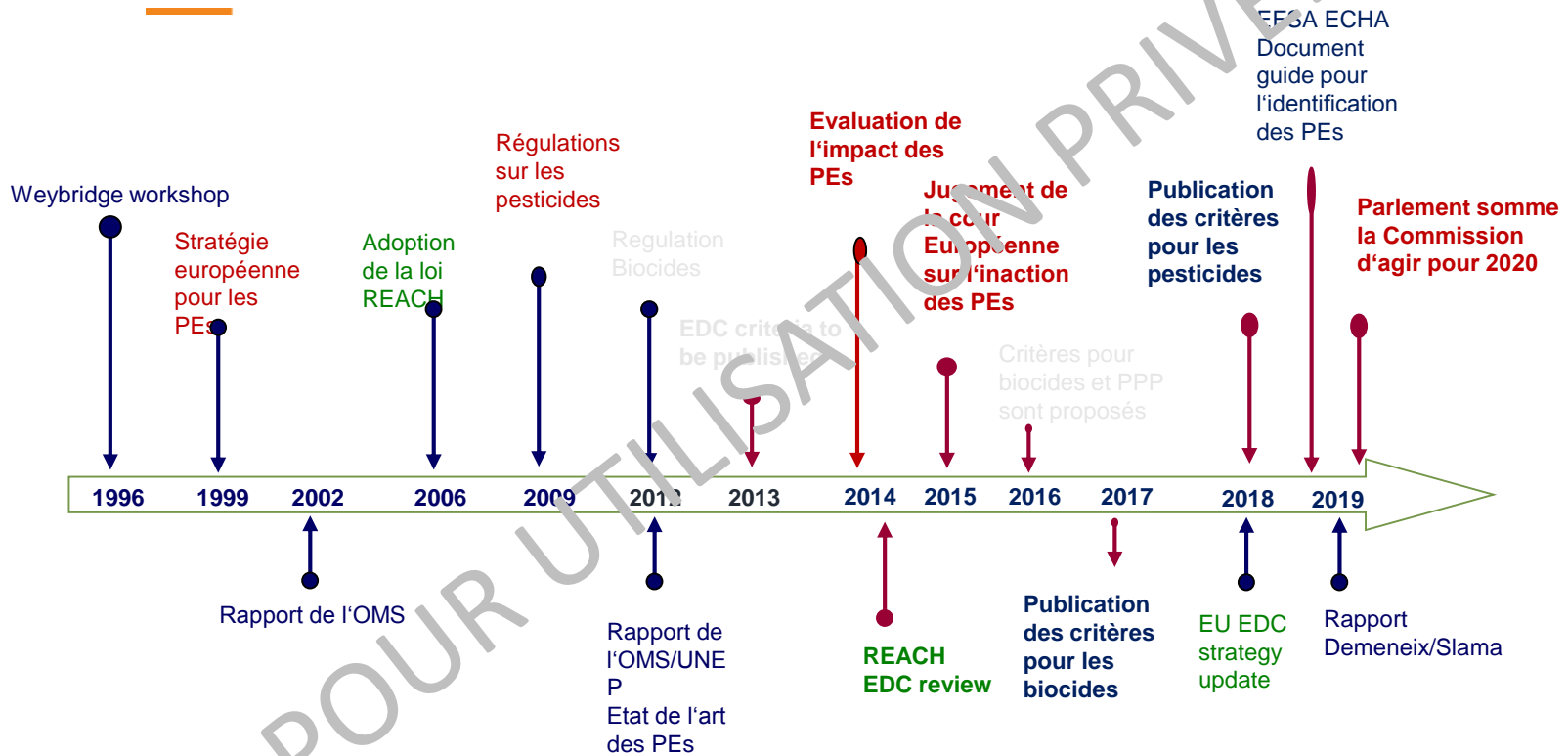
Interdiction pour l'utilisation des biberons :

- en 2008 en Californie au Canada
- En 2010 en France
- Sept 2011: effet des faibles doses reconnus par l'ANSES (action du RES)
- Nov 2012: Vote de l'interdiction du BPA dans les contenants alimentaires en France (application janvier 2015)



C'est avoir tort que d'avoir raison trop tôt. Marguerite Yourcenar

LA LEGISLATION DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS EN EUROPE



Adaptée d'une diapositive d'A. Kortenkamp

VUE D'ENSEMBLE DES CRITÈRES REQUIS CONCERNANT LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS EN EUROPE EN 2019

Sector	Regulatory steps to protect health				
	Definition of EDs	Guidance document	Tests	Test requirements	Risk management logic
Plant protection products	Y	Y	I	I	Y
Biocides	Y	Y		I	Y
REACH chemicals	I	N		I	I
Cosmetics	N	N		N	N
Food additives	N	N		N	N
Food contact material	N	N		N	N
Drinking water	N	N		N	N
Toys	N	N		N	N
Workers' regulations	N	N		N	N
Medical devices regulation	Y	N		I	Y

I: Insufficient/needs reinforcement. N: None or very limited. Y: Yes, satisfying existing regulation.

Il n'y a pas assez de tests spécifiques actuellement recommandés pour la recherche des effets de perturbation endocrinienne

Les définitions de PEs vont s'étendre aux autres catégories de produits chimiques et des tests seront très probablement recommandés.