

# Les glandes et l'environnement

21/01/2010

CALFORMED

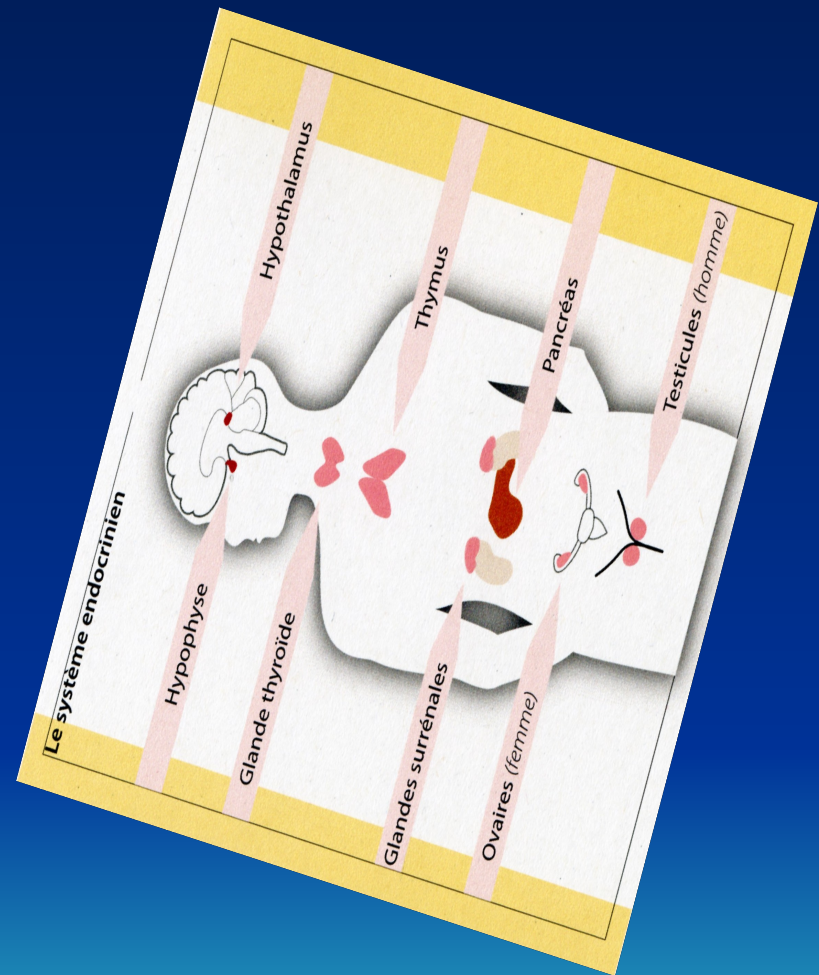
Dr Marie-Pierre Bataille

# Perturbateurs endocriniens

- **Définition OMS:** substances chimiques qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et qui peuvent induire des effets délétères sur cet organisme ou les descendants.
- Problématique qui a émergé à partir des observations des faunes sauvages et aquatiques
- Études scientifiques et médicales sérieuses depuis le début des années 90
- Suspectés d'être **toxiques, mutagènes et cancérigènes**

# Qu'est ce qu'un perturbateur endocrinien ?

Substance naturelle ou de synthèse qui peut altérer le fonctionnement des glandes endocrines et les grandes fonctions physiologiques :  
reproduction,  
développement,  
système immunitaire  
et comportement



Colloque « Résidus de médicaments dans l'eau:  
des molécules à surveiller ? Des risques à évaluer ? »,  
01 octobre 2008, Paris

21/01/2010

Calformed

# MODIFICATION DE L'ACTION HORMONALE

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (PE) = substances qui interfèrent

- **SOIT INDIRECTEMENT** en modifiant
  - La production, le stockage
  - La libération
  - Le transport
  - Le métabolisme
  - L'élimination
- **SOIT DIRECTEMENT** par interaction avec les **récepteurs cellulaires** en imitant l'action hormonale ( ex: oestrogènes) en bloquant les récepteurs empêchant l'action hormonale

Le plus souvent PE

s'opposent aux hormones mâles

miment les hormones féminines.....Démasculinisation observés dans le monde animal

# QUELQUES CHIFFRES

100 000 produits industriels

800 à 1000 nouveaux chaque année

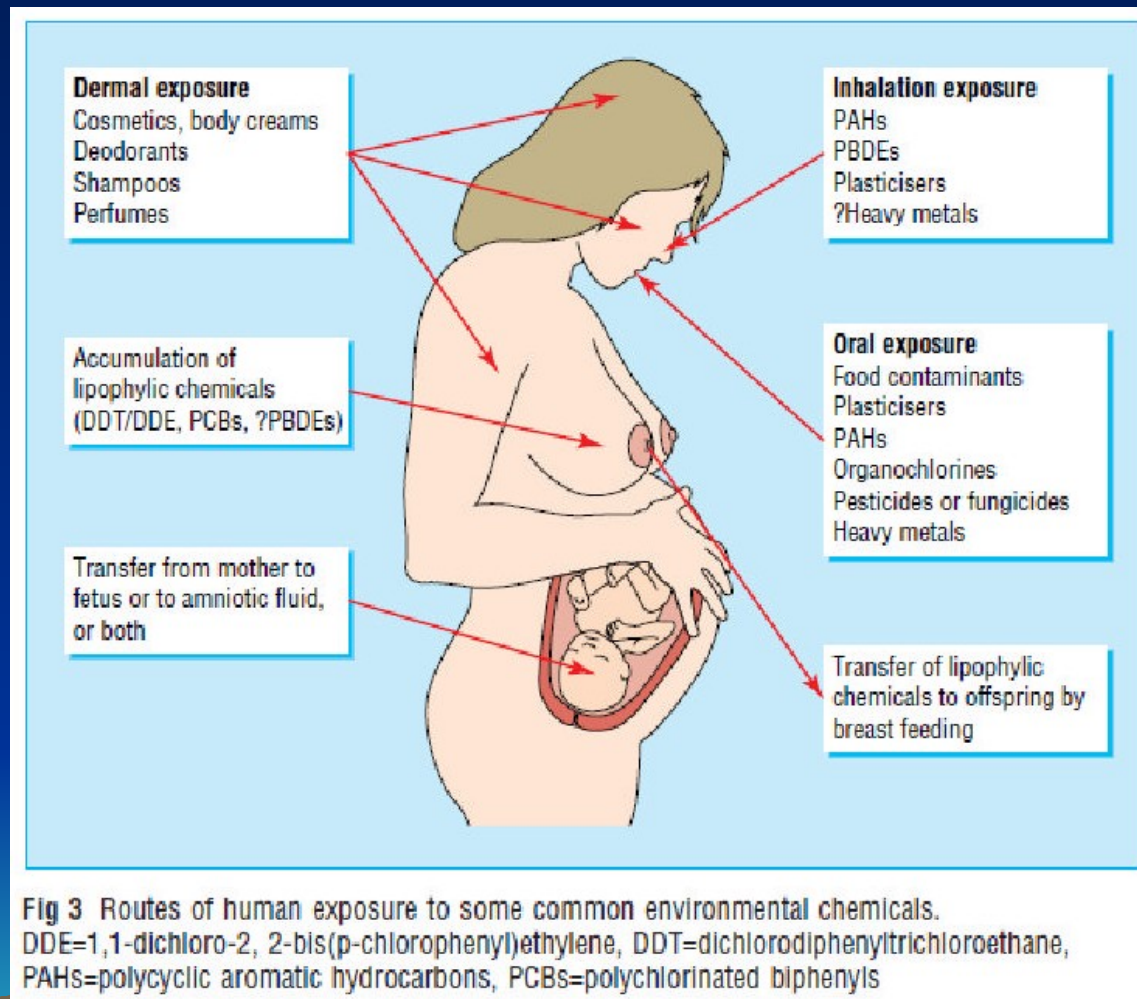
Pas ou peu d'évaluation du risque  
sanitaire

En 2007: 600 substances étudiées

320=PE probables

125= PE certains

# Voies d'exposition



# SOURCES ET ABSORPTION

- EAU
- ALIMENTS
- AIR
- CUTANE



# L'EAU

- HORMONES thérapeutiques (OP) et vétérinaires ( Xénoestrogènes: anabolisants utilisés dans industrie alimentaire: oestrogène, hormone de croissance.....)
- Dispersés dans environnement et par ruissellement
- Partiellement dégradés par station d'épuration
- Retrouvés dans certains sites de forage à plus de 100 m de profondeur
- Mer: soupe de plastiques; absorbée par les poissons

# L'EAU

- HORMONES: **PE les plus fréquents**
- Pesticides, herbicides, fongicides
- DDT: particulièrement tenace
- azote
- Résidus de lessives
- Métaux lourds
- Produits pharmaceutiques: antibiotiques, anti-inflammatoires, B bloquants, Tégrétol

# ALIMENTS

- VIANDES ET LAITAGES: résidus hormonaux (xénoestrogènes)
- PESTICIDES: résidus présents
- PLASTIQUES: emballages alimentaires ex: bisphénol A conçu en 1930 en tant qu'œstrogène de synthèse, il est utilisé comme monomère de nombreuses matières plastiques
- Additifs, produits manufacturés
- Phyto-oestrogènes: soja, lentilles

# Ex: Viande bovine

- Résidus d'oestradiol, de progestérone, de testostérone, d'hormones de croissance, de corticoïdes, d'anabolisants... dans foie, reins, tissu adipeux des bovins
- **Oestradiol**
  - posait le plus de problème surtout chez le garçon à la puberté
  - 10 gr de viande suffisait à atteindre la valeur seuil admissible
- Fin 2006 l'oestradiol a été interdit de même que les anabolisants et les hormones de croissance

# AIR

- POLLUTION: industrielle et automobile
- HABITAT: fumée, plastiques, poussières, peintures, produits d'entretien, composés volatils et formaldéhyde très présents
- Retardateur de flamme bromé: ordi, télé, câbles
- CAMPAGNE: pesticides...

# CUTANEE

- COSMETIQUES
- PARABEN: gel douche, crèmes solaires, déodorants....
- TEXTILE: retardateur de flamme, lessive..
- La valise rose des maternités en voie de disparition!

# EXPO PROFESSIONNELLE

- Surtout les agriculteurs ( problèmes des pesticides)
- Travailleurs de l'industrie des pesticides, des solvants, des métaux, des médicaments....

# QUELQUES EX DE PE CERTAINS

- Distilbène
- Estrogènes et hormones diverses
- CONTAMINANTS PERSISTANTS:  
Pesticides organochlorés; DDT; PCB; dioxines
- PRODUITS INDUSTRIELS:
  - PESTICIDES
  - Phtalates: plastiques, cosmétiques
  - Phénols: détergents, plastiques, désinfectants
  - Retardateur de flamme: tapis, mousse de mobilier
  - Hydrocarbures: cigarette, diesel

# PROBLEME: EFFET CUMULATIF DE CES MELANGES

ILS S'ACCUMULENT DANS:

**Sang et système immunitaire** ( ex: les lymphomes sont des cancers très sensibles à l'environnement)

**Cerveau** ( Parkinson et Alzeihmer; tumeur cérébrale?)

**Graisses** en général car le plus souvent substances liposolubles

**Placenta et cordon**

**Testicules** ( cancer, hypofécondité....)

# CE QUI EST CERTAIN

IL FAUT ETRE PARTICULIEREMENT PRUDENT EN PERIODE DE GRANDE VULNERABILITE :

- **Grossesse** ( 300 produits chimiques dans le cordon; 200 toxiques pour SNC) :
  - hyperactifs, surpoids, troubles de l'apprentissage et du comportement
  - PE: +1% cancer enfant par an; augmentation des malformations génitales chez les n-nés masculins
- **Allaitement**
- **Petite enfance**

# Stratégies de prévention individuelles :

## Vers une évolution des comportements

### FEMMES ENCEINTES ET ALLAITANTES

- Cosmétiques et lotions
- Parfums et produits parfumés
- Colorants cheveux
- Sprays
- Peintures
- ...

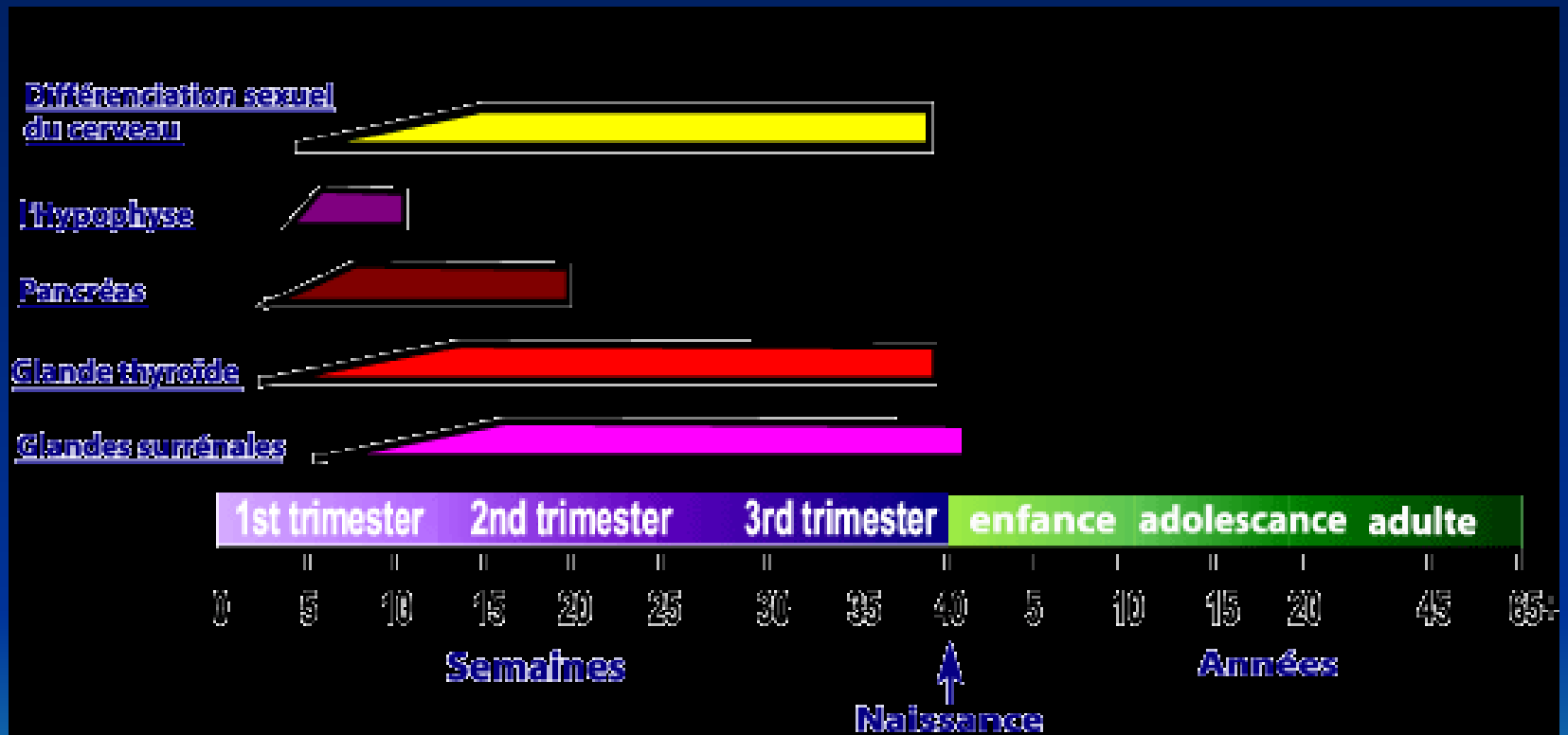
### BEBES

- Laver objets et jouets à l'eau
- Eviter lotions, cosmétiques
- Toilette à l'eau et savon
- Pas de parfums
- Jouets sans phtalates
- Biberons sans bisphénols A
- ...

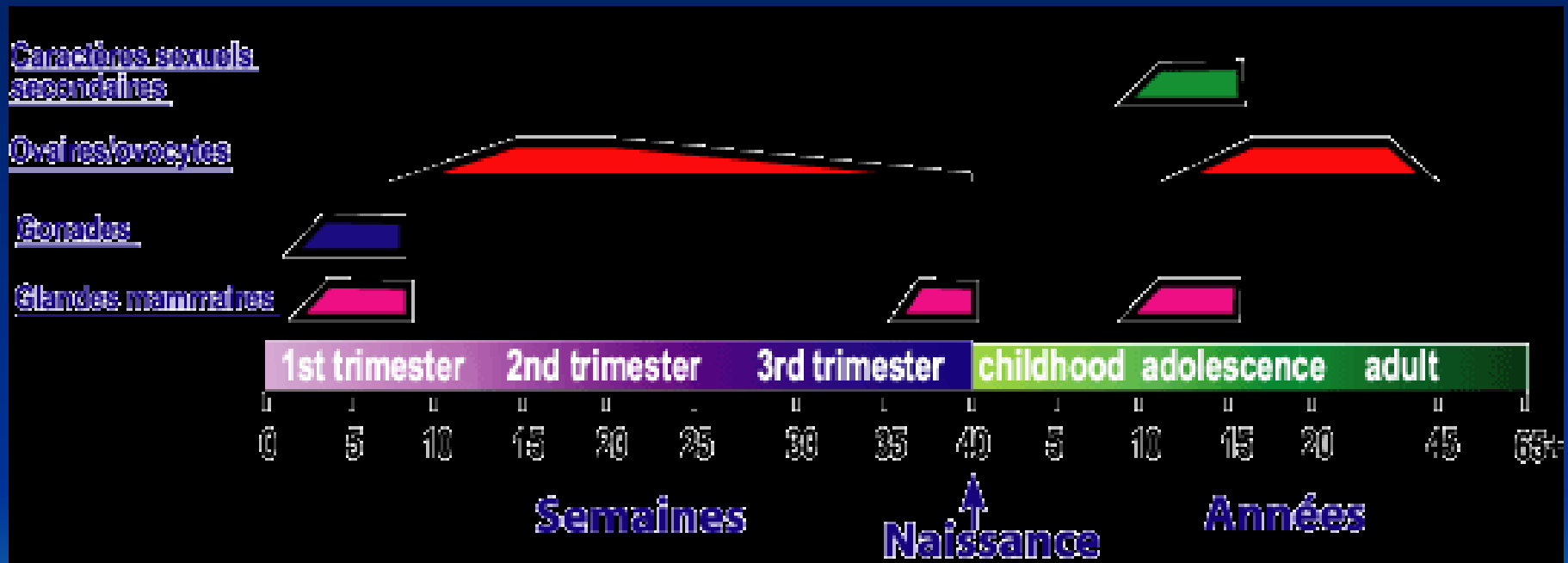
# 2 PROBLEMES MAJEURS

- BIOACCUMULATION
- FENETRES CRITIQUES D'EXPOSITION

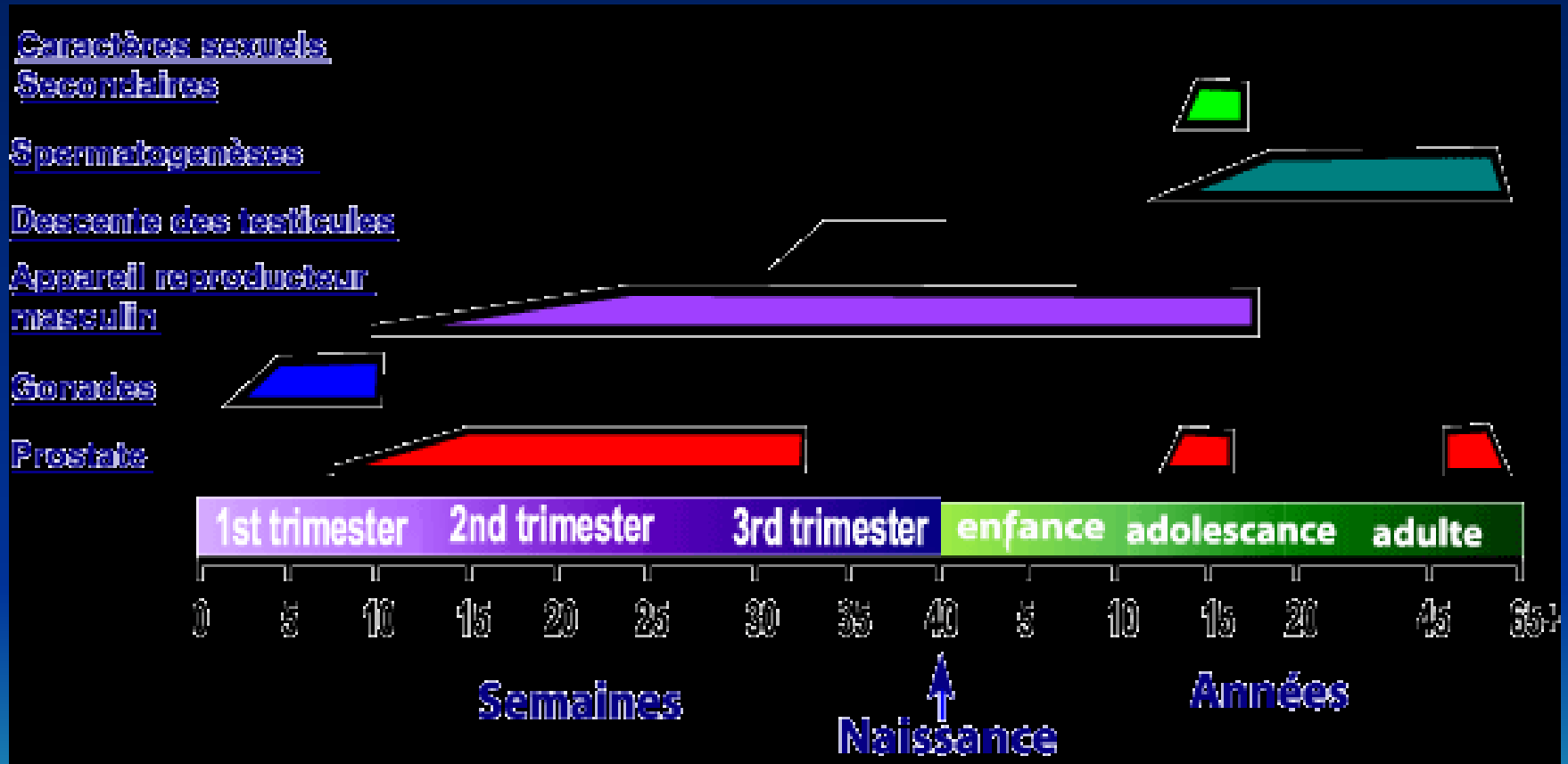
# Fenêtre critique d'exposition



# Période critique de sensibilité à la perturbation endocrinienne durant le développement de la femme



# Période critique de sensibilité à la perturbation endocrinienne durant le développement de l'homme



# Activité estrogène-like et antiandrogénique des PE chez l'enfant

## Chez le garçon

- Cryptorchidie et hypospadias augmentent ( x 2 en 20 ans)
- Micropénis ( déf: < à 3,5 cm)

## Chez la fille

- Développement précoce et isolé de la glande mammaire
- Puberté précoce centrale et périphérique (phtalates)
- Age de début de la puberté diminue

# PE IMPLIQUES DANS DE NOMBREUSES MALADIES

- Syndrome métabolique: obésité, diabète type 2
- Leucémie et lymphome
- Cancers: sein, testicule, prostate
- Puberté précoce, ménopause précoce
- Infertilité
- Problème chez le fœtus qui est particulièrement sensible: risque accru chez l'adulte de dysfonctionnements et de maladies
- Pathologies immunologiques
- Problèmes respiratoires
- Dysfonctionnement de SNC



# CONSTAT

- NETTE AUGMENTATION DES CANCERS HORMONAUX DEPENDANTS
  - SEINS
  - PROSTATE
  - TESTICULE
  - THYROIDE
- + 60% EN 20 ANS
- La France est championne d'Europe
  - La plus polluée par les pesticides et 20% de cancers en plus.
  - Y a-t-il une corrélation?

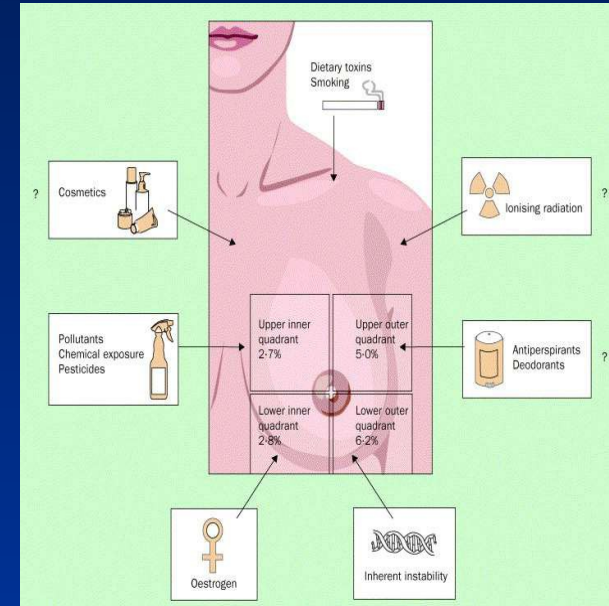
# SEIN

## INCIDENCE

- augmente régulièrement (1/12 à 1/8)
- varie fortement selon région du monde (1/5) pays industrialisés et en voie de développement
- a tout particulièrement augmenté après 50 ans, mais on voit des cancers chez des femmes de plus en plus jeunes

# SEIN

- 5-10% prédispositions génétiques ( BRCA 1 – 2 mais polymorphismes)
- Les facteurs de risques reconnus
  - Règles précoces, ménopause tardive
  - Nuliparité
  - 1ère grossesse tardive
  - Surcharge pondérale
  - Alcool
  - Expositions aux radiations ionisantes
  - Expositions aux hormones endogènes, **exogènes** et aux **substances œstrogène-like**



# SEIN

- 200 composés sont cancérigènes mammaires reconnus chez l'animal:
  - Pesticides
  - Hydrocarbures
  - Benzène et solvants
  - Cosmétiques aluminium, parabène. Déodorants?
  - Plastiques
  - Nombreux métaux
- Aspect ubiquitaire de ces produits
- Dose délétère chez l'humain?
- Effets cumulatifs et synergiques probables mais difficiles à définir

# SEIN

- De nombreux travaux suggèrent que l'action des substances estrogènes like démarre in utéro; la glande mammaire est très sensible in utéro et dans l'enfance.

L'augmentation des cancers du sein serait en partie en rapport avec les PE

- La problématique serait la même pour le cancer des testicules et la baisse de la spermatogénèse

# SEIN

- Cancers héréditaires: 6-10%
- Problème de la dose cumulative des oestrogènes et des substances oestrogènes like.
- Progestérone ???

# SEIN

## PROGESTERONE

- Longtemps considéré comme protecteur
- Remis en cause par deux grandes études de 2002 et 2004
- Fabre en 2007: + de 5 ans d'exposition augmenterait le risque de cancer du sein

# SEIN : QUELS PROTECTEURS?

Anti-oestrogènes ou SERM? Pas sans risque

## TAMOXIFENE

- diminue de 50%  $K_a$  ( et résorption osseuse)
- mais augmentation AVC thrombo-embolies cancer endomètre)
- mortalité identique/placebo
- Intérêt pour femme à très haut risque

# SEIN: QUELS PROTECTEURS?

## RALOXIFENE

- intérêt: - d'accident thrombo-embolique et pas de cancer de l'endomètre

# SEIN: CHIMIOPREVENTION?

- Tamoxifène autorisé aux US chez femme à risque, pas en France
- Raloxifène a l'AMM pour ostéoporose; cela devrait évoluer vers les femmes à très haut risque de cancer du sein
- Recherches pour améliorer des tests prédictifs de risque
- A ce jour la prévention, c'est éviter les facteurs de risque:  
alcool, obésité, sédentarité, hormones inadaptées.....

# ET LES SEINS CHEZ L'HOMME

- Rare: 1% car en l'absence d'hormones ovariennes les seins ne se développent pas
- Plus fréquent si obésité, alcoolisme, hypogonadisme, Klinefelter du fait de l'hyperoestrogénie
- Seul BCRA2 est facteur de risque (+prostate).

# ENDOMETRE

- Le plus oestrogénodépendant
- Paradoxalement sa fréquence diminue (effet bénéfique des OP et de la progestérone)
- **Facteurs de risque**: contact prolongé avec les oestrogènes, l'obésité, le diabète et le THS sans progestérone

# CANCER DE L'OVAIRE

- 90% adénocarcinomes, proviennent de l'épithélium à la surface de l'ovaire (invagination-cicatrisation à chaque ovulation)
- Protecteur: **le moins d'ovulation possible**
  - OP
  - Grande parité
  - Puberté tardive, ménopause précoce

# CANCER DE L'OVAIRE

- RISQUE ACCRU
    - Inducteurs d'ovulation ( Clomid, HCG)
    - TSH
    - Gène susceptibilité BRCA 1 et 2
    - Talc
    - Peu d'expo prof reconnues
  - CHIMIO-PREVENTION? Non
- Les anti-oestrogènes sont inefficaces

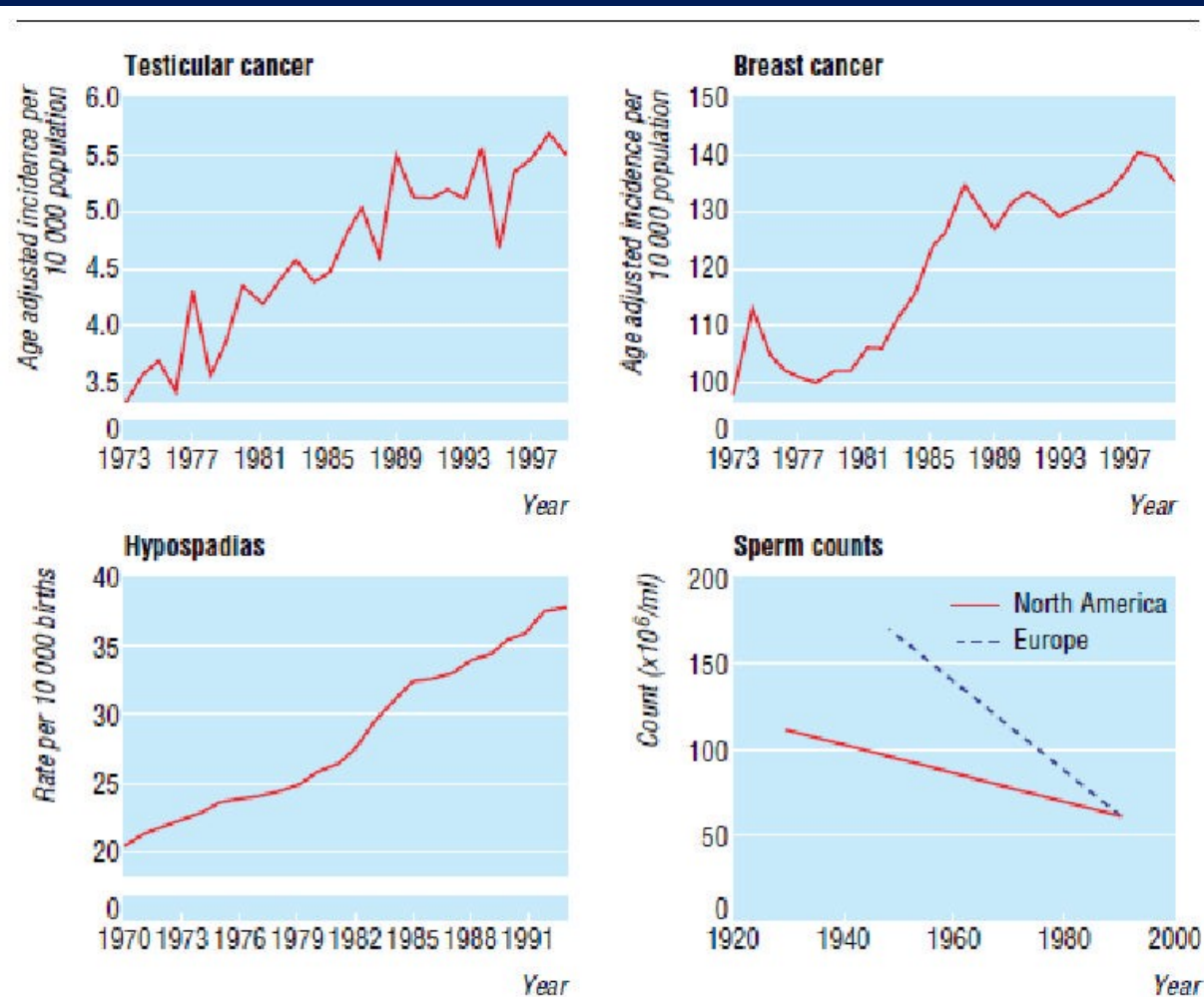
# TESTICULE

- Action oestrogénique et anti-androgénique des PE et des xénoestrogènes mis en cause dans:
  - hypospadias
  - cryptorchidie
  - OATS oligoasthénotératospermie
  - cancer des testicules

# TESTICULE

- + 50% cancer testicule en 20 ans
- Le plus alarmant, **mâle en péril?**  
dégradation de la qualité et de la quantité  
des spermatozoïdes depuis 1950: de 100  
millions de sp à 50 millions/ml

# Testicule

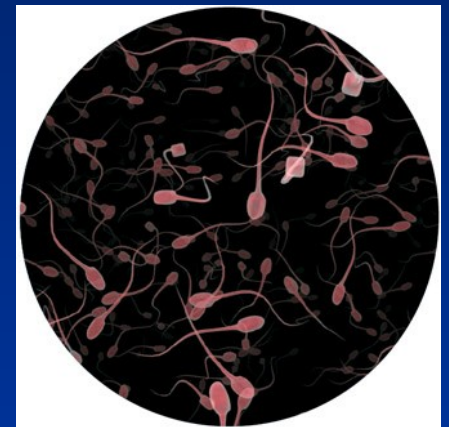


**Fig 2** Trends in reproductive health, United States (for data sources see [bmj.com](http://bmj.com))

# TESTICULE

## FECONDITE

- Rôle majeur du tabac, de l'alcool et du stress
- Mais quasi unanimité des études scientifiques sur effets délétères de l'environnement:
  - observation et expérimentation animale
  - étude sur cellules testiculaires de fœtus humains en culture 3 jours avec phtalates (plastique) a montré une diminution significative des cellules germinales



# TESTICULE expo prof

- Pesticides
  - Métallurgie fonderie
  - Chimie
  - Xéno-oestrogènes
- 
- Problème: inter-relations entre la vie personnelle domestique et professionnelle

# TESTICULE

- la gamétogénèse commence **in utéro** puis reprend à la **puberté**
- Les modifications liés à l'**environnement** pendant ces deux périodes peuvent avoir des effets sur la personne et les générations suivantes

# PROSTATE

- Touche l'homme de plus de 50 ans
- 10 000 décès par an
- + 5%/an: 10 000 en 80, 40 000 en 2000

# PROSTATE

- Augmentation importante de l'incidence car
  - vieillissement
  - moyens diagnostiques
  - changement des habitudes de vie (alimentation sédentarité, environnement)

# PROSTATE

## LE VIEILLISSEMENT C'EST

- Adénomyofibromes dans la zone péri-urétérale
- 40% de carcinomes in situ ou micro invasifs à 70 ans

# PROSTATE

## Carcinogénèse

- Facteurs inflammatoires: l'aspirine et les anti-inflammatoires protecteurs? Comme pour le colon?
- Facteurs endocriniens : androgènes et oestrogènes
- Facteurs environnementaux
  - Pesticides
  - Acides gras saturés ( oméga 3 du poisson protège)

# PROSTATE

## Facteurs de risque

- Âge ( médiane à 75 ans)
- 20%: antécédents familiaux ( de plus en plus de polymorphismes génétiques découverts)
- Ethnie: africains, antillais
- Exposition professionnelle et environnementale
- Prostate plus sensible aux PE au second trimestre de la vie intra-utérine

# PROSTATE expo prof

- pesticides
- Insecticides
- herbicides
- dioxine
- PCB ( industrie câble électrique)
- fumée de diesel
- trichloréthylène

# PROSTATE

- Infection HPV 33 ?
- Risque plus élevé si MST

# PROSTATE

L'augmentation d'incidence est **multifactorielle** :

- Polymorphisme génétique
- Interactions gènes et environnement font actuellement l'objet de nombreuses études

# PROSTATE Prévention?

- Intérêt du dépistage précoce mais dépistage généralisé non recommandé ( morbidité des prostatectomies?)
- Prévention hormonale?
  - Anti-androgènes: non trop d'effets indésirables
  - Finastéride: inhibiteur 5 alpha réductase, protection 25% mais cancer + agressif
  - Anti-oestrogènes? Tormifène en cours d'évaluation

# PROSTATE Prévention

- Aspirine , anti-inflammatoires?
- Lycopènes et aliments protecteurs
- Oméga 3
- Eviter pesticides

# PROSTATE alimentation

## Serait protecteur

- Vit D
- Lycopènes
- Tomates
- Choux
- sélénium

## Serait négatif

- Régime riche en graisses saturées, viande rouge en particulier
- Obésité ( cancer plus agressif)

# L'ADIPOCYTE:

## « CELLULE ENDOCRINIENNE »

- Explosion de l'obésité et nombre croissant des diabètes de type II dus aux changements de l'environnement hygiéno-diététiques
- **FONCTIONS ENDOCRINES DU TISSU ADIPEUX**  
Réservoir énergétique mais pas seulement :
  - Tissue complexe sécrétant de **vraies hormones**: leptine, résistine, adiponectine...
  - Mais aussi des **protéines pro-inflammatoires** qui seraient impliquées dans le diabète de type II et dans les complications de l'obésité: HTA, infarctus, cancer de l'endomètre et de la prostate
  - **Contrôle hormonal**: signaux périphériques endocriniens intégrés par l'hypothalamus qui produit alors des peptides orexigènes ou anorexigènes

# L'ADIPOCYTE

## « CELLULE ENDOCRINIENNE »

- OBESITE GYNOIDE
- => COMPLICATIONS MECANQUES
  - partie inférieure du corps
  - gonarthrose, lombalgies..
  - thromboses veineuses
  - HT artérielle pulmonaire avec insuffisance respiratoire

# L'ADIPOCYTE

## « CELLULE ENDOCRINIENNE »

- **OBESITE ANDROIDE**: SYNDROME METABOLIQUE  
partie supérieure du corps, surtout l'abdomen
- **=>COMPLICATIONS ENDOCRINIENNES ET CARDIOVASCULAIRES**
  - Diabète de type 2: insulino-résistance et diminution insulino-sécrétion
  - Dyslipémie
  - HTA, insuffisance coronaire, AVC
  - Infertilité

**SUSCEPTIBILITES GENETIQUES ET FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX**

# THYROIDE

- Homéostasie modifiée par chaleur-froid, conditions extrêmes, altitude, régime alimentaire ( malnutrition-obésité) et le stress
- De nombreuses substances modifient l'homéostasie thyroïdienne, le plus souvent hypothyroïdie

# THYROÏDE

- MINÉRAUX: en excès ou en carence
  - Iode: le plus important
    - Carence: hypothyroïdie (par diminution de la synthèse hormonale).
    - Excès: augmentation synthèse hormonale- blocage- échappement-diminution production avec dégradation de la glande- retour à la normale mais il persiste des lésions sur la glande
    - Même chose avec amiodarone

# THYROÏDE

- Fluor et Brome: inhibiteur compétitif dans le métabolisme de l'iode
- Cad, Co
- Lithium qui donne le plus souvent des hypothyroïdies atypiques

# THYROÏDE

- RADIATIONS IONISANTES= FACTEUR DE RISQUE RECONNU

Le plus souvent cancer papillaire (et pathol auto-immune)

- Accidents et essais nucléaires
- Risque très accru si expo avant 10 ans
- Travailleurs dans le nucléaire: 2007 étude sur 400 000 personnes; pas d'excès de mortalité par cancer ( mauvaise étude); augmentation significative des cancers.
- Dans le médical: l'exposition a considérablement augmentée
  - thérapeutique
  - radiodiagnostique: 70 millions d'examens par an; + 5-10% par an

# THYROÏDE

- Autres facteurs de risque reconnus
  - Zone d'endémie goitreuse
  - Pesticides
  - Condensateur électrique
  - Tabac
  - Co, Cadmium, Pb

# NODULE THYROIDIEN

- Echo; ponction à l'aiguille fine, interprétation difficile; intérêt du suivi évolutif
- Scinti I ou Technetium: 90% des nodules froids sont bénins
- Anapath:
  - délicat
  - en cancéro grande aide de la biologie moléculaire et génétique pour différentier papillaire et vésiculaire
- Cancer papillaire: anomalie chromosome 10

# THYROÏDE

- Incidence des cancers augmente
  - +5%/ an chez la femme
  - +3%/ an chez l'homme
  - 80% papillaire (locale); 20% vésiculaire
  - Faible mortalité
- Le plus souvent les cancers et anomalies thyroïdiennes ne sont pas diagnostiquées:
  - Cancer: diag=0,3% autopsie:30%
  - Nodule: diag 5% ; 30% si écho systématique
  - AC: 22% chez la femme si recherche systématique;6% chez l'homme

# THYROÏDE

- L'augmentation des pathologies thyroïdiennes est en rapport
  - Susceptibilité individuelle
  - Accumulation des facteurs de risque environnementaux => stress oxydatif
    - Initiant la cancérogenèse
    - Entraînant des pathologies auto-immunes

# CONCLUSION

- INTERFACE efficace entre chercheurs physiciens, chimistes, biologistes...et cliniciens. Vers des réunions chercheurs-cliniciens
- MEILLEUR COMPREHENSION du mode d'action des PE et de la cancérogenèse
- EMERGENCE DE NOUVEAUX TESTS ET MEDICAMENTS  
Spécificité tissulaire d'action des hormones stéroïdes sexuelles et leurs antagonistes

# CONCLUSION

- Fenêtres critiques d'exposition
- « Prévention à la carte »
  - Facteurs de risques individuels
  - Perturbateurs Endocriniens
- DU ...

# Merci de votre attention



21/01/2010

Calformed

# Et le portable ?

## Merci de cette question !!!



# FIN

21/01/2010

Calformed