

CONSULTATION NUTRITION

N°69
MAI 2017

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les peurs se suivent et ne se ressemblent pas. Sans cesse renouvelés pour les besoins de médias à but lucratif, les scandales réguliers permettent d'alimenter l'intérêt des lecteurs-consommateurs à force de titres accrocheurs.

Certes, les alertes sur le sel ou le sucre ont perdu tout l'intérêt des consommateurs, alors que les « perturbateurs endocriniens » relèvent encore du principe du grand méchant loup.

Mais cette fois, le loup est très menaçant !

Perturbateurs endocriniens : périmètre

Les PE sont les diverses molécules mimants les hormones naturelles exposées à l'un individu au cours de sa vie, aussi appelé exposome. Cela correspond à tout ce qui a pu modifier un être vivant au cours de sa vie.

Cancers & hypospadias

Les taux de cancers ont beaucoup augmenté depuis 40 ans. L'espérance de vie aussi, toutefois, on cherche les causes afin de les combattre, sachant qu'elles sont toujours multiples. Les substances synthétiques sont bien sûr montrées du doigt : reste à démontrer avec l'éprouvette.

Parmi eux, les cancers hormono-induits sont en forte croissance, avec un éventail de troubles du développement sexuel, notamment masculin : le syndrome de dysgénésie testiculaire (l'hypospadias¹ en est l'un des principaux, la cryptorchidie², cancer du testicule), mais aussi la qualité du sperme. Une augmentation d'incidence de la cryptorchidie de 2,5 % par an est actuellement notée³.

Le Dr Olivier Chamond, chirurgien uro-visceral, pédiatre à la clinique Marcel Sembat (groupe Ramsay Générale de Santé) observe une recrudescence des dysfonctionnements liés aux perturbateurs endocriniens chez l'enfant : allergies, malformations génitales, puberté précoce... Il est un bon témoin de ces pathologies et malformations, tenant d'apporter des solutions chirurgicales.



Pour les femmes, on observe une forte prévalence des fibromes utérins en pré-ménopause (25-50 %), de l'endométriose (10-15 %), le syndrome des ovaires poly kystiques, l'insuffisance ovarienne précoce, des troubles des règles, une possible augmentation des pubertés précoces (avant 9 ans), et une augmentation de la prématurité. Historiquement, l'exposition ubiquitaire de la population française aux perturbateurs endocriniens n'a cessé de croître depuis l'après-guerre : l'emploi de pesticides qui ont accompagné la révolution verte a mis dans l'environnement de façon massive des substances

organochlorées, des fongicides, des herbicides, au point que la France est devenu le 1^{er} pays consommateur de pesticides en Europe et 2^e dans le monde !

Les phtalates, le bisphénol A, les polybromodiphényléthers (bromés), mais aussi, certains médicaments qui ont fait tristement parlé d'eux, comme le Distillène (1977), les antidépresseurs (fluoxetine), les résidus d'incinérateurs et transformateurs comme les dioxines et les PCB, le triclosan pour désinfecter, et tous les phytoestrogènes alimentaires (soja...)... La liste est longue et les cumulards devront payer cher la synergie - encore inévaluée - de toutes ces substances sur la santé.

Un lien semble se profiler avec des cancers, des malformations foetales, mais aussi, avec l'obésité.

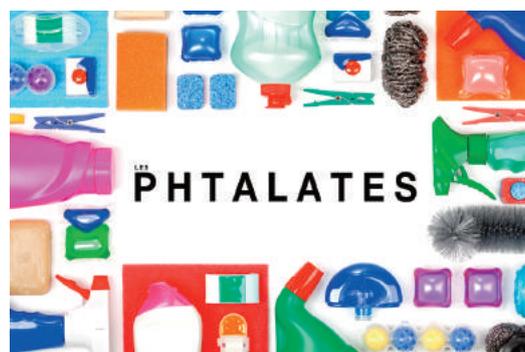
Il y a le feu !

La liste est longue

Plus de 700 substances potentiellement dangereuses ont été recensées dans notre environnement quotidien⁴. L'EFSA (European food safety authority) travaille pour caractériser les substances les plus méchantes, les doser, évaluer l'impact possible sur les populations... mais quid des synergies et potentialités qui pourraient naître des cocktails assourdissants que nous incorporons chaque jour, par voies orales, pulmonaires, dermiques, médicales ?

Même si certaines sont purement environnementales et aériennes, et que la sensibilité des sujets varie géographiquement, les scientifiques voient mal comment échapper à leur influence. Le DDT et le DDE ont été interdits il y a plus de 30 ans, mais restent rémanents dans l'environnement, et sans doute utilisés sauvagement durant des années suivant leur interdiction.

Aujourd'hui, le Docteur Chamond estime que les plus dangereux seraient les phtalates et leurs dérivés, puis les cosmétiques, et enfin, les emballages.



¹L'hypospadias, qui est l'abouchement du méat de l'urètre sur la face inférieure de la verge à la naissance

²La cryptorchidie ou non-descente testiculaire, qui touche 2 % des garçons à la naissance

³Kudjawan Y et al., 2011

⁴60 millions de consommateurs 2017

CONSULTATION NUTRITION

Phtalates & diabète

La Nurses' Health Study, cette fameuse étude chez des infirmières américaines suivies pendant 15 ans et chez qui on a prélevé le sang et les urines, a permis de doser les phtalates (qui sont issus des plastiques) et le bisphénol A (dans les boîtes de conserve, les plastiques, les résines, les PVC). Plus le taux de phtalates chez ces infirmières américaines était élevé, plus elles ont développé un diabète dans les 15 ans qui ont suivi.

Le chercheur espagnol Angel Nadal⁵ a montré chez la souris que l'exposition in utero au bisphénol A, favorisait la survenue d'insulino-résistance, de troubles de la glucorégulation, d'obésité, non seulement chez la mère, mais sur la descendance mâle, sans doute à cause de l'action œstrogénique du bisphénol A. Les animaux mâles, à l'âge adulte, développaient une insulino-résistance, des troubles de la glucorégulation et des anomalies au niveau du pancréas, des îlots bêta : il finissait par y avoir un défaut de sécrétion d'insuline, d'où insulino-résistance et troubles de la sécrétion pancréatique, qui conduisaient à un diabète de type 2 expérimentalement induit.

Bisphénol & perturbation hormonale

Si les pesticides sont persistants, ce n'est pas le cas du BPA, qui est oxydé en 2-3 heures au niveau du foie, conjugué et éliminé dans les urines : on ne l'accumule pas mais nous sommes en contact constant.

Le bisphénol A est un oestrogénomimétique, un agoniste des récepteurs aux œstrogènes α et β et comme un ligand apparenté au récepteur aux œstrogènes γ , dont on ignore les ligands naturels et les fonctions physiologiques. Les effets du BPA sont également liés à l'activation de l'expression de certains gènes au niveau embryonnaire et la prolifération des cellules sémimoteuses humaines, pouvant induire des troubles de la fertilité ou la survenue de cancers.

Le bisphénol A est un oestrogénomimétique, un agoniste des récepteurs aux œstrogènes α et β et comme un ligand apparenté au récepteur aux œstrogènes γ , dont on ignore les ligands naturels et les fonctions physiologiques. Les effets du BPA sont également liés à l'activation de l'expression de certains gènes au niveau embryonnaire et la prolifération des cellules sémimoteuses humaines, pouvant induire des troubles de la fertilité ou la survenue de cancers.

Chez la femme adulte, les effets suspectés retenus dans l'expertise de l'Anses sont :

- un effet sur le système reproducteur : diminution du nombre d'ovocytes et altérations de la qualité des ovocytes, observée dans un contexte de recours à la procréation médicalement assistée ;
- un effet sur le métabolisme lipidique et le système cardiovasculaire : maladies coronariennes et diabète.

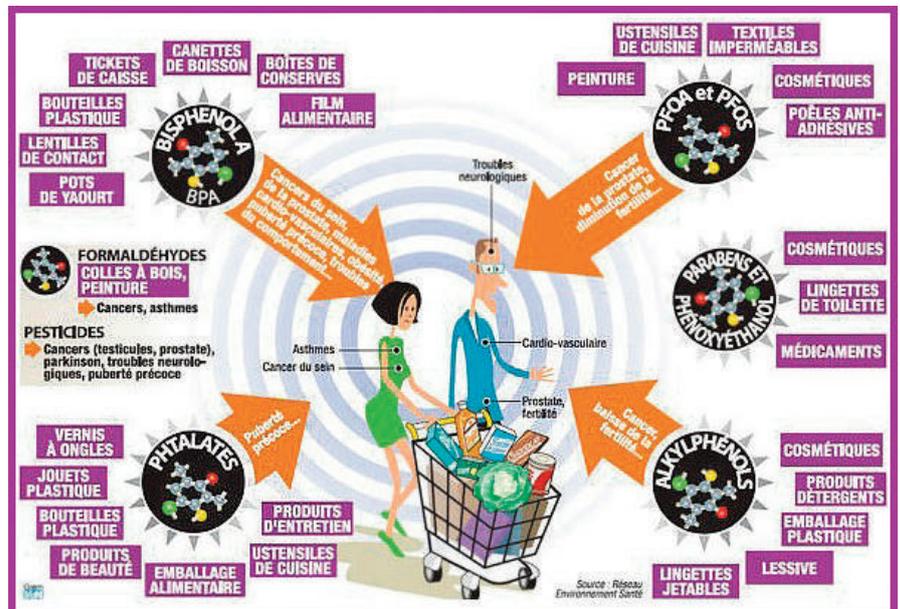
La période d'exposition prénatale au BPA apparaît comme particulièrement critique car elle est susceptible d'altérer le développement du fœtus et d'entraîner des effets précoces, pouvant avoir des

conséquences pathologiques à distance de l'exposition. Selon les expertises collectives de l'Anses et de l'Inserm, les effets pourraient être avérés sur le système reproducteur femelle (augmentation de la survenue de kystes ovariens, apparition d'hyperplasies de l'endomètre, avancement de l'âge de la puberté, variations des taux d'hormones sexuelles et de l'expression des récepteurs de ces hormones) ; des effets sur le développement cérébral et le comportement (modification du profil de neurodifférenciation, altérations des systèmes aminergique et glutamatergique, modification du nombre de neurones sensibles à l'ocytocine et à la sérotonine).

Mais aussi des effets sur le métabolisme lipidique (activation de la lipogénèse et augmentation de la lipidémie entraînant une tendance à la surcharge pondérale).

Un risque de cancérogénicité (accélération de la maturation architecturale de la glande mammaire à l'âge adulte, développement de lésions hyperplasiques intracanalaires).

Le Bisphénol A (BPA, ou 2,2-bis (4-hydroxyphényl) propane) est utilisé dans la fabrication de résines de plastique ou époxy polycarbonate, pour conférer rigidité, transparence et résistance thermique.



On le retrouve dans les matériaux d'emballage alimentaire réutilisable (aliments, boissons, vaisselle plastique, gobelet, récipients pour microondes, les revêtements de boîtes de conserve et de canette, mais aussi dans les téléphones portables, ordinateurs, appareils électroménagers, casques de vélo, revêtements de sol, médicaments, papiers thermiques et ils peuvent être présents dans l'environnement, dans la poussière ou dans l'air.

Les produits conditionnés en boîtes de conserve (conserves de légumes et plats compo-sés), dont les teneurs en BPA libre sont supérieures à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Ces aliments sont systématiquement plus fortement contaminés que les aliments frais ou surgelés et participeraient à près de 50 % de l'exposition alimentaire⁶.

Le BPA est autorisé dans les matériaux de contact alimentaire dans l'Union européenne⁷. En Janvier 2011, la Commission Européenne a interdit l'utilisation du BPA pour la fabrication de biberons pour

⁵Maternal Exposure to Bisphenol-A During Pregnancy Increases Pancreatic β -Cell Growth During Early Life in Male Mice Offspring. García-Arévalo M1, Alonso-Magdalena P1, Servitja JM1, Boronat-Belda T1, Merino B1, Villar-Pazos S1, Medina-Gómez G1, Novials A1, Quesada I1, Nadal A1. Endocrinology. 2016 Nov;157(11):4158-4171.

⁶Rapport Biosurveillance sur les Polluants organiques ELFE 2011 - Santé publique

⁷Règlement CE 10/2011

⁸Directive 2011/8 / UE

CONSULTATION NUTRITION

bébés en polycarbonate⁸. En France, les ventes de biberons contenant du BPA sont interdites depuis 2010. En Décembre 2012, les autorités françaises ont cherché à étendre cette interdiction à tous les contenants alimentaires produits avec le BPA... En vain. Des experts reconnus et les autorités réglementaires, telles que l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA), sont d'avis que le faible niveau de BPA auquel les consommateurs sont exposés ne peut avoir d'effet sur la santé humaine. Mais l'indépendance de certains de ces experts a été mise en cause.

Compte tenu de ces incertitudes, la FAO et l'OMS ont organisé une réunion d'experts pour examiner les aspects toxicologiques et sanitaires du BPA. L'une des recommandations était de mener des recherches complémentaires sur des études d'exposition à faible dose.

En Février 2012, l'EFSA a procédé à une réévaluation complète des risques du BPA. Leurs Experts scientifiques ont conclu que provisoirement pour tous les groupes de population, le régime alimentaire est la principale source d'exposition au BPA et que l'exposition est plus faible que prévue, que le risque est faible, même pour les groupes les plus exposés, qui sont encore sous la dose journalière admissible (DJA).

Le rapport de Biosurveillance sur les polluants réalisé dans l'étude ELFE en 2011⁹ indique que l'exposition prénatale au BPA est suspectée d'entraîner des atteintes néonatales, tels qu'un petit poids à la naissance, une prématurité, et d'entraîner des effets précoces pouvant avoir des conséquences pathologiques à l'âge adulte (effet DOHaD³⁰). Bien que ces associations ne soient pas clairement démontrées à ce jour, la connaissance des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par le BPA est une

préoccupation de santé publique.

Dans le cadre du volet périnatal, le BPA a été mesuré chez des femmes enceintes à partir d'échantillons d'urine, recueillis immédiatement après leur admission en maternité en vue de l'accouchement. Ces mesures ont été réalisées auprès d'un sous-échantillon de 1 764 femmes enceintes incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe, en 2011, en France continentale.

Un effet-dose très original

• Les courbes effet-dose non monotone sont observées pour certains PE qui sont liées soit à des mécanismes d'autorégulation,

soit à la multiplicité de leurs mécanismes d'action.

Une très faible dose de 25 ng/kg/jour retarde la puberté à l'inverse d'une forte dose qui l'avance.

• L'environnement et l'être humain sont exposés à des milliers de molécules chimiques¹⁰ et nous sommes loin de comprendre les mécanismes des effets cumulés ou démultipliés.

PE et développement sexuel du fœtus

Une équipe française¹¹ a cherché à identifier le rôle des expositions professionnelles et environnementales aux PE chimiques dans les hypospadias.

Au total, 408 enfants avec hypospadias et 302 garçons sains ont été inclus (2009-2014) dans une étude multi-institutionnelle dans le Sud de la France, la région de France ayant la plus forte prévalence de la chirurgie de l'hypospadias.

Les expositions professionnelles parentales aux EDC ont été évaluées. L'exposition environnementale a été estimée à l'aide du code postal, du type de dangers environnants et de la distance de ces dangers. Une analyse à multivariées a été effectuée.

L'exposition fœtale aux EDC induit plus d'hypospadias. Les substances étaient des peintures / solvants / adhésifs (16 %), des détergents (11 %), des pesticides (9 %), des produits cosmétiques (5,6%) et des produits chimiques industriels (4 %).

Les emplois avec exposition étaient plus fréquents chez les mères d'hypospadias (19,73 % contre 10,26 %, $p = 0,0019$), en particulier les nettoyeurs, les coiffeurs, les esthéticiennes et les laboratoires. L'exposition au travail paternel était plus fréquente dans les cas d'hypospadias (40,13 % contre 27,48 %, $p = 0,02$). Les zones industrielles, les incinérateurs et les déchets étaient plus fréquents dans un rayon de 3 km pour les mères d'hypospadias (13,29 % contre 6,64 %, $p < 0,00005$). L'association des expositions professionnelles et environnementales augmente donc le risque.

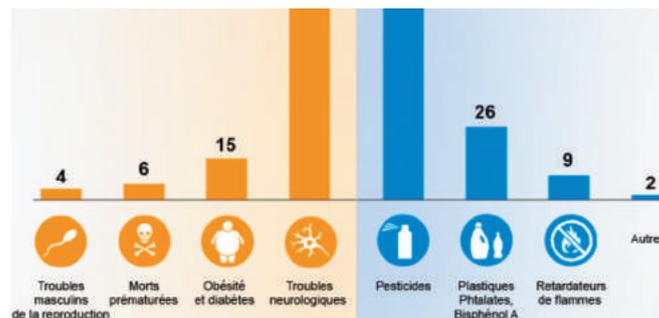
PE et obésité

Depuis les 30 ou 40 dernières années, l'obésité et le surpoids augmentent dans le monde. Un parallèle avec l'usage des PE dans l'environnement est facile, mais peut être trop simpliste.

Une méta analyse compilant 35 études cohortes et transversales ont révélé un lien, pourtant.

En effet, un lien positif est démontré entre certains organochlorés (DDT, PCB...), dits POPs (polluants organiques persistants) avec l'obésité. 32 études montrent un lien, alors qu'il ne semble pas avéré avec les phtalates ni le BPA.

Mais ces substances lipophiles s'accumulent dans le tissu adipeux, et persistent dans l'organisme, surtout si leur demi-vie est étendue. Donc, chez les obèses, dont l'espérance de vie est altérée, le taux de POP est élevé. Ce n'est pas une conséquence.



Sciences et Avenir - 27/01/2016

⁹Rapport Biosurveillance sur les Polluants organiques ELFE 2011 - Santé publique

¹⁰Colloque Les perturbateurs endocriniens. Nov 2016. Institut de France Académie des Sciences et Académie nationale de Médecine.

¹¹Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. Kalfa N et al. Eur Urol. 2015 Dec;68(6):1023-30.

CONSULTATION NUTRITION

A contrario, lors qu'une personne maigrit, les POPs sont libérés et agissent alors sur l'organisme : n'est ce pas là qu'ils font alors le plus de dégâts ?

Peut-on même imaginer que la défense physiologique contre les POPS est de développer du tissu gras pour capter les POPs et les empêcher de nuire ?

Action ou réaction ?

PE et foetus

L'exposition alimentaire résulte de la migration, au cours du temps, du BPA contenu dans les emballages et contenants, vers les aliments et les boissons consommés. Ainsi, la concentration en BPA dans les aliments augmente avec le temps de stockage. La dépolymérisation des composés chimiques contenus dans les emballages et les contenants alimentaires est par ailleurs favorisée par le chauffage, le nettoyage répété et la mise en contact avec des produits acides et alcalins, mais se stabilise néanmoins après plusieurs cycles d'utilisation. Le

BPA est quantifiable dans les eaux de consommation stockées dans les bonbonnes en polycarbonate

Les PCB (biphényles polychlorés), qui se sont accumulés notamment dans les poissons gras qui stockent les graisses, posent problème aujourd'hui. Même s'ils sont aujourd'hui interdits, ils ont été suremployés et se sont accumulés dans les nappes phréatiques.

Ils sont compétiteurs des hormones thyroïdiennes, s'opposent à leur action et risquent d'altérer le développement du cerveau fœtal. De là à prétendre qu'ils provoquent autisme, Alzheimer et autre hyperactivité, rien n'est prouvé.

Mais, 5 % des enfants aujourd'hui souffrent d'hyperactivité. Une étude réalisée en France¹² a montré un lien entre la teneur en PCB du sang foetal et les troubles d'acquisition du langage...

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Recommandations pratiques Femme enceintes & allaitant

- Ne jamais fumer ni côtoyer de fumeur, Le tabac est aussi un perturbateur endocrinien, via les goudrons du tabac... le benzopyrène, les hydrocarbures polycycliques aromatiques, le cadmium (qui est un métal présent dans les goudrons du tabac), sont des perturbateurs endocriniens. La future maman doit impérativement arrêter le tabac mais son mari/conjoint aussi, en raison du tabagisme passif...
- Eviter les barbecues, grillades, fumées. Eviter tout aliment fumé ou parfumé d'arôme « fumé »,
- Même si c'est plus cher, il vaut mieux manger des céréales, des fruits et des légumes BIO, parce que, globalement, il y aura moins de pesticides,
- Eviter les solvants (peintures, vernis y compris vernis à ongles), laques, cosmétiques conventionnels, pesticides du jardin, aérosols en tous genres, insecticides domestiques, etc.,
- Pas de conserve, ni canette, (à cause des vernis intérieurs qui contiennent des bisphénols),
- Aucun récipient ou ustensile en plastique en contact avec la chaleur (spatule en plastique, récipient plastique...),
- Assurer à la future maman des apports confortables en folates :
 - Levure alimentaire
 - Légumineuses pois chiche, fève, lentille...
 - Graines de tournesol, germe de blé,
 - Epinards, salades, et tous les légumes à feuille, en BIO
 - Jaune d'oeuf
 - Brocolis, asperges...
- Assurer la couverture en iode, notamment dans les régions où l'eau et les sols sont faiblement iodés :
 - Algues marines séchées
 - Sel iodé
 - Calamar, saumon, poisson de mer

Recommandations pratiques pour les Bébés

- L'impact des PE lors du développement foetal est réel et les futurs parents prendront soin d'éviter au maximum le contact durant les 1 000 premiers jours (de la conception au 2 ans de l'enfant),
- Pour les tout petits, mieux vaut choisir une alimentation BIO,
- Eviter au bébé tout contact avec des solvants, (peinture), aérosols (insecticides domestiques ou pesticides du jardin, vernis, laques, cosmétiques conventionnels, etc.),
- Impérativement éviter de chauffer des aliments dans des récipients en plastique, aux micro-ondes parce qu'ils contiennent du bisphénol qui serait relargué dans les aliments,
- Ne jamais utiliser de film plastique pour chauffer plus vite (microondes), et n'utiliser ces films qu'à froid.



¹²Exposure to selected endocrine disruptors and neonatal outcome of 86 healthy boys from Nice area (France). Bruc-ker-Davis F1, Wagner-Mahler K, Bornebusch L, Delattre I, Ferrari P, Gal J, Boda-Buccino M, Pacini P, Tommasi C, Azuar P, Bongain A, Fénichel P. Chemosphere. 2010 Sep;81(2):169-76

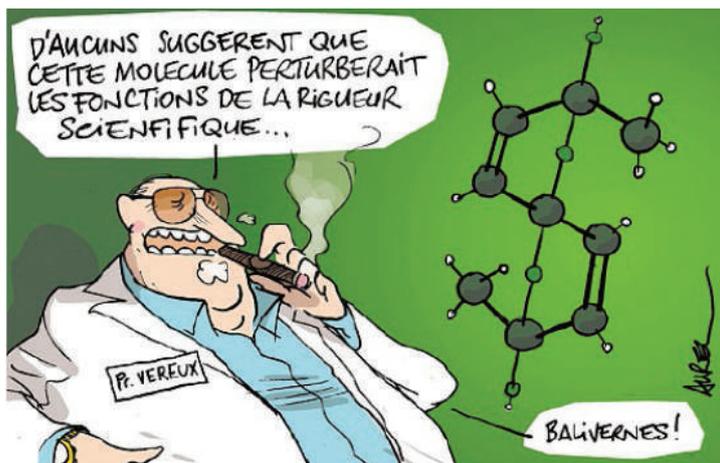
CONSULTATION NUTRITION

CONCLUSION

Les perturbateurs endocriniens n'ont pas fini de faire parler d'eux. Non seulement parce qu'un jour, leur toxicité synergique va éclater au grand jour, mais aussi et surtout parce que seront mis en évidence les démarches d'occultation de leur dangerosité. C'est l'acte II scène 2 de la contamination faite dans l'intérêt commercial d'une poignée.

Pour autant, ne mettons pas tout sur le dos des PE. Leur action hormone-mimétique est certes, gênante. Mais les causes de cancers et de pathologies dégénératives comme les MCV, Alzheimer, etc. sont le fait d'autres facteurs parfois bien différents. Que la hargne que nous aurons tous vis-à-vis des PE ne nous aveugle pas à propos d'autres points délicats de santé publique.

A chaque jour sa peine. A chaque accusé, un procès en bonne et due forme. Pesons précisément et continuons cette bataille sans fin pour la santé de tous.



Bibliographie

Rapport PNUE/OMS: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html>

Endocrine disruptors effects on wildlife and human health - Programme national de recherche sur els perturbateurs endocriniens ANSES 2016

Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011 - ELFE & Santé publique France

Jorgensen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, et al. 2001. Regional differences in semen quality in Europe. Hum Reprod 16: 1012-1019.

Kudjawa Y., Uhry Z, Danzon A, Bloch J, 2011. Maladies chroniques et traumatismes Cancer du testicule : évolution nationale et variations régionales du taux de patients opérés, 1998-2008. Données hospitalières. InVS. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7078

Paty AC, Gomez Do Esperito Santo E, Suzan F, 2011. Étude des cryptorchidies et hypospadias opérés en France de 1998 à 2008 chez le petit garçon de moins de 7 ans à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). InVS. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7073

Paty AC, Gomez Do Esperito Santo E, Suzan F, 2011. Étude des cryptorchidies et hypospadias opérés en France de 1998 à 2008 chez le petit garçon de moins de 7 ans à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). InVS. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7073

Rolland M, Le Moal J., Wagner V, Royere D & De Mouzon J. 2013 Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. Hum Reprod. 28 462-470.

Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. Brucker-Davis F1, Wagner-Mahler K, Delattre I, Ducot B, Ferrari P, Bongain A, Kurzenne JY, Mas JC, Fénichel P; Cryptorchidism Study Group from Nice Area. Hum Reprod. 2008 Aug;23(8):1708-18.

Neurotoxicant exposure during pregnancy is a confounder for assessment of iodine supplementation on neurodevelopment outcome. Brucker-Davis F1, Ganier-Chauliac F2, Gal J3, Panaia-Ferrari P4, Pacini P5, Fénichel P6, Hiéronimus S7. Neurotoxicol Teratol. 2015 Sep-Oct;51:45-51.

Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. Lee PA1, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, Baratz Dalke K, Liao LM, Lin-Su K, Looijenga LH 3rd, Mazur T, Meyer-Bahlburg HF, Mouriquand P, Quigley CA, Sandberg DE, Vilain E, Witchel S; Global DSD Update Consortium. Horm Res Paediatr. 2016;85(3):158-80

Nutrimarketing - Consultation Nutrition N°46, Janvier 2015 - Consultation Nutrition N°41, Juillet 2014 - Consultation Nutrition N°10, Octobre 2011

DÉPARTEMENT NUTRITION • NUTRIMARKETING

Rédaction : Béatrice de Reynal • Conception graphique : Douchane Momcilovic • Mise en page : Alix de Reynal
contact@nutrimarketing.eu • www.nutrimarketing.eu • T : 01 47 63 06 37

Crédit photographique : Aurer - Innovadatabase - NutriMarketing - Olivero - Red - Réseau Environnement Santé - Sciences et Avenir - Soulcié - DR

Média d'information pour les professionnels de santé - N°69 - Mai 2017 Tous droits réservés

NutriMarketing - RCS Paris 412 053 621