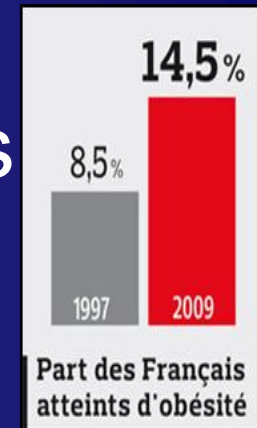


# **Perturbateurs endocriniens et ALIMENTATION**

*Dr Laurent Chevallier  
Praticien Attaché CHU Montpellier*

# Santé: augmentation inquiétante des morbidités

- - 40 % d'augmentation des diabètes ( type 2) entre 2001 et 2009
- - 300 % d'augmentation des obésités infantiles sévères en 15 ans
- - stérilités et infertilités, x 2
- - **Doublement** des nouveaux cas de cancer en 25 ans (HD : sein, prostate testicules) ↑ incidence ↓ mortalité ( nouveaux problèmes à terme, résidus des médicaments des chimiothérapies)



# Situation alarmante puisque :

28 millions des Français ont une maladie ou trouble chronique = 45 %

9 millions en ALD = 2/3 des dépenses

Implication des facteurs environnementaux dont alimentaires et mode de vie :

30 à 75 % selon certaines estimations

avec une implication des PE

Personne n'est épargné ; Urgent d'agir

# Où trouve - t - on les PE dans l'alimentation ?

## Origine chimique :

- Pesticides, résidus dans environ 50 % des fruits et légumes, 4 à 8 % au delà des normes réglementaires ;
- POP ( PCB, dioxine...ds graisses animales)
- Bisphénol A, certains plastiques, boites de conserves, canettes
- Phtalates, certains plastiques (assouplissants)
- PFOA, certaines poêles (revêtement)

## Origine naturelle (phytoestrogènes) :

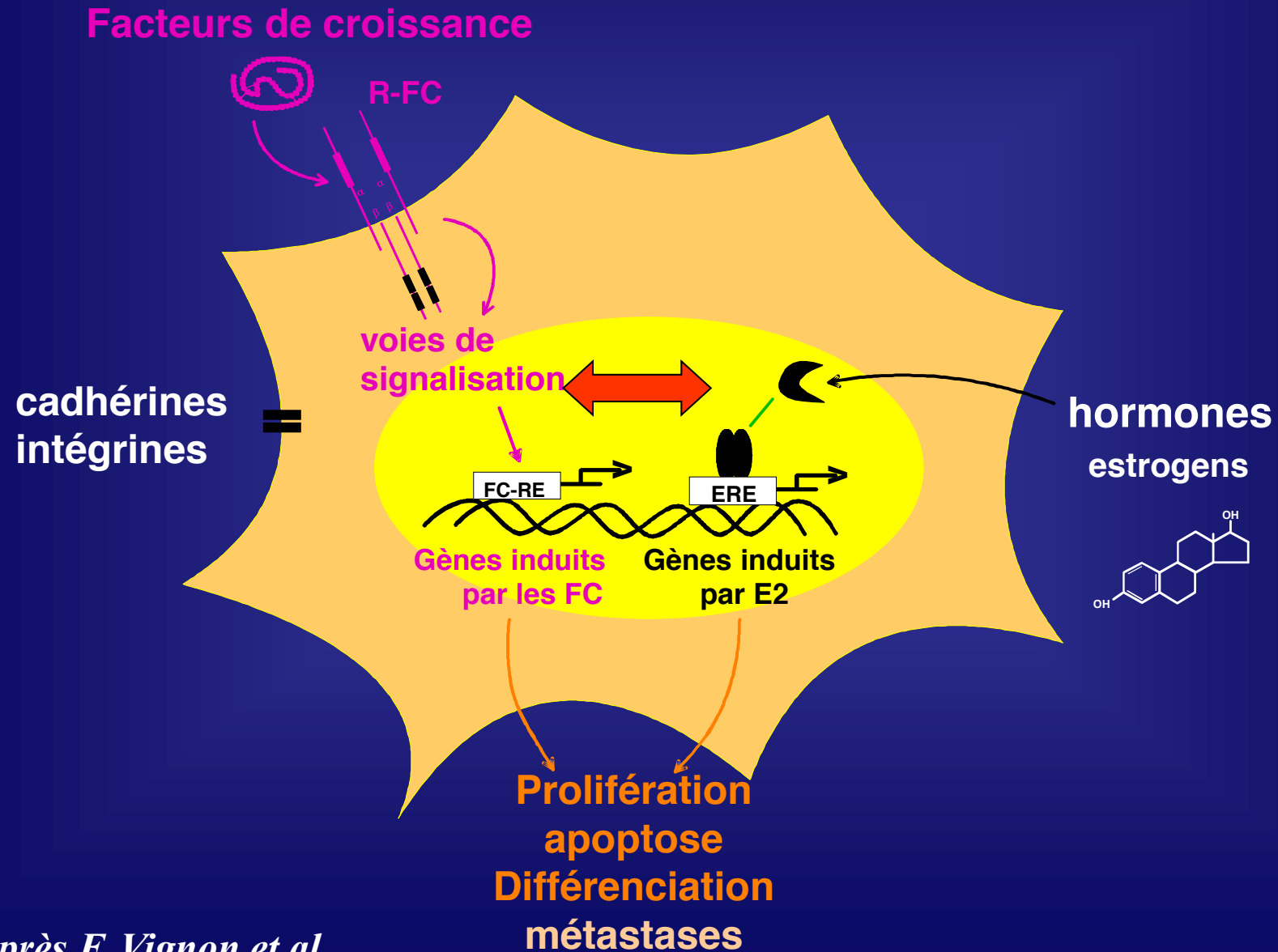
- Soja
- Houblon, fenouil, lin, luzerne, réglisse, trèfle (Afssa 2005)
- Egalement (réputé) : sauge, angélique, fenugrec...

Sur 6 familles de phytoestrogènes, seule celle des isoflavones a été la plus étudiée.

Mais aussi :

- Mycotoxine Zéaraléone

# Oestrogénomimétiques : agissent notamment par le biais de récepteurs



D'après F. Vignon et al.

# Role of ER $\alpha$ and ER $\beta$ in Body Organ Systems

$\alpha$

Breast: **alpha**

Liver: **alpha**

Uterus: **alpha**

$\beta$

Blood vessels: **beta**

Bone: **beta**

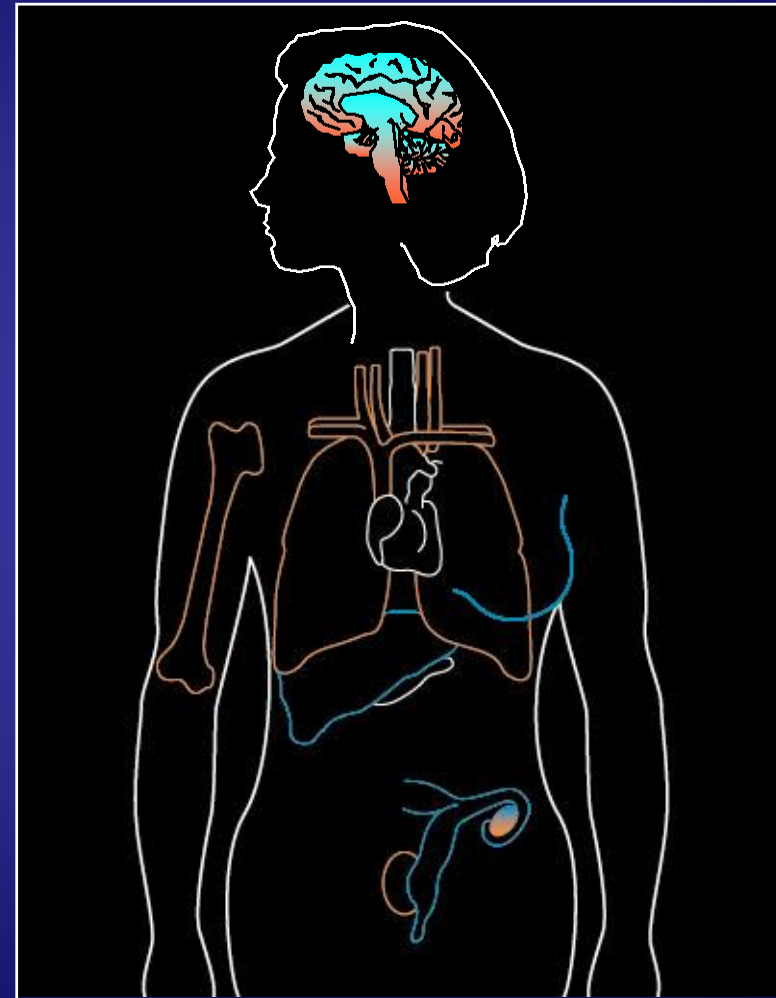
Lungs: **beta**

Urogenital tract: **beta**

$\alpha$  et  $\beta$

Central nervous system:  
**beta** and **alpha**

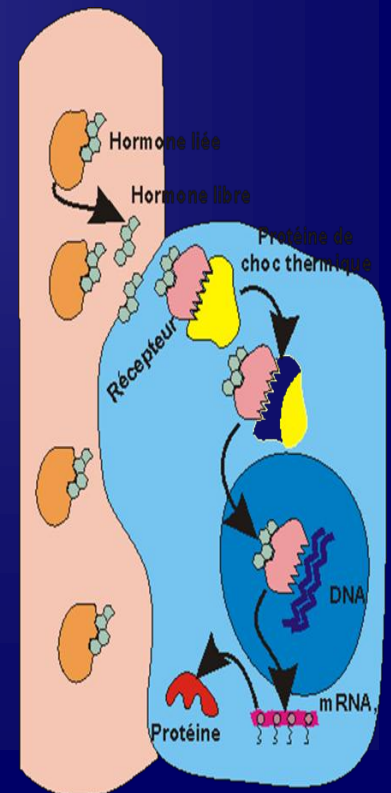
Ovary: **beta** and **alpha**



■ alpha    ■ beta

# LE BISPHENOL A

- Perturbe l'action des œstrogènes naturels par **mimétisme** chimique.
- Participe à interférer avec des voies du métabolisme (lipides...); peut **participer à la modification** de l'expression de certains gènes
- Perturbe le métabolisme oxydatif (radicaux libres) et certains équilibres cellulaires



# Comment est-on exposé au BPA ?

A plus de 95% par la voie alimentaire : migration depuis certains plastiques, revêtement de certaines boites de conserves, canettes; processus augmenté par la chaleur

# Accumulation de données notamment sur le BPA et développement de maladies chez l'enfant et l'adulte



Atteintes in utero, malformations, SNC



**Pathologies chez l'enfant**  
Neurotoxicité  
Allergies respiratoires  
Pb apprentissage et troubles du comportement

Modifications

**Exposition aux Polluants et au BPA**

Aggravent, accélèrent des pathologies sous-jacentes. Interaction avec génétique

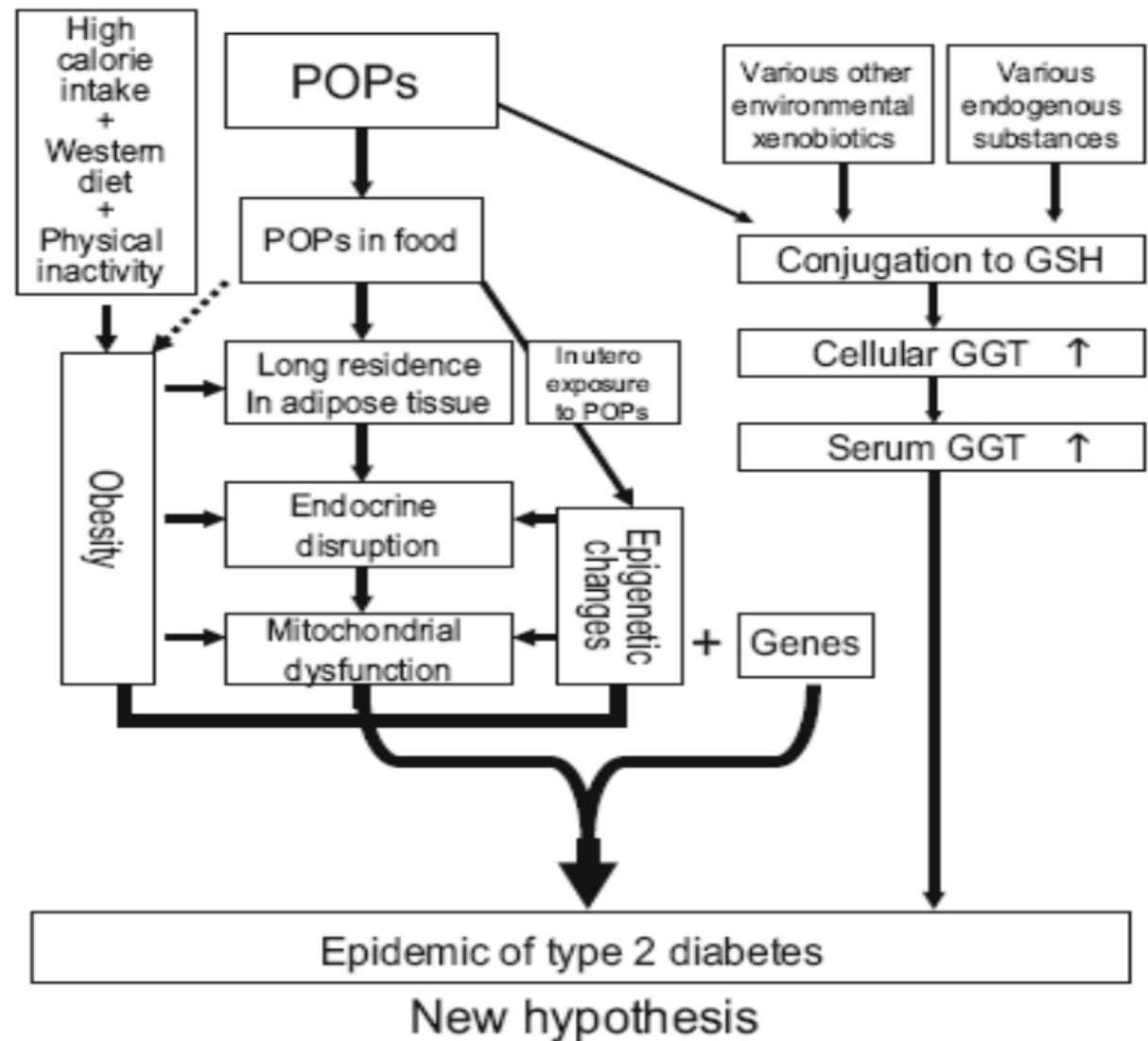
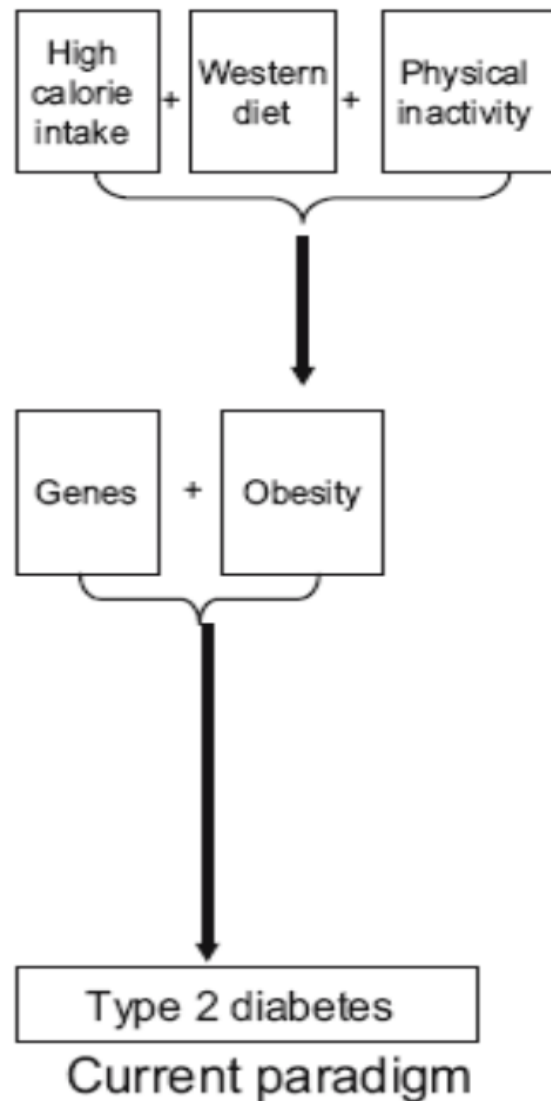


Sources:  
Carpenter DO. Reviews on Environ Health, 2006,  
Landrigan et al. Environ. Health Perspect, 2003,  
Diamanti-Kandarakis E et al. Endo. Rev 2009  
Soto AM et al. Mol Cell Endocrinol. 2009

**Pathologies chez l'adulte**  
Diabète, certains cancers, MCV, baisse fertilité, troubles du comportement...

# Implication des perturbateurs endocriniens,

*selon DH Lee, MW Steffes, DR Jacobs; Springer*

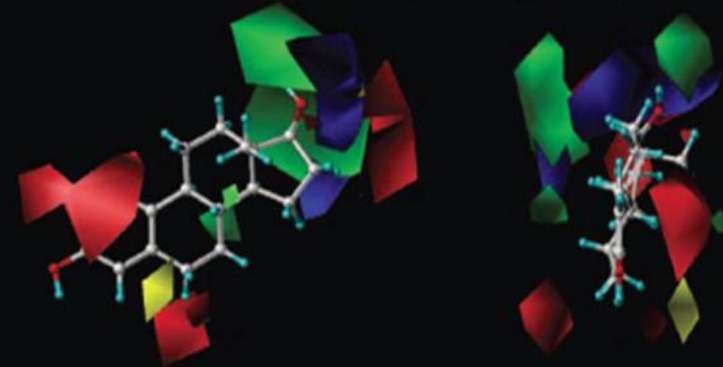


# LE SOJA (glycine max)

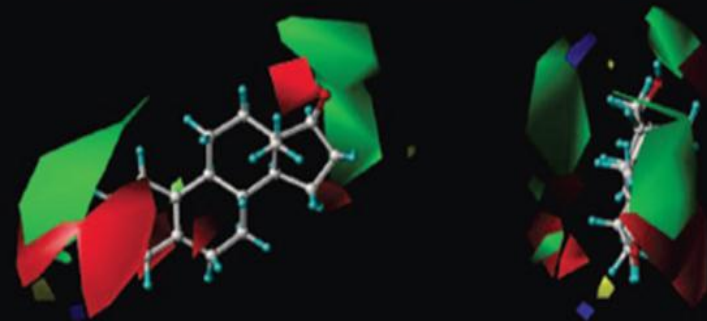
la génistéine a une affinité forte pour RE $\beta$  et plus faible pour le RE $\alpha$

la daidzéine a une affinité moindre pour le RE $\alpha$  et le RE $\beta$

CoMFA steric and electrostatic contour map for estrogen binding to human ER $\alpha$ .



CoMFA steric and electrostatic contour map for estrogen binding to human ER $\beta$ .



# Phytoestrogènes et leurs sources alimentaires

Phyto	classe	source alimentaire	taux plasmatique chez l'humain
Apigénine	Flavone	Céleri, camomille, licorice, persil	Aucune rapportée
Coumestrol	Coumarine	Alfala, brocoli, trèfle rouge	Aucune rapportée
Daidzéine	Isoflavone	Soja	$5 \times 10^{-7}$
Equol	Isoflavone	Métabolite de la daidzéine	$8 \times 10^{-7}$
Génistéine	Isoflavone	Soja	$9 \times 10^{-7}$
Kaempferol	Flavonol	Endive, chou, poireau, navet	$7 \times 10^{-8}$
Naringénine	Flavonone	Pamplemousse, citron,	$1,5 \times 10^{-5}$
resveratrol	Stilbène	Arachide, raisin, thé, vin rouge	$2 \times 10^{-6}$
Quercétine	flavonol	Pomme, oignon, brocoli, haricot	$7 \times 10^{-7}$

## Effet de l'association estradiol-phytoestrogène

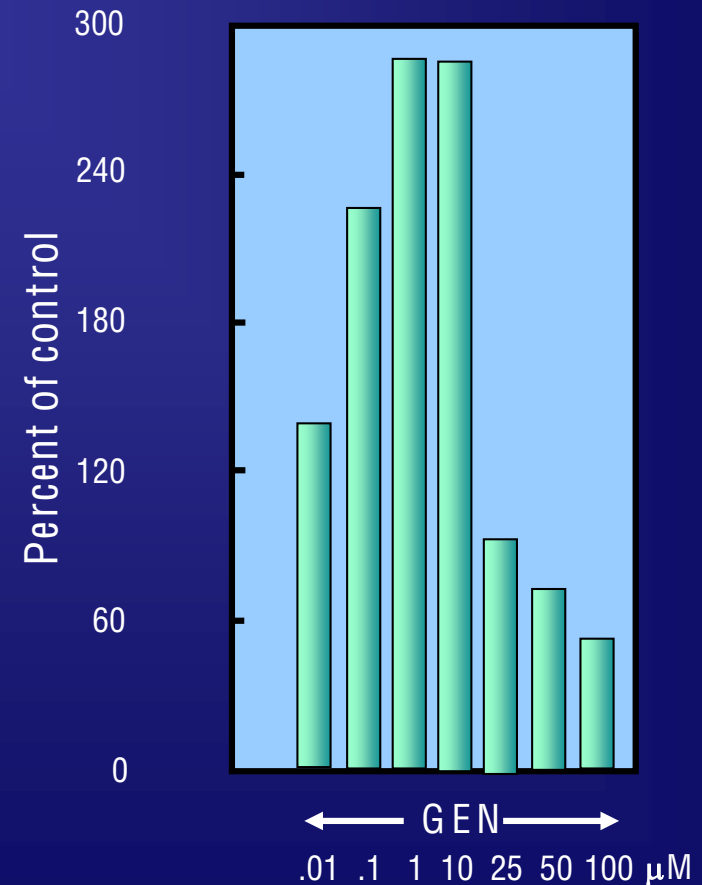
- Interaction de l'estradiol et de la génistéine ou de la daidzéine;
- Le resveratrol n'a pas d'activité agoniste sauf à forte dose. Il a un effet additif et agoniste pour des concentrations de l'ordre du  $\mu\text{M}$ ;
- Naringénine, quercétine, Kaempferol ont une activité agoniste faible. Kaempferol et quercétine inhibe partiellement l'activité de l'estradiol mais pas la naringénine;

## L'effet des phytoestrogènes sur les cellules mammaires cancéreuses dépend de la dose

- **< 1 à 10  $\mu$  M : ils ont un effet prolifératif**
- **>10  $\mu$  M : effet antiprolifératif**

Les phytoestrogènes habituellement utilisés comme aliments sont plutôt agoniste sur le RE  $\alpha$  et peuvent donc faire proliférer des cellules mammaires cancéreuses; Leur action est mal connu sur le RE  $\beta$

Ils ont par contre une action plutôt anti facteur de croissance en fonction des doses;



*Hsieh C.Y*

# Retenir que le soja est un PE

**La dose efficace ou délétère en clinique n'est pas connue.**

**AFSSA : ne pas dépasser 1mg/kg/j d'isoflavone aglycone, consensus, mais ne tient pas compte :**

- du polymorphisme génétique
- des périodes de vie
- de l'âge; enfant , adulte
- des interactions avec les hormones thyroïdiennes

**Données et étiquetage insuffisants: prudence de consommation**

# PE et alimentation = vers de nouvelles démarches de prévention

- 1 Réduire les risques d'exposition :  
amélioration de l'étiquetage
- 2 Interdire à terme les produits de synthèse contenant des PE en contact avec les aliments
- 3 Eliminer aussi les autres produits suspects en dehors des PE : les « cancérogènes possibles, probables » de l'alimentation (CIRC)
- 4 Approfondir les études sur les additifs, et leurs associations