

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET EFFET COCKTAIL

Alfred BERNARD

**Université de Louvain,
Bruxelles, Belgique**

**Peut-on évaluer les risques
d'exposition à de faibles doses de mélanges
complexes ?**

Le cocktail de perturbateurs endocriniens

. Un grand nombre de substances

- . Androgènes
- . Anti-androgènes
- . Oestrogènes
- . Agonistes du récepteur Ah
- . Agents anti-thyroïdiens.....

. Voies d'absorption

- . Orale
- . Inhalation
- . Cutanée

. Effets multiples

- . Reproducteur
- . Cancer
- . Syndrome métabolique
- . Diabète
- . Neurologiques...

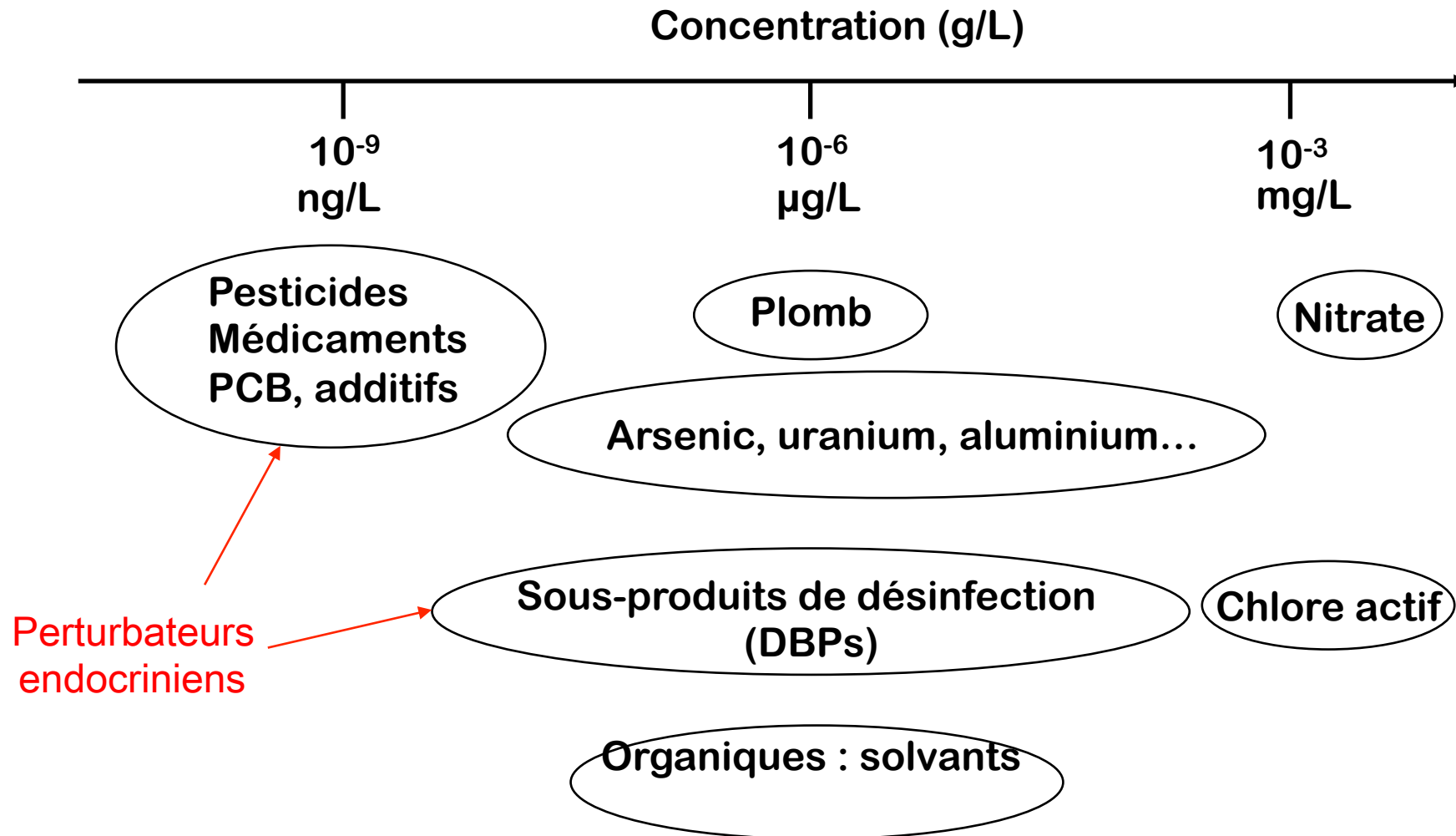
Quelques notions de base

1. Fenêtres de sensibilité (vie foetale et petite enfance)

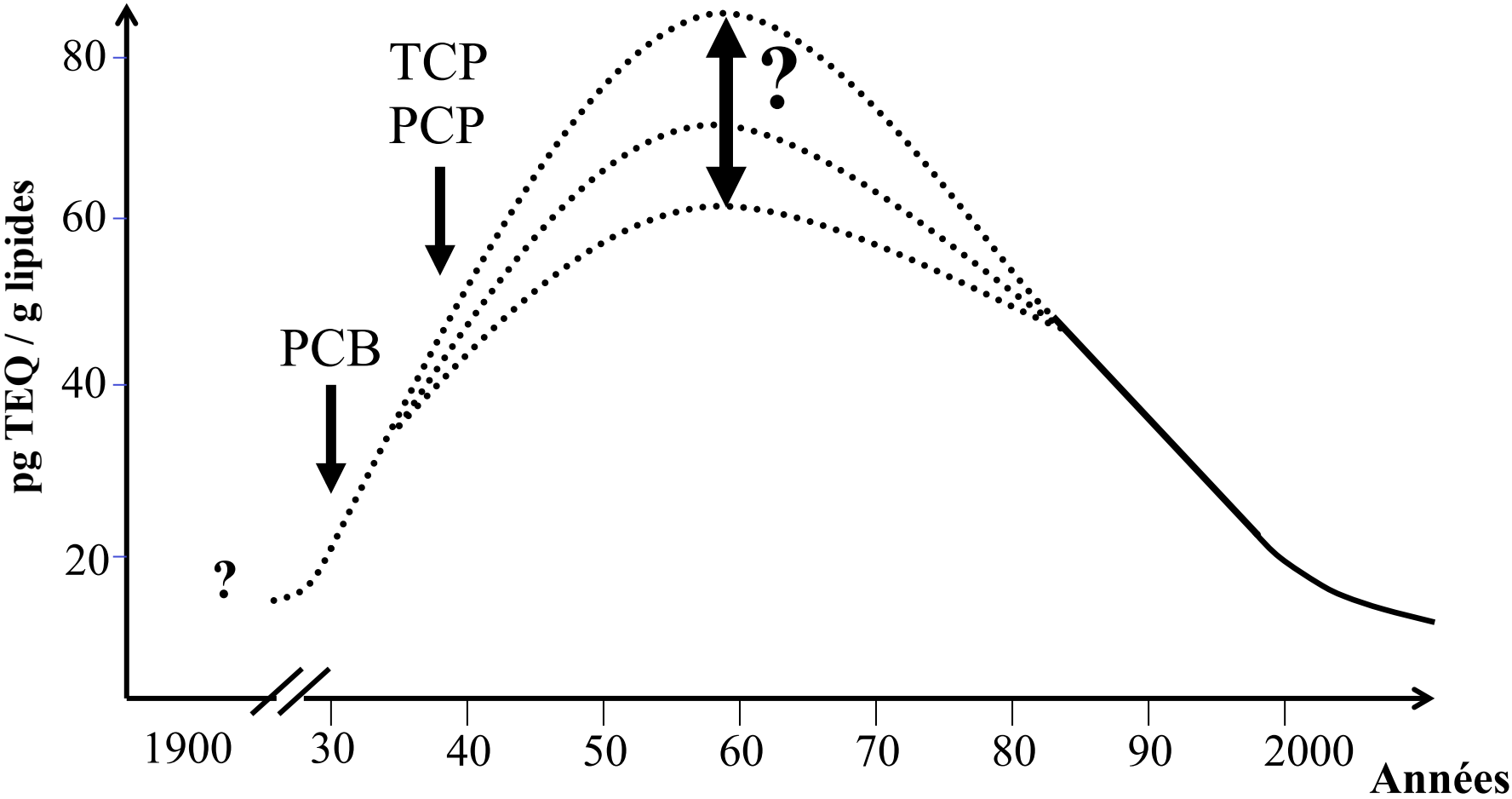
2. La dose fait le poison

3. Variations temporelles des expositions

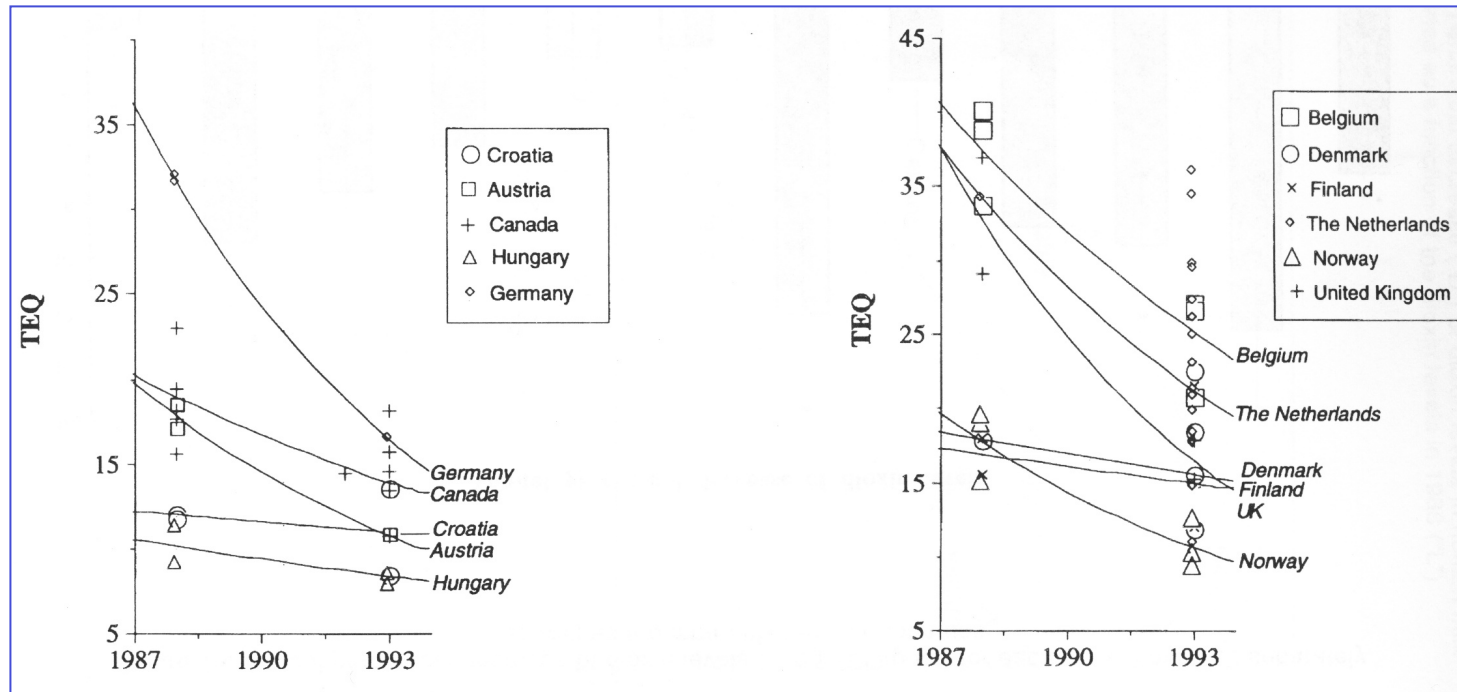
Echelle de concentrations de quelques contaminants chimiques de l'eau potable dans les pays développés



Evolution de la charge corporelle en dioxines au cours du 20^{ème} siècle

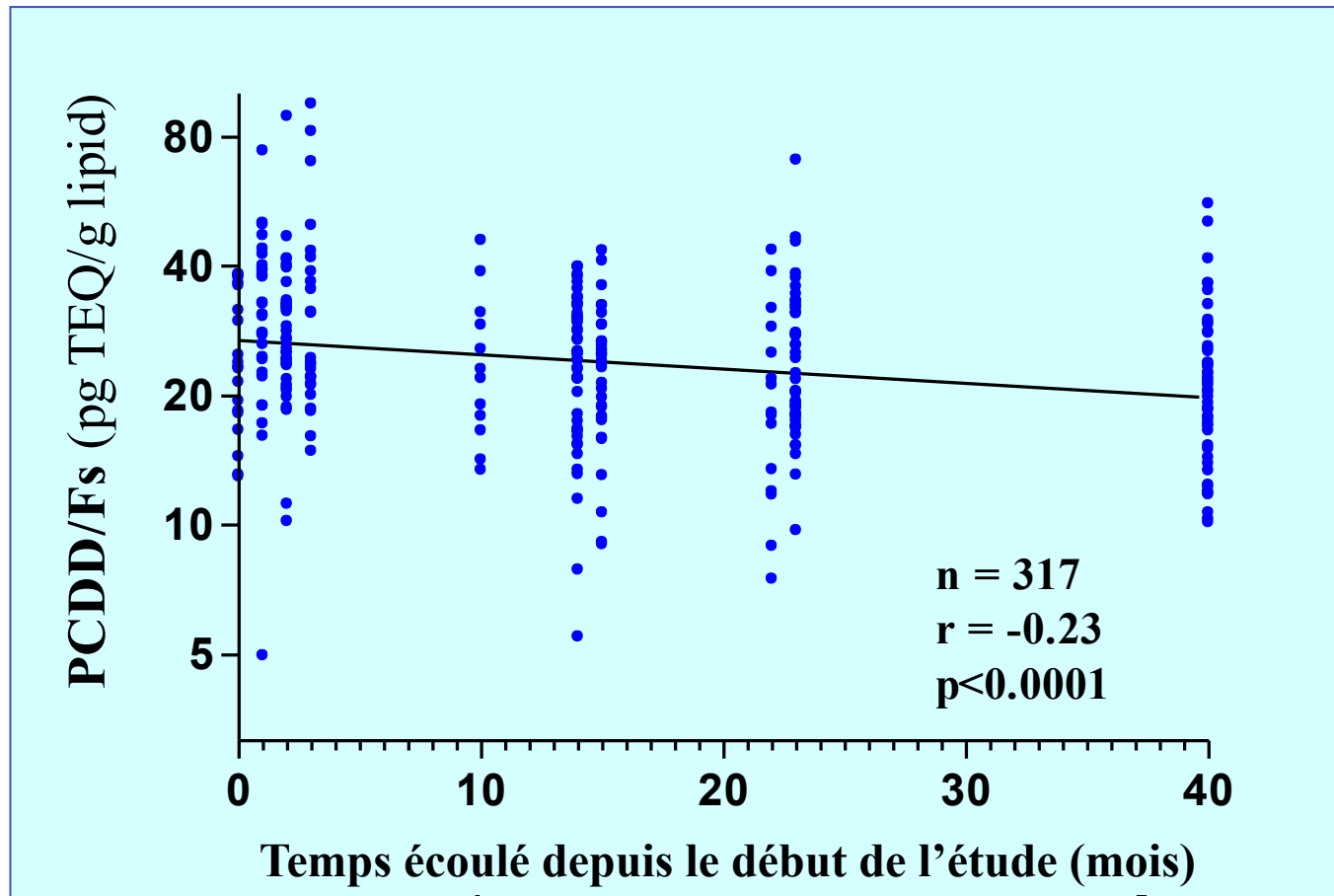


L'exposition humaine aux dioxines: en constante diminution au cours des 30-40 dernières années (OMS)



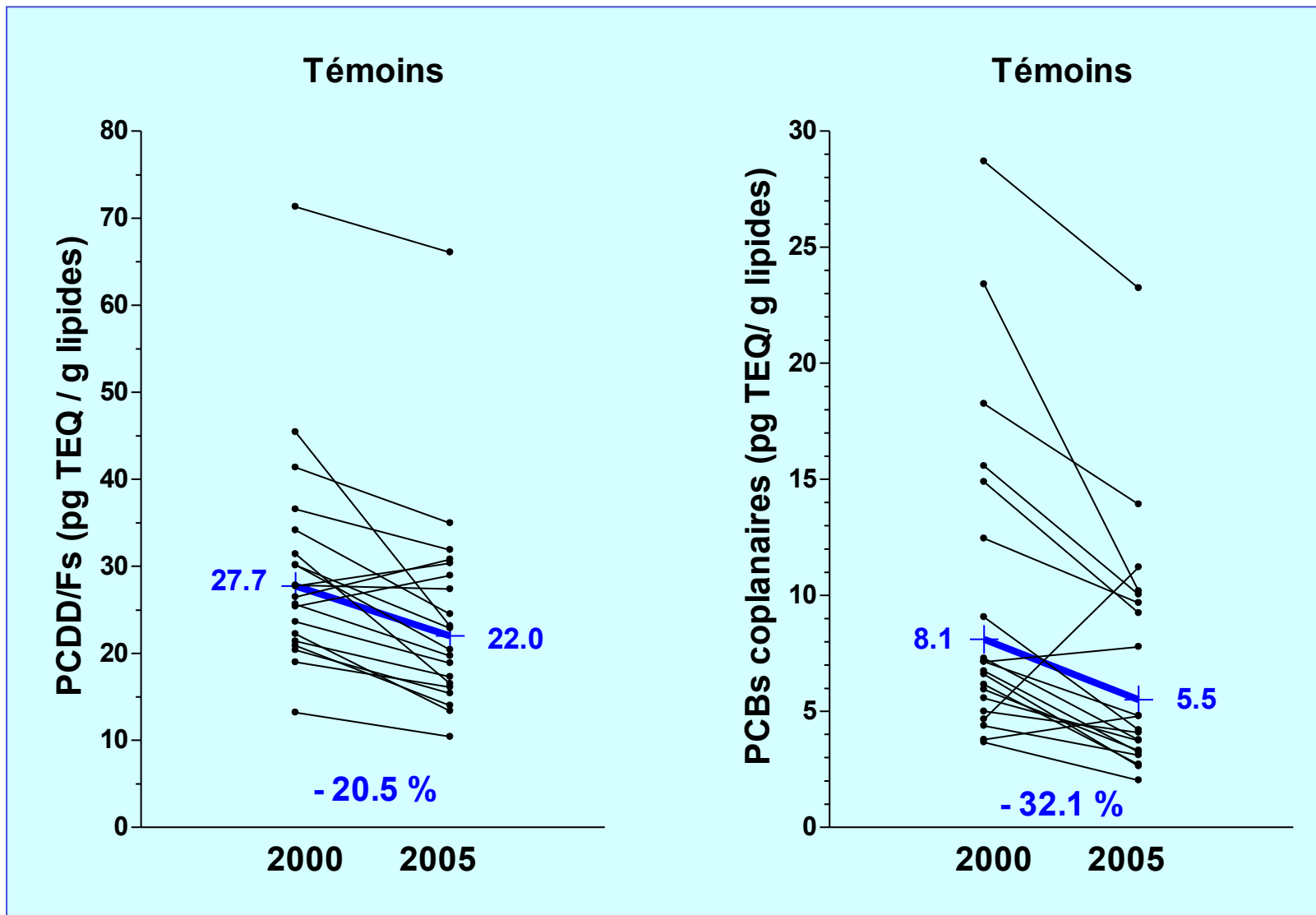
La charge corporelle en dioxines diminue en moyenne de 8% par an depuis les années 1980

Exposition de la population générale en Belgique dioxines : l'effet du temps (2000-2005)



Diminution annuelle moyenne entre 2000 et 2005 : 8,8%

Évolution temporelle chez les sujets témoins



Approche expérimentale

Potentialités

- . Identification des substances les plus actives
- . Etude des mécanismes d'action
- . Identification de biomarqueurs
- . Permet des investigations impossibles à réaliser chez l'homme

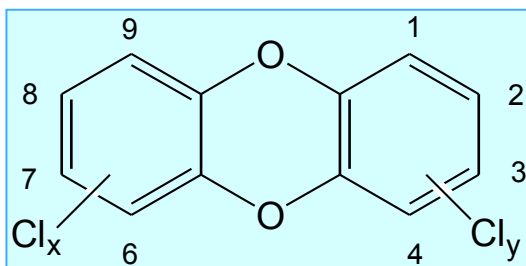
Limites

- . Extrapolation entre espèces
- . Extrapolation aux faibles doses (relations non linéaires voire non monotones)
- . Extrapolation entre les voies d'exposition
- . Difficilement applicable aux mélanges complexes (effets interactifs)
- . Focalisée sur les effets systémiques

Structure chimique des dioxines et PCBs

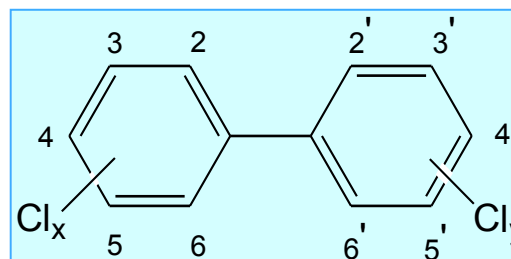
- Polluants Organiques Persistants (POPs)
- Composés aromatiques polychlorés

75 PCDD



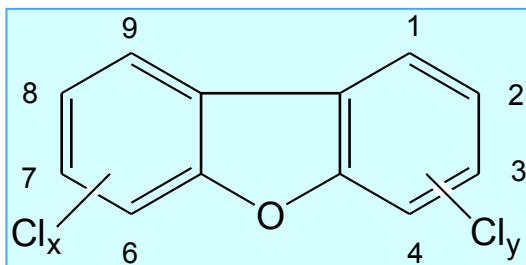
7 toxiques

209 PCB



12 « dioxin-like »
(4 coplanaires, non-ortho)

135 PCDF

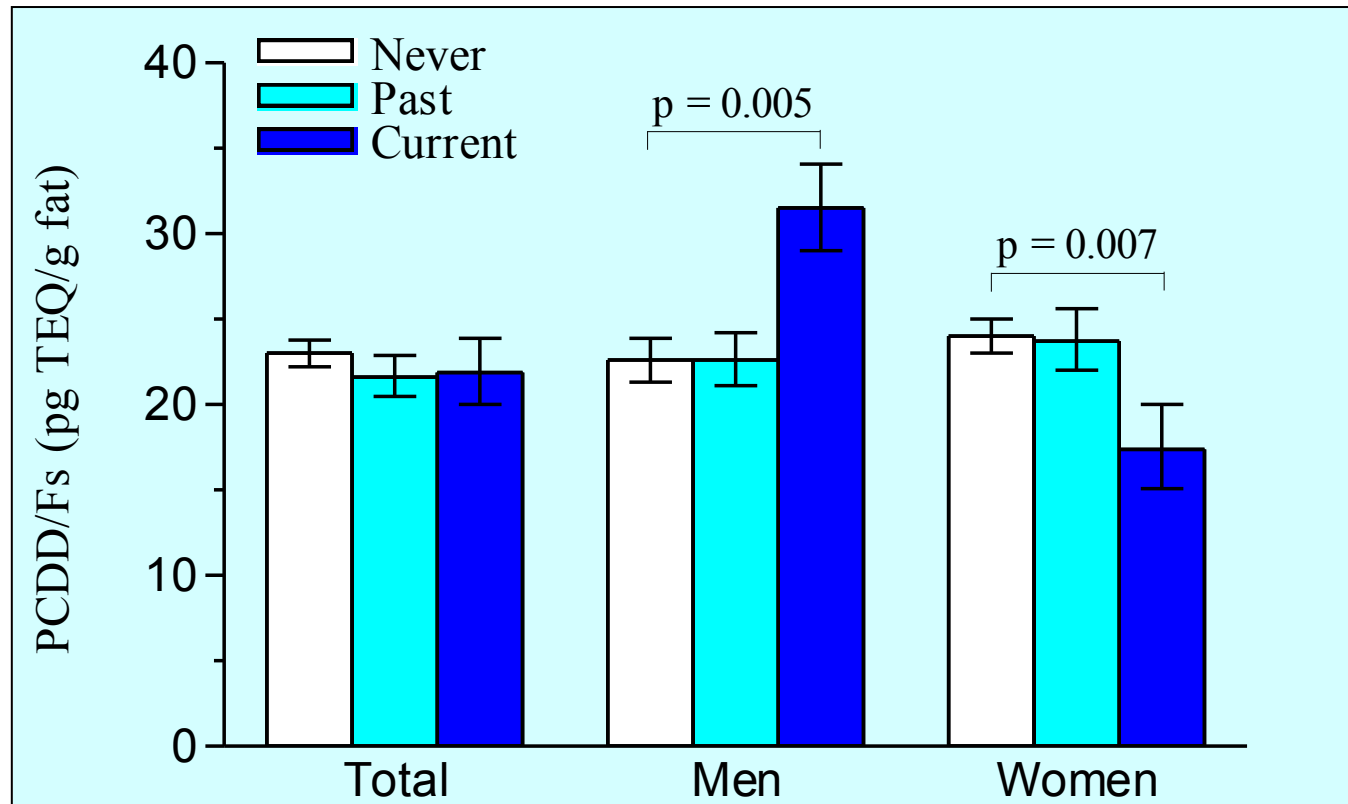


10 toxiques

= **dioxines**



Dioxines et tabagisme: interaction avec le sexe



Fierens *et al.* 2003

- Activation du métabolisme des dioxines par des substances présentes dans la fumée de cigarette ?
- Implication de la voie de signalisation par le récepteur œstrogène ?

Approche épidémiologique (biomarqueurs)

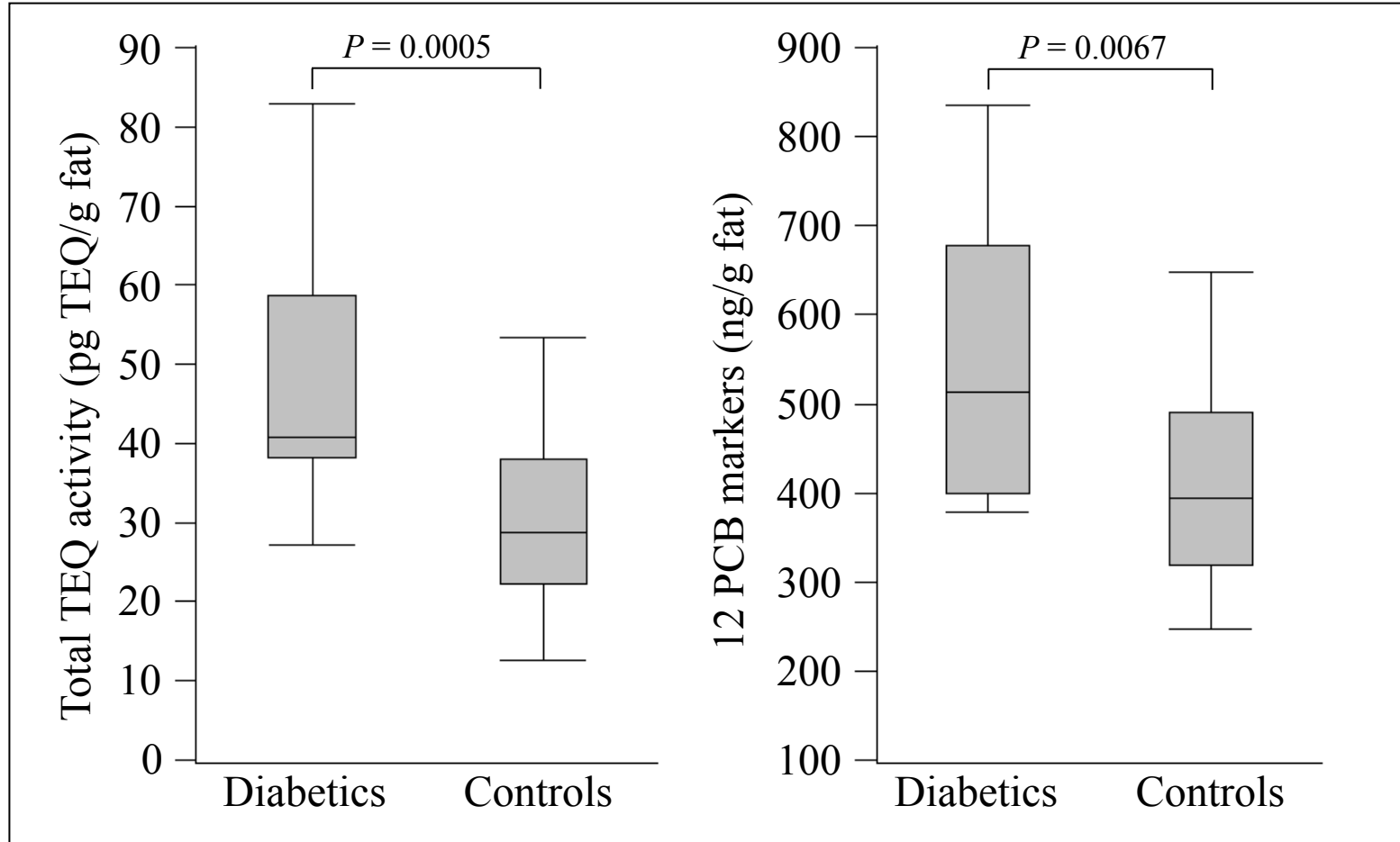
Potentialités

- . Applicable aux faibles expositions
- . Mise en évidence d'effets précliniques
- . Permet de mettre en évidence de nombreuses interactions
- . Détermination de seuils de toxicité
- . Identifier des facteurs de risques même complexes

Limites

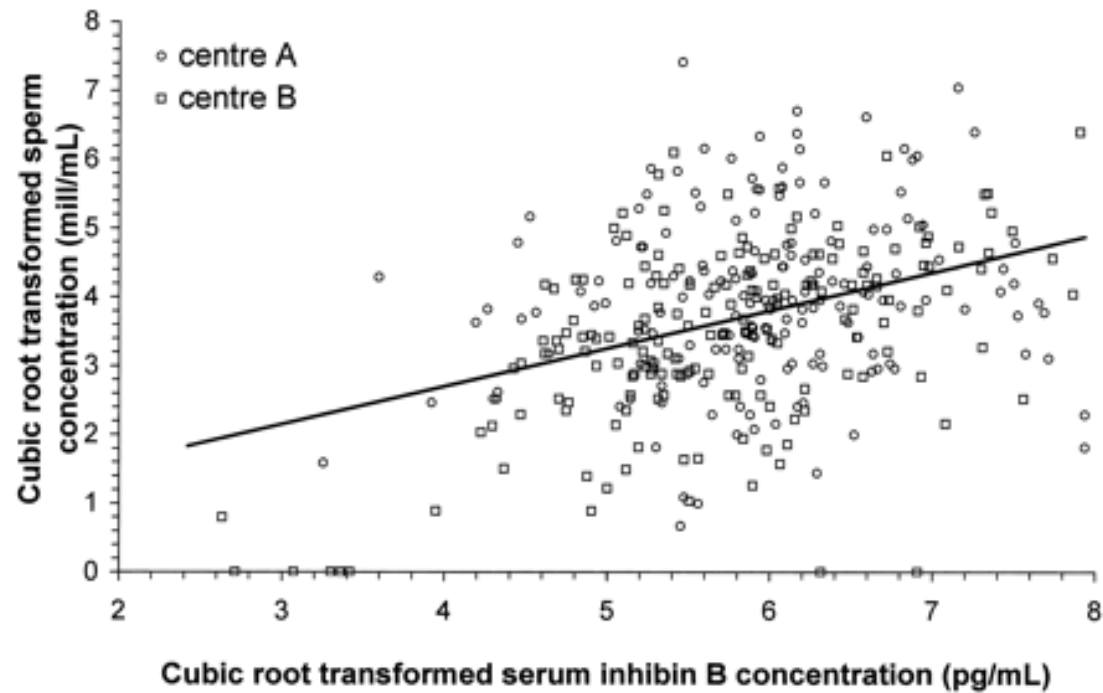
- . Problèmes de causalité (sauf si études prospectives)
- . Facteurs de confusion
- . Biais de participation et de réponse
- . Difficilement applicables aux groupes les plus vulnérables
- . Difficultés d'évaluer l'exposition aux toxiques non cumulatifs (EDC récents)

Dioxines, PCBs et diabète



Fierens *et al.* 2003

Corrélation entre l'inhibine B sérique et le comptage spermatique



Jensen et al. 1997

Environnement, mode de vie et hormones testiculaires chez l'adolescent : caractéristiques des sujets

	Louvain-la-Neuve N=162	Bastogne N=129	Lessines N=70	P	
Age, moyenne (SD), années	15.5 (0.76)	15.5 (0.76)	15.5 (0.85)	0.99	
Poids, moyenne (SD), Kg	63.2 (9.7)	64.5 (11.2)	62.5 (11.3)	0.39	
Taille, moyenne (SD), cm	175 (7)	173 (8)	172 (8)*	0.006	←
IMC, moyenne (SD), kg/m ²	20.2 (2.4)	21.1 (3.3)*	20.8 (3.0)	0.02	←
Poids naissance, moyenne (SD), Kg	3.41 (0.55)	3.33 (0.62)	3.39 (0.60)	0.76	
Education des parents, N° (%)	156 (96.3)	87 (68.0)	27 (38.6)	<0.001	←
Allaitement, N (%)	136 (84.0)	73 (56.6)	38 (54.3)	<0.001	←
Crèche, N (%)	108 (66.7)	47 (36.4)	27 (38.6)	<0.001	←
Tabagisme passif, N° (%)	44 (27.0)	50 (39.1)	32 (45.7)	0.01	←
Tabagisme maternelle (grossesse), N° (%)	13 (8.0)	18 (14.1)	11 (15.7)	0.14	
Tabagisme actif, N° (%)	11 (6.8)	9 (7.0)	12 (17.1)	0.03	←

Impact de quelques facteurs liés au mode de vie

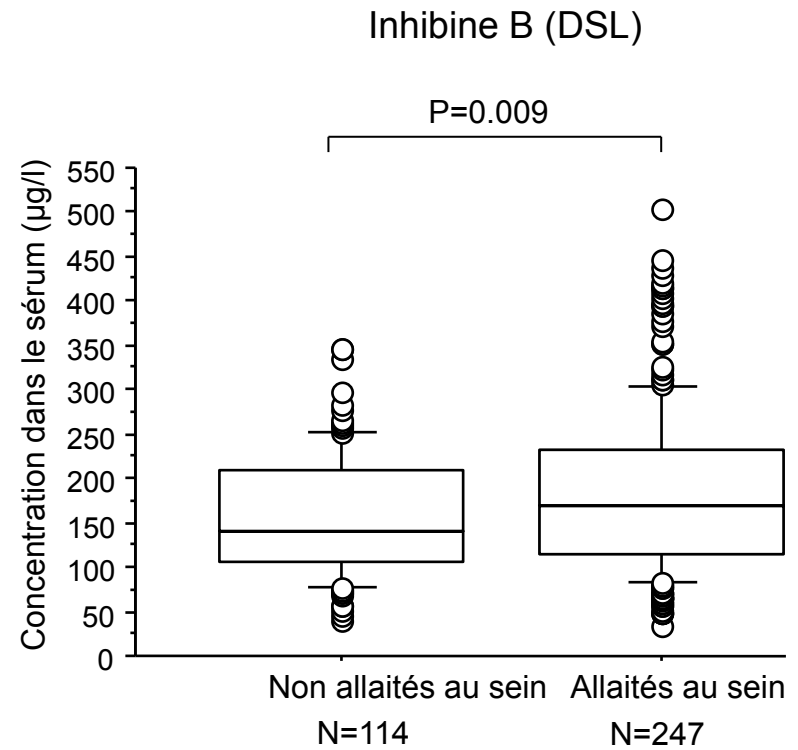
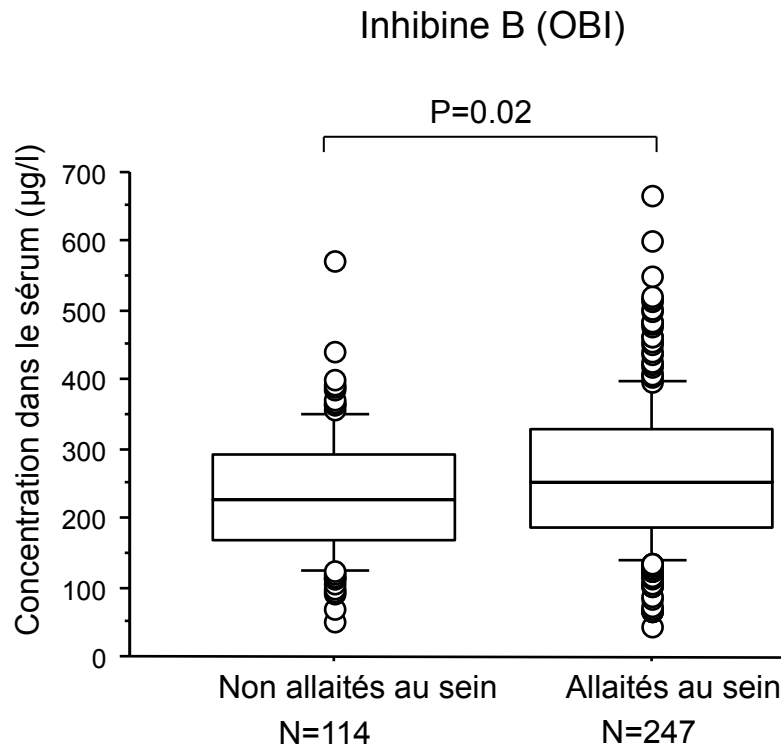
	Inhibine B (OIB)		Inhibine B (DSL)	
	Ajusté pour FSH	Non ajusté pour FSH	Ajusté pour FSH	Non ajusté pour FSH
Crèche	-	-	-	-
Tabagisme	-	-	-	-
IMC	↘	-	-	-
Allaitement	-	↗	↗	↗

Concentrations des hormones dans le sang des adolescents

	Louvain-la-Neuve (n=163)	Bastogne (n=128)	Lessines (n=70)	P
Inhibine B (OBI), ng/l	270 (199-339)	225 (171-282)*	222 (177-290)*	0.0002
Inhibine B (DSL), ng/l	187 (125-250)	136 (103-185)*	161 (112-232)* §	<0.0001
Testostérone totale, nmol/l	12.3 (9.4-16.4)	11.3 (7.8-14.6)	13.4 (10.9-17.1)§	0.01
Testostérone libre, pmol/l	192 (116-256)	168 (89.4-239)	208 (141-280)§	0.009
FSH, IU/l	3.3 (2.3-5.2)	3.6 (2.4-4.8)	4.2 (2.8-5.8)	0.11
LH, IU/l	1.7 (1.2-2.5)	1.7 (1.1-2.6)	2.1 (1.4-3.1)§	0.03
SHBG, nmol/l	33.3 (25.1-42.4)	31.8 (25.5-42.5)	31.6 (24.3-44.7)	0.69
Prolactine, µg/l	7.3 (5.9-10.3)	7.7 (5.6-9.9)	7.5 (6.2-9.2)	0.88
DHEAS, mg/l	1.63 (1.11-2.35)	1.63 (1.22-2.32)	1.75 (1.16-2.27)	0.95

Abréviations: FSH, follicle stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; SHBG, steroid hormone binding globulin; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulphate. The P values indicate the level of statistical significance by one-way ANOVA. *significantly different from Louvain-la-Neuve; §significantly different from Bastogne

Effet de l'allaitement au sein sur les concentrations sériques de l'inhibine B (marqueur de spermatogenèse)



Peut-on évaluer les risques d'exposition à de faibles doses de mélanges complexes ?

- . Non si approche uniquement expérimentale
- . Partiellement si on combine les approches expérimentale et épidémiologique

Groupes très vulnérables (femmes enceintes et enfants) ??



La prévention ne doit pas attendre les garanties de la preuve scientifique