

Perturbateurs endocriniens et santé



Conflit d'intérêt: aucun

Claire Philippat, Chercheur, Inserm U1209, Grenoble

Epidémiologie Environnementale appliquée à la reproduction et à la santé respiratoire

claire.philippat@inserm.fr

Perturbateurs endocriniens

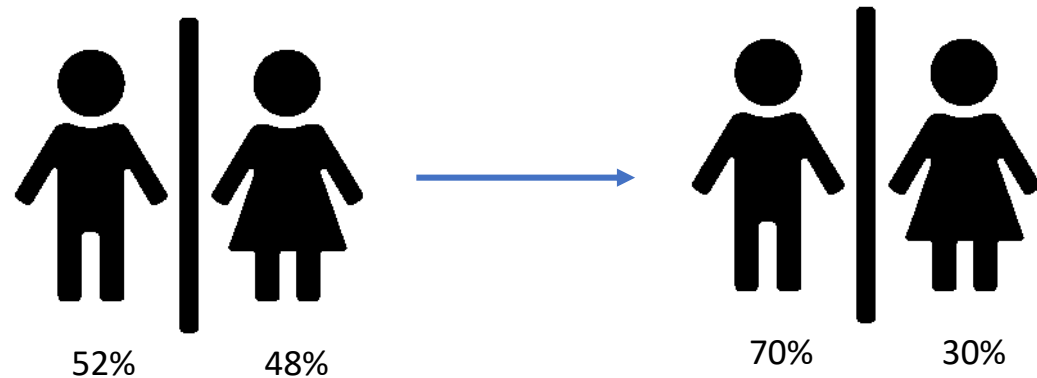
Substance chimique (ou mélange de substances)
qui altère le fonctionnement du **système endocrinien**

Perturbateurs endocriniens

Substance chimique (ou mélange de substances)
qui altère le fonctionnement du **système endocrinien**
et induit des effets nocifs dans **un organisme intact, sa**
descendance
ou sur des populations

(World Health Organisation, 2002)

Effets sur des populations :
Modification du sexe-ratio



Perturbateurs endocriniens

Plus de 500 substances omniprésentes (eau, air, alimentation)

Composés naturels :

phytoestrogène (soja) micotoxine (céréales)

Composés synthétiques :

produits à usage industriel (conservateurs, plastifiants...)

produits pharmaceutiques

produits phytosanitaire : insecticides, herbicides

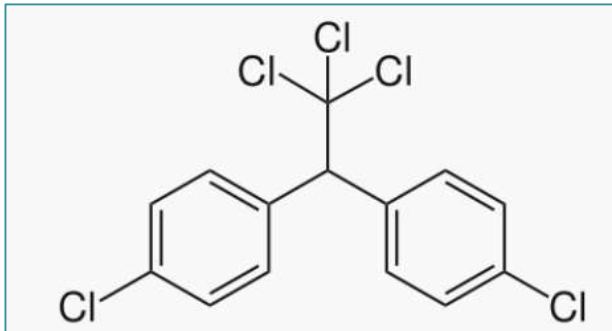
**Exemples de composés identifiés
comme perturbateurs endocriniens
ayant des effets sur la santé humaine
ou animale avérés**

DDT (Dichlorodiphényltrichloroéthane)

1870 : Synthèse chimique

1948 : Découverte de son efficacité contre arthropode (P.H Müller, prix nobel de physiologie ou médecine)

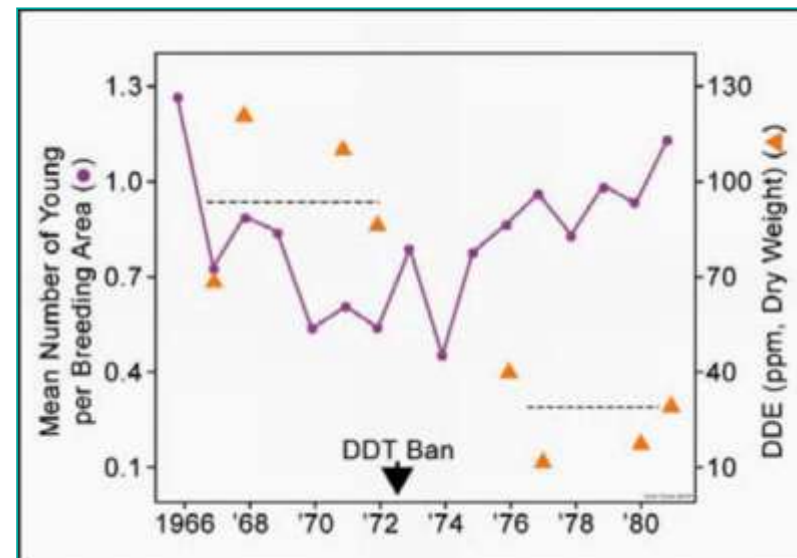
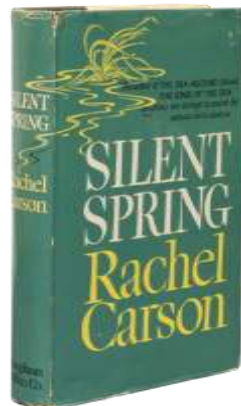
Utilisation : Insecticide, (éradication du paludisme et du typhus), pesticide agricole



DDT

1962 : Rachel Carson : ↓ de la population de l'aigle américain ?
=> Troubles de la reproduction
=> Fragilisation des coquilles d'œufs

Année 70 : Interdiction dans la plupart des pays, mais toujours utilisé en zone tropicale



DDT

Industrie proche du lac stockait du DDT et autres pesticides organochlorés

1980 : Pluie forte -> percolation -> contamination du lac Apopka

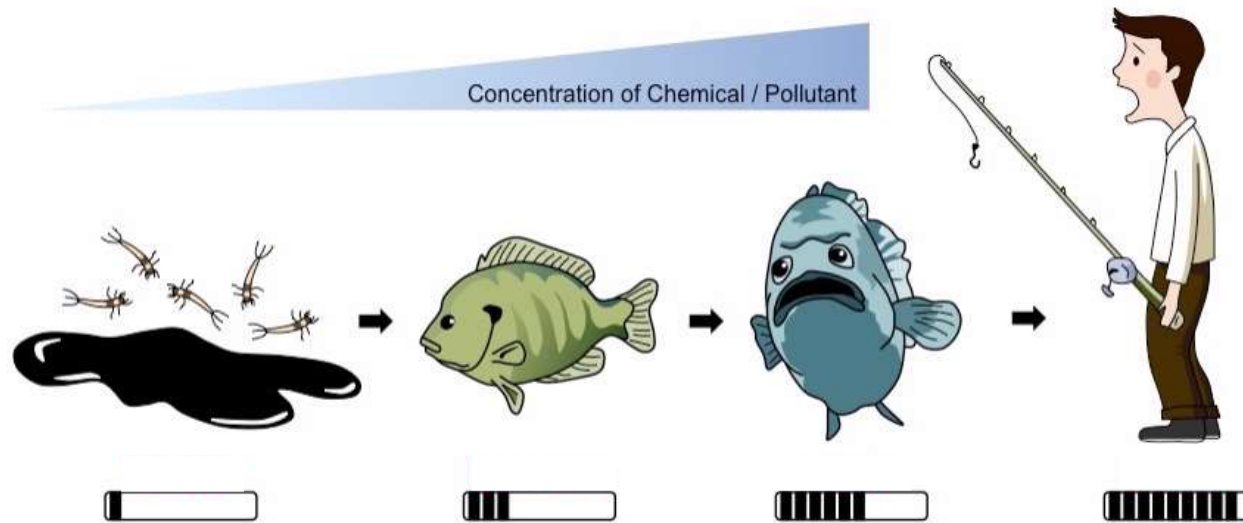
- Niveau élevé dans les sédiments

1980 – 87 : Déclin de la population d'alligators,

- ↑ micro-pénis
 - ↑ anomalie testiculaire
-
- Taux de des lacs environnants (Semenza et al, 1997)
DDT 20 fois supérieurs à ceux retrouvé chez alligators
 - Cause : effets œstrogénique et anti-androgénique
du DDT



DDT : bioamplification



Source: <https://ib.bioninja.com.au/options/option-c-ecology-and-conser/c3-impacts-of-humans-on/biomagnification.html>

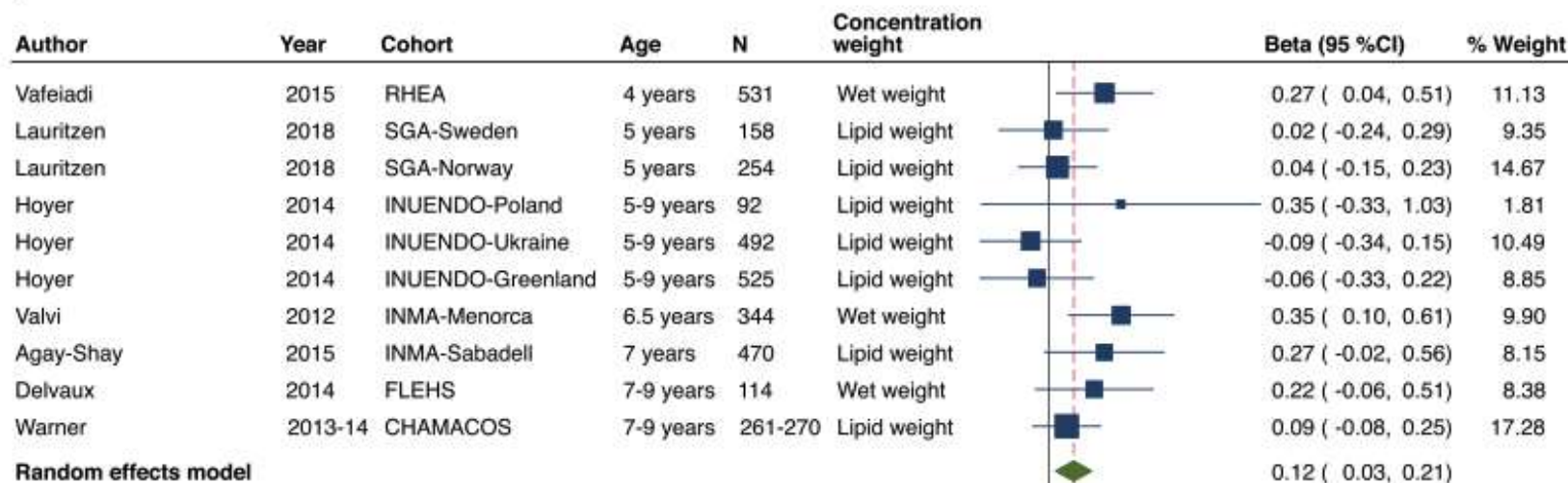
Fréquence de détection du DDT et de son principal métabolite le DDE dans les urines de femmes et enfants européens (N = 1301, recrutement: (Haug et al, 2018))

	Femmes enceintes	Enfants (6 à 12 ans)
DDT	66%	80%
DDE	100%	100%

Exposition prénatale au DDT et obésité chez l'enfant

Stratakis N. et al, Obes Rev, 2022

(A) DDE

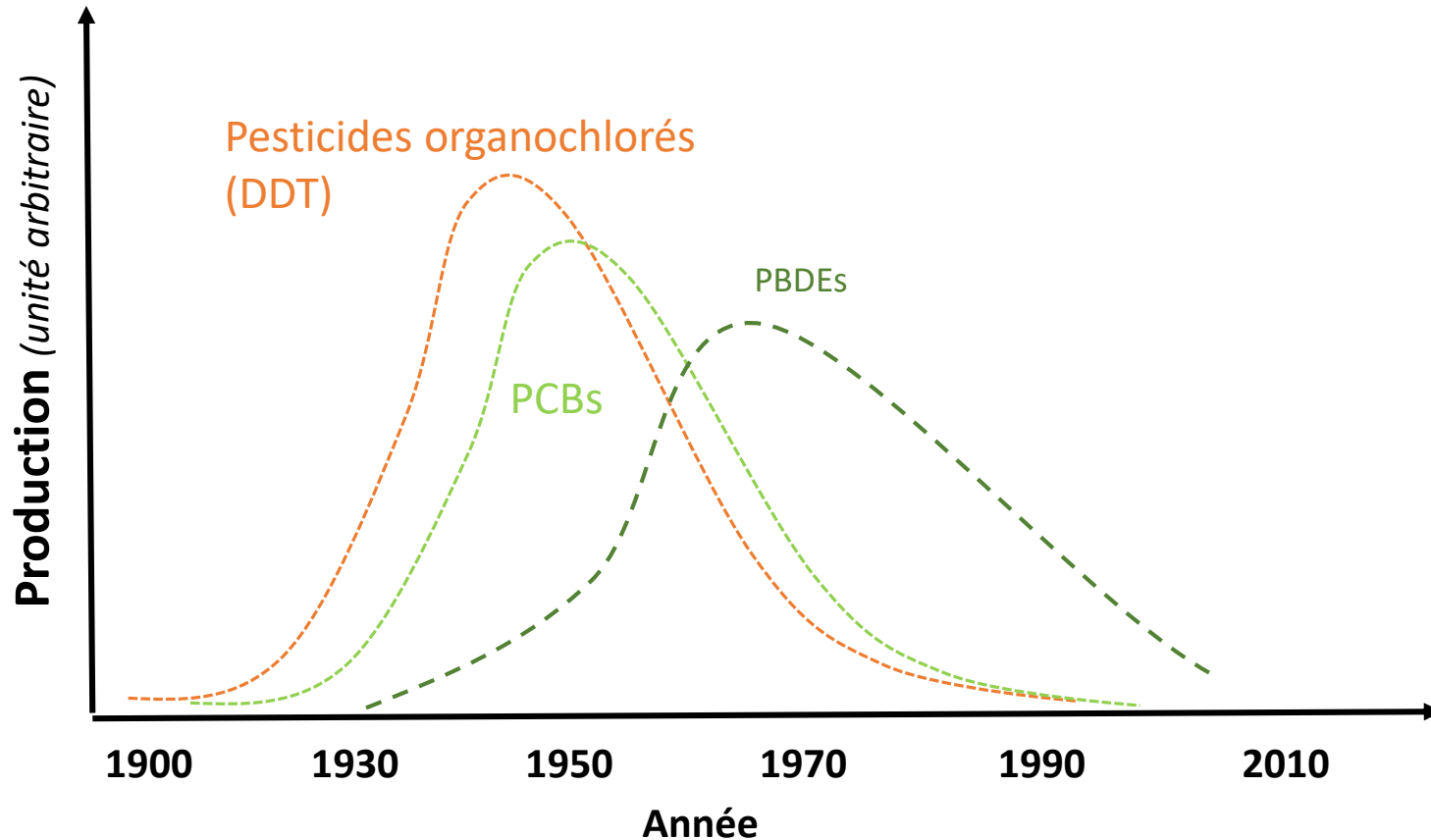


Heterogeneity: $I^2 = 28.15\%$, $p = 0.185$

Perturbateurs endocriniens “émergents”

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

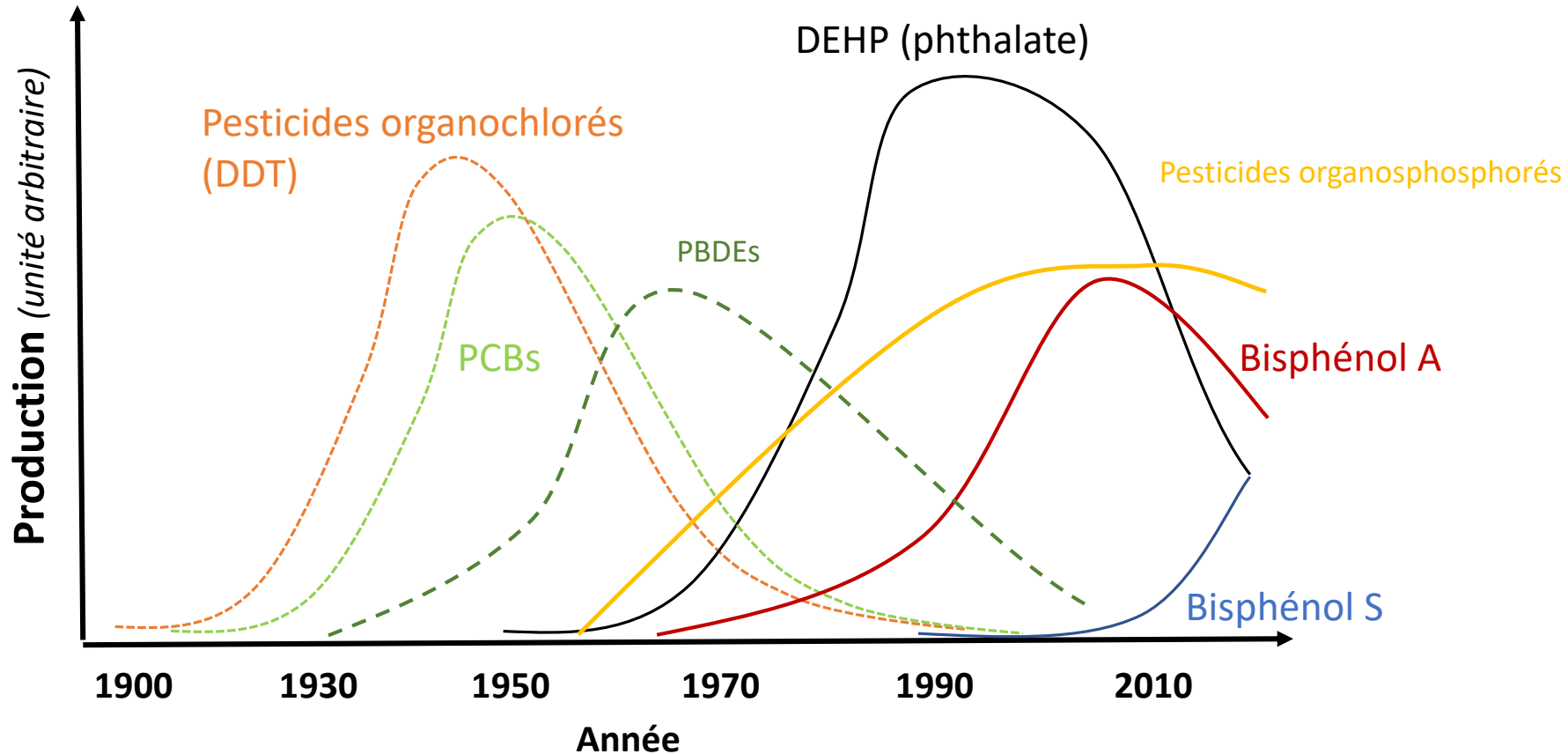
Substance chimique (ou mélange de substances) qui altère le fonctionnement du système endocrinien¹



¹OMS, 2002

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Substance chimique (ou mélange de substances) qui altère le fonctionnement du système endocrinien¹



¹OMS, 2002

Phénols

Bisphénols (A, S, AP)

Benzophénones

Triclosan

Parabènes



Exposition courante en population générale

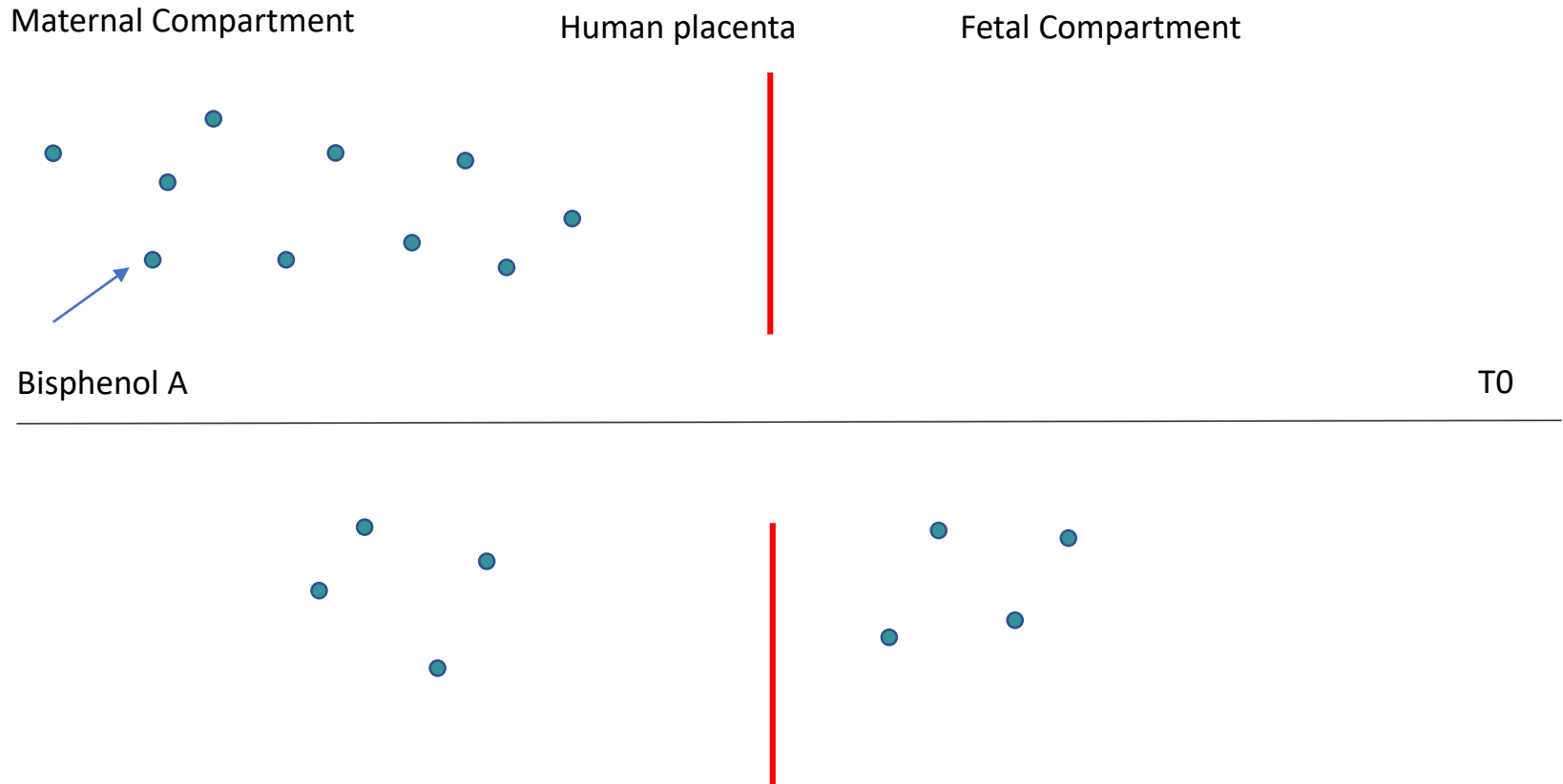
- Fréquence de détection des phénols dans les urines des femmes enceintes françaises

	% > à la limite de détection	
	 Recrutement 2003-2006, n = 520	 Recrutement 2014- 2017, n = 520
Bisphenol A	99	99
Benzophenone-3	93	100
Triclosan	81	98
Methyl paraben	100	100
Ethyl paraben	73	100
Propyl paraben	99	82

Exposition foetale – Etude in vitro

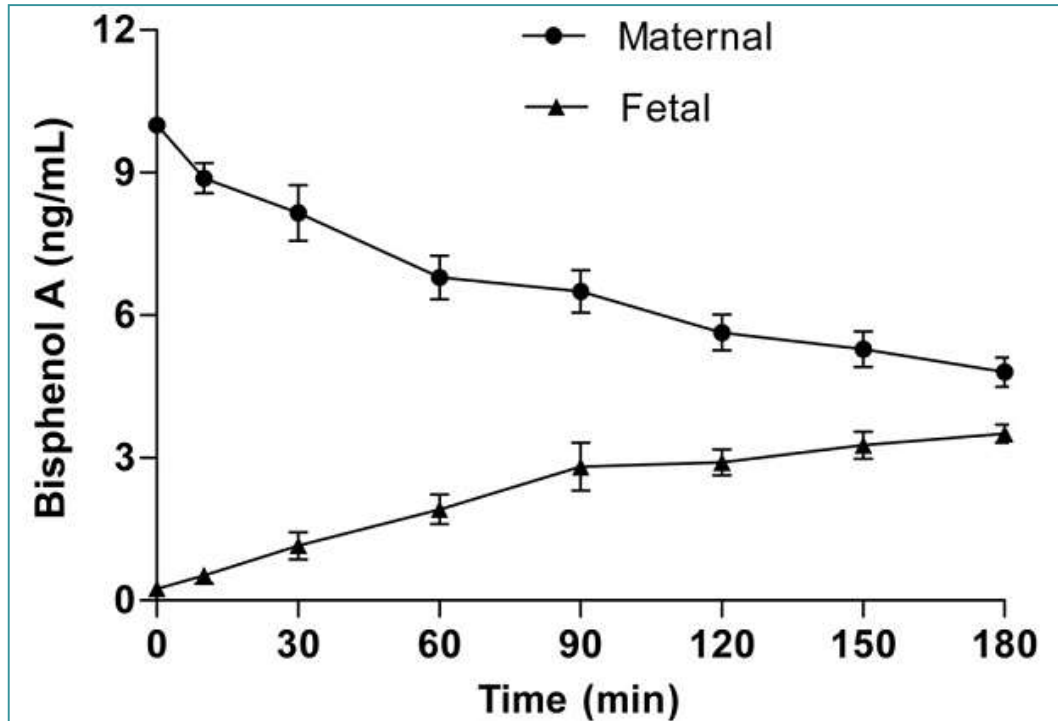
Etude du passage trans-placentaire du bisphenol A

Durée de l'expérience : 3 heures, modèle utilisé : placenta humain ex-vivo



Balakrishnan et al, 2010

Exposition foetale – Etude in vitro

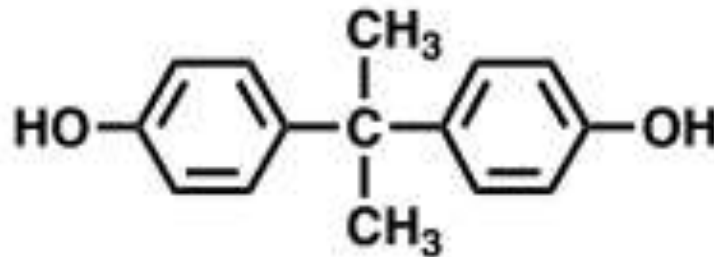


Balakrishnan et al, 2010

Exposition foetale – Etude in vivo

Fréquence de détection du Bisphenol A dans le liquide amniotique : 40 %
2004 et 2006, Etats-Unis, N = 130, Pinney et al. 2017

Bisphénol A et neurodéveloppement des enfants



Possibles mécanismes d'action du bisphénol A

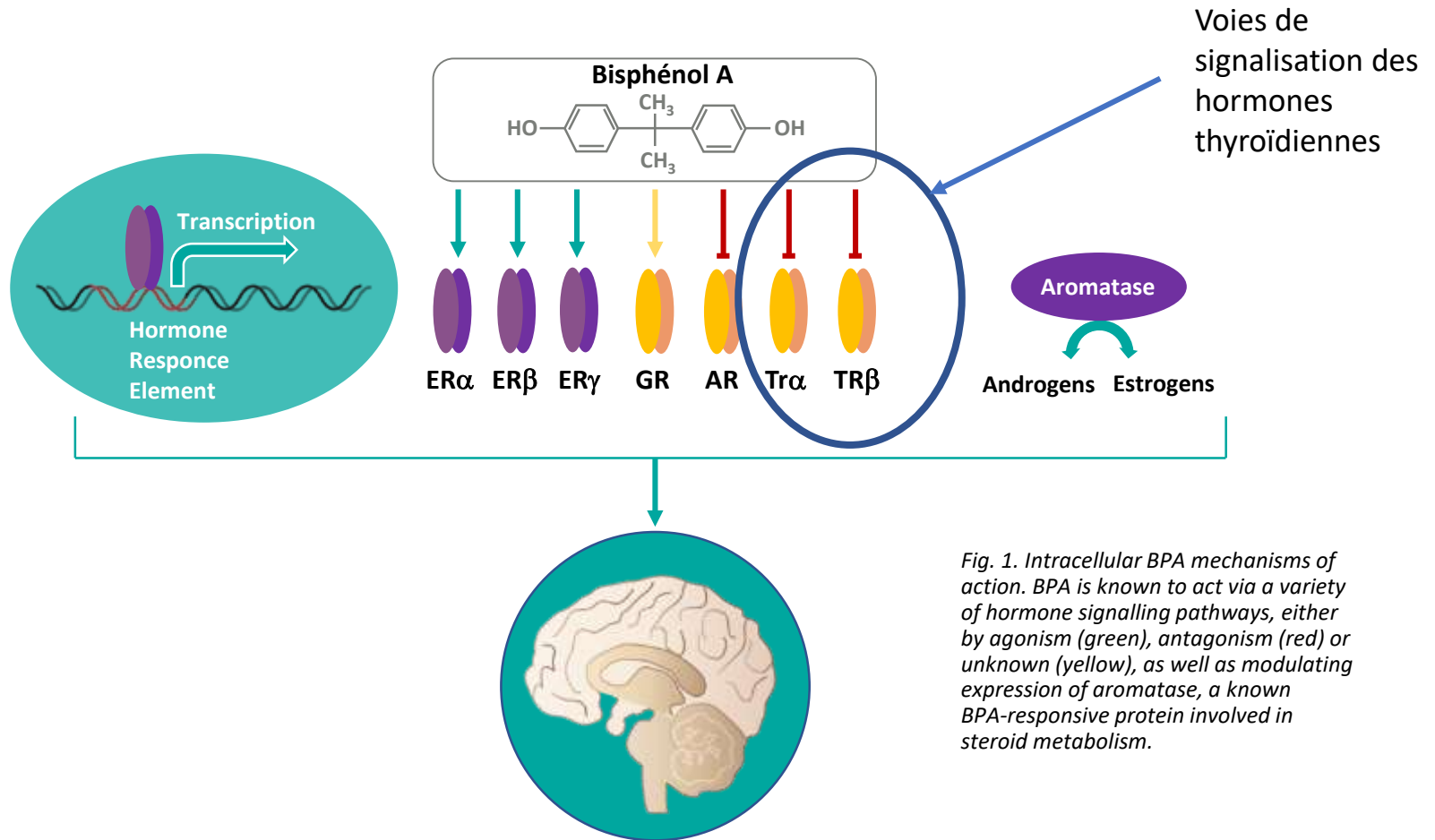
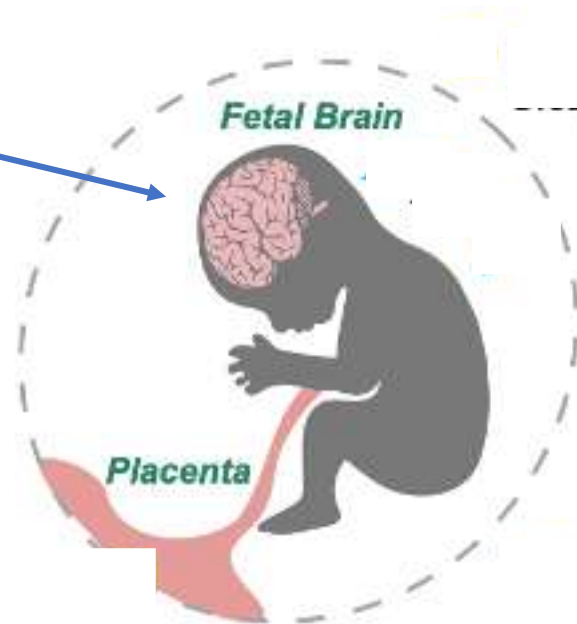


Fig. 1. Intracellular BPA mechanisms of action. BPA is known to act via a variety of hormone signalling pathways, either by agonism (green), antagonism (red) or unknown (yellow), as well as modulating expression of aromatase, a known BPA-responsive protein involved in steroid metabolism.

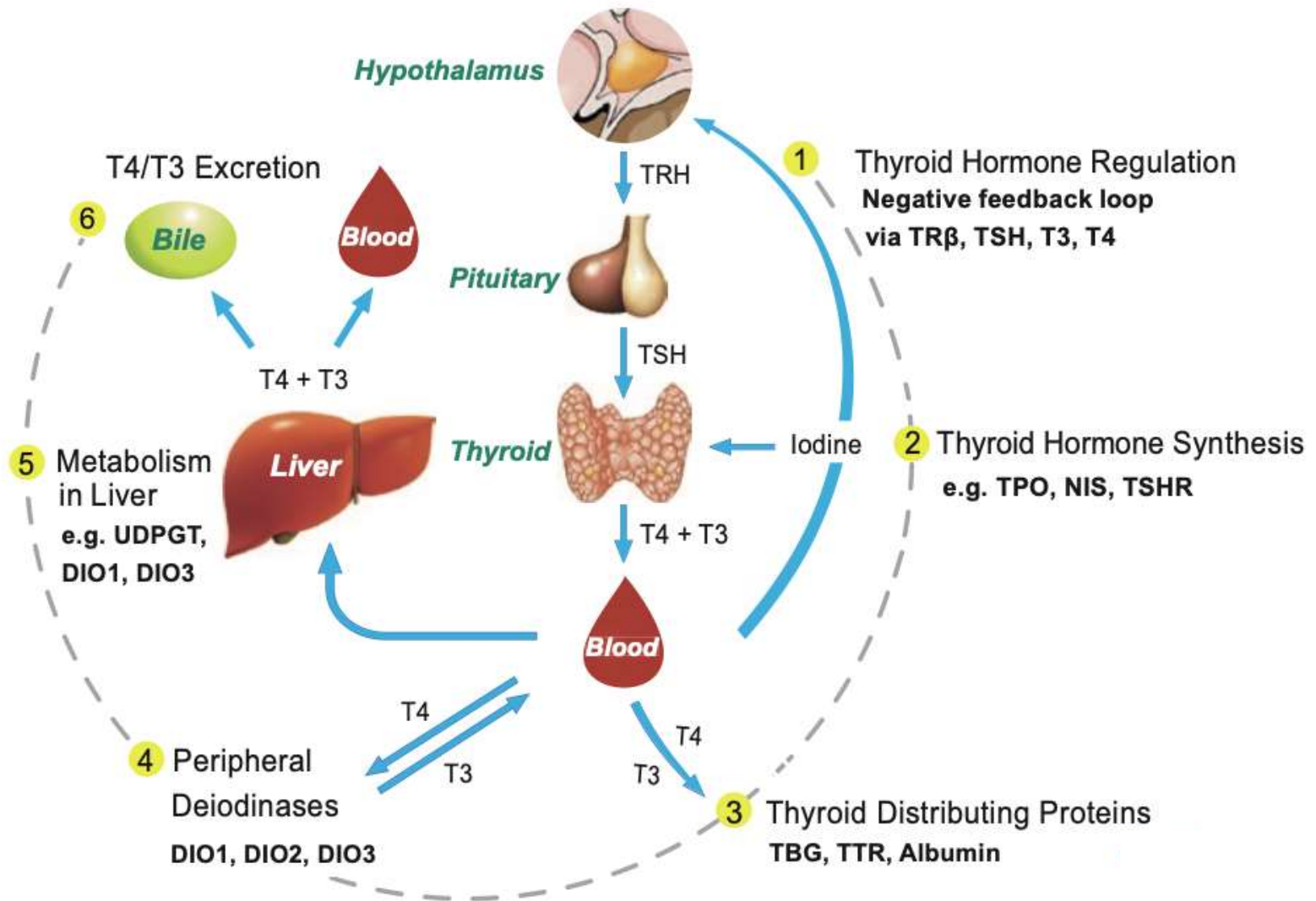
Hormones thyroïdiennes, développement du cerveau

Hormones
thyroïdiennes

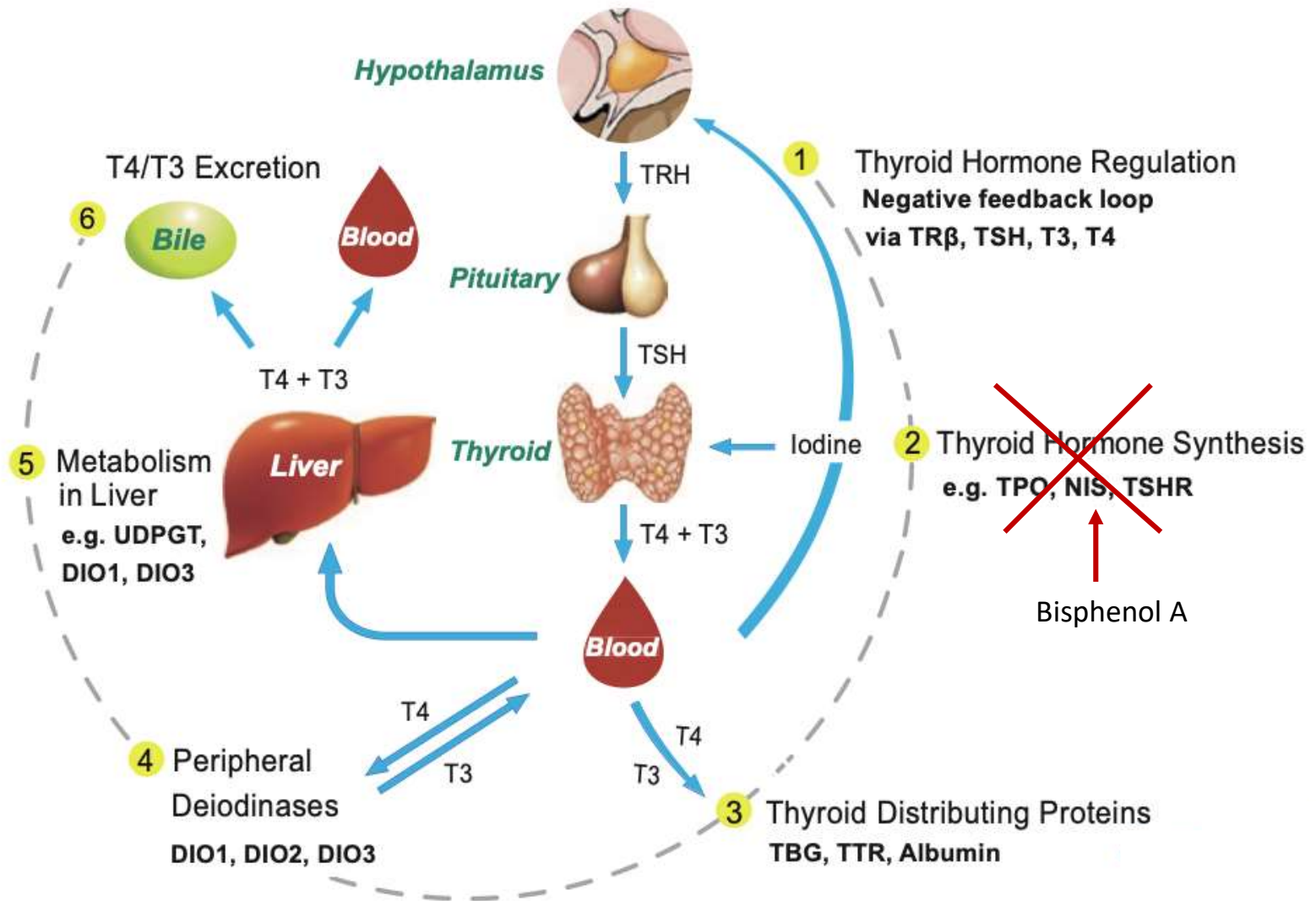
Régulent
la migration,
la prolifération,
la différenciation
des cellules neuronales
foetales



Bisphénol A et hormones thyroïdiennes



Bisphénol A et hormones thyroïdiennes

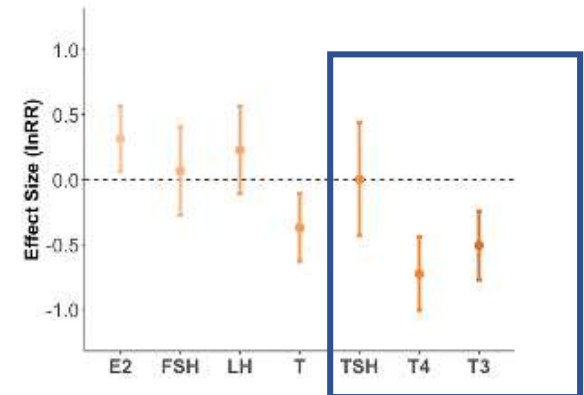
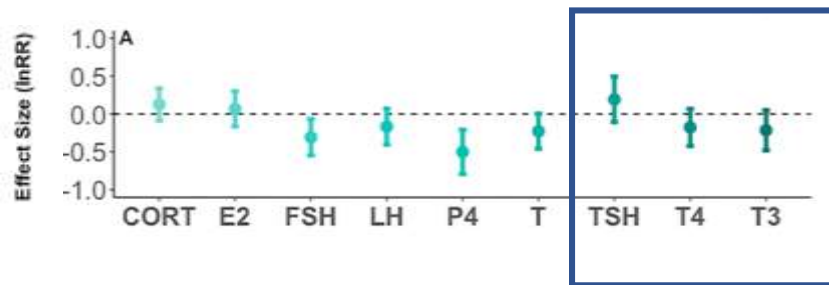


Bisphénols et hormones thyroïdiennes

Bisphenols impact hormone levels in animals: A meta-analysis

Alexander M. Rubin, Frank Seebacher *

School Life and Environmental Sciences, University of Sydney, NSW 2006, Australia



Rubin et al. STOTEN, 2022

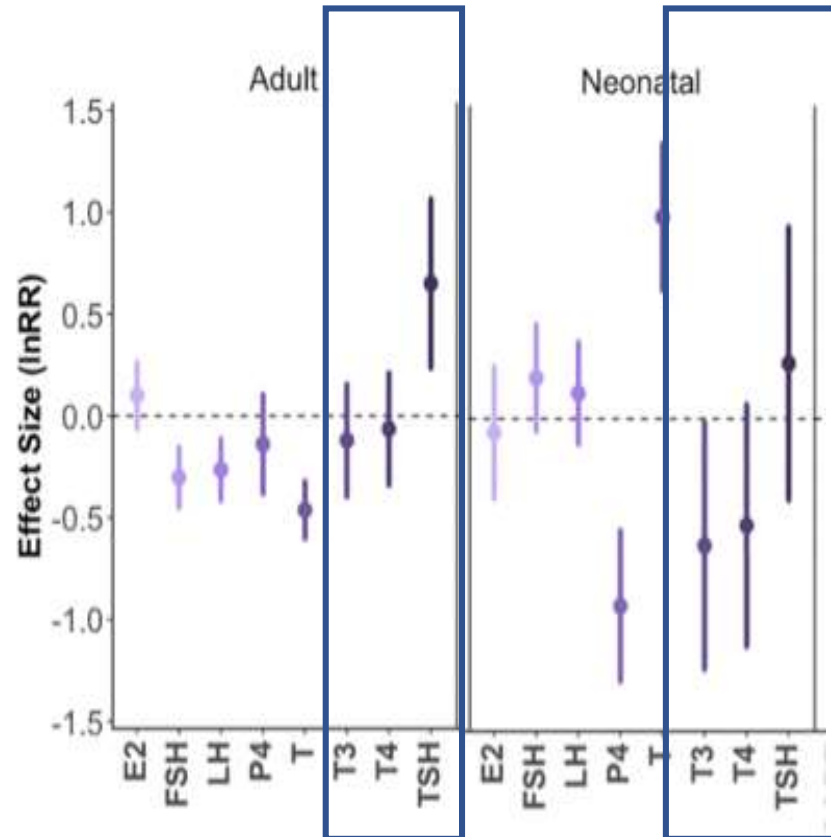
Bisphénols et hormones thyroïdiennes

Bisphenols impact hormone levels in animals: A meta-analysis

Alexander M. Rubin, Frank Seebacher *

School Life and Environmental Sciences, University of Sydney, NSW 2006, Australia

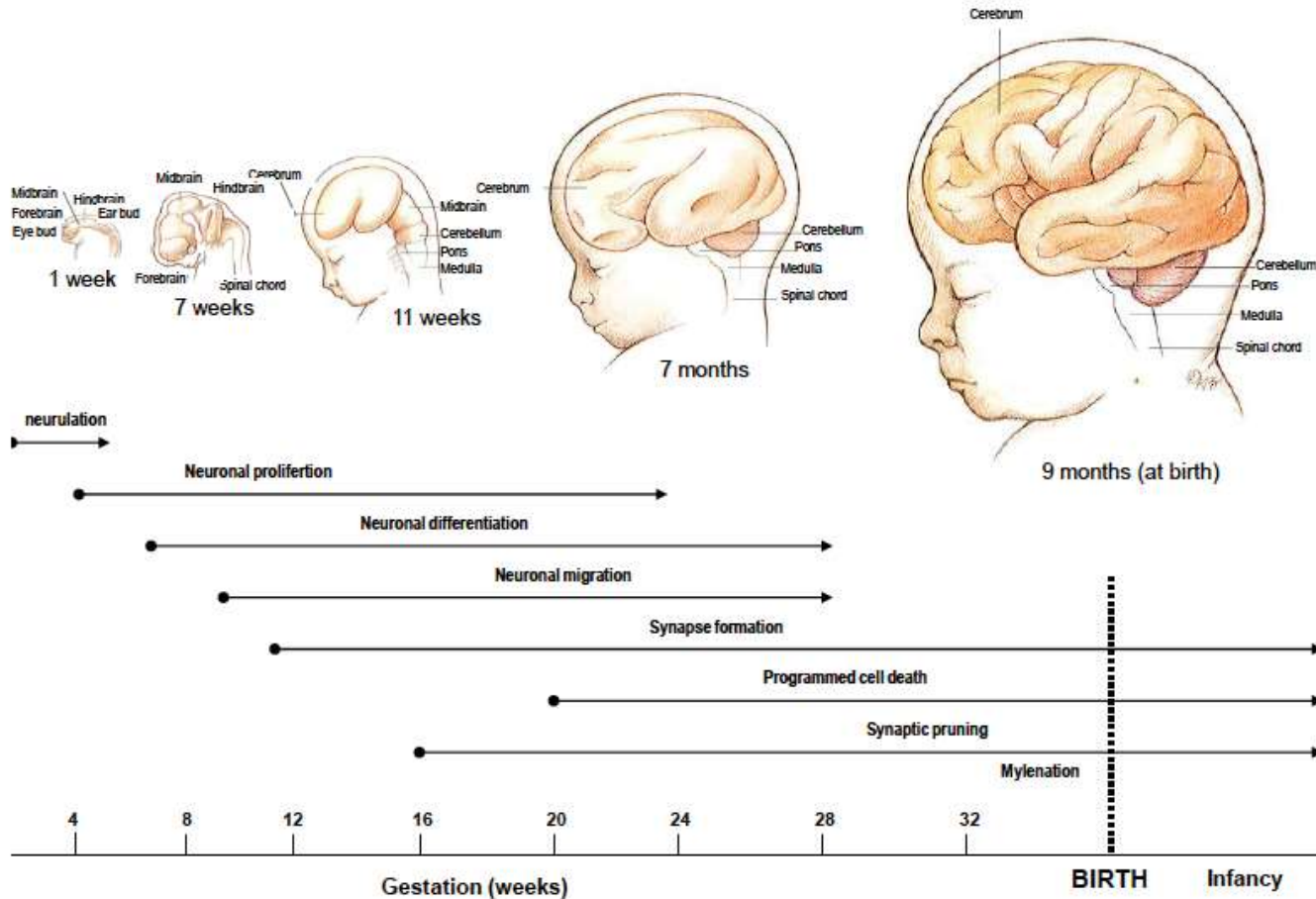
Effets différents en fonction
de la fenêtre d'exposition



Rubin et al. STOTEN, 2022

La vie foétale: une période de sensibilité

Figure 2. Stages of brain development before birth



Source: Perspectives from Developmental Neuroscience, pp 113-150, In O'Connell, Boat and Warner, (Eds) *Prevention of Mental Disorders and Substance Abuse Among Children, Youth, and Young Adults: Research Advances and Promising Interventions*, 2009. ⁶

Bisphénol A et hyperactivité, études animales

1) Exposition au Bisphenol A par gavage pendant la gestation

Komada et al, 2014

Groupe 1: non-exposé

Groupe 2: 20 µg/kg/j de BPA

Groupe 3: 200 µg/kg/j de BPA



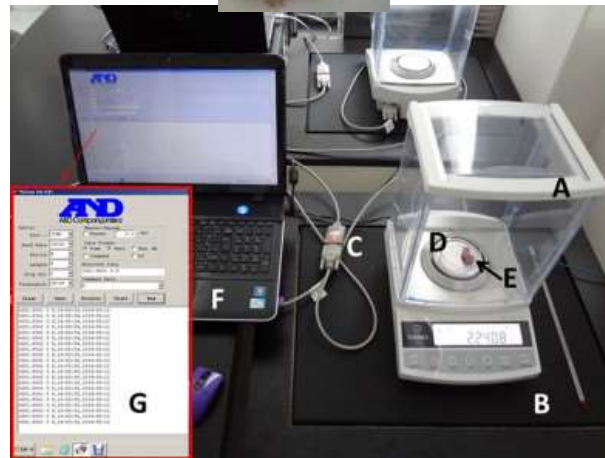
N = 47

N = 36

N = 30

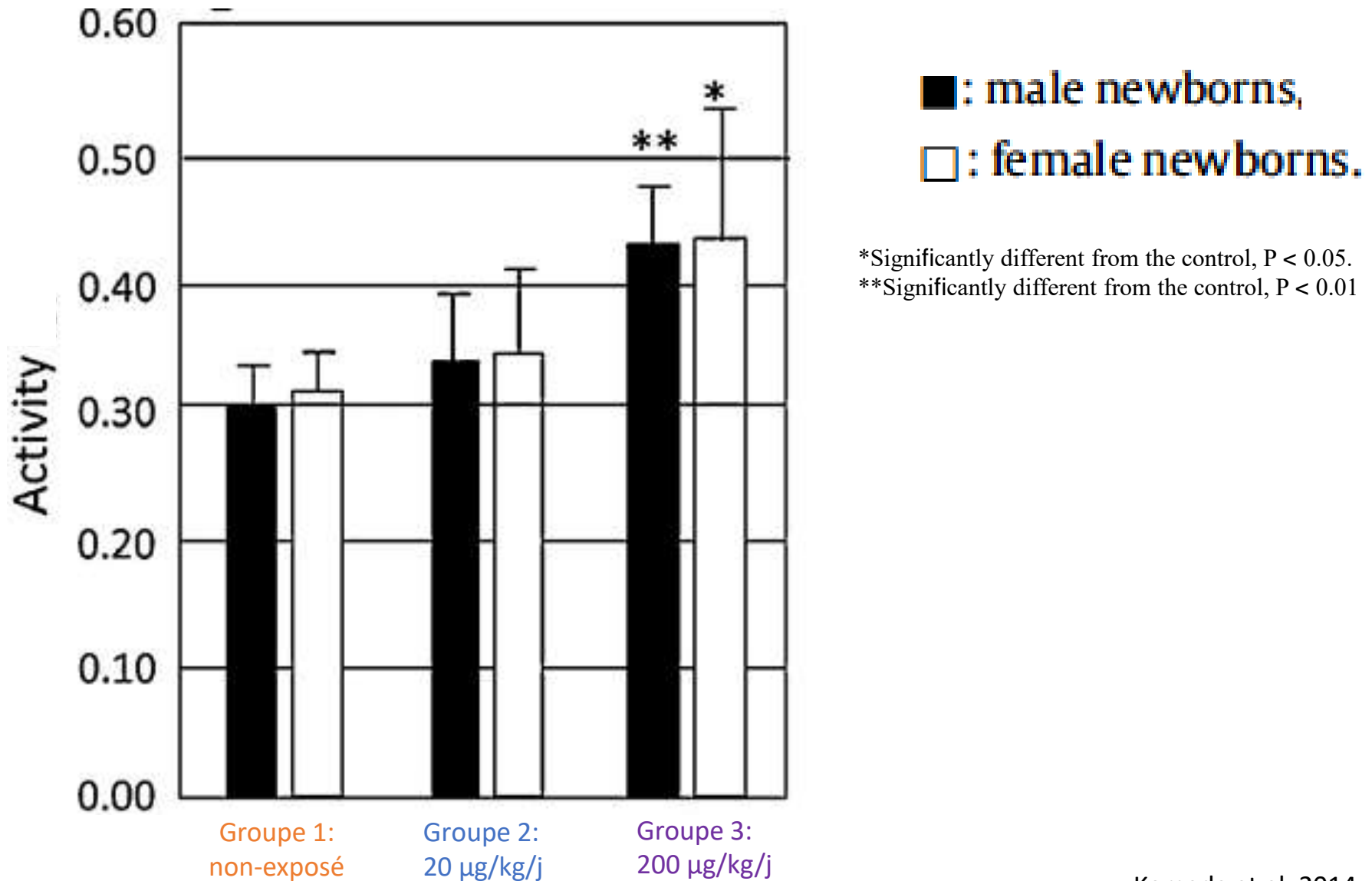


2) Test de l'activité des souris



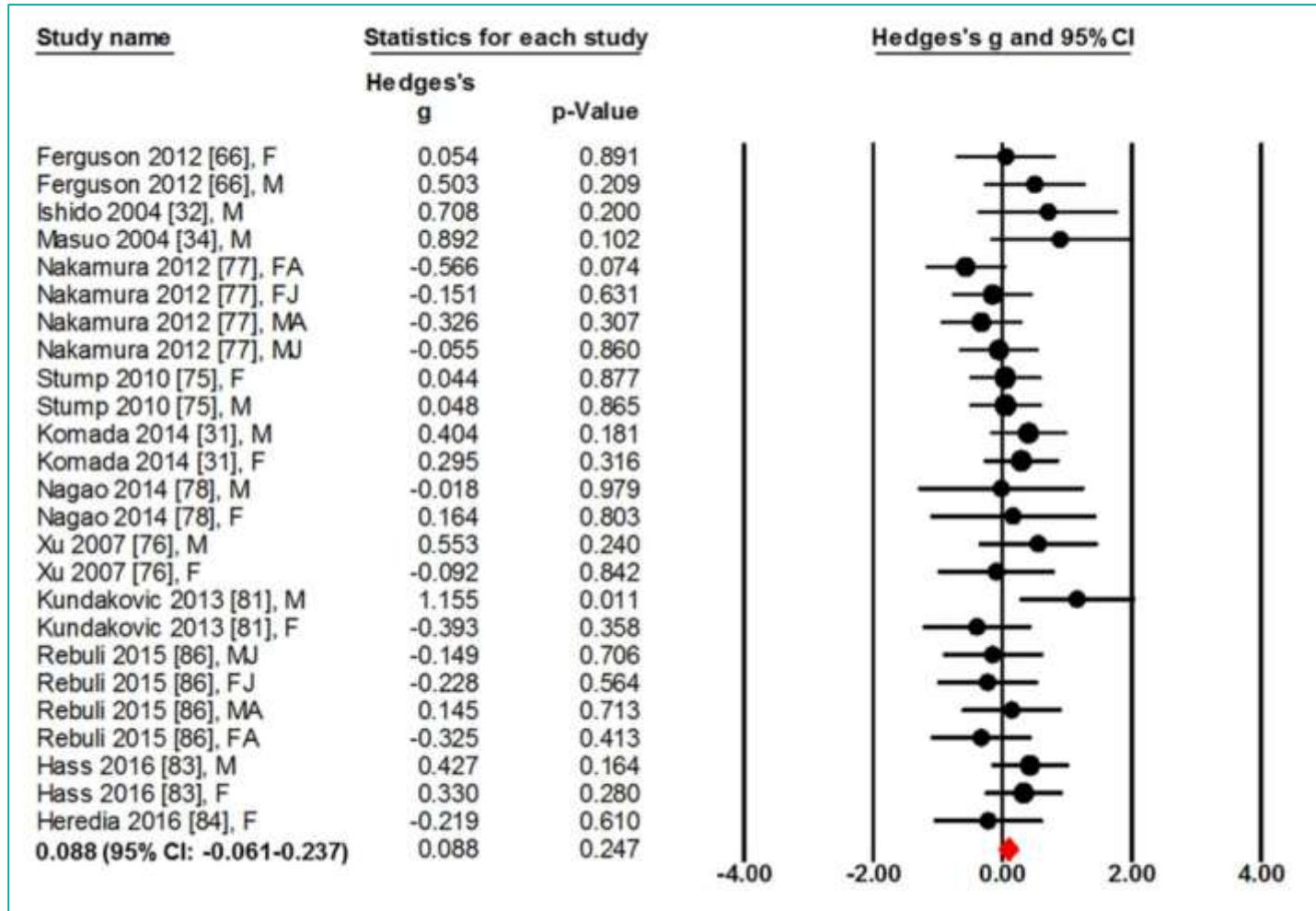
Dose journalière tolérable chez l'homme: 4 µg/kg/day

Bisphénol A et hyperactivité, études animales



Bisphénol A et hyperactivité, études animales

Meta-analyse : 12 études chez des rongeurs. Exposition précoce (gestation -> 40 jours) au Bisphenol A (20 µg/kg) et hyperactivité



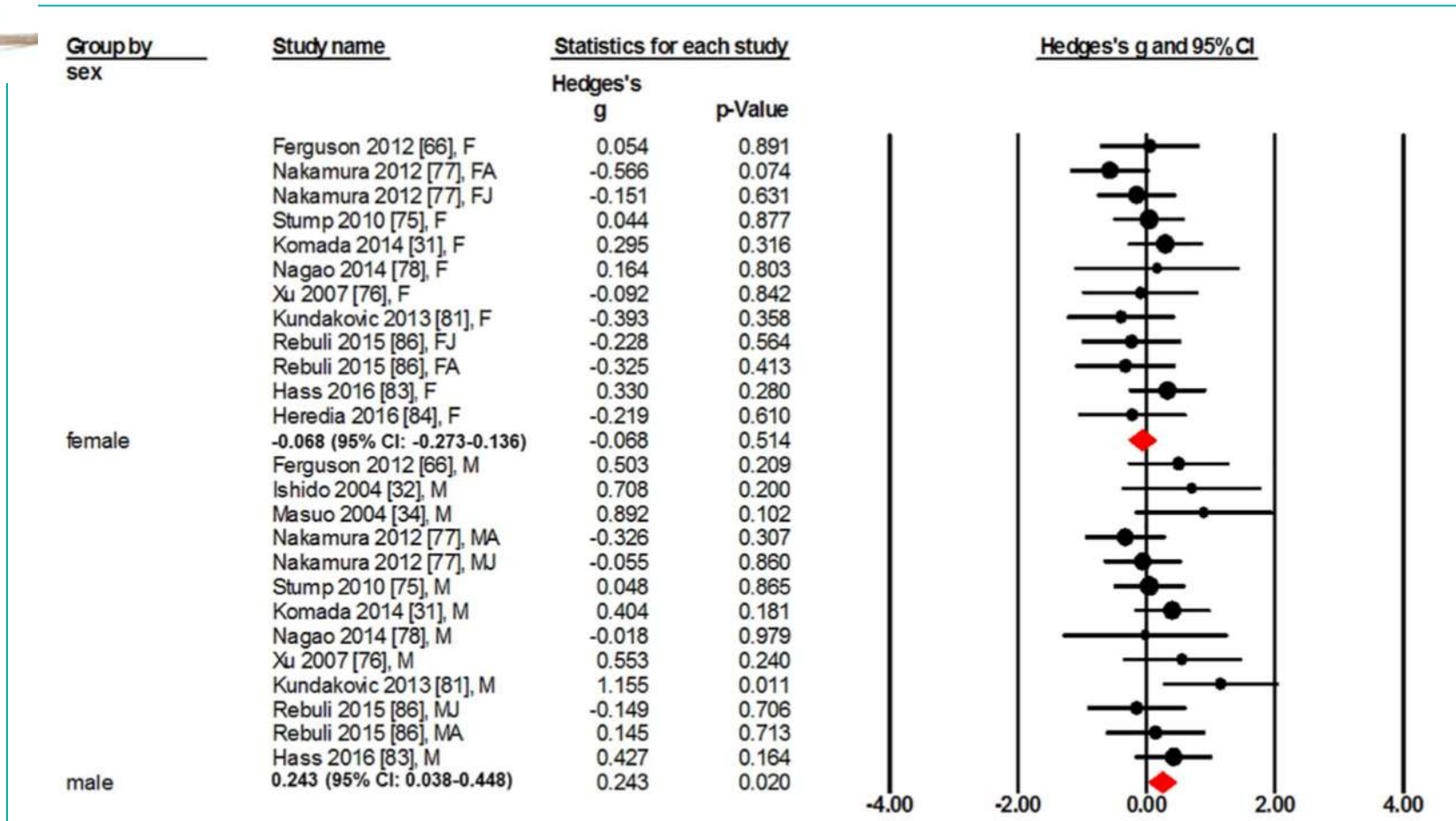
Each square and whisker represents the effect size and 95% confidence interval for the study, and the size of the square indicates the relative weight of the study in the calculation of the meta-value. The diamond represents the meta-value and the 95% confidence intervals

Dose journalière tolérable chez l'homme: 4 µg/kg/day

Rochester et al, 2018

Bisphénol A et hyperactivité, études animales

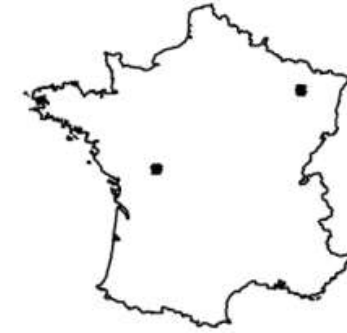
Analyse stratifiée sur le sexe



Each square and whisker represents the effect size and 95% confidence interval for the study, and the size of the square indicates the relative weight of the study in the calculation of the meta-value. The diamond represents the meta-value and the 95% confidence intervals

Rochester et al, 2018

Bisphénol A et hyperactivité chez l'homme



Naissance

Age 5

Test psychomoteurs
Comportement



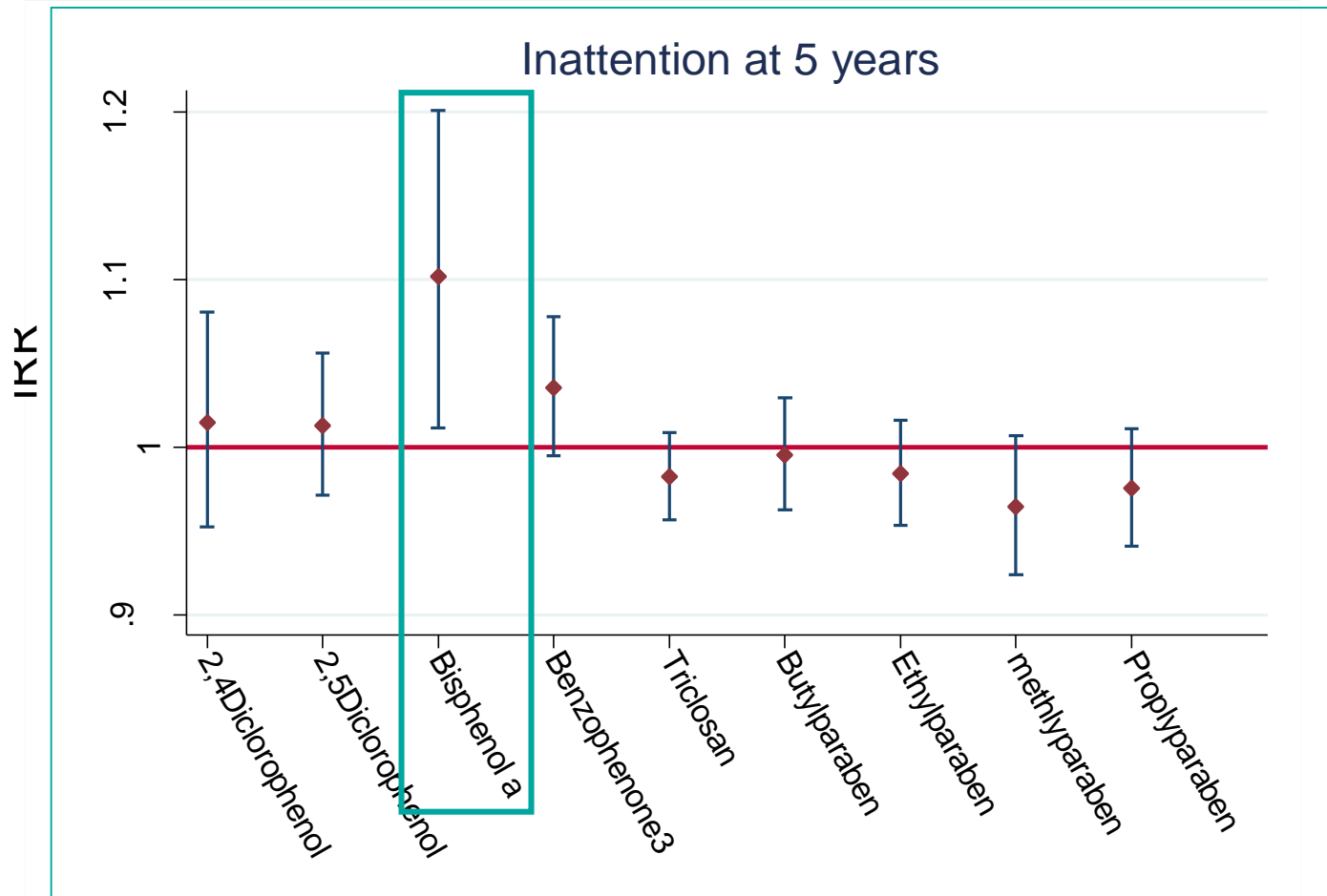
Dosages du bisphenol A et autres
phénols (triclosan, parabens...)
N = 520 mother-son pairs



Auto-questionnaires : caractéristiques socio-démographiques, âge des parents, mode de garde, allaitement ...



Association avec le score d'hyperactivité et d'inattention



N = 418 garçons, IRR: Incidence Rate Ratio

Associations adjusted for recruitment center, maternal age, parity, parental education, breastfeeding duration, household income, smoking status, maternal psychological difficulties during pregnancy and child age at assessment. Philippat et al. 2017

Bisphénol A et comportement de l'enfant : littérature humaine

Références	Population (taille, pays)	Associations avec les troubles du comportement	Sexe
Braun 2009	249, USA	↑	♀
Braun 2011	244, USA	↑	♂
Braun 2017	346 , USA	↑	♀
Stacy 2017	228, USA	↑	♀
Perera 2012	198, USA	↑	♂
Roen 2015	250, USA	↑	♂
Perera 2016	239, USA	↑	♂
Harley 2013	292, USA	↑	♂
Evans 2014	153, USA	↑	♂
Casas 2015	438, Spain	↑	♂
Minatoya 2017	285, Japan	↑	♂ ♀
Minatoya 2018	458, Japan	↑	♂
Philippat 2017	529, France	↑	♂
Braun 2017	812, Canada	Pas d'association	
Jensen 2019	535, Denmark	↓	♂

Bisphénol A et comportement de l'enfant

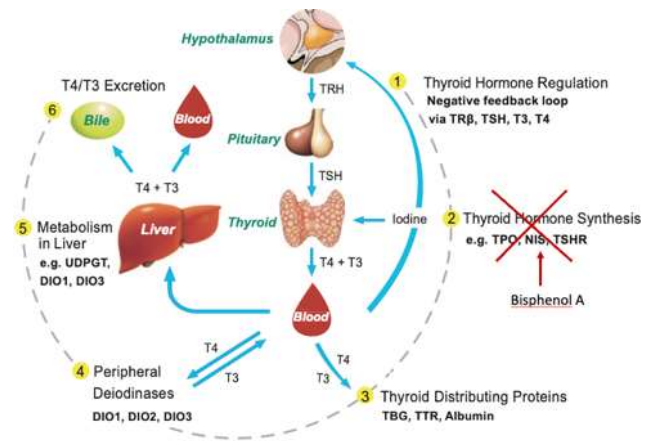
Etudes épidémiologiques

La plupart rapportent un effet délétère, parfois sex – spécifique

Références	Population (taille, pays)	Associations avec les troubles du comportement	Sexe
Braun 2009	248, USA	↑	♀
Braun 2011	244, USA	↑	♂
Braun 2017	346, USA	↑	♀
Stacy 2017	228, USA	↑	♀
Perera 2012	198, USA	↑	♂
Rosen 2015	250, USA	↑	♂
Perera 2016	239, USA	↑	♂
Harley 2013	292, USA	↑	♂
Evans 2014	153, USA	↑	♂
Casas 2015	438, Spain	↑	♂
Minatoya 2017	285, Japan	↑	♂ ♀
Minatoya 2018	458, Japan	↑	♂
Philopat 2017	529, France	↑	♂
Braun 2017	812, Canada	Pas d'association	
Jensen 2019	535, Denmark	↓	♂

Etudes in-vitro, animales

Renforce la plausibilité biologique



Bisphénol A et neurotoxicité, Avis de l'EFSA

WoE for Neurotoxicity and developmental neurotoxicity- Integrated likelihood



Human stream		Animal stream		Integrated likelihood
Cluster	Overall likelihood	Cluster	Overall likelihood	
Neurodevelopment (behaviour after developmental exposure)	Not likely (P)	Behaviour	Likely (D, G, A, I)	Likely
		Neuromorphology	Likely (D, G)	Likely
		Nervous system functionality	Likely (A)	Likely

P: Exposure during pregnancy
C: Exposure during childhood

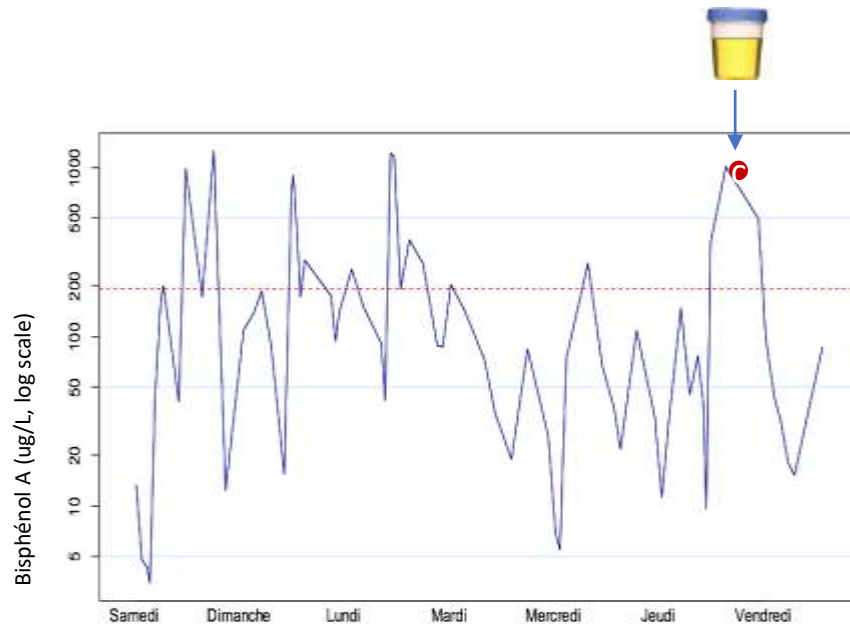
D: Developmental (pre- / post-natal until weaning) exposure
G: Growth phase / young age exposure
A: Adult exposure
I: Indirect (germline) exposure

Issues linked with exposure assessment

L' évaluation des expositions

Sources d'exposition multiples = utilisation de biomarqueurs

Composés à courte demi-vie = nécessité de recueillir des échantillons d'urine

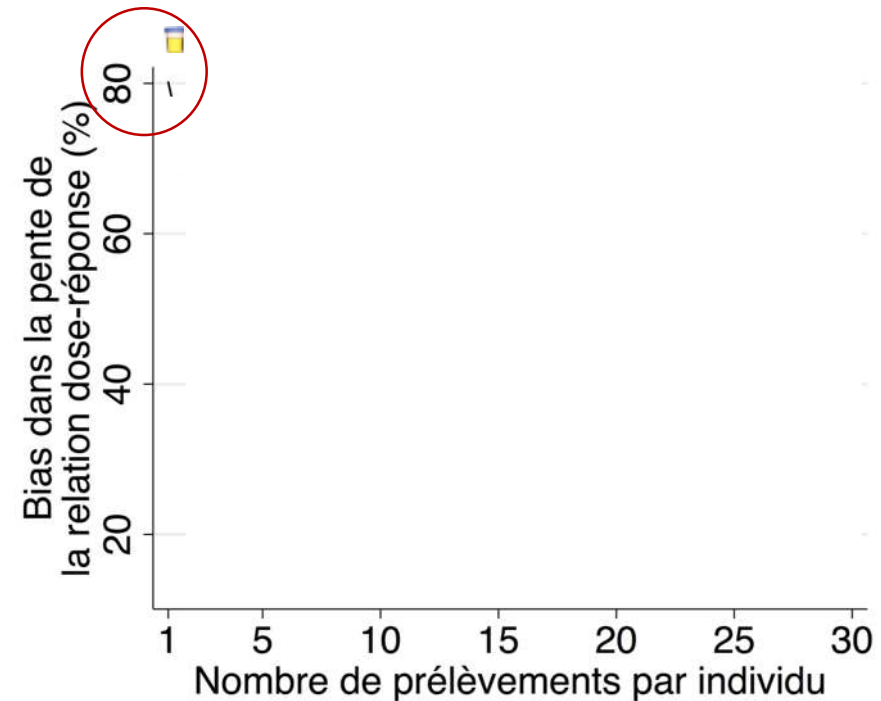


Coefficient de corrélation intra-classe de 0.2

Vernet et al, EHP 2018

- Concentration dosée dans chaque échantillon
- - - Moyenne hebdomadaire

Biais dans la relation dose-réponse



Perrier et al. 2016

L'erreur de mesure de type classique

Biais qui tend la relation dose-réponse vers 0

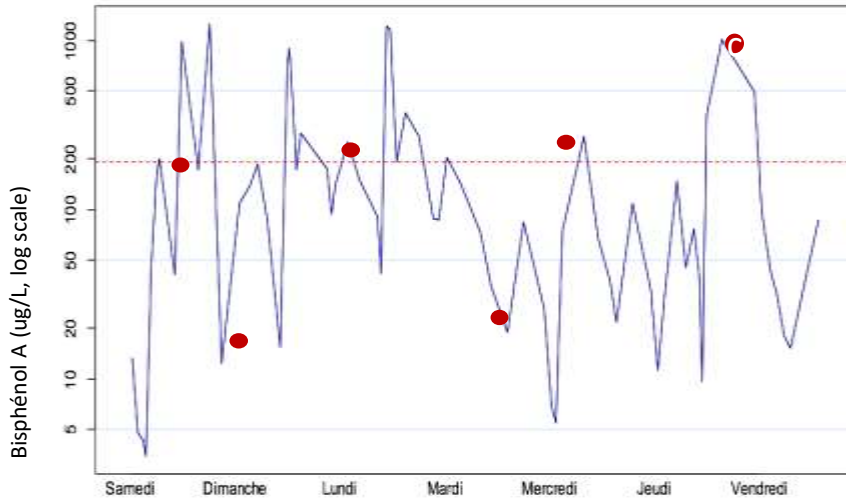
Ce que voit l'épidémiologiste (20%)



Effet reel

Perrier et al. 2016

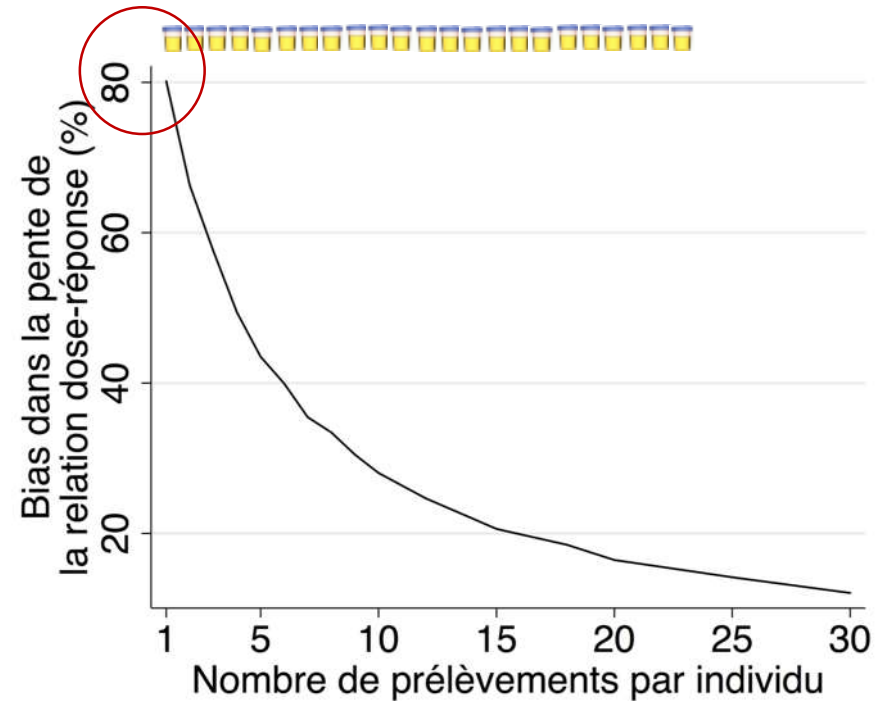
Recueil d'échantillons répétés composés à courte ½ vie



Coefficient de corrélation intra-classe de 0.2
Vernet et al, EHP 2018

- Concentration dosée dans chaque échantillon
- - - Moyenne hebdomadaire

Biais dans la relation dose-réponse



Perrier et al. 2016

SEPAGES: une cohorte de nouvelle génération, avec une évaluation fine des exposition pendant la vie précoce



484 couples mère-enfant recrutés dans la région Grenobloise entre 2014 et 2017

Promoteur: CHU Grenoble Alpes

Biothèque: CRB du CHU Grenoble Alpes

Objectifs

Environmental exposures

Urban exposome

- air pollution
- temperature
- green space

Chemicals exposome

- phenols
- phtalates
- PFAS
- flame retardants
- pesticides
- glycol ethers

Health outcomes

Pre and post natal growth



Cardio-metabolic health



Neurodevelopment



Respiratory health



SEPAGES – Overview and follow-up rate



Promotion: CHUGA
Biothèque: CRB CHUGA

Echantillons d'urine répétés pendant la grossesse et la petite enfance

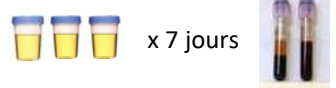
- indispensable pour bien estimer les **expositions aux polluants chimiques** à courte demi-vie
- 1^{ère} étude disposant d'échantillon d'urine répétés **entre 0 et 1 an**

Abandon : 55 familles (11%)



Trimestre 2, n = 484 (100%)

Semaine de mesure, examen clinique et recueil biologique



Trimestre 3, N = 461 (95%)

Semaine de mesure, examen clinique et recueil biologique



Accouchement
N = 470 (97%)

Recueil biologique, examen clinique

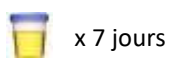


484 femmes



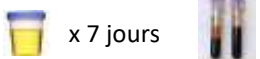
2 mois* N = 457 (97%)

Semaine de mesure, examen clinique et recueil biologique



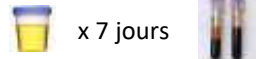
1 an* N = 434 (93%)

Semaine de mesure, examen clinique et recueil biologique



3 ans*, N = 416 (91%)

Semaine de mesure, examen clinique et recueil biologique



5 ans, N = 393 (89%)

Questionnaires et recueil biologique

8 ans
En cours

9 ans
**Suivi IRM
Cerveau
IRMaGe**



42

*At 2 month: out of the 457 children, 20 children (4%) didn't go to the follow-up visit but answered the follow-up questionnaires / At 1 year: out of the 434 children, 10 children (2%) didn't go to the follow-up visit but answered the follow-up questionnaires / At 3 years: out of the 416 children, 37 children (8%) didn't go to the follow-up visit but answered the follow-up questionnaires

SEPAGES – Main results



Promotion: CHUGA
 Biothèque: CRB CHUGA

POLLUANTS ATMOSPHERIQUES / TEMPERATURE

Ouidir et al. (2015)

POLLUANTS CHIMIQUES
 phenols/ phtalates /PFCS / OPFRs / pesticides / ethers de glycol

Philippat et al (2021)
 Rolland et al. (2020)
 Vernet et al. (2018, 2019)
 Nakiwala et al. (2019)

PRODUITS D'ENTRETIEN

SOMMEIL

Kim et al. (2023)

ALIMENTATION

Biomarqueurs du stress oxydatif

Méthylation de l'ADN Placenta et la mère

Paramètres immuno-logiques

Hormones thyroïdiennes

Hormones stéroïdiennes

Microbiote intestinal

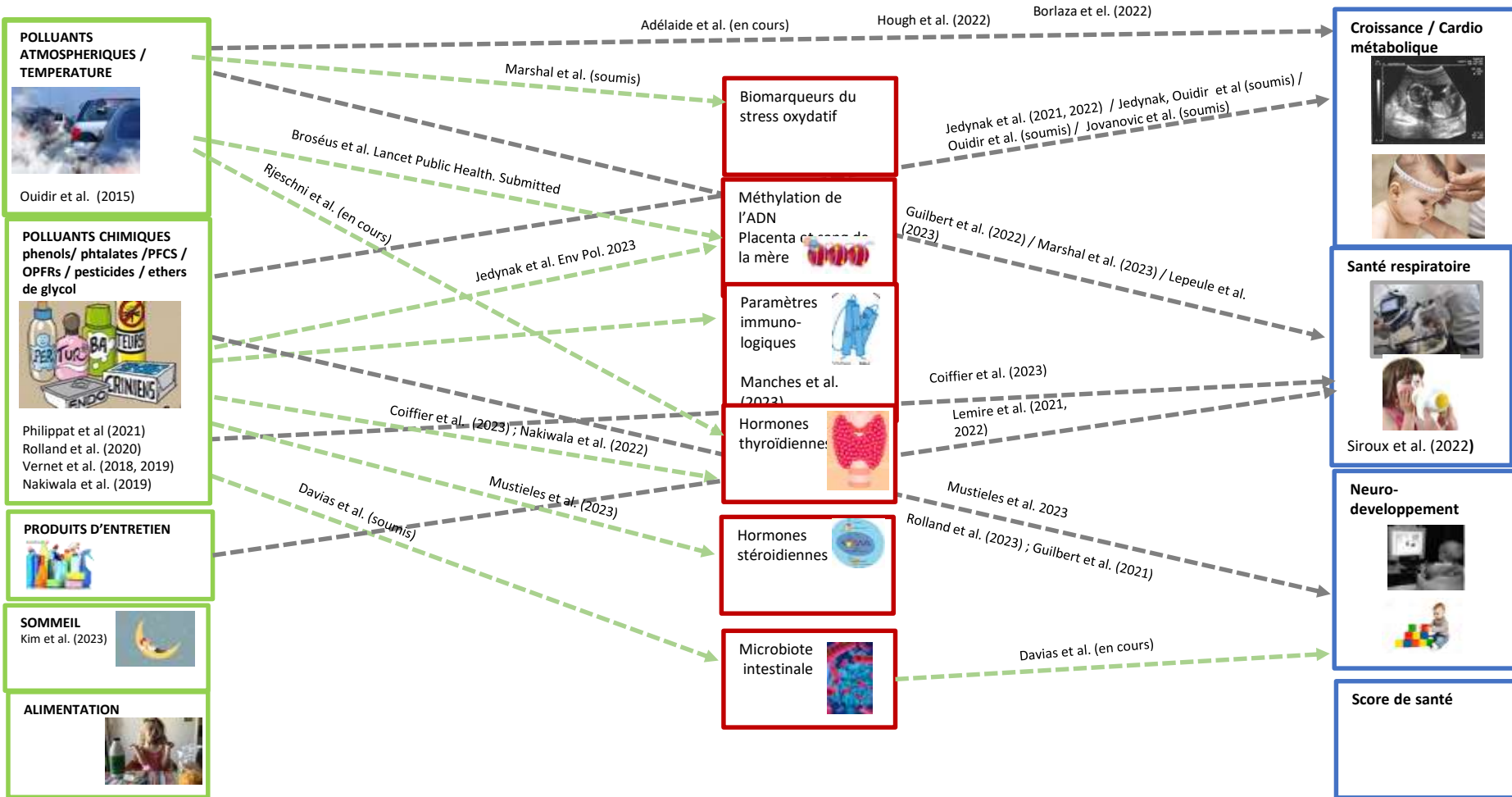
Croissance / Cardio métabolique

Santé respiratoire

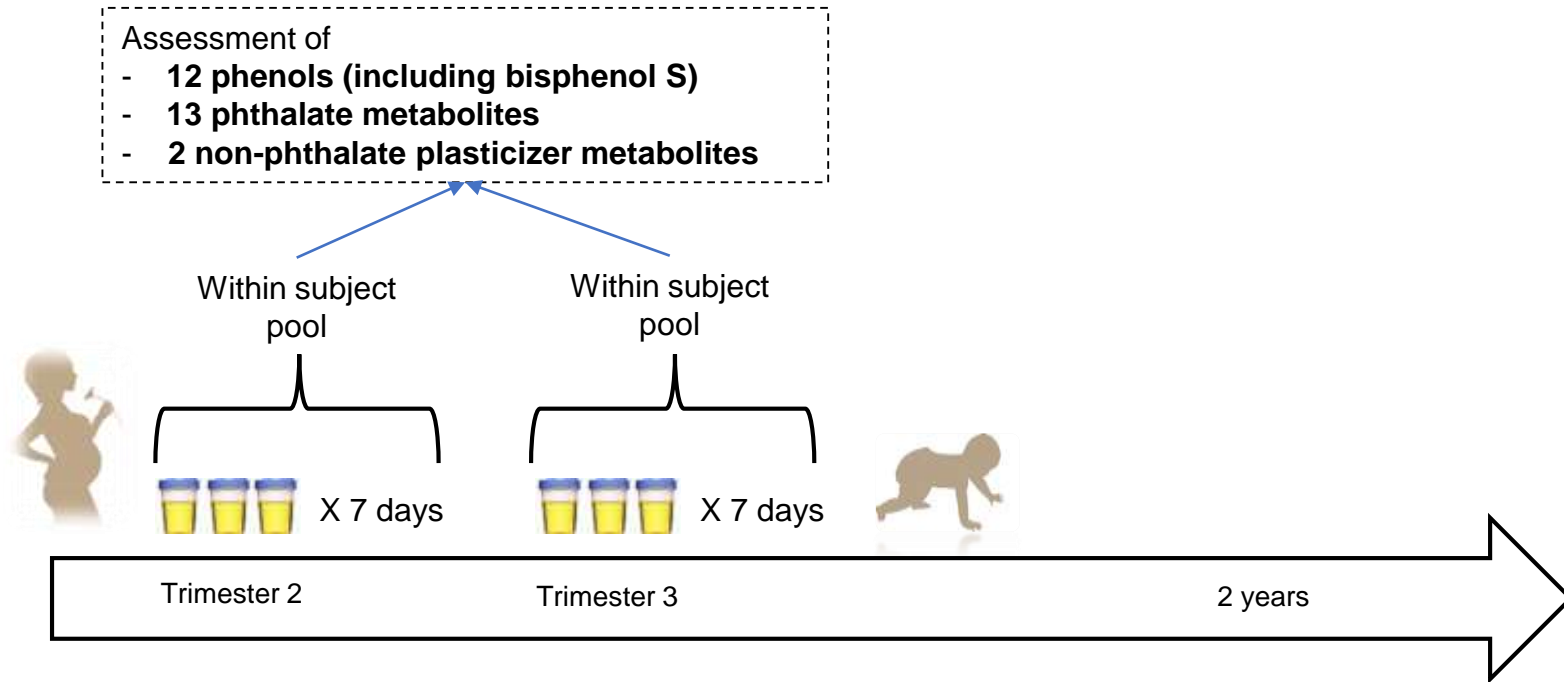
Siroux et al. (2022)

Neuro-développement

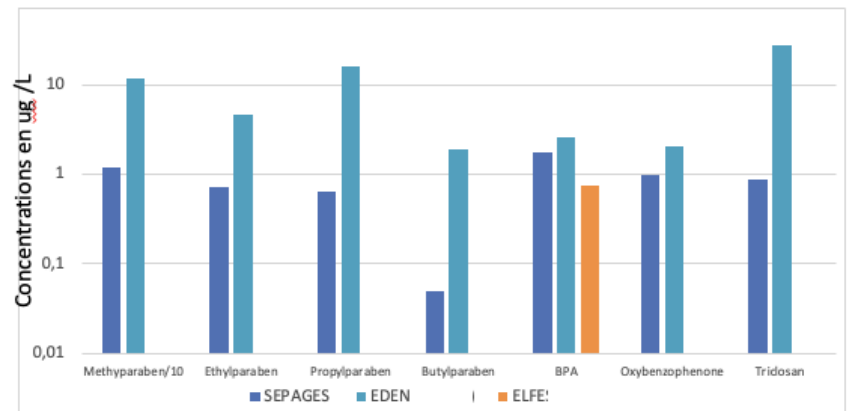
Score de santé



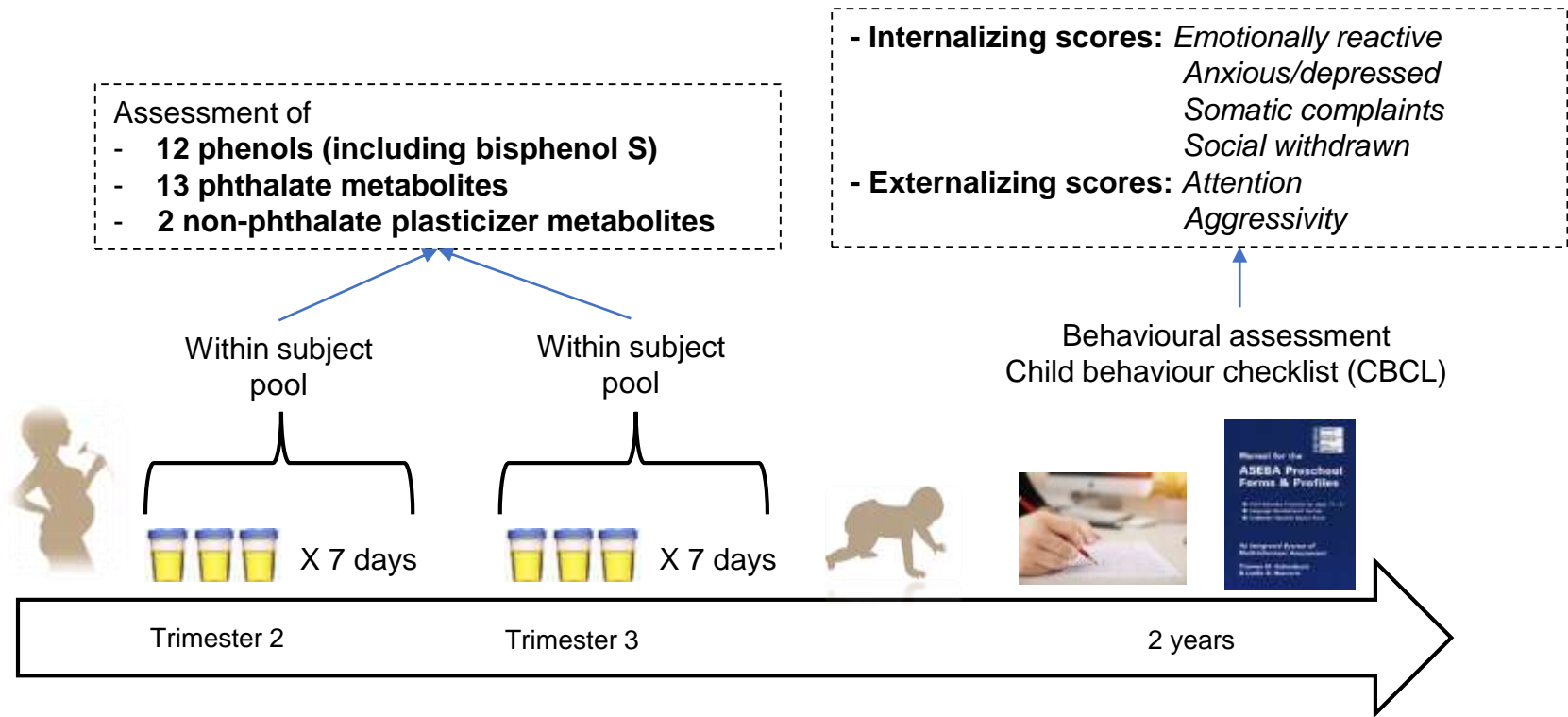
SEPAGES – Main results – phenols and phtalates



Fréquences d'exposition toujours élevées malgré une diminution des niveaux moyens par rapport aux cohortes précédentes (EDEN: 2003-2006, ELFE – 2010)

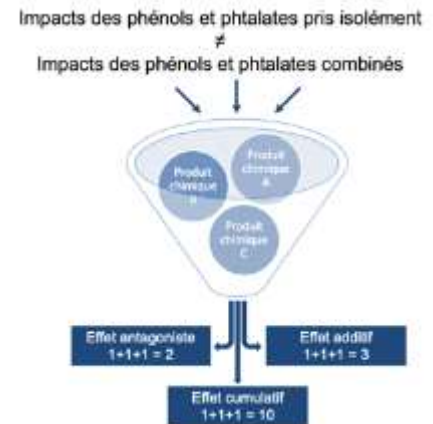


SEPAGES – result overview – phenols and phthalates – Neurodevelopment



Statistical analysis: mixture models adjusted for potential confunders

Guilbert et al. 2021



SEPAGES – result overview – phenols and phthalates – Child behavior

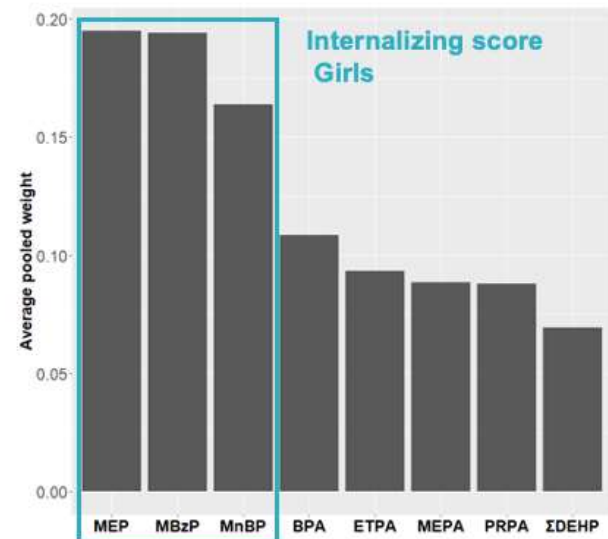
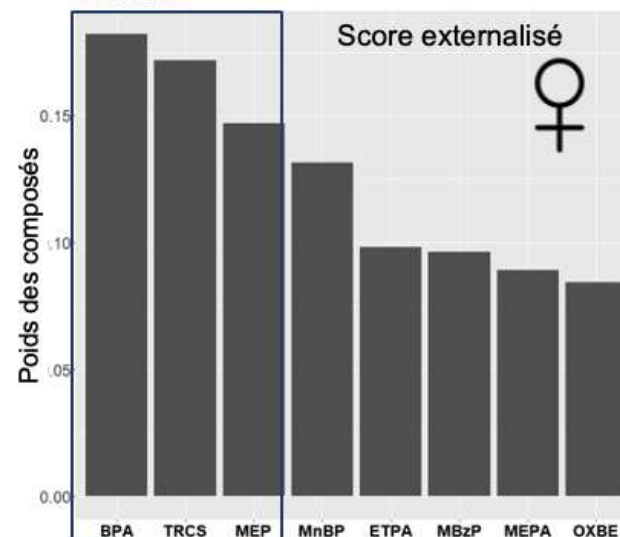
Associations avec le mélange (effet cocktail)

	Score externalisé	Score internalisé
Population totale	1.95 (0.20, 3.70)**	1.31 (0.05, 2.58)**
Garçons	1.70 (-0.42 ; 3.81)	1.17 (-0.50 ; 2.84)
Filles	3.67 (1.24 ; 6.10)**	2.47 (0.60 ; 4.33)**

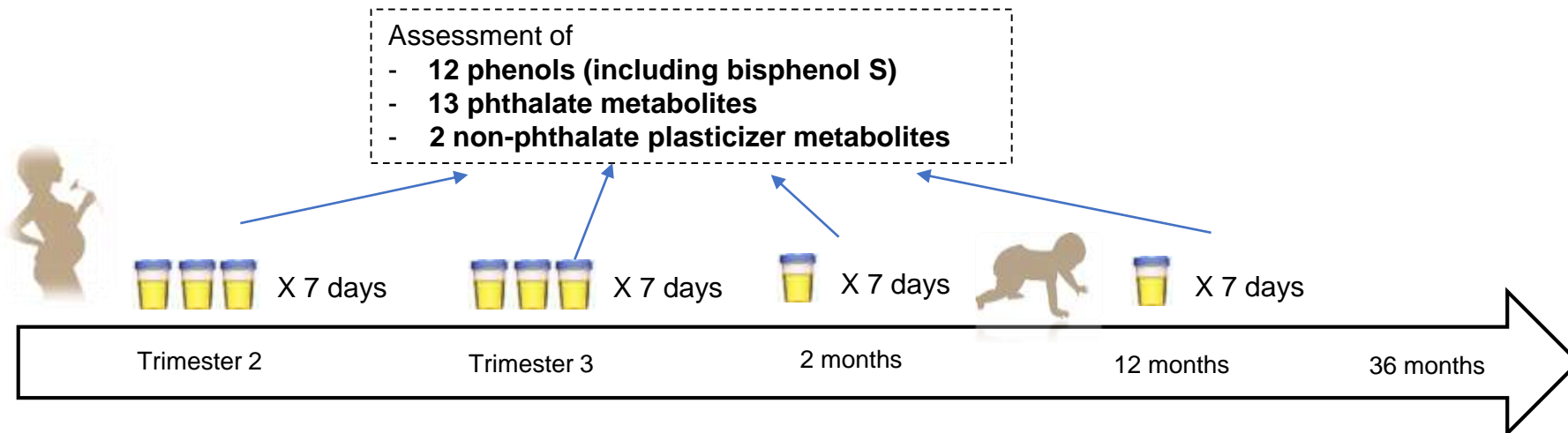
→ **Associations délétères**, en particulier chez les filles

Higher scores indicate more behavioral problems Analysis adjusted for maternal age at conception, level of education, pre-pregnancy BMI, maternal psychological difficulties during the third trimester, parity and specific gravity

Responsables de 50% de l'association observée

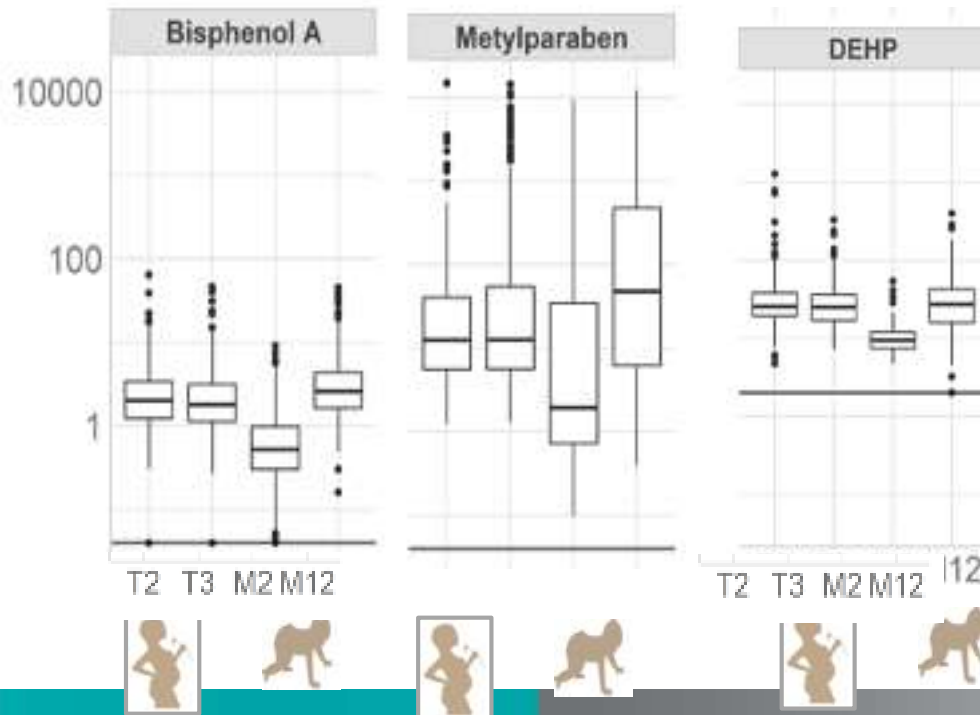


SEPAGES – result overview – phenols and phthalates – Neurodevelopment




Child responsiveness scale
Social behavior

Niveau d'exposition parfois identiques chez l'enfant et les femmes enceintes



Philippat et al. 2021
Rolland et al. 2020

Adjusted Association between the mixture of phenols and phthalates and SRS scores at 3 years (social behavior)



Exposure window	Social Responsiveness (SRS) Scale	Overall mixture	Mixture restricted to prioritized chemicals
		Beta1 (95% CrI)	Beta1 (95% CrI)
T2	Total	0.84 (-1.24, 3.00)	0.65 (-1.10, 2.29)
T3	Total	1.15 (-0.85, 3.23)	0.70 (-1.13, 2.47)
M2	Total	-0.51 (-2.30, 1.34)	-0.63 (-2.13, 0.95)
Y1	Total	1.35 (0.13, 3.01)	1.38 (-0.18, 2.97)

Higher SRS scores indicate more social problems. Ln2-transformed exposure biomarkers in continuous except BPS (detected/quantified vs. non-detected). Models adjusted for: maternal age, BMI, education, anxiety/depression, active/passive smoking, parity, child daycare, family environment, breastfeeding, child age at SRS evaluation and child sex.

SEPAGES – result overview – phenols and phthalates – thyroid hormones

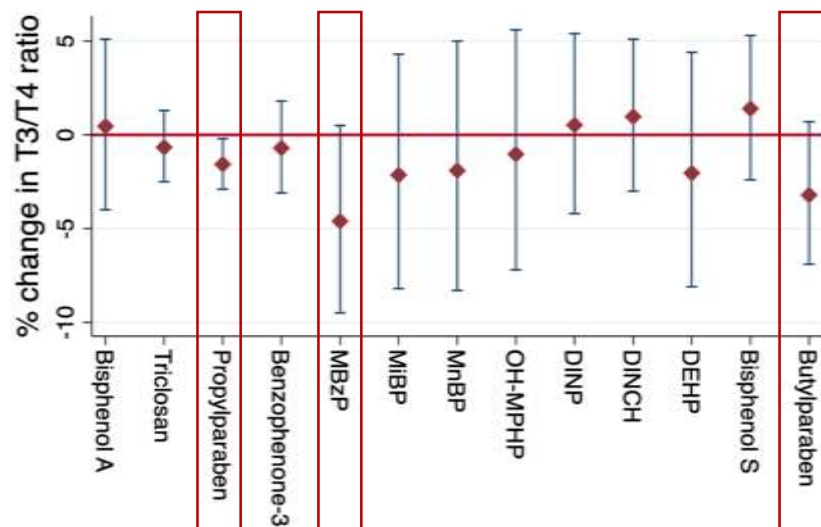


TSH, T3, T4 and selenium assessed in maternal blood collected in early pregnancy (IBP, CHU Grenoble Alpes)

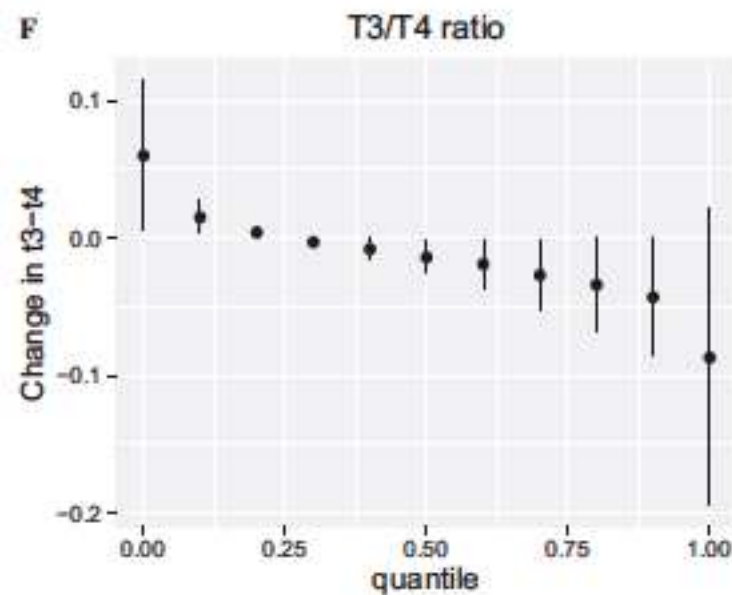


Iodine and biomarkers of exposure to up to 20 phenols and phthalates measured in maternal urine

Adjusted associations with single chemical



Mixture models (BKMR)



Analyses were adjusted for maternal age, body mass index (BMI) before pregnancy, education level, maternal smoking during the first trimester of pregnancy, parity, gestational age at serum collection, time of serum collection, maternal urinary iodine concentrations and selenium concentrations in sera during pregnancy. Models were also adjusted for analytical batch for all hormones but TSH for which no batch effect was detected.

Nakiwala et al. EHP. 2022

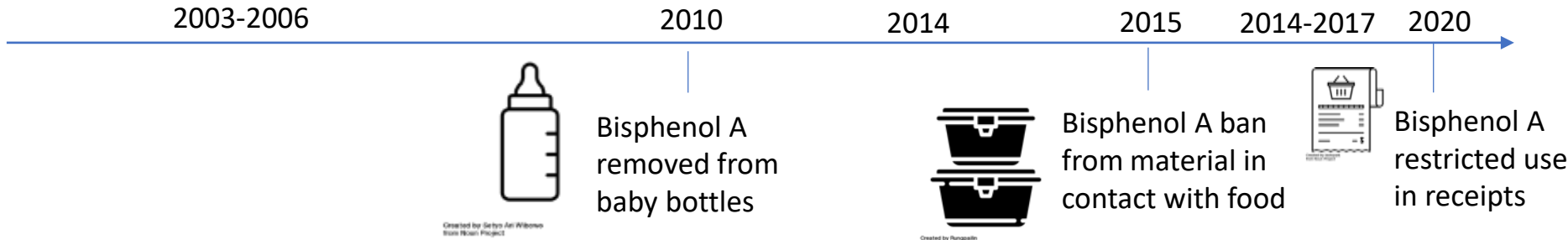
LIMITER SES EXPOSITIONS

Réglementation

Comportement

Réglementation

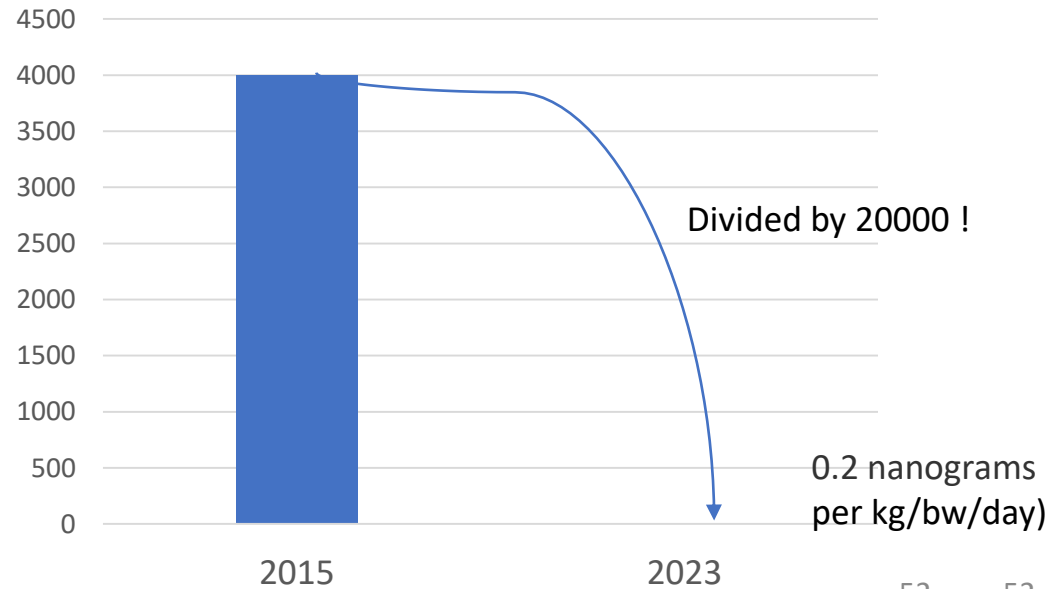
Overview of the legislation for Bisphenol A



April 2023, EFSA published a re-evaluation of the safety of BPA significantly reducing the *tolerable daily intake* (*TDI*) set in 2015.

Consumers with both average and high exposure to BPA in all age groups exceeded the new TDI, indicating health concerns.

TDI (ng per kg/bw/day)



Limites de la réglementation (mono-secteur?)

Interdiction du bisphénol A dans les biberons

Relargage vers le contenu suite au chauffage (*Maragou et al. 2008; Brede et al. 2003; Ehlert et al. 2008*)

Sensibilité particulière pendant les 1^{ères} année de vie

Mais aucun article visant les femmes enceintes ou allaitantes ni les préparations lactés

Table 4

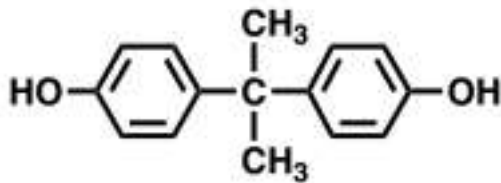
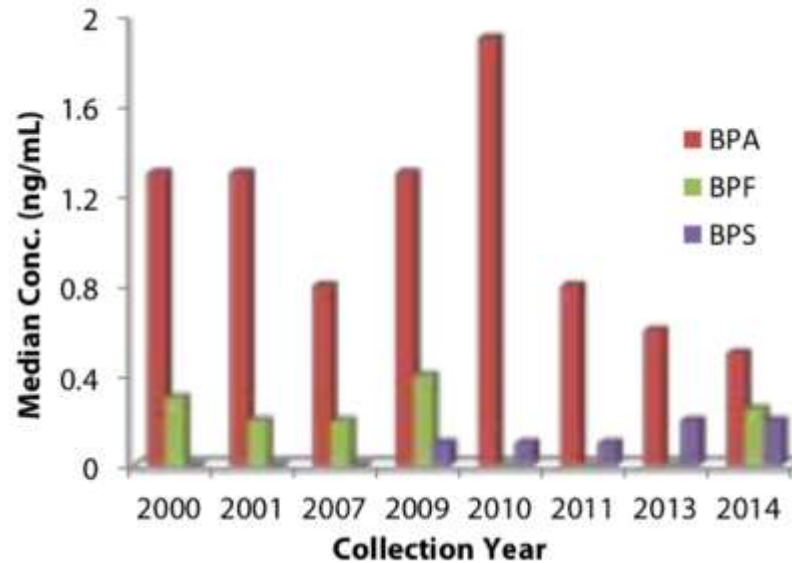
Frequency of detection, mean and median concentrations of free, and total (free plus conjugated) species, and range of concentrations in breast milk of selected environmental phenols

Compound	Frequency of detection (%)	Mean (ng/mL)	Median (ng/mL)	Range (ng/mL)
BPA free	60	1.3	0.4	<LOD–6.3
BPA total	90	1.9	1.1	<LOD–7.3

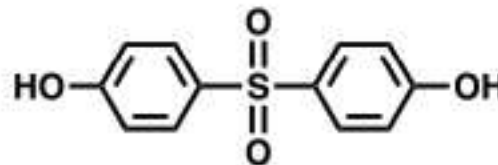
Xiaoyun et al. 2005

Substitution

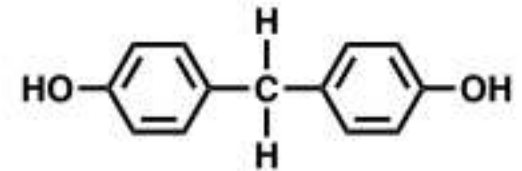
Concentrations urinaires de différents bisphénols dans les urines des cohortes NHANES entre 2000 et 2014



bisphenol A (BPA)



bisphenol S (BPS)



bisphenol F (BPF)

LIMITER SES EXPOSITIONS

Réglementation

Comportement

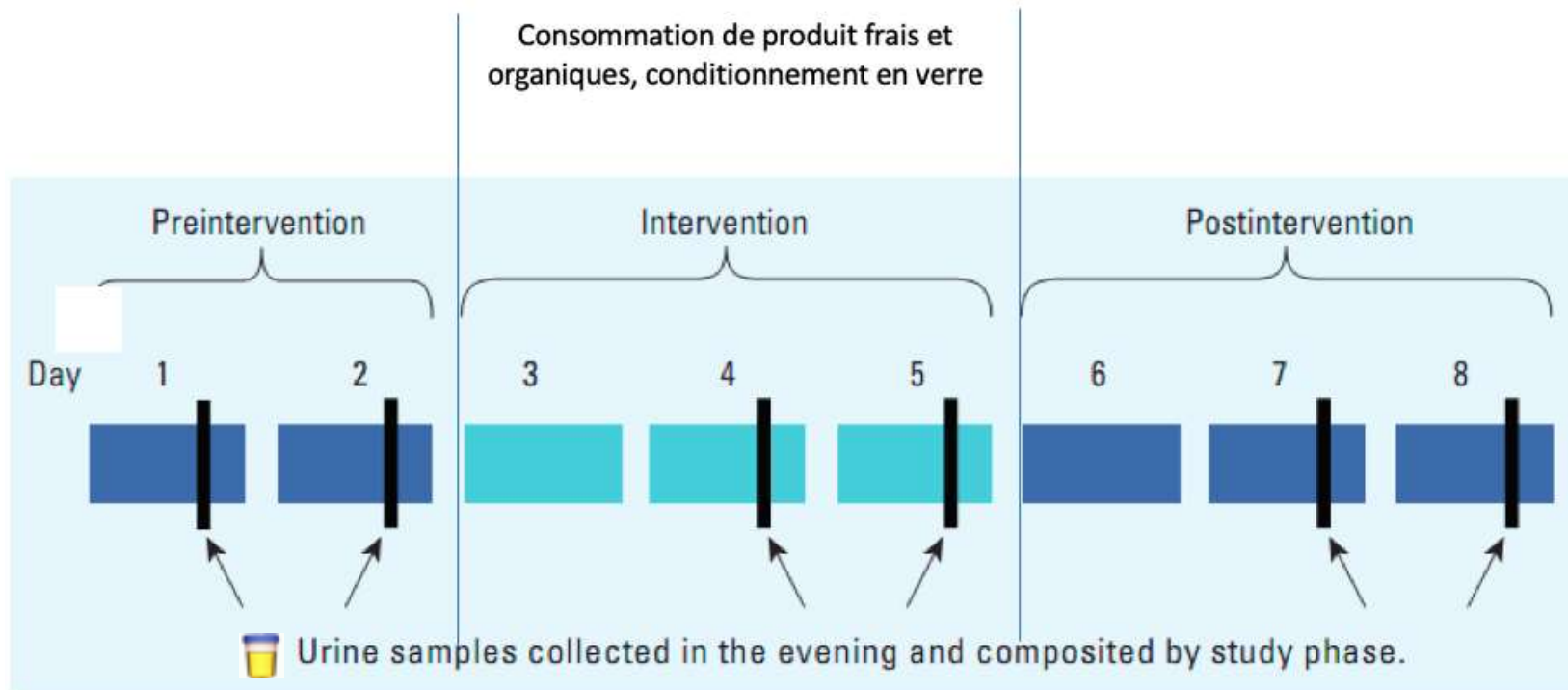
Etudes interventionnelles

Modifications des comportements liés à l'alimentation : bisphénols et phthalates

Critères d'inclusion (5 familles, 20 participants, Etats-Unis) :

Rudel et al. 2011

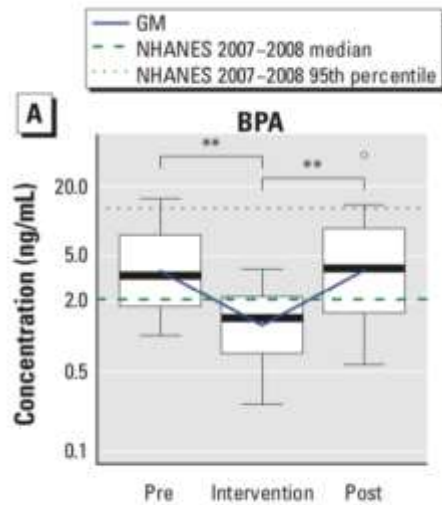
- 1) utilisation de bouteilles en polycarbonate
- 2) manger à l'extérieur de la maison
- 3) manger des plats chauffés au micro-onde dans des contenants en plastique



Etudes interventionnelles

Modifications des comportements liés à l'alimentation : bisphénols et phthalates

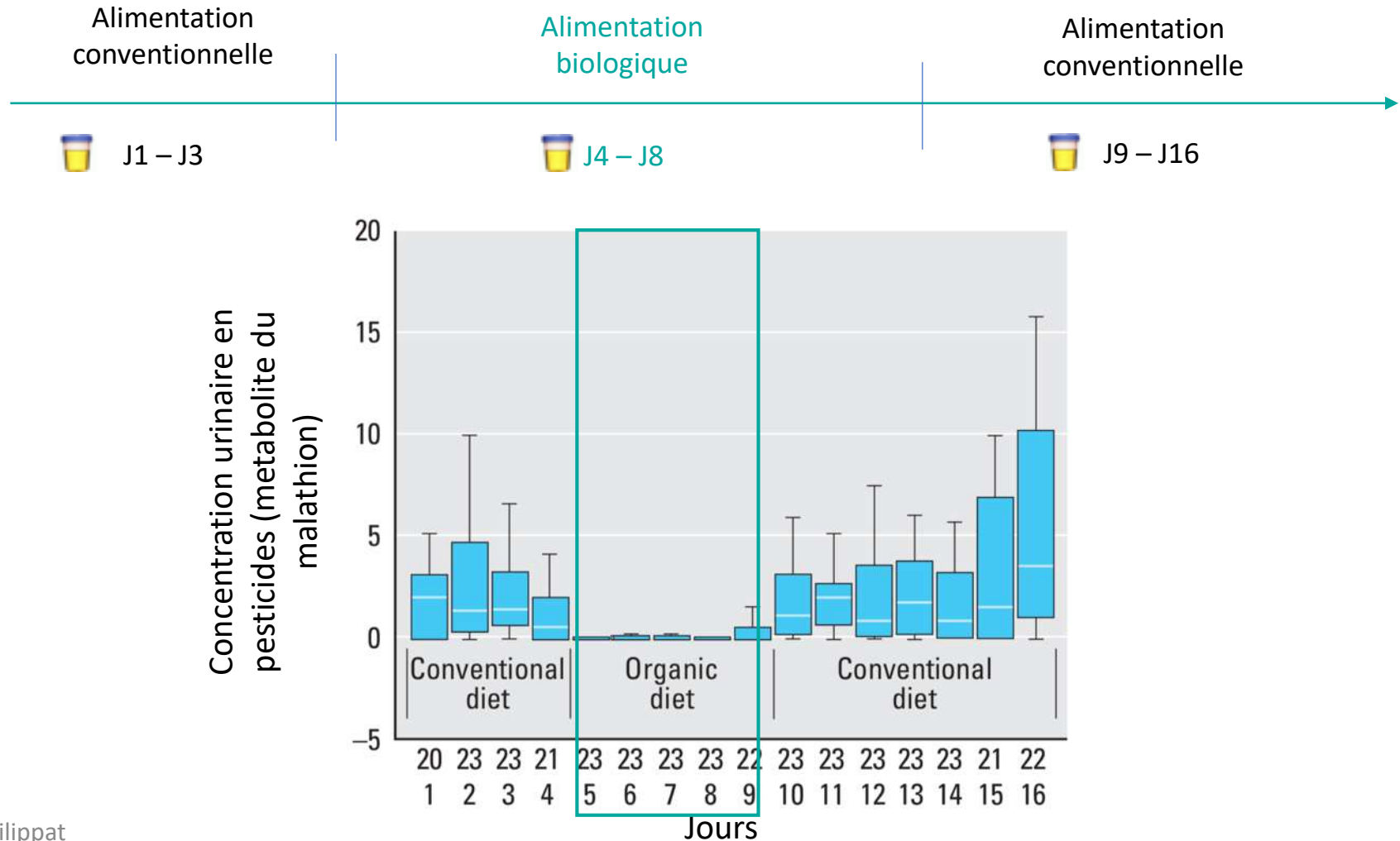
Rudel et al. 2011



Etudes interventionnelles

Modifications des comportements liés à l'alimentation : pesticides Lu et al. 2014

23 enfants âgés de 3 à 11 ans consommant une alimentation conventionnelle (non-bio), Etats-Unis

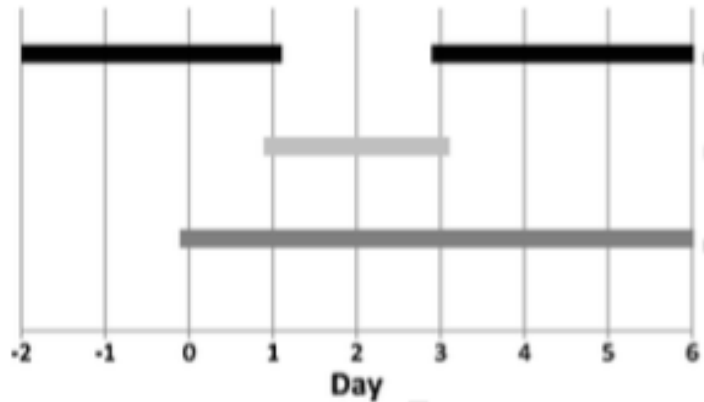


Etudes interventionnelles

Utilisation de produits de soin : phenols

N = 8, Belgique

Koch et al. 2012

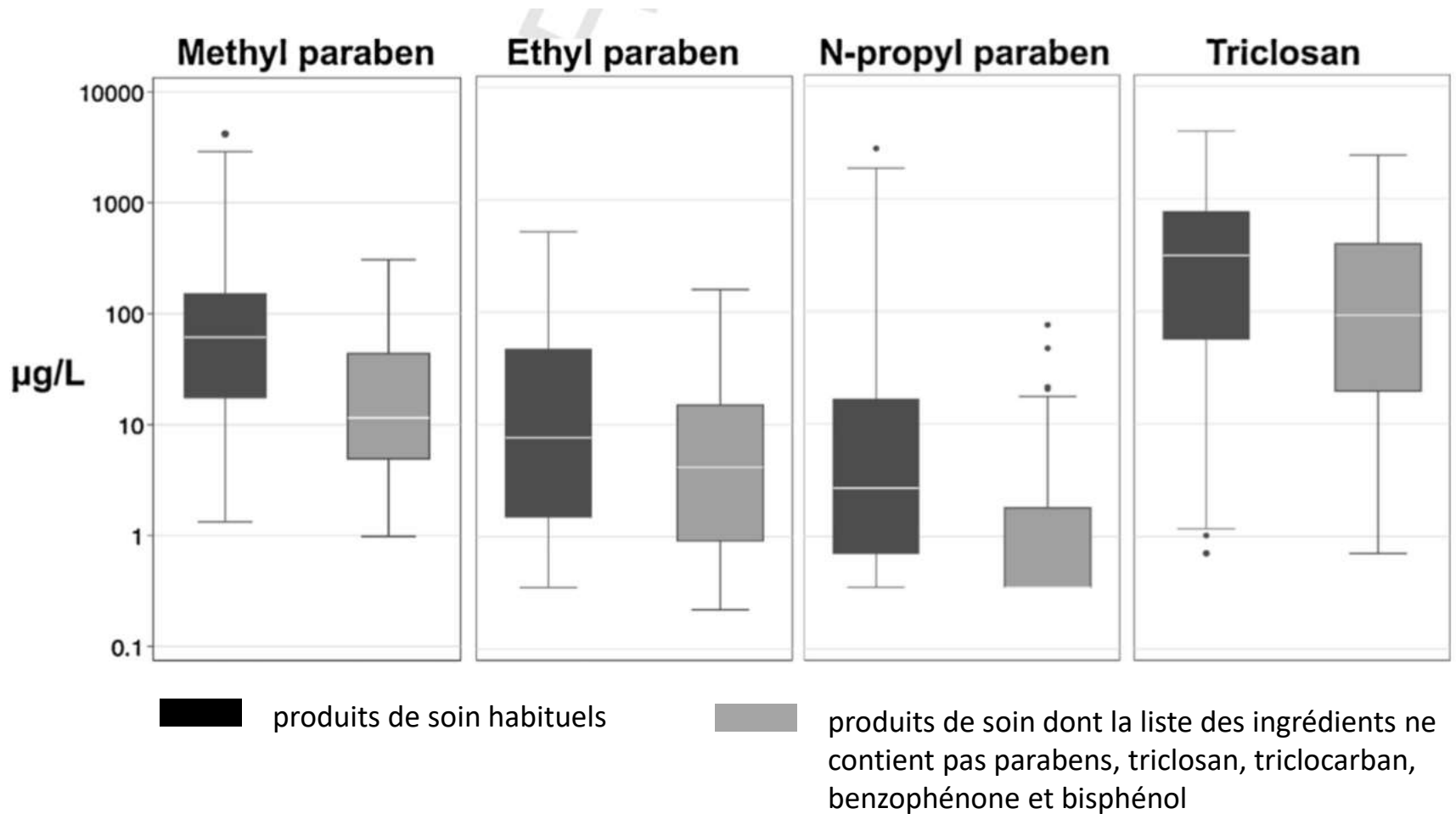


- Utilisation de produits de soin habituel (shampooing, lotion, crème, dentifrice, maquillage, déodorant...)
- Utilisation de produits de soin dont la liste des ingrédients ne contenait pas parabens, triclosan, triclocarban, benzophénone et bisphénol
- Recueil d'échantillons d'urine

Etudes interventionnelles

Utilisation de produits de soin : phénols

Koch et al. 2012



Intervention to Reduce Exposure to Environmental Contaminants



Pourquoi une étude en France ?

La majorité des études a été réalisée aux USA et Asie,
1 seule étude en France (pas de ↓ BPA et parabènes) et peu en Europe
Différence de réglementations et comportement

Validation scientifique pour fournir des recommandations validés

Compréhension des facteurs d'échecs (S. Louvel; A. Helme-guizon)



Intervention to Reduce Exposure to Environmental Contaminants (N = 100, Grenoble)

IRECO



Targeted population: Recruitment of 100 women between April 2023 and April 2024 / 18-30 years / Living in Grenoble area



Recruitment is ongoing (planned to end in April 202)

Acknowledgement

Famillies and participants



Team of Environmental Epidemiology (INSERM U1209, IAB)

Local partners



Promotion
Biothèque: CRB CHUGA
Dosages: IBP



Maternités de Grenoble

Funding

