

PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES LIEES AUX POLLUANTS ENVIRONNEMENTAUX

Prof. Dr Corinne CHARLIER

Service de Toxicologie Clinique, Médico-légale, de l'Environnement et en Entreprise



PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES LIEES AUX POLLUANTS ENVIRONNEMENTAUX

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

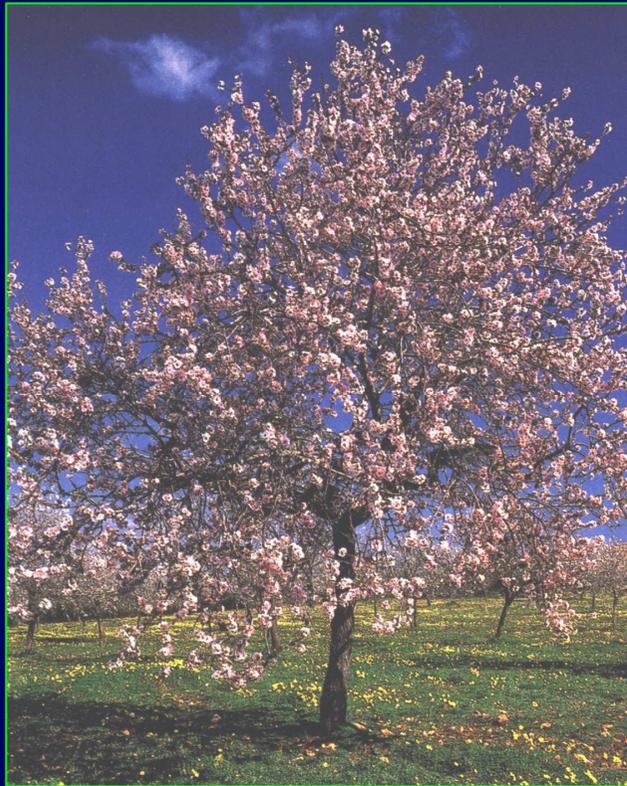
Egalement appelés **MODULATEURS ENDOCRINIENS** ou **DISRUPTEURS ENDOCRINIENS**

« **Substance (ou mélange de substances) altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, ou de ses descendants** »

PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES LIEES AUX POLLUANTS ENVIRONNEMENTAUX

**Les manifestations les plus spectaculaires
de la contamination des milieux naturels
par des substances toxiques
issues des activités humaines
font fréquemment la « une » des médias**

Pesticides



**Comme des poisons
dans l'eau**

**Une grenouille
à cinq pattes**



Faut-il avoir peur des **pesticides** ?
On les accuse d'être responsables de
malformations sexuelles
chez les bébés ou de **précocité pubertaire**.
Des chercheurs s'inquiètent.

MARIE CLAIRE Juin 2004

Le Vif / L'Express 21/03/2003

Les dérivés de **pesticides**, de détergents
et de médicaments **menacent la faune** et la flore

PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES LIEES AUX POLLUANTS ENVIRONNEMENTAUX

QUADRUPLEMENT DE LA POPULATION MONDIALE AU XX^{ème} SIECLE
BESOINS ALIMENTAIRES ACCRUS



Augmentation des rendements de l'activité industrielle et de la production agricole



Polluants Organiques Persistants (POPs)

- agriculture et élevage : pesticides, hormones,....
- industrie et transports : plastifiants, PCBs, dioxines,....
- santé : médicaments,...

La production annuelle des pesticides double tous les 10 ans depuis 1945

VOIES DE CONTAMINATION CHEZ L'HOMME

Eaux de distribution,
5% dépassement LMR
(France, 2001)

EAUX

VÉGÉTAUX
(1^{er} niveau trophique)

Sur 2000 échantillons de fruits, légumes et céréales,
7 % non conformes
(Belgique, 2007, Source AFSCA)

ANIMAUX HERBIVORES
(2^{ème} niveau trophique)

Chez les poulets, PCBs et dioxines,
250 x DJA
(Belgique, 1999)

ANIMAUX OMNIVORES
(3^{ème} niveau trophique)

Chez le porc, PCBs et dioxines,
75 x DJA
(Belgique, 1999)

HOMME

(4^{ème} niveau trophique)

BIOACCUMULATION

BIOACCUMULATION

« **Capacité des êtres vivants à absorber et à concentrer dans tout ou une partie de leur organisme**

partie vivante ou inerte (écorce ou bois de l'arbre – coquille de la moule – cornes animales)
certaines substances chimiques, éventuellement rares dans l'environnement, souvent non ou peu dégradables
particulièrement les POPs (Polluants Organiques Persistants) »

La bioaccumulation s'effectue par le biais de l'alimentation,
via tout le réseau trophique.

Plus la chaîne trophique est longue, plus l'accumulation est importante,
plus les effets toxiques sont importants.

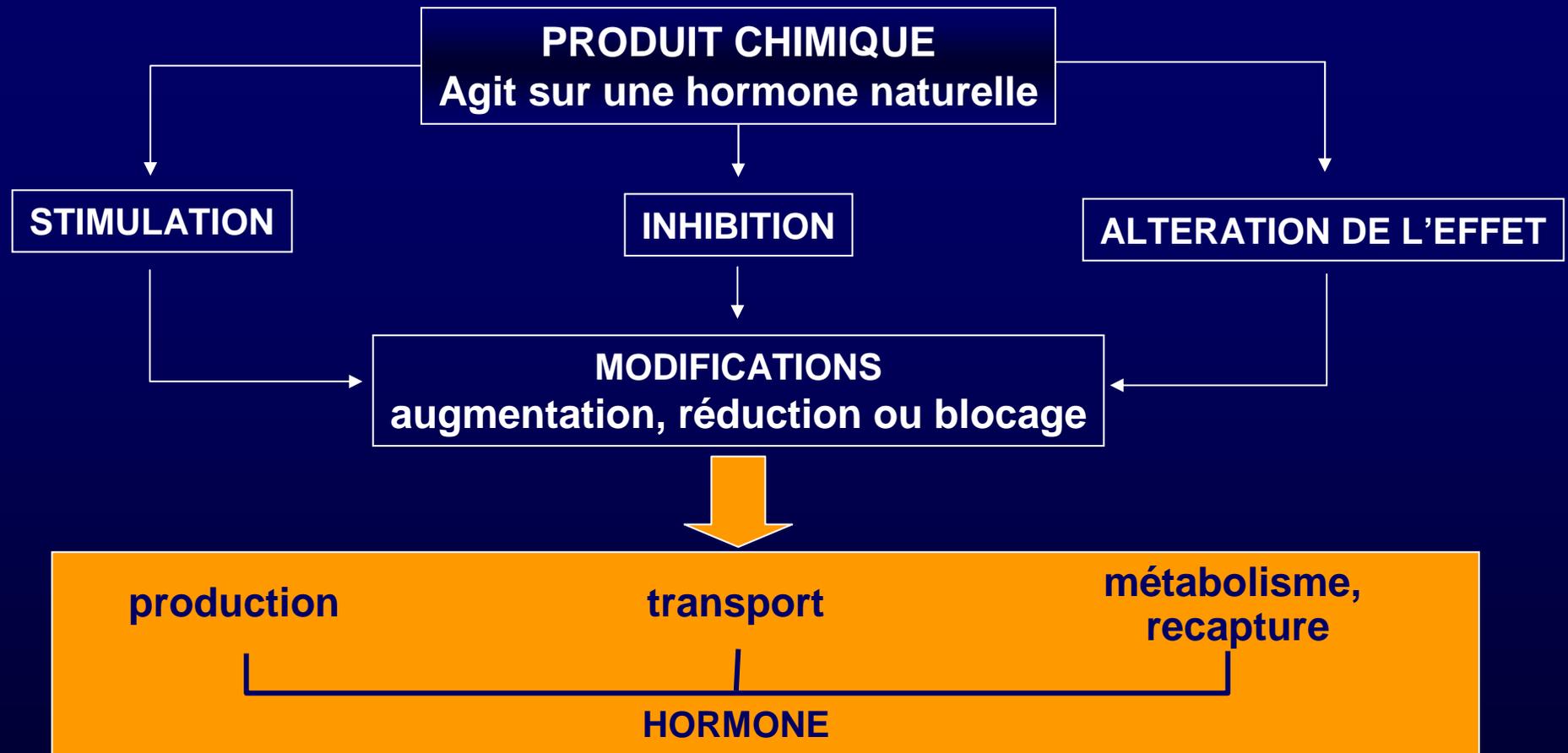
Les prédateurs et l'Homme, situés en fin des chaînes alimentaires,
sont particulièrement vulnérables.

Le facteur de bioaccumulation est souvent de l'ordre de 100.000
et parfois 700.000 à 1.000.000 (moules, huîtres)

MECANISMES DE TOXICITE

PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES

MODES D'ACTION DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

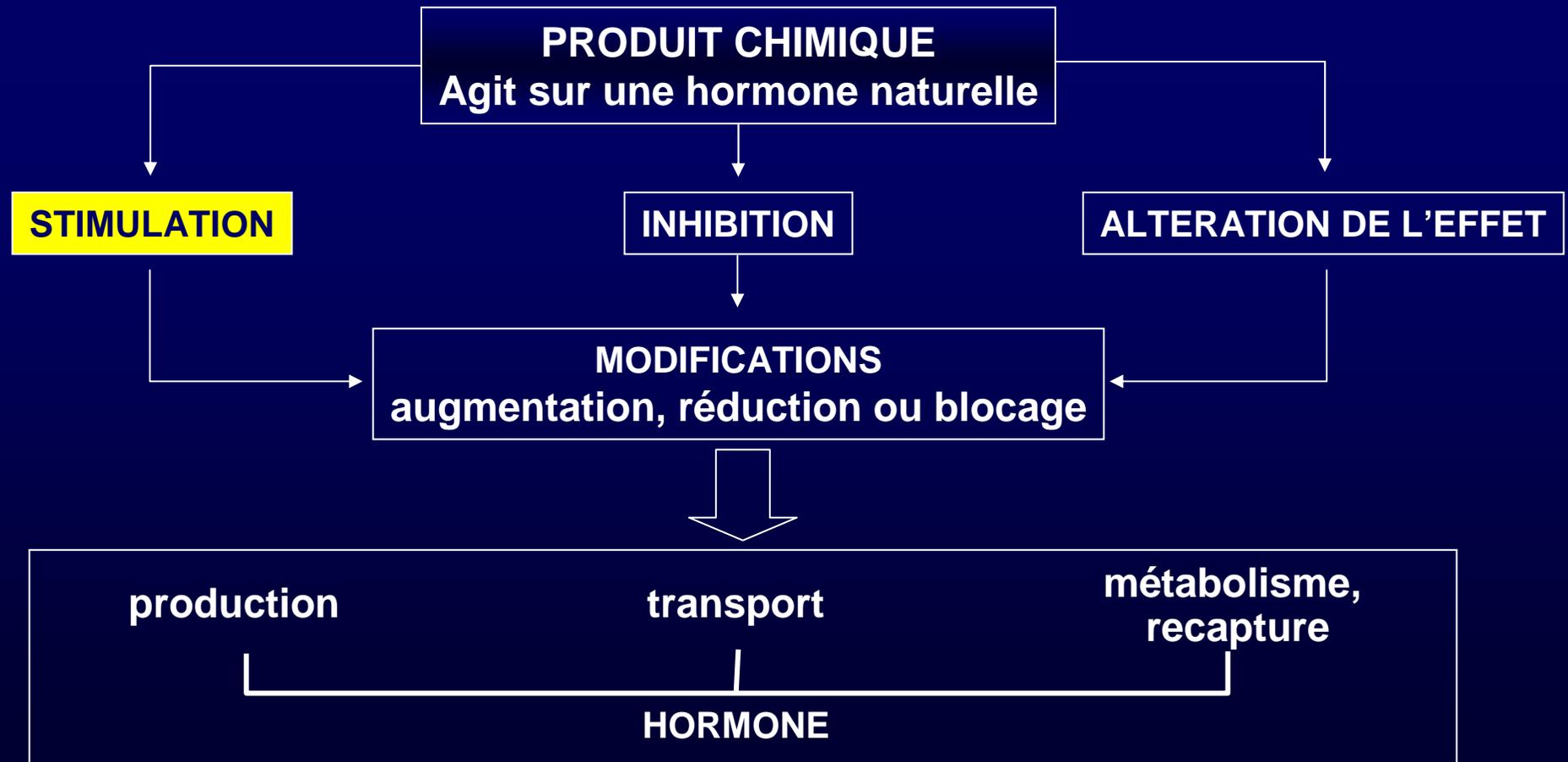


**Chez le foetus, effets parfois irréversibles = malformations congénitales
(lésions cellulaires ou altération de la croissance par atteinte métabolique)**

MECANISMES DE TOXICITE

PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES

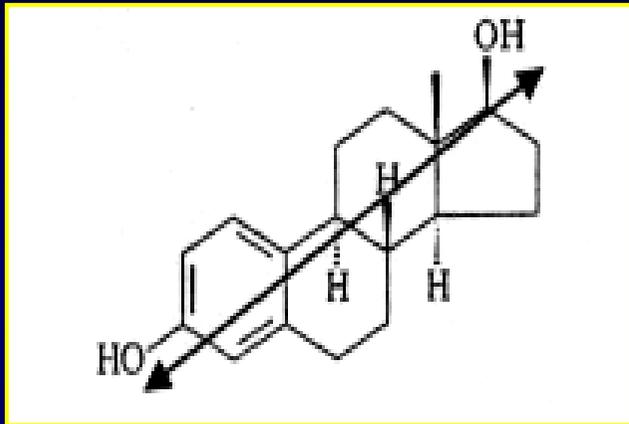
MODES D'ACTION DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS



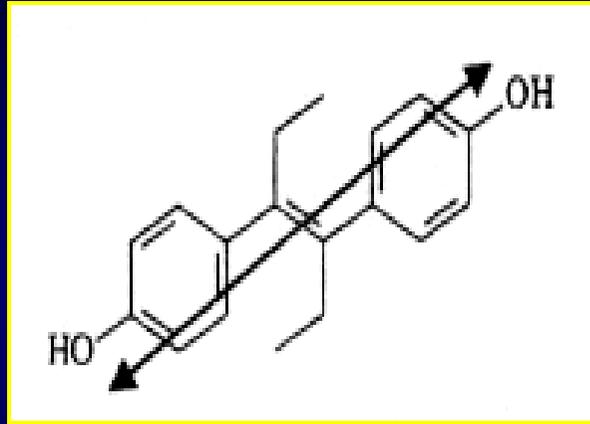
MECANISMES DE TOXICITE

Effets agonistes sur l'activité hormonale estrogénique

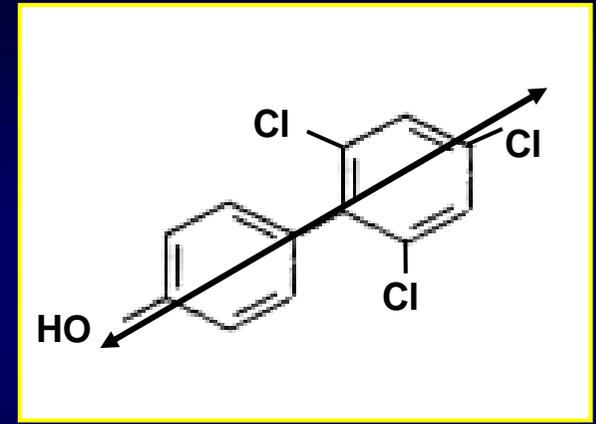
Analogie de structure chimique avec le ligand naturel



17β-estradiol



Diéthylstilbestrol



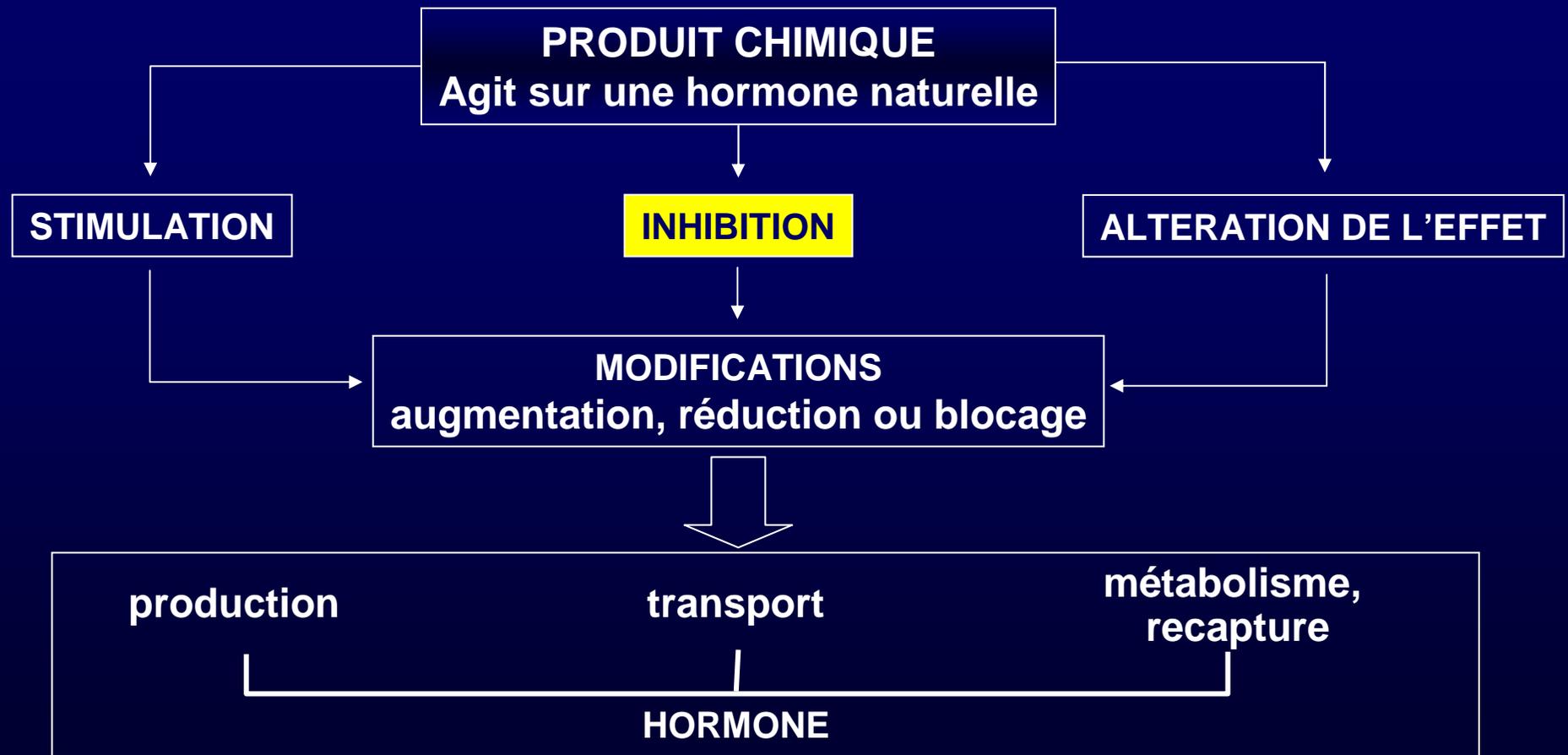
2',4',6'-trichloro-4-biphénylol

Groupement phénolique en position 3
Autre fonction (alcool) sur squelette « stéroïde » assez rigide
Environ 1,2 nm entre les 2 « OH »

MECANISMES DE TOXICITE

PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES

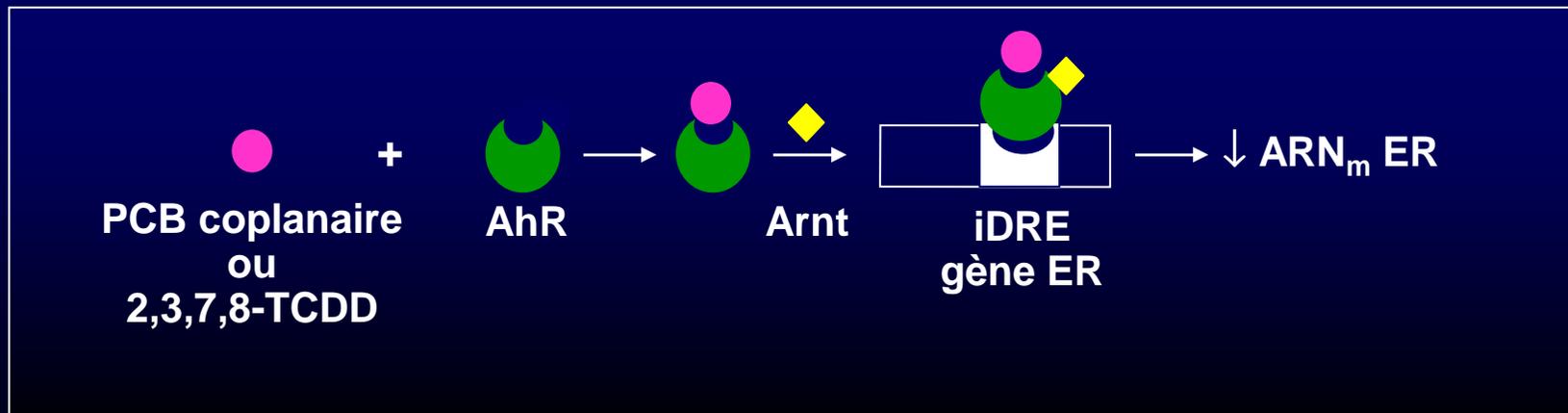
MODES D'ACTION DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS



MECANISMES DE TOXICITE

Effets antagonistes sur l'activité hormonale estrogénique

Modulation de l'expression des récepteurs ER par interaction avec les récepteurs Ah



⇒ chez le rongeur, diminution poids utérus et synthèse ADN utérus

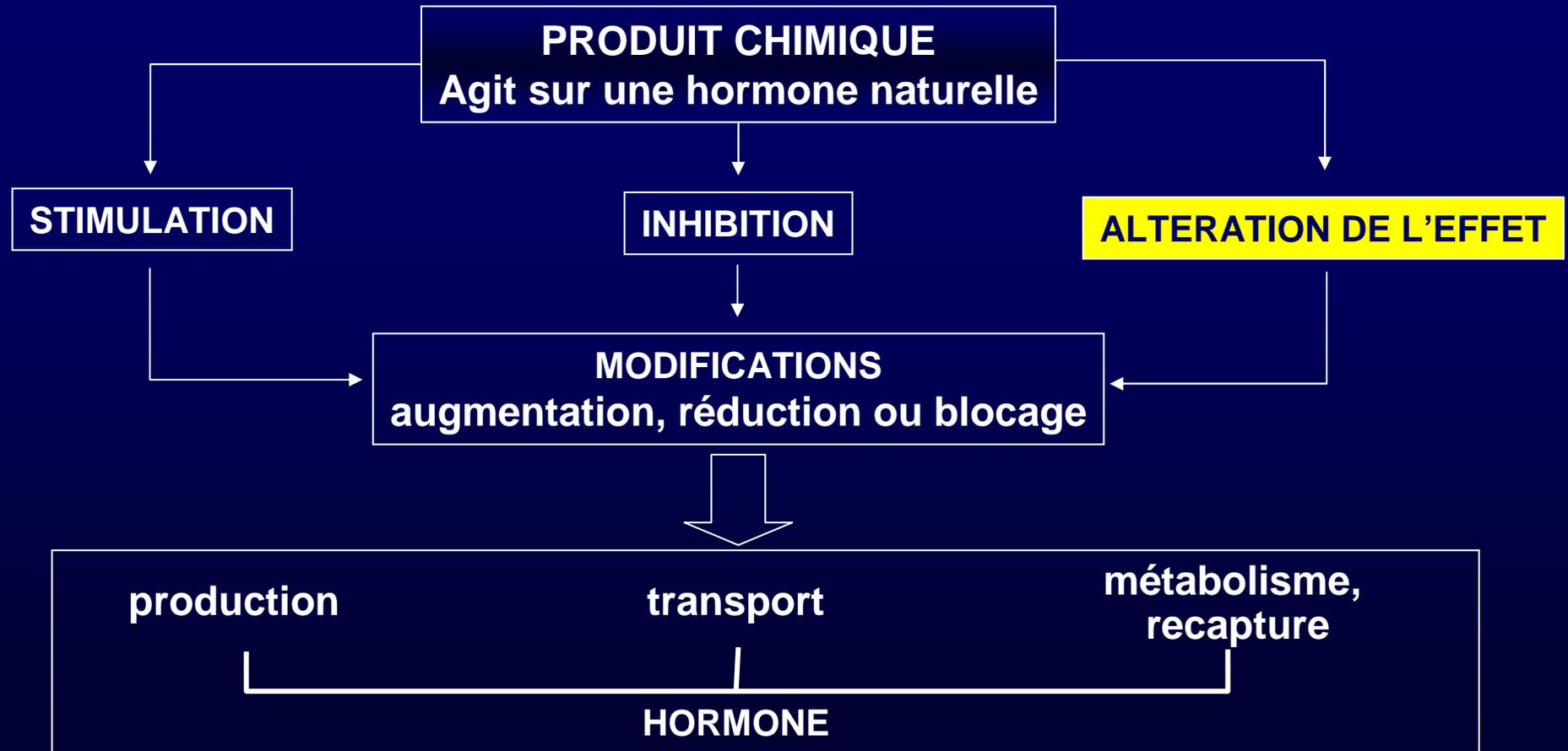
Effets antagonistes sur l'activité hormonale androgénique



MECANISMES DE TOXICITE

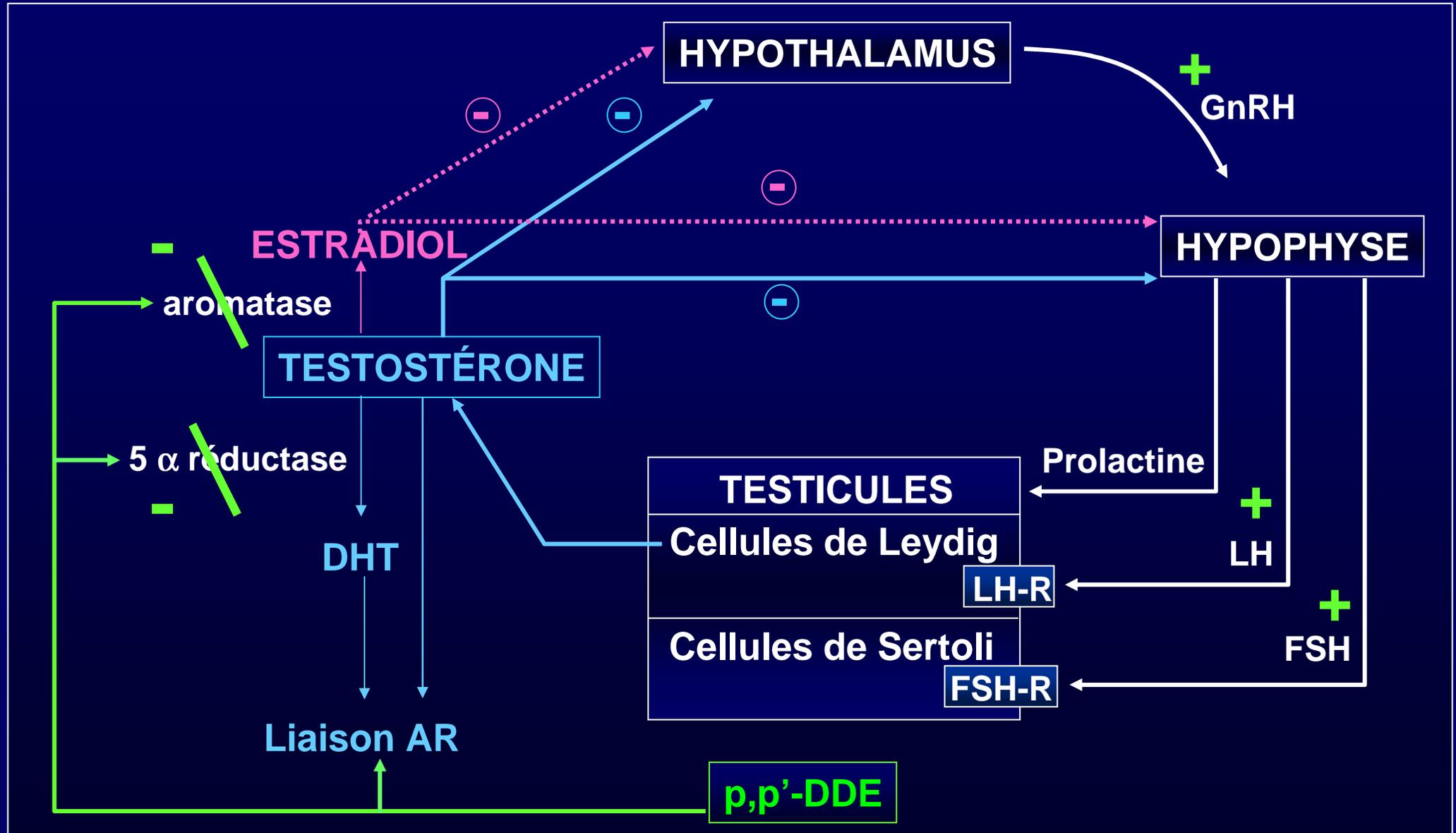
PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES

MODES D'ACTION DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS



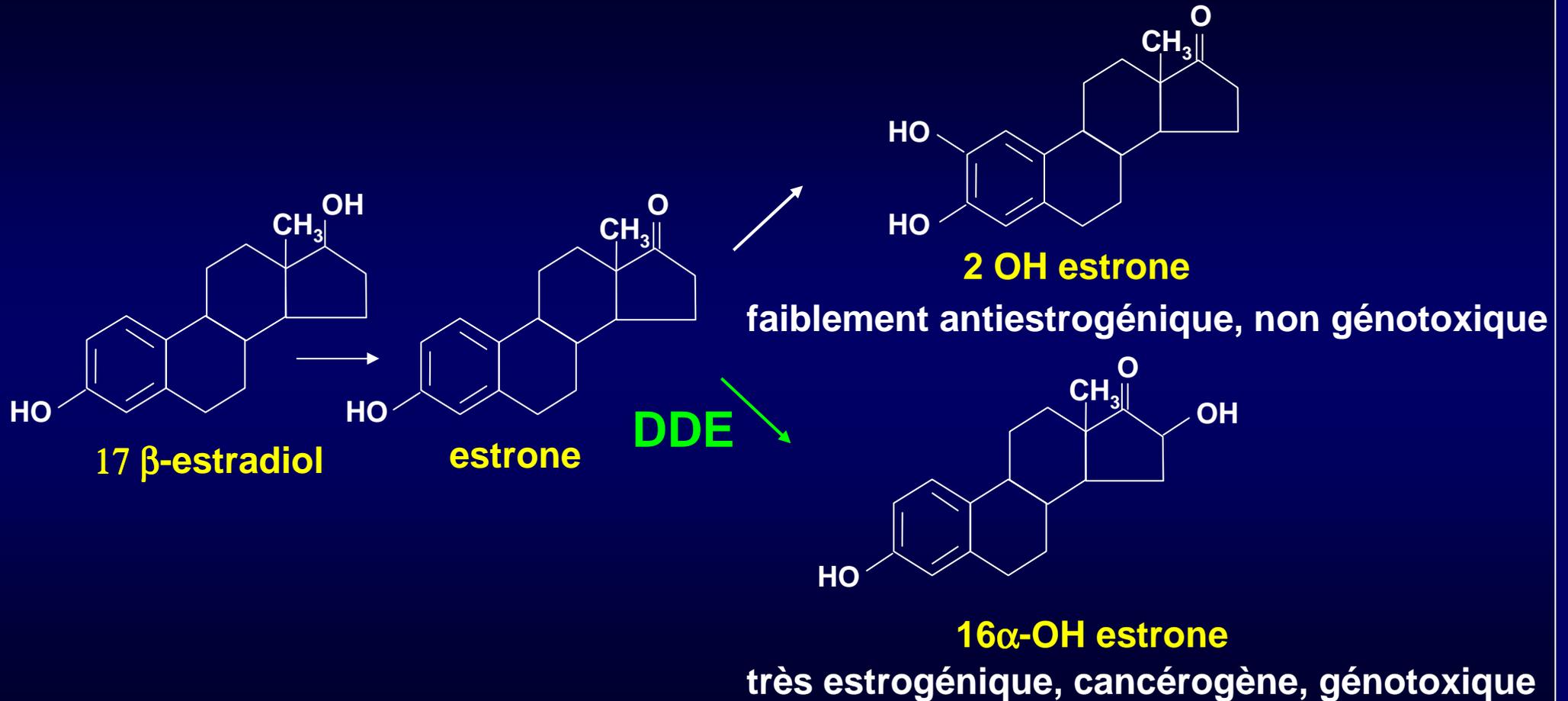
MECANISMES DE TOXICITE

Modulation de l'activité des enzymes impliqués dans la biosynthèse des stéroïdes



MECANISMES DE TOXICITE

Métabolisation du 17 β -estradiol en présence de DDE

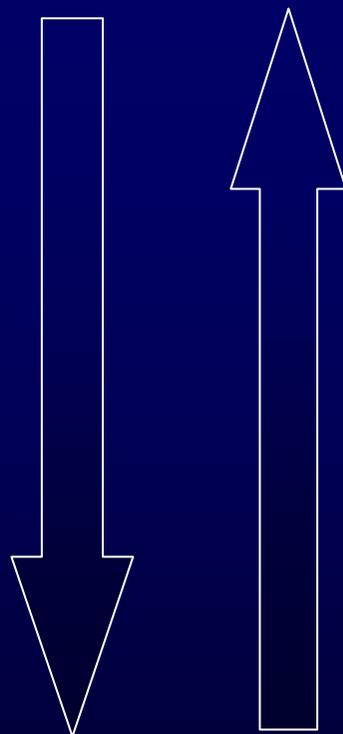


MECANISMES DE TOXICITE

QUELQUES EXEMPLES DE DÉRÉGULATIONS HORMONALES DANS LA FAUNE SAUVAGE

Accident industriel,
1980

DDT, DDE



DIMINUTION DE LA POPULATION
des JEUNES ALLIGATORS (1990)
(3^{ème} génération)



ALLIGATORS MÂLES
(atrophie pénis → hypofertilité)
(2^{ème} génération)



ALLIGATORS FEMELLES
(estradiol élevé)
(1^{ère} génération)

LAC AOPKA EN FLORIDE
ALLIGATORS

MECANISMES DE TOXICITE

QUELQUES EXEMPLES DE DÉRÉGULATIONS HORMONALES DANS LA FAUNE SAUVAGE

Accident industriel,
1980

Ratons laveurs
DDT, DDE



FAIBLE POPULATION SURVIVANTE

(± 35 panthères)
(3^{ème} génération)



PANTHÈRES MÂLES
(2^{ème} génération)

faible volume éjaculat
asthénozoospermie
térazozoospermie (93 %)
cryptorchidie

hypofertilité



PANTHÈRES FEMELLES
(1^{ère} génération)

LAC AOPKA EN FLORIDE
PANTHÈRES « *FELIS CONCOLOR CORYI* »

PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES LIEES AUX POLLUANTS ENVIRONNEMENTAUX

QUELS PRODUITS ?

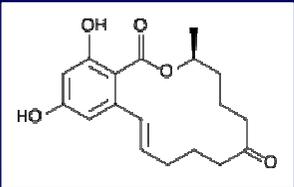
PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

QUELS PRODUITS ?

SUBSTANCES NATURELLES

Mycoestrogènes

zéaralénone



*lactone macrocyclique
dérivée
de l'acide résorcyclique*

mycotoxine F2

contaminant naturel (maïs, orge, blé,...)
produite par *Fusarium graminearum*

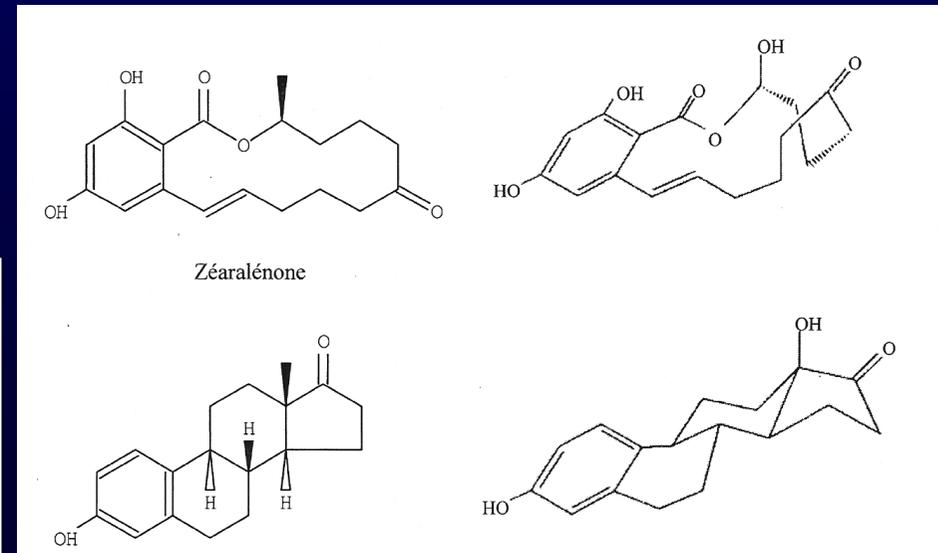
DJA : 0,2 µg/kg/jour

CIRC groupe 3
térogène
perturbateur endocrinien estrogénique
fixation compétitive
sur récepteurs estrogéniques avec stimulation

Phytoestrogènes

isoflavonoïdes

SUBSTANCES SYNTHÉTIQUES



PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

QUELS PRODUITS ?

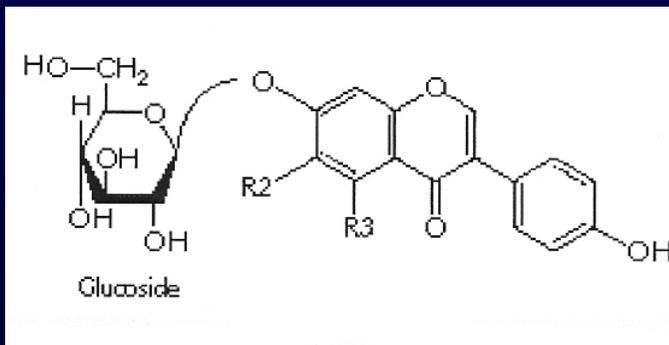
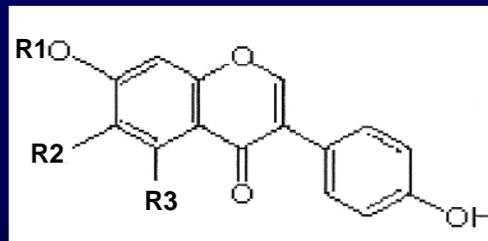
SUBSTANCES NATURELLES

SUBSTANCES SYNTHETIQUES

Mycoestrogènes

Phytoestrogènes

isoflavonoïdes



Daidzéine
Glycitéine
Génistéine

Daidzine
Glycitine
Génistine

	R1	R2	R3
Daidzéine	H	H	H
Glycitéine	H	OCH ₃	H
Génistéine	H	H	OH
Daidzine	C ₆ O ₅ H ₁₁	H	H
Glycitine	C ₆ O ₅ H ₁₁	OCH ₃	H
Génistine	C ₆ O ₅ H ₁₁	H	OH

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

QUELS PRODUITS ?

SUBSTANCES NATURELLES

SUBSTANCES SYNTHETIQUES

Mycoestrogènes

Phytoestrogènes

isoflavonoïdes

- présents dans les graines de soja
- polyphénols naturels (anciennement tannins)
- **PERTURBATEURS ENDOCRINIENS**
 - . **activité estrogénique *in vivo* et *in vivo***
agoniste des récepteurs ER β et ER α
par analogie de structure avec l'estradiol



- . **activité anti-estrogène** au niveau de certains tissus
à forte dose, fixation compétitive
aux récepteurs estrogéniques avec inhibition
- . **inhibition de l'aromatase**

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

QUELS PRODUITS ?

SUBSTANCES NATURELLES

SUBSTANCES SYNTHETIQUES

Pesticides
↓
organochlorés
organoazotés (triazines)

Biphényl-
polychlorés

Plastifiants
↓
phtalates

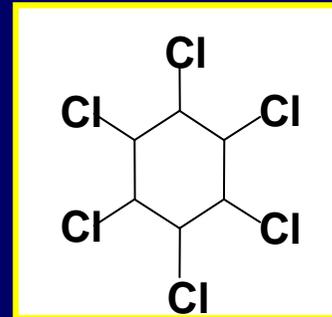
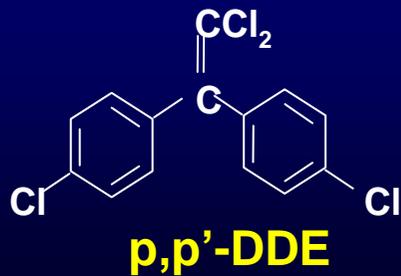
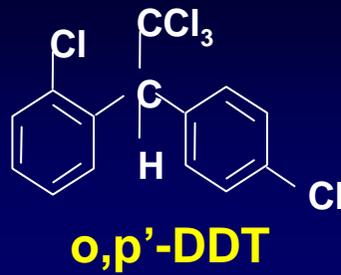
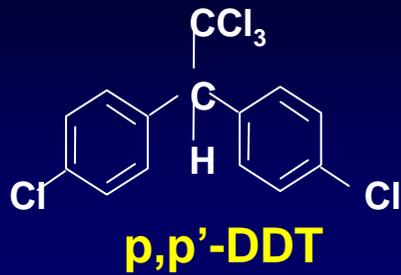
Antioxydants
Détergents

Organométalliques
↓
sel de TBT

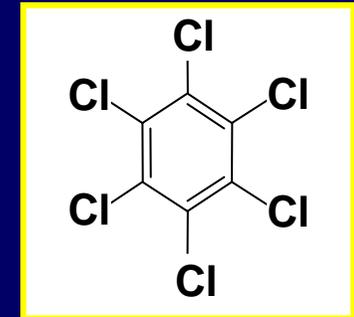
bisphénol A

alkylphénols et dérivés
(nonylphénols et
nonylphénoléthoxylés)

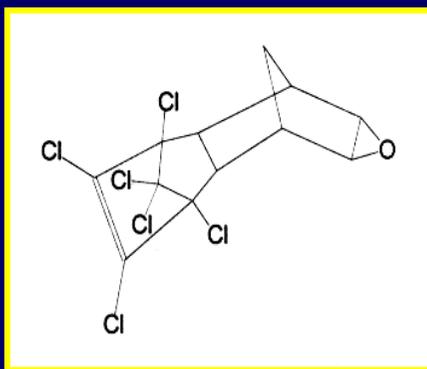
PESTICIDES ORGANOCHLORES



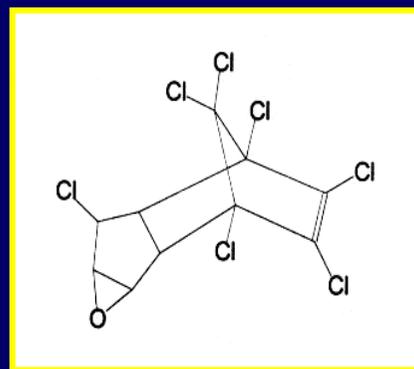
Lindane



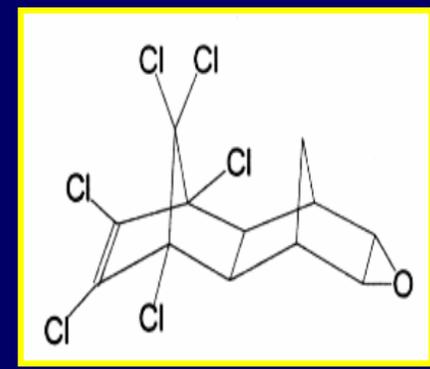
Hexachlorobenzène



Dieldrine
(endo-exo)



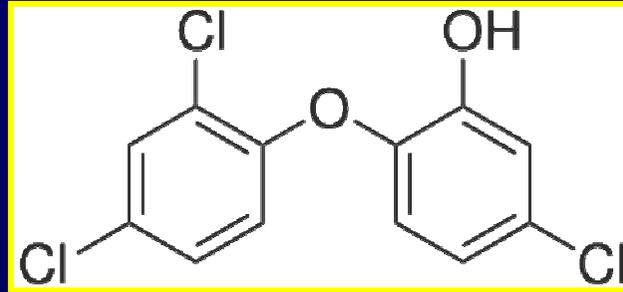
Heptachlore époxyde



Endrine
(endo-endo)

PESTICIDES ORGANOCHLORES

TRICLOSAN



5 chloro-2 (2,4 dichlorophénoxy) phénol

USAGES

- * Antifongique et antibactérien
- * Présent dans les savons, dentifrices et produits de consommation courante (ustensiles de cuisine, jouets, literies, sacs poubelles, ...)

PROPRIETES

- * Bioaccumulation
- * **Perturbateur endocrinien**
 - chez les **amphibiens**
Rana Catesbeiana, Xénopus Laevis
 - chez les **espèces aquatiques** en général

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

QUELS PRODUITS ?

SUBSTANCES NATURELLES

SUBSTANCES SYNTHETIQUES

Pesticides
↓
organochlorés
organoazotés (triazines)

Biphényl-
polychlorés

Plastifiants
↓
phtalates

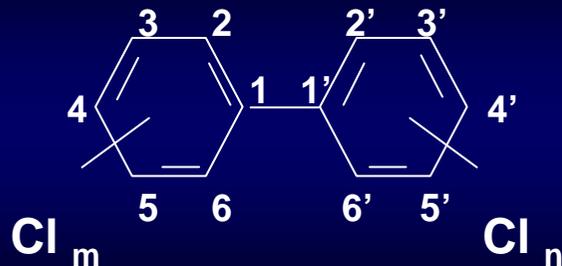
Antioxydants
Détergents

Organométalliques
↓
sel de TBT

bisphénol A

alkylphénols et dérivés
(nonylphénols et
nonylphénoléthoxylés)

DERIVES BIPHENYLPOLYCHLORES



Structure générale des BPCs ou PCBs ($m + n = 1$ à 10)

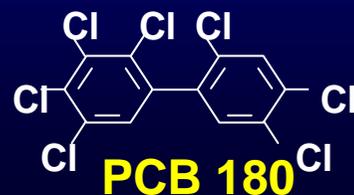
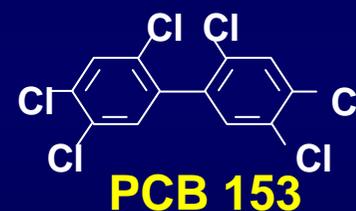
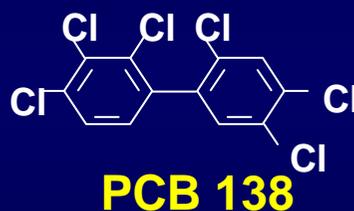
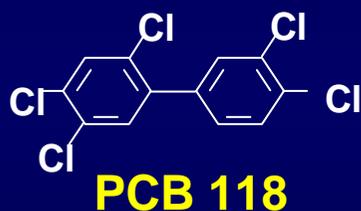
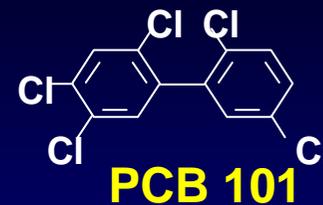
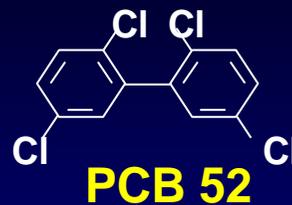
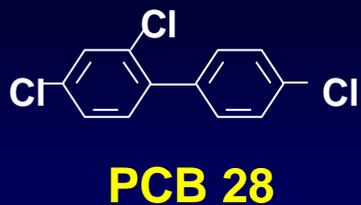
Pas de substitution en *ortho* (2, 2', 6, 6') :

PCBs « coplanaires » → liaison AhR

Substitution en *ortho* :

PCBs « non coplanaires » → liaison ER

Dans la répartition des atomes de chlore sur la molécule biphenyl, il existe 209 combinaisons possibles dites « congénères »



DERIVES BIPHENYLPOLYCHLORES

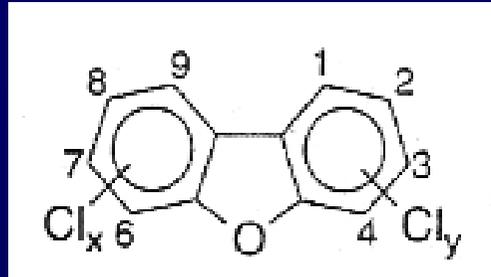
PROPRIÉTÉS

- Liquides de viscosité variable dépendant de la teneur en chlore
d'autant plus fluides que le PM est faible, solides pour les PM les plus élevés
- Les qualités commerciales les plus répandues correspondent
à des mélanges complexes d'isomères contenant approximativement
 - 42 % de chlore (3 atomes de chlore par molécule)
 - 56 % de chlore (5 atomes de chlore par molécule)
 - 60 % de chlore (6 atomes de chlore par molécule)

Actuellement, leur usage est essentiellement limité à celui d'isolants diélectriques dans les transformateurs et les condensateurs

- Largement présents dans l'environnement, surtout dans les milieux aquatiques bioaccumulables chez les poissons gras et leurs prédateurs et chez les mammifères marins dispersés ensuite en fonction du déplacement d'espèces animales migratrices par exemple les anguilles
- Stabilité très grande
 - pratiquement insensibles aux acides, bases et oxydants
 - décomposition thermique possible
(entre 300° et 1000°C avec conditions optimales vers 650°)
avec formation de faibles quantités de **polychlorodibenzofuranes (PCDF)**
et de **polychlorodibenzodioxines (PCDD)**

Polychlorodibenzofuranes (PCDF)



PROPRIETES

- A l'inverse des dioxines, un seul atome d'oxygène dans le cycle furane central
- Plusieurs atomes d'hydrogène substitués par des atomes de chlore (de 2 à 8)
 - **135 composés différents formés essentiellement**
 - au cours des activités humaines industrielles
 - transformateurs électriques contenant PBC
 - incinérateurs de déchets industriels
 - au cours des activités domestiques
 - incinérateurs de déchets ménagers
 - chauffage domestique (bois, charbon, gaz)
 - par chauffage de molécules organiques en présence de chlore et d'oxygène**
(production simultanée de dioxines)
- Très grande stabilité
 - bioaccumulables dans la chaîne alimentaire
 - molécules lipophiles s'accumulant surtout dans les graisses des organismes aquatiques

Polychlorodibenzofuranes (PCDF)

TOXICITE

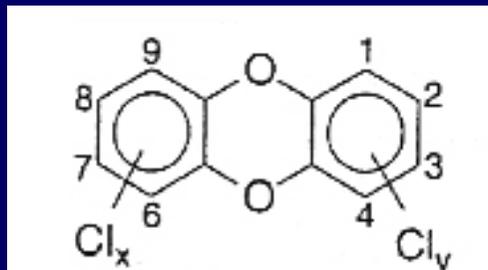
Polluants redoutables dont la toxicité peut être importante

- elle s'exprime en équivalent toxique (ET)
en utilisant la 2,3,7,8-TCDD comme norme étalon
(les dérivés les plus toxiques possèdent des atomes de chlore en position 2,3,7,8)
- les poissons constituent l'espèce animale retenue pour évaluer les ET
- dans la cellule, ces molécules se lient aux récepteurs Ah
avec production de protéines « toxiques »
dont les effets dépendent des cellules touchées
L'effet cancérigène est encore discuté

Polluants altérant le système immunologique

**Molécules responsables de reprotoxicité chez le mâle et la femelle
(exposition prénatale)**

Polychlorodibenzodioxines (PCDD)



PROPRIETES

- A l'inverse des PCDF, deux atomes d'oxygène dans le cycle central
- Plusieurs atomes d'hydrogène sont substitués par des atomes de chlore
→ 210 congénères dont 17 sont particulièrement toxiques
le plus toxique est le 2,3,7,8 TCDD (tétrachlorodibenzoparadioxine)
- Elles sont produites
au cours des procédés thermiques ($t^{\circ} > 350^{\circ}\text{C}$) et de combustion (incomplète)
au cours de l'incinération des déchets ménagers ou industriels, boues d'épuration
au cours des activités industrielles (production d'acier, fonte, ciment, briques, ...)
- Elles sont très stables (d'autant plus que le nombre d'atomes de chlore est élevé)
- Elles sont bioaccumulables dans la chaîne alimentaire (graisse des animaux)
→ taux sanguin en dioxines plus élevé chez les Hommes qui consomment
de la viande d'animaux vivants dans des zones proches d'incinérateurs

Plusieurs exemples de contamination par dioxines

- accident de SEVESO
- contamination de la population vietnamienne « arrosée » par agent orange
- empoisonnement de Viktor Ioutchenko (élection 2004 en Ukraine)
- contamination de 66 élevages de bufflones en Italie début 2008

Polychlorodibenzodioxines (PCDD)

TOXICITES

Aiguë

**Lésions cutanées, chloracné
Anomalies hépatiques**

Chronique

Altération du système immunitaire et du système nerveux

Perturbation endocrinienne et reprotoxicité (baisse de la fertilité)

Transfert placentaire et dans le lait maternel des dioxines

**→ les bébés sont les personnes les plus à risque
foetotoxicité
téatogénécité
avec anomalies du développement sexuel**

Cancérogénécité reconnue pour la 2,3,7,8 TCDD

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

QUELS PRODUITS ?

SUBSTANCES NATURELLES

SUBSTANCES SYNTHETIQUES

Pesticides
↓
organochlorés
organoazotés (triazines)

Biphényl-
polychlorés

Plastifiants
↓
phtalates

Antioxydants
Détergents

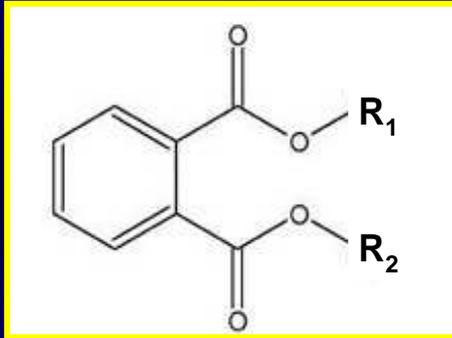
Organométalliques
↓
sel de TBT

bisphénol A

alkylphénols et dérivés
(nonylphénols et
nonylphénoléthoxylés)

PHTALATES

FORMULE CHIMIQUE



R_1 et $R_2 = H$

→ acide phtalique

produit à partir

du goudron de houille ou du pétrole

R_1 et $R_2 =$ radicaux alkyles

→ esters phtaliques ou phtalates

**Hydrocarbures aromatiques
dérivés du naphthalène**

Liste non exhaustive des phtalates

R_1

R_2

di 2 éthylhexyle

DEHP

2 éthylhexyle

2 éthylhexyle

benzylbutyle

BBP

benzyle

butyle

dibutyle

DBP

butyle

butyle

diéthyle

DEP

éthyle

éthyle

di-isononyle

DINP

isononyle

isononyle

diméthyle

DMP

méthyle

méthyle

di-isodécyle

DIDP

isodécyle

isodécyle

PHTALATES

PROPRIETES

- Utilisés depuis plus de 50 ans - production annuelle actuelle de 3,10⁶ tonnes
- En général, liquides visqueux, transparents, incolores, très peu volatils
- Hydrophobes avec une forte affinité pour les graisses et les alcools lourds
- Biodégradables mais persistance accrue dans le milieu aquatique car mélangés aux sédiments et boues

USAGES GENERAUX

SE RETROUVENT DANS DE NOMBREUX PRODUITS DE CONSOMMATION JOUANT LE RÔLE DE PLASTIFIANTS RENDANT LES MATÉRIAUX PLUS SOUPLES ET PLUS FLEXIBLES

- * 90 % des applications des phtalates concernent les matières plastiques souples (PVC), produits pour automobile, revêtements planchers et murs, jouets, emballages pour nourriture
- * accessoirement présents dans des produits cosmétiques
 - agents fixateurs augmentant le pouvoir de pénétration cutanée d'un produit
 - produits incorporés aux vernis pour les empêcher de se désagréger

USAGES PARTICULIERS

PHTALATES

USAGES GENERAUX

USAGES PARTICULIERS

- DEHP** - **plastifiant le plus utilisé pour le PVC** (matériel médical, rideaux de douche)
- parfums
- DMP** - parfums et déodorants
DEP - répulsif pour insectes
- DBP** - **plastifiant utilisé pour le PVC**, acétate de vinyle et de cellulose
- cosmétiques – parfums, déodorants, vernis –
- répulsif pour insectes
- DINP** - **plastifiant utilisé pour le PVC**
- incorporé dans les encres, peintures et laques, ainsi que produits d'étanchéité
- jouets d'enfants et emballages pour nourriture
- DIDP** - **plastifiant utilisé pour le PVC**
- utilisé dans l'industrie textile, peintures et vernis, encres (assouplissant)
- matériel médical
- BPP** - **plastifiant utilisé pour le PVC** (revêtements, produits automobiles)
- incorporé dans les parfums, colles et adhésifs

PHTALATES

MODES DE CONTAMINATION

INGESTION : mode de contamination critique

- par aliments riches en graisses (fromages, viandes) en contact avec **matériaux plastiques**
- par la salive chez les enfants portant les jouets en plastique à la bouche

VOIE INTRAVEINEUSE

- Exposition cruciale aux phtalates présents dans **poches sang** ou **sondes intraveineuses** surtout en cas d'hospitalisation prolongée - passage direct des phtalates dans le sang -
- Risque particulier pour les bébés et les femmes enceintes

DERMIQUE

Contamination possible par les phtalates présents dans les **produits cosmétiques**

INHALATION

Voie rarement concernée en raison de la très faible volatilité de ces produits
sauf pour les aérosols (cosmétiques et colles)

GROSSESSE

Transmission possible

- au fœtus au travers du placenta
- au jeune bébé par le lait maternel

PHTALATES

TOXICITE

- CHEZ L'HOMME

L'exposition individuelle pourrait être assez élevée quand on combine toutes les sources de contamination possibles

Mais la toxicité humaine est peu documentée (rares études, effectifs réduits)

- la toxicité aiguë n'est apparemment pas préoccupante
- la toxicité chronique est variable selon les phtalates mais peut se résumer en :
 - . neuropathies centrales, périphériques, autonomes (hypertension artérielle)
 - . pancytopénie avec réticulocytose
 - . accélération de la vitesse de sédimentation
 - . absence de génotoxicité et vraisemblablement de cancérogénécité (une étude évoque le risque accru de cancer de poumon chez travailleurs exposés au DEHP)
 - . perturbation endocrinienne
 - faible propriété estrogénique du DBP
 - activité antiandrogénique du DBP et MDP

Chez le jeune enfant, l'exposition aux phtalates pourrait plus rapidement devenir problématique

- présente une plus grande sensibilité que l'adulte
- reçoit des quantités plus importantes par rapport à son poids corporel

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

QUELS PRODUITS ?

SUBSTANCES NATURELLES

SUBSTANCES SYNTHETIQUES

Pesticides
↓
organochlorés
organoazotés (triazines)

Biphényl-
polychlorés

Plastifiants
↓
phtalates

Antioxydants
Détergents

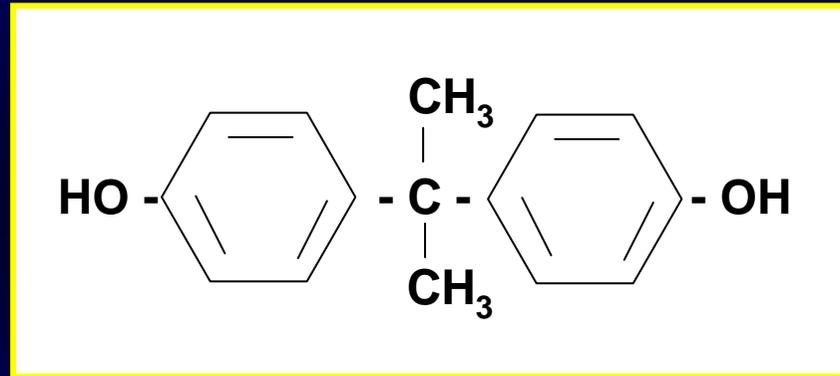
Organométalliques
↓
sel de TBT

bisphénol A

alkylphénols et dérivés
(nonylphénols et
nonylphénoléthoxylés)

BISPHENOL A

FORMULE CHIMIQUE



**Synthétisé à partir de phénol et d'acétone
pp' isopropylidene bisphénol**

BISPHENOL A

USAGES Production annuelle considérable (4 millions de tonnes en 2006)

- Monomère de base pour préparation de plastiques polymérisés de type polycarbonate (plastiques clairs et rigides des bouteilles d'eau réutilisables et des biberons
En France (2008), le bisphénol A est présent dans 90 % des biberons



Pour ne pas libérer le bisphénol A en quantité significative dans le lait,

- ne pas utiliser d'eau très chaude
- prescrire l'usage de biberons rayés, passés plusieurs fois au lave-vaisselle
- bannir le passage au four à micro-ondes

- Présent dans résines époxy servant de pellicule protectrice pour boîtes de conserve
- Présent également
 - dans les CD et les lunettes de soleil
 - dans les prothèses dentaires
 - dans certaines canalisations d'adduction d'eaux potables

BISPHENOL A

MODES DE CONTAMINATION

PAR INGESTION

L'apport est significatif pour la population générale

de 0,8 à 4,3 µg/kg/jour

Pour le jeune enfant, l'exposition varierait

- de 0,50 à 4,30 µg/kg/jour (enfant de 0 à 1 mois)
- de 0,27 à 1,75 µg/kg/jour (enfant de 12 à 18 mois)

- surtout par les aliments contaminés par migration de bisphénol A à partir de l'emballage ou des contenants en résine polycarbonatée
- par les eaux potables
- par les sols
- par les poussières

PAR INHALATION

Du bisphénol A est présent dans l'intérieur et dans l'air extérieur

BISPHENOL A

TOXICITE

- CHEZ L'HOMME

PERTURBATION ENDOCRINIENNE

Effets estrogéniques et androgéniques fortement suspectés

- hypofertilité par réduction du nombre et de la qualité des spermatozoïdes
- anomalies de développement (passage transplacentaire du bisphénol A)
→ dysgénésie testiculaire

CANCEROGENECITE

Prostate et sein

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

QUELS PRODUITS ?

SUBSTANCES NATURELLES

SUBSTANCES SYNTHETIQUES

Pesticides
↓
organochlorés
organoazotés (triazines)

Biphényl-
polychlorés

Plastifiants
↓
phtalates

Antioxydants
Détergents

Organométalliques
↓
sel de TBT

bisphénol A

alkylphénols et dérivés
(nonylphénols et
nonylphénoléthoxylés)

NONYLPHENOLS

FORMULE CHIMIQUE



- produit de synthèse, absent dans la nature
- production annuelle de 600 000 tonnes
- précurseurs des nonylphénols polyéthoxylés (NPE) tensioactifs permettant la dispersion et la miscibilité de liquides non mélangeables

NONYLPHENOLS

PROPRIETES

Relativement persistants

biodégradés après plusieurs semaines

(dépendant de la température, de l'acidité, de la lumière et du milieu)

→ bioaccumulables

permettant la contamination de l'environnement et des organismes

USAGES

Largement utilisés (NPE) dans l'industrie

- **agents de mouillage, dispersants, émulsifiants, détergents**
- **dans les peintures, la production de pâtes et papier, le traitement des métaux**
- **dans la pétrochimie**
- **dans les produits cosmétiques (shampooings) et nettoyants domestiques**
 - **présents à la maison, parfois en quantité importante**
- **biocides**

NONYLPHENOLS

TOXICITE

Les NP sont plus toxiques que les NPE (toxicité 2 à 200 fois supérieure)

Chez les NPE, la toxicité est inversement proportionnelle à la longueur de la chaîne éthoxyle

PERTURBATION ENDOCRINIENNE

Faible activité estrogénique des différentes molécules

1 000 à 10 000 fois inférieure à l'estradiol

mais il faut tenir compte

- **de la bioaccumulation dans la chaîne alimentaire
(facteur de concentration jusqu'à 3400 chez les invertébrés et les poissons)**
- **des effets cumulatifs des NPE et des métabolites dont les plus toxiques :**

nonylphénolmonoéthoxylé (NP1EO)

nonylphénoldiéthoxylé (NP2O)

acide nonylphénoxyacéique (NP1EC)

acide nonylphénoxyéthoxyacétique (NP2EC)

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

QUELS PRODUITS ?

SUBSTANCES NATURELLES

SUBSTANCES SYNTHETIQUES

Pesticides
↓
organochlorés
organoazotés (triazines)

Biphényl-
polychlorés

Plastifiants
↓
phtalates

Antioxydants
Détergents

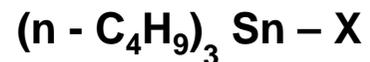
Organométalliques
↓
sel de TBT

bisphénol A

alkylphénols et dérivés
(nonylphénols et
nonylphénoléthoxylés)

TRIBUTYLETAIN

PROPRIETES



où X est un groupement anionique de charge unitaire

**1/2 vie de 360 à 775 jours dans eaux de surface
10 ans ou plus en condition anaérobie**

USAGES

Biocide puissant

pesticide et produit antifouling (peintures antisalissures)

peinture antifouling à base d'étain interdite à partir du 1^{er} janvier 2003

Actuellement, le TBT est utilisé comme

- **antifongique dans l'industrie du papier, du cuir et du textile**
- **désinfectant dans les centrales électriques et en milieu hospitalier**
- **répulsif pour rongeurs**
- **biocide pour produits grand public**
oreillers antiallergiques, aérosols pour pieds
- **additif stabilisant du PVC (présent dans produits grande consommation)**

TRIBUTYLETAIN

TOXICITE

CHEZ L'ANIMAL

PERTURBATION ENDOCRINIENNE

- Responsable d'«**imposexe**»
chez *Nucella lapillus* (petit escargot marin ou pourpre de l'Atlantique)
→ apparition d'un pénis chez la femelle avec obstruction de l'oviducte
ce qui bloque la reproduction de l'espèce
entraînant une diminution brutale de population
(à la dose de 0,5 mg/litre d'eau)
- Affecte la démographie d'autres organismes aux concentrations 40 mg/gr poids sec

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

QUELS PRODUITS ?

SUBSTANCES NATURELLES

SUBSTANCES SYNTHETIQUES

Pesticides
↓
organochlorés
organoazotés (triazines)

Biphényl-
polychlorés

Plastifiants
↓
phtalates

Antioxydants
Détergents

Organométalliques
↓
sel de TBT

Médicaments

MEDICAMENTS

Le **MÉDICAMENT** est évidemment et avant tout une substance possédant des propriétés curatives, préventives ou capables d'établir un diagnostic

MAIS

des manifestations indésirables peuvent également apparaître à la suite de l'absorption de médicaments, ce qui permet d'établir pour chaque molécule un profil de risque

Parmi les manifestations indésirables des médicaments

- toxicités hépatique, rénale, hématologique
 - toxicité immunologique
 -
 - toxicité environnementale
- jusqu'à présent **tout à fait sous-estimée, voire ignorée**

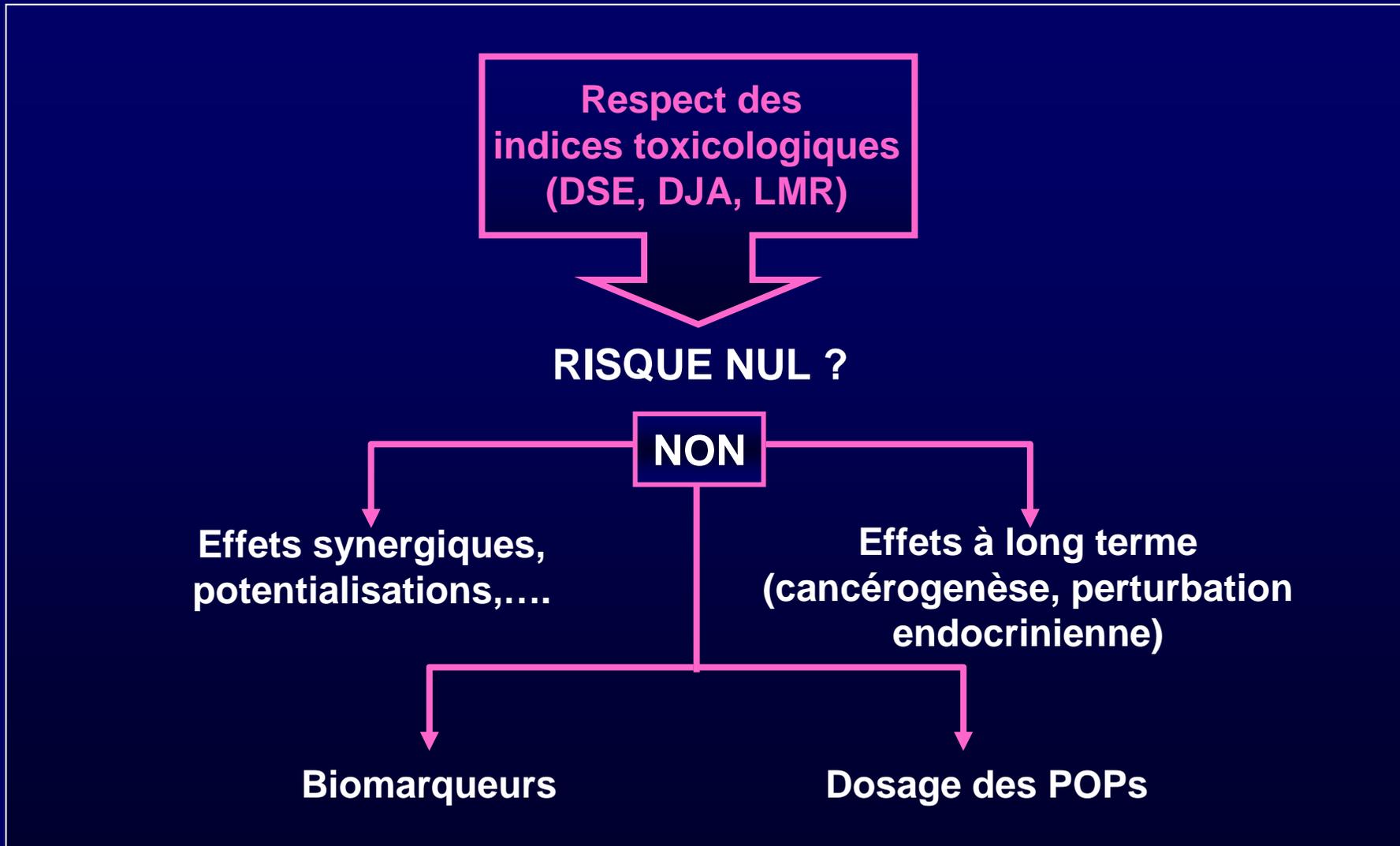
Des résidus de médicaments humains ou vétérinaires présents via l'urine et les matières fécales dans les stations d'épuration sont ingérés par des espèces marines ou d'eau douce vivant en aval des exutoires des stations d'épuration

→ on note dans ces espèces une hypofertilité due à l'effet perturbateur endocrinien des médicaments non biodégradables ou de métabolites

PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES LIEES AUX POLLUANTS ENVIRONNEMENTAUX

QUE FAUT-IL DETERMINER POUR EVALUER LA CONTAMINATION ?

Que faut-il déterminer pour évaluer la contamination ?



Que faut-il déterminer pour évaluer la contamination ?

BIOMARQUEURS

détection et quantification
des effets biologiques

MAIS

- non spécificité des réponses
- effets synergiques ou antagonistes entre polluants
- capacité d'adaptation des espèces
- période de latence de certaines réponses
- ...

RESIDUS DE POPs

**INTERPRETATION
DIFFICILE**

PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES LIEES AUX POLLUANTS ENVIRONNEMENTAUX

METHODES DE DOSAGE

Méthodes de dosage

Préparation de l'échantillon

LLE
(éther de pétrole, diéthyléther)

↓
Phase organique

↓
SPE Bond Elut Certify

↓
Evaporation

↓
Reprise par hexane

↓
GC

Standard Interne

Endosulfan - d₄ 0,5 mg/ml

GC / MS / MS

Interscience Polaris Ion-Trap

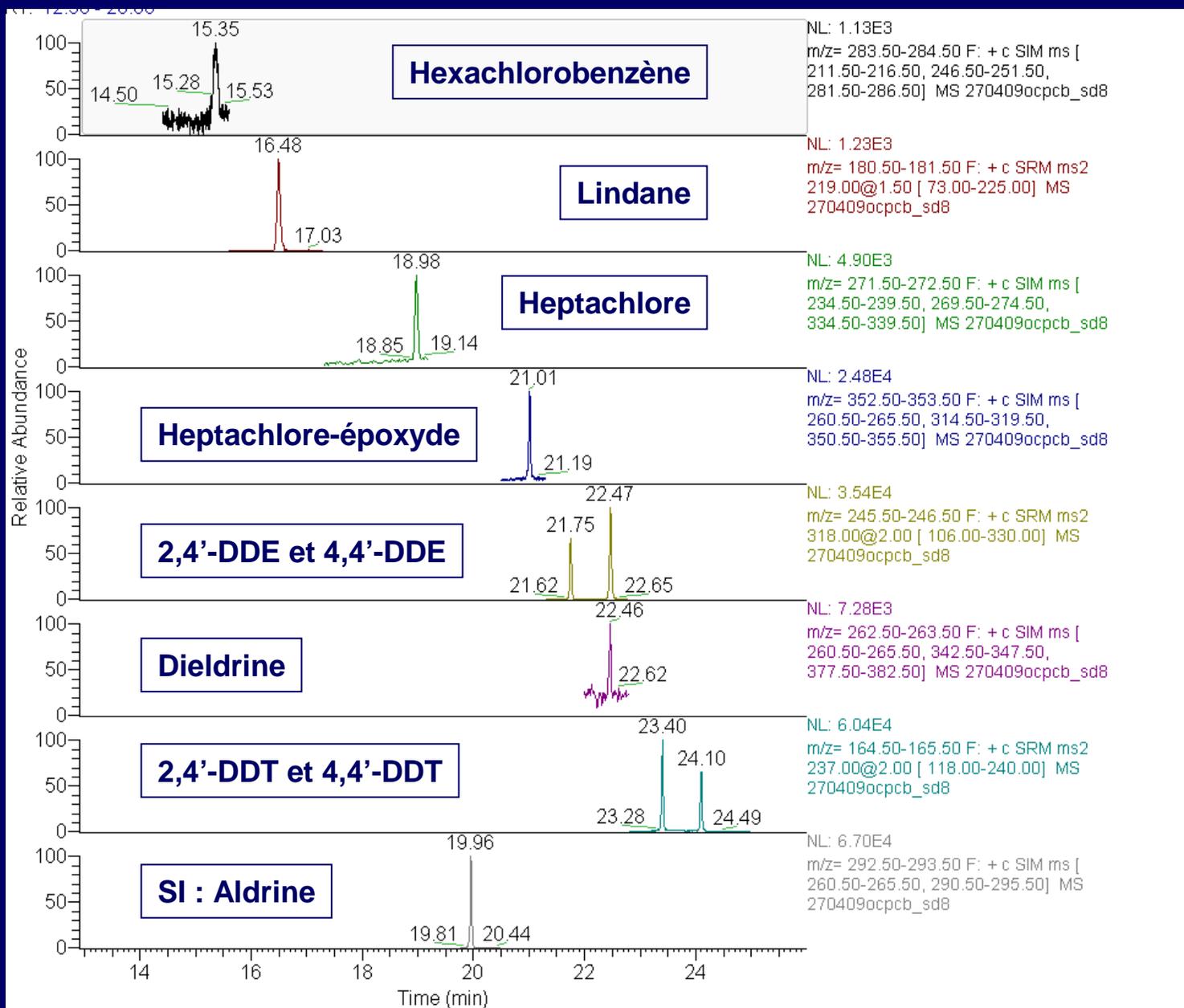
Colonne : HP 5 ms

5% PH ME Siloxane
(30 m x 0,25 mm id)

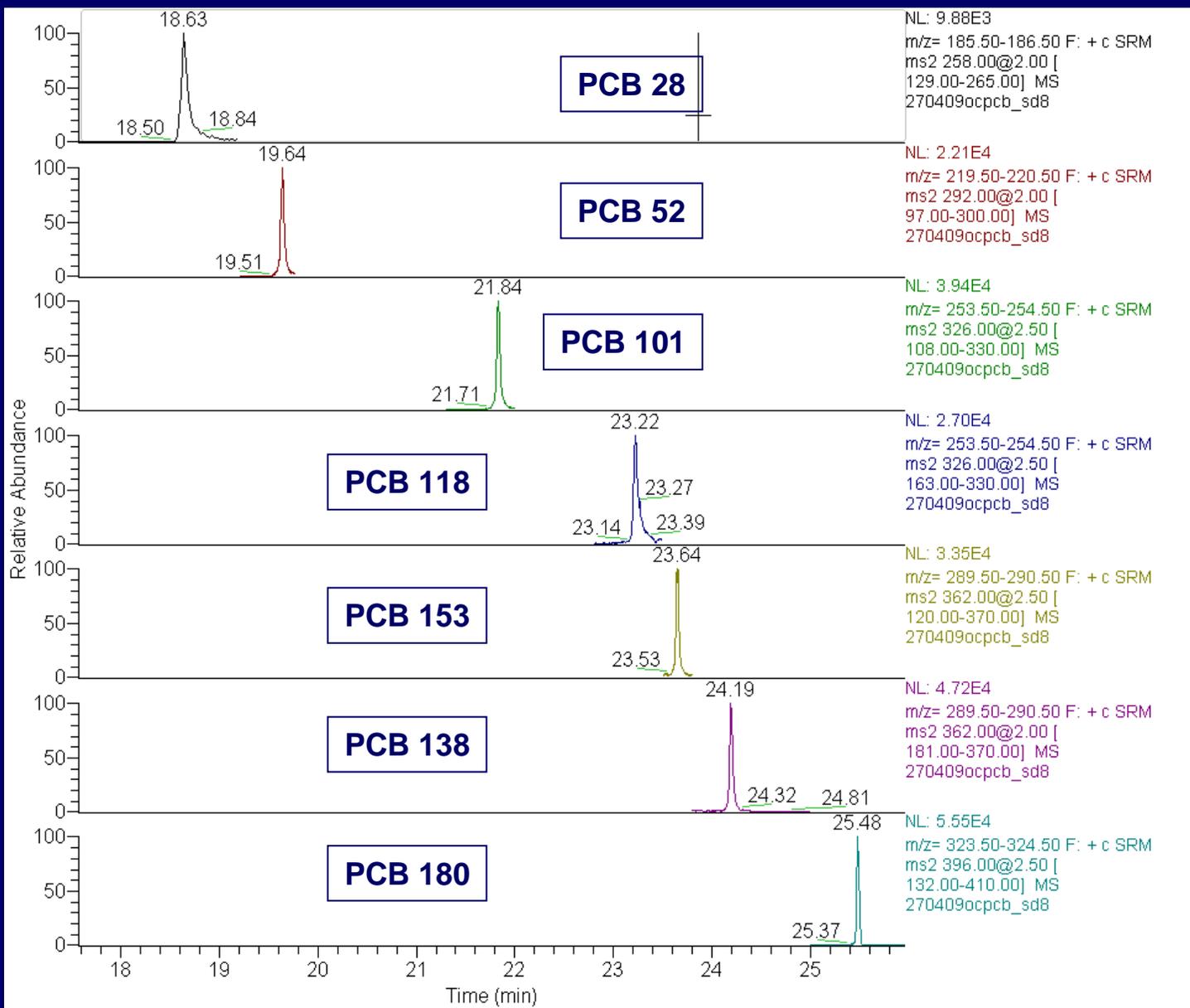
Ionisation : impact électronique, 70 eV

Détection MS/MS

Méthodes de dosage



Méthodes de dosage



Méthodes de dosage

	Sensibilité (LOQ µg/L)	Linéarité (LOL µg/L)	Justesse (biais %)	Répétabilité (CV %)	Reproductibilité (CV %)
Organochlorés	de 1,0 à 3,0	30	de -14,5 à 6,9	de 2,4 à 19,2	de 3,0 à 13,5
PCBs	de 0,8 à 1,5	30	de - 7,2 à 9,2	de 2,4 à 12,3	de 3,6 à 13,5

**Méthodes chromatographiques simples
sensibles et spécifiques
utilisant un faible volume d'échantillon (1 ml)**

LABEL qualité BELTEST

CQ interlaboratoire AMAP Ring Test (Québec) : 3 tests par an , 3 échantillons

Evolution pour 2^{ème} semestre 2009 :

- GC-MS Triple Quadrupole AGILENT 7000A
- Elargissement du menu « POPs »

TROIS SUJETS D'ETUDE

