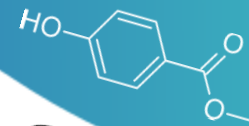


# Comment un laboratoire de biologie clinique peut-il contribuer à l'étude des perturbateurs endocriniens ?

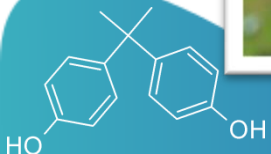
Patrice DUFOUR

PhD, pharmacien biologiste

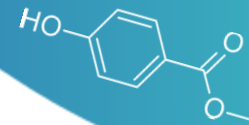
*Service de Toxicologie clinique, médico-légale, de l'environnement et en entreprise*



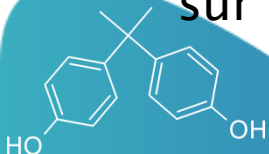
# Quelques visages contemporains

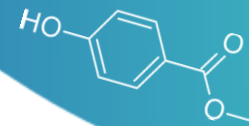


# La pionnière



En 1962, publication du livre « Silent Spring », une des premières publications alertant sur l'impact délétère des activités humaines sur l'environnement.

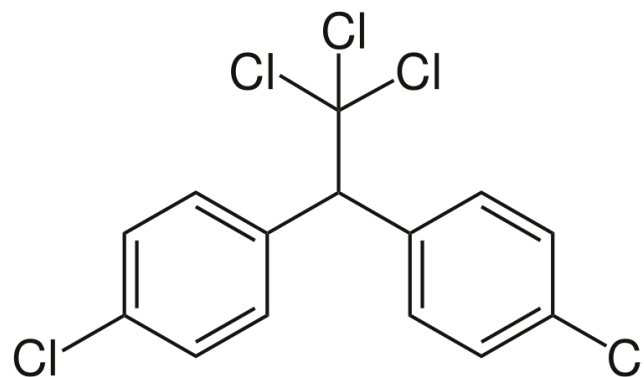




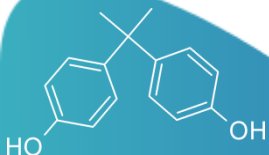
# Du Capitole à la roche Tarpéienne

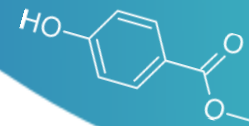


Docteur **Paul Hermann Müller** prix Nobel de médecine en 1948 pour la découverte de l'efficacité du DDT comme insecticide.  
Lutte contre la malaria (moustique) ou le typhus (pou).



**Dichlorodiphényltrichloroéthane**





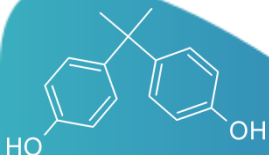
# Du Capitole à la roche Tarpéienne

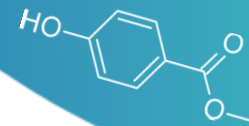


Dans le « Silent Spring », **Rachel Carson** alerte sur le déclin des populations d'oiseaux à cause du DDT qui réduit l'épaisseur des coquilles d'œufs. « Printemps silencieux » fait référence aux chants d'oiseaux qui se rarifient dans la Nature.

Le **Pygargue à tête blanche** :

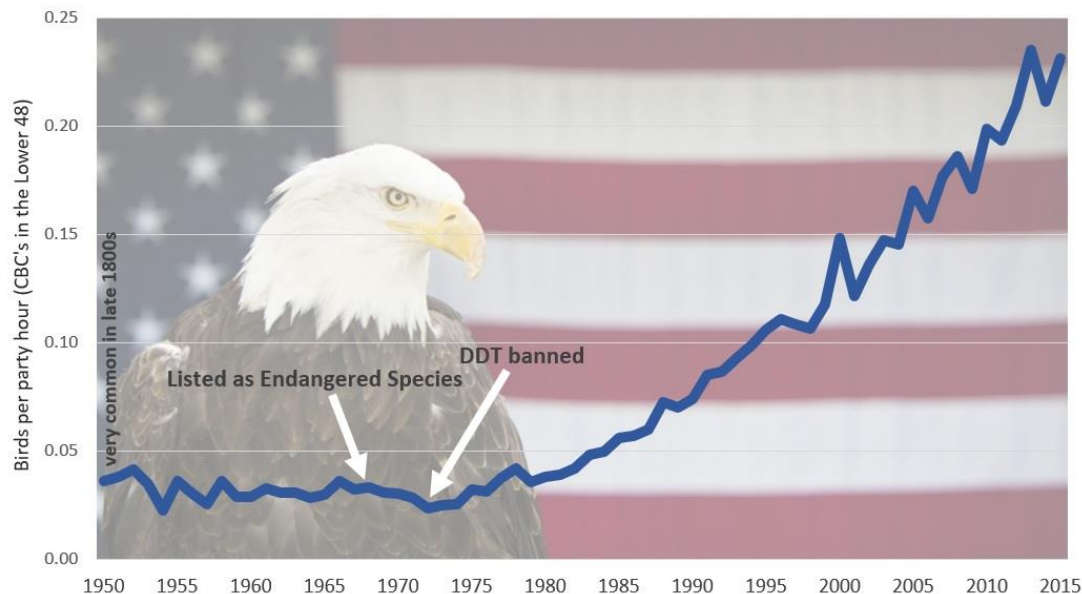
- Population en 1782 : jusqu'à 100 000 individus aux USA
- Population en 1963 : 417 couples





# Du Capitole à la roche Tarpéienne

The Recovery of the Bald Eagle

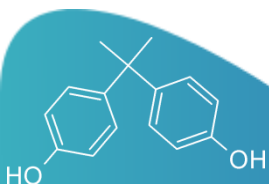


En 1972, le DDT est interdit aux USA.

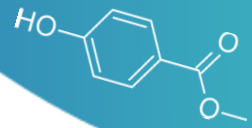
Le **Pygargue à tête blanche** :

- Population en 1782 : jusqu'à 100 000 individus aux USA
- Population en 1963 : **417 couples**
- Population en 2021 : **71 467 couples**

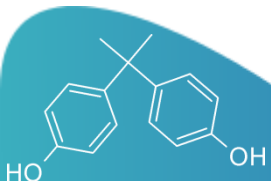
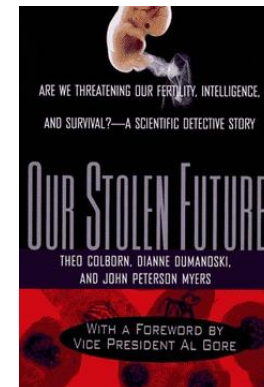
Mise en évidence d'un lien de cause à effet entre la contamination de l'environnement par un polluant et un effet sur la santé d'un être vivant.



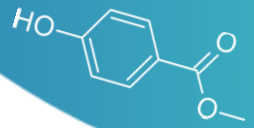
# Prise de conscience du phénomène et lui donner un nom



Début des années 90, **Theodora Colborn** compile les résultats de ses travaux sur la contamination des prédateurs des Grands Lacs par des polluants (PCB) et l'effet sur leur santé. Elle organise en 1991, une réunion scientifique durant laquelle est inventé le terme « **perturbateurs endocriniens** ». En 1992, elle publie « **Our Stolen Future** », autre livre fondateur du mouvement écologique.



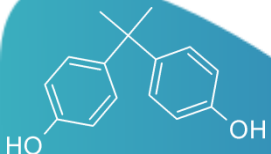
# Prise de conscience du phénomène et lui donner un nom

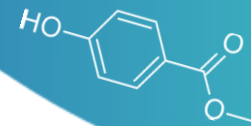


En 2002, définition de l'OMS. Un **perturbateur endocrinien** est « *une substance ou un mélange de substances exogènes altérant les fonctions du système endocrinien et induisant de ce fait des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou de (sous) populations* ».



**Organisation  
mondiale de la Santé**

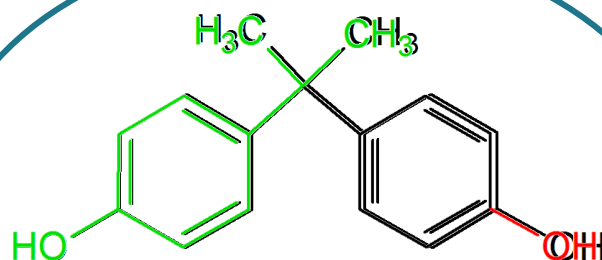




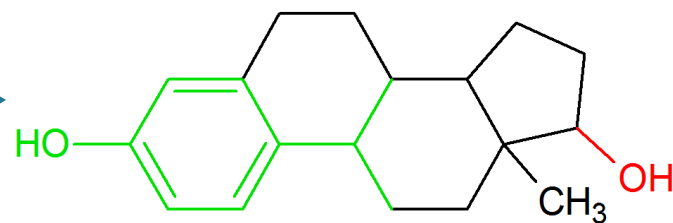
# Exemple de perturbateur endocrinien



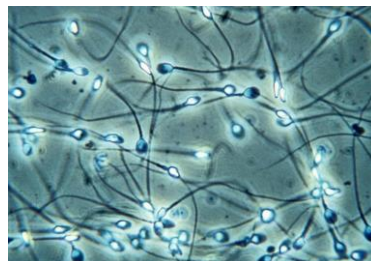
1. Substance exogène



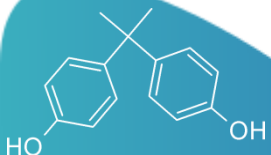
**Bisphénol A**

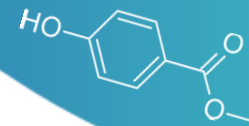


2. Altère les fonctions du système endocrinien

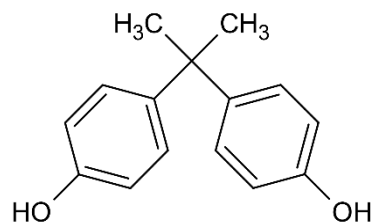


3. Provoque des effets néfastes pour la santé



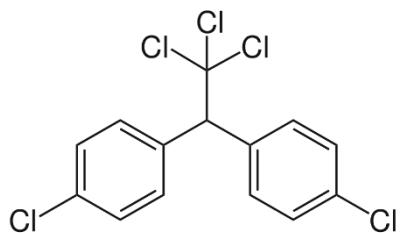


# Ampleur du phénomène



**Bisphénol A**

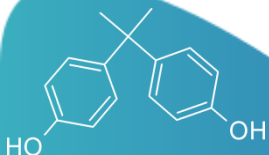
**Production annuelle** : 5,8 millions de tonnes en 2023.



**DDT**

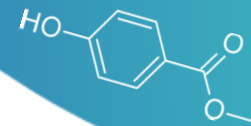
**Production cumulée** : 2 millions de tonnes. Temps de demi-vie : jusqu'à 30 ans dans le sol.

800 molécules selon le rapport de l'OMS de 2012 ;  
1482 molécules dans la liste TEDX ;  
792 molécules d'après DEDUCT (étude chez l'Homme ou le rongeur).

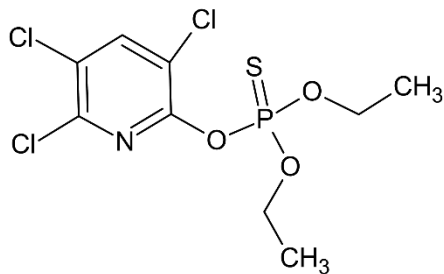




# Quelques PE emblématiques : les non persistant



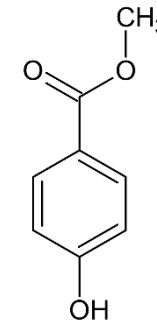
## Les pesticides organophosphorés



Chlorpyrifos

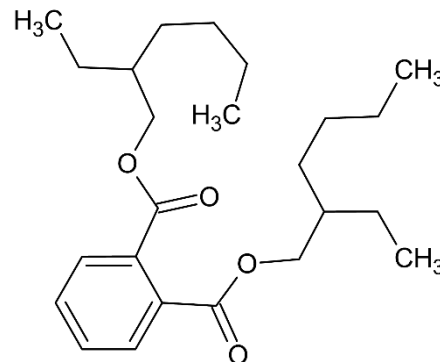


## Les parabènes

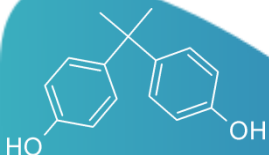


Méthylparabène

## Les phtalates



Diéthylhexylphtalate





# Quelques PE emblématiques : et même quelques métaux



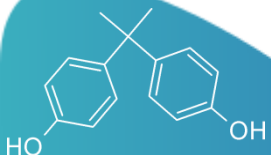
Arsenic

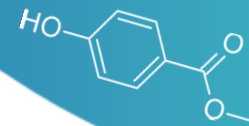


Plomb

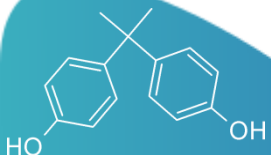
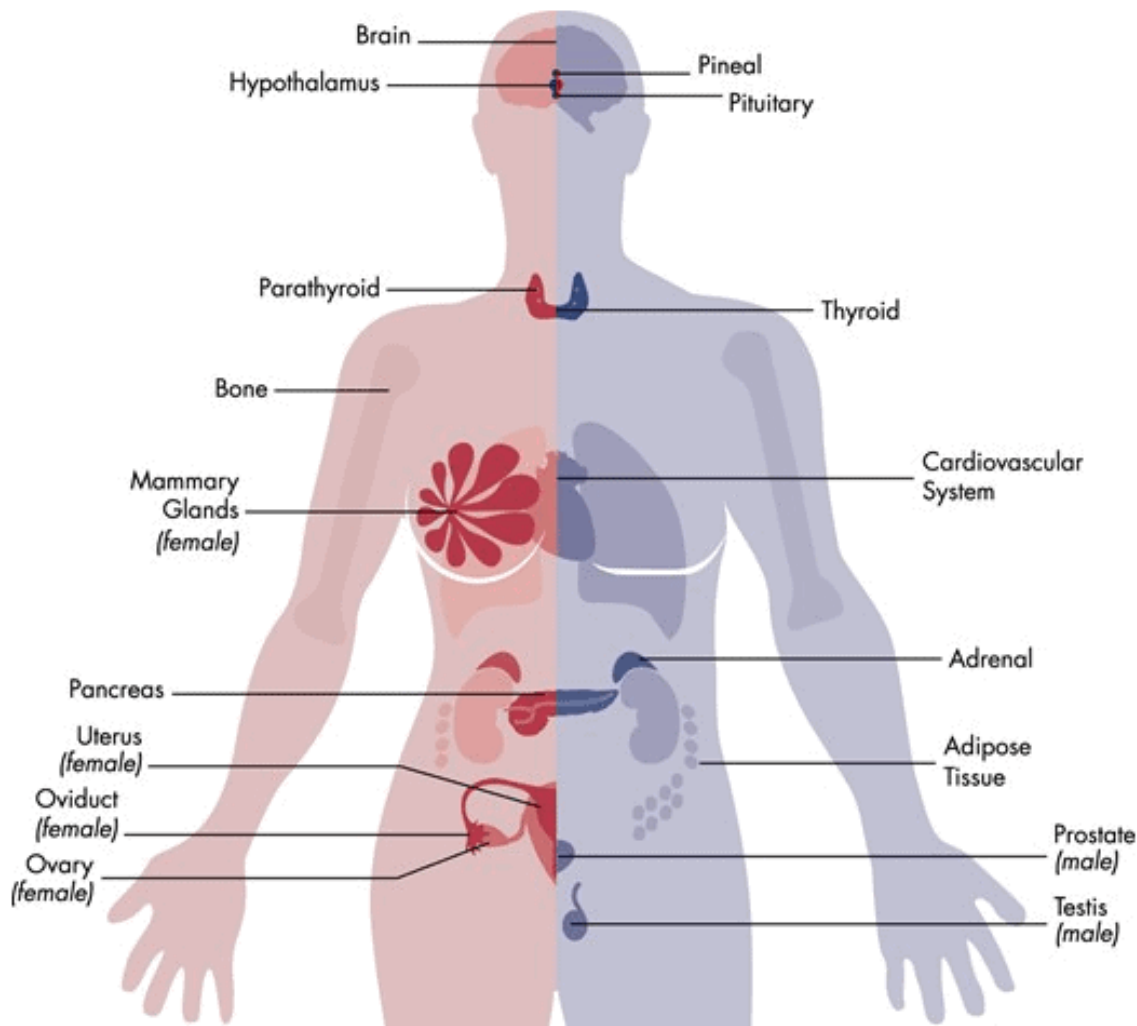


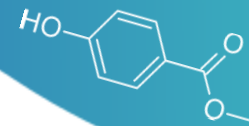
Mercure





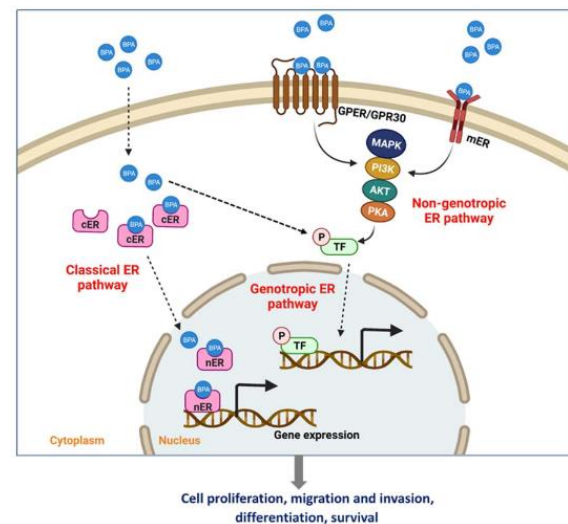
# Le système endocrinien





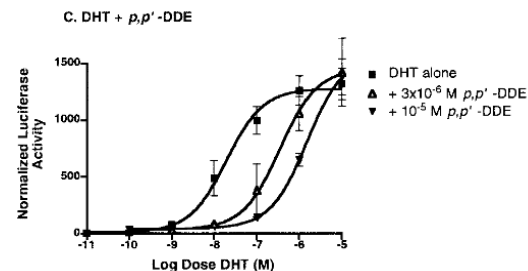
# Trois modes d'action

**Agonisme sur les récepteurs** : le PE va se fixer sur le récepteur de l'hormone et l'activer comme le ferait l'hormone naturelle  
 Par ex. le Bisphénol A a une affinité pour le récepteur aux estrogènes  $\alpha$  (affinité 1000 à 2000  $\times$  moins importante que E2) et est capable de l'activer.

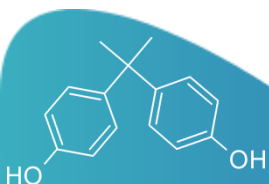


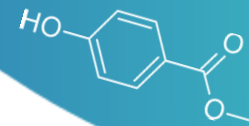
Manoj Sonavane

**Antagonisme sur les récepteurs** : le PE va se fixer sur le récepteur et va empêcher l'hormone naturelle de produire son action sur celui-ci. Par exemple, le p,p'-DDE bloque l'action de la dihydrotestostérone sur le récepteur aux androgènes.



Maness et al., 1998

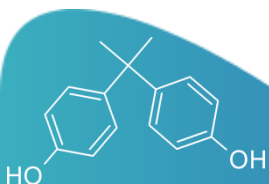
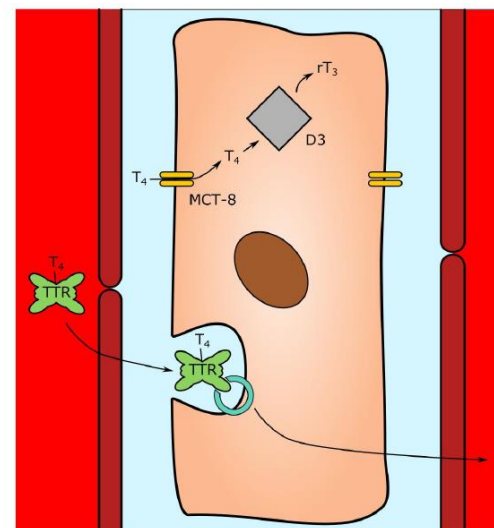


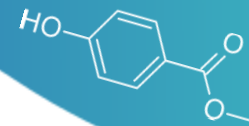


# Trois modes d'action

**Interactions avec la production, le transport, la métabolisation des hormones** : le PE va interférer avec les enzymes ou les protéines intervenant dans l'homéostasie de l'hormone. Ex. la transthyréine responsable du transport des hormones thyroïdiennes dans le sang.

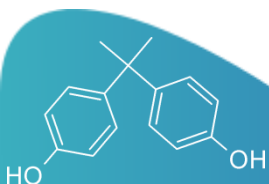
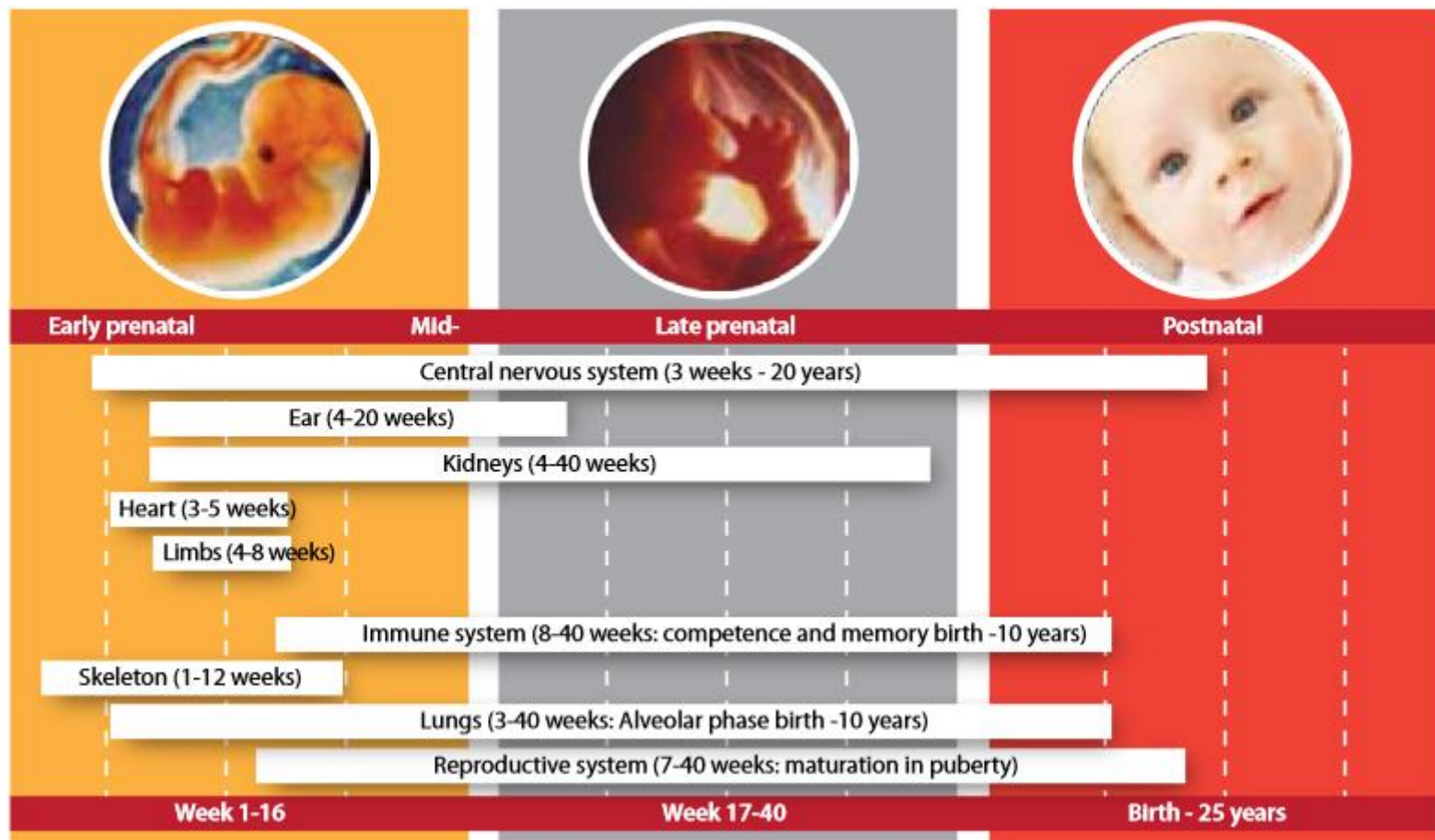
Produit chimique	Affinité relative (T <sub>4</sub> )	Référence
PFOA	0,064	Weiss et al., 2009
PCB 153	0,55	Chauhan et al., 2000
BDE 47	0,0022	Hamers et al., 2006
4-OH-CB 107	3,3	Meerts et al., 2000
6-OH-BDE 47	0,26	Hamers et al., 2006
PCP	0,6	Marchesini et al., 2008
TBBPA	1,6	Hamers et al., 2006
2,4,6-TBP	10	Hamers et al., 2006

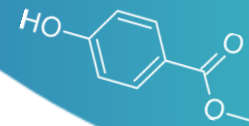




# Une toxicologie à part

## Les périodes vulnérables



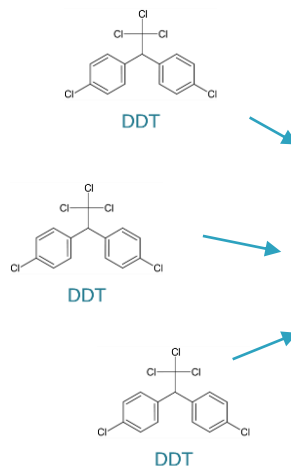


# Une toxicologie à part

## Un impact transgénérationnel



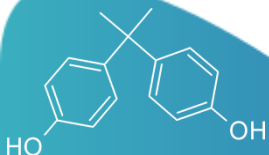
1980, Lac Apopka  
(Floride)

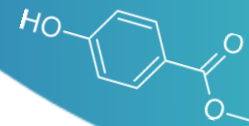


**1<sup>ère</sup> génération** : contaminée par de grandes quantités de DDT, va tout de même se reproduire.

**2<sup>ème</sup> génération** : naissance d'alligators « intersexe », de mâles sans spermatozoïdes et de femelles qui pondent des œufs morts.

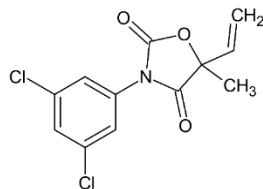
**3<sup>ème</sup> génération** : chute de la natalité et donc de la population.



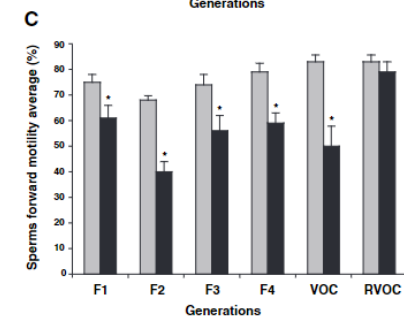
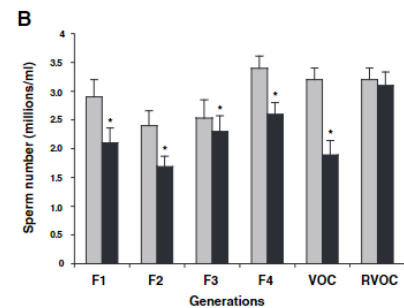
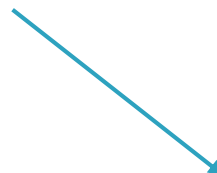


# Une toxicologie à part

Un impact transgénérationnel (Anway et al., 2005)

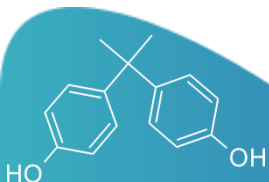


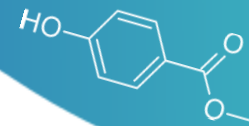
Rats femelles exposées pendant la gestation à de la vinclozolin (fongicide)



Impact sur la spermatogénèse

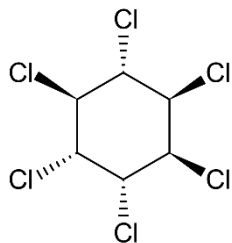
Modifications de la méthylation des histones qui se transmettent de génération en génération



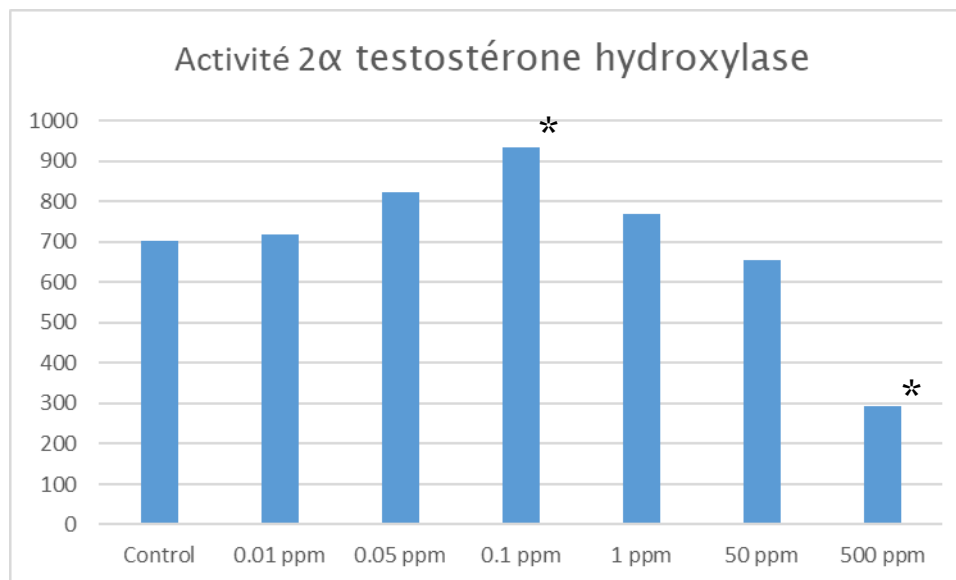


# Une toxicologie à part

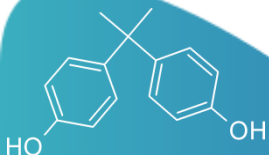
Les relations non-monotones (Puatanaochokchai et al., 2006)

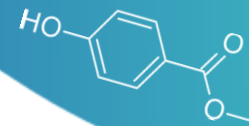


Rats exposés à l' $\alpha$ -hexachlorohexane.  
L'activité enzymatique du foie est ensuite mesurée.



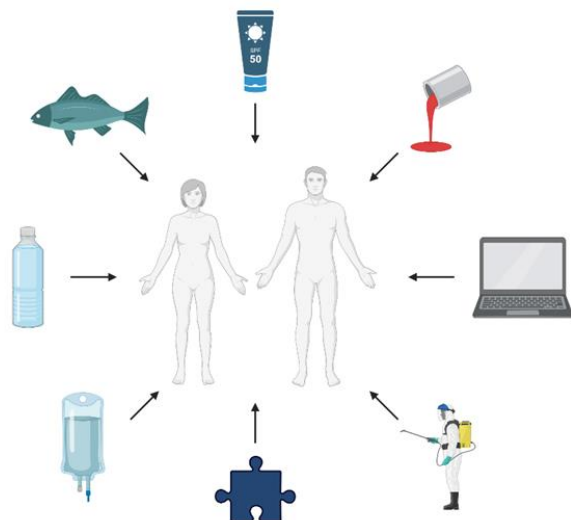
A faibles concentrations mise en place de mécanisme de détoxification qui sont dépassés à hautes doses → souffrance cellulaire.



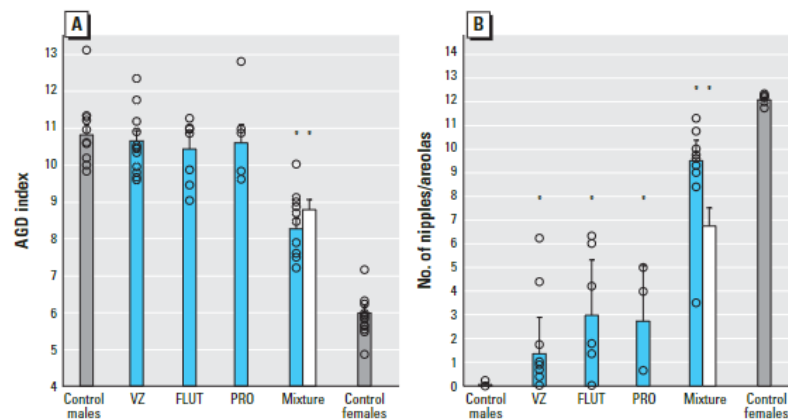


# Une toxicologie à part

## L'effet cocktail

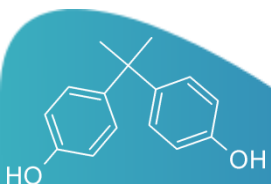


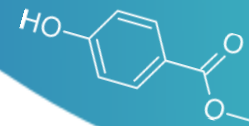
Actions additives, qui s'annulent ou synergiques.



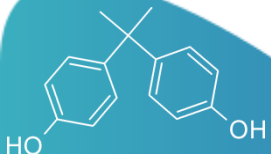
Hass et al., 2007

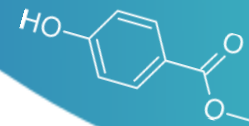
Rats exposés *in utero* à la vinclozoline, la procymidone et le flutamide ou un mélange des 3. Observation de la distance ano-génitale (A) et du nombre de mamelons (B).





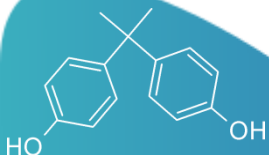
# Comment étudier les PE ?

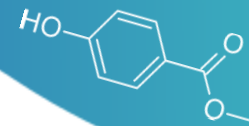




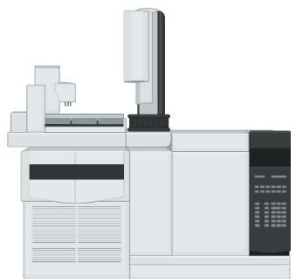
# Un long cheminement

- ▶ On ne peut pas exposer des volontaires sains et étudier les effets qui apparaissent.
- ▶ Il faut accumuler les études :
  - *In vitro* → Mettre en évidence des mécanismes physiologiques.
  - *In vivo* chez l'animal → attention extrapolation vers l'Homme.
  - **Epidémiologiques** chez l'Homme → nombreuses difficultés :
    - Lien de causalité,
    - Populations différentes,
    - Effet cocktail,
    - Délai d'apparition des effets et d'élimination des polluants,
    - Absence d'exposition nulle,
    - Etc.



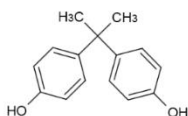


# Et dans notre service ?

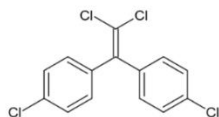


## Chromatographie gazeuse et spectromètre de masse

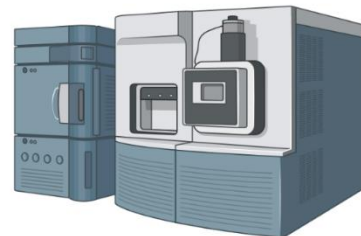
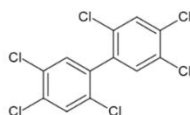
Bisphenols & triclosan



Pesticides organochlorés

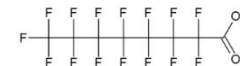


PCBs

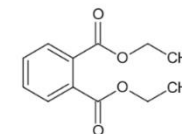


## Chromatographie liquide et spectromètre de masse

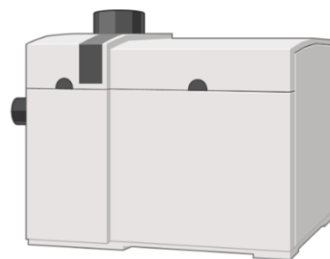
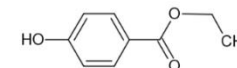
Composés perfluorés



Métabolites de phthalates



Parabens & benzophenone-3



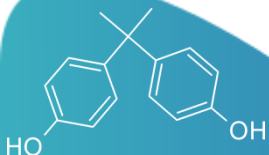
## Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif

Métaux

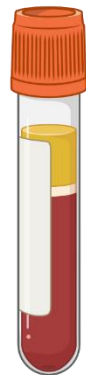
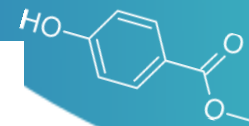
33  
As

48  
Cd

82  
Pb



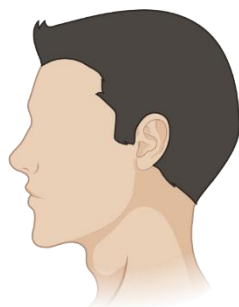
# Et dans notre service ?



Sang/sérum



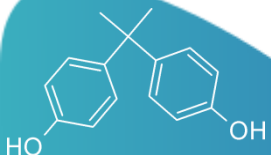
Urine



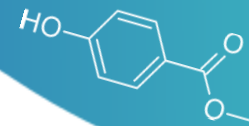
Cheveux



Lait maternel



# Contribution analytique

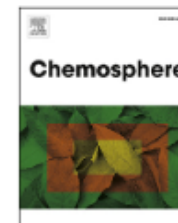


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Chemosphere

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/chemosphere](http://www.elsevier.com/locate/chemosphere)



### Simple and fast method for the measurement of legacy and novel brominated flame retardants in human serum

Catherine Pirard <sup>a, b, \*</sup>, Corinne Charlier <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Clinical, Forensic and Environmental Toxicology, CHU of Liege, B35, 4000 Liege, Belgium

<sup>b</sup> Center for Interdisciplinary Research on Medicines (CIRM), University of Liege (ULg), CHU (B35), 4000 Liege, Belgium



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Journal of Chromatography B

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/chromb](http://www.elsevier.com/locate/chromb)



### Validation of a novel and rapid method for the simultaneous determination of some phenolic organohalogenes in human serum by GC-MS

Patrice Dufour <sup>a, b, \*</sup>, Catherine Pirard <sup>a, b</sup>, Corinne Charlier <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Clinical, Forensic and Environmental Toxicology, University of Liege (ULg), CHU (B35), 4000 Liege, Belgium

<sup>b</sup> Center for Interdisciplinary Research on Medicines (C.I.R.M.), University of Liege (ULg), CHU (B35), 4000 Liege, Belgium



# Biomonitoring



- ▶ Cohorte de la Province de Liège, 250 adultes recrutés en 2015.

International Journal of Hygiene and Environmental Health 221 (2018) 211–222

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Hygiene and Environmental Health

Science of the Total Environment 599–600 (2017) 1856–1866

Contents lists available at ScienceDirect

Science of the Total Environment

Toxicology Letters 333 (2020) 13–21

Environmental Research 214 (2022) 113852

Contents lists available at ScienceDirect

Environmental Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/envres](http://www.elsevier.com/locate/envres)

environmental research

Check for updates

The curcadmium and the Catherine  
Determi Belgian human o  
Patrice Du  
Backgro populat  
Catherine  
Laboratory of C  
Center for Interdisc  
Health and Que

Laboratory of Clinical  
Center for Interdisc

Laboratory of C

Urinary levels of parabens, phthalate metabolites, bisphenol A and plasticizer alternatives in a Belgian population: Time trend or impact of an awareness campaign?

Catherine Pirard<sup>a,b,\*</sup>, Corinne Charlier<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Clinical, Forensic and Environmental Toxicology, CHU of Liege, B35, 4000, Liege, Belgium  
<sup>b</sup> Center for Interdisciplinary Research on Medicines (CIRM), University of Liege (ULiege), CHU (B35), 4000, Liege, Belgium

The curcadmium and the Catherine  
Determi Belgian human o  
Patrice Du  
Backgro populat  
Catherine  
Laboratory of C  
Center for Interdisc  
Health and Que

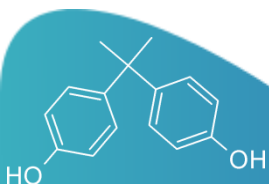
Laboratory of Clinical  
Center for Interdisc

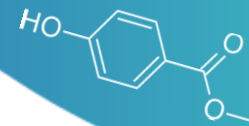
Laboratory of C

Urinary levels of parabens, phthalate metabolites, bisphenol A and plasticizer alternatives in a Belgian population: Time trend or impact of an awareness campaign?

Catherine Pirard<sup>a,b,\*</sup>, Corinne Charlier<sup>a,b</sup>

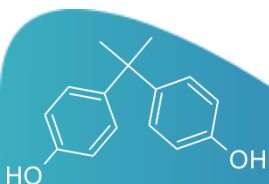
<sup>a</sup> Laboratory of Clinical, Forensic and Environmental Toxicology, CHU of Liege, B35, 4000, Liege, Belgium  
<sup>b</sup> Center for Interdisciplinary Research on Medicines (CIRM), University of Liege (ULiege), CHU (B35), 4000, Liege, Belgium



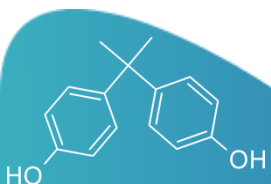
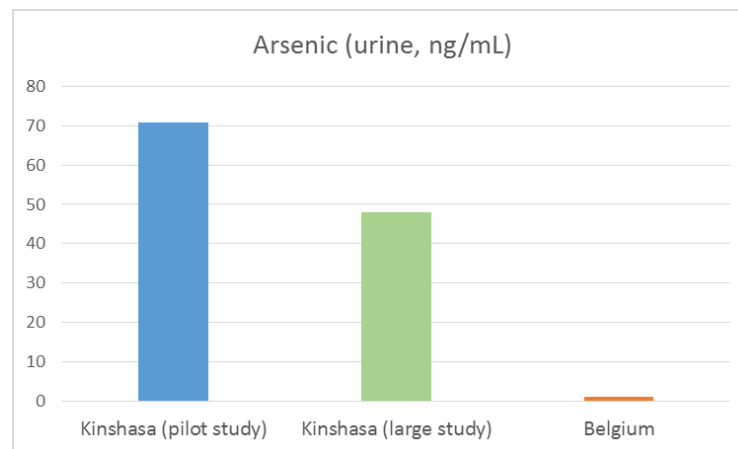
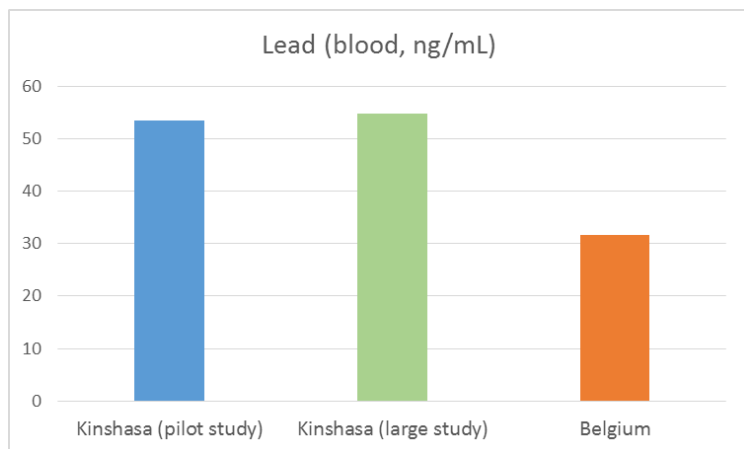
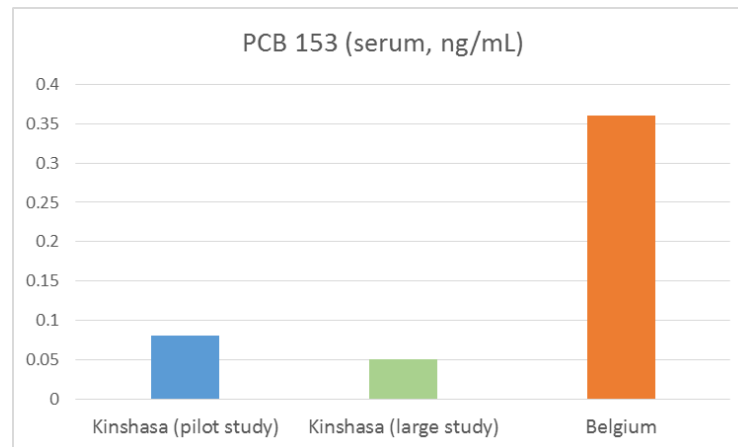
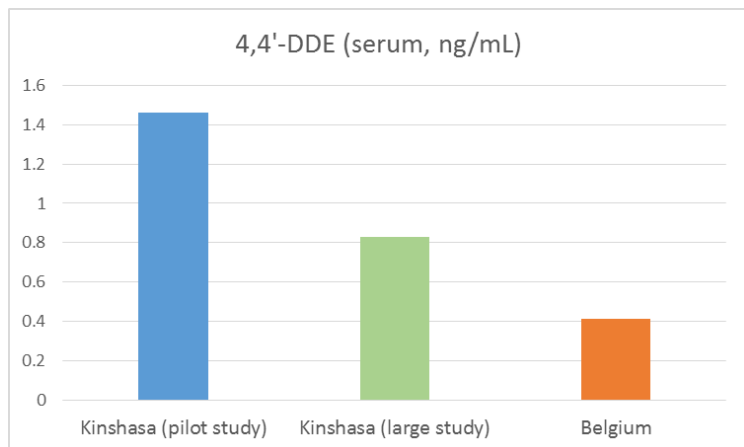
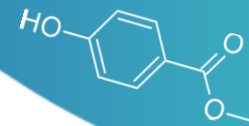


# Biomonitoring (Kinshasa)

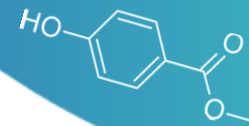
- ▶ 2022 : 150 adultes de la ville du Kinshasa en RDC
- ▶ 2025 : Etude cas-contrôles diabètes, (~240 volontaires)



# Biomonitoring (Kinshasa)

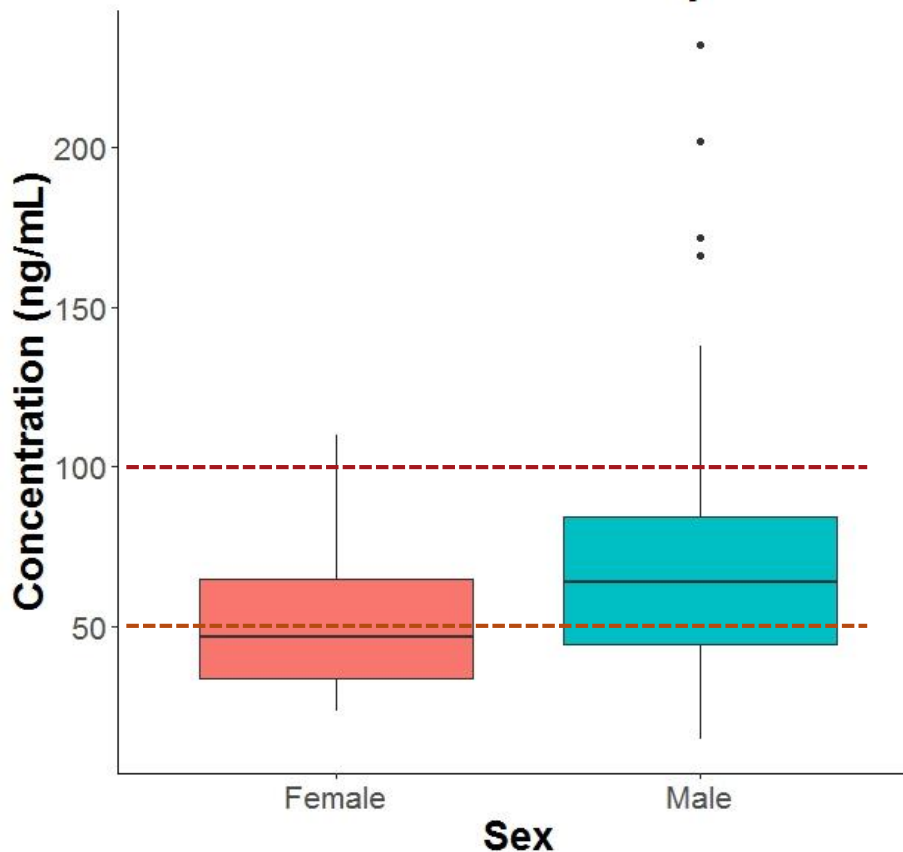


# Biomonitoring (Kinshasa)



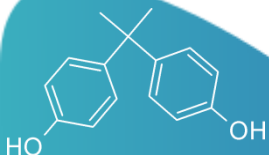
Plomb

Concentration of lead per sex

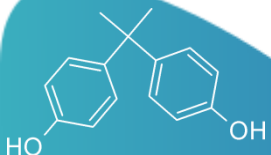
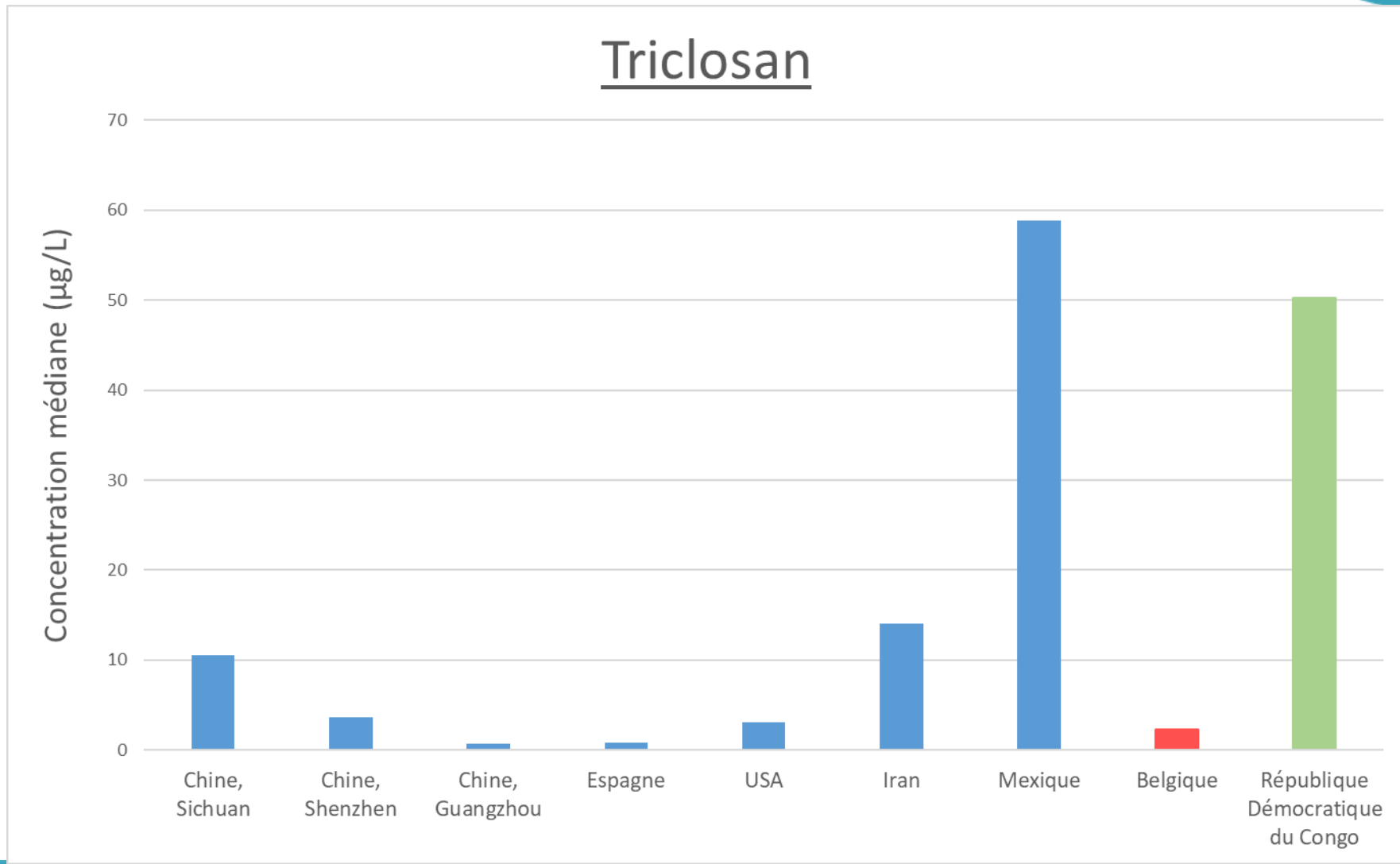


19 individus (12,6%) > limite OMS (100  $\mu\text{g/L}$ ) anémie, atteintes cognitives, hypertension, avortements spontanés.

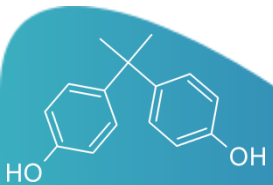
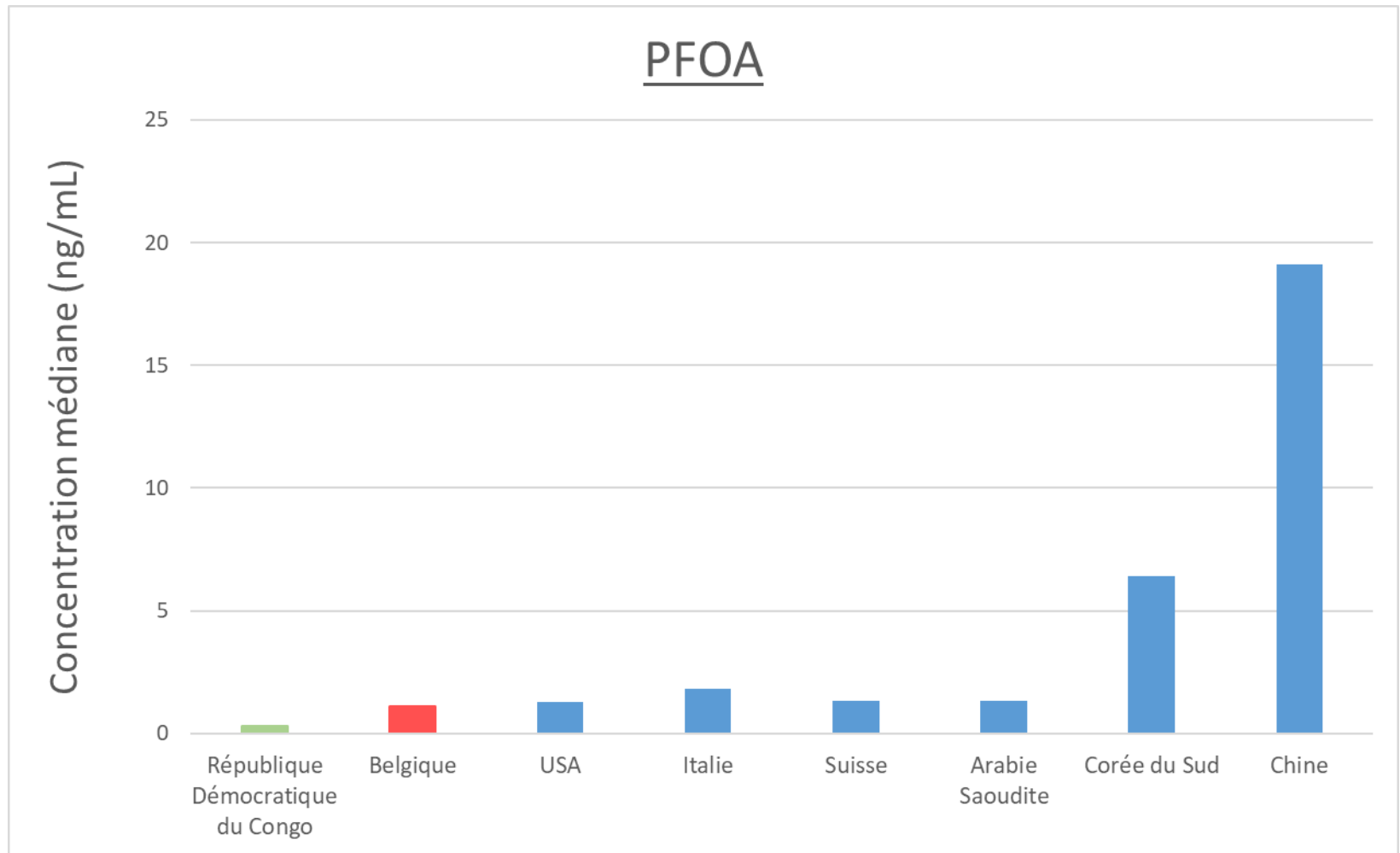
86 individus (57%) > limite OMS (50  $\mu\text{g/L}$ ) perte de points de QI chez l'enfant, diminution du poids à la naissance.

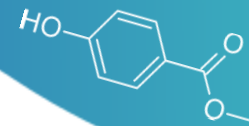


# Biomonitoring (Kinshasa)

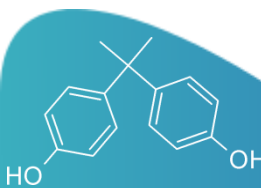
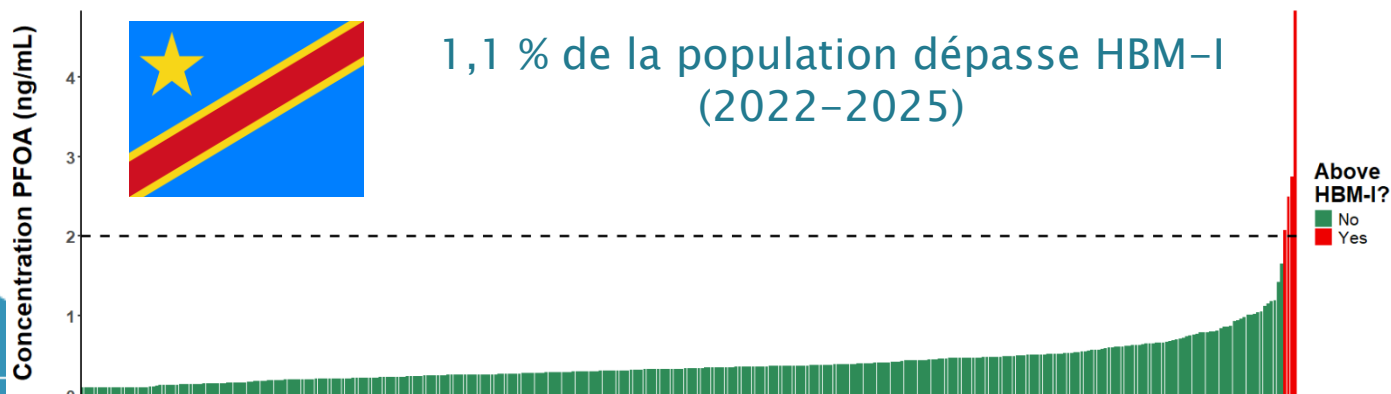
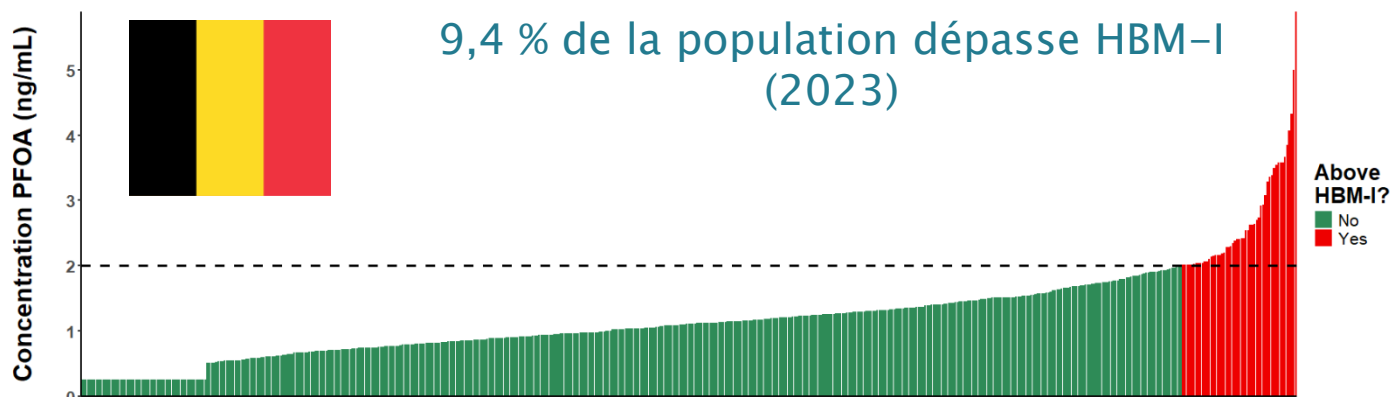
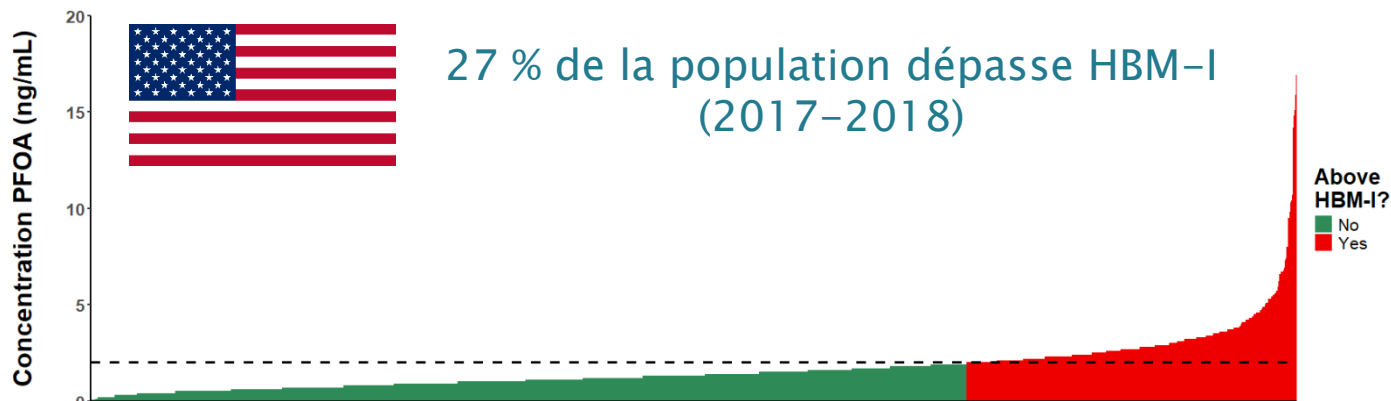


# Biomonitoring (Kinshasa)

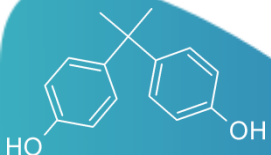
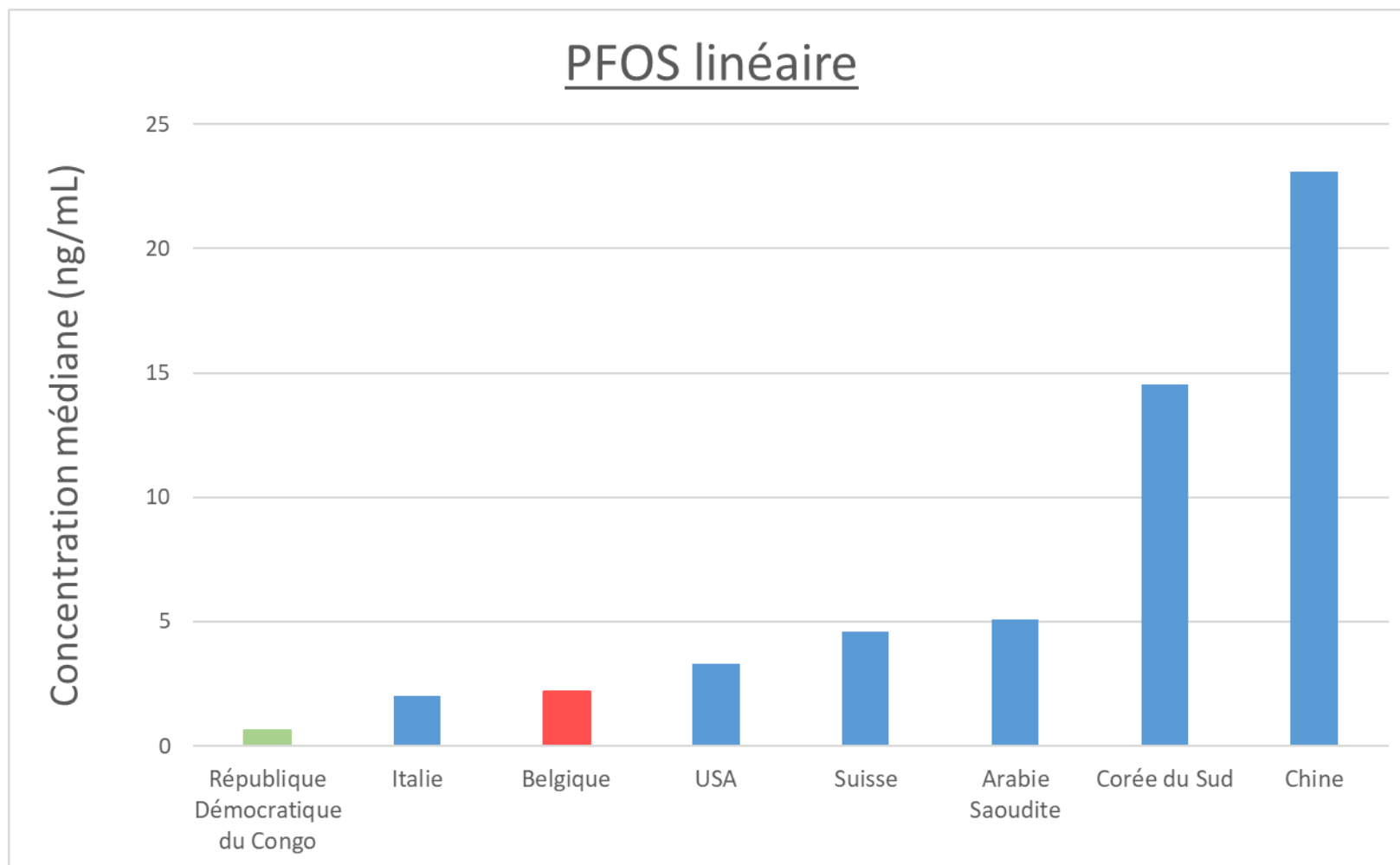
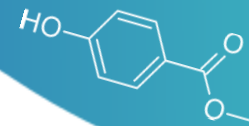




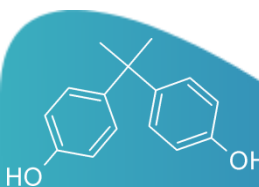
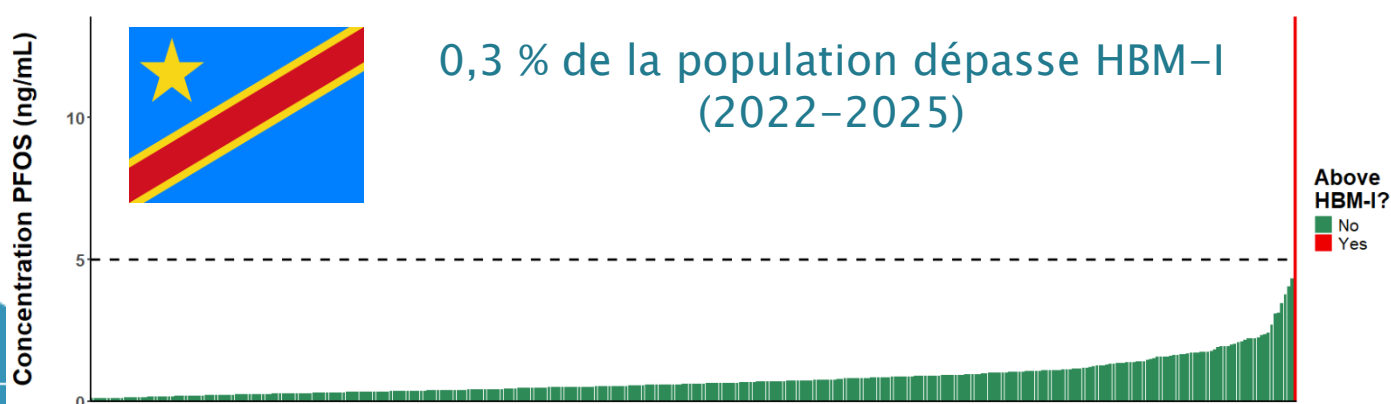
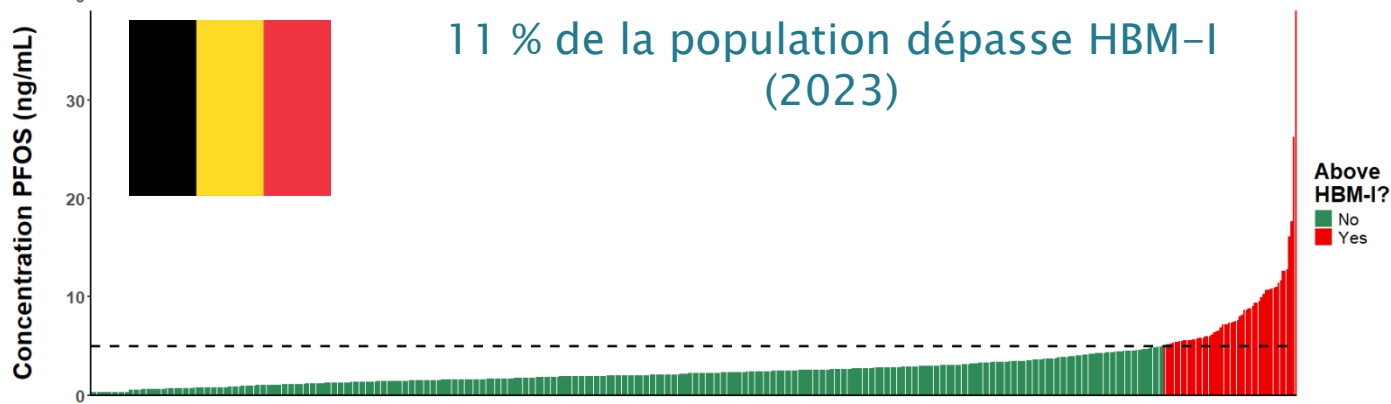
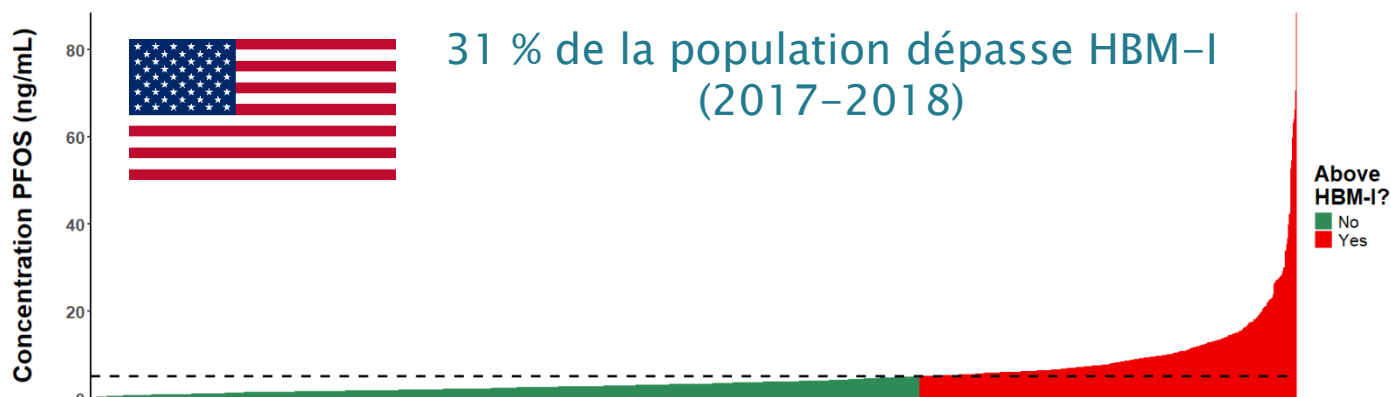
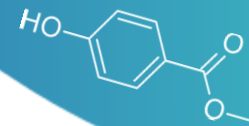
# Population générale



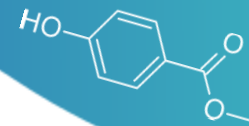
# Biomonitoring (Kinshasa)



# Population générale

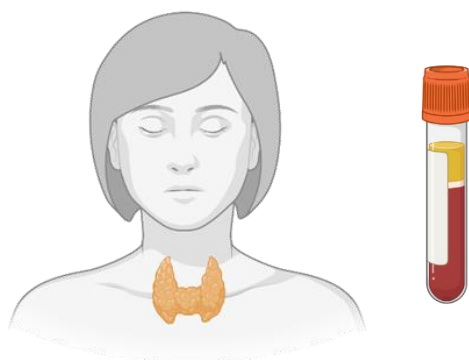


# Etudes épidémiologiques

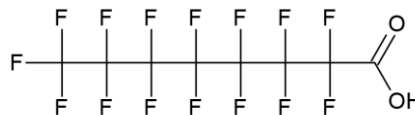
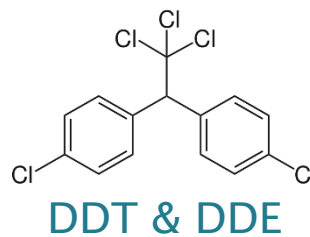


UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI MILANO

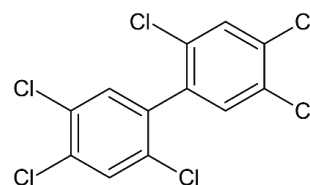
**Auxologico**  
Ricerca e cura per la tua salute IRCCS



112 cas cancers de la  
thyroïde et 112 contrôles



7 PFAS



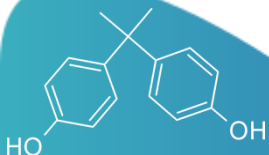
12 PCBs



Monopollutant logistic  
regressions.

Weighted Quantile  
Sum (WQS) regression.

Bayesian Kernell  
Machine Regression  
(BKMR).

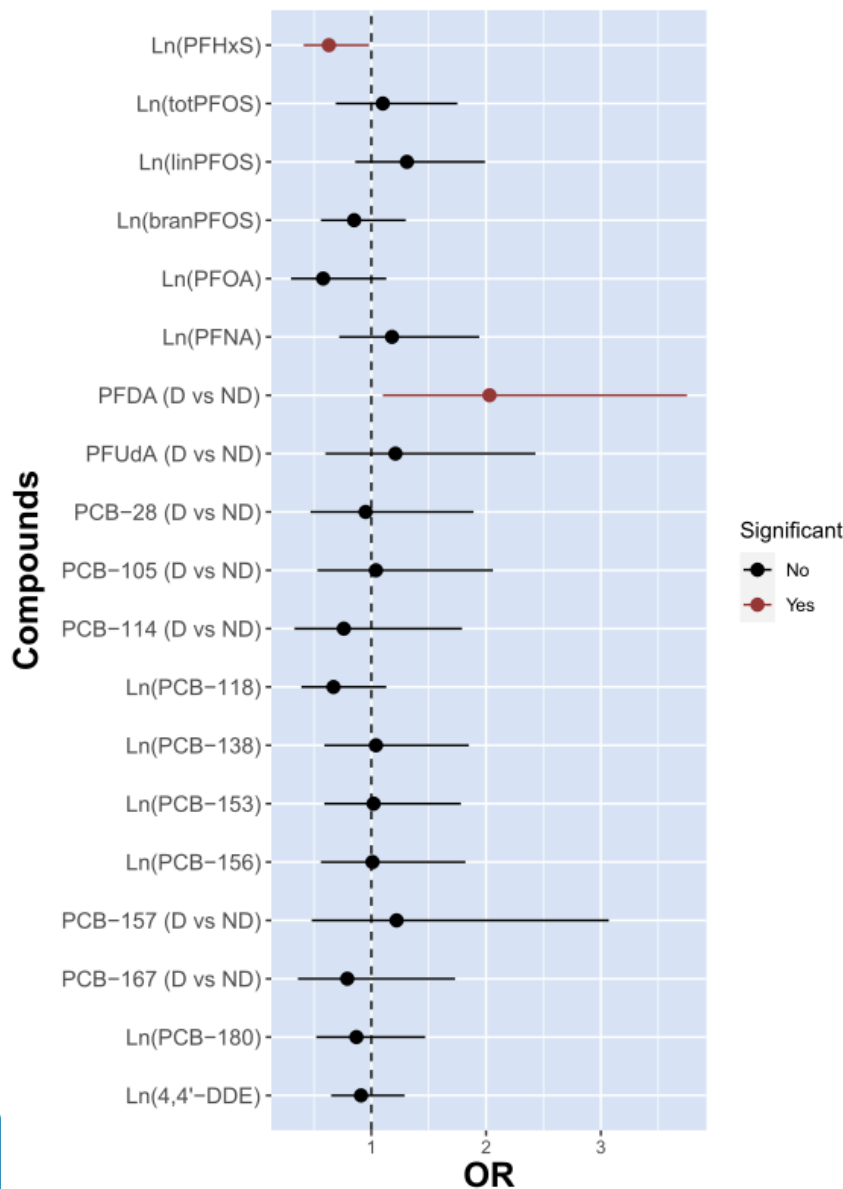
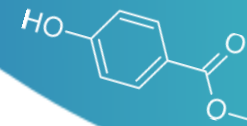


# Etudes épidémiologiques



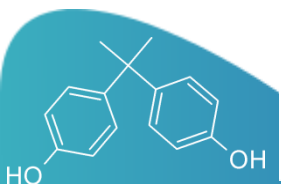
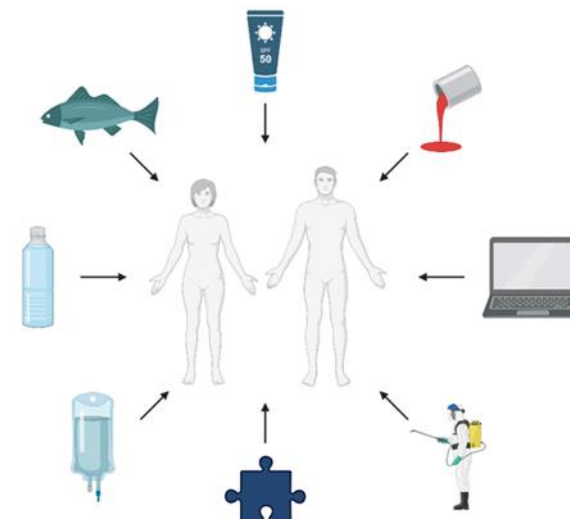
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI MILANO

**Auxologico**  
Ricerca e cura per la tua salute IRCCS



## Régressions logistiques mono-polluant

### Effet cocktail

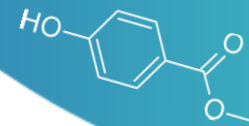


# Etudes épidémiologiques

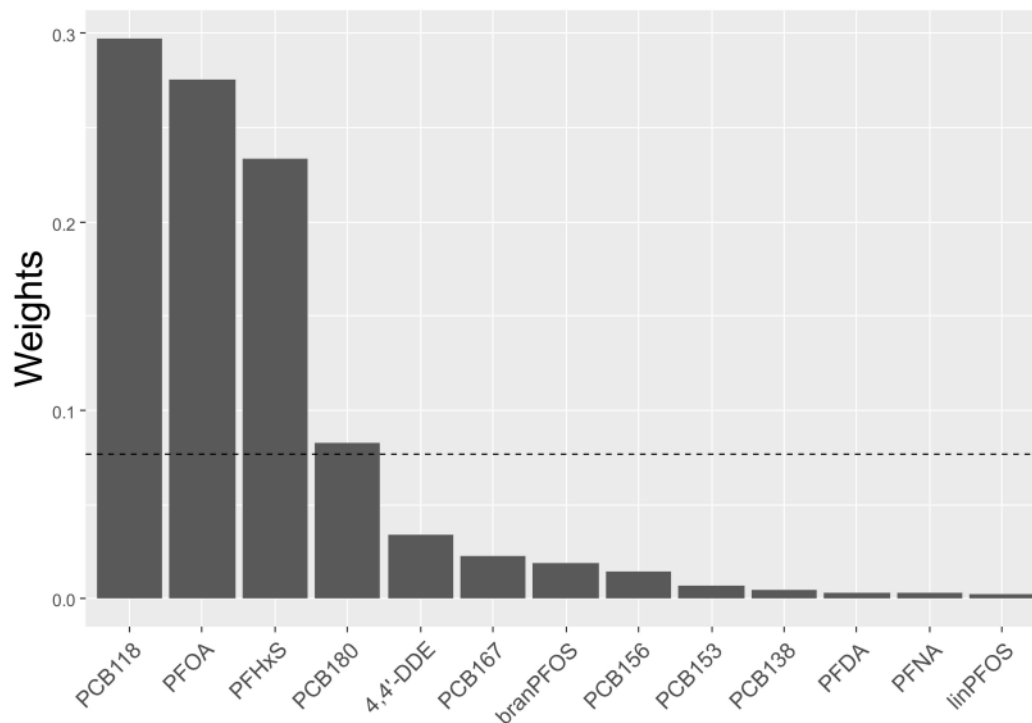


UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI MILANO

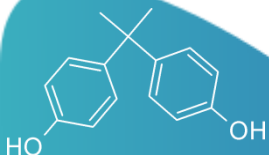
Auxologico  
Ricerca e cura per la tua salute IRCCS



**Méthode WQS** : robuste, simple d'utilisation et d'interprétation, uniquement relations monotones et effets additifs.



Association négative avec l'indice WQS (OR=0.53, 95% CI: 0.33–0.86, p=0.011)

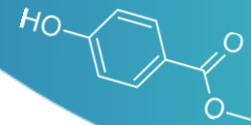


# Etudes épidémiologiques

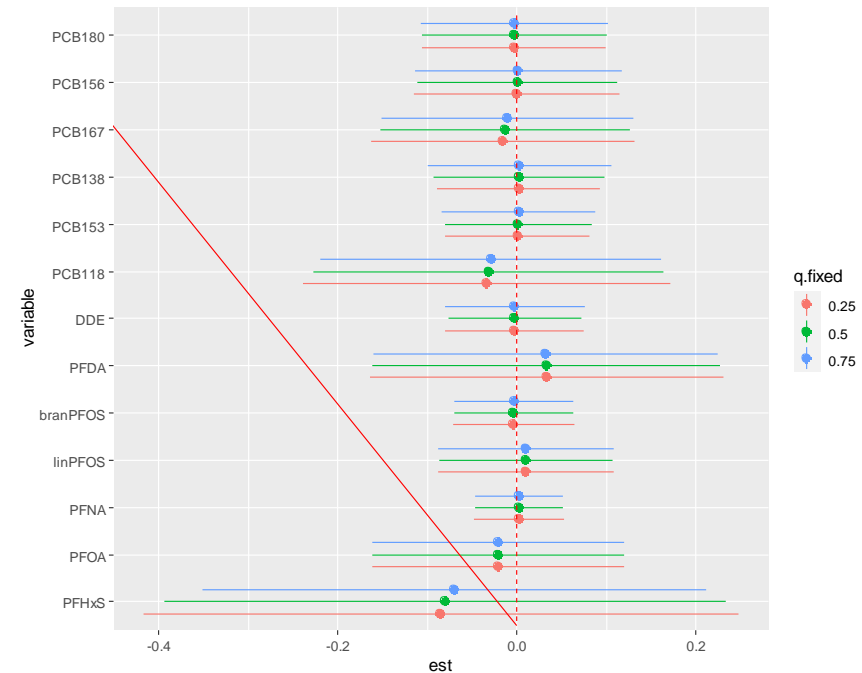
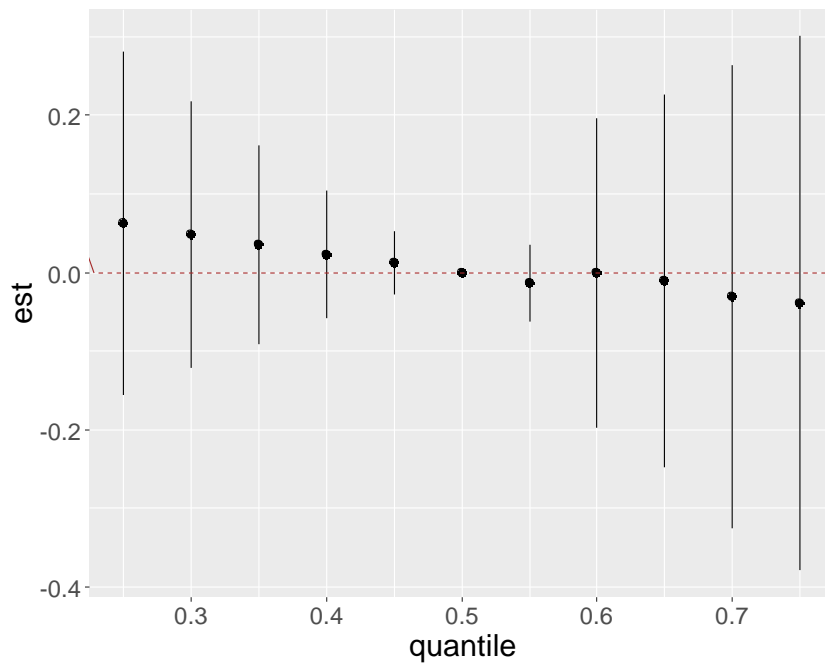


UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI MILANO

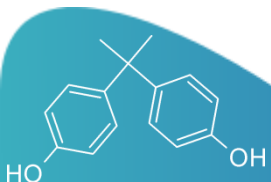
Auxologico  
Ricerca e cura per la tua salute IRCCS

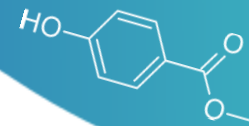


**Méthode BKMR** : méthode Bayésienne, plus complexe, mais permet de mettre en évidence des relations non-monotones et des interactions non-additives.



Modèle BKMR montrant une faible tendance négative pour l'association entre le cocktail de polluants et la maladie. Pas d'interaction





# Notre action au-delà de la recherche

## SUR LE MÊME SUJET



HAINAUT

### Pollution aux PFAS : Braine-le-Comte se porte partie civile

Le collège communal de Braine-le-Comte a décidé de se constituer partie civile dans le dossier des PFAS, ont indiqué...

03 juil. 2024 à 17:07 • 1 min



BELGIQUE

### Céline Tellier, ministre de l'Environnement sortante à nouveau face aux députés à propos des PFAS

Céline Tellier, la ministre wallonne de l'Environnement au sein du gouvernement sortant était une nouvelle fois...

01 juil. 2024 à 16:47 • 3 min



MATIN PREMIÈRE

**PFAS en Wallonie : une aide psychologique pour les populations stressées devrait être mise en place rapidement**

01 juil. 2024 à 12:18 • 2 min



PFAS

**PFAS : "Les citoyens touchés ont besoin d'empathie et d'écoute", un soutien psychologique doit être apporté aux habitants selon les experts**

27 juin 2024 à 11:11 • 3 min



MATIN PREMIÈRE

**Wallonie : "Il faut un Monsieur ou Madame PFAS, comme on a eu pour le covid" propose Christie Morreale (PS)**

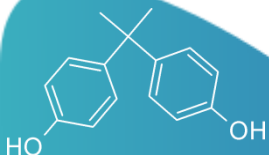
26 juin 2024 à 09:46 • 4 min

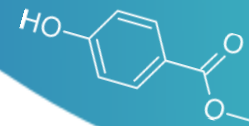


SANTÉ

**Pollution PFAS : plus de 28% des personnes testées à Chièvres présentent un taux supérieur au seuil de risque (revoir notre direct)**

25 juin 2024 à 10:44 • 1 min

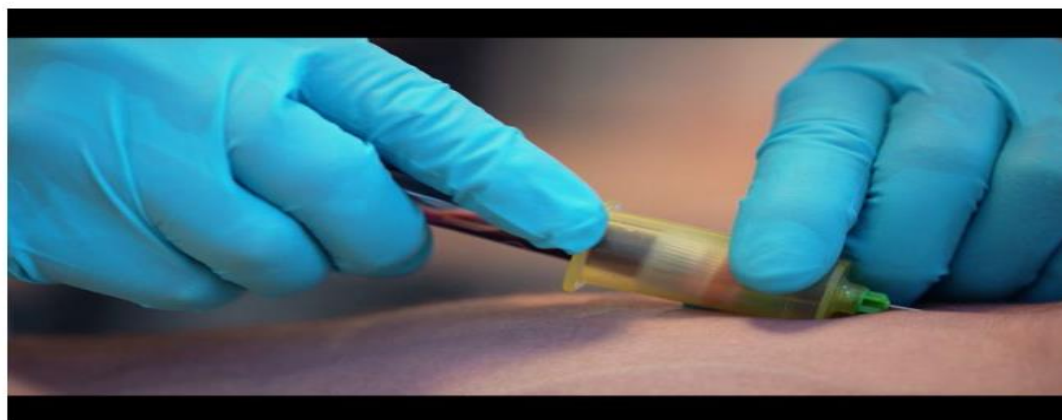




# Notre action au-delà de la recherche

INFO ELECTIONS SPORT REGIONS CULTURE ENVIRONNEMENT BIEN-ETRE TECH VIE PR

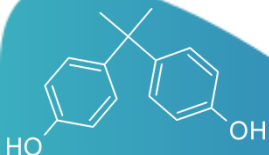
## > INVESTIGATION

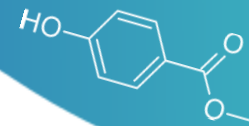


*10 citoyens de Chièvres se sont portés volontaires pour réaliser une prise de sang. © RTBF*

Les consommateurs de cette eau ont-ils été plus exposés aux PFAS ? Le seul moyen de le savoir est de réaliser des prises de sang. 10 citoyens de 17 à 77 ans se sont portés volontaires et ont accepté de faire analyser leur sang par le Service de toxicologie clinique du CHU de Liège.

Voici en libre accès le [rapport d'analyses](#) rédigé par le Pr. Corinne Charlier et deux responsables scientifiques Catherine Pierard et Patrice Dufour.






# Notre action au-delà de la recherche

FIL ACTU INFO ÉLECTIONS SPORT RÉGIONS CULTURE ENVIRONNEMENT BIEN-ÊTRE TECH VIE PRATIQUE CH

Accueil > Info > **SANTÉ**

25/06/2024 12:16 PM

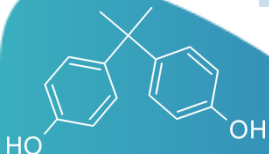
**Photo** : intervenants à la conférence de presse à Liège, ce matin

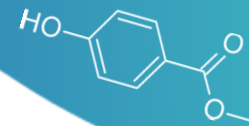


La ministre wallonne de l'Environnement, de la Nature, du Bien-être animal et de la Rénovation rurale Céline Tellier s'exprime lors d'une conférence de presse concernant les résultats des prélèvements sanguins effectués par l'ISSeP Institut Scientifique de Service Public dans le cadre de la contamination de l'eau du robinet par des PFAS dans la région de Chièvres et de Ronquières, mardi 25 juin 2024, à Liège. Traduit avec DeepL.com (version gratuite)

Mise à jour 25/06/2024 12:51 PM

Kevin Dero





# Notre action au-delà de la recherche

## Proposition de seuils pour interpréter les résultats du biomonitoring

$\Sigma$ (PFOA + PFOS  
+ PFNA + PFHxS  
+ PFDA + PFUdA  
+ MeFOSAA)



**< 2 ng/mL :** Pas de surveillance particulière

**2 à 20 ng/mL :** **Réduire exposition**

Profil lipidique (1 × de 9 à 11 ans, puis tous les 6 ans)

Hypertension grossesse (à chaque visite prénatale)

Cancer sein (mammographie préventive tous les 2 ans de 40 à 74 ans)

**> 20 ng/mL :** **Réduire exposition**

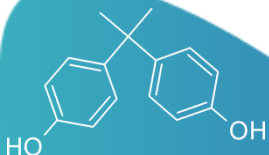
Profil lipidique

Hypertension grossesse

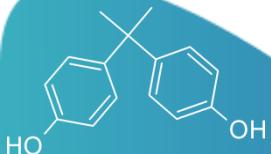
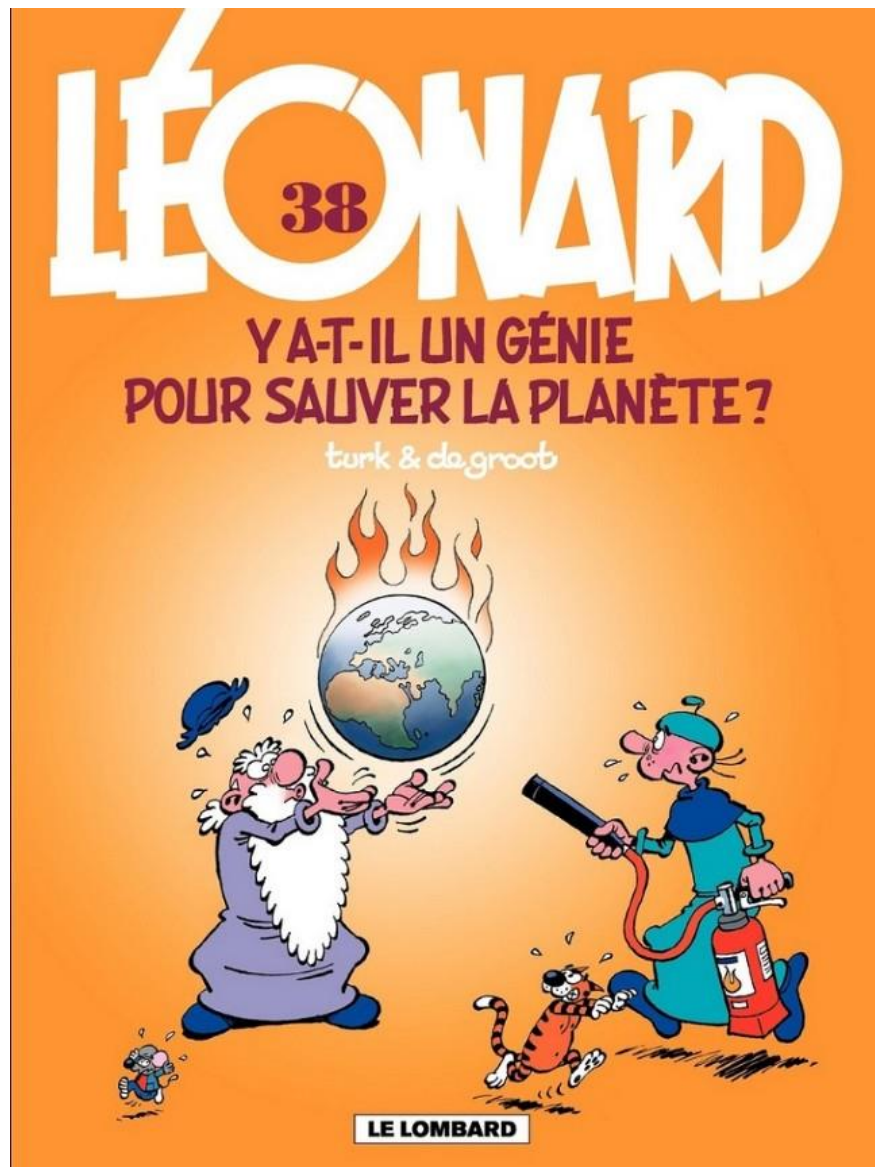
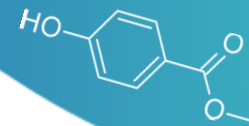
Cancer sein, cancer rein (à partir 45 ans)

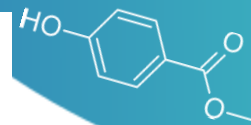
TSH (à partir de 18 ans)

Cancer testiculaire et colite ulcéreuse (à partir de 15 ans)



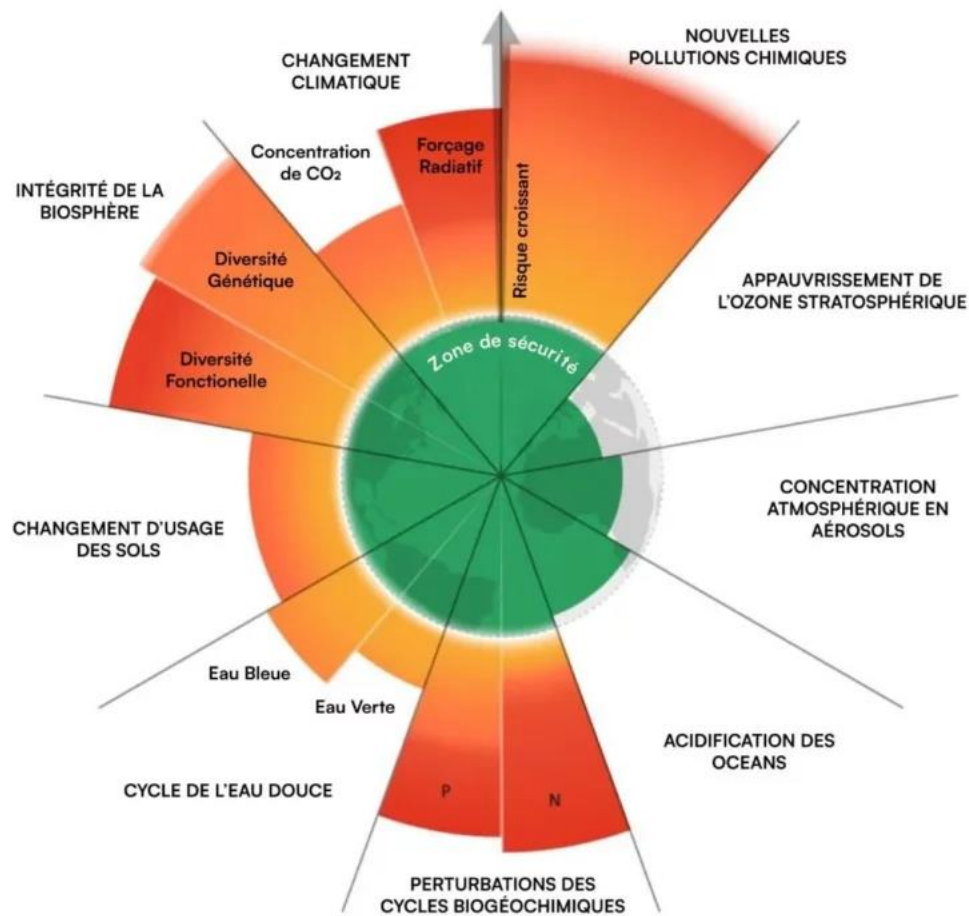
# Conclusions





# LES LIMITES PLANÉTAIRES

2023 : 6 Limites dépassées



Source : Stockholm Resilience Center

Traduction : Bon Pote

