

# PE , aspartam , etc.. chez la femme enceinte

---

Marianne Buhler

4 Nov 11

# Risques des PE et de l'aspartam pendant la grossesse

- Définition et action des PE
- Risques du BPA et des Phtalates
- Que penser de l'aspartam?
- Quand décider des recommandations à donner aux patientes ?
- Conseils aux femmes enceintes

# Définitions et actions des PE

Substance naturelle ou de synthèse qui, à travers une **exposition inappropriée** durant le développement, **altère le système hormonal** et le système homéostatique permettant à l'organisme de communiquer et de répondre à son environnement.

**Les mécanismes d'actions** et les conséquences de l'exposition à des PE incluent

- **l'âge d'exposition**,
- **le temps écoulé** entre l'exposition et ses effets,
- **les interactions** entre les substances chimiques,
- la dynamique réponse à la dose et les **effets latents à long terme**.

# transmission aux générations futures

En raison des propriétés partagées des substances chimiques et des similarités des récepteurs, **aucun système endocrinien ne peut être protégé de l'action des perturbateurs endocriniens.**

Les effets des PE peuvent être **transmis** à posteriori **aux futures générations** à travers **les modifications épigénétiques** sur les cellules germinales ou à travers une exposition environnementale continue de la descendance .

# Marques épigénétiques

Le **génétique** dont on hérite de nos parents est en principe **irréversible**

Les marques **épigénétiques** qui sont imposées par l'environnement **peuvent être réversibles**, dans certaines circonstances mais pas toujours.

Elles peuvent conduire à une **vulnérabilité** qui vient s'ajouter à la vulnérabilité génétique des individus.

Elles vont **altérer l'expression** des gènes d'une manière réversible ou irréversible

# « l'origine développementale de la santé et des maladies » (DOHaD)

les **conditions environnementales**, au cours de **fenêtres spatio-temporelles** critiques pour le développement, peuvent **avoir des effets durables sur le destin cellulaire**, l'organogénèse, les voies métaboliques et la physiologie, avec des **influences sur la santé physique et mentale**, et ce, tout au long de la vie.

(Le concept de DOHaD: developmental Origin of Health and Disease)

# Les mécanismes épigénétiques

- ils régulent l'expression des gènes et par conséquent conditionnent le phénotype plus tard au cours de la vie.
- ces modifications entraînent une modification de l'architecture de la fibre de chromatine qui aboutit:

Soit à une compaction, empêchant l'accès des facteurs de transcription

Soit à un état relâché permettant l'accès des facteurs de transcription et la transcription des gènes.

Les gènes sont alors soit éteints (réprimés) ou soit allumés (actifs)

# PE et pathologies futures

On peut ainsi comprendre comment les **PE** peuvent avoir des effets sur

- la **reproduction** masculine et féminine,
- sur le **développement des seins**
- des **cancers du sein et de la prostate**,
- des troubles **neuro-endocriniens**, de la **thyroïde**,
- du métabolisme, survenue de l'**obésité**
- et de troubles **cardiovasculaires**

Les résultats des modèles animaux, des études d'observation clinique chez l'Homme et des études épidémiologiques convergent à impliquer les PE comme un **problème de santé publique primordial**

# Où sont les PE ?

- les **pesticides organo-chlorés** très lipophiles et avec une 1/2 vie longue (50 ans pour le DDT),
- les **polychloro biphényles (PCBs)** : la dioxine, produits par les incinérateurs, certains **plastiques**:

2 en particulier:

BPA

Phtalates

# BPA

- monomère utilisé pour la fabrication industrielle par polymérisation de plastiques de type polycarbonate et de résines époxy. .
- Ces matières plastiques se retrouvent dans des produits aussi divers que des dispositifs médicaux, des bouteilles (lait, eau), des biberons, des canalisations d'approvisionnement en eau potable, des résines époxy pour le revêtement interne de contenants alimentaires : canettes ,boites de conserves, des composites dentaires
- Il entre également dans la composition des papiers thermosensibles (tickets de caisse).

# PHTALATES

- essentiellement utilisés dans l'industrie des **plastiques pour les assouplir** .
- ils entrent aussi dans la composition **de cosmétiques**.
- Depuis 1997, les phtalates sont **considérés comme produits à risque par la Commission européenne** lorsqu'ils sont utilisés dans la fabrication **des jouets** et des **articles de puériculture** en PVC souple.
- Les principaux phtalates sont le DEHP et ses métabolites :  
5OH, 5oxo et 2 ethyl MEHP
- Tous les phtalates n'ont pas le même potentiel toxique

# BPA et Phtalates

Lorsqu'ils entrent dans la composition de contenants alimentaires, le **BPA et les phtalates peuvent spontanément migrer vers les aliments**

Ce phénomène est **accru sous l'effet de la chaleur** (chauffage aux micro-ondes) et des **réutilisations** successives, ou du type de contenant (solutions alcalines pour le BPA)

**La voie digestive est le mode de contamination le plus fréquent** chez l'Homme et chez l'animal.

Contamination par inhalation de poussières (particulièrement pour les professionnels au contact du PVC), ainsi que par passage cutané.

# PE

- effets délétères notamment sur le développement et la **reproduction, ainsi que sur le métabolisme**
- le point critique est constitué par les effets sur la reproduction, comprenant les effets sur **la fertilité et sur le développement du fœtus et du nouveau-né**
- l'Inserm en 2011 suggère une **corrélation entre l'augmentation du taux de BPA retrouvé dans les urines et les troubles de la fonction sexuelle,**

# BPA et récepteurs

Le BPA a une **affinité pour RE  $\alpha$  et  $\beta$  environ 10.000 fois moins élevée** que celle des œstrogènes naturels

Des effets endocriniens sont observés à des concentrations supposées ne pas exercer d'effets notoires si les seuls ER étaient mobilisés.

**D'autres voies ou d'autres récepteurs** sont impliqués dans l'effet endocrinien : liaisons du BPA aux:

- ERR- $\gamma$  (estrogen-related receptor- $\gamma$ )
- GPR30 (G protein-coupled receptor 30)
- et au récepteur des glucocorticoïdes qui pourraient rendre compte de son activité endocrinienne

# Bpa et FIV

- Les **concentrations urinaires de BPA** sont associées à la **diminution de la réponse ovarienne** chez les femmes subissant une FIV
- Le taux d'E2 est corrélé avec le nombre d'ovocytes récupérés par cycle ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,001$ )
- **Pour chaque augmentation** d'unité log de SG-BPA
  - **baisse de 12 %** ( $p=0.007$ ) du **nombre d'ovocytes**
  - **baisse** moyenne de 213 pg/ml du taux **d'œstradiol**
- Le BPA a été détecté dans l'urine de la majorité des femmes subissant une FIV et a été inversement associé avec le nombre d'ovocytes récupérés ainsi qu'avec les niveaux d'œstradiol les plus élevés

# Phtalates et Spermatozoïdes

- **Des testicules humains mis en culture** en présence d'un phtalate : mono-éthylhexyle phtalate (**MEHP**,) pendant la période clef de la mise en place du système reproducteur
- chez le fœtus mâle (7<sup>e</sup> à 12<sup>e</sup> semaine de grossesse) **réduction de 40% le nombre de cellules productrices de spermatozoïdes**

# Phtalate et grossesse

l'exposition de femmes enceintes à des phtalates, pendant le premier trimestre de la grossesse, est associée à des naissances de garçons qui ont **une distance ano-génitale plus courte**, susceptible de traduire une carence en testostérone endogène...

# Etude pilote avant cohorte ELFE: 571 naissances en 2007

- > 90% des femmes avaient du BPA total ds les urines à des tx variant de 0,03 à 598 $\mu$ g,( médiane 2,5 $\mu$ g/L)
- Phtalates : 3 métabolites détectés chez >95% des échantillons à des taux de 13,50 et 28 $\mu$ g/l
- Tx médians > qd césarienne ou forceps comparé à voie basse de façon significative pr le BPA et les phtalates
- Contamination par poches urinaires?

# Rôles des dispositifs médicaux

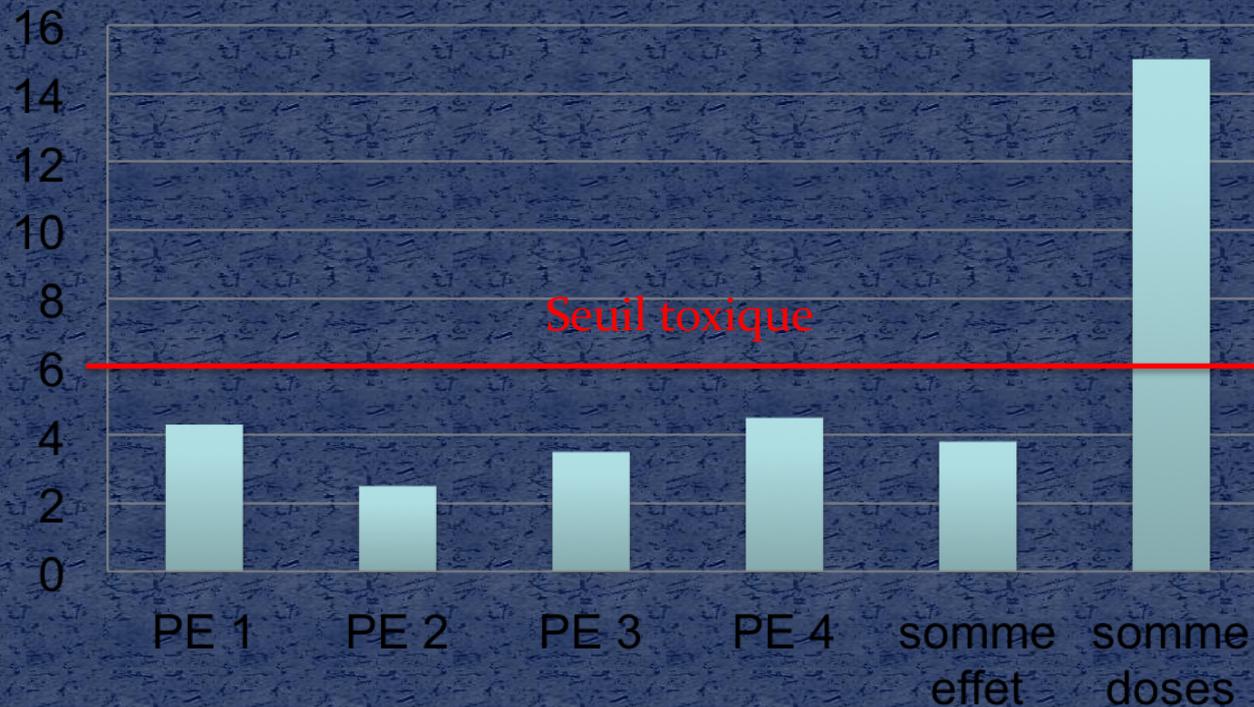
- conséquences de l'exposition via les dispositifs médicaux des femmes enceintes et de leurs nouveau-nés à ces substances  
surtout en cas de grossesse pathologique et soins intensifs néonatal ?
- risques sur les fonctions reproductrices, fonction thyroïdienne avec un possible retentissement sur le développement cérébral.
- une exposition fœtale aux phtalates durant le dernier trimestre de la grossesse a été récemment associée à des modifications comportementales mesurées chez des enfants de 7 à 9 ans

# Perturbateurs endocriniens

## Les effets cocktail

*Un perturbateur, ça va; c'est quand il y en a plusieurs.....*

**effet toxique**



*Tableau théorique*

# ASPARTAM

---

Ou E 951

# ASPARTAM utile?

- la majorité des études épidémiologiques pédiatriques mettent en avant une association positive entre prise de poids et consommation de sodas édulcorés. (Brown2010)
- une étude faite à Yale en 2010 chez l'adulte montre que la consommation d'édulcorants peut contribuer à la prise de poids.
- Absence d'éléments concernant les interactions entre édulcorants et les médicaments anti diabétiques.

# ASPARTAM toxique?

- 3 études montrent un **effet cancérogène et transgénérationnel** sur lymphomes, leucémies, tumeurs rénales suite à une exposition des rongeurs à l'aspartame à des doses de 20mg/kg et une augmentation du nb de **tumeurs mammaires à la 2<sup>ème</sup> génération** (Institut Ramazzini )
- **59 334 femmes danoises enceintes**, suivies fonction de leurs habitudes de prises de boissons sucrées ou édulcorées.  
**Nb d'accouchements prématuré avant 37SA déclenché pr raisons médicales est de 1,38** (95% CI: 1.15, 1.65) qd la femme boit une boisson « light »/ jour **et 1.78** (95% CI: 1.19 ,2.66) pour 4 boissons et plus

# ASPARTAM étude de sécurité sanitaire?

- La dose journalière admissible (DJA) de 40mg /kg est fondée sur 2 études datant de 1973 et 1974 qui n'ont JAMAIS été publiées ds une revue scientifique
- La FDA a considéré en 1976 que les études sur aspartam fournies par Searle étaient de qualité inacceptable....et l'autorise en 1981 au vue des même études, sur les produits sec puis dans les boissons en 1983

Objet : aspartame / votre demande des études de 1973 et 1974

L'EFSA ne dispose pas du dossier de demande d'autorisation de l'aspartame en Europe qui devait contenir ces études. Par ailleurs, les contacts que nous avons eu à ce sujet avec nos collègues de la Commission européenne semblent indiquer que la Commission ne dispose plus de ce dossier. Vous pouvez toutefois contacter M. Michael Flüh, chef de l'Unité en charge des additifs alimentaires au sein de la DG SANCO.

Courrier de l'agence européenne au  
RES du 25/05/11

- Le règlement **européen** **prohibe l'utilisation d'additif, dont l'aspartame, dans les aliments destinés aux nourrissons** et enfants en bas âge.
- Pourquoi **l'embryon humain** ne peut-il pas bénéficier de cette disposition ?

# Est-il raisonnable d'attendre ?

## Les exemples catastrophiques

- Amiante, distilbène, PCB, chlordécone et aujourd'hui médiateur
- il est toujours imprudent et souvent même dangereux d'attendre avant d'agir
- être attentif aux signaux d'alerte de manière à prévenir et à anticiper les risques

**Amiante:** les sachants n'ont pas voulu savoir

Audition du Pr Got sur l'amiante: « *la période où l'on a à peu près tout connu du risque lié à l'amiante ( correspond au )***congrès qui s'est tenu à New York en 1965** ».

*Tous les spécialistes mondiaux du risque amiante étaient là, avec des études épidémiologiques précises.*

**1997: interdiction de l'amiante**

# les sachants n'ont pas voulu savoir

## académie médecine 1996

---

- **cancer survenant rarement**, même chez les ouvriers exposés à des doses massives
- 25 à 30 % des **mésothéliomes** actuels ne se rattachent à **aucune cause identifiable et sont sans rapport scientifiquement démontré avec l'amiante**
- 600 cas nouveaux par an à terme
- pas de  $\neq$  avec les personnes non exposées à terme

## prévisions 2011 FIVA

---

- **35 000** morts en France
- **100 000** prévus d'ici 20 ans
- **10 000** nv cas par an d'après la FIVA
- Coût des indemnisations et des mises à la retraite anticipée:

**26 à 37 milliards d'euros**

FIVA= le fond d'indemnisation des victimes de l'amiante

# Le Monde

Samedi 29 octobre 2011 67<sup>e</sup> année N°20768

## Bisphénol A, un scandale mondial

■ Repérés dès le milieu des années 1990, les effets nocifs du BPA ont été systématiquement minorés

**Enquête**

l'hiatus considérable entre le monde de la recherche académique et la plupart des

Manifestation de  
jeunes  
« génération  
engagée » devant  
assemblée  
nationale en 2010

[WWW.STOP-BPA.FR](http://WWW.STOP-BPA.FR)



LE BISPHÉNOL A (BPA)  
EST DANGEREUX  
POUR NOTRE ENFANT,  
MESDAMES ET MESSIEURS  
LES ÉLUS,  
DITES **NON** AU BPA  
POUR PROTÉGER SA SANTÉ

# Assemblée Nationale

12 octobre 2011

- vote à la quasi unanimité des députés pour interdire le Bisphénol A dans les contenants alimentaires.
- Cette mesure devrait réduire significativement l'exposition quotidienne à ce perturbateur endocrinien et contribuer à diminuer l'intoxication du fœtus via la contamination maternelle.
- Les preuves sont aujourd'hui accablantes pour montrer que cette exposition pendant la grossesse induit des effets sanitaires graves pendant l'enfance et à l'âge adulte (cancer, diabète-obésité, troubles de la reproduction et du comportement).

*Art. 1er. – La fabrication, l'importation, l'exportation à titre gratuit ou onéreux*

- **pour un usage alimentaire** de tout conditionnement, **contenant** ou ustensile comportant **du BPA sont suspendues** à compter du 1er janvier 2014.
- pour les nourrissons et enfants en bas âge, cette suspension prend effet à compter du 1er janvier 2013. »

Assemblée nationale 12/10/11

# recommandations

---

DU BON SENS!!!!

# Dans la cuisine

- **éviter de réchauffer** des aliments au micro-ondes dans les **réipients en plastique**: mettre ds une assiette!
- Limiter les **boites de conserves et les cannettes**, utiliser des réipients en verre

recommandations simples à faire au cours de la consultation préconceptionnelle ou la 1<sup>ère</sup> cs de grossesse

**permet de réduire considérablement le BPA en qq jours**

- **Ne pas utiliser d'aspartam** pendant la grossesse et chez les jeunes enfants :boissons et produits « light »

# Protéger les femmes enceintes

Eviter les expositions néfastes: **tout ce qui est superflu n'est pas nécessaire!**

Ne pas peindre une chambre

Ne pas coller de moquettes

Attention aux les produits ménagers: présence de formaldéhydes: utiliser du Vinaigre blanc!

Attention aux teintures répétées de cheveux

Attentions aux coiffeuses et esthéticiennes

# Pendant la grossesse et l'allaitement

- utiliser des cosmétiques sans phtalates et paraben (crème antivergetures+++)
- Faire attention aux produits utilisés pour les seins pendant allaitement
- Il n'existe pas de faible dose acceptable en particulier pour les femmes enceintes et le nourrisson

Et pour ceux qui doutent  
encore...

---

Quelques références parmi beaucoup d'autres

# Quelques références.....

- Bae, B., Jeong, J. H. & Lee, S. J. (2002) The quantification and characterization of endocrine disruptor bisphenol-A leaching from epoxy resin. *Water Science and Technology* 46, 381-387.
- Boeniger, M. F., Lowry, L. K. & Rosenberg, J. (1993) Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments: a review. *American Industrial Hygiene Association Journal* 54, 615-627.
- Brede, C., Fjeldal, P., Skjevrak, I. & Herikstad, H. (2003) Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Additives and Contaminants* 20, 684-689.
- Calafat, A. M., Ye, X., Wong, L. Y., Reidy, J. A. & Needham, L. L. (2008) Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environmental Health Perspectives* 116, 39-44.
- Can, A., Semiz, O. & Cinar, O. (2005) Bisphenol-A induces cell cycle delay and alters centrosome and spindle microtubular organization in oocytes during meiosis. *Molecular Human Reproduction* 11, 389-396.
- Dodds, E. C. & Lawson, W. (1936) Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature* 137, 996.
- Erickson, G. F. & Shimasaki, S. (2001) The physiology of folliculogenesis: the role of novel growth factors. *Fertility and Sterility* 76, 943-
- Fukata, H., Miyagawa, H., Yamazaki, N. & Mori, C. (2006) Comparison of ELISA- and LC-MS-based methodologies for the exposure assessment of bisphenol A. *Toxicology Mechanisms and Methods* 16, 427-430
- Herbst, A. L. & Scully, R. E. (1970) Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. *Cancer* 25, 745-747.
- Hewitt, S. C., Harrell, J. C. & Korach, K. S. (2005) Lessons in estrogen biology from knockout and transgenic animals. *Annual Review of Physiology* 67, 285-308.
- Hiroi, H., Tsutsumi, O., Momoeda, M., Takai, Y., Osuga, Y. & Taketani, Y. (1999) Differential interactions of bisphenol A and 17beta-estradiol with estrogen receptor alpha (ERalpha) and ERbeta. *Endocrine Journal* 46, 773-778.
- Hornung, R. W. & Reed, L. D. (1990) Estimation of average concentration in the presence of nondetectable values
- Hughes, F. M. Jr & Gorospe, W. C. (1991) Biochemical identification of apoptosis (programmed cell death) in granulosa cells: evidence for a potential mechanism underlying follicular atresia. *Endocrinology* 129, 2415-2422.

# Références 2

- Hunt, P. A., Kohler, K. E., Susiarjo, M., Hodges, C. A., Ilagan, A., Voigt, R. C., Thomas, S., Thomas, B. F. & Hassold, T. J. (2003) Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Current Biology* 13, 546–553.
- Ikezuki, Y., Tsutsumi, O., Takai, Y., Kamei, Y. & Taketani, Y. (2002) Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Human Reproduction* 17, 2839–2841.
- Jenkins, J. M., Davies, D. W., Devonport, H., Anthony, F. W., Gadd, S. C., Watson, R. H. & Masson, G. M. (1991) Comparison of 'poor' responders with 'good' responders using a standard buserelin/human menopausal gonadotropin regime for in-vitro fertilization. *Human Reproduction* 6, 918–921.
- Joskow, R., Barr, D. B., Barr, J. R., Calafat, A. M., Needham, L. L. & Rubin, C. (2006) Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants. *Journal of the American Dental Association* 137, 353–362.
- Kang, J., Kondo, F. & Katayama, Y. (2006) Human exposure to bisphenol A. *Toxicology* 226, 79–89.
- Kaufman, R. H., Binder, G. L., Gray, P. M. Jr & Adam, E. (1977) Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 128, 51–59.
- Keay, S. D., Liversedge, N. H., Mathur, R. S. & Jenkins, J. M. (1997) assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*
- Kossoy, L. R., Hill, G. A., Getty, T. W., Brodie, B. L., Herbert, C. M. & Wentz, A. C. (1989) Results of in-vitro fertilization in normal ovulatory women treated with pure follicle stimulating hormone. Analysis of the oestradiol response. *Human Reproduction* 4, 754–756.
- Lamb, J. D., Bloom, M. S., vom Saal, F. S., Taylor, J. A., Sandler, J. R. & Fujimoto, V. Y. (2008) Serum Bisphenol A (BPA) and reproductive outcomes in couples undergoing IVF. *American Society of Reproductive Medicine Annual Meeting, San Francisco, CA, November 8-12. Fertility and Sterility* 90, s186.

# Références 3

- Lenie, S., Cortvrindt, R., Eichenlaub-Ritter, U. & Smitz, J. (2008) Continuous exposure to bisphenol A during in vitro follicular development induces meiotic
- Lenie, S., Cortvrindt, R., Eichenlaub-Ritter, U. & Smitz, J. (2008) Continuous exposure to bisphenol A during in vitro follicular development induces meiotic abnormalities. *Mutation Research* 651, 71–81
- Loumaye, E., Engrand, P., Howles, C. M. & O’Dea, L. (1997) Assessment of the role of serum luteinizing hormone and estradiol response to follicle-stimulating hormone on in vitro fertilization treatment outcome. *Fertility and Sterility* 67, 889–899
- Mahalingaiah, S., Meeker, J. D., Pearson, K. R., Calafat, A. M., Ye, X. Y., Petrozza, J. & Hauser, R. (2008) Temporal variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations in men and women. *Environmental Health Perspectives* 116, 173–178.
- Mlynarcikova, A., Kolena, J., Fickova, M. & Scsukova, S. (2005) Alterations in steroid hormone production by porcine ovarian granulosa cells caused by bisphenol A and bisphenol A dimethacrylate. *Molecular and Cellular Endocrinology* 244, 57–62.
- Nilsson, E. & Skinner, M. K. (2001) Cellular interactions that control primordial follicle development and folliculogenesis. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 8, S17–S20.

- Pellicer, A., Lightman, A., Diamond, M. P., Russell, J. B. & DeCherney, A. H. (1987) Outcome of in vitro fertilization in women with low response to ovarian stimulation. *Fertility and Sterility* 47, 812–815.
- Saldeen, P., Kallen, K. & Sundstrom, P. (2007) The probability of successful IVF outcome after poor ovarian response. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 86, 457–461.
- Sasaki, N., Okuda, K., Kato, T., Kakishima, H., Okuma, H., Abe, K., Tachino, H., Tuchida, K. & Kubono, K. (2005) Salivary bisphenol-A levels detected by ELISA after restoration with composite resin. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 16, 297–300.
- Schonfelder, G., Wittfoht, W., Hopp, H., Talsness, C. E., Paul, M. & Chaoud, I. (2002) Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environmental Health Perspectives* 110, A703–A707