

# Perturbateurs Endocriniens et Nouvelle Toxicologie

Le Studium  
Hôtel de ville  
Tours

Le 16 Octobre 2019



Robert Barouki  
INSERM UMR-S 1124



Toxicologie Pharmacologie et Signalisation Cellulaire

Service de Biochimie MP Hôpital Necker Enfants malades  
Université Paris Descartes



# Les gènes expliquent ils tout?



**Un ver simple  
20 000 gènes**



**Un prix Nobel  
21 000 gènes**



**21 000 gènes  
aussi !**

**Sans doute NON**

# Définitions

## Environnement

✓ définition très large :

Environnement = tout ce qui n'est pas génétique  
inclut comportement, alimentation, tabagisme actif, alcool ...

✓ définition plus restrictive:

Environnement = essentiellement ce qui est subi  
pollution, tabagisme passif, contamination alimentaire...

Selon la définition, la part de l'environnement en pathologie  
change considérablement

# Santé

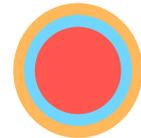
La santé est la vie dans le silence des organes  
*(René Leriche, 1937)*



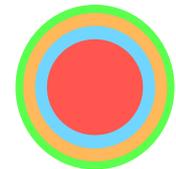
La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie et d'infirmité  
*(Préambule de 1946 à la constitution de l'Organisation Mondiale de la Santé)*



Santé Publique: prévention et population



Concept « one world one health » (OMS)

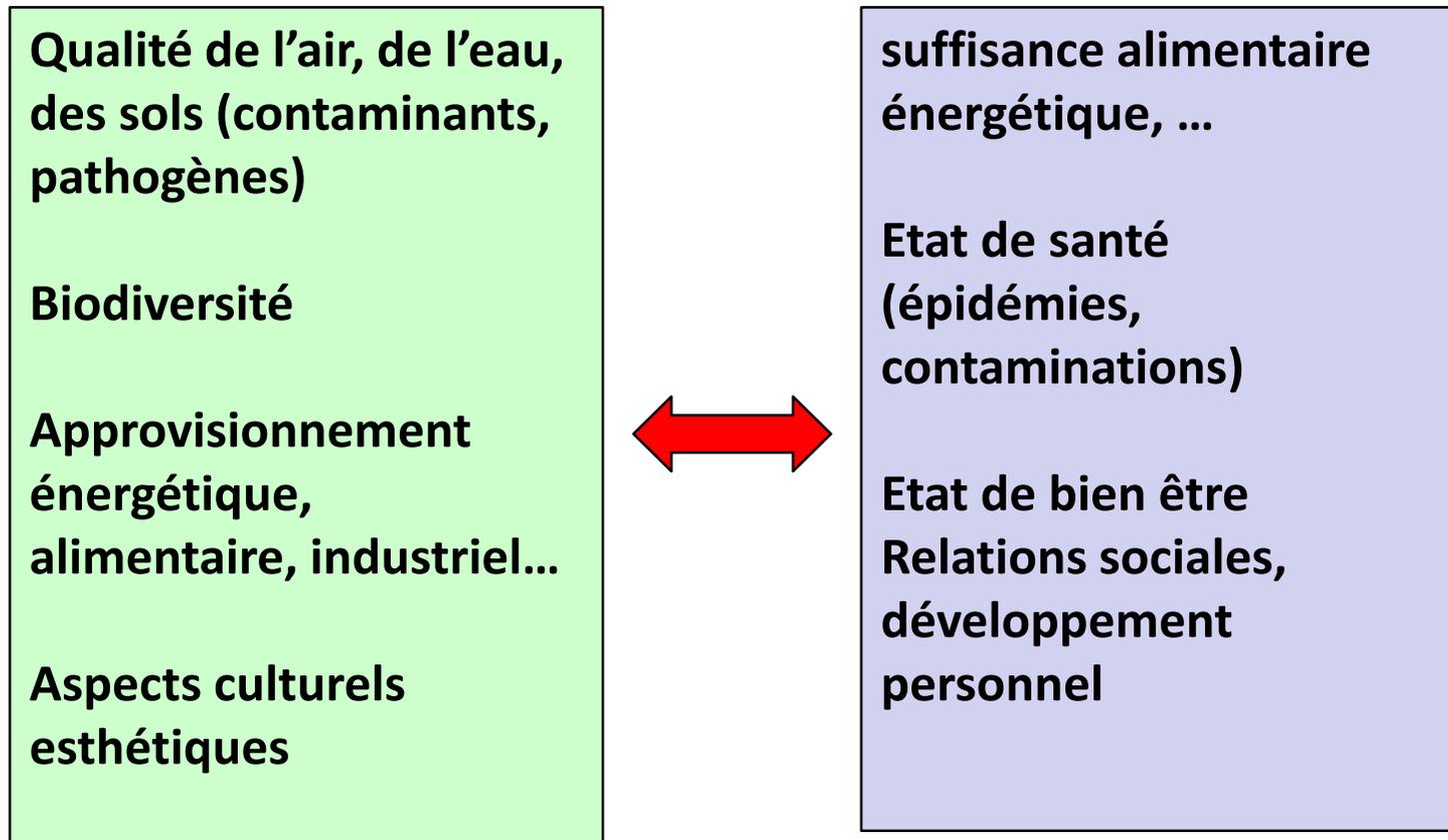


# La diversité de l'environnement



# Intrication entre écosystèmes et santé humaine

*Concepts, « one health » « global health » « planetary health »*



# **Les différents facteurs environnementaux**

- **Environnement chimique: contaminants, air intérieur et extérieur**
- **Environnement physique: radioactivité, ondes électromagnétiques, particules**
- **Déséquilibres alimentaires et énergétiques**
- **Environnement biologiques, toxines, virus, etc.**
- **Stress psychologique, socio-économique**
- **Interactions entre différents facteurs de stress**

# La part des facteurs de risques

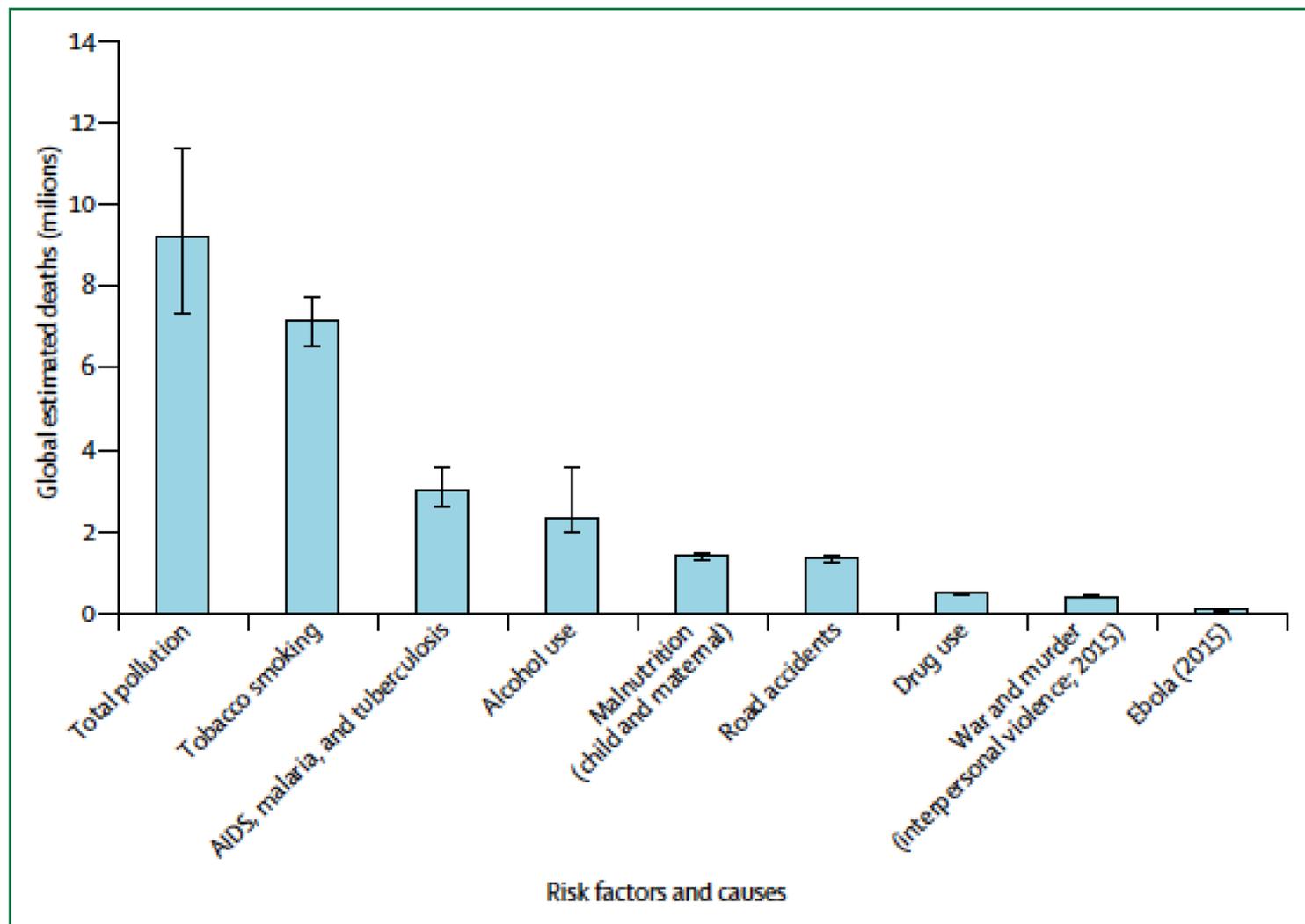


Figure 5: Global estimated deaths by major risk factor and cause, 2015  
Using data from the GBD Study, 2016.<sup>41</sup>

# Pollution et santé: responsables et victimes

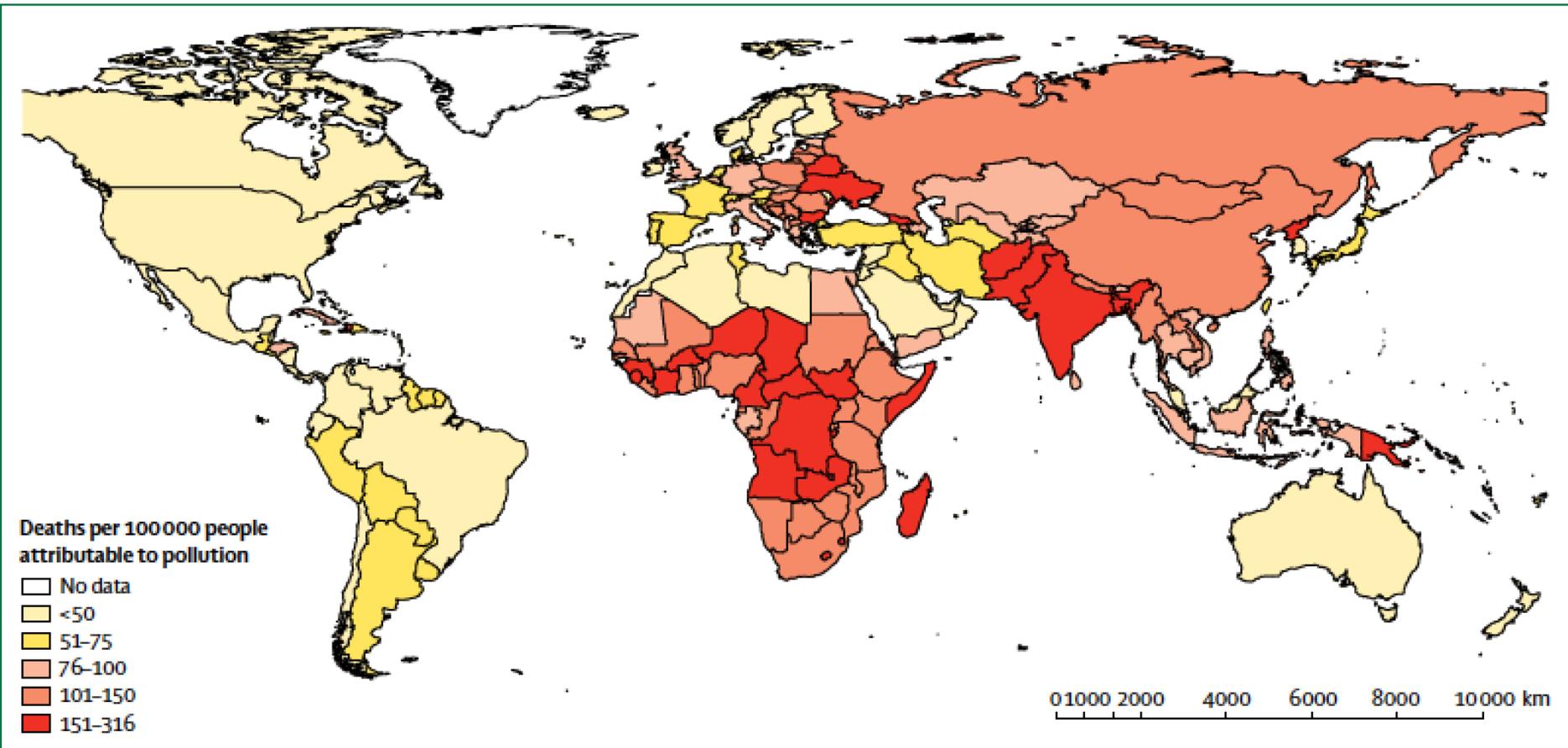


Figure 8: Number of deaths per 100 000 people that are attributable to all forms of pollution, 2015  
GBD Study, 2016.<sup>47</sup>

# **Pathologies chroniques liées à l'environnement**

- ✓ **Cancers hormono- ou non hormono-dépendants**
- ✓ **Altération de la fertilité; développement du système reproducteur; syndrome de dysgénésie testiculaire**
- ✓ **Maladies Neurologiques: neurodégénératives et développement neurocomportemental**
- ✓ **Obésité, Maladies métaboliques,**
- ✓ **Maladies cardiovasculaires et respiratoires**
- ✓ **Maladies autoimmunes; Allergies**
- ✓ **Maladies du développement**

# Exposome: première définition

**“The Exposome (Chris Wild, CIRC): The totality of exposure an individual is subjected to from conception to death...”**

**Le complément d'origine environnementale du génome.**



# Exposome: développement du concept

**Wild**

- **All life-course environmental exposures** from prenatal period onwards; includes internal body processes, external exposures, and lifestyle factors.

**Rappaport and Smith**

- Total exposures throughout life, where the “environment” is the body’s internal chemical environment and “exposures” are all the **biologically active chemicals in this internal environment**.

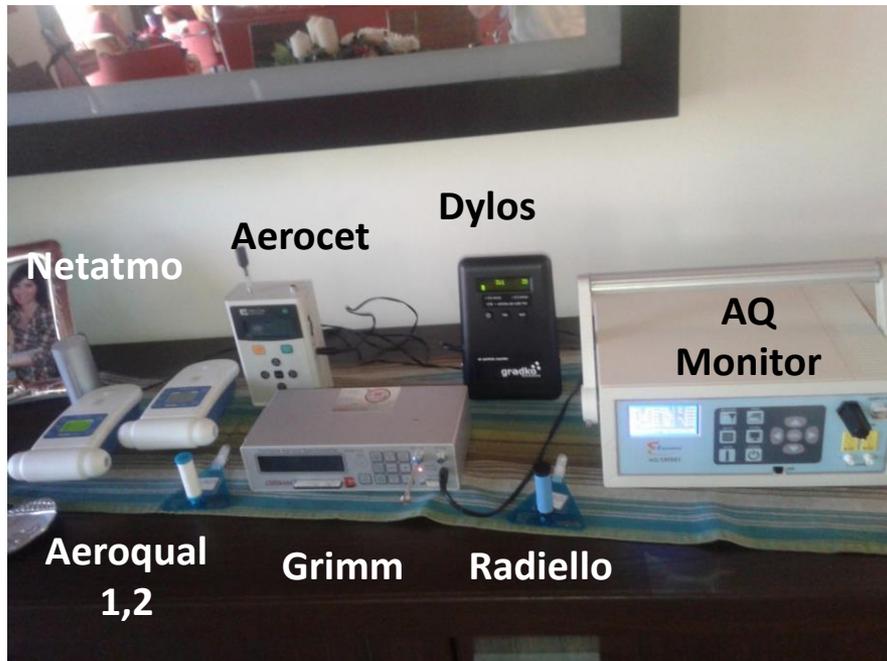
**Buck Louis**

- **Mixture of environmental exposures**, including man-made and naturally occurring chemicals, physical agents (e.g., noise, vibration, temperature), **macro level factors** (e.g., population density, sanitation), and **lifestyle factors**.

**NRC Report**

- “**Eco-exposome**” extends concept from point of contact between stressor and receptor, **inward into organism and outward to general environment**.

# Comment mesurer l'exposome externe?



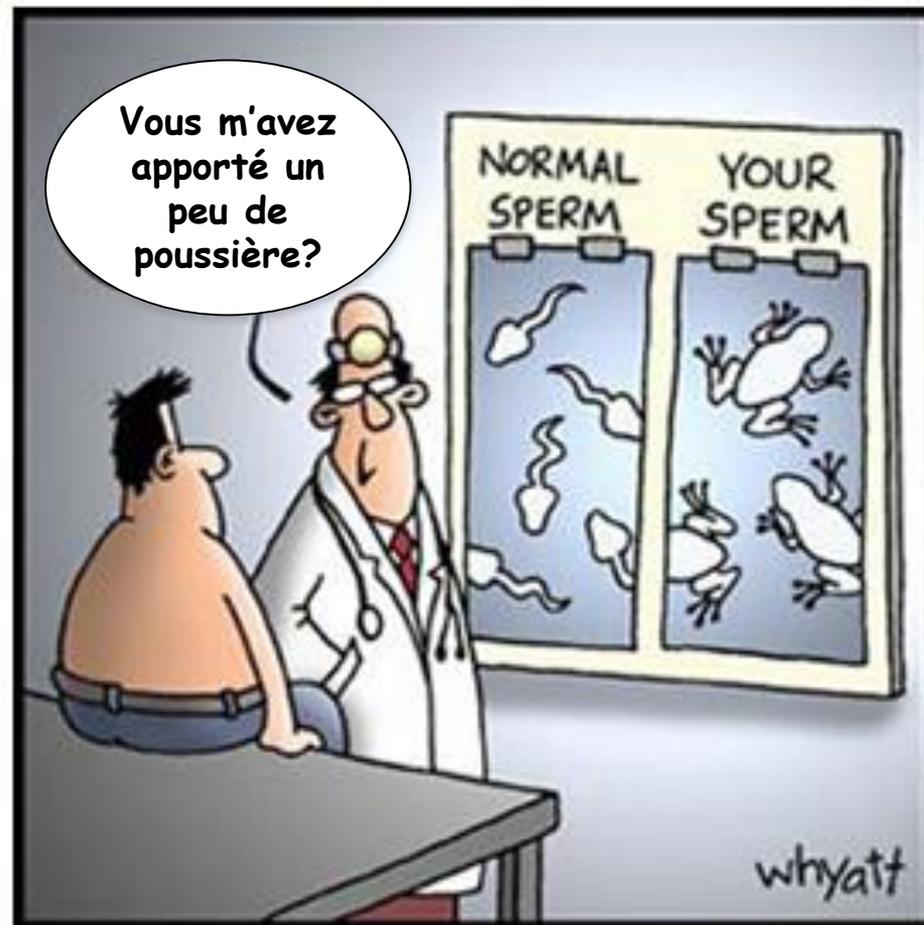
AQ Monitor	CO <sub>2</sub> , TVOC, CO, NO <sub>2</sub> , NO, H <sub>2</sub> S, HCHO, T, RH, P
Grimm 1.108	PM 0.23-20µm
Aerocet	PM 0.5, 1.0, 5.0, 10µm
Aeroqual 1	NO <sub>2</sub>
Aeroqual 2	O <sub>3</sub>
Radiello Passive Samplers	BTX, Aldehydes
Dylos	PM >0.5 and >2.5 µm
Netatmo	T, RH ,CO <sub>2</sub> , Noise
Swiffer	Dust

# Comment explorer l'exposome et ses conséquences?

**Des enquêtes (ex alimentaires, domicile, statut, des matrices emploi-expositions, ...)**

# Comment explorer l'exposome chimique et ses conséquences? Une médecine environnementale

Des enquêtes de plus en plus « approfondies »



# Comment explorer l'exposome et ses conséquences?

**Des enquêtes (ex alimentaires, domicile, statut, des matrices emploi-expositions, ...)**

**Des systèmes d'information géographique**

**Des capteurs**

**Des biomarqueurs :**

**-Contaminant**

**-Métabolite**

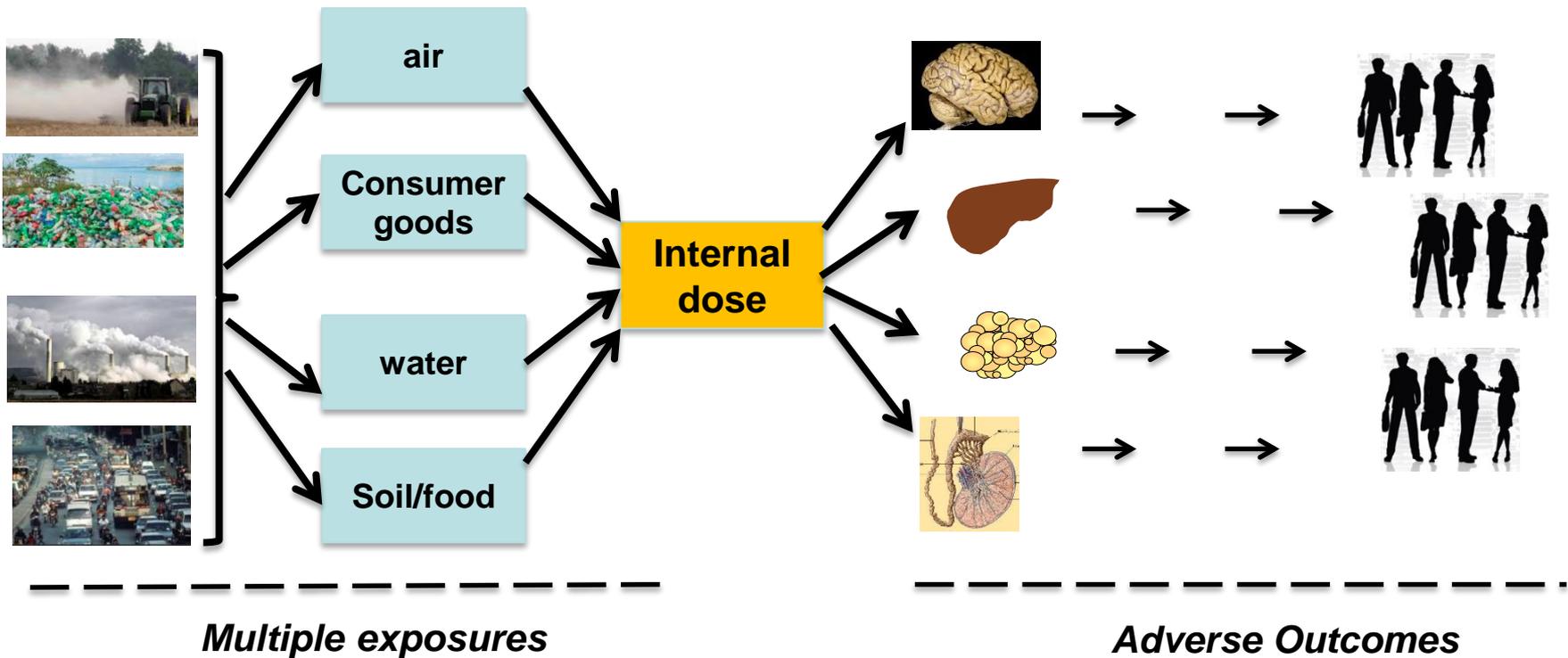
**-Adduits (Hb, Alb, ADN)**

**-Omiques...**

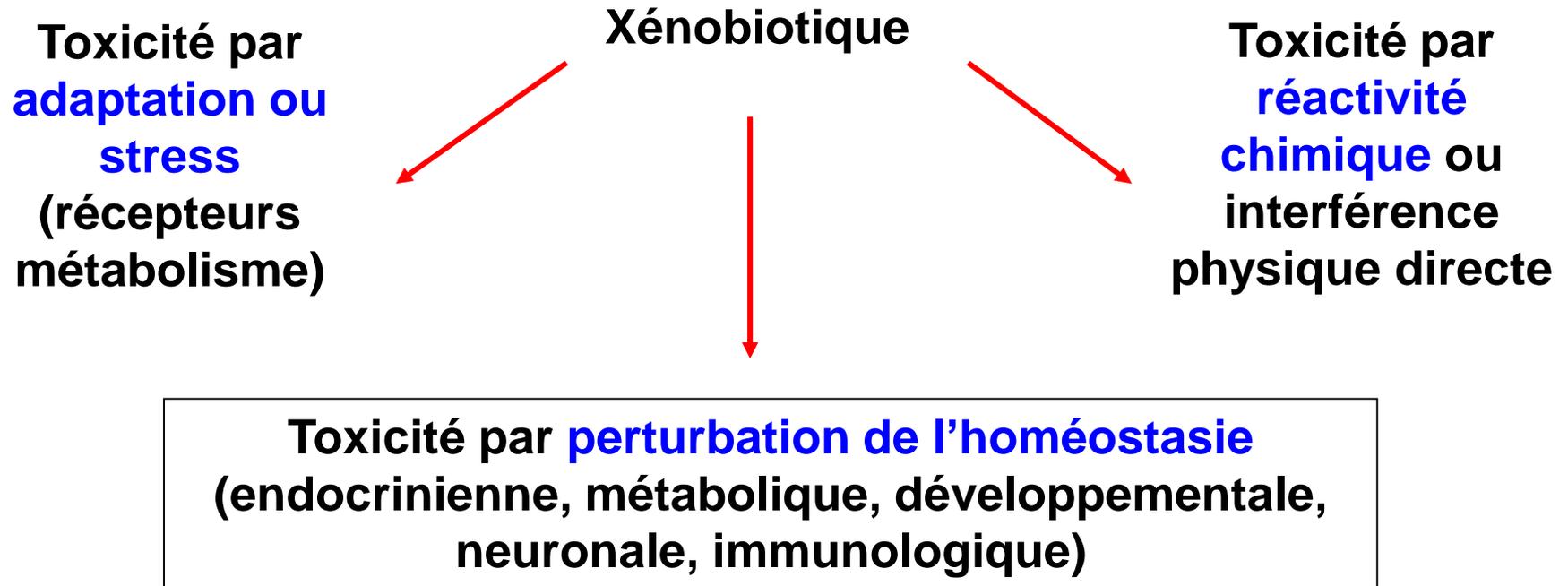
**-Marqueurs physiologiques (AGD)**

# Le projet de biosurveillance HBM4EU

## Sources



# Les grands mécanismes de toxicité



**Facteur aggravant: persistance**

**La perturbation endocrinienne est un ensemble de mécanismes de toxicité fondés sur la déviation de l'homéostasie et des régulations physiologiques et développementales**



**Il ne s'agit pas du premier cas d'identification de toxiques par leurs mécanismes (génétoxicité)**

**Mais la notion de PE a étendu de manière très considérable le panel de mécanismes impliqués et a permis un retour de la toxicologie vers la physiologie et les déviations de l'homéostasie**



# Perturbateurs endocriniens écotoxicologie et toxicologie

**Carson 1962: « Silent Spring »**

**Colborn 1991, Wingspread conference**

« A large number of man-made chemicals as well as a few natural ones have the potential to disrupt the endocrine system of animals, including humans »

**IPCS 2002, OMS 2012**

“An *endocrine disruptor* is an exogenous substance or mixture that **alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects** in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations”;

and

“A *potential endocrine disruptor* is an exogenous substance or mixture that possesses properties that might be expressed to lead to endocrine disruption in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations”

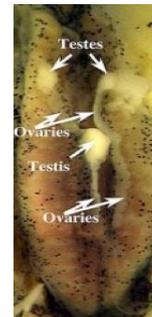
# Perturbateurs endocriniens écotoxicologie

premières observations écologiques lacs et étangs contaminés

appareil reproducteur chez les alligators



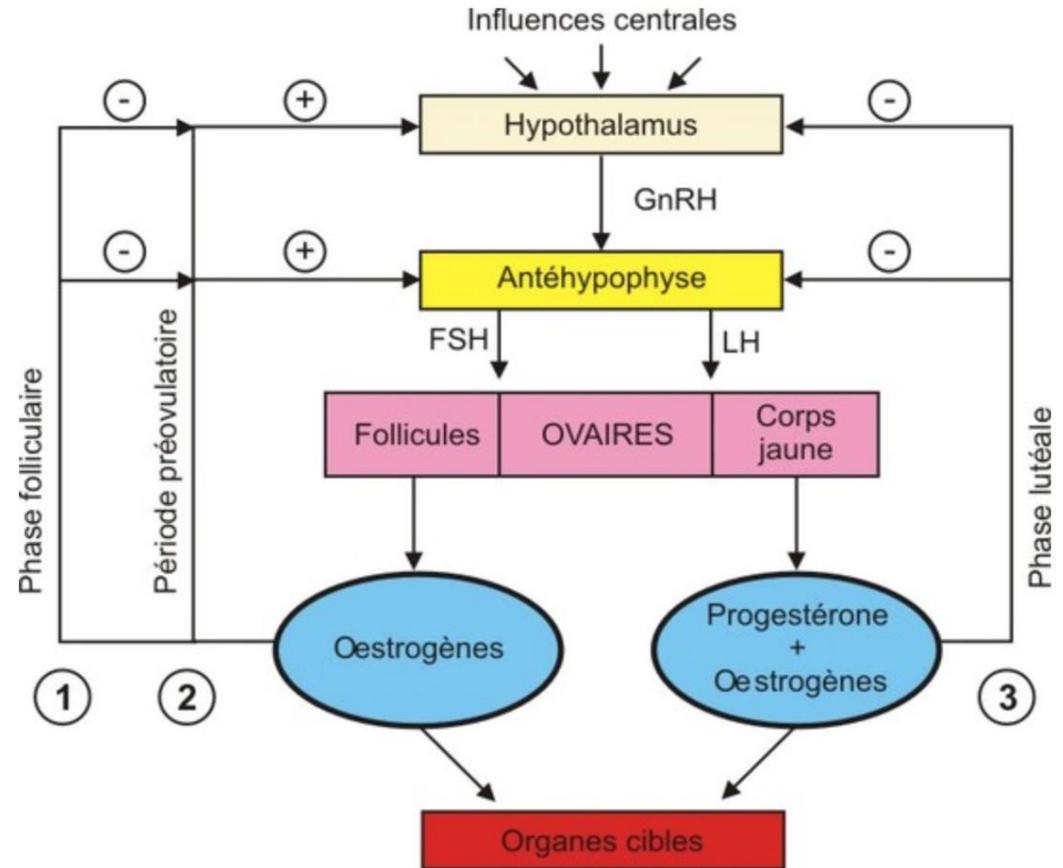
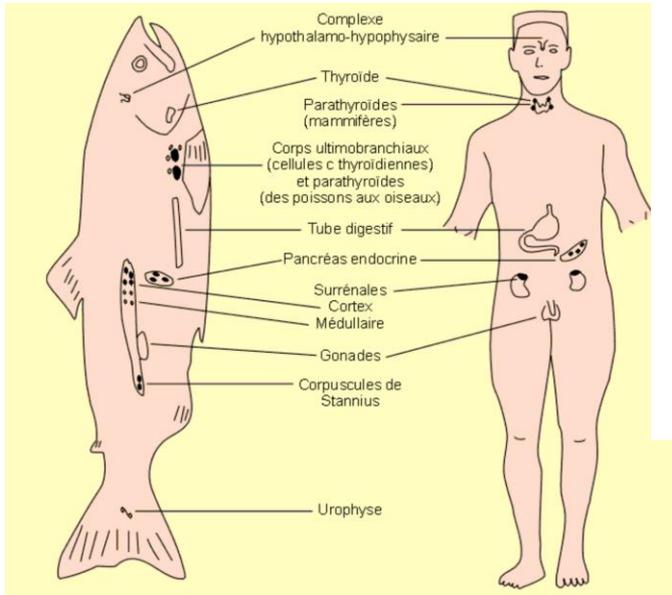
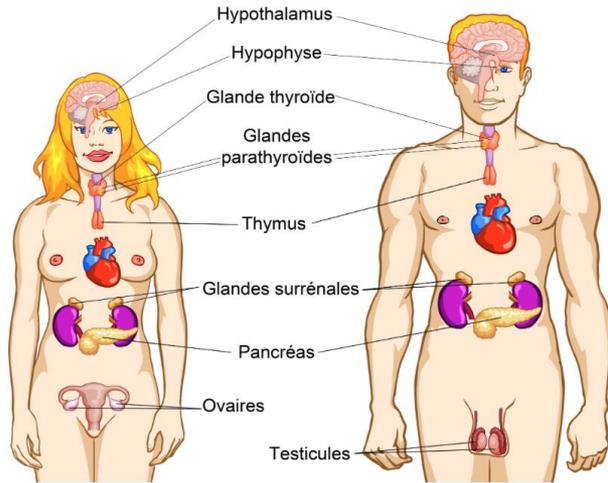
hermaphroditisme chez les amphibiens



Le domaine des PE illustre parfaitement

**l'interdépendance des études environnementales et humaines**

# Le système endocrinien: un système de communication



# **Perturbation endocrinienne quelques cibles**

- ✓ **Hormones et récepteurs des stéroïdes, surtout œstrogènes et androgènes**
- ✓ **Hormones thyroïdiennes: disponibilité**
- ✓ **Récepteurs et transporteurs des neurotransmetteurs**
- ✓ **Signaux à l'interface endocrinologie-métabolisme (PPAR, insuline)**
- ✓ **Signaux impliqués dans le développement (TR, ER,...)**

# Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs)

## HERBICIDES

2,4,-D  
2,4,5,-T  
Alachlor  
Amitro  
Atrazine  
Linuron  
Metribuzin  
Nitrofen  
Trifluralin

## FUNGICIDES

Benomyl  
Ethylene thiourea  
Fenarimol  
Hexachlorobenzene  
Mancozeb  
Maneb  
Metiram - complex  
Tributyltin  
Vinclozolin  
Zineb

## METALS

## INSECTICIDES

Aldicarb  
beta-HCH  
Carbaryl  
Chlordane  
Chlordecone  
DBCP  
Dicofol  
Dieldrin  
DDT and metabolites  
Endosulfan  
Heptachlor / H-epoxide  
Lindane (gamma-HCH)  
Malathion  
Methomyl  
Methoxychlor  
Oxychlordane  
Parathion  
Synthetic pyrethroids  
Transnonachlor  
Toxaphene

## INDUSTRIAL CHEMICALS

Bisphenol - A  
Polycarbonates  
Butylhydroxyanisole  
Cadmium  
Chloro- & Bromo-diphenyl  
Dioxins  
Furans  
Lead  
Manganese  
Methyl mercury  
Nonylphenol  
Octylphenol  
PBDEs  
PCBs  
Pentachlorophenol  
Penta- to Nonylphenols  
Perchlorate  
PFOA  
p-tert-Pentylphenol  
Phthalates  
Styrene

*Testosterone synthesis inhibitor*  
*Thyroid hormone disruptor*

*Estrogen receptor agonist*  
*Androgen receptor antagonist*

# Les PE et les nouveaux défis de la Toxicologie

La qualité de l'exploration de **l'exposition**

Le **temps**: réitération, persistance interne, effets différés

La **dose**: relations dose-effet

La pertinence des **modèles** expérimentaux: le respect des 3R

La **vulnérabilité** de certains stades de développement

Les **biais**: facteurs confondants

Les **mélanges**!! Additivité, synergie, antagonisme

# L'univers chimique

**>100 000**  
molécules chimiques

**Nous n'avons de connaissances que sur quelques milliers de molécules**

**Un grain de poussière, une particule atmosphérique, la fumée de tabac contiennent des milliers de molécules**

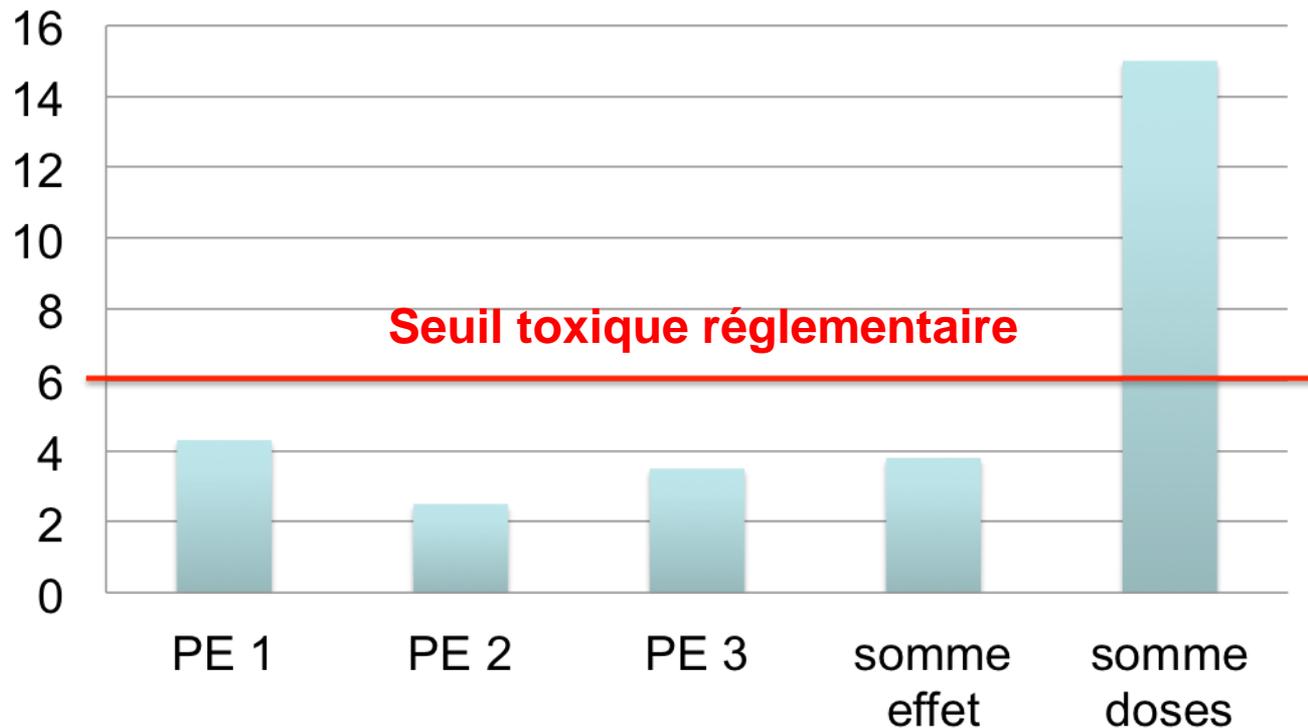
**Une infinité de mélanges!!**

# Les effets cocktail

*rien, c'est rien;  
2 x rien, c'est presque rien;  
mais 3 x rien, c'est déjà quelque chose*

*Devos, 19??*

## effet toxique



*Tableau théorique*

# La question du temps et de la programmation

Mode de toxicité

Réitération

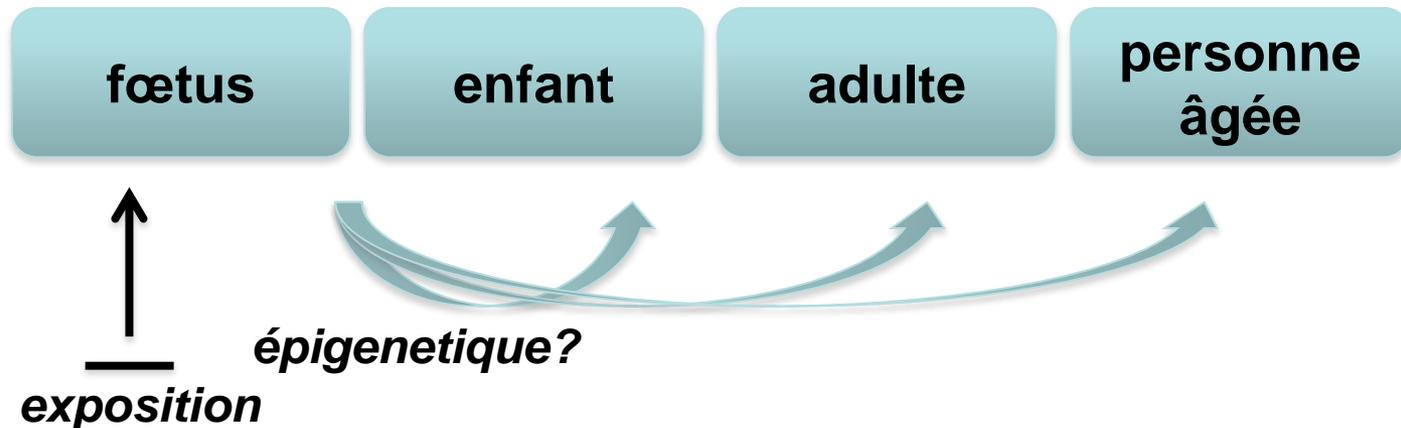
*Exposition répétée (ex: tabagisme)*

Persistance

exposition externe

exposition interne

Programmation ou toxicité développementale (réponse différée)



# Les origines multiples de la vulnérabilité

## Origine endogène

facteurs génétiques ou **épigénétiques**

âge: **période fœtale**, enfance, prépuberté, vieillissement

facteurs physiologiques: hormones, grossesse

pathologies: diabète, hépatites, inflammation...

## Origine exogène

alimentation

comportement et habitudes

milieu socio-économique

environnement physique et chimique



## Early Prenatal

## Mid-Late Prenatal

## Postnatal

Central nervous system (3wks - 20 years)

Ear (4-20 wks)

Kidneys (4-40 wks)

Heart (3-8)

Limbs  
(4-8wks)

Immune system (8-40 wks; competence & memory birth-10yrs)

Skeleton (1-12 wks)

Lungs (3-40 wks; alveoli birth-10yrs)

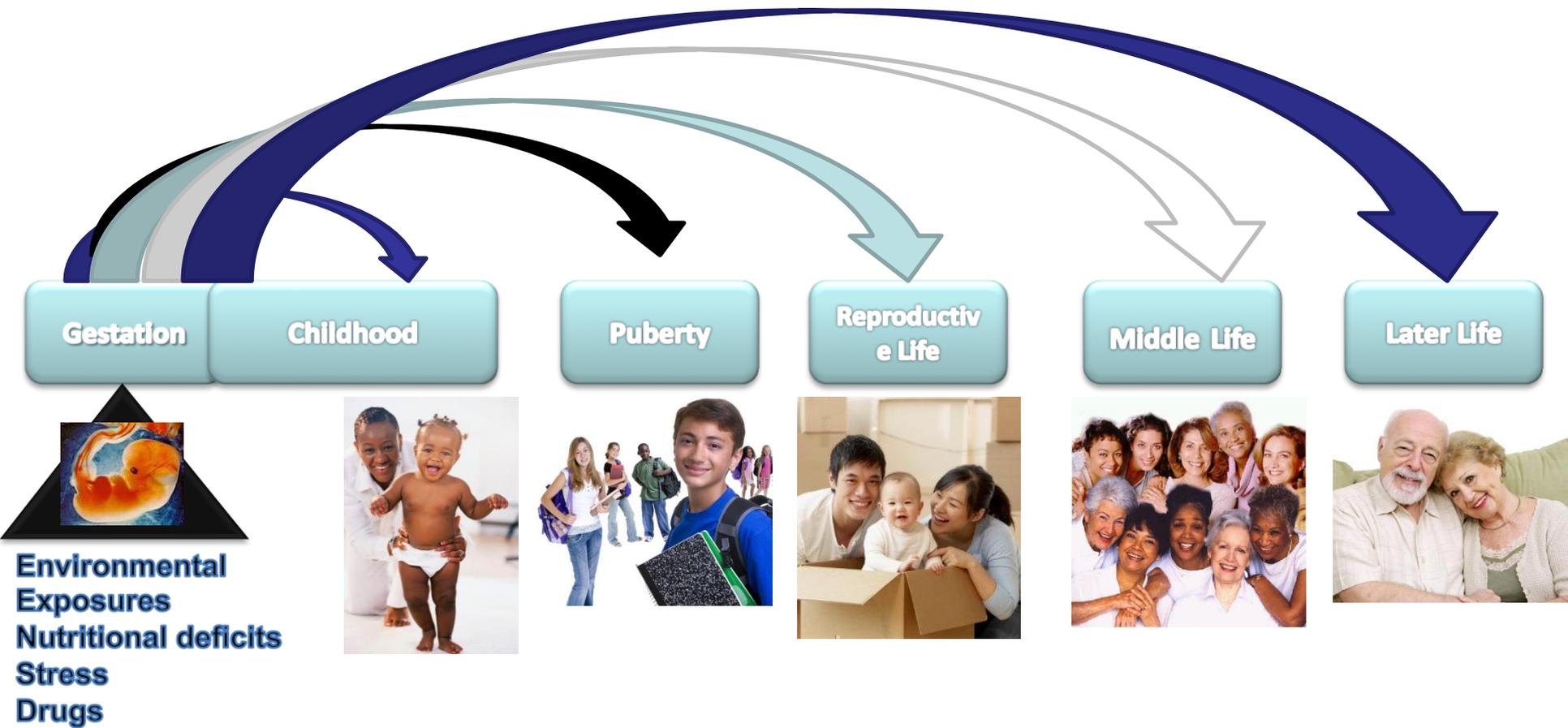
Reproductive system (7-40wks; maturation in puberty)

Week 1-16

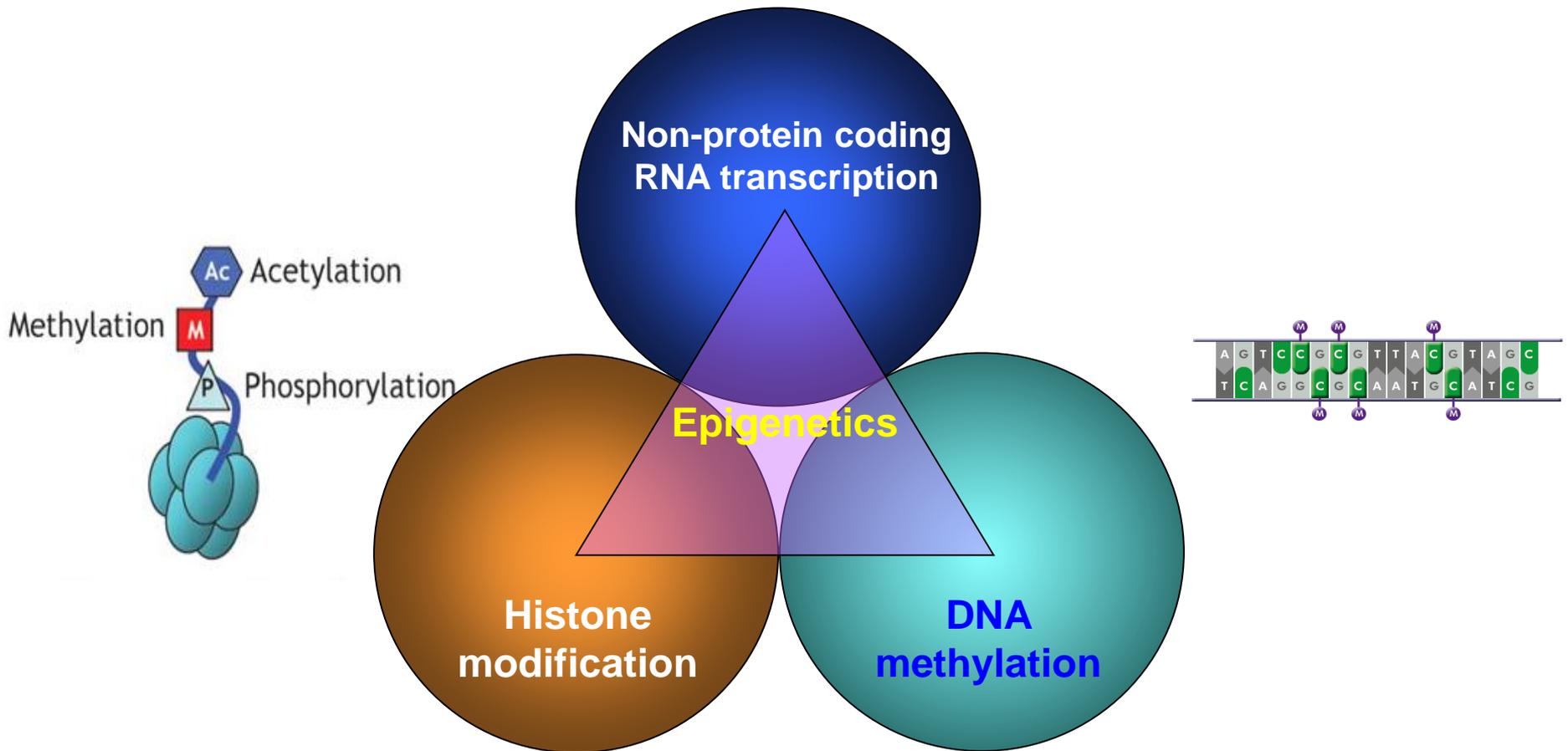
Week 17-40

Birth – 25 years

# Developmental Origins of Disease: Developmental Exposures Lead to Disease Throughout Life



# L'épigénétique: un mécanisme biologique, enfin!



Zachary, ESBRA 2007

**Epigénome: modifications relativement stables de l'ADN et de la chromatine, potentiellement héréditaire, sans modification de séquence**

**Nombreux remaniement pendant la période fœtale et l'enfance**

# Les effets transgénérationnels

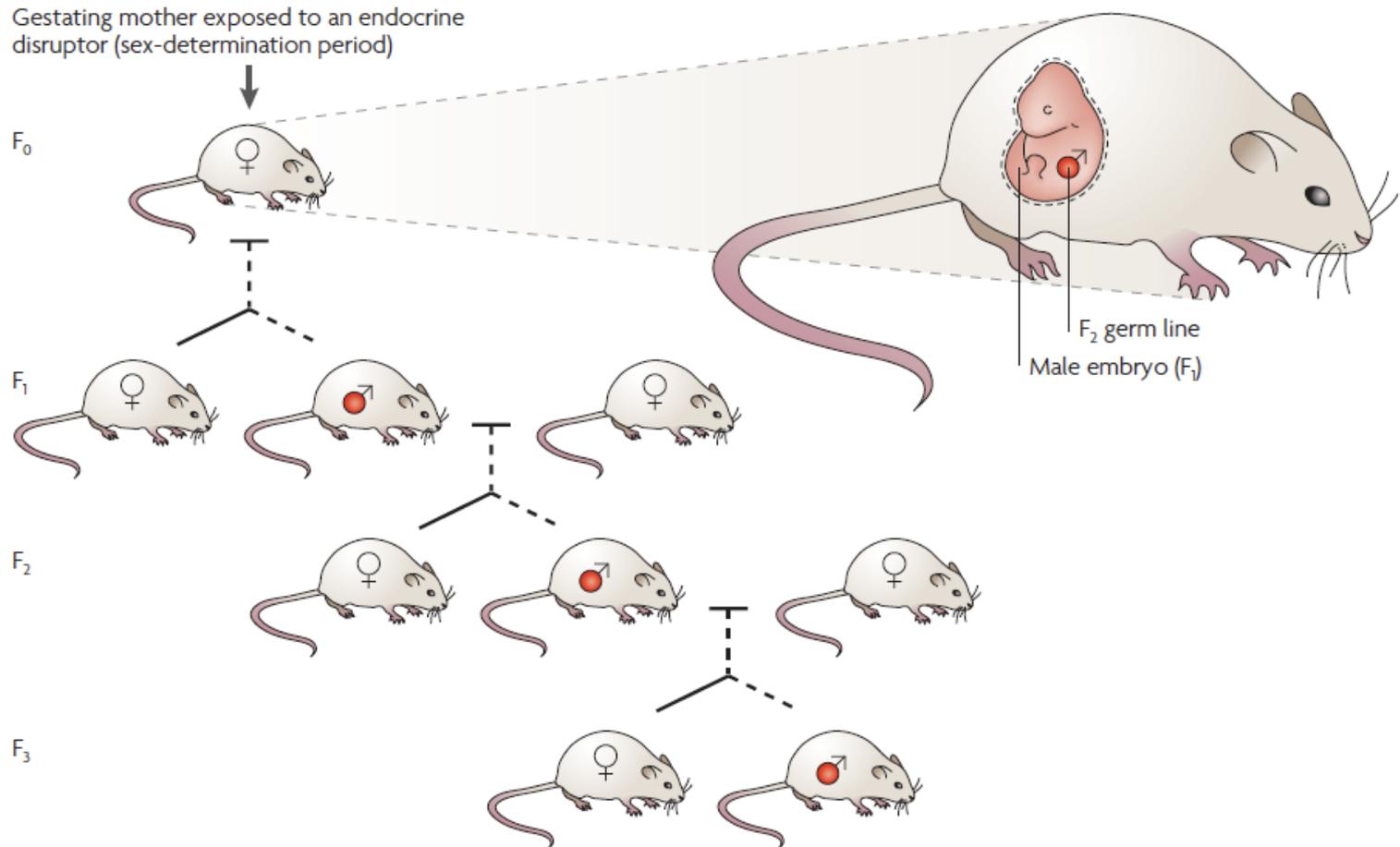


Figure 5 | Germline transmission of epigenetically regulated transgenerational phenotypes. In a gestating mother, there is multiple-generation exposure of the F<sub>0</sub> female, the F<sub>1</sub> embryo and the F<sub>2</sub> generation germ line to environmental factors. The transgenerational transmission of disease phenotypes through the male germ line (labelled red) is indicated. Both male and female offspring develop disease, but the transgenerational phenotype is transmitted only paternally after exposure to vinclozolin<sup>96</sup>.

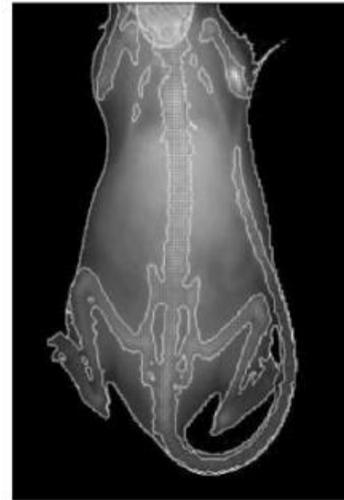
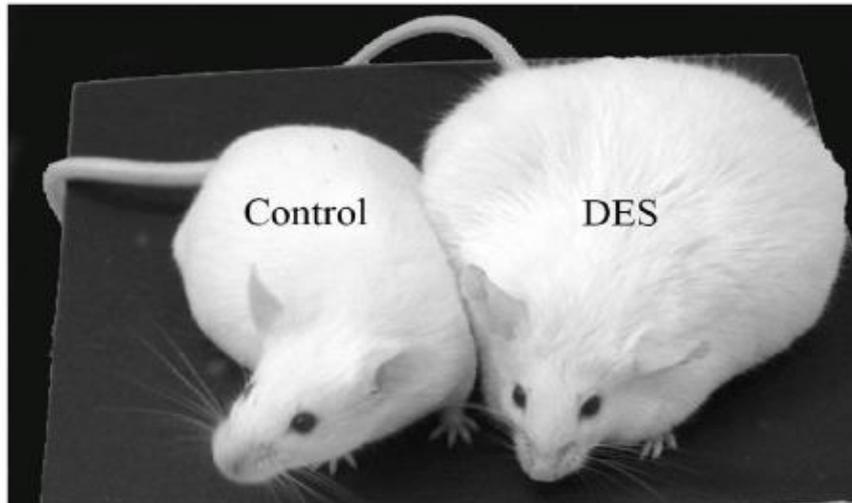
# **Exemples**

**Distilbène**  
**Bisphénol A**  
**Pesticides**

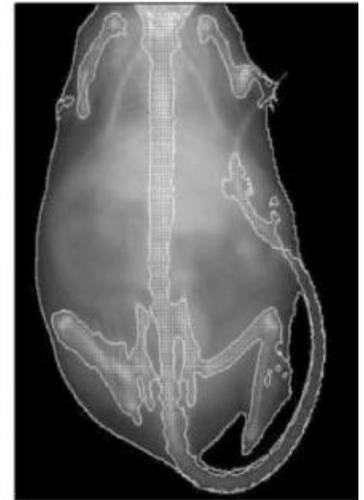
# Le cas du DES

**DiEthyStilbestrol: médicament mimant les effets des oestrogènes; cancérigène à distance.**

**Traitement de souris pendant la période néonatale ( $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ ).**



Control



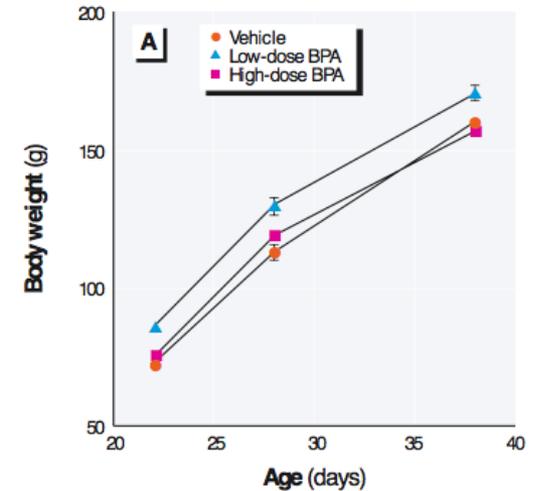
DES

**Effet obésogène et perturbation métabolisme glucidique**  
**DES: forte affinité pour le récepteur de l'œstradiol**  
**Différences selon les doses utilisées**

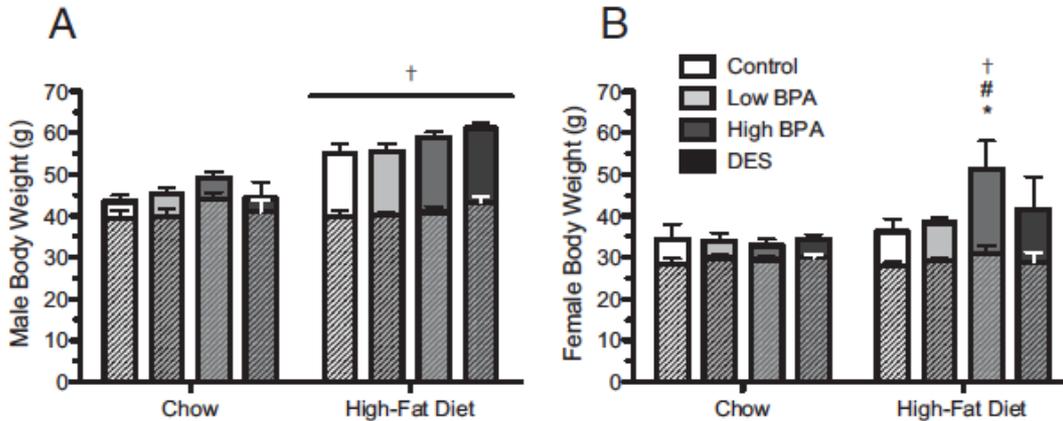
# Controverses sur les effets du BPA



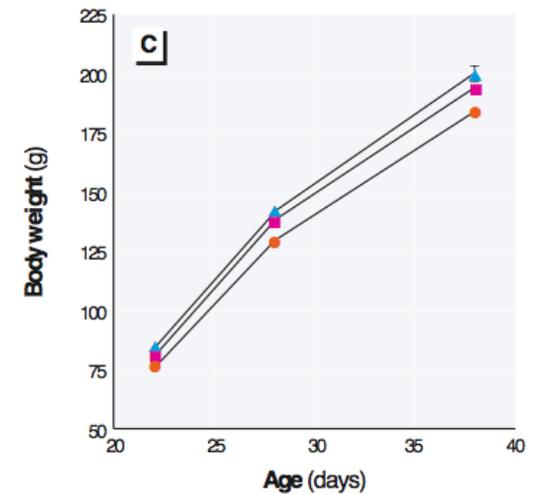
femelles



Ryan et al, endocrinology, 2010



mâles

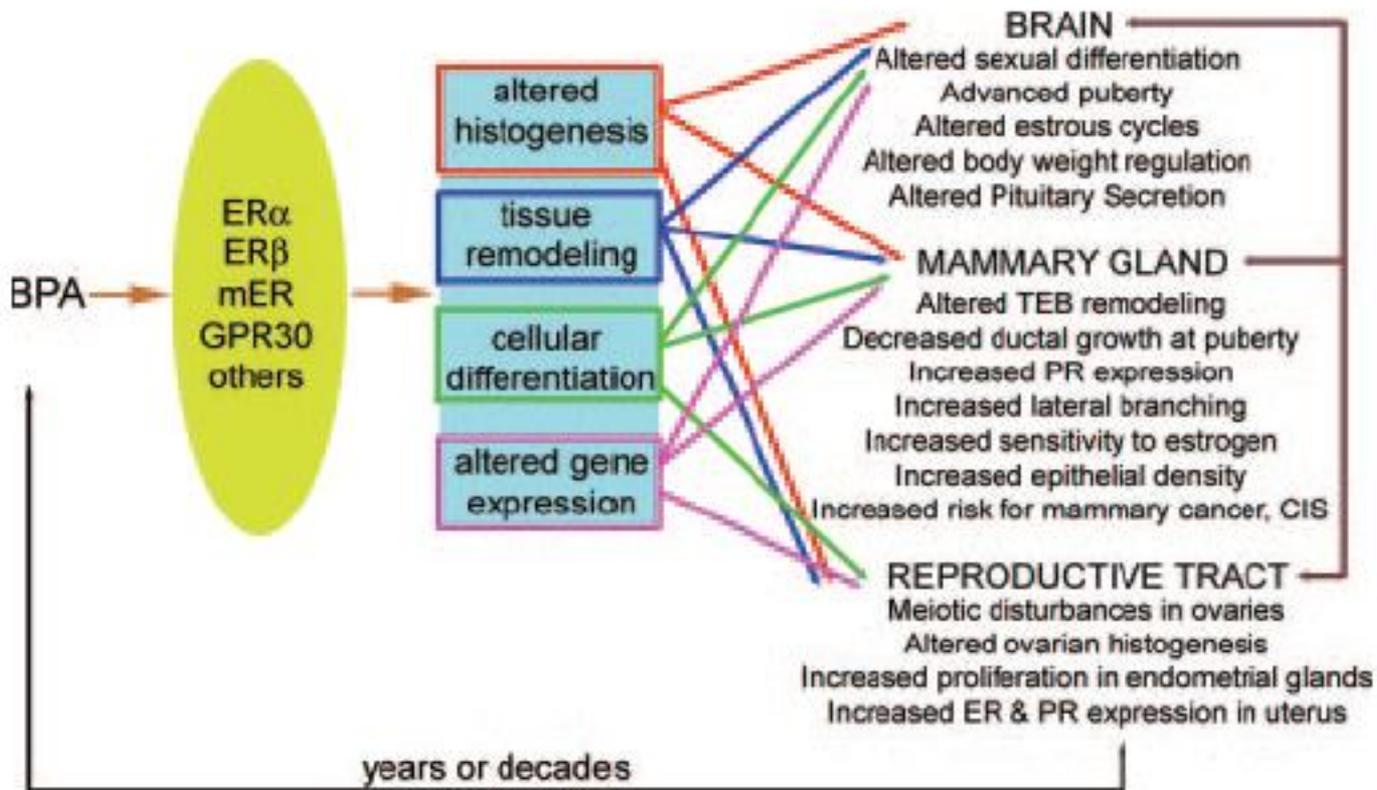


McKay et al, Endocrinology, 2013

Rubin et al, EHP, 2001

Les effets du BPA semblent très dépendants du système expérimental

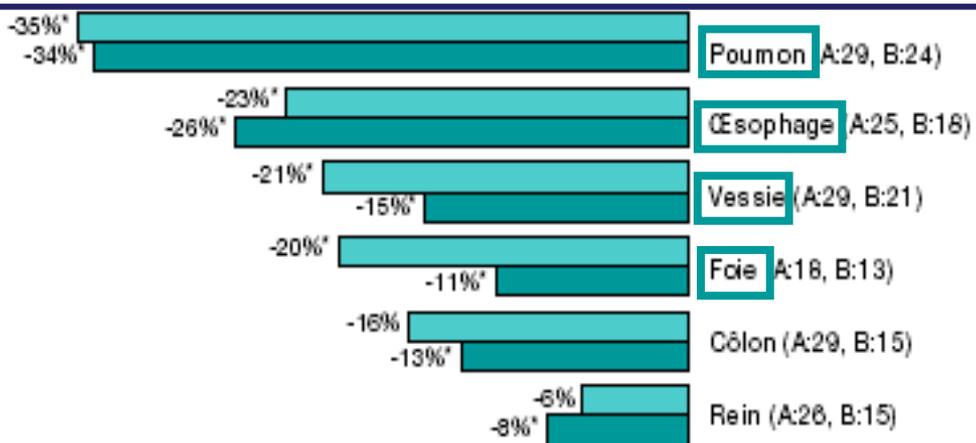
# Toxicologie du BPA: Vulnérabilité de la période périnatale



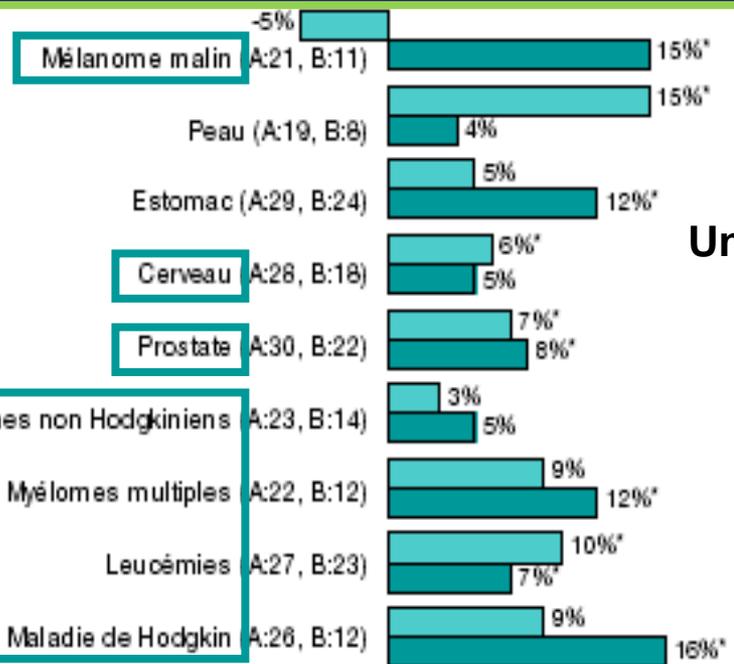
**Effets toxiques à long terme suite à une exposition périnatale au BPA (faibles doses)**



**Globalement moins de cancer qu'en population générale**



**Une diminution nette pour certains cancers  
Tabagisme moindre +++**



**Acquavella (Monsanto) 1998**  
**Blair (NCI) 1992**

**Un excès pour certains sites de cancers**

-40%    -30%    -20%    -10%    0%    10%    20%

# Exposition professionnelle aux pesticides et cancers chez l'adulte : bilan de l'expertise

Pathologies	Populations concernée par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Cancer de la prostate	Agriculteur, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production de pesticides	++
LNH	Agriculteurs, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production de pesticides	++
Myélome multiple	Agriculteurs, applicateurs de pesticides	++
Leucémies	Agriculteurs, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production de pesticides	+
Maladie de Hodgkin	Populations agricoles	±
Cancer du testicule	Populations agricoles	±
Tumeurs cérébrales	Populations agricoles	±
Mélanome cutané	Populations agricoles	±

La présomption d'un lien entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'une pathologie a été appréciée à partir des résultats des études analysées dans l'expertise : présomption forte (++), présomption moyenne (+) et présomption faible (±)

**Attention :** présomption d'un lien ≠ preuve d'un lien de causalité

## **Exposome: quelles Implications?**

- **Conception multifactorielle des pathologies: intégrer les facteurs alimentaires avec les autres stressseurs environnementaux et personnels**
- **Innovations méthodologiques considérables notamment pour l'évaluation des expositions, de leurs effets et des relations de causalité :**
  - **Détecteurs/capteurs**
  - **Monitoring**
  - **Modélisation**
  - **Biomarqueurs**
  - **Effets des mélanges**
  - **Médecine systémique: intégration des stressseurs et des effets.**
- **Education et formation multidisciplinaires**

# Exposome: quelles Implications?

- Implications en santé publique:
  - réglementation,
  - populations vulnérables (développement, génétique, pathologies associées, alimentation, situation sociale et économique, etc.)
  - Messages de santé publique pour la prévention (interaction entre stressseurs: alimentation, chimie, conditions sociales, etc.)
- Implications au niveau individuel : Prévention de précision (ex: asthme, diabète, personnes âgées, nouveaux nés, etc.)

*Définition de la médecine de précision “an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person” (PMI NIH)*