

Les perturbateurs endocriniens : un nouvel enjeu dans les interactions Environnement - Santé ?

Académie d'agriculture de France
Paris

Le 08 Février 2018

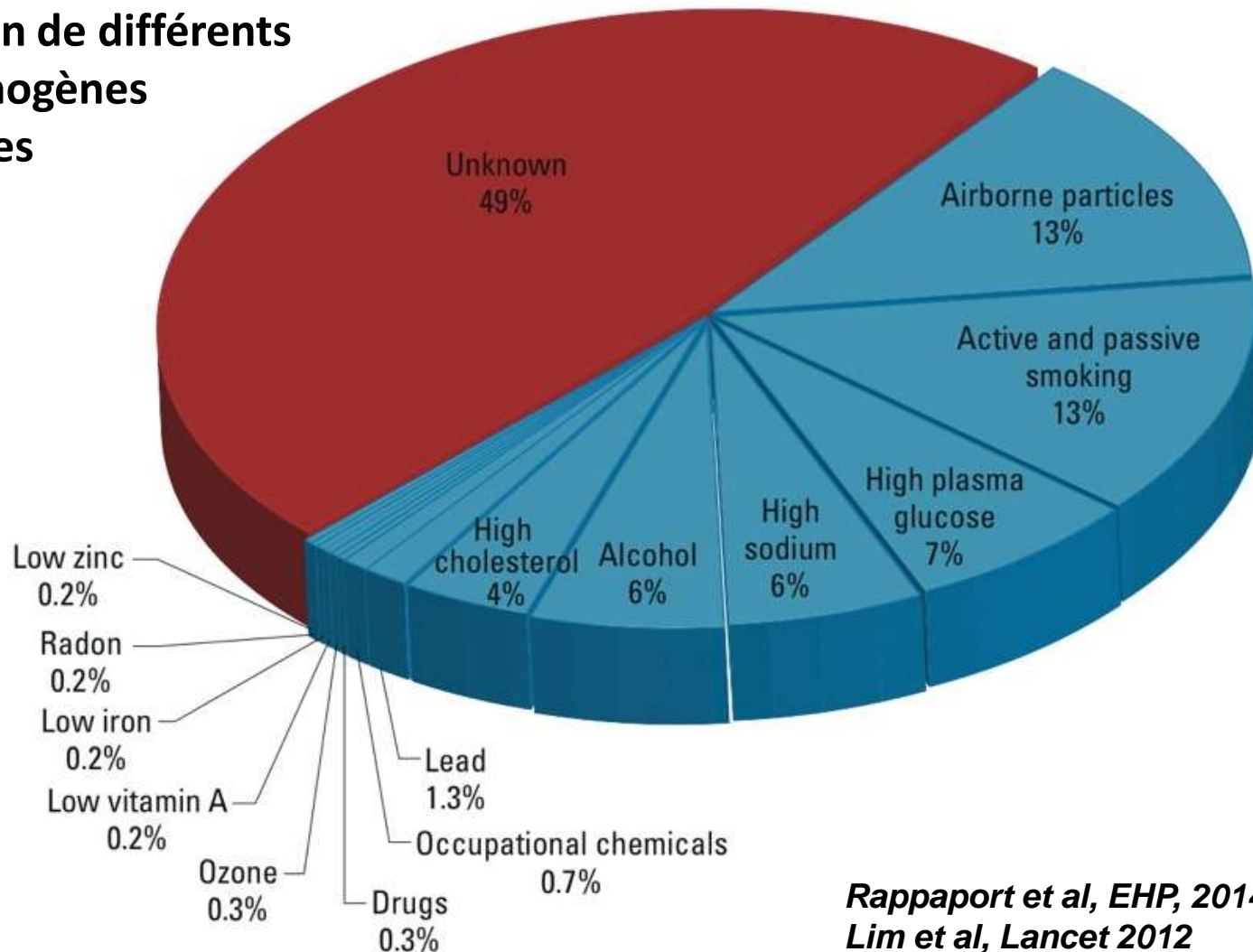
Robert Barouki

INSERM UMR-S 1124

Toxicologie Pharmacologie et Signalisation Cellulaire
Service de Biochimie MP Hôpital Necker Enfants malades
Université Paris Descartes

Expositions environnementales et Santé: *Loin d'être négligeable!!*

Contribution de différents
agents pathogènes
aux maladies
chroniques



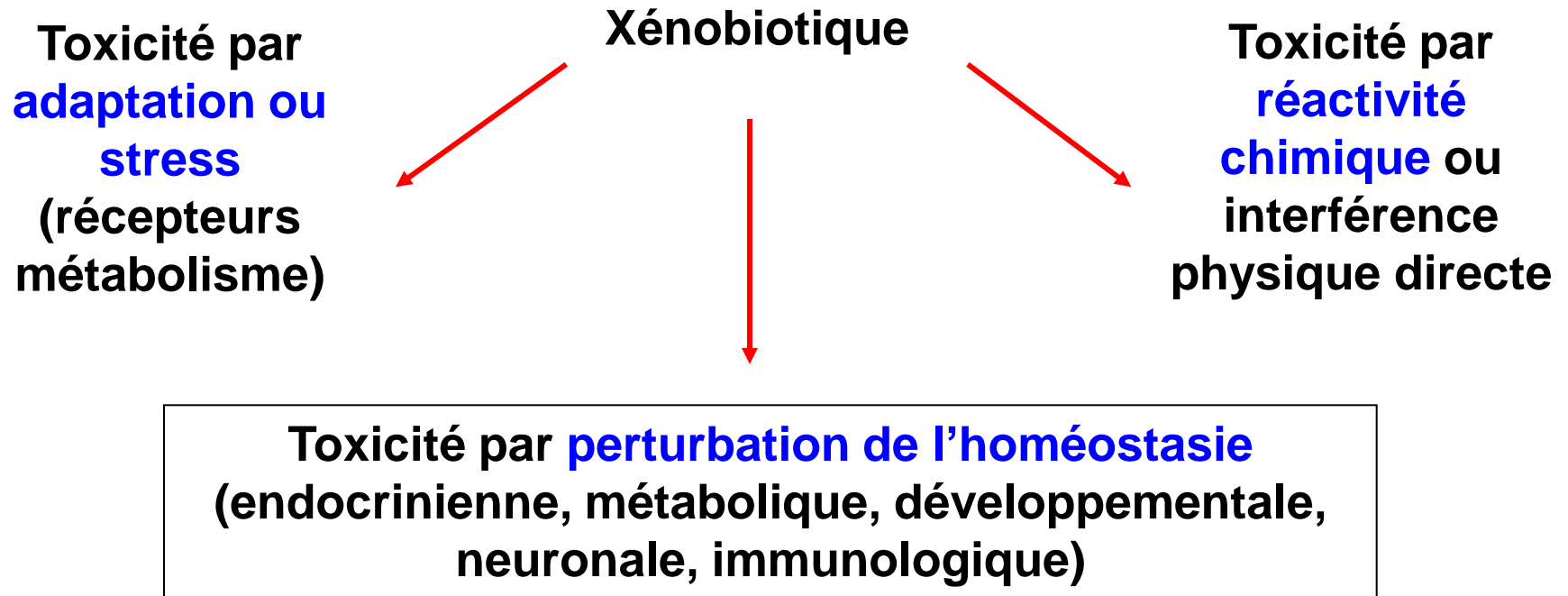
*Rappaport et al, EHP, 2014, based on
Lim et al, Lancet 2012*

Pathologies liées à l'environnement

Pathologies Chroniques

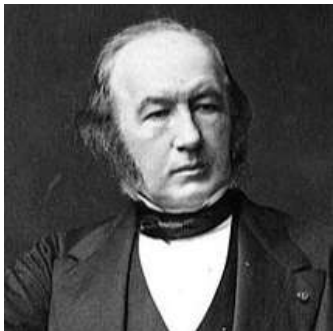
- ✓ **Cancers**
- ✓ **Allergies et autoimmunité**
- ✓ **Altération de la fertilité et de la reproduction**
- ✓ **Maladies Neurologiques**
- ✓ **Obésité et Maladies métaboliques**
- ✓ **Maladies cardiovasculaire et pulmonaires**
- ✓ **Maladies du développement**

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 (génotoxicité)

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

Observations écotoxicologiques et transposition à l'homme

premières observations écologiques lacs et étangs contaminés

Malformation du système reproducteur chez les alligators



hermaphrodisme chez les amphibiens



Le domaine des PE illustre parfaitement

**l'interdépendance des études environnementales et humaines
fondée sur la comparaison des mécanismes d'action**

Perturbation endocrinienne quelques cibles

- ✓ **Hormones stéroïdes, surtout œstrogènes et androgènes**
- ✓ **Hormones thyroïdiennes**
- ✓ **Neurotransmetteurs**
- ✓ **Signaux à l'interface endocrinologie-métabolisme (PPAR, insuline)**
- ✓ **Signaux impliqués dans le développement (TR, ER,...)**

Les PE et les nouveaux défis de la Toxicologie

1. La qualité de l'exploration de **l'exposition**
2. Les **mélanges**!! Additivité, synergie, antagonisme
3. Le **temps**: réitération, persistance interne, effets différés
4. La **dose**: relations dose-effet
5. La pertinence des **modèles** expérimentaux
6. La **vulnérabilité** de certains stades de développement
7. Retour sur ce qu'on pensait savoir

Expositions et pathologies à l'ère de l'exposome

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.



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)

Il y a encore beaucoup d'incertitude sur l'exploration des expositions surtout les plus anciennes

l'approche mécanistiques pour comprendre les effets des mélanges

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!!

La perturbation endocrinienne est un ensemble de mécanismes

Focalisation sur les voies de toxicité

Passer de dizaines de milliers de composés chimiques à quelques dizaines de voies de toxicité (Tox 21)

xénobiotiques

P53 MAPK

apoptose
prolifération

ER AR TR

régulations
hormonales

NRF2 NFkB

stress
oxydant

AhR

adaptation
métabolisme

PXR/CAR

PPAR

Les effets cocktail

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

Devos

effet toxique

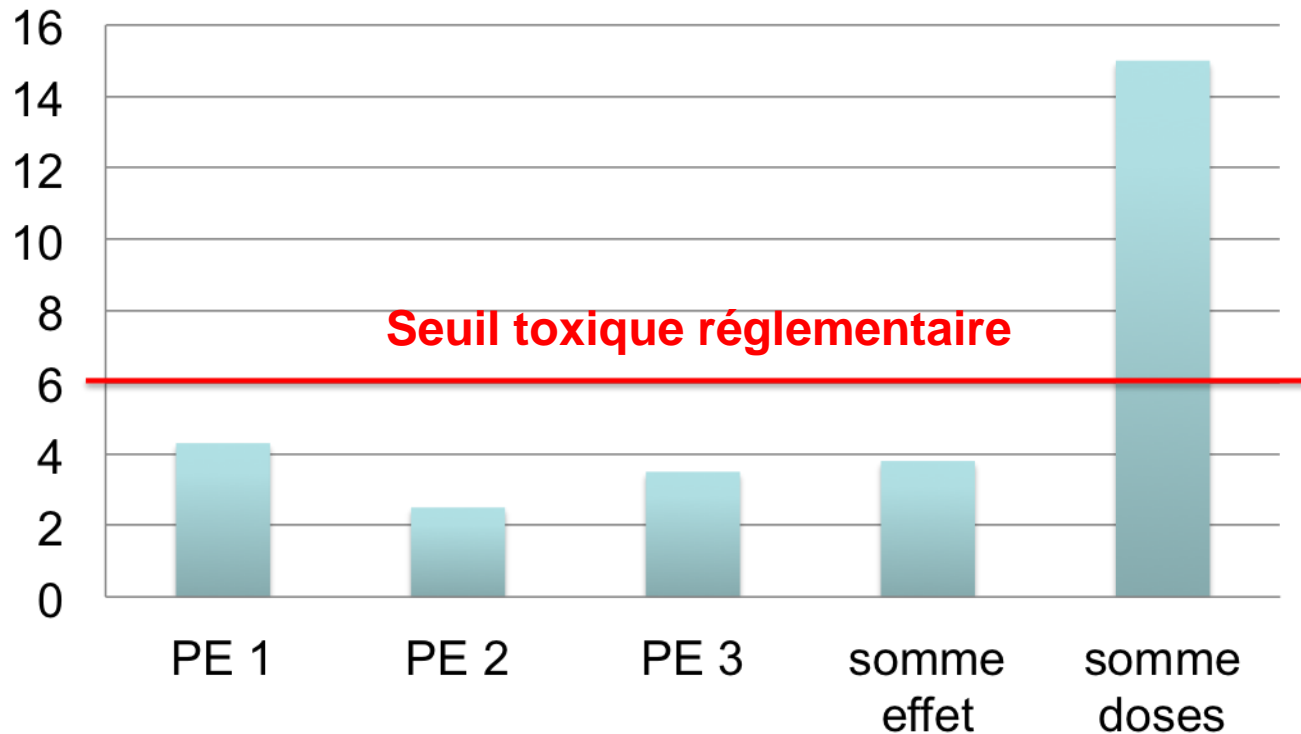
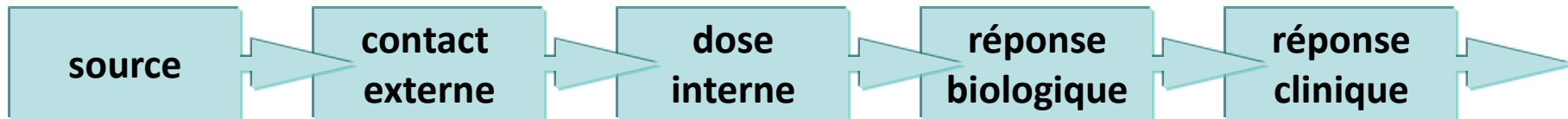


Tableau théorique

modéliser le temps

Le temps: études populationnelles

A l'échelle des populations:



- distance entre l' exposition et les manifestations cliniques
- pertinence des marqueurs biologiques précoces discutée
- effets relativement faibles nécessitant des effectifs importants

La question du temps et de la programmation

Mode de toxicité

Réitération

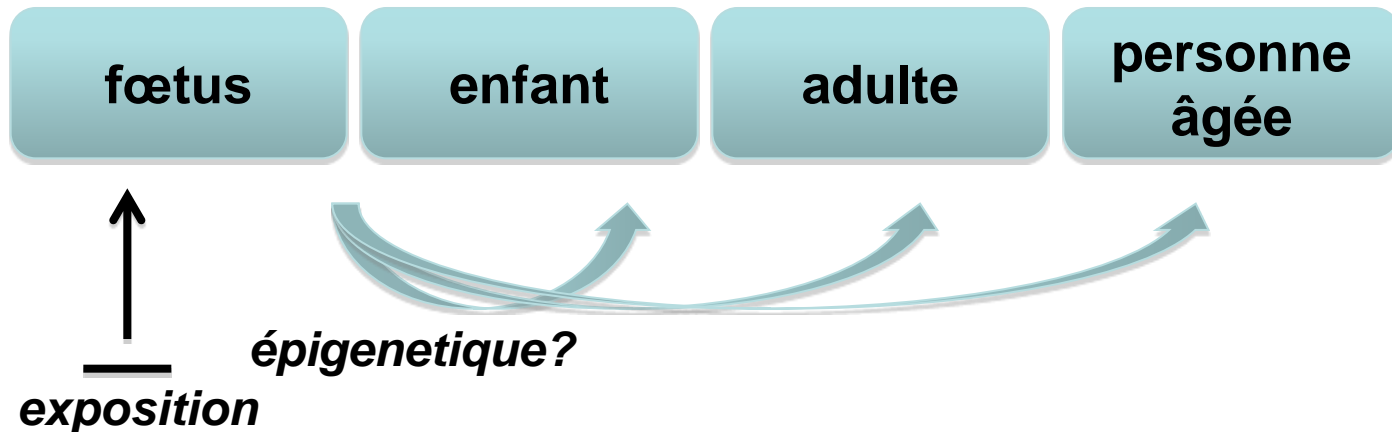
Exposition répétée (ex: tabagisme)

persistance

exposition externe

exposition interne

Programmation ou toxicité développementale (réponse différée)



Les bases mécanistiques de la vulnérabilité

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

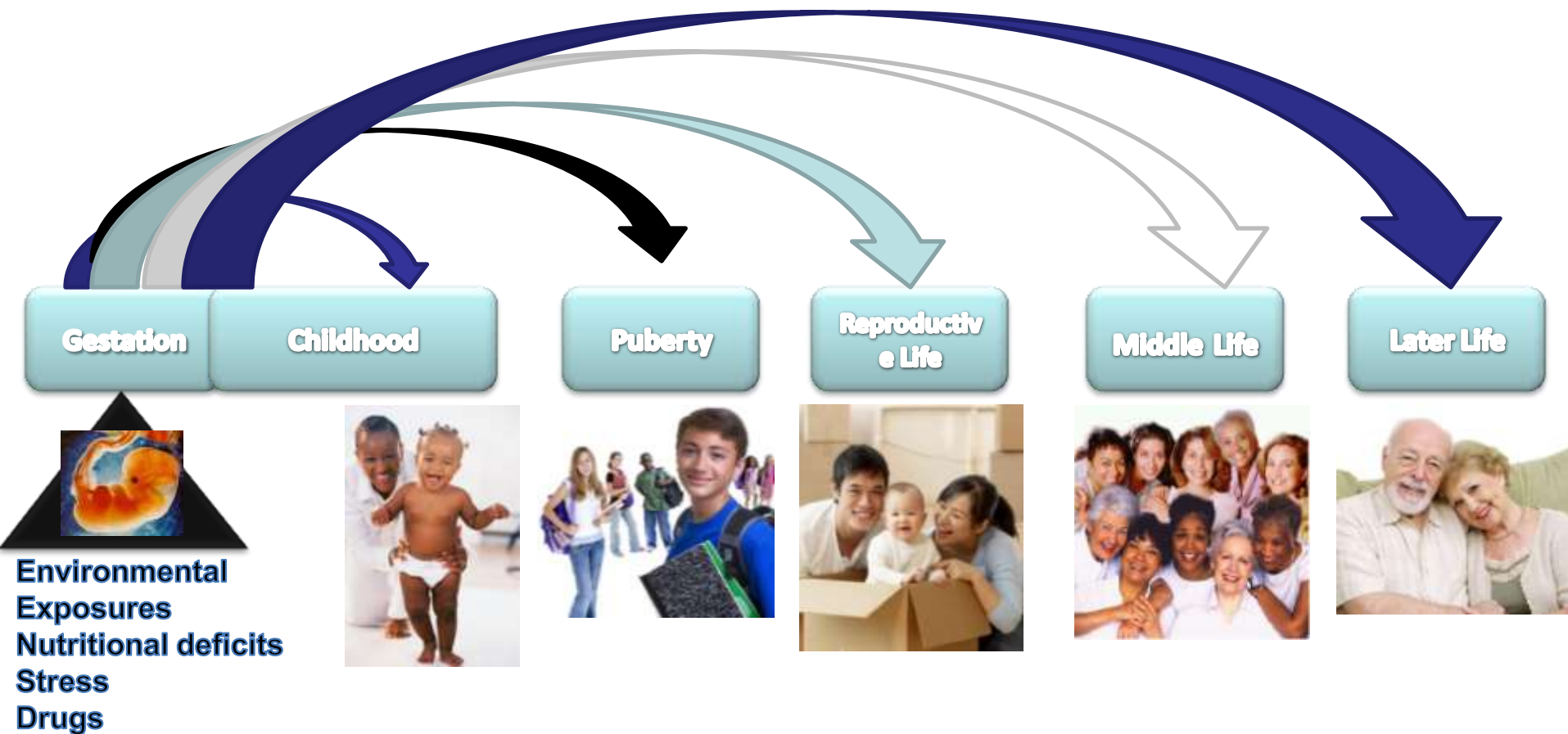
alimentation

comportement et habitudes

milieu socio-économique

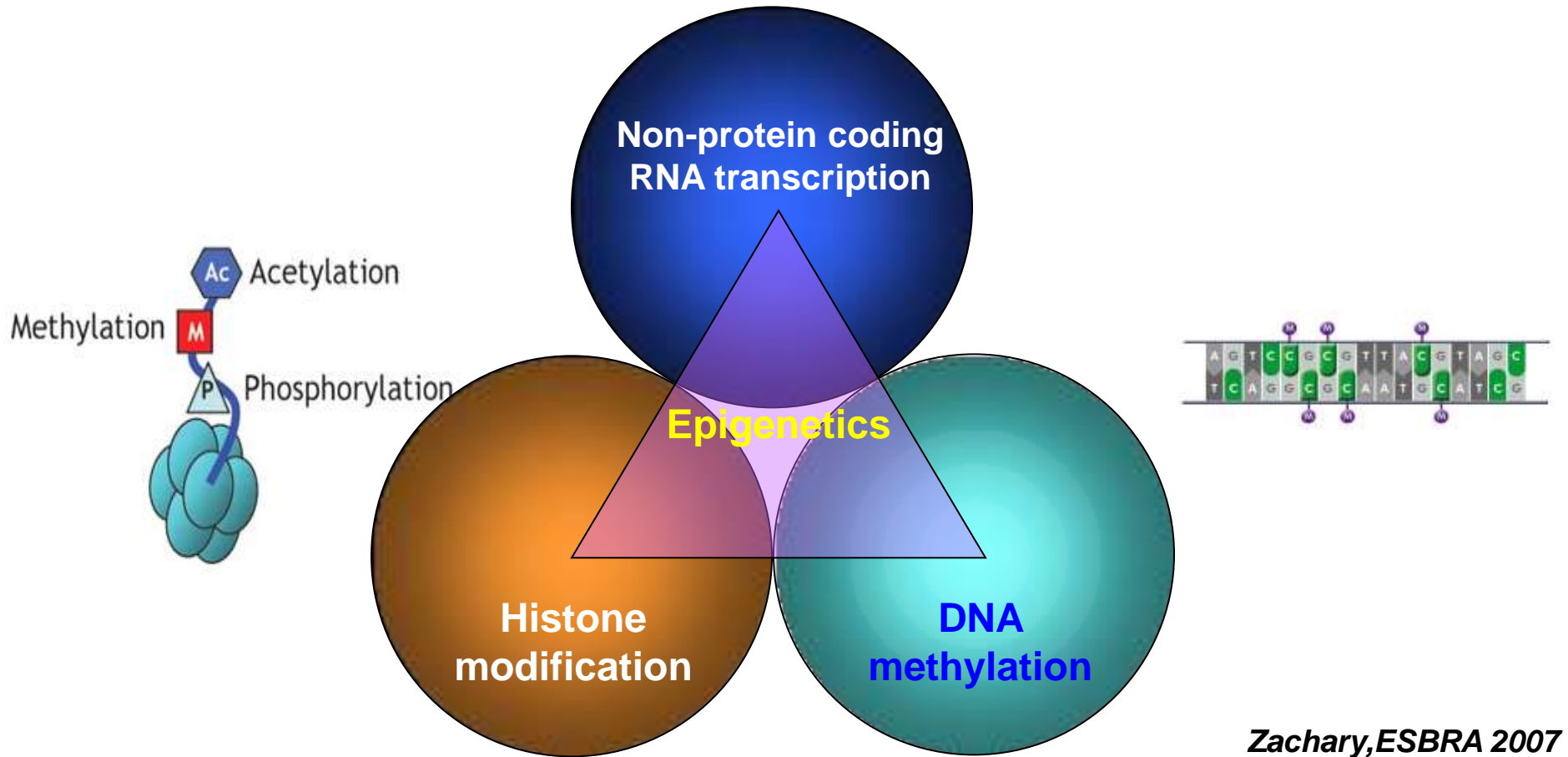
environnement physique et chimique

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



L'épigénétique: un mécanisme biologique, enfin!

Mais quels arguments?



Zachary, ESBRA 2007

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

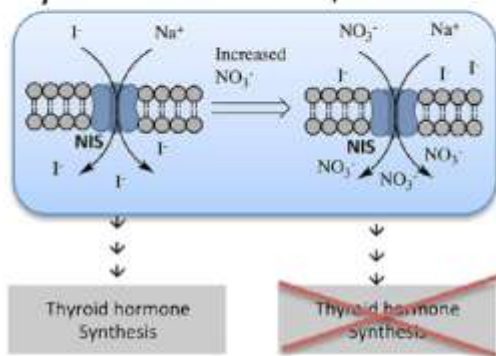
Nombreux remaniement pendant la période fœtale et l'enfance

Le cas des nitrates

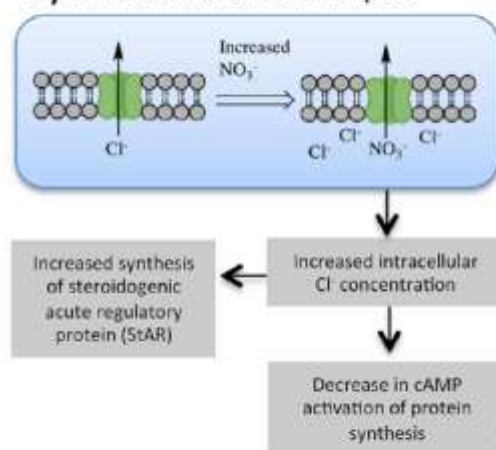
Les nitrates sont ils des perturbateurs endocriniens?

Hypothesis 1

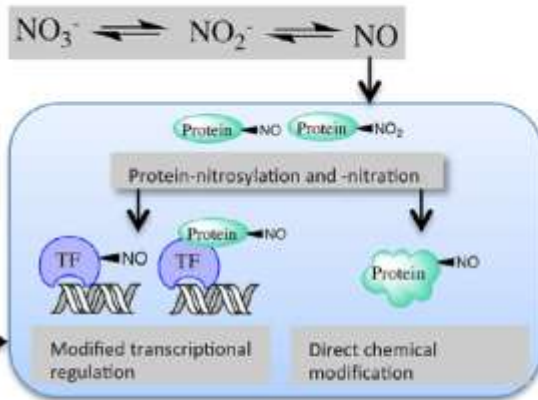
A) Inhibited iodide transport



B) Inhibited chloride transport

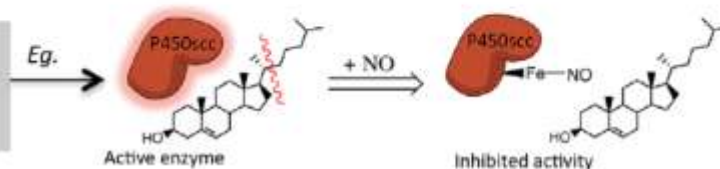


Hypothesis 2

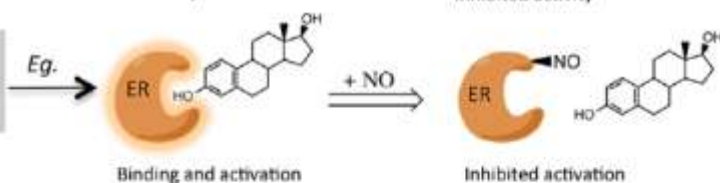


A) Direct endocrine effects

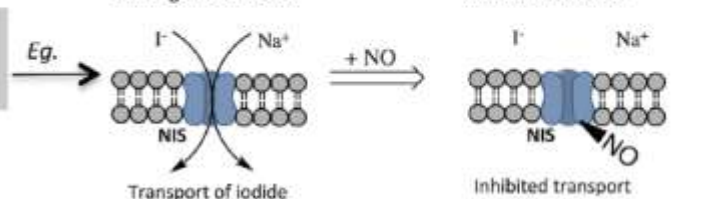
I. Changes in hormone levels
 Targets: biosynthesis- and degradation enzymes
 Example: Modified cholesterol side-chain cleavage enzyme (P450scc)



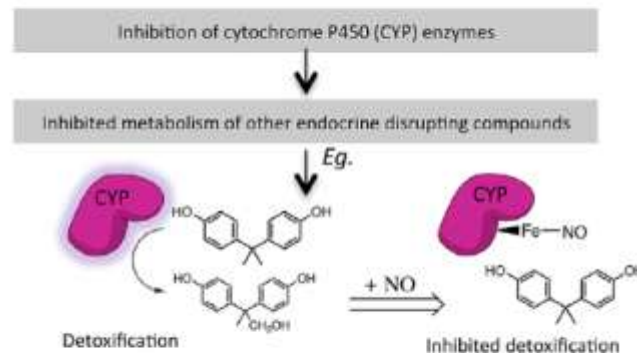
II. Changes in hormone signaling
 Targets: receptors, signal transduction proteins
 Example: Modified estrogen receptor (ER)



III. Changes in hormone distribution
 Targets: transport proteins and channels
 Example: Modified sodium-iodide symporter (NIS)



B) Synergistic effects



Corrélation mélange nitrates perchlorates iodure et TSH chez des femmes enceintes

Table 4

Weighted average of 100 bootstrap weights and p value for WQS index with positive slope parameter^a. The signal function was the relative test statistic in each bootstrap sample.

	Weighted average weights	p Value		
	Perchlorate	Nitrate	Thiocyanate	
Log TSH	0.75	0.22	0.03	0.005
FreeT4	0.41	0.57	0.02	0.784

^a All models adjusted for race/ethnicity (Hispanic vs non-Hispanic), cigarette smoke during pregnancy (yes vs. no), prepregnancy BMI, week at sample collection, urinary iodide and creatinine. Sample week at collection was allowed to have a quadratic relationship with log TSH.

Quelques conclusions

La perturbation de l'homéostasie et des régulations physiologiques est un mécanisme fondamental de toxicité qui nous invite à remettre en cause certains concepts

Même s'il existe des exemples anciens, la caractérisation de ce mécanisme s'est considérablement développée ces dernières années et a apporté des concepts nouveaux et des implications réglementaires nouvelles

La perturbation endocrinienne est le cas le plus étudié, le plus visible et sans doute le plus fréquent de ce type de toxicité. Les présomptions sont fortes pour certains pesticides

Dans beaucoup de cas, il existe de nombreuses incertitudes, par exemple pour les nitrates. Mais il faut tenir compte des effets des mélanges

Agriculture et Environn



Les Fertilisants

QUESTIONS -REPONSES



**COMITÉ
D'HISTOIRE**



Agriculture et Environnement:

Les Fertilisants

Conclusions

Constant LECOEUR