



UNIVERSITÉ
**PARIS
DESCARTES**

Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les Perturbateurs Endocriniens

Etat des connaissances et pathologies associées

Rencontres SpFrance
Paris le 30 Mai 2017

Robert Barouki
INSERM UMR-S 1124
Toxicologie Pharmacologie et Signalisation Cellulaire

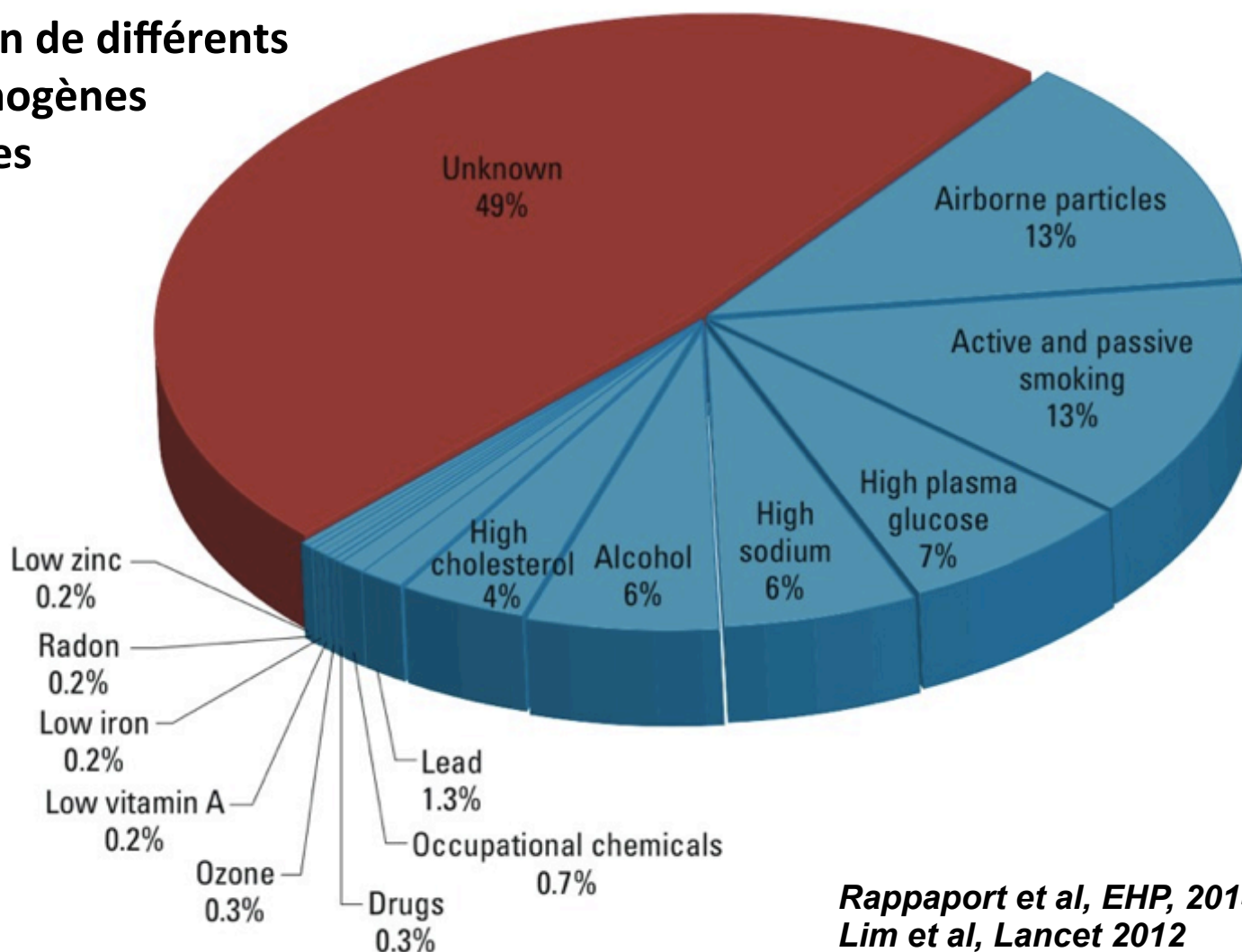
Service de Biochimie MP Hôpital Necker Enfants malades
Université Paris Descartes

**Cette intervention est faite en toute indépendance
vis-à-vis de l'organisateur de la manifestation.
Je n'ai pas de lien d'intérêts avec le sujet traité**

Expositions environnementales et Santé:

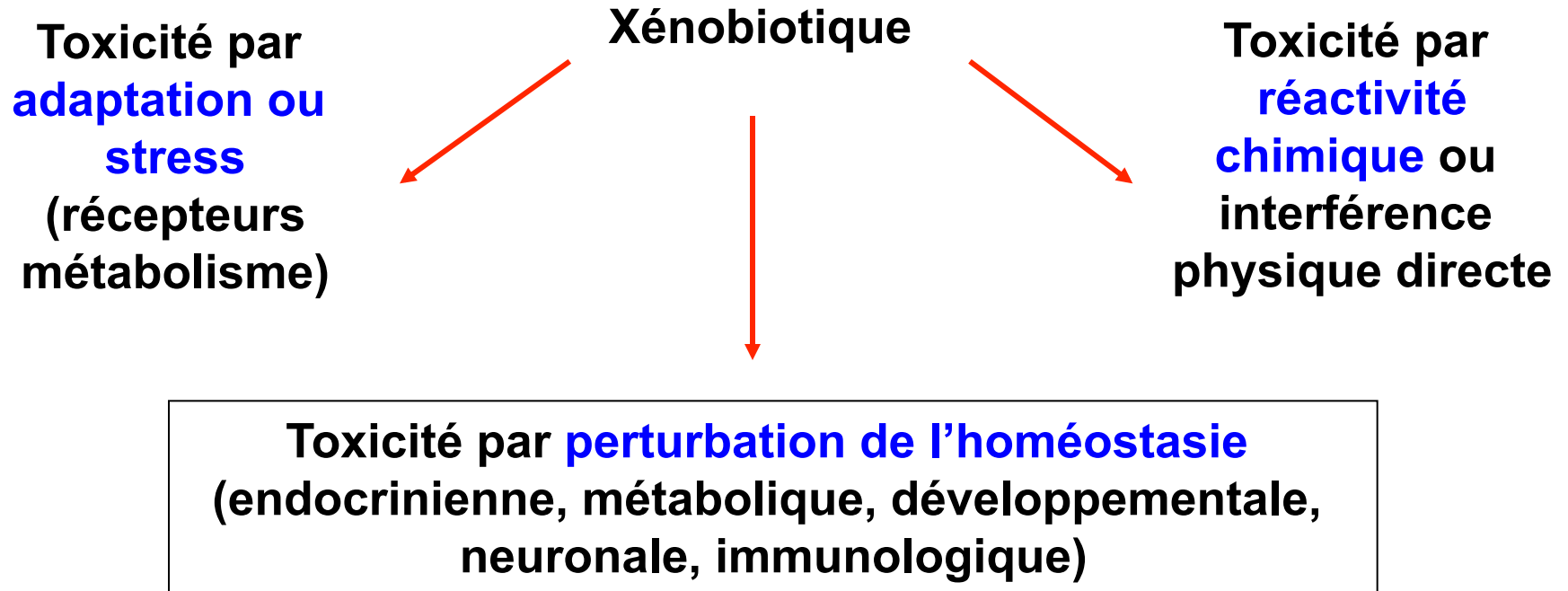
Loin d'être négligeable!!

Contribution de différents
agents pathogènes
aux maladies
chroniques



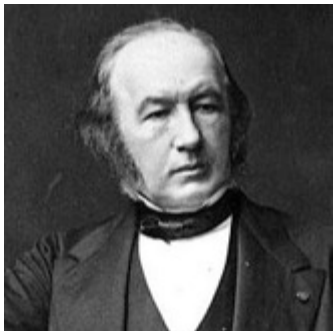
*Rappaport et al, EHP, 2014, based on
Lim et al, Lancet 2012*

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

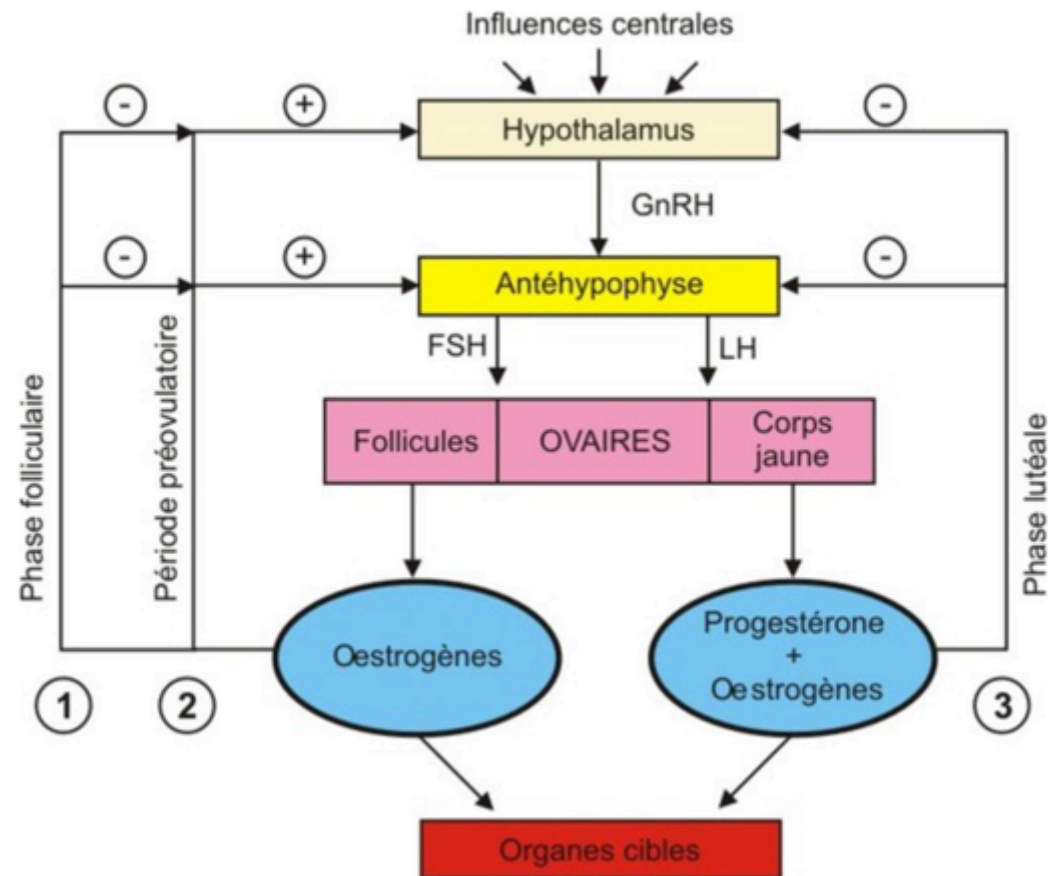
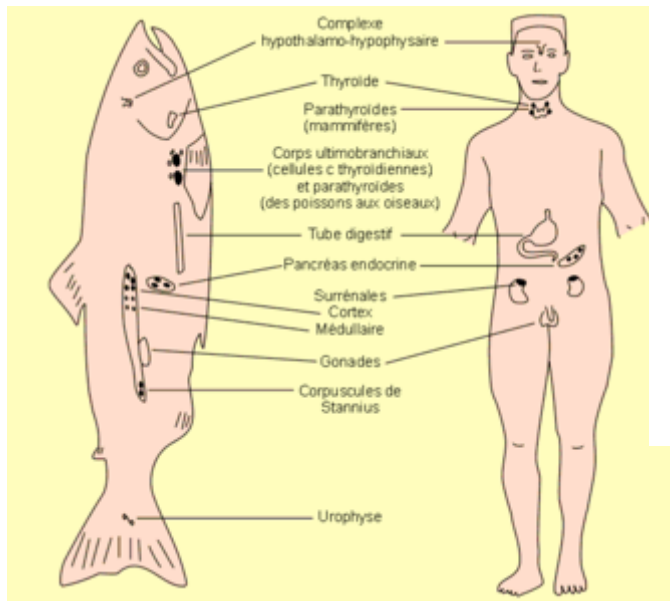
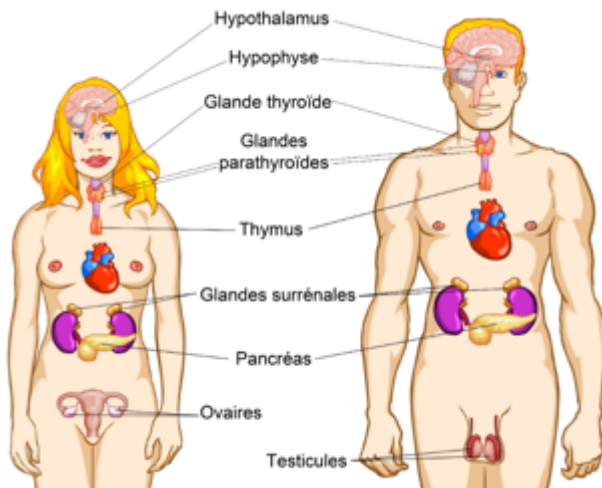


hermaphroditisme chez les amphibiens



Le domaine des PE illustre parfaitement
l'interdépendance des études environnementales et humaines
fondée sur la comparaison des mécanismes d'action

Le système endocrinien: un système de communication



Différents types de toxiques

**Toxiques directes
(ex: génotoxiques)**



**Perturbateurs
endocriniens**



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

Pathologies chroniques liées partiellement à l'environnement

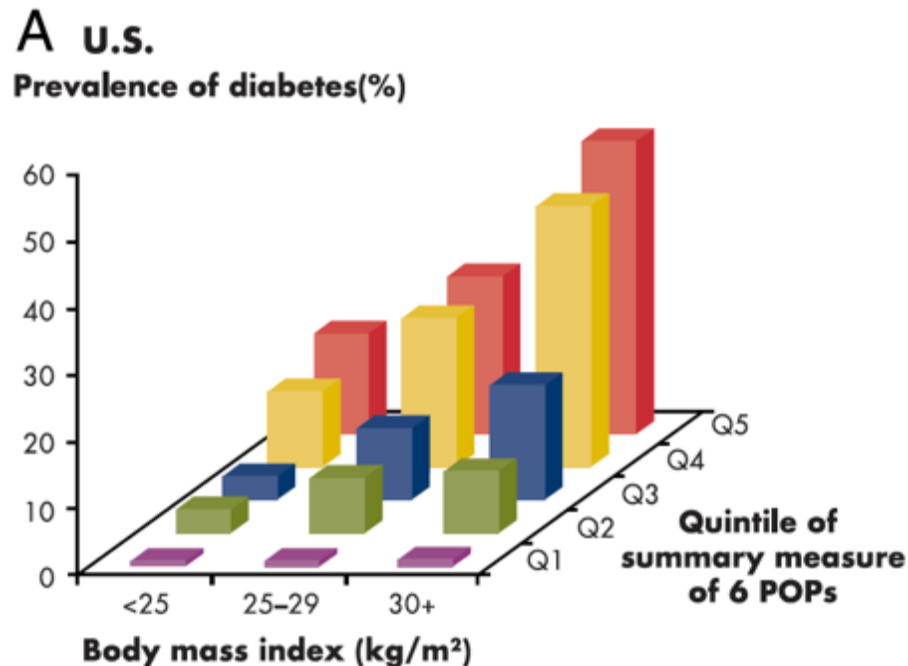
- ✓ **Cancers hormono- ou non hormono-dépendants**
- ✓ **Altération de la fertilité; développement du système reproducteur; syndrome de dysgénésie testiculaire**
- ✓ **Maladies Neurologiques: neurodégénératives et développement neurocomportemental**
- ✓ **Obésité, Maladies métaboliques,**
- ✓ **Maladies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

PE Obésité et Maladies Métaboliques

POPs obésité et diabète de type 2

- Population US (1999-2002, US Nat. Health and Examin. Survey)
 - 2 dioxins
 - 1 PCB
 - 3 metabolites OC
- En tenant compte de l'obésité

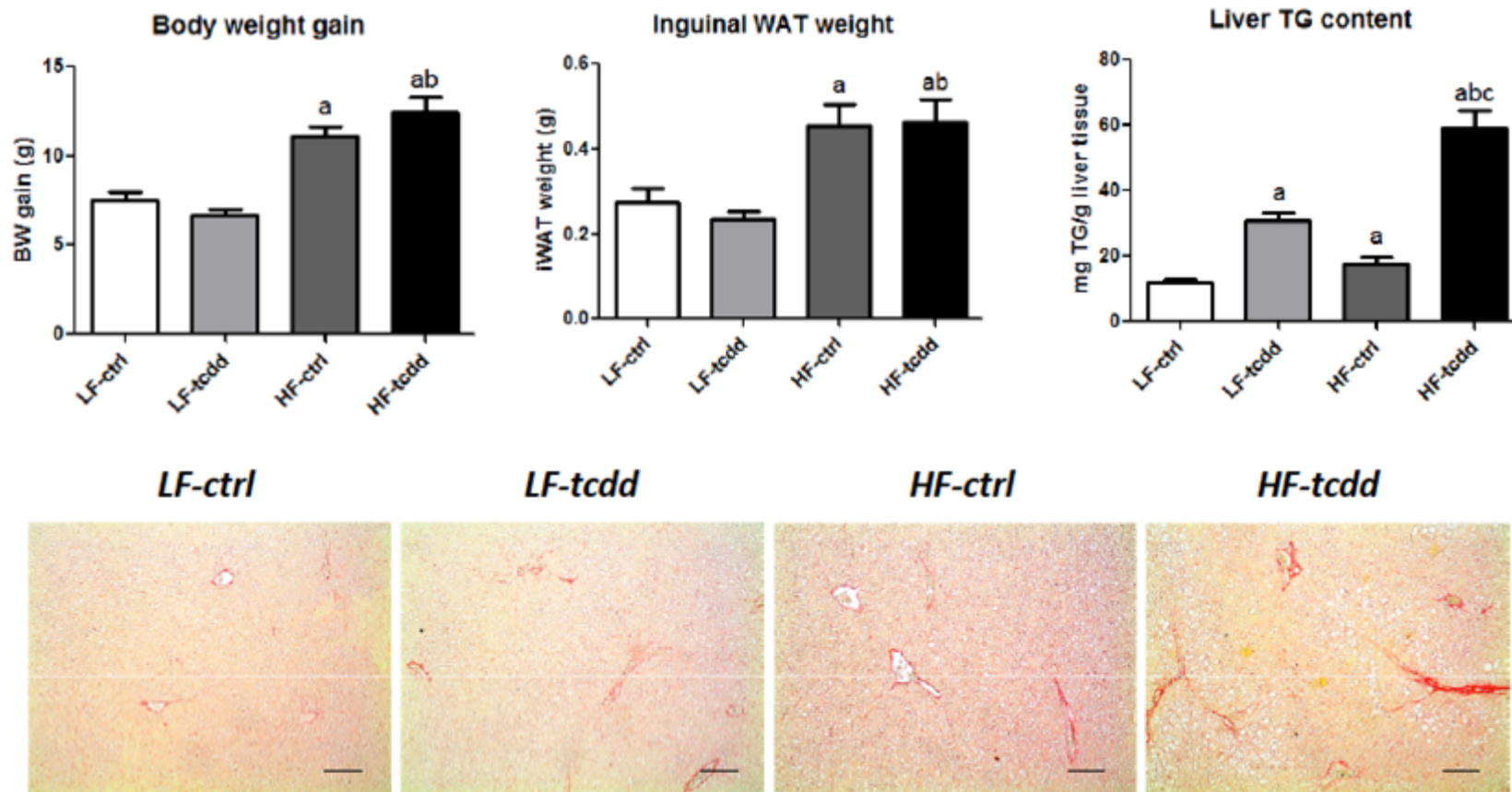
association T2D



Le rôle des POPs
semble déterminant

Combinaison Dioxine et régime riche en graisse

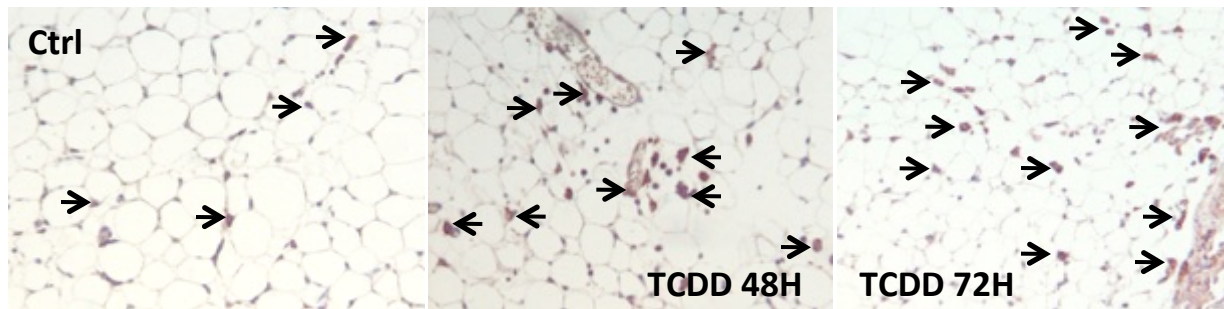
Foie et tissu adipeux de souris



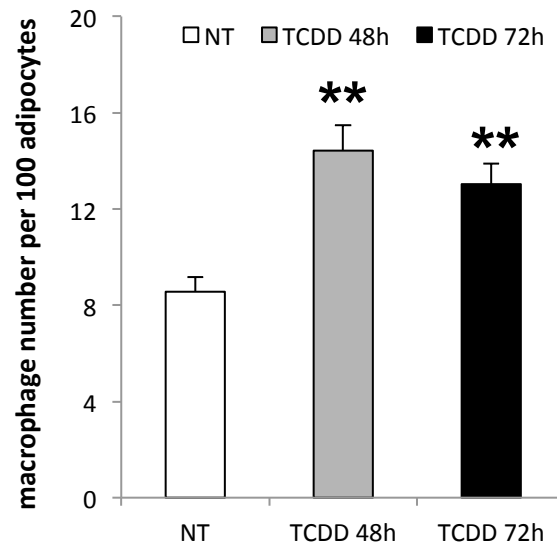
Sirius red staining

HFD + TCDD: increased body weight, liver fat content, fibrosis and inflammation

Effet de la TCDD sur l'inflammation du tissu adipeux murin

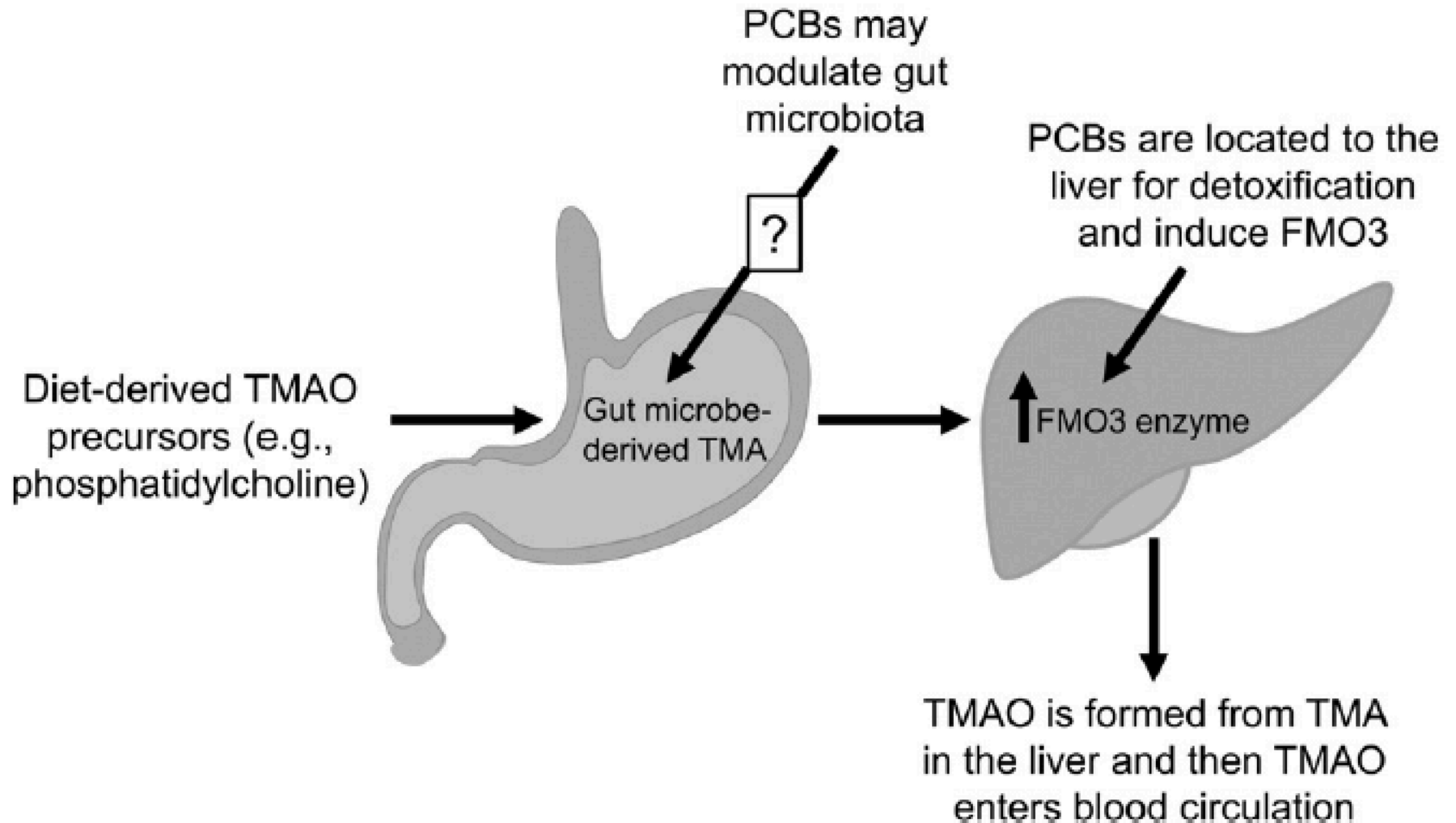


F4/80 antibody



Increase in adipose tissue inflammatory cells

Activation du métabolisme d'un toxique cardiaque

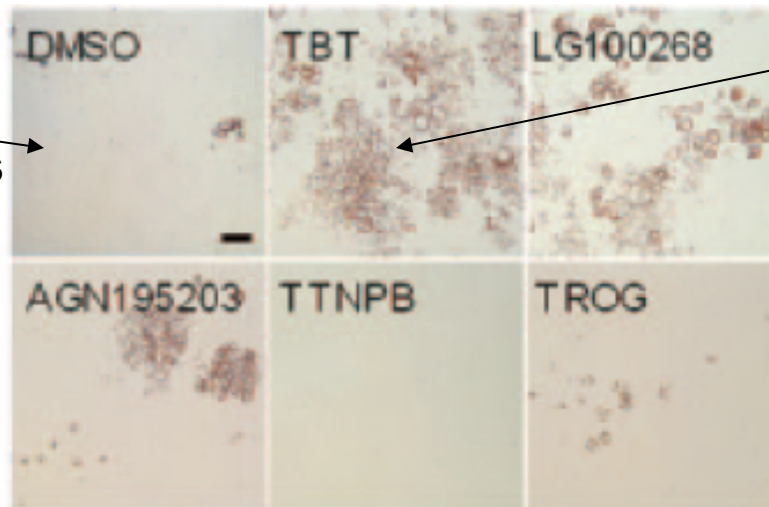


Un obésogène le TBT

In vitro

Tri Butyl Tin: effect on adipocytes

control:
no triglycerides



TBT: Accumulation of triglycerides

Activates PPAR γ -RXR α

Kd PPAR γ : 20 nM

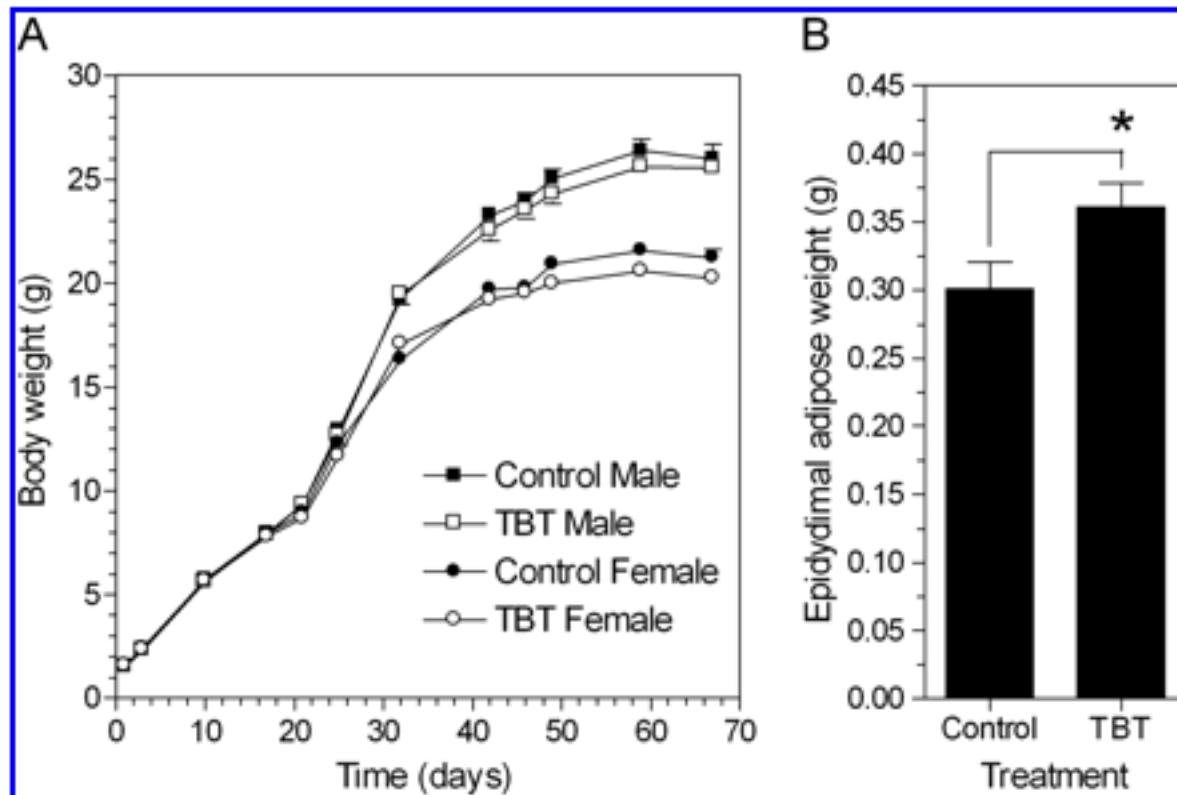
Kd RXR α : 12 nM

5-50 x < NOAEL

Un obésogène le TBT

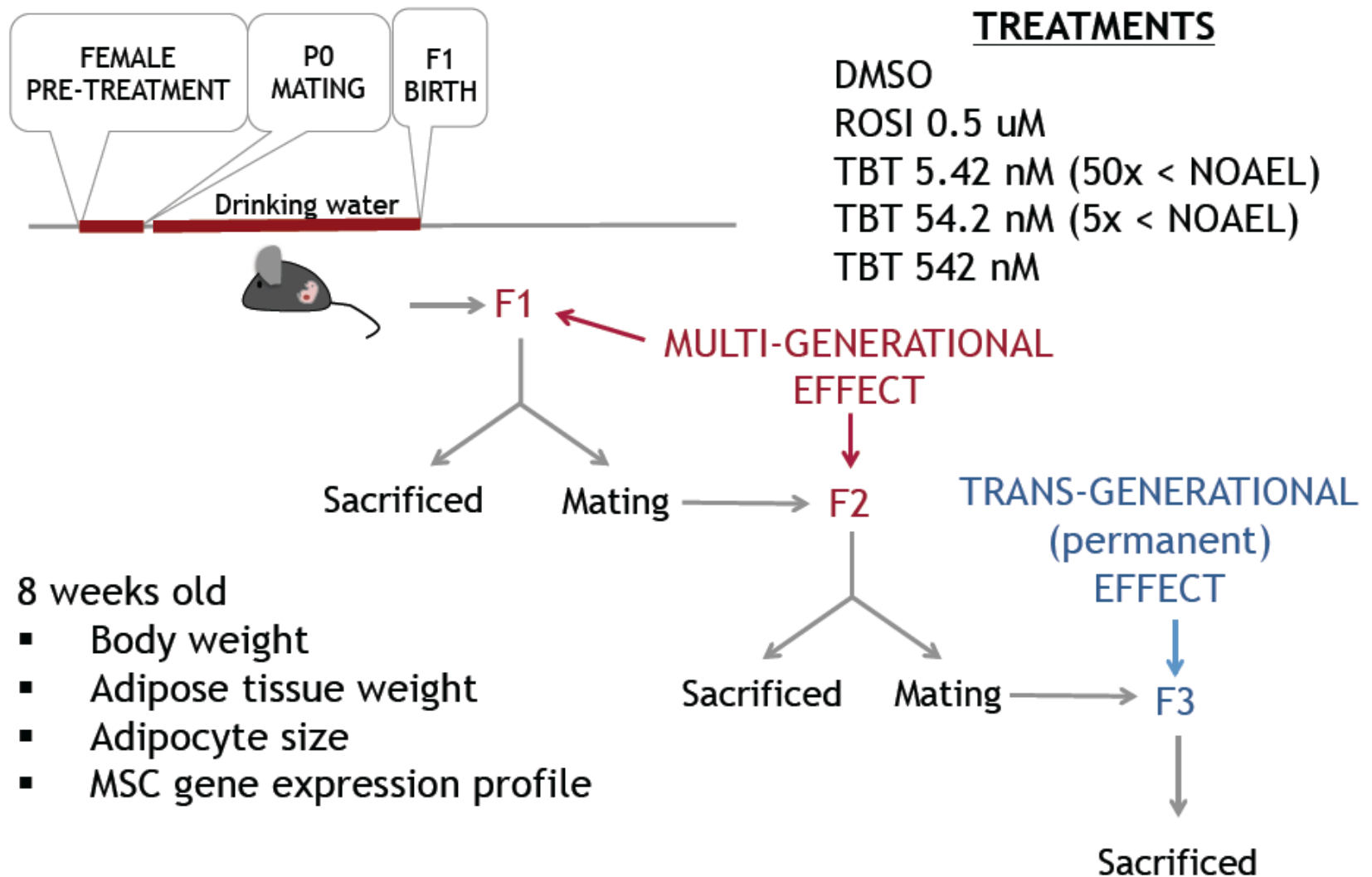
In vivo

in utero exposure of rats



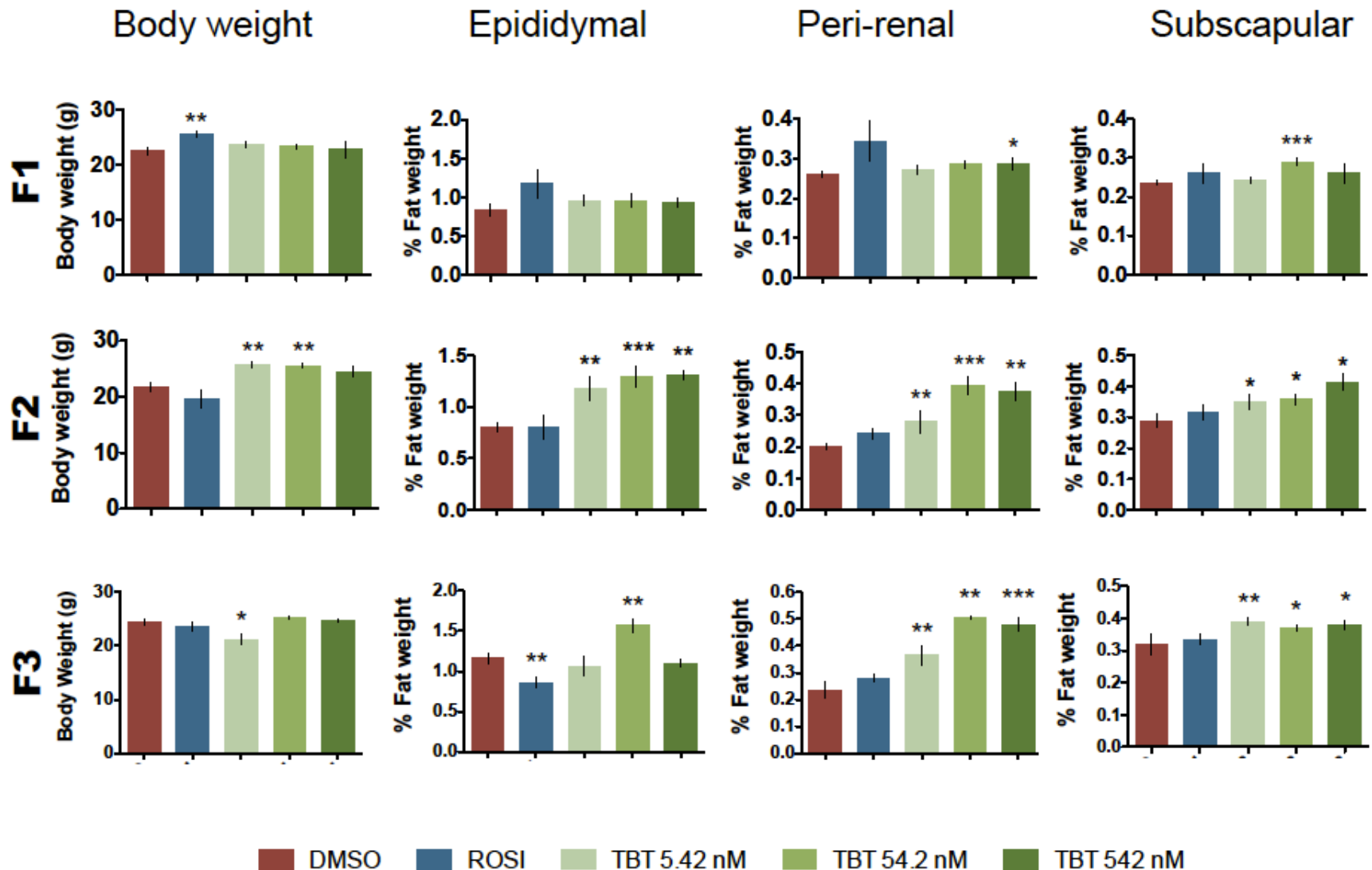
Un obésogène le TBT

Etudes transgénérationnelles



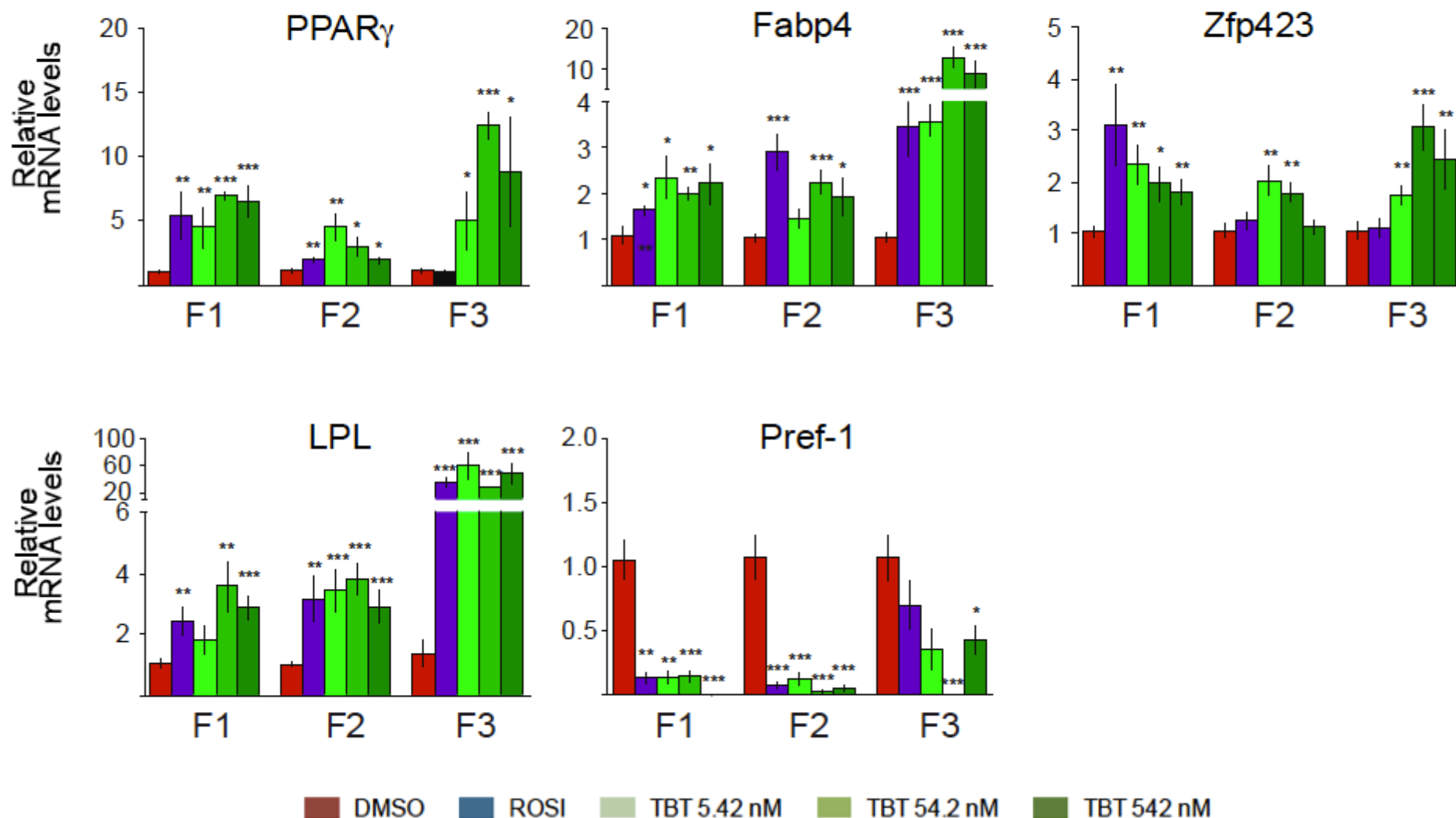
TBT exposure has transgenerational effects

Heavier fat depots



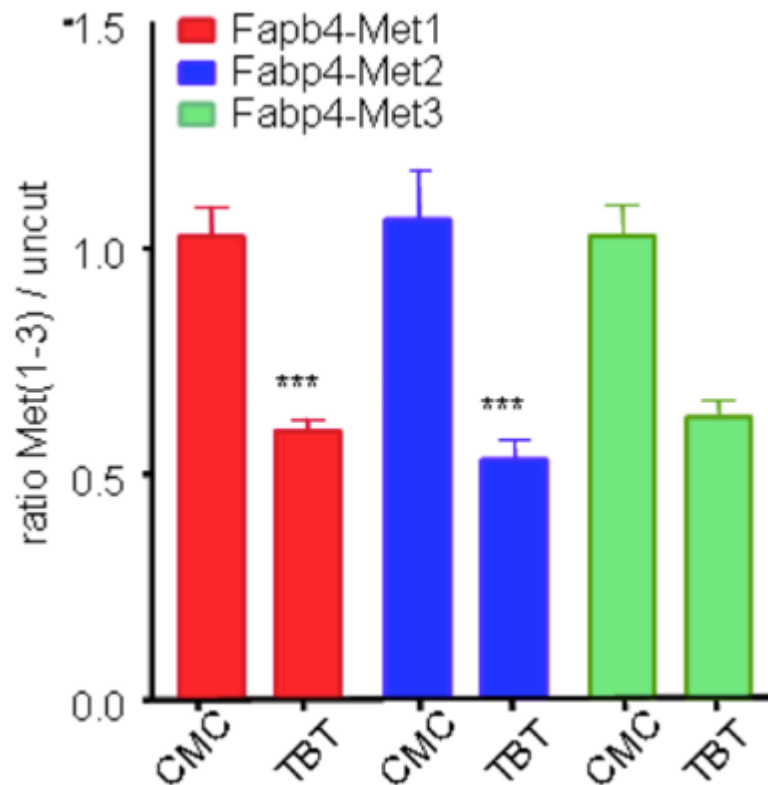
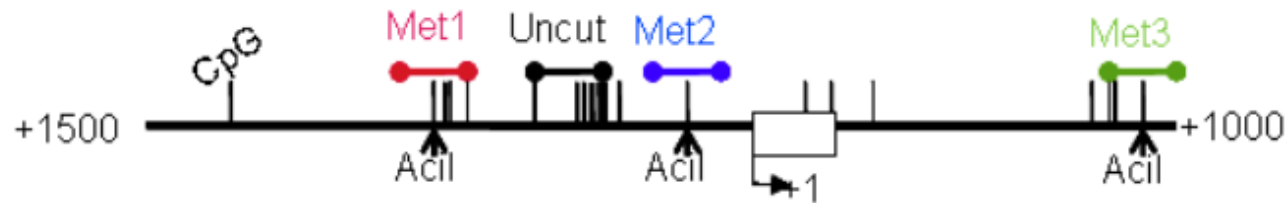
TBT exposure has transgenerational effects

Increased expression of fat-specific genes in MSCs



Effet du TBT sur les gènes cibles du PPAR γ

Fabp4 promoter/enhancer region



Methylation modifications are in line with expression studies

Suggest but does not prove an epigenetic mechanism.

PE et maladies neurologiques

Neurotoxicité des polluants y compris certains PE

	Known in 2006	Newly identified
Metals and inorganic compounds	Arsenic and arsenic compounds, lead, and methylmercury	Fluoride and manganese
Organic solvents	(Ethanol) toluene	Tetrachloroethylene
Pesticides	None	Chlorpyrifos and DDT/DDE
Other organic compounds	Polychlorinated biphenyls	Brominated diphenyl ethers
Total	6*	6

DDT=dichlorodiphenyltrichloroethane. DDE=dichlorodiphenyldichloroethylene. *Including ethanol.

Table 2: Industrial chemicals known to cause developmental neurotoxicity in human beings in 2006 and 2013, according to chemical group

Différents mécanismes: système thyroïdien, stress oxydant, inflammation, neurotransmetteurs, etc.

Neurotoxiques et perte de QI

	Number of IQ points lost
Major medical and neurodevelopmental disorders	
Preterm birth	34 031 025
Autism spectrum disorders	7 109 899
Paediatric bipolar disorder	8 164 080
Attention-deficit hyperactivity disorder	16 799 400
Postnatal traumatic brain injury	5 827 300
Environmental chemical exposures	
Lead	22 947 450
Methylmercury	1 590 000*
Organophosphate pesticides	16 899 488
Other neurotoxics	Unknown
IQ=intelligence quotient. Data from Bellinger. ⁹⁴ *From Grandjean and colleagues. ⁹⁵	
Table 3: Total losses of IQ points in US children 0–5 years of age associated with major risk factors, including developmental exposure to industrial chemicals that cause neurotoxicity	

Vulnérabilité et effets différés Chlorpyrifos et développement neuro-cognitif

**Brain anomalies and cognition in children
exposed prenatally to chlorpyrifos, a
common organophosphate pesticide**

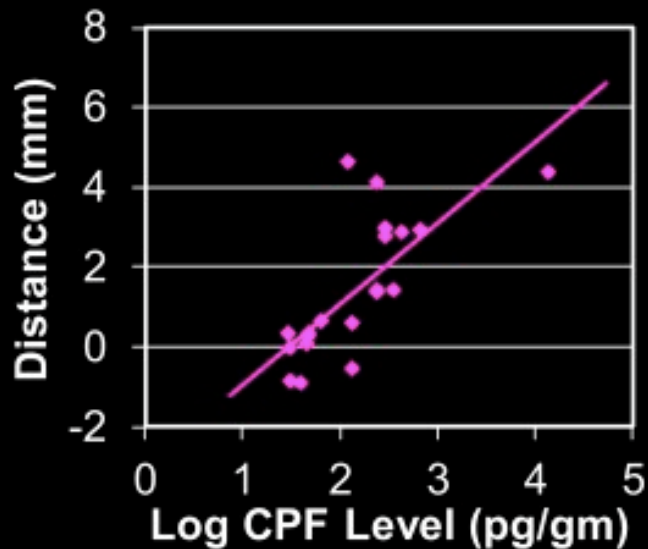
Virginia A. Rauh, ScD., Deputy Director
COLUMBIA CENTER FOR CHILDREN'S
ENVIRONMENTAL HEALTH

Rauh et al, PNAS, 2012

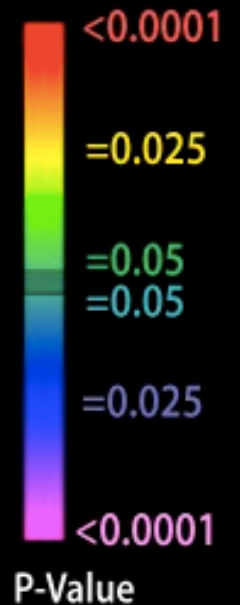
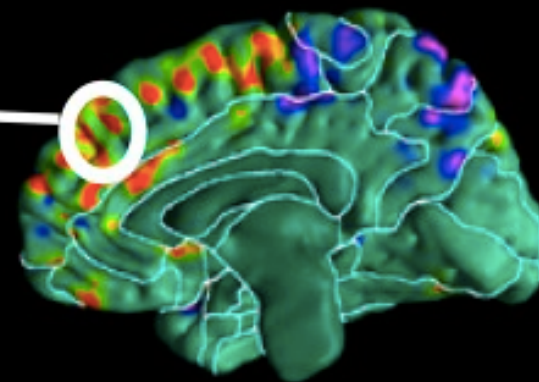
MAILMAN SCHOOL OF PUBLIC HEALTH
COLUMBIA UNIVERSITY

Cognition at 7 years: Cord blood CPF (continuous) inversely associated with WISC-IV working memory (deficit of ~ 3.8 pts) and fullscale IQ (deficit of ~ 2 pts). Association is approximately linear, with no evidence of a threshold (*Rauh et al., EHP, 2011*)

Correlation of Cortical Thickness with CPF Exposure Levels in Children with High CPF Exposure (N=20)



Correlation with CPF Levels
High Exposure Group



Rauh et al, PNAS, 2012; Potera, 2012, EHP

Il n'y a pas de preuve que l'effet du CPF passe par une perturbation endocrinienne

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

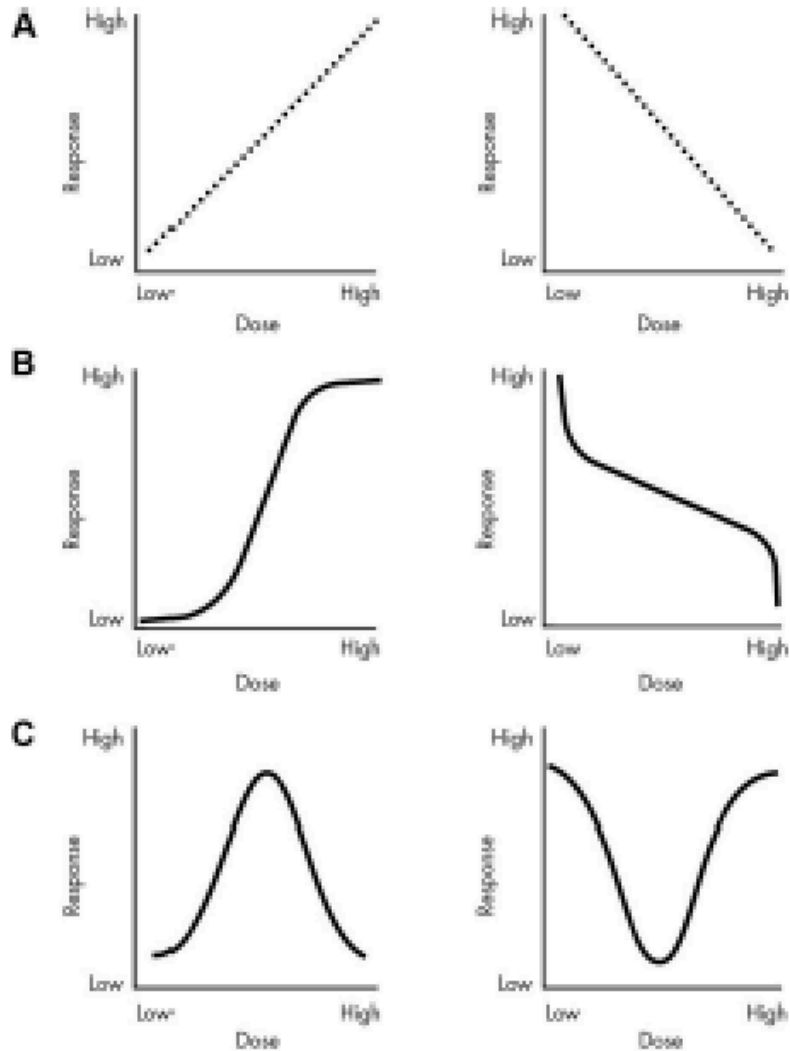
>100 000
molécules chimiques

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

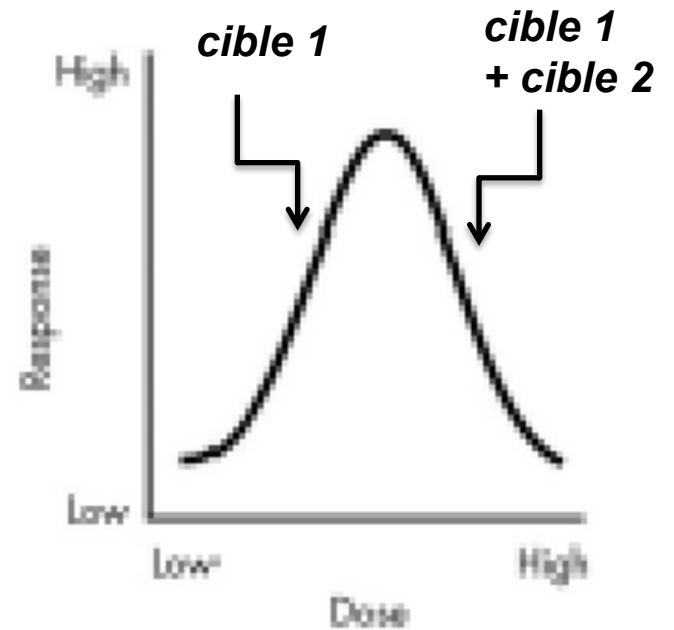
Un grain de poussière, une particule atmosphérique, la fumée de tabac contiennent des milliers de molécules

Une infinité de mélanges!!

doses et seuils



Hypothèse 2 cibles



Vandenberg et al, 2012

Le temps: différents modes d'exposition

Mode de
toxicité

Réitération

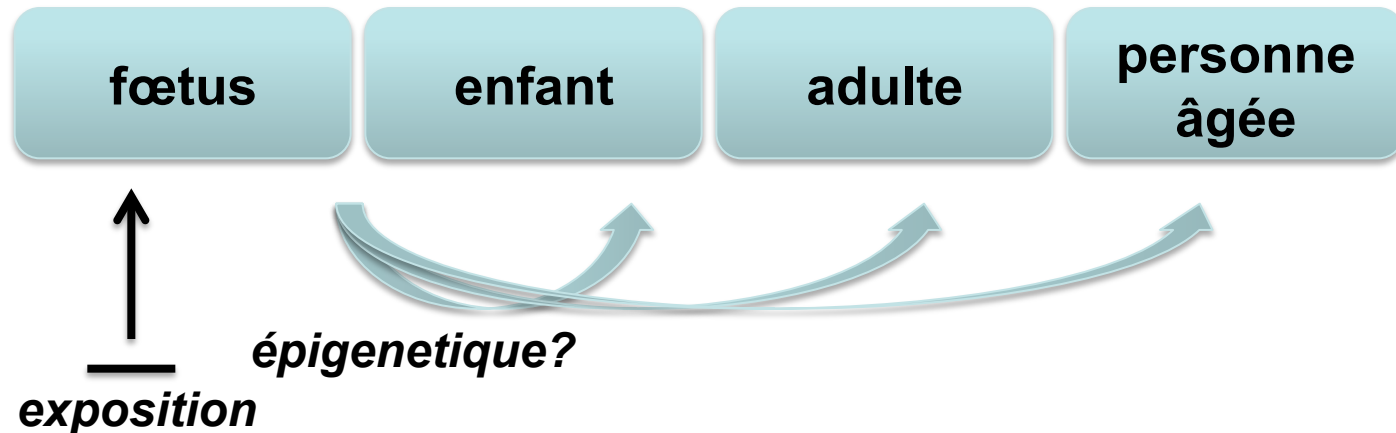
----- *Exposition répétée (ex: tabagisme)* -----

persistance

exposition externe

exposition interne

Programmation
ou toxicité
développementale
(réponse différée)



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

