Nouvelles données sur la toxicité des perturbateurs endocriniens

Journée Eau et Santé
L'Agence de l'eau Rhône-Méditerranée et Corse
Le 23 Janvier 2012

Robert Barouki
INSERM UMR-S 747
Toxicologie Pharmacologie et Signalisation Cellulaire
Université Paris Descartes

Un peu d'histoire

Définition classique de la toxicologie: la science des poisons
Mais il y a poison et poison

Poisons « historiques »

- ✓ **quelques familles de composés**
- ✓ **effet aigu**
- ✓ **effet visible et dramatique**
- ✓ **doses fortes**

Poisons « modernes »

- ✓ **nombreuses familles distinctes**
- ✓ **effets chroniques**
- ✓ **effets souvent peu spécifiques**
- ✓ **doses faibles, mélanges**

Pathologies liées à l'environnement

Pathologies aiguës : infections, intoxications

Pathologies Chroniques

- ✓ **Allergies**
- ✓ **Cancers**
- ✓ **Altération de la fertilité**
- ✓ **Maladies Neurologiques**
- ✓ **Maladies métaboliques**
- ✓ **Maladies du développement**

Toxicité des Polluants et contaminants
Le poids des preuves

Deux grands types d'approches:

- toxicologiques (expérimentation animale, cellulaire et biochimique, rarement chez l'homme).
Ex: on injecte une substance et on mesure les effets sur le poids, le métabolisme, les hormones…

- épidémiologique: corrélation entre une pathologie et la présence dans le sang ou les urines d'un contaminant ou de ses dérivés.

- combinaison des deux (voir plus loin)

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 »

EPA, 1995
« an exogenous agent that interferes with the synthesis, secretion, transport, binding, action and elimination of natural hormones in the body that are responsible for the maintenance of homeostasis, reproduction, development and/or behavior »

Contributions européennes importantes, années 90 et 2000 (fertilité, syndrome de dysgénésie testiculaire)

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,…)**

Il serait sans doute plus exact de parler de perturbation physiologique plus large (métabolisme, développement, neurologie,…)

La perturbation endocrinienne est un modèle

Xéno-œstrogènes
Œstrogénomimétiques
Perturbateurs endocriniens

Xénobiotiques

Activité mimant ou perturbant celle des œstrogènes

Nombreuses molécules regroupées sous cette dénomination

Pesticides organochlorés
Plastifiants
Métaux lourds
Polluants persistants (PCB, dioxines), retardateurs de flamme
phyto-œstrogènes
Médicaments!

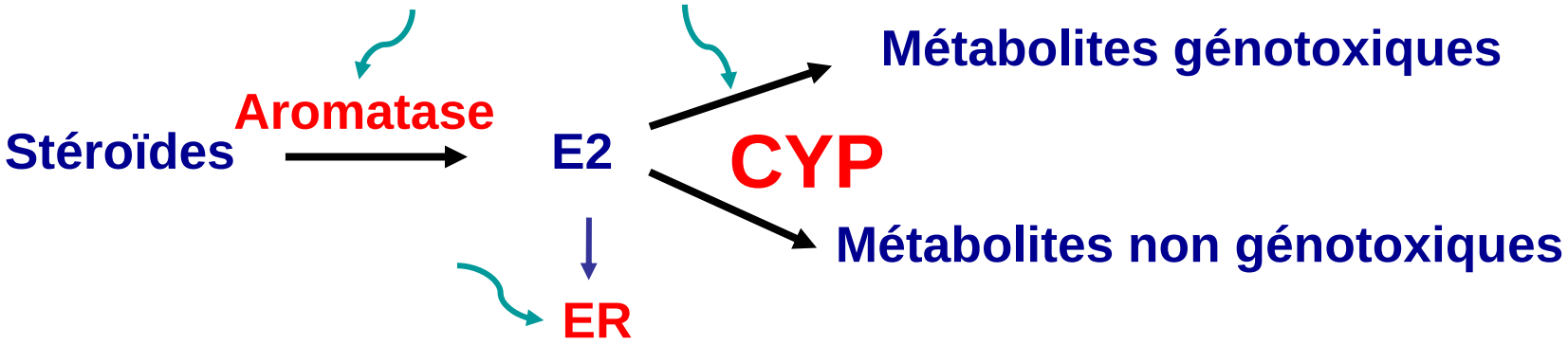
Les multiples mécanismes de la perturbation endocrinienne
Voie des œstrogènes

✓ **Activation/inhibition des récepteurs des stéroïdes: effet de type agoniste partiel**

✓ **Activation indirecte par l'intermédiaire des récepteurs des xénobiotiques: ex. interaction AhR-ER**

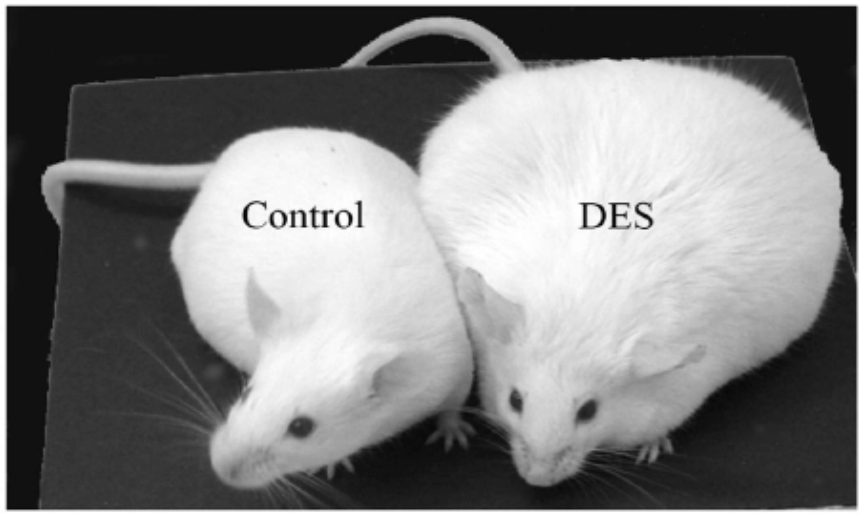
✓ **Altération de la synthèse et du métabolisme: ex. aromatase et cytochromes P450**

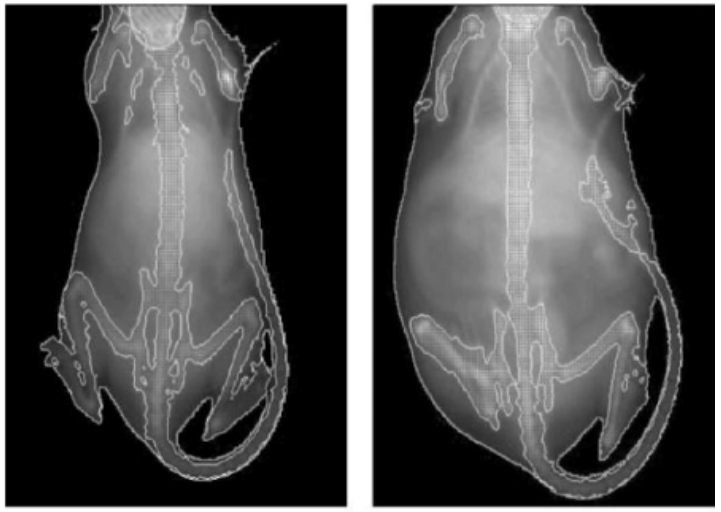
✓ **Altération du transport: déplacement de l'hormone**



Le cas du DES

DiEthyStilbestrol (Distilbene): médicament mimant les effets des oestrogènes; cancérigène à distance.
Traitement de souris pendant la période néonatale (1µg/kg/jour).





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

Newbold, MCE, 2009

Toxicologie du BisPhénol A

Le BPA est un moins bon œstrogénomimétique que le DES

Il s'agit avant tout d'un SERM (modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes): les effets varient selon les tissus, le stade du développement et la présence ou absence de l'hormone naturelle

Exposition périnatale: effets variables selon les études

- **augmentation du poids à l'âge adulte**
- **diminution du poids à l'âge adulte**
- **aucun effet**

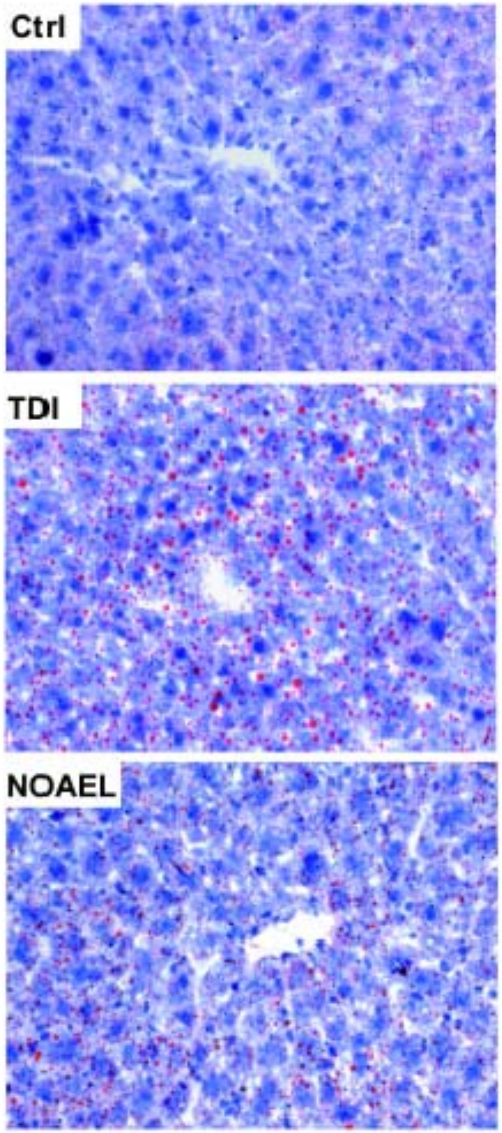
Attention au modèle étudié, à l'alimentation et aux doses; effets en U inversé, multiplicité des récepteurs cibles

Richter, Reprod Toxicol 2007

Toxicologie du BPA: exposition adulte 28j

BPA (µg/kg/j)

Triglycerides red oil

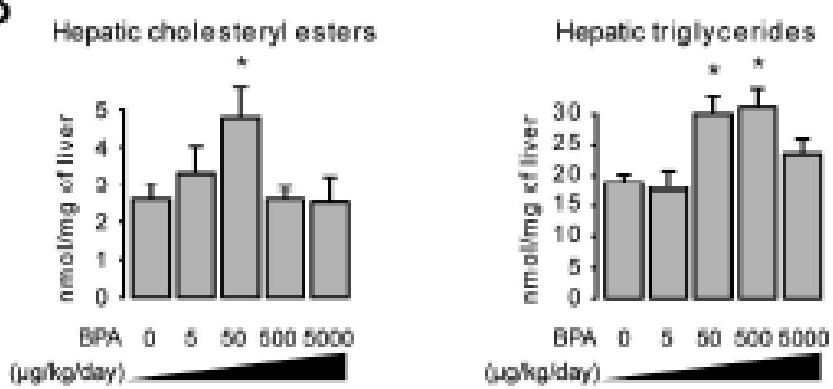


0

50

5000

B

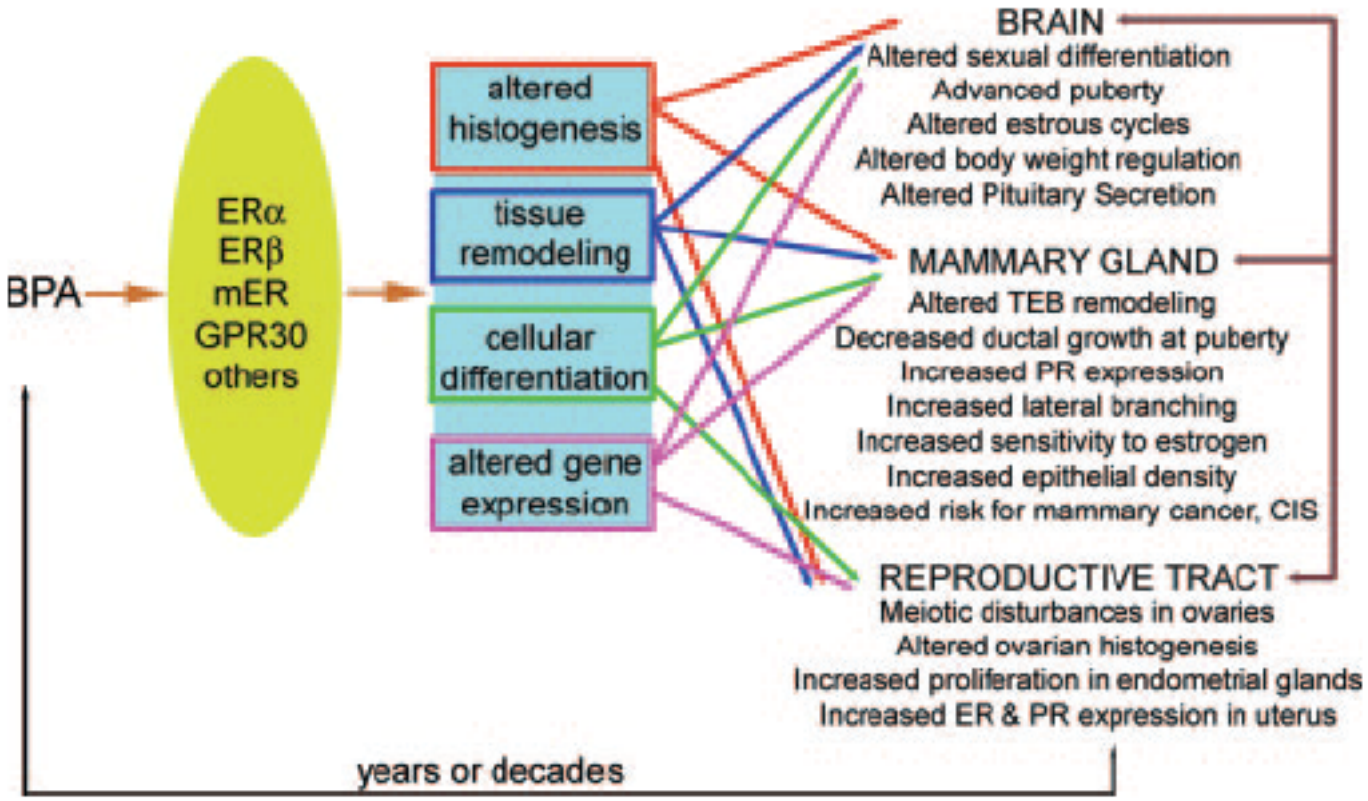


Accumulation de TG même à la dose journalière admissible (DJA ou TDI)

Courbe en U inversé

Marmugi et al, hepatology, 2011 sous presse

Toxicologie du BPA: Vulnérabilité de la période périnatale



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

Soto et al, Mol Cell Endocri,nol, 2009

BPA et analyse de cohortes
Population générale adulte

Cohorte du NHANES 2003-2006: population générale

Taux urinaires du BPA (libre et conjugué) sont associés à une prévalence significativement plus élevée de maladies cardiovasculaires (coronariennes) et de diabète

Les effets métaboliques et cardiovasculaires semblent être les plus significatifs dans des études en population générale

Problème de relation temporelle entre le dosage et l'exposition

Lang et al , JAMA, 2008

Melzer et al, Plos One, 2010

BPA et analyse de cohortes
Exposition prénatale

Etude de 2 cohortes mère-enfant

Mesure des taux urinaires (chez la mère pendant la grossesse) de plusieurs dizaines de contaminants
Corrélation avec poids de naissance, pc, taille, etc.

Corrélation poids-benzophénone: positive
Corrélation poids-dichlorophénol: négative
Corrélation poids-BPA: courbe en U inversé
Pas de corrélation avec phtalates

Philippat et al, EHP, 2011

Les phthalates: effets antiandrogènes

Plastifiants: passage dans les aliments ou dans le sang (tubulures de perfusion)

**Effet antiandrogène (inhibe production d'androgènes,
bien identifié dans les culture organotypiques de testicules de rat)**

Des effets sont retrouvés dans des cultures organotypiques de testicules humains mais les cellules touchées sont distinctes (spermatozoïdes mais d'effet sur le taux d'hormones).

Même mécanisme?

Effets in vivo sur la gamétogenèse chez le rat (faibles doses)

Les phthalates: effets antiandrogènes

Mean (median) phthalate monoester metabolite levels by AGI category.

	AGI category [mean (median; ng/mL)]		
Monoester metabolite	**Long[a] (*n* = 17)**	**Intermediate[b] (*n* = 43)**	**Short[c] (*n* = 25)**
MBP	13.1 (11.5)	22.2 (13.1)	38.7 (24.5)
MBzP	10.6 (6.6)	15.1 (7.7)	25.8 (16.1)
MEP	124 (47.1)	592 (112)	1,076 (225)
MiBP	2.3 (1.5)	3.3 (2.1)	7.7 (4.8)

[a]Long, AGI ≥75th percentile of expected AGI.
[b]Intermediate, 25th percentile ≤AGI < 75th percentile of expected AGI.
[c]Short, AGI < 25th percentile of expected AGI.

Etude épidémiologique: relation entre le taux de certains phtalates chez la mère et l'altération de la distance ano-génitale chez les enfants mâles (Swan et coll., EHP, 2005)

PCB

PolyChloro-Biphényls; agents isolants électriques (transformateurs)

Accumulation tissu adipeux et environnement (poissons…)

Famille de composés organochlorés aux mécanismes multiples

Peu de corrélations avec le cancer du sein en population générale

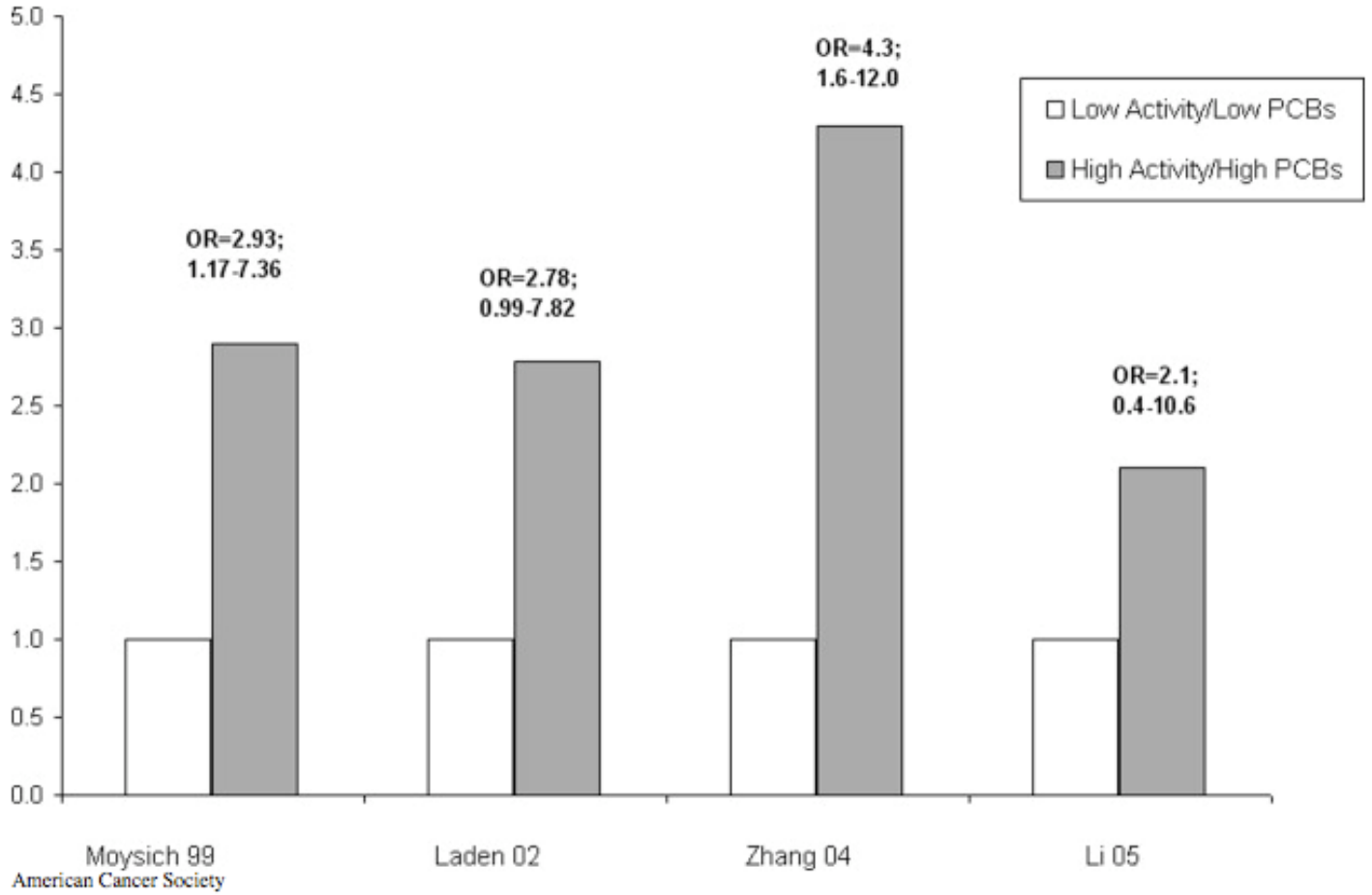
Plusieurs études récentes indiquent une corrélation entre PCBs, polymorphismes du CYP1A1 (variant m2, exon 7, Ile-Val) et risque de cancer du sein

Le variant du CYP1A1 est plus inductible

Métabolisme des HAP et de l'oestradiol

Zhang et al, 2004, Am J Epidemiol
Moysich et al, 1999, Cancer Epidemiol Biomark, prev;
Laden et al, 2002, Cancer Epidemiol Biomark prev

PCBs, polymorphismes du CYP1A1 et cancer du sein



Interaction polluants/polymorphismes génétiques

Brody et al Cancer, 2007

Perturbateurs endocriniens
Les effets coktail

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

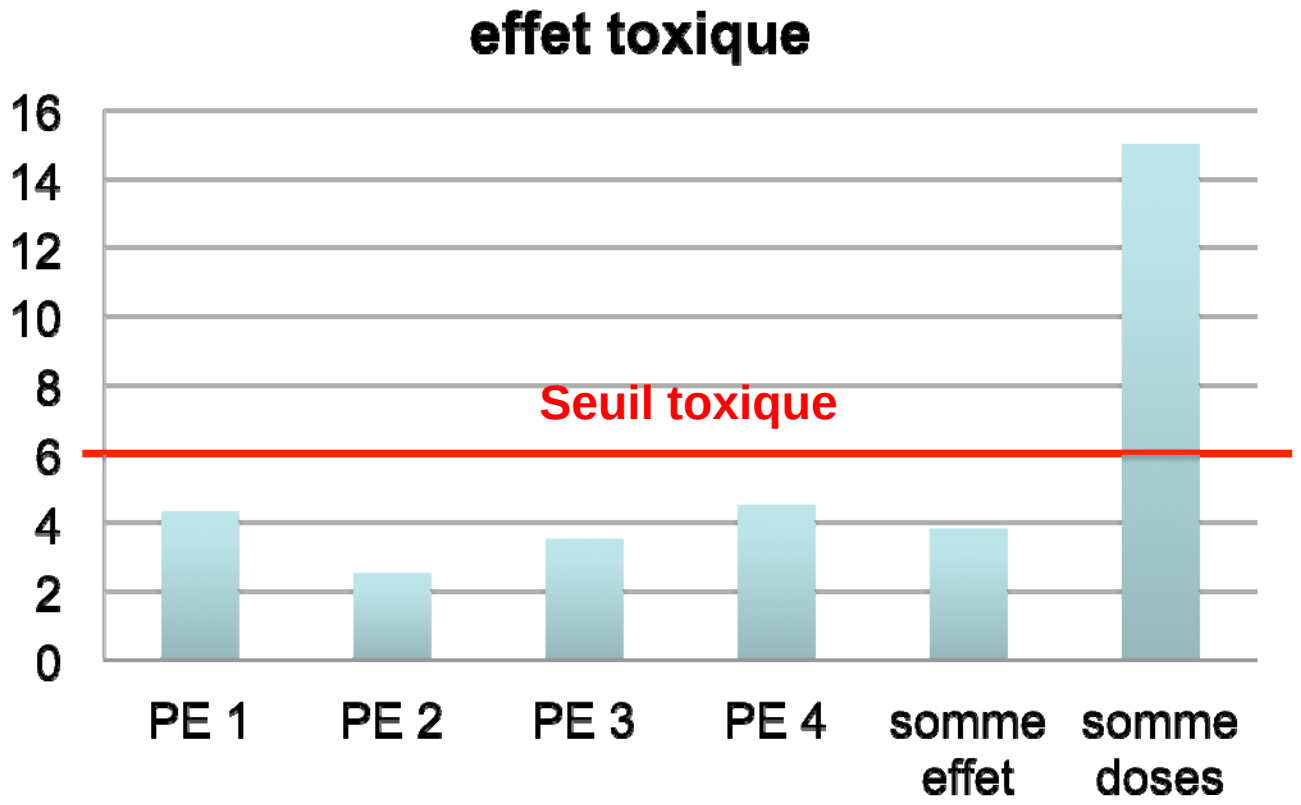


Tableau théorique

Kortenkamp, EHP, 2007

Les effets transgénérationnels

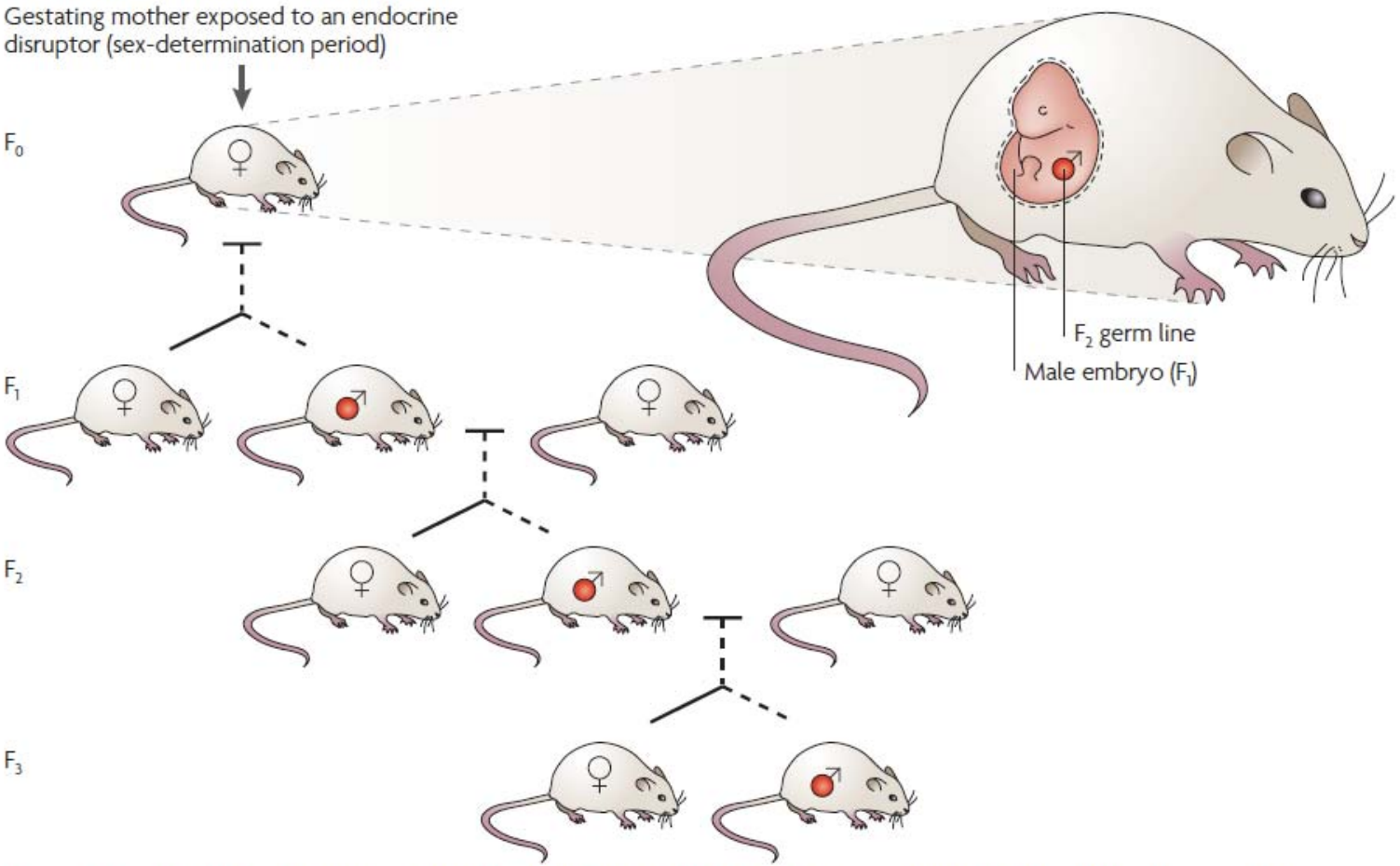


Figure 5 | **Germline transmission of epigenetically regulated transgenerational phenotypes.** In a gestating mother, there is multiple-generation exposure of the F_0 female, the F_1 embryo and the F_2 generation germ line to environmental factors. The transgenerational transmission of disease phenotypes 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[96].

Jirtle and Skinner, Nature reviews genetics 2007

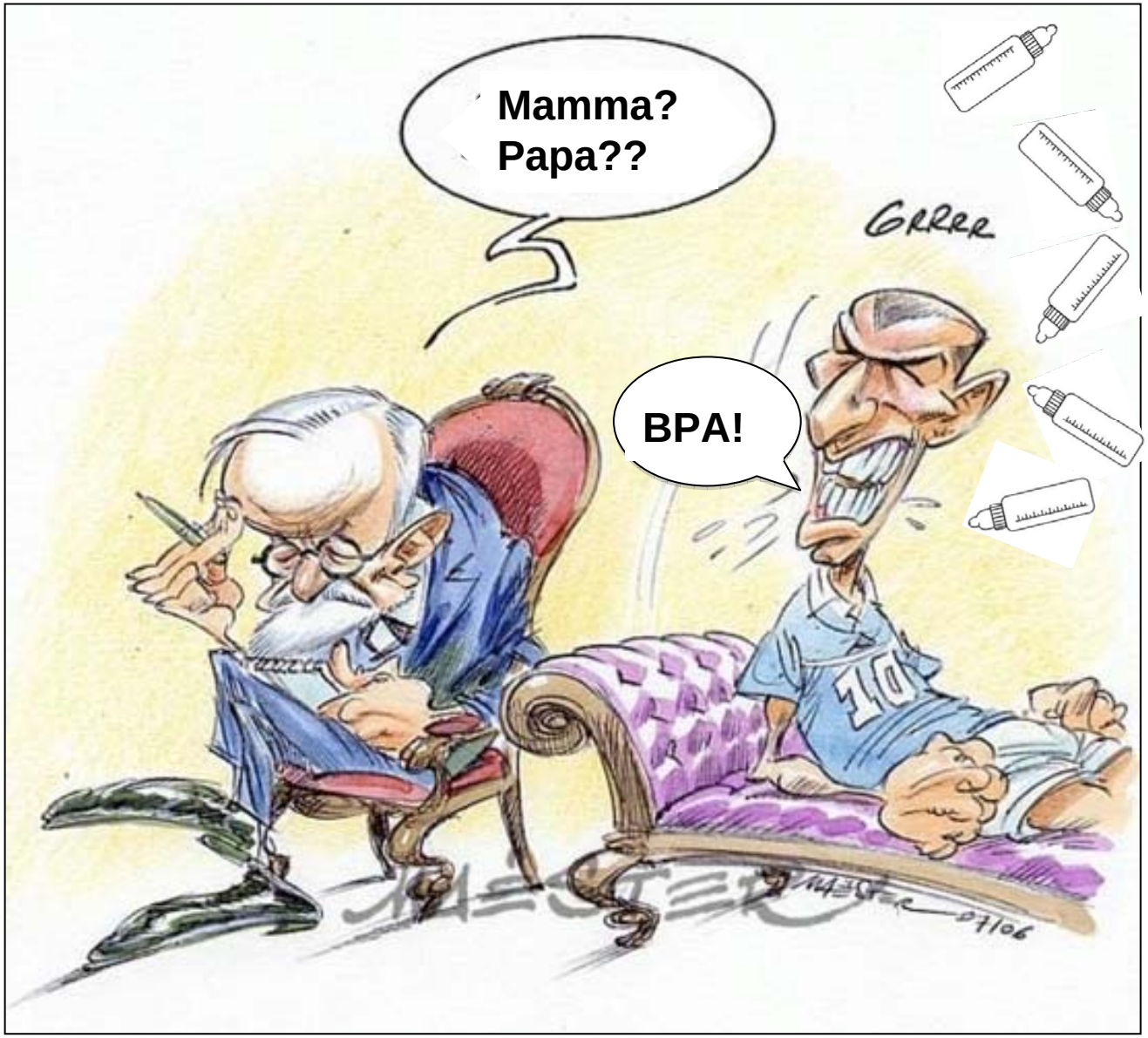
Conclusions

Les perturbateurs endocriniens soulèvent de véritables questions de santé publique qu'il est important de traiter

Plusieurs mécanismes d'action ont été mis en évidence

Pour certains PE, il existe des effets à faible dose. Les mécanismes d'action à ces faibles doses ne sont pas complètement identifiés

Il existe une vulnérabilité périnatale

Il existe une hiérarchie dans la robustesse des arguments selon les composés

Sur l’influence de la petite enfance
Une toxicologie freudienne