

# Les perturbateurs endocriniens et la prévention de précision

**Journée de l'AMISP**  
**Ministère des solidarités et de la santé**  
**Paris**

**Le 19 Juin 2017**

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

**Environnement, exposome, etc.**

## La part des gènes



**Un ver simplissime  
20 000 gènes**



**Un prix Nobel  
21 000 gènes**



**21 000 gènes  
aussi!!!!!!**

**les gènes n'expliquent pas tout!**

# Définitions

## Environnement

✓ définition très large :

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

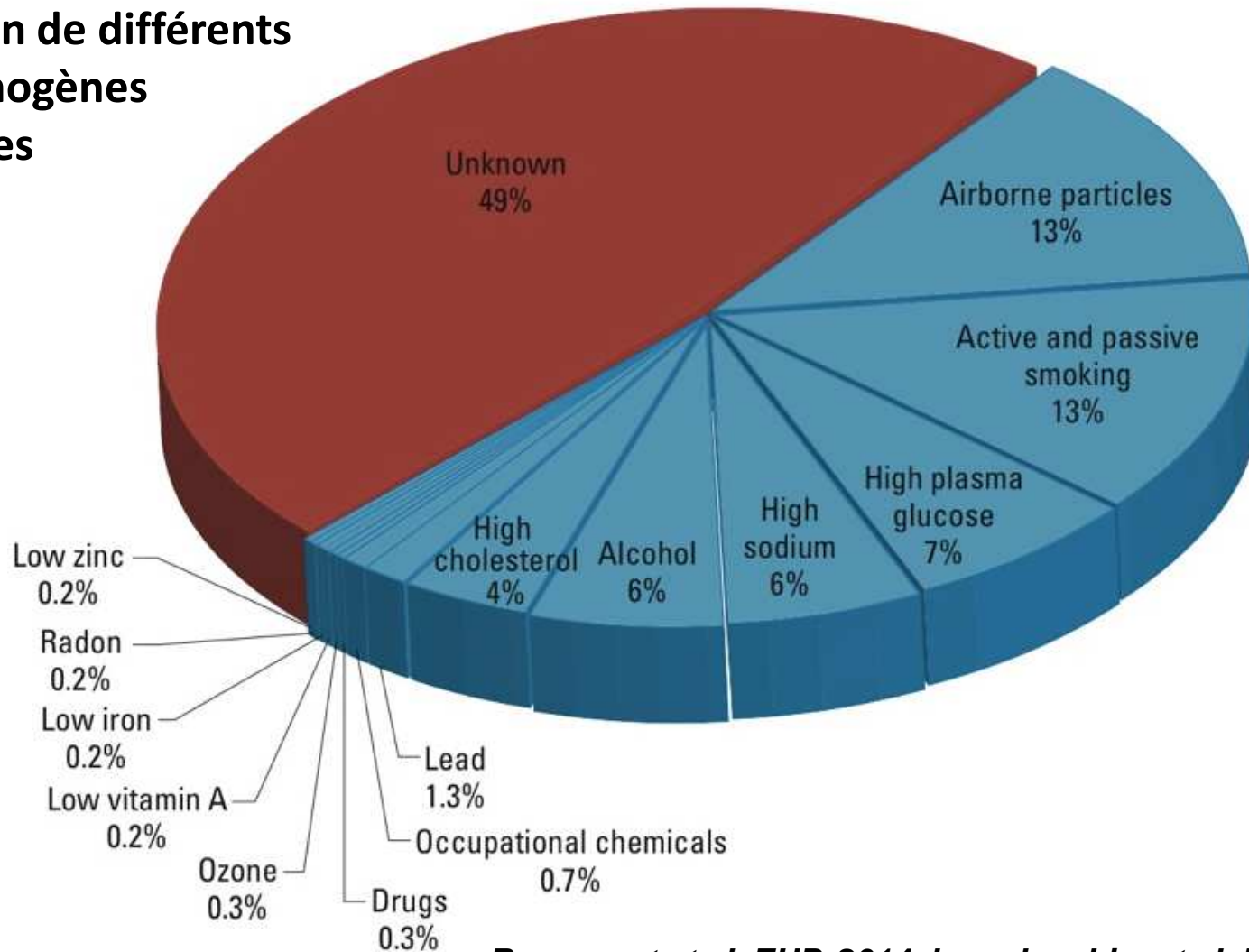
✓ définition plus restrictive:

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

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

# 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*

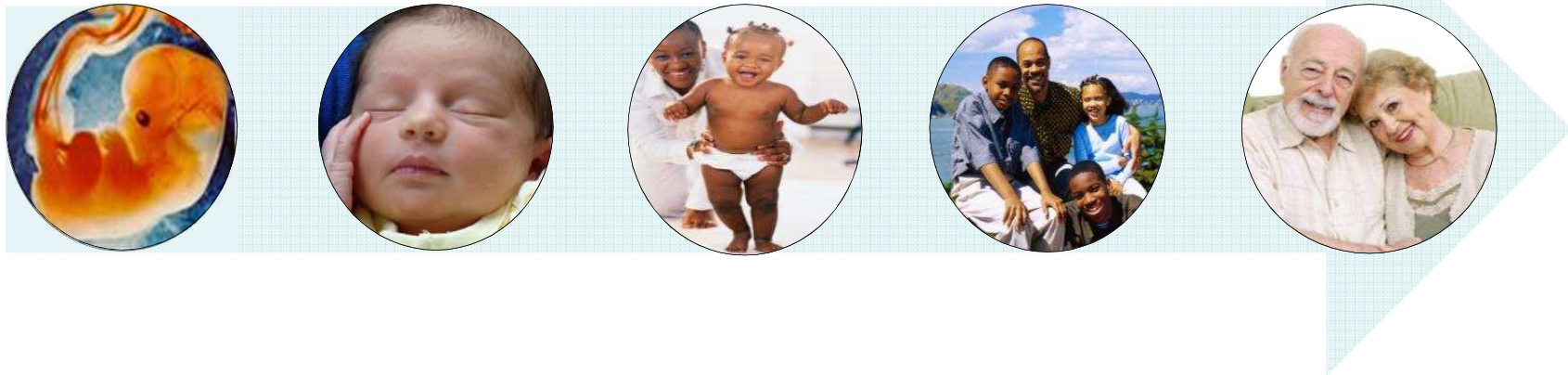
# **Pathologies chroniques liées à l'environnement**

- ✓ **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.**



# La complexité des expositions

**What type of Stressor?**  
Physical, Chemical, Biological, Psycho-social

**Which Source?**  
Air, Water, Soil, Food, Consumer  
Products, Drugs

**Where?**  
Home, School, Work,  
Neighborhood, City, Region



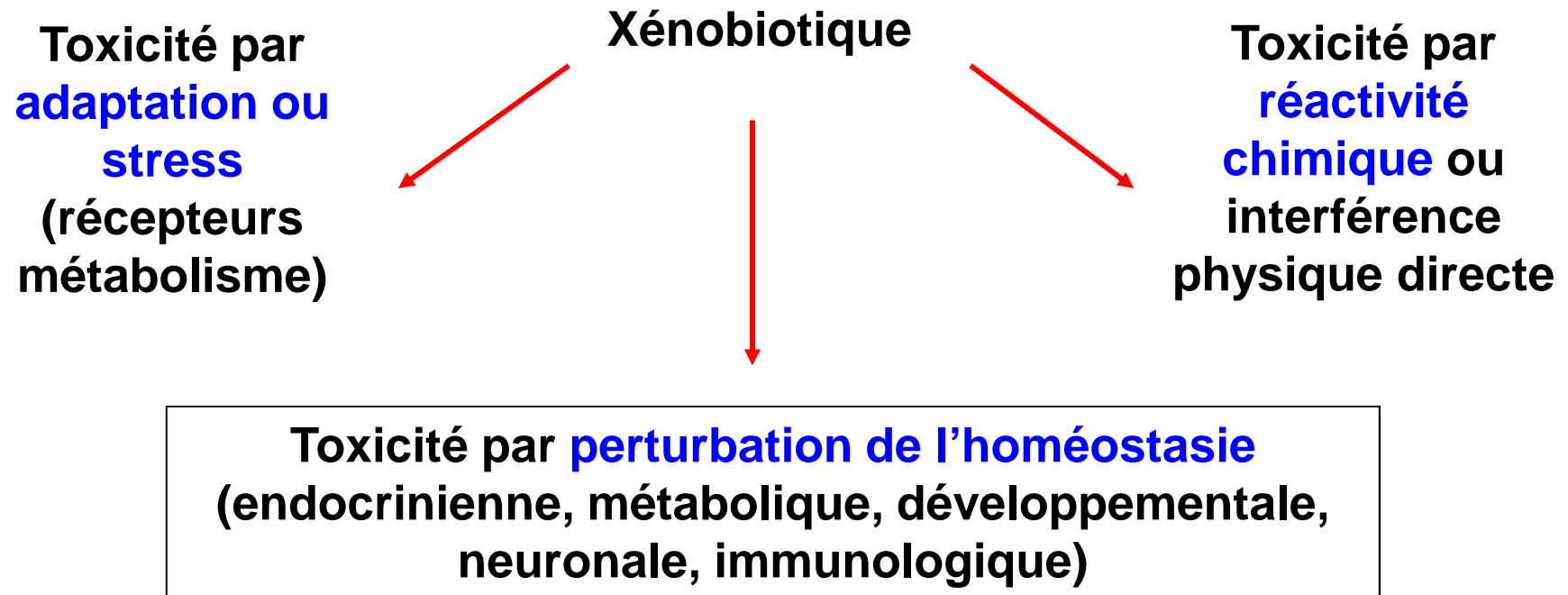
**What type of effect?**  
Organs, Tissues, Biological  
pathways, Adverse pathways

**When?**  
Fetal, Child, Adolescent, Adult,  
Elderly



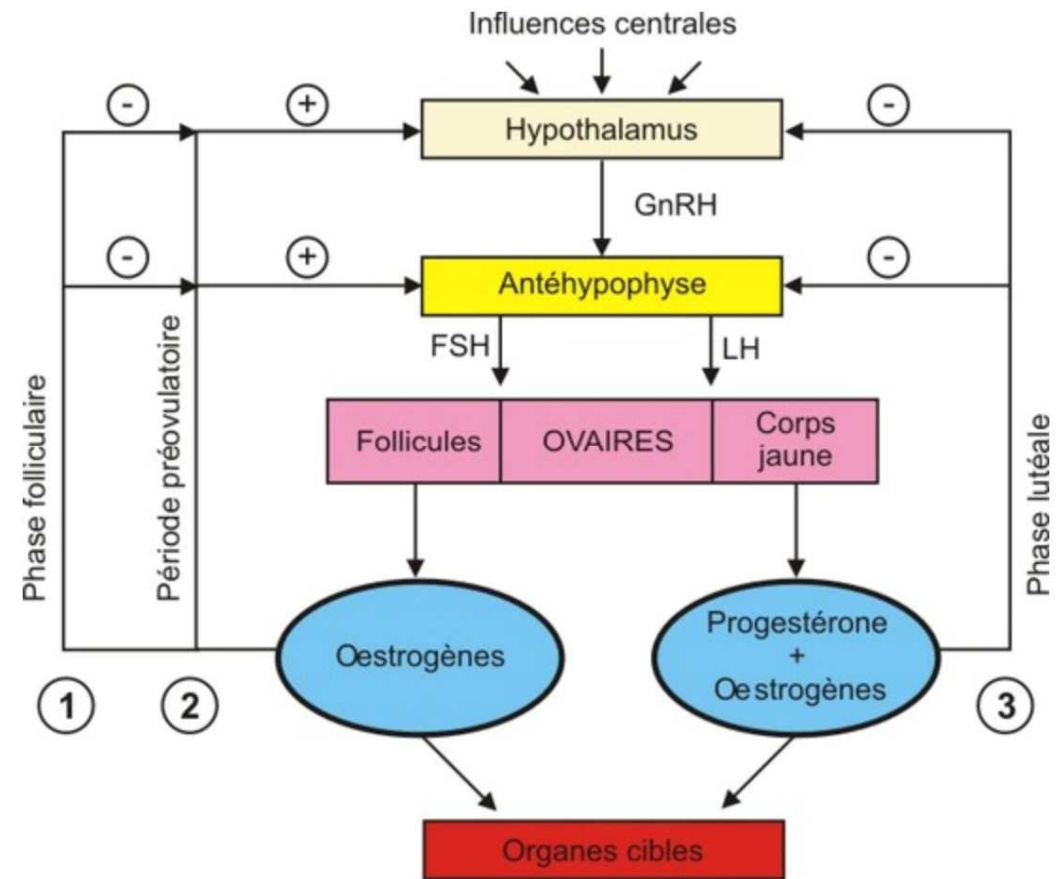
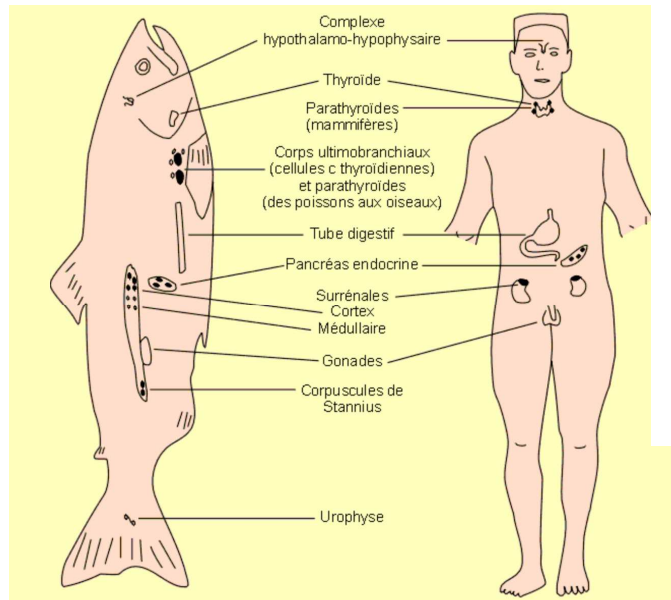
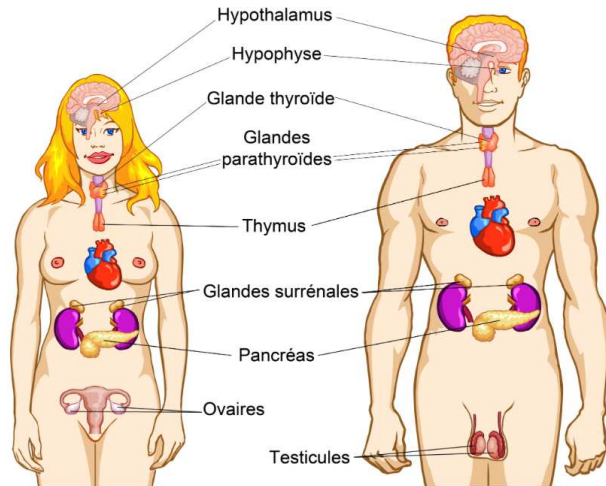
# **Les perturbateurs endocriniens**

# Les grandes voies de toxicité



**Facteur aggravant: persistance**  
(surcharge, polluants persistants)

# Le système endocrinien: un système de communication



# Différents types de toxiques

**Toxiques directes  
(ex: génotoxiques)**



**Perturbateurs  
endocriniens**



# 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

micropénis chez les alligators



hermaphrodisme chez les amphibiens



Le domaine des PE illustre parfaitement

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

## **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

## INSECTICIDES

Aldicarb  
beta-HCH  
Carbaryl  
Chlordane  
Chlordecone  
DBCP  
Dicofol  
Dieldrin  
**DDT and metabolites**  
Endosulfan  
Heptachlor / H-epoxide  
Lindane (gamma-HCH)  
Malathion  
Methomyl  
**Methoxychlor**  
Oxychlorthane  
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*

## METALS



# 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!!**

# Focalisation sur les voies de toxicité

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

xenobiotics

---

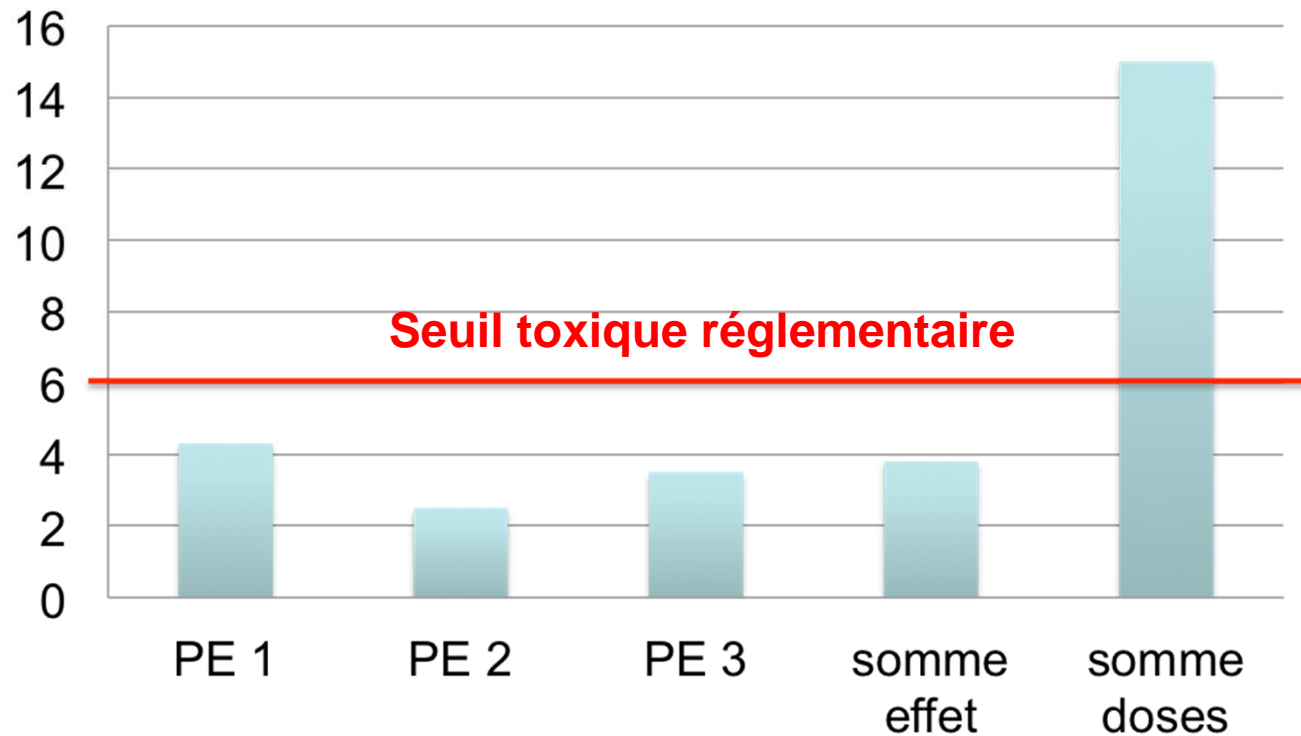
<b>P53 MAPK</b>	<b>ER AR TR</b>	<b>NRF2 NFkB</b>	<b>AhR PXR/CAR PPAR</b>
<b>apoptosis proliferation</b>	<b>endocrine disruption</b>	<b>oxidative stress</b>	<b>adaptation metabolism</b>

# 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*

*Kortenkamp, EHP, 2007*

# La question du temps et de la programmation

Mode de toxicité

Réitération

*Exposition répétée (ex: tabagisme)*

persistance

exposition externe

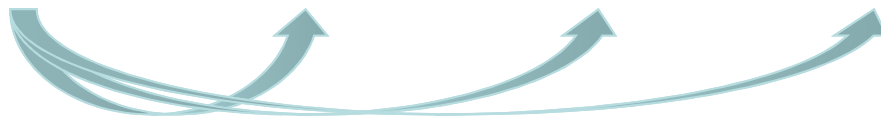
*exposition interne*

Programmation ou toxicité développementale (réponse différée)



exposition

*épigenétique?*



# Dogmes et Principes

- **la dose fait le toxique**

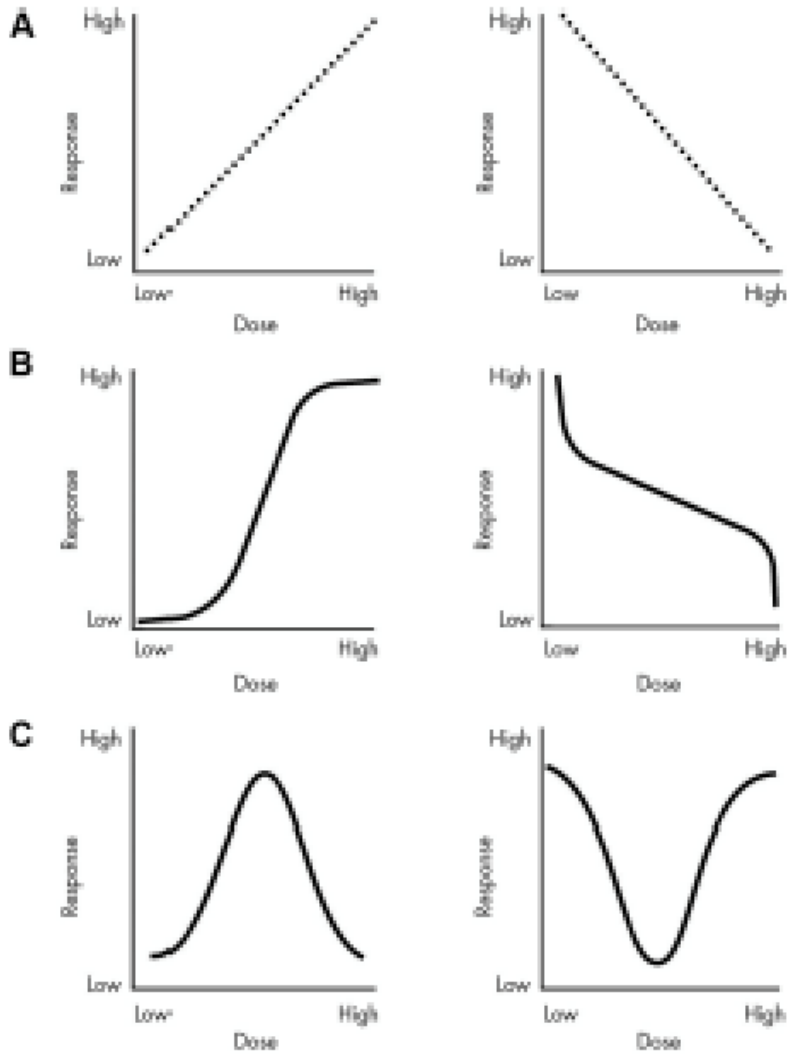
**“All things are poison and nothing is without poison, only the dose permits something not to be poisonous.”**

**Phillip von Hohenheim “*Paracelsus*”**

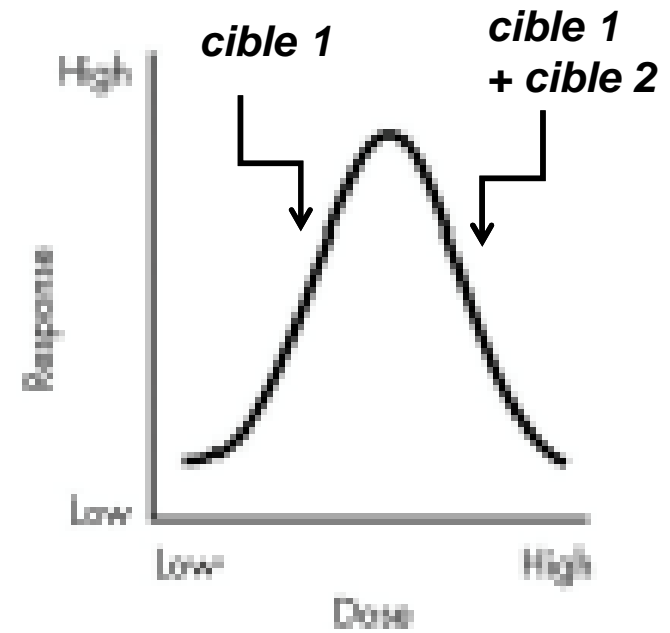
- **La relation dose-effet n'est pas nécessairement monotone (courbe en U inversé)**

- **La dose dépend du contexte (vulnérabilité)**

# doses et seuils

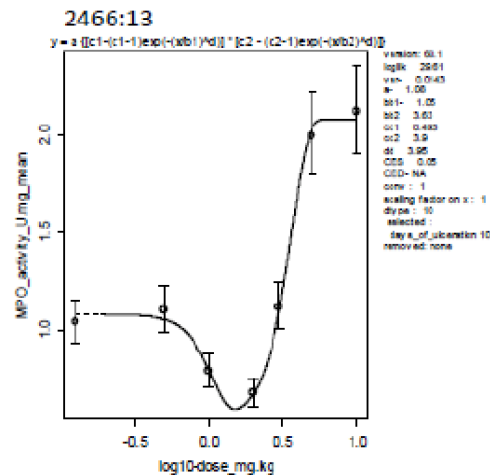
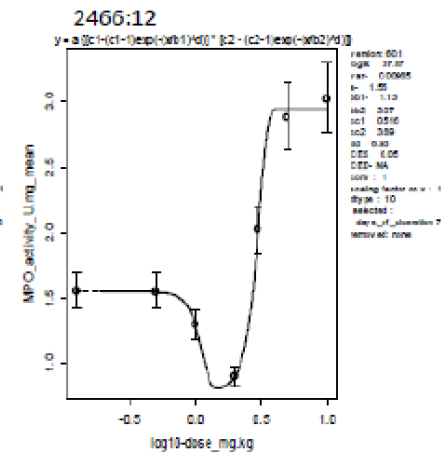
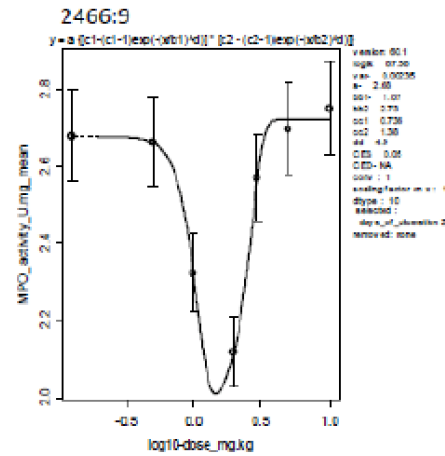
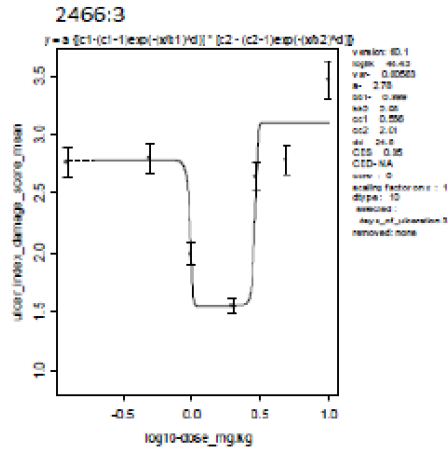


## Hypothèse 2 cibles



*Vandenberg et al, 2012*

# exemples de courbes non monotones



Analyse des courbes non monotones de la littérature selon  
6 critères de pertinence

*Beausoleil et al, Rapport Anses/IMM/RIVM/AGES, 2016*



# 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)

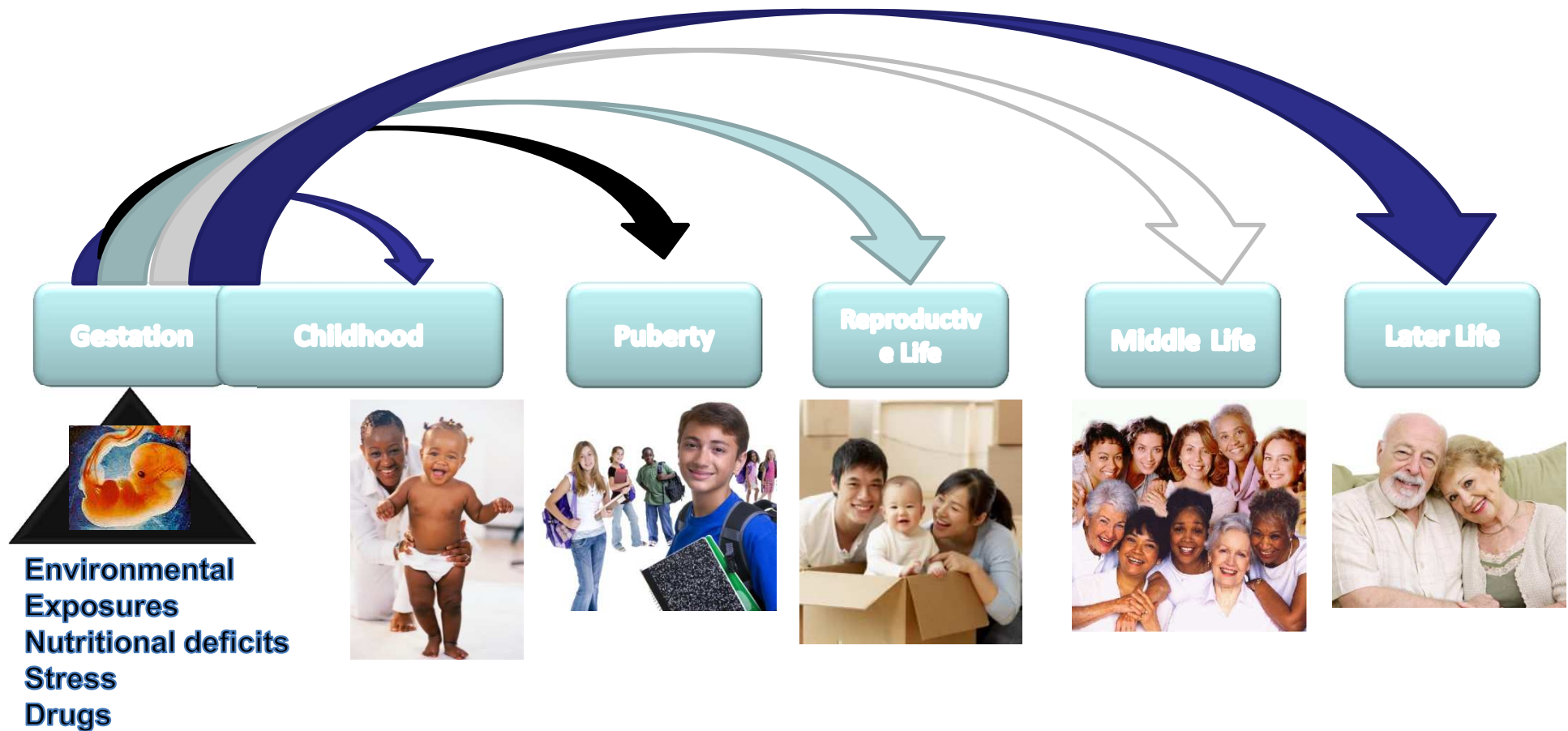
Reproductive system (7-40wks; maturation in puberty)

Week 1-16

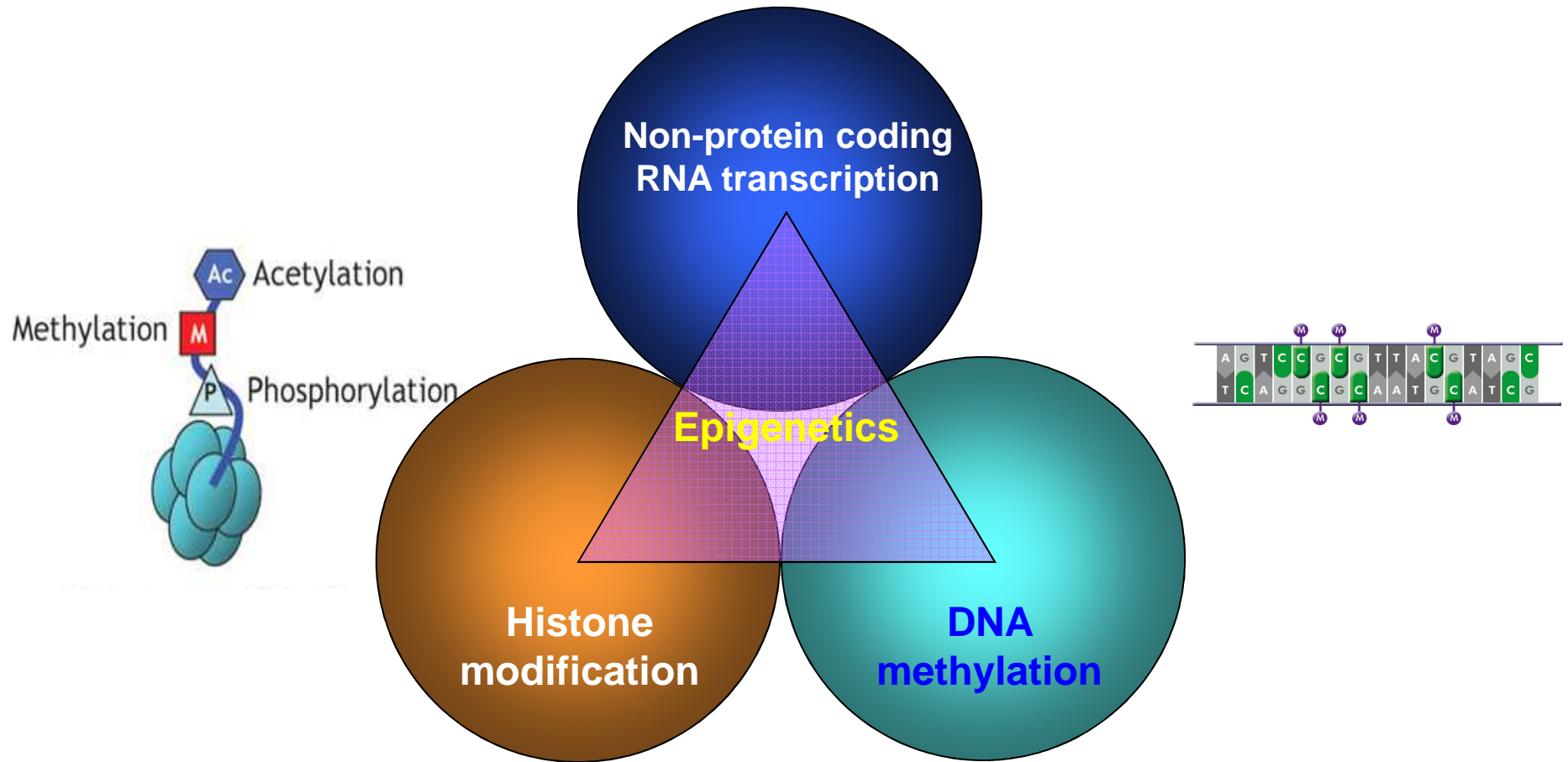
Week 17-40

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 héritable, sans modification de séquence**

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

# Les effets transgénérationnels

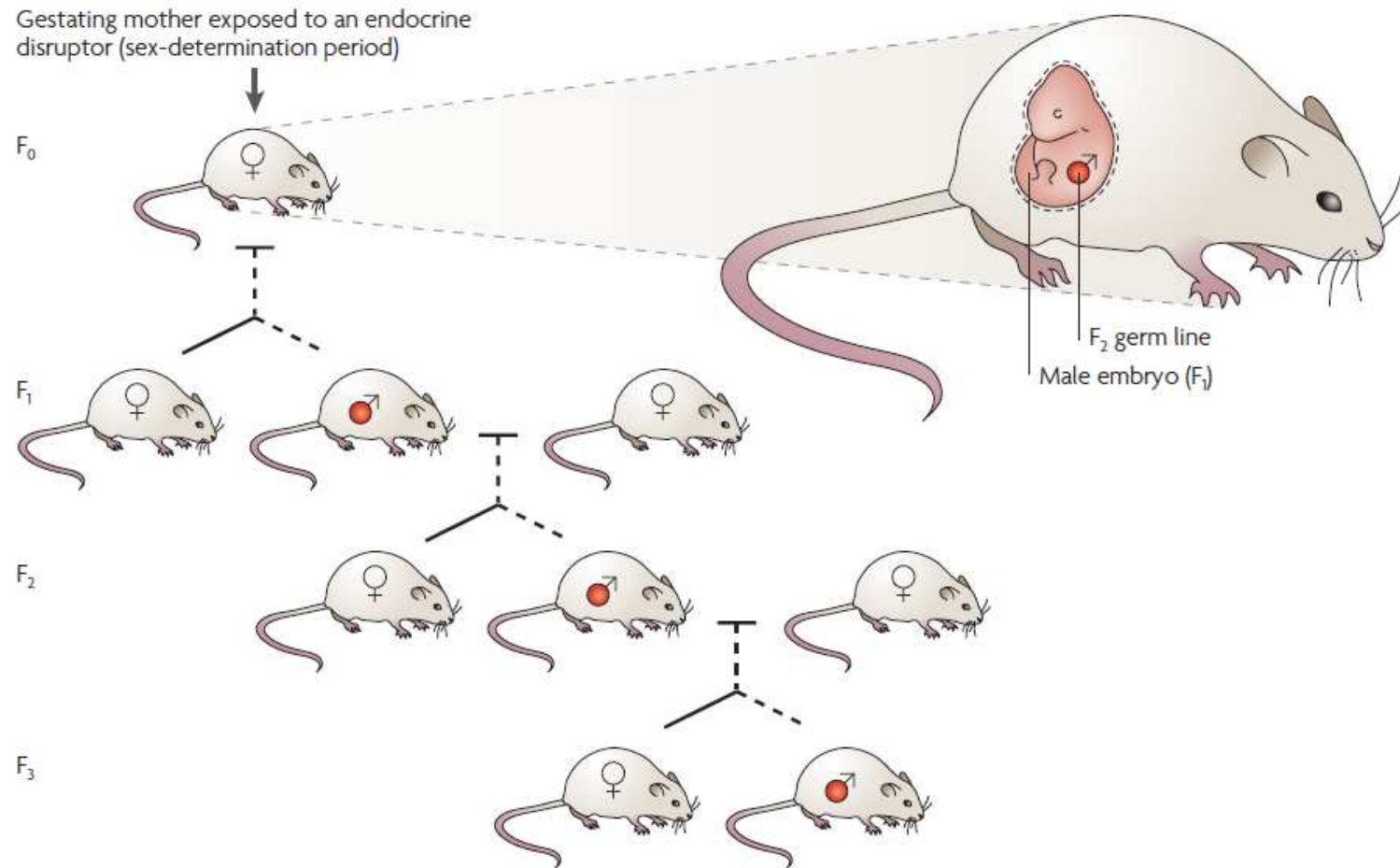


Figure 5 | **Germline transmission of epigenetically regulated transgenerational phenotypes.** In a gestating mother, there is multiple-generation exposure of the F<sub>0</sub> female, the F<sub>1</sub> embryo and the F<sub>2</sub> generation germ line to environmental factors. The transgenerational 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>.

# **Retour sur la Médecine/Prévention de Précision**

## Qu'est-ce que la médecine de précision?

**Des approches émergentes de thérapeutique et de prévention prenant en compte la variabilité inter-individuelle d'origine génétique, environnementale et comportementale”**

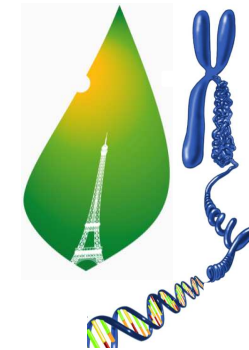
**“an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person”**  
*(PMI NIH)*

***Mais...***

**Jusqu'à présent, la médecine de précision s'est surtout focalisé sur l'utilisation de la génomique pour améliorer le diagnostic et la thérapie au niveau individuel**



**L'intégration de la génomique et de l'exposomique devrait fonder une médecine préventive de précision**





# Médecine génomique

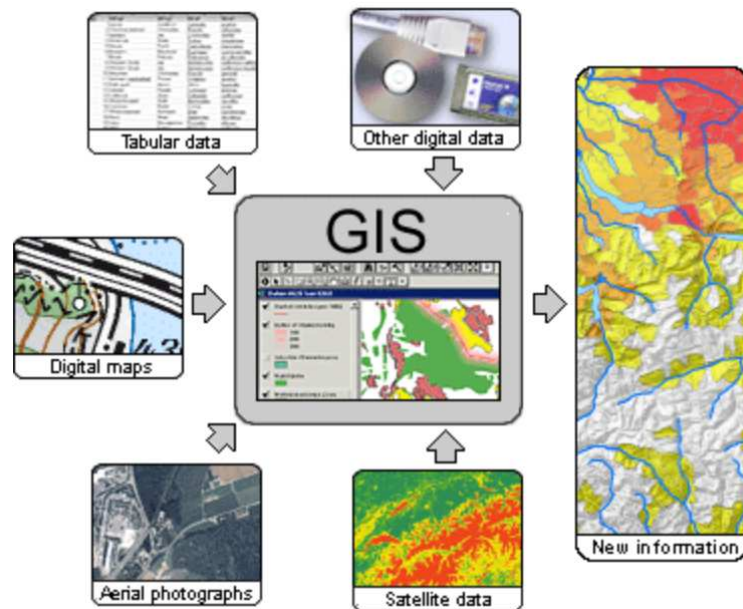
- ✓ Thérapeutique ciblée en cancérologie
- ✓ Maladies héréditaires
- ✓ dépistage néonatal
- ✓ métagénomiques/microbiote

## **Médecine/prévention de Précision : au-delà de la génomique**

- ✓ **Comment traduire les données des grandes études épidémiologiques à l'échelle individuelle?**
- ✓ **Les déterminants environnementaux et sociaux sont au premier plan de certaines pathologies: pollution, pauvreté, stress, etc.**
- ✓ **Il existe différentes causes de vulnérabilité d'origine non génétique.**
- ✓ **Il est possible d'avoir des données précises non génomiques pour aider à la prévention**

# Sait on mesurer l'exposome?

## Échelle géographique globale



*Geographical information technology transfer alliance*

## Sensors/détecteurs individuels



### WOCKETS SYSTEM VISION

Multiple, low-cost 3-axis accelerometers stream data in real-time to mobile phone



Wearable sensors (test version 1)



Sensors miniature, thin, and ergonomic; worn under clothing 24/7  
Phone carried in typical fashion (e.g. in pocket)

Pattern recognition algorithms running continuously on phone detect physical activities in real-time



Innovative phone apps possible

*Courtesy D Sarigiannis Heals*

# La valeur des enquêtes et des biomarqueurs

**Des enquêtes** fondées sur des questionnaires ou des explorations spécifiques

- alimentaires,
- domicile,
- statut,
- matrices emploi-expositions, ...)

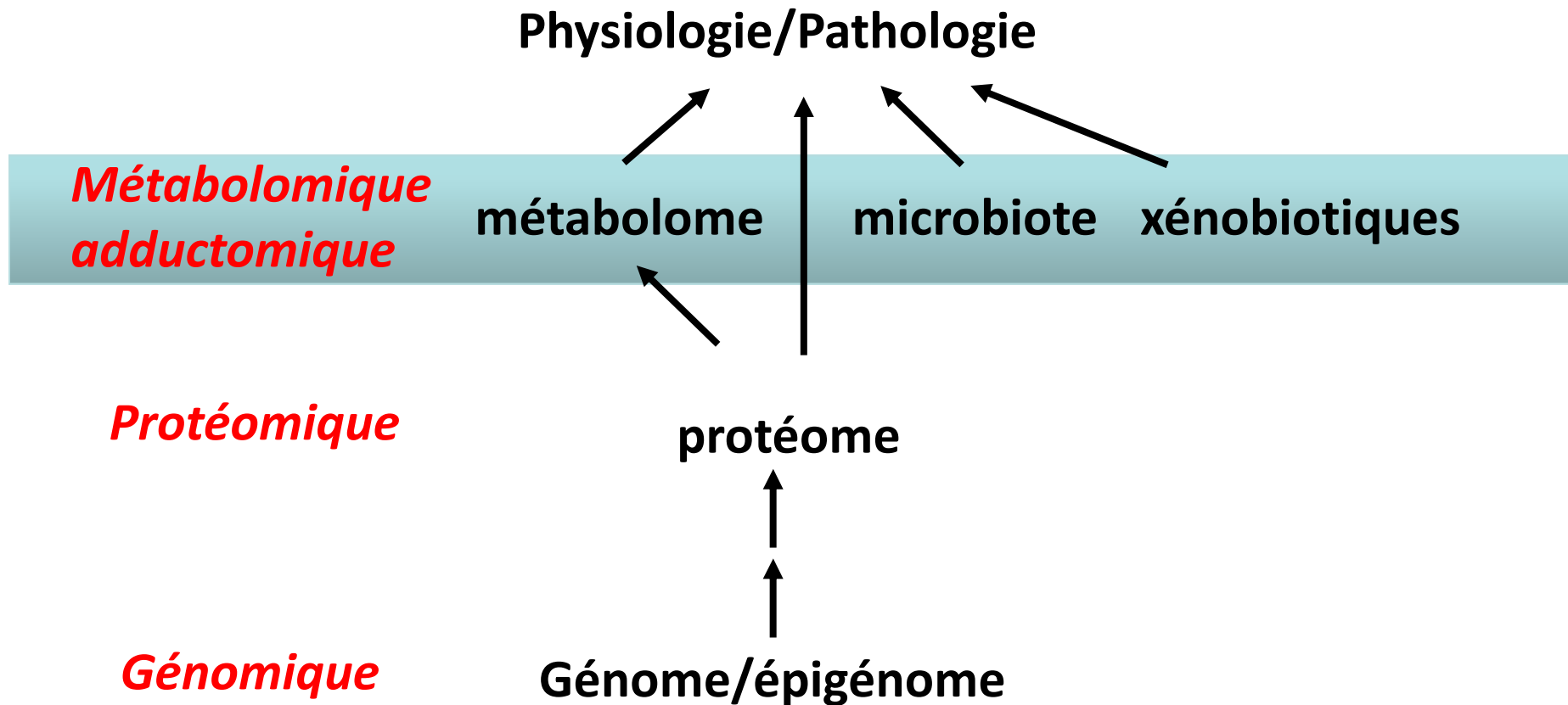
**Des biomarqueurs :**

- Contaminant
- Métabolites
- Adduits (Hb, Alb, ADN)
- Omiques...
- Marqueurs physiologiques

Les mécanismes fournissent les bons biomarqueurs

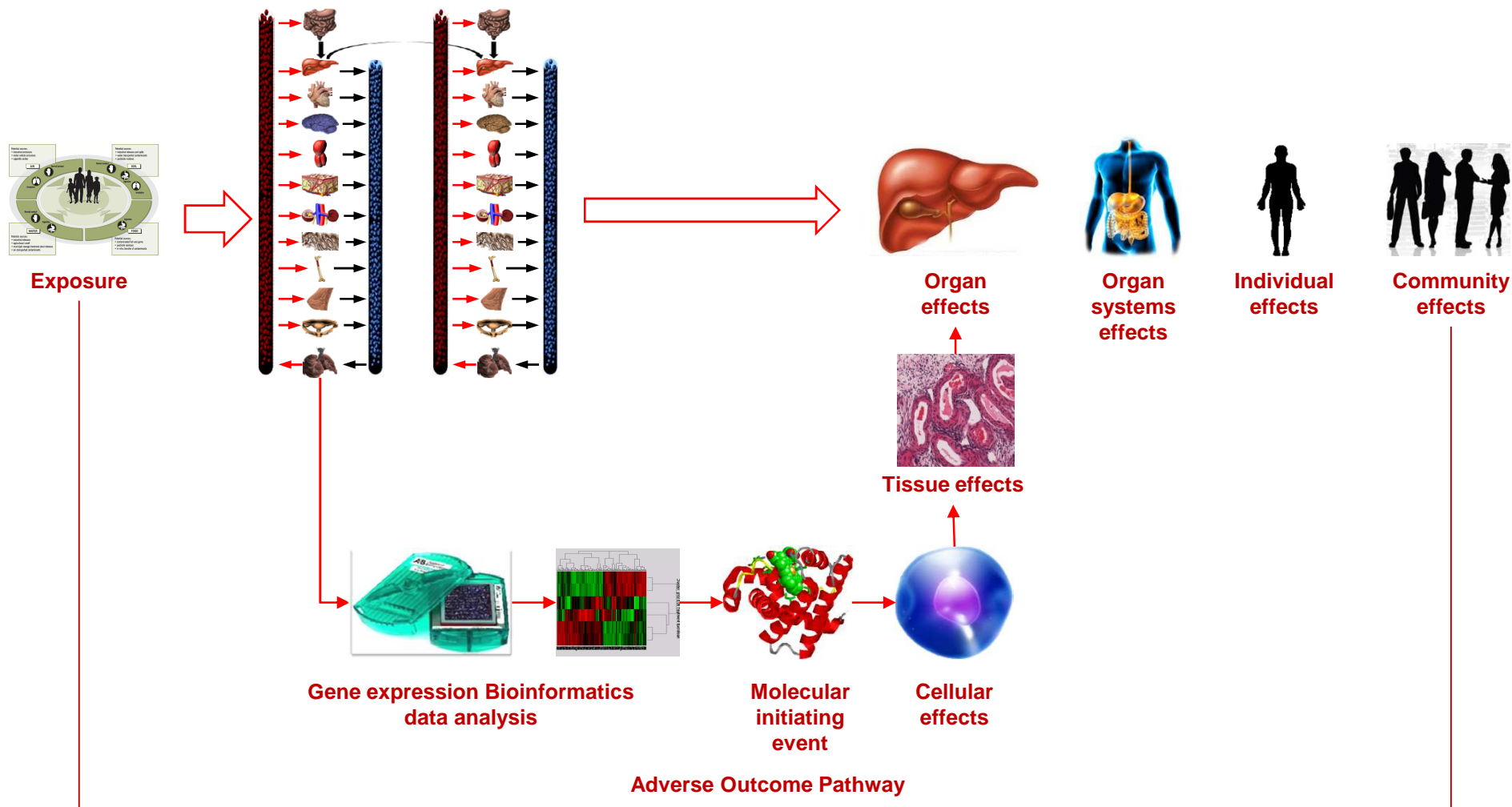
# A l'échelle des organismes et des tissus

## Les omiques et la biologie de systèmes





# La Modélisation: le projet Heals



Courtesy D Sarigiannis Heals

# **Médecine/Prévention de précision fondée sur la génomique et l'exposomique**

**La combinaison de la génomique et de l'exposomique devrait contribuer à améliorer le diagnostic et à cibler la prévention et la thérapeutique**

**Une meilleure évaluation de la vulnérabilité devrait focaliser la prévention: génétique, développement, comorbidités, type d'alimentation, conditions socio-économiques**

**L'intervention peut être diverse: mode de vie et comportement, alimentation, diminution de l'exposition, thérapeutique ciblée**

**Cela ouvre la voie de la prévention de précision**

# **Médecine/Prévention de précision**

## **Implications**

**Il est nécessaire de combiner des intervention individuelles avec des interventions de santé publique globales (diminution des expositions)**

**Ces approches doivent stimuler l'innovation dans le domaine Environnement/Santé: détecteurs, analyses omiques, big data.**

**Nécessité de développer un enseignement et des formations multidisciplinaires**