

Perturbateurs Endocriniens et Maladies Métaboliques

**Colloque Les Perturbateurs Endocriniens
Assemblée Nationale
Le 14 Septembre 2010**

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

Paradigmes classiques

Poisons « modernes »

- ✓ Nombreuses familles distinctes
- ✓ Effets chroniques
- ✓ Effets souvent peu spécifiques
- ✓ doses faibles, mélanges

Sophistication des Paradigmes

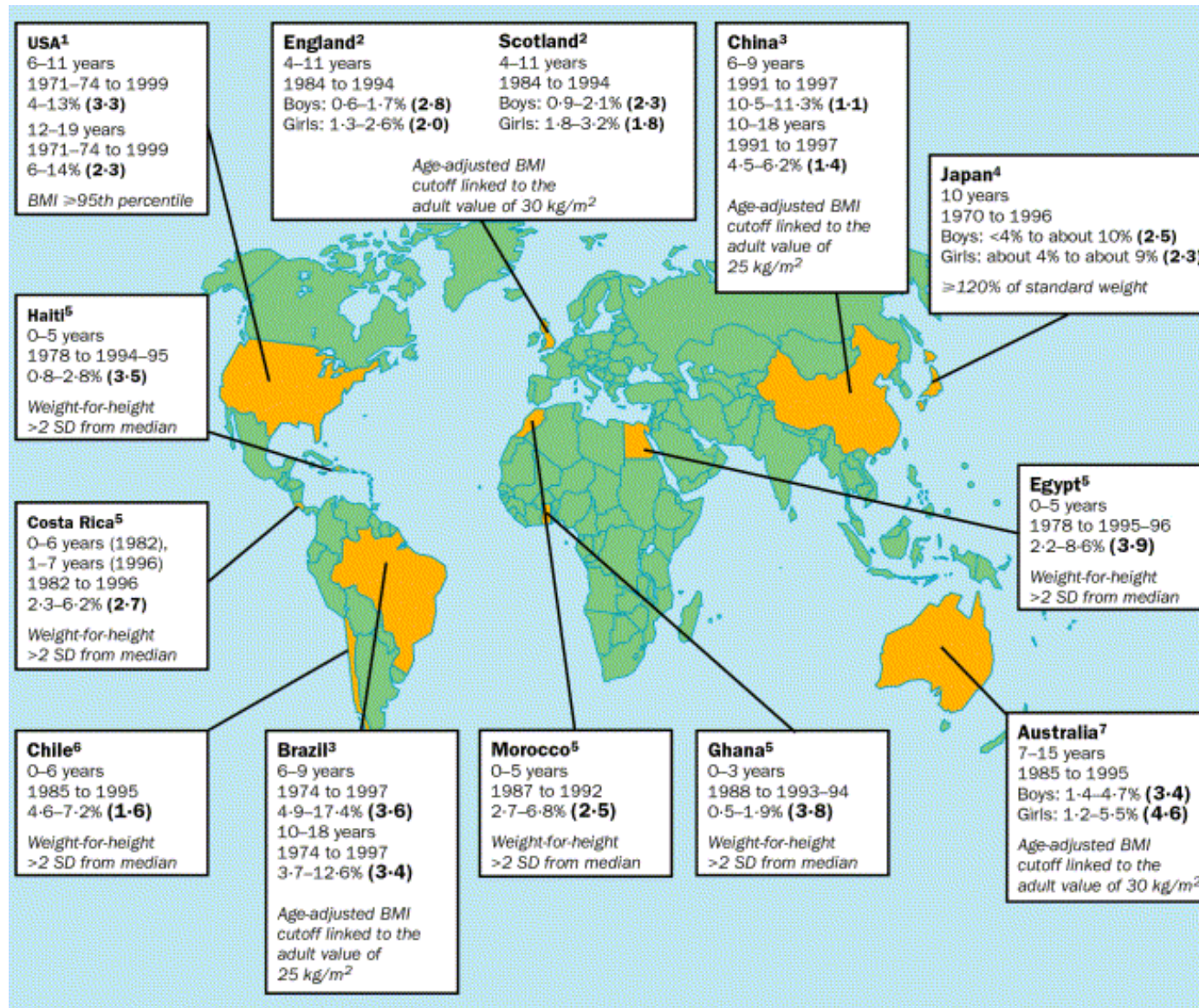
Pathologies liées à l' environnement

Pathologies aiguës : infections, intoxications

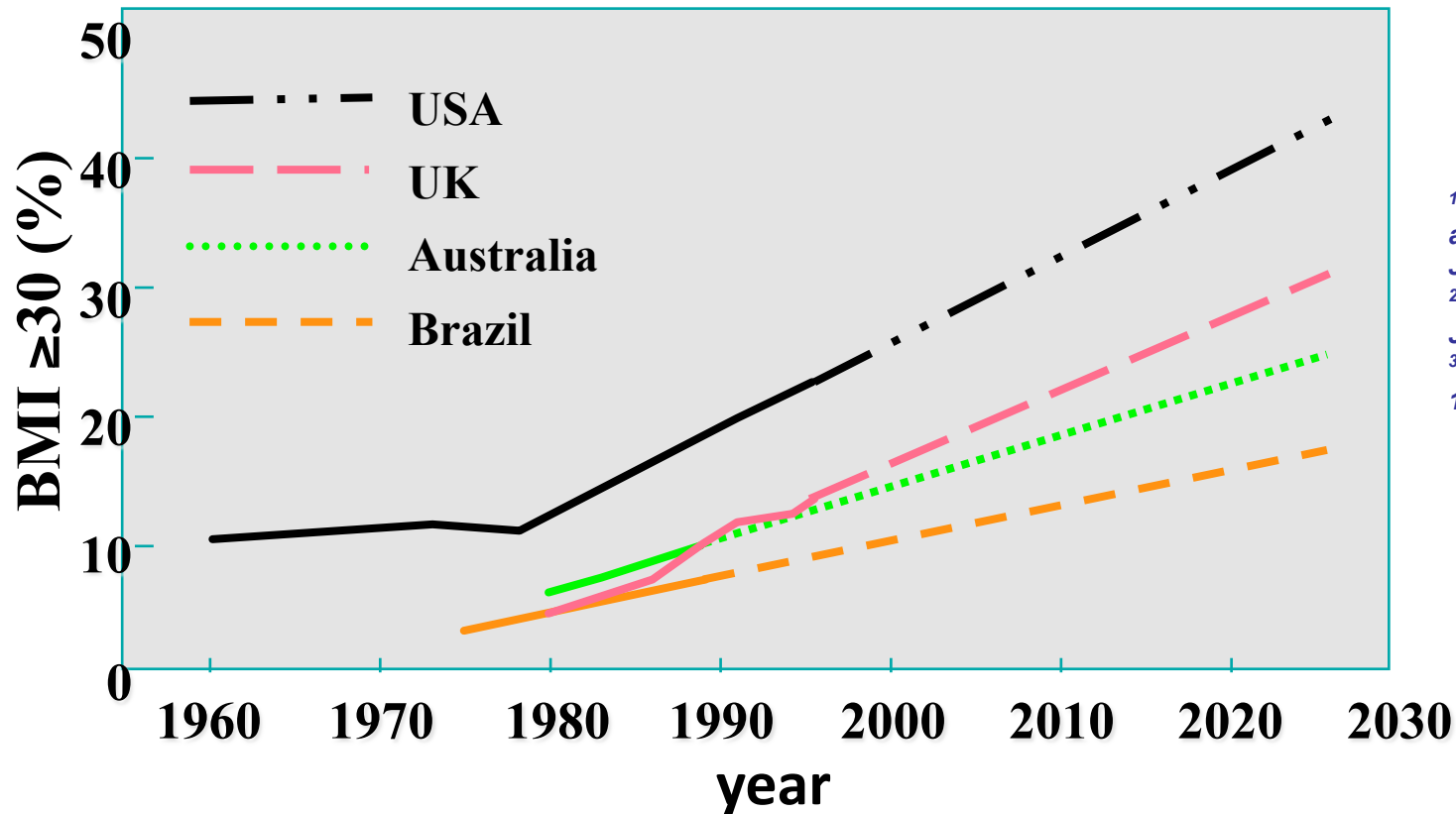
Pathologies Chroniques

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

Epidémie d'obésité pédiatrique



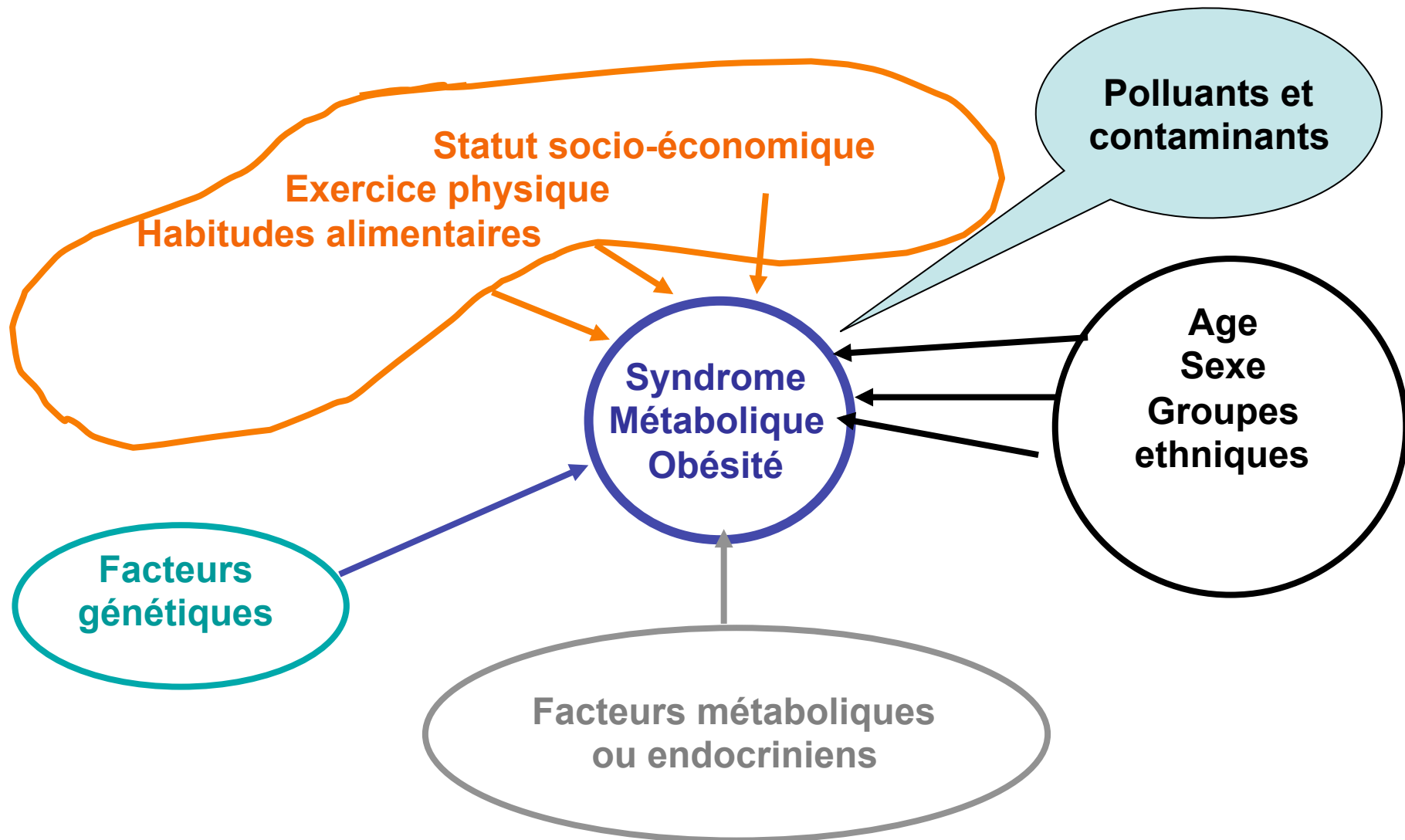
Epidémie d'obésité: projections pour les 20-30 années à venir



¹Kuczmarski RJ et al.
JAMA. 1994
²Mokdad AH et al.
JAMA. 1999
³NIH. Obes Res. 1998

Augmentation parallèle à l'augmentation de l'exposition aux polluants.
Comme elle est rapide, l'hypothèse d'une origine environnementale est avancée.
Concomitance ne vaut pas Causalité
Mais elle impose la vigilance et l'exploration

Epidémie d'obésité et de maladies métaboliques: les acteurs potentiels



Obésité, Métabolisme et Polluants

Les deux facettes d' une question

Effet « obésogène » des polluants et contaminants:

- perturbation hormonale**
- perturbation métabolique**

Effet de l' augmentation de la masse grasse sur

- la répartition des polluants dans l' organisme**
- leur toxicité**

Polluants et contaminants obésogènes?

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...

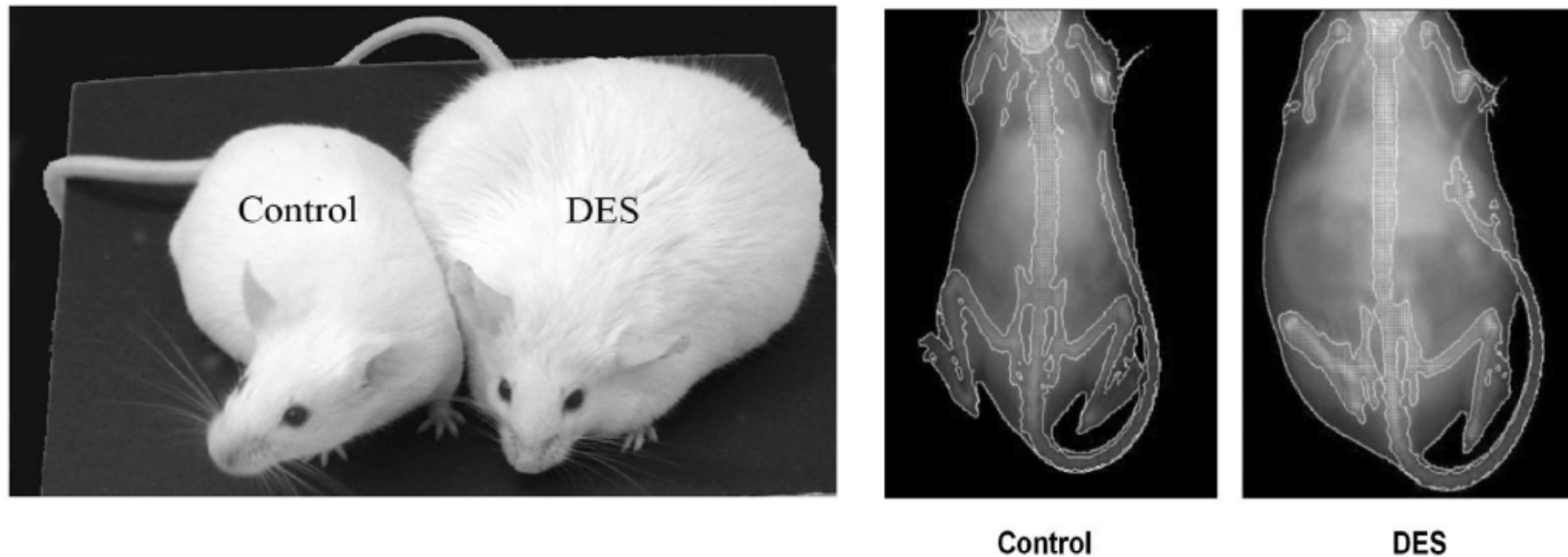
- **épidémiologique**: corrélation entre l' obésité et les maladies métaboliques et la présence dans le sang ou les urines d' un contaminant ou de ses dérivés.

- combinaison des deux (voir plus loin)

Polluants et contaminants obésogènes et perturbateurs métaboliques: DES

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

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



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

Polluants et contaminants obésogènes et perturbateurs métaboliques: DES (2)

Ces effets expérimentaux sont-ils plausibles chez l'homme?

- Effets de **l'exposition prénatale** au DES sur la cancérogenèse à l'âge adulte
- Les perturbations nutritionnelles pendant la période fœtale provoquent des troubles métaboliques chez l'adulte, voire chez la descendance
- Mécanismes: différents à **forte doses et à faibles doses**;
 - régulations hormonales et développement (faibles doses)
 - un stress important (forte dose) au cours de la période néonatale peut provoquer une perte de poids suivie par une surcompensation à l'âge adulte (Thrifty syndrome)

Polluants et contaminants obésogènes et perturbateurs métaboliques: Toxicologie du BPA

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**

Polluants et contaminants obésogènes et perturbateurs métaboliques: BPA et analyse de cohortes

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

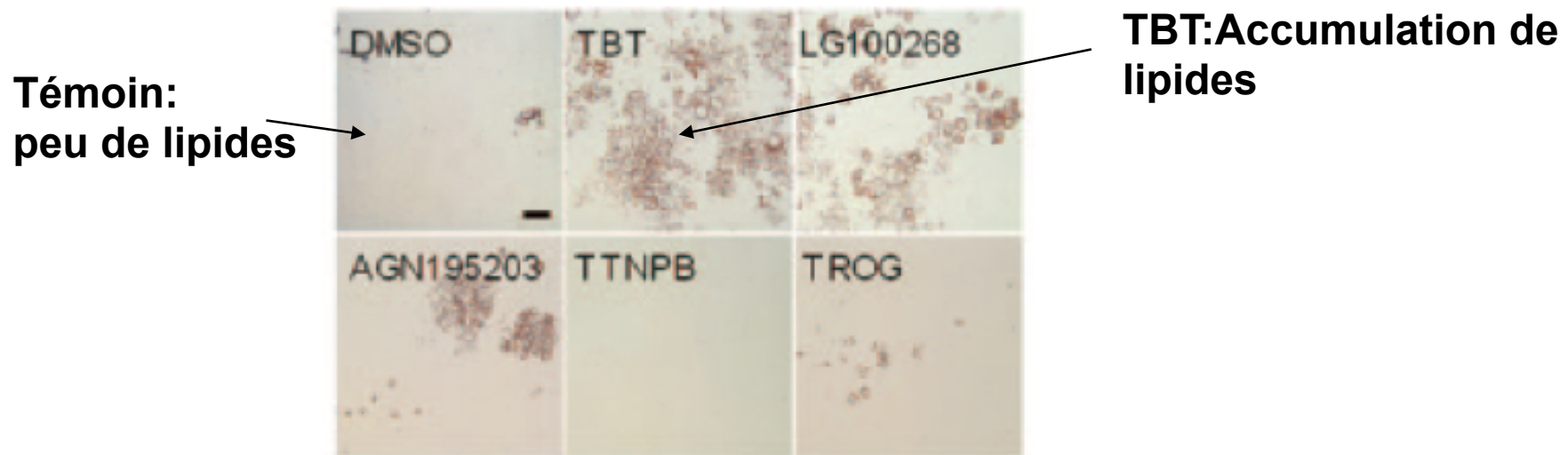
Melzer et al, Plos One, 2010

Polluants et contaminants obésogènes?

Quelques exemples: TBT

Tri Butyl Etain: peinture des bateaux; effet sur les moules et les mollusques (reproduction)

Agit sur les adipocytes (activation récepteur RXR et PPAR)



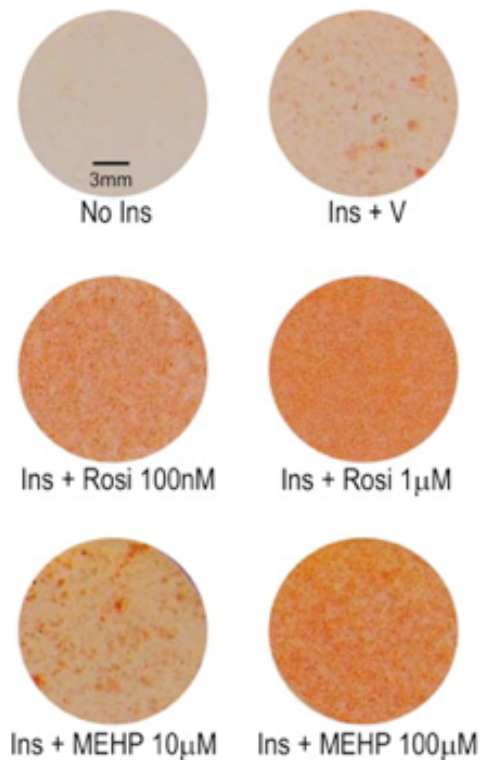
Mécanismes étudiés; pas d'épidémiologie ni d'étude de transposition à l'homme

Polluants et contaminants obésogènes?

Quelques exemples: phthalates

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

Agit sur le foie et les adipocytes (activation récepteur PPAR: récepteur très impliqué dans le développement du tissu adipeux)



Epidémiologie: relation entre BMI et certains phthalates mais pas d'autres

Mais: différences homme-souris bien connues pour ce récepteur

A confirmer!

Feige et coll, J Biol Chem, 2007

Polluants Organiques Persistants

Dioxines, PCB et pesticides organochlorés:

arguments expérimentaux (résistance à l'insuline)

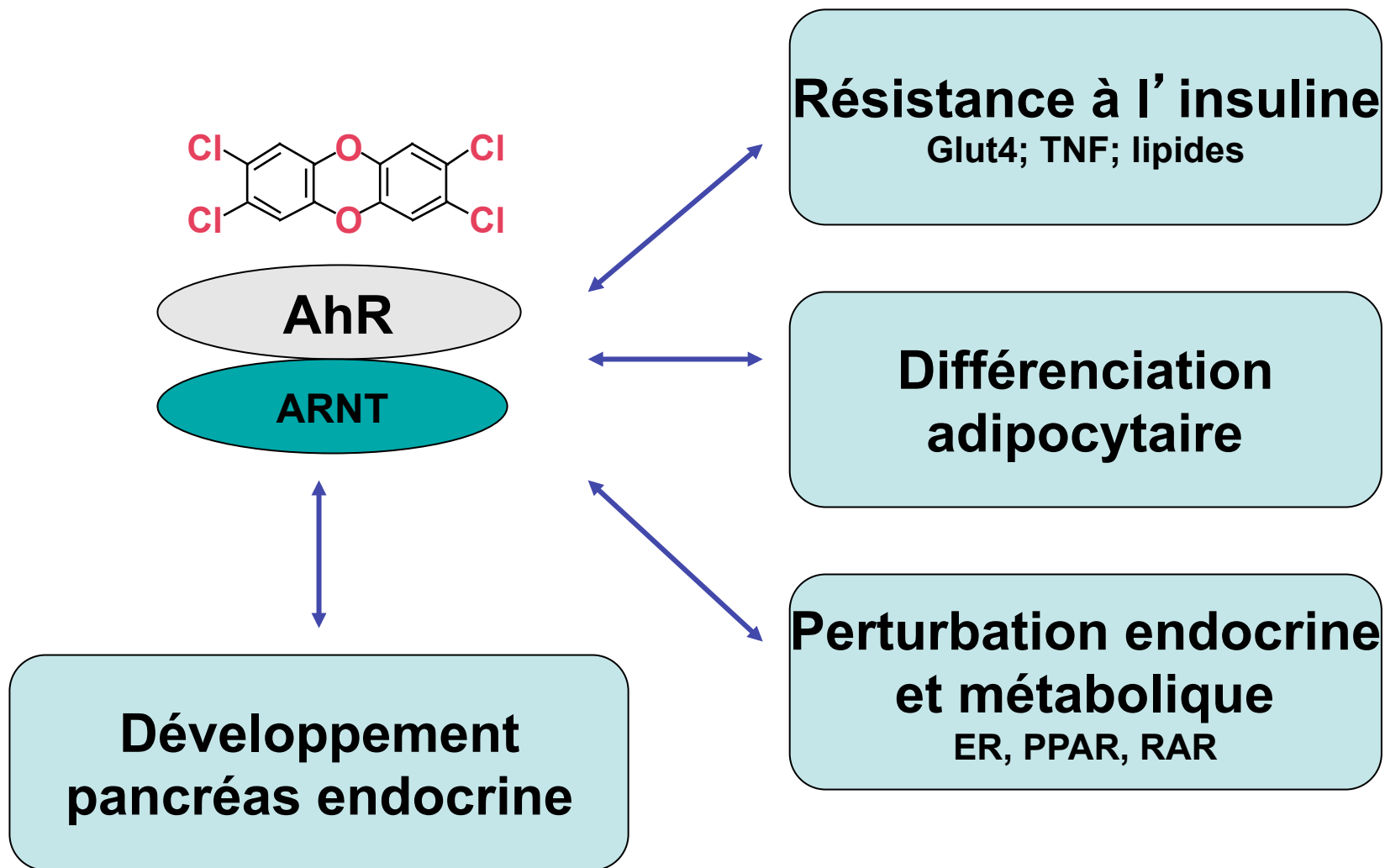
quelques études épidémiologiques:

- cohortes nutritionnelles américaines: (Relation dose effet entre certains POP et diabète)**
- vétéran américain Vietnam**
- accidents industriels**

**Concentrations élevées dans les études expérimentales
Corrélation à analyser en fonction des effets de l'obésité**

(Lee DH et al, 2006, 2007, 2008)

Polluants Organiques Persistants Mécanismes

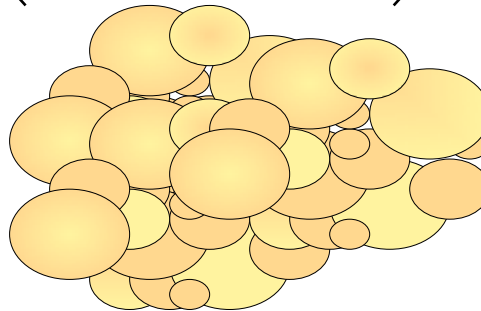


Effets de l'obésité sur les polluants

Les multiples facettes du tissu adipeux

rôle physique

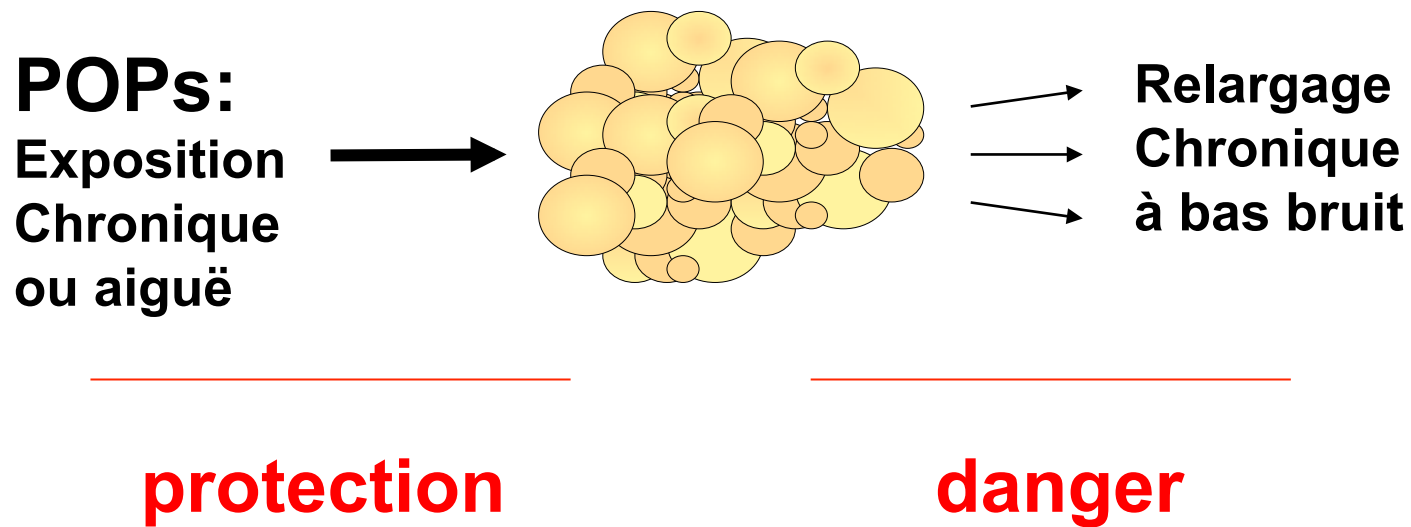
rôle métabolique



rôle endocrinien

rôle **toxicologique?**

Effets de l'obésité sur les polluants Le tissu adipeux est-il un POPstat?



Protecteur en aiguë, dangereux en chronique

Effets de l'obésité sur les polluants

Le tissu adipeux, protecteur de l'organisme

Corrélation entre la masse grasse des animaux terrestres et la toxicité aiguë de la dioxine.

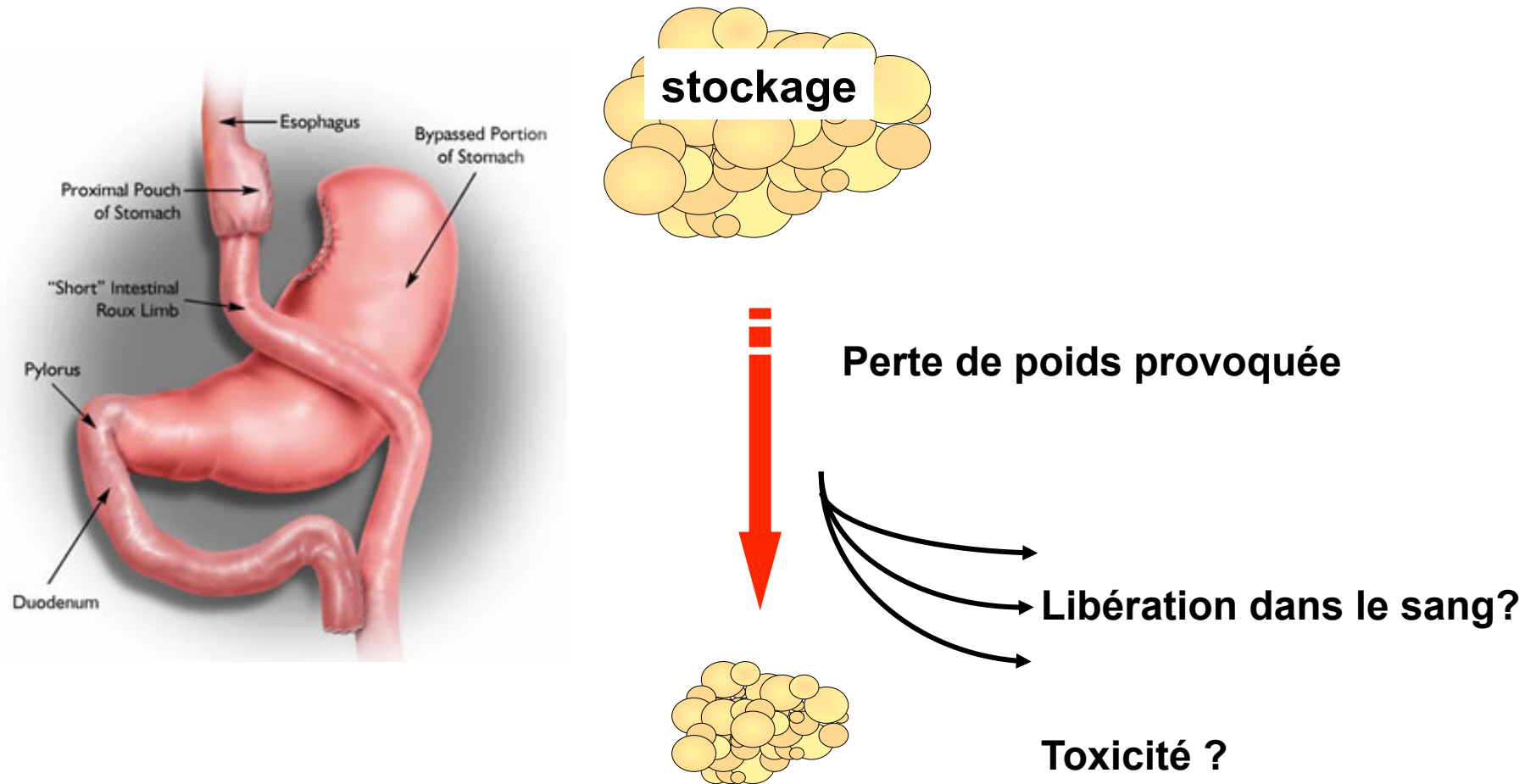
$$\log LD_{50} = 5.30 \times \log (\text{TBF}) - 3.22.$$

Prédiction de la même corrélation pour les animaux marins

“Survival of the **f**attest” “Survie du plus fort”?

Effets de l'obésité sur les polluants Adipotox

Effet d'un amaigrissement majeur par chirurgie bariatrique



Quelques réflexions (1)

- ✓ les nouveaux paradigmes ne sont que l'appropriation par la toxicologie des avancées dans les autres disciplines: biologie du développement, génétique, épigénétique, etc.
- ✓ La vulnérabilité de certains stades du développement et la susceptibilité individuelle sont bien admises à présent
- ✓ La multiplicité des mécanismes pour un polluant complique les relations dose-effet et la rend plus difficilement prévisible
- ✓ L'interaction entre polluants (effets cocktails) et l'interaction avec l'alimentation posent de nouveaux défis

Quelques réflexions (2)

- ✓ Il est indispensable de développer les **capacités prédictives** notamment pour le long terme: une meilleure compréhension des mécanismes est essentielle
- ✓ Il faut interpréter correctement les phénomènes adaptatifs en fonction de la toxicité étudiée (court terme ou long terme):
 - le déclenchement de mécanismes adaptatifs suite à une exposition aiguë peut être à l'origine d'une toxicité à long terme: interprétation des **biomarqueurs** avec précaution
 - le stockage dans le tissu adipeux est sans doute protecteur à court terme mais augmente les risques à long terme

Quelques réflexions (3)

- ✓ **De nombreux arguments plaident en faveur d'un rôle des polluants dans l'épidémie de maladies métaboliques et d'obésité. La part de cette contribution est difficile à établir.**
- ✓ **Soutien à la structuration et au développement de la recherche publique au travers des alliances**

Conséquences à long terme d'une exposition précoce

Une histoire bien française



Exposition jeune enfant



Résultat chez l'adulte