

## Les Perturbateurs Endocriniens, de quoi parle-t-on?

**ADEREST  
Paris**

**Le 09 Juin 2023**

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

Service de Biochimie MP Hôpital Necker Enfants malades  
Université Paris Cité

# Définitions

## Environnement

✓ définition très large :

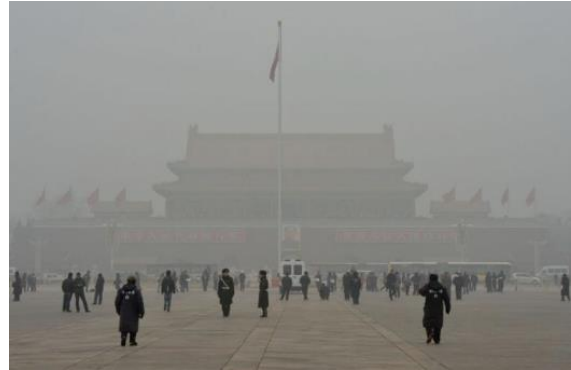
Environnement = tout ce qui n'est pas génétique  
inclut comportement, alimentation, tabagisme actif, alcool ...

✓ 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

# Il n'y a pas que du mauvais dans l'environnement



# Santé

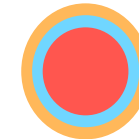
**La santé est la vie dans le silence des organes**  
*(René Leriche, 1937)*



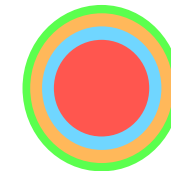
**La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie et d'infirmité** (*Préambule de 1946 à la constitution de l'Organisation Mondiale de la Santé*)



**Santé Publique: prévention et population**



**Concept « one world one health » (OMS)**



# Différentes approches du champ environnement santé

<b>Facteurs environnementaux</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Composés chimiques, qualité de l'air, bruit, ondes</li></ul>
<b>secteurs</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Milieu du travail, villes, ruralité</li></ul>
<b>Changements globaux</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Biodiversité, transformations écologiques, climat</li></ul>
<b>exposome</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ensemble des expositions vie entière</li></ul>

# **Intrication entre écosystèmes et santé humaine**

***Concepts, « one health » « global health » « planetary health »***

**Qualité de l'air, de l'eau,  
des sols (contaminants,  
pathogènes)**

**Biodiversité**

**Approvisionnement  
énergétique,  
alimentaire, industriel...**

**Aspects culturels  
esthétiques**



**suffisance alimentaire  
énergétique, ...**

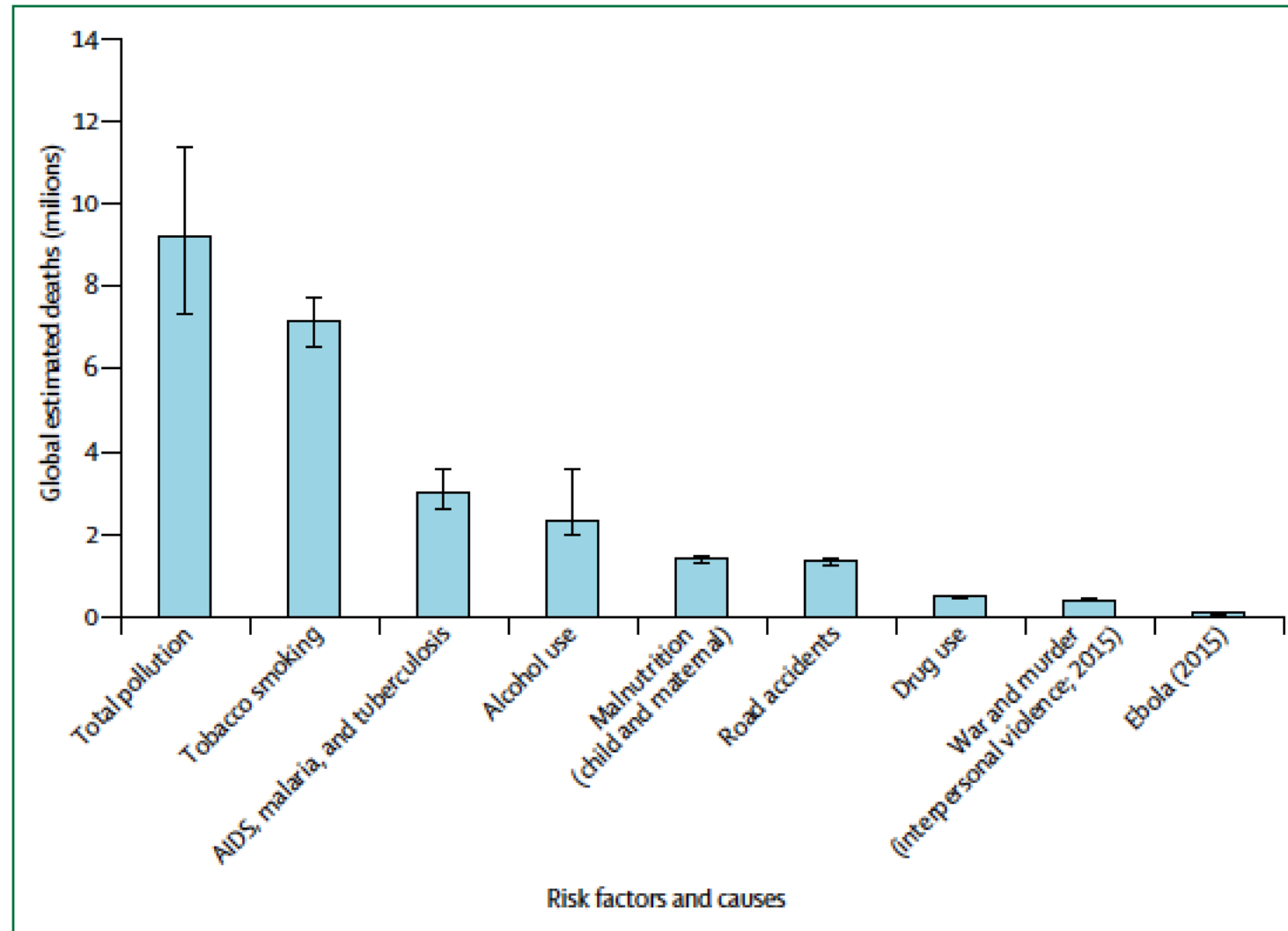
**Etat de santé  
(épidémies,  
contaminations)**

**Etat de bien être  
Relations sociales,  
développement  
personnel**

# Les différents facteurs environnementaux

- Environnement chimique: contaminants, air intérieur et extérieur
- Environnement physique: radioactivité, ondes électromagnétiques, particules
- Déséquilibres alimentaires et énergétiques
- Environnement biologiques, toxines, virus, etc.
- Stress psychologique, socio-économique
- Interactions entre différents facteurs de stress

## La part des facteurs de risques



**Figure 5: Global estimated deaths by major risk factor and cause, 2015**  
Using data from the GBD Study, 2016.<sup>41</sup>



# **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**

# Les types de preuves

- **Épidémiologiques: cohortes et études transversales**
- **Cliniques**
- **Toxicologiques: tests réglementaires (souvent animaux)**
- **Toxicologiques: mécanistiques**
- **Computationnels**
- **Combinaison des différents arguments**

# Environnement et santé humaine

## Différents types de situations

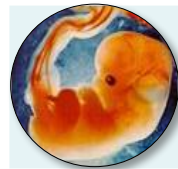
exposition	Épidémiologie/ clinique	Toxicologie/ tests	Toxicologie/ mécanismes
tabac	+++	+++	+++
amiante	+++	+	+
dioxine	+	+++	+++
bisphenol A	+	++	+++
SDHi	-	+/-	++

# Exposome: première définition

## La vision “Wild”

**Wild**

- **toutes les expositions environnementales tout au long de la vie** dès la conception; comprend les expositions externes, les processus internes et le comportement



# Mesurer l'exposome: le projet Heals

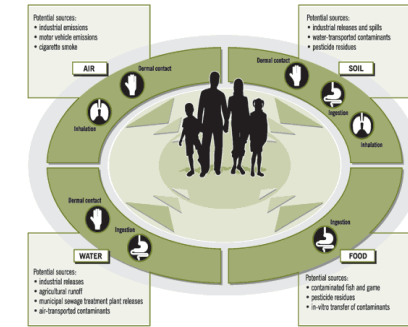
Remote sensing



Environmental sensors



personal sensors



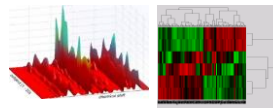
Exposure modelling

Exposure and Effect biomarkers

Human bio-monitoring

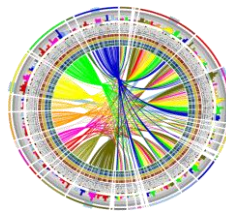


OMICS

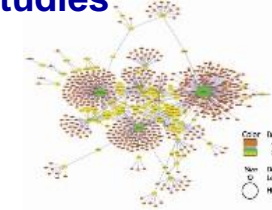
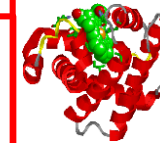


PBTK

EWAS: Environment wide association studies  
GEWIS: Genome-Environment wide interaction studies



Causality: mechanistic studies



# Ce que nous savons sur les substances chimiques

## *Et ce que nous ne savons pas....*

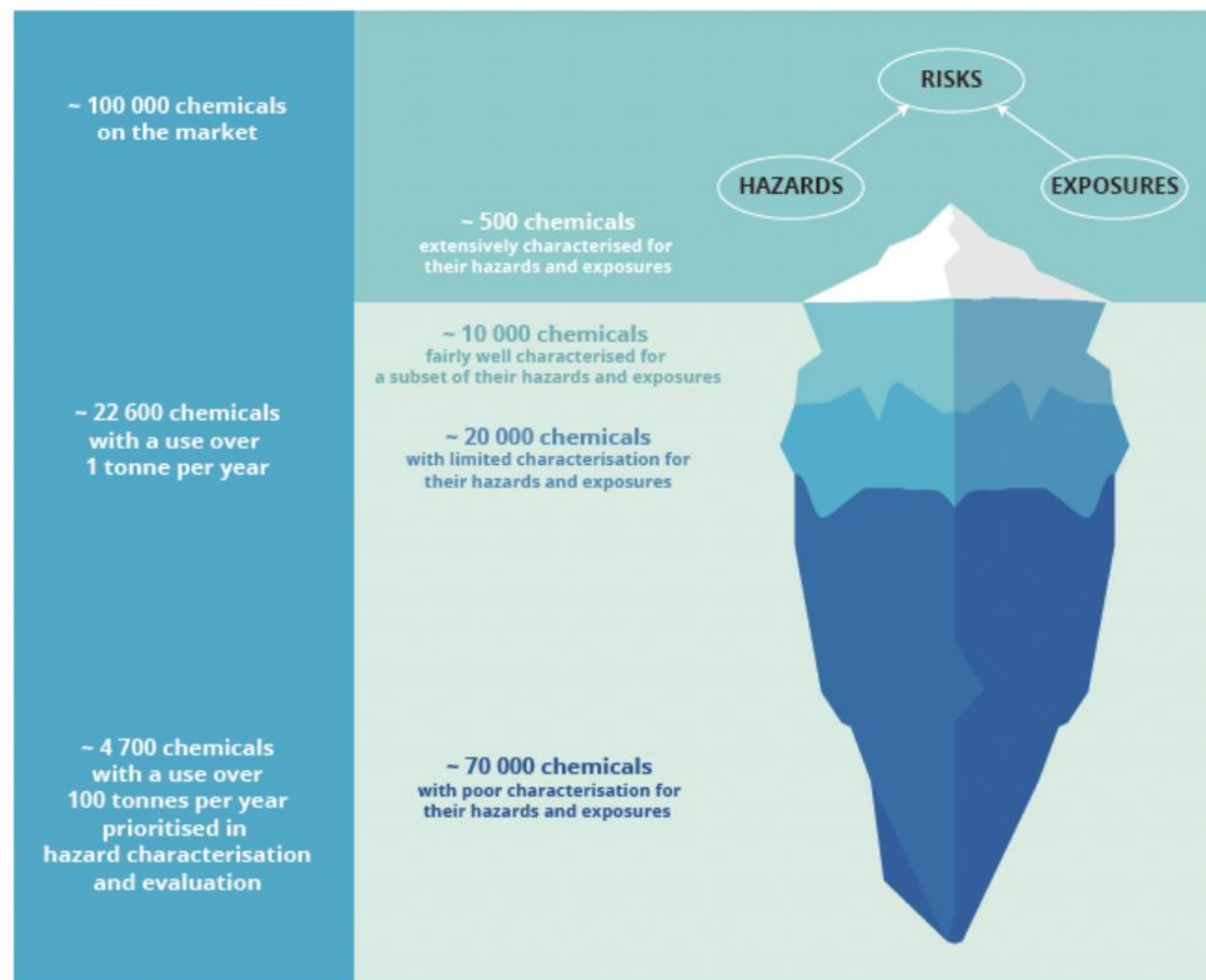


Figure: The unknown territory of chemical risks, EEA<sup>96</sup>

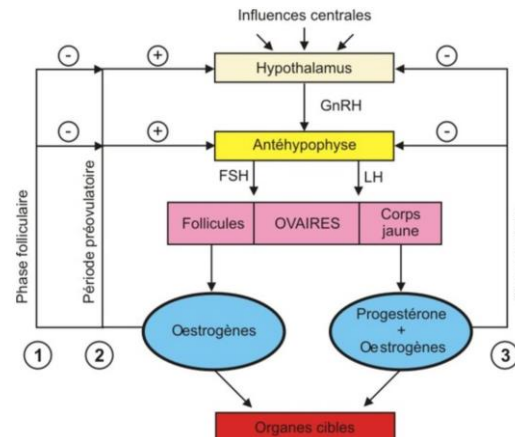
# Les grandes voies de toxicité

Toxicité par **adaptation**  
**ou stress**  
(récepteurs  
métabolisme)

**Xénobiotiques**

Toxicité par **perturbation de**  
**l'homéostasie** (endocrinienne,  
métabolique, développementale,  
neuronale, immunologique)

Toxicité par  
**réactivité**  
**chimique** ou  
interférence  
physique directe



# 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”



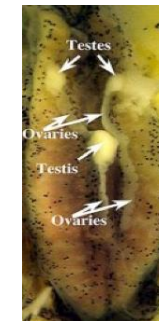
# Perturbateurs endocriniens écotoxicologie

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

### 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

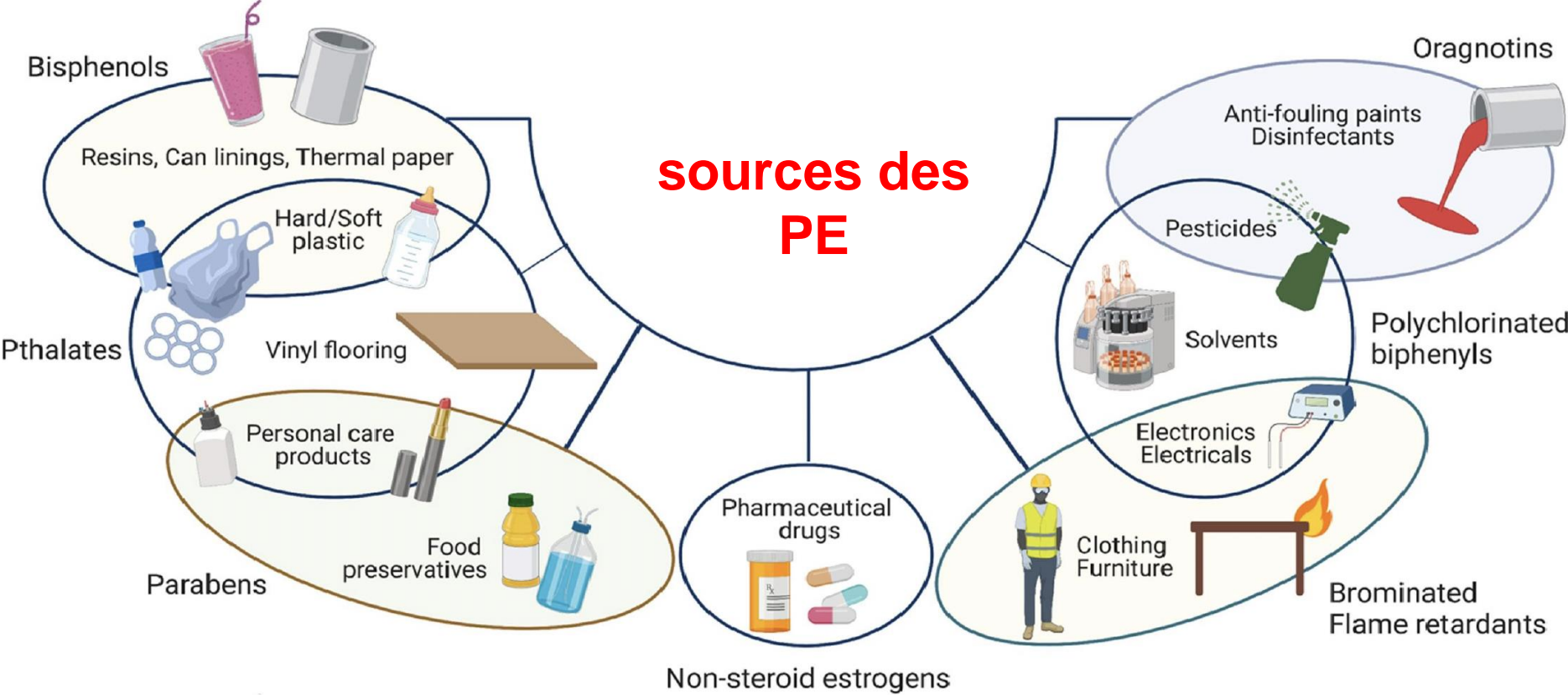
### INDUSTRIAL CHEMICALS

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

# PE: sources principales



# 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!!

# Des substances chimiques aux voies biologiques de toxicité

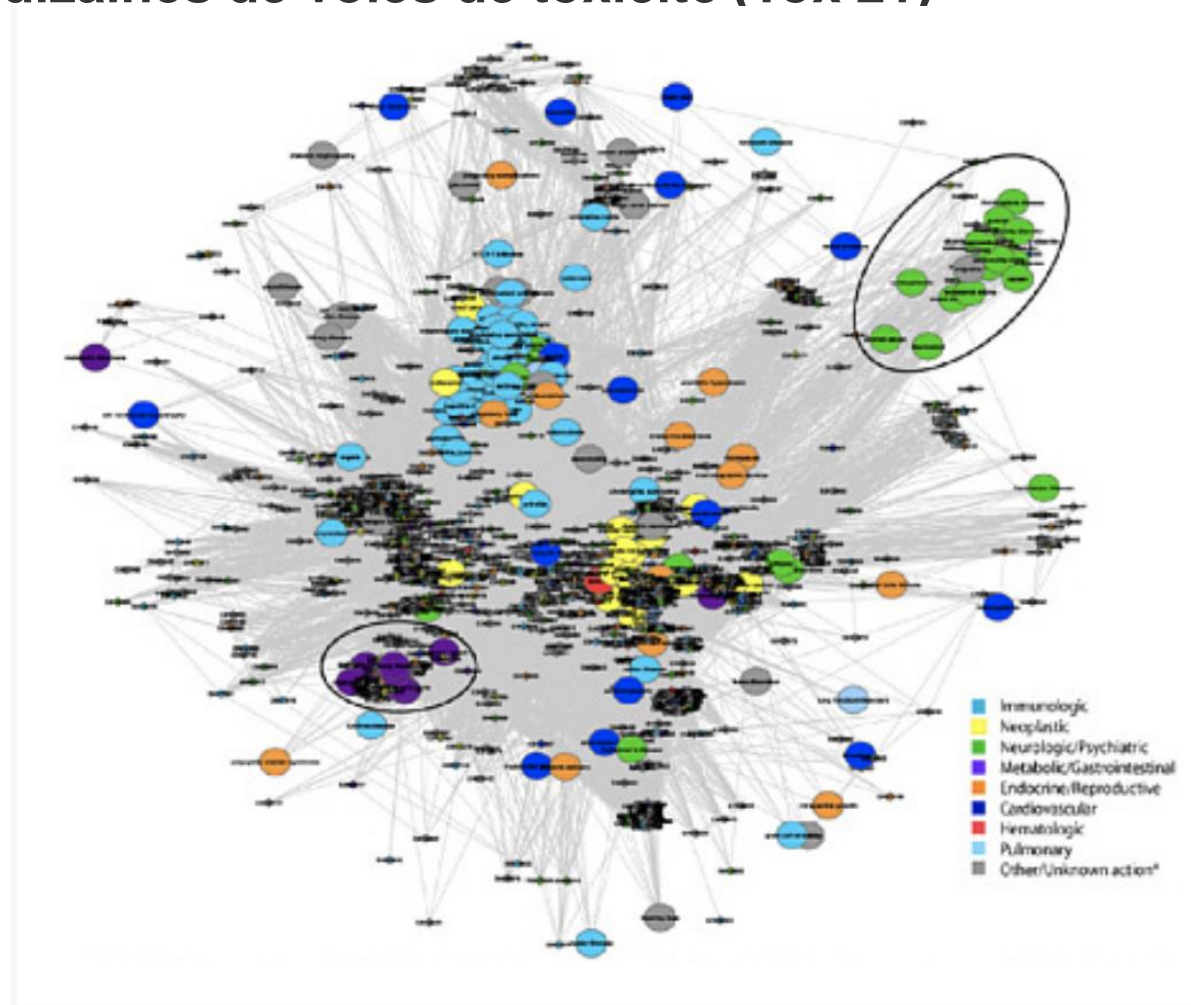
Passer de dizaines de milliers de composés chimiques à quelques dizaines de voies de toxicité (Tox 21)

apoptosis  
proliferation

endocrine  
disruption

oxidative  
stress

adaptation  
metabolism



# Les effets cocktail

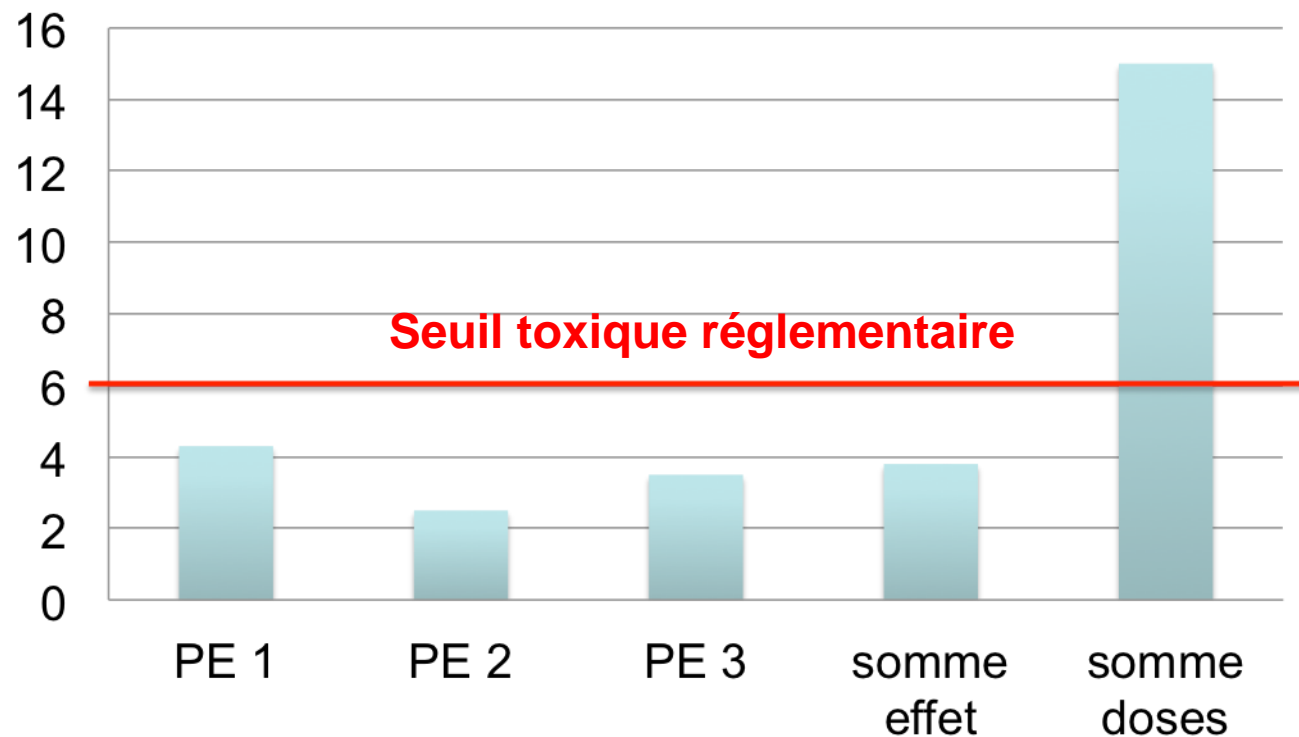
*rien, c'est rien;*

*2 x rien, c'est presque rien;*

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

*Devos, 19??*

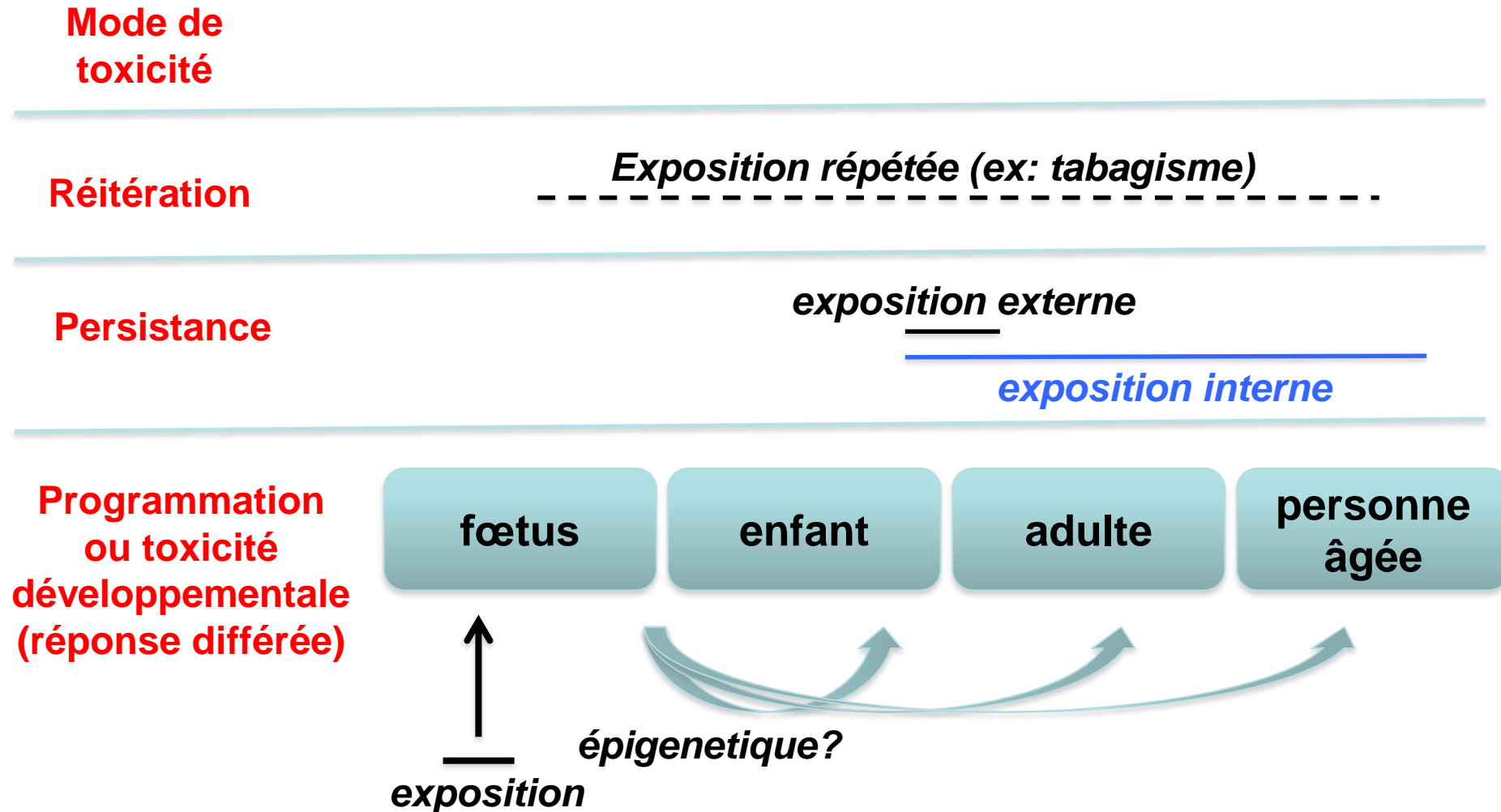
## effet toxique



*Tableau théorique*

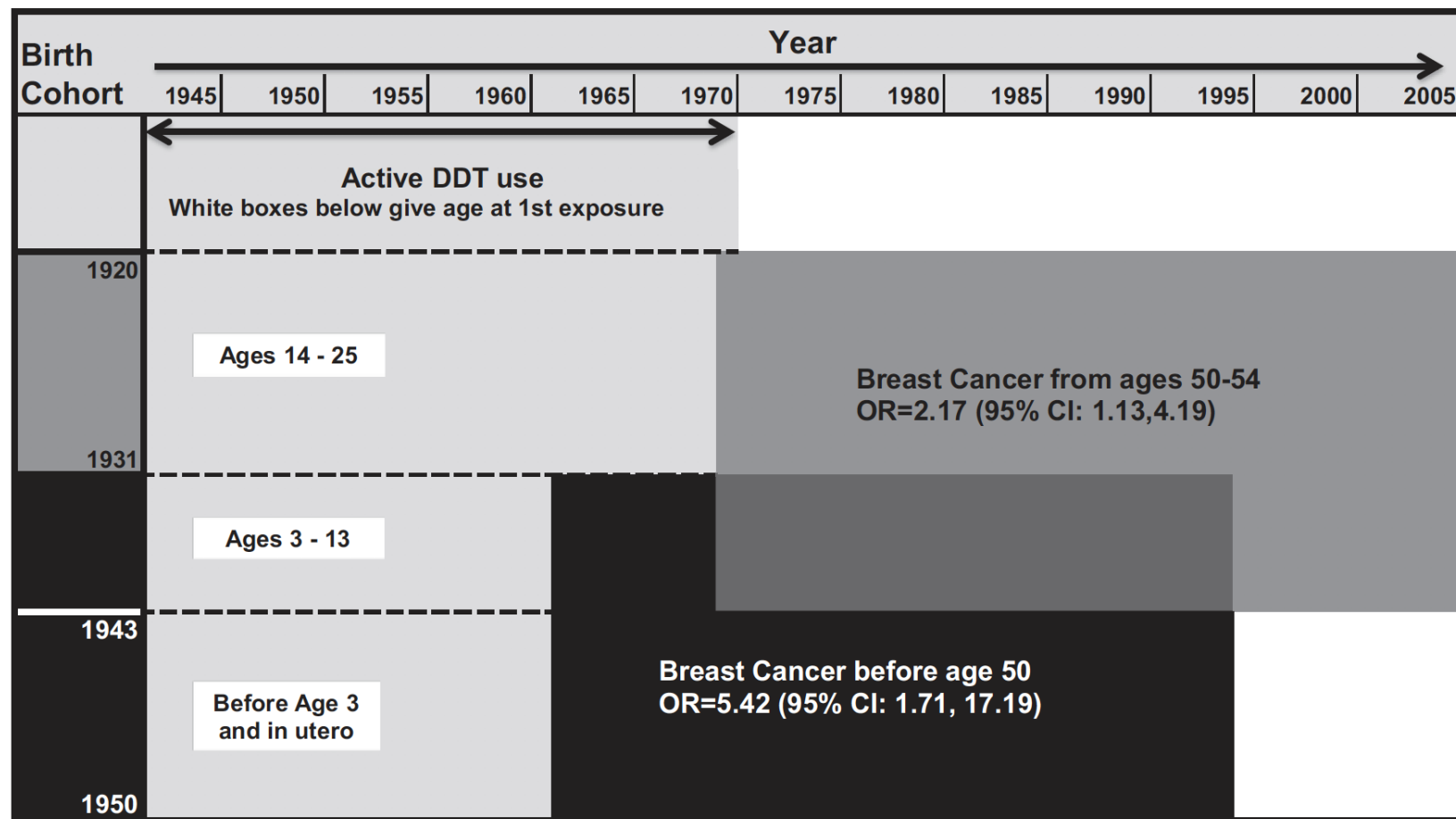


# La question du temps et de la programmation



# Le temps: Etapes de contamination et de réponse

## Exemple du DDT



**Figure 2.** *p*, *p'*-DDT associated breast cancer by age at first exposure and age at diagnosis. The y-axis corresponds to study birth cohorts. The x-axis corresponds to calendar year. The light grey area indicates years of DDT use showing that all birth cohorts were DDT-exposed but first exposure occurred at different ages. White boxes show age at first exposure for relevant birth cohorts. The black box corresponds to birth cohorts diagnosed with breast cancer before age 50 years who were first exposed to DDT from in utero to age 13 years. The dark grey area corresponds to birth cohorts diagnosed from ages 50-54 years who were first exposed after infancy. Findings support that intrauterine and early infant *p*, *p'*-DDT exposure increases risk of premenopausal breast cancer, whereas *p*, *p'*-DDT exposure after infancy increases breast cancer risk in the early menopausal years. ORs and 95% CIs were estimated from conditional logistic regression models as described in Table 2.

# 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...

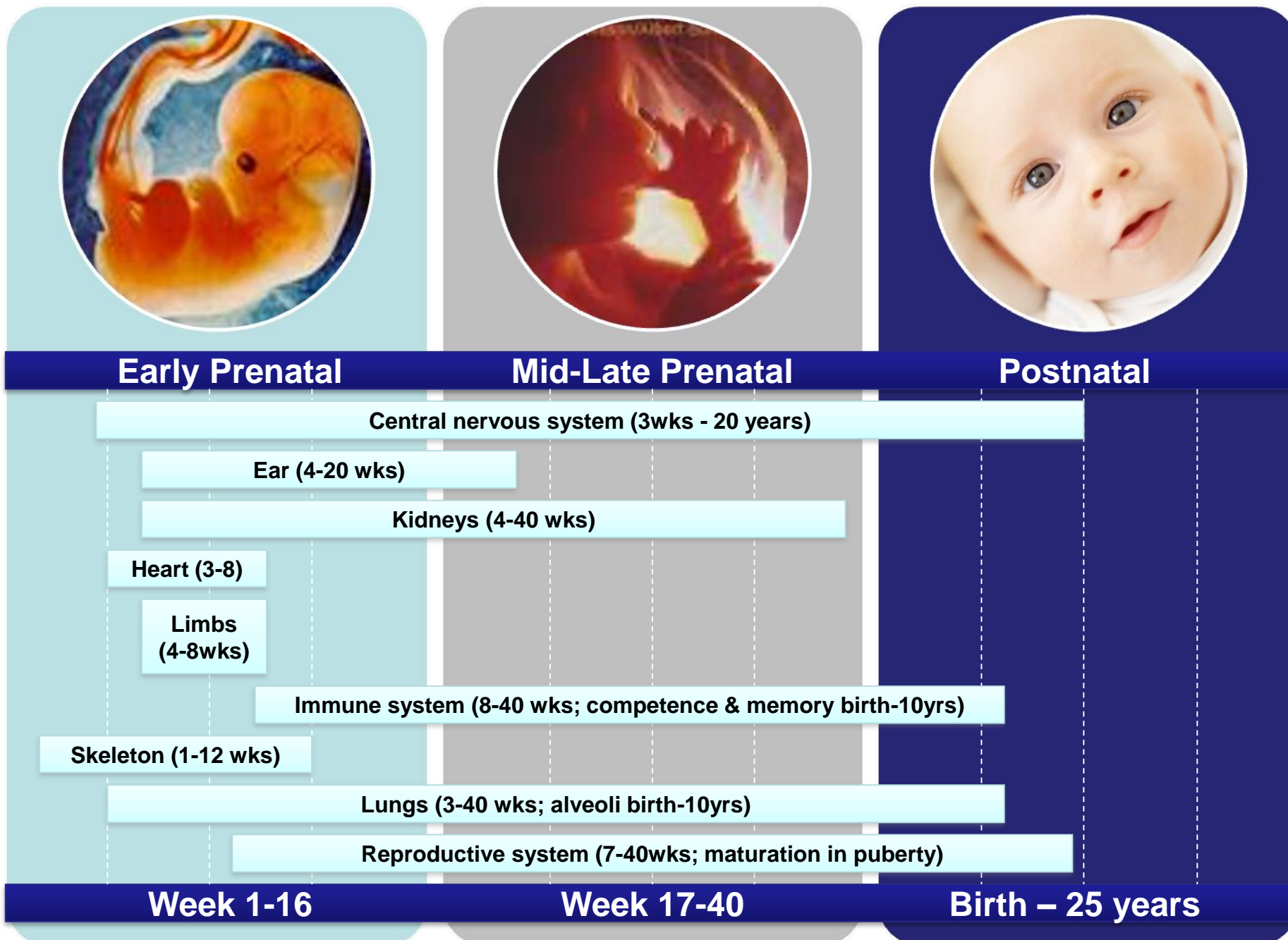
## Origine exogène

alimentation

comportement et habitudes

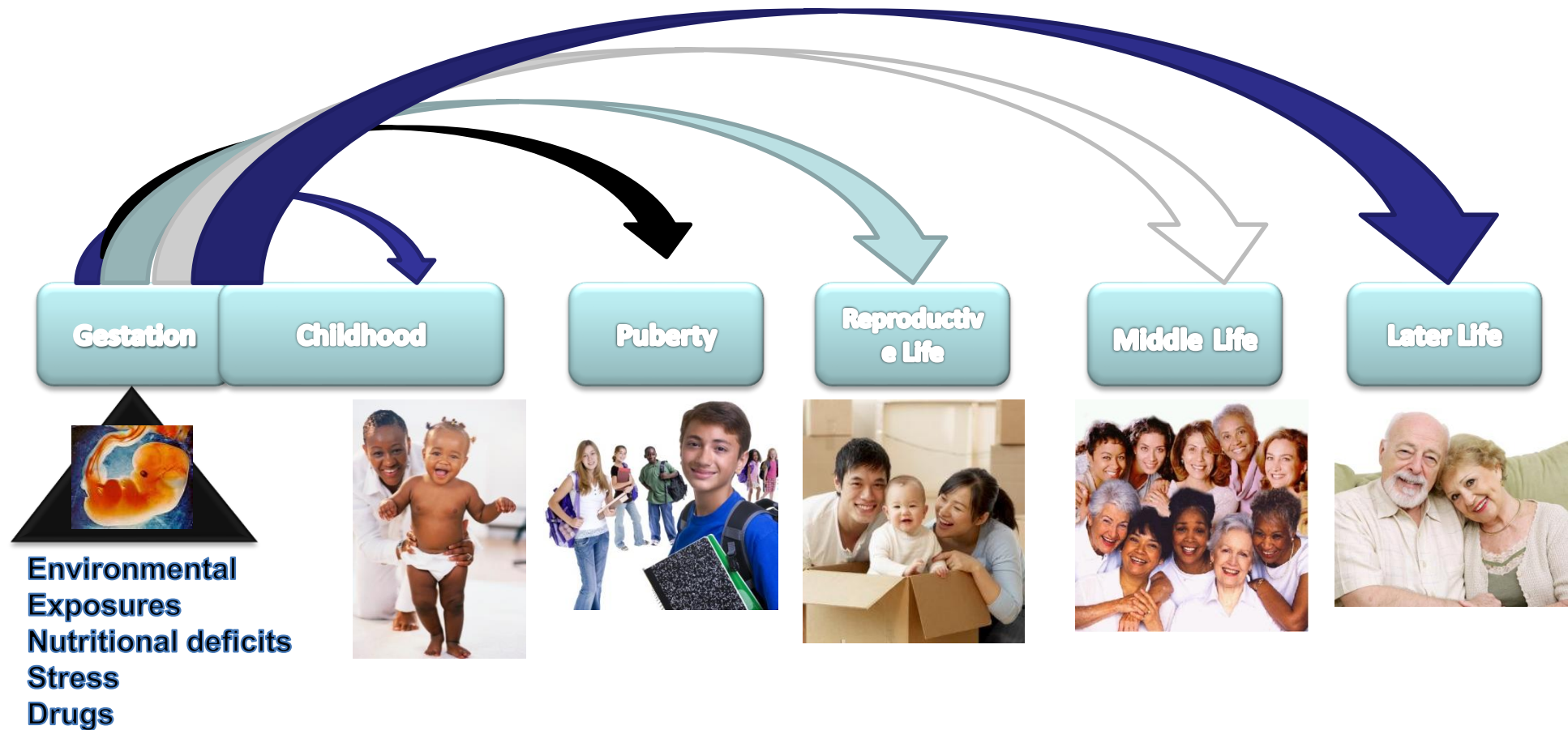
milieu socio-économique

environnement physique et chimique

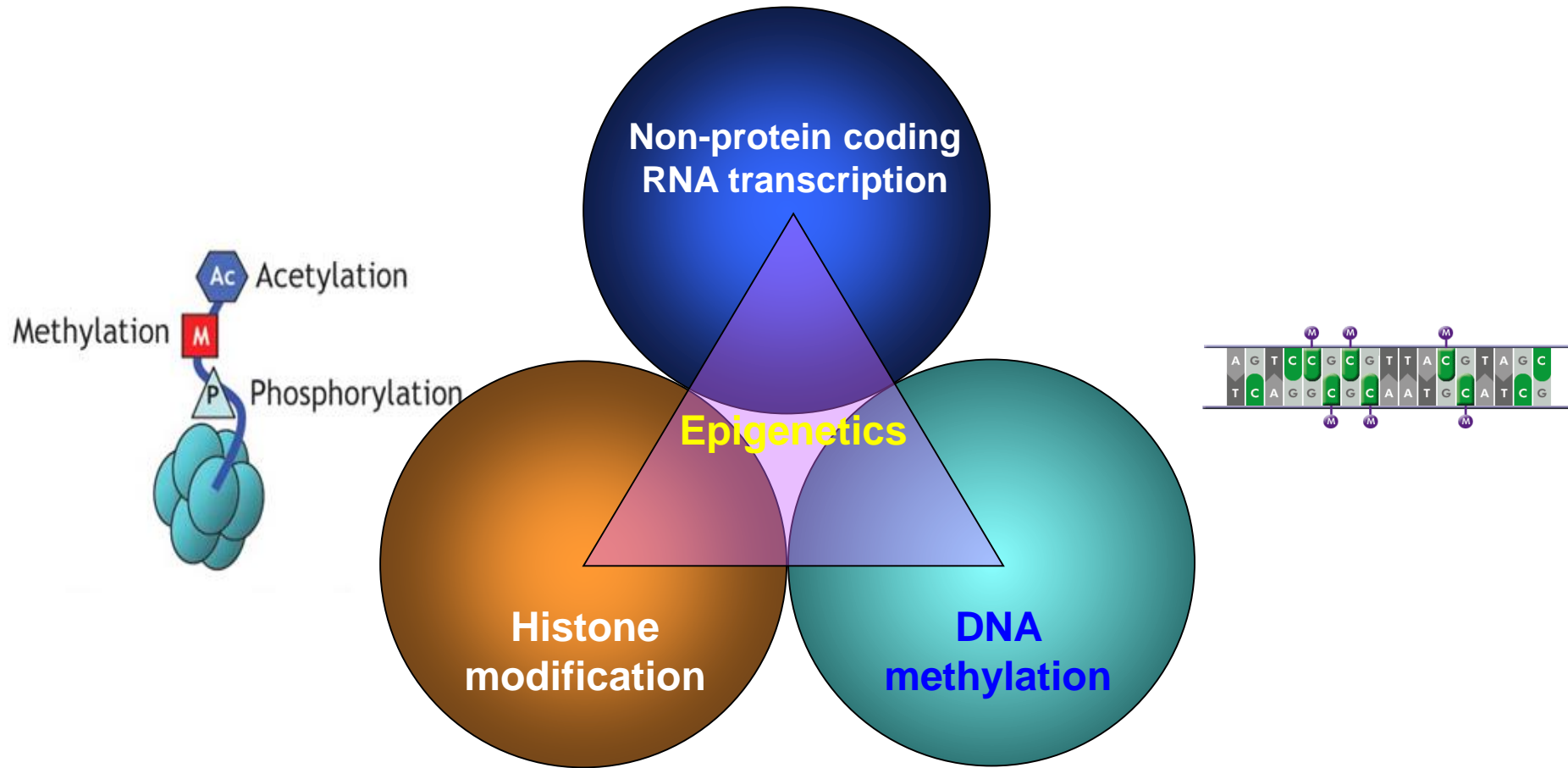


Source: Altshuler, K; Berg, M et al. *Critical Periods in Development*, OCHP Paper Series on Children's Health and the Environment, February 2003.

# 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**

# Obesogènes

- *Obesogens* - chemicals that inappropriately stimulate adipogenesis and fat storage, disturb adipose tissue homeostasis, or alter control of appetite/satiety to lead to weight gain and obesity

**Plastifiers: Bisphenol A, phthalates**

**Pesticides**

**POPs: dioxins, PCB**

**Other contaminants: TriButylTin, heavy metals**

**Vulnerability: perinatal and pre-pubertal periods**



# Trois revues générales sur l'Obésité et les Obésogènes



Review

## Obesity II: Establishing causal links between chemical exposures and obesity

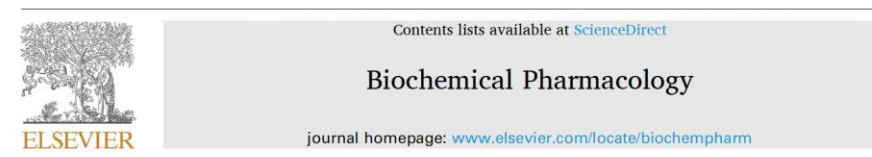
Jerrold J. Heindel<sup>a,\*</sup>, Sarah Howard<sup>a</sup>, Keren Agay-Shay<sup>b</sup>, Juan P. Arrebola<sup>c</sup>, Karine Audouze<sup>d</sup>, Patrick J. Babin<sup>e</sup>, Robert Barouki<sup>f</sup>, Amita Bansal<sup>g</sup>, Etienne Blanc<sup>f</sup>, Matthew C. Cave<sup>h</sup>, Saurabh Chatterjee<sup>i</sup>, Nicolas Chevalier<sup>j</sup>, Mahua Choudhury<sup>k</sup>, David Collier<sup>l</sup>, Lisa Connolly<sup>m</sup>, Xavier Coumoul<sup>f</sup>, Gabriella Garruti<sup>n</sup>, Michael Gilbertson<sup>o</sup>, Lori A. Hoepner<sup>p</sup>, Alison C. Holloway<sup>q</sup>, George Howell III<sup>r</sup>, Christopher D. Kassotis<sup>s</sup>, Mathew K. Kay<sup>k</sup>, Min Ji Kim<sup>f</sup>, Dominique Lagadic-Gossmann<sup>af</sup>, Sophie Langouët<sup>af</sup>, Antoine Legrand<sup>t</sup>, Zhuorui Li<sup>u</sup>, Helene Le Mentec<sup>t</sup>, Lars Lind<sup>v</sup>, P. Monica Lind<sup>w</sup>, Robert H. Lustig<sup>x</sup>, Corinne Martin-Chouly<sup>t</sup>, Vesna Munic Kos<sup>y</sup>, Normand Podechard<sup>t</sup>, Troy A. Roepke<sup>z</sup>



Review

## Obesity I: Overview and molecular and biochemical mechanisms

Robert H. Lustig<sup>a</sup>, David Collier<sup>b</sup>, Christopher Kassotis<sup>c</sup>, Troy A. Roepke<sup>d</sup>, Min Ji Kim<sup>e</sup>, Etienne Blanc<sup>f</sup>, Robert Barouki<sup>f</sup>, Amita Bansal<sup>g</sup>, Matthew C. Cave<sup>h</sup>, Saurabh Chatterjee<sup>i</sup>, Mahua Choudhury<sup>j</sup>, Michael Gilbertson<sup>k</sup>, Dominique Lagadic-Gossmann<sup>l</sup>, Sarah Howard<sup>m</sup>, Lars Lind<sup>n</sup>, Craig R. Tomlinson<sup>o</sup>, Jan Vondracek<sup>p</sup>, Jerrold J. Heindel<sup>m,\*</sup>



Review

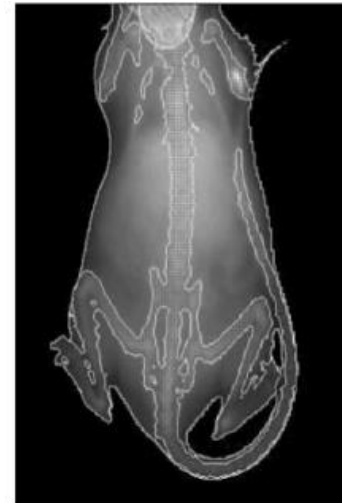
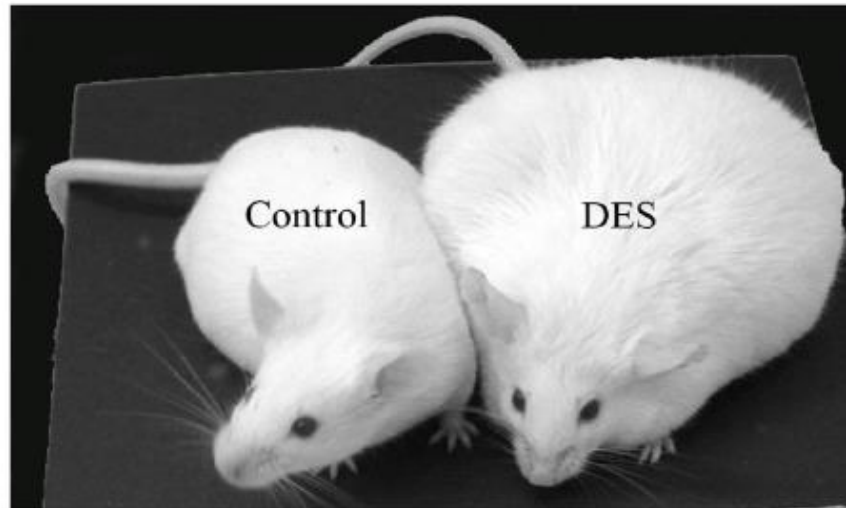
## Obesity III: Obesogen assays: Limitations, strengths, and new directions

Christopher D. Kassotis<sup>a,\*</sup>, Frederick S. vom Saal<sup>b</sup>, Patrick J. Babin<sup>c</sup>, Dominique Lagadic-Gossmann<sup>d</sup>, Helene Le Mentec<sup>d</sup>, Bruce Blumberg<sup>e</sup>, Nicole Mohajer<sup>e</sup>, Antoine Legrand<sup>d</sup>, Vesna Munic Kos<sup>f</sup>, Corinne Martin-Chouly<sup>d</sup>, Normand Podechard<sup>d</sup>, Sophie Langouët<sup>d</sup>, Charbel Touma<sup>d</sup>, Robert Barouki<sup>g</sup>, Min Ji Kim<sup>h</sup>, Karine Audouze<sup>i</sup>, Mahua Choudhury<sup>j</sup>, Nitya Shree<sup>j</sup>, Amita Bansal<sup>k</sup>, Sarah Howard<sup>l</sup>, Jerrold J. Heindel<sup>l</sup>



# DES as an obesogen

**DiEthyStilbestrol: endocrine disruptor and cancer programming.  
Neonatal treatment of mice (1 $\mu$ g/kg/day).**



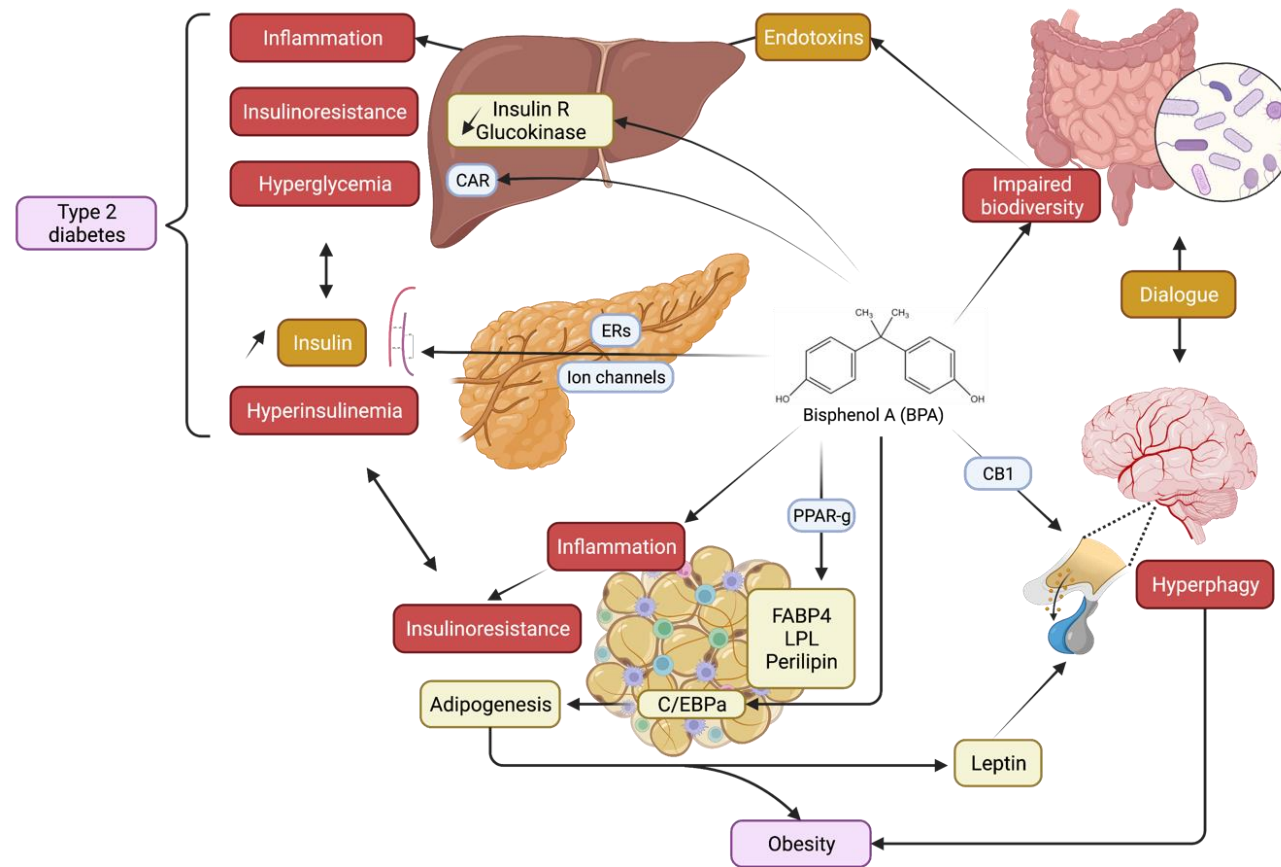
Control

DES

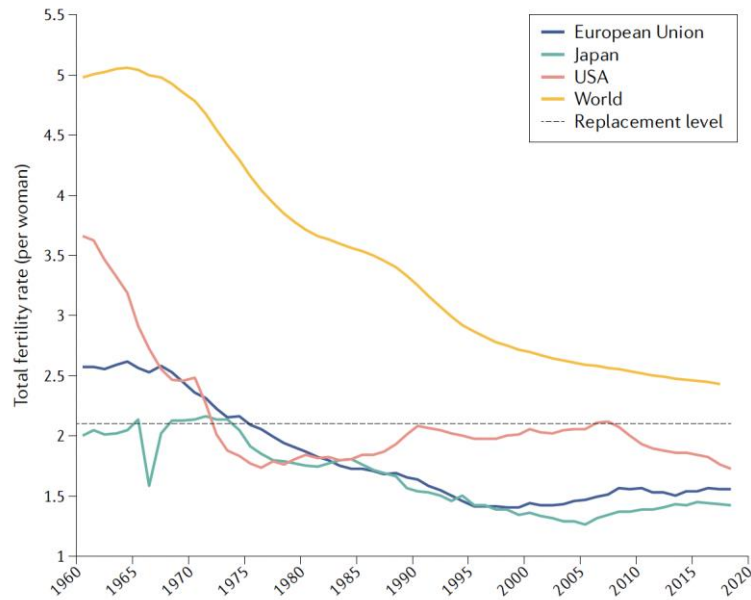
**Obesogenic effect and alteration of glucose metabolism**

**The effect was dose-dependent (higher doses lead to an initial decrease in weight followed by an increase)**

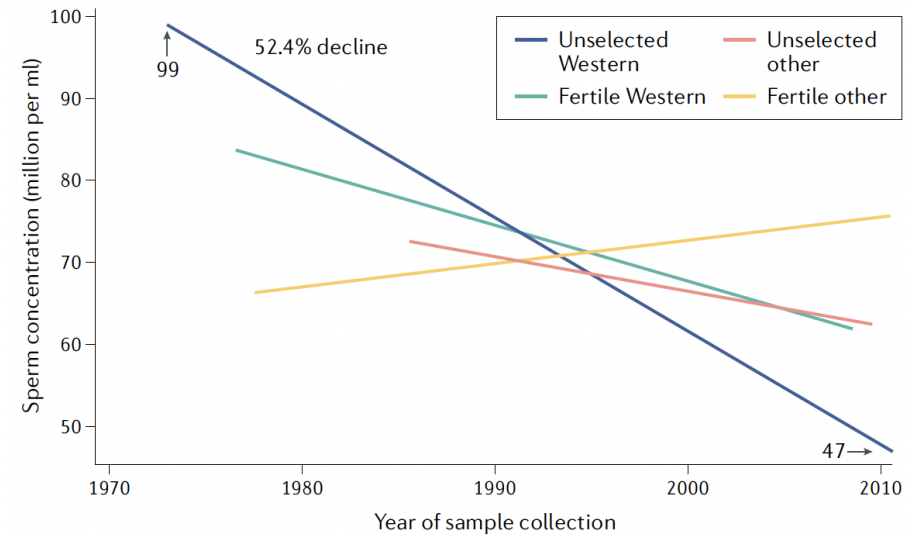
# Le Bisphénol A est un obésogène



# Evolution de la fertilité et du compte spermatique au cours du temps



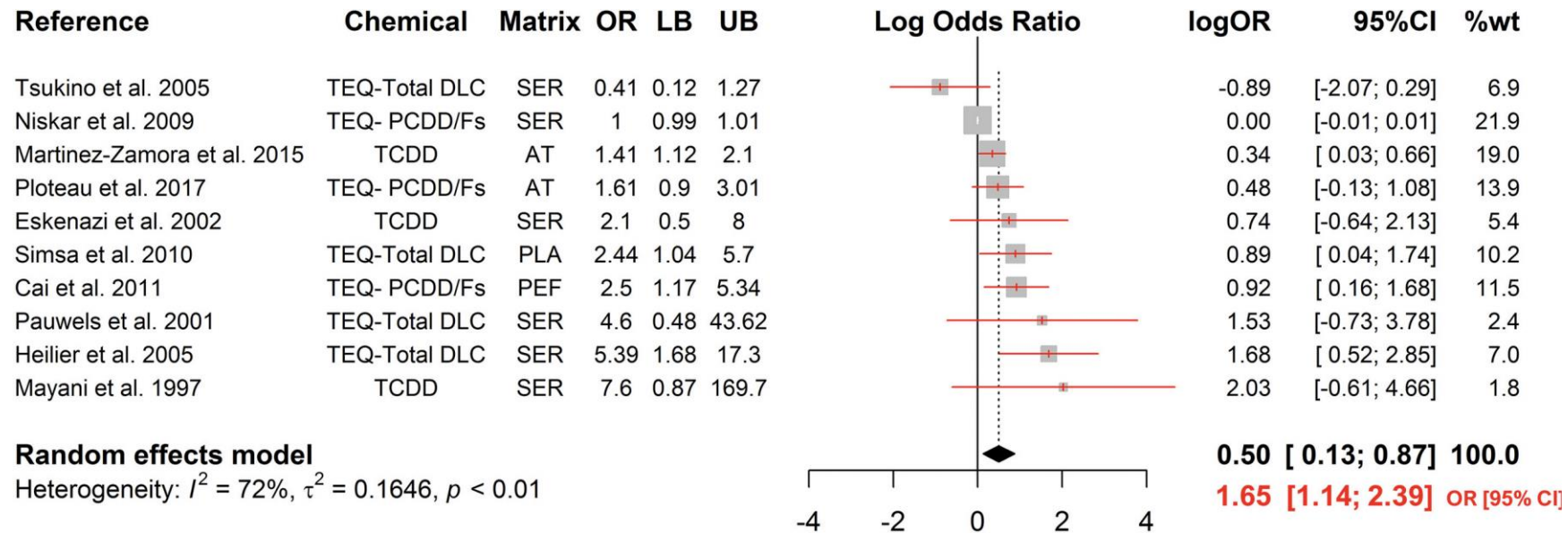
**Fig. 1 | Total fertility rates in the European Union, Japan and the USA, 1960–2018.** The dashed line represents a fertility rate of 2.1, below which a population cannot be sustained (total fertility rate is the average number of children per woman). Despite higher birth rates in non-industrialized parts of the world, even the total fertility rate of the total world population seems to be declining towards 2.1. Additional information on trends in fertility rates in 43 countries across North America, South America, Europe, Asia and Africa, 1960–2019, is shown in Supplementary Figure 1. Data from [Databank, World Development Indicators](#); Country: European Union, Japan, USA; Series: Fertility rate, total (births per woman); time: 1960–2018.



**Fig. 3 | Changes in average sperm concentrations 1973–2011.** The slopes of sperm concentration were estimated as a function of sample collection year using weighted meta-regression models, adjusted for predetermined covariates and modification by fertility ('unselected by fertility' versus 'fertile men') and geographic group ('Western', including North America, Europe, Australia and New Zealand, and 'other', including Asia, Africa and South America). Sperm concentrations declined significantly between 1973 and 2011. Figure reprinted with permission from REF.<sup>74</sup>, OUP.

# PE et endométriose

## Dioxin and endometriosis



Other substances suspected to be associated with endometriosis: PCBs, organochlorine pesticides, metals, phthalates bisphenol A. The weight of evidence is usually considered as moderate

# Les effets transgénérationnels

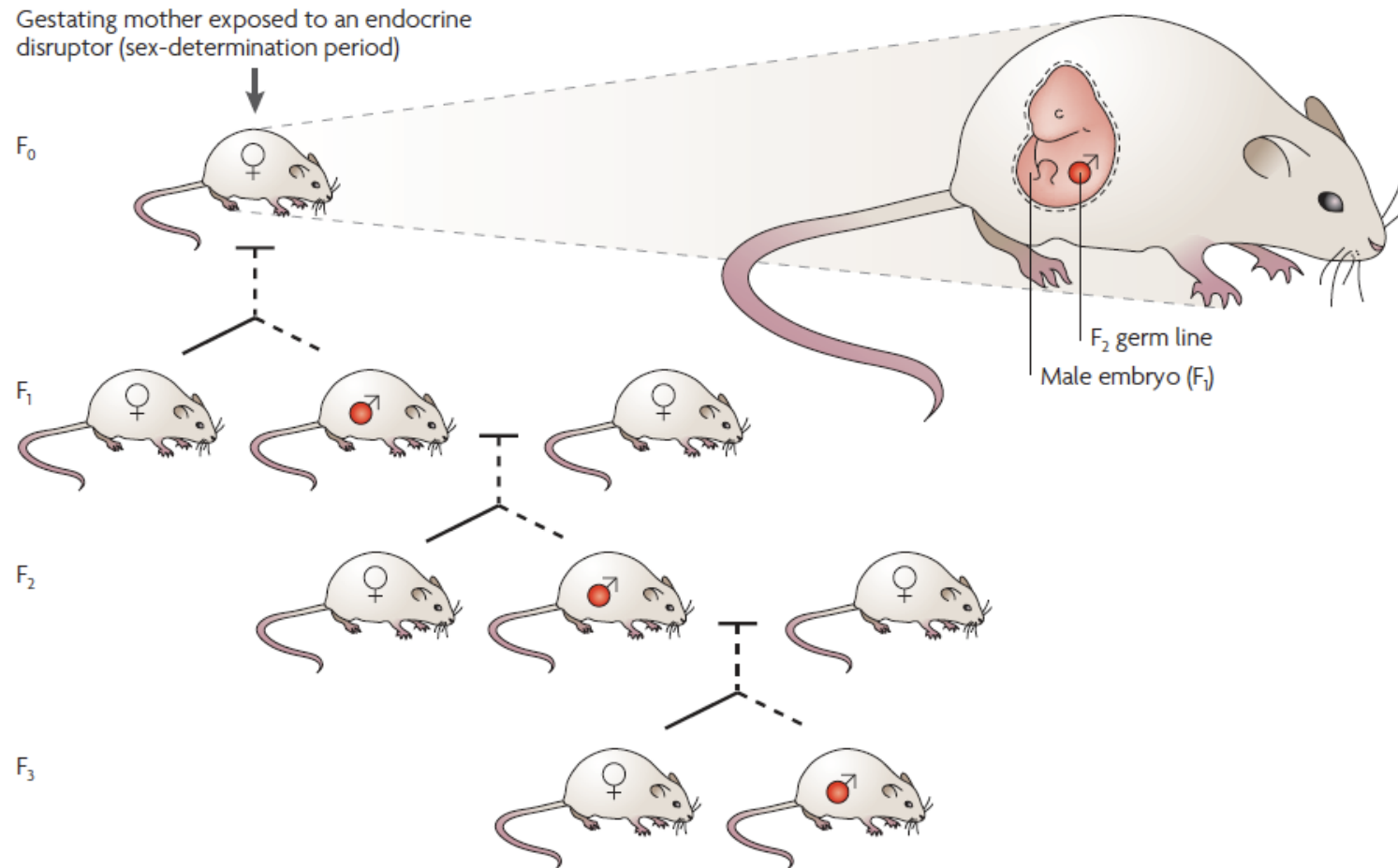


Figure 5 | **Germline transmission of epigenetically regulated transgenerational phenotypes.** In a gestating mother, there is multiple-generation exposure of the  $F_0$  female, the  $F_1$  embryo and the  $F_2$  generation germ line to environmental factors. The transgenerational transmission of disease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

# Des bases scientifiques à la précaution

- **Mieux évaluer l'incertitude:**
  - Robustesse, pertinence et exhaustivité des tests,
  - concordance des tests,
  - Effets à doses faibles (sans projection) et chez les populations vulnérables
  - Cohérence mécanistiques (notamment pour des effets long terme)
  - Données sur des mélanges? Additivité, synergie?
  - Analogie
- **Evaluer la gravité des conséquences attendues**
- **Calculer les coûts de l'action et de l'inaction**
- **Crédibilité de l'expertise**
- **Il n'y a pas de contradiction entre progrès et précaution**

## **Exposome: quelles Implications?**

- **Conception multifactorielle des pathologies: intégrer les facteurs alimentaires avec les autres stressseurs environnementaux et personnels**
- **Innovations méthodologiques considérables notamment pour l'évaluation des expositions, de leurs effets et des relations de causalité :**
  - **Détecteurs/capteurs**
  - **Monitoring**
  - **Modélisation**
  - **Biomarqueurs**
  - **Effets des mélanges**
  - **Médecine systémique: intégration des stressseurs et des effets.**
- **Education et formation multidisciplinaires**



# Exposome: quelles Implications?

- Implications en santé publique:
  - réglementation,
  - populations vulnérables (développement, génétique, pathologies associées, alimentation, situation sociale et économique, etc.)
  - Messages de santé publique pour la prévention (interaction entre stressseurs: alimentation, chimie, conditions sociales, etc.)
- Implications au niveau individuel : Prévention de précision (ex: asthme, diabète, personnes âgées, nouveaux nés, etc.)

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