

Toxicité des Perturbateurs Endocriniens: implications pour la santé publique et la société

Rencontres Scientifiques ANR-ANSES, lundi 8 juillet 2019
Perturbateurs endocriniens : recherche et perspectives
Lundi 8 Juillet 2019

Robert Barouki
INSERM UMR-S 1124

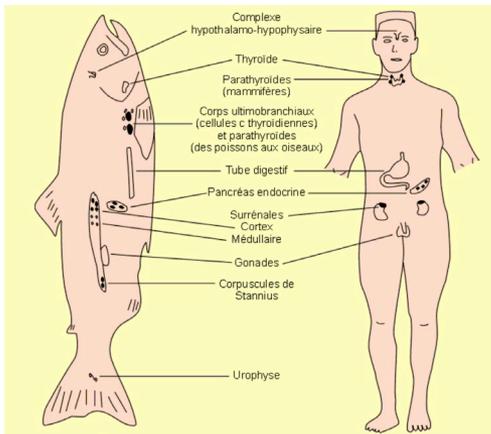
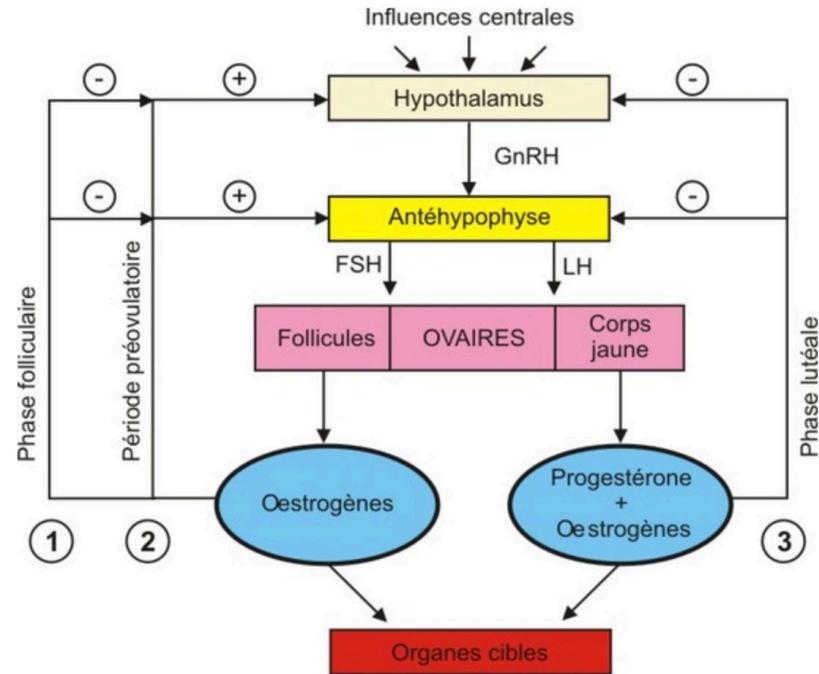
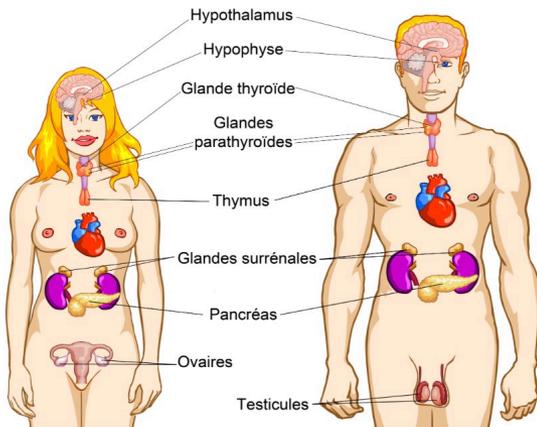
Toxicologie Pharmacologie et Signalisation Cellulaire
Service de Biochimie MP Hôpital Necker Enfants malades
Université Paris Descartes

- ✓ **Repenser la toxicologie fondamentale et réglementaire**
- ✓ **Adapter la politique de santé publique**
- ✓ **La société et les risques environnementaux**

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**

Une toxicologie de la communication



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 (génétoxicité)

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



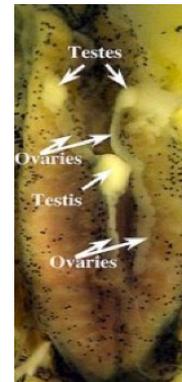
Une toxicologie « one health »

premières observations écologiques lacs et étangs contaminés

Malformation du système reproducteur chez les alligators



hermaphroditisme chez les amphibiens



Soutenir les liens entre écotoxicologie et toxicologie humaine

Une toxicologie mécanistique

quelques dizaines de voies de toxicité (Tox 21)

xénobiotiques

P53 MAPK

ER AR TR

NRF2 NFkB

AhR

PXR/CAR

PPAR

**apoptose
prolifération**

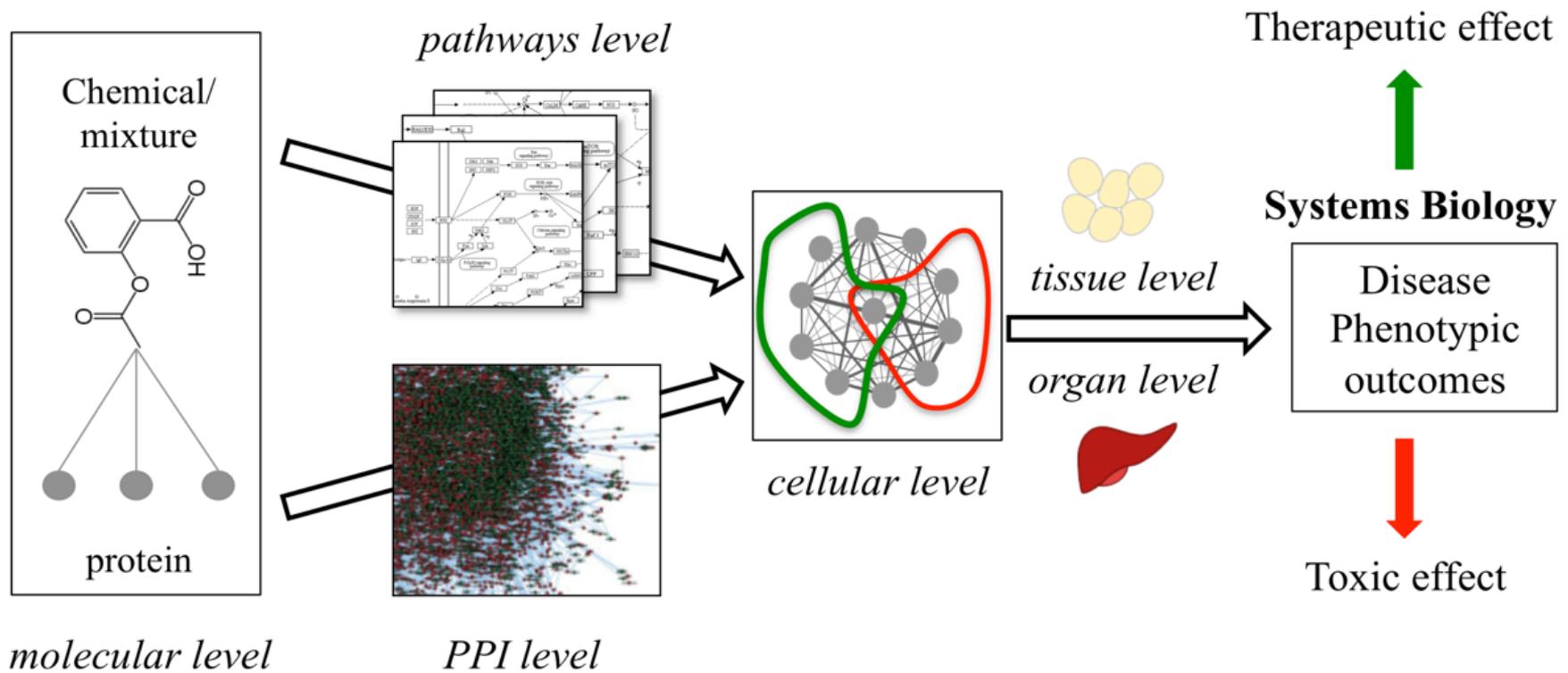
**régulations
hormonales**

**stress
oxydant**

**adaptation
métabolisme**

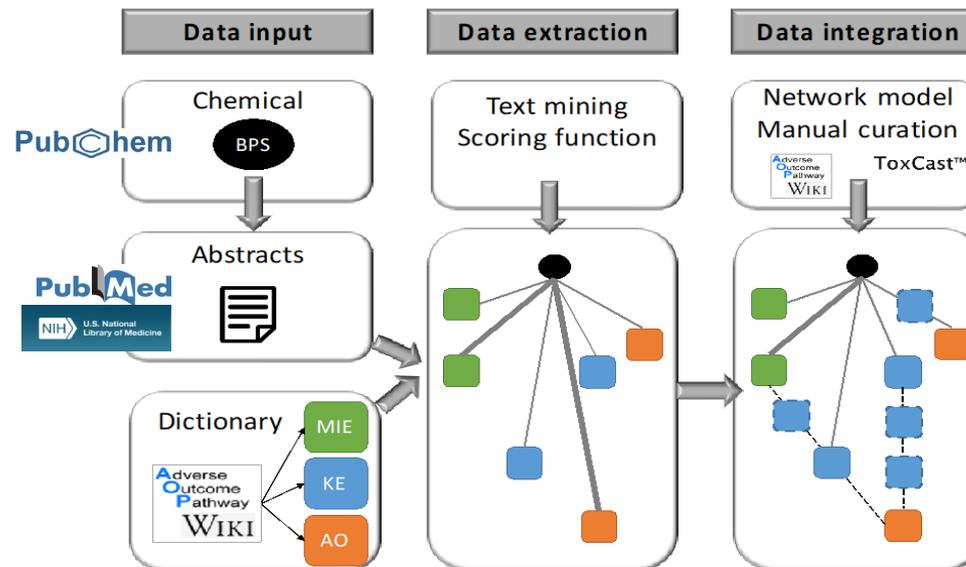
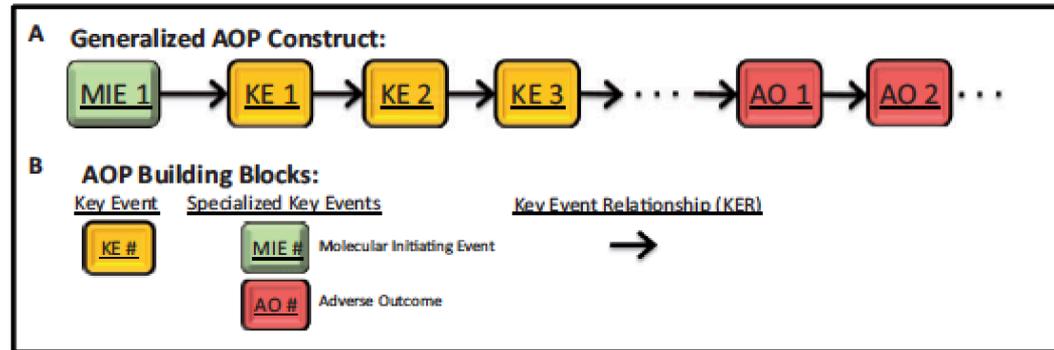
**Développement de tests fondés sur les mécanismes principaux
Le cluster européen Eurion**

Une toxicologie computationnelle



De l'in silico à tous les niveaux

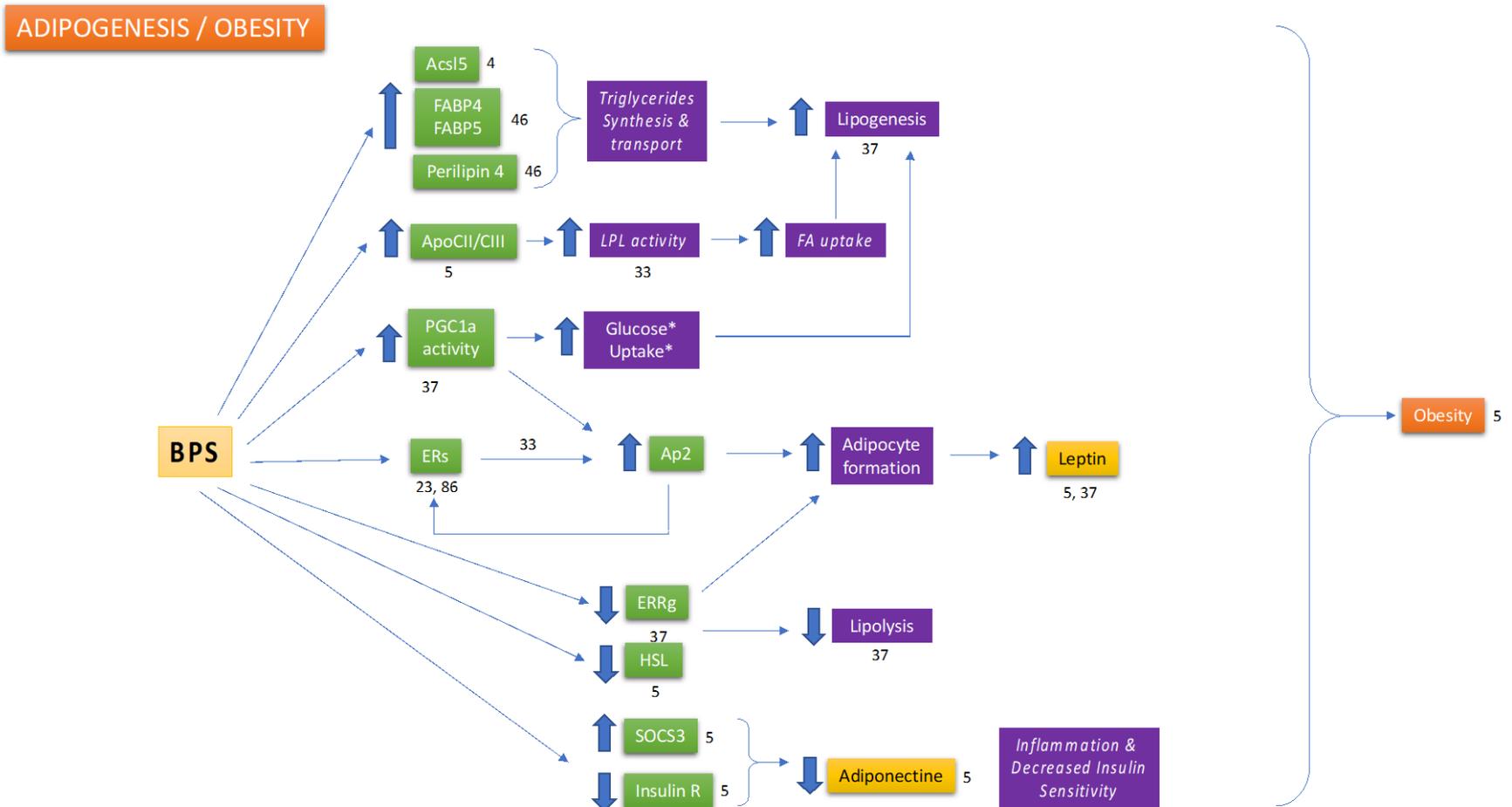
Une toxicologie computationnelle



AOP: rationaliser les mécanismes

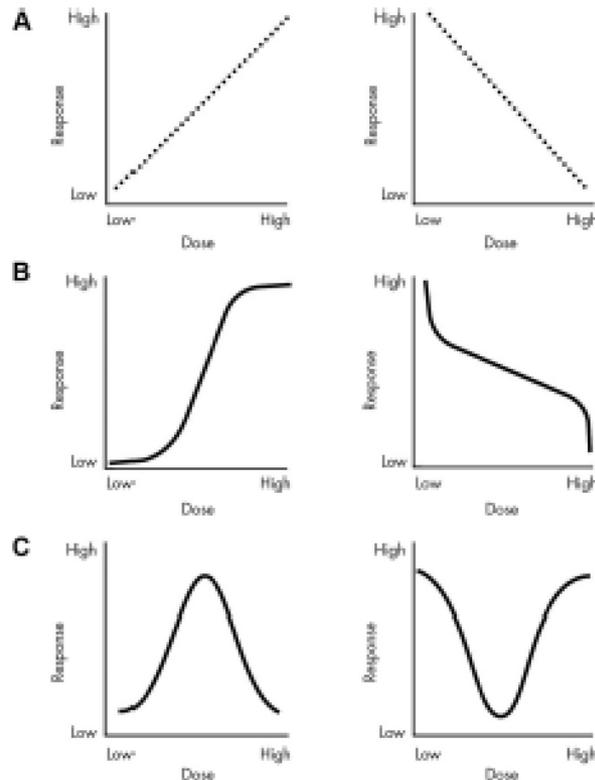
Exploiter le foisonnement de données et contribuer aux 3R

Une toxicologie computationnelle



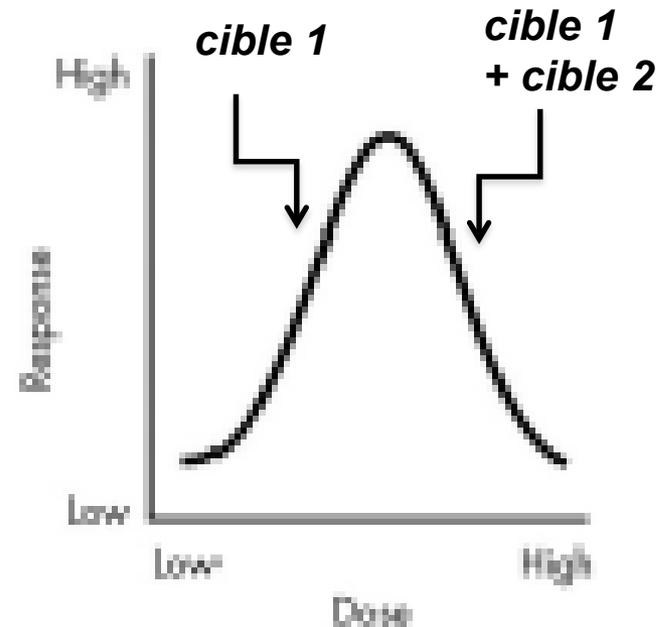
Intégrer les connaissances sur les substituants avant qu'il ne soit trop tard

Une toxicologie des doses faibles



Vandenberg et al, 2012

Hypothèse 2 cibles



L'effet dose est toujours là,
mais les courbes peuvent être plus complexes!
Elargir la gamme des doses
Question du seuil

Une toxicologie des temps longs !

Mode de toxicité

Réitération

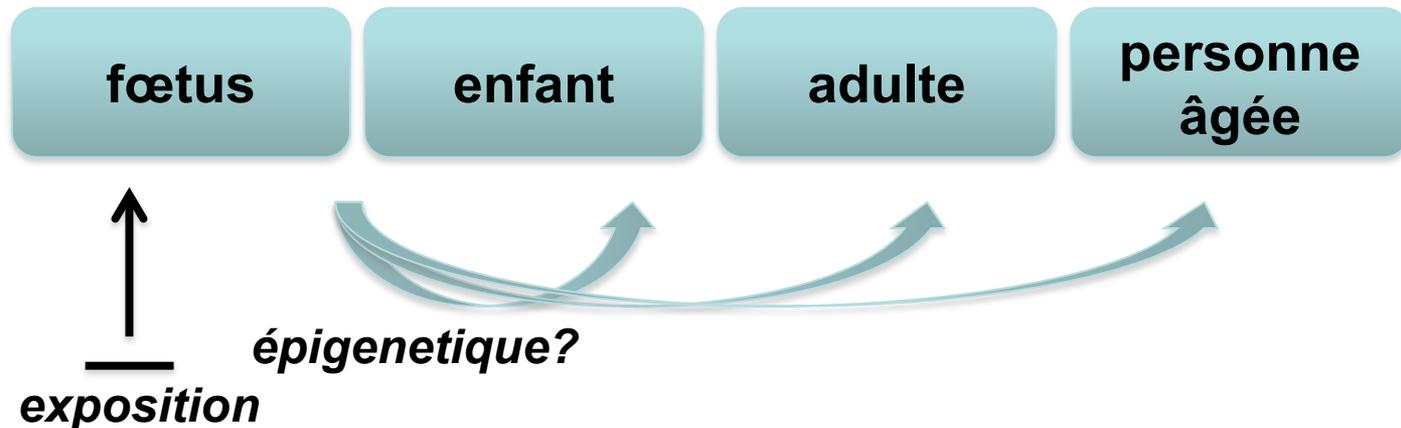
Exposition répétée (ex: tabagisme)

Persistance

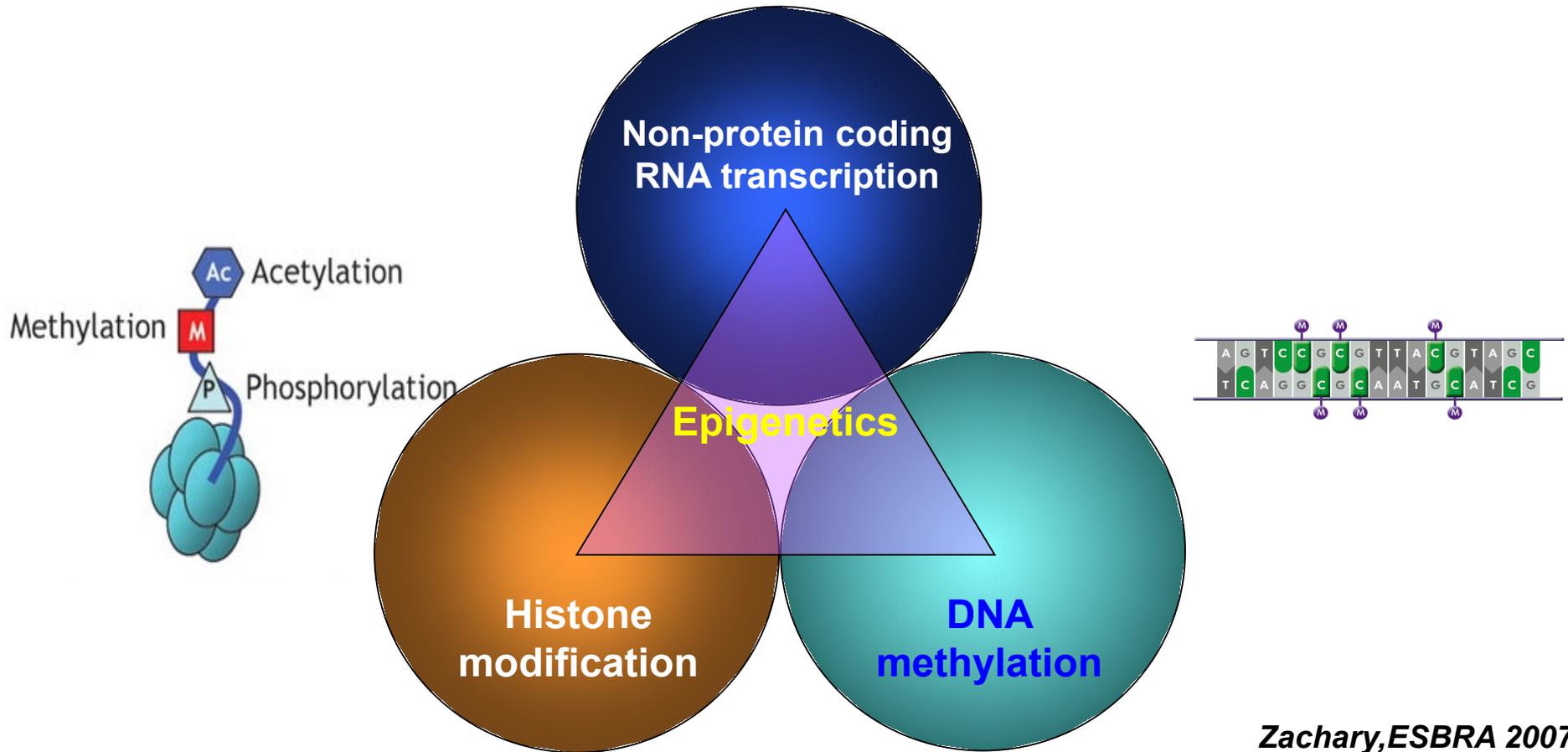
Exposition externe

Exposition interne

Programmation ou toxicité développementale (réponse différée)



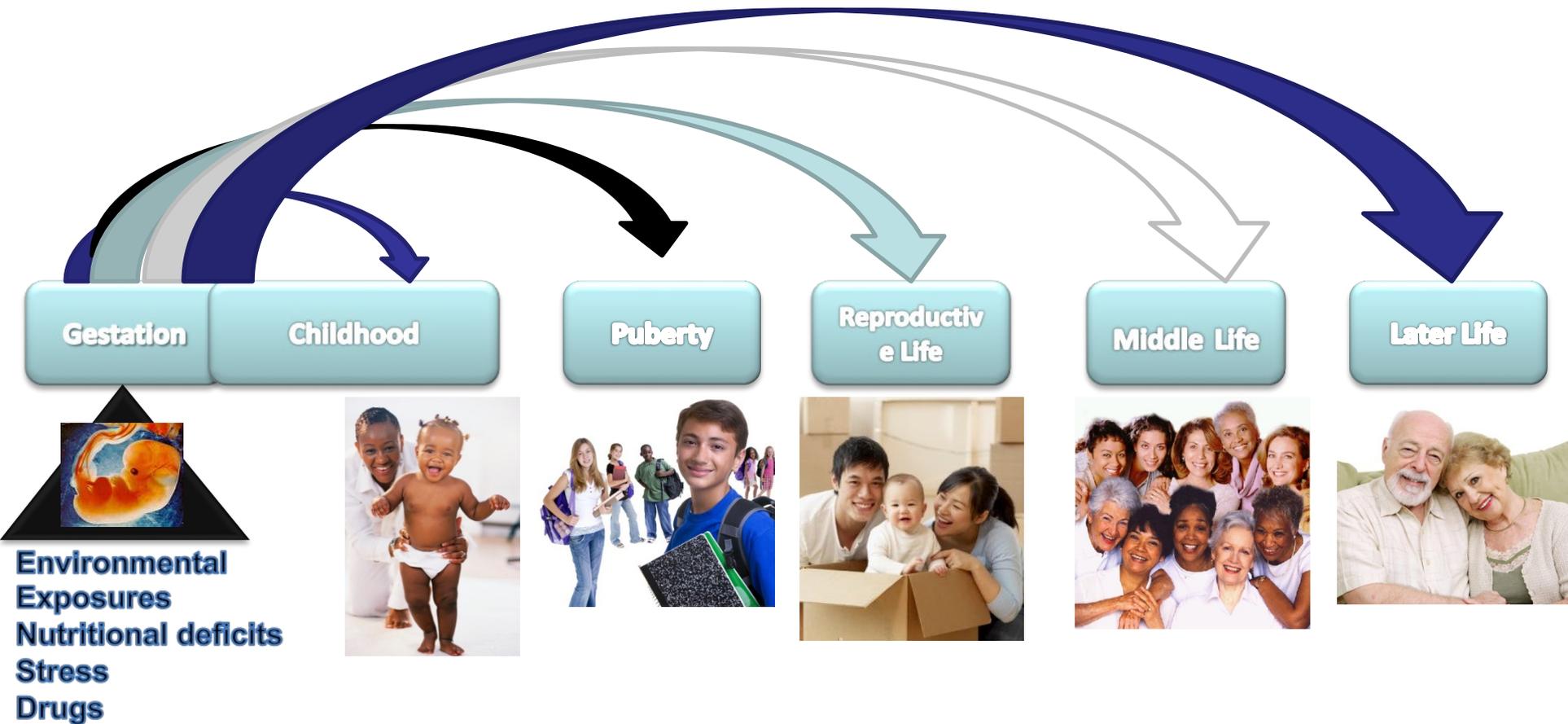
Une toxicologie des temps longs Programmation et épigénétique



Zachary, ESBRA 2007

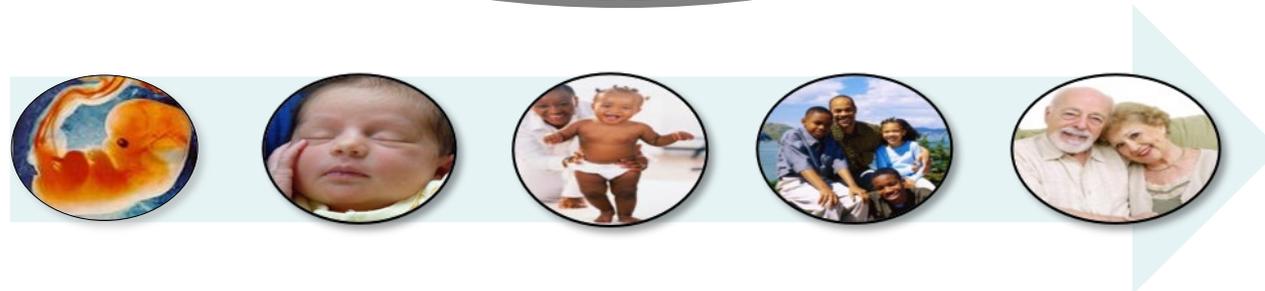
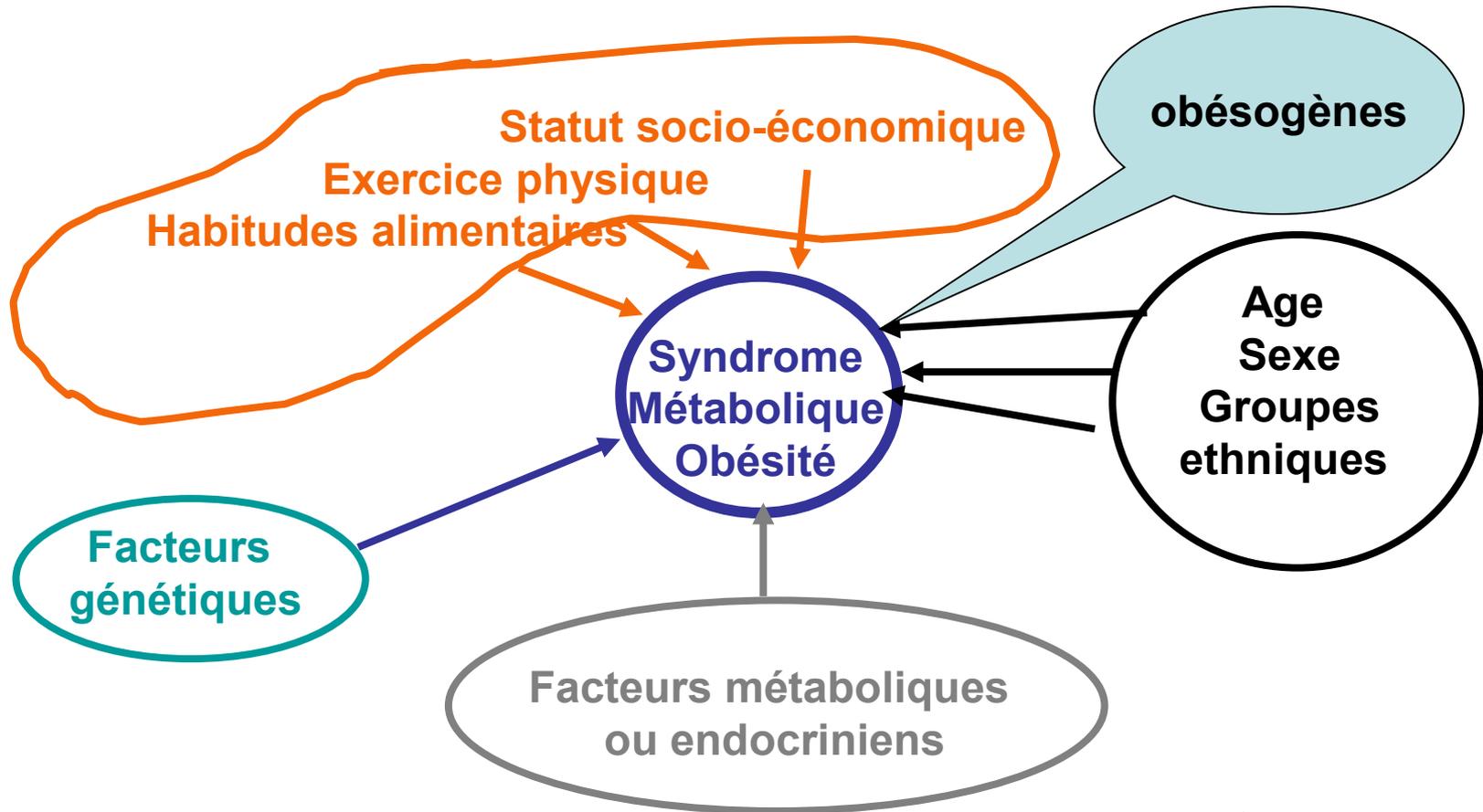
Développer des tests d'épigénotoxicité

Une toxicologie de la vulnérabilité



La dose, le contexte et la cible

Une toxicologie soluble dans l'exposome



Au-delà de l'endocrinologie

La perturbation de l'homéostasie et des régulations physiologiques est un mécanisme fondamental de toxicité qui nous invite à remettre en cause certains concepts

La perturbation endocrinienne est le cas le plus étudié, le plus visible et sans doute le plus fréquent de ce type de toxicité

D'autres perturbations sont importantes: les fonctions neuronales, l'immunité, Le métabolisme, le développement,

Santé publique et réglementation

- **Priorité à la prévention et à la précaution; vision à long terme**
- **De nouveaux tests fondés sur les mécanismes**
- **Développer des tests d'épigénotoxicité et les évaluer**
- **Prendre en compte la vulnérabilité des organismes cibles**
- **Classification des PE**

Vers une prévention de précision?

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

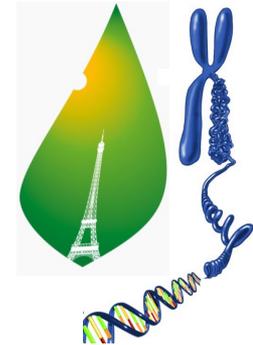
“an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person”
(PMI NIH)

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



Prévention de Précision : concilier les dimensions publiques et l'individuelles

- ✓ **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**

Une prévention de précision fondée

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

PE et prévention en pratique

- **Dès la maternité: « éco-maternité »**
- **Crèches, écoles, cantines, hôpitaux, services publiques**
- **Cosmétologie; plastiques**
- **Agroécologie**
- **Vision intégrée des expositions**
- **Cohérence des messages de santé publique**

Une société concernée

- **Avec le changement climatique, les PEs constituent un sujet d'inquiétude de nos concitoyens**
- **Méfiance vis à vis des décideurs, des lobbys et des experts**
- **Incompréhension de l'incertitude scientifique**
- **Manipulation du doute**
- **Comment concilier une communication scientifique simple et des messages justes**
- **L'incertitude scientifique bien expliquée n'est pas contradictoire avec la décision publique et les comportements individuels: principe de précaution**

Une société qui gère la vulnérabilité

- **Origines multiples de la vulnérabilité: génétique, développement, comorbidités, type d'alimentation, conditions socio-économiques**
- **La société doit elle cibler la prévention sur les catégories vulnérables?**
- **Extension du domaine de la vulnérabilité: ex, femmes enceintes, hommes en âge de procréer, puberté, personnes âgées...**