

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : ENJEUX POUR LE CONSOMMATEUR ET DEFIS SCIENTIFIQUES

*Les perturbateurs endocriniens contaminants
alimentaires: une histoire compliquée?*

▮ Viguié Catherine, Picard-Hagen Nicole, Gayraud Véronique



De quoi est-il question?

De: Des substances agissant sur les récepteurs hormonaux à:

Substance hormonalement active: sans préjuger du mode d'action et/ou des conséquences

Endocrine Active Substances Task Force, 2010, European Food Safety Authority, Parma, Italy



Perturbateur endocrinien: **substance hormonalement active** ayant des **effets néfastes** sur la santé d'un individu et/ou de sa descendance; ou d'une sous population

International Programme on Chemical Safety, 2002. Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. World Health Organization, Geneva, Switzerland

Affaires réglementaires

D'une définition basée sur des cibles (hormones) et des effets biologiques

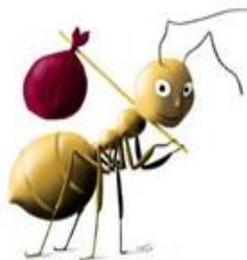
Cadre législatif défini par les usages des substances

Phytosanitaire

Biocides

Industriels

Pharmaceutique
Vétérinaire humain



[EU n°1107/2009](#)

n°528/2012

REACH si > 1
tonne/an

Résidus dans denrées
Environnement
(pillule contraceptive?)

2013
Interdictions des PE et/ou
Cancerigène et Reprotoxiques

Substances Hautement
Préoccupantes

Cadre conceptuel pour l'évaluation de ces substances (OCDE)?

Des enjeux majeurs

Voies de contamination multiples



Faibles doses durées longues



Périodes critiques



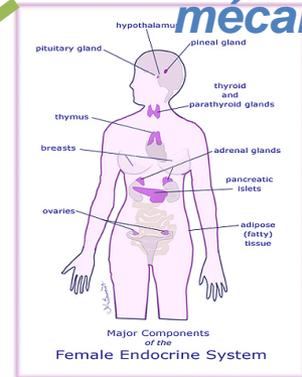
Besoin urgent pour des **approches intégratives** et sensibles pertinentes par rapport à l'homme:

Evaluation de ces PE

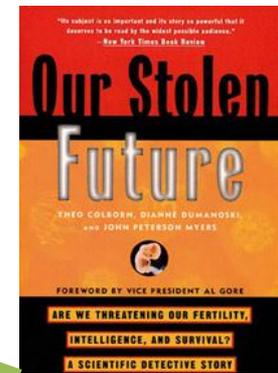
Elaboration d'approches **normatives** adaptées

Meilleure compréhension de leurs **mécanismes** d'action

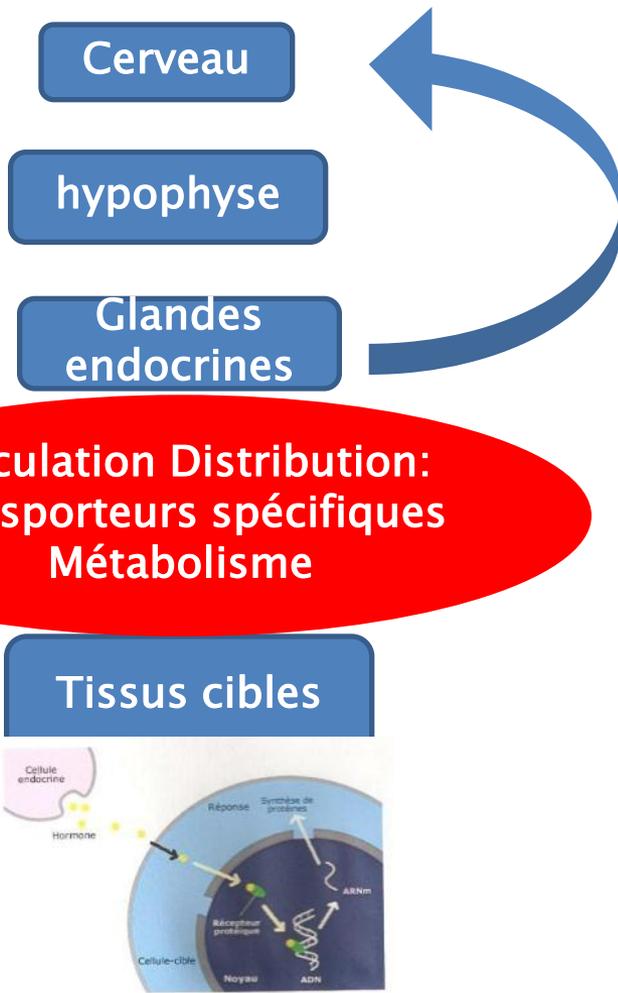
Pluralité des cibles et mécanismes



Conséquences au long terme



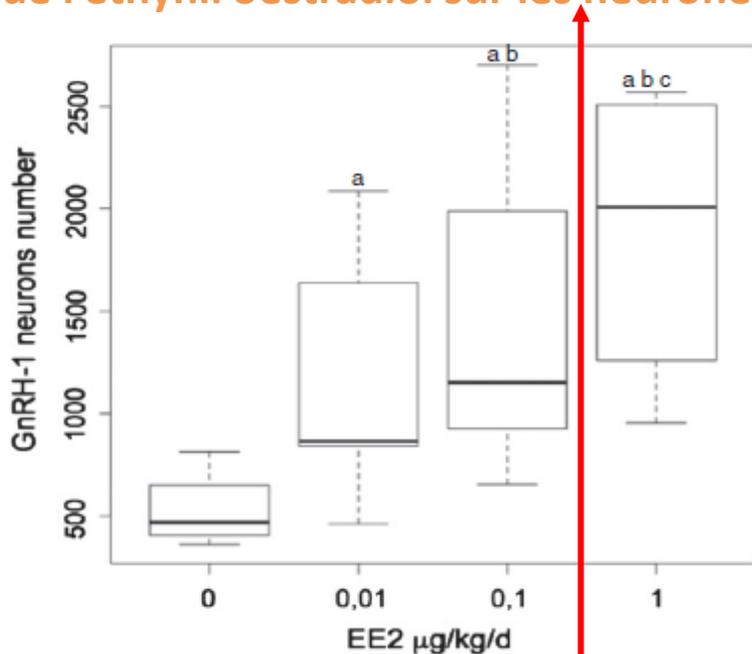
Cibles biologiques : mécanismes pluriels



- effets adverstes?
 - Diversité organes cibles
 - Compensation
- Organes cibles/organes acteurs
- Faibles doses
- Courbes non monotones

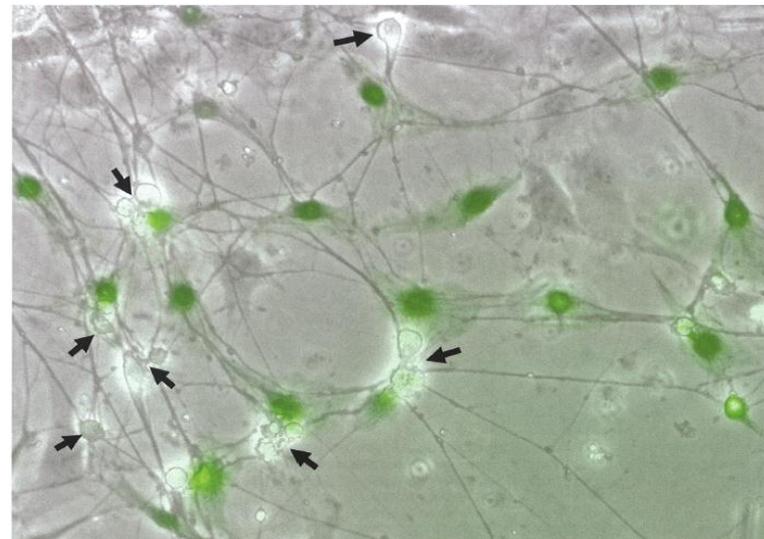
Pluralité et Nouvelles cibles: cerveau

Effets de l'ethynil oestradiol sur les neurones à GnRH fœtaux



Dose ⇔ contamination eau

Dose Pharmacologique



Culture de placode nasale: structure embryonnaire contenant les cellules précurseurs des neurones à GnRH très sensibles aux oestrogénomimétiques.

BRAIN RESEARCH 1433 (2012) 29-37

Des Effet *in utero* *in vivo*



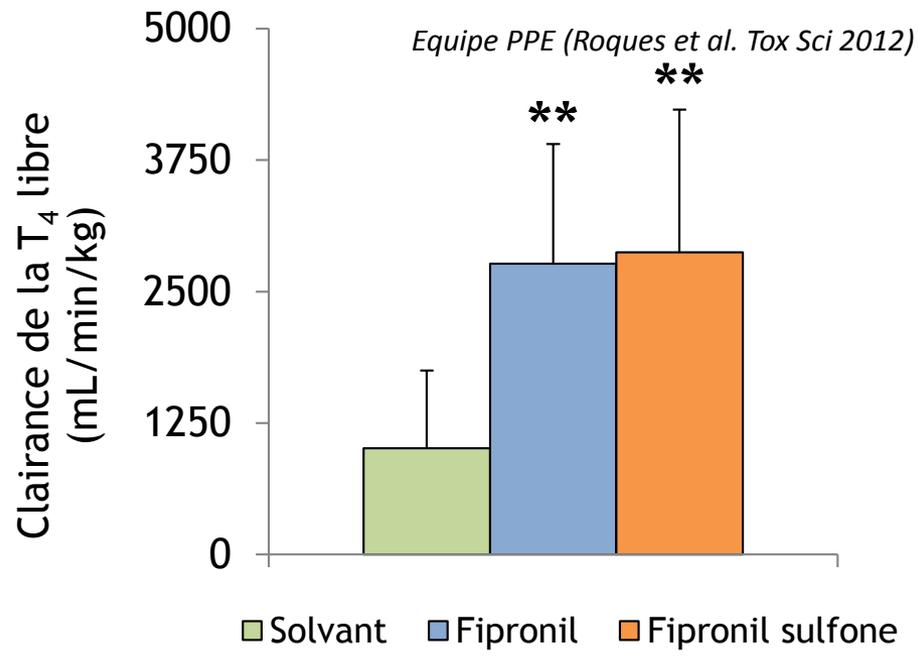
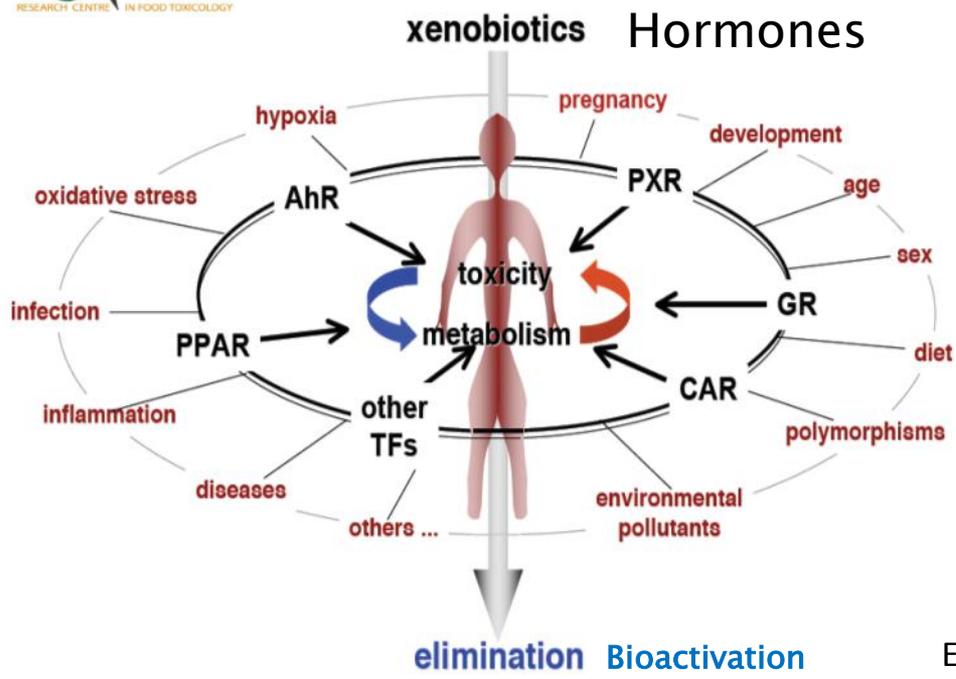
Vers un Criblage *in vitro*

ER3 MiDyNNet
INRA UMR6175 CNRS univ
Tours Haras Nationaux

Complexité biologique: des organes cibles et acteurs : le foie



Equipe XCMT Sophia Antipolis



Effet du fipronil (un insecticide garovétérinaire) et de son métabolite hépatique le fipronil sulfone sur l'élimination hépatique de l'hormone thyroïdienne Thyroxine (T4) chez le rat.

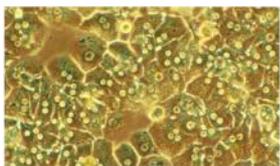
Xénobiotiques: détoxification

Hormones: perturbation endocrinienne



Complexité biologique: des organes cibles et acteurs: le foie

L'Hépatocyte, un modèle de Référence en Toxicologie

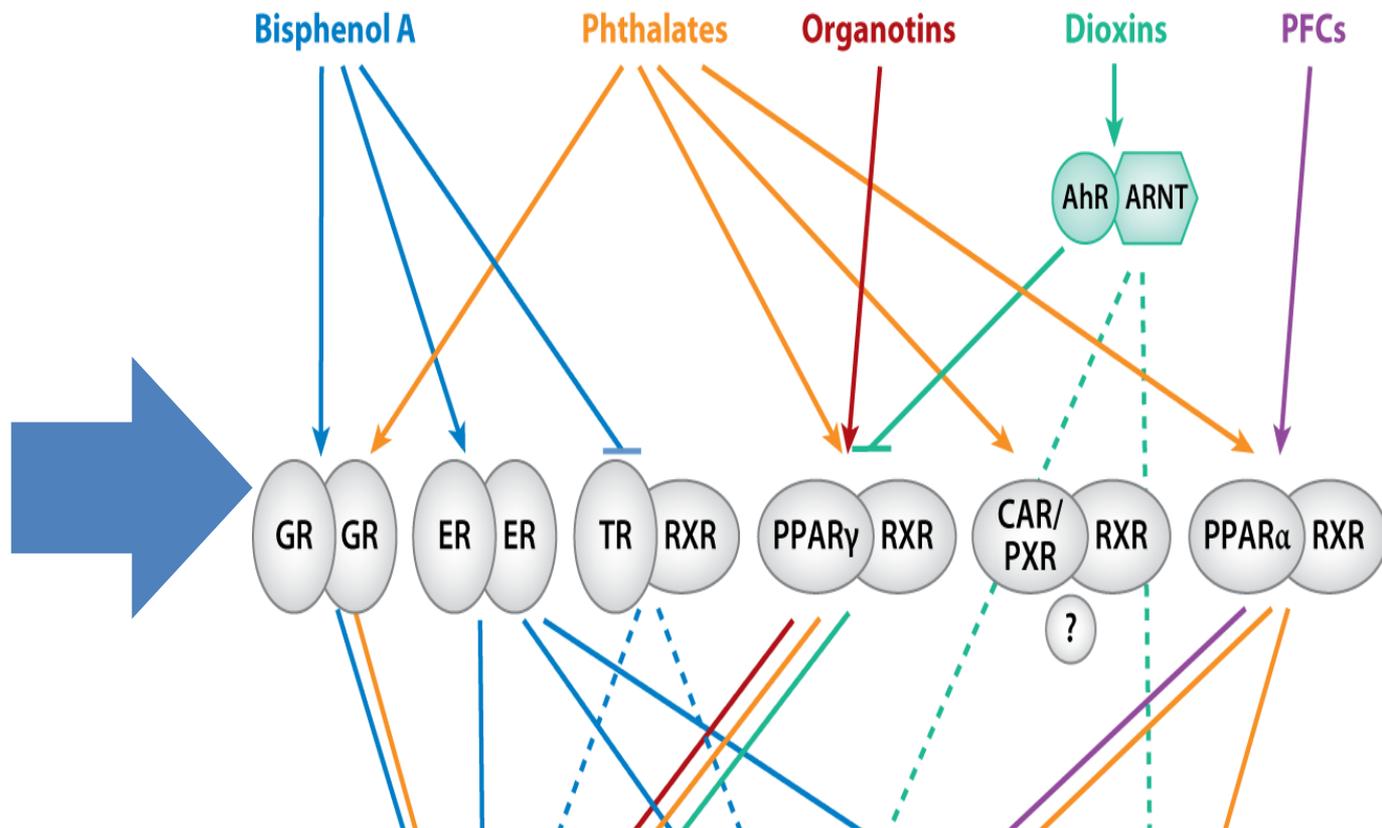


Chimie & pharmacologie
Vitesse de bioactivation/désactivation

Toxicologie Expérimentale
Sélection de l'espèce, hépatotoxicité, induction enzymatique, genotoxicité...

Pharmacocinétique
Voies & vitesse de transport, de biotransformation, interactions...

Pharmacogénétique
Variabilités intra- & inter-individuelle de réponse,

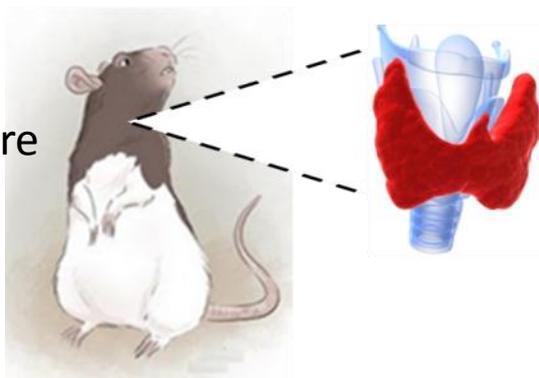


Complexité biologique: compensation – effets néfastes

Systemes endocriniens = maintien homéostasie – adaptabilité aux fluctuations de l'environnement, des apports et du statu physiologique

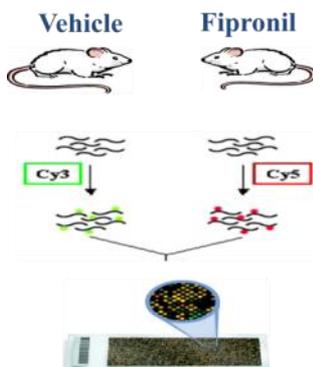
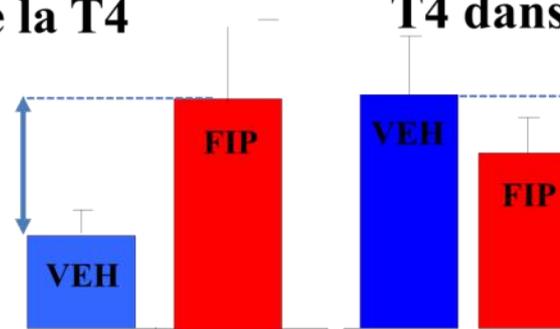
Toxalim Equipes PPE et TIM
RESEARCH CENTRE IN FOOD TOXICOLOGY

Insecticide
Agro-vétérinaire



↑100% élimination
de la T4

↓20 % de la
T4 dans le sang



Criblage génomique



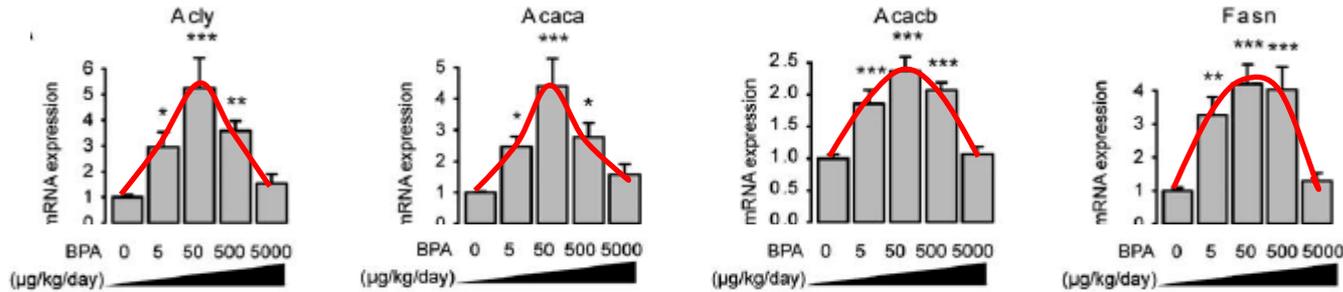
Mécanismes compensateurs

Surexpression dans la thyroïde de gènes codant pour des protéines clefs de la synthèse des hormones thyroïdiennes

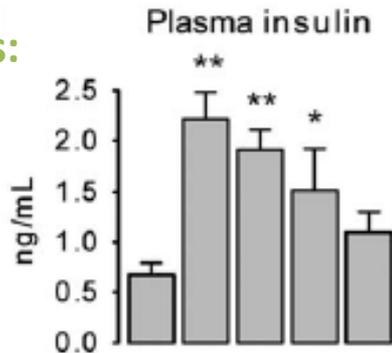
Complexité biologique: dose réponse non monotone

Effets métabolique du bisphénol A

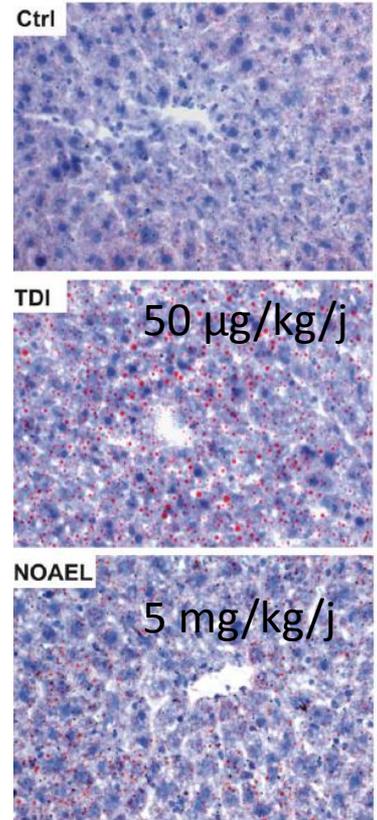
- Impact sur l'expression de gène de la lipogénèse au niveau du foie



- Effets néfastes:



Insulinémie – Stéatose hépatique



Enjeux: processus d'évaluation - détermination des VTR et doses réglementaires

Des difficultés liées à la toxicocinétiques des PE

- **Analytique**
 - Faibles doses
 - Diversité (JPA)
- **Périodes critiques: gestation fœtus**
 - barrière placentaire
 - métabolisme maternel/ foetal

Défis scientifiques analytiques



École Nationale
Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation
Nantes Atlantique
*Santé et alimentation
au cœur de la vie*

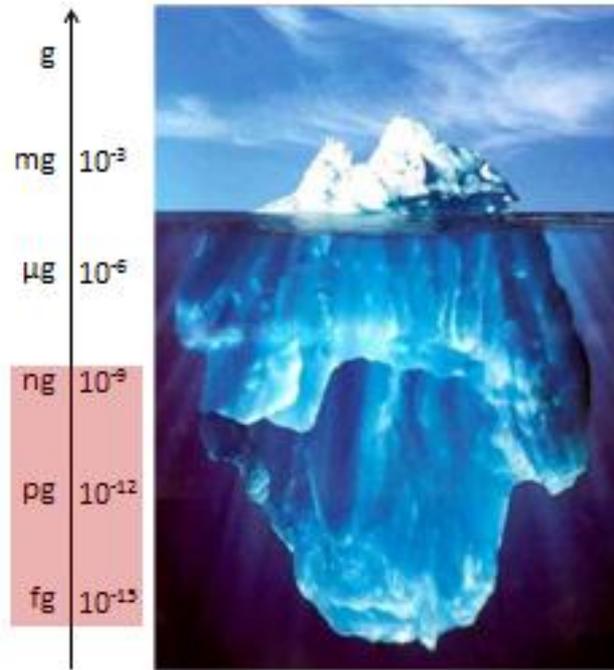
Introduction

Les outils et méthodes :
plusieurs défis analytiques

- Niveaux de concentration extrêmement faibles
- Matrices biologiques très complexes



Laboratoire d'Étude des Résidus et
Contaminants dans les Aliments (LABERCA)
USC INRA 1329, Oniris, LUNAM Université
BP 50707, 44307 Nantes Cedex 3, France -
www.laberca.org



- Besoin d'identification non ambiguë
et de quantification précise et juste



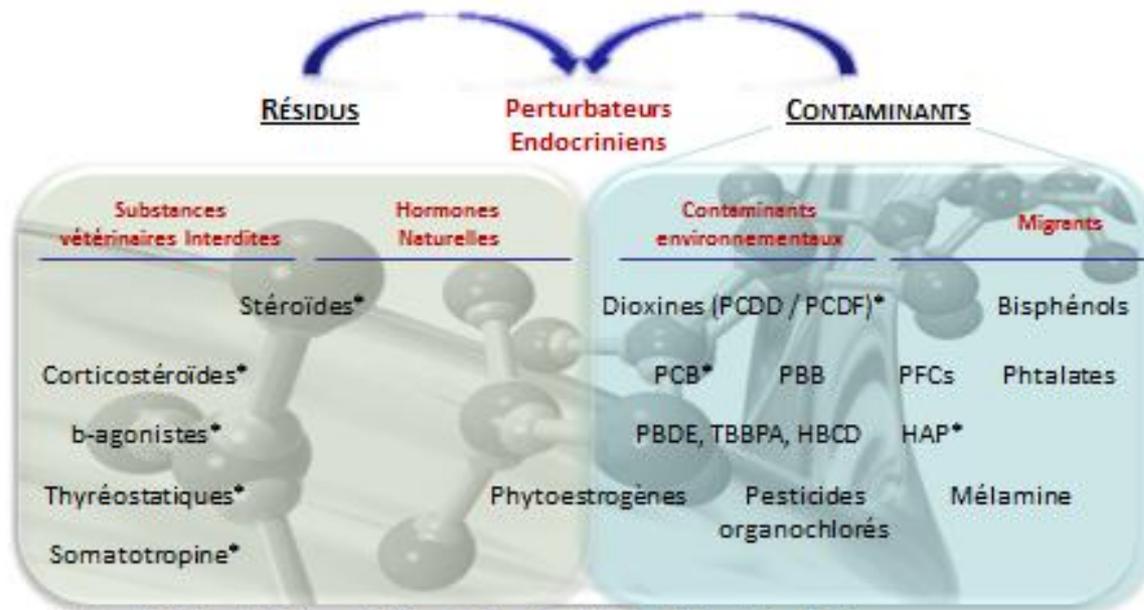
Jean-Philippe ANTIGNAC
Gaud DERVILLY-PINEL
Bruno LE BIZEC



CARREFOURS
DE L'INNOVATION AGRONOMIQUE

Défis scientifiques analytiques: diversité des composés chimiques

LES RÉSIDUS ET CONTAMINANTS CHIMIQUES ORGANIQUES, HISTORIQUES ET ÉMERGENTS

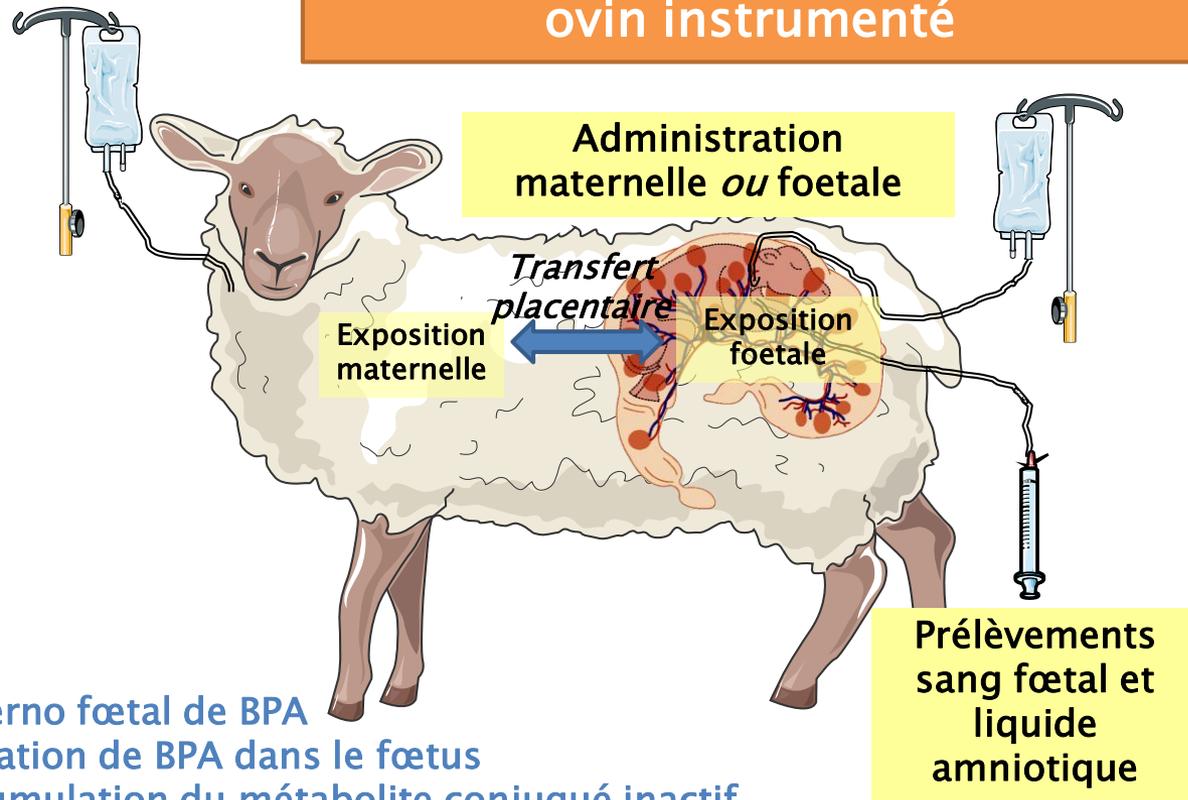


* Laboratoire National de Référence (LNR) pour la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL)

Toxicocinétique des PE et barrière placentaire

Approche intégrative et
physiologique : modèle du fœtus
ovin instrumenté

Toxalim Equipes PPE
RESEARCH CENTRE IN FOOD TOXICOLOGY

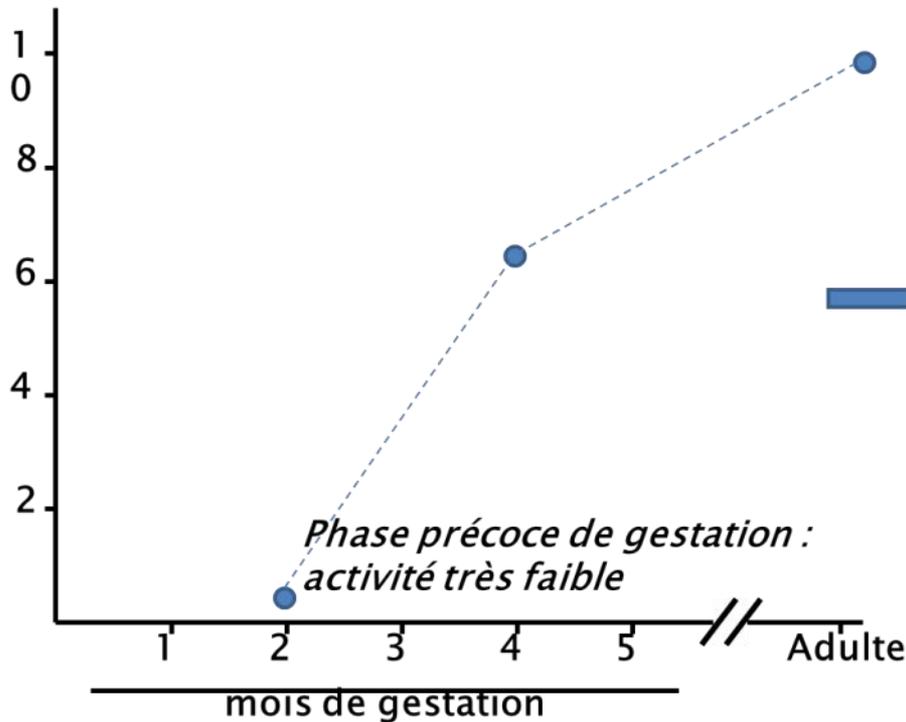


Transfert materno fœtal de BPA
Pas d'accumulation de BPA dans le fœtus
Très forte accumulation du métabolite conjugué inactif

Approche modélisatrice prédictive des échanges feto-maternels
in vivo

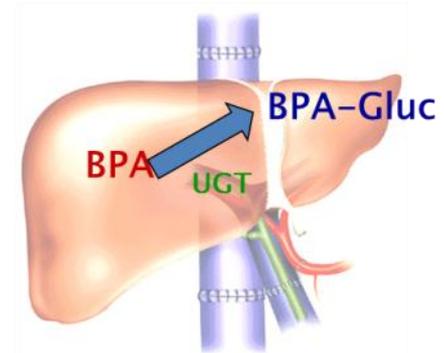
PE: Métabolisme foetal

Caractérisation de l'activité de conjugaison hépatique dans el foie foetal



Métabolisme hépatique foetale

Activité hépatique de glucuronidation *in vitro* à partir de microsomes issus de foies foetaux ou adultes ovins



Ontogénèse de l'activité de détoxification du foie

Suceptibilité variable du fœtus en fonction du stade de développement

Approches globales « sans *a priori* » : une solution



Approches à haut débit « OMICS » :
Transcriptomique (TRIX)
Métabolomique (AXIOM)

Passer au crible l'ensemble d'un processus biologique à une **échelle moléculaire** et à déterminer des **profils d'expression différentielle** dans des organes et/ou des cellules en culture en réponse à une exposition à un ou des toxiques



Marqueurs d'exposition

« Empreintes Métaboliques » Equipe MeX

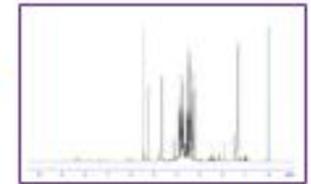


Urine, plasma,
tissus, cellules...

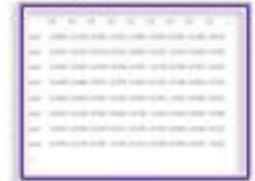


RMN

Spectromètre Bruker Avance
600 MHz, CRYO-SONDE

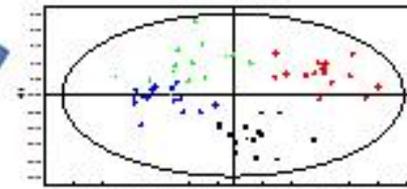


Spectres RMN



Décomposition spectrale :
Matrice de données

Analyses statistiques
multivariées



Identification des
métabolites

Glucose
Taurine
Glycine
Glutamate
Lactate
Lysine
Leucine

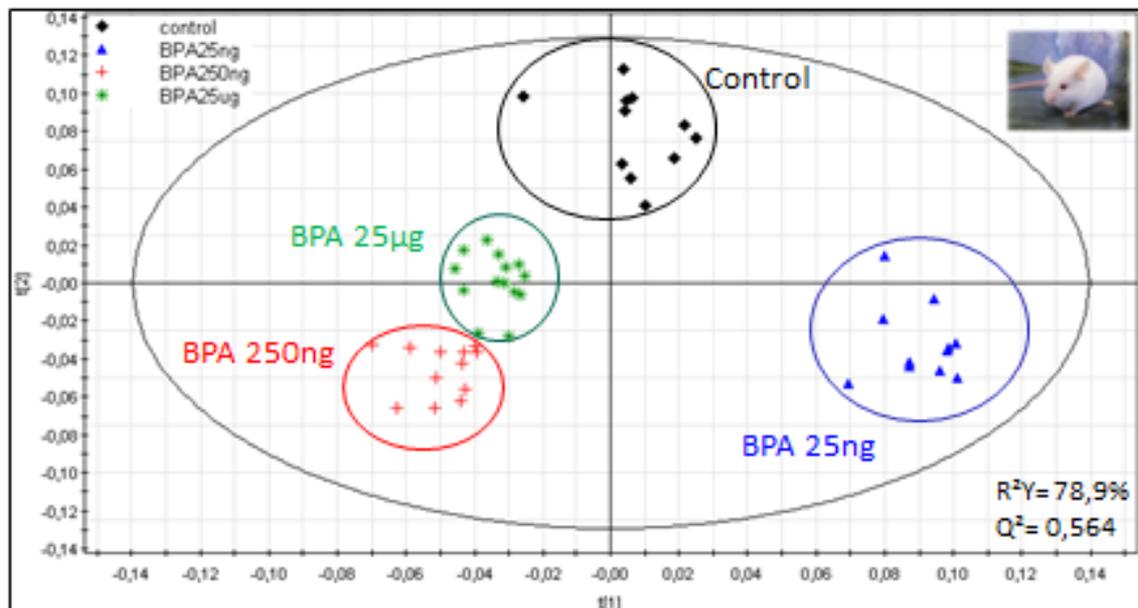


CARREFOURS
DE L'INNOVATION AGRONOMIQUE

Approches globales « sans a priori »: une solution

Empreintes métaboliques [RMN]

CD1 mâles, PND 21, CERVEAU : comparaison des 4 groupes

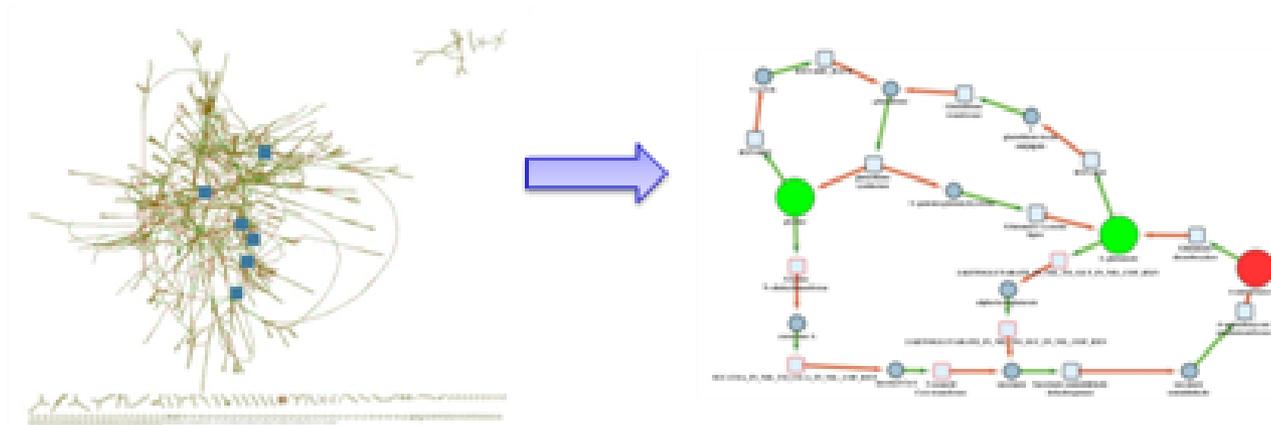


Exemple de discrimination sur le traitement et la dose dans le cerveaux d'animaux traités au BPA.

Approches globales « sans a priori »: une solution

Conclusions

- ✚ Des perturbations métaboliques sont observées en utilisant une approche métabolomique par RMN chez des souris CD1 exposées pendant la **période périnatale** à de faibles doses de BPA.
- ✚ Perturbations du **métabolisme énergétique** et du **métabolisme des AA**
- ✚ Etape suivante = Réseaux métaboliques (HRMS) : identification des voies métaboliques perturbées par l'exposition périnatale.



Merci de votre attention

ET

merci à :



ET ses « perturbateurs »

E Houdeau: Intestin cible et acteur

R Rahmani : Foie cible et acteur

H Guillou: Foie et métabolisme cibles

C Viguié: Toxiciconétique - thyroïde –reproduction

D Zalko: métabolisme des toxiques –métabolomiques

Plateformes TRIX et AXIOM

Autres équipes INRA

A Duittoz (Nouzilly)

C Cotinot (Jouy)

MC Cannivenc (Dijon)

cibles « inédites » pour les PE

ET ses « non-perturbateurs »:

A Bousquet Mélou (PK)

A Lespine (transporteurs et barrière)