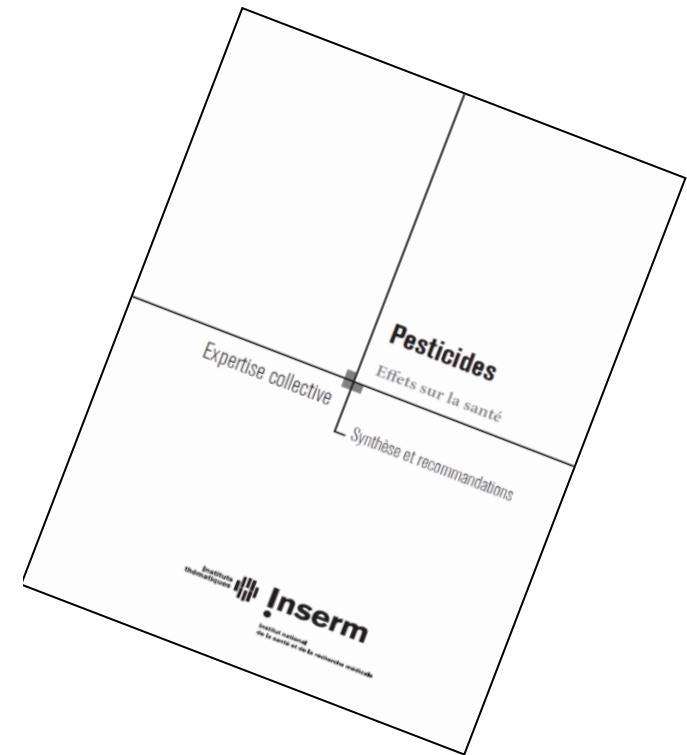
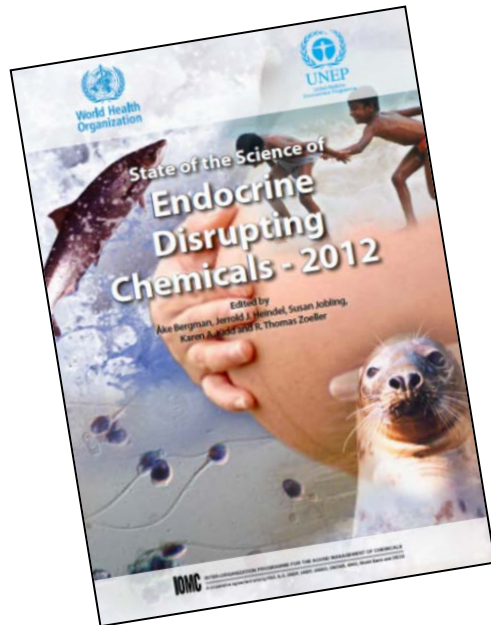


Les effets cocktail et trans-générationnels des perturbateurs endocriniens: un cadeau aux générations futures !



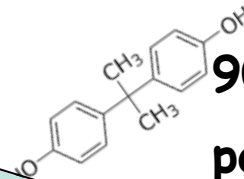
SPPPI-PACA
2 février 2016

Gilles Nalbone
DR Inserm émérite

L'imprégnation de l'Homme en PE est avérée



Du cadmium, plomb, PCBs, DDE & DDT, toxaphene, et du chlordané retrouvés dans le plasma des Inuits

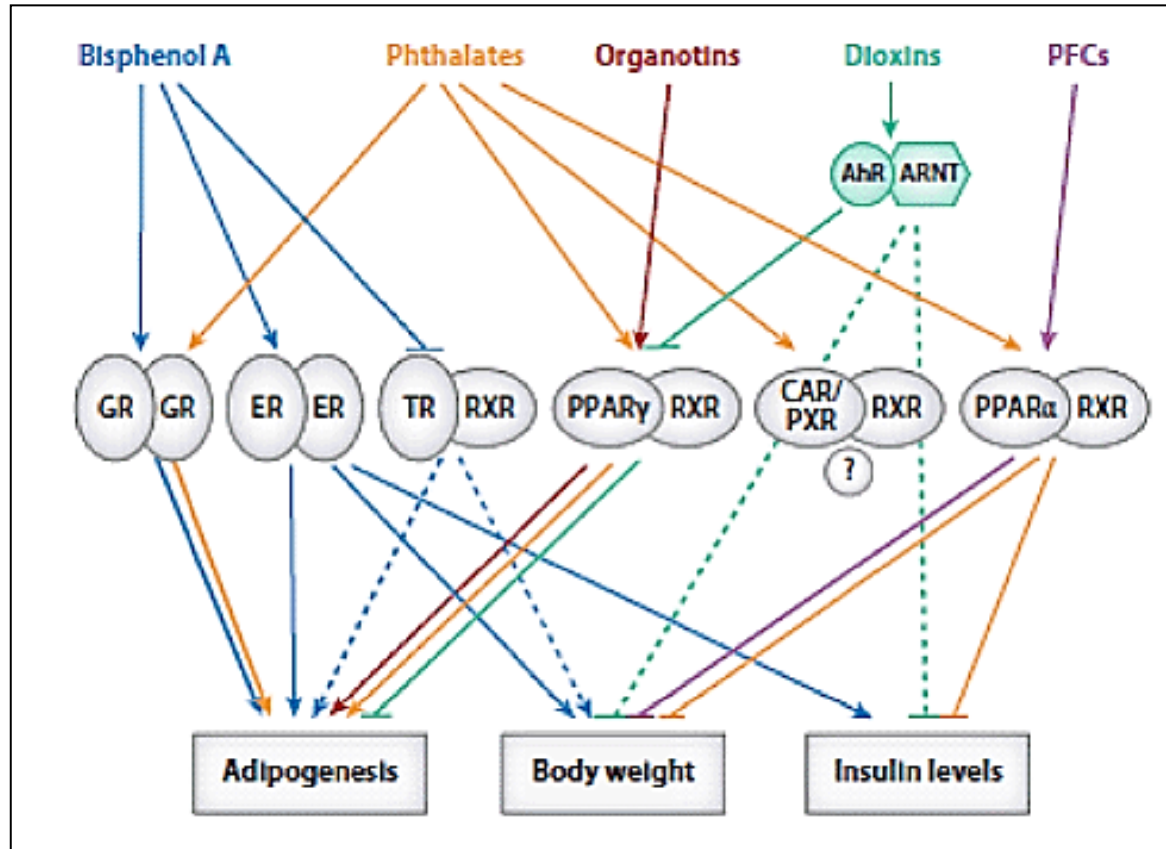


90 à 95 % de la population est imprégnée en bisphénol A



L'effet cocktail

Effet cocktail: imprévisibilité de l'effet d'un PE lorsque combiné à d'autres PE



L'effet cocktail mesuré

ARTICLE

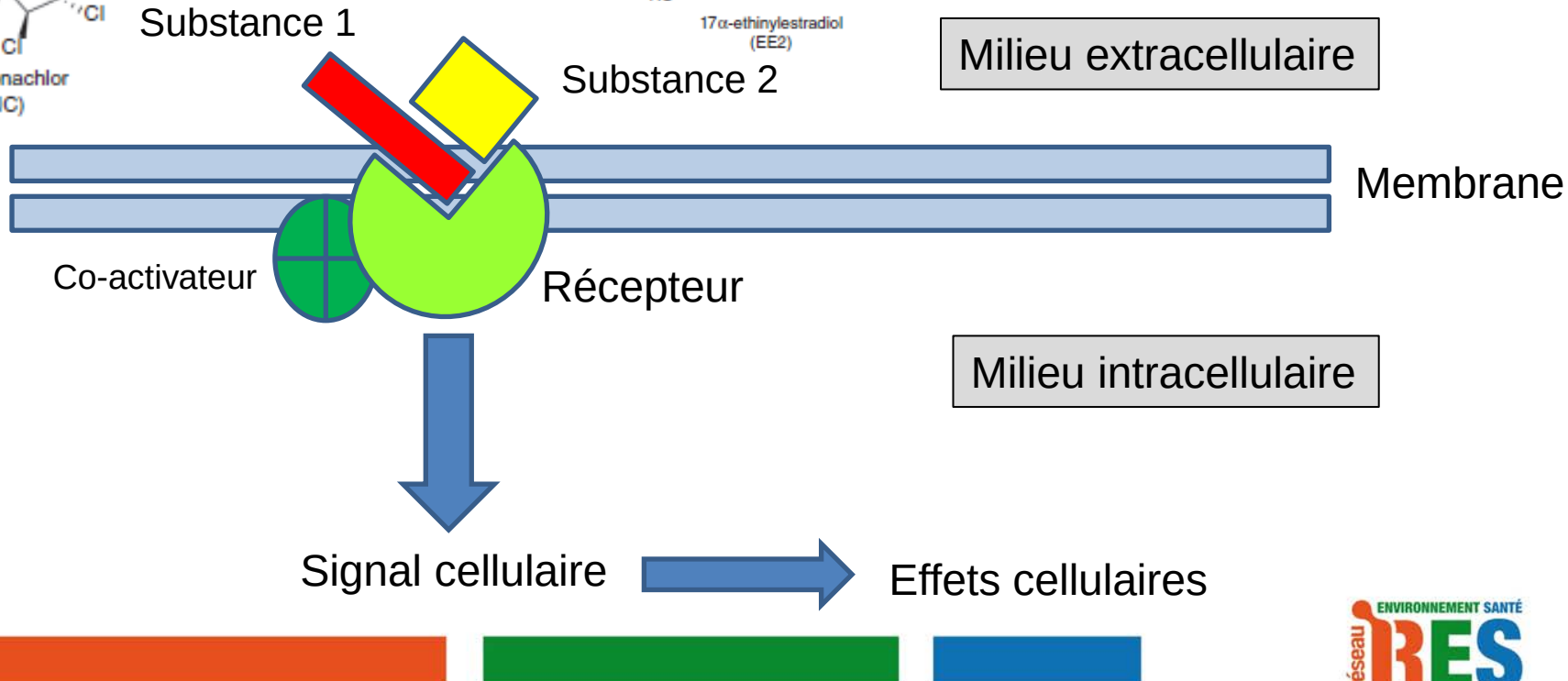
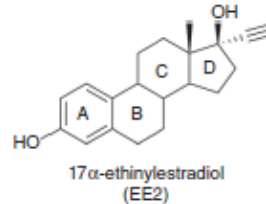
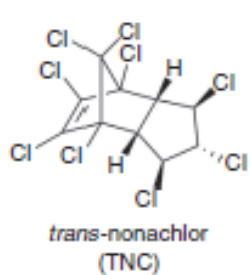
Received 6 Jan 2015 | Accepted 15 Jul 2015 | Published 3 Sep 2015

DOI: 10.1038/ncomms9089

OPEN

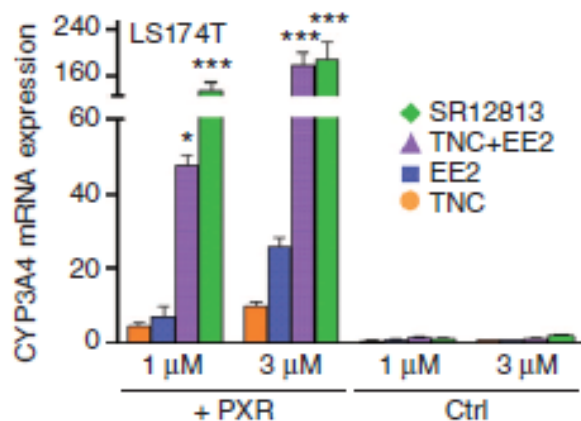
Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds

Vanessa Delfosse^{1,2,3,*}, Béatrice Dendele^{3,4,5,6,*}, Tiphaine Huet^{1,2,3,*}, Marina Grimaldi^{3,4,5,6}

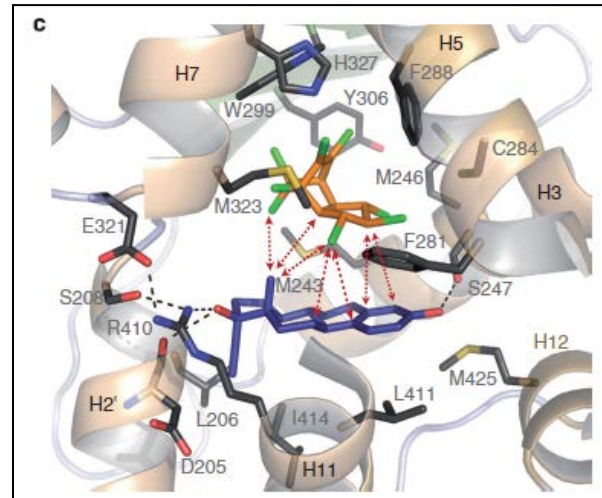
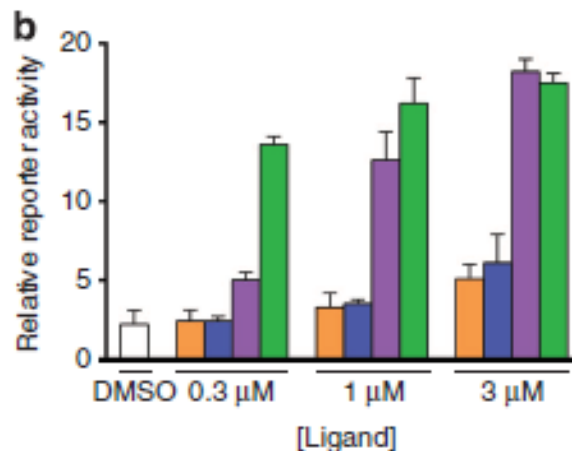
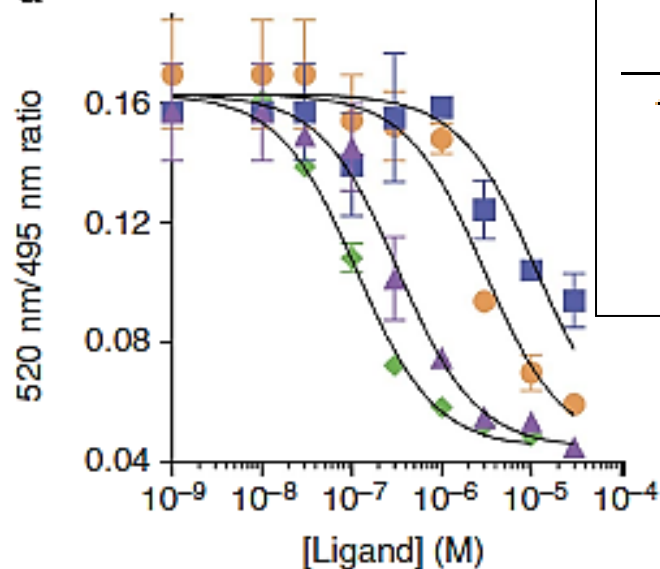


d

phase I cytochrome P450 enzyme



steroid receptor coactivator-1 (SRC-1)

**a** K_i (μ M)

11.50 ± 5.42 EE2
 3.01 ± 1.07 TNC
 0.33 ± 0.07 TNC+EE2
 0.11 ± 0.02 SR12813

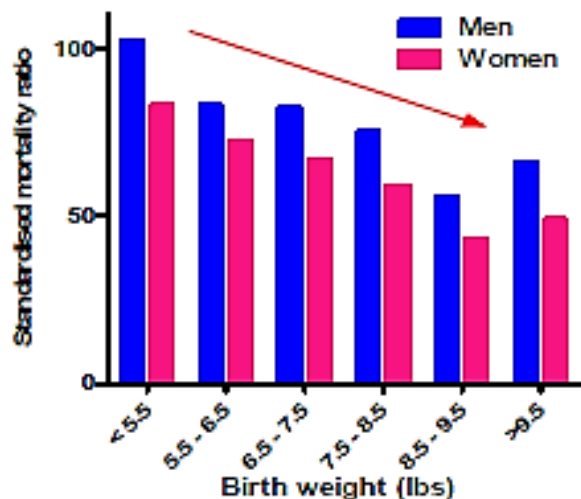
Le cocktail a une affinité
10 à 30 fois plus forte
pour PXR que chaque
molécule seule

Que signifie une
norme (DJA, DJT...)
pour un PE ?

Effets trans-générationnels des PE

Observation : un faible poids de naissance prédispose à l'obésité aux troubles métaboliques. HTA et aux MCV plus tard dans la vie.

Mortality from coronary heart disease before 65 years in 15,726 men and women in Hertfordshire



THE BARKER THEORY

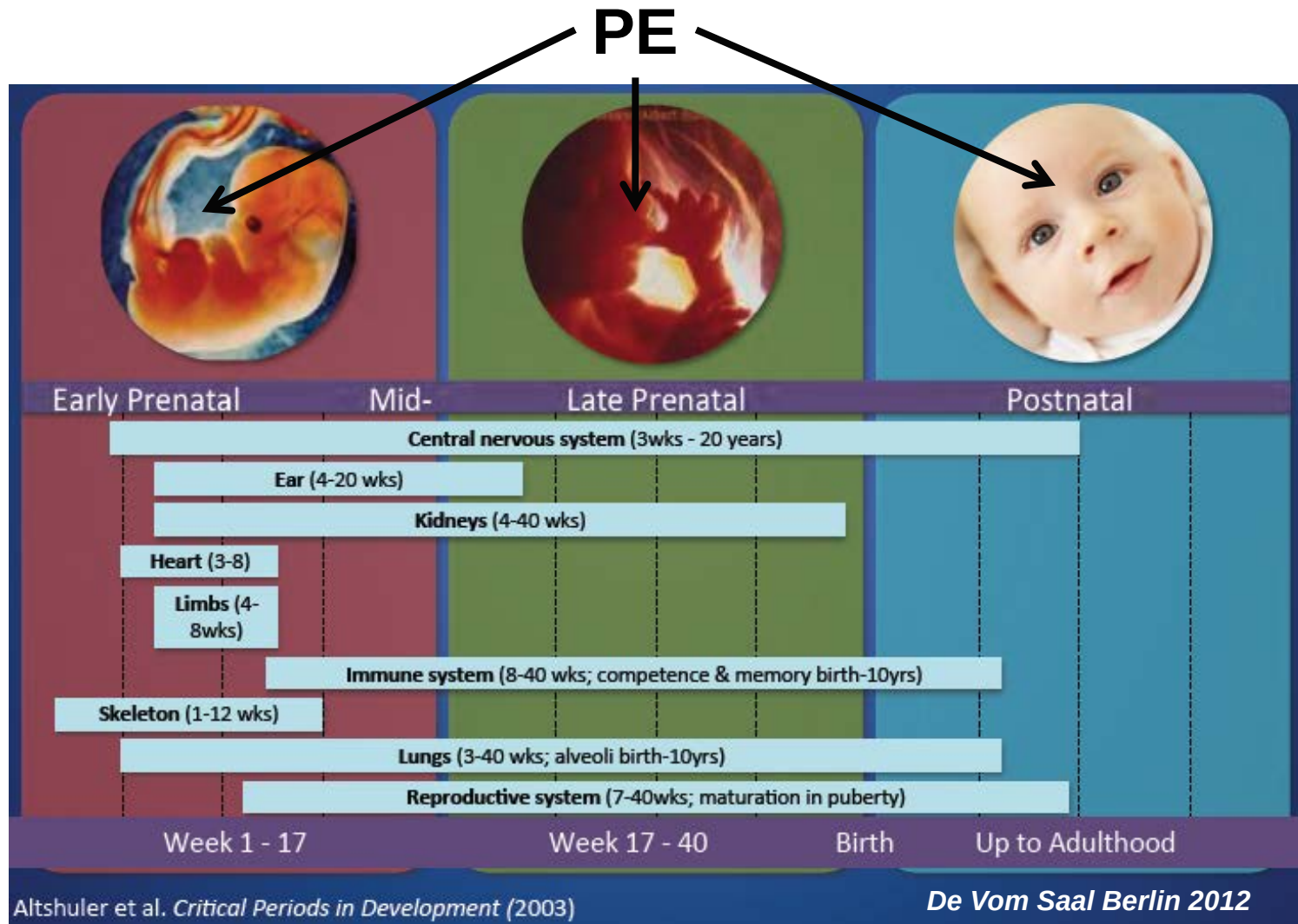


David J P Barker FRS CBE

Hypothèse de Barker (David Barker, 1986): les pathologies peuvent être programmées lors du stade fœtal, et ne se manifester que plus tard dans la vie.

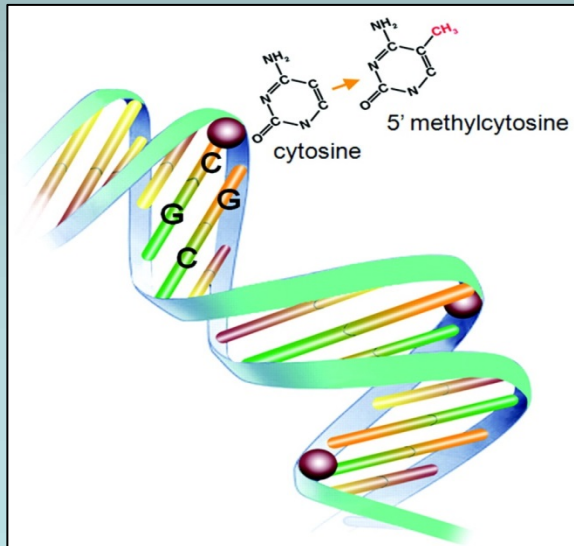
«origines développementales de la santé et des pathologies chez l'adulte»

Ce n'est pas la dose mais la période qui fait le poison...



1 - METHYLATION DE L'ADN

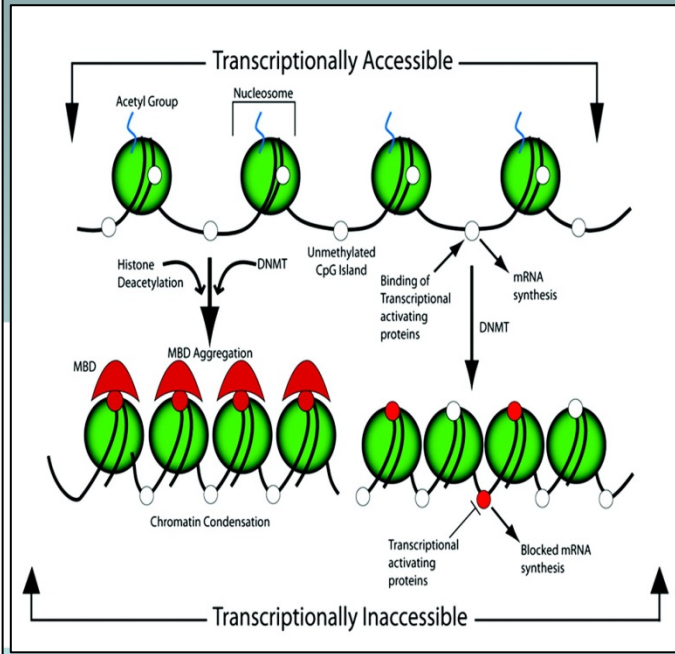
La méthylation de l'ADN chez les mammifères ne s'effectue que sur des résidus Cytosine (C) précédant un résidu Guanine (G)



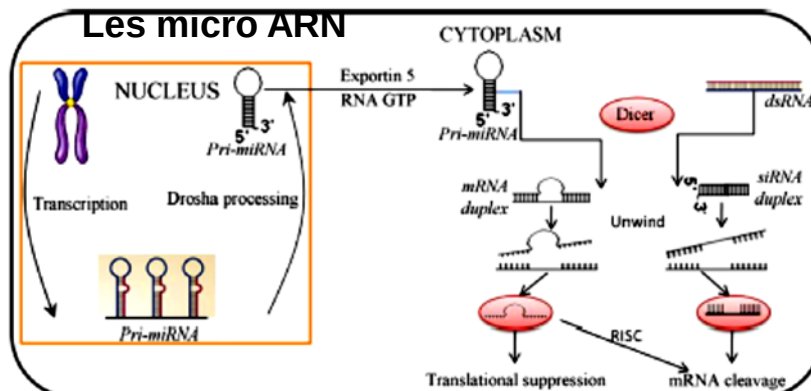
6

2 - MODIFICATIONS DES HISTONES

Le nucléosome, Octamère d'Histones :



Les micro ARN



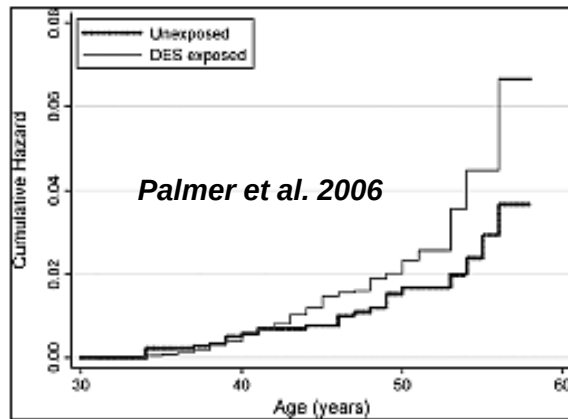
Le distilbène (DES)



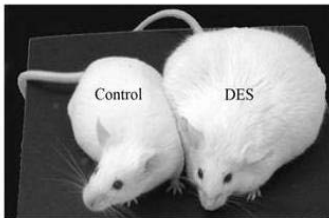
Hormone de synthèse pour prévenir les fausses couches (années 60-70)

- Chez la 1^{ère} descendance **féminine** : anomalies de l'appareil reproducteur, cancers du sein, adénocarcinome vaginal, obésité.

- Chez la 2^{ème} descendance, **masculine**: risque accru d'hypospadias (Kalfa et al. Fertil Steril. 2011)



A.



Le DDT



ENDOCRINE
SOCIETY

juin 2015

DDT Exposure in Utero and Breast Cancer

Barbara A. Cohn, Michele La Merrill, Nickilou Y. Krigbaum, Gregory Yeh, June-Soo Park, Lauren Zimmermann, and Piera M. Cirillo



Les filles des mères exposées dans les années 60
au DDT présentent un **risque augmenté de 3,7 fois**
de développer un cancer du sein par rapport aux
mères non exposées

Les phtalates

Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism

apem

Review article

<http://dx.doi.org/10.6065/apem.2014.19.2.69>

Ann Pediatr Endocrinol Metab 2014;19:69-75

Phthalate exposure and childhood obesity

Shin Hye Kim, MD,
Mi Jung Park, MD, PhD

Department of Pediatrics, Inje
University Sanggye Paik Hospital,
Inje University College of Medicine,
Seoul, Korea

**Méta-analyse de données épidémiologiques:
l'exposition prénatale aux phtalates prédispose à l'obésité
durant l'enfance**

Exposition fœtale aux polluants et obésité chez l'enfant

Intrauterine Exposure to Environmental Pollutants and Body Mass Index during the First 3 Years of Life

Stijn L. Verhulst,¹ Vera Nelen,² Elly Den Hond,^{3,4} Gudrun Koppen,^{3,4} Caroline Beunckens,⁵ Carl Vael,⁶ Greet Schoeters,^{3,4} and Kristine Desager¹

VOLUME 117 | NUMBER 1 | January 2009 • Environmental Health Perspectives

Maternal levels of dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE) may increase weight and body mass index in adult female offspring

W Karmaus,¹ J R Osuch,² I Eneli,³ L M Mudd,² J Zhang,¹ D Mikucki,² P Haan,² S Davis²

Occup Environ Med 2009;**66**:143–149.

Prenatal Concentrations of Polychlorinated Biphenyls, DDE, and DDT and Overweight in Children: A Prospective Birth Cohort Study

Damaskini Valvi,^{1,2,3,4} Michelle A. Mendez,^{1,2,3} David Martinez,^{1,2,3} Joan O. Grimalt,⁵ Maties Torrent,⁶ Jordi Sunyer,^{1,2,3,4} and Martine Vrijheid^{1,2,3}

Environmental Health Perspectives • VOLUME 120 | NUMBER 3 | March 2012

Le tributylétain



Souris gestantes

Exposition au TBT



Descendance



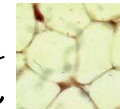
Prélèvement
tissu adipeux



Isolement
cellules souches



Différenciation
cellules souches en
adipocytes



TBT favorise

La différenciation des
cellules souches en
adipocytes

TBT induit

Hypométhylation des
gènes de l'adipogénèse



Les PE ont la potentialité de programmer dès le stade fœtal les pathologies plus tard dans la vie



Pathologies chez l'enfant

Neurotoxicité
Troubles métaboliques
Pb apprentissage et comportement
Baisse du Q.I., puberté avancée

Atteintes in utero
modifications épigénétiques
transmissibles

**Exposition aux
polluants**

Aggravent, accélèrent des
pathologies sous-jacentes.
Interaction avec les gènes



Pathologies chez l'adulte

Perturbations métaboliques et CV,
cancers HD, troubles reproduction
et neurologiques...