



FORMATION CANCER & ENVIRONNEMENT

10 et 11 décembre 2020

Mécanismes de toxicité des contaminants environnementaux



- *Quels sont les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sont susceptibles d'induire une toxicité pour la santé?*
- *Quels sont les liens potentiels ou avérés avec la mise en place de la pathologie tumorale?*

*Sylvie Bortoli
INSERM UMR 1124 – Equipe METATOX
Paris
Sylvie.bortoli@parisdescartes.fr*



La science pour la santé
From science to health



Environnement : des pollutions visibles et d'autres non

Catastrophes



AZF Toulouse 2001



Lubrizol 2019



Pollution visible



Pékin 2013



Contamination invisible



Environnement : des pollutions visibles et d'autres non

Diversité des 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
- Exposition tout au long de la vie



Notion d'exposome

Effets sur la santé d'une exposition à des polluants environnementaux ?

Lien avéré ou suspecté avec de nombreuses pathologies

- Type de polluants
- Mécanisme d'action
- Durée et nature de l'exposition : aiguë, chronique
- Timing de l'exposition, impact de l'exposition parentale

- **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 auto-immunes, allergies
- Maladies du développement

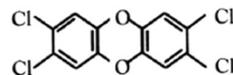
Très grande diversité des contaminants environnementaux

Polluants = agents chimiques ou physiques susceptibles d'altérer la santé, de manière directe ou indirecte

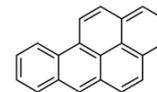
- Hydrocarbures aromatiques polycycliques ou halogénés
- Amines aromatiques
- Pesticides
- Mycotoxines
- Métaux lourds
- Amiante
- Nanomatériaux
- Radiations ionisantes
- Ondes électromagnétiques
- Ecrans
- ...

Propriétés physicochimiques très différentes

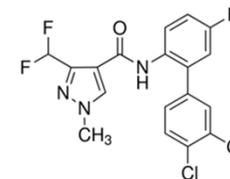
- Taille
- Propriétés physico-chimiques, lipophilie/hydrophilie
- Diffusion passive ou transport actif
- Persistance ou dégradation dans l'environnement
- Persistance ou métabolisation et élimination par l'organisme



2, 3, 7, 8 TCDD
PM 321,971 ± 0,018 g/mol
Lop P 6.8



Benzo[a]Pyrene
PM 252,3093 ± 0,0168 g/mol
Log P 6



Bixafen
PM 414.2 g/mol
Log P 4.7



Dioxyde de titane
PM 79,866 ± 0,002 g/mol
Log P N/A



Sources d'exposition ou de contamination par les polluants environnementaux ?

Exposition environnementale

= pollution de l'air, de l'eau et des sols par des mélanges de multiples polluants

Origine anthropogénique

Transports
Production d'énergie
Activités industrielles
Chauffage domestique
...

Origine naturelle

Eruptions volcaniques
Feux de forêt
...

Sources d'exposition ou de contamination par les polluants environnementaux ?

Exposition professionnelle

- Production de pesticides
- Métallurgie, sidérurgie
- Bâtiment
- Industrie du papier
- Agriculture
- ...

Sources d'exposition ou de contamination par les polluants environnementaux ?

Exposition domestique

Environnement intérieur

Retardateurs de flamme
Formaldéhydes

Comportement

Tabagisme
Alcool

Alimentation

Pesticides
Mycotoxines
Métaux lourds
Perfluorés
Bisphénols
Phtalates

Voies d'exposition ou de contamination par les polluants environnementaux ?

➤ Voie orale/digestive

voie majeure d'entrée des polluants de l'alimentation

➤ Voie respiratoire/pulmonaire

voie majeure d'entrée des polluants gazeux, vapeurs, aérosols présents dans l'air

➤ Voie cutanée

voie d'entrée des liquides volatiles (solvants) et des gaz lipophiles

➤ **Entrée par diffusion passive ou transport facilité ou actif** (transporteurs d'entrée -SLC- et d'efflux -ABC-) à travers la barrière épithéliale

Devenir des contaminants dans l'organisme

Le devenir et donc la toxicité d'un polluant dépendent de :

- ses propriétés chimiques
- son mode d'absorption
- sa distribution
- son métabolisme
- son excrétion

A

D

M

E

- **100.000** composés chimiques
- **Quelques** récepteurs
- Des **millions** de combinaisons possibles

- **Molécules peu métabolisées**
→ accumulation tout au long de la vie
- **Molécules rapidement métabolisée**
→ Élimination

MAIS toxicité potentielle de certains produits de biotransformation

Toxicité des contaminants environnementaux

Multiples mécanismes

Contaminants environnementaux

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

Toxicité par **adaptation au stress**
(récepteurs, métabolisme)

Toxicité par **perturbation de l'homéostasie**

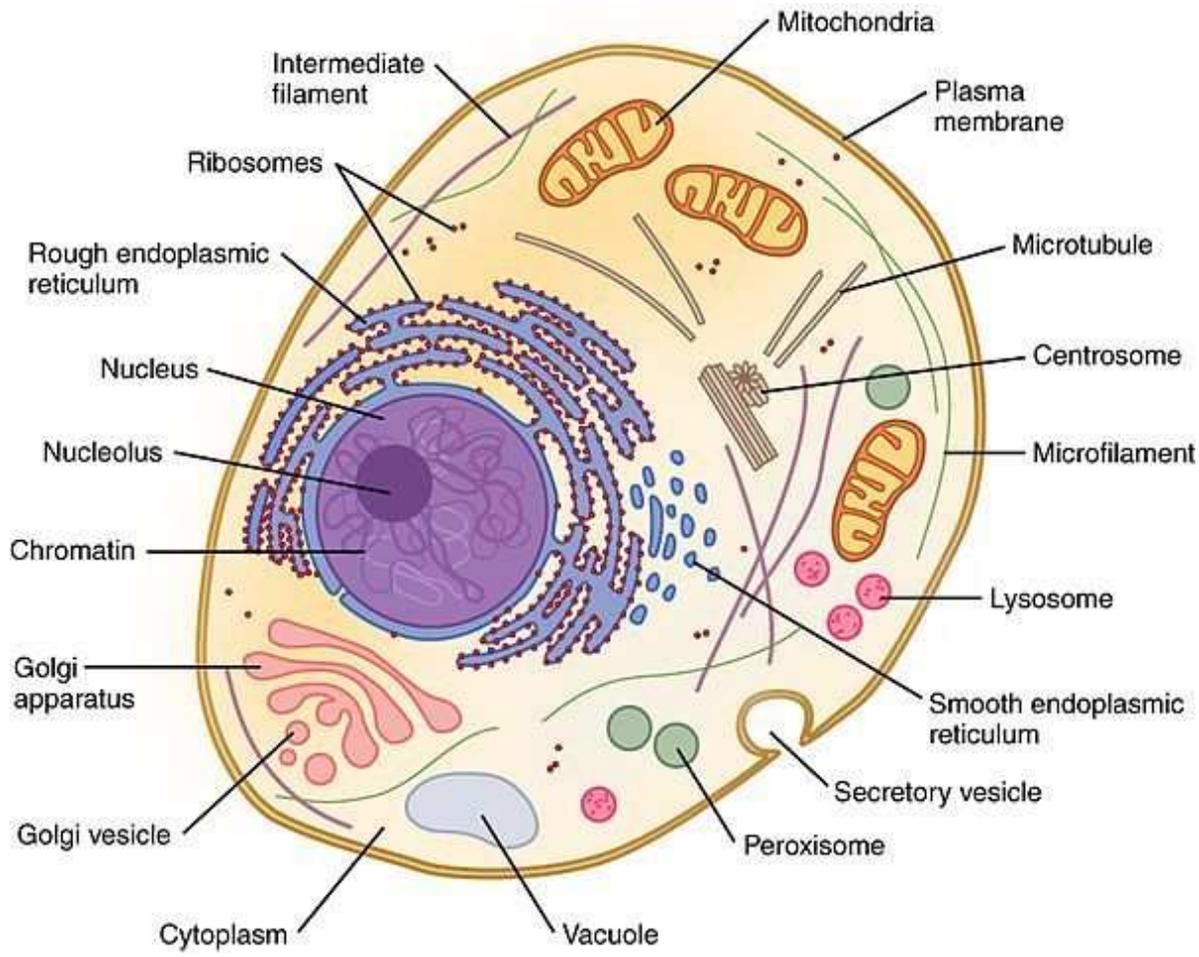
- endocrinienne
- métabolique
- développementale
- neuronale
- immunologique

Facteurs aggravants = répétition, persistance

Formation Cancer et Environnement - 10 et 11 décembre 2020

Avant la tox, quelques rappels...

De quoi est constituée une cellule?

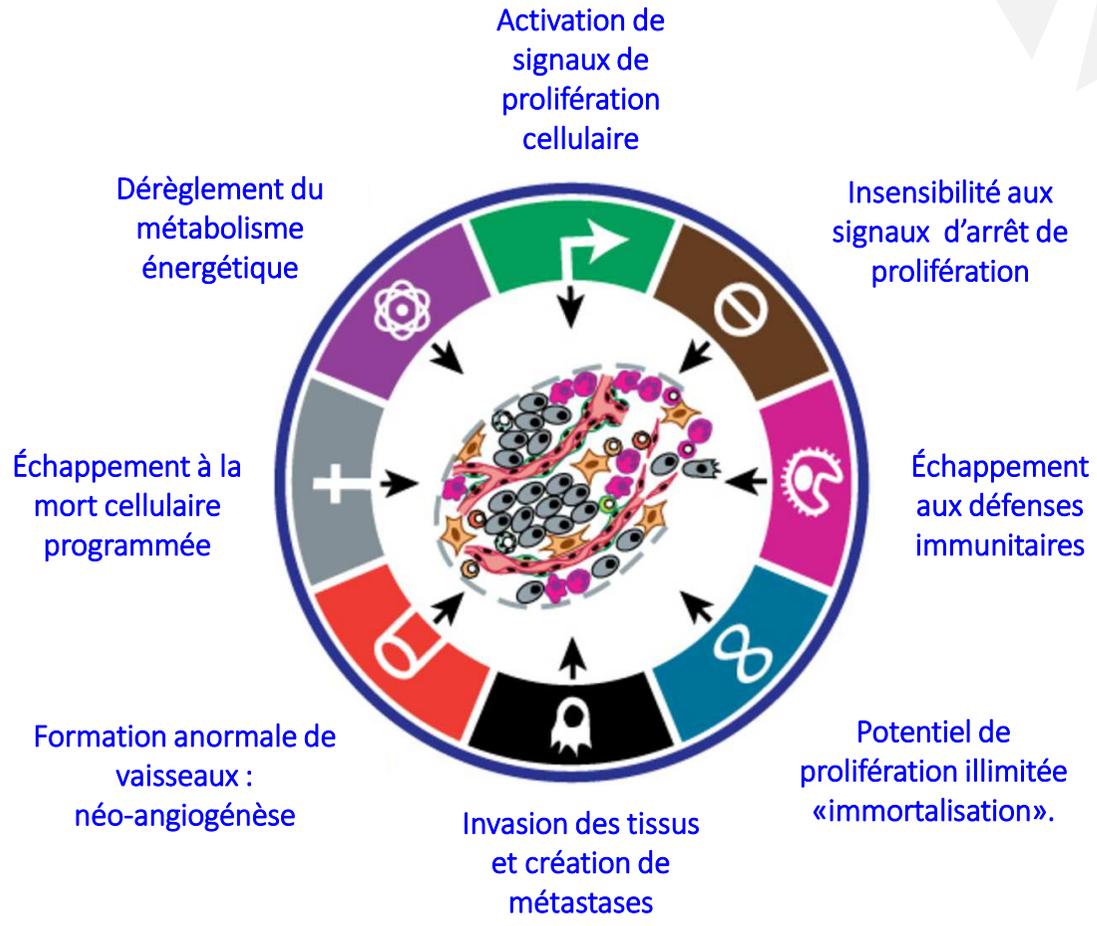


Avant la tox, quelques rappels...

Quelles sont les propriétés des cellules cancéreuses?

D'après Hanahan et Weinberg, 2017
doi.org/10.1002/9781119000822.hfcm002

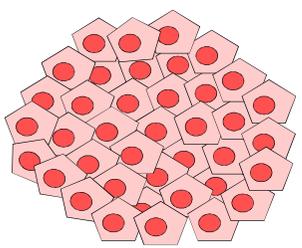
Au cours de la cancérogenèse, les cellules acquièrent des propriétés qui vont leur permettre de proliférer rapidement et d'échapper à des signaux de contrôle de croissance et de mort cellulaire



Avant la tox, quelques rappels...

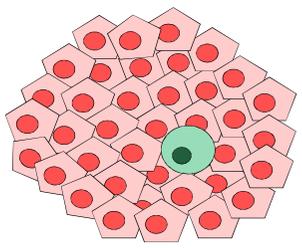
Quelles sont les étapes de la cancérogenèse?

Croissance normale régulée par le cycle cellulaire ou par l'apoptose

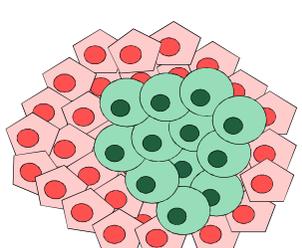


Initiation

Expansion clonale de la cellule mutée avec croissance dérégulée
Lésion pré-cancéreuse



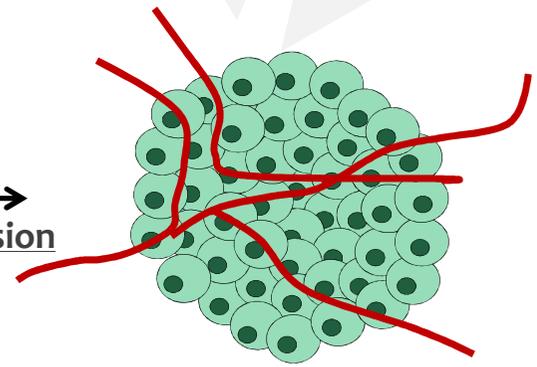
Promotion



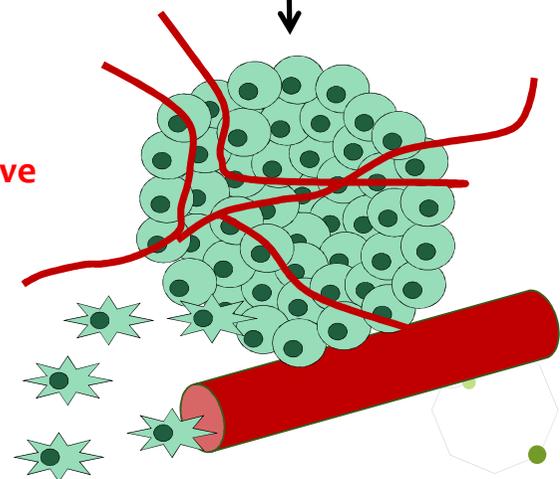
Vascularisation

Progression

Tumeur maligne



Progression

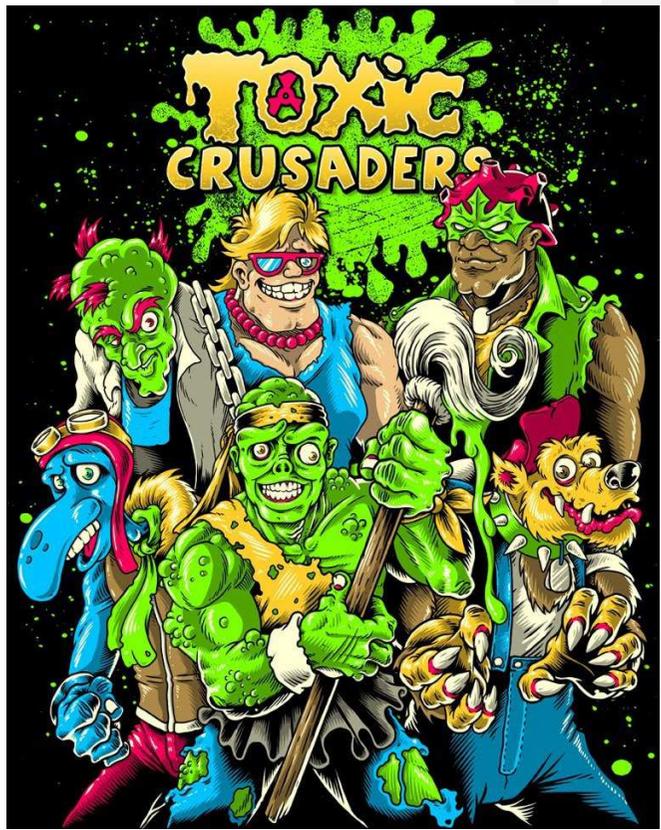
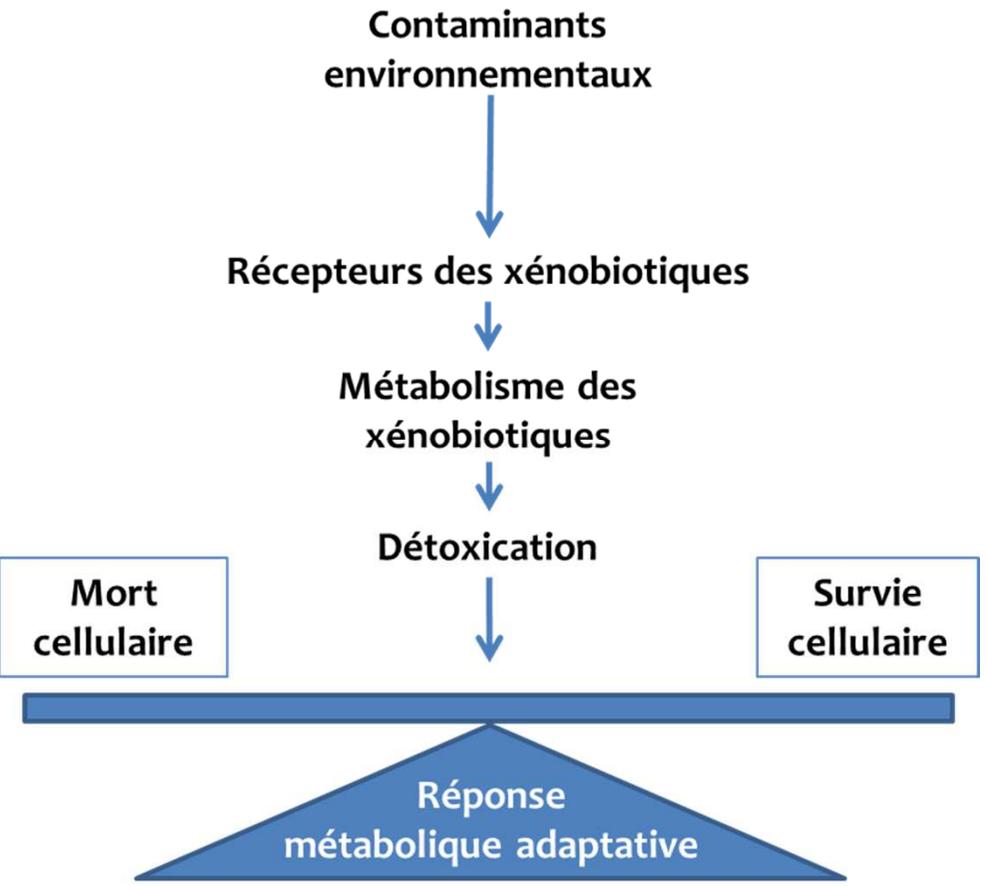


Tumeur maligne invasive
Métastases

Mutation
-activation de proto-oncogènes
-inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs

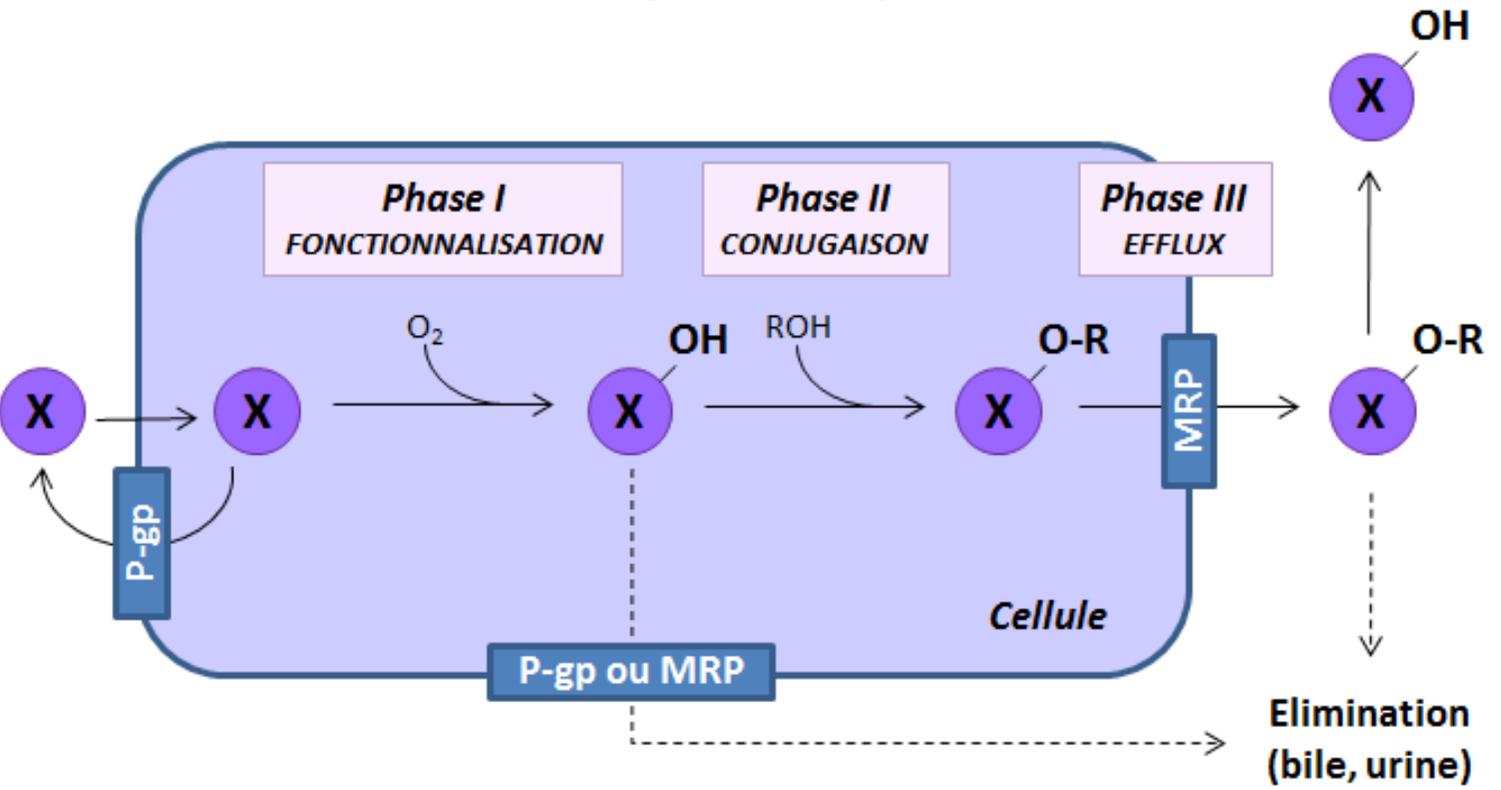
La cancérogenèse comporte plusieurs étapes qui vont se dérouler sur une échelle de temps plus ou moins longue, de quelques mois à plusieurs décennies

Devenir des contaminants dans l'organisme



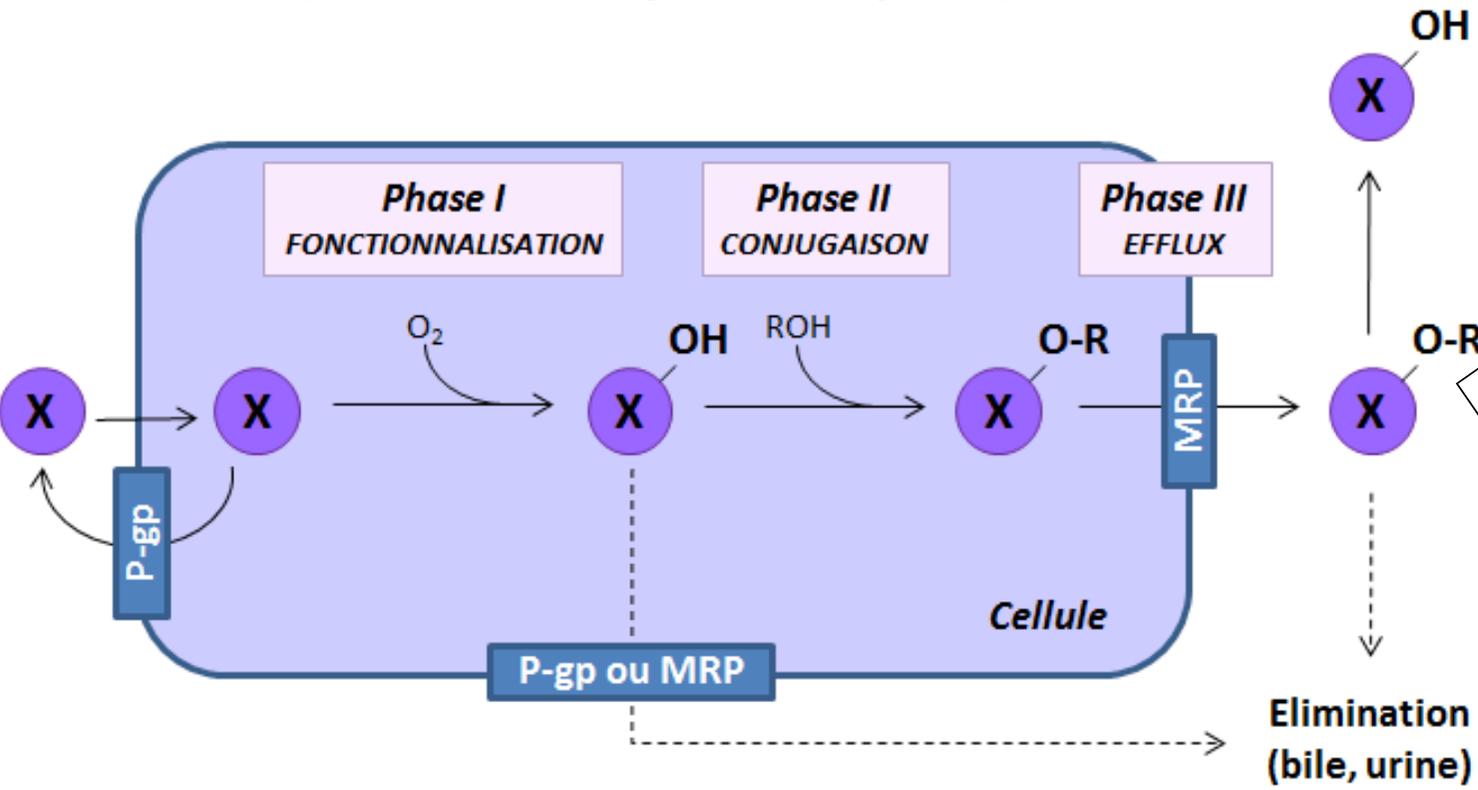
Devenir des contaminants dans l'organisme

➤ **Dépend du métabolisme des xénobiotiques**
= *biotransformation des polluants pour favoriser leur élimination*



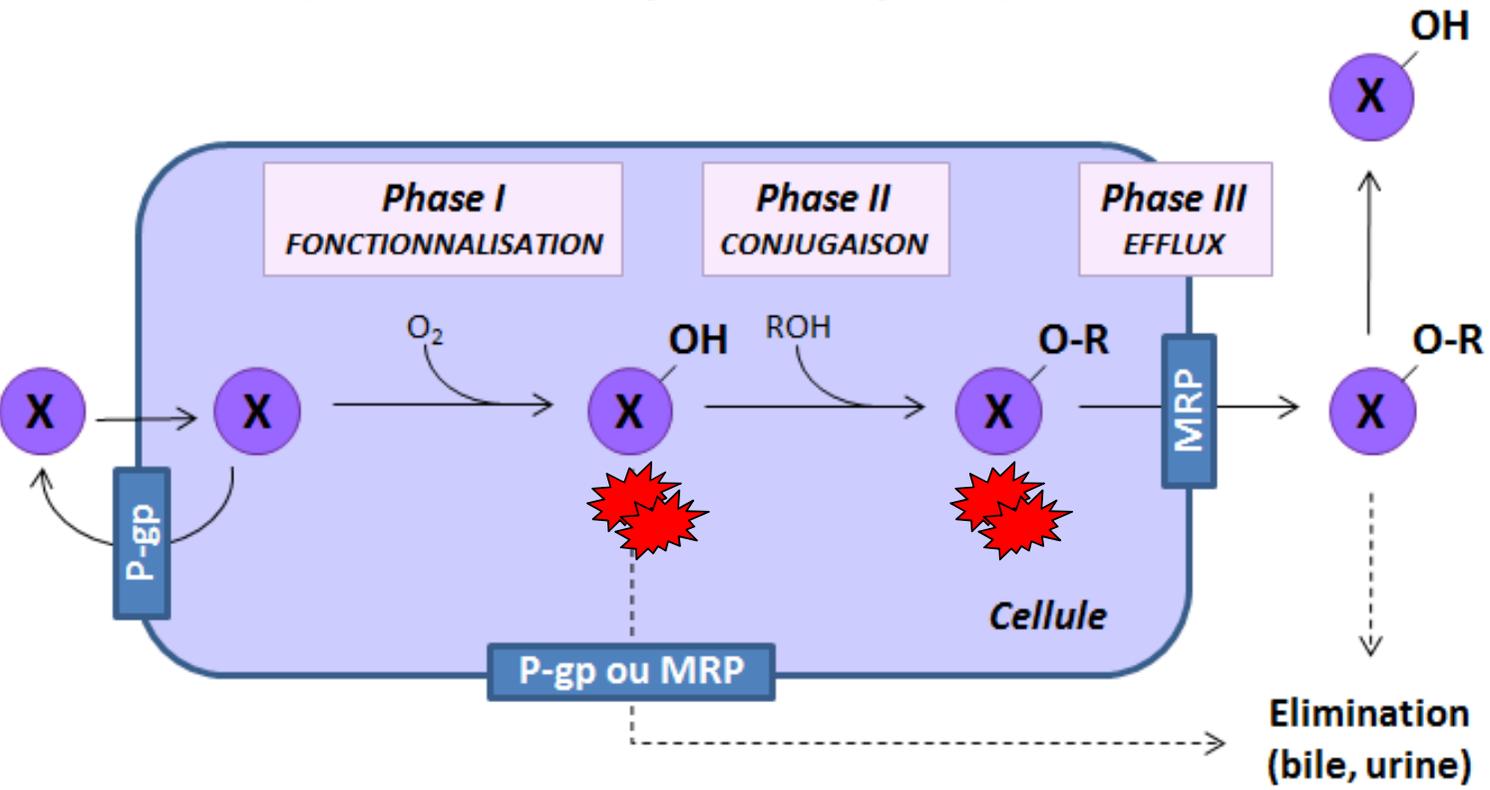
Devenir des contaminants dans l'organisme

➤ Dépend du métabolisme des xénobiotiques
= biotransformation des polluants pour favoriser leur élimination

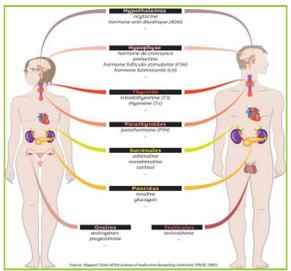


Devenir des contaminants dans l'organisme

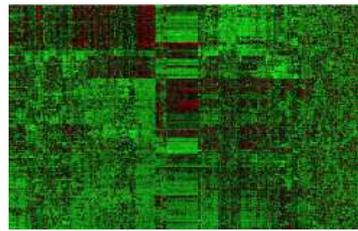
➤ **Dépend du métabolisme des xénobiotiques**
= *biotransformation des polluants pour favoriser leur élimination*



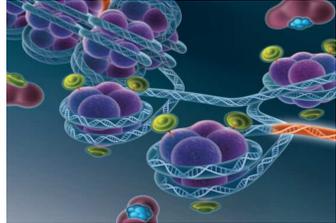
Mécanismes de toxicité des contaminants environnementaux



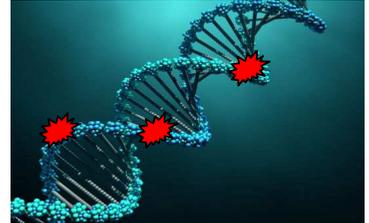
Perturbation endocrinienne



Expression des gènes



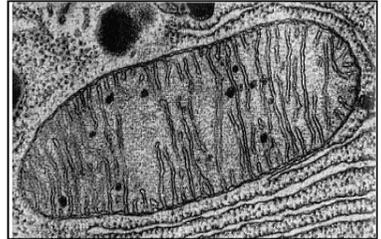
Epigénotoxicité



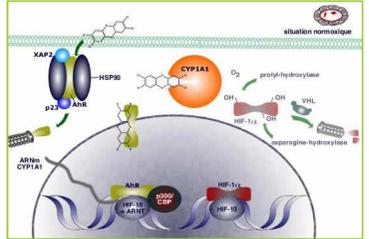
Biotransformation toxique



Génotoxicité



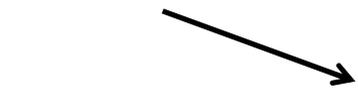
Mitotoxicité



Voies de signalisation



Stress oxydant



Reprogrammation métabolique



Mécanismes de toxicité des contaminants environnementaux

- **Génotoxicité** : capacité d'un agent toxique à endommager l'ADN

Génotoxiques physiques :

- radiations ionisantes (rayonnements α , β , γ , X)
- rayons ultraviolets UV (soleil)

Génotoxiques chimiques :

- endogènes (espèces réactives de l'oxygène produites par la cellule au cours d'un stress)
- exogènes (environnement) : actifs soit à l'état natif ou après biotransformation

Processus de détoxification : production de métabolites intermédiaires très toxiques pouvant réagir avec des macromolécules cellulaires (ADN, protéines, lipides) et les modifier, entraînant des lésions cellulaires ou génétiques

Dommages primaires

Adduits
Cassures simple brin et double brin
Pontages inter-brin et intra-brin

Mutations

Dans un gène (substitution, délétion, insertion)
Dans un chromosome (délétion, réarrangement)

Mécanismes de toxicité des contaminants environnementaux

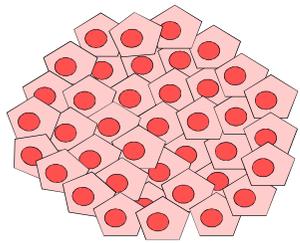
➤ **Génotoxicité** : capacité d'un agent toxique à endommager l'ADN

- **Nitrosamines** (alcool, dérivés de la nicotine dans fumée de tabac et les agents alkylants, viande ultra-transformée)
- **Dérivés nitrés aromatiques** (dans fumée de tabac) et les amines hétérocycliques (dans viandes et poissons grillées)
- **Hydrocarbures aromatiques polycycliques** (ex. benzo[a]pyrène des goudrons présents dans la fumée du tabac...)
- **Mycotoxines** (ex. aflatoxine B1, toxine fongique contaminant des aliments - céréales et arachides - et puissant hépato-cancérogène)
- Et d'autres : amiante, benzène, chlorure de vinyle...



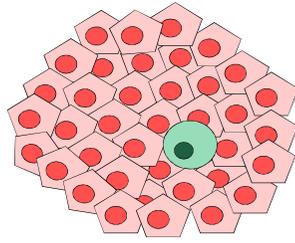
Mécanismes de toxicité des contaminants environnementaux

Croissance normale régulée par le cycle cellulaire ou par l'apoptose

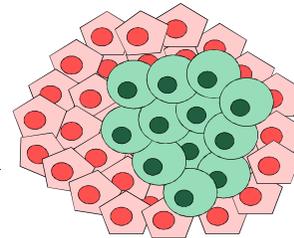


Initiation

Expansion clonale de la cellule mutée avec croissance dérégulée
Lésion pré-cancéreuse

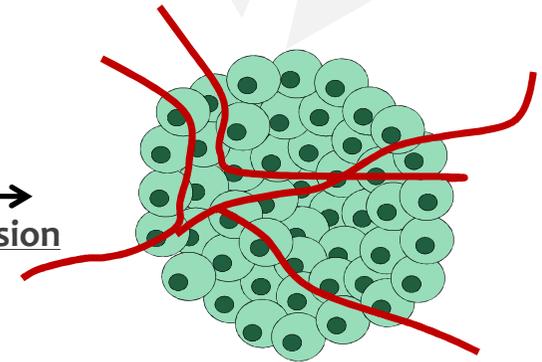


Promotion



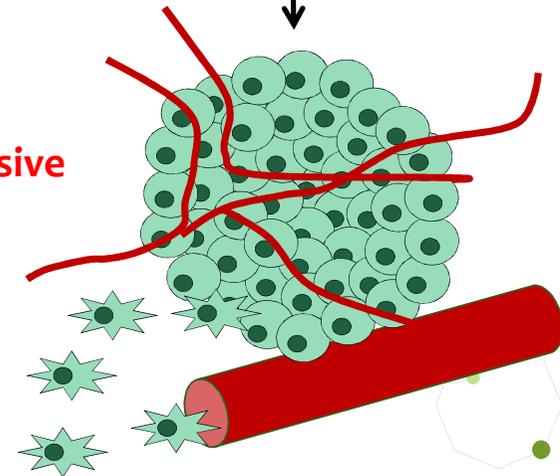
Vascularisation

Progression



Tumeur maligne

Progression



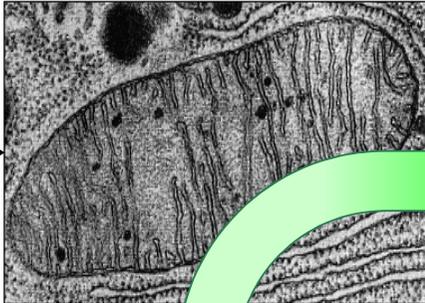
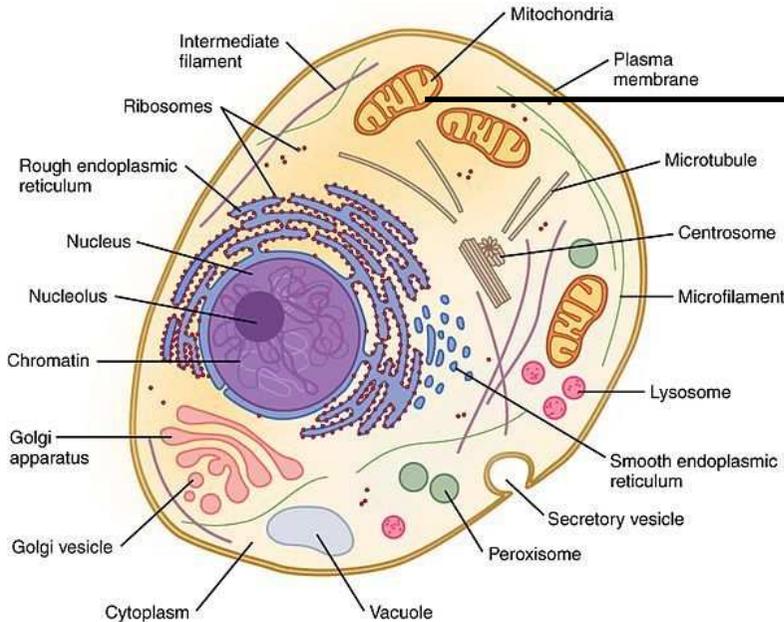
Tumeur maligne invasive
Métastases

Contaminants
cancérogènes
génotoxiques

Mécanismes de toxicité des contaminants environnementaux

➤ Altération du fonctionnement des mitochondries

A quoi servent les mitochondries?

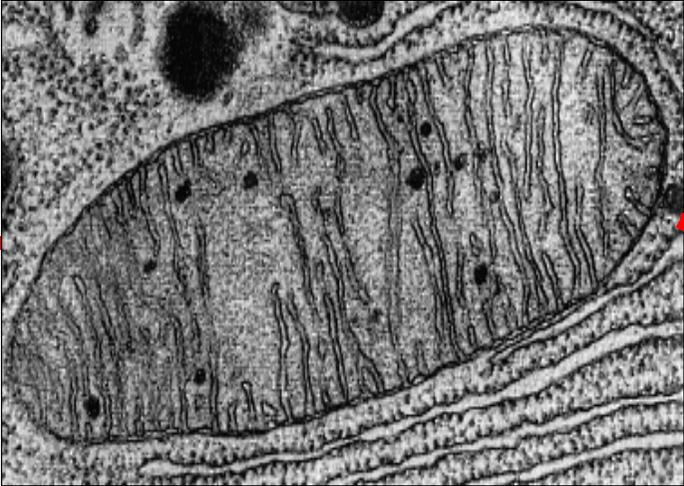


Energie
Respiration cellulaire
Thermogenèse
Stockage du calcium

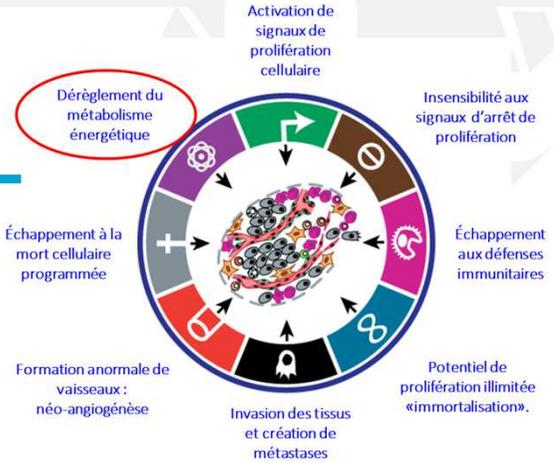
Mécanismes de toxicité des contaminants environnementaux

➤ Altération du fonctionnement des mitochondries

Contaminants environnementaux



Energie
Respiration cellulaire
Thermogenèse
Stockage du calcium



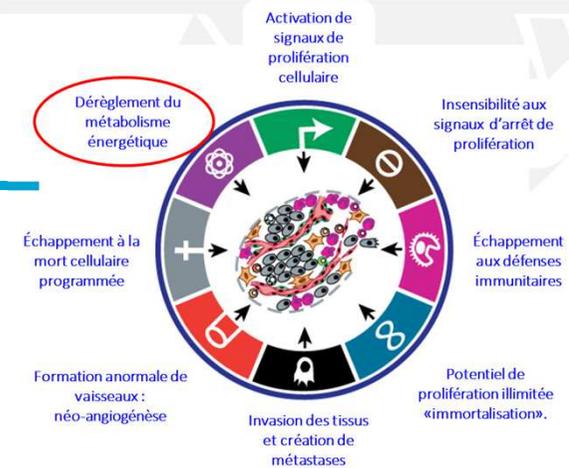
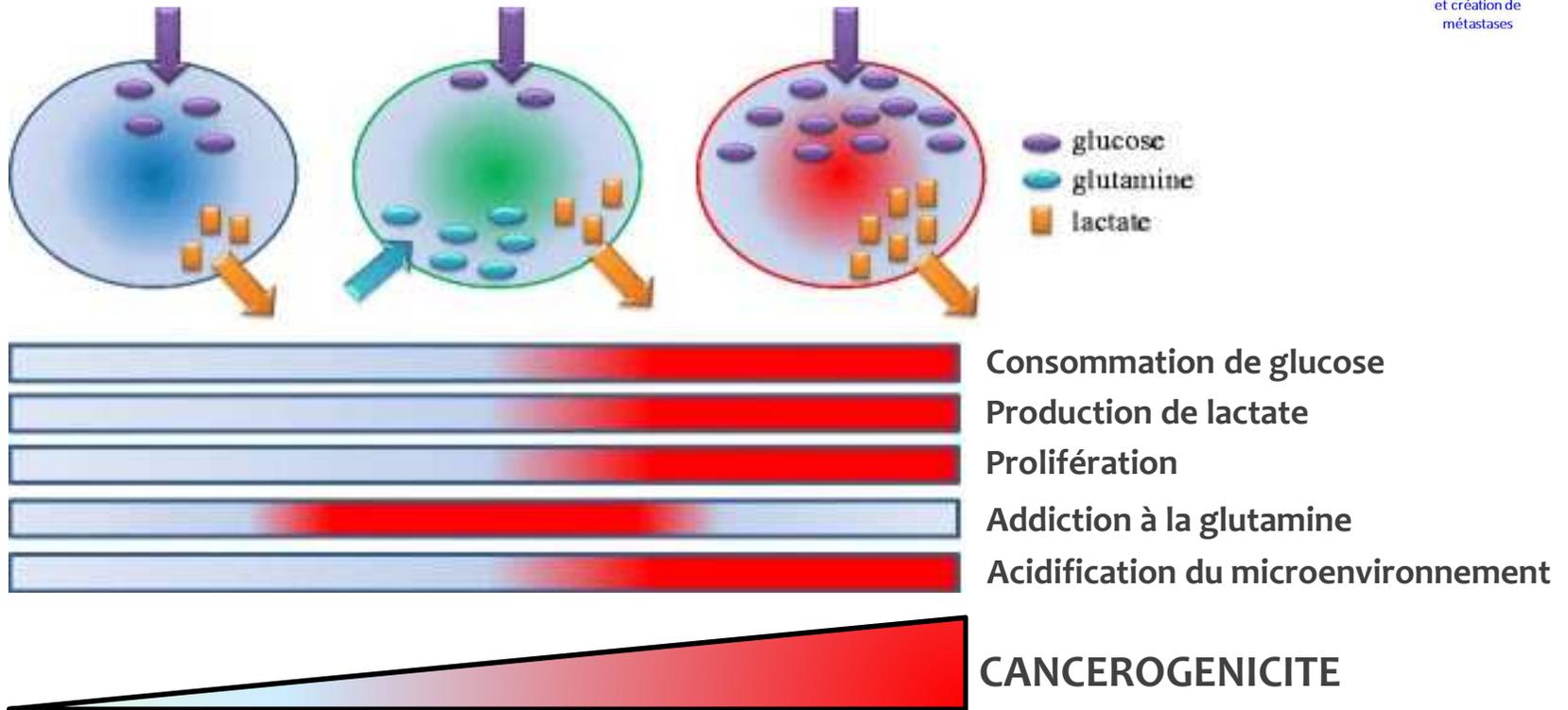
Reprogrammation métabolique

Stress oxydant

Mécanismes de toxicité des contaminants environnementaux

➤ Altération du fonctionnement des mitochondries

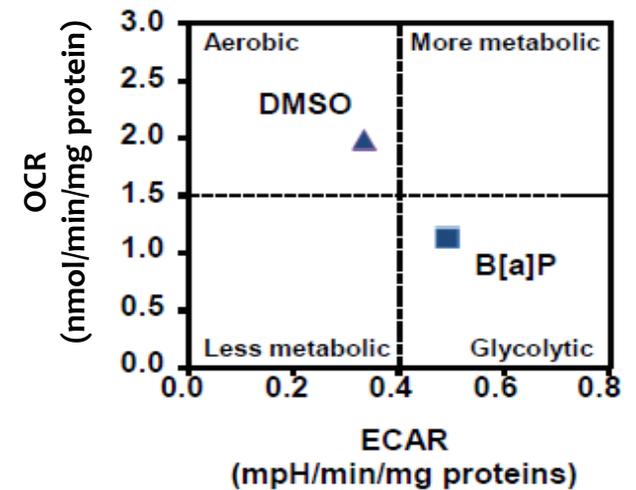
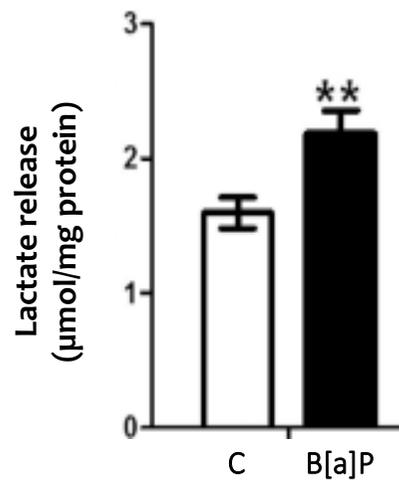
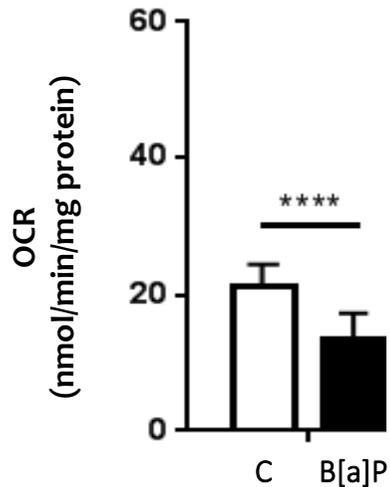
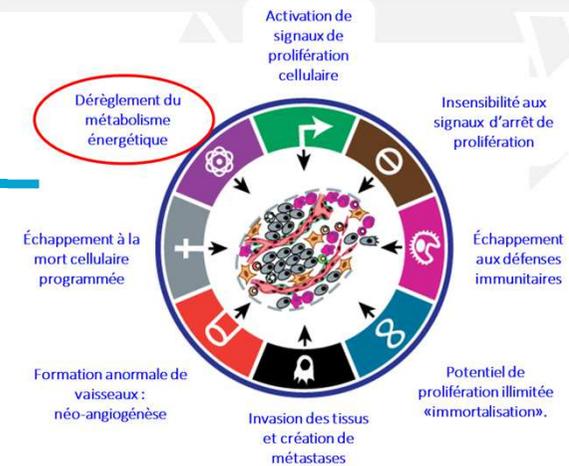
→ Reprogrammation métabolique = une des propriétés des cellules cancéreuses



Mécanismes de toxicité des contaminants environnementaux

➤ Altération du fonctionnement des mitochondries

→ Reprogrammation métabolique = une des propriétés des cellules cancéreuses

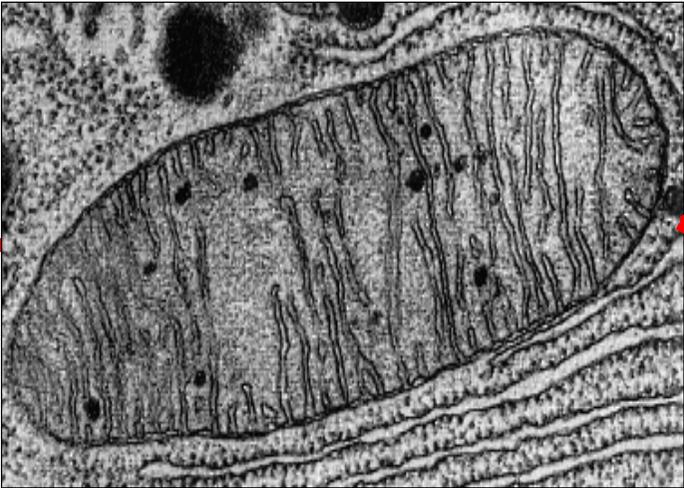


Exposition au B[a]P → switch métabolique → survie cellulaire + migration

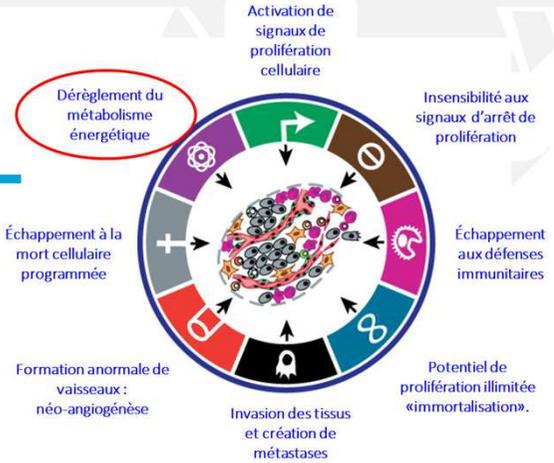
Mécanismes de toxicité des contaminants environnementaux

➤ Altération du fonctionnement des mitochondries

Contaminants environnementaux



Energie
Respiration cellulaire
Thermogenèse
Stockage du calcium



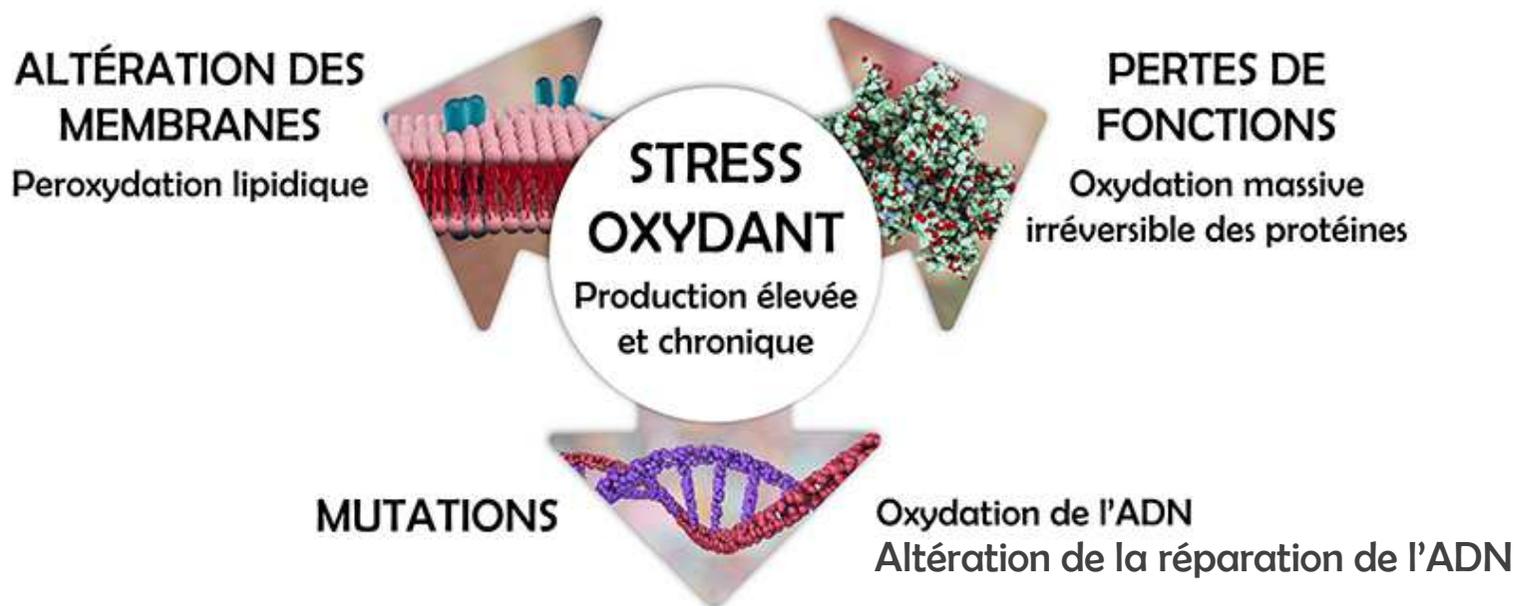
Reprogrammation métabolique

Stress oxydant

Mécanismes de toxicité des contaminants environnementaux

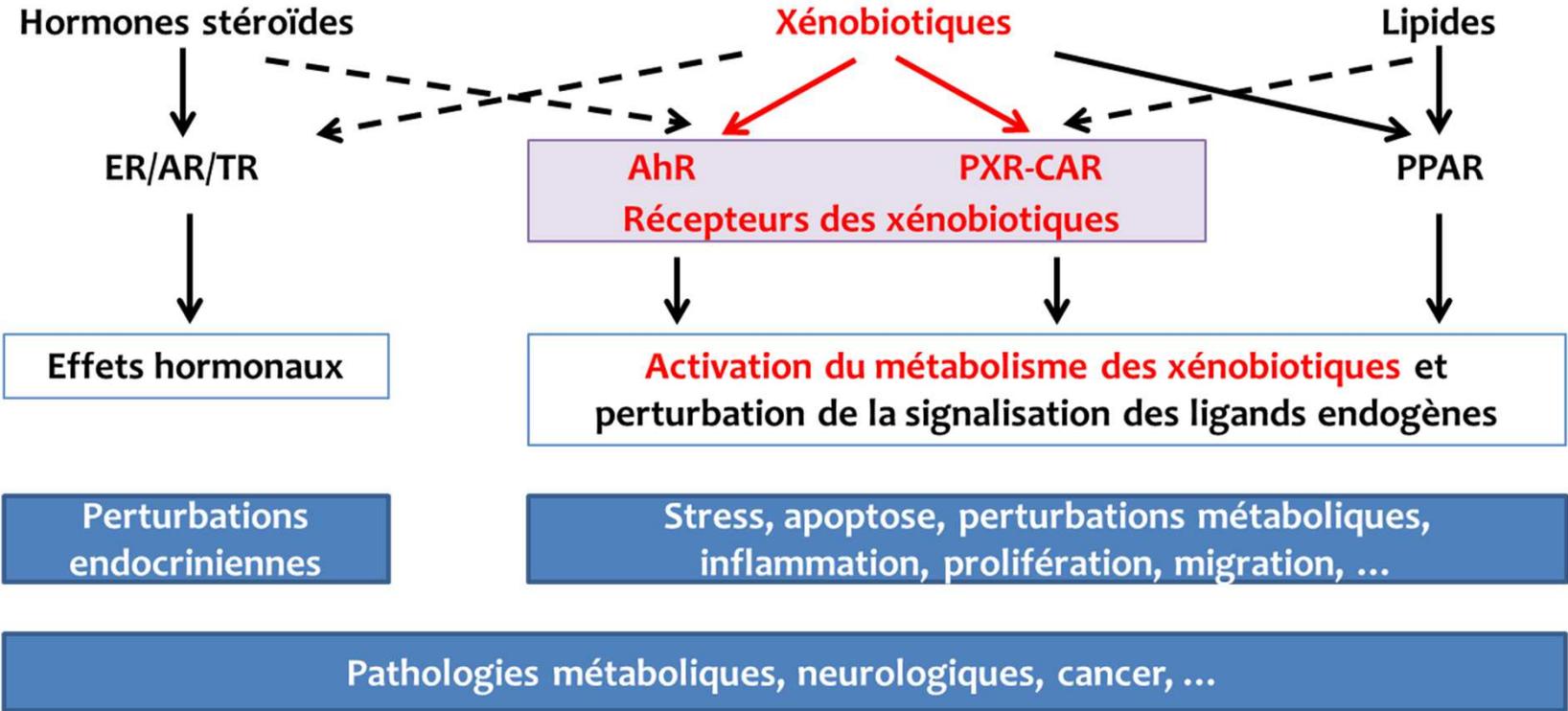
➤ Altération du fonctionnement des mitochondries

→ Production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) avec atteintes de l'ADN, de l'ARN et des protéines (oxydation, nitration/nitrosation, halogénéation)



Mécanismes de toxicité des contaminants environnementaux

- **Liaison illégitime** aux récepteurs ER, AR, TR, ou PPAR
- perturbations endocriniennes et/ou métaboliques



Mécanismes de toxicité des contaminants environnementaux

- **Liaison illégitime** aux récepteurs ER, AR, TR, ou PPAR
- perturbations endocriniennes et/ou métaboliques

Ex : Diéthylstilbestrol (distilben)

hormone de synthèse non stéroïdienne à activité oestrogénique prescrite en abondance pendant les grossesses entre 1950 et 1970 (↓ fausses couches, risques de prématurités et hémorragies gravidiques)

≈ 160.000 enfants exposés *in utero* en France

Mères exposées

Cancer du sein, de l'endomètre, des ovaires et du col utérin

1^{ère} génération

Cancer du vagin et du col utérin
Anomalies structurales, morphologiques et fonctionnelles au niveau du vagin, du col et du corps de l'utérus chez les filles, des testicules, de l'urètre et des épидидymes chez les garçons

2^{ème} génération

Malformations de l'appareil génital chez les garçons
Malformations de l'œsophage, de la cavité buccale et des anomalies de l'appareil musculo-squelettique



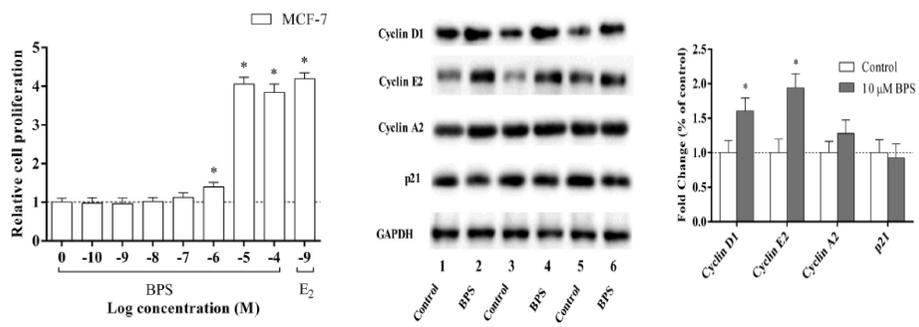
Un perturbateur endocrinien est une substance provoquant des effets néfastes sur la santé d'un organisme ou sa descendance, en agissant sur le système endocrinien ([OCDE, 1997](#)).

Mécanismes de toxicité des contaminants environnementaux

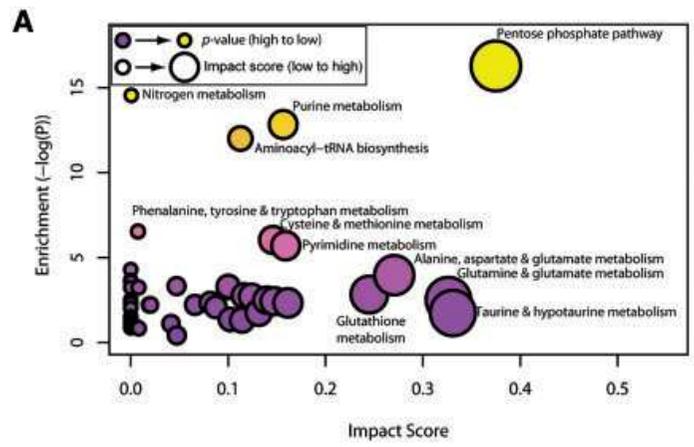
Nault, Tox Sci, 2016
 Lin, Tox and Appl Pharmacol, 2019
 Diry, Oncogene, 2006

➤ Dérégulation de l'expression de gènes et de la signalisation cellulaire

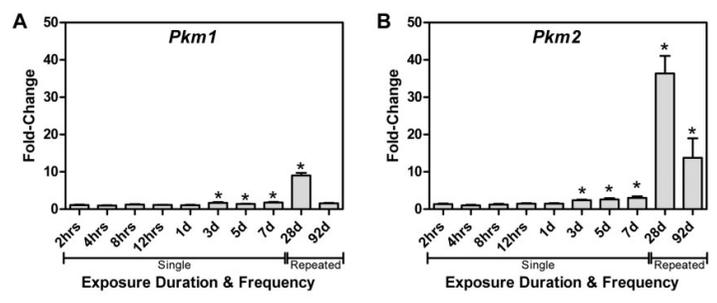
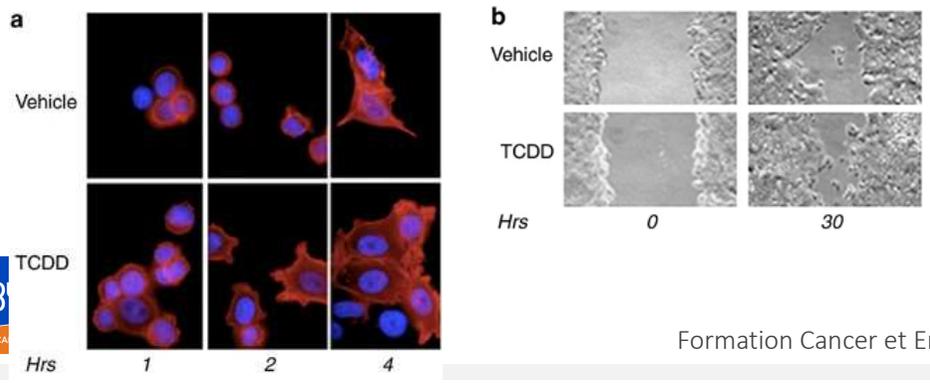
Prolifération cellulaire



Métabolisme glucidique, lipidique et aa



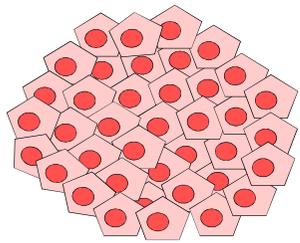
Migration et invasion cellulaires



Contaminants environnementaux et cancer

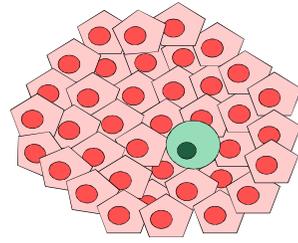
De multiples liens

Croissance normale régulée par le cycle cellulaire ou par l'apoptose



Initiation

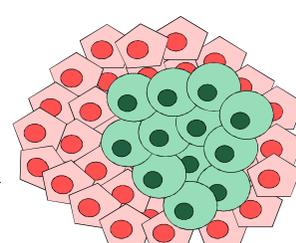
Contaminants
cancérogènes
génotoxiques



Expansion clonale de la cellule mutée avec croissance dérégulée
Lésion pré-cancéreuse

Promotion

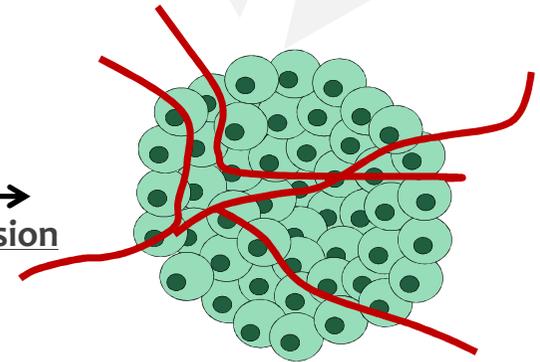
Contaminants
cancérogènes non
génotoxiques



Vascularisation

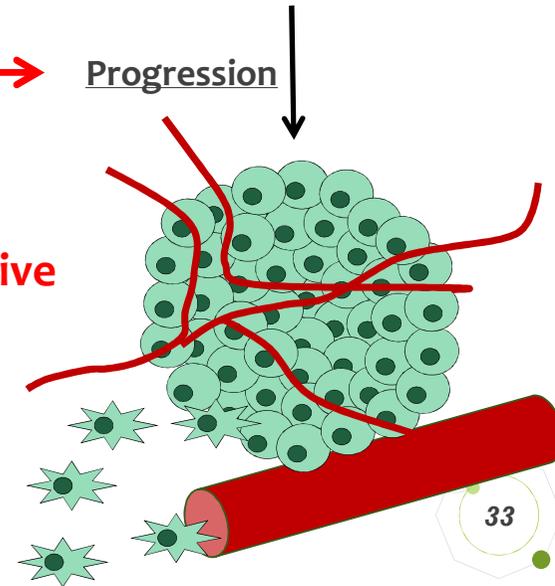
Progression

Tumeur maligne



Progression

Tumeur maligne invasive
Métastases



Conclusion

D'après Hanahan et Weinberg, 2017
doi.org/10.1002/9781119000822.hfcm002

Les mécanismes de toxicité des contaminants environnementaux sont multiples

Ils peuvent affecter différentes étapes de la cancérogenèse par :

- des propriétés génotoxiques directes
- des propriétés génotoxiques indirectes
- leur capacité à altérer le fonctionnement des mitochondries, moduler l'expression des gènes, perturber les voies de signalisation cellulaire et impacter le fonctionnement endocrinien

Certains effets sont transgénérationnels et impliquent des dérégulations épigénétiques

