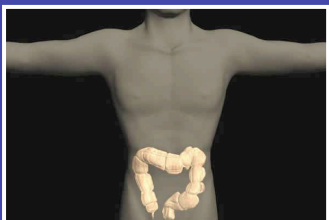


L' intestin : une nouvelle cible des perturbateurs endocriniens

Viorica BRANISTE

Neuro-Gastroentérologie & Nutrition, INRA, Toulouse



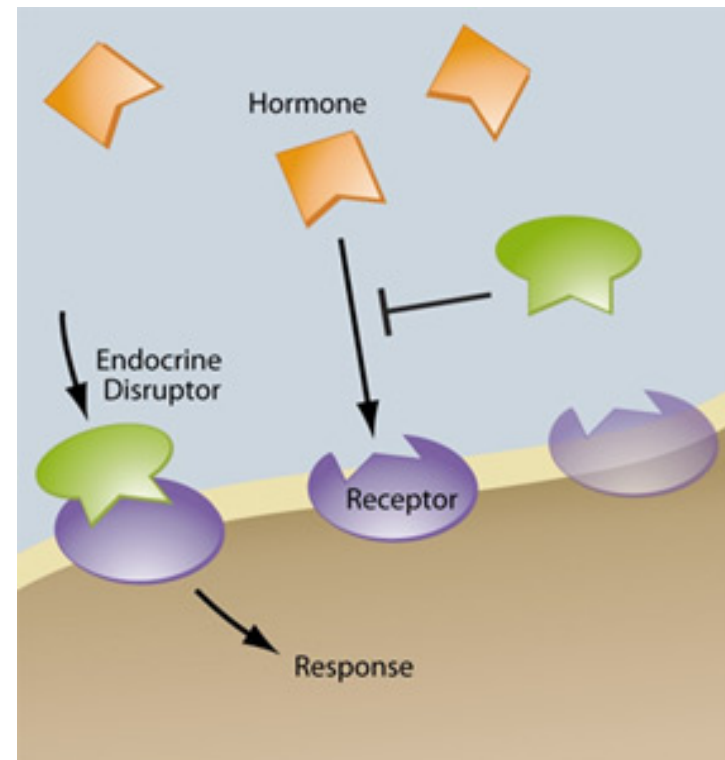
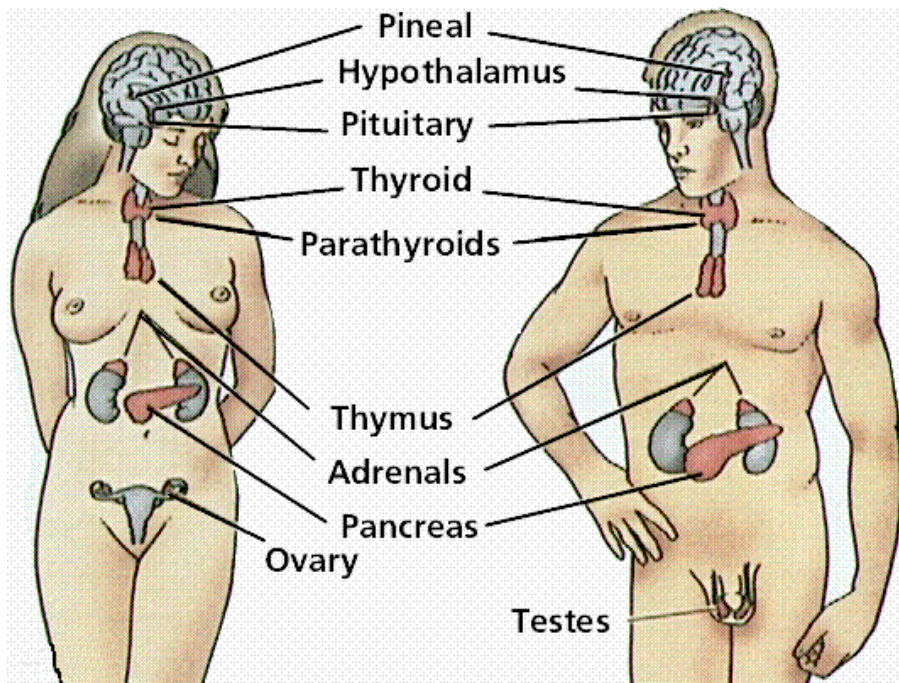
ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT

INRA

Les perturbateurs endocriniens

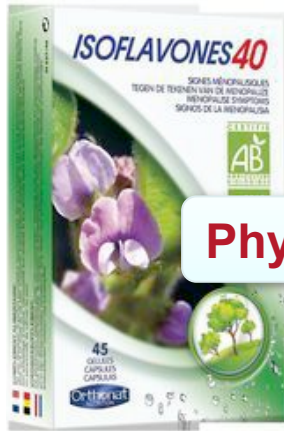
OMS: Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants.

Comment les perturbateurs endocriniens agissent-ils ?



Les sources de perturbateurs endocriniens

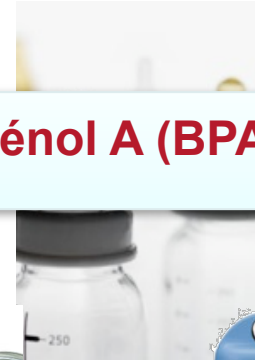
Xénoestrogènes



Phytoestrogènes



Bisphénol A (BPA)

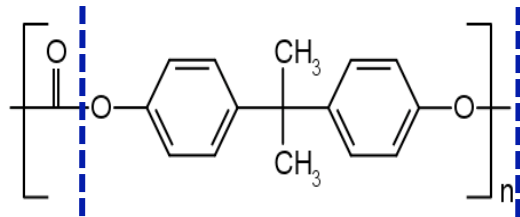


Cadmium

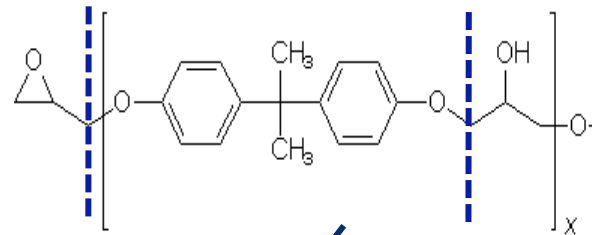


Bisphénol A

polycarbonate

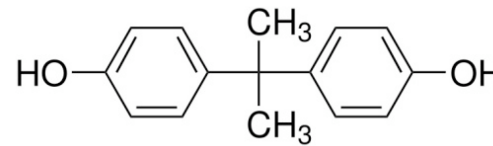


résine époxy

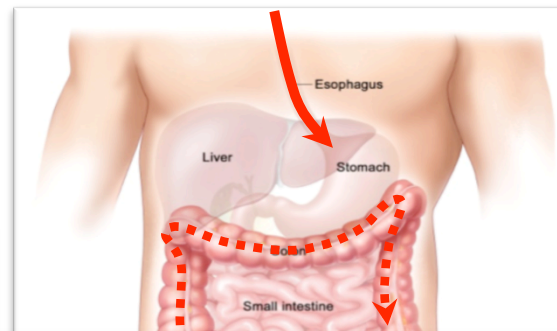


Haute température,
pH acide, ...

aliments



Bisphénol A



3 millions tonnes/an dans le monde → 1.75 kg/citoyen/an

Concentration de BPA dans les fluides humains 0,1 - 10nM

Calafat et al, 2008; Vandenberg et al, 2007; Sun et al, 2004

Les doses de référence:

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level = 5 mg/kg/jour

DJA : Dose Journalière Admissible pour l'homme = NOAEL/100 (50 µg/kg/jour)

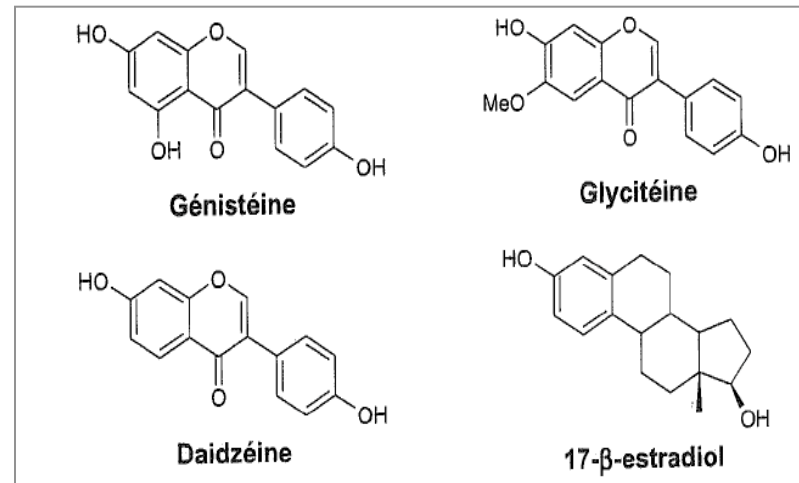


Isoflavones du soja



**Glycine max
(L.) Merr.**

54% Daidzéine
33% Glycitéine
13% Génistéine



Forme inactive: isoflavone + glycoside
Forme active: isoflavone aglycone

Dose journalière admissible:
1mg/kg/jour d' aglycone d' isoflavones



18 à 47 mg isoflavones /L de préparation reconstituée sous forme de génistéine et de daidzéine

Molécule	Plante source de la molécule
Isoflavonoïdes	Soja et dérivés
Génistéine - dadzéine - biochanine A	Haricot - pois - pois chiche - lentilles - arachide - orge - seigle - noix
Formononétine – glycitéine	Tréfle rouge - kudzu - houblon
	Thé - iris
7 O-glucosides et 7 O-glucosides acylés de génistéine - dadzeine - biochanine A formononétine – glycitéine	Astragalus
8C-glucoside dadzéine = puerarine	

Cadmium – un metallohormone



Une cigarette = 1g = 0.2-1µg Cd

Satarug and Moore, Environ Health Perspect 2004



REACH : INTERDICTION DU CADMIUM DANS LES BIJOUX ET LES MATIÈRES PLASTIQUES FIN 2011

RÈGLEMENT (UE) N° 494/2011 DE LA COMMISSION
du 20 mai 2011

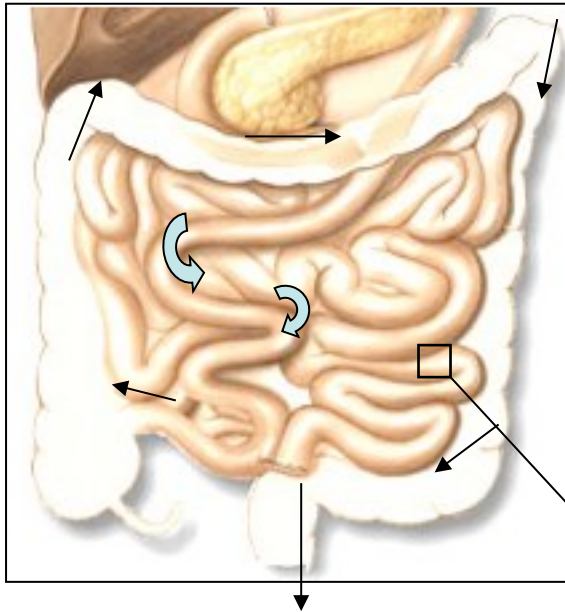
modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), en ce qui concerne l'annexe XVII (Cadmium)

Un toxique cumulatif:
demi-vie biologique > 15 ans

Dose hebdomadaire tolérable – 2.5µg/kg
(TWI – tolerable weekly intake)
EFSA 2011

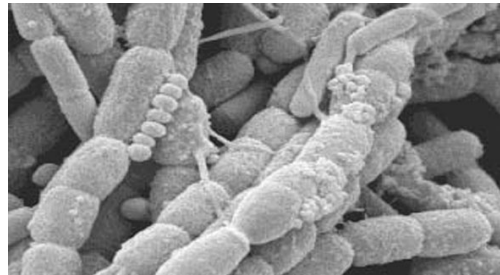
Barrière intestinale – une nouvelle cible des perturbateurs endocriniens

1. La motricité (transit)



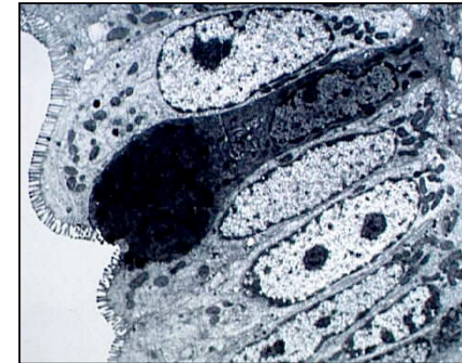
Evite l'adhésion massive des bactéries pathogènes aux cellules épithéliales

2. Barrière écologique (flore intestinale)



S'oppose à la colonisation par les bactéries étrangères

3. Le mucus (cellules caliciformes)



Protection de l'épithélium

4. Barrière épithéliale

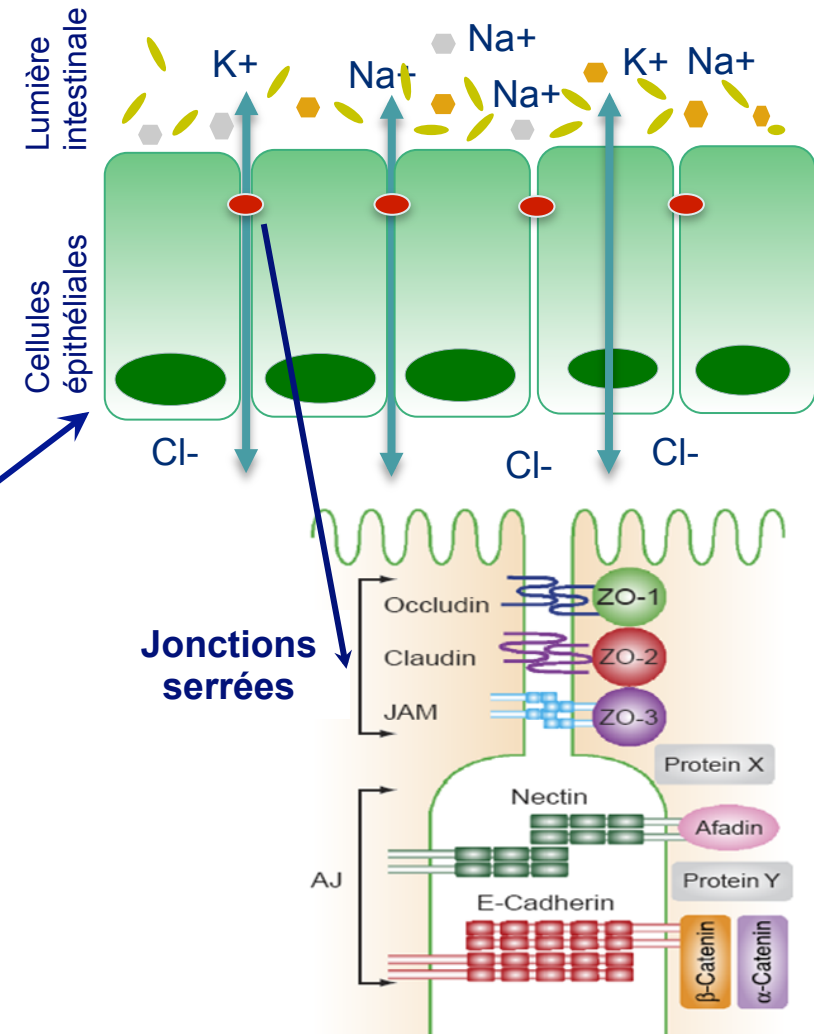
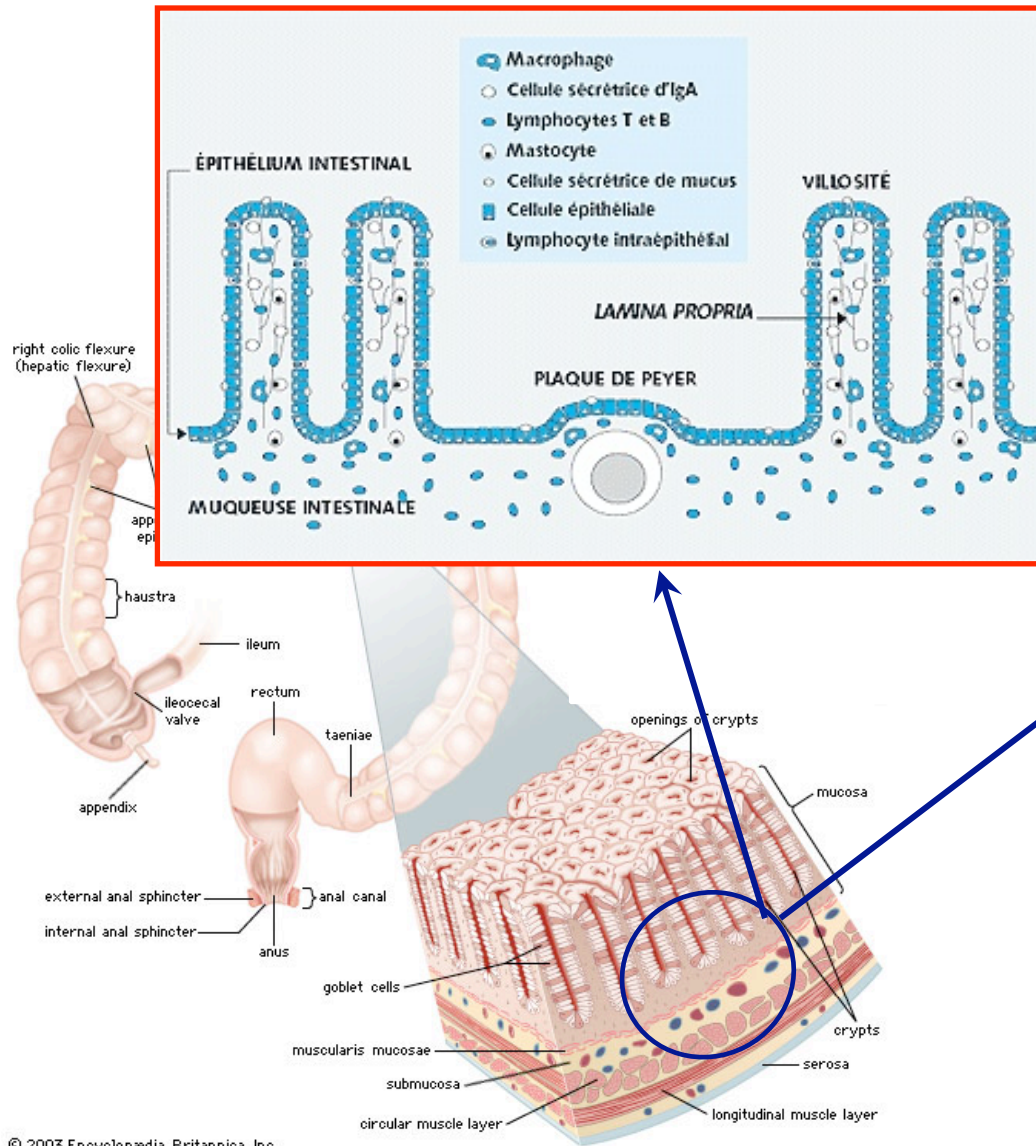


5. Barrière immunologique



macrophages
lymphocytes...

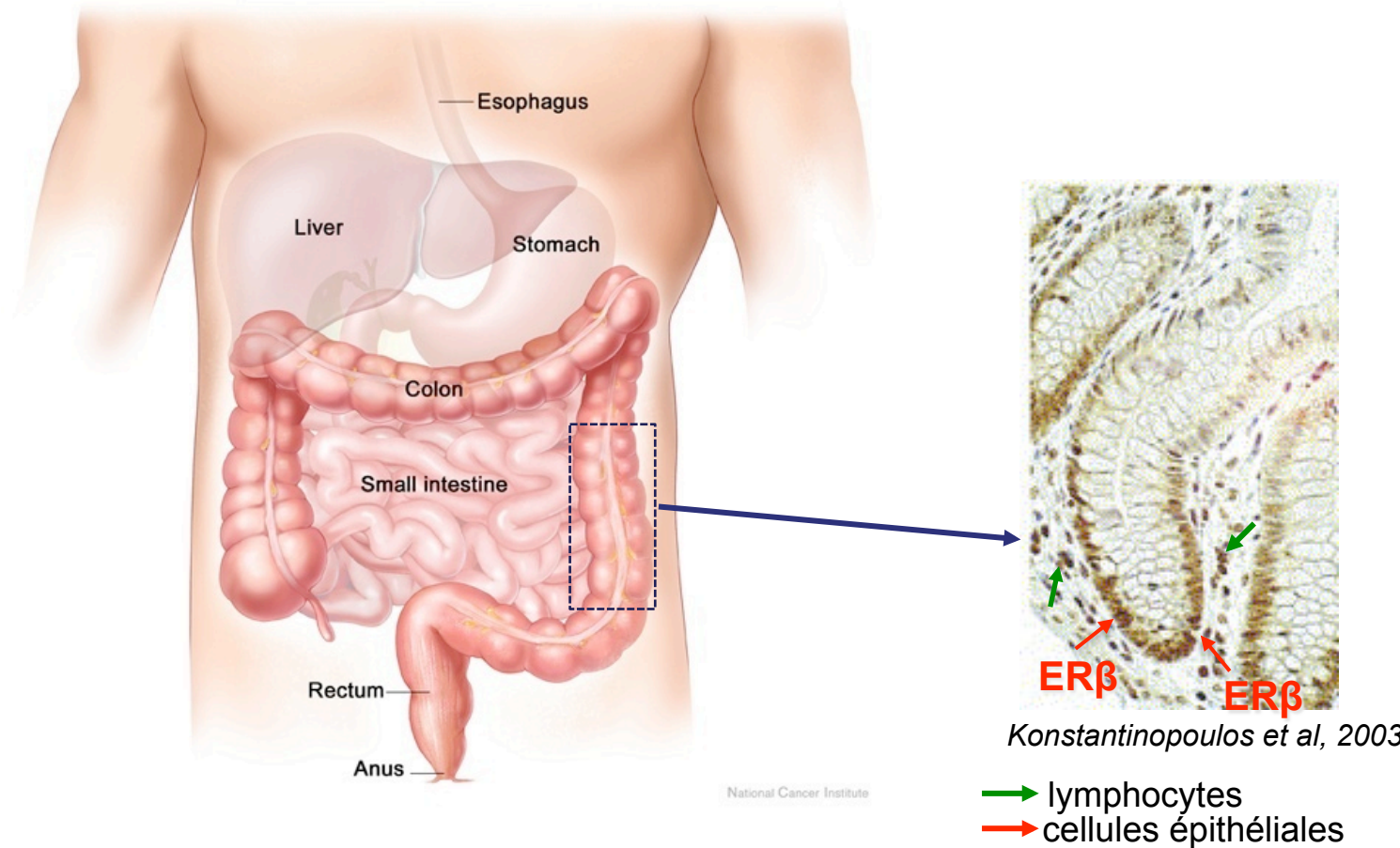
Barrière intestinale – les acteurs



© 2003 Encyclopædia Britannica, Inc.

GALT Gut Associated Lymphoid Tissue

La régulation de la barrière intestinale par les oestrogènes

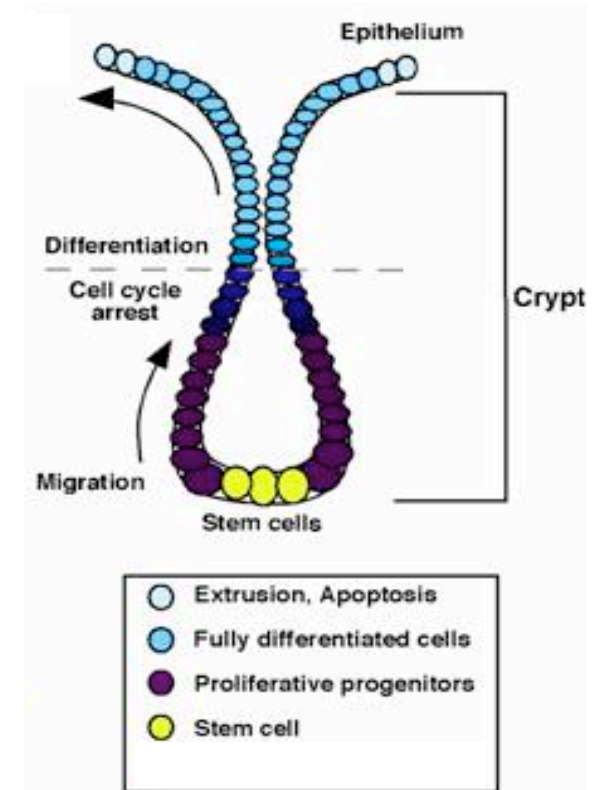
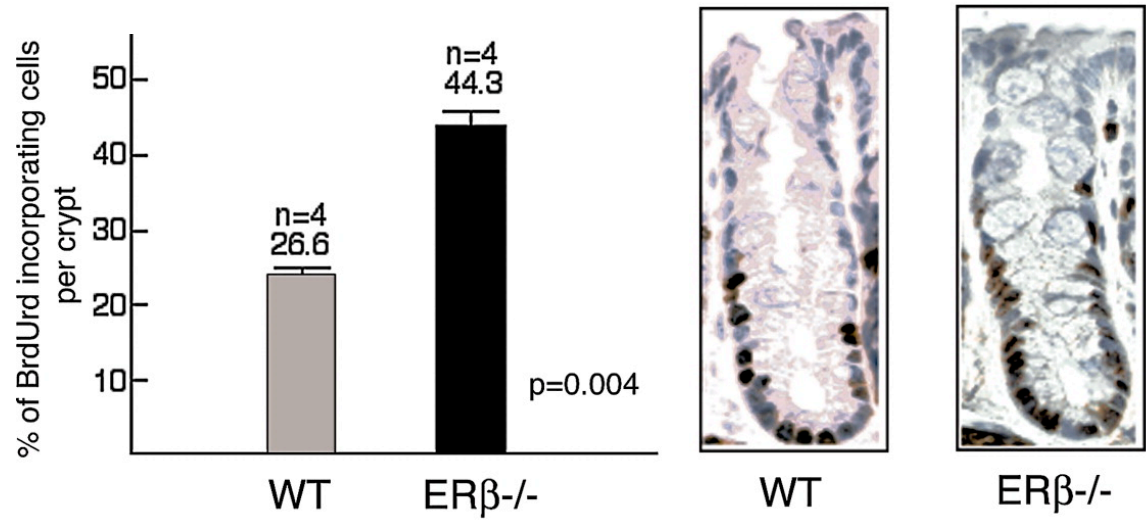


↪ Les **récepteurs aux œstrogènes (ER)** sont exprimés dans le tractus gastro-intestinal, et plus particulièrement dans le côlon (Foley et al, 2000; Kawano et al, 2004)

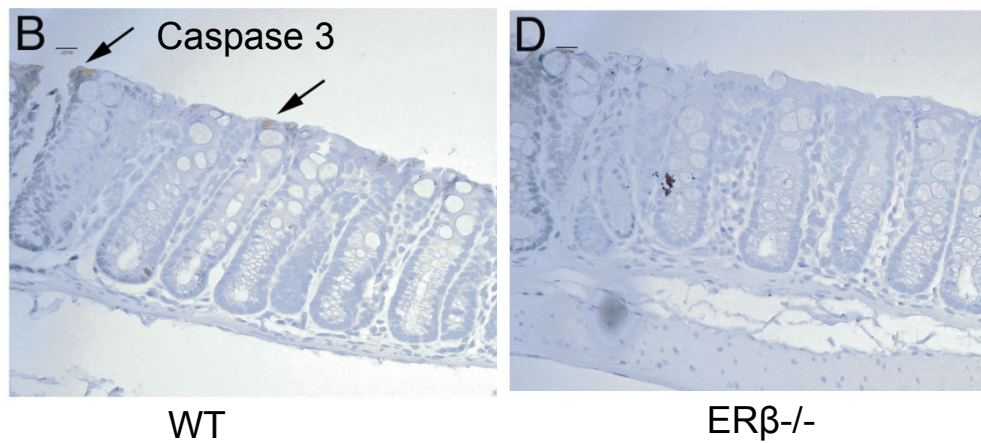
↪ **ER-β** est le **récepteur prédominant** dans le **côlon**, principalement exprimé dans les **cellules épithéliales** (Campbell-Thompson et al, 2001; Konstantinopoulos et al, 2003; Weyant et al, 2001)

Les œstrogènes & le renouvellement de l' épithélium intestinal

Prolifération cellulaire



Apoptose

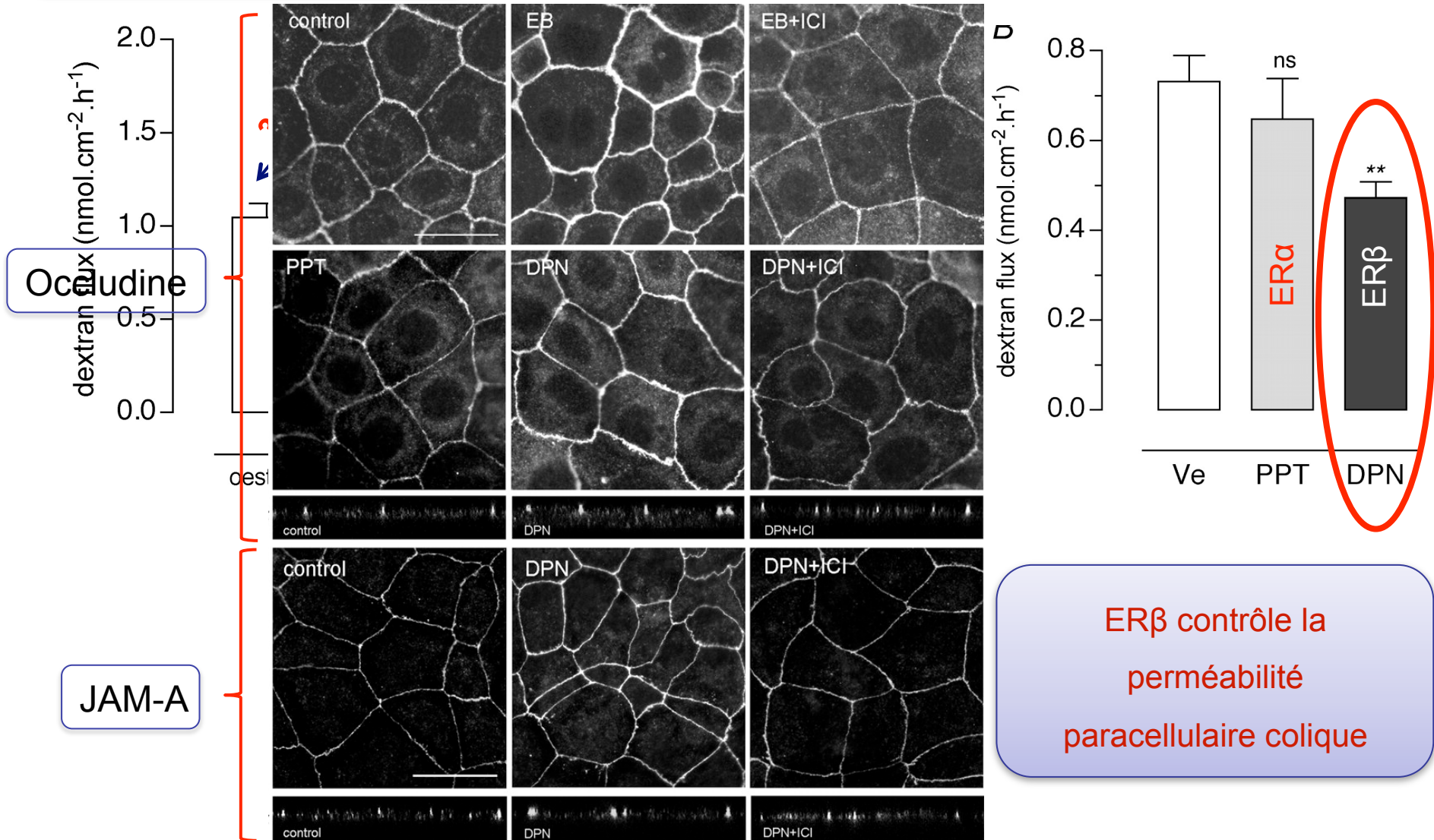


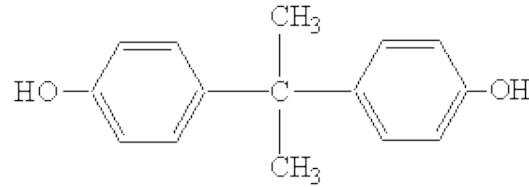
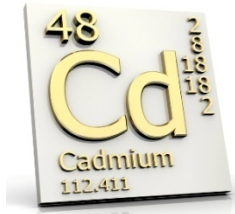
ERβ est essentiel dans le maintien de l'homéostasie cellulaire dans le côlon.

Les œstrogènes & la perméabilité intestinale

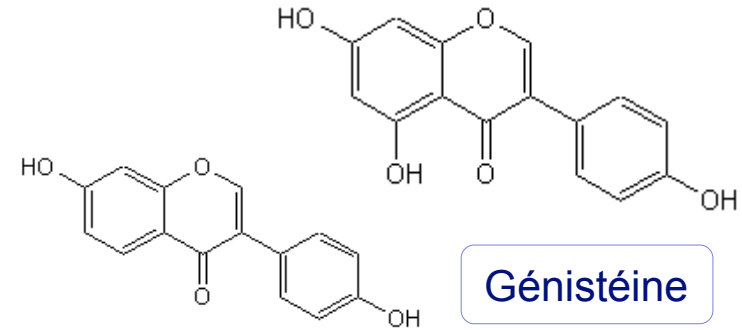
Perméabilité paracellulaire colique & cycle sexuel

Perméabilité & le rôle de récepteurs aux œstrogènes





Bisphénol A



Génistéine

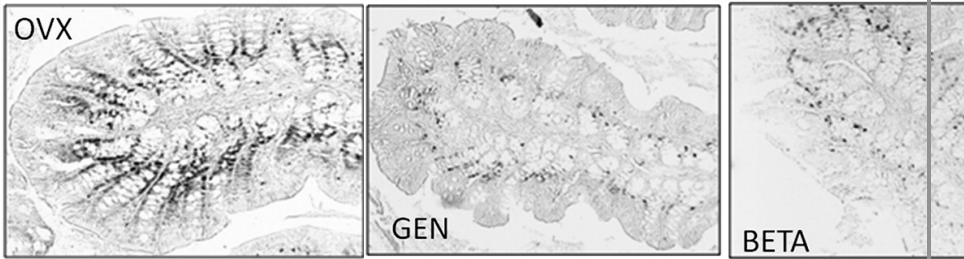
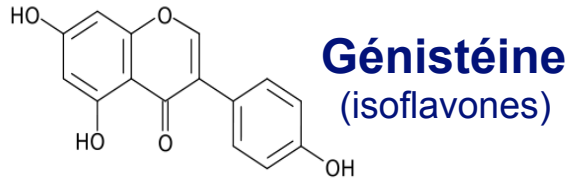
Daidzéine

Quels sont les effets des perturbateurs endocriniens sur la barrière intestinale adulte?

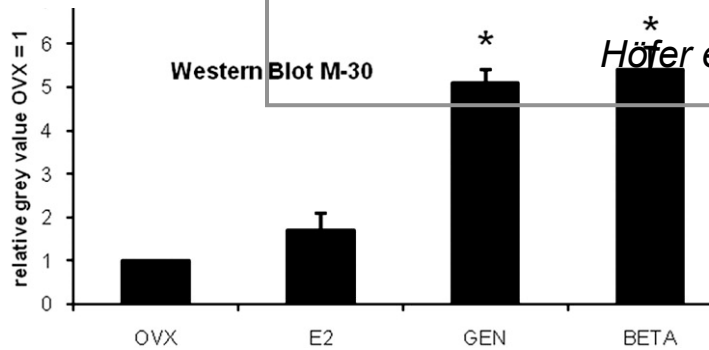
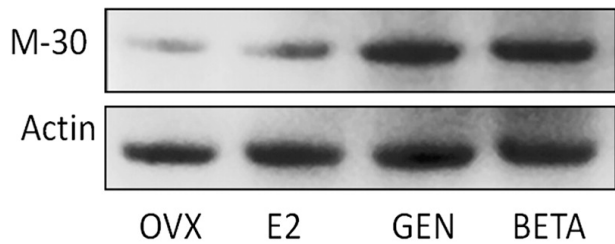
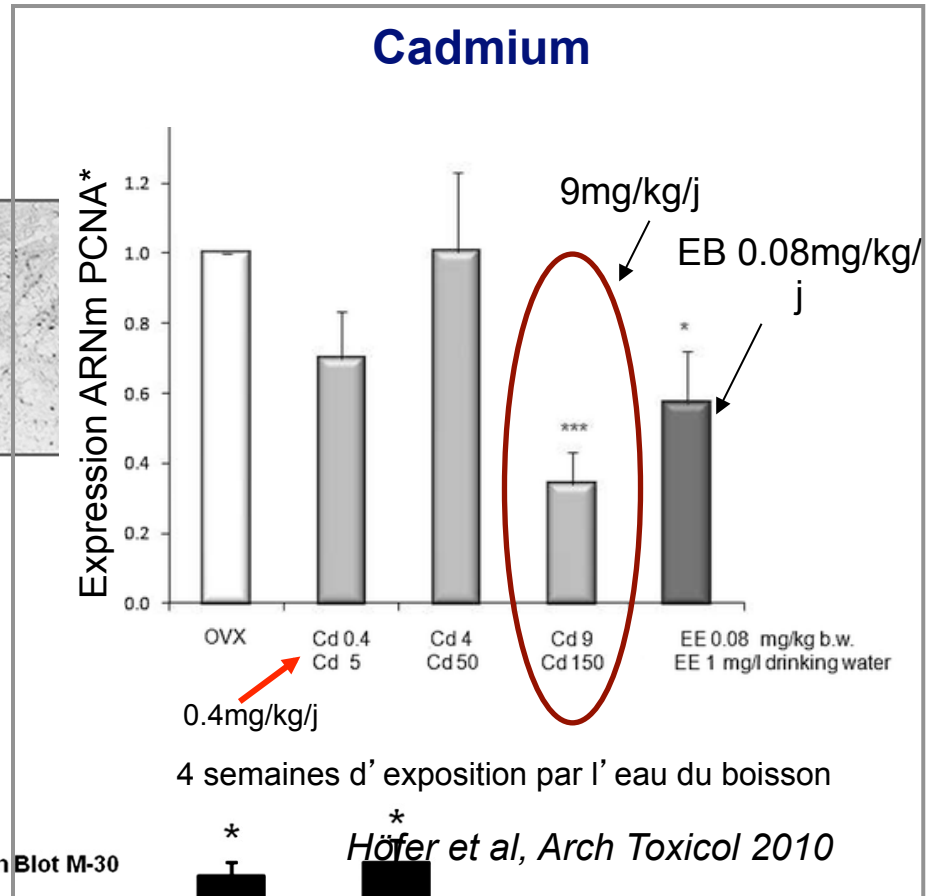




Les xénoestrogènes & le renouvellement de l'épithélium intestinal



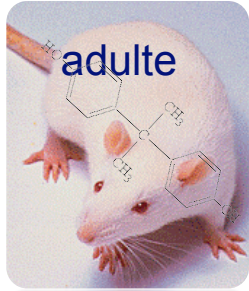
Génistéine inhibe la prolifération cellulaire et induit l'apoptose cellulaire au niveau colique chez le rat adulte



3 semaines : Génistéine - 10mg/kg/j
ERβ - 100µg/kg/j

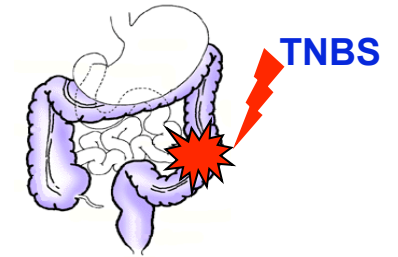
Schleipen et al. Carcinogenesis 2011

•PCNA - proliferation cell nuclear antigen
• M-30 -cytokeratine-18 cleavé

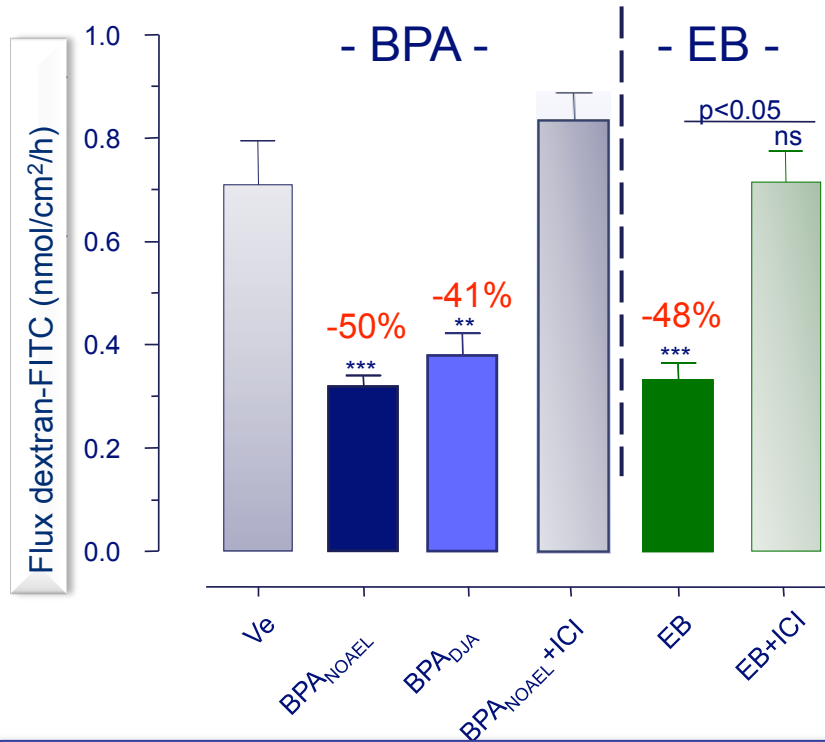


Le xénoestrogènes & la fonction de la barrière intestinale

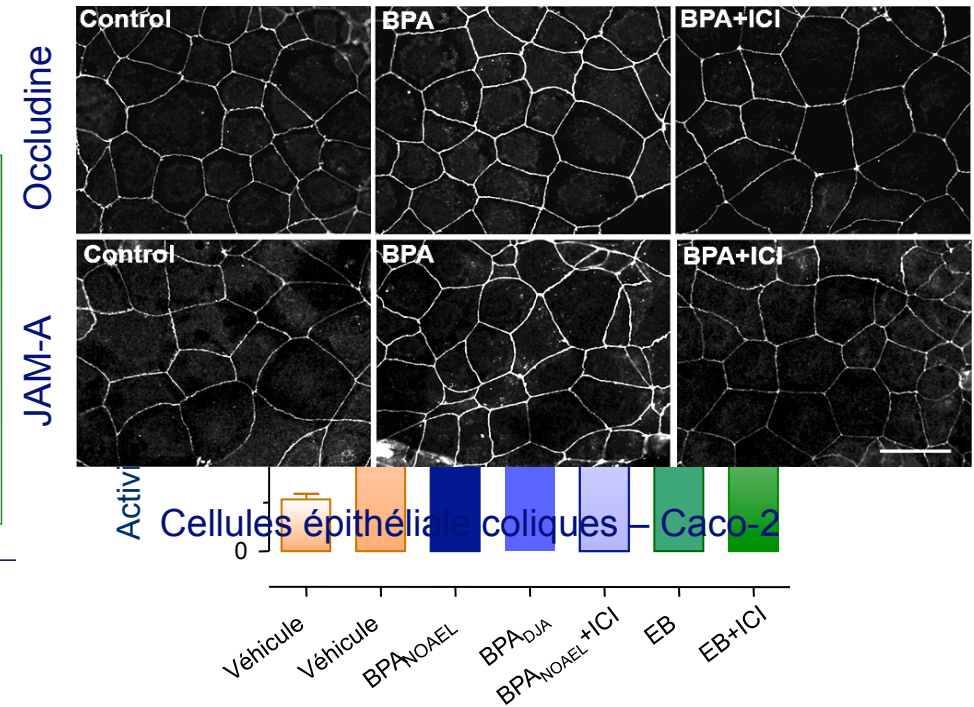
Bisphénol A



Perméabilité colique



Infiltration neutrophilaire



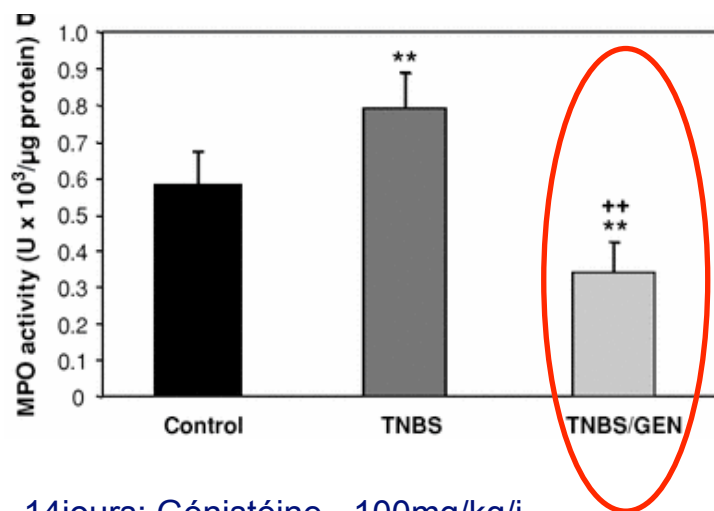
L' exposition directe au BPA à l' âge adulte réduit la perméabilité colique ainsi que la réponse inflammatoire



Le xénoestrogènes & la fonction de la barrière intestinale

Isoflavones

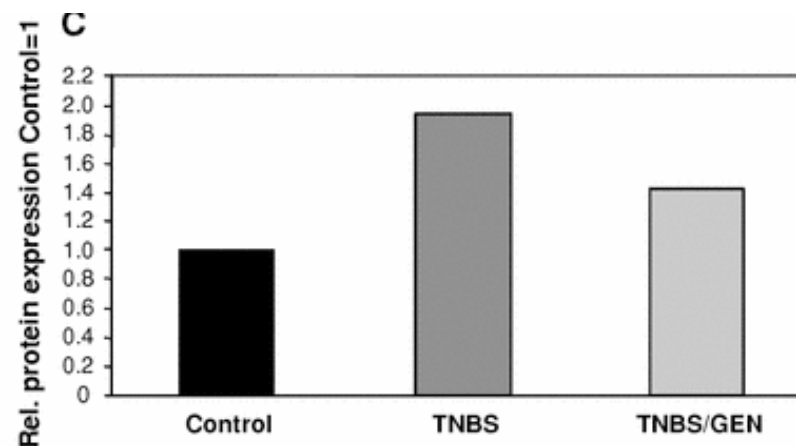
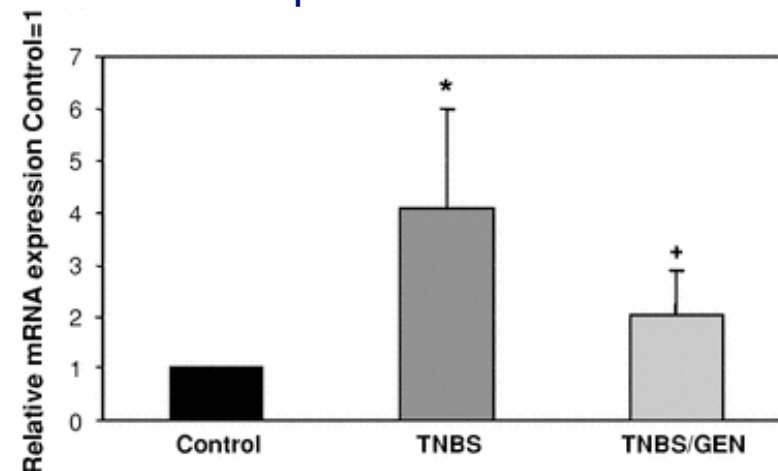
Infiltration neutrophilaire

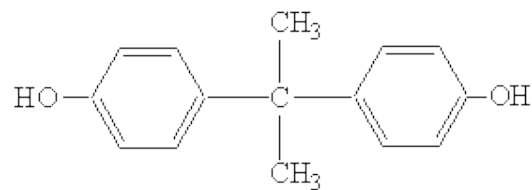
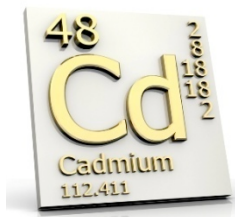


14jours: Génistéine - 100mg/kg/j

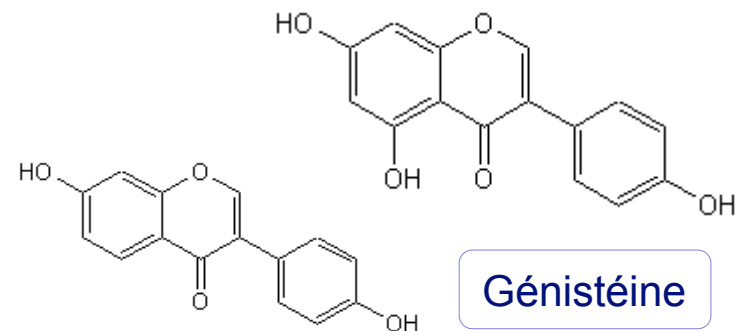
Le traitement par voie orale avec génistéine réduit les lésions tissulaires après l'induction d'une colite expérimentale

Expression COX-2





Bisphénol A



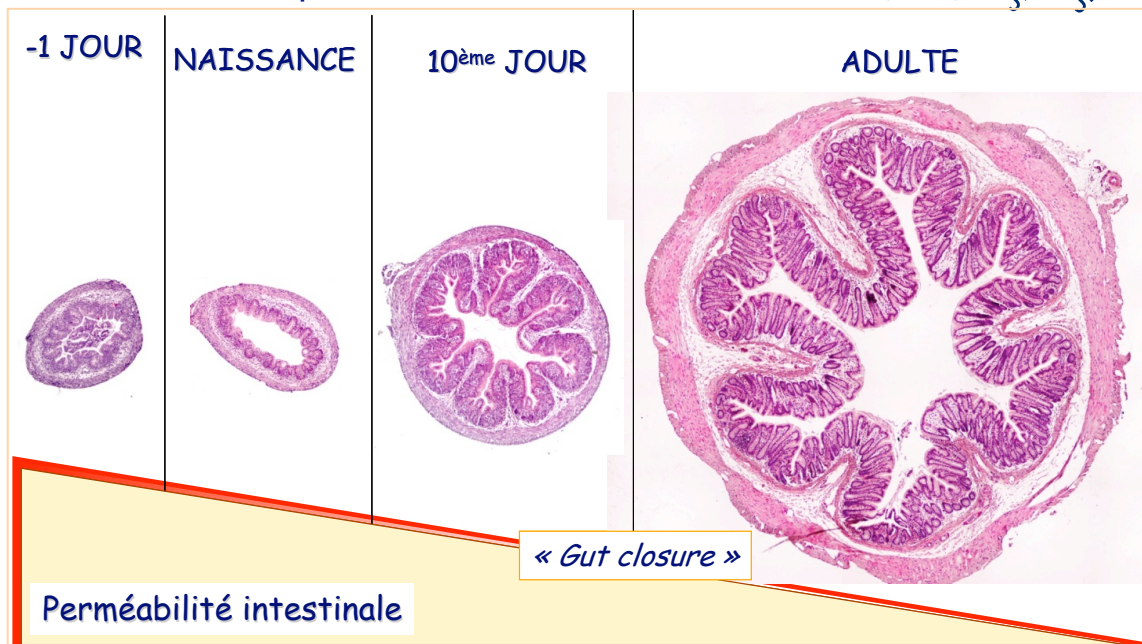
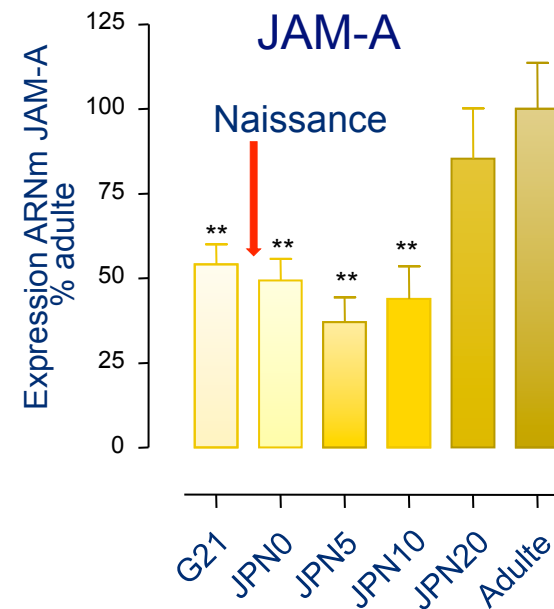
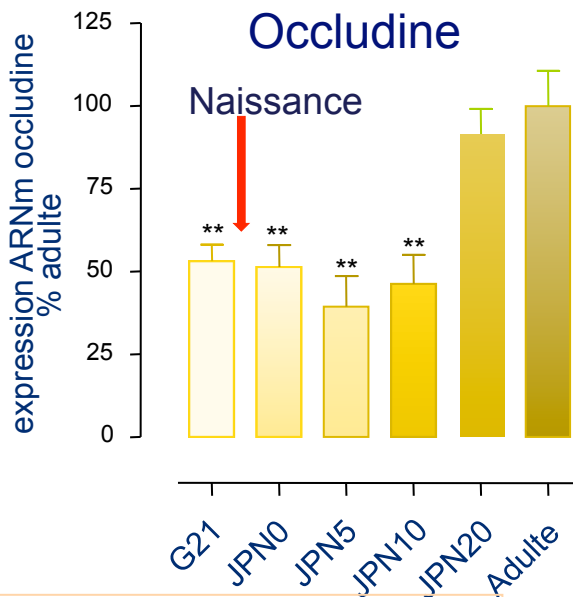
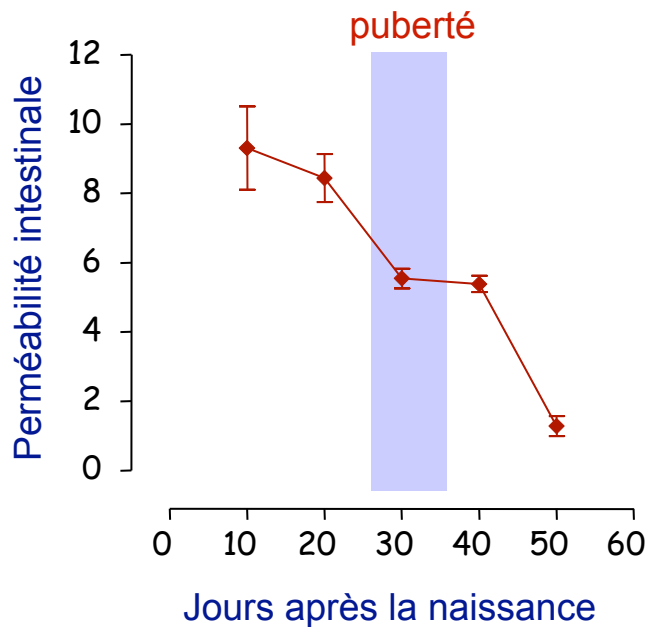
Génistéine

Daidzéine

Quels sont les effets des perturbateurs endocriniens sur la barrière intestinale juvénile?

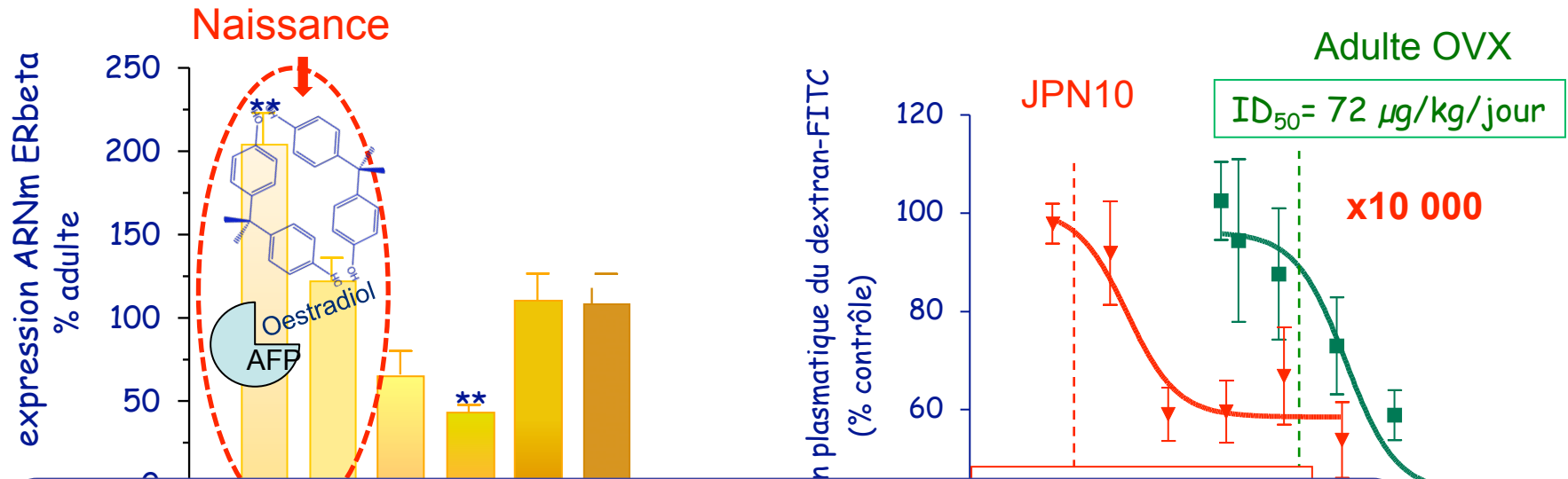


Période périnatale – étape clé dans la maturation de la barrière intestinale



G21 – jour 21 de gestation;
JPN – jours postnataux

Les œstrogènes et la barrière intestinale juvénile (2)

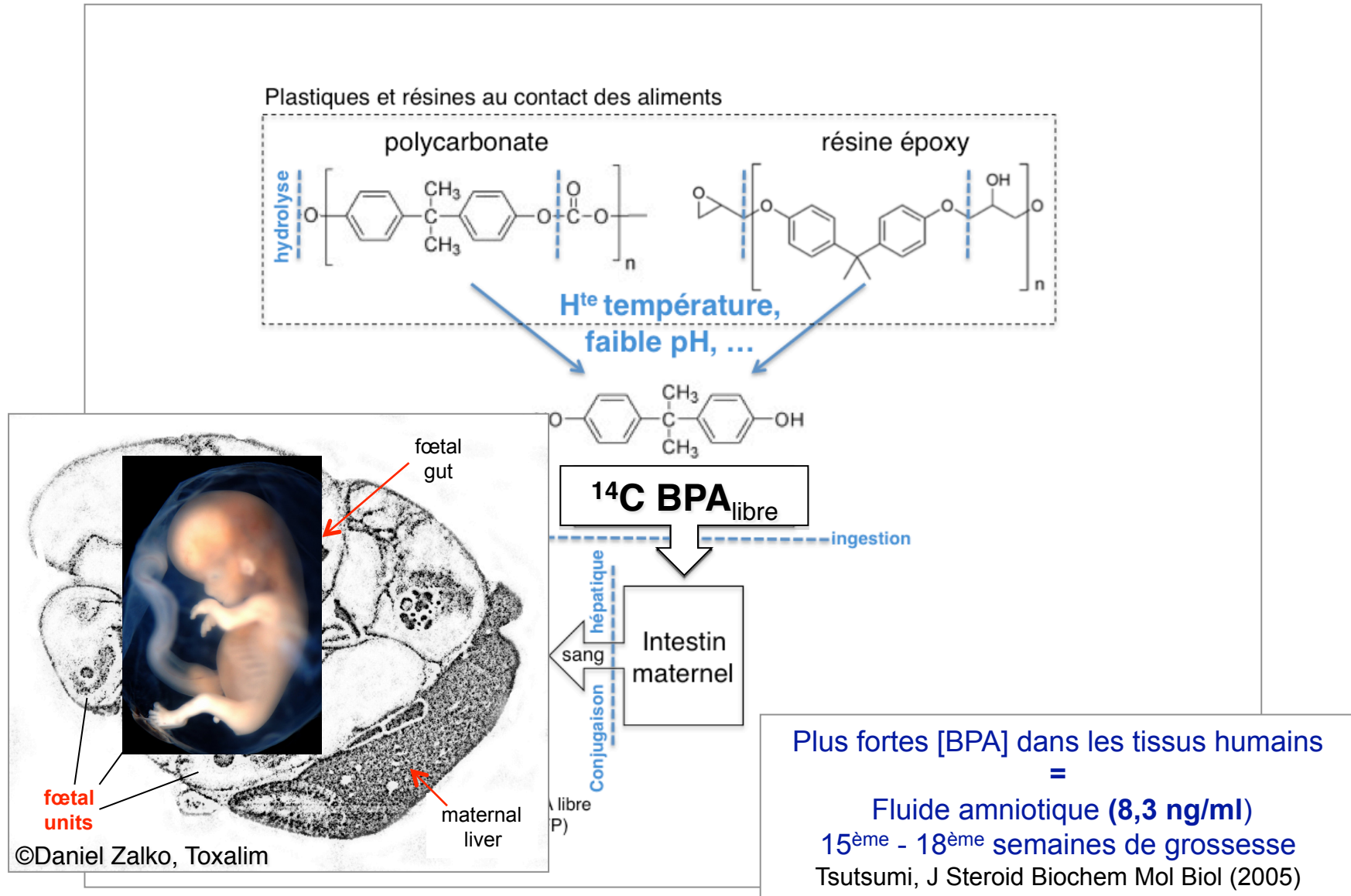


Période périnatale = fenêtre critique du développement de la barrière intestinale et d'exposition aux perturbateurs endocriniens



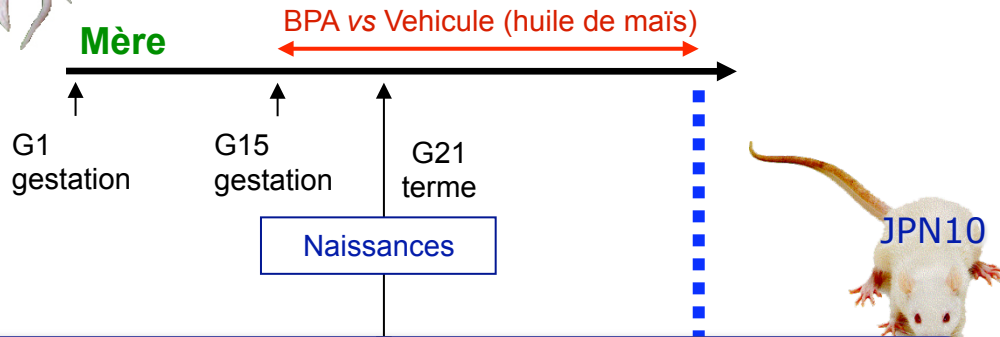
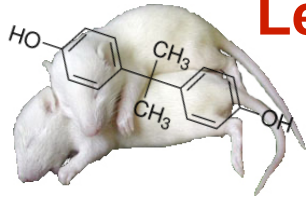
BPA : contamination orale maternelle

Distribution dans le foetus

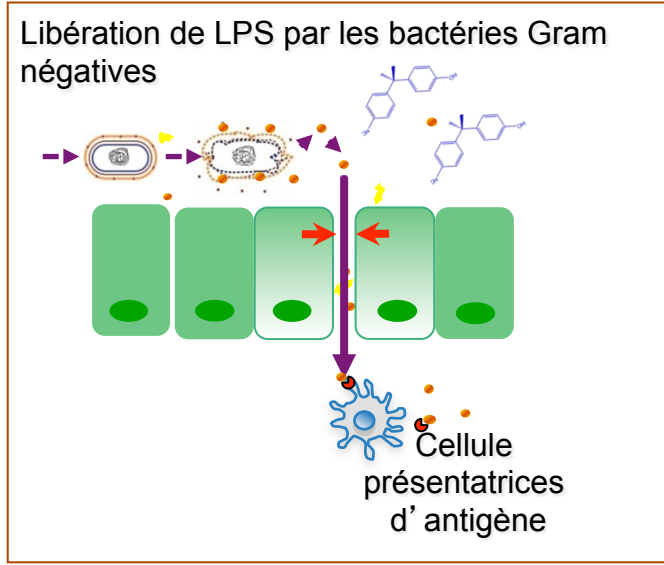
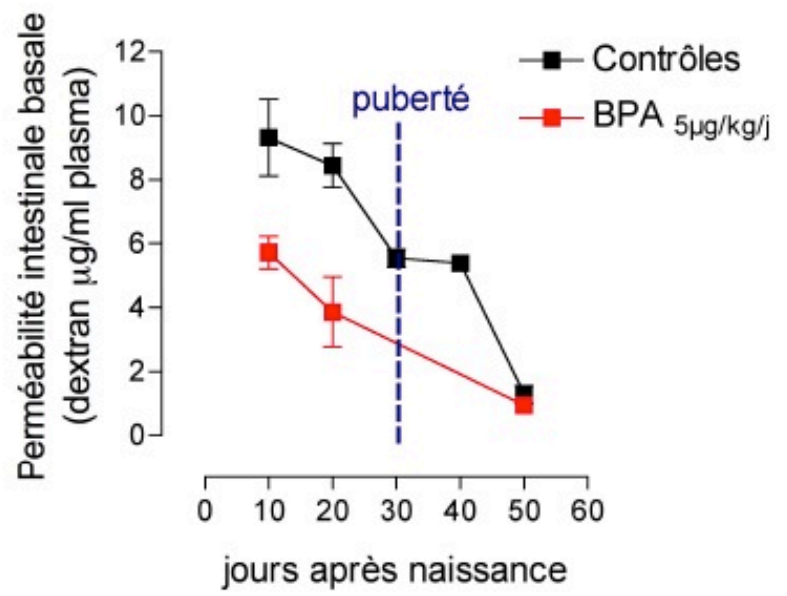
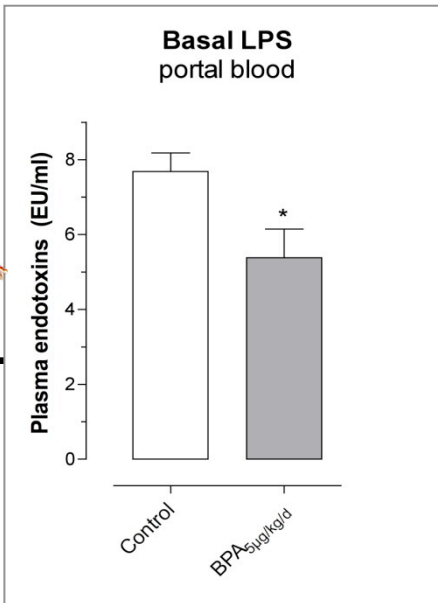


Les xénoestrogènes & la fonction de la barrière intestinale

Bisphénol A - perméabilité intestinale et maturation du GALT

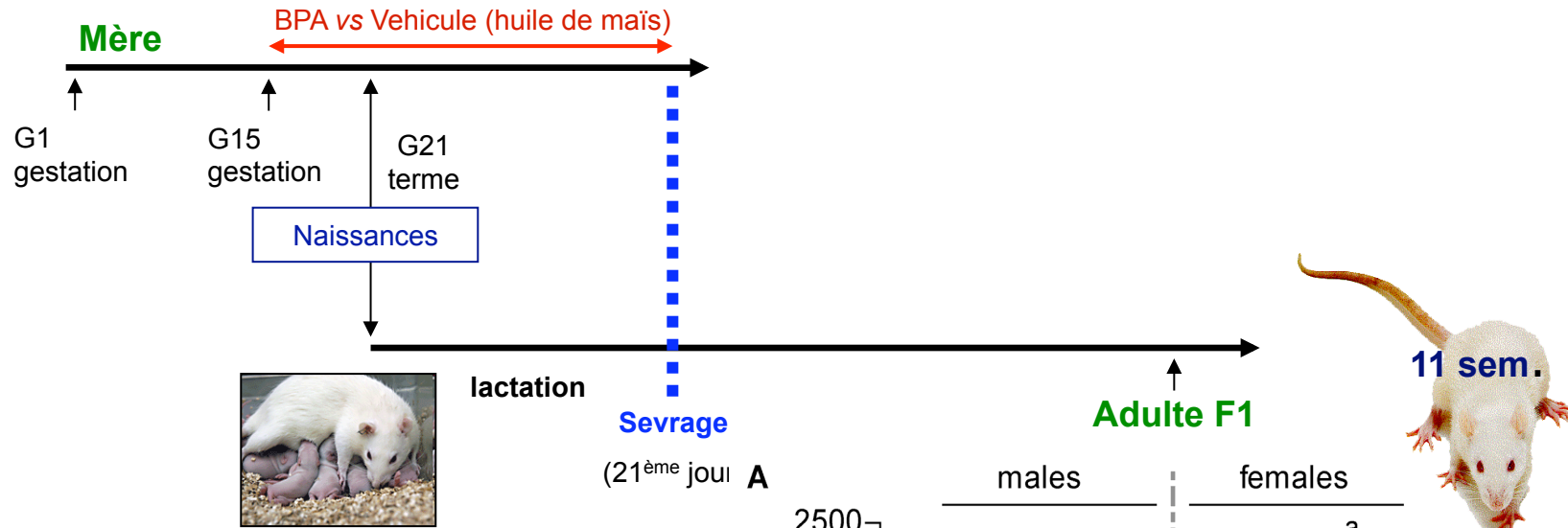


Une exposition périnatale au BPA 5µg/kg/j limite le passage de signatures bactériennes vers le GALT



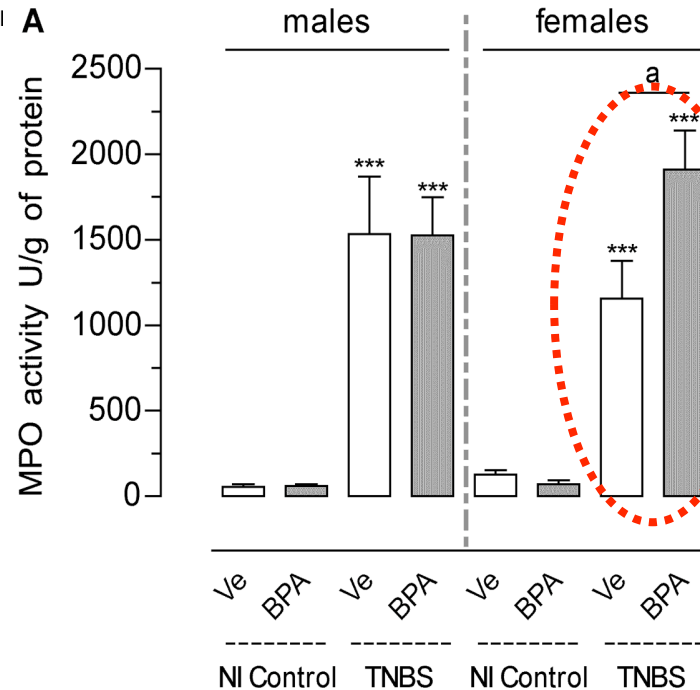
Les xénoestrogènes & la fonction de la barrière intestinale

Bisphénol A – exposition périnatale & déséquilibre immunitaire



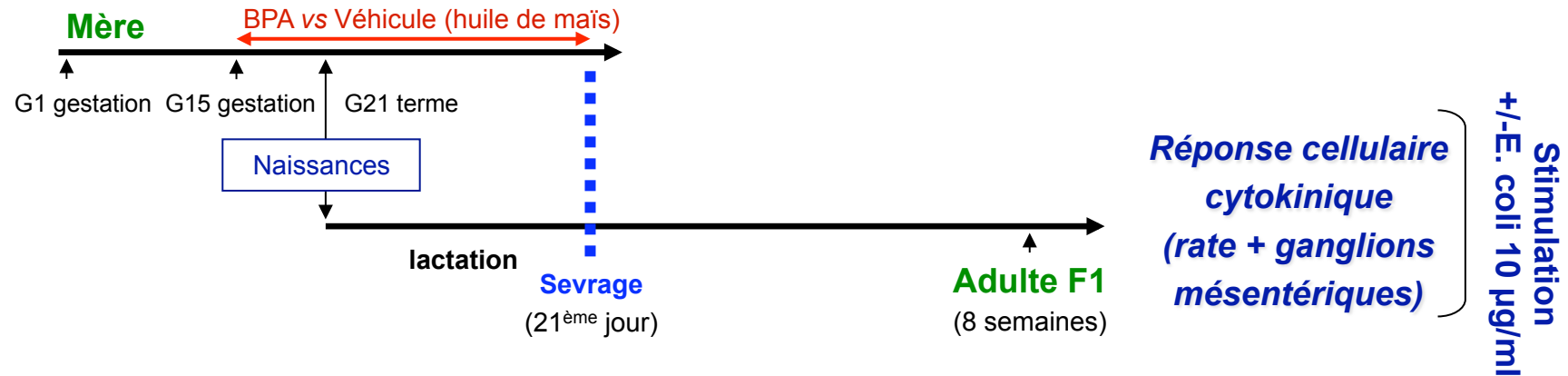
Pro-inflammatoire

*Profil
pro-inflammatoire
Th1*

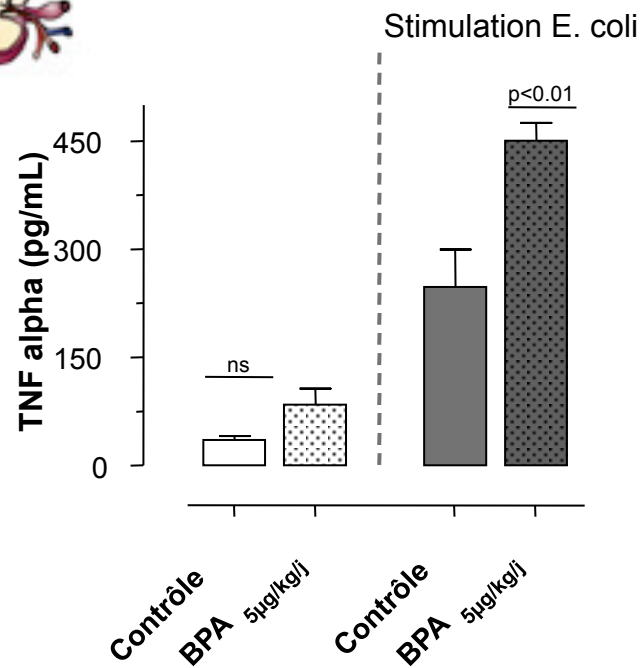


Les xénoestrogènes & la fonction de la barrière intestinale

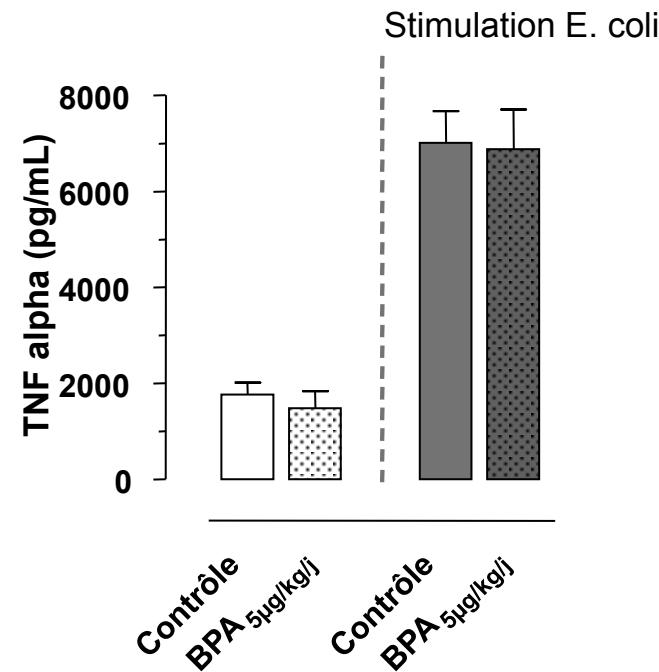
Bisphénol A – exposition périnatale & réponse à la flore commensale



Ganglions mésentériques



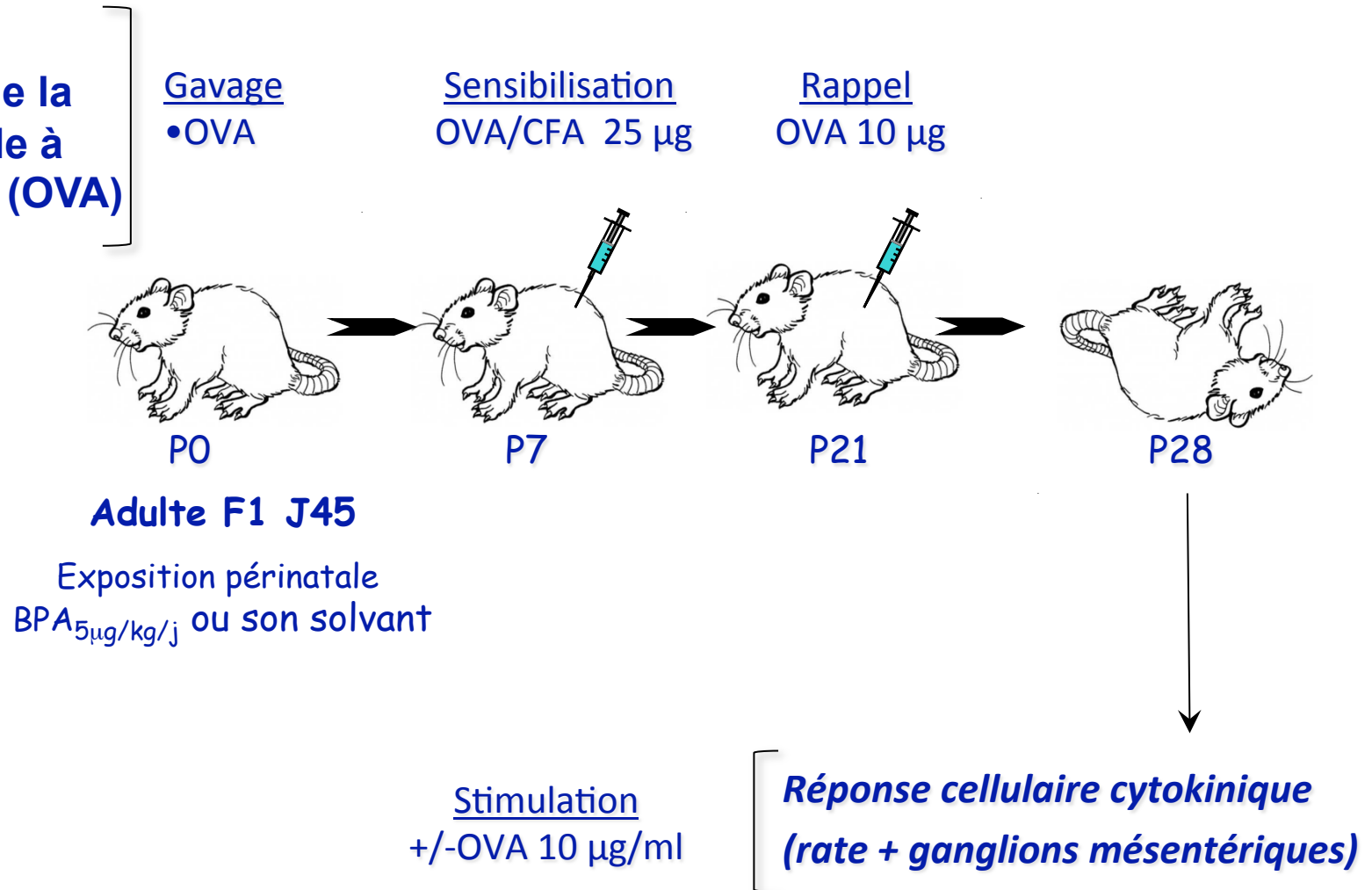
Rate



Les xénoestrogènes & la fonction de la barrière intestinale

Bisphénol A – altération dans la mise en place de la tolérance orale

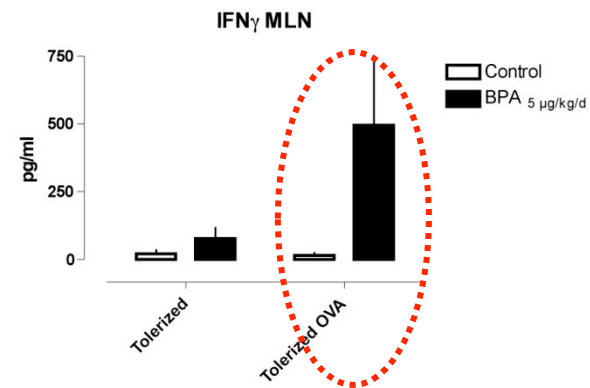
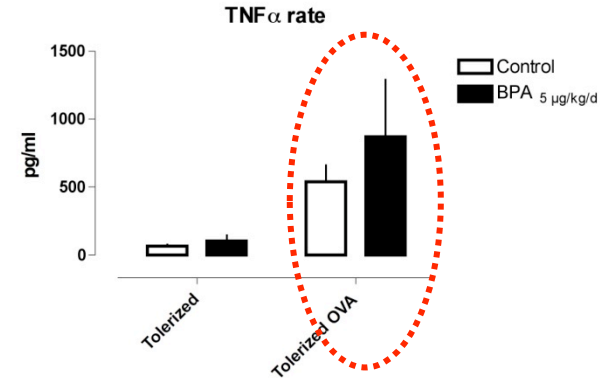
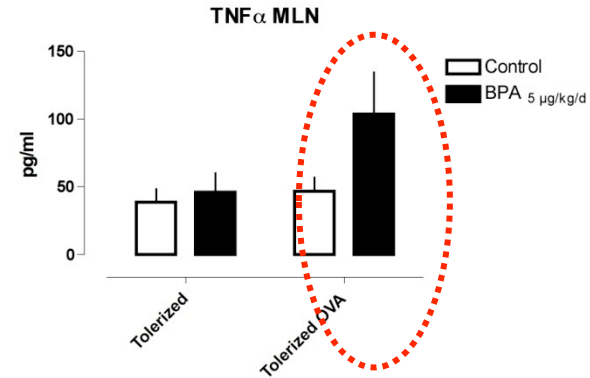
Protocole
d'induction de la
tolérance orale à
l'ovalbumine (OVA)



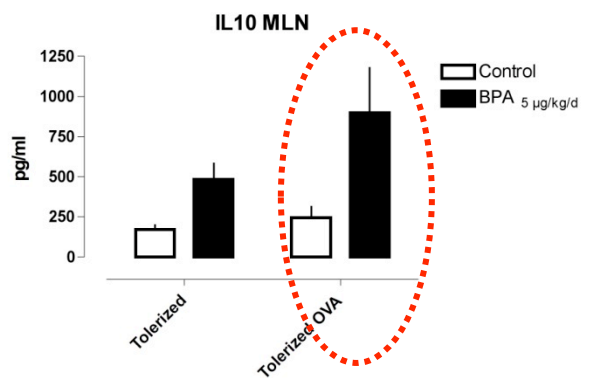
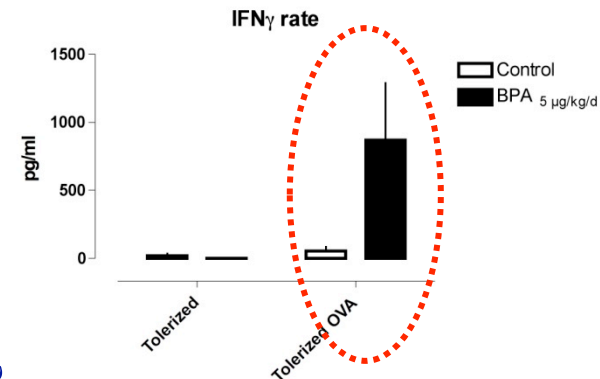
Les xénoestrogènes & la fonction de la barrière intestinale

Bisphénol A – altération dans la mise en place de la tolérance orale

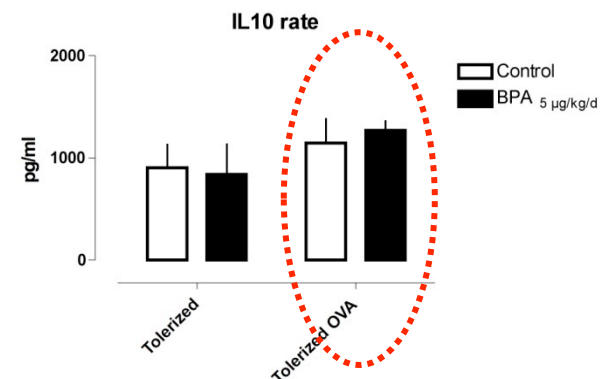
Ganglions mésentériques



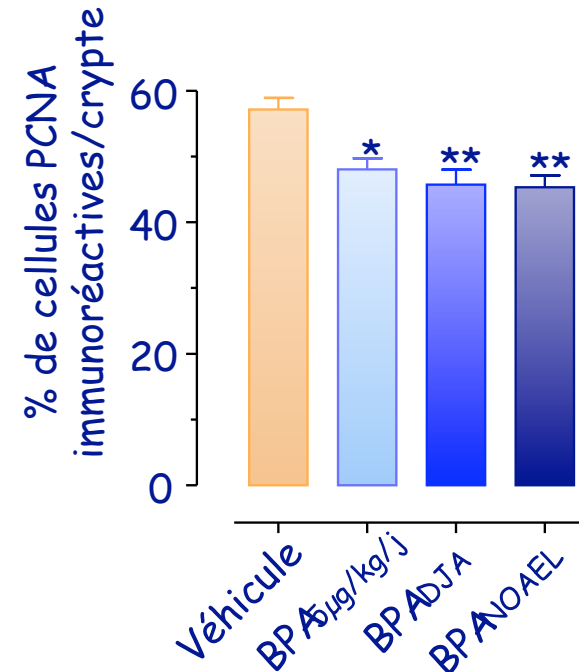
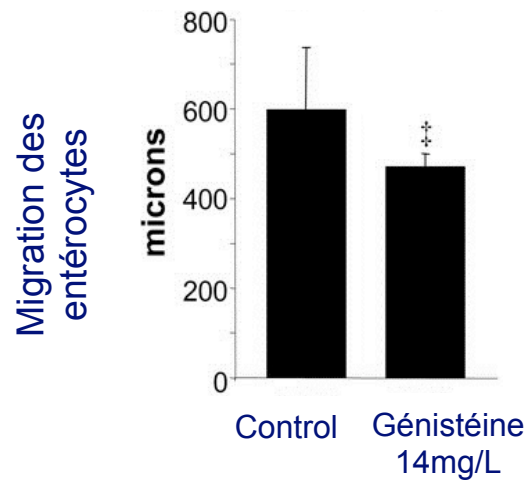
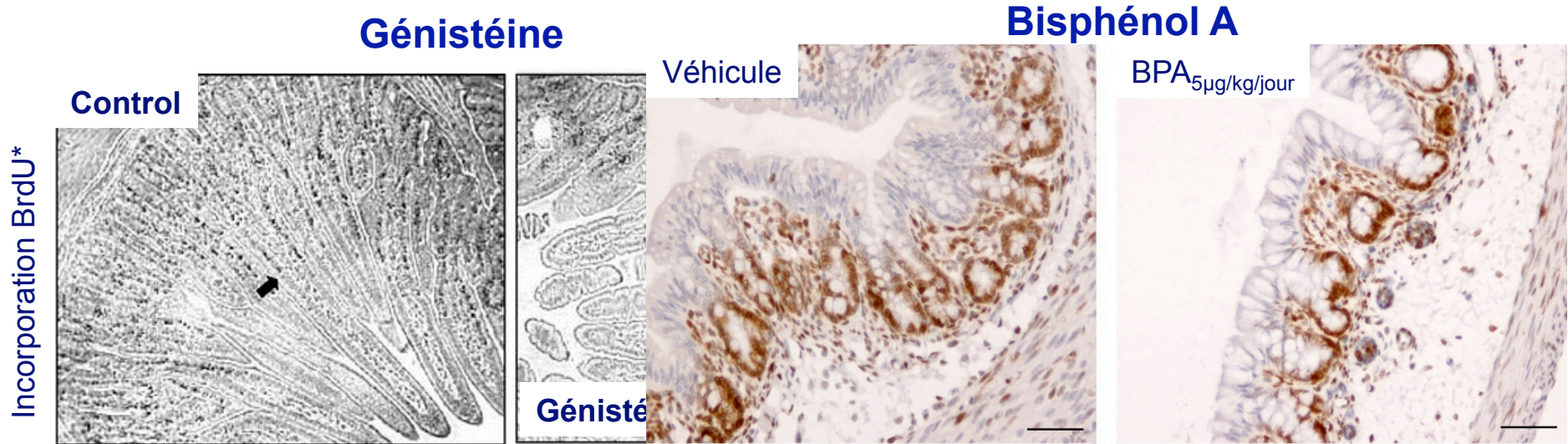
Rate



Profil pro-inflammatoire Th1



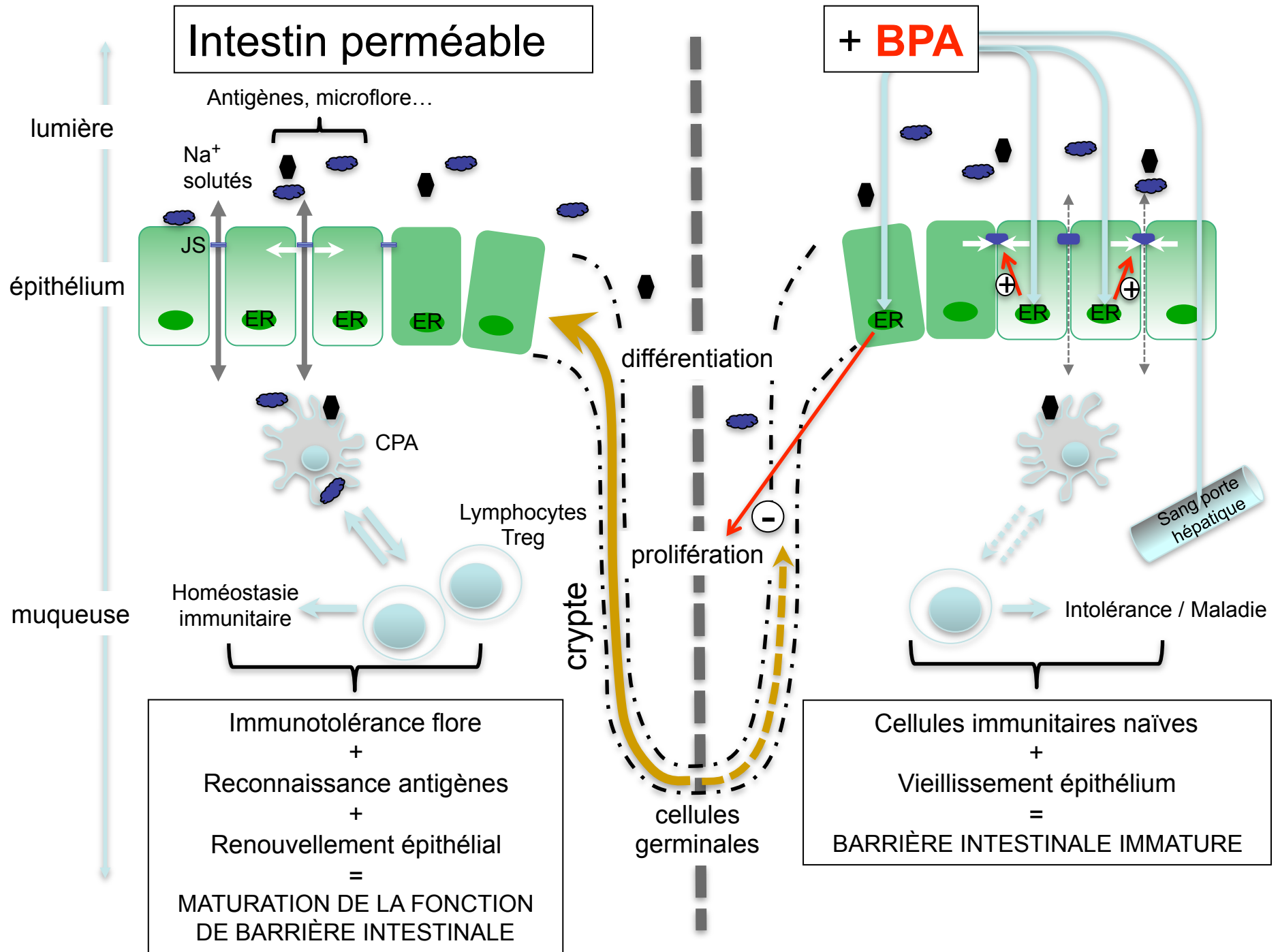
Les xénoestrogènes & le renouvellement de l'épithélium intestinal



Chen et al, Pediatric Research 2005

*Bromodeoxyuridine

données non publiées



Immunotolérance flore
 +
 Reconnaissance antigènes
 +
 Renouvellement épithélial
 =
 MATURATION DE LA FONCTION
 DE BARRIÈRE INTESTINALE

cellules immunitaires naïves
 +
 Vieillesse épithélium
 =
 BARRIÈRE INTESTINALE IMMATURE

Remerciements

Neuro-Gastroentérologie & Nutrition

Eric Houdeau

Sandrine Ménard

Nabila Moussaoui PhD

Afifa Aït-Belgnaoui

Soraya Sekkal

Eric Gaultier

Claire Cenac

Mathilde Levêque

Aurore Jouault

Christel Cartier

Jean Fioramonti

Vassilia Théodorou

Métabolisme des Xénobiotiques

Daniel Zalko

Marc Audebert

Jean-Pierre Cravedi

Toxicologie Intégrative & Métabolisme

Pascal Martin

Arnaud Polizzi

RESEARCH CENTRE

IN FOOD TOXICOLOGY



PNRA 2006 - Plastimpact
CES2010 - Perinatox



AP AlimH - 2008