

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Perturbateurs de la Communication Biologique

Rencontre Scientifique ANR-ANSES
Perturbateurs endocriniens : les nouveaux défis de la recherche
Paris
13 Juin 2024

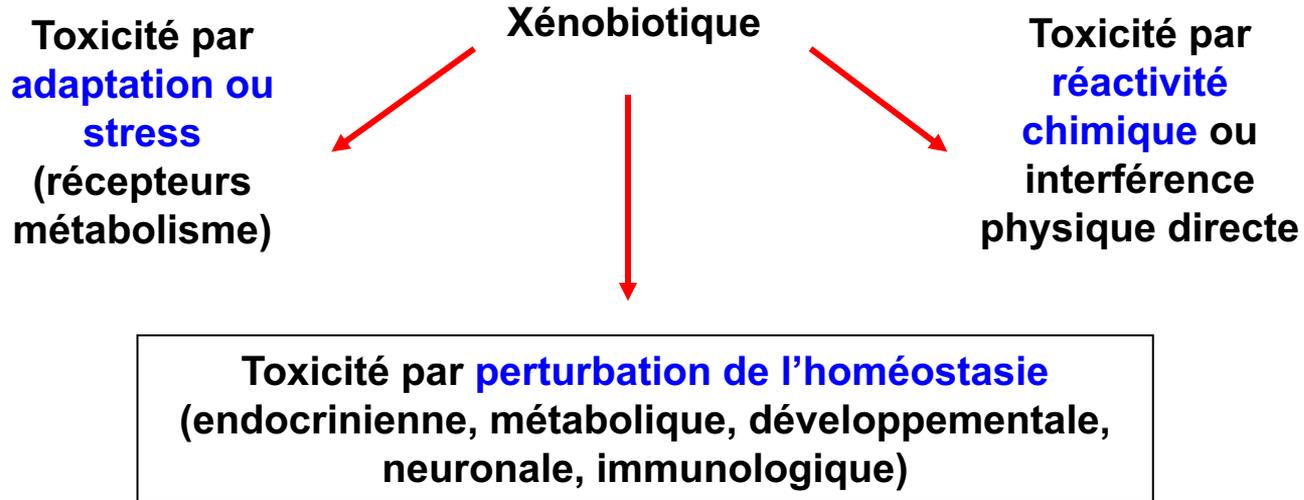
Robert Barouki
INSERM
Institut thématique de santé publique

- ✓ **La toxicologie mécanistique au cœur de la connaissance et de la réglementation**
- ✓ **La perturbation endocrinienne a constitué un nouveau paradigme de toxicité**
- ✓ **Au-delà de la perturbation endocrinienne, c'est la perturbation de la communication biologique qui devrait nous préoccuper**

Pathologies chroniques liées à l'environnement

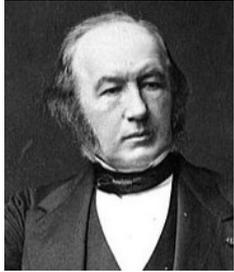
- ✓ **Cancers hormono- ou non hormono-dépendants**
- ✓ **Altération de la fertilité; développement du système reproducteur; syndrome de dysgénésie testiculaire**
- ✓ **Maladies Neurologiques: neurodégénératives et développement neurocomportemental**
- ✓ **Obésité, Maladies métaboliques,**
- ✓ **Maladies cardiovasculaires et respiratoires**
- ✓ **Maladies autoimmunes; Allergies**
- ✓ **Maladies du développement**

Les grands mécanismes de toxicité



Facteur aggravant: persistance

Une toxicologie moderne qui n'a pas oublié ses sources



La déviation de l'homéostasie et des régulations physiologiques et développementales représente un mécanisme de toxicité important

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

Mais ce n'est pas le seul mécanisme



Définition des perturbateurs endocriniens

Carson 1962: « Silent Spring »

Colborn 1991, Wingspread conference

« A large number of man-made chemicals as well as a few natural ones have the potential to disrupt the endocrine system of animals, including humans »

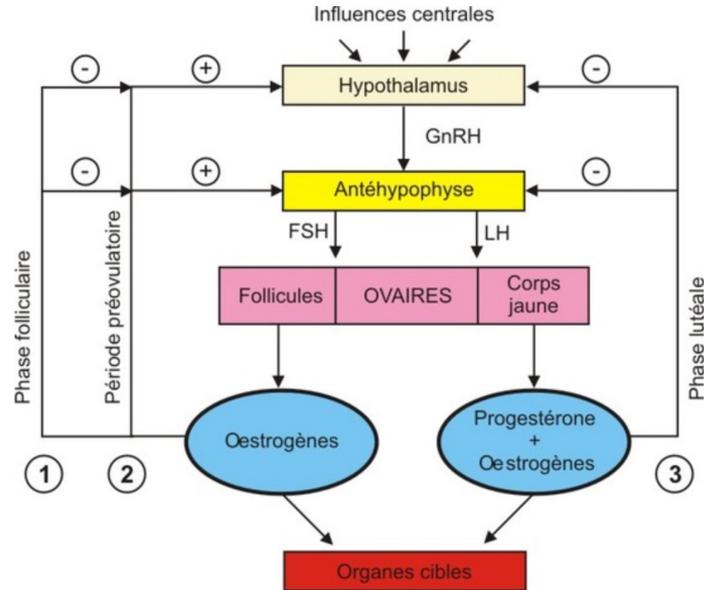
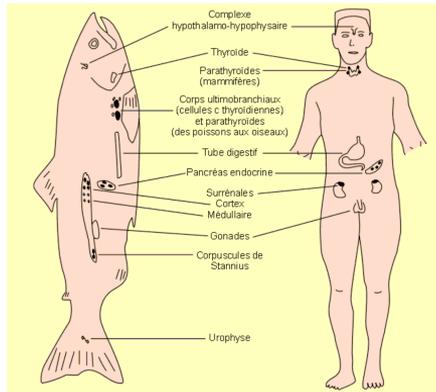
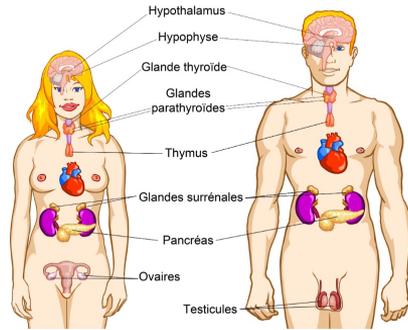
IPCS 2002, OMS 2012

“An *endocrine disruptor* is an exogenous substance or mixture that **alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects** in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations”;

La définition réglementaire est très précise: une hormone doit être impliquée.

Or : « une hormone est une substance produite de façon naturelle par un organe du corps, qui est transportée par le sang et agit sur d'autres organes. »

La perturbation endocrinienne est avant tout une perturbation de la communication



Les autres champs de la communication biologique

- ✓ Système nerveux: neurotransmetteurs, synapses
- ✓ Système immunitaire: communication cellule à cellule, cytokines
- ✓ Développement: migration cellulaire, facteurs de croissance
- ✓ Nutrition-métabolisme: régulations par les acides gras ou les sucres; relations métabolites et régulations épigénétiques
- ✓ Relations microbiote-hôte
- ✓ *etc.*

Les voies de signalisation ne répondent pas qu'aux hormones

quelques dizaines de voies de toxicité (Tox 21)

xénobiotiques

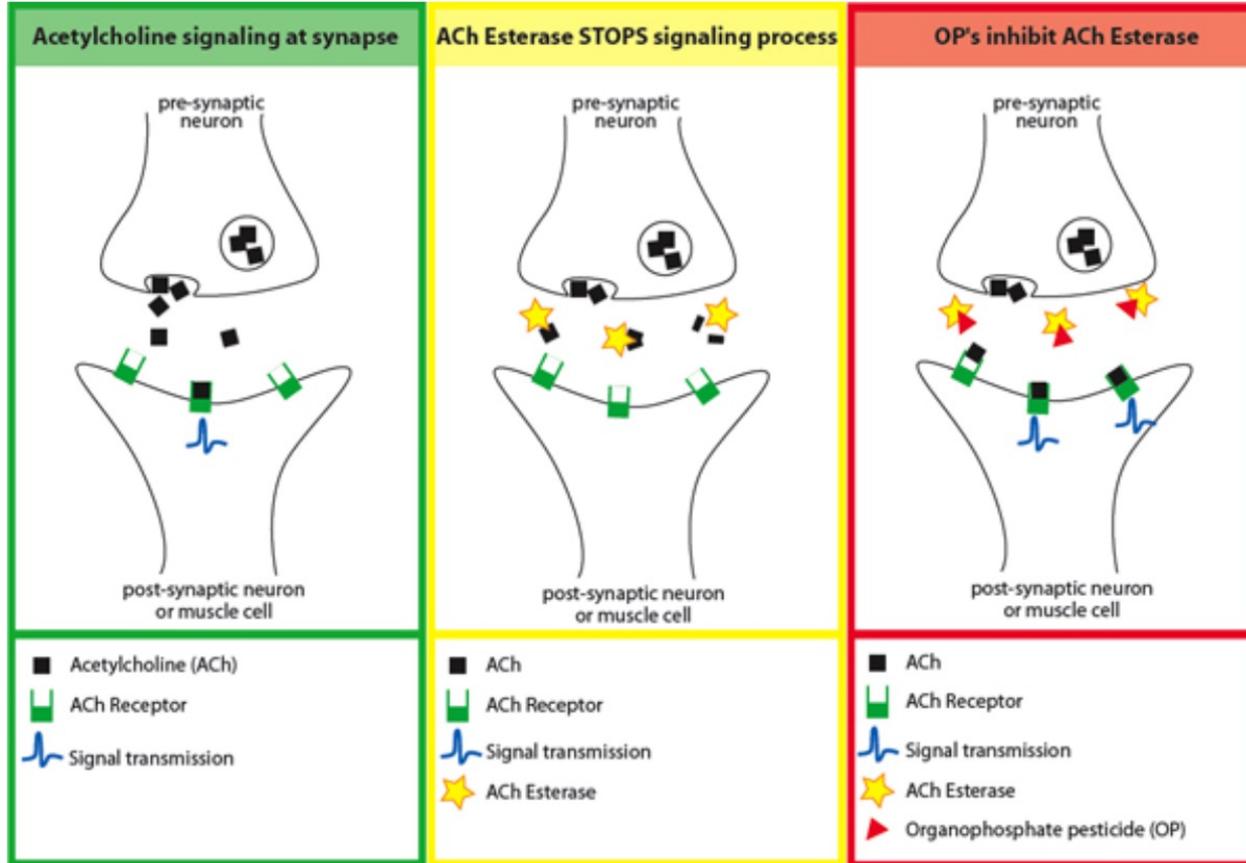
<hr/>									
P53	MAPK	ER	AR	TR	NRF2	NFkB	AhR	PXR/CAR	PPAR
<hr/>		<hr/>			<hr/>		<hr/>		
apoptose prolifération		régulations hormonales			stress oxydant		adaptation métabolisme		

Perturbation du neurodéveloppement

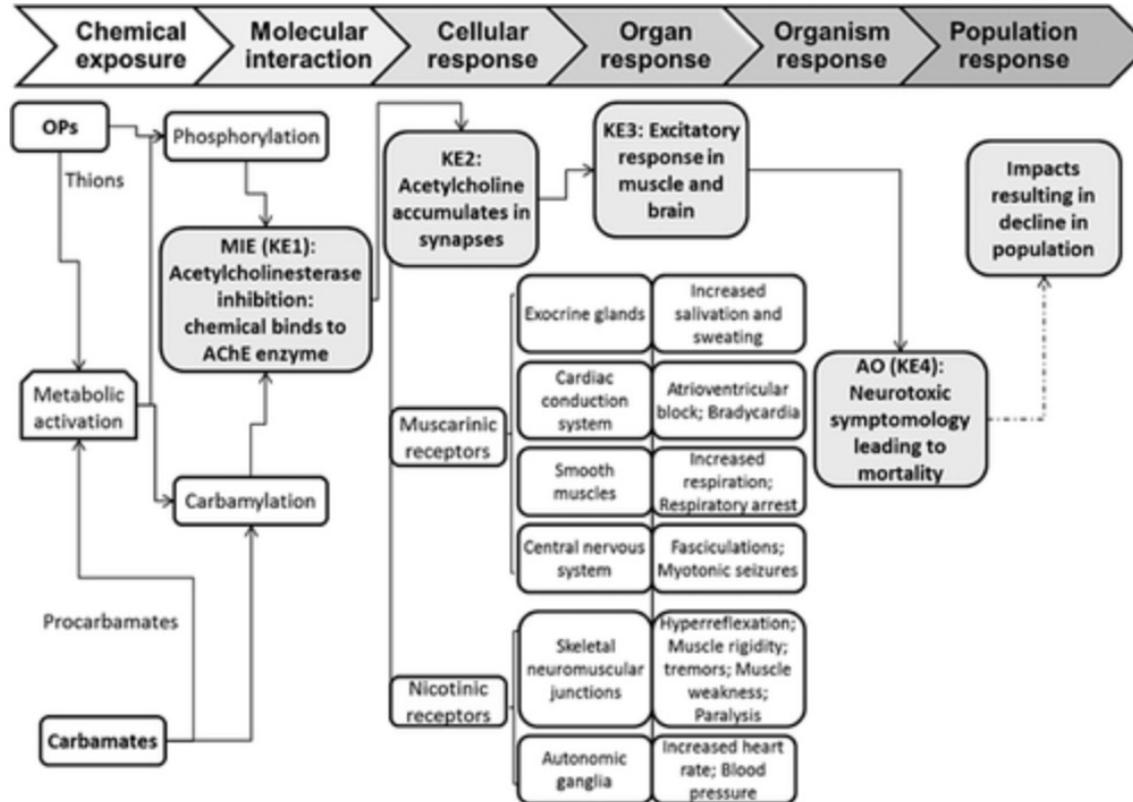
Industrial chemicals known to cause developmental neurotoxicity in human beings in 2006 and 2013, according to chemical group

	Known in 2006	Newly identified
Metals and inorganic compounds	Arsenic and arsenic compounds, lead, and methylmercury	Fluoride and manganese
Organic solvents	(Ethanol) toluene	Tetrachloroethylene
Pesticides	None	Chlorpyrifos and DDT/DDE
Other organic compounds	Polychlorinated biphenyls	Brominated diphenyl ethers
Total	6 [*]	6

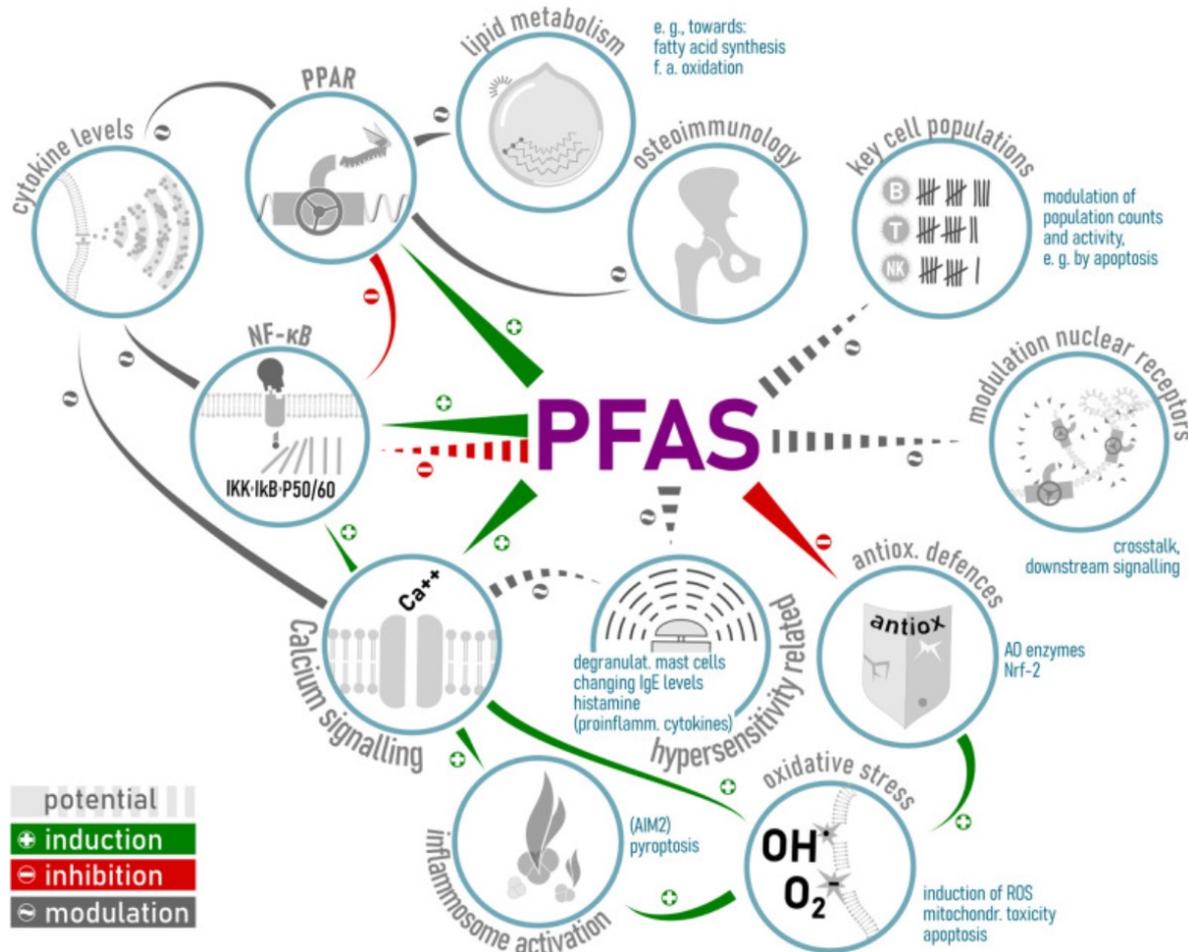
Perturbation des neurotransmetteurs: effets des organo-phosphorés



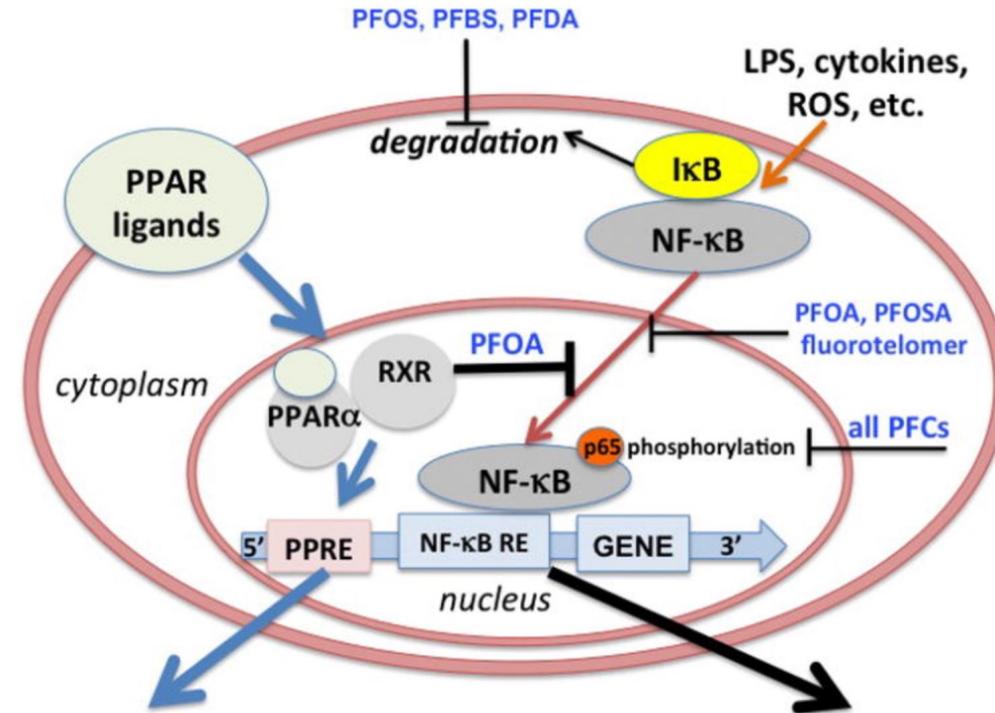
Perturbation des neurotransmetteurs: AOP



Différents mécanismes d'immunotoxicité des PFAS



PFAS: mécanismes d'interférence avec le système immunitaire



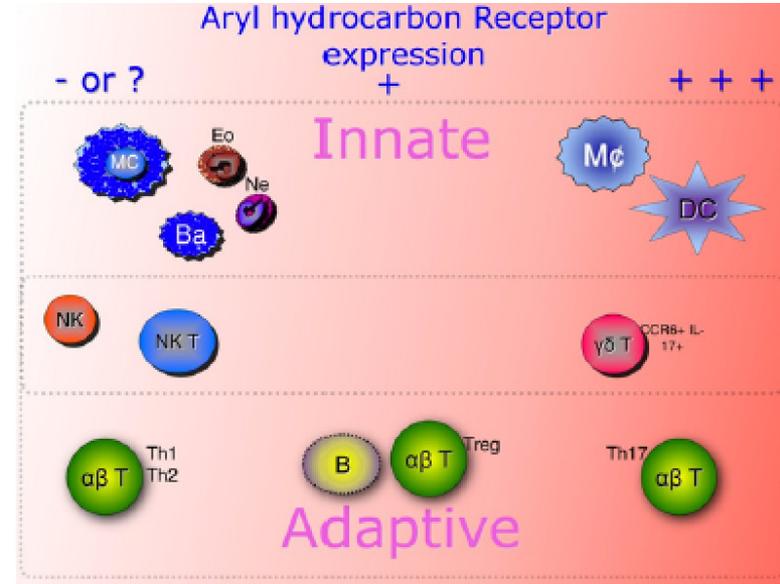
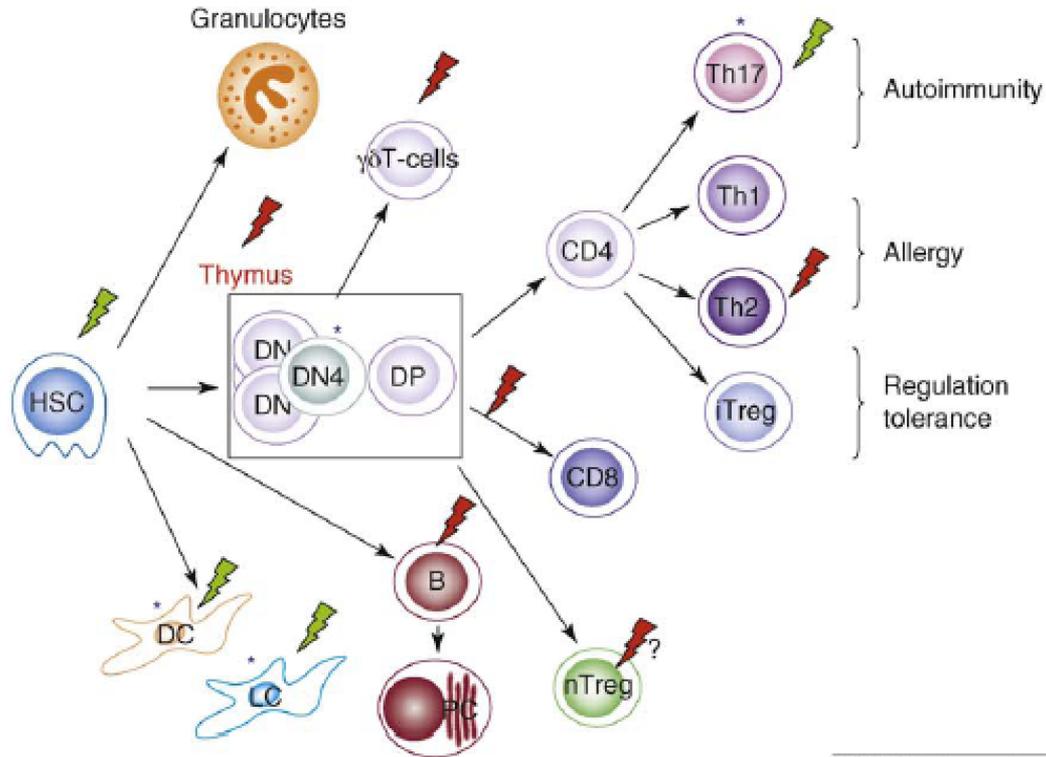
STIMULATORY EFFECT OF PPAR ON GENE EXPRESSION

- protein involved in fatty acids uptake
- protein involved in FA trafficking
- FA oxidation
- glucose uptake

INHIBITORY EFFECT OF PPAR ON GENE EXPRESSION

- proteins mediating inflammation
- chemokines
- adhesion molecules
- cytokines

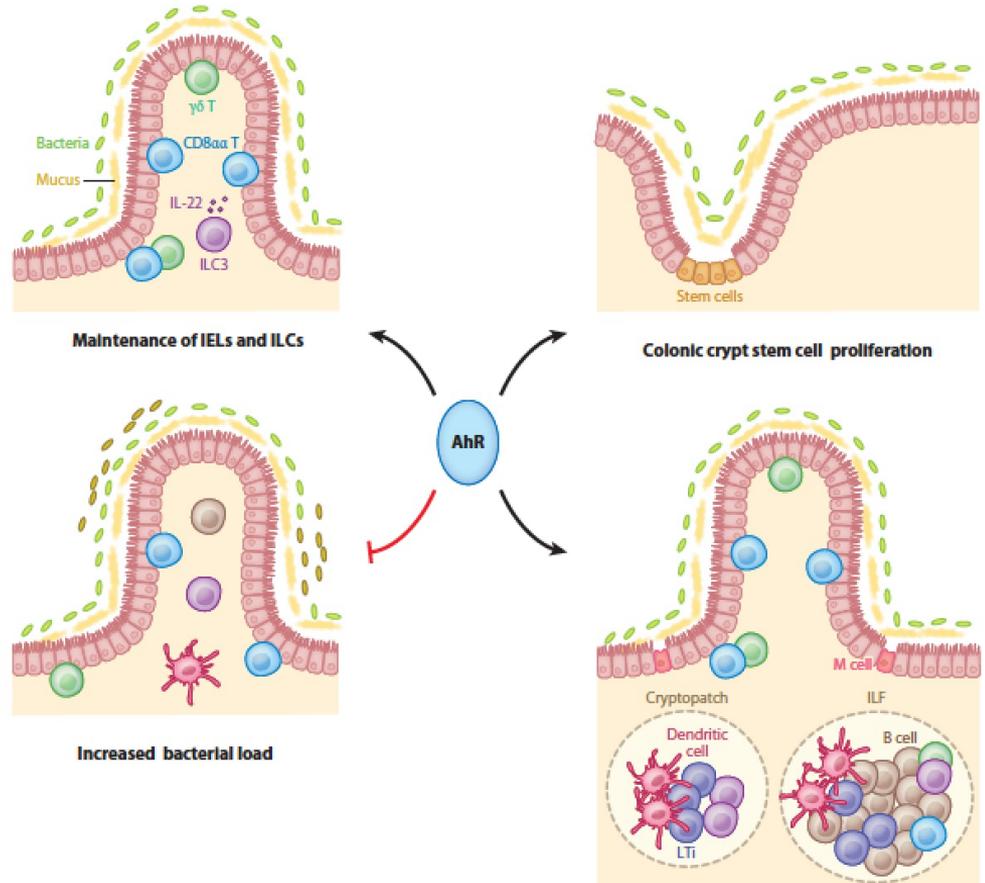
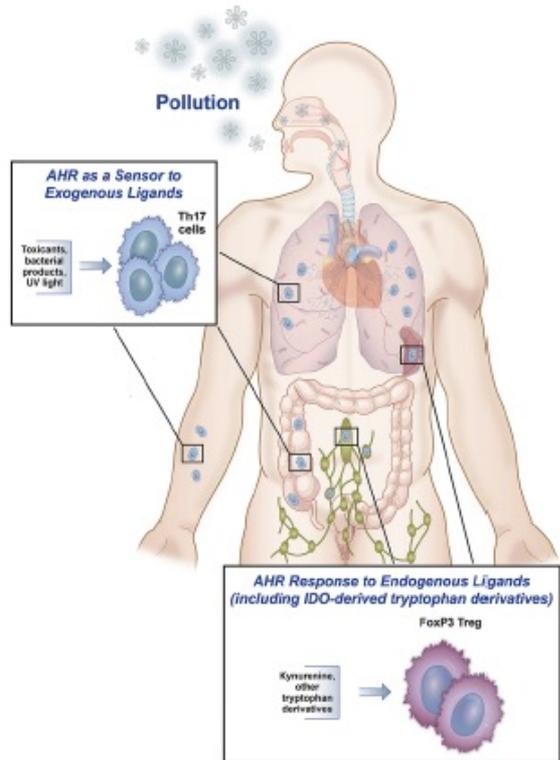
Le récepteur AhR aux multiples ligands est présent dans de nombreuses cellules immunitaires



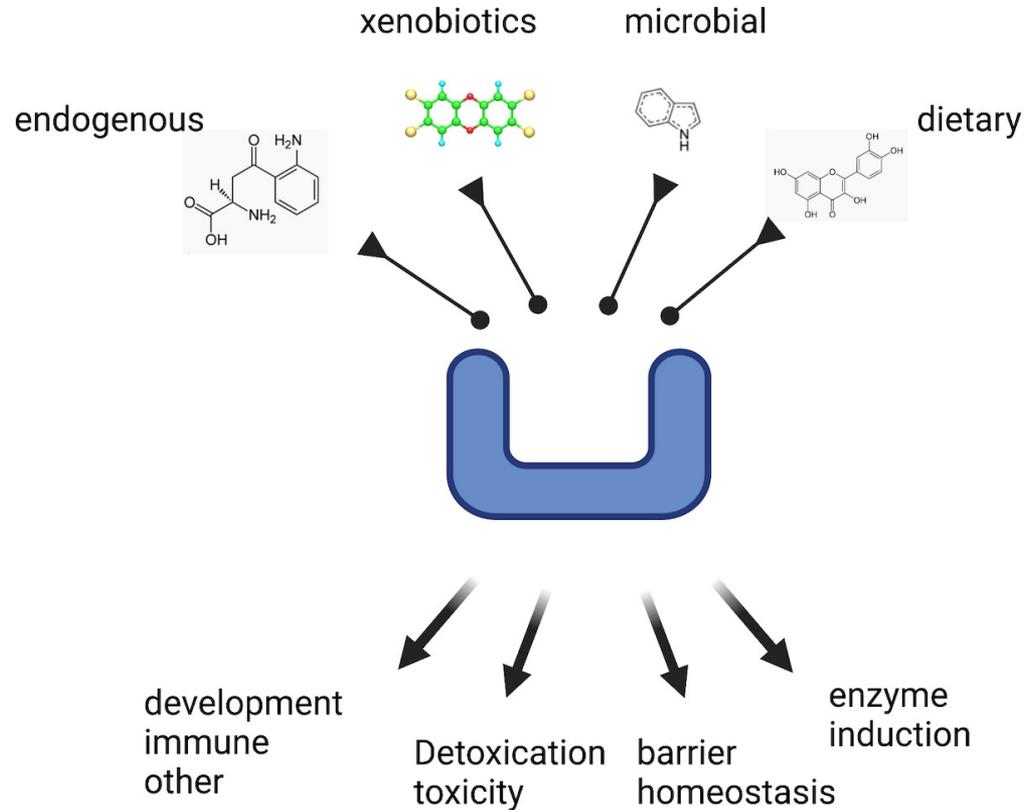
TRENDS in Immunology

Le récepteur AhR assure la communication au niveau des tissus barrières

The AHR Links the Immune System to Exogenous and Endogenous Exposures



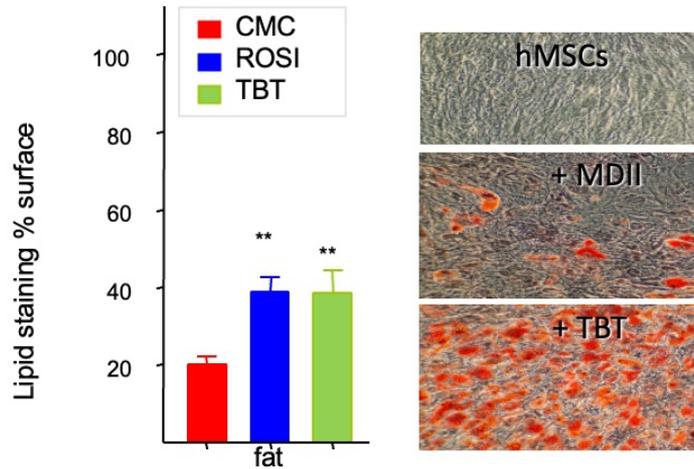
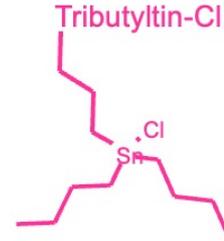
Le récepteur AhR assure plusieurs fonctions de communication



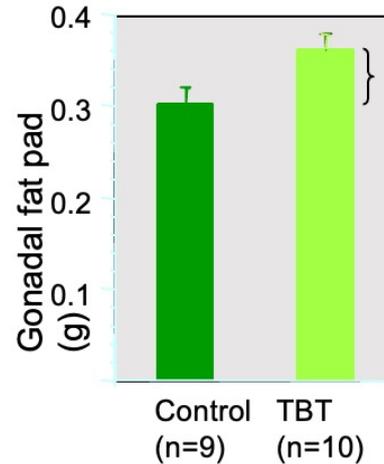
Perturbation des régulations métaboliques: hormones? Médiateurs? Nutriments?

Tributyl Tin

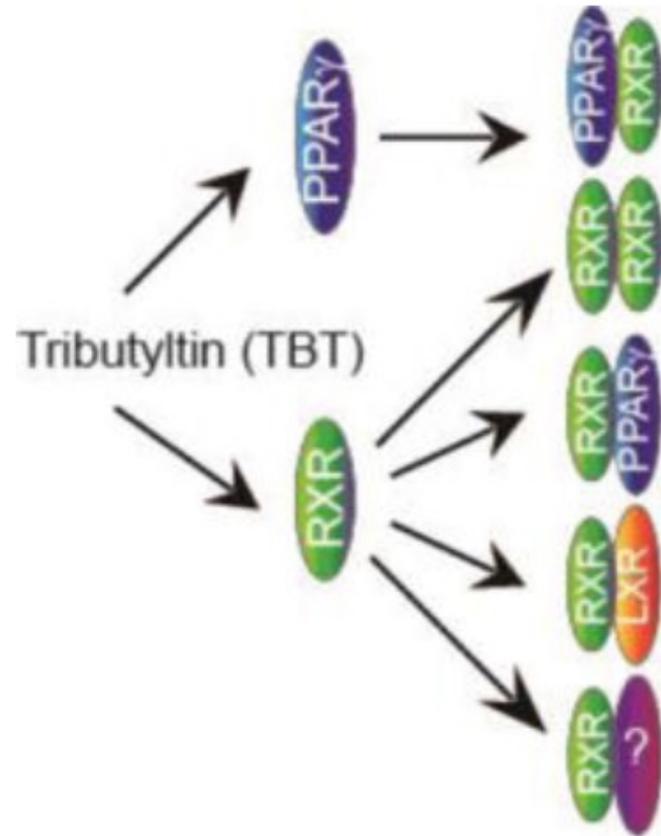
- PVC is up to 3% w/w (0.1 M) organotins
- TBT used as fungicide on high value crops



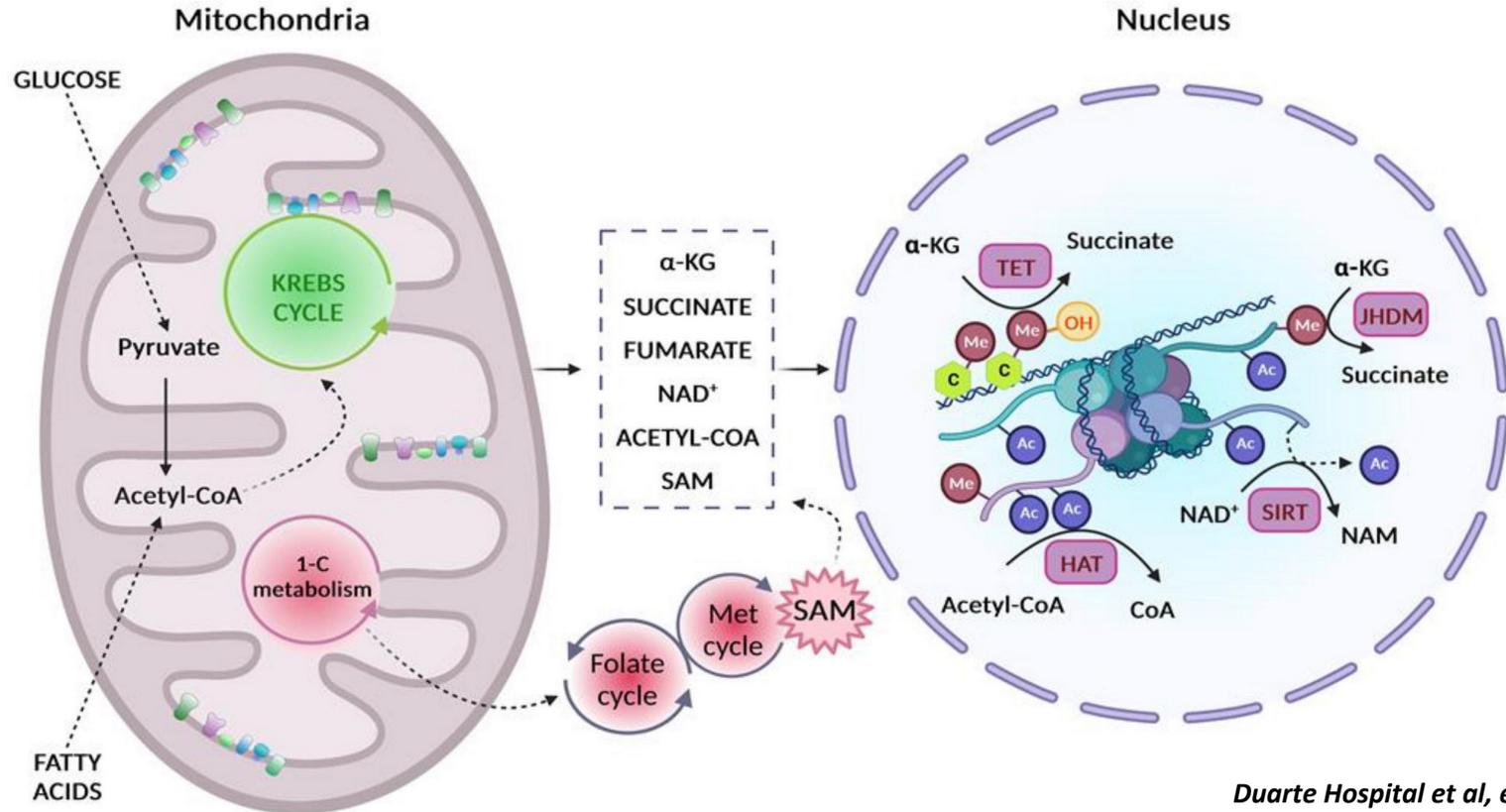
hMSC cells



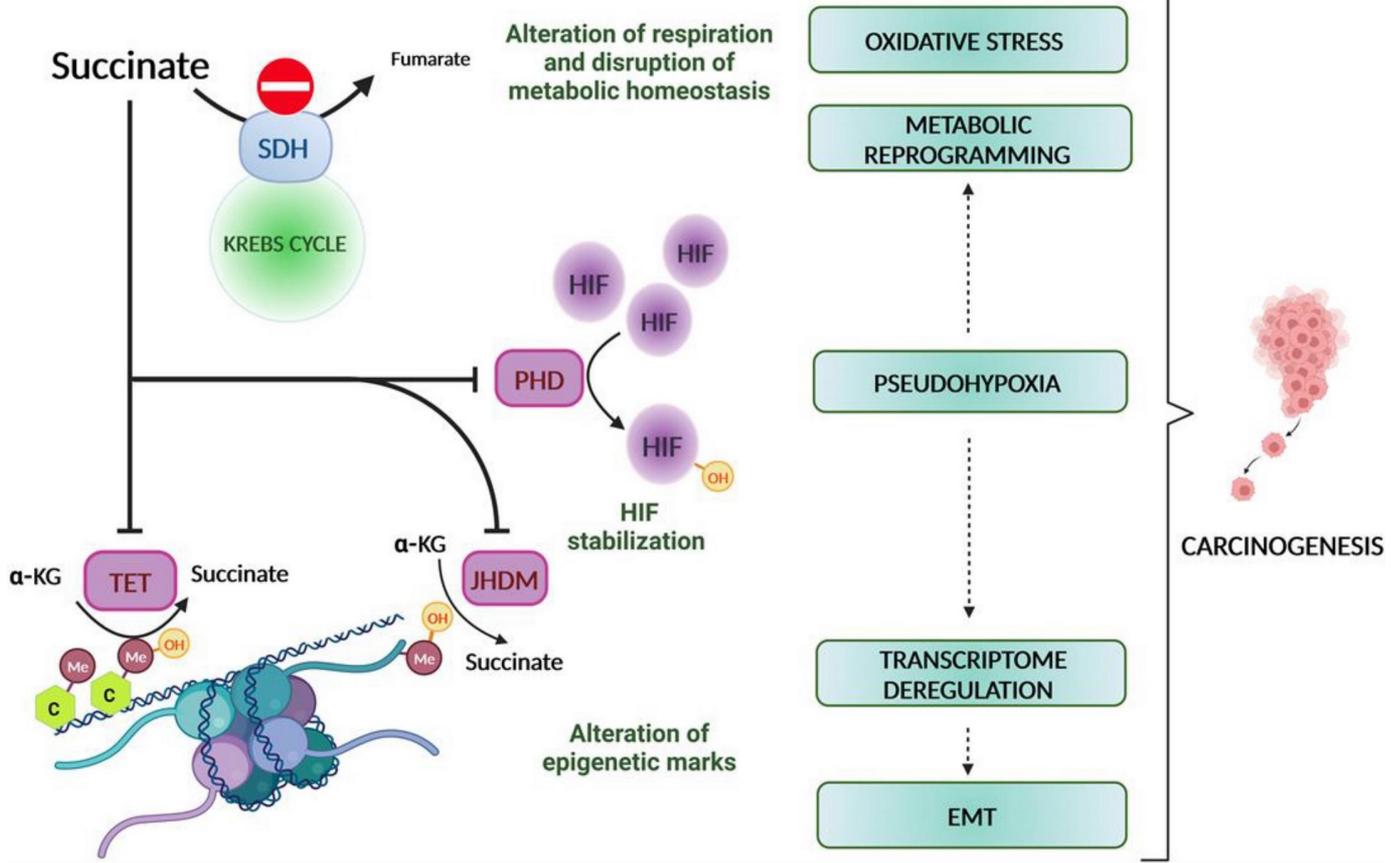
Perturbation des régulations métaboliques: hormones? Médiateurs? Nutriments?



La communication entre le métabolisme mitochondrial et les régulations épigénétiques



Impacts possibles d'un SDHI



Conclusions

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

Les perturbateurs de la communication biologique et notamment les neurotoxiques et immunotoxiques devraient être traités avec autant de précaution que les perturbateurs endocriniens