

**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**

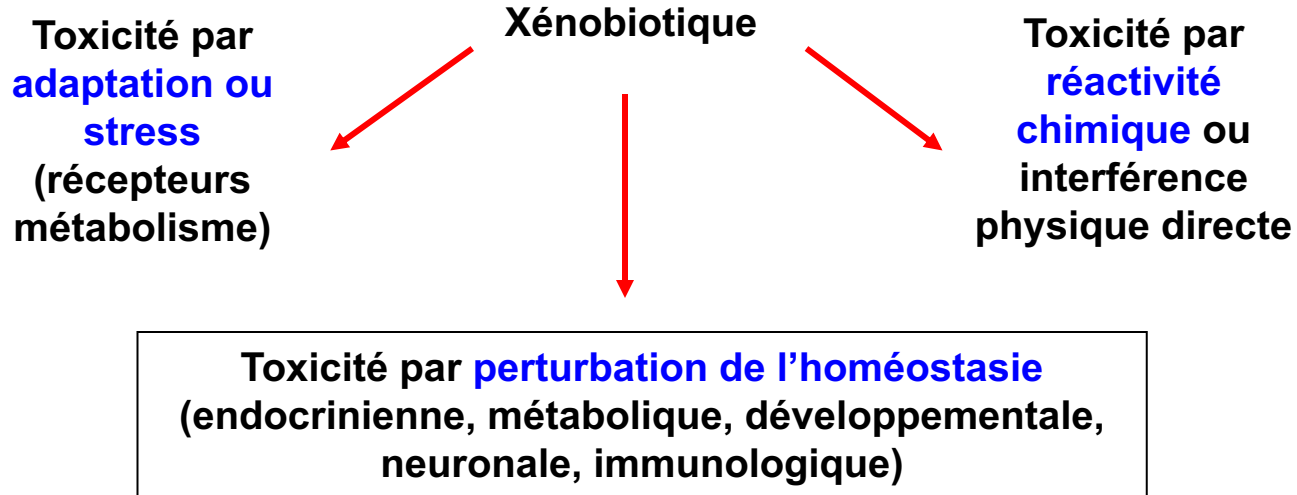
Robert Barouki  
INSERM  
Institut thématique de santé publique

- ✓ **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

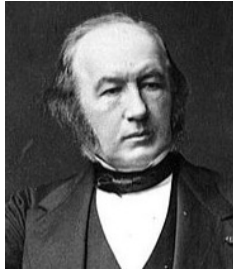
- ✓ **Cancers hormono- ou non hormono-dépendants**
- ✓ **Altération de la fertilité; développement du système reproducteur; syndrome de dysgénésie testiculaire**
- ✓ **Maladies Neurologiques: neurodégénératives et développement neurocomportemental**
- ✓ **Obésité, Maladies métaboliques,**
- ✓ **Maladies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

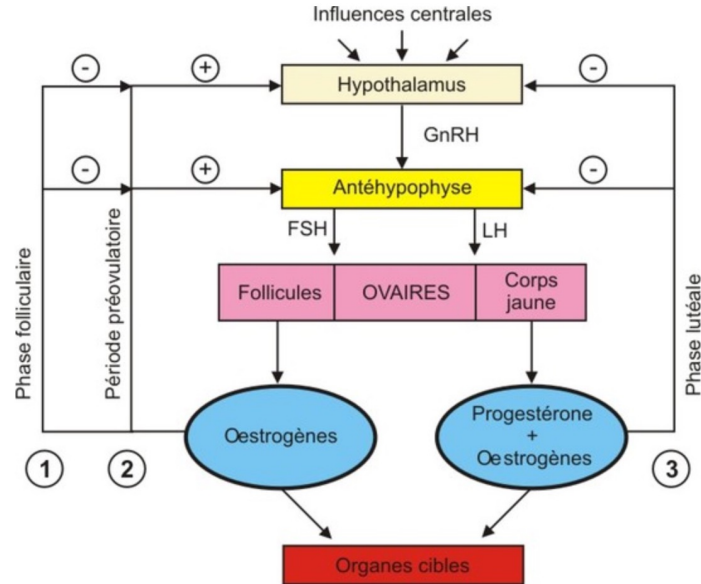
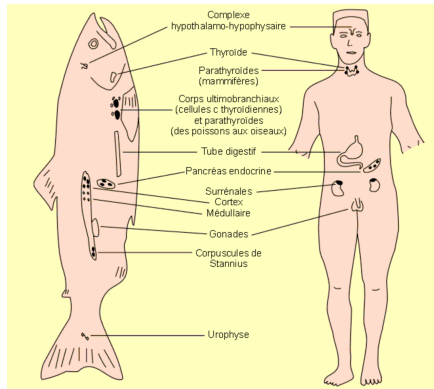
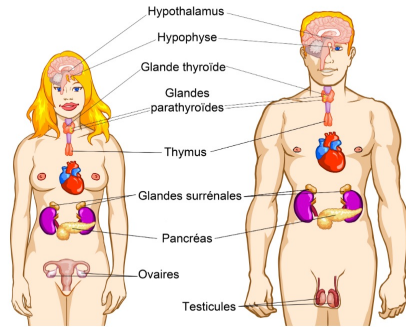
**IPCS 2002, OMS 2012**

“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

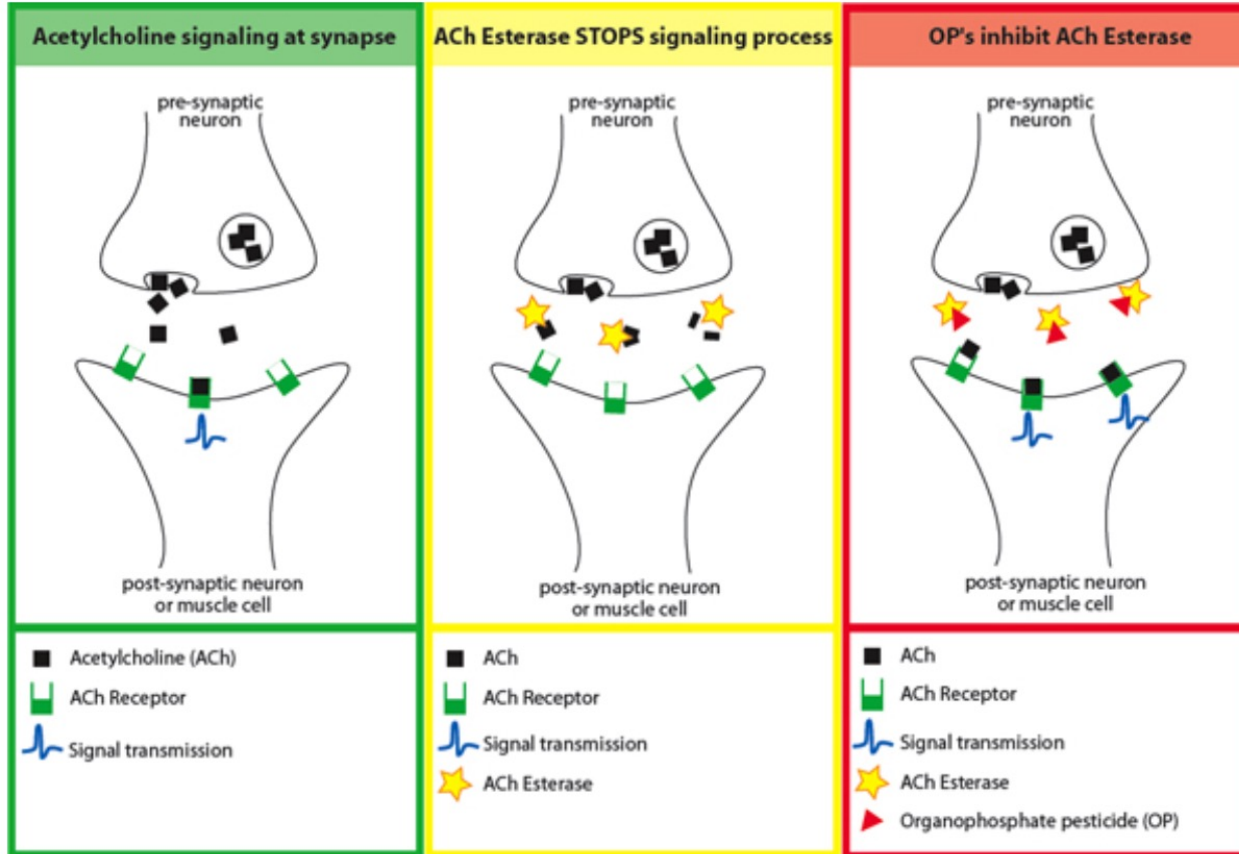
<hr/>									
<b>P53</b>	<b>MAPK</b>	<b>ER</b>	<b>AR</b>	<b>TR</b>	<b>NRF2</b>	<b>NFkB</b>	<b>AhR</b>	<b>PXR/CAR</b>	<b>PPAR</b>
<hr/>		<hr/>			<hr/>		<hr/>		
<b>apoptose prolifération</b>		<b>régulations hormonales</b>			<b>stress oxydant</b>		<b>adaptation métabolisme</b>		

# Perturbation du neurodéveloppement

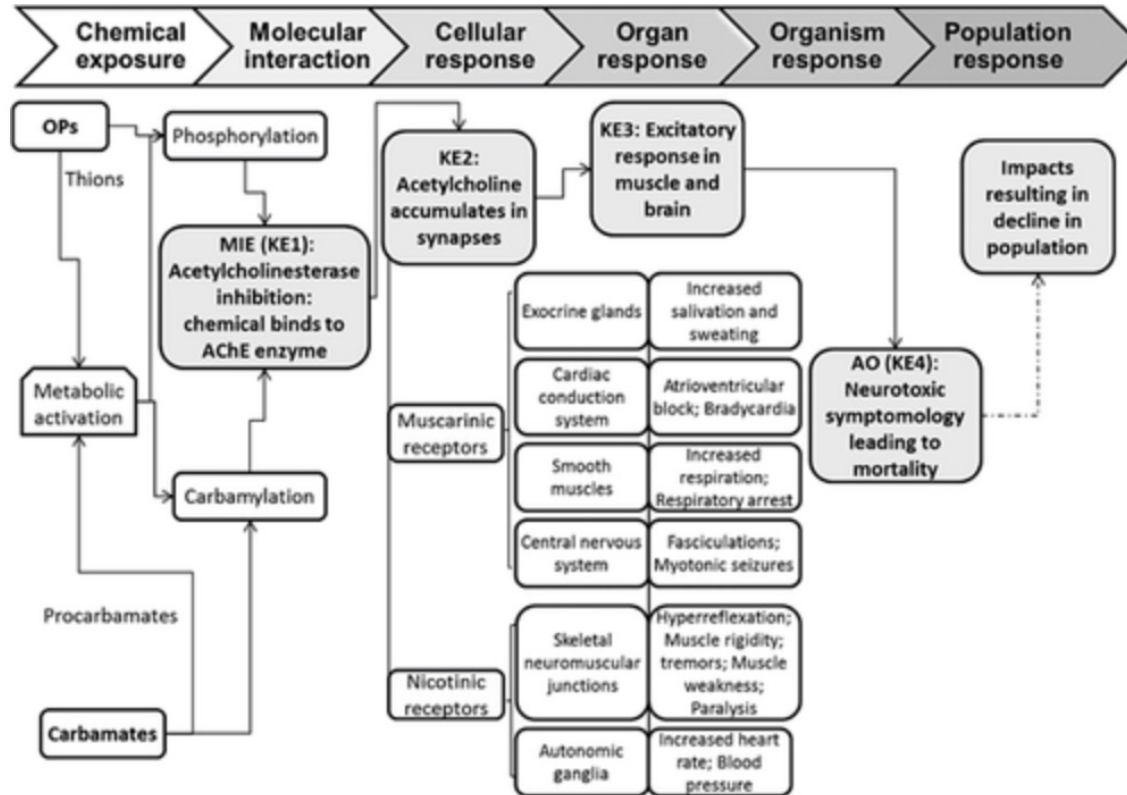
Industrial chemicals known to cause developmental neurotoxicity in human beings in 2006 and 2013, according to chemical group

	<b>Known in 2006</b>	<b>Newly identified</b>
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 <sup>*</sup>	6

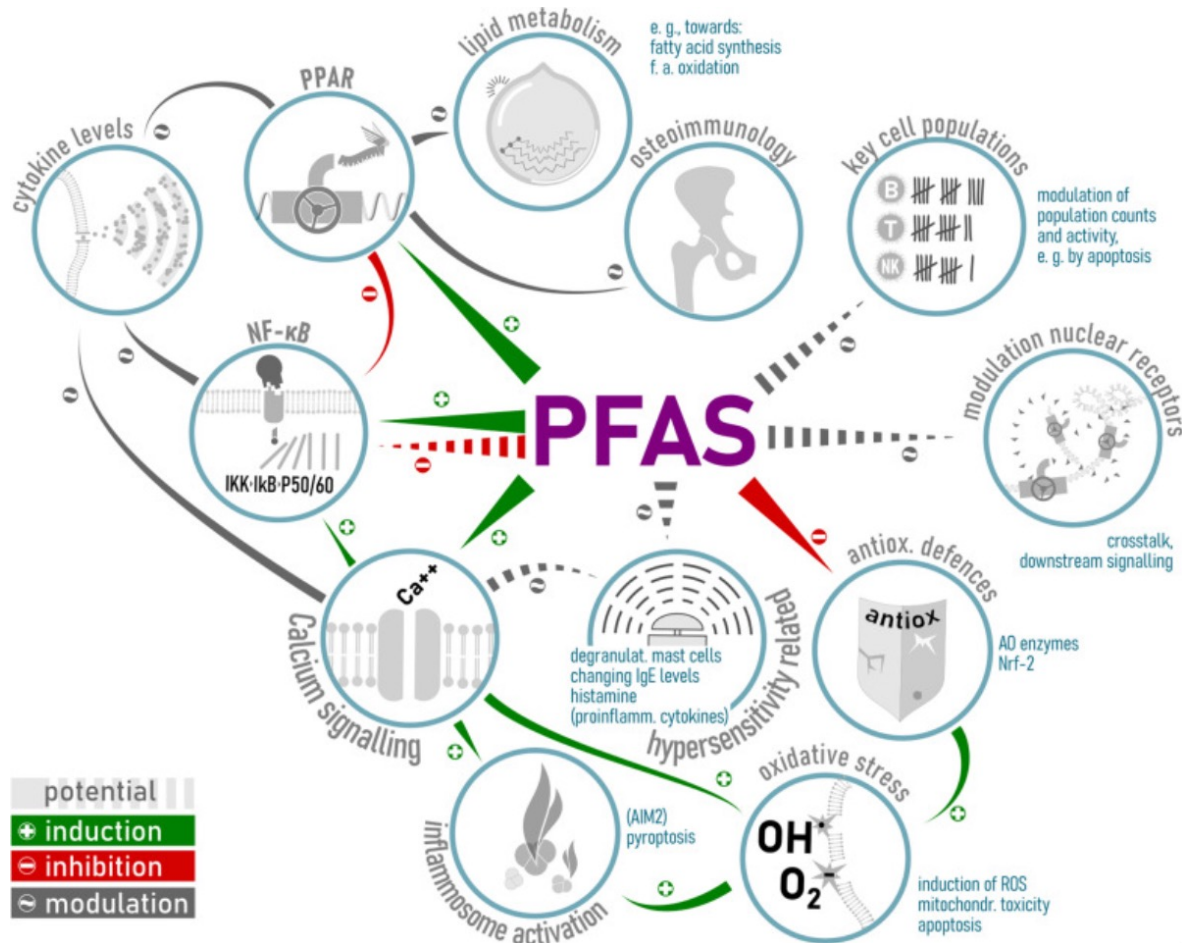
# Perturbation des neurotransmetteurs: effets des organo-phosphorés



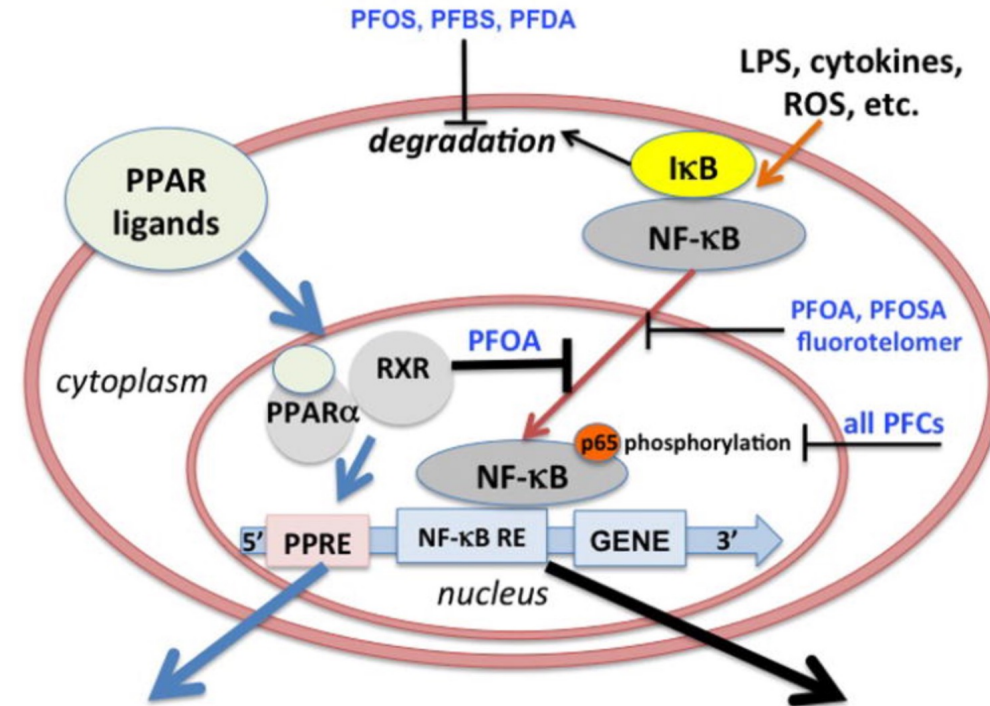
# Perturbation des neurotransmetteurs: AOP



# Différents mécanismes d'immunotoxicité des PFAS



# PFAS: mécanismes d'interférence avec le système immunitaire



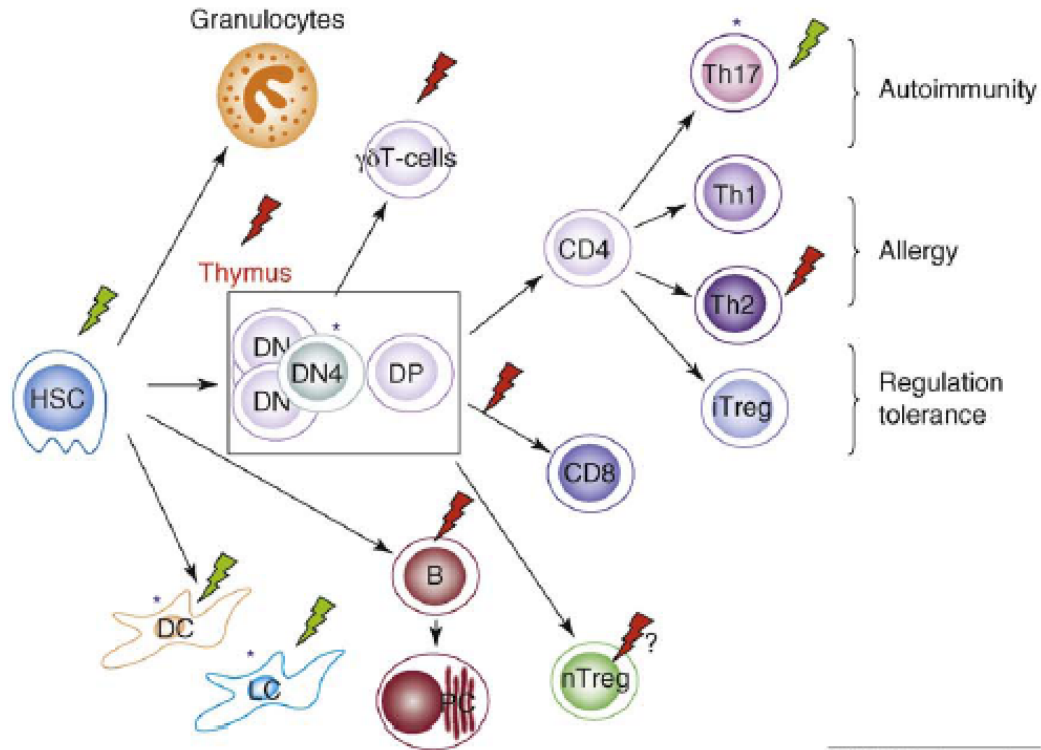
## STIMULATORY EFFECT OF PPAR ON GENE EXPRESSION

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

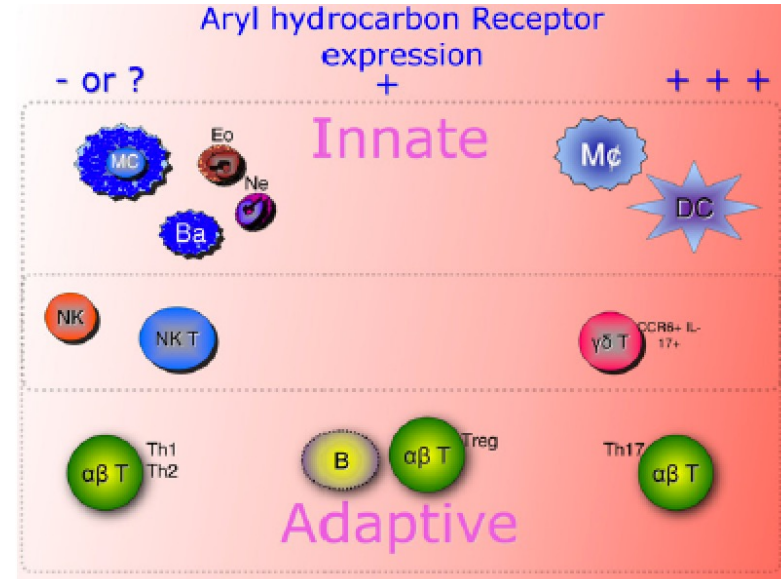
## INHIBITORY EFFECT OF PPAR ON GENE EXPRESSION

- proteins mediating inflammation
- chemokines
- adhesion molecules
- cytokines

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



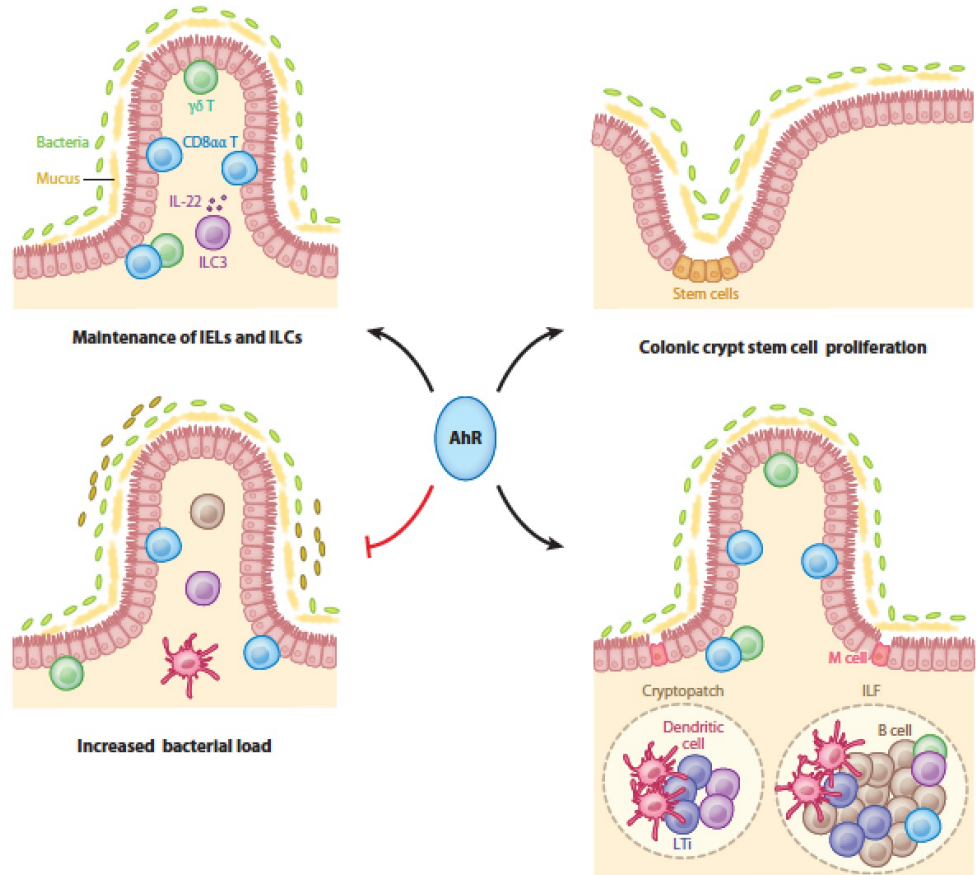
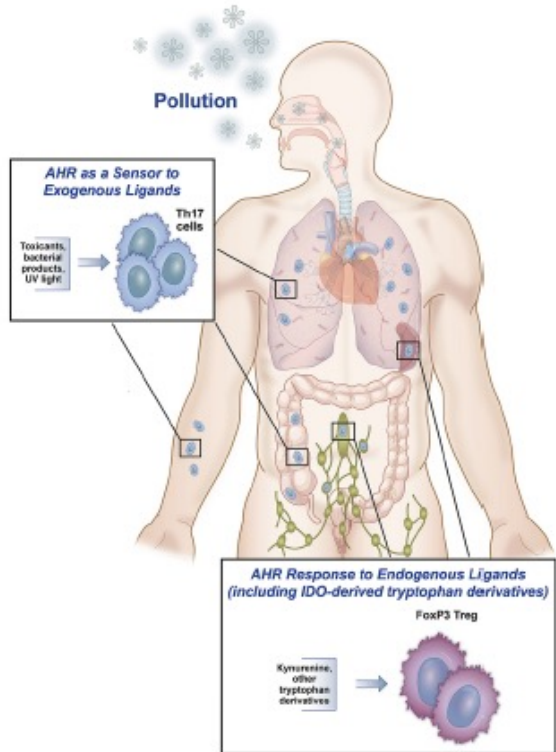
TRENDS in Immunology





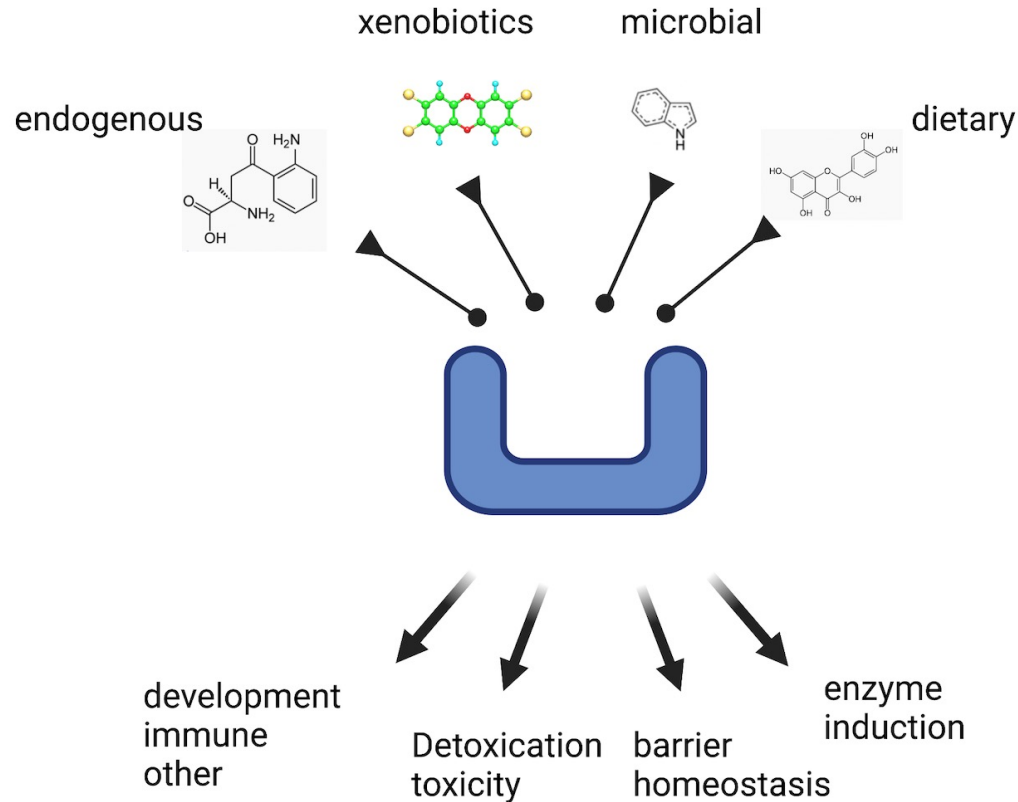
# Le récepteur AhR assure la communication au niveau des tissus barrières

The AHR Links the Immune System to Exogenous and Endogenous Exposures





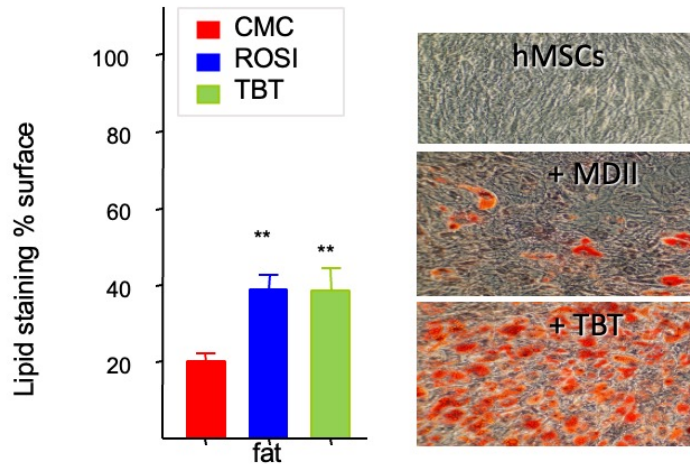
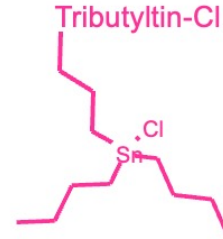
# Le récepteur AhR assure plusieurs fonctions de communication



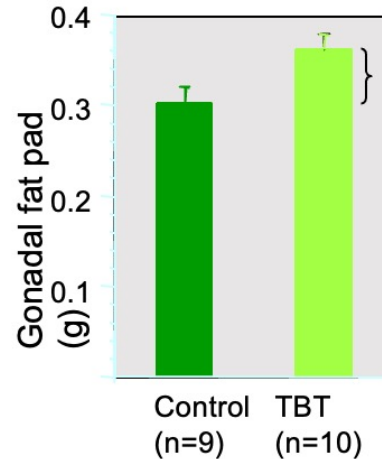
# Perturbation des régulations métaboliques: hormones? Médiateurs? Nutriments?

## Tributyl Tin

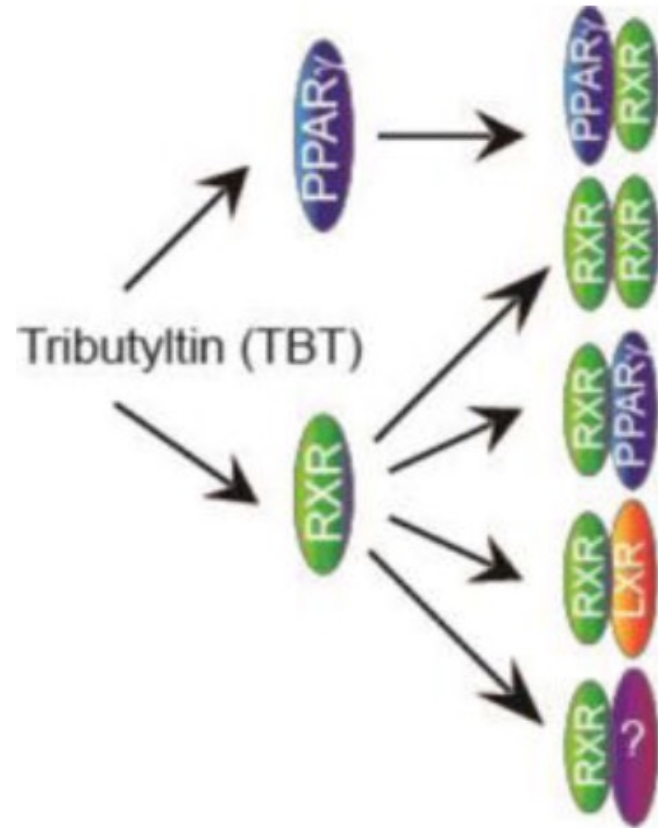
- PVC is up to 3% w/w (0.1 M) organotins
- TBT used as fungicide on high value crops



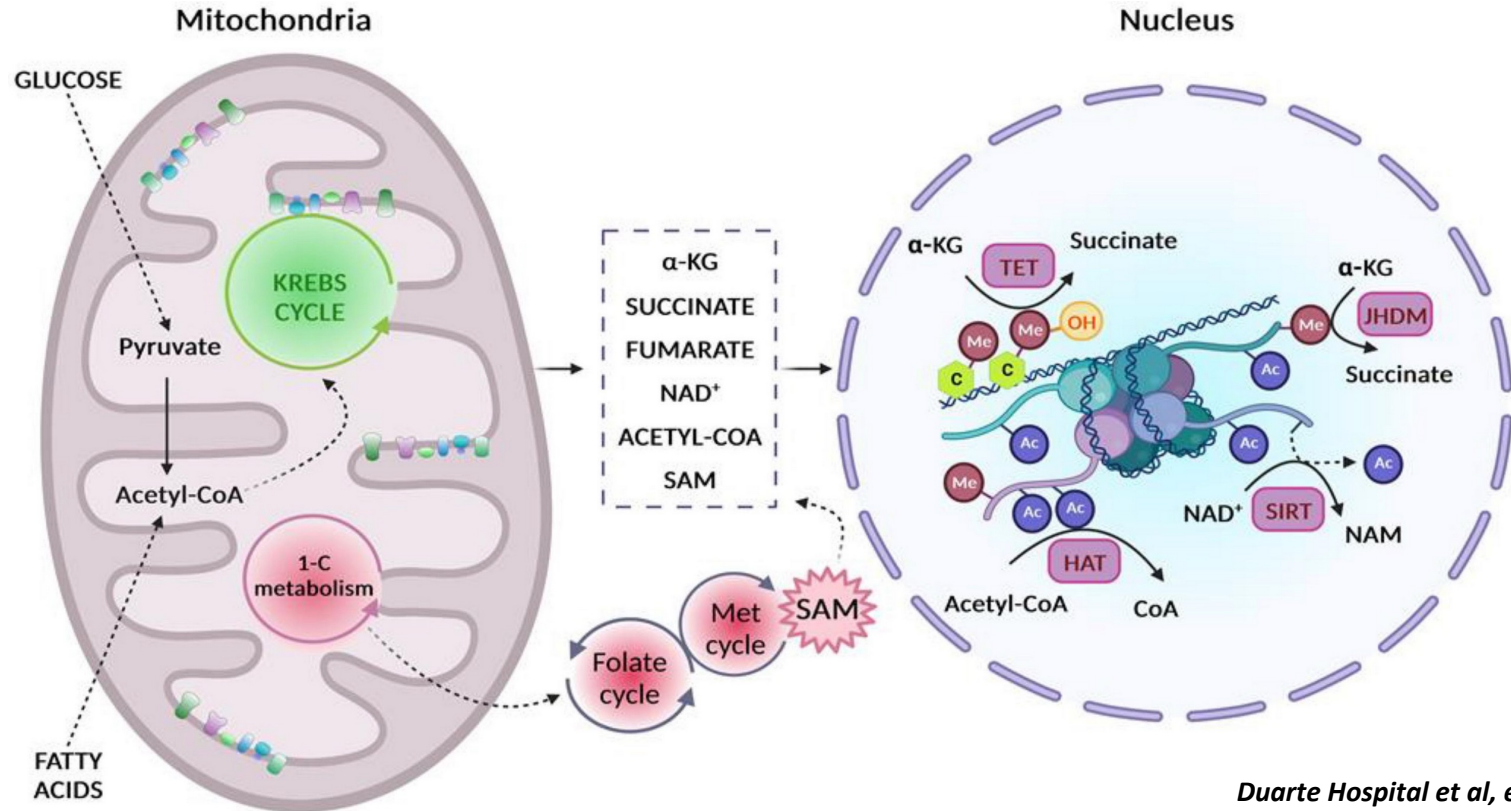
hMSC cells



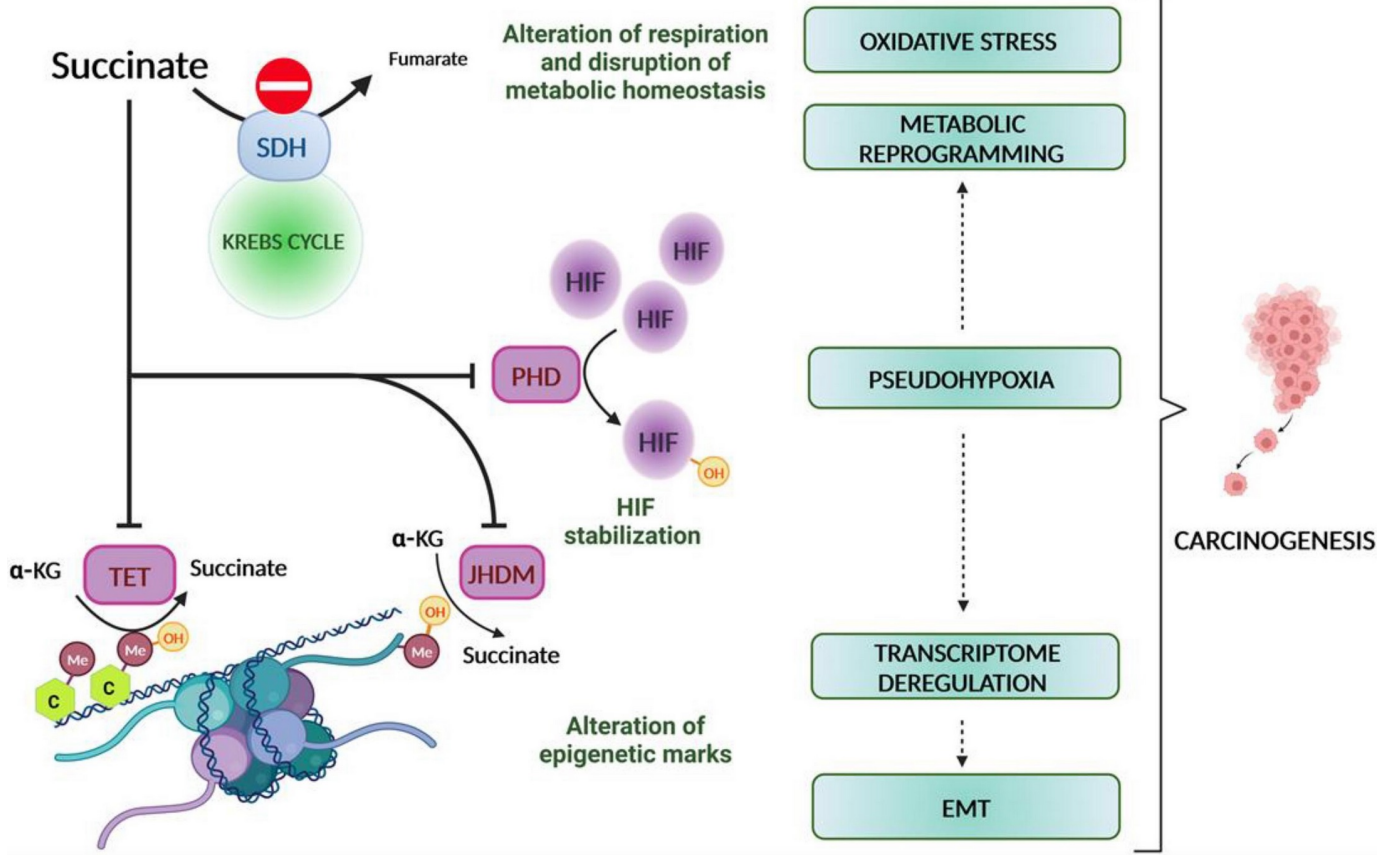
# Perturbation des régulations métaboliques: hormones? Médiateurs? Nutriments?



# 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**