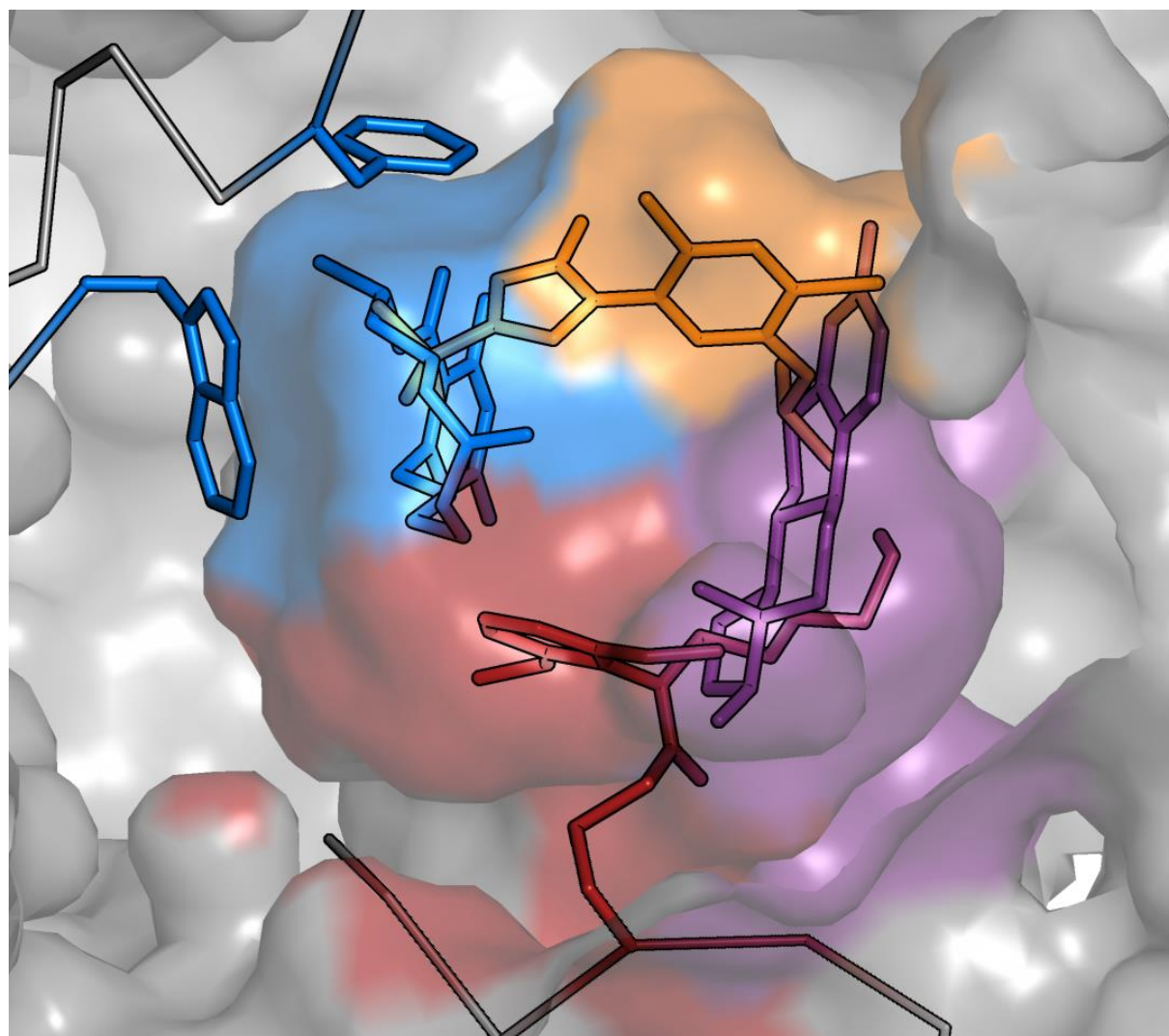


Paris, le 13 janvier 2021

Information presse

« L'effet cocktail » des perturbateurs endocriniens mieux compris



Le récepteur PXR possède une large cavité constituée de quatre sous-poches (colorées en bleu, orange, violet et rouge) pouvant accueillir simultanément plusieurs perturbateurs endocriniens (leur couleur correspond à celle de la poche dans laquelle ils se lient). © Vanessa Delfosse

Les perturbateurs endocriniens peuvent potentiellement devenir plus nocifs s'ils sont mélangés. Dans le prolongement de travaux de recherche publiés en 2015, des

chercheurs et chercheuses de l'Inserm, de l'université de Montpellier et du CNRS au Centre de biologie structurale et à l'Institut de recherche en cancérologie de Montpellier poursuivent le décryptage des mécanismes moléculaires qui contribuent à ce phénomène, connu sous le nom d'« effet cocktail ». Leurs recherches permettent de mieux comprendre les interactions complexes entre les perturbateurs endocriniens et l'organisme, mais elles demeurent préliminaires, et doivent encore être poursuivies afin de définir l'impact réel de ces associations sur la santé humaine. Leur nouvelle étude est publiée dans le journal [PNAS](#).

Les scientifiques comprennent de mieux en mieux l'effet sur la santé des polluants environnementaux. Ces substances peuvent être des résidus médicamenteux, des pesticides ou encore des composés chimiques rentrant dans la composition de produits cosmétiques et alimentaires. Certaines sont capables de se fixer sur des récepteurs présents dans ou sur les cellules humaines, à la place de molécules endogènes.

Ces composés sont alors appelés « perturbateurs endocriniens » et peuvent présenter un risque s'ils conduisent au dérèglement de certains mécanismes physiologiques. La toxicité de plusieurs d'entre eux a déjà été documentée, par exemple pour le bisphénol A, dont l'exposition est associée à un risque accru de certains cancers, de troubles métaboliques ou de baisse de la fertilité, ou encore les phtalates, qui peuvent altérer la fonction de reproduction.

Les chercheurs étudient également l'« effet cocktail », c'est-à-dire l'effet que peut avoir un mélange de ces différentes substances sur la santé. Il s'agit d'un travail indispensable puisque des centaines de perturbateurs endocriniens sont présents en permanence dans l'environnement. Ces derniers agissent donc rarement isolément sur la santé humaine. Ils s'additionnent et forment des combinaisons qui peuvent dans certains cas être nocives.

Deux équipes montpelliéraines dirigées par les chercheurs Inserm William Bourguet et Patrick Balaguer au Centre de biologie structurale (Inserm/CNRS/Université de Montpellier) et à l'Institut de recherche en cancérologie (Inserm/Université de Montpellier) avaient déjà découvert que certains perturbateurs endocriniens, a priori inoffensifs individuellement à des doses trouvées dans l'environnement, peuvent dans certains cas avoir un effet plus nocif s'ils sont mélangés.

En effet, les scientifiques avaient montré que deux de ces composés, en l'occurrence le 17 α -éthynylestradiol (qui rentre dans la composition de certaines pilules contraceptives) et le TNC (un pesticide organochloré interdit mais persistant dans les sols), peuvent se fixer simultanément sur un même récepteur présent dans le noyau des cellules, appelé PXR. Ce récepteur contrôle l'expression de différents gènes impliqués dans la régulation de diverses fonctions physiologiques.

En se liant à ce récepteur, chacun de ces deux perturbateurs endocriniens y attire l'autre, augmentant la quantité de produit fixé. On parle alors d'« effet synergique ». Cela signifie que la fonction de PXR est modifiée à des doses largement plus faibles avec cette combinaison de substances qu'avec les substances individuelles, avec un effet potentiellement toxique.

Nouvelles avancées dans la compréhension du mécanisme moléculaire

Dans la nouvelle étude parue dans *PNAS*¹, les chercheurs vont plus loin dans la compréhension de ce phénomène grâce à l'utilisation d'une méthode appelée

¹ Le laboratoire Physiologie moléculaire et adaptation (MNHN/CNRS) et l'Institut pluridisciplinaire Hubert-Curien (CNRS/Université de Strasbourg) ont également participé à ces nouveaux travaux de recherche.

« cristallographie » qui permet d'observer des liaisons chimiques à l'échelle de l'atome, mais aussi grâce à des modèles cellulaires et *in vivo* dans des modèles amphibiens. Ils ont ainsi étudié les interactions entre le récepteur PXR et 13 perturbateurs endocriniens seuls puis en binômes, sélectionnés pour leur affinité avec le récepteur, leur diversité chimique et leur persistance dans l'environnement. Les chercheurs se sont aussi intéressés à l'impact de ces interactions sur l'activité de PXR et sur l'expression des gènes qu'il contrôle.

Ils ont découvert que le récepteur PXR possède en fait quatre poches présentant des caractéristiques moléculaires et physico-chimiques spécifiques. Cela permet à des substances de structure très différente d'interagir avec lui et de s'y fixer simultanément. En outre, PXR fait preuve d'une grande plasticité, autorisant la fixation de combinaisons variées et inattendues de molécules. En étudiant l'expression des gènes contrôlés par PXR pour chaque binôme de perturbateurs endocriniens pouvant s'y lier, les équipes de recherche ont constaté que seules certaines associations ont un effet synergique fort.

Par ailleurs, ils se sont également intéressés à un autre récepteur, le récepteur RXR, avec lequel PXR s'associe pour se fixer sur l'ADN et réguler l'expression génétique. En utilisant un mélange de trois perturbateurs endocriniens, ils ont constaté que l'activation de RXR par l'un des composés renforçait encore l'effet synergique des deux autres perturbateurs liés à PXR. Ce mécanisme accroît donc encore la toxicité des mélanges.

« Ces travaux nous permettent de mieux appréhender l'effet cocktail des perturbateurs endocriniens : des molécules de structure très variable peuvent interagir indirectement au sein de l'organisme avec l'obtention de mélanges toxiques pour la santé dans des modèles in vitro et animaux, explique William Bourguet. Et ce n'est qu'un début : nous avons découvert un mécanisme expliquant certaines synergies mais ces interactions demeurent complexes et il en existe probablement d'autres. Ces résultats ne permettent pas, à ce stade, de prévoir l'impact réel de ces associations sur la santé humaine », prévient-il.

Ce travail a porté sur PXR mais d'autres récepteurs dans les cellules lui ressemblent. Ils feront l'objet de prochains travaux menés par les équipes. À terme, les scientifiques espèrent mieux comprendre l'ampleur du phénomène et surtout pouvoir prédire des effets cocktail nocifs entre plusieurs perturbateurs endocriniens. *« Nous y travaillons en associant l'intelligence artificielle à nos algorithmes. Cela fonctionne pour certaines substances seules mais il reste du travail pour les effets cocktail qui sont encore très difficiles à prédire », conclut William Bourguet.*

Sources

Mechanistic insights into the synergistic activation of the RXR–PXR heterodimer by endocrine disruptor mixtures

Vanessa Delfosse^{a,1}, Tiphaine Huet^{a,1}, Deborah Harrus^{a,1}, Meritxell Granel^{a,1}, Maxime Bourguet^{b,1}, Caroline Gardia-Parège^c, Barbara Chiavarina^c, Marina Grimaldi^c, Sébastien Le Mével^d, Pauline Blanc^a, David Huang^a, Jakub Gruszczyk^a, Barbara Demeneix^d, Sarah Cianféroni^b, Jean-Baptiste Fini^{d,2}, Patrick Balaguer^{c,2}, et William Bourguet^{a,2}

a Centre de biologie structurale, Inserm, CNRS, Université de Montpellier, Montpellier, France ;

b Laboratoire de spectrométrie de masse BioOrganique, Université de Strasbourg, CNRS, Institut pluridisciplinaire Hubert-Curien, Unité mixte de recherche 7178, Strasbourg, France ;

c Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, Inserm, Institut régional du cancer de Montpellier, Université de Montpellier, Montpellier, France ;

d Muséum national d'Histoire naturelle, Laboratoire Physiologie moléculaire et adaptation, CNRS, Unité mixte de recherche 7221, Paris, France

PNAS, décembre 2020

DOI : [10.1073/pnas.2020551118](https://doi.org/10.1073/pnas.2020551118)

Contact chercheur

William Bourguet

E-mail : william.bourguet@cbs.cnrs.fr

Téléphone : 04 67 41 77 02

Portable sur demande

Patrick Balaguer

E-mail : patrick.balaguer@inserm.fr

Téléphone : 04 67 61 24 09

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)