



Rencontres scientifiques

08
juillet 2019

Maison de la RATP
Espace du Centenaire
189, rue de Bercy - 75012 Paris

Perturbateurs endocriniens

Recherche et perspectives

Rôle du récepteur à la dioxine et effets de ses ligands sur le système nerveux

Mathieu Beraneck; UMR 8002



UMR-S 1147 Dir: Pr R. Barouki

Pr Charbel Massad



Pr Xavier Coumoul



UFR des Sciences fondamentales et biomédicales des St-Pères

Dioxines et récepteur AhR



Activités industrielles; Incinérations non contrôlées; feux de forêts

Polluants organiques persistants:

- Accumulation dans la chaîne alimentaire
- Demi-vie dans l'organisme:
7 à 11 ans

Dioxines et récepteur AhR



Activités industrielles; Incinérations non contrôlées; feux de forêts

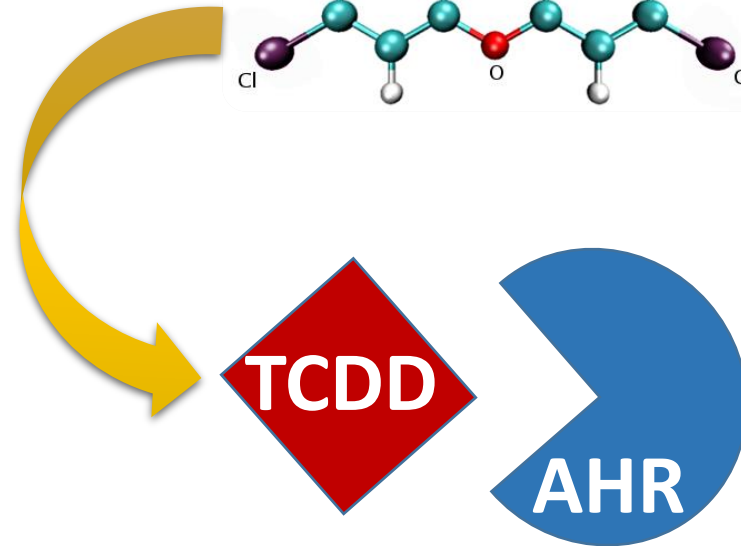
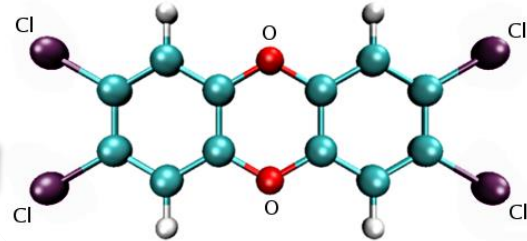
Polluants organiques persistants:

- Accumulation dans la chaîne alimentaire
- Demi-vie dans l'organisme: 7 à 11 ans

419 composés chimiquement apparentés à la dioxine.

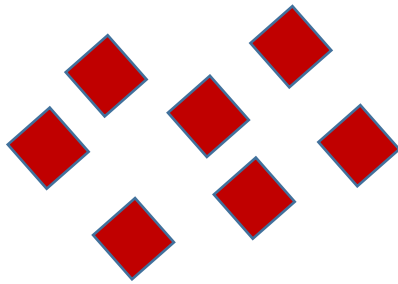
30 toxiques

Dioxine de Sévésro



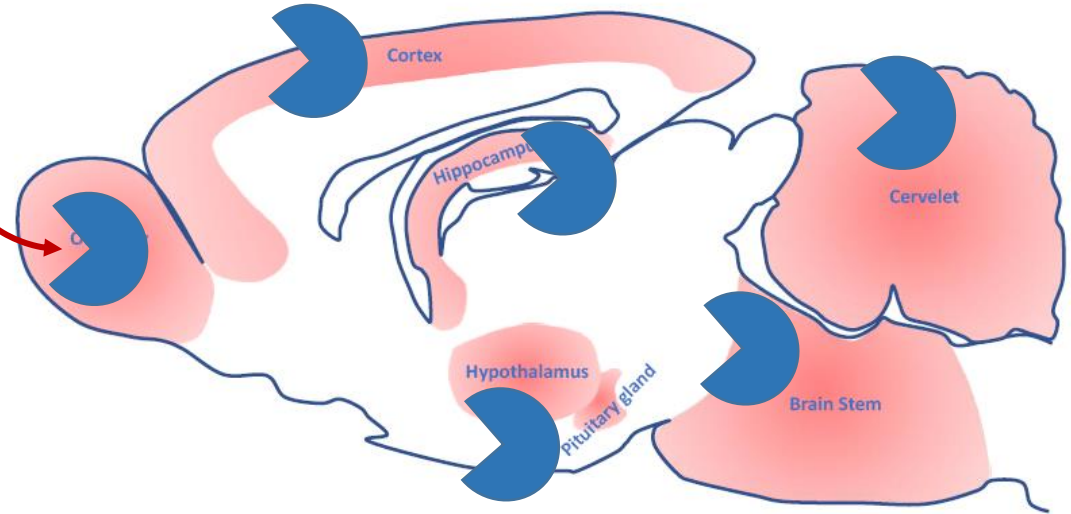
Aryl hydrocarbon Receptor

Neurotoxicité



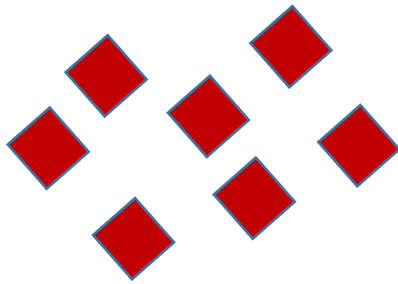
Dioxynes passent:

- la barrière hémato-encéphalique
- la barrière placentaire



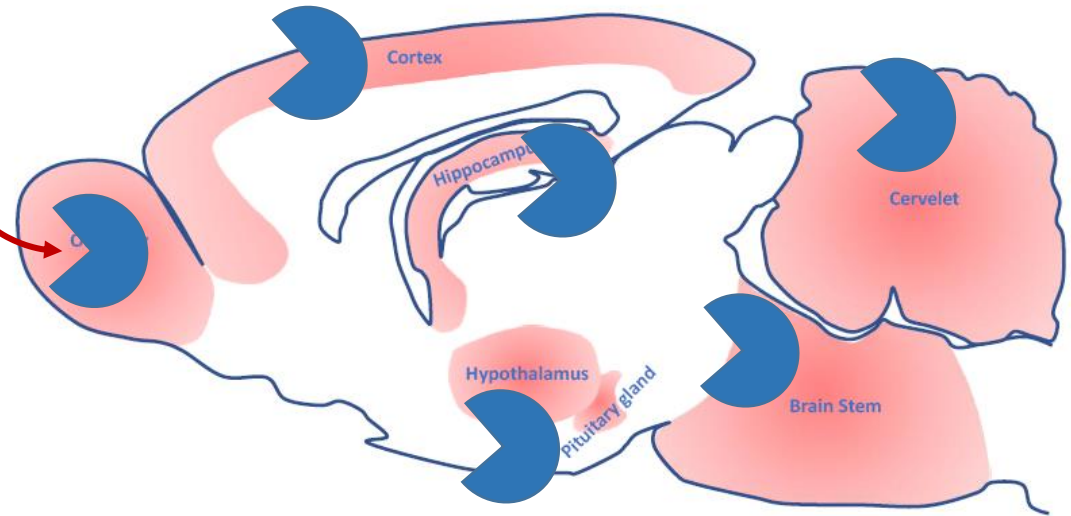
Expression du AhR dans le cerveau de rongeurs

Neurotoxicité



Dioxynes passent:

- la barrière hémato-encéphalique
- la barrière placentaire



Expression du AhR dans le cerveau de rongeurs

**Etudes
épidémiologiques**



-enfance-

+

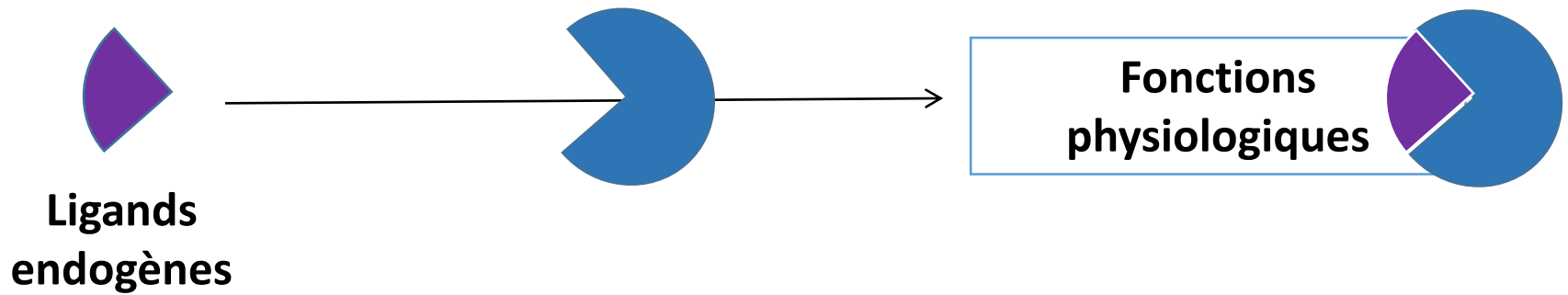


**Exposition expérimentale à la TCDD
pendant le développement**

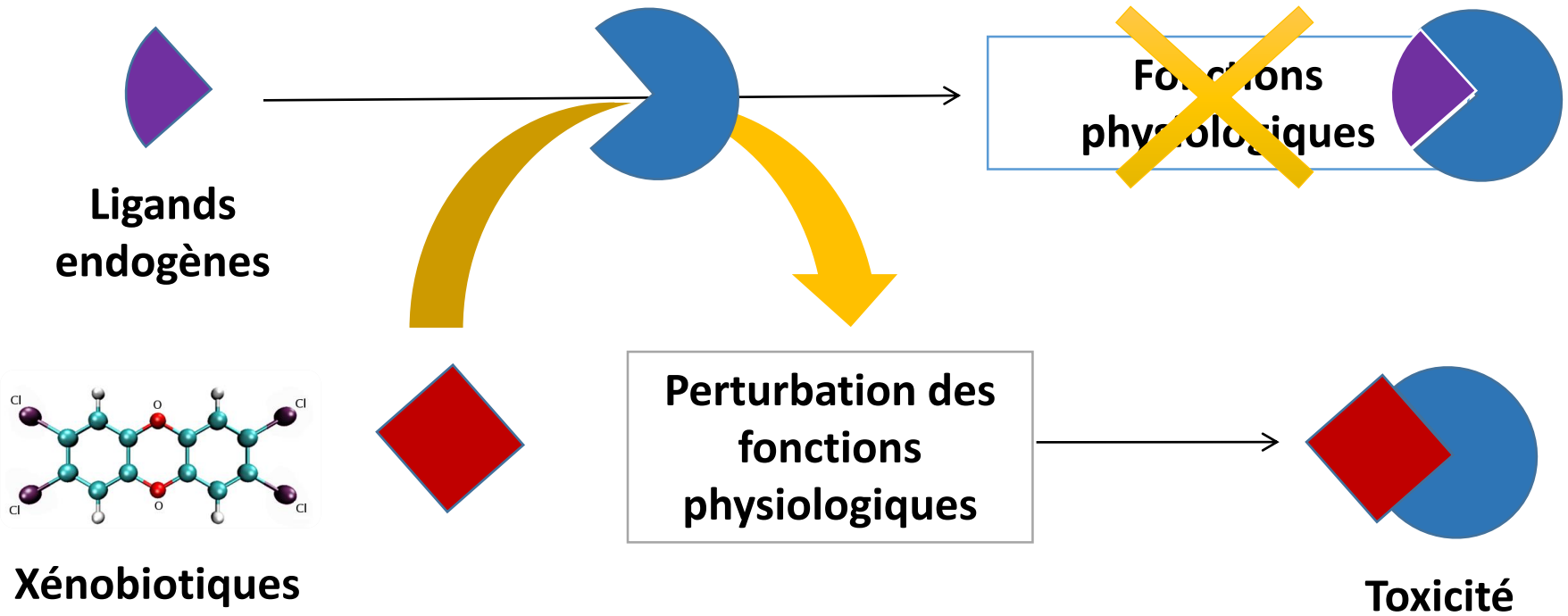


- Retards cognitifs
- Problèmes attentionnels
- Apprentissage; mémoire; motricité

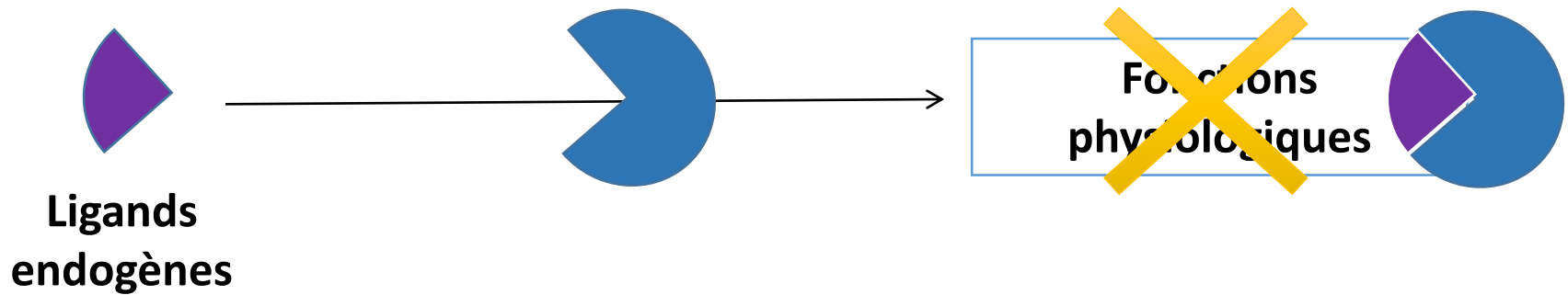
Rôle physiologique dans le système nerveux ?



Rôle physiologique dans le système nerveux ?



Rôle physiologique dans le système nerveux ?



Stratégie: souris dépourvues du récepteur



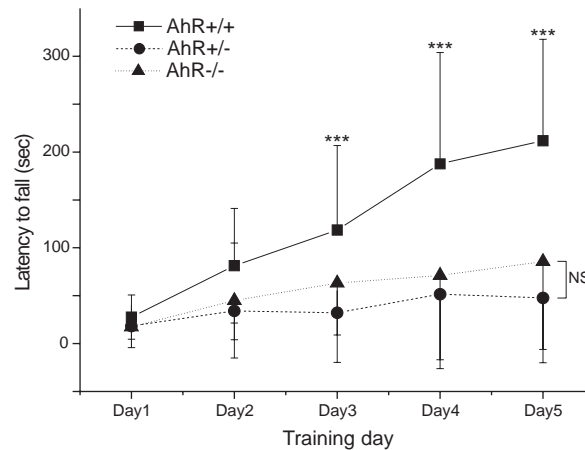
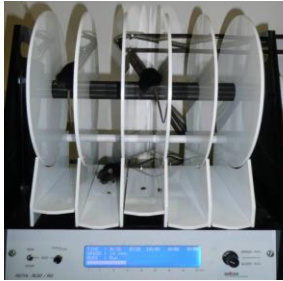
Souris AhR -/-
(Dr Pr. Fernandez-Salguero)

Système cardio-vasculaire
Défaut fermeture Ductus Venosus

Système hépatique
Réduction de la taille du foie
Fibrose

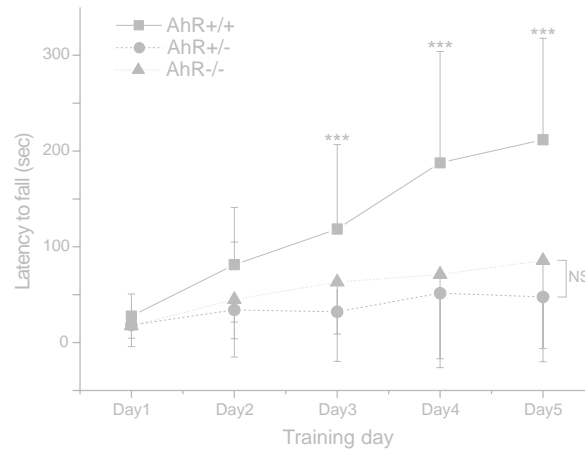
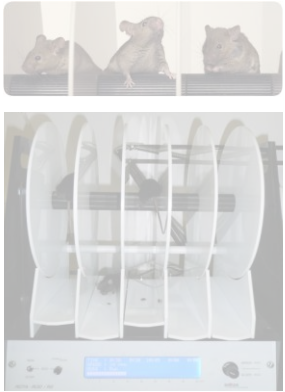
Système reproducteur
Diminution de la fertilité

Etudes systèmes sensorimoteurs



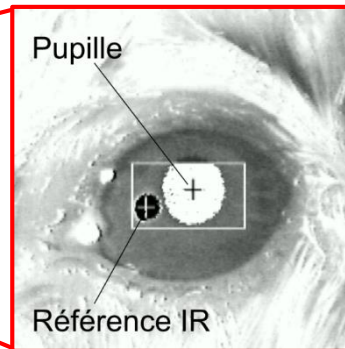
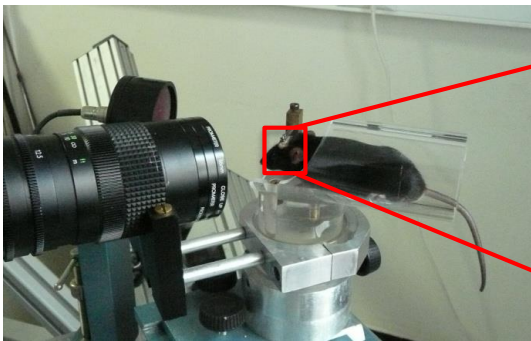
Les souris AHR -/- présentent
des déficits
-de coordination motrice
-d'intégration sensorimotrice

Etudes systèmes sensorimoteurs



Les souris AHR -/- présentent des déficits
-de coordination motrice
-d'intégration sensorimotrice

Quantification de voies réflexes: la stabilisation du regard

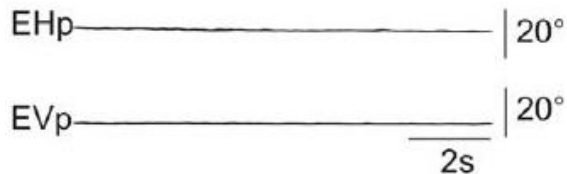
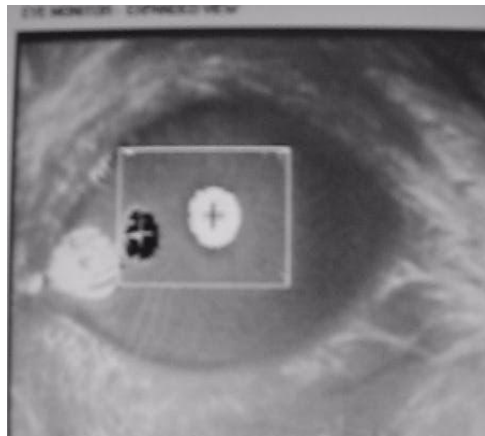


Vidéo-oculographie:

Réflexes vestibulaires
Réflexes cérébelleux
Réflexes visuels

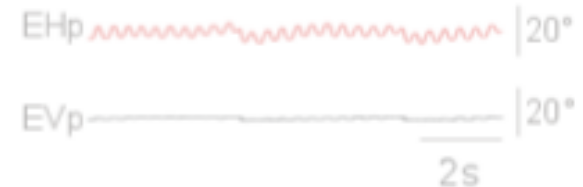
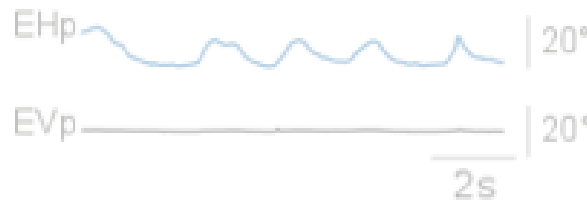
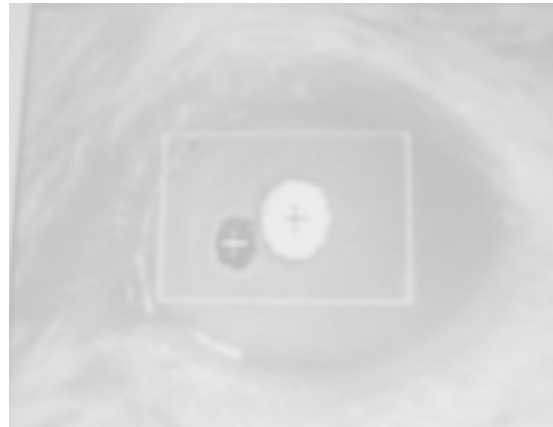
Nystagmus spontané

Souris AhR WT



EHp: Position horizontale de l'œil
EVp: Position verticale de l'œil

Souris AhR KO



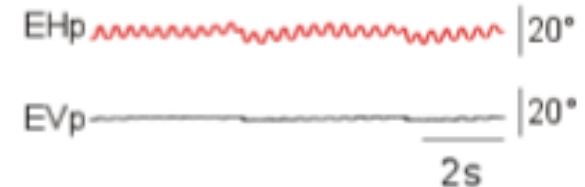
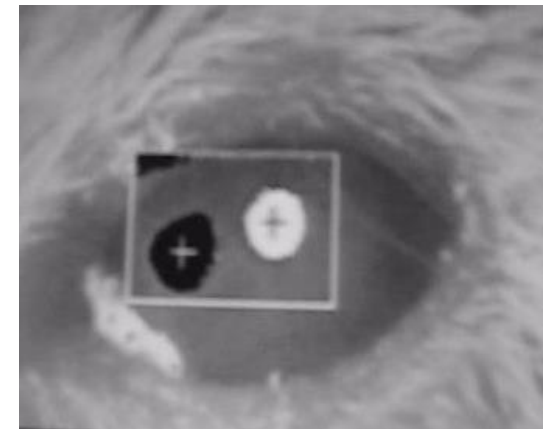
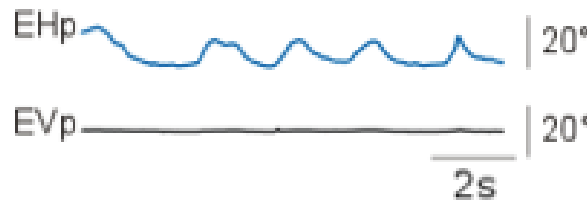
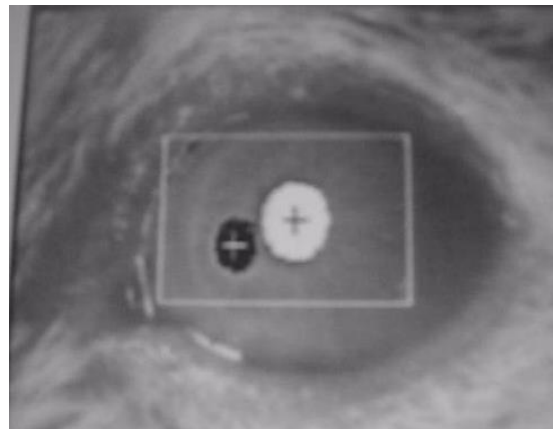
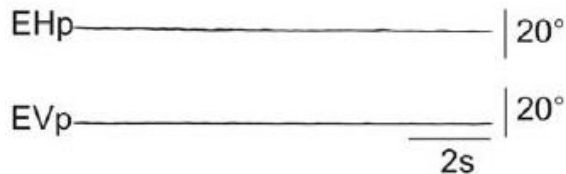
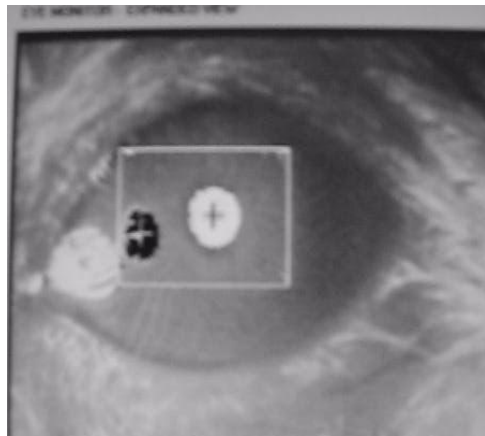
(Chevallier *et al.*, 2013)

Présence d'un nystagmus pendulaire horizontal chez les souris AhR -/-
= oscillation sinusoïdale spontanée des deux yeux dans le plan horizontal

Nystagmus spontané

Souris AhR WT

Souris AhR KO

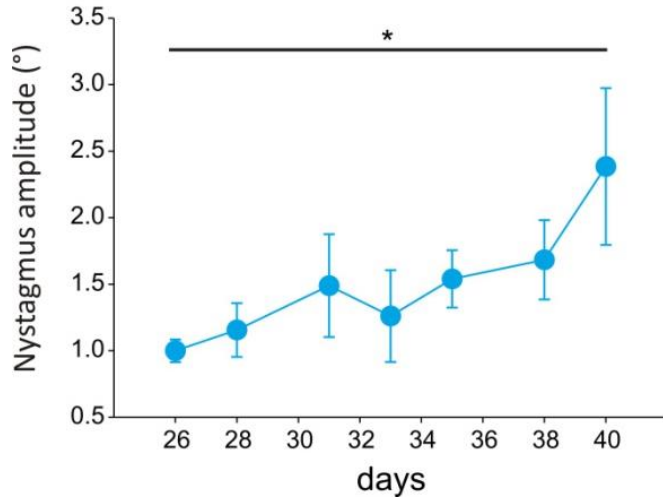


EHp: Position horizontale de l'œil
EVp: Position verticale de l'œil

(Chevallier *et al.*, 2013)

Présence d'un nystagmus pendulaire horizontal chez les souris AhR -/-
= oscillation sinusoïdale spontanée des deux yeux dans le plan horizontal

Modèle de nystagmus congénital idiopathique



Comme chez l'enfant, le nystagmus des souris AhR -/-

-apparaît précocement

-s'aggrave au cours du développement

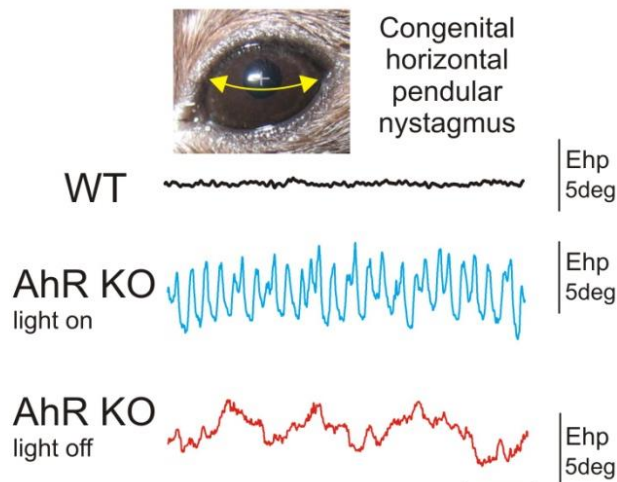
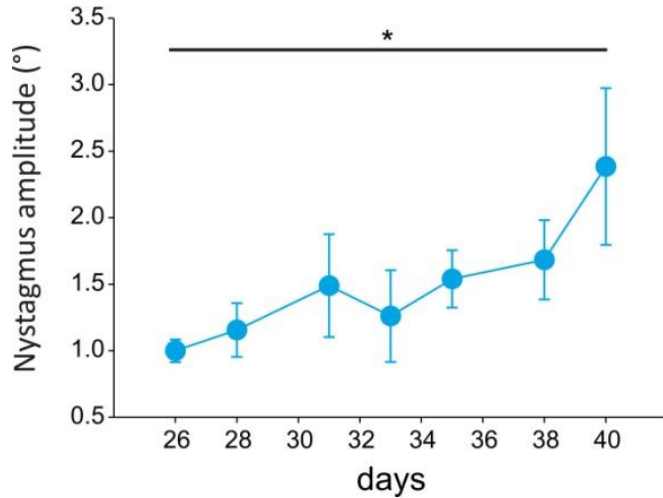
Modèle de nystagmus congénital idiopathique

Comme chez l'enfant, le nystagmus des souris AhR -/-

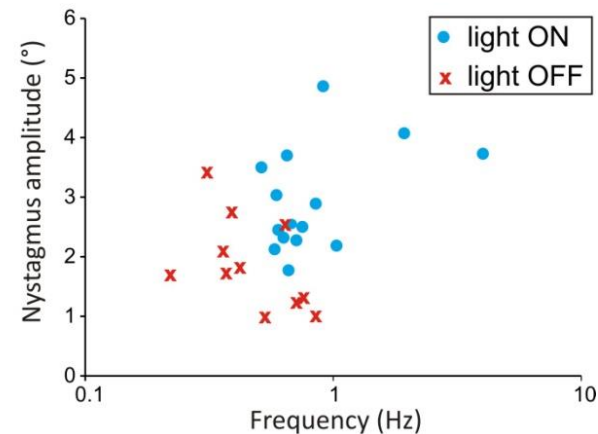
-apparaît précocement

-s'aggrave au cours du développement

-est amplifié à la lumière.



Nystagmus frequency



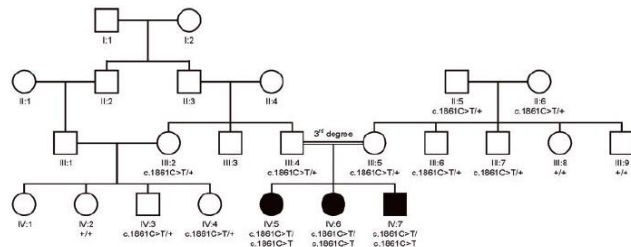
De la souris (2013), à l'homme (2019)

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Oculomotor Deficits in Aryl Hydrocarbon Receptor Null Mouse

Aline Chevallier^{1,5}, Antoine Mialot^{2,5}, Jean-Maurice Petit⁵, Pedro Fernandez-Salguero⁴, Robert Barouki^{1,3,5}, Xavier Coumoul^{1,5,*}, Mathieu Beraneck^{2,5,*}



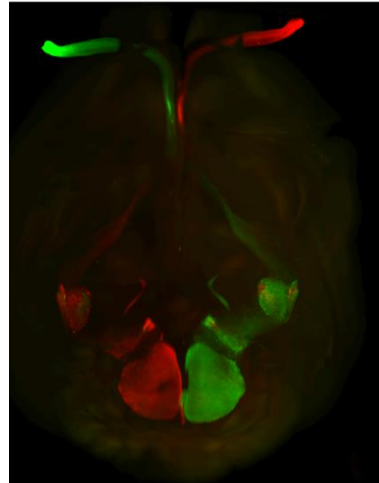
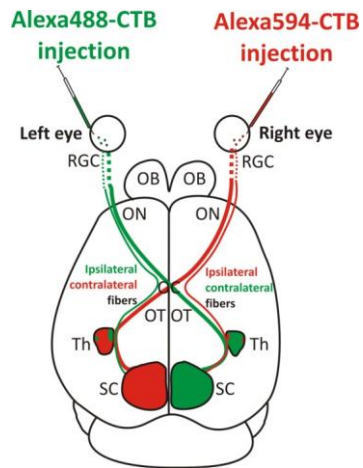
REPORT

Homozygous stop mutation in *AHR* causes autosomal recessive foveal hypoplasia and infantile nystagmus

Anja K. Mayer,^{1,*} Muhammad Mahajnah,^{2,3,*} Mervyn G. Thomas,^{4,*} Yuval Cohen,^{3,5} Adib Habib,⁶ Martin Schulze,^{7,†} Gail D.E. Maconachie,⁴ Basamat AlMoallem,^{3,9} Elfride De Baere,⁸ Birgit Lorenz,¹⁰ Elias I. Traboulsi,¹¹ Susanne Kohl,¹ Abdussalam Azem,¹² Peter Bauer,⁷ Irene Gottlob,⁴ Rajech Sharkia,^{13,14,*} and Bernd Wissinger^{1,*}

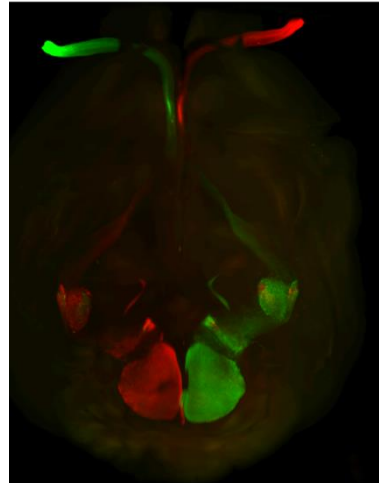
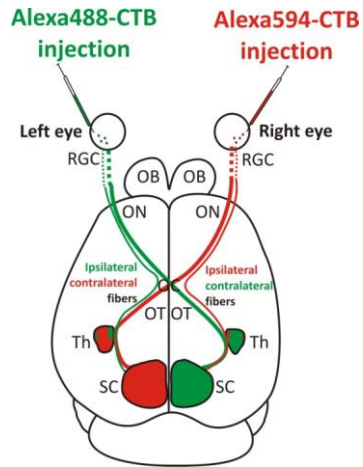


Déficits de la voie visuelle



Le nystagmus n'est pas d'origine vestibulaire, ni cérébelleuse.
Pas de problème de chiasma optique

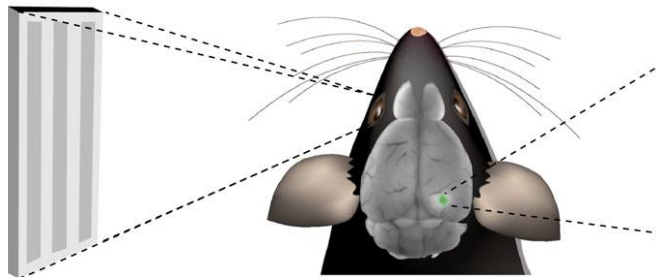
Déficits de la voie visuelle



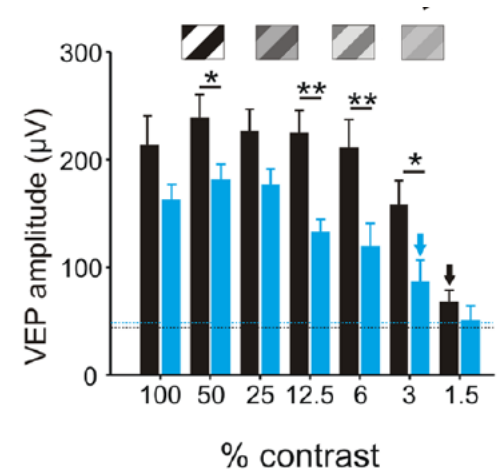
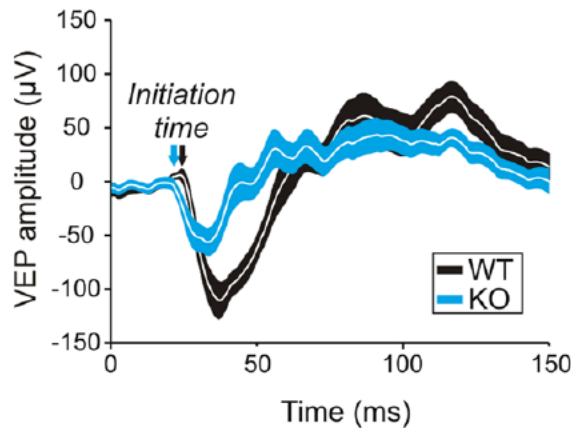
Le nystagmus n'est pas d'origine vestibulaire, ni cérébelleuse.

Pas de problème de chiasma optique

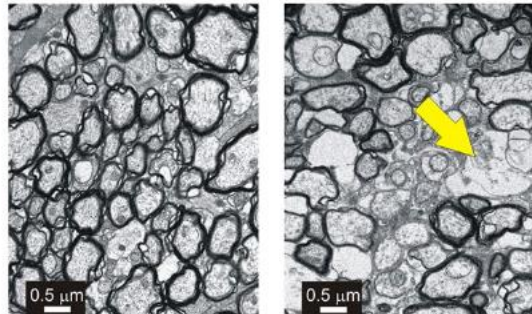
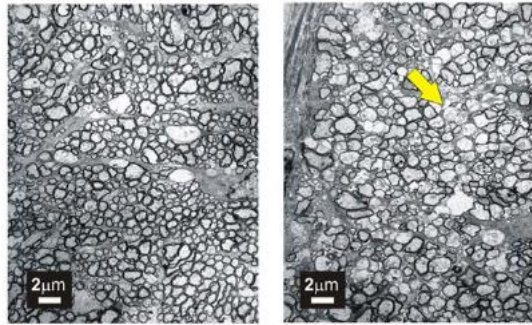
Les souris AhR $-/-$ présentent cependant des déficits dans le traitement des informations visuelles



Adapted from Grienberger et al. 2012

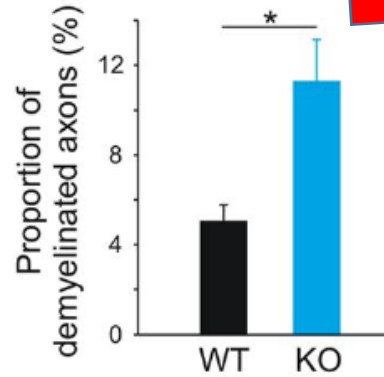


Démyélinisation des nerfs optiques



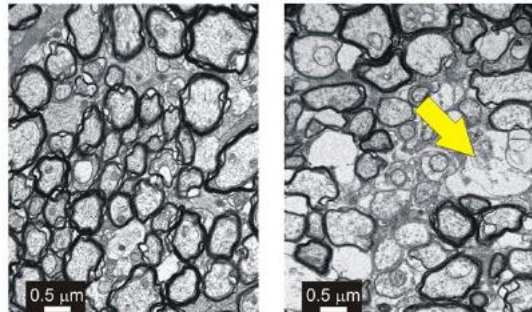
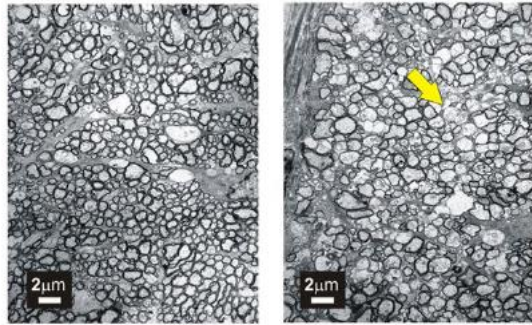
WT

KO



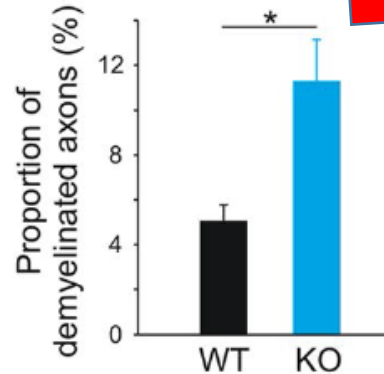
Les souris AhR $-/-$ présentent des Défauts de myélinisation

Démyélinisation des nerfs optiques



WT

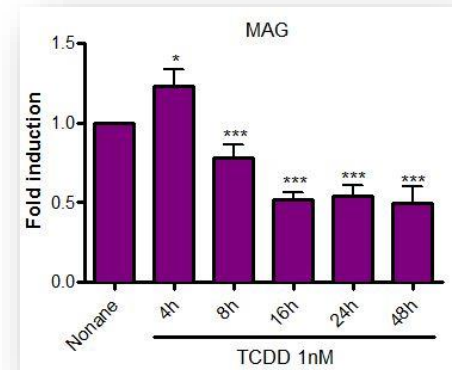
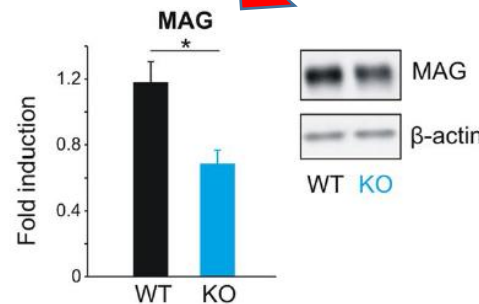
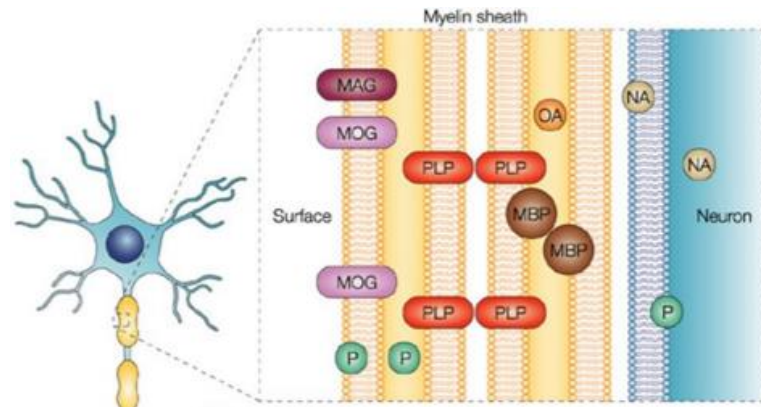
KO



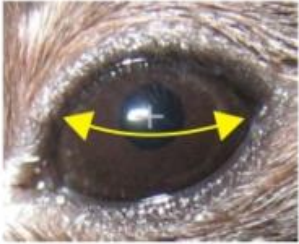
Les souris AhR $-/-$ présentent des Défauts de myélinisation

Déséquilibre de la composition lipidique

Baisse de l'expression d'une protéine **MAG** (myelin-associated glycoprotein)
Rôle dans connexion Nerf-Myéline



Conclusions

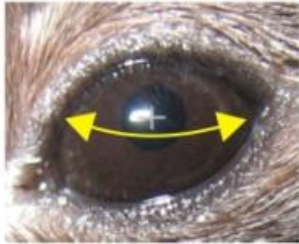


Congenital
horizontal
pendular
nystagmus

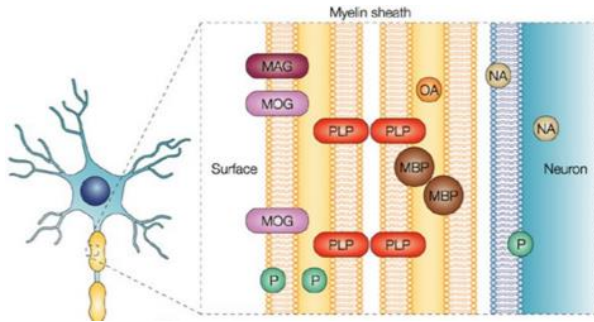
Implication du AhR dans:

- Développement du système visuel

Conclusions



Congenital
horizontal
pendular
nystagmus



Implication du AhR dans:

- Développement du système visuel

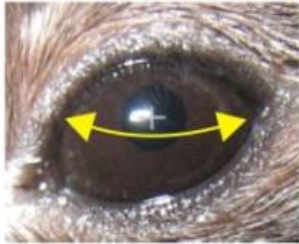
- Myélinisation du système nerveux central.

Chez les souris AhR -/-

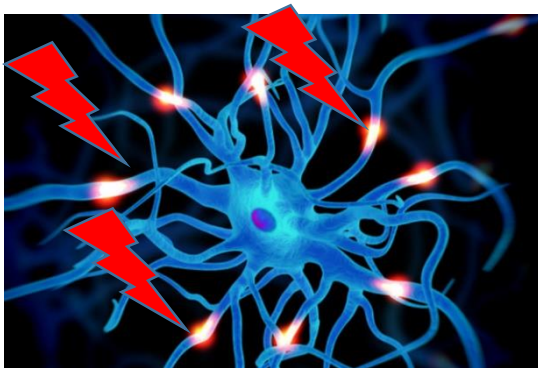
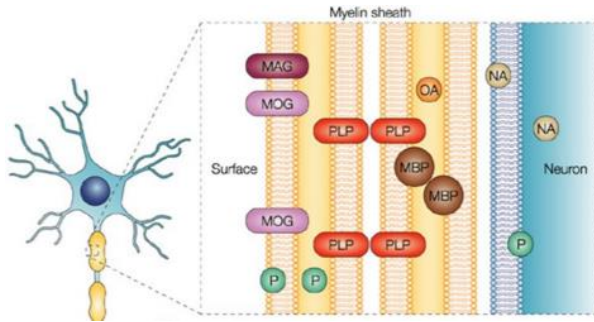
- Déséquilibre de la composition lipidique

- Réduction de l'expression de MAG, un gène exprimé par les oligodendrocytes

Conclusions



Congenital
horizontal
pendular
nystagmus



Implication du AhR dans:

- Développement du système visuel

- Myélinisation du système nerveux central.

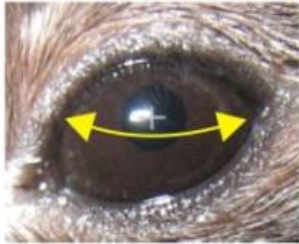
Chez les souris AhR -/-

- Déséquilibre de la composition lipidique

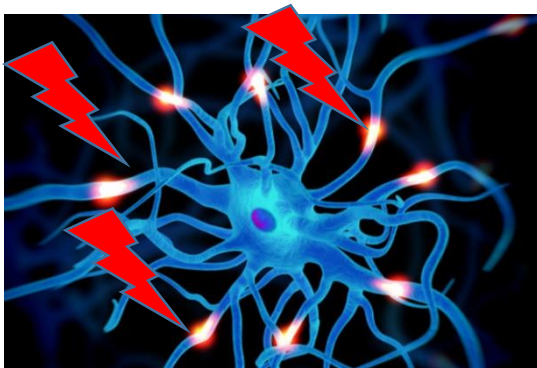
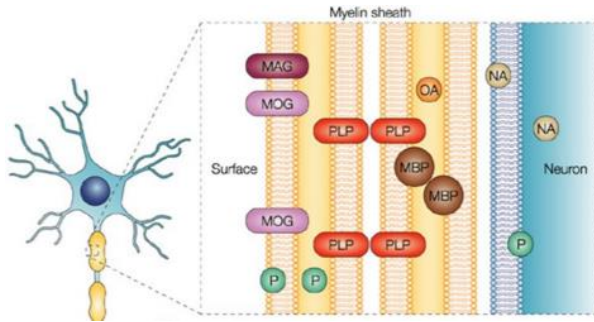
- Réduction de l'expression de MAG, un gène exprimé par les oligodendrocytes

- Élévation des cytokines et chimiokines inflammatoires

Conclusions



Congenital
horizontal
pendular
nystagmus



Implication du AhR dans:

- Développement du système visuel

- Myélinisation du système nerveux central.

Chez les souris AhR -/-

- Déséquilibre de la composition lipidique

- Réduction de l'expression de MAG, un gène exprimé par les oligodendrocytes

- Élévation des cytokines et chimiokines inflammatoires

Résultats similaires dans le système périphérique
Rôle dans les tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques

Remerciements

32 co-auteurs dont

Aline Chevalier



Antoine Mialot



Julie Carcaud



Ludmila Juricek



Ghjuvan
Schackelford



Nirmal
Sampathkumar



OPEN ACCESS Freely available online



Oculomotor Deficits in Aryl Hydrocarbon Receptor Null Mouse

Aline Chevallier^{1,5}, Antoine Mialot^{2,5}, Jean-Maurice Petit⁵, Pedro Fernandez-Salguero⁴, Robert Barouki^{1,3,5}, Xavier Coumoul^{1,5,*}, Mathieu Beraneck^{2,5,*}

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN AhR-deficiency as a cause of demyelinating disease and inflammation

Received: 11 March 2017

Accepted: 24 July 2017

Published online: 29 August 2017

Ludmila Juricek^{1,4}, Julie Carcaud^{2,4}, Alice Pelhaitre^{4,4}, Thorfinn T. Riday^{4,4}, Aline Chevallier^{4,4}, Justine Lanzini^{4,4}, Nicolas Auzel^{4,4}, Olivier Laprévôté^{4,4}, Florent Dumont^{4,4}, Sébastien Jacques^{4,4}, Frank Letourneur^{4,4}, Charbel Massaad^{4,4}, Cendra Aguilhon^{4,4}, Robert Barouki^{4,4}, Mathieu Beraneck^{4,4} & Xavier Coumoul^{4,4}

Involvement of Aryl hydrocarbon receptor in myelination and in human nerve sheath tumorigenesis

Ghjuvan'Ghjacumu Shackleford^{a,1}, Nirmal Kumar Sampathkumar^{a,1}, Mehdi Hichor^b, Laure Weill^b, Delphine Meffre^a, Ludmila Juricek^c, Ingrid Laurendeau^b, Aline Chevallier^a, Nicolas Ortonne^c, Frédérique Larousserie^d, Marc Herbin^e, Ivan Bièche^f, Xavier Coumoul^g, Mathieu Beraneck^g, Etienne-Emile Baulieu^{a,2}, Frédéric Charbonnier^g, Eric Pasmant^b, and Charbel Massaad^{a,2}

^aUniversity Paris Descartes, INSERM UMR 1124, Faculty of Basic and Biomedical Sciences, 75270 Paris Cedex 6, France; ^bEA7331, Université Paris Descartes, Faculté de Pharmacie de Paris, 75270 Paris Cedex 6, France; ^cDepartment of Pathology, Henri Mondor Hospital, 94010 Créteil, France; ^dDepartment of Pathology, Cochin Hospital, 75014 Paris, France; ^eCNRS UMR 7179, Département Ecologie et Gestion de la Biodiversité, Muséum National d'Histoire Naturelle, 75231 Paris Cedex 5, France; ^fUniversity Paris Descartes, CNRS UMR 8119, Faculty of Basic and Biomedical Sciences, 75270 Paris Cedex 6, France;

