

AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE



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 dioxyne 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

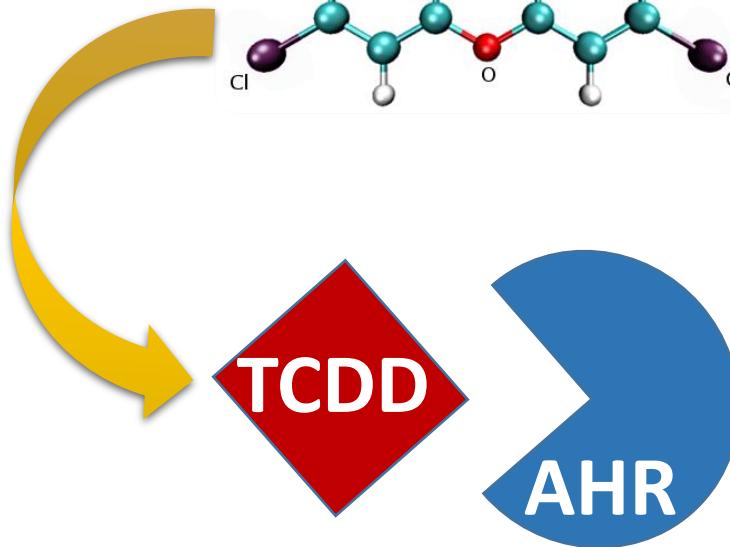
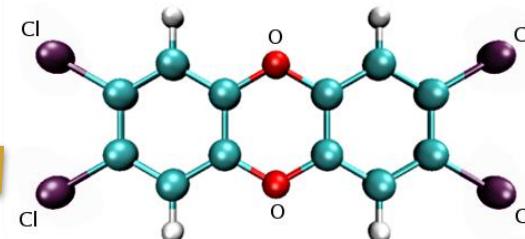
Polluants organiques persistants:

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

419 composés chimiquement apparentés à la dioxyne.

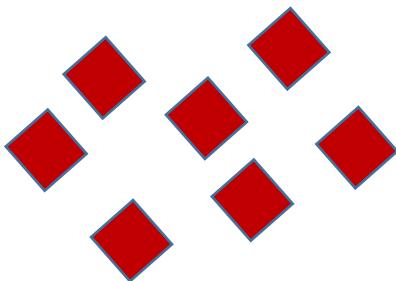
30 toxiques

Dioxine de Sévéso



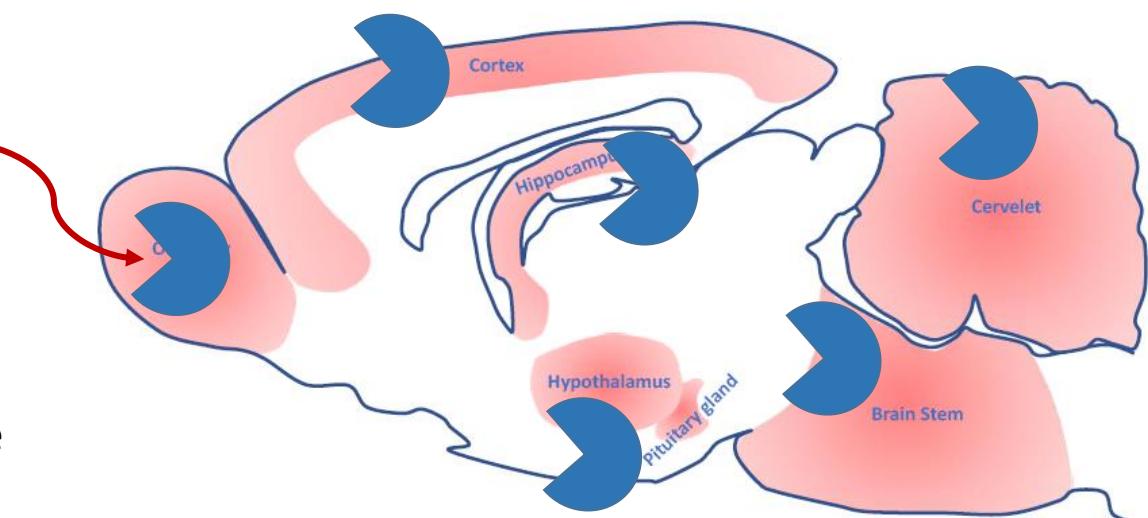
Aryl hydrocarbon Receptor

# Neurotoxicité



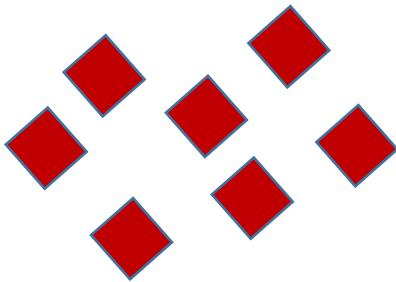
Dioxynes passent:

- la barrière hémato-encéphalique
- la barrière placentaire



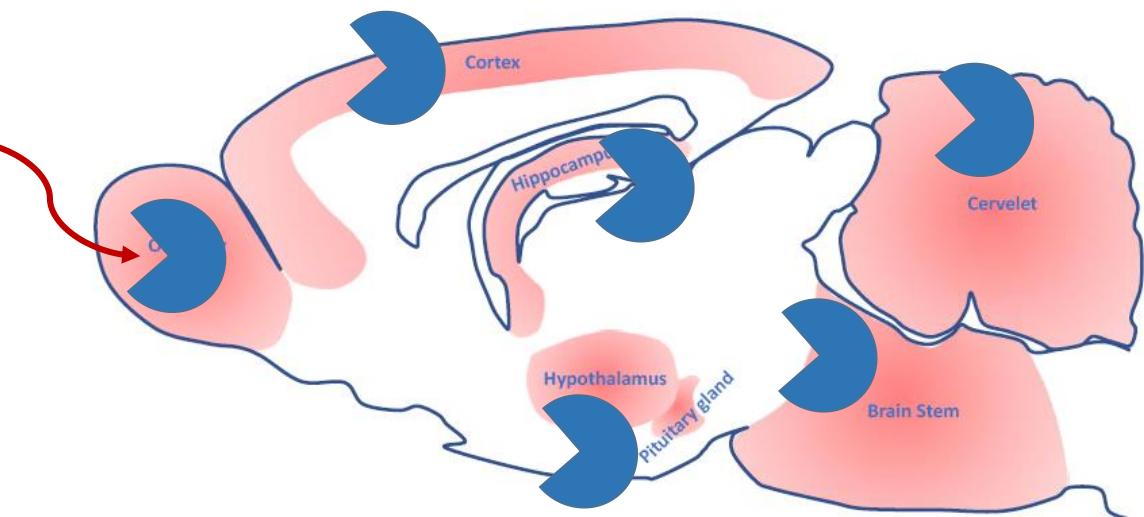
Expression du AhR dans le cerveau de rongeurs

# Neurotoxicité



Dioxynes passent:

- la barrière hémato-encéphalique
- la barrière placentaire



Expression du AhR dans le cerveau de rongeurs

## Etudes épidémiologiques



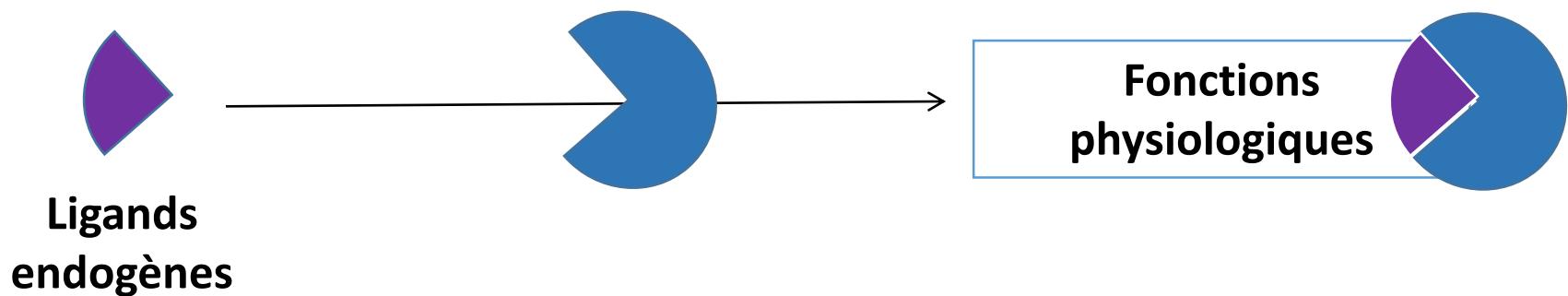
-enfance-



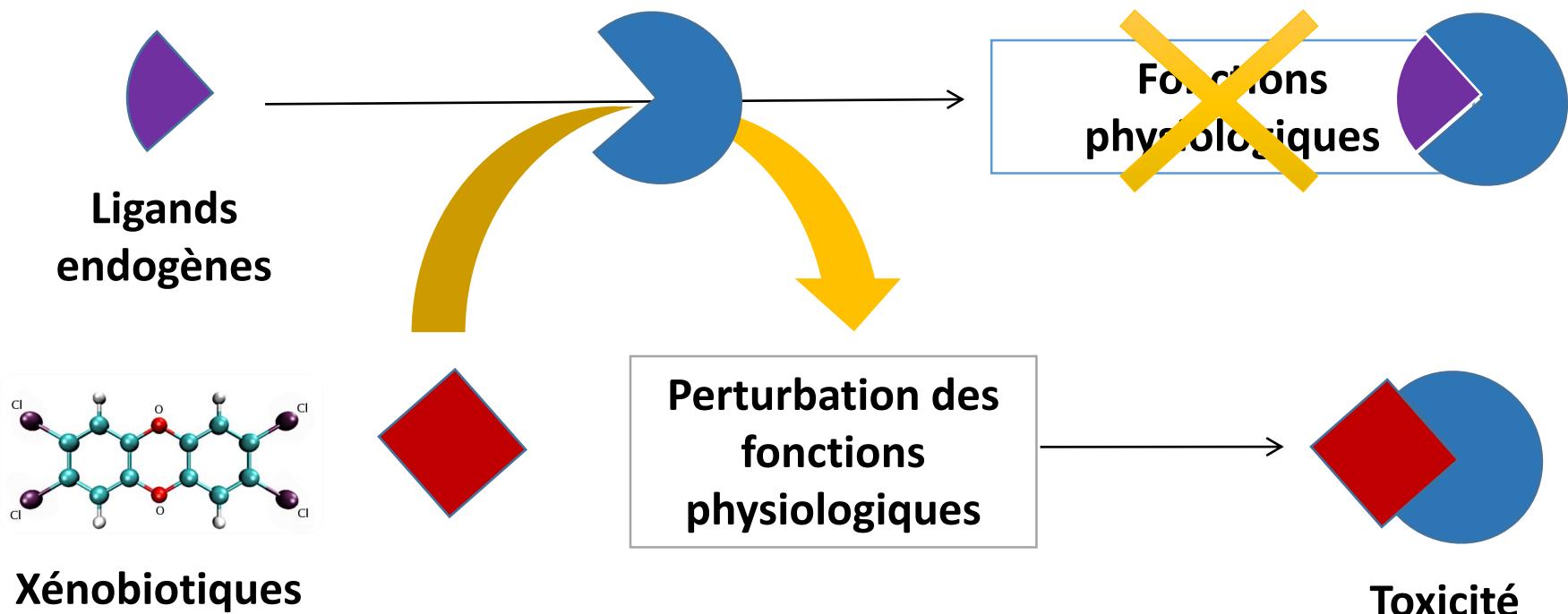
Exposition expérimentale à la TCDD  
pendant le développement

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

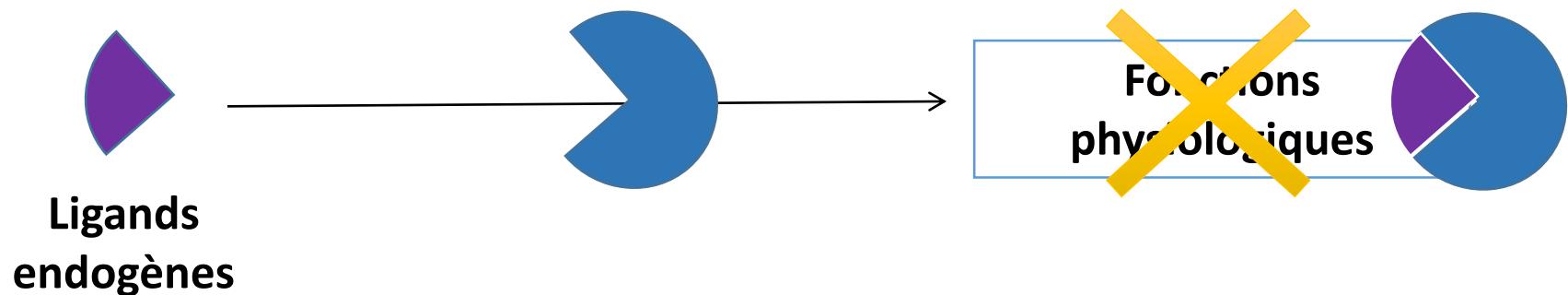
# Rôle physiologique dans le système nerveux ?



# Rôle physiologique dans le système nerveux ?



# Rôle physiologique dans le système nerveux ?



**Stratégie:** souris dépourvues du récepteur

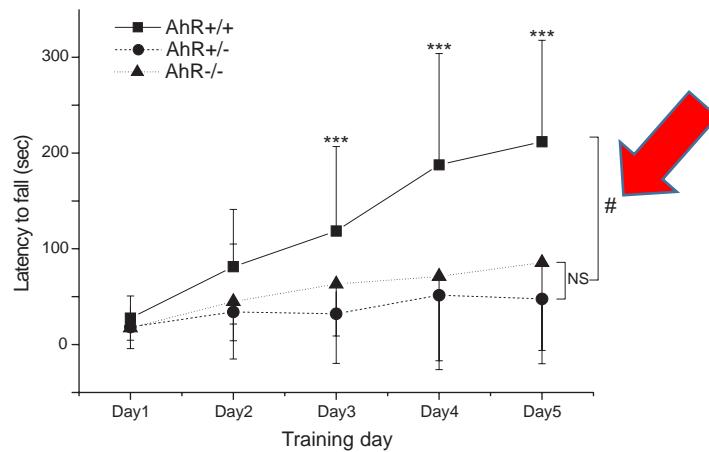
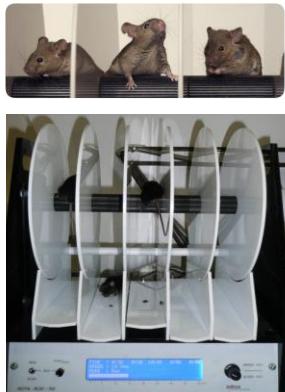


Souris AhR -/-  
(Dr Pr. Fernandez-Salguero)



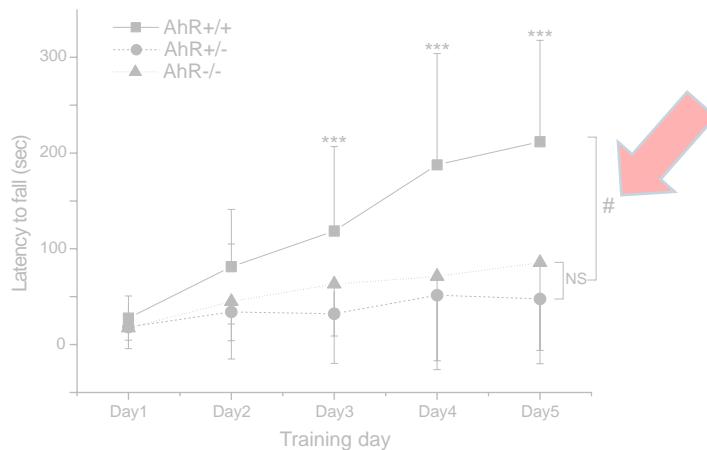
- Système cardio-vasculaire  
Défaut fermeture Ductus Venosus
- Système reproducteur  
Diminution de la fertilité
- Système hépatique  
Réduction de la taille du foie  
Fibrose

# Etudes systèmes sensorimoteurs



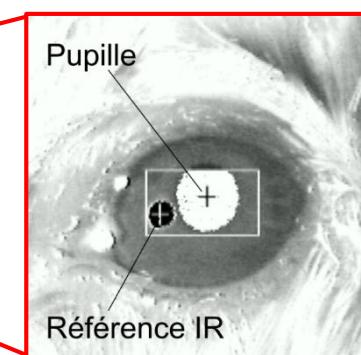
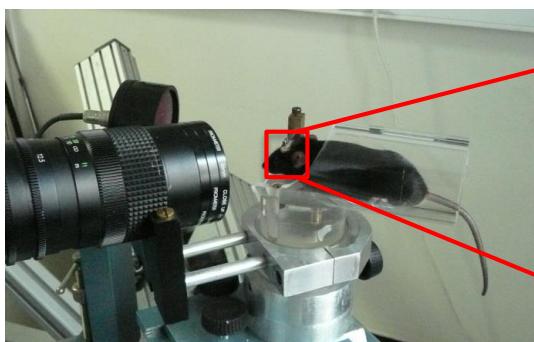
Les souris AHR -/- présentent des déficits  
-de coordination motrice  
-d'intégration sensorimotrice

# Etudes systèmes sensorimoteurs



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

## Quantification de voies réflexes: la stabilisation du regard

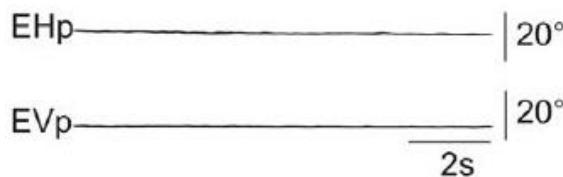
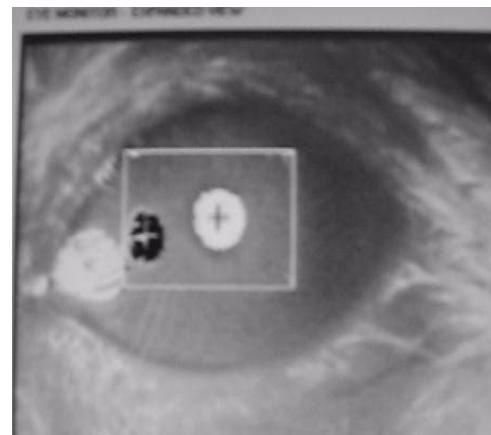


Vidéo-oculographie:

Réflexes vestibulaires  
Réflexes cérébelleux  
Réflexes visuels

# Nystagmus spontané

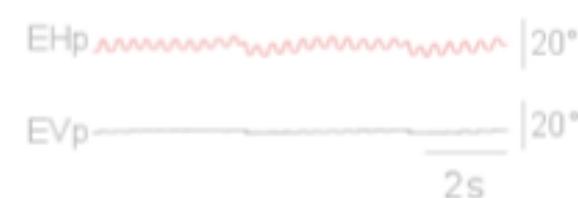
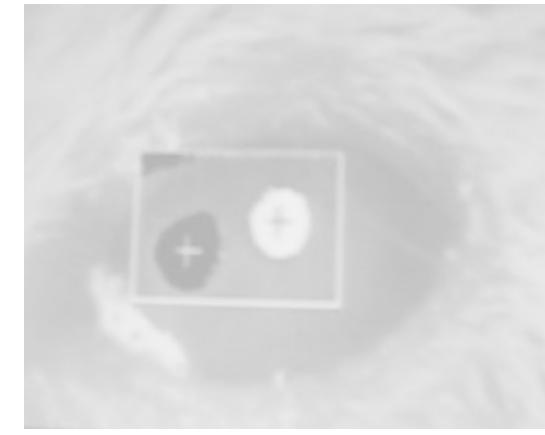
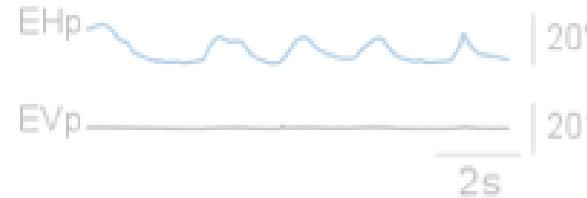
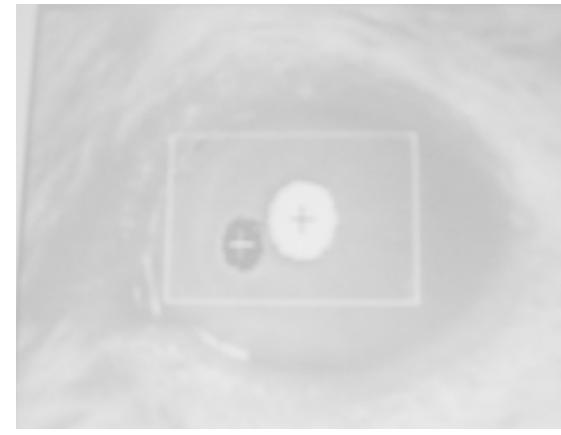
Souris AhR WT



EHp: Position horizontale de l'œil

Evp: Position verticale de l'œil

Souris AhR KO

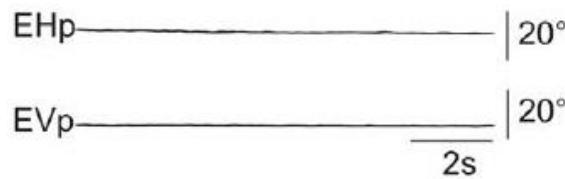
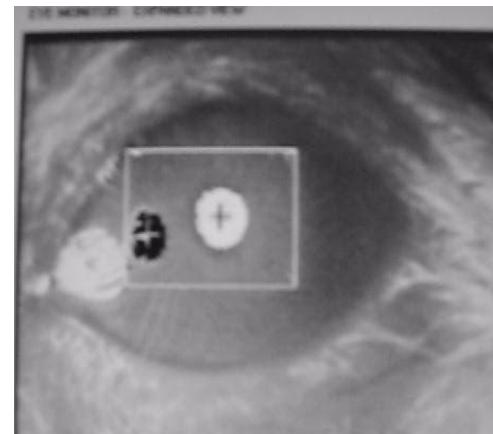


(Chevallier *et al.*, 2013)

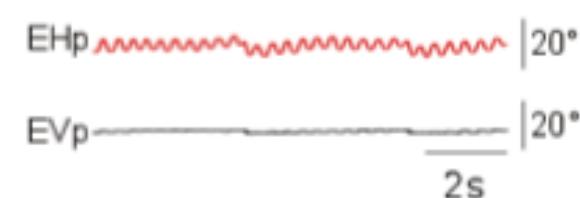
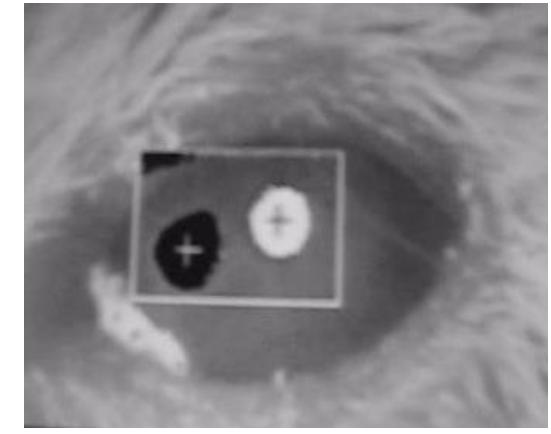
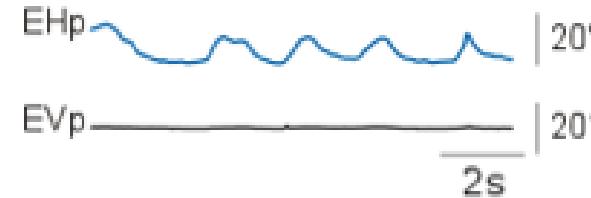
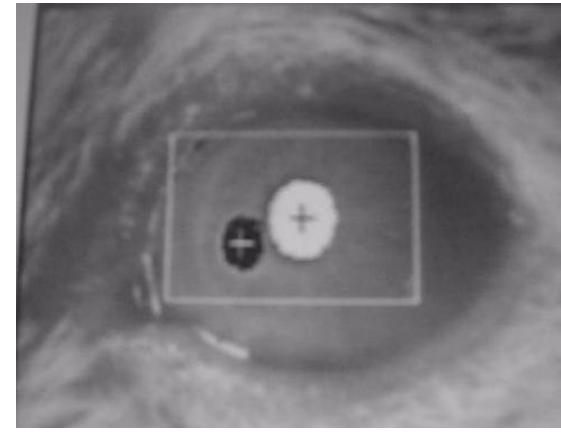
**Présence d'un nystagmus pendulaire horizontal chez les souris AhR -/-**  
= oscillation sinusoïdale spontanée des deux yeux dans le plan horizontal

# Nystagmus spontané

Souris AhR WT



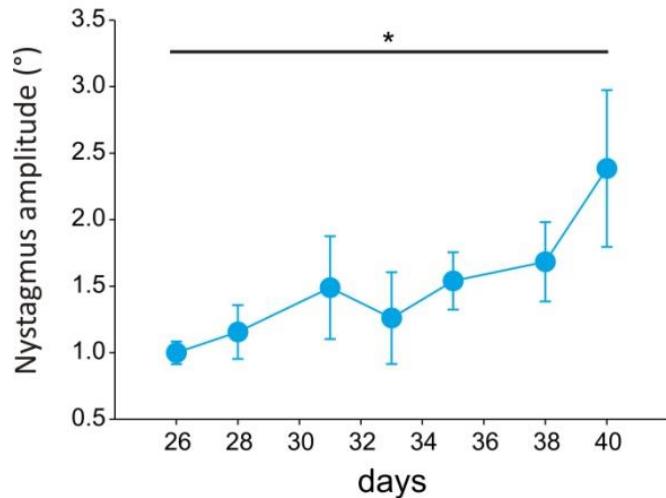
Souris AhR KO



(Chevallier *et al.*, 2013)

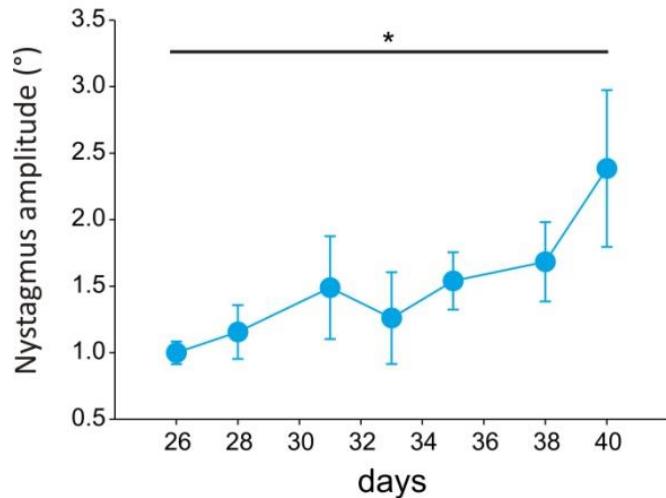
**Présence d'un nystagmus pendulaire horizontal chez les souris AhR -/-**  
= oscillation sinusoïdale spontanée des deux yeux dans le plan horizontal

# Modèle de nystagmus congénital idiopathique



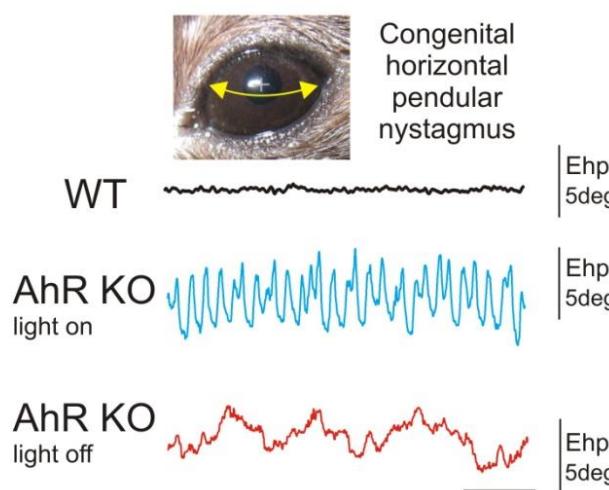
Comme chez l'enfant, le nystagmus des souris AhR -/-  
-apparaît précocement  
-s'aggrave au cours du développement

# Modèle de nystagmus congénital idiopathique

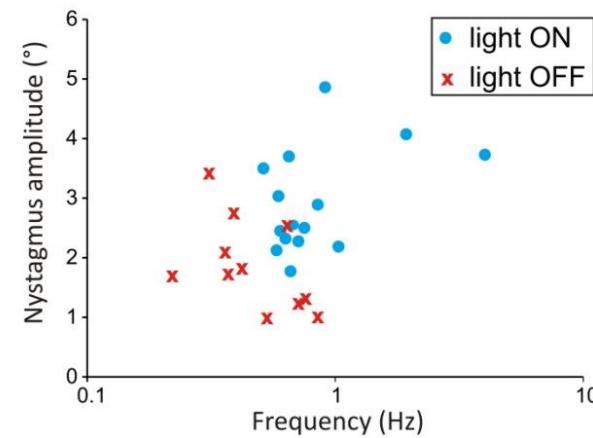


Comme chez l'enfant, le nystagmus des souris AhR -/-

- apparaît précocement
- s'aggrave au cours du développement
- est amplifié à la lumière.



## Nystagmus frequency



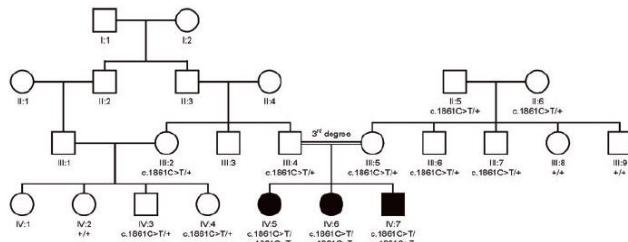
# De la souris (2013), à l'homme (2019)

OPEN  ACCESS Freely available online

 PLOS ONE

## Oculomotor Deficits in Aryl Hydrocarbon Receptor Null Mouse

Aline Chevallier<sup>1,5</sup>, Antoine Mialot<sup>2,5</sup>, Jean-Maurice Petit<sup>5</sup>, Pedro Fernandez-Salguero<sup>4</sup>,  
Robert Barouki<sup>1,3,5</sup>, Xavier Coumoul<sup>1,5,\*</sup>, Mathieu Beraneck<sup>2,5,\*</sup>

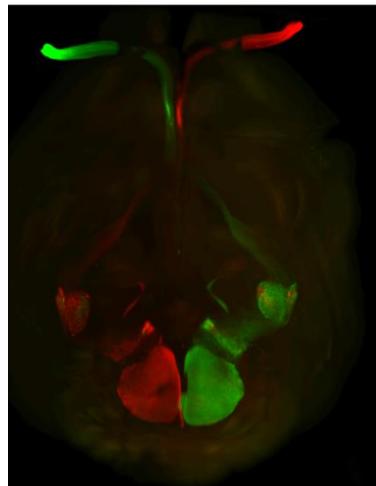
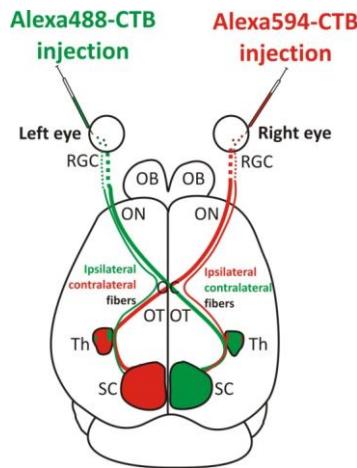


### REPORT

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

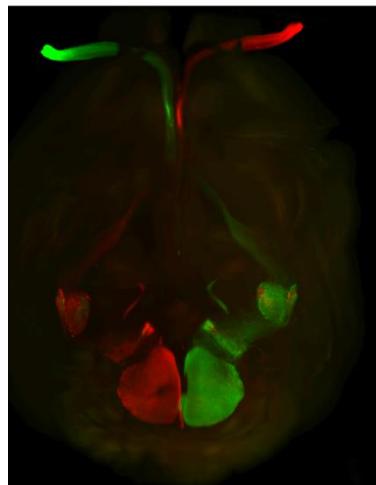
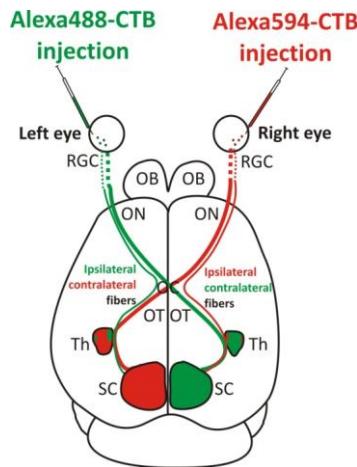
•Anja K. Mayer,<sup>1,\*</sup> Muhammad Mahajnah,<sup>2,3,\*</sup> Mervyn G. Thomas,<sup>4,\*</sup> Yuval Cohen,<sup>3,5</sup> Adib Habib,<sup>6</sup> Martin Schulze,<sup>7,†</sup> Gail D.E. Macnachie,<sup>4</sup> Basamat AlMoallem,<sup>3,7</sup> Elfride De Baere,<sup>8</sup> Birgit Lorenz,<sup>10</sup> Elias L Traboulsi,<sup>11</sup> Susanne Kohl,<sup>1</sup> Abdussalam Azem,<sup>11</sup> Peter Bauer,<sup>7</sup> Irene Gottlob,<sup>4</sup> Rajeech Sharikia<sup>13,14,\*</sup> and Bernd Wissinger<sup>1,\*</sup>

# Déficits de la voie visuelle



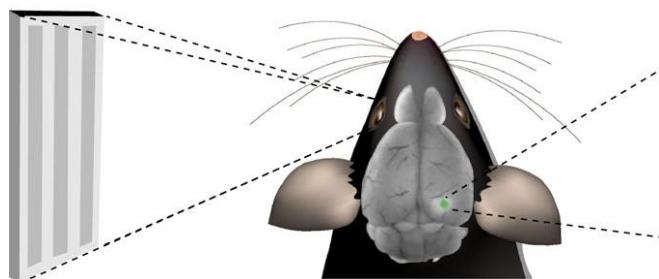
Le nystagmus n'est pas d'origine vestibulaire, ni cérébelleuse.  
Pas de problème de chiasma optique

# Déficits de la voie visuelle

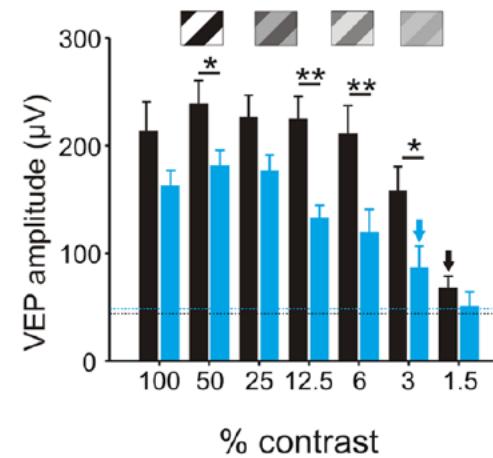
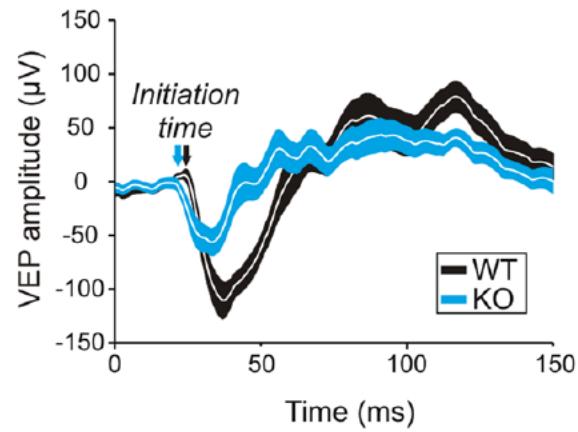


Le nystagmus n'est pas d'origine vestibulaire, ni cérébelleuse.  
Pas de problème de chiasma optique

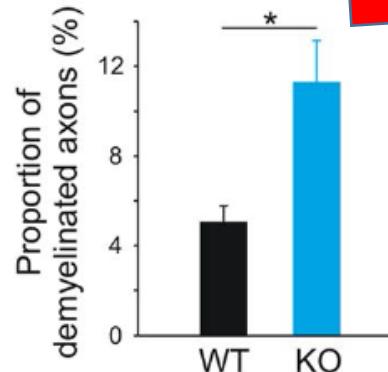
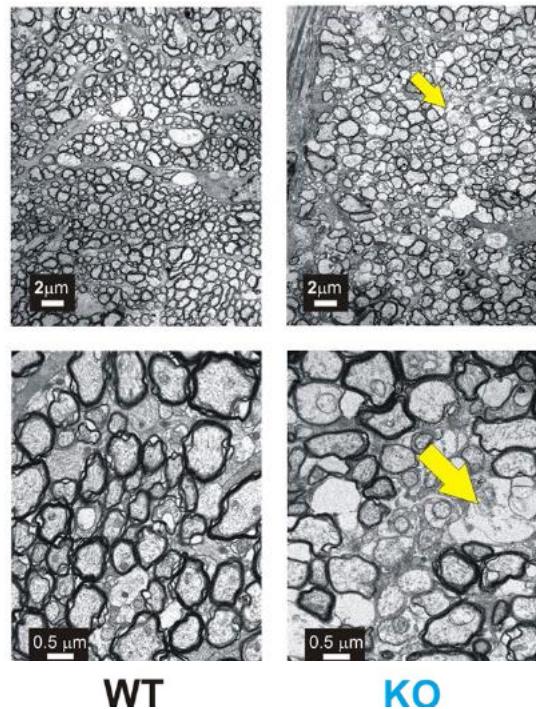
Les souris AhR  $-/-$  présentent cependant des déficits dans le traitement des informations visuelles



Adapted from Grienberger et al. 2012

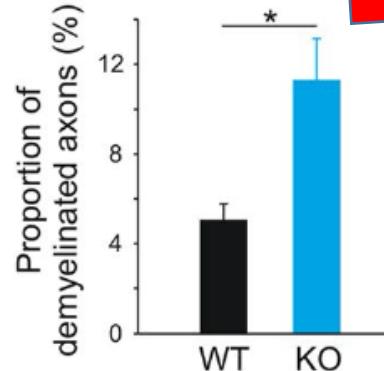
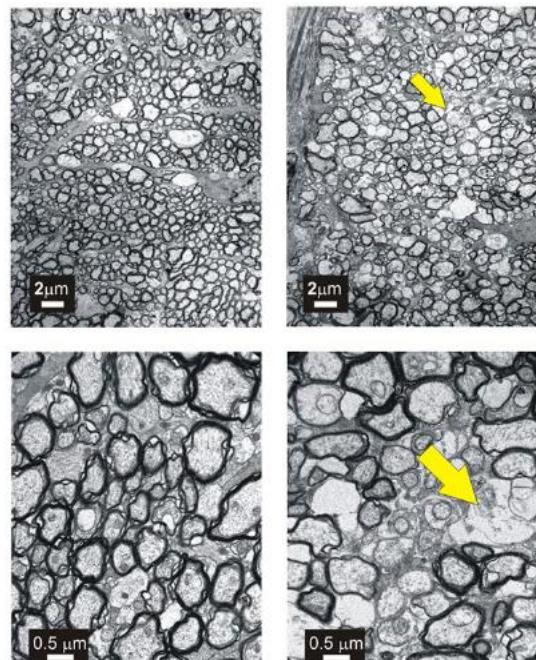


# Démyélinisation des nerfs optiques



Les souris AhR -/- présentent des Défauts de myélinisation

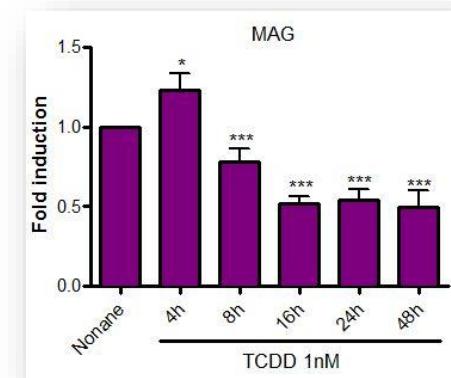
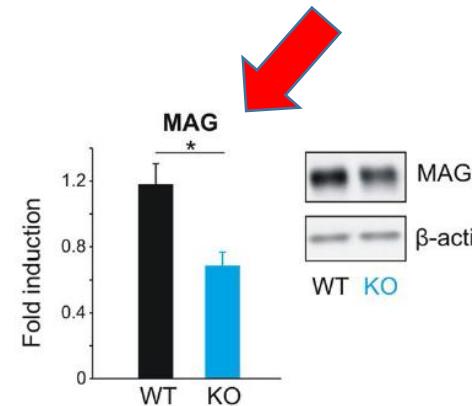
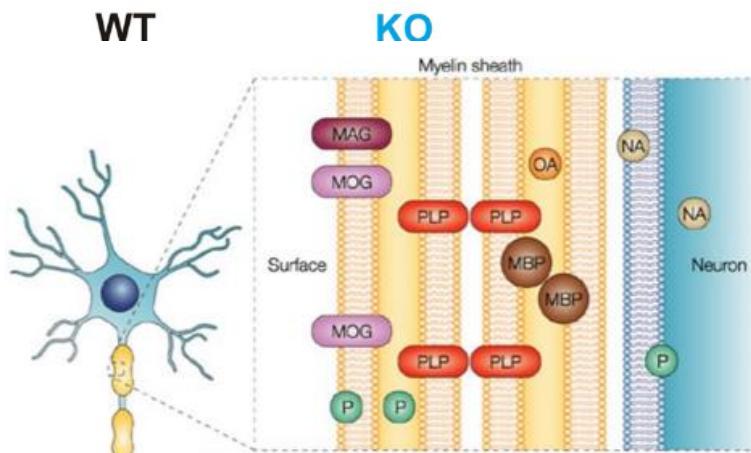
# Démyélinisation des nerfs optiques



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



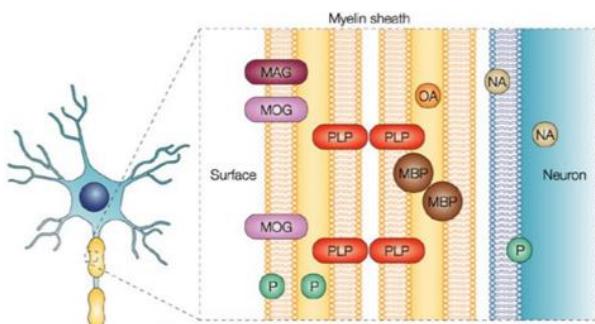
Congenital  
horizontal  
pendular  
nystagmus

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 -/-

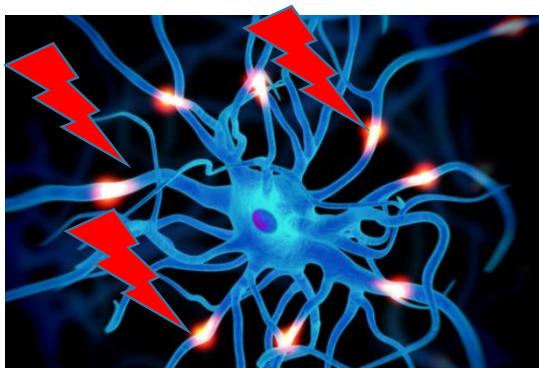
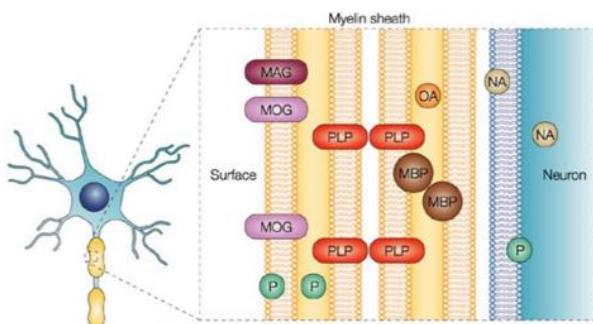
-Déséquilibre de la composition lipidique

-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.

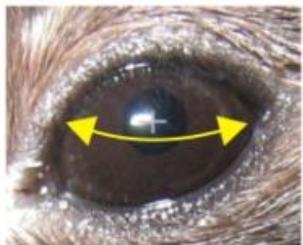
Chez les souris AhR -/-

-Déséquilibre de la composition lipidique

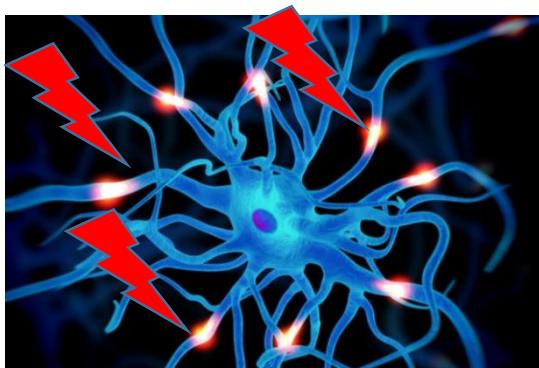
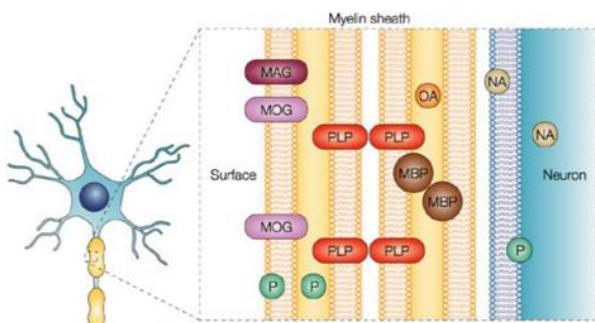
-Réduction de l'expression de MAG, un gène exprimé par les oligodendrocytes

-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

OPEN  ACCESS Freely available online

 PLOS ONE

## Oculomotor Deficits in Aryl Hydrocarbon Receptor Null Mouse

Aline Chevalier<sup>1,5</sup>, Antoine Mialot<sup>2,5</sup>, Jean-Maurice Petit<sup>5</sup>, Pedro Fernandez-Salguero<sup>4</sup>, Robert Barouki<sup>1,3,5</sup>, Xavier Coumou<sup>1,5\*</sup>, Mathieu Beraneck<sup>2,5\*</sup>

## 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<sup>1,4</sup>, Julie Carcaud<sup>2,6</sup>, Alice Pelhaitre<sup>1,4</sup>, Thorfinn T. Ridey<sup>4,6</sup>, Aline Chevalier<sup>4,6</sup>, Justine Lanzini<sup>1,4</sup>, Nicolas Ausset<sup>3,4</sup>, Olivier Laprévote<sup>3,4</sup>, Florent Dumont<sup>4,6</sup>, Sébastien Jacques<sup>4,6</sup>, Frank Letourneau<sup>4,6</sup>, Charbel Massaad<sup>4,6</sup>, Cendre Agulhon<sup>4,6</sup>, Robert Barouki<sup>3,4</sup>, Mathieu Beraneck<sup>2,4</sup> & Xavier Coumou<sup>1,4</sup>

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

PNAS

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

<sup>a</sup>University Paris Descartes, INSERM UMR 1124, Faculty of Basic and Biomedical Sciences, 75270 Paris Cedex 6, France; <sup>b</sup>EA7331, Université Paris Descartes, Faculté de Pharmacie de Paris, 75270 Paris Cedex 6, France; <sup>c</sup>Department of Pathology, Henri Mondor Hospital, 94010 Créteil, France; <sup>d</sup>Department of Pathology, Cochin Hospital, 75014 Paris, France; <sup>e</sup>CNRS UMR 7179, Département Ecologie et Gestion de la Biodiversité, Muséum National d'Histoire Naturelle, 75231 Paris Cedex 5, France; <sup>f</sup>University Paris Descartes, CNRS UMR 8119, Faculty of Basic and Biomedical Sciences, 75270 Paris Cedex 6, France;

Aline Chevalier



Antoine Mialot



Julie Carcaud



Ludmila Juricek



Ghjuvan  
Schackleford



Nirmal  
Sampathkumar

