

Paris, le 3 septembre 2015

## Information presse

### Les dessous de "l'effet cocktail" des perturbateurs endocriniens révélés

**Des substances chimiques, qui prises isolément, sont sans danger pour l'Homme, peuvent devenir nocives lorsqu'elles sont mélangées. Trois équipes de recherche associant des chercheurs de l'Inserm et du CNRS<sup>1</sup> à Montpellier ont élucidé *in vitro* un mécanisme moléculaire qui pourrait contribuer à ce phénomène connu sous le nom « d'effet cocktail ». Cette étude est publiée dans la revue [Nature Communications](#).**

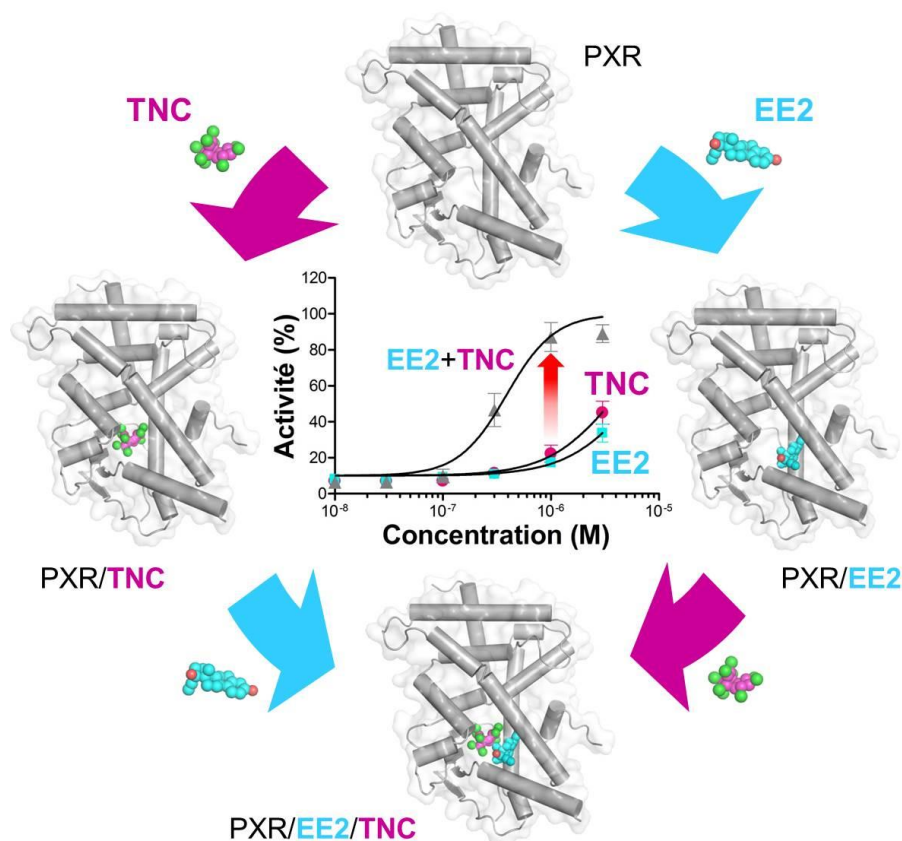
Nous sommes quotidiennement exposés à de multiples composés exogènes tels que des polluants environnementaux, des médicaments ou des substances provenant de notre alimentation. Certaines de ces molécules, appelées perturbateurs endocriniens, sont fortement suspectées d'interagir inopportunément avec des protéines régulatrices de nos cellules et d'induire de nombreux troubles physiologiques ou métaboliques (cancers, obésité, diabète, ...). Par ailleurs, la combinaison de ces molécules dans les mélanges complexes avec lesquels nous sommes généralement en contact pourrait exacerber leur toxicité.

Dans un article à paraître dans *Nature Communications*, les chercheurs dévoilent un mécanisme qui pourrait contribuer à cet effet de mélange pour lequel aucune explication rationnelle n'avait à ce jour été apportée. Ils montrent que certains estrogènes comme l'éthinylestradiol (un des composants actifs des pilules contraceptives) et des pesticides organochlorés tels que le *trans*-nonachlor, bien que très faiblement actifs par eux-mêmes, ont la capacité de se fixer simultanément à un récepteur situé dans le noyau des cellules et de l'activer de façon synergique.

Des analyses à l'échelle moléculaire indiquent que les deux composés se lient coopérativement au récepteur, c'est-à-dire que la fixation du premier favorise la liaison du second. Cette coopérativité est due à de fortes interactions au niveau du site de liaison du récepteur, de sorte que le mélange binaire induit un effet toxique à des concentrations largement plus faibles que les molécules individuelles.

Ces résultats obtenus *in vitro* constituent une preuve de concept qui ouvre la voie à un large champ d'études. Il existe effectivement dans notre environnement environ 150 000 composés dont l'action combinée pourrait avoir des effets inattendus sur la santé humaine au regard de leur innocuité reconnue ou supposée en tant que substances isolées. Si ces travaux sont confirmés *in vivo*, des retombées importantes sont attendues dans les domaines de la perturbation endocrinienne, la toxicologie et l'évaluation des risques liés à l'utilisation des produits chimiques.

<sup>1</sup> Centre de biochimie structurale (CNRS - Inserm - Université de Montpellier), de l'Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (Inserm - Université de Montpellier – ICM) et de l'Institut de génomique fonctionnelle (CNRS - Inserm - Université de Montpellier)



© Vanessa Delfosse, William Bourguet

Figure : Séparément, l'éthinylestradiol (EE2) et le trans-nonachlor (TNC) se lient seulement à forte concentration au récepteur des xénobiotiques (PXR) et sont des activateurs faibles de ce récepteur. Lorsqu'ils sont utilisés ensemble, les deux composés se stabilisent mutuellement dans la poche de liaison du récepteur. Le « ligand supramoléculaire » ainsi créé possède une affinité augmentée pour PXR, de sorte qu'il est capable d'induire un effet toxique à des doses auxquelles chaque composé est inactif individuellement.

## Sources

### Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds

Vanessa Delfosse<sup>1-3,13</sup>, Béatrice Dendele<sup>3-6,13</sup>, Tiphaine Huet<sup>1-3,13</sup>, Marina Grimaldi<sup>3-6</sup>, Abdelhay Boulahtouf<sup>3-6</sup>, Sabine Gerbal-Chaloin<sup>3,7</sup>, Bertrand Beucher<sup>3,8,9</sup>, Dominique Roecklin<sup>10</sup>, Christina Muller<sup>10</sup>, Roger Rahmani<sup>11</sup>, Vincent Cavailès<sup>3-6</sup>, Martine Daujat-Chavanieu<sup>3,7,12</sup>, Valérie Vivat<sup>10</sup>, Jean-Marc Pascussi<sup>3,8,9</sup>, Patrick Balaguer<sup>3-6,14\*</sup> & William Bourguet<sup>1-3,14\*</sup>

- 1 Inserm U1054, Montpellier, France;
- 2 CNRS UMR5048, Centre de Biochimie Structurale, Montpellier, France;
- 3 Université de Montpellier, Montpellier, France;
- 4 IRCM, Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, Montpellier, France;
- 5 Inserm, U1194, Montpellier, France;
- 6 ICM, Institut régional du Cancer de Montpellier, Montpellier, France;
- 7 Inserm U1040, Montpellier, France;
- 8 Inserm U661, Montpellier, France;
- 9 CNRS UMR5203, Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier, France;
- 10 NovAliX, Illkirch, France;
- 11 INRA UMR 1331, TOXALIM, Sophia-Antipolis, France;
- 12 CHU de Montpellier, Institut de Recherche en Biothérapie, Montpellier, France
- 13 These authors equally contributed to this work
- 14 These authors jointly supervised this work

**Nature Communication** <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms9089>

## Contacts chercheurs

### **William Bourguet**

Directeur de recherche Inserm

Centre de biochimie structurale (CBS)

CNRS UMR 5048, Inserm U1054, Université de Montpellier

[bourguet@cbs.cnrs.fr](mailto:bourguet@cbs.cnrs.fr)

Tel: 33 (0)4 67 41 77 02

### **Patrick Balaguer**

Directeur de recherche Inserm

Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM)

Inserm U1194, Université de Montpellier

[patrick.balaguer@inserm.fr](mailto:patrick.balaguer@inserm.fr)

Tel : 33 (0)4 67 61 24 09

## Contact presse

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)



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