

RENCONTRE SCIENTIFIQUE

Perturbateurs endocriniens : les nouveaux défis de la recherche

Jeudi 13 juin 2024

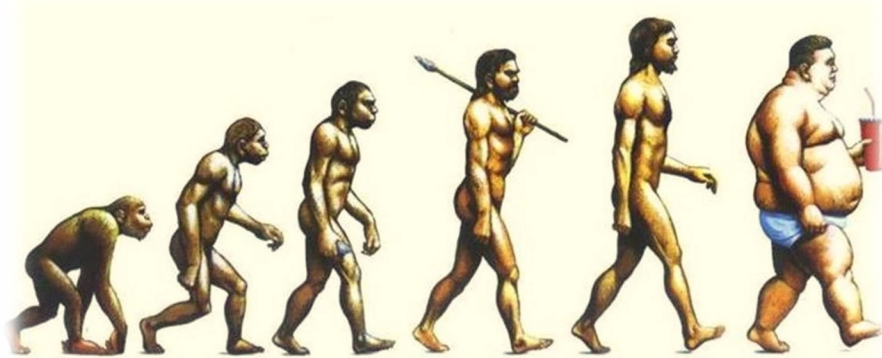
Maison de la RATP - Paris 12

Candyfrog - Validation d'un modèle amphibien pour l'étude des effets métaboliques transgénérationnels des perturbateurs endocriniens

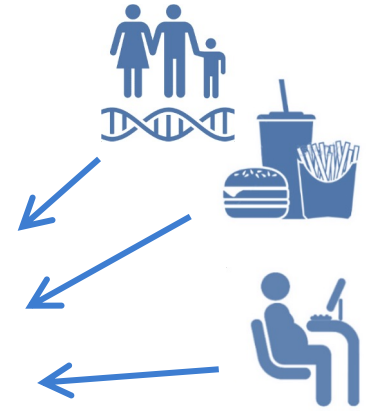
Stéphane Reynaud, Professeur, Université Grenoble-Alpes

Syndrome métabolique et PE

- Forte augmentation de la prévalence des syndromes métaboliques depuis les années 80



Chevalier et Fénichel, 2015; Gore et al., 2015; Legler et al., 2015



Perturbateurs endocriniens

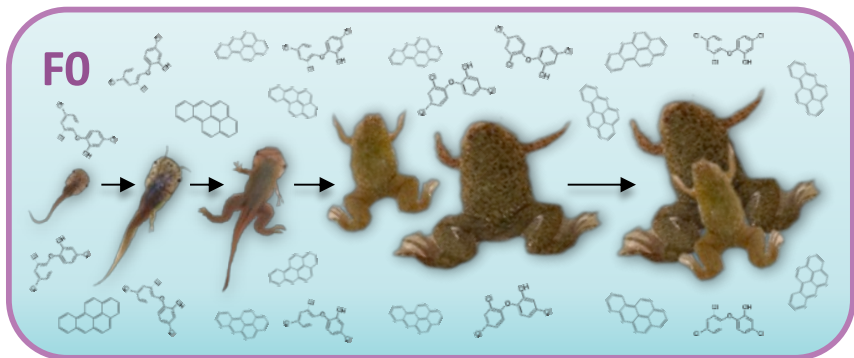
Syndrome métabolique et PE

- Relations entre exposition aux PE et maladies métaboliques obtenues en laboratoire avec le modèle rongeur (fortes doses)
- **Mais** : pas de modèle pour la mise en évidence des PE à action métabolique aux concentrations auxquelles ils sont présents dans les écosystèmes (eau)
- **Modèle xénope** : une alternative aux modèles rongeurs ?
 - Modèles transgéniques déjà utilisés (thyroïde, PPAR γ)
 - Partage de nombreuses voies métaboliques avec l'Homme



Le modèle xénope : une alternative aux modèles rongeurs ?

F0 : génération exposée ($0,05 \mu\text{g.L}^{-1}$)

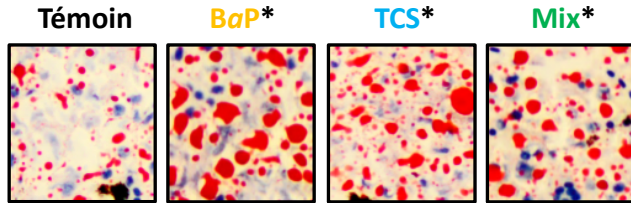


Expositions :

- Benzo[a]pyrène (**BaP**) : $0,05 \mu\text{g.L}^{-1}$
- Triclosan (**TCS**) : $0,05 \mu\text{g.L}^{-1}$
- **Mix** ($0,05 \mu\text{g.L}^{-1}$ chacun)

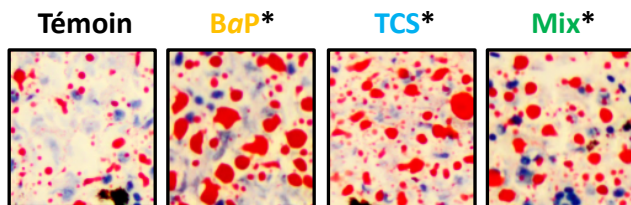
Le modèle xénope : une alternative aux modèles rongeurs ?

➤ Contenus hépatocytaires en lipides

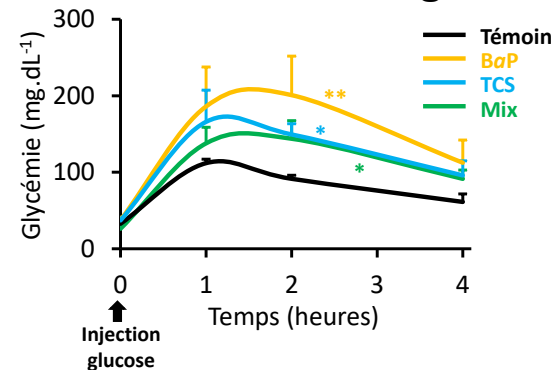


Le modèle xénope : une alternative aux modèles rongeurs ?

➤ Contenus hépatocytaires en lipides

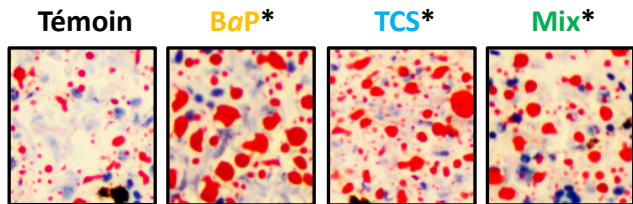


➤ Test de tolérance au glucose

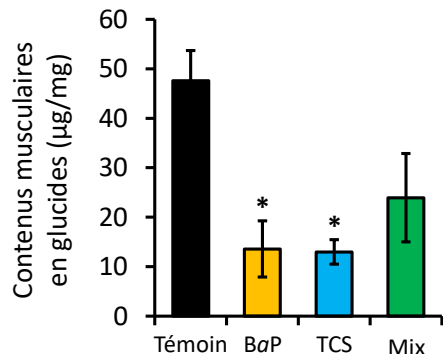


Le modèle xénope : une alternative aux modèles rongeurs ?

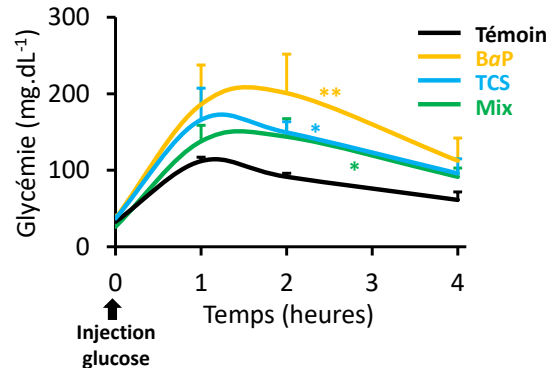
➤ Contenus hépatocytaires en lipides



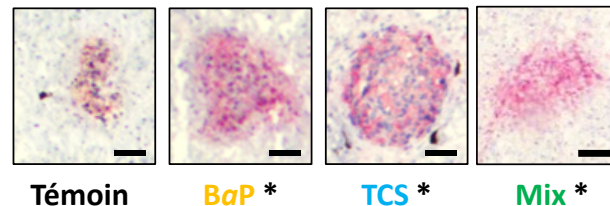
➤ Contenus musculaires en glucides



➤ Test de tolérance au glucose

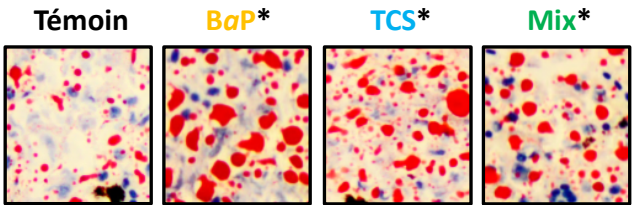


➤ Production d'insuline (immunomarquage)

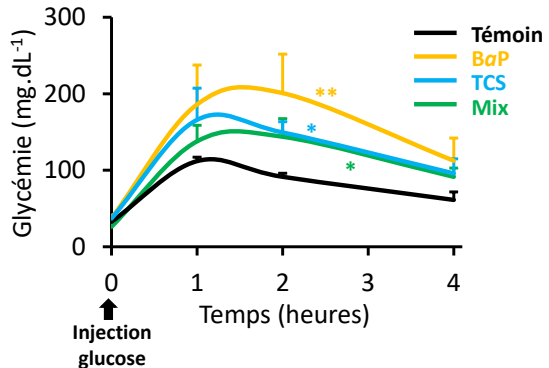


Le modèle xénope : une alternative aux modèles rongeurs ?

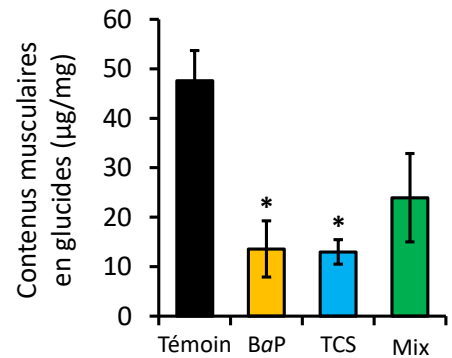
➤ Contenus hépatocytaires en lipides



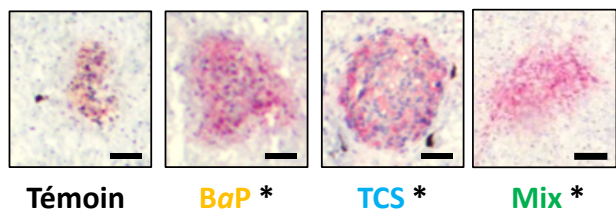
➤ Test de tolérance au glucose



➤ Contenus musculaires en glucides



➤ Production d'insuline (immunomarquage)



➤ Phénotype de pré-diabète

Candyfrog

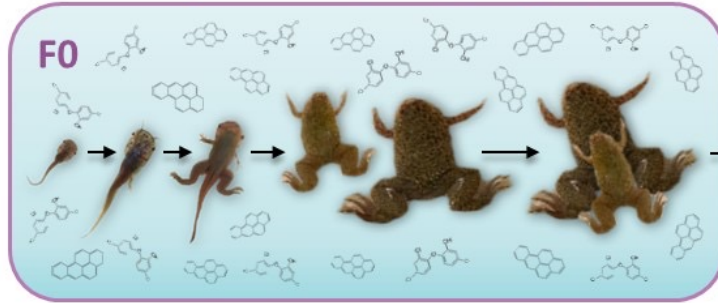
- Le xénope = modèle prometteur pour la mise en évidence des PE à action métabolique présents dans l'environnement

➤ But du projet Candyfrog

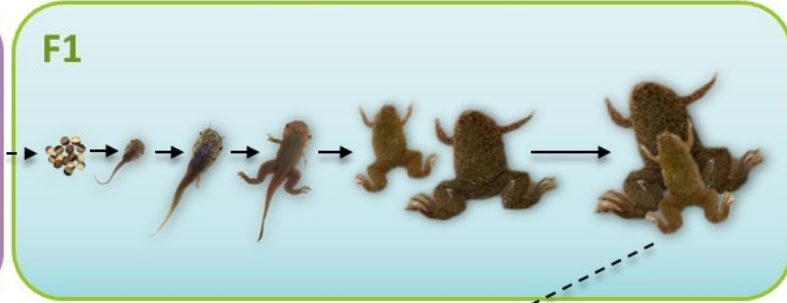
- Les effets observés en F0 sont-ils transmissibles à la génération F2 ?
- Valider ce modèle pour la mise en évidence de nouveaux PE à action métabolique

Candyfrog

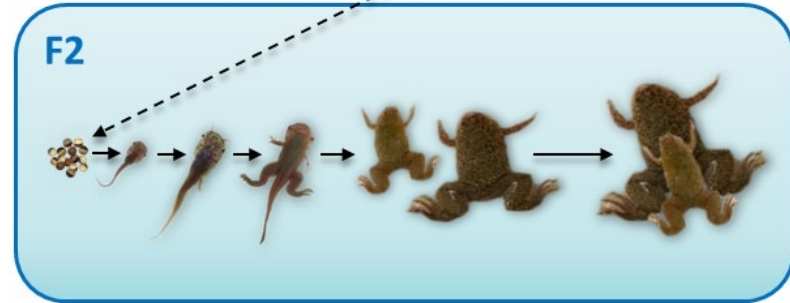
F0 : génération exposée (0,05 $\mu\text{g.L}^{-1}$)



F1 : progéniture non-exposée



F2 : progéniture non-exposée

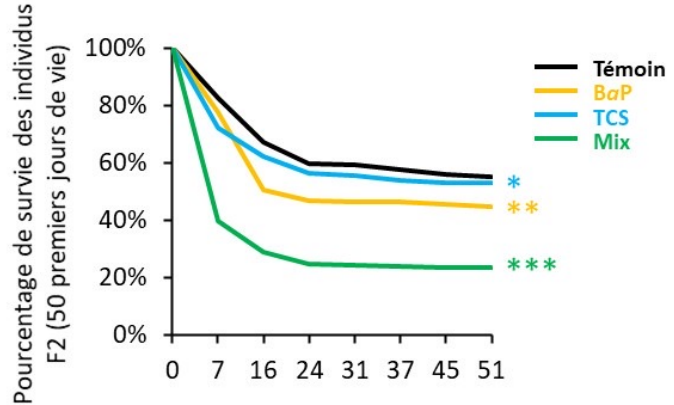


Expositions :

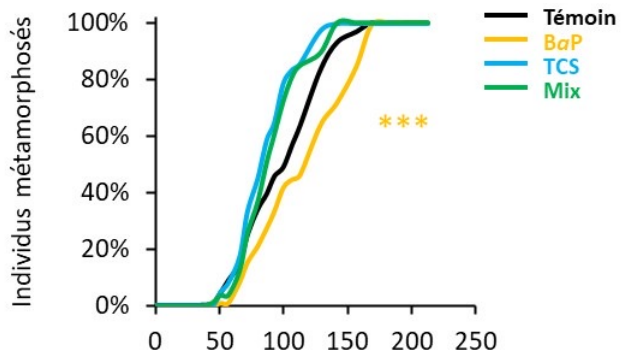
- Benzo[a]pyrène (**BaP**) : 0,05 $\mu\text{g.L}^{-1}$
- Triclosan (**TCS**) : 0,05 $\mu\text{g.L}^{-1}$
- **Mix** (0,05 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chacun)

Effets sur la génération F2 non exposée : développement

➤ Mortalité des têtards

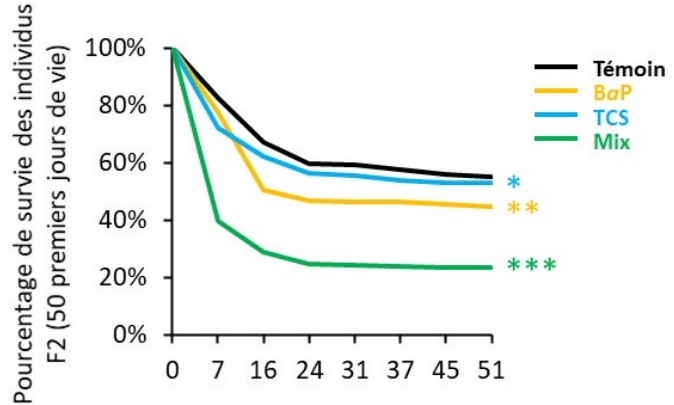


➤ Age à la métamorphose

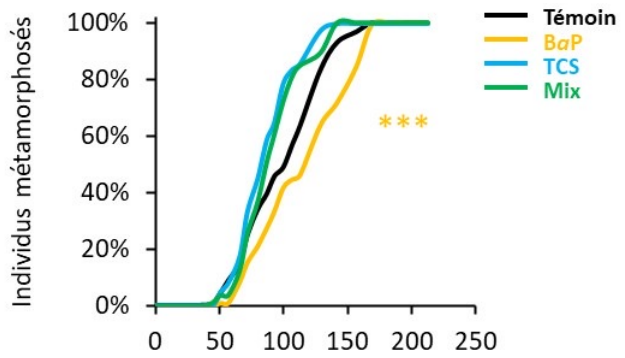


Effets sur la génération F2 non exposée : développement

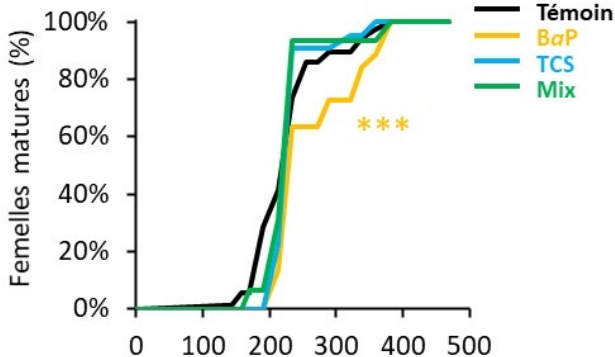
➤ Mortalité des têtards



➤ Age à la métamorphose

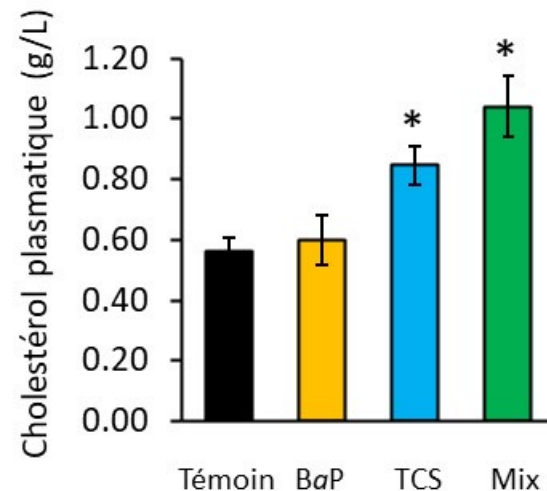
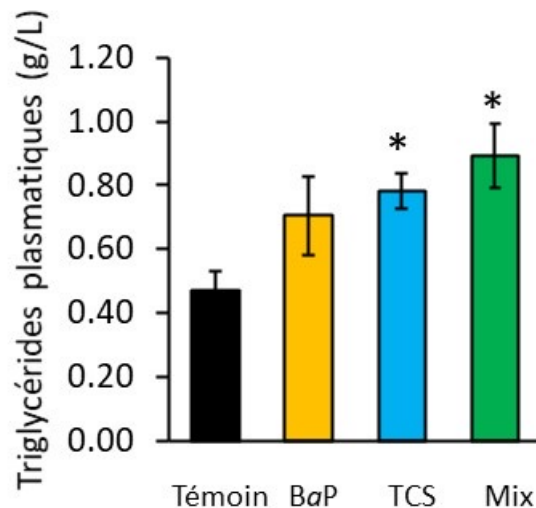
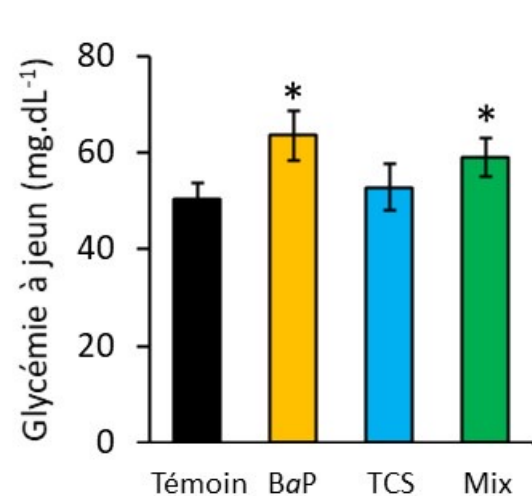


➤ Age à la maturité sexuelle (femelles)



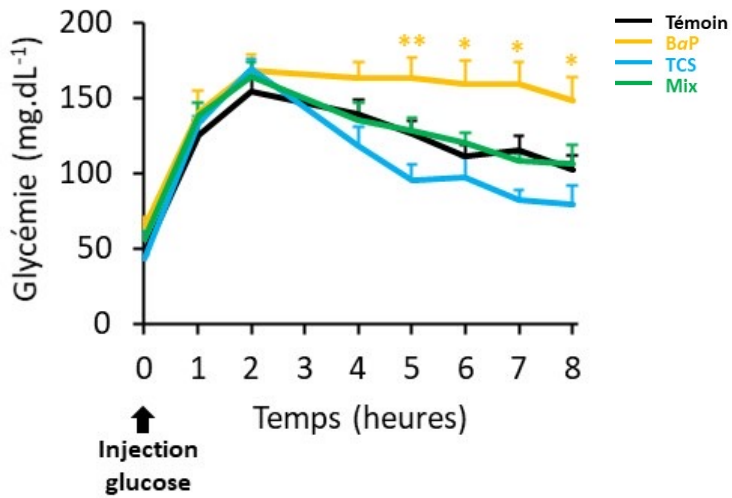
Effets sur la génération F2 non exposée : métabolisme

➤ Chez les femelles (rien chez les mâles)

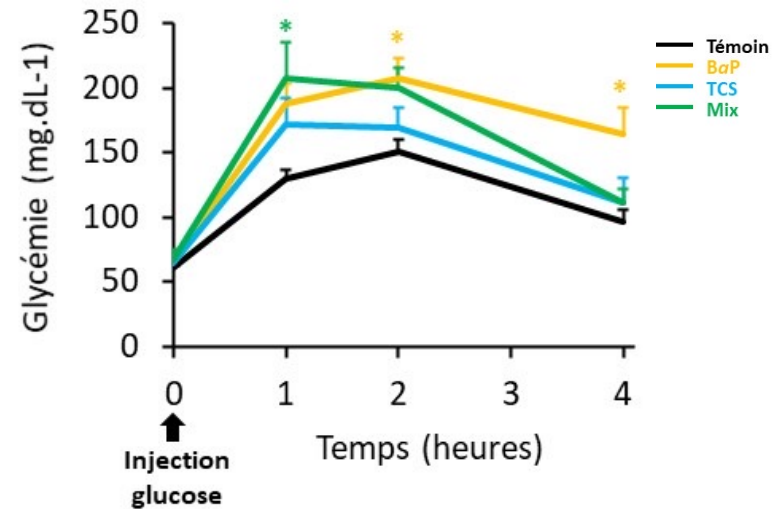


Effets sur la génération F2 non exposée : métabolisme

➤ Tolérance au glucose : femelles

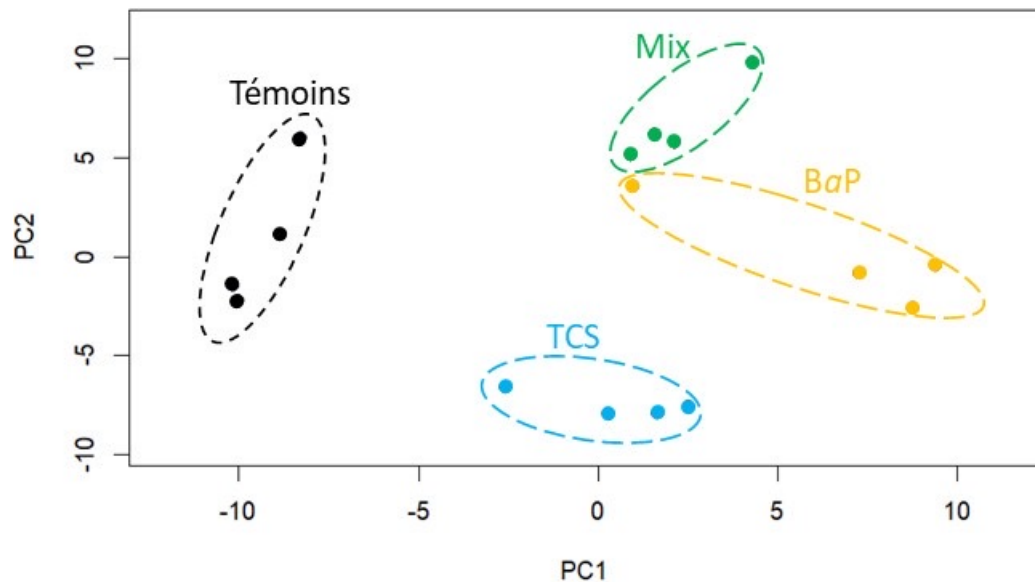


➤ Tolérance au glucose : mâles



Effets sur la génération F2 non exposée : méthylome hépatique

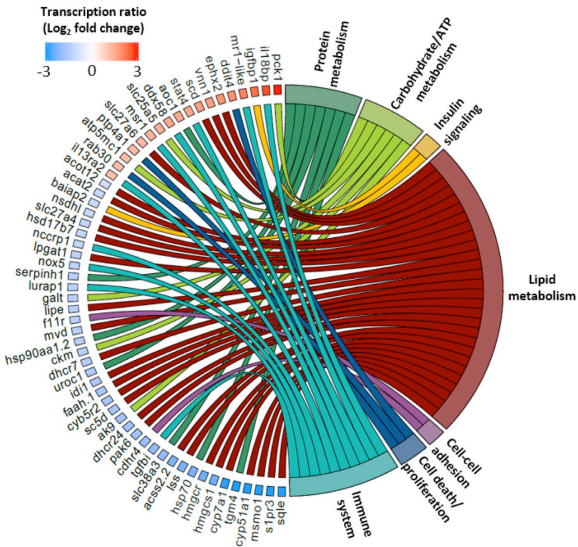
- L'exposition des grands-parents aux PE structure le méthylome hépatique des animaux (mâles) de la génération F2 non exposée



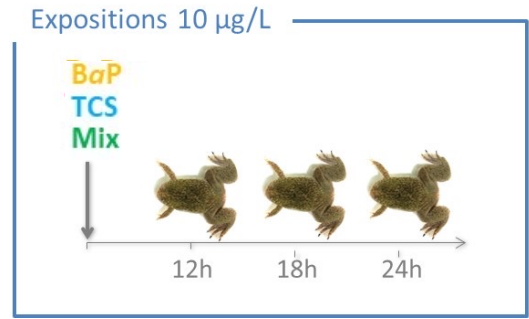
Enrichissement de voies associées aux désordres métaboliques

Le modèle xénope : une alternative aux modèles rongeurs ?

- Biomarqueurs ?



Voies affectées en F0, F1 et F2 == Voies affectées en court-terme



Si présence de BaP : voie de la néoglucogénèse systématiquement induite (mâles et femelles)
 ➤ pck1 induite en court-terme et chez F0, F1 et F2 pour BaP et Mix (mâles)



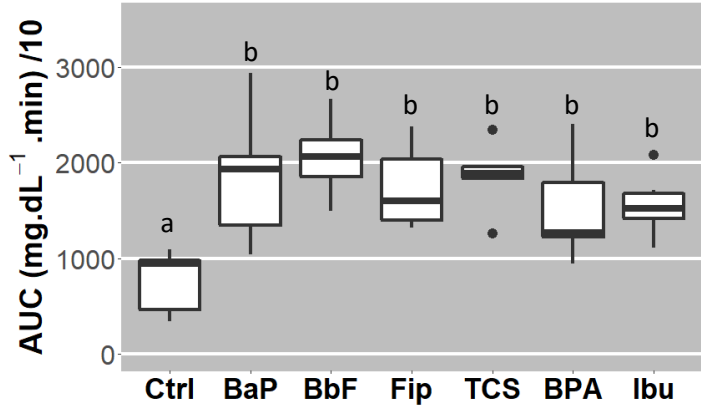
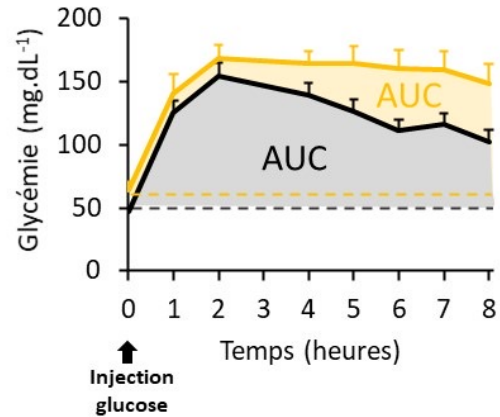
Le modèle xénope : une alternative aux modèles rongeurs ?

- Une exposition aux PE à la NQE engendre des effets métaboliques
 - **OUI** pour mettre en évidence des PE à action métabolique aux concentrations environnementales
- Les effets observés en exposition aiguë (24h) sont les mêmes que ceux observés à long terme
 - **OUI** pour mettre en évidence facilement un mécanisme d'action « métabolique » de nouvelles molécules
- Les effets observés en F0 sont transmissibles à la génération F2
 - **OUI** pour mettre en évidence des effets transgénérationnels des PE

Et le modèle amphibien en général ?



Exposition de 18h à 10 µg/L
Benzo[a]pyrène
Benzo[b]fluoranthène
Fipronil
Triclosan
Bisphénol A
Ibuprofène



Merci pour votre attention



Marie Usal
Christophe Regnault
Marie Darracq
Clara Han
Sylvie Veyrenc
Sophie Sroda
Muriel Raveton



PhyMA

Jean-Baptiste Fini
Barbara Demeneix



**RENCONTRE
SCIENTIFIQUE**

Jeudi 13 juin 2024 ● Maison de la RATP - Paris 12

