

ÉVALUATION DES EFFETS COMBINÉS DE DEUX BISPHÉNOLS CHEZ L'EMBRYON DE POISSON-ZÈBRE : EXPLORATION DES ACTIVITÉS ŒSTROGÉNIQUES ET MÉTABOLIQUES À L'AIDE DE LIGNÉES TRANSGÉNIQUES

Les mélanges de substances chimiques, notamment les perturbateurs endocriniens (PE), représentent un enjeu majeur en écotoxicologie. Les réglementations actuelles évaluent les substances individuellement, sous-estimant ainsi les risques liés à leurs effets combinés [1,2]. Par ailleurs, les modèles cellulaires classiquement utilisés pour l'évaluation des mélanges de PE ne permettent pas de prendre en compte la complexité des organismes entiers ni les interactions tissu-spécifiques potentielles. Pour combler cette lacune, nous avons utilisé deux lignées transgéniques de poisson-zèbre au stade embryonnaire [3, 4], afin d'évaluer les effets d'un mélange binaire de deux substituts du bisphénol A (BPA), le bisphénol B (BPB) et le bisphénol C (BPC), sur deux voies de signalisation dans deux organes cibles distincts : l'axe œstrogénique dans le cerveau (gène *cyp19a1b*) et le métabolisme dans l'intestin (gène *cyp3a65*). Par imagerie en fluorescence, nous avons observé une induction concentration-dépendante de ces deux gènes par le BPB et le BPC dans leurs tissus respectifs. À partir des EC50 de chaque substance, un plan d'expérience en rayon a été mis en place, avec 5 ratios de mélange (basés sur la puissance relative des composés) testés à 5 niveaux de concentrations autour de l'EC50. Les premières analyses suggèrent une additivité du BPB et du BPC selon le modèle d'addition des concentrations pour les deux gènes cibles, sans interaction notable entre les deux substances. Nos résultats fournissent de nouvelles informations sur les modes d'action des substituts du BPA et supportent l'utilisation du modèle de concentration-addition ainsi que le groupement des bisphénols dans un cadre réglementaire. Plus largement, cette étude apporte de nouvelles informations sur les interactions de PE en mélange dans différents tissus au sein d'un organisme entier, contribuant à une meilleure évaluation des risques liés aux mélanges de PE. Ce travail se poursuivra par l'étude de mélanges plus représentatifs de l'exposition environnementale, incluant un plus grand nombre de bisphénols à des ratios définis sur la base de leurs occurrences environnementales.

Mots clés

Perturbateurs endocriniens, Bisphénols, Mélanges, Embryons de poisson-zèbre, Lignées transgéniques, Cerveau, Intestin

Remerciements

Cette étude a été réalisée dans le cadre du Partenariat européen pour l'évaluation des risques liés aux produits chimiques (PARC), financé par le programme de recherche et d'innovation Horizon Europe de l'Union européenne (grant agreement n° 101057014). F.G a reçu une bourse de doctorat de l'INERIS (P190 - Ecotoxicologie).

Références

- [1] Kortenkamp ; Curr Opin Pharmacol. 2014, 19, pp. 105-11
- [2] Kortenkamp & Faust ; Science. 2018, 361(6399), pp. 224-26
- [3] Brion et al ; PlosOne. 2012, 7(5)
- [4] Erradhouani & Geffroy et al ; submitted

Florian GEFROY*(1, 3), Nathalie. HINFRAY (1), Benjamin. PICCINI (1) , Xavier. COUMOUL (3), Cléo. BODIN (2), François. BRION (1)

(1) INERIS, unité ESMI (Ecotoxicologie des substances et des milieux) ; Rue Taffanel, 60550 Verneuil-en-Halatte

(2) INERIS, unité TEAM (Toxicologie expérimentale et modélisation) ; Rue Taffanel, 60550 Verneuil-en-Halatte

(3) Université Paris Cité, Inserm, HealthFex ; F-75006 Paris

Contact e-mail : florian.geffroy@ineris.fr