

## Déceler la perturbation endocrinienne à faibles doses

Barbara Demeneix

► **To cite this version:**

Barbara Demeneix. Déceler la perturbation endocrinienne à faibles doses: Modèles intégrés pour déceler la perturbation endocrinienne à faibles doses. Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, ANSES, 2012, Les perturbateurs endocriniens, pp.36-37. <https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche.anses-01681211>

**HAL Id: anses-01681211**

**<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-01681211>**

Submitted on 11 Jan 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## 🕒 Déceler la perturbation endocrinienne à faibles doses

*Modèles intégrés pour déceler la perturbation endocrinienne à faibles doses*

Barbara DEMENEIX

### Le contexte

Chez tous les vertébrés, les hormones thyroïdiennes (HT) sont produites par la glande thyroïde, sous contrôle du cerveau et de la glande hypophysaire. Les HT sont essentielles pour le développement du cerveau chez l'homme et d'autres mammifères, mais également pour contrôler la métamorphose des amphibiens. Chez le mammifère adulte les HT contrôlent le métabolisme et l'équilibre énergétique.

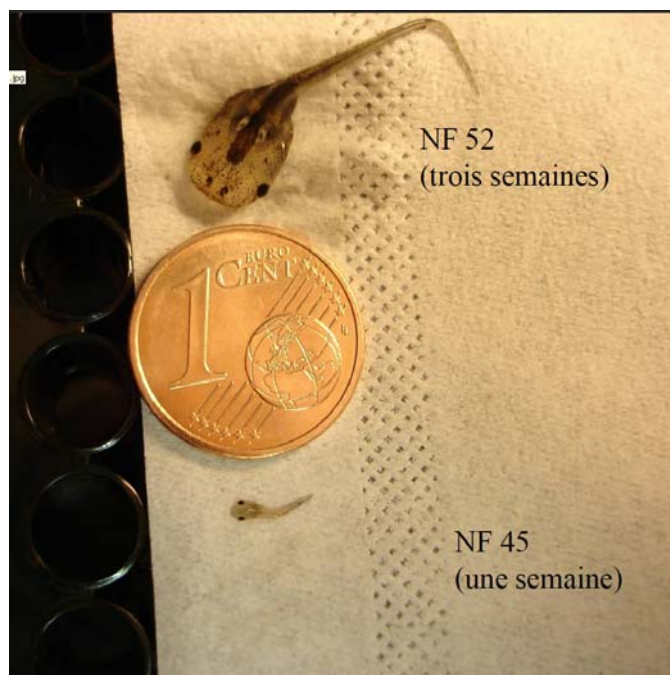
Certains auteurs estiment que plus de polluants sont susceptibles d'interférer avec la signalisation des hormones thyroïdiennes plutôt qu'avec n'importe quelle autre voie endocrinienne. Pour comprendre et mesurer les effets des substances qui peuvent induire des perturbations thyroïdiennes, les amphibiens sont utilisés depuis des décennies comme modèles, car leur métamorphose dépend de la même hormone active ( $T_3$ ) également présente chez l'homme.

### Les objectifs

S'il n'existe toujours pas de normes spécifiques pour détecter les substances avec effet de perturbation endocrinienne, ni de tests standardisés disponibles pour l'évaluation de ces substances, alors il est urgent de disposer selon l'OCDE<sup>14</sup>, de lignes directrices pour répondre aux préoccupations des différents pays.

Un test physiologique alliant les connaissances fondamentales et des technologies de pointe (transgénèse) a été précédemment développé.

Ce test *in vivo*, permet de caractériser et de cribler les perturbateurs de la signalisation des HT par la mesure de fluorescence émise avec des embryons de xénope (« têtards sentinelles »). Ce test est actuellement en cours de validation par l'OCDE.



*Les têtards sentinelles  
(source : Barbara Demeneix)*

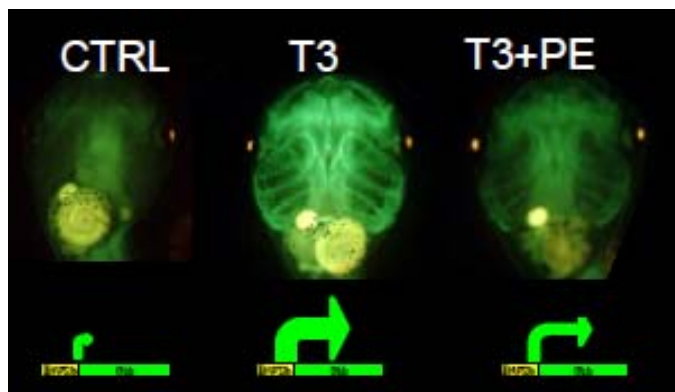
Dans le but de répondre aux exigences actuelles, trois grands axes ont été développés :

- 1) Affiner cette méthode à l'interface *in vivo* / *in vitro* dans la perspective de réduire à terme le nombre des animaux testés
- 2) transférer la technologie à un nouvel organisme aquatique le zebrafish,
- 3) exploiter la méthodologie pour cribler les effets de mélanges de polluants et à faibles doses.

<sup>14</sup> Organisation de Coopération et de Développement économiques.

## La méthodologie

Grâce à la collaboration de laboratoires académiques et d'une entreprise nous avons pu affiner le protocole du test, réaliser un criblage à moyen débit et ainsi étudier les effets de nouvelles substances, seules ou en mélanges et à de faibles doses.



Tests de validation  
(source : Barbara Demeneix)

De plus les tests effectués précédemment sur les embryons de xénope ont été adaptés pour d'autres petits organismes modèles tels le poisson zèbre (« zebrafish ») afin d'affiner la méthode et détecter des gènes cibles des HT potentiellement sensibles à des modifications épigénétiques (graduellement dans l'œuf) générées par des perturbateurs endocriniens.

### Les effets observés

Les tests que nous avons effectués dans le cadre de ce projet du PNRPE ont permis d'optimiser un protocole de criblage de perturbateurs thyroïdien qui est en cours de validation par l'OCDE. De fait nous avons pu raffiner le protocole et réduire le nombre d'animaux utilisés de moitié. Au cours de la première phase de test, nous avons pu montrer que l'hexaconazole (pesticide) a un pouvoir de perturbation thyroïdienne, ce qui n'était pas connu auparavant.

Nous avons également pu confirmer *in vivo* les effets d'une perturbation thyroïdienne des composés perfluorés (PFOS, PFOA utilisés comme anti adhésifs (poêles à frire, vêtements déperlants)). De plus, nous avons montré qu'un mélange de médicaments de type glucocorticoïdes entraîne un fort pouvoir de perturbation thyroïdienne chez l'amphibien même à des faibles doses.

Le PNRPE a permis d'une part le transfert de technologie vers le poisson zèbre. Ceci rendra possible dans un futur proche l'étude d'effets de mêmes perturbateurs sur des espèces différentes. D'autre part, la méthode retenue a permis de diminuer le nombre d'animaux utilisés par deux, suivant la ligne directrice des « 3R » définie par l'OCDE : « réduction, remplacement, raffinement ».

### Les partenaires :

#### Barbara Demeneix

UMR 7221 CNRS/MNHN Paris

#### J. B. Fini

UMR 7221 CNRS/MNHN Paris

#### S. Le Mevel

UMR 7221 CNRS/MNHN Paris

#### K. Palmier

UMR 7221 CNRS/MNHN Paris

#### Vincent Laudet

IGFL CNRS, UMR 5242, ENS Lyon

#### Gregory Lemkine

WatchFrog

**Durée :** 24 mois

**Soutien :** 16556 €

**Contact :** [demeneix@mnhn.fr](mailto:demeneix@mnhn.fr)