

## Validation d'un modèle amphibien pour l'étude des perturbateurs endocriniens

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

**Stéphane REYNAUD**, Laboratoire d'Écologie alpine, UMR CNRS 5553, Grenoble

**Jean-Baptiste Fini**, UMR 7221 CNRS/USM 501, Paris

Projet de recherche en cours depuis 2019 (durée : 24 mois) - Financement : 115.690€ – Contact : [stephane.reynaud@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:stephane.reynaud@univ-grenoble-alpes.fr)

**Mots-clés** : métabolisme, diabète, maladie métabolique, modèle, cerveau, foie, hydrocarbure aromatique, perturbateurs endocriniens, benzo[a]pyrène, triclosan, mélanges, faible dose, amphibien, transcriptome, modèle animal, mécanisme d'action, biomarqueur, écosystème aquatique, épigénétique

Selon des études épidémiologiques récentes, les perturbateurs endocriniens (PE) sont probablement impliqués dans une part importante de maladies métaboliques (ex. diabète, obésité, pancréatite). Parmi les substances incriminées, le benzo(a)pyrène (BaP)<sup>74</sup> et le triclosan (TCS)<sup>75</sup> sont capables de perturber les métabolismes lipidique<sup>76</sup> et glucidiques d'un amphibien (*Xénope tropicalis*), entraînant une résistance à l'insuline et des dommages au foie. Ces résultats, bien que démontrant le même type de désordre métabolique que ceux suspectés dans

<sup>74</sup> Le BaP appartient à la famille des hydrocarbures aromatiques polycycliques.

<sup>75</sup> Le TCS est un antimicrobien (biocide) utilisé dans les produits de consommation courante et d'hygiène (ex. chaussettes anti-odeurs, déodorants, solutions hydro-alcooliques).

<sup>76</sup> Ensemble des processus par lesquels chaque tissu synthétise et dégrade ses lipides (graisses) structurels et fonctionnels.

les études épidémiologiques ont été observés avec des concentrations relativement élevées de polluants.



Illustration 15: *Xénope tropicalis* adulte (Auteur: Muriel Raveton)

### Un modèle amphibien

Pour caractériser les effets des PE à des concentrations plus réalistes (compatibles avec celles présentes dans les écosystèmes, notamment l'eau), des *Xénopes tropicalis* ont été exposés, durant tout leur cycle de développement (de l'œuf à l'âge adulte) à des concentrations faibles<sup>77</sup> de deux polluants (BaP et TCS), seuls ou en mélange. Les résultats de cette étude démontrent que :

- Ces PE induisent, à faible dose, les mêmes désordres métaboliques que ceux observés à court terme avec de plus fortes concentrations ;
- Les voies métaboliques activées sont identiques : d'où l'identification de biomarqueurs hépatiques spécifiques de l'exposition à ces perturbateurs métaboliques.

Parmi les questions qui restent à élucider, figurent celle du contrôle du métabolisme par le système nerveux central<sup>78</sup> (mécanismes) et

<sup>77</sup> 0,05 microgramme/litre (µg/L).

<sup>78</sup> En modulant directement le métabolisme de certains organes (comme le foie) et en régulant indirectement la sécrétion de différentes hormones.

celle des conséquences indirectes d'une exposition aux PE, notamment les effets multi-ou transgénérationnels.

### **Le projet de recherche : Candyfrog**

Très peu d'études ont permis de mettre en évidence des biomarqueurs pouvant prédire les effets métaboliques transgénérationnels des PE. Contrairement au modèle mammifère (rongeur), l'étude de la génération F2 suffit chez les amphibiens<sup>79</sup> pour appréhender les processus épigénétiques.

### **Méthodologie**

Pour valider ce modèle, des amphibiens ont déjà été exposés du stade œuf au stade adulte mature (10 mois) à des concentrations environnementales de BaP et TCS, seuls ou en mélange. Ces *Xénopes* ont déjà été accouplés ainsi que leurs petits non exposés.

Par une approche dite « *Next-generation sequencing* » (NGS)<sup>80</sup>, les échantillons de cerveau de la génération F0 seront étudiés : analyse du transcriptome<sup>81</sup> cérébral. De plus, afin de déterminer si les biomarqueurs hépatiques, mis en évidence sur cette même génération parentale, permettent de prédire des désordres métaboliques transgénérationnels, les fonctions métaboliques seront évaluées sur la génération F2 (mois 6-12) au travers de tests de tolérance au glucose et de résistance à l'insuline, de coupes histologiques du foie et du pancréas.

Approches transcriptomiques<sup>82</sup> et épigénomiques<sup>83</sup> viendront compléter cette

démarche, avec l'analyse des cerveaux et foies de la génération F2 (mois 12-18) pour caractériser certains biomarqueurs déjà mis en évidence chez les parents exposés, les effets transgénérationnels de l'exposition parentale et les gènes potentiellement régulés par ces modifications.

---

<sup>79</sup> « F0 » désigne la génération exposée ; « F1 » la progéniture non-exposée et « F2 » l'ensemble des petits de la deuxième génération.

<sup>80</sup> Séquençage haut débit, méthode récente qui permet de produire des millions de séquences en un « *run* » et à faible coût.

<sup>81</sup> Ensemble des ARN issus de la transcription du génome.

<sup>82</sup> Par « *mRNA sequencing* » sur 4 mâles et 4 femelles pris au hasard pour chaque exposition parentale.

---

<sup>83</sup> Les profils de méthylation des ADN seront évalués par immunoprécipitation de l'ADN méthylé couplé au séquençage massif (MeDIP-seq).