

EVALUATION DE LA TOXICITE ET DE L'ACTIVITE OESTROGENIQUE DE SUBSTITUTS DU BISPHENOL A CHEZ LE POISSON ZEBRE

De nombreuses études ont démontré que le BPA est un composé perturbateur du système endocrinien, notamment en raison de sa capacité à lier et activer les récepteurs des œstrogènes (ER), entraînant des effets néfastes sur la santé humaine et la faune sauvage. D'autres bisphénols structurellement apparentés au BPA ont fait leur apparition sur le marché et sont de plus en plus utilisés et détectés chez l'Homme et dans l'environnement. Cependant, les informations sur leur toxicité et leur activité oestrogénique sont bien moins renseignées que celles du BPA.

Aussi, dans cette étude, avons-nous entrepris d'évaluer la toxicité aiguë, les effets sur le développement et l'activité oestrogénique du BPA et de 10 molécules substitutives. L'originalité de notre approche réside dans la combinaison de deux tests sur embryons de poissons zèbres, le test FET (Fish Embryo acute Toxicity, OCDE 236) et le test EASZY (mesure d'activité oestrogénique, TG en révision, OCDE document 150 révisé), réalisés à l'aide d'embryons transgéniques cyp19a1b-GFP. Les résultats des tests FET montrent que les bisphénols présentent des toxicités létales variables, du plus toxique (CL50 TCBPA = 0.8 mg/L), au moins toxique (CL50 BPS > 100 mg/L). Six bisphénols présentent une toxicité de 2 à 15 fois supérieure à celle du BPA. Des anomalies du développement ont été également observées. Les phénotypes fréquemment observés sont la présence d'œdèmes, d'anomalies des battements cardiaques, de la circulation sanguine et des malformations de la colonne vertébrale. Sept bisphénols induisent également des effets très marqués sur la pigmentation. Outre les informations sur la toxicité et les anomalies du développement, des informations préliminaires sur l'activité oestrogénique des bisphénols ont été acquises à l'aide de l'imagerie in vivo en fluorescence en fin des tests FET. Une activité oestrogénique potentielle est détectée pour l'ensemble des bisphénols testés à l'exception du TCBPA. Dans une seconde expérience, nous avons quantifié l'activité oestrogénique des bisphénols à l'aide du test EASZY en ciblant des concentrations d'exposition n'induisant pas de mortalité. Ces tests confirment l'absence d'activité oestrogénique du TCBPA et le potentiel oestrogénique des dix autres bisphénols dont le BPA. Les concentrations effectives induisant 50% d'effet sur l'expression du gène ER-régulé de l'aromatase cérébrale, cyp19a1b, vont de 0.2 mg/L (BPAF) à 60 mg/L (BPS). A titre de comparaison, le BPA présente une EC50 de 1 mg/L ce qui le classe parmi les bisphénols les moins actifs. Pour aller plus loin dans la caractérisation des modes d'actions sur la signalisation oestrogénique, nous avons étudié la transactivation des trois isoformes des récepteurs des œstrogènes de poisson zèbre dans des lignées cellulaires hépatiques (cellules ZELH-zfERs). Les résultats montrent que la majorité des bisphénols ont la capacité d'activer les récepteurs ERs. De manière remarquable, trois molécules ne présentaient pas ou peu d'activité oestrogénique in vitro. Il s'agit du TCBPA, ce qui s'accorde avec son absence d'activité in vivo, mais également des BPS-MPE et BPS-MAE. Ces différences notables dans les activités oestrogéniques des BPS-MAE et BPS-MPE pourraient refléter des pharmacocinétiques différentes dans les modèles in vitro et in vivo.

Au bilan, cette étude apporte des informations nouvelles sur la toxicité et l'activité oestrogénique de 10 substituts du BPA. Nos données montrent que la majorité des molécules présentent une toxicité et une activité oestrogénique supérieures à celles du BPA ; ces informations apparaissant importantes à considérer pour aider à la gestion des molécules substitutives du BPA. Par ailleurs, cette étude montre l'intérêt du modèle cyp19a1b-GFP et de la stratégie combinant les tests FET et EASZY pour la caractérisation des dangers écotoxicologiques des substances chimiques.

Mots clés

Bisphénols - Poisson zèbre - Cyp19a1b-GFP- Tests sur embryons-Toxicité - Développement - Perturbateurs endocriniens

Remerciements

Cette étude a été financée par le DRC-58 (opération C "caractérisation des perturbateurs endocriniens") et l'ANR FEATS (ANR-19-CE34-0005-05). A. Christophe est financée par un contrat de recherche doctoral du P190 de l'INERIS (Axe Ecotoxicologie).

Armelle CHRISTOPHE (1), Sélim AIT-AISSA (1), Emmanuelle MAILLOT-MARECHAL (1), Benjamin PICCINI (1), François BRION* (1)

(1) INERIS, unité ECOT, Parc technologique ALATA BP2, 60550 Verneuil-en-Halatte, France

*Contact e-mail : francois.brion@ineris.fr