

RENCONTRE SCIENTIFIQUE

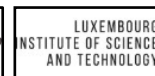
Perturbateurs endocriniens : les nouveaux défis de la recherche

Jeudi 13 juin 2024

Maison de la RATP - Paris 12

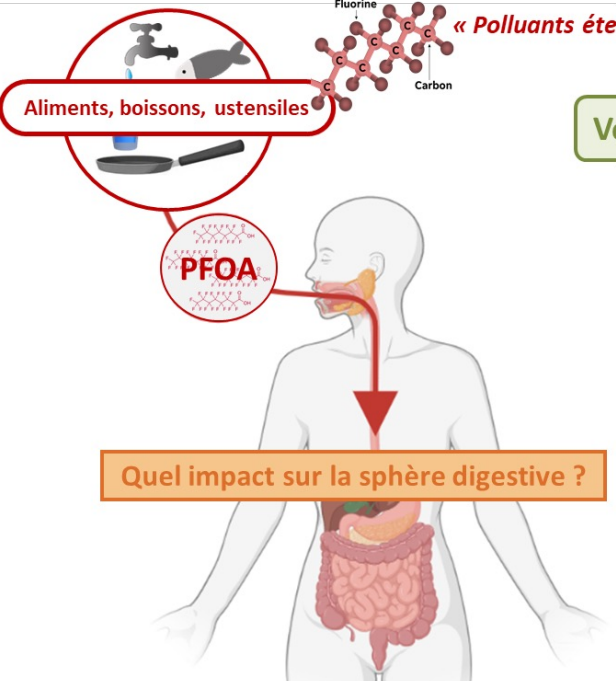
Exposition orale et toxicité du PFOA au niveau de la sphère digestive en condition de stress chronique : quand l'imagerie chimique haute résolution rejoint la toxicologie alimentaire

Muriel Mercier-Bonin, Directrice de Recherche, INRAE, Toxalim



Questions de recherche, stratégie et approches expérimentales

Exposition orale aux PFAS



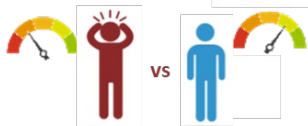
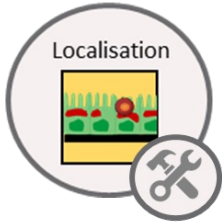
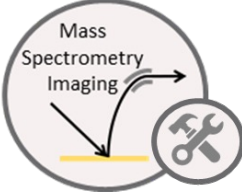
Quel impact sur la sphère digestive ?

2018 EFSA : dose hebdomadaire tolérable de 6 ng/kg pc/semaine ➔ facteur 1750 (2008)

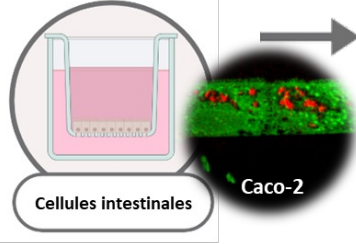
2019 Santé publique France : imprégnation de la population française par les PFAS dont PFOA

RENCONTRE SCIENTIFIQUE

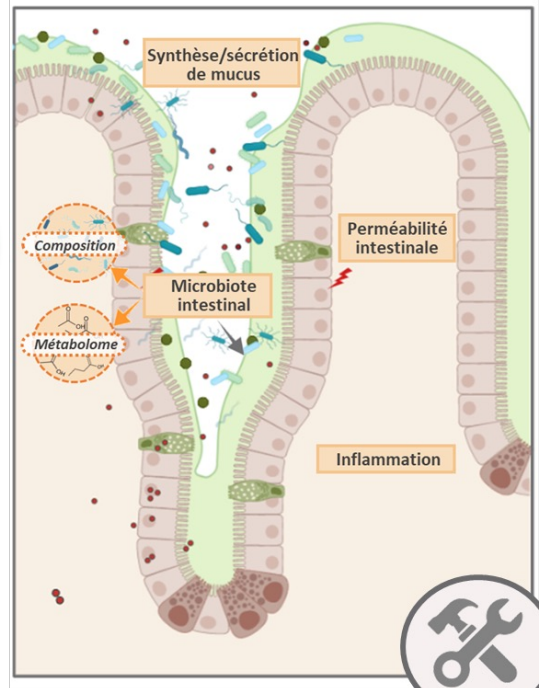
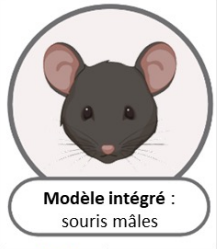
Volet analytique



Volet in vitro



Volet in vivo



Quel impact sur l'axe intestin/foie ?



Outils analytiques

- MALDI-MSI
- ToF-SIMS
- HIM-SIMS
- Nano-SIMS
- FIB-SEM...

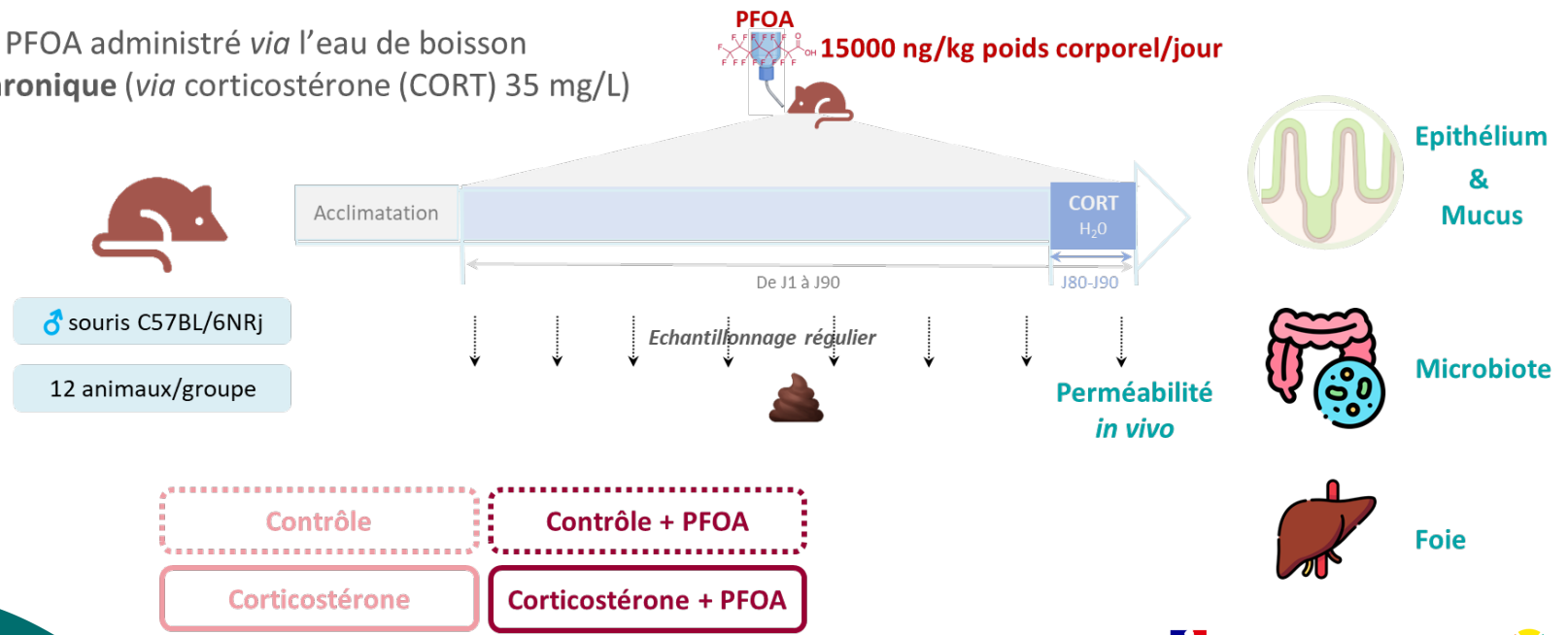
Modèle *in vivo* et design expérimental

Exposition sub-chronique de 90 jours

Modèle CORT : simulation douleur/anxiété/état dépressif en modèle murin (Hache *et al.* 2012)

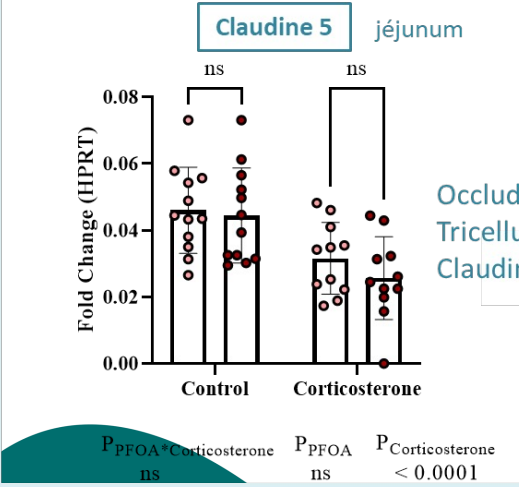
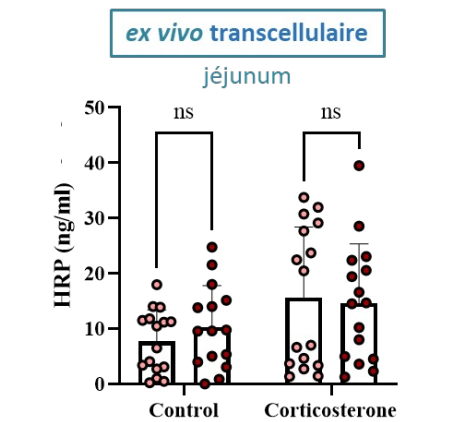
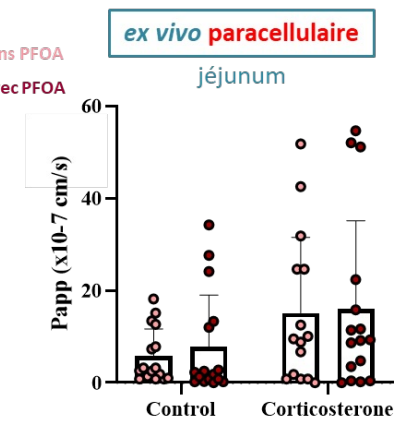
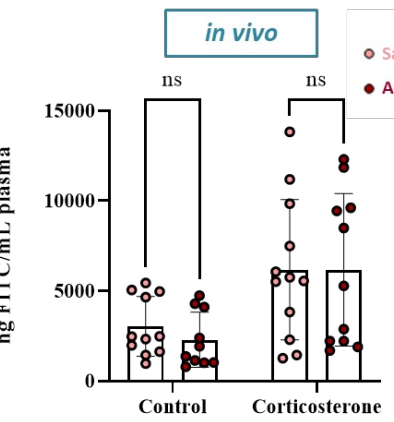
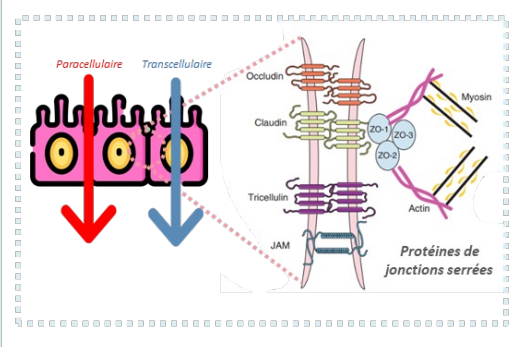
Première étude en conditions physiologiques :
1,5 - 150 - 15000 ng/kg poids corporel/jour

➔ PFOA administré *via* l'eau de boisson
± stress chronique (*via* corticostérone (CORT) 35 mg/L)

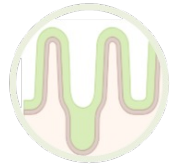


♂ souris C57BL/6NRj
12 animaux/groupe

Effet de PFOA ± CORT sur la barrière épithélium/mucus



Ocludine / ZO1 / JamA /
Tricelluline / Claudine 1 /
Claudine 2 : pas d'effet



$P_{PFOA * Corticosterone}$ ns P_{PFOA} ns $P_{Corticosterone}$ 0.0006 $P_{PFOA * Corticosterone}$ ns P_{PFOA} ns $P_{Corticosterone}$ 0.0163 $P_{PFOA * Corticosterone}$ ns P_{PFOA} ns $P_{Corticosterone}$ 0.0136

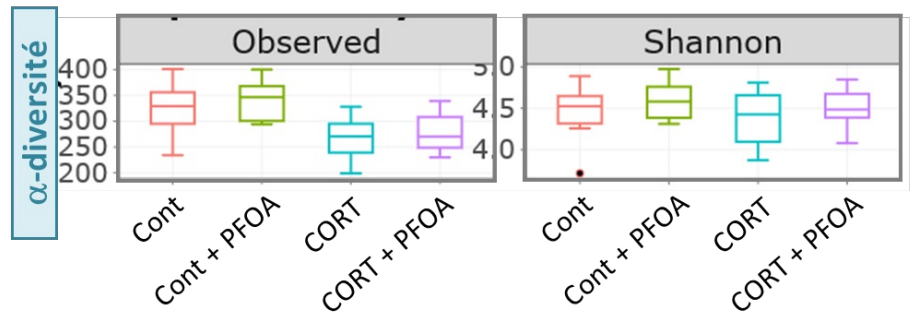
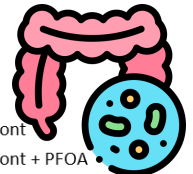
Mucus

Stress CORT : ↘ expression des gènes codant certaines mucines (*Muc2*)

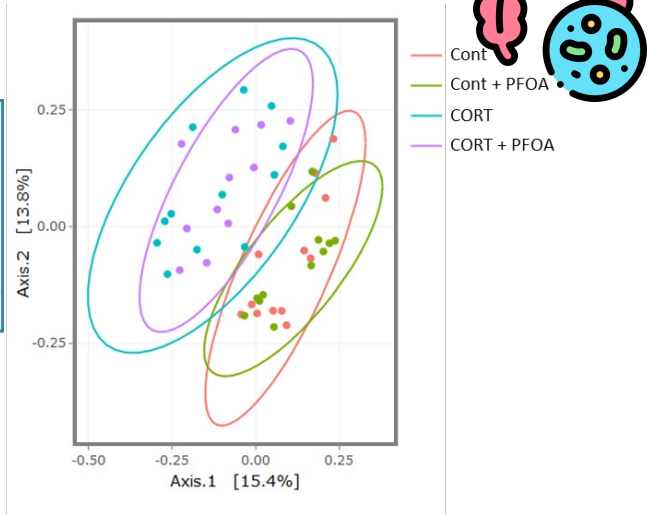
Stress CORT : fragilisation de la fonction barrière

Pas d'effet de PFOA avec ou sans stress chronique

Effet de PFOA ± CORT sur le microbiote intestinal



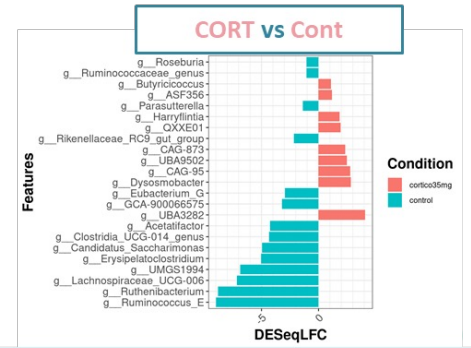
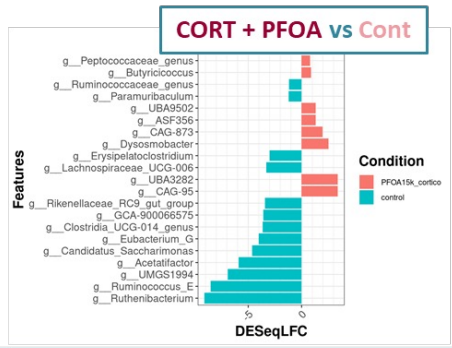
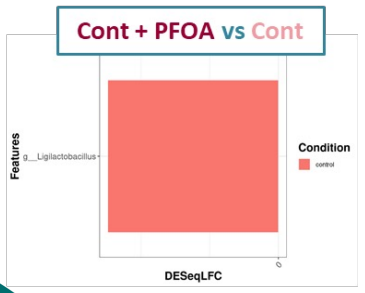
β-diversité



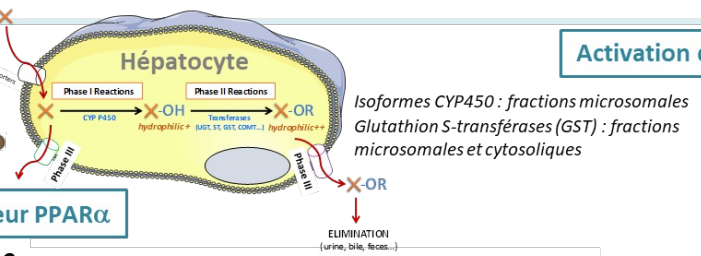
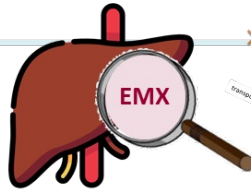
α- (observed) β-diversités & taxa bactériens : effet du stress CORT

Pas d'effet de PFOA avec ou sans stress chronique

Analyse différentielle

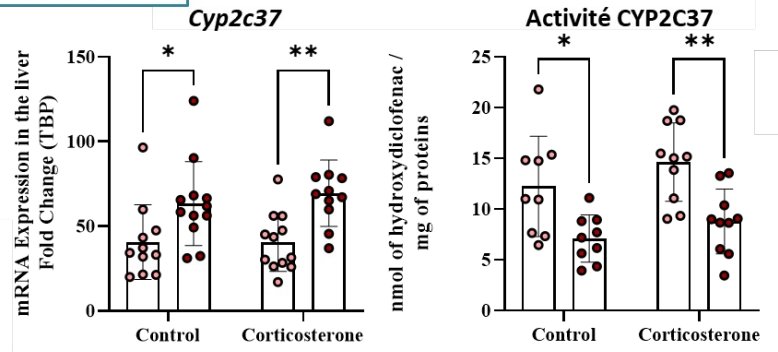
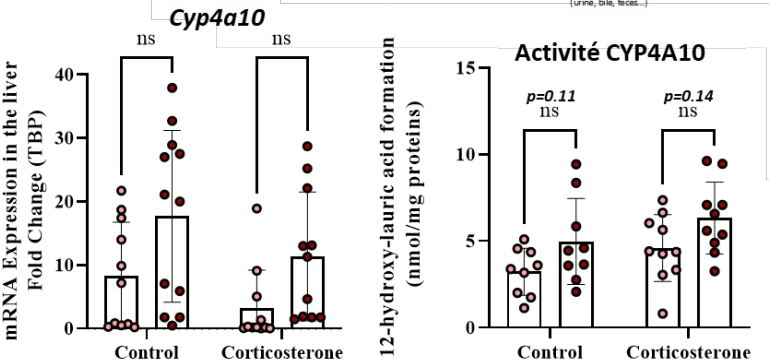


Effet de PFOA ± CORT sur la sphère hépatique : focus sur les EMX

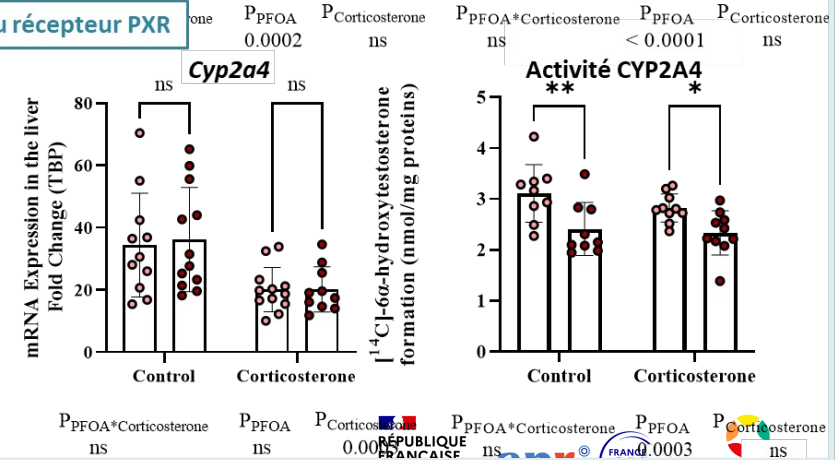


Activation du récepteur CAR

Activation du récepteur PPARα



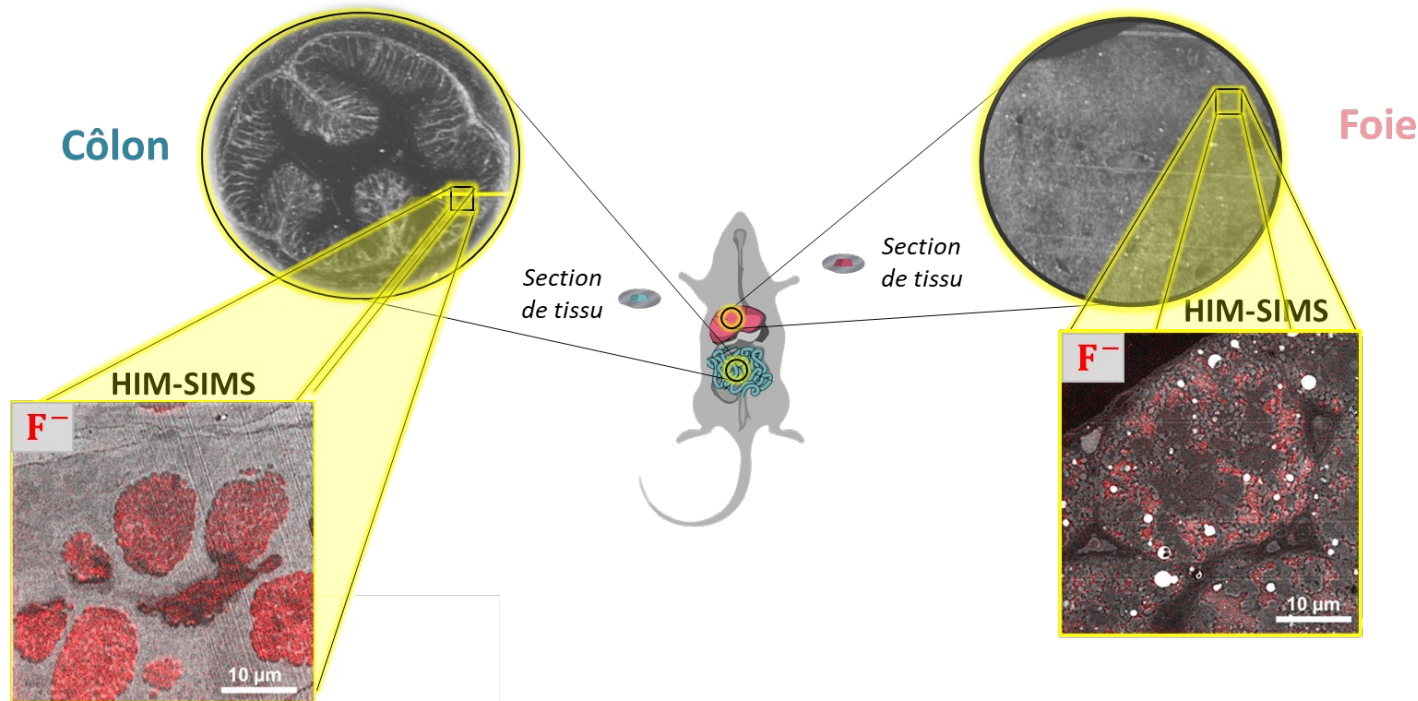
Activation du récepteur PXR



EMX phase I : modulation par PFOA au niveau transcriptionnel et/ou protéique

EMX phase II : ↘ activité GST cytosolique par PFOA sous stress CORT

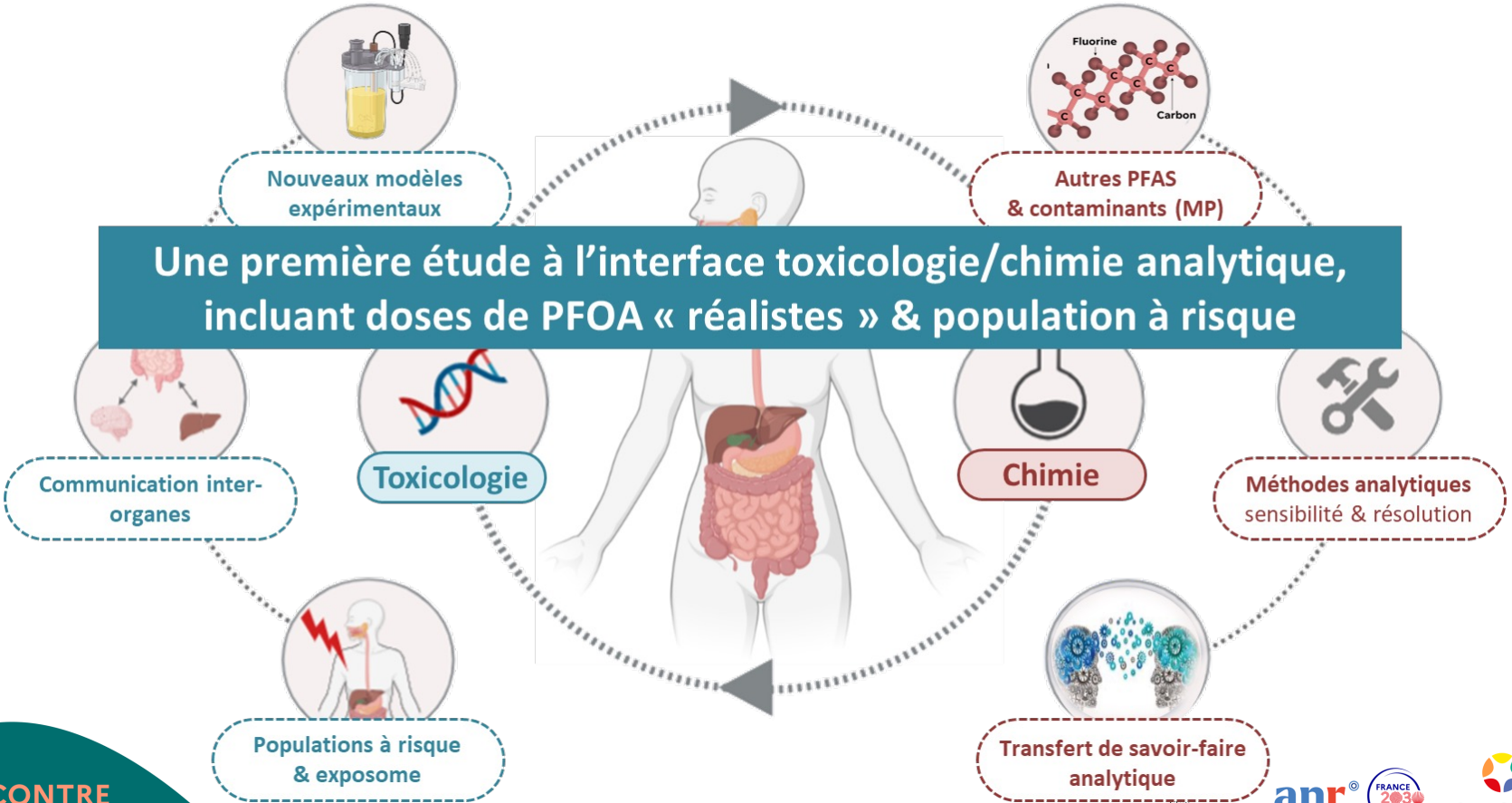
« Imager » PFOA dans l'intestin et le foie à l'échelle (sub)cellulaire



Côlon : accumulation préférentielle dans les cellules à mucus

Foie : localisation dans le cytosol (et non gouttelettes lipidiques/zones riches en protéines)

Conclusions et pistes futures de recherche



Une première étude à l'interface toxicologie/chimie analytique, incluant doses de PFOA « réalistes » & population à risque

RENCONTRE SCIENTIFIQUE

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

Qualité
Fraternité

anr® FRANCE 2030 anses

Merci de votre attention !

➤ Remerciements



Dirk Schaumlöffel
Maria A. Subirana-
Manzanares



Etienne Rifa
Marie-Ange Teste



Isabelle Fourquaux

Marc Audebert
Sandrine Bruel
Nicolas Cabaton
Valérie Bézirard
Rémi Dagès
Laila Lakhal
Mathilde Lévêque
Fabiana Oliveiro
Elodie Person
Nathalie Poupin
Hervé Robert
Nuria Sola-Tapias
Vassilia Théodorou
Daniel Zalko

Jean-Nicolas Audinot

Tina B. Angerer
Gilles Frache
Arno C. Gutleb
Charlotte Stöffels
Tom Wirtz



Projet PRCI ANR-18-CE34-0015



INTER/ANR/18/12545362