

Contexte

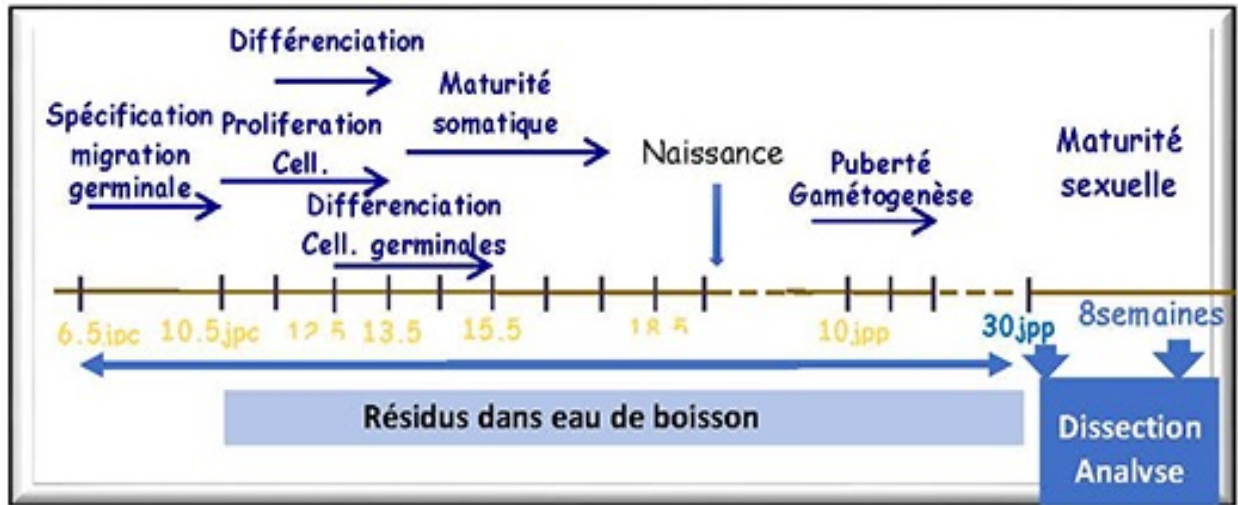
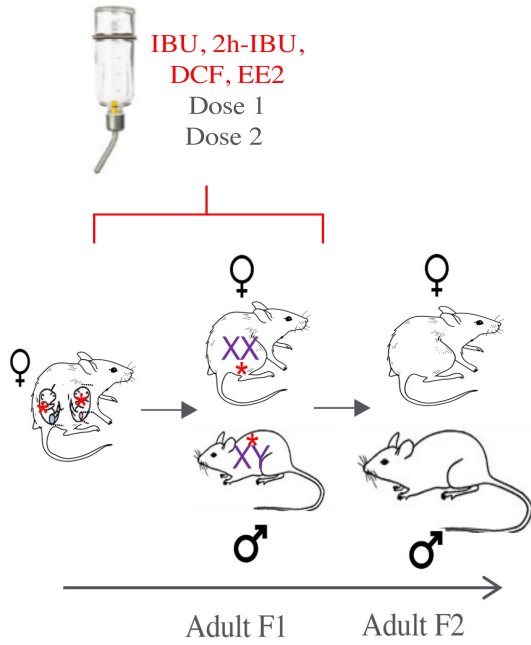
- Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** et **hormones de synthèse**:
 - sont des **perturbateurs endocriniens (PE)**
 - sont présents dans les EDCHs
- Les **résidus médicamenteux** sont présents dans les EDCHs à des doses faibles
→ **exposition continue** et incontrôlée de la population
- La **formation et maturation des organes reproducteurs** commencent au cours de l'embryogenèse précoce puis lors de la puberté et de la maturation sexuelle: **processus sensibles aux PE**
- La baisse globale de la **fertilité** chez l'Homme : un lien avec **l'exposition environnementale?**

Objectifs

- Etude de l'**effet cocktail** de l'**ibuprofène (IBU)**, **2hydroxyIbuprofène (2hIBU)**, **diclofénac (DCF)** et **17 α -éthynilestradiol (EE2)**, à des doses environnementales dans l'**eau de boisson**, sur la **reproduction (modèle souris)**
- Identification d'**effets inter-générationnels (analyse des animaux F1 (exposés) et leur descendance F2 non exposée)** et de **marqueurs d'exposition**

Mise en œuvre

- Constitution d'une **cohorte d'animaux F0 PE free**
- Obtention des **animaux F1** après exposition dans l'eau de boisson, **prélèvements** des organes reproducteurs, tractus génital et gamètes puis génération des **animaux F2 et prélèvements**
- Analyse : **développement des organes reproducteurs** et **fertilité** des animaux F1 exposés depuis l'embryogenèse précoce et de leur descendance (animaux F2: effet inter-générationnel)
- Identification des **marqueurs d'exposition** (RNA-seq)

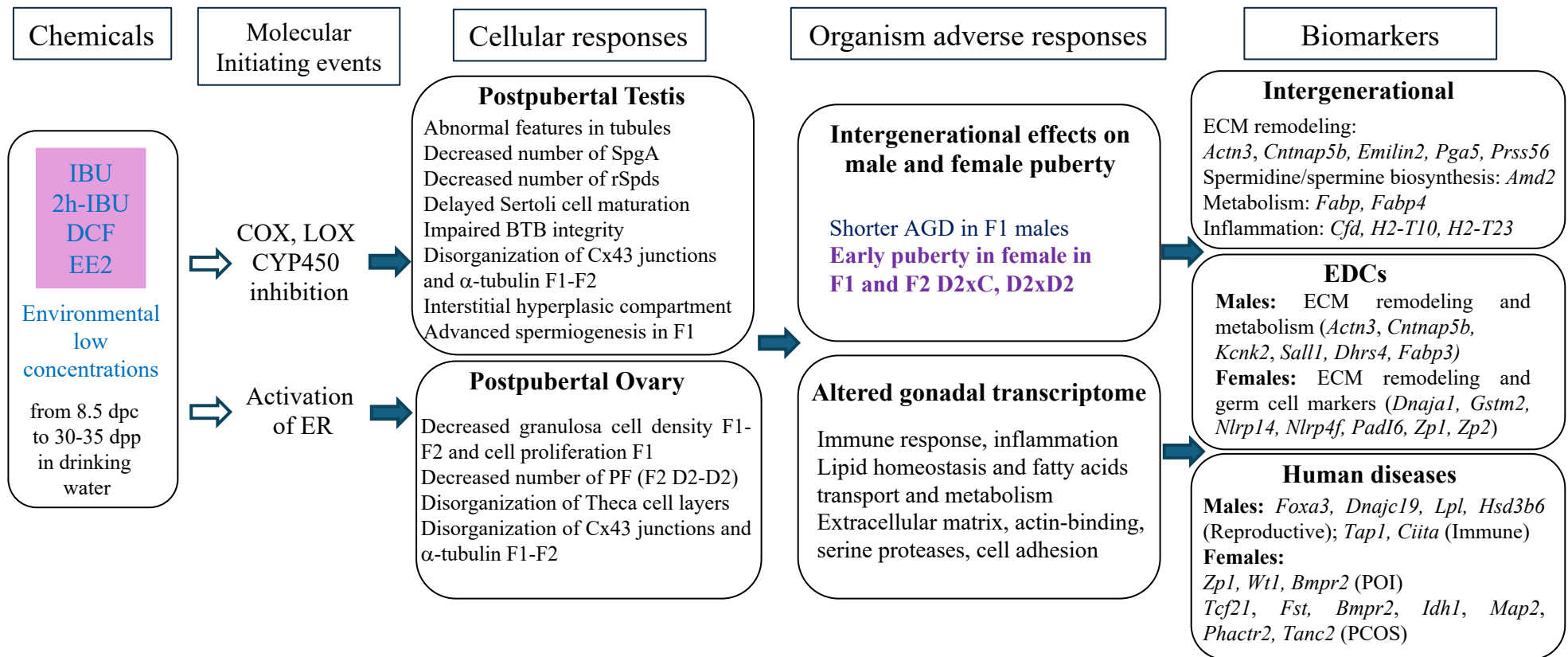


Cocktails de molécules à 2 concentrations, équivalentes aux concentrations moyennes (dose D1) et maximales (dose D2) retrouvées dans les eaux de boisson

Dose D1: IBU 5, 2hIBU 40, DCF 10, EE2 1 ng/L dans EDCHs
soient équivalent Souris:
IBU 11.3, 2hIBU 90, DCF 22.5, EE2 2.25 ng/L

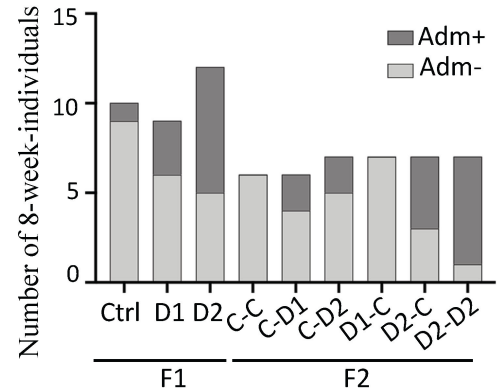
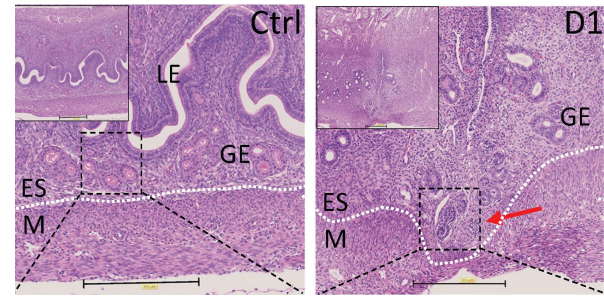
Dose D2: IBU 50, 2hIBU 100, DCF 50, EE2 20 ng/L dans EDCHs
soient équivalent Souris:
IBU 113, 2hIBU 225, DCF 112, EE2 45 ng/L

Identification d'un « Adverse Outcome Pathway » (AOP) résumant les effets indésirables de l'exposition chronique aux AINS et aux cocktails d'EE2 à des doses environnementales, et événements postnataux susceptibles d'influencer la santé et les maladies à l'âge adulte



Phénotype d'adénomyose (Endométriose de l'Utérus)

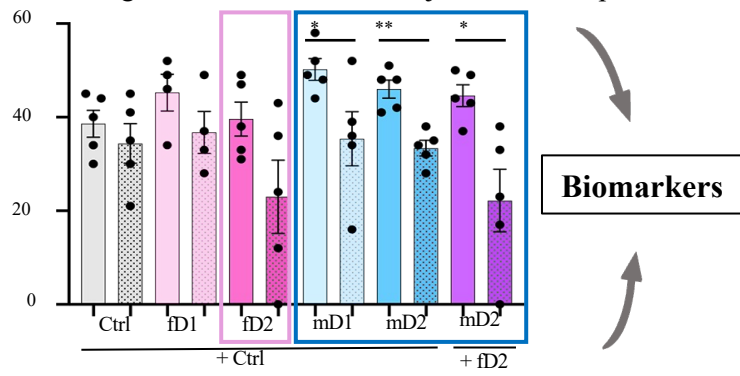
Lésions d'adénomyose induites dans les utérus des femelles F1 et F2 dès l'âge de 8 semaines



Boizet-Bonhoure, ..., Philibert. *Int. J. Mol. Sciences* 2024

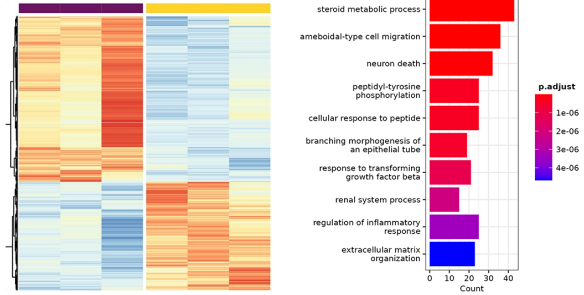
Fertilité

Subfertilité des animaux exposés après 5 mois
Diminution du nombre de bébés/portée
Augmentation du nombre de jours entre les portées

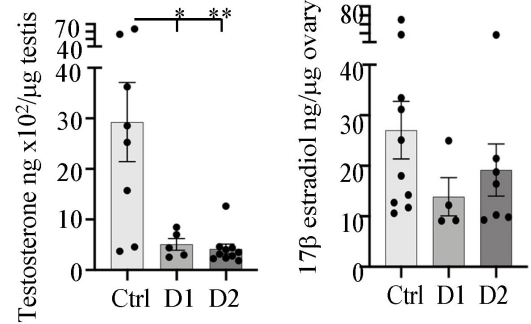


Biomarkers

Analyse transcriptomique

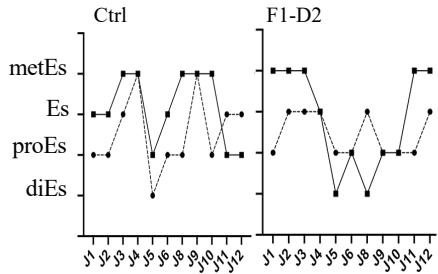


Sécrétion hormonale affectée

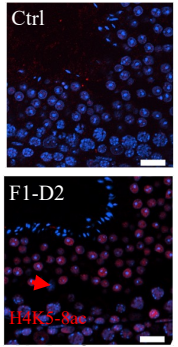
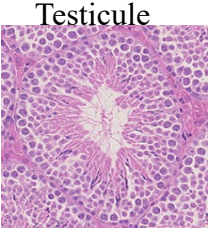


Histologie et Physiologie

Cycles estrus perturbés



Spermiogénèse affectée



Déposition de la marque d'histone H4K5-ac
Pourcentage de proximal et distal droplets augmenté (maturation du spermatozoïde)

Philibert, ..., Boizet-Bonhoure. *Food Chem. Toxicol* 2023