

Effets transgénérationnels d'une exposition gestationnelle au Chlordécone sur la fonction de reproduction dans un modèle murin

Aurore GELY-PERNOT¹, Chunxiang HAO², Louis LEGOFF¹, Luc MULTIGNER¹, Shereen Cynthia D'CRUZ¹, Christine KERVAREC¹, Bernard JEGOU¹, Serguei TEVOSIAN³, Fatima SMAGULOVA¹

¹ Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

² College of Pharmacy, Linyi University, 276000, Linyi, China

³ University of Florida, Department of Physiological Sciences, 32610, Gainesville, FL, USA

aurore.gely-pernot@ehesp.fr

De nombreuses observations suggèrent que les expositions environnementales, en particulier durant la gestation, peuvent induire des modifications génétiques ou épigénétiques qui pourront être transmises aux générations suivantes et/ou conduire à des maladies qui se manifesteront plus tard au cours de l'existence. L'objectif de ce présent travail est de tester l'hypothèse de la survenue d'effets transgénérationnels faisant intervenir des mécanismes épigénétiques et induits par une exposition au chlordécone au cours de la gestation.

Des souris gestantes (F0) ont été exposées par voie orale à une dose journalière de chlordécone (100 µg/kg pc) n'induisant pas d'effets néfastes décrits à ce jour sur les mères ou leur descendance mâle. La période d'exposition choisie (du 6^{ème} au 15^{ème} jour embryonnaire) correspond à une fenêtre critique pour la transmission d'information épigénétique aux générations suivantes mais également de vulnérabilité pour le développement des cellules germinales.

L'exposition unique des femelles gestantes au chlordécone entraîne à la troisième génération (F3) une diminution du nombre de spermatogonies (cellules souches germinales), une atteinte de leur différenciation et une diminution du nombre de spermatozoïdes matures. Ces modifications apparaissent corrélées à des changements de localisation de certaines marques épigénétiques (notamment méthylation et acétylation des histones) situées au niveau des promoteurs de gènes codant notamment pour des facteurs de transcription. En particulier, les réseaux transitionnels médiés par POU5F1, protéine codée par un gène connu pour avoir un rôle déterminant dans la pluripotentialité des cellules, et par ESR1, un des récepteurs aux œstrogènes, sont altérés suite à l'exposition au chlordécone. Par ailleurs, des modifications de l'expression de 377 gènes codant pour des protéines impliquées dans des fonctions cellulaires essentielles (ségrégation des chromosomes, division cellulaire, réparation de l'ADN) sont observées.

Chez l'espèce humaine, l'exposition au distilbène à des doses pharmacologiques au cours de la grossesse est connue pour avoir entraîné certains effets au moins jusqu'à la deuxième génération. Cependant, nous ignorons quelle est la portée de nos résultats sur des populations exposées à des concentrations environnementales en chlordécone, comme c'est le cas de nos jours aux Antilles. Tenant compte que les effets transgénérationnels du chlordécone sur la souris ont été constatés à des doses relativement faibles au cours d'une fenêtre critique d'exposition chez la femelle gestante, nos observations ne peuvent qu'inciter les autorités à prendre toutes les mesures nécessaires pour réduire, autant que faire se peut, l'exposition des populations au chlordécone et, plus particulièrement, chez les femmes enceintes.

Session 3 : Comprendre les impacts sur la santé humaine et protéger les populations