

# Effets des phtalates sur le développement et les fonctions placentaires : impact du mono-2-ethylhexyl phtalate (MEHP) sur l'expression et l'activité de PPAR $\gamma$ (PHTALATPREG)

Rencontres scientifiques

08  
juillet 2019

Maison de la RATP  
Espace du Centenaire  
189, rue de Bercy - 75012 Paris

Perturbateurs  
endocriniens

Recherche et perspectives

Séverine DEGRELLE

INSERM UMR-S1139 - Physiopathologie & Pharmacotoxicologie  
Placentaire Humaine / Microbiote Pré & Postnatal  
Directeur : Thierry Fournier



# Phtalates

**Les Phtalates** sont un groupe de produits chimiques industriels utilisés pour rendre des plastiques durs comme le chlorure de polyvinyle (PVC) plus malléables ou flexibles

**Absorption** : ingestion (90%), inhalation, cutanée, perfusions / **Élimination** : urines, selles



# Phtalates & Santé

Phtalate primaire	Métabolites
DEHP	<b>MEHP</b> , MEHHP, MEOHP
DBP	MBP
DEP	MEP
BBzP	MBzP
DMP	MMP

## Risque pour la santé



- ↘ Nombre de spermatozoïdes
- ↘ Fertilité féminine
- ↗ Allergies & Asthme

### Femmes enceintes :

[MEHP] ↗ dans les urines / sang de cordon



- ↗ des fausses couches
- ↘ du temps gestationnel



- ↗ Naissances prématurées & Petits poids à la naissance

*(Tetz et al., 2013)*



**Perturbateurs endocriniens**

= ligand des récepteurs nucléaires PPARs  
(Peroxisome proliferator-activated receptor)

**PPAR $\gamma$**

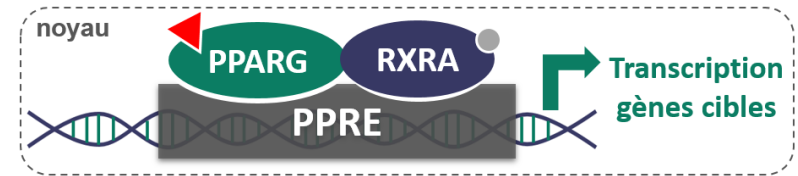
*(Desvergne et al, 2009)*  
*(Adibi, et al., 2010)*

DEHP  
↓ *Lipases*  
**MEHP**  
↓  *$\omega$ ,  $\omega$ -n,  $\beta$ ,  $\alpha$  oxydations*  
Métabolites oxydés

# PPAR $\gamma$

## (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor $\gamma$ )

- un récepteur nucléaire
- se lie à l'ADN (**PPRE** – PPAR Response Element)
- **hétérodimérisation** obligatoire avec son partenaire exclusif **RXR** (récepteur de l'acide rétinoïque)
- son **activation** dépend de la **présence de ses ligands**



### Ligands naturels:

Acides gras polyinsaturés  
Acides gras oxydés (9-HODE & 13-HODE)  
15-deoxy- $\Delta$ 12,14 prostaglandin-J2

### Ligands synthétiques:

Rosiglitazone  
Troglitazone  
**GW1929**

### Inhibiteurs synthétiques :

**GW9662**

- **PPAR $\gamma$  est essentiel pour le développement placentaire**

(souris : KO PPAR $\gamma$ -/-) [Kubota et al, Moll Cell 1999; Barak et al, Moll Cell 1999; Wendling et al, PNAS 1999]

- **Impliqué dans :** le métabolisme des lipides  
la réponse au stress oxydatif  
la réponse inflammatoire

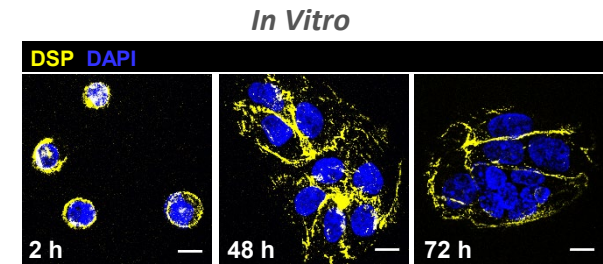
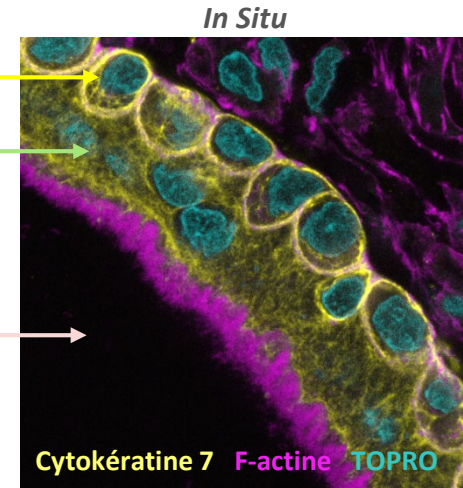
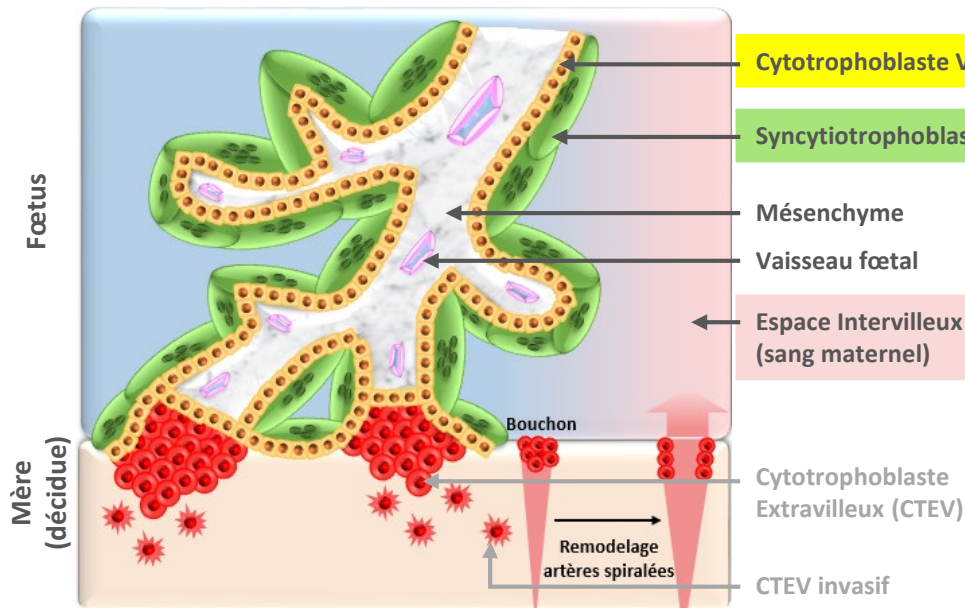
**la différenciation trophoblastique**

[Pour revue :  
Kadam et al. Syst Biol Reprod Med., 2015]

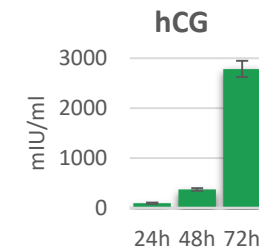
- **L'activation** de PPAR $\gamma$  induit la différenciation des CTV->ST

[Schaiff et al. JCEM, 2000; Tarrade et al, Endocrinology, 2001]

# Placenta humain



Différenciation spontanée des CTV en ST



## Fonctions principales du syncytiotrophoblaste :

- Échanges fœto-maternels
- Fonction endocrine

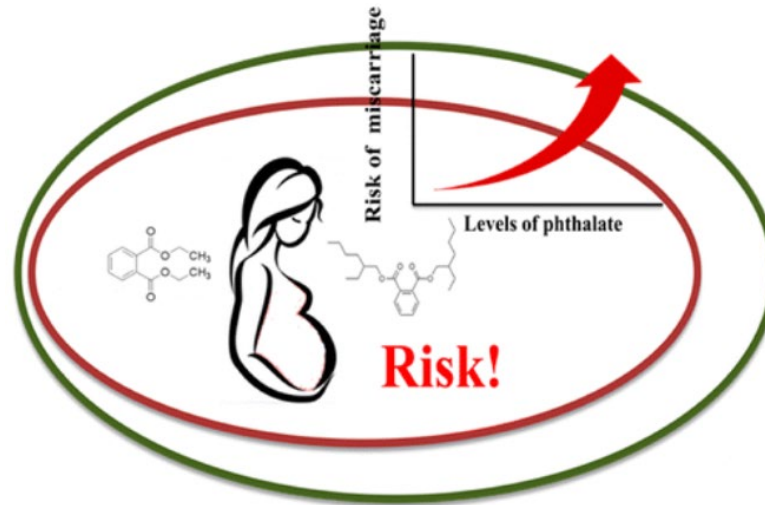
⇒ **Essentiel pour le maintien de la grossesse**

# Projet PhtalatPreG

⇒ Effet des phtalates sur le développement placentaire humain ?

⇒ Effet du MEHP sur la différenciation du trophoblaste ?

⇒ Effet du MEHP sur l'activité de PPAR $\gamma$  ?



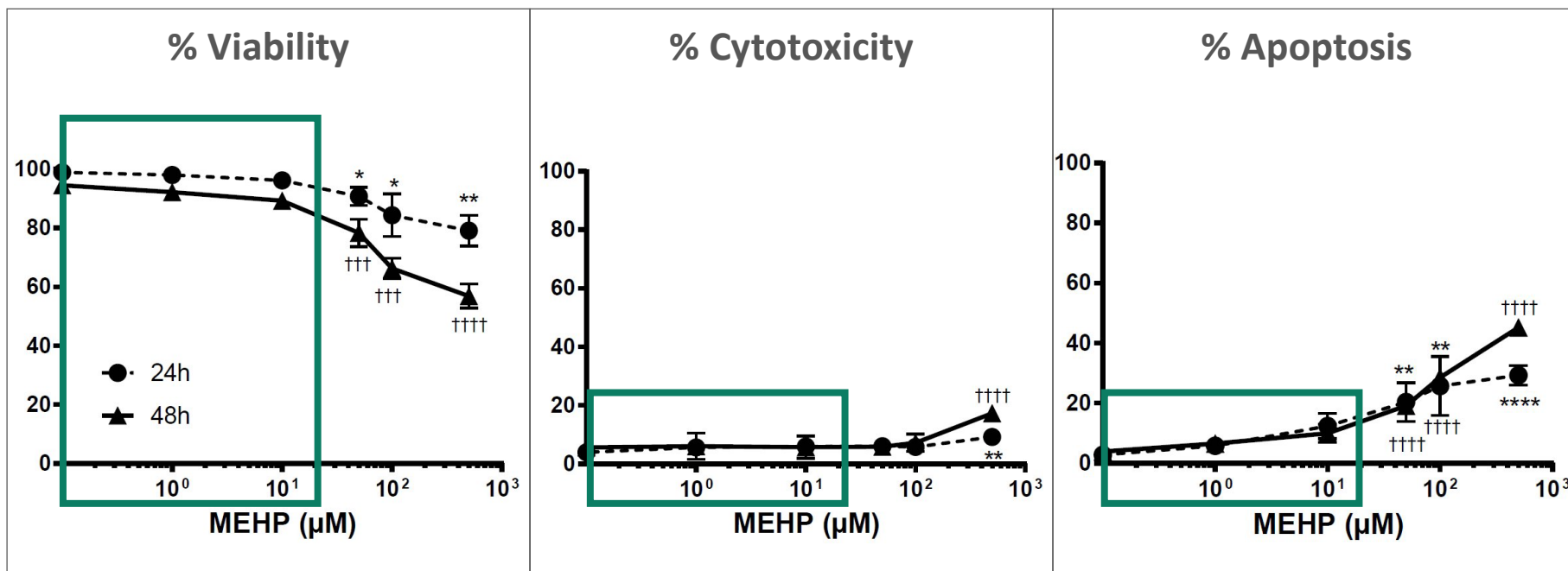
<https://medicalxpress.com/news/2015-09-exposure-phthalates-linked-pregnancy-loss.html>

# Effet du MEHP sur les trophoblastes primaires

Gamme de concentration : 0.1, 1, 10, 50, 100 & 500  $\mu\text{M}$

● 24h

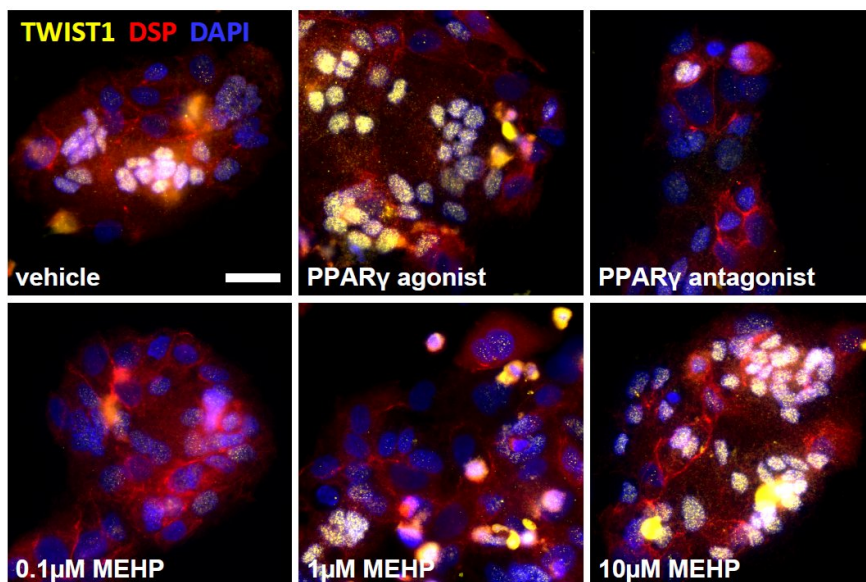
▲ 48h



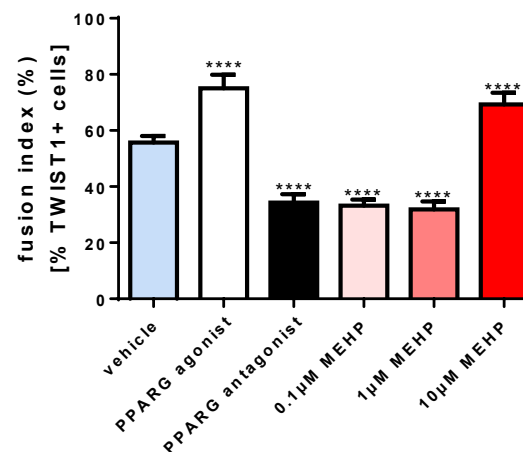
⇒ [MEHP] utilisées : 0.1, 1 & 10  $\mu\text{M}$

# Effet du MEHP sur la différenciation du trophoblaste

48h après traitement



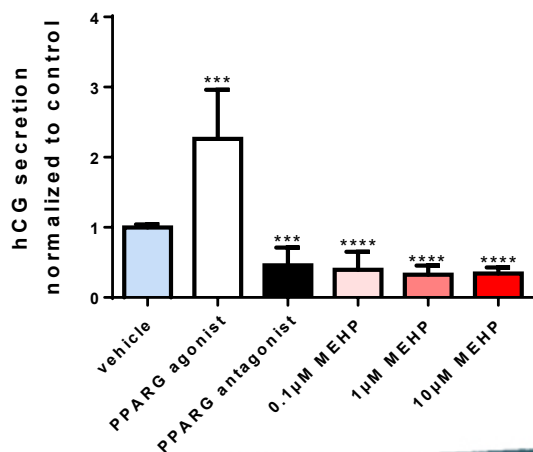
*TWIST1 = marqueur nucléaire de différenciation en syncytiotrophoblaste (Degrelle & Fournier, Methods Mol Biol, 2018)*



⇒ 0.1μM & 1μM MEHP ⊃ la fusion cellulaire

⇒ 10μM MEHP ↗ la fusion cellulaire

⇒ **MEHP perturbe la fusion**



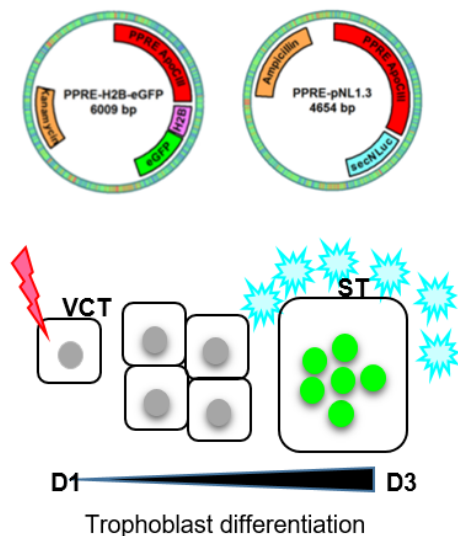
⇒ Le MEHP inhibe la sécrétion d'hCG

⇒ **MEHP = perturbateur endocrinien**

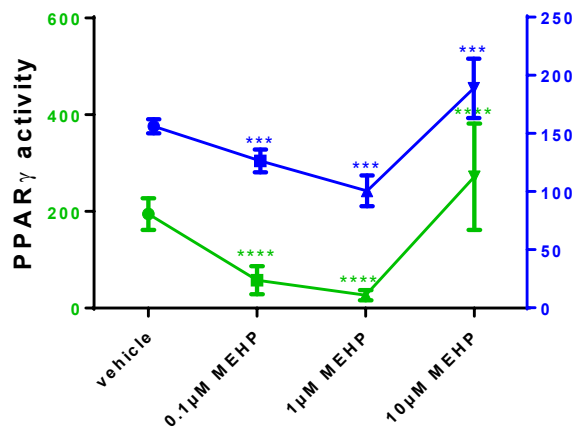
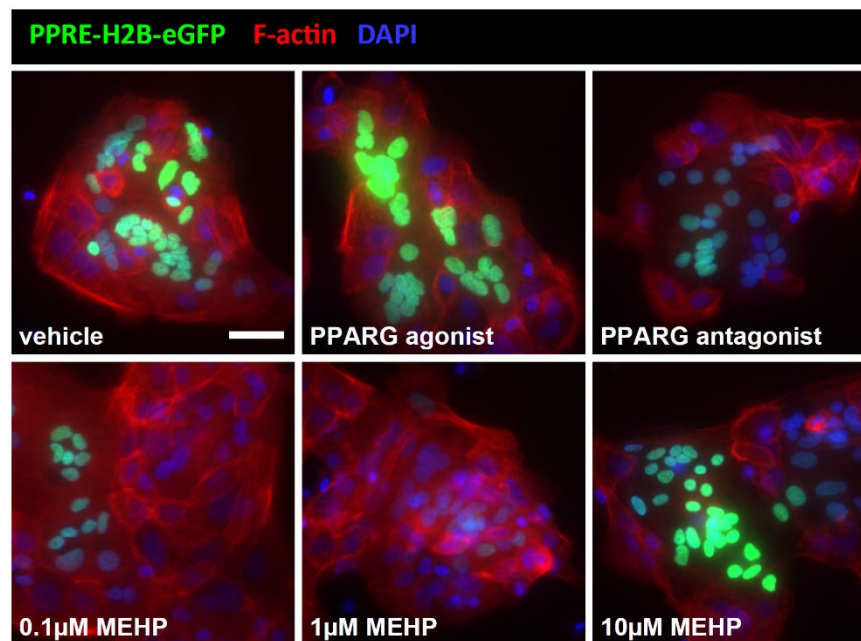


# Effet du MEHP sur l'activité de PPAR $\gamma$

48h après traitement



Plasmides déposés dans Addgene ([addgene.org](http://addgene.org))  
 PPRE-H2B-eGFP #84393 et PPRE-pNL1.3 #84393  
 (Degrelle et al., PPAR Res., 2017)



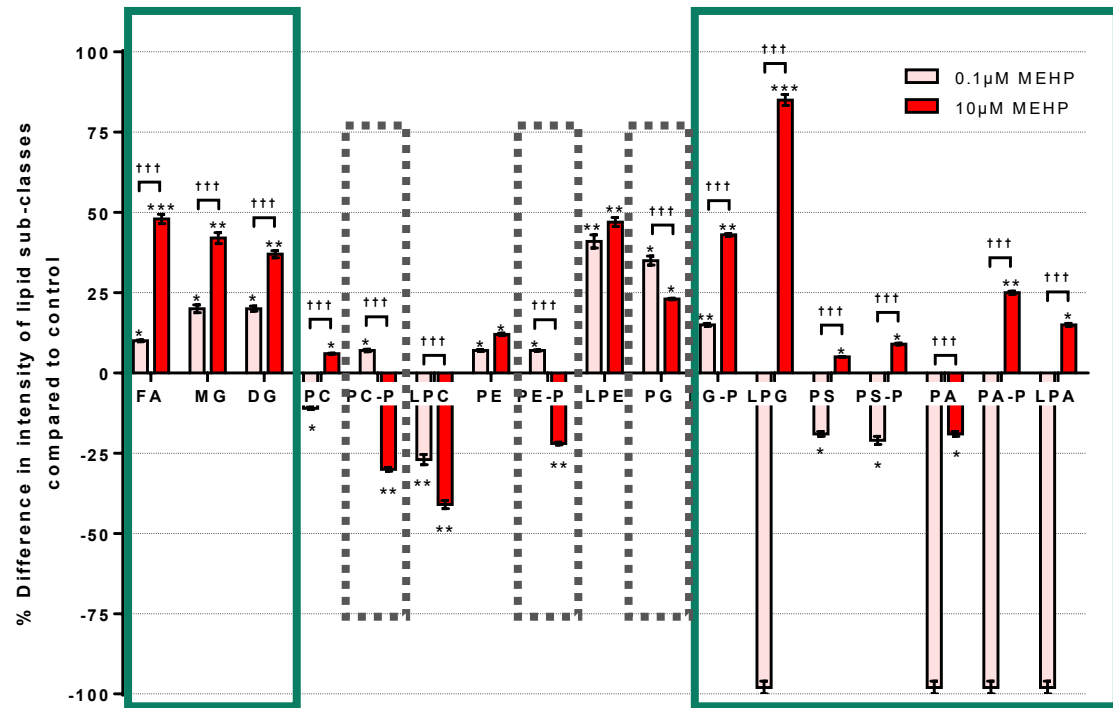
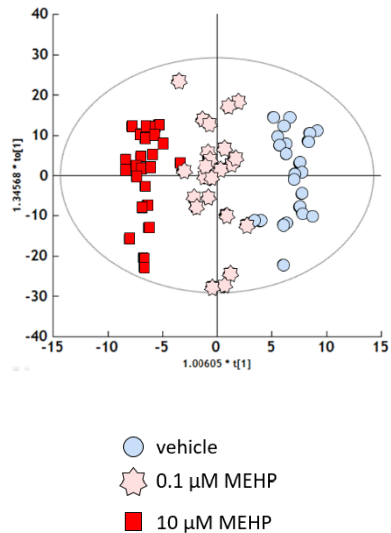
⇒ 0.1  $\mu$ M & 1  $\mu$ M MEHP  $\searrow$  l'activité de PPAR $\gamma$

⇒ 10  $\mu$ M MEHP  $\nearrow$  l'activité de PPAR $\gamma$

⇒ **Courbe dose-réponse en forme de U du MEHP sur l'activité de PPAR $\gamma$**

# Effet du MEHP sur les profils lipidiques

48h après traitement

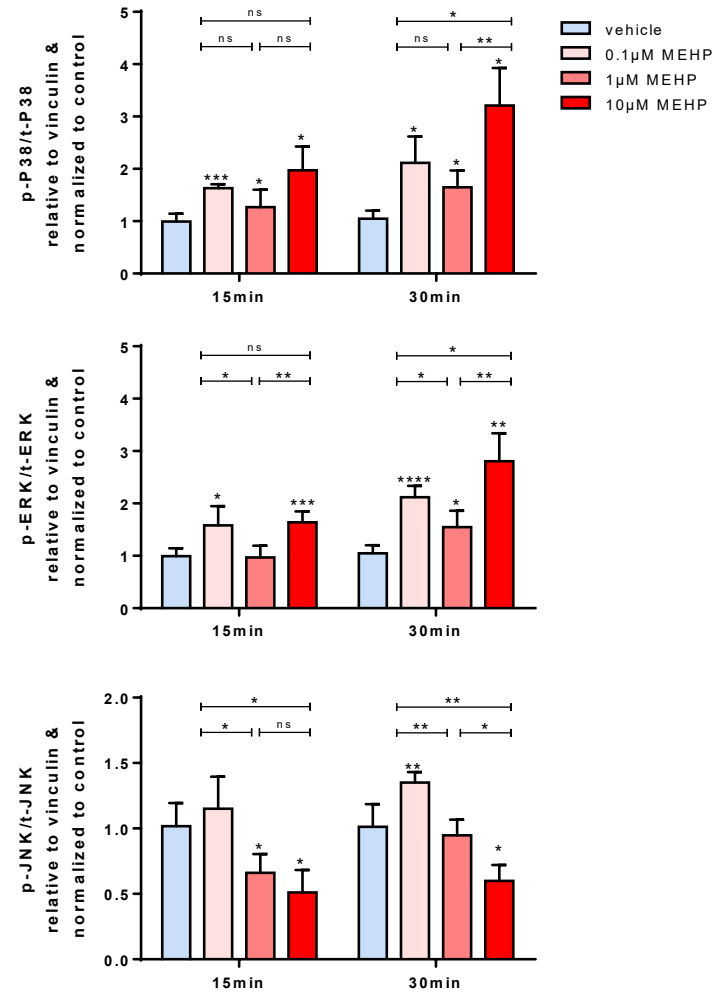
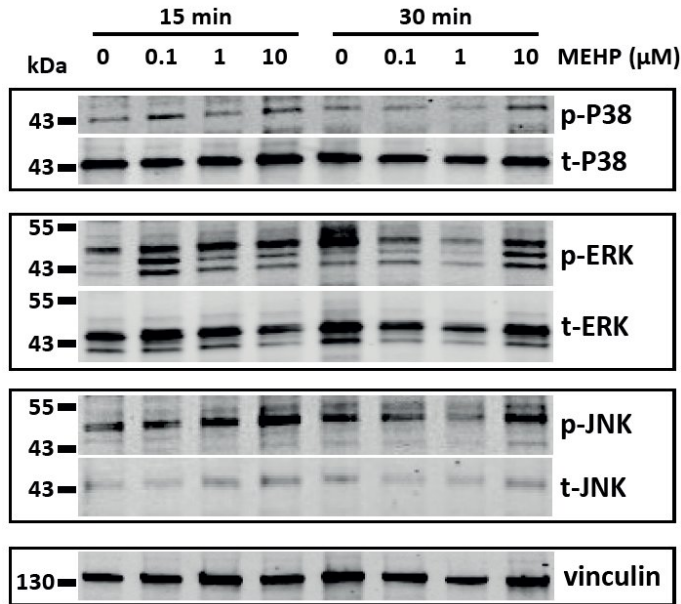


FA: fatty acids, MG: monoacylglycerols, DG: diacylglycerols, PC: phosphatidylcholines, PC-P: PC plasmalogens, LPC: lyso-PC, PE: phosphatidylethanolamines, PE-P: PE plasmalogens, LPE: lyso-PE, PG: phosphatidylglycerols, PG-P: PG plasmalogens, LPG: lyso-PG, PS: phosphatidylserines, PS-P: PS plasmalogens, PA: phosphatidic acids, PA-P: PA plasmalogens, LPA: lyso-PA.

⇒ Profils lipidiques ≠ entre 0.1 et 10 μM

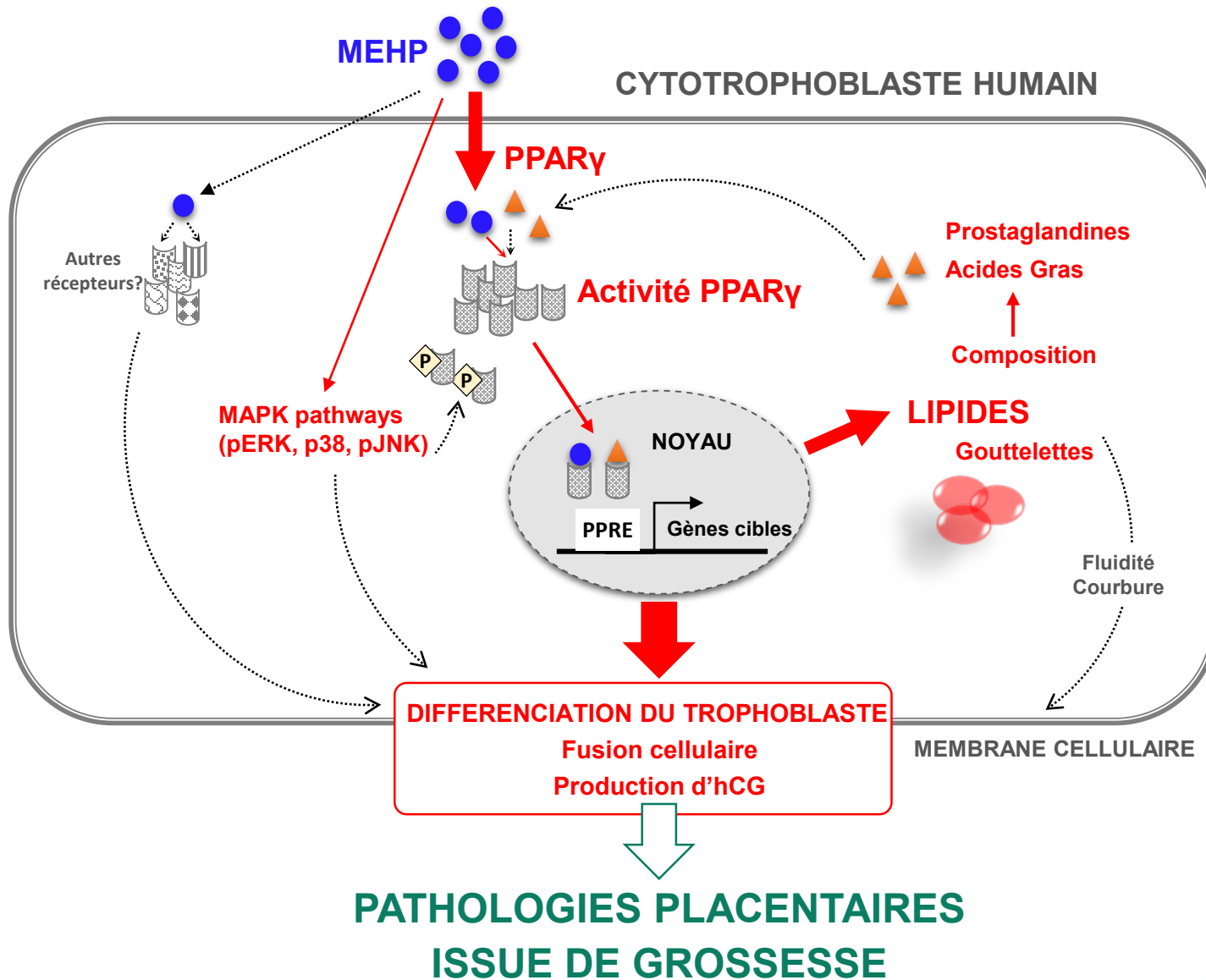
⇒ Impact sur les propriétés des membranes

# Effet du MEHP sur les voies des MAPKs



- ⇒ P38 & ERK : Activation selon une courbe dose-réponse en forme de U
- ⇒ JNK : ↓ l'activité en fonction de la [MEHP]
- ⇒ **MEHP perturbe les voies de MAPKs**

# Conclusions



## Remerciements

### INSERM UMR-S1139

Hussein Shoaito

Audrey Chissey

Eva Guilloteau

Jean Guibourdenche

Sophie Gil

Thierry Fournier

### UMR 8638 - CNRS COMETE

Julia Petit

Nicolas Auzeil

Olivier Laprèvote

### Services Obstétriques

Hôpital Cochin/Port-Royal

URC-CIC Cochin

Hôpital privé d'Anthony

Institut mutualiste Montsouris

### Plateformes Technologiques

#### Université Paris Descartes

Histologie - Faculté de Pharmacie

Imagerie - Institut Cochin

