

TOXICOLOGIE COMPARATIVE DU FIPRONIL ET DE SON PRINCIPAL METABOLITE LE FIPRONIL SULFONE : COMPLEMENTARITE DES MODELES ANIMAUX ET CELLULAIRES

Béatrice B. Roques^{1,2,*}, Marlène Z. Lacroix^{1,2}, Sylvie Puel^{1,2}, Anne-Sylvie Kesteman^{1,2}, Isabelle Jouanin^{1,2}, Elisabeth Perdu^{1,2}, Georges de Sousa^{1,2}, Roger Rahmani^{1,2}, Véronique Gayrard^{2,1}, Nicole Picard-Hagen^{2,1}, Catherine Viguié^{1,2}

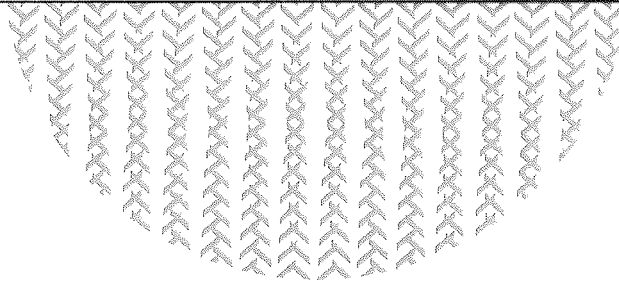
¹INRA, UMR1331, Toxalim, Research Centre in Food Toxicology, F-31027 Toulouse, France
²Université de Toulouse, INP, ENVT, EIP, UPS, UMR1331, Toxalim, F-31076 Toulouse, France

L'insecticide agro-vétérinaire fipronil augmente la clairance, ie l'élimination, de la thyroxine (T₄) chez le rat. Cette perturbation thyroïdienne est associée à une exposition interne quasi exclusive au principal métabolite du fipronil, le fipronil sulfone. Chez le mouton, la perturbation thyroïdienne est beaucoup plus limitée conjointement à une plus faible exposition au fipronil sulfone. Nous avons alors émis l'hypothèse que la biotransformation du fipronil en fipronil sulfone via une induction des cytochromes P450 (CYP) hépatiques serait à l'origine de la perturbation thyroïdienne engendrée par un traitement au fipronil. Afin de tester cette hypothèse, l'objectif de cette étude était de déterminer si un traitement exclusif au fipronil sulfone permettait de reproduire chez le rat les effets d'un traitement au fipronil sur 1) la clairance de la T₄ et 2) la bioactivation des CYP. Dans un deuxième temps, un modèle de mesure de la clairance de la T₄ à partir de cultures d'hépatocytes a été développé afin de préciser le potentiel perturbateur thyroïdien relatif du fipronil et du fipronil sulfone par des approches de type dose-réponse. A terme, ce modèle sera utilisé pour des comparaisons interspécifiques (Homme, rat et mouton) et ainsi valider les modèles animaux par rapport à l'Homme.

Un traitement exclusif de rats, thyroidectomisés et supplémentés avec l'hormone thyroïdienne T₃, au fipronil sulfone (3µmoles/kg/j, po, 14 jours) a induit une augmentation de la clairance de la T₄ identique à celle provoquée par un traitement au fipronil à la même dose. Les deux traitements ont conduit à une augmentation de l'activité microsomale hépatique des UDP-glucuronosyltransférases sans modifier celle des sulfotransférases 1B1, deux enzymes impliquées dans l'élimination de la T₄. Les traitements ont eu des effets similaires sur l'expression et l'activité des CYP3A hépatiques évaluées respectivement par Western blot et détermination *in vivo* de la clairance de l'antipyrine. Les premiers résultats obtenus sur hépatocytes de rat indiquent que la clairance de la T₄ est augmentée lors d'un traitement au fipronil et ce dès 0.5µM. Cette augmentation est dose-dépendante avec un effet maximal de 300% exprimée dès 5µM et une ED50 estimée à 0.8µM. Après 24 h d'exposition, les hépatocytes ont métabolisé le fipronil en fipronil sulfone à plus de 70% suggérant que tout ou partie des effets observés sur hépatocytes pourraient être dus au métabolite. L'étude des effets d'un traitement au fipronil sulfone sur la clairance de la T₄ *in vitro* est en cours afin de déterminer l'Emax et l'ED50 du fipronil sulfone.

Mots-clés

Fipronil, métabolisme, modèles animaux, modèles cellulaires, thyroxine, clairance



Santé Animale : Actualités et Qualité



Journées d'Animation Scientifique
Département Santé Animale
22 - 25 mai 2011
Fréjus



ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT

