

MARION GAROFALO<sup>(1)</sup>, MAITE CORTI ISGRO<sup>(1,2)</sup>, MARIE PENARY<sup>(1)</sup>, PHILIPPE PINTON<sup>(1)</sup>, SYLVIE PUEL<sup>(1)</sup>, NINA LE MOËL<sup>(1)</sup>, EMMA BILLON<sup>(1)</sup>, MICKAËL ALBIN<sup>(1)</sup>, DAMIEN P. PREVERAUD<sup>(3)</sup>, DELPHINE PAYROS<sup>(1)</sup>, ISABELLE P. OSWALD<sup>(1)</sup>, LAURA SOLER<sup>\*(1)</sup>.

<sup>(1)</sup>TOXALIM - CENTRE DE RECHERCHE EN TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE, INRAE – 31027 TOULOUSE, FRANCE

<sup>(2)</sup>FACULTAD DE AGRONOMÍA Y VETERINARIA – UNIVERSIDAD NACIONAL DE RÍO CUARTO RUTA 36 KM 601 – CÓRDOBA – ARGENTINE

<sup>(3)</sup>ADISSEO FRANCE S.A.S., ANTONY, FRANCE

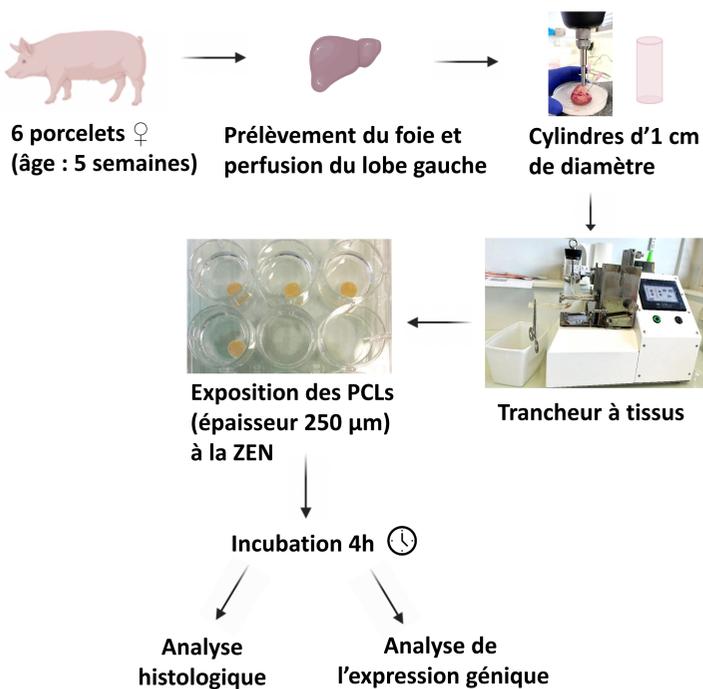
## INTRODUCTION

L'utilisation de **coupes de foie de porc de précision** (en anglais precision-cut liver slices, PCLS) s'est développée comme une **alternative aux procédures in-vivo** (Hasuda *et al.*, 2023). Dans ce projet, nous avons utilisé les PCLS pour **évaluer la toxicité de la zéaralénone (ZEN)**, une mycotoxine œstrogénique reprotoxique étudiée généralement dans l'appareil reproducteur.

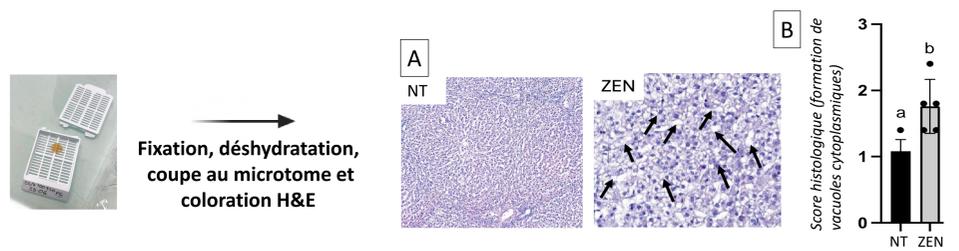
Les porcs femelles prépubères sont très sensibles à la toxicité de la ZEN et des modèles d'étude de la toxicité chez les cochettes prépubères sont nécessaires (Knutsen *et al.*, 2017). L'obtention d'explants de tissus des organes reproducteurs est difficile chez ces animaux, en raison de leur petite taille. Alternativement, il existe des tissus répondant aux œstrogènes en dehors de l'appareil reproducteur, comme le tissu hépatique (Guillaume *et al.*, 2019). La toxicité de la ZEN est associée à son **interaction agoniste avec les récepteurs ER- $\alpha$ /GPER1, présents dans le foie** (Knutsen *et al.*, 2017). Ainsi, le foie pourrait être un bon substitut pour étudier l'effet de la ZEN chez les porcelets prépubères.

**Notre objectif ici est l'évaluation des PCLS comme un modèle ex-vivo pour évaluer la toxicité des substances œstrogéniques.**

## PRODUCTION ET EXPOSITION DES PCLS A LA ZEN



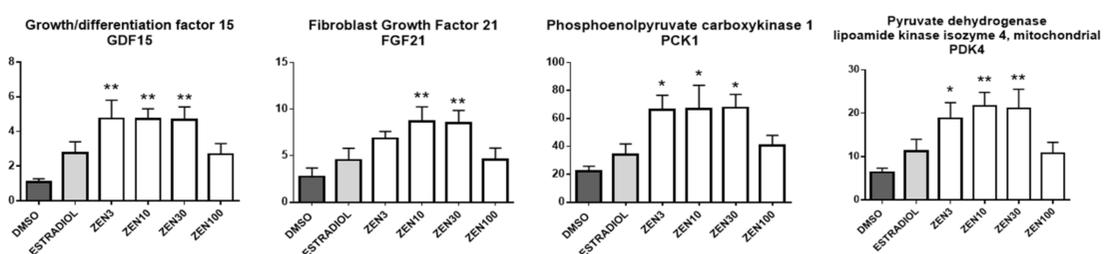
## ANALYSE HISTOLOGIQUE



**Figure 1**– Effet de 4 h d'exposition à un 30 µM de ZEN sur la formation de vacuoles cytoplasmiques dans des PCLS. A : Les explants sont colorés par une coloration hématoxyline et éosine puis scannés à l'aide d'un scanner de lames (grossissement 40x). Les flèches montrent les vacuoles cytoplasmiques. Violet : noyaux ; rose : cytoplasmes. Images représentatives. B : Les vacuoles cytoplasmiques sont dénombrées afin d'obtenir un score histologique. Les groupes présentant des différences significatives entre eux ( $p < 0,05$ ) sont représentés par des lettres différentes.

Ces résultats ont permis de démontrer que **la ZEN produit induit une toxicité tissulaire dans notre modèle de PCLS**. En effet, l'exposition à cette mycotoxine a provoqué une **accumulation significative de vacuoles cytoplasmiques** (figure 1). Ces vacuolisations, souvent d'origine lipidique, peuvent être la conséquence d'un stress cellulaire, ou encore de perturbations du métabolisme lipidique (Kelly, 1985).

## ANALYSE DE L'EXPRESSION GENIQUE



**Figure 2** – Effet de 4 h d'exposition à un contrôle positif (10 µM œstrogène), ZEN (3 µM, 10 µM, 30 µM et 100 µM ZEN), et le témoin négatif diméthylsulfoxyde (DMSO) sur l'expression des gènes GDF15, FGF21, PCK1 et PCK4 dans les PCLS (n=6). Moyennes  $\pm$  SEM de l'expression par rapport aux gènes de référence (axe y ; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ ).

L'analyse par qPCR de gènes dont l'expression hépatique est connue pour être sensible aux œstrogènes a permis de **confirmer l'efficacité du modèle PCLS**. En effet, on observe une **surrégulation par la ZEN des gènes Gdf15 et Fgf21**, deux gènes codant pour des facteurs endocriniens jouant un rôle important dans la **sensibilité à l'insuline** (Guillaume *et al.*, 2019). Nous observons également une surexpression significative des gènes **Pck1** (enzyme clé de la **néoglucogenèse**) et **Pdk4** (acteur de l'**homéostasie du glucose**) par la mycotoxine (figure 2). Ces profils d'expression sont très similaires à ceux obtenus avec dans la lignée cellulaire HepG2 et démontrent que ces perturbations apparaissent aussi dans les tissus de porc exposés (Le Moël *et al.*, 2025). Ces résultats indiquent qu'une exposition à la ZEN **perturbe l'expression de différents gènes importants pour le métabolisme glucidique**. L'impact de l'exposition à cette toxine sur la dérégulation du métabolisme du glucose reste à définir.

## CONCLUSION

Nos résultats obtenus grâce à (i) l'analyse de l'expression des gènes dépendant de la signalisation aux œstrogènes et (ii) l'évaluation histologique des PCLS exposés à la ZEN **sont en accord avec la toxicité connue de cette mycotoxine**. Les PCLS peuvent donc être considérés comme un **modèle alternatif pour évaluer la toxicité des substances œstrogéniques** lorsqu'un modèle de l'appareil reproducteur femelle n'est pas disponible.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- EFSA, 2017. Knutsen H.K. *et al.*, EFSA J., 15, e04851.
- Guillaume M. *et al.* 2019. Hepatol. Commun., 3, 908-924.
- Hasuda A. *et al.* 2023. Toxicon, 231, 107195.
- Kelly W. T. 1985. Pathology of Domestic Animals, 239-312. Academic Press, NY, USA.
- Le Moël, N. *et al.* 2025. Journées Rech. Porcine, accepté.
- Terciolo C. *et al.* 2019. Toxins, 11, 548.