

*Thèse soutenue le 15 décembre 2006*

**Etude de l'expression des cytochromes P450 aromatasés comme marqueurs biologiques d'une perturbation endocrinienne chez le poisson**

**Nathalie HINFRAY**

Directeur de thèse : Paule VASSEUR (Université de Metz)

Correspondant INERIS : François BRION

L'objectif de cette thèse est d'étudier les effets des perturbateurs endocriniens (PE) sur les enzymes à cytochrome P450 aromatasés cérébrales et gonadiques chez le poisson afin de déterminer si les expressions des aromatasés peuvent constituer des marqueurs biologiques potentiels d'une perturbation endocrinienne. Dans ce but, des méthodes de mesure permettant d'étudier les aromatasés à différents niveaux d'expression (gène, protéine et activité enzymatique) ont été développées et ont permis d'acquérir des informations originales sur la caractérisation des expressions des aromatasés dans le cerveau et les gonades chez le poisson zèbre (*Danio rerio*).

*In vitro* à l'aide d'un test sur microsomes de cerveaux et d'ovaires de truite (*Oncorhynchus mykiss*) qui a été développé dans ce travail, les effets de polluants environnementaux sur les activités d'aromatation ont été recherchés et ont permis de caractériser le potentiel inhibiteur de plusieurs pesticides parmi lesquels le clotrimazole, un fongicide de la famille des imidazoles, s'est avéré le plus actif. *In vivo*, nous montrons que diverses substances chimiques affectent les P450 aromatasés cérébrales et gonadiques par des mécanismes d'action tissu-spécifiques. Alors que l'androstatriènedione (un inhibiteur stéroïdien des P450 aromatasés), inhibe les activités d'aromatation dans le cerveau et les ovaires, le clotrimazole dont nous avons montré les capacités d'inhibitions *in vitro*, provoque chez les femelles des effets beaucoup plus complexes qui sont dépendants du tissu cible étudié ainsi que de la concentration d'exposition, les effets au niveau des gènes ne reflétant pas nécessairement les effets observés aux niveaux enzymatiques. Enfin, nous montrons que les xéno-œstrogènes inhibent l'expression de l'aromatase ovarienne mais induisent l'expression de l'aromatase cérébrale par un mécanisme ER-dépendant démontrant ainsi que la mesure de l'induction de l'aromatase dans le cerveau constitue chez le poisson un marqueur biologique d'exposition à des composés œstrogéniques. Si nos travaux permettent de mieux appréhender les mécanismes d'actions et les effets des PE chez le poisson, notamment chez les femelles, il n'en reste pas moins que la question des effets des perturbations de l'expression des aromatasés sur la reproduction des poissons n'a pas été abordée. Ce point est pourtant essentiel si l'on souhaite utiliser efficacement ces variables pour évaluer le risque des substances chimiques.