

Mars 2023



Revue des effets des toxiques environnementaux sur l'embryon pré-implantatoire humain

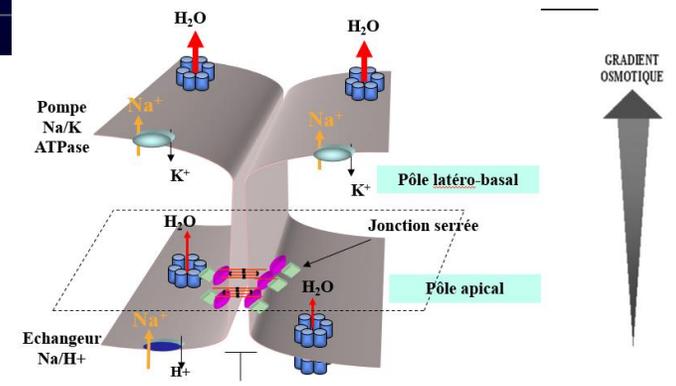
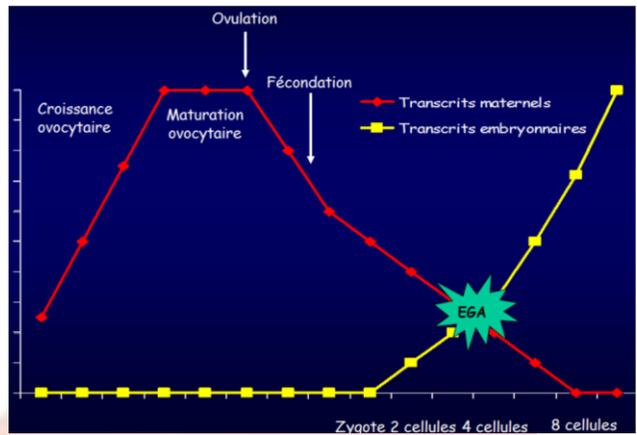
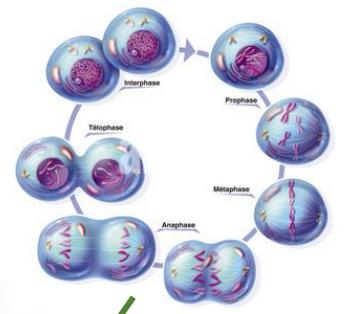
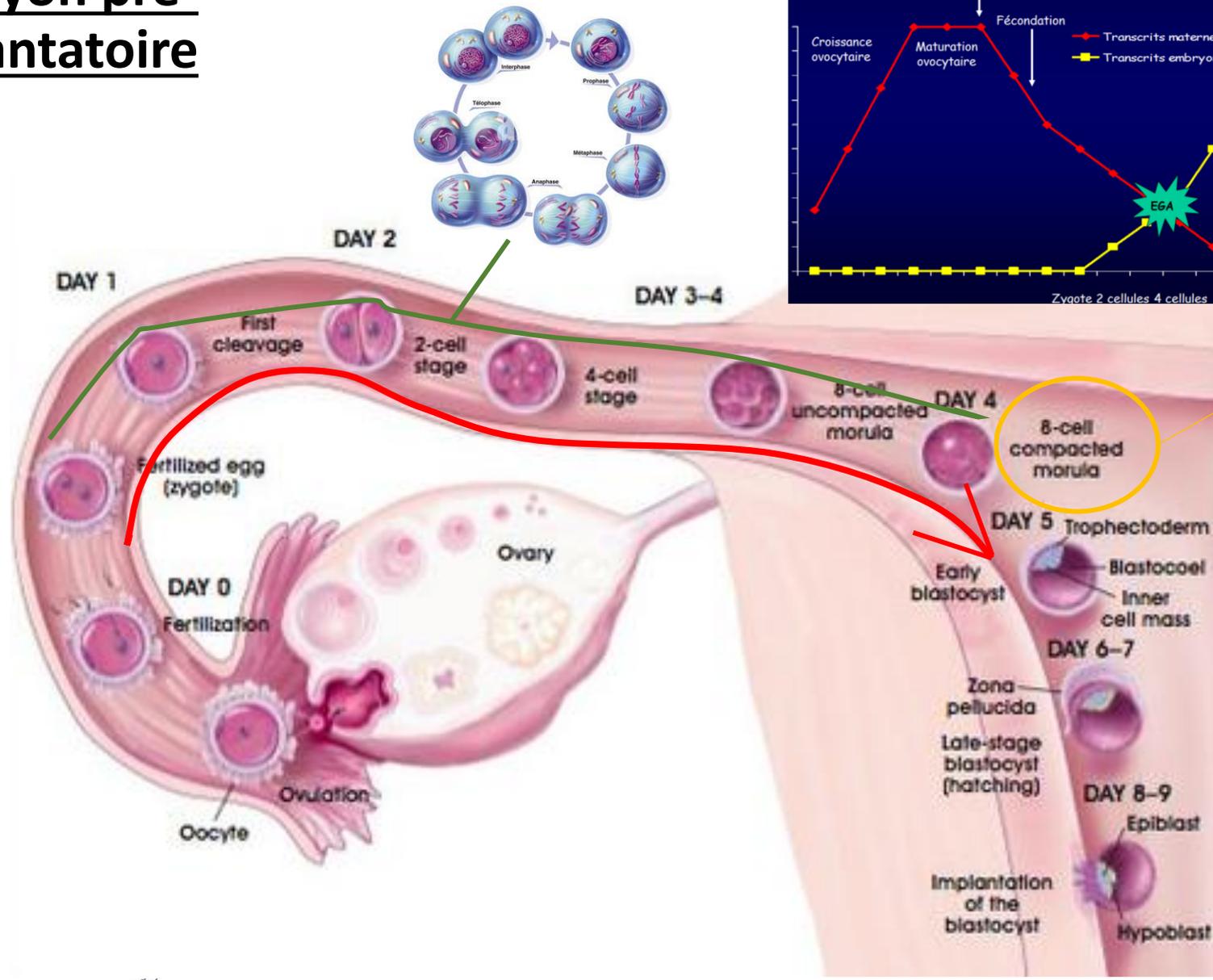
Dr Jessika MOREAU

Hôpital Paule de Viguier

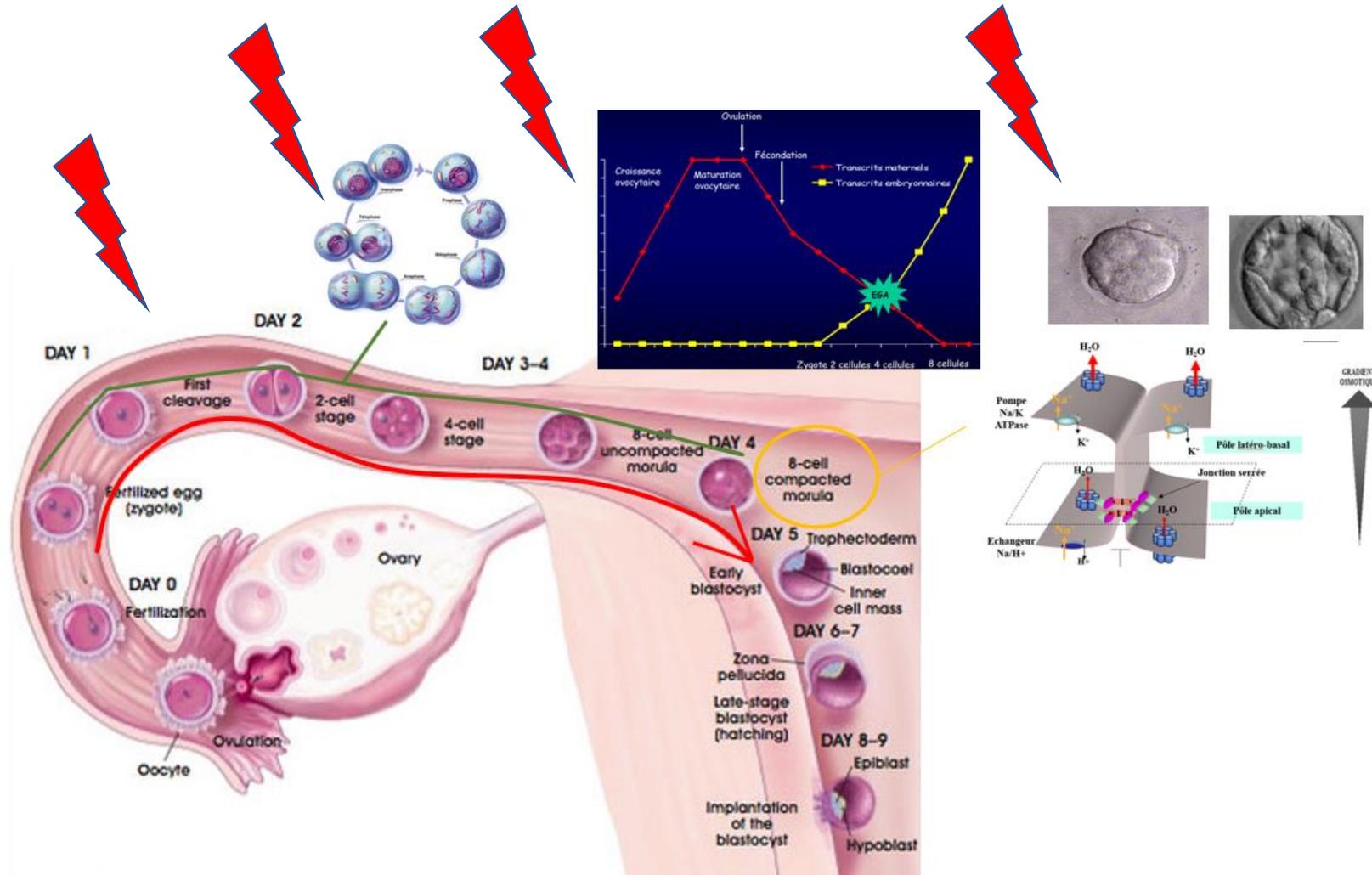
CHU Toulouse

Journée des Techniciens et Biologistes en AMP

Embryon pré-implantatoire



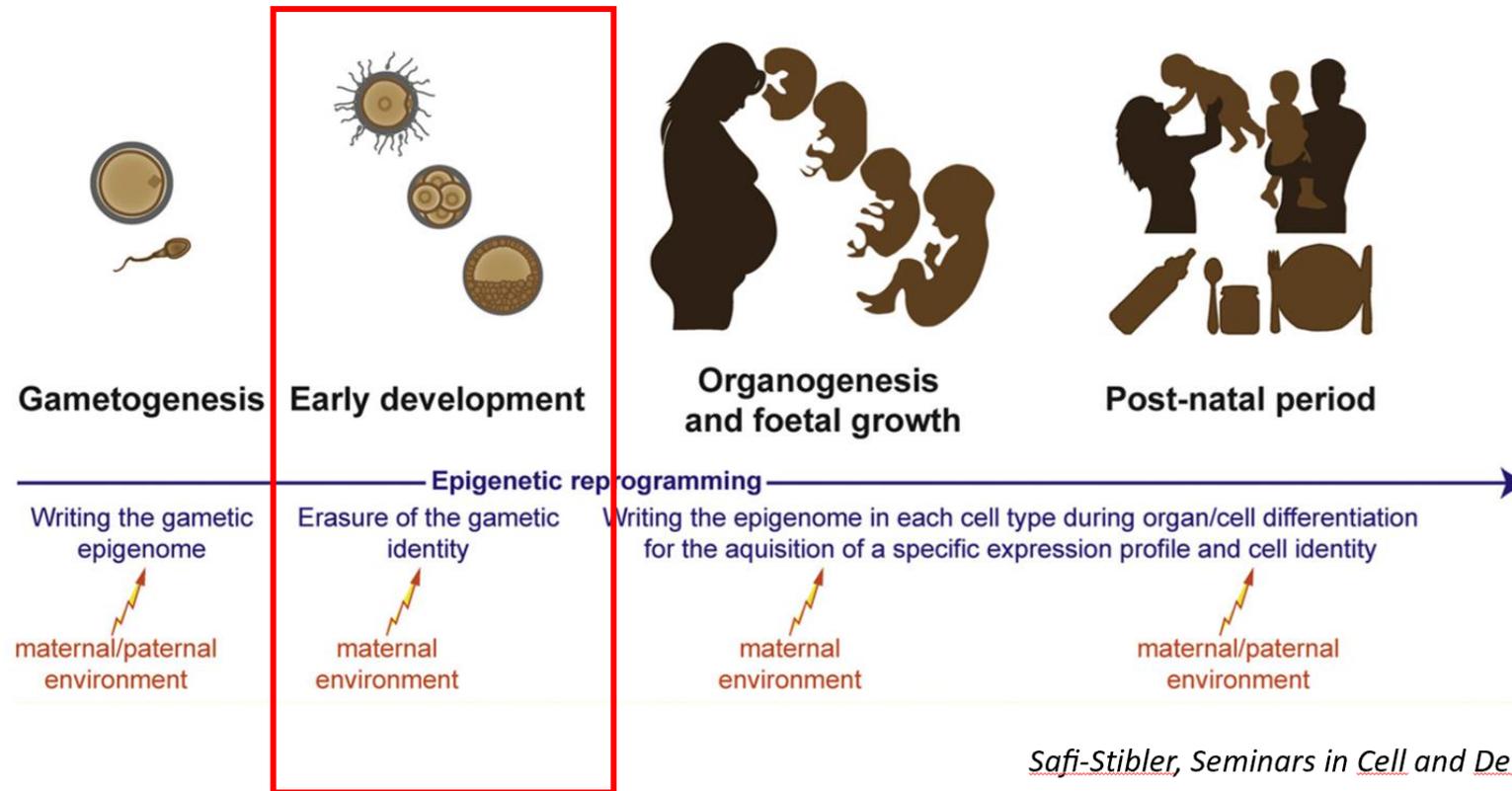
Quels sont les enjeux à analyser les effets des toxiques environnementaux durant le développement embryonnaire pré-implantatoire ?



➔ **efficacité reproductive**

Quels sont les enjeux à analyser les effets des toxiques environnementaux durant le développement embryonnaire pré-implantatoire ?

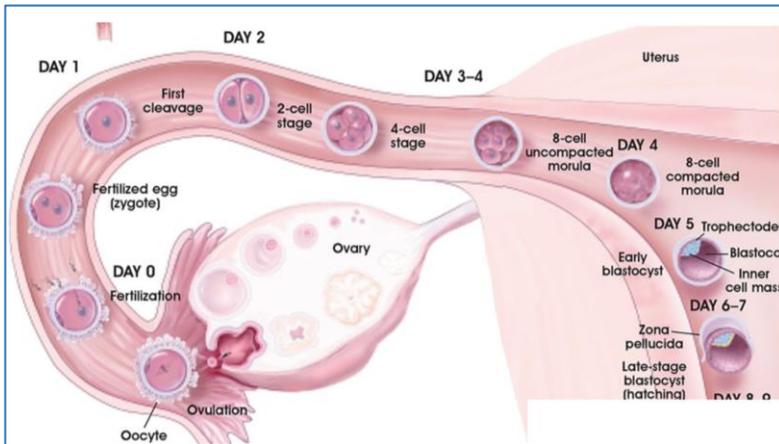
Sur la descendance → santé à court, moyen et long terme



Safi-Stibler, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2020

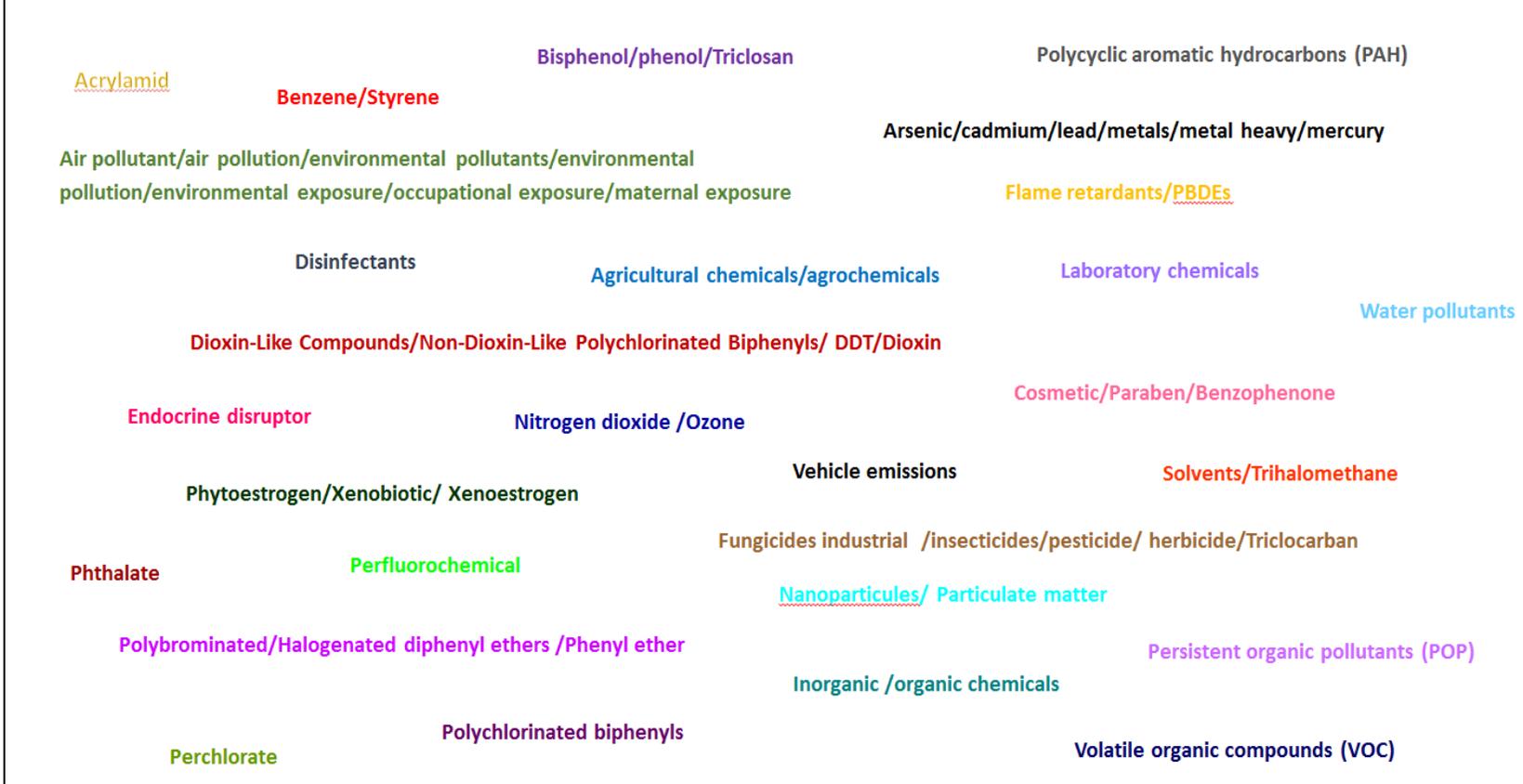
Méthodologie

Pubmed, anglais, 1990-2023, texte complet disponible, données humaines, exclusion des revues/abstracts



ET

TOXIQUES ENVIRONNEMENTAUX



"preimplantation development"

"embryonic development"

"blastocyst"

"morula"

"early embryo"

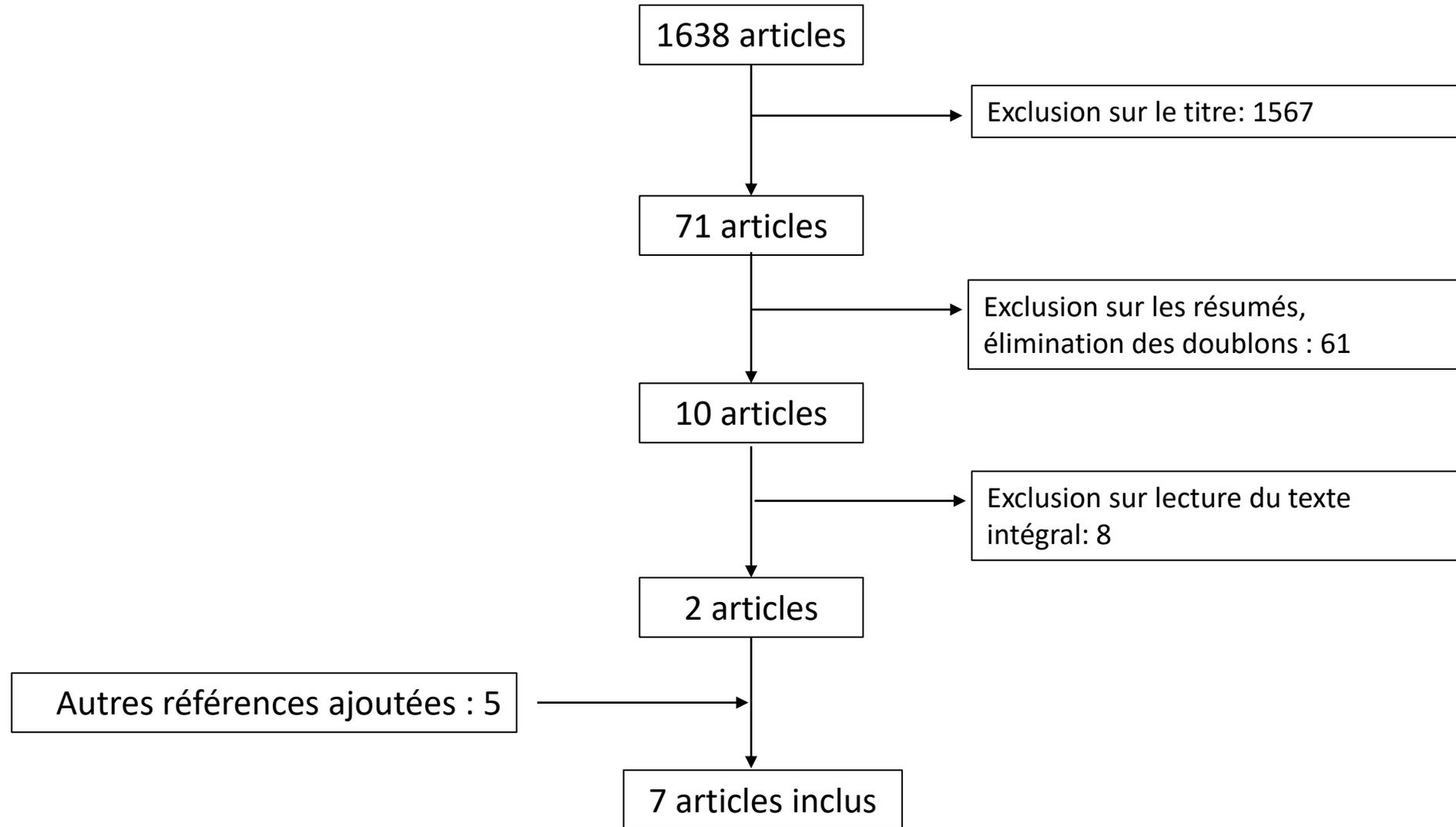
"zygote"

"preimplantation embryo"

"cleaved embryos"

"embryo preimplantation"

Résultats: Flowchart



Résultats: articles inclus

Ambient air and its potential effects on conception in vitro

Cohen et al, Human Reprod, 1997

Better IVF outcomes following improvements in laboratory air quality

Khoudja et al, Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2013

Control of air quality in an assisted reproductive technology laboratory

Boone et al, Fertil Steril, 1999

Evaluation of two incubation environments--ISO class 8 versus ISO class 5--on intracytoplasmic sperm injection cycle outcome

Souza et al, Fertility and sterility, 2009

Lack of carbon air filtration impacts early embryo development

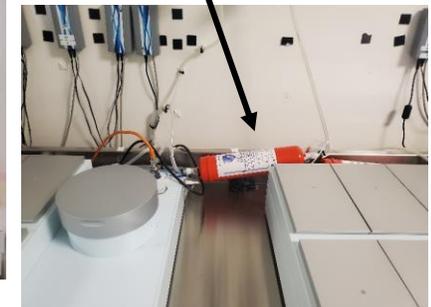
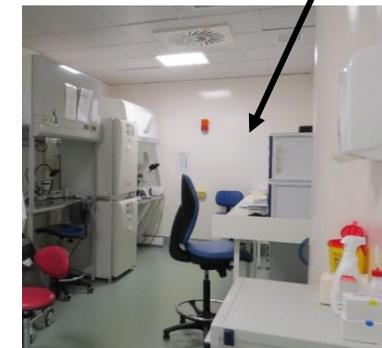
Munch et al, Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2015

Live births achieved via IVF are increased by improvements in air quality and laboratory environment

Heitmann et al, Reproductive Biomedicine Online, 2015

Volatile organic compounds and good laboratory practices in the in vitro fertilization laboratory: the important parameters for successful outcome in extended culture

Agarwal, Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2017



ALTERNATIVE

EXPOSITION PRE-CONCEPTIONNELLE

Exposition pré-conceptionnelle

	<i>dosages</i>	<i>Résultats</i>
<p>Are <u>urinary bisphenol A</u> levels in men related to semen quality and embryo development after medically assisted reproduction?</p> <p><i>Knez et al, Fertility and sterility, 2014</i></p>	<p>Urines à J0</p> <p>Sang à J0</p>	<p><i>Absence d'impact sur le dev embryonnaire</i></p> <p><i>Absence d'impact sur le dev embryonnaire exposition féminine mais impact pour l'homme</i></p>
<p><u>Serum unconjugated bisphenol A</u> concentrations in men may influence embryo quality indicators during in vitro fertilization</p> <p><i>Bloom et al., Environmental Toxicology and Pharmacology, 2011</i></p>		
<p>The effect of <u>follicular fluid pesticides</u> and <u>polychlorinated biphenyls</u> concentrations on intracytoplasmic sperm injection (ICSI) embryological and clinical outcome</p> <p><i>Al-Hussaini et al., European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, 2018</i></p>	<p>J0 (LF)</p>	<p><i>2 pesticides/ 12: impact sur le dev embryonnaire, absence d'impact sur les taux de grossesse</i></p>
<p>Associations of <u>toxic and essential trace elements</u> in <u>serum</u>, <u>follicular fluid</u>, and <u>seminal plasma</u> with In vitro fertilization outcomes</p> <p><i>Wu et al, Exotoxicol Environ Saf, 2020</i></p>	<p>J0 (LF+ PS)</p>	<p><i>Impact de l'Arsenic (LF) sur le taux E clivés mais corrélation positive entre Sélénium et taux E clivés</i></p>
<p>Parental contributions to early embryo development: influences of <u>urinary phthalate</u> and phthalate alternatives among couples undergoing IVF treatment</p> <p><i>Wu et al, Human Reproduction, 2017</i></p>	<p>Urines à J0</p> <p>Urines à J0</p>	<p><i>Corrélation positive entre phtalates urinaires (homme) et top E clivés mais négative avec le taux blastocystes</i></p>
<p>The associations of <u>urinary phthalate</u> metabolites with the intermediate and pregnancy outcomes of women receiving IVF/ICSI treatments: A prospective single-center study</p> <p><i>Deng, Ecotoxicology and Environmental Safety, 2020</i></p>		<p><i>Absence d'association entre taux phtalates (MBP) et taux de blastocystes mais diminution de la qualité blastocytaire (MMP)</i></p>

ALTERNATIVE

DONNES ANIMALES

PHTALATES

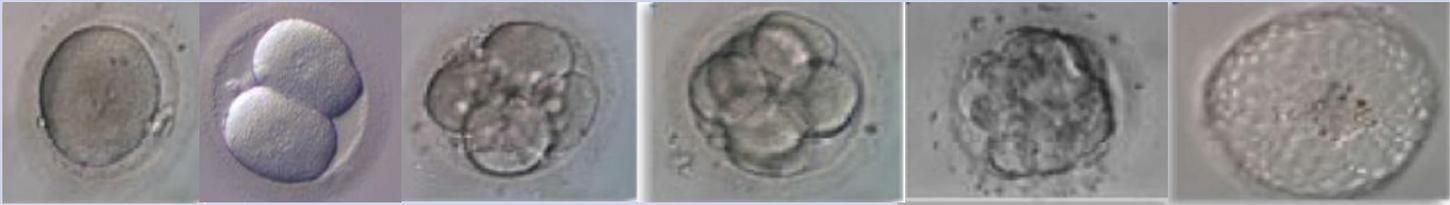


- Exposition:
 - **Alimentaire++: 90%**
 - Inhalation: air intérieur: poussières sédimentées (revêtement vinyle)
 - Autres: cosmétiques, produits ménagers

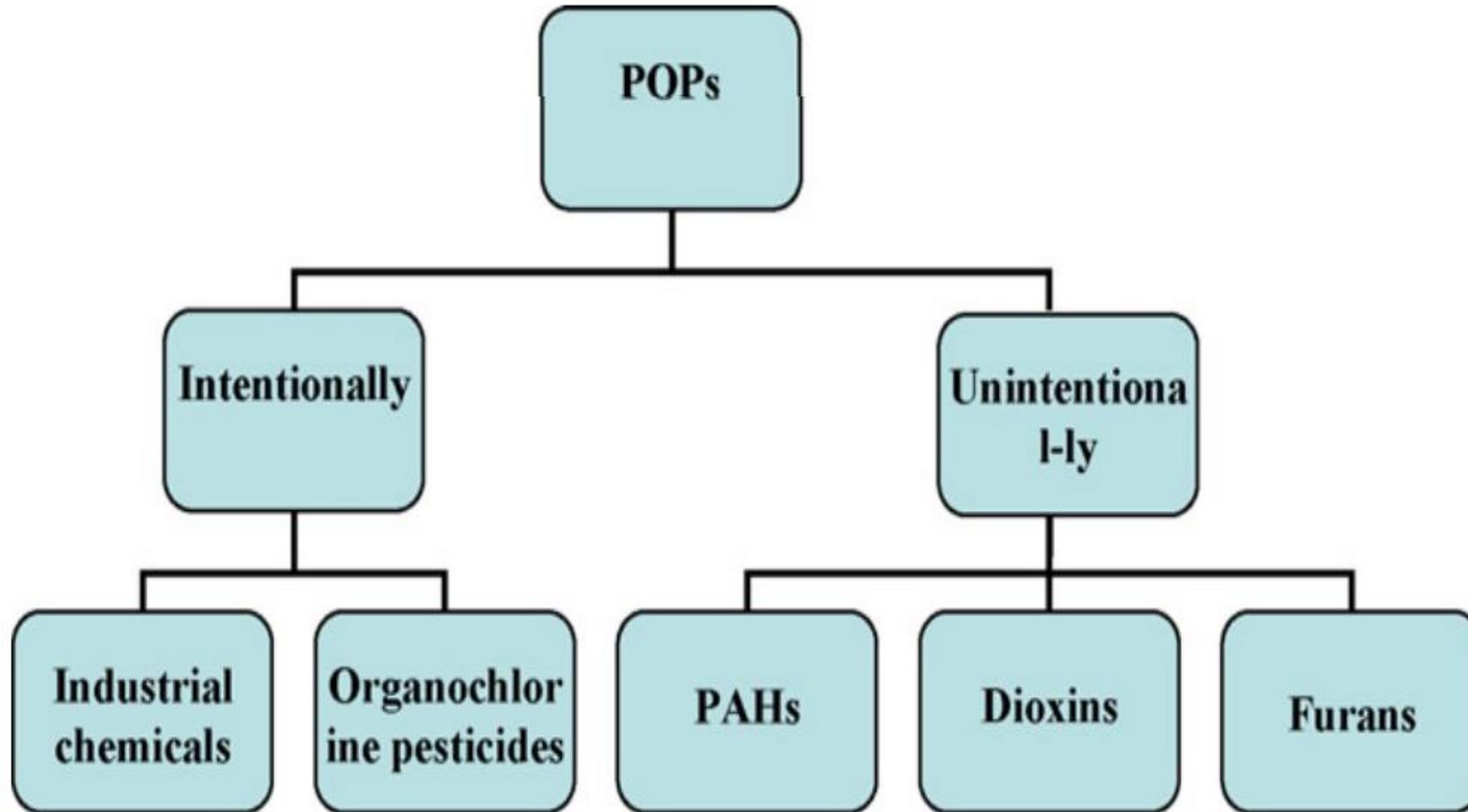
- Imprégnation population française:
100% enfants/ 100% adultes

Santé Publique France, imprégnation de la population française par les Phtalates, Programme national de surveillance, ESTEBAN 2014-2016

PHTALATES, données in vitro

Références	Exposition	Résultats
(Chu et al., 2013a)	Modèle: souris Toxique: MEHP	 <p>Timeline from J0 to J4:</p> <ul style="list-style-type: none"> J0: 10⁻³ M → Poursuite faible développement embryon J0: 10⁻³ M → Blocage complet J0: 10⁻³ M → Poursuite faible développement embryon J0: 10⁻³ M → Poursuite faible développement embryon J4: 10⁻⁵ M → Absence d'effet taux embryons clivés/ morulas/ blastocystes J4: 10⁻⁴ M → ↓ taux de blastocystes J4: 10⁻³ M → ↓ taux embryons clivés/ absence morulas et blastocystes <p>10⁻⁵ et 10⁻⁴: Absence différence taux blastocystes expansés/éclos</p> <p>Modification du profil des gènes impliqués dans l'EGA (Hsc70, MuERV-L, Hsp70.1, eIF-1A, Zscan4)</p>
(Chu et al., 2013b)	Souris	<p>Du stade zygote à blastocyste, doses: 10⁻³ ; 10⁻⁴; 10⁻⁵ M</p> <p>ROS: Taux de ROS ↑ pour une exposition à 10⁻³</p>

POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS (POP)



Classification des POPs d'après El-Shahawi et al. 2010

PESTICIDES ORGANOCHLORES- DDT-



- 1^e insecticide synthétique développé dans les années 1940
- **Utilisation interdite depuis années 1970 dans nombreux pays**
- **Persistant dans l'environnement, accumulation dans les tissus adipeux**
- **Exposition: alimentaire++**

PESTICIDES ORGANOCHLORES- DDT- données in vitro

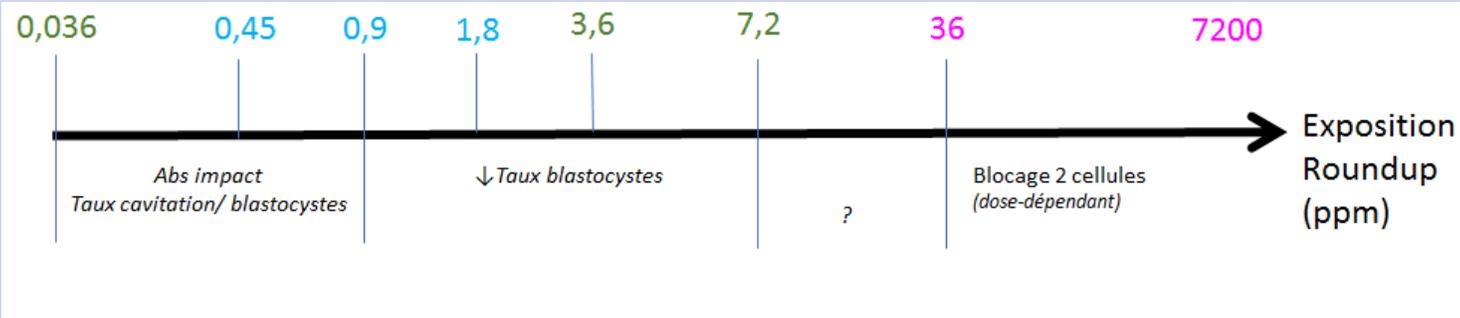
Références	Modèle animal	Phase d'exposition	Doses d'exposition	Résultats
(Greenlee <i>et al.</i> , 1999)	Souris	Zygote pendant 96h	0,001; 0,01; 0,1µg/ml	<p><u>Développement embryonnaire pré-implantatoire:</u></p> <p>↓ taux blastocystes, ↓ Nb cellules/blastocystes, ↑ apoptose blastocytaire (dose-dépendant)</p>
(Greenlee <i>et al.</i> , 2000)	Souris	Zygote pendant 96h	0,1µg/ml	<p><u>Mécanisme:</u></p> <p>DDT + ICI 182,780 (anti-E2): taux blastocystes, Nb cellules/blastocystes, apoptose blastocytaire: Absence différence</p>
(Greenlee <i>et al.</i> , 2005)	Souris	Zygote pendant 72h	0,1µg/ml	<p><u>Développement embryonnaire post-implantatoire:</u></p> <p>Taux implantation, efficacité transfert d'E, taille portée: Absence différence</p> <p><u>Données néonatales:</u></p> <p>Poids, viabilité des fœtus, sex-ratio, malformations externes, malformations viscérales, malformations squelettiques: Absence différence</p>

GLYPHOSATE



- **Herbicide le plus utilisé France/Monde**
- Présence faible dans les eaux de consommation, faibles quantités alimentaires (céréales, raisins)
- Exposition:
 - Cohorte PELAGIE: 45% des femmes enceintes utilisatrices d'herbicide: glyphosate urinaire+
 - Cohorte ELFE: 0,3% femmes enceintes glyphosate urinaire+
 - *De l'ordre de 1µg/L d'urine, soit une exposition orale 1% DJA (valeur sanitaire réf)*
- Règlementation:
 - ↓ Nb produits (2018: 200 produits → 2020: 30 produits)
 - 2018: Plan d'action de sortie du glyphosate en France

GLYPHOSATE, données in vitro

Références	Modèle animal	Phase d'exposition	Doses d'exposition	Résultats
(Cai et al., 2020)	Bovin	<p>Développement embryonnaire: du stade 2 cellules pendant 144h</p> <p>Calcium intra-embryonnaire/ROS: du stade 2 cellules pendant 84h (morula)</p>	<p>Roundup*</p> <p>Essai préliminaire: 0,01% à 2% soit 36ppm à 7200ppm</p> <p>Essai secondaire: 0,036ppm à 7,2ppm</p> <p>Essai tertiaire: 0,45ppm à 1,8ppm</p>	<p>Développement embryonnaire :</p>  <p>Taux calcium intra-embryonnaire/ROS/Apoptose embryonnaire : Absence de différence si exp 0,45ppm, ↑ si exp Roundup 0,9ppm et 1,8ppm (dose-dpt)</p>
(Yahfoufi et al., 2020)	Souris	Pendant 2h (stade ?)	25; 50; 100; 200; 300µM	Pour une exposition > 50µM: ↓ Zinc intra-embryonnaire ; ↑ ROS

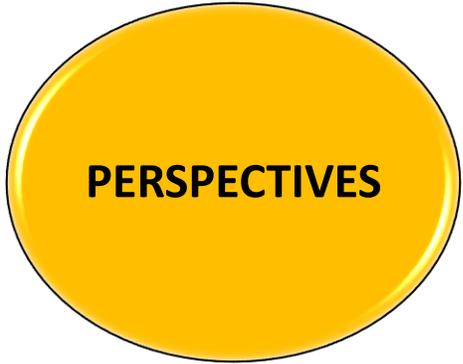
* Recommandations fournisseur pour utilisation: 1 à 2% Roundup dans eau (soit 3600-7200ppm)

PARTICULES FINES

Principalement issues des émissions liées au trafic routier



Références	Modèle animal	Phase d'exposition	Doses d'exposition	Résultats
Januario et al., 2010	Souris	Du stade zygote à blastocyste	Particules d'échappement de diesel: 1, 10, 100 µg/ml (air ambient: 10µg/ml)	100µg/ml: <ul style="list-style-type: none">Taux blastocystes: ↓ et Taux blastocystes éclos ↓, Nb cellules de la MCI ↓Nb cellules/ blastocystes ↓ 10µg/ml: <ul style="list-style-type: none">Taux blastocystes éclos ↓Taux cellules apoptotiques/blastocyste ↑Nb cellules de la MCI ↓ 1µg/ml: <ul style="list-style-type: none">Nb cellules de la MCI ↓Taux cellules apoptotiques/blastocyste ↑Expression Oct-4 ↓ et Cdx2 ↓



PERSPECTIVES

CONCLUSION

- *Données humaines* limitées
- Mais les *Données animales* montrent un impact sur le développement embryonnaire pré-implantatoire et en post natale
- Développer ces connaissances aux moyens d'alternatives

Merci de votre
attention