HAL
open science

Etude des effets de la venlafaxine sur Mytilus galloprovincialis par une approche métabolomique

Gaëlle Ramirez, Thibaut Dumas, Elena Gomez, Hélène Fenet, Frédérique Courant

To cite this version:

Gaëlle Ramirez, Thibaut Dumas, Elena Gomez, Hélène Fenet, Frédérique Courant. Etude des effets de la venlafaxine sur Mytilus galloprovincialis par une approche métabolomique. Colloque 2019 de la SEFA, Jun 2019, Lyon, France. hal-02406772

HAL Id: hal-02406772

https://hal.umontpellier.fr/hal-02406772

Submitted on 12 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Etude des effets de la venlafaxine sur *Mytilus galloprovincialis* par une approche métabolomique

Ramirez Gaëlle, Dumas Thibaut, Gomez Elena, Fenet Hélène, Courant Frédérique
UMR 5569 HydroSciences, Université de Montpellier, Faculté de Pharmacie, 15 Avenue Charles Flahault, 34 000 Montpellier, FRANCE
gaelle.ramirez@etu.umontpellier.fr

Introduction

- La venlafaxine est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline chez l'Homme[1]. Elle est retrouvée jusqu'à 50 ng/L dans l'eau de mer[2;3] et 35 ng/g dans des tissus de bivalves[4;5].
- Des effets de la venlafaxine sur des organismes non-cibles ont pu être mis en évidence : perturbation du réflexe combat-fuite[6], modification du cycle circadien[7].

Objectifs

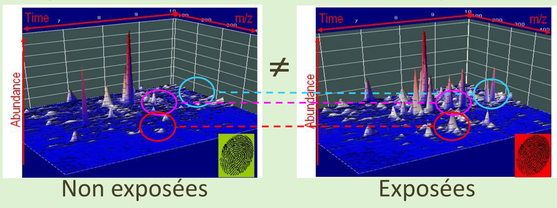
Déterminer par une approche métabolomique les effets de la venlafaxine sur *Mytilus galloprovincialis* pour :

- Comparer son mode d'action avec celui connu chez l'Homme
- Confirmer à l'échelle moléculaire des effets biologiques connus
- Explorer des effets non encore documentés

Matériel et méthodes

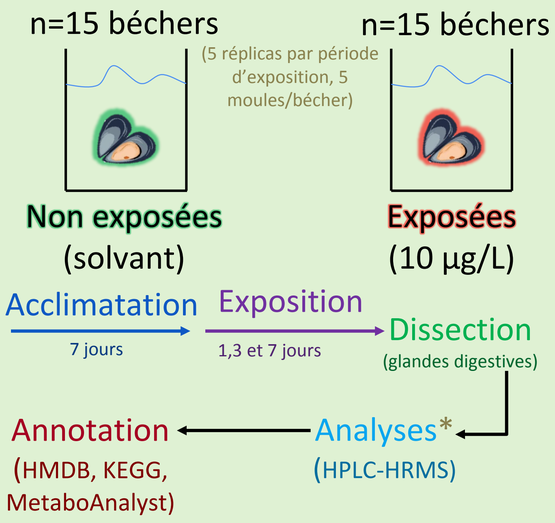
La métabolomique

Génération d'empreintes métaboliques
(Analyse des métabolites accessibles, non ciblé, sans a priori)



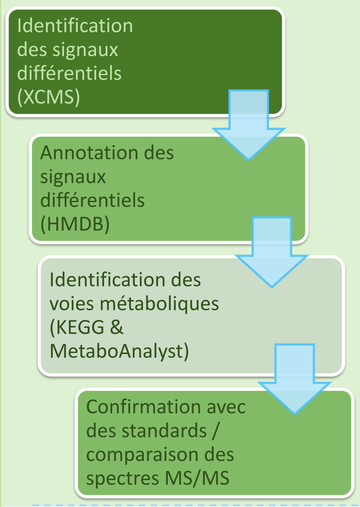
Accès à :
→ Fonctions biologiques impactées
→ Mode d'action

Design expérimental



Résultats et Discussion

Métabolites modulés



29 métabolites confirmés et 11 métabolites présumés
(Certains métabolites font partie de plusieurs voies métaboliques)

- Métabolismes de 9 acides aminés : 27 métabolites
- Métabolisme des pyrimidines : 5 métabolites
- Métabolisme de la biotine : 3 métabolites
- Métabolisme des purines : 2 métabolites
- Métabolisme de la Vitamine B6 : 1 métabolite
- Cycle du citrate : 1 métabolite
- Autres : 3 métabolites

Impact sur les cycles circadiens

Métabolisme du tryptophane

L-tryptophane ↘ -37% —Précurseur→ Mélatonine (non annotée) / **Sérotonine** ↘ -44% (J1 et J3) puis ↗ à J7 —Précurseur→ N-méthylsérotonine ↘ -30%

Sérotonine —Régulent[8]→ **Cycles circadiens**

→ Démontré chez Gambusia holbrooki (Poisson moustique)[7]
→ Augmentation de l'activité diurne

→ **Perturbation des cycles d'activité de la moule**

Impact sur les mécanismes de réponse à un stresseur

Métabolisme de la tyrosine

L-phénylalanine ↘ -37% —Précurseur→ L-tyrosine (non annotée)
L-tyrosine —Précurseur→ 4-Methoxyphenylacetic acid ↗ +23%
L-tyrosine —Précurseur→ Catécholamines (Dont Epinephrine ↗ +23%)
Catécholamines —Régulent[9]→ **Réponse au stress et métabolisme énergétique**

→ Démontré chez Pimephales promelas (Poisson tête de boule)[6]
→ Diminution du réflexe combat-fuite face à un prédateur

→ **Traduit par une altération du métabolisme énergétique, de la capacité de filtration/respiration et de la capacité de fermeture de la coquille**[10,11]

Impact sur l'immunorégulation

Métabolisme de la biotine
Acide pimélique ↗ +47%
Dethiobiotine ↘ -25%
Biotine ↗ +43%

Sont impliqués dans [12] → **Signalisation cellulaire, Expression des gènes**
Régulent[13] → Synthèse des protéines

Purines et pyrimidines
Deoxyadenosine ↘ -40%
Thymidine ↘ -45%
Cytidine ↘ -25%

Composent → **ARN, ADN** —Régulent[14]→ Synthèse des protéines
Composent → **microARN** —Régulent[15]→ Immunorégulation

Synthèse des protéines
Iso-Valeraldehyde ↘ -41%
Hydroxyisocaproic acid ↘ -30%

Synthèse des protéines —Régulent[16]→ Immunorégulation
Synthèse des protéines —Régulent[17]→ Immunorégulation

Immunorégulation → **Effet biologique non connu**

Conclusion

- Mise en évidence d'un mode d'action de la venlafaxine chez la moule similaire à celui chez l'Homme[18] : Sérotonine ↘ puis ↗
- Confirmation à l'échelle moléculaire d'effets observés à l'échelle de l'individu :
  - Perturbation des cycles circadiens
  - Altération de la réponse à un stresseur
- Effet non documenté (à confirmer à d'autres échelles d'observation)
  → **Immunorégulation**

Bibliographie

[1]: Stolerman, I. *Encyclopedia of Psychopharmacology*. (Springer Science & Business Media, 2010).
[2]: Björlenius B. *et al.* « Pharmaceutical residues are widespread in Baltic Sea coastal and offshore waters – Screening for pharmaceuticals and modelling of environmental concentrations of carbamazepine. » *Sci. Total Environ.* **633**, 1496–1509 (2018).
[3]: Gros M. *et al.* « Fast and comprehensive multi-residue analysis of a broad range of human and veterinary pharmaceuticals and some of their metabolites in surface and treated waters by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. » *Journal of Chromatography A* **1248**, 104–121 (2012).
[4]: Martínez Bueno M. J. *et al.* « Occurrence of venlafaxine residues and its metabolites in marine mussels at trace levels: development of analytical method and a monitoring program. » *Anal. Bioanal. Chem.* **406**, 601–610 (2014).
[5]: Álvarez-Muñoz D. *et al.* « Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in macroalgaes, bivalves, and fish from coastal areas in Europe. » *Environ. Res.* **143**, 56–64 (2015).
[6]: Painter M. M. *et al.* « Antidepressants at environmentally relevant concentrations affect predator avoidance behavior of larval fathead minnows (*Pimephales promelas*). » Environ. Toxicol. Chem. **28**, 2677 (2009).
[7]: Melvin S. D. « Effect of antidepressants on circadian rhythms in fish: Insights and implications regarding the design of behavioural toxicity tests. » *Aquat. Toxicol.* **182**, 20–30 (2017).
[8]: Hardeland R. *et al.* « Melatonin ». *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **38**, 313–316 (2006).
[9]: Catecholamine. *Encyclopedia Britannica* Available at: https://www.britannica.com/science/catecholamine.
[10]: Gosling, E. M. *Bivalve molluscs: biology, ecology, and culture*. (Fishing News Books, 2003).
[11]: Picard, R. « Étude des indicateurs de stress et de vitalité chez les mollusques bivalves comme outils diagnostiques en conchyliculture. » (Université du Québec, 2009).
[12]: Zempleni J. « Uptake, localization, and noncarboxylase roles of biotin. » *Annu. Rev. Nutr.* **25**, 175–196 (2005).
[13]: Gravel R. A. & Narang M. A. « Molecular genetics of biotin metabolism: old vitamin, new science. » *J. Nutr. Biochem.* **16**, 428–431 (2005).
[14]: Yoshizawa F. « Regulation of protein synthesis by branched-chain amino acids in vivo. » *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **313**, 417–422 (2004).
[15]: Burgos-Aceves M. A. *et al.* « A potential microRNA regulation of immune-related genes in invertebrate haemocytes. » *Sci. Total Environ.* **621**, 302–307 (2018).
[16]: Calder P. C. « Branched-Chain Amino Acids and Immunity. » *J. Nutr.* **136**, 288S-293S (2006).
[17]: Fagard R. & Danielan S. « Rôle des tyrosine protéine kinases dans l'activation des lymphocytes T. » *M/S.* **5**, 554–560 (1989).
[18]: Alvarez, J.-C. *et al.* « Plasma serotonin level after 1 day of fluoxetine treatment: a biological predictor for antidepressant response? » *Psychopharmacology* **143**, 97–101 (1999).

Colloque 2019 de la SEFA, Lyon
24-25 juin 2019