

FOCUS

l'étude CADMIDIA « Impact de l'exposition au CADMlum sur l'apparition du DIAbète »

Christine DEMEILLIERS

CONTEXTE DE L'ÉTUDE

Le diabète est à l'heure actuelle un véritable problème de santé publique avec une augmentation exponentielle des cas de diabète de type II au niveau mondial. Bien que plusieurs facteurs de risque, tels que le mode de vie sédentaire ou encore l'inhalation de fumées de tabac, soient identifiés, il apparaît que des facteurs environnementaux, tels que l'exposition à des polluants via l'alimentation pourraient aussi jouer un rôle. Parmi les polluants potentiellement impliqués, plusieurs études montrent une corrélation entre exposition au Cadmium (Cd) et sévérité et incidence du diabète. Cependant, la littérature est contradictoire à ce sujet. C'est pourquoi, l'étude Cadmidia a été proposée en 2012, afin d'établir si une exposition alimentaire faible au cadmium participait de la survenue d'état pré-diabétique ou du déclenchement du diabète. Cette étude a démarré mi-2013 grâce à un financement de l'Agence Nationale pour la Recherche.

POSITIONNEMENT AU REGARD DE LA RECHERCHE RHÔNALPINE ET FRANÇAISE

La spécificité de l'équipe consiste à travailler sur des modèles d'exposition les plus réalistes possibles (faible dose, longue durée), représentatives des conditions environnementales et des normes officielles édictées pour les polluants étudiés. De ce fait, la stratégie principale consiste à hiérarchiser les réponses à diverses échelles (animal, organe, cellules) pour se concentrer sur les plus sensibles. De plus, l'originalité de cette étude consiste à avoir développé une approche systémique. Cette approche est rendue nécessaire par le fait que l'impact des faibles doses ne peut pas se déduire facilement de celui des fortes doses, et qu'il est aujourd'hui possible, avec des outils innovants issus des Mathématiques Appliquées et de l'Informatique, de prédire le comportement d'un système complexe, tels qu'une cellule ou un animal, suite à une perturbation. Ainsi, sur la base de la question concrète de l'impact du cadmium sur l'apparition de diabète, l'équipe espère pouvoir fournir, à l'issue de l'étude, une représentation multi-échelle intégrant les phénomènes biologiques pertinents sensibles au cadmium et pouvant permettre de prédire les effets de ce polluant sur les populations à très long terme. Ce type d'approche se prête à l'étude de tous types de polluants. Si certains laboratoires ou groupes de laboratoires rhônalpins sont très performants sur certains des aspects ci-dessus, peu, voire aucun, ne rassemble l'ensemble des compétences requises telles que mobilisées sur ce sujet.

ILLUSTRATION

Ainsi, trois axes complémentaires ont été suivis dans cette étude.

1) des expériences in vivo : sur des rats (modèle animal proche de l'Homme) exposés à différentes doses de Cadmium ajustées par rapport à celles considérées comme admissibles par l'EFSA (European Food Safety Authority). Des rats adultes et des petits issus de mères exposées avant et pendant la gestation puis pendant la lactation ont été traités, dans le but d'identifier l'impact de l'exposition sur le métabolisme glucidique.

STATUT

Maître de conférences à l'UFR de pharmacie de Grenoble

DISCIPLINES

Biochimie - biotechnologies

FONCTIONS

- Responsable de la licence professionnelle « Biotechnologies, bioanalyses et bioprocédés »
- Responsable pédagogique des relations internationales à l'UFR de pharmacie

PRÉSENTATION DU LABORATOIRE ET DE L'ÉQUIPE

Le Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée (unité INSERM U1055) étudie la gestion des flux énergétiques dans la cellule, notamment au niveau des mitochondries, sous l'effet de stress divers (et notamment environnementaux). Au-delà de son rôle primordial dans la gestion de l'énergie, la mitochondrie est une entité sub-cellulaire (un organite) impliquée dans d'autres mécanismes fondamentaux comme le déclenchement de l'autodestruction cellulaire (apoptose), l'homéostasie du calcium mais également dans le déclenchement de la sécrétion d'insuline par les cellules Beta du pancréas.

Le LBFA fait partie de la structure fédérative BEeSy (pour « Biologie Environnementale et Systémique ») qui a pour objectif de rassembler des laboratoires de différentes disciplines afin de développer des approches intégratives sur des questions scientifiques variées en lien avec le fonctionnement du vivant.

Le LBFA rassemble 13 enseignants-chercheurs (qui dépendent de l'UFR de médecine et du CHU, des UFR de pharmacie, biologie et Activité Physique et Sportive), un chercheur CEA, un praticien hospitalier, 10 personnels techniques, 2 post-doctorantes, 10 doctorants.



→ POSITIONNEMENT VIS-À-VIS DE LA THÉMATIQUE SANTÉ-ENVIRONNEMENT

Sur le plan de la thématique santé-environnement, le laboratoire est spécialisé dans les études interdisciplinaires, utilisant des modèles d'exposition longue avec de faibles doses et des mélanges de polluants, afin d'être au plus près des conditions environnementales réalistes. Actuellement, le laboratoire se concentre sur les mélanges de polluants impliquant les PCBs et le cadmium, en optimisant les méthodes disponibles pour détecter les moindres changements attribuables à ces contaminants.

→ BIBLIOGRAPHIE À CONSULTER

■ Sur l'étude cadmidia :

Jacquet A, Ounnas F., Lenon M., Arnaud J., Demeilliers C., Moulis J.-M. "Chronic exposure to low-level cadmium in diabetes: role of oxidative stress and comparison with polychlorinated biphenyls." *Current Drug Targets* (2015) in press

www.agence-nationale-recherche.fr/?Projet=ANR-13-CESA-0008

■ Sur le cadmium :

Moulis J.-M., Thevenod F. "New perspectives in cadmium toxicity: an introduction. (Editorial) » *BioMetals* (2010) 23 763-768.

Moulis J.-M. "Cellular mechanisms of cadmium toxicity related to the homeostasis of essential metals." *BioMetals* (2010) 23 877-896.

■ Sur la prévention des altérations induites par les PCBs par la consommation d'aleurone de blé :

Brevet FR14/58341

<https://www.ujf-grenoble.fr/actualites/2014-12-09/brevet-grenoblois-proteger-polluants-alimentaires>

■ Un exemple d'approche théorique :

Mobilia N., Donzé A., Moulis J.-M., Fanchon E. "Producing a Set of Models for the Iron Homeostasis Network." in Thao Dang and Carla Piazza: *Proceedings Second International Workshop on Hybrid Systems and Biology (HSB 2013)*, Taormina, Italy, 2nd September 2013, *Electronic Proceedings in Theoretical Computer Science* 125, pp.92-98.

<http://www.envitera.com>



CHRISTINE DEMEILLIERS | INTERVIEW

2) des expériences in vitro : sur les cellules (issues de rats) particulièrement impliquées dans les pathologies diabétiques – à savoir des cellules Beta de pancréas qui sécrètent l'insuline, d'une part, et des cellules sensibles à l'insuline qui sont en charge d'absorber le glucose de la circulation (essentiellement les cellules musculaires, hépatiques ou des tissus adipeux), dans le but de comprendre les mécanismes moléculaires impliqués (voies de signalisation, impact sur les mitochondries).

3) une formalisation du problème par la mise en équation des réactions biochimiques étudiées : menée avec l'apport de l'équipe BCM du laboratoire TIMC-IMAG (CNRS 5525) pour la modélisation du fonctionnement des cellules Beta, et Tempo du laboratoire VERIMAG (CNRS 5104) pour les outils de représentation dynamique des systèmes, toutes deux localisées à Grenoble, dans le but de construire un modèle de prédiction des effets de ces expositions au Cadmium sur le long terme.

● PRINCIPAUX RÉSULTATS

Sur les rats exposés : on constate des perturbations du mécanisme glucidique, modestes sur les spécimens adultes, mais plus importantes sur les petits issus de mères exposées (au moment du sevrage).

Sur les expériences in vitro : on constate sur les cellules Beta des modifications dans les voies de signalisation ainsi que des perturbations au niveau des mitochondries. Une exposition au Cadmium limitée à 3 jours suffit à perturber la capacité de ces cellules à synthétiser l'ATP, ce qui conditionne la sécrétion d'insuline. Dans le cas d'une exposition à long terme, on peut imaginer que ces cellules finissent par perdre leur capacité de production d'insuline mais cette hypothèse doit être vérifiée dans la suite de l'étude.

● QUELLE UTILISATION CONCRÈTE PAR LES ACTEURS ÉCONOMIQUES ?

Cette étude pourrait conduire à revisiter les doses journalières admissibles d'exposition au Cadmium et donc également à revoir certaines normes industrielles (dans l'alimentation ou les engrais, par exemple). De plus, la combinaison de l'approche expérimentale à faibles doses et l'apport de la représentation théorique des événements dynamiques se produisant lors de l'exposition aux contaminants devrait permettre de rationaliser l'exploitation des études d'impact de polluants ou de mélanges pour prédire l'impact sur les populations, ce qui représente un enjeu majeur de la toxicologie contemporaine.

● PISTES D'AVENIR

L'étude Cadmidia est le prototype des approches toxicologiques contemporaines qui cherchent à focaliser l'attention sur les phénomènes se produisant réellement dans les conditions environnementales.

La difficulté à mener de telles études en laboratoire (expériences de longue durée, contraintes liées aux modèles cellulaires et animaux imparfaits, limites de détection des méthodes aux faibles doses, etc.) pourrait être compensée par l'adaptation en biologie des dernières avancées scientifiques destinées à contrôler et expliquer le fonctionnement des systèmes complexes.

D'autre part, compte tenu du fait que les polluants que nous étudions sont présents de façon inévitable dans notre environnement, il convient aussi de réfléchir à des moyens de prévenir les altérations associées à ces expositions. Dans cette optique, le laboratoire a récemment déposé un brevet sur la possibilité de prévenir les altérations induites par les PCBs (un autre polluant incontournable de notre environnement) par la consommation d'aleurone de blé. Ce genre de découverte sera d'autant plus probable que la compréhension intime des mécanismes mis en jeu sera réalisée.