

## FOCUS

Polluants alimentaires  
et désordres métaboliques

Brigitte LE MAGUERESSE

## CONTEXTE DE L'ÉTUDE

Il s'agit de mieux comprendre les causes étiologiques à l'origine de l'épidémie d'obésité et des désordres métaboliques associés (diabète, syndrome métabolique) initialement observée dans les sociétés occidentales (en progression depuis les années 50 et 60), et touchant plus récemment les pays en développement. C'est ainsi qu'aujourd'hui 422 millions d'adultes vivent avec le diabète, principalement dans les pays en développement (chiffres 2016 de l'Organisation Mondiale pour la Santé). Au laboratoire, on explore l'hypothèse d'une relation causale entre l'exposition aux polluants de l'environnement et le développement des maladies métaboliques. En particulier, on s'y intéresse aux polluants capables d'interagir avec le système hormonal : les perturbateurs endocriniens.

POSITIONNEMENT AU REGARD DE LA RECHERCHE  
RHÔNALPINE ET FRANÇAISE

L'originalité de ce travail et son caractère pionnier reposent sur l'utilisation conjointe d'un régime riche en gras et en sucres et d'un mélange de polluants alimentaires (perturbateurs endocriniens) à faibles doses puisqu'il s'agit des doses journalières tolérables (DJT) définies chez l'homme (ce qui correspond théoriquement au 1/100ème de la dose sans effet chez l'animal). De plus, l'exposition est chronique puisqu'elle se fait sur toute la vie et même en préconception (la mère est nourrie avec ce régime dès le stade juvénile) et on s'intéresse aux descendants mâles et aux femelles. C'est donc un modèle de laboratoire reproduisant de façon la plus réaliste les conditions actuelles d'alimentation et d'exposition. Enfin, le mélange est constitué de 4 polluants choisis parce qu'ils ont été identifiés comme perturbateurs endocriniens et sont à large spectre d'action (estrogéno-mimétiques ou anti-androgéniques). Ils sont soit présents dans les produits gras (viande, lait, fromages) comme les polychlorobiphényles (PCB) et les dioxines, soit présents dans les emballages alimentaires comme les bisphénols et les phtalates. L'utilisation de ces produits est aujourd'hui réglementée que ce soit pour les PCB (interdits de fabrication depuis les années 70) ou pour le relargage des dioxines en lien avec les processus industriels. Cependant, dioxines et PCB sont fortement rémanents et s'accumulent tout au long de la chaîne alimentaire de par leurs propriétés lipophiles. Les phtalates et les bisphénols ont une demie-vie dite courte mais de par leur utilisation massive dans l'industrie du plastique, l'exposition de l'homme à ces produits est permanente.

## ILLUSTRATION

Le protocole développé au laboratoire est un modèle d'obésité induite chez la souris par une alimentation riche en gras et en saccharose (sucre). Les souris ont été soumises à une exposition chronique au mélange des 4 polluants présents dans l'alimentation (le PCB – ou PolyChloroBiphényl –153, la TCDD – ou 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxine –, le BPA et le diethylhexyl phtalate – ou DEHP). Les doses utilisées entraînent une exposition correspondant globalement aux DJT définies chez l'homme. Le protocole est initié chez les femelles juvéniles, poursuivi après mise au mâle pendant la gestation et la lactation, et administré aux petits après sevrage. Les paramètres de la reproduction (nombre de femelles gestantes, nombre de petits, survie des petits), le poids de la descendance, la glycémie (taux de sucre dans le sang), l'insulinémie, la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose sont étudiés en plus d'une étude moléculaire sur les tissus métaboliques (foie, tissu adipeux, muscle).

## STATUT

Directeur de recherche à l'INSERM

## DISCIPLINES

Sciences de la vie (physiologie, biologie cellulaire et moléculaire)

## FONCTION

Chercheur

## AUTRES FONCTIONS

Membre du groupe de travail  
« Perturbateurs endocriniens » à l'ANSESPRÉSENTATION DU LABORATOIRE  
ET DE L'ÉQUIPE

Créée à Lyon en 2011, et associant l'INSERM, l'INRA, l'INSA et l'Université Lyon 1, l'unité CaRMeN est un laboratoire biomédical de recherche dans le domaine des maladies cardiovasculaires, du métabolisme, de la diabétologie et de la nutrition. Ce laboratoire divisé en cinq équipes, regroupe aujourd'hui environ 190 personnes.

L'équipe n°1, "Adaptations nutritionnelles, Environnement et Diabète", s'attache à comprendre les mécanismes moléculaires et métaboliques impliqués dans l'adaptation et la réponse à l'environnement chez l'homme. En son sein, le groupe de Brigitte Le Magueresse réunit six personnes (2 chercheurs, 2 techniciens, 2 étudiants) qui se consacrent plus précisément à l'impact des perturbateurs endocriniens sur le développement des maladies métaboliques.

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

La particularité du groupe de recherche de Brigitte Le Magueresse est d'étudier non pas les polluants séparément mais en mélange et à des doses faibles proches des doses journalières tolérables définies pour l'homme de sorte à s'approcher/mimer des conditions réelles d'alimentation et d'exposition, dans toute leur complexité.



## ➔ BIBLIOGRAPHIE À CONSULTER

- Le Magueresse-Battistoni B, Vidal H, Naville D. Impact of in utero exposure to pollutants on metabolic health in adults. *Med Sci (Paris)*. 2016 Jan;32(1):51-6. doi: 10.1051/medsci/20163201009. Epub 2016 Feb 5.
- Naville D, Labaronne E, Vega N, Pinteur C, Canet-Soulas E, Vidal H, Le Magueresse-Battistoni B. Metabolic outcome of female mice exposed to a mixture of low-dose pollutants in a diet-induced obesity model. *PLoS One*. 2015 Apr 24;10(4):e0124015. doi: 10.1371/journal.pone.0124015.
- Le Magueresse-Battistoni B, Vidal H, Naville D. Lifelong consumption of low-dosed food pollutants and metabolic health. *J Epidemiol Community Health*. 2015 Jun;69(6):512-5. doi: 10.1136/jech-2014-203913. Epub 2014 Dec 3.
- Naville D, Pinteur C, Vega N, Menade Y, Vigier M, Le Bourdais A, Labaronne E, Debarb C, Luquain-Costaz C, Bégeot M, Vidal H, Le Magueresse-Battistoni B. Low-dose food contaminants trigger sex-specific, hepatic metabolic changes in the progeny of obese mice. *FASEB J*. 2013 Sep;27(9):3860-70. doi: 10.1096/fj.13-231670. Epub 2013 Jun 11.

## ● PRINCIPAUX RÉSULTATS

Dans les conditions décrites ci-dessus, aucune toxicité générale n'est observée. Il n'y a pas non plus de modifications du poids, de la prise alimentaire ou de la dépense énergétique chez les animaux exposés nourris avec le régime enrichi en gras et saccharose (sucre) par rapport aux non-exposés. En revanche, en travaillant avec un mélange contenant ces mêmes 4 polluants mais aux doses sans effet établies chez l'animal (globalement 100 fois la DJT), il a été observé des effets toxiques et notamment une augmentation de la mortalité des petits avant 10 jours, suggérant un effet cocktail délétère.

De façon intéressante, les animaux exposés au mélange à la dose DJT présentent des effets dépendants du sexe de l'animal mais également de leur statut pubertaire en accord avec les propriétés de perturbateurs endocriniens des 4 polluants utilisés. Chez les femelles adultes nourries avec le régime gras, l'ajout de polluants entraîne une aggravation de l'intolérance au glucose ainsi qu'une altération de la voie des œstrogènes. Il s'agit donc aujourd'hui d'explorer l'hypothèse d'un lien entre l'intolérance au glucose observée et l'altération de la signalisation œstrogénique. Les œstrogènes protégeant contre les maladies métaboliques, nos travaux suggèrent que chez les femelles obèses, l'exposition aux contaminants alimentaires pourrait se traduire par une baisse de la protection exercée par les œstrogènes sur les maladies métaboliques.

Chez les mâles, une altération du métabolisme des lipides et du cholestérol est observée. En particulier, de très nombreux gènes impliqués dans la biosynthèse et le métabolisme du cholestérol ont des niveaux d'expression augmentés par rapport aux mâles non exposés.

Cette étude est donc une preuve de concept que de faibles doses de polluants de l'ordre des doses considérées sans effet pour l'homme ont en réalité un effet lorsque l'exposition est chronique et que les polluants sont administrés en mélange dans une alimentation enrichie en calories.

## ● QUELLE UTILISATION CONCRÈTE PAR LES ACTEURS ÉCONOMIQUES ?

Cette étude peut contribuer à faire évoluer les valeurs toxicologiques de référence vers des normes plus strictes et faire avancer la question sur la réglementation des perturbateurs endocriniens en Europe notamment au regard des faibles doses, de l'effet cocktail et de l'exposition chronique englobant les périodes de forte vulnérabilité que sont la gestation et la lactation.

## ● PISTES D'AVENIR

Pour aller plus loin, il s'agit désormais d'étudier en profondeur les mécanismes des développements pathologiques liés aux mélanges de polluants, et de distinguer ce qui relève du régime obésogène seul, d'une part, et des polluants, d'autre part.

Une autre piste consiste à étudier les moyens (notamment alimentaires) de contrebalancer les effets des polluants persistants, qui se font encore sentir plusieurs années malgré les interdictions ou réductions d'usage.