



PCB, diabète de type 2 et obésité

Aurélia Mesnier, Pierre-Henri Villard, Gilles Nalbone

► To cite this version:

Aurélia Mesnier, Pierre-Henri Villard, Gilles Nalbone. PCB, diabète de type 2 et obésité: Approches cellulaire, moléculaire et expérimentale de l'effet des polychlorobiphényles (PCB) sur la biologie de l'adipocyte: implications dans le diabète et l'obésité. Les cahiers de la Recherche: Santé, Environnement, Travail, 2012, Les perturbateurs endocriniens, 1, pp.16-18. anses-01687069

HAL Id: anses-01687069

<https://anses.hal.science/anses-01687069>

Submitted on 18 Jan 2018

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.

PCB, diabète de type 2 et obésité

Approches cellulaire, moléculaire et expérimentale de l'effet des polychlorobiphényles (PCB) sur la biologie de l'adipocyte : implications dans le diabète et l'obésité

Mlle Aurélia MESNIER, Dr. Pierre-Henri VILLARD et Dr. Gilles NALBONE

Le contexte

Les polluants organiques persistants (POP) sont des substances qui sont difficilement détruites dans l'environnement et qui s'y stockent. Ils contaminent aussi les organismes vivants et s'accumulent tout au long de la chaîne alimentaire (les molécules sont ingérées par de petits organismes qui sont mangés par de plus gros et ainsi de suite...). A mesure qu'ils remontent la chaîne alimentaire, leur concentration dans les tissus augmente. Cette augmentation est préoccupante dans la mesure où ces molécules produisent des effets toxiques à long terme.

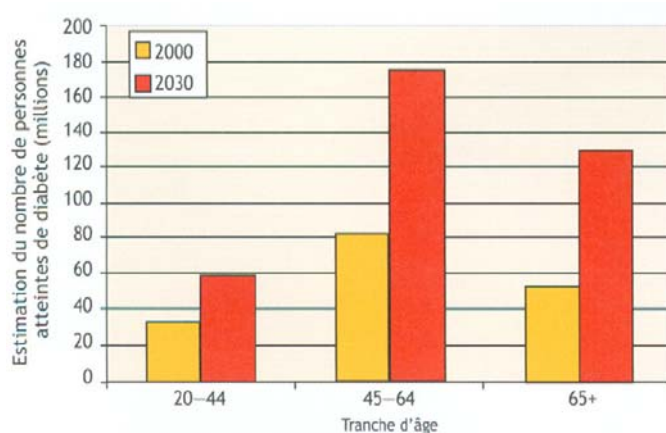
Les PCB sont l'exemple type de ces POP auxquels nous sommes tous exposés à des degrés divers. La principale source d'exposition correspond aux produits d'origine animale que nous consommons, notamment les poissons. Les PCB n'étant quasiment pas métabolisés (c'est-à-dire dégradés puis éliminés) par notre organisme et possédant une grande solubilité dans les graisses, ils s'accumulent dans notre tissu adipeux et peuvent diffuser dans le lait maternel.

Au cours des dernières décennies, on observe au sein de la population mondiale, une augmentation constante de ce qu'on appelle les maladies métaboliques :

- **Diabète de type 2 ;**
- **Obésité.**

Les prévisions de l'augmentation du diabète de type 2 entre 2000 et 2030 sont impressionnantes comme le montre la figure ci-contre et, d'ores et déjà, l'ordre de grandeur de la population atteinte est 5 % de la population mondiale. Cette véritable pandémie

(épidémie touchant l'ensemble de la planète) ne peut être simplement expliquée par l'historique familial des patients (particularités génétiques) et par la modification du mode de vie (régime alimentaire trop riche associé à un manque d'exercice physique). Les études épidémiologiques suggèrent un rôle majeur de l'environnement et plus particulièrement l'exposition de la population à des perturbateurs endocriniens tels que les PCB.



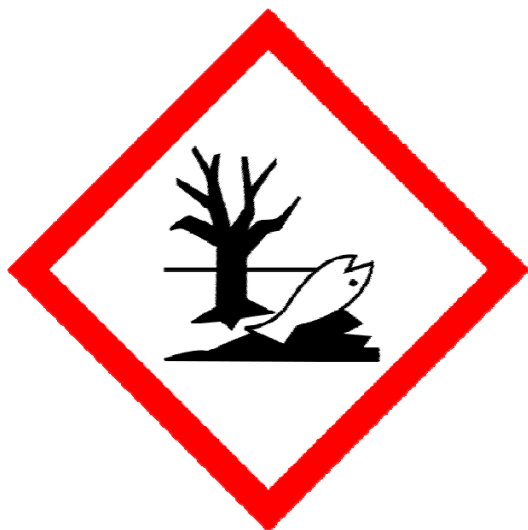
*Estimation du nombre de personnes atteintes de diabète type 2 par tranche d'âge dans le monde. Plus de 300 millions de personnes seraient atteintes en 2030.
(source : Helfenstein et al., 2006)*

Les objectifs

Ce projet s'appuie sur des données épidémiologiques, notamment celles recueillies aux Etats-Unis lors de l'enquête *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) conduite de 2005 à 2008. Celles-ci montrent une forte association entre l'exposition alimentaire aux PCB et le diabète de type 2.

Cependant les mécanismes biologiques qui seraient à l'origine de l'effet des PCB demeurent méconnus.

Il existe deux types de PCB, les PCB dits « dioxin-like » qui présentent des effets proches des dioxines, et les PCB non dioxin-like. Ces deux types de PCB, qui peuvent avoir des effets différents, ont été étudiés, seuls ou associés, à faible et forte doses.



Pictogramme GHS

La méthodologie

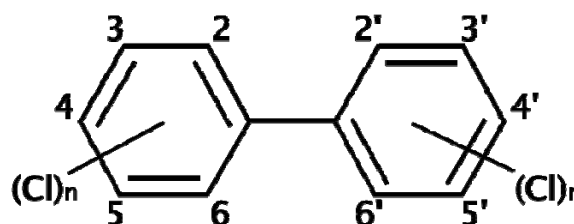
L'étude met en œuvre deux approches complémentaires. La première a été entreprise chez la souris. Il s'agissait d'étudier les modifications des paramètres biologiques sanguins (glycémie, taux de lipides) induites par l'exposition aux PCB ainsi que la modulation de l'expression des gènes dans des tissus d'intérêt (foie, tissu adipeux, muscle et colon). La seconde a été réalisée *in vitro* au moyen de cultures cellulaires d'adipocytes humains (cellule de stockage de la graisse qui sont donc les lieux de stockage du PCB). Ce modèle permet d'étudier chez l'homme l'effet des PCB sur la maturation de ces cellules.

Les effets observés

Les résultats obtenus chez la souris après un mois d'exposition ne montrent pas de modification ni de la glycémie, ni du taux de cholestérol total et LDL, ni des phospholipides circulants. Seule une augmentation modérée des triglycérides a été observée.

En ce qui concerne la modulation de l'expression des gènes (c'est-à-dire la « décision » de la cellule de fabriquer telle ou telle molécule), il a été observé, comme précédemment décrit dans la littérature scientifique, une fabrication des enzymes impliquées dans la destruction de molécules venant de l'extérieur de l'organisme (telles que les polluants ou les médicaments), notamment dans le foie. Parmi ces enzymes, les cytochromes P450 sont connus d'une part pour transformer des polluants environnementaux en dérivés pouvant potentiellement induire des cancers, et d'autre part produire des molécules oxydantes (agressives) qui participent à l'inflammation. L'exposition aux PCB semble donc être de nature à augmenter la susceptibilité des individus aux effets cancérogènes de certaines molécules telles les hydrocarbures aromatiques polycycliques (goudrons) du fait de la présence des cytochromes P450 et à induire une inflammation des tissus.

L'analyse de la manière dont les gènes sont actifs montre également la perturbation de différents gènes participant à l'action de l'insuline (hormone libérée par le pancréas pour diminuer la glycémie et la normaliser), notamment dans le foie, le tissu adipeux et le muscle. D'autres gènes participant à la régulation du métabolisme du glucose et des lipides sont également dérégulés, dans le foie et le tissu adipeux. Il est intéressant de noter que, généralement, les effets sont plus marqués avec les faibles doses, ce qui est caractéristique de l'action des perturbateurs endocriniens. Le diabète de type 2 se caractérise par une hyperglycémie, associée à la perte progressive de la capacité de l'insuline à jouer son rôle. La dérégulation de l'expression de cette batterie de gènes pourrait donc en partie expliquer l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 chez les sujets exposés aux PCB.



Structure chimique des polychlorobiphényles (PCB)

Les expériences entreprises *in vitro* sur des pré-adipocytes humains ne montrent pas de modification de la maturation de ces cellules. Des analyses génomiques sont en cours pour évaluer si les modifications du fonctionnement des gènes observées dans ce modèle cellulaire sont compatibles avec les résultats obtenus chez la souris.

Les conclusions

Les résultats montrent que l'exposition aux PCB ne se traduit pas par une modification marquée d'une voie métabolique donnée. Toutefois, il a été observé dans différents tissus cibles, dont le foie et le tissu adipeux, une modulation de l'expression de différents gènes impliqués dans la régulation de la glycémie et des lipides. Il est important de noter que les effets étaient généralement plus marqués lors des expositions aux faibles doses, notamment dans le tissu adipeux.

De plus, la fabrication des cytochromes P450 induite par les PCB pourrait induire une légère inflammation tissulaire qui favoriserait le développement des maladies métaboliques, voire renforcer les effets cancérogènes d'autres polluants.

Les partenaires :

Dr. Pierre-Henri Villard

UMR 1260 Inra

Dr. G. Nalbone

UMR 626 Inserm

Durée : 36 mois

Soutien : 135000 €

Contact : pierre.villard@univ-amu.fr