



**HAL**  
open science

# L'impact d'une exposition alimentaire à un mélange de pesticides

Laurence Gamet-Payraastre

► **To cite this version:**

Laurence Gamet-Payraastre. L'impact d'une exposition alimentaire à un mélange de pesticides : Impact d'une exposition périnatale à un mélange de faibles doses de pesticides sur l'homéostasie métabolique, le microbiote intestinal et les fonctions neurovasculaires de la descendance. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2021, Les contaminants chimiques seuls ou en mélange, 16, pp.41-43. anses-03211742

**HAL Id: anses-03211742**

**<https://anses.hal.science/anses-03211742>**

Submitted on 29 Apr 2021

**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.

## L'impact d'une exposition alimentaire à un mélange de pesticides

Impact d'une exposition périnatale à un mélange de faibles doses de pesticides sur l'homéostasie métabolique, le microbiote intestinal et les fonctions neurovasculaires de la descendance

**Laurence GAMET-PAYRASTRE**, Toxalim, Toulouse

Les partenaires : **N. Marchi**, Cerebrovascular mechanisms of brain disorders, Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF), Montpellier

Projet de recherche en cours depuis 2018 - Financement OFB/Écophyto : 186.120 € – Contact : [laurence.payrastre@inrae.fr](mailto:laurence.payrastre@inrae.fr)

**Mots-clés** : exposition maternelle, exposition précoce, alimentation, pomme, pesticide, produit phytosanitaire, perturbateur endocrinien, dose faible, homéostasie, maladie métabolique, obésité, diabète, dyslipidémie, insulino-résistance, pathologie du foie, intestin, stéatose hépatique, microorganisme, système nerveux central, neurone, neuropeptide, protéine, hormones mélanotropes, interaction, toxicologie, modèle animal, souris

Les maladies et troubles métaboliques, qui incluent l'obésité, l'hypertension, l'insulino-résistance et la dyslipidémie, sont associées à un risque élevé de pathologies cardiaques et de diabète de type 2. Ces perturbations, en augmentation constante dans le monde, sont d'origine multifactorielle. À la composante génétique s'ajoute l'influence réelle du mode de vie (ex. sédentarité, absence d'activité physique, alimentation calorique élevée). Mais aujourd'hui, de nombreuses études épidémiologiques suggèrent aussi un lien entre :

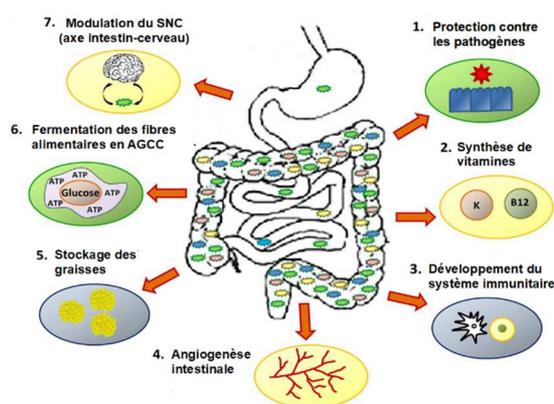
- L'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens (PE) et l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète de type 2 ;

- L'exposition aux pesticides<sup>126</sup> et l'augmentation de l'obésité, du diabète et du risque de dyslipidémie.

Par ailleurs, ces désordres métaboliques s'accompagnent souvent d'atteintes hépatiques : de la stéatose bénigne (NAFL) à des pathologies plus sévères telles que la stéatohépatite (NASH), la cirrhose du foie et l'hépatocarcinome<sup>127</sup>.

### Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est l'ensemble des microorganismes<sup>128</sup> qui se trouvent dans le tube digestif d'un homme ou d'un animal. Il joue un rôle prépondérant dans de nombreuses fonctions physiologiques telles que la protection contre les agents infectieux (pathogènes), la modulation du système immunitaire, la fermentation de fibres alimentaires non digestibles, le métabolisme des xénobiotiques<sup>129</sup>, etc.



**Illustration 19 : Rôles du microbiote intestinal (Source : Protima Amon & Ian Sanderson)**

Des déséquilibres de ce microbiote (aussi appelés dysbioses) sont associés à des maladies métaboliques et inflammatoires telles que l'obésité, le diabète, la maladie de Crohn, le

<sup>126</sup> Persistants (comme les organochlorés) et non persistants (autres familles chimiques de pesticides).

<sup>127</sup> Qui peut représenter 90% des cancers du foie dans certains pays.

<sup>128</sup> Écosystème dynamique formé par un ensemble de 400-1000 espèces bactériennes.

<sup>129</sup> Molécule présente dans un organisme vivant mais qui lui est étrangère, ex. médicaments, pesticides...

cancer colorectal, les maladies hépatiques, l'allergie... Or, la façon dont le microbiote intestinal et les polluants interagissent n'est pas encore très claire. En toxicologie, ces interactions sont un sujet émergent.

Pour de nombreux xénobiotiques, le métabolisme bactérien intestinal est un facteur modulant la toxicité vis-à-vis de l'hôte. Par exemple, la transplantation de fèces préalablement cultivées en présence de pesticides organophosphorés<sup>130</sup> chez des souris saines a entraîné l'apparition d'une intolérance au glucose chez les souris receveuses. Si ce mécanisme semble être commun à la plupart des organophosphorés, les études sur ce sujet restent encore peu nombreuses.

Des données de la littérature<sup>131</sup> font, par ailleurs, le lien entre le syndrome métabolique et l'altération des performances cognitives. Maladies métaboliques, microbiote intestinal et structure cérébrale constituent un tryptique d'intérêt peu étudié.

### Le système nerveux central

Des hypothèses récentes suggèrent que les effets obésogènes attribués aux pesticides et perturbateurs endocriniens pourraient dériver d'un effet sur le système nerveux central. En effet, les signaux périphériques (en provenance notamment du foie, des muscles, du tissu adipeux...) convergent tous vers le système nerveux central par voie sanguine et/ou nerveuse et l'informent sur le statut énergétique de l'organisme.

Deux populations neuronales jouent un rôle clé dans la régulation de la balance énergétique :

- Les neurones à neuropeptides<sup>132</sup> AgRP/NPY, qui sont deux puissants stimulants de la prise alimentaire ;

<sup>130</sup> Ex. monocrotophos, chlorpyrifos, malathion ou méthyl parathion.

<sup>131</sup> Données à la fois épidémiologiques et expérimentales.

<sup>132</sup> Les neuropeptides sont de petites molécules semblables à des protéines utilisées par les neurones

- Les neurones à pro-opiomélanocortine<sup>133</sup> (POMC) qui sécrètent de nombreuses hormones comme la mélanotropine<sup>134</sup> (alpha-MSH) et des neuropeptides comme la CART<sup>135</sup> qui sont des agents anorexigènes<sup>136</sup>.

Ces neurones constituent un relais entre la périphérie et le système nerveux central.

### Le projet de recherche : EPIdeMICMAC

L'objectif de ce projet de recherche est d'évaluer l'impact d'une exposition alimentaire à un mélange de faibles doses de pesticides, lors de périodes de vulnérabilité périnatale, sur l'équilibre métabolique (homéostasie), la composition du microbiote intestinal et le système nerveux central.

À partir d'un modèle animal (souris) mimant l'exposition des consommateurs, un cocktail de six pesticides<sup>137</sup> utilisés dans le traitement des pommeraies en Occitanie sera testé par voie alimentaire.

### Méthodologie

Les pesticides en mélange sont incorporés dans l'alimentation à des doses réalistes<sup>138</sup>. Les différentes évaluations (ex. poids corporel, prise alimentaire et hydrique, intolérance au glucose et à l'insuline) sont effectuées à trois étapes importantes :

- Le sevrage (trois semaines) ;
- L'âge adulte (huit semaines) ;

---

pour communiquer entre eux : AgRP désigne la protéine apparentée à Agouti et NPY les neurones à neuropeptide Y.

<sup>133</sup> Une mutation du gène POMC peut entraîner notamment une obésité précoce.

<sup>134</sup> Entraîne la synthèse de la mélanine, principalement en réponse aux rayons UVA.

<sup>135</sup> Neuropeptide libéré lors de la transcription régulée par la cocaïne et l'amphétamine.

<sup>136</sup> Qui semblent jouer un rôle de psychostimulant

<sup>137</sup> Captan, boscalide, chlorpyrifos, thioclopride, thiophanate et ziram.

<sup>138</sup> Correspondant à la dose journalière admissible (DJA) pour chaque pesticide.

- Et à un stade plus âgé (plus de vingt-quatre semaines).

### ***Résultats***

L'exposition périnatale aux pesticides n'a pas affecté le poids corporel ni l'homéostasie énergétique chez les souris âgées de 6 et 14 semaines. Par contre les animaux présentent dès le sevrage (âgés de 21 jours) des biomarqueurs pro inflammatoires au niveau hypothalamique.

Les animaux nourris avec un aliment riche en graisse et en sucre (HFD) ont un poids corporel augmenté et présentent des troubles métaboliques comparativement aux animaux nourris avec un régime standard. Cependant, les perturbations métaboliques induites par le régime HFD sont similaires entre les souris exposées aux pesticides ou non pendant les périodes périnatales.

Par contre, l'exposition maternelle aux pesticides a induit chez les souris adultes (nourries avec un régime contrôle) des altérations spécifiques en fonction du sexe et de l'âge du métabolome urinaire et fécal, suggérant des changements durables dans le microbiote intestinal. De plus l'exposition maternelle à ce cocktail de pesticides, a induit des chez les animaux mâles âgés de 14 mois des modifications neurophysiologiques significatives.