

Les effets métaboliques des expositions environnementales *in utero*

Période : septembre 2009 à décembre 2009

Larissa TAKSER

Université de Sherbrooke – Département Obstétrique Gynécologie – Sherbrooke, Québec – Canada

Mots clés : Effets métaboliques, Exposition prénatale, Glucose, Obésité

La question sur les effets métaboliques des expositions *in utero* aux substances environnementales suscite plus en plus d'intérêt en parallèle avec les découvertes des mécanismes de programmation fœtale⁽¹⁾ menant au développement de l'obésité et du diabète de type II. Par exemple, la découverte du rôle des récepteurs de type PPAR⁽²⁾ dans le développement de l'obésité, a provoqué une éclosion des hypothèses sur l'interaction directe des contaminants environnementaux avec ces récepteurs (Casals-Casas *et al.*, 2008; Desvergne *et al.*, 2009). De plus, les modèles sur les cellules en culture indiquent que les contaminants environnementaux agissent directement sur ces récepteurs. Cependant, les études *in vivo* sont encore peu nombreuses.

Un mécanisme indirect suggéré expliquant les effets métaboliques serait une interaction des contaminants avec les récepteurs hormonaux. Les polluants les plus étudiés comme perturbateurs métaboliques sont le bisphénol A et les phtalates, qui sont reconnus pour leurs propriétés pro-œstrogènes⁽³⁾ et anti-androgènes⁽⁴⁾, respectivement.

Programmation fœtale de l'homéostasie du glucose chez la souris adulte

Analyse

L'étude de Cederroth et Nef (2009) teste l'hypothèse sur le rôle des œstrogènes *in utero* et le métabolisme du glucose et l'obésité à l'âge adulte. La question de recherche posée portait sur la susceptibilité particulière du fœtus soumis à un environnement œstrogénique de développer une prédisposition au diabète et/ou l'obésité. Bien que les animaux fussent exposés aux phytoœstrogènes⁽⁵⁾ provenant du soja, l'objectif était de modéliser les effets des perturbateurs endocriniens d'origine environnementale qui possèdent, pour la plupart, des propriétés similaires. Les auteurs ont exposé 3 groupes de souris mâles aux phytoœstrogènes (régime comprenant 335 ppm de daidzein et 389 ppm de genistein) durant la vie *in utero*, la lactation ou la période entre le sevrage et l'âge de 6 mois. Un groupe supplémentaire d'animaux exposés de la conception jusqu'à l'âge de 6 mois a été également testé. Cinq paramètres ont été comparés avec le groupe témoin : le poids corporel, l'adiposité⁽⁶⁾, la tolérance au glucose⁽⁷⁾, la densité osseuse et la tension artérielle. Deux expériences ont été menées avec le même protocole : l'une comparait tous les mâles de la portée et la deuxième classait chaque mâle selon sa position utérine : entouré par 2 mâles, par 2 femelles ou par un mâle et une femelle. Cette deuxième expérience se réfère à l'hypothèse que l'environnement hormonal créé par les fœtus voisins pourrait contribuer aux changements métaboliques.

Les résultats de la première expérience démontrent que l'exposition uniquement post-natale aux phytoœstrogènes diminue le poids corporel et l'adiposité, tandis que l'exposition *in utero* n'a aucun effet sur ces paramètres. Cette observation

suggère l'effet protecteur des œstrogènes exogènes contre l'obésité, pour les expositions post-natales chroniques. Les animaux exposés seulement *in utero* métabolisent le glucose plus rapidement que le groupe témoin. La comparaison avec le groupe exposé depuis la conception jusqu'à l'âge adulte démontre que l'effet sur l'adiposité et l'assimilation du glucose sont complètement indépendants l'un de l'autre.

Les résultats de la deuxième expérience, qui tient compte du micro-environnement hormonal *in utero* par le nombre de mâles à proximité, suggèrent que l'exposition *in utero* aux phytoœstrogènes améliore l'assimilation du glucose chez les mâles soumis à un environnement androgénique (entourés par deux mâles), mais qu'elle est sans effet chez les fœtus entourés par deux femelles. Le même effet a été observé sur la densité osseuse (statistiquement significatif) et la pression artérielle (tendance non significative). Aucun effet du micro-environnement hormonal n'a été observé sur le poids corporel et l'adiposité. Les auteurs concluent que les expositions *in utero* ont des effets à long terme sur le métabolisme du glucose et évoquent que le mécanisme épigénétique pourrait y être impliqué.

Commentaire

Bien que cette étude (Cederroth et Nef, 2009) porte sur les phytoœstrogènes, les questions de recherche abordées sont importantes pour les polluants environnementaux possédant des propriétés œstrogéniques. Premièrement, les effets des phytoœstrogènes pourraient être similaires aux perturbateurs endocriniens à structure similaire. Et, deuxièmement, la question de la présence des phytoœstrogènes dans la nourriture des rongeurs en expérimentation a été fréquemment soulevée. Par exemple, la question sur l'interaction des phytoœstrogènes et

le bisphénol A à faible dose reste toujours ouverte: il n'est pas clair si les phytoestrogènes non contrôlés ou à niveau élevé, représentent une source de biais et si oui, à partir de quelle dose. Bien que le nombre d'animaux par groupe dans la deuxième expérience soit limité, les résultats suggèrent que le sexe des autres fœtus peut avoir un rôle. Ceci remet en question les protocoles d'études sur le développement fondés sur proposant un nombre limité de fœtus par portée. Néanmoins, cette étude présente plusieurs limites. Une des limitations est l'absence d'un groupe témoin positif, exposé au distilbène ou au bisphénol A par exemple. Sans ce groupe, les extrapolations à l'ensemble des contaminants environnementaux œstrogéno-mimétiques deviennent hasardeuses. La deuxième limitation est l'utilisation de mâles uniquement, malgré des nouvelles données sur les susceptibilités différentes des mâles et des femelles face aux effets des contaminants. La troisième limitation est que les auteurs ne discutent pas le fait que l'assimilation du glucose et le poids corporel ne sont pas liés dans leur modèle, alors que chez l'homme ce lien est évident. Cet article démontre que les phytoestrogènes, durant le développement, diminuent l'adiposité, améliorent le métabolisme du glucose et la densité osseuse. Dans la lumière des résultats rapportés, l'extrapolation sur les polluants environnementaux tels que le bisphénol A, connu pour ses propriétés obésogènes, est difficile. L'exposition au bisphénol A durant le développement prédispose les animaux à l'augmentation de la masse grasseuse et de la résistance à l'insuline contrairement aux effets des phytoestrogènes rapportés par les auteurs (cf. figure 2 de l'article analysé). Cette publication suggère que les phytoestrogènes ne simulent pas les effets métaboliques du bisphénol A chez le rongeur en développement et que les modifications métaboliques observées sont moins modifiées par l'environnement oestrogénique du fœtus (modèle - mâle entre deux femelles) que par les androgènes (mâle entre deux mâles).

La métabolomique comme méthode d'évaluation des effets reproductifs et développementaux induits par des contaminants: application à l'étude du butylbenzyl phtalate

Analyse

L'équipe de **Sumner et al. (2009)** cherche à déterminer les effets métaboliques d'un phtalate, le butylbenzyl phtalate (BBP), en utilisant l'approche « métabolomique »⁽⁸⁾. Sur le modèle de rats exposés à deux doses (25 et 750 mg/kg par jour) de BBP entre les jours prénatals 14 et 21, les auteurs ont collecté l'urine des rattes et de leurs petits pour étudier l'ensemble des métabolites. De plus, au jour postnatal 26, au moment de l'euthanasie, du sang a été collecté pour des analyses hormonales chez les petits et au jour prénatal 28 et postnatal 21 – chez les rattes. L'objectif de l'étude est de déterminer si l'approche métabolomique représente un avantage par rapport aux méthodes toxicologiques traditionnelles en permettant la détection de biomarqueurs

précoces des effets toxiques. Les résultats obtenus dans le groupe le plus exposé confirment les observations antérieures: l'exposition au BBP provoque des malformations des voies génitales et des glandes mammaires chez les nouveau-nés mâles. Quelques mâles du groupe exposé à 25 mg/kg/jour ont aussi manifesté des perturbations morphologiques mesurables, mais en partie réversibles. Le statut hormonal n'a pas été modifié chez les mâles. Aucune modification morphologique n'a été observée chez les nouveau-nés femelles. L'analyse des urines des rattes et de leurs petits démontre que le profil métabolique du groupe exposé à 25 mg/kg/jour diffère significativement du groupe témoin pour plusieurs métabolites, en particulier ceux provenant du cycle de Krebs⁽⁹⁾ et du métabolisme des acides aminés. Les auteurs concluent que la méthode métabolomique serait utile pour examiner les effets précoces des faibles doses.

Commentaire

Il s'agit d'une étude exploratoire utilisant un faible effectif d'animaux (3 portées par groupe d'exposition). Le nombre de rejets utilisés pour les analyses n'est pas clairement spécifié. Malgré ces limitations, l'étude est intéressante par les perspectives qu'elle ouvre pour la recherche des nouveaux mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens. Du fait que les mécanismes d'action des polluants environnementaux ne soient pas connus *a priori*, les méthodes qui offrent l'opportunité d'évaluer plusieurs biomarqueurs peuvent cibler les voies métaboliques susceptibles à la perturbation et anticiper les effets potentiels sur la santé. Une fois identifiées, ces voies métaboliques peuvent être étudiées par des méthodes conventionnelles qui caractérisent les mécanismes d'action. Cette étude (**Sumner et al. 2009**) est la première à identifier la perturbation, par les phtalates, au niveau du métabolisme du glucose et des acides aminés à doses plus faibles que celles qui interfèrent avec les hormones sexuelles.



CONCLUSION GÉNÉRALE

La littérature scientifique abordant la question des effets métaboliques des expositions *in utero* nous amène à deux points de réflexion. D'une part, la programmation d'un fœtus exposé peut être modifiée par l'action des perturbateurs endocriniens à faibles doses et conduire à un phénotype différent. Aux facteurs de risque connus des maladies métaboliques telles que l'obésité et le diabète pourraient être ajoutées les expositions environnementales *in utero*, au fur et à mesure que cette recherche avance. Par ailleurs, les mécanismes d'action touchant au métabolisme de base de toutes les cellules, tels que l'utilisation du glucose, peuvent affecter les organes métaboliquement très actifs. Ceci est d'importance primordiale chez le fœtus en développement dont tous les organes sont en phase de différenciation et de croissance. Enfin, les articles analysés démontrent que les perturbateurs endocriniens peuvent affecter le métabolisme à doses plus faibles que celles qui affectent les niveaux des hormones et provoquent des malformations visibles.

Lexique

- (1) Programmation fœtale : notion selon laquelle un stimulus ou une agression survenant pendant la grossesse peut avoir un effet à long terme sur l'organisme.
- (2) PPAR : abréviation du « peroxisome proliferator activated receptors ». Décrit une famille des récepteurs du noyau cellulaire qui sont intimement impliqués dans le métabolisme des sucres et des lipides.
- (3) Pro-œstrogéno-mimétique : substance qui mime les effets des hormones féminines ou œstrogènes.
- (4) Anti-androgène : substance qui diminue les effets des hormones mâles ou androgènes.
- (5) Phytoestrogènes : substances d'origine végétale qui miment les effets des hormones féminines ou œstrogènes.
- (6) Adiposité : quantité de graisses accumulées.
- (7) Assimilation du glucose : capacité d'utilisation du glucose de l'alimentation mesurée par des mesures répétées par la concentration de glucose dans le sang, suite à l'administration d'une dose de glucose par la bouche ou par injection intraveineuse.
- (8) Métabolomique : méthode qui analyse l'ensemble des métabolites (sucres, acides aminés, acides gras, etc.) présents dans une cellule, un organe, un liquide biologique, un organisme.
- (9) Cycle de Krebs : ensemble de réactions chimiques impliquées dans la transformation du glucose avec production de l'énergie nécessaire au fonctionnement de la cellule.

Publications analysées

- Cederroth CR, Nef S.** Fetal programming of adult glucose homeostasis in mice. *PLoS ONE*. 2009; 4(9):e7281.
- Sumner S, Snyder R, Burgess J et al.** Metabolomics in the assessment of chemical-induced reproductive and developmental outcomes using non-invasive biological fluids: application to the study of butylbenzyl phthalate. *J. Appl. Toxicol.* 2009; 29(8):703-14.

Revue de la littérature

- Casals-Casas C, Feige JN, Desvergne B.** Interference of pollutants with PPARs: endocrine disruption meets metabolism. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2008; 32(Suppl 6):S53-S61.
- Desvergne B, Feige JN, Casals-Casas C.** PPAR-mediated activity of phthalates: A link to the obesity epidemic? *Mol. Cell. Endocrinol.* 2009; 304(1-2):43-8.

**Mots clés utilisés
pour la recherche bibliographique**

Environmental, Exposure, *In utero*, Metabolic.