

Particules fines et diabète : un lien causal

Laurence VERNIS | laurence.vernis@curie.fr

Inserm - UMR3348 CNRS/Institut Curie - Orsay

Mots clés : Diabète, inflammation, particules fines, résistance à l'insuline, stress oxydant

La prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 dans la population générale a augmenté de manière spectaculaire au cours des dernières générations. Les facteurs environnementaux, qui ont également fortement évolué au cours des dernières années, pourraient donc participer à ce phénomène épidémiologique. Le diabète cliniquement avéré est précédé par une longue période de perturbations de la glycémie*, pourtant bien souvent sous-évaluée, et dont les déterminants potentiels sont peu étudiés. Ainsi, une augmentation de la glycémie à jeun est statistiquement associée au développement du diabète, mais aussi de maladies cardiovasculaires et à la démence. La pollution par les particules fines a été récemment évoquée comme un risque émergent de désordres métaboliques, dont les perturbations de la glycémie, et est associée à un risque de diabète accru. Les mécanismes sous-jacents responsables de cette association sont cependant méconnus. La réaction inflammatoire est essentielle, à la fois dans la réponse aux particules et dans la dérégulation de la glycémie.

Le premier article s'intéresse au lien entre une exposition aux particules fines de diamètre inférieur à 2,5 µm (PM_{2,5}) et des perturbations de la glycémie à jeun, et suggère que la méthylation* d'au moins un gène candidat impliqué dans l'inflammation, pourrait assurer ce lien.

Le second article montre une diminution de la sensibilité à l'insuline* après exposition à des particules fines PM_{2,5}, médiée par la génération de stress oxydant* dans la muqueuse pulmonaire, épaissie chez des personnes obèses.

Pollution de l'air aux particules fines et glycémie à jeun chez des sujets non-diabétiques : associations et relations épigénétiques sur une période de 2000 à 2011

Peng C. et al. (2016). Particulate Air Pollution and Fasting Blood Glucose in Nondiabetic Individuals: Associations and Epigenetic Mediation in the Normative Aging Study, 2000-2011. *Environmental health perspectives*, vol.124: p.1715-1721

Résumé

Les auteurs ont étudié la glycémie à jeun et la méthylation de l'ADN de quatre gènes impliqués dans la réaction inflammatoire, *IFN-γ*, *IL-6*, *ICAM-1*, and *TLR-2*, chez 551 individus non-diabétiques, entre 2000 et 2011. En parallèle, ils ont mesuré la concentration ambiante en PM_{2,5} au domicile de chaque participant à l'étude, sur des périodes de un, sept ou 28 jours précédant chaque visite médicale donnant lieu aux prélèvements. La moyenne des glycémies à jeun était de 99,8 mg/dL, et 18% des participants présentaient une perturbation de cette valeur lors de leur toute première visite (100-125 mg/dL). Une augmentation de l'interquartile* après exposition aux PM_{2,5} un, sept, et 28 jours, a été associée à une augmentation de la glycémie à jeun, de moyennes 0.57 mg/dL, 1.02 mg/dL et 0.89 mg/dL respectivement. Par ailleurs, des concentrations de PM_{2,5} élevées pendant un, sept, et 28 jours ont été associées à des perturbations de la glycémie à jeun remarquablement plus nombreuses (+13%, + 27% et +32% respectivement) chez ces individus non-diabétiques.

Finalement, une corrélation négative a été observée entre l'exposition aux PM_{2,5} et la méthylation du promoteur du

gène *ICAM-1* mais pas d'autres gènes testés. L'analyse statistique par médiation* indique que cette baisse de méthylation rend compte de 9% de l'association identifiée entre exposition pendant 28 jours aux PM_{2,5} et une augmentation de la glycémie à jeun.

Commentaire

Chez les individus non-diabétiques, la glycémie à jeun est un élément de prédiction du risque de diabète (1). La relation entre des perturbations de la glycémie à jeun et l'exposition à des particules fines est maintenant régulièrement suggérée, alors que peu d'attention avait jusque-là été portée aux dysfonctionnements glycémiques de moindre ampleur, qui ne constituent pas un diabète avéré. Un des intérêts de cette étude est de viser à identifier des individus dans la population générale, non-diabétiques, mais susceptibles de présenter des perturbations de la glycémie, avec une glycémie à jeun proche de la limite supérieure. Elle revêt donc un intérêt pronostique, puisqu'elle identifie une glycémie à jeun dans la fourchette haute et sera plus facilement perturbée par l'exposition aux particules.

Plusieurs études ont déjà identifié que des concentrations élevées en particules fines sont associées avec une augmentation de l'expression de marqueurs endothéliaux, dont la protéine ICAM-1 est le reflet. Or, les voies de l'inflammation sont activées en présence de stress oxydant. A l'inverse la réaction inflammatoire génère également du stress oxydant et ces deux processus physiologiques sont intimement liés (2). Il est probable que la surexpression de la protéine ICAM-1 soit corrélée à la présence de stress oxydant dans le cas d'une exposition aux PM_{2,5}, comme cela a été mesuré dans de nombreuses études, dont celle

présentée dans l'article de Haberzetti et al. (2016). La méthylation du promoteur de *ICAM-1* n'a un rôle que partiel dans l'association entre $PM_{2,5}$ et perturbations de la glycémie. Il est donc probable que la méthylation au niveau d'autres promoteurs de gènes soit impliquée, en lien ou non avec *ICAM-1*, et mériterait attention.

Enfin cette étude utilise une approche assez novatrice en épidémiologie, la médiation*, qui consiste à relier une variable indépendante, ici l'exposition aux particules $PM_{2,5}$ à une variable dépendante, ici la glycémie à jeun des participants, par l'invocation d'une troisième variable, dite médiatrice, ici la méthylation du promoteur de *ICAM-1*. Cela permet d'analyser finement l'influence de facteurs environnementaux extérieurs sur des perturbations métaboliques, en identifiant les voies métaboliques impliquées.

L'exposition aux particules fines en cas de pollution de l'air provoque une résistance à l'insuline dans les vaisseaux sanguins par génération de stress oxydant.

HABERZETTI P. et al. (2016). Exposure to Fine Particulate Air Pollution Causes Vascular Insulin Resistance by Inducing Pulmonary Oxidative Stress. *Environmental health perspectives*, vol.124: p.1830-1839

Résumé

Les auteurs ont utilisé des souris nourries ou non avec une alimentation très riche en graisses (10-13% ou 60% kcal), traitées par l'antioxydant 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPOL) ou des souris surexprimant la superoxyde dismutase extracellulaire (ecSOD) dans les poumons. Après exposition des animaux à des particules fines $PM_{2,5}$ à $20\mu\text{g}/\text{m}^3$ pendant 9 et 30 jours, l'inflammation et la sensibilité à l'insuline ont été mesurées dans la circulation générale et dans les organes cibles.

Dans le cadre d'une alimentation normale, une exposition de 9 jours à raison de 6h par jour aux particules à $20\mu\text{g}/\text{m}^3$ s'est révélée suffisante pour supprimer la phosphorylation dépendante de l'insuline vasculaire d'Akt* et de eNOS, et pour diminuer les niveaux de l'inhibiteur de NF- κ B dans l'aorte. Un traitement par le TEMPOL ou la surexpression de l'ecSOD a permis de prévenir la résistance à l'insuline au niveau des vaisseaux sanguins et l'inflammation, provoquées par l'exposition aux particules fines concentrées. L'obésité des souris liée à une alimentation très riche en graisses n'a pas eu d'influence sur ces réactions après neuf jours.

Dans le cadre d'une alimentation normale, l'exposition aux particules pendant 30 jours à raison de 6h par jour s'est accompagnée d'une diminution de la phosphorylation dépendante de l'insuline d'Akt dans les poumons, le cœur et l'aorte, mais non dans les muscles squelettiques, le tissu adipeux, ni le foie, et la tolérance au glucose et l'adiposité n'ont pas été modifiés. En revanche, chez des souris soumises à une diète hyper lipidique, l'exposition aux particules pendant 30 jours s'est accompagnée d'une suppression de la phosphorylation de la nitric oxide synthase (eNOS) dépendante de l'insuline dans le muscle

squelettique, d'une inflammation du tissu adipeux et d'une intolérance au glucose.

Les résultats obtenus indiquent qu'une exposition courte de neuf jours aux $PM_{2,5}$ provoque une résistance à l'insuline au niveau des vaisseaux sanguins ainsi qu'une réaction inflammatoire, par un mécanisme impliquant la génération de stress oxydant au niveau de la muqueuse pulmonaire. En effet, l'élimination du superoxyde dans les poumons atténue les effets observés. Le stress oxydant et la peroxydation lipidique ont également été augmentés. Les auteurs proposent un modèle selon lequel les particules $PM_{2,5}$ déposées dans les poumons génèrent des espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui à leur tour interfèrent avec la signalisation de l'insuline dans la circulation sanguine, en atténuant les phosphorylations d'Akt et d'eNOS dans les vaisseaux sanguins. Ils suggèrent finalement que la suppression de la signalisation par l'insuline circulante pourrait accélérer la mise en place d'une résistance à l'insuline dans le système général, en particulier chez des individus obèses.

Commentaire

Ce travail établit un lien formel entre une exposition de courte durée (9 jours et 30 jours) aux particules fines ($2,5\text{nm}$) et l'apparition de scénarios diabétiques, par un mécanisme générant du stress oxydant. Cet article soulève la question de comment le stress oxydant généré au niveau de la muqueuse pulmonaire peut avoir des effets à distance des poumons, et dans l'organisme entier. Il est possible que les espèces réactives générées au niveau des poumons diffusent et se retrouvent dans des tissus distants. Une autre possibilité est que les particules $PM_{2,5}$ elles-mêmes puissent être transportées, et se retrouver à distance de la muqueuse pulmonaire, et générer ainsi du stress oxydant dans leur nouvelle localisation. La suppression des effets des particules $PM_{2,5}$ par surexpression d'antioxydants (TEMPOL ou SOD extracellulaire) est plutôt en faveur de la première hypothèse. Certains auteurs avaient suggéré que des lipides oxydés pourraient diffuser des poumons vers les tissus périphériques (3), mais cette question reste à élucider. Ce questionnement est d'importance, puisqu'il permettrait de mieux comprendre les mécanismes mis en œuvre dans l'acquisition de la résistance à l'insuline, mais aussi parce que le stress oxydant est étroitement associé à l'apparition d'autres maladies, neurodégénératives ou de cancers.

Il est particulièrement informatif de noter que les valeurs d'exposition utilisées au cours de ce travail, $82\mu\text{g}/\text{m}^3$ pendant six heures, soit approximativement $20\mu\text{g}/\text{m}^3$ par 24h, sont dans la même gamme que celles auxquelles les populations humaines sont régulièrement exposées dans les villes ($5-50\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans les villes américaines, en dessous des valeurs régulièrement observées en Inde et en Chine ($>100\mu\text{g}/\text{m}^3$, (4)). Par ailleurs, l'agence de protection environnementale américaine (EPA) préconise une valeur standard de $12\mu\text{g}/\text{m}^3$. Ainsi la sensibilité des souris est cohérente avec des données chez l'Homme montrant qu'une simple augmentation de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne augmente la prévalence du diabète de 1% chez des personnes en exposition chronique dans le Sud Est des Etats-Unis (5). Ainsi, cette étude montre clairement l'impact

des PM_{2,5} dans l'apparition du diabète, aux doses auxquelles sont classiquement exposées les populations des grandes villes.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La protéine ICAM-1 dont l'expression est analysée dans le premier article, est impliquée dans l'adhésion des leucocytes et leur migration pendant la réaction inflammatoire. Il se pourrait donc qu'une exposition aux PM_{2,5} provoque une inflammation locale au niveau de la muqueuse pulmonaire et promeuve la circulation de leucocytes dans le sang, migrant vers des tissus distants. Cette donnée est sans doute un élément d'explication à la question posée dans l'article d'Haberzetti et al. (2016): comment le stress oxydant peut-il diffuser à partir de la zone primordiale où il est généré. De plus, ICAM-1 facilite la migration des leucocytes, en particulier vers le tissu adipeux dont l'inflammation a effectivement été mise en évidence dans ce deuxième article. Ces deux études s'inscrivent dans une démarche d'analyse fine de perturbations de la glycémie (glycémie à jeun et résistance à l'insuline) après une exposition aux particules fines. Ces travaux présentent des éléments factuels permettant de mettre en évidence sans ambiguïté le rôle causal d'une exposition aux particules fines dans l'apparition de perturbations de la glycémie, qui sont elles-mêmes précurseurs du diabète sur un temps plus long que le temps de ces études.

GENERAL CONCLUSION

ICAM-1 protein, which expression is being studied in the first article, plays a role in leukocytes adhesion and transmigration from the circulation to the target tissue during inflammatory responses. It is thus possible that PM_{2,5} exposure is responsible for local inflammation of the lungs, and promotes blood leukocytes transmigration from the circulation to distant, target tissues. This might provide an explanation for questioning raised in the second article: how can oxidative stress diffuse efficiently from lungs to the rest of the body. Moreover, ICAM-1 specifically promotes transmigration of leukocytes to adipose tissue which inflammation was indeed evidenced in the second article. These two studies both analyse of subtle perturbations of glycemia (fasting blood glucose and insulin resistance) following PM_{2,5} exposure. They provide objective facts demonstrating a causative role of PM_{2,5} exposure in impaired glucose metabolism that obviously can lead to diabetes on a longer period.

Lexique

Akt: Enzyme (kinase) qui activé lors de son interaction avec les phospholipides membranaires. Elle intervient dna les réponses cellulaires telles que la croissance cellulaire, prolifération, migration et angiogénèse.

Glycémie: Concentration du glucose dans le sang.

Insuline : Hormone sécrétée par le pancréas, et jouant un rôle majeur dans le contrôle de la glycémie.

Interquartile : En statistique, l'écart interquartile mesure la dispersion des données, entre le troisième et le premier quartile.

Médiation: En statistique, une médiation décrit un processus à travers lequel une variable indépendante est susceptible d'influencer une variable dépendante par l'intervention d'une troisième variable, dite variable médiatrice (6). Dans ce cas, la variable indépendante est à l'origine du déclenchement de l'action de la variable médiatrice ou de son intensité, qui elle-même influence la réponse (variable dépendante).

Méthylation: Addition d'un groupement méthyle. Une augmentation de la méthylation des promoteurs de gènes a pu être associée avec une diminution de l'activité transcriptionnelle

Stress oxydant : Excès d'espèces réactives de l'oxygène dans un environnement donné (cellules, circulation sanguine, tissus, etc...).

Publications de référence

1 Tirosh A, et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005; **353**:1454-1462.

2 Biswas SK.. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxid Med Cell Longev* 2016;:5698931.

3 Kampfrath T, et al. Chronic fine particulate matter exposure induces systemic vascular dysfunction via NADPH oxidase and TLR4 pathways. *Circ Res* 2011; **108**:716-726.

4 Brook RD, et al. American Heart Association Council on E, Prevention CotKiCD, Council on Nutrition PA, Metabolism. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; **121**:2331-2378.

5 Pearson JF, et al. Association between fine particulate matter and diabetes prevalence in the U.S. *Diabetes Care* 2010; **33**:2196-2201.

6 Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol* 1986; **51**:1173-1182.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt