

Perturbations métaboliques induites par les pesticides

Laila LAKHAL | laila.lakhal@inra.fr

INRA, UMR1331 Toxalim, Toulouse

Mots clés : **Dimorphisme sexuel, mécanisme d'action, perturbation métabolique, pesticides**

Il existe à l'heure actuelle de nombreuses études, épidémiologiques ou menées sur des modèles animaux, qui laissent à penser que l'exposition aux polluants environnementaux pourrait contribuer à l'augmentation de l'incidence de l'obésité et des maladies métaboliques, comme le diabète de type II, les maladies cardiovasculaires ou encore les stéatoses hépatiques non alcooliques (1). Parmi ces polluants environnementaux, il y a les pesticides qui font partie des contaminants les plus impliqués dans les perturbations endocrino-métaboliques (2). Cependant les mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquels ces polluants engendrent des effets délétères sur la santé sont encore mal connus. Certains pesticides peuvent perturber le système endocrinien via une activation illégitime des voies de signalisation du récepteur aux œstrogènes ou du récepteur aux androgènes ou aux hormones thyroïdiennes. D'autres, comme les pesticides organochlorés, pourraient augmenter la différenciation adipocytaire et la production d'adipokines par les adipocytes. L'ensemble de ces observations suggère un rôle possible des pesticides dans le développement de maladies métaboliques telles que l'obésité et le diabète de type II (6,7). Les deux articles sélectionnés dans cette note illustrent cet effet mettant en jeu une altération de la fonction mitochondriale (Liu et al.) et par une perturbation de l'adipogenèse et de la voie régulée par la protéine kinase activée par l'AMP (Sun et al.).

Les pesticides organochlorés altèrent la fonction mitochondriale dans les hépatocytes et aggravent les troubles du métabolisme des acides gras

Liu Q. et al. (2017). Organochloride pesticides impaired mitochondrial function in hepatocytes and aggravated disorders of fatty acid metabolism. *Sci Rep.*, 7 : p.46339.

Résumé

Les pesticides organochlorés (OCP) sont des polluants organiques persistants, peu sensibles à la dégradation, qui contaminent de manière durable l'ensemble de la chaîne alimentaire. En raison de leurs propriétés lipophiles, ils s'accumulent dans le tissu adipeux, avec pour conséquence une exposition chronique à bas bruit. Le p,p'-dichlorodiphényldichloroéthylène (p, p'-DDE) et le β-hexachlorocyclohexane (β-HCH) sont deux métabolites issus de la biotransformation des OCP par le système de détoxification. Leur présence dans le corps humain est associée à des troubles du métabolisme des acides gras. Cependant, les mécanismes sous-jacents n'ont pas été entièrement clarifiés. Dans cette étude, les souris C57BL/6 mâles adultes ont été exposées à une faible dose de p,p'-DDE et β-HCH pendant 8 semaines. L'accumulation d'OCP dans différents organes a été mesurée, la composition en acides gras hépatiques a été déterminée, et le niveau de certains métabolites du cycle de l'acide tricarboxylique (TCA) a été évalué.

Ces analyses ont montré que :

- Les métabolites p,p'-DDE et β-HCH s'accumulent dans le tissu adipeux et dans le foie, et modifient le contenu en acides gras (AG) hépatiques (augmentation des AG saturés et diminution des AG polyinsaturés).

- L'exposition aux p,p'-DDE et β-HCH induit une accumulation de triglycérides dans les hépatocytes, associée à une altération de la structure des mitochondries des hépatocytes ainsi qu'une diminution de l'expression des gènes impliqués dans la β-oxydation des AG et une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans la lipogenèse.

- L'exposition aux p,p'-DDE et β-HCH provoque un dysfonctionnement mitochondrial caractérisé par une altération du profil métabolique des cellules hépatiques (diminution du malate et du fumarate, augmentation du lactate), une diminution de la respiration et une diminution de la production d'ATP.

En conclusion, ce travail montre que le p,p'-DDE et β-HCH induisent une altération du métabolisme lipidique des hépatocytes, avec une accumulation de lipides dans le foie, associée à une dérégulation de la fonction mitochondriale.

Commentaire

Cette étude porte sur deux métabolites (p,p'-DDE et le β-HCH) issus de la biotransformation de pesticides de la famille des organochlorés, qui sont connus pour provoquer des troubles métaboliques. L'originalité de cette étude réside dans le fait que les auteurs utilisent des métabolites qu'ils ont précédemment identifiés comme étant les principaux métabolites retrouvés chez l'Homme (3) et à des doses représentatives de l'exposition humaine. Ils montrent que l'exposition de souris mâles à ces métabolites conduit à une accumulation de lipides hépatiques et une altération de leur composition. Ils apportent par ailleurs des données sur les mécanismes d'action. Ils montrent que ces pesticides provoquent à la fois une augmentation de la synthèse lipidique ou lipogenèse, et une diminution de leur dégradation (β-oxydation); l'effet cascade est une augmentation des acides gras saturés (SFA) et une diminution

des acides gras polyinsaturés (PUFA). Ces pesticides agissent par ailleurs sur la fonction mitochondriale entraînant une altération des métabolites hépatiques et du cycle de Krebs. Ces données sont importantes pour mieux comprendre comment les pesticides interviennent dans le développement de stéatoses hépatiques non-alcooliques, des pathologies en forte augmentation et pour lesquelles il n'existe pas de traitement à l'heure actuelle.

L'imidaclopride favorise l'adiposité induite par un régime riche en gras chez les souris C57BL / 6J femelles et augmente l'adipogénèse dans les adipocytes 3T3-L1 via la voie médiée par l'AMPK α

SUN Q. et al. (2017). Imidacloprid Promotes High Fat Diet-Induced Adiposity in Female C57BL/6J Mice and Enhances Adipogenesis in 3T3-L1 Adipocytes via the AMPK α -Mediated Pathway. *J Agri Food Chem*, 9 : p.6572-6581.

Résumé

De précédentes études ont montré que l'imidaclopride, un insecticide de la famille des néonicotinoïdes, augmente l'adipogénèse et induit une résistance à l'insuline, dans des essais de culture cellulaire. Il favorise également l'obésité induite par un régime alimentaire riche en gras et la résistance à l'insuline chez les souris C57BL/6J mâles. L'objectif de cette étude est d'évaluer les effets de l'association de l'imidaclopride et d'un régime riche en gras sur le développement de l'adiposité et de la résistance à l'insuline chez des souris C57BL/6J femelles. Les souris ont été nourries avec un régime à teneur en gras faible ou élevée, contenant ou non de l'imidaclopride (0,06, 0,6 ou 6 mg/kg pc/jour) pendant 12 semaines. L'imidaclopride augmente significativement le gain de poids induit par le régime riche en gras, ainsi que le poids du tissu adipeux total et en particulier, du tissu adipeux profond. Le traitement par l'imidaclopride augmente le taux d'insuline plasmatique chez les souris nourries avec le régime riche en gras, sans effets sur d'autres marqueurs de l'homéostasie glucidique. Il induit également des niveaux plus élevés d'insuline et de leptine chez les animaux nourris avec un régime normal. L'AMPK* est une enzyme ubiquitaire, jouant le rôle de senseur métabolique de la cellule, lui permettant de s'adapter aux modifications de son environnement. L'activation de l'AMPK α par le régime riche en gras est significativement diminuée par l'imidaclopride dans le tissu adipeux. Les auteurs montrent que cette action de l'imidaclopride est supprimée par un activateur de l'AMPK sur des cellules adipocytaires (lignée 3T3-L1). Ils montrent également que l'imidaclopride interfère avec la voie de signalisation de l'insuline et induit un stress oxydant cellulaire dans les myotubes C2C12.

En conclusion, les données rapportées dans cet article montrent que l'exposition de souris femelles à l'imidaclopride aggrave les effets d'un régime riche en gras et proposent des hypothèses sur les mécanismes potentiellement en jeu.

Commentaire

Cet article porte sur les effets de l'imidaclopride, un insecticide de la famille des néonicotinoïdes qui représentent la plus grande classe d'insecticides actuellement sur le marché. Elle montre que, comme chez les souris mâles,

l'association d'une exposition à l'imidaclopride avec un régime riche en gras accentue la prise de poids chez les souris femelles. Par contre, contrairement à ce qui est observé chez les souris mâles, les souris femelles co-exposées à l'imidaclopride et au régime riche en gras présentent une augmentation de l'insulinémie sans intolérance au glucose et sans insulino-résistance. Ces résultats peuvent s'expliquer par des différences physiologiques entre mâles et femelles et en particulier par l'effet protecteur des œstrogènes contre le développement de troubles métaboliques. Une autre différence entre mâles et femelles concerne le mode d'action de l'imidaclopride. L'imidaclopride favorise l'adipogénèse par des mécanismes différents chez les mâles ou chez les femelles. Chez les souris femelles, l'imidaclopride interagit avec la voie de signalisation de l'AMPK sans affecter l'expression de la CaMKK β (une Calcium Calmoduline kinase située en amont de l'AMPK), contrairement à ce qui est observé chez les mâles.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les deux articles présentés dans cette note renforcent l'hypothèse d'un lien entre l'exposition aux pesticides et l'augmentation de l'incidence de troubles métaboliques incluant l'obésité et le diabète de type II, comme le suggèrent les nombreuses revues et publications sur le sujet au cours des six derniers mois (1,5,6,7,8). La première étude présentée dans cette note apporte des connaissances approfondies sur le mode d'action de métabolites de pesticides organochlorés utilisés à des doses représentatives de l'exposition humaine. La deuxième étude montre un effet cumulatif entre l'exposition à un pesticide actuellement utilisé, l'imidaclopride, et l'ingestion d'un régime riche en gras sur le développement de l'obésité et de troubles métaboliques. Ces données suggèrent une association positive entre l'exposition aux contaminants environnementaux et le mode d'alimentation dans l'augmentation de l'incidence de l'obésité et des troubles métaboliques associés (8). L'autre information importante de cette note, illustrée dans le deuxième article, est la différence entre mâles et femelles dans le développement des troubles métaboliques sous exposition à des pesticides. Ces données montrent la nécessité de prise en compte de ce dimorphisme sexuel dans les études épidémiologiques, animales mais également au cours de l'évaluation de risque.

GENERAL CONCLUSION

The two articles presented in this paper reinforce the hypothesis of a link between pesticide exposure and the increase in the incidence of metabolic disorders including obesity and type II diabetes, as suggested by numerous reviews and publications on the subject in the last six months (1,5,6,7,8). The first study presented in this note provides more in-depth knowledge of the mode of action of organochlorine pesticide metabolites used at representative doses of human exposure. The second study shows a cumulative effect between exposure to a currently used pesticide, imidacloprid, and ingestion of a high-fat diet in the development of obesity and metabolic disorders. These data suggest a positive association between exposure to environmental contaminants and diet in increasing the incidence of obesity and related metabolic disorders (8). The other important information in this note, illustrated in the second article, is the difference between males and females in the development of metabolic disorders under exposure to pesticides. These data show the need to take into account this sexual dimorphism in epidemiological and animal studies, but also in risk assessment.

Lexique

AICAR : 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide, utilisé comme activateur de l'AMPK.

AMP : Adénosine monophosphate.

AMPK : protéine kinase activée par l'AMP.

ATP : Adénosine Triphosphate.

β -oxidation : dégradation des acides gras.

β -HCH : β -hexachlorocyclohexane.

CaMKK β : protéines de la voie du calcium.

Myoblastes : cellules souches responsables de la formation des muscles squelettiques dans l'embryon.

Myotubes C2C12 : lignée de myoblastes immortalisée.

OCP : pesticides organochlorés.

PUFA : acides gras polyinsaturés.

SFA : acides gras saturés.

Publications de référence

1 **Heindel JJ.** et al. (2017). Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod Toxicol*, 68 : p.3-33.

2 **Lee DH.** et al. (2014). Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocr Rev.*, 35 (4) : p.557-601.

3 **Ji G.** et al. (2016). Organochloride pesticides induced hepatic ABCG5/G8 expression and lipogenesis in Chinese patients with gallstone disease. *Oncotarget*, 7 (23) : p.33689-702.

4 **Sun Q.** et al. (2016). Imidacloprid Promotes High Fat Diet-Induced Adiposity and Insulin Resistance in Male C57BL/6J Mice. *J Agric Food Chem.*, 64 (49) : p.9293-9306.

5 **Lee YM.** et al. (2017). Persistent Organic Pollutants Impair Insulin Secretory Function of Pancreatic Beta-Cells : Human and in Vitro Evidence. *Diabetes*. Jul 18.

Revue de la littérature

6 **Fénichel P.,** Chevalier N. (2017). Environmental endocrine disruptors: New diabetogens? *C R Biol*, 340 (9-10): p.446-452

7 **Xiao X.,** Clark JM., Park Y. (2017). Potential contribution of insecticide exposure and development of obesity and type 2 diabetes. *Food Chem Toxicol*, 105 : p.456-474.

8 **Di Ciaula A.,** Portincasa P. (2017). Diet and contaminants: driving the rise to obesity epidemics? *Curr Med Chem*. May 17.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt