
Résumé EPIdeMICMAC - 2017_1_027

Responsable scientifique : Mme Laurence Payrastra

Organisme : TOXALIM (Research Centre in Food Toxicology) - Toulouse

1. Titre

Projet complet

36 mois

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:

2. Questions à la recherche

PHYTO 2.1 - Améliorer la connaissance des impacts sur l'environnement en lien avec la santé : Caractériser le lien entre l'exposition et l'impact des produits phytopharmaceutiques sur la santé humaine, identifier les incertitudes en vue de les quantifier et de les prendre en compte, et proposer des recherches sur les techniques et les pratiques permettant de réduire cet impact.

ACHIM 2 - Études sur les niveaux d'exposition et évaluation des risques pour les populations vulnérables ou sensibles (enfants, femmes enceintes, personnes atteintes de pathologies...) à des substances toxiques, en particulier cancérigènes, mutagènes reprotoxiques ou les perturbateurs endocriniens (y compris lorsqu'elles sont présentes à des concentrations inférieures au seuil de classement).

CANC 5 - Recherche sur les facteurs de risques environnementaux ou professionnels des cancers pour les populations ciblées d'hommes et de femmes en âge de procréer, de jeunes enfants, d'adolescents et de jeunes adultes (y compris effets transgénérationnels si pertinents).

3. Résumé

Objectif détaillé

Nos résultats préliminaires montrent qu'un mélange de produits phytosanitaires à faibles doses impacte significativement l'homéostasie métabolique. En effet, l'exposition (un an) via l'alimentation de souris à un mélange de 6 pesticides à faibles doses entraîne, de façon sexe spécifique, un surpoids, une intolérance au glucose et une stéatose hépatique. L'inactivation des souris pour le récepteur nucléaire CAR (Constitutive Androstane Receptor) annule ces effets (équipe 1). Par ailleurs, les 2 partenaires ont démontré l'importance de ce récepteur nucléaire dans la régulation hépatique du métabolisme énergétique, l'intégrité du système cérébrovasculaire et des capacités cognitives des souris.

L'objectif de notre projet est de mettre en synergie nos compétences afin d'évaluer l'impact transgénérationnel d'une telle exposition lors de périodes de vulnérabilité périnatales (gestation et lactation). Nous évaluerons chez les descendants les effets d'une telle exposition sur l'homéostasie métabolique, la composition du microbiote intestinal, les troubles neurovasculaires et les perturbations neurovasculaires et comportementales .

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Notre projet permettra d'apporter des arguments mécanistiques sur les liens, maintenant bien établis, entre l'exposition à des produits phytosanitaires et l'apparition de troubles métaboliques comme le diabète (Montgomery 2008), l'obésité (Lee DH 2011), ou la stéatohépatite et son évolution vers l'hépatocarcinome. Nous évaluerons également l'effet de ces expositions sur l'apparition de troubles du comportement et retard de développement cognitif. Des hypothèses récentes suggèrent que les effets obésogènes attribués aux contaminants pourraient dériver d'un effet sur le système nerveux central (Decherf 2011) et/ou d'un effet sur le microbiote intestinal (Snedeker 2012, Claus 2016). Par ailleurs, des données de la littérature à la fois épidémiologiques et expérimentales, suggèrent l'existence de liens étroits entre des modifications métaboliques pathologiques et l'altération de la structure cérébrale et des performances cognitives (Tomassoni 2013). Forts de nos résultats préliminaires et de nos compétences complémentaires, nous

proposons d'étudier pour la première fois les effets d'un mélange de pesticides dans des conditions réalistes d'exposition (choix des pesticides, doses et voie d'exposition) lors d'une exposition maternelle chronique pendant une période de vulnérabilité importante : la période périnatale. Ce projet devrait ainsi nous permettre de mieux comprendre les conséquences fonctionnelles : i) composition/activité du microbiote intestinal influençant potentiellement la fonctionnalité des fonctions dépendantes de ce microbiote chez l'adulte (immunité, métabolisme) ; ii) modifications du métabolisme énergétique hépatique et rôle du récepteur nucléaire CAR dans ces effets iii) intégrité du système neurovasculaire et troubles cognitifs in vivo.

Argumentation du choix des questions

Notre projet permettra de caractériser le lien entre l'exposition et l'impact des produits phytopharmaceutiques sur le développement des stéatohépatites et de leur évolution vers des hépatocarcinomes, troubles neurocomportementaux, dans des conditions réalistes d'exposition. Notre projet, focalisé sur une période de vulnérabilité, apportera des données concernant l'évaluation des risques pour les populations sensibles.

Nos résultats préliminaires montrent qu'une exposition de souris adultes à un mélange de pesticides entraîne des perturbations métaboliques significatives. Ce projet nous permettra de savoir si l'exposition à ces mêmes composés lors d'une période de vulnérabilité (gestation et lactation) peut accroître ou non ces effets métaboliques. La période périnatale est aussi une période de vulnérabilité particulière aux effets des toxiques sur le système neurovasculaire et sur la composition du microbiote intestinal. L'étude du rôle du récepteur nucléaire CAR dans ces effets améliorera nos connaissances sur les mécanismes de toxicité de ces contaminants environnementaux.

Description des méthodes mises en œuvre

Sem 1-3 exposition des animaux parents pendant les phases de gestation et lactation 4 groupes 8 souris femelles (WT ou KO, exposées non exposées) à l'aliment enrichi avec le mélange de pesticides/ suivi chez les males F1 du poids corporel, de la prise alimentaire, du comportement, video-electroencephalography (EEG ; e.g., quantification des ondes thêta/gamma et corrélation avec test de mémoire), test de tolérance insuline, glucose, récupérations des différents échantillons (foie cerveau TA sang fèces urines) chez les souris males jeunes (4-6 semaines); adultes (8-12 semaines) et âgées (>24 semaines)

Sem 4-5 analyses extraction des données et interprétations

Sem 6 Valorisation

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Toxalim - Toulouse

Responsable de l'équipe : M. Hervé Guillou

Membres

, Temps/projet : 12,00 mois
, Temps/projet : 12,00 mois
, Temps/projet : 18,00 mois
, Temps/projet : 18,00 mois

Equipe 2 : Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF) - Montpellier

Responsable de l'équipe : M. Nicola Marchi

Membres

, Temps/projet : 12,00 mois
, Temps/projet : 7,00 mois
, Temps/projet : 18,00 mois

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 186 120 € TTC