

Les interactions entre contaminants chimiques et maladies hépatiques

Laila Mselli-Lakhal

► **To cite this version:**

Laila Mselli-Lakhal. Les interactions entre contaminants chimiques et maladies hépatiques : Activation synergique de récepteurs nucléaires par des mélanges de xénobiotiques. Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, ANSES, 2019, pp.14-15. anses-02446788

HAL Id: anses-02446788

<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-02446788>

Submitted on 21 Jan 2020

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.

Les interactions entre contaminants chimiques et maladies hépatiques

Activation synergique de récepteurs nucléaires par des mélanges de xénobiotiques

Laila MSELLI-LAKHAL, Inra UMR 1331
Toxalim, Toulouse

Marina Grimaldi, IRCM Inserm U896 CRLC,
Montpellier / **William Bourguet**, CBS CNRS
UMR 5048 Inserm U1054, Montpellier

Étude en cours depuis 2016 (durée : 40 mois)
– *Financement : 197.585 € - Contact :*
laila.lakhal@toulouse.inra.fr

Mots-clés : stéatose hépatique, pathologie du foie, cirrhose, hépatocarcinome, foie, suralimentation, obésité, diabète, insulino-résistance, maladie métabolique, produit chimique, contaminant, xénobiotique, mélange, environnement, plastifiant, composé organochloré, pesticide, perturbateur endocrinien, récepteur nucléaire, toxicologie, exposition multiple, mélange, risque sanitaire, synergie, criblage, in vitro, in vivo, œstrogène, éthynylestradiol

Les stéatoses hépatiques non alcooliques (aussi appelées NAFLD³⁶) sont des maladies de plus en plus répandues dans les pays occidentaux. Leur prévalence, selon l'OMS³⁷, se situe entre 20 et 40%. Ces maladies du foie, qui se déclarent chez des personnes qui ne boivent pas ou très peu d'alcool, représentent un ensemble de désordres hépatiques, allant d'une simple accumulation de graisse dans le foie (stéatose) à une inflammation plus grave (NASH³⁸) pouvant évoluer en cirrhose et en carcinome hépatocellulaire.

Une des causes de ces maladies hépatiques est la suralimentation ou la malbouffe. Les autres facteurs de risques comportent l'obésité, le diabète, la résistance à l'insuline et les altérations cardiovasculaires (ex. taux élevé de

³⁶ De l'anglais, "Non-alcoholic fatty liver disease".

³⁷ World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, *Stéatose hépatique non alcoolique et stéato-hépatite non alcoolique*, juin 2012, p. 8

³⁸ De l'anglais, "Non-alcoholic Steato-Hepatitis". Maladie aussi appelée « maladie du soda » ou « maladie du foie gras » humain.

cholestérol ou de triglycérides dans le sang). Mais l'augmentation des apports caloriques et la diminution de l'activité physique, au cours de ces dernières années, ne suffisent pas à expliquer l'épidémie actuelle d'obésité et des pathologies métaboliques associées.

Les contaminants chimiques

Les contaminants chimiques, présents dans notre environnement, sont également suspectés d'avoir des propriétés de type obésogène, diabétogène ou stéatogène c'est-à-dire de contribuer au développement de ces troubles métaboliques en perturbant la balance énergétique des organismes. Ceci concerne les plastifiants (comme le bisphénol A ou les phtalates), des composés de la famille des organoétains ou encore certaines substances organochlorées, considérées comme des polluants organiques persistants (comme le DDT utilisé comme pesticide). Comment ces contaminants agissent-ils ?



Illustration 8 : Emballages alimentaires (Crédits : iStock by Getty Images)

Les récepteurs nucléaires

À ce jour, les mécanismes par lesquels ces contaminants contribuent au développement des NAFLD restent méconnus. L'activation inappropriée de deux récepteurs nucléaires, comme PXR et PPAR γ , pourrait y contribuer. En effet, ces facteurs de transcription jouent un rôle important dans l'expression des gènes impliqués dans les phénomènes de détoxification cellulaire :

- PXR, récepteur impliqué dans le métabolisme des médicaments ;

- PPAR γ , récepteur des acides gras³⁹.

Or, ces deux récepteurs sont activés par des ligands (lipophiles) ; ils ont une poche de liaison volumineuse, susceptible d'accueillir des combinaisons de plusieurs molécules et de conduire à de possibles interactions ou effets synergiques entre les différents types de contaminants.

Le projet de recherche : XENOMIX

Une des préoccupations majeures de la toxicologie actuelle concerne précisément l'évaluation des risques sanitaires liés à une exposition multiple aux contaminants environnementaux. En effet, il est fréquemment avancé que des effets susceptibles d'addition, et pire de synergie, des différents contaminants ne sont pas actuellement pris en compte dans les procédures actuelles d'évaluation du risque.

Le but du projet XENOMIX est d'étudier les effets synergiques potentiels de mélanges de contaminants environnementaux (xénobiotiques) sur l'activation des formes murines et humaines des deux récepteurs nucléaires, PXR⁴⁰ et PPAR γ ⁴¹.

Méthodologie

Le projet comporte trois types d'approches :

- Un criblage *in vitro* de 320 xénobiotiques comprenant entre autres le TNC, l'EE2, le MEHP, le PFOA et leurs analogues ;
- Une analyse biochimique et cristallographique pour caractériser l'interaction entre les composés seuls ou en mélange et les récepteurs nucléaires ;
- Une étude *in vivo* à l'aide de souris sauvages et transgéniques invalidées pour

ces récepteurs nucléaires. Cette étude concernera les couples de molécules pour lesquelles les activations synergiques les plus importantes ont été observées *in vitro*.

Résultats *in vitro* préliminaires.

Nous avons observé une synergie de liaison et d'activation du récepteur hPXR par des dérivés du TNC (CNC, CC, heptachlore...) et de l'EE2 (E2, E1).

Nous avons mis en évidence une double liaison de PFOA et MEHP sur hPPAR γ avec cependant une faible synergie d'activation.

³⁹ Il pilote par exemple, l'expression de l'enzyme responsable des triglycérides.

⁴⁰ Il s'agit notamment de combinaisons entre le transnonachlore et certains de ses analogues et l'éthinylestradiol (EE2) ainsi que d'autres estrogènes.

⁴¹ Il s'agit de combinaisons entre des phtalates et des composés perfluorés.