



PROGRAMME
NATIONAL
DE RECHERCHE
SUR LES
PERTURBATEURS
ENDOCRINIENS

⦿ PCB, diabète de type 2 et obésité

Dr VILLARD PH (UMR 1260 INRA) et Dr NALBONE G (UMR
626 Inserm)



Diabète de type 2 et Obésité

Une épidémie mondiale



⊙ L'augmentation dramatique des maladies métaboliques qui s'explique en partie:

⊙ Allongement de l'espérance de vie

⊙ Modification de notre comportement

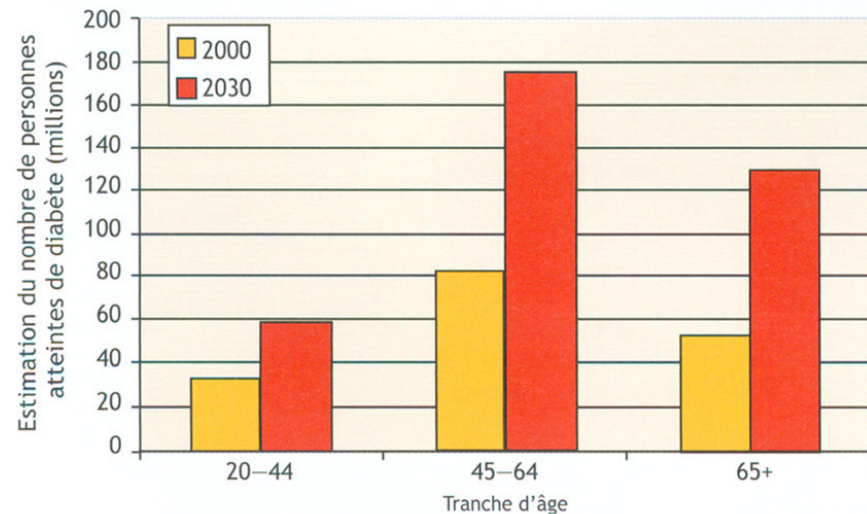
⊙ Alimentation trop riche en sucres et lipides

⊙ Sédentarité

⊙ Facteurs génétiques

⊙ Rôle de l'environnement

⊙ Résidus de polluants et alimentation



Prévision de l'augmentation du diabète de type 2 entre 2000 et 2030 dans le monde (Helfenstein et al., 2006)

PCB et santé

- ⊙ Utilisés jusque dans les années 80 comme isolant dans les transformateurs électriques, comme lubrifiant...
- ⊙ Composés lipophiles chimiquement stables → vPvB
- ⊙ 2 grands types:
 - ⊙ PCB plan → composés « Dioxin-like » agonistes de AhR
 - ⊙ PCB non plan qui seraient des agonistes de CAR
- ⊙ Toxicité comparable aux dioxines
 - ⊙ Probablement cancérogènes chez l'homme (groupe 2A)
 - ⊙ Perturbateurs endocriniens
 - ⊙ Immunotoxiques
 - ⊙ Tératogènes
 - ⊙ Maladies métaboliques

PCB et maladies métaboliques

⊙ Lien entre exposition aux PCB et la survenue du diabète de type 2 ou du syndrome métabolique

⊙ Données épidémiologiques

- ⊙ Consommation d'aliments contaminés par les PCB (poissons benthiques)
- ⊙ Plusieurs études dont celle de NHANES qui montre une forte association avec le diabète de type 2
- ⊙ Résultats similaires avec les dioxines

⊙ Données expérimentales

- ⊙ Modifications de l'expression de gènes impliqués dans la gluconéogenèse, la lipogenèse, le métabolisme des lipides et la sécrétion de l'insuline
- ⊙ Modifications du statut pro-inflammatoire et oxydatif



PCB, diabète de type 2 et obésité



⊙ PCB étudiés

- ⊙ PCB DL (PCB 118)
- ⊙ PCB non DL (PCB 153)
- ⊙ Faible et forte doses

⊙ Mise en œuvre de deux approches complémentaires

- ⊙ Approche *in vivo* chez la souris
 - ⊙ Régime normal ou diabétogène
- ⊙ Approche *in vitro*
 - ⊙ Pré-adipocytes humains en culture
 - ⊙ Radeaux lipidiques et microparticules (différenciation de cellules 3T3L1 en adipocytes)

Approche *in vivo* chez la souris

⊙ Modifications géniques induites par les PCB

⊙ Principaux tissus cibles du diabète de type 2 (tissu adipeux viscéral, foie, muscle, hypothalamus, colon)

⊙ Puces Agilent® pan-génomiques (IFR125, Marseille)

⊙ Voies de l'inflammation

⊙ Signal insulinique

⊙ Différenciation adipocytaire

⊙ Etude de certains mécanismes moléculaires (rôle de AhR)

⊙ Modification de la fonction plaquettaire

⊙ Microscopie intra-vitale (Dr Pnaicot-Dubois, Inserm U 559)

⊙ Souris KO pour AhR (Dr Pineau, INRA Toulouse)

Approche *in vitro*

⊙ Pré-adipocytes humains

- ⊙ Exposition lors de l'induction de la différenciation ou après la différenciation
- ⊙ Etude des modifications géniques (puces Agilent® pan-génomiques - IFR125)
- ⊙ Dosage des adipokines (Luminex®, IFR125)

⊙ Etude des radeaux lipidiques et des micro-particules

- ⊙ Radeaux lipidiques issus de cellules fibroblastiques murines 3T3L1 différenciées en adipocytes
- ⊙ Conséquences sur les propriétés physicochimiques (distribution de la flotiline et de la cavéoline)
- ⊙ Distribution membranaire de la forme mature active d'ADAM17 (régulation de la libération de $TNF\alpha$)

Résultats attendus

- ⊙ Meilleure connaissance des mécanismes moléculaires et biochimiques à l'origine des effets pro-diabétogènes des PCB
 - ⊙ Mise en évidence de cibles moléculaires → nouvelles stratégies préventives
 - ⊙ Développement d'une méthode de toxicogénomique permettant l'évaluation de l'impact des PCB (applicable à d'autres POP) sur la fonction adipocytaire
 - ⊙ Propositions de définition de doses à partir desquelles on pourra suspecter des effets sensibles sur la biologie du tissu adipeux et l'hémostase



Merci de votre attention