

En direct de DIETECOM
Paris, 9-10 mars 2006

Polluants vectorisés par l'aliment et fonctionnement adipocitaire
une conférence de Luc Méjean (ENSAIA-INPL, Nancy)

La conférence présentée par Luc Méjean repose sur une observation faite lors d'une expérience sur des adipocytes isolés de souris : la présence de benzo[a]pyrène (*voir encadré*) inhibe la lipolyse induite par l'adrénaline alors que la lipogénèse n'est pas affectée.

Qu'est-ce que le benzo[a]pyrène ?

Le benzo[a]pyrène appartient à la famille des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), composés issus de la combustion (chauffage urbain, échappements de voitures...), qui sont volatils ce qui explique qu'on les trouve déposés sur les fourrages et de là dans la chaîne alimentaire. Ces composés, hydrophobes et lipophiles, sont mutagènes et cancérigènes aux doses toxiques.

Protocole expérimental

Une suspension cellulaire est obtenue à partir de tissu adipeux de souris. On y ajoute des substrats (glucose et acides gras) et de l'insuline, ou de l'adrénaline, afin de simuler un état de lipogénèse ou de lipolyse. Par ailleurs, on ajoute un polluant liposoluble, du benzo[a]pyrène. On dose ensuite un certain nombre de paramètres biologiques, pour mesurer l'effet lipolytique ou lipogénétique.

La mesure des taux de triglycérides intra-adipocitaires rapportés à la concentration protéique suite à l'expérience de lipogénèse, montre que celle-ci n'est pas affectée par la présence de benzo[a]pyrène.

En revanche, une dose de 10µM de benzo[a]pyrène (dose est très inférieure à celle trouvée dans le lait issu de zones de grande contamination) suffit pour inhiber significativement la lipolyse. En effet, sa présence entraîne une diminution significative du taux d'acides gras libres libérés lors de la lipolyse, accompagnée d'une diminution du taux de glycérol, et ce dans un rapport de 3 / 1.

Mécanisme d'action *in vitro* sur des adipocytes de souris...

La recherche du mécanisme d'action du benzo[a]pyrène sur le processus de lipolyse passe par l'étude des "chemins de la lipolyse". L'adrénaline, qui induit la lipolyse, agit par action sur le récepteur bêta-adrénergique ; l'action du benzo[a]pyrène passe-t-elle par ce récepteur ?

La substitution de l'adrénaline par la noradrénaline à une même concentration produit les mêmes effets.

Celle par l'isoprotérénol, choisi pour son action adrénergique non spécifique, aboutit aussi à l'inhibition lipolytique.

Enfin la lipolyse induite respectivement par la dobutamide, le salbutamol et le BRL 37344, agonistes sélectifs des β_1 , β_2 et β_3 récepteurs adrénergiques, est inhibée par la présence de benzo[a]pyrène dans le milieu d'incubation.

Au contraire, la forskoline active directement l'adénylate cyclase : la lipolyse qu'elle induit n'est pas affectée par l'ajout au milieu d'activation du benzo[a]pyrène.

Enfin, l'addition de benzo[a]pyrène ne modifie pas l'effet lipolytique des toxines pertusiques et cholériques.

L'action sur la lipolyse du benzo[a]pyrène passe donc bien par une action sur le récepteur bêta-adrénergique.

En résumé : lorsque la lipolyse est induite *in vitro* sur l'adipocyte de souris par un agoniste des récepteurs de type bêta-adrénergiques, la présence de benzo[a]pyrène inhibe le processus lipolytique. On peut donc qualifier le benzo[a]pyrène d'agent bêta-bloquant. Dans le cas inverse, l'effet du polluant n'est pas retrouvé.

...et sur des adipocytes humains

Le même phénomène d'inhibition lipolytique se retrouve lorsqu'on fait l'expérience sur du tissu humain, et avec une dose cinquante fois moins importante de benzo[a]pyrène.

L'interprétation de ce phénomène doit être soumise à une prudence extrême. Mais ces résultats décrivent un phénomène intéressant, peut-être moins nouveau qu'il n'y paraît...

Tous les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) n'ont pas le même effet que le benzo[a]pyrène sur l'adipocyte isolé : le naphthalène, le pyrène ou le phénanthrène n'ont pas d'action sur la lipolyse aux doses utilisées ; par contre le chrysène, le fluoranthène, le fluorène, l'acénaphthène ou l'anthracène ont un effet d'inhibition de la lipolyse induite. Pourquoi certains HAP ont cet effet et d'autres non ? Ce n'est pas une question de nombre de cycles benzéniques, ni une question de liposolubilité ; la question reste donc ouverte.

D'autant que le phénomène n'est pas spécifique des HAP. Il se retrouve avec d'autres substances hydrophobes donc liposolubles.

Les polychlorobiphényles (PCB), interdits aujourd'hui mais qui ont été très utilisés entre les années 1930 et 1985 par le secteur agricole, et demeurent présents dans notre environnement, ont le même effet que le benzo[a]pyrène sur la réponse de l'adipocyte à la stimulation adrénergique.

Des effets analogues ont été identifiés pour les dioxines et les furanes...

Mais aussi, pour des molécules réputées non polluantes... L'acétaldéhyde et l'acrylamide (molécule très présente dans les emballages des aliments).

Que se passe-t-il *in vivo* ?

Que se passe-t-il lorsque l'on travaille, non plus sur des cellules isolées, mais sur des animaux ? L'expérience a été réalisée sur des souris mâle C57bl/6J à qui l'on a administré des doses de benzo[a]pyrène par voie intrapéritonéale.

Le protocole a consisté à comparer la lipacidémie de groupes d'animaux ayant reçu du benzo[a]pyrène puis de l'adrénaline à celle d'homologues ayant reçu la même dose de polluant mais

chez qui la lipolyse n'avait pas été stimulée. Il apparaît une différence significative entre les deux groupes.

Une dose de 0,5 mg/kg suffit à induire une baisse significative de la lipacidémie (taux d'acides gras dans le sang) induite *in vivo* par l'adrénaline, chez les animaux "pollués" comparés à des témoins n'ayant reçu qu'une injection du vecteur du benzo[a]pyrène.

Il y a bien *in vivo* inhibition de la lipolyse puisque la glycérolémie est aussi affectée.

Suite à ces résultats, un protocole d'intoxication chronique a été mis en œuvre, sous forme d'une injection intra-péritonéale tous les deux jours pendant quatorze jours. A l'issue de ces quatorze jours, la lipacidémie à jeun des souris polluées est identique à celle des témoins. Par contre, la réponse à l'adrénaline est inhibée dans le groupe des souris ayant reçu du benzo[a]pyrène. Et, surtout, les animaux pollués grossissent significativement plus que les animaux témoins, sans qu'une modification évidente de la consommation et du comportement alimentaire n'ait été détectée.

Evolution pondérale

L'utilisation d'un appareil de mesure de la conductivité électrique du corps de l'animal, permet de mettre en évidence une augmentation significative de la masse grasse. Les animaux grossissent plus lorsqu'ils reçoivent du polluant que lorsqu'il n'en reçoivent pas. La raison est encore inconnue : perte d'appétit ? ... pourtant on ne note pas de baisse de consommation décelable ; diminution des besoins ? modification du niveau d'activité physique ? modification du niveau de la thermogénèse ? En l'absence de réponse, il convient de rester très prudent.

Un travail présenté au Congrès de la SFN en novembre dernier par Nathalie Grova *et al* alimente la réflexion. Du benzo[a]pyrène est injecté à des souris Balb/c par voie intrapéritonéale à des doses variables (0, 0,02, 0,2, 2, 20, 200 mg/kg/jours) afin d'étudier des phénomènes comportementaux. Des effets ne sont observés qu'aux doses de 20 et 200 mg/kg/jour. Une des différences entre les animaux ayant reçu de faibles doses (0,02, 0,2 et 2 mg/kg/j) et ceux ayant reçu des fortes doses (20 et 200 mg/kg/j) réside dans le fait que les animaux du premier groupe "prennent du poids" tandis que ceux du deuxième groupe "maigrissent".

Déjà en 1983, un papier de Hutcheon *et al*¹ établissait une corrélation positive entre l'obésité et la pollution par le benzo[a]pyrène.

Conclusion : et si la pollution avait un lien avec l'obésité ?

Si les travaux de Méjean et ses collaborateurs ne permettent pas encore d'arriver à une conclusion, ils constituent sans aucun doute une piste de recherche fort intéressante. A creuser...

Pour en savoir plus sur les HAP :

Rychen G, Modalités et risques de transfert des micropolluants organiques dans la chaîne alimentaire, Lettre Scientifique de l'IFN n° 106, mai 2005.

¹ Hutcheon DE, Kantrowitz J, Van Gelder RN, Flynn E, Factors affecting plasma benzo[a]pyrene levels in environmental studies, Environmental research, 21, 104-110, 1983.