



Institut National de la Recherche Agronomique

Contribution de l'unité de recherche 'Xénobiotiques' de Toulouse au Réseau Européen CASCADE

Les denrées alimentaires sont les vecteurs potentiels de résidus d'un ensemble de substances désignées sous le terme de xénobiotiques qui comprennent tout à la fois :

- des contaminants de l'environnement (PCB, dioxines, métaux lourds),
- des composés provenant des matériaux au contact des aliments (plastiques, papiers)
- ou encore des substances intentionnellement introduites dans la chaîne alimentaire (produits phytosanitaires, médicaments vétérinaires, additifs alimentaires).

Ces xénobiotiques sont associés dans l'assiette du consommateur aux constituants alimentaires dont certains, tels que les phytoestrogènes, peuvent avoir une activité biologique indésirable.

D'une manière générale, le risque de toxicité aiguë pour les contaminants chimiques présents dans notre alimentation est à écarter dans les pays de l'UE, les résidus étant présents à l'état de traces. Seules de mauvaises conditions d'utilisation ou des accidents conduisant à des contaminations importantes de la chaîne alimentaire sont susceptibles d'entraîner des teneurs résiduelles élevées pouvant porter atteinte à la santé publique. Il ne peut cependant pas être totalement exclu que des substances actives puissent, même à très faibles doses, entraîner à très long terme des désordres biologiques chez des individus particulièrement sensibles ou encore lorsqu'elles sont associées à d'autres xénobiotiques. Cette problématique mérite d'être posée, en particulier pour des composés capables de modifier le statut hormonal des organismes vivants.

Les perturbateurs endocriniens et le métabolisme

Les animaux et l'homme disposent de plusieurs systèmes de défense qui leur permettent de neutraliser puis d'éliminer rapidement ces substances chimiques exogènes. En particulier, il existe un arsenal enzymatique capable de les transformer, ce qui conduit généralement à l'inactivation et l'excrétion de ces composés. Il existe cependant de nombreux exemples qui montrent que le métabolisme d'agents chimiques peut être à l'origine de la formation de métabolites toxiques pouvant entraîner des dysfonctionnements graves de l'organisme.

Les perturbateurs endocriniens n'échappent pas à cette règle et pour plusieurs d'entre eux, l'effet qu'ils provoquent nécessite en premier lieu une bioactivation métabolique. Cette bioactivation a été mise en évidence pour les effets estrogéniques des polluants organochlorés, mais également pour d'autres effets, tels que ceux observés sur le fonctionnement thyroïdien ou le récepteur aux glucocorticoïdes. L'identification et la quantification des métabolites produits à partir d'une substance dont on veut connaître la toxicité est donc nécessaire à la compréhension de ses mécanismes d'actions, à l'évaluation du risque pour le consommateur, à la mise en place de plans de contrôle.

Le rôle de premier plan que peut jouer le métabolisme dans l'impact de substances classées parmi les perturbateurs endocriniens mérite également que l'on intègre cette composante dans la stratégie de développement de tests destinés à mettre en évidence les effets de ce type. Il est indispensable, en particulier pour les systèmes *in vitro* basés sur des lignées ou des organismes cellulaires de savoir ce que ces systèmes sont capables de prendre en charge en matière de biotransformation.

Les enzymes qui interviennent dans ce processus peuvent être induites ou inhibées par les xénobiotiques qu'elles métabolisent entraînant de ce fait une modification de la réponse biologique. Par ailleurs, les systèmes impliqués dans ces réactions (tels que cytochromes P450 ou les transférases) sont également responsables du métabolisme hormonal. Ce type de perturbation, associé au métabolisme des hormones stéroïdiennes est un mécanisme important de la perturbation endocrinienne.

Contribution au sein du réseau CASCADE

La contribution de l'unité de recherche 'Xénobiotiques' de Toulouse est précisément de prendre en charge l'ensemble de la composante métabolique pour les composés modèles sélectionnés par le réseau CASCADE et de déterminer, par des approches chimiques, biologiques ou intégratives (par exemple métabonomique) comment et en quoi ces composés se transforment.

Ces recherches doivent permettre de répondre aux questions suivantes :

- Les métabolites formés sont-ils plus ou moins actifs que la molécule de départ ?
- Y a-t-il des conditions qui favorisent l'inactivation/l'activation des produits toxiques ?
- Les tests biologiques que le réseau entend développer prennent-ils en compte le facteur métabolique ?
- Le métabolisme des hormones est-il perturbé par les contaminants chimiques présents dans notre alimentation ?
- Au plan du métabolisme, quelles extrapolations peut-on faire entre poisson-souris-batracien-homme ?
- Dans les aliments, faut-il rechercher la molécule initiale ou d'autres substances qui en sont issues mais qui sont plus persistantes ou plus toxiques ?

Contact scientifique :

Jean-Pierre CRAVEDI

Unité Mixte de Recherche Xénobiotiques - INRA /ENVT

Centre INRA de Toulouse

tél. : 05 61 28 50 02 / 54 84

mél : jean-pierre.cravedi@toulouse.inra.fr

Contact presse :

Service de presse INRA, tél. : 01 42 75 91 69