MÉTABOLOMIQUE, MÉTABONOMIQUE ET SÉCURITÉ ALIMENTAIRE : PROTECTION DE LA SANTÉ DES CONSOMMATEURS

par Alain **Paris**[1]

Traçabilité et évaluation de l'impact des xénobiotiques sur la santé humaine et animale

La métabonomique conjugue deux approches, la première, la métabolomique, démarche analytique qui consiste à produire à haut débit et à quantifier des empreintes métaboliques, la seconde, la statistique multivariée, qui consiste à traiter les données pour faire apparaître les facteurs structurant et résumant l'information, eu égard au questionnement à l'origine de l'exploration fonctionnelle ainsi réalisée. De cette approche peuvent ressortir différents ensembles de biomarquage qui représentent autant d'hypothèses pouvant aider à interpréter les disruptions métaboliques induites par des perturbations toxiques mais aussi à les hiérarchiser. Cet outil possède des propriétés qui s'apparentent de fait à celles d'un microscope, un microscope particulier dit à « réseau métabolique », puisque ce sont les variations dans ce réseau qui permettent de mesurer l'effet des perturbations qui sont appliquées. Différents exemples permettent ainsi de mieux illustrer ce « potentiel », tant dans la caractérisation de matrices d'origine végétale pour tracer potentiellement des produits alimentaires issus de variétés de plantes génétiquement modifiées (PGM), que dans la caractérisation de l'impact de certains traitements physiologiques (hormones), ou de caractériser l'effet de substances toxiques ingérées, qu'elles soient connues (phtalates) ou non (*Hypochoeris radicata*).

Les travaux originaux conduits dans l'UMR 1089 de l'INRA-Toulouse sur le thème des PGM ont permis de mieux caractériser l'impact des facteurs génétiques (variétal et transgénique) et des facteurs agronomiques sur le phénotype métabolique de tubercules de pomme de terre examiné par spectrométrie de masse (Py-MAB-ToF MS) sur deux campagnes successives. Bien que mesurables, les effets imputables aux gènes insérés dans les différents cultivars étudiés, qu'ils procurent une protection au virus Y de la pomme de terre ou une capacité de métabolisation des nitrates, ont un impact modeste sur le phénotype métabolique des tubercules, les facteurs liés aux conditions de culture (traitement pesticide) et au cultivar ayant un impact beaucoup plus important. Une exploration métabonomique de la qualité alimentaire de ces différents cultivars réalisée chez le rat a permis, là aussi, de hiérarchiser l'importance de certains de ces facteurs, le facteur cultivar ayant un effet majeur comparativement à celui de l'événement génétique étudié.

Chez l'animal, la physiologie peut être perturbée à dessein pour améliorer les performances de croissance des animaux. L'utilisation de stéroïdes anabolisants se traduit là aussi par une modification mesurable des profils métaboliques de bovins traités avec des androgènes ou des œstrogènes. L'identification des biomarqueurs et l'interprétation des modifications des voies métaboliques concernées, ont permis de faire émerger, en une perspective unifiée, près de 40 ans d'observations biochimiques fractionnaires. Depuis ce premier travail, l'expérience acquise a été utilement mise à profit pour mieux caractériser, dans une cohorte de sportifs de haut niveau, les disruptions métaboliques imputables à la prise de corticoïdes ou de substances à activité

[1] Directeur de recherche INRA, UMR1089- Xénobiotiques, Toulouse.

Copyright – Académie d'Agriculture de France – 2008. Séance du 18 juin 2008.

corticotrope, de substances à activité somatotrope ou bien de composés à activité androgénique. Les analyses en cours permettent de faire apparaître des ensembles de biomarquage métabolique relativement indépendants les uns des autres, dont nous pouvons espérer qu'ils pourront servir à reconstruire ensuite des signatures métaboliques complexes témoignant de l'utilisation de cocktails de substances.

Une autre caractéristique de cette approche dite sans a priori est de pouvoir mettre en relation différents ensembles de biomarquage, ceci afin de mieux révéler l'étendue des altérations biologiques induites par des xénobiotiques. Les pthalates, agents permettant de renforcer la souplesse de matières plastiques, sont des inducteurs de peroxysomes réputés puissants chez les espèces murines. Une réévaluation complète de leur spectre « d'altération fonctionnelle » est en cours afin de mieux déterminer la dose sans effet pour l'homme. L'approche métabolomique, couplée à une exploration transcriptomique, a permis de détecter des variations du métabolisme général et du métabolisme hépatique à une dose faible, réputée sans effet jusqu'alors. Plus encore, cette étude a permis de découpler les variations du métabolisme reflétant celles physiologiques, vraisemblablement réversibles, de celles, plus fortes, attestant un réel impact toxique. Une altération de la voie de biosynthèse de la thréonine, non décrite jusqu'à présent, a pu être ajoutée à l'ensemble des effets imputables aux phtalates.

Enfin, dans un dernier exemple, une approche voisine mettant en relation la métabonomique et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire a permis de qualifier la souris comme un modèle possible de disruptions métaboliques induites par une plante toxique pour le cheval, la Porcelle enracinée (*Hypochoeris radicata*). L'ingestion de cette plante est à l'origine de troubles neuromusculaires graves dans l'espèce équine (harper australien ou Australian Stringhalt) ; aucune thérapie n'est possible pour l'instant. Bien que cette maladie soit connue depuis 150 ans, l'étiologie et les mécanismes physiopathologiques sont pour l'instant ignorés. Cette démarche a permis de pointer un biomarqueur candidat dans le cerveau de rongeurs. Ce biomarqueur majeur a déjà été décrit dans d'autres troubles neurologiques comme ceux retrouvés par exemple chez des diabétiques.

La métabonomique, qui allie analyse métabolomique et analyse statistique multidimensionnelle, s'avère être un outil efficace pour mieux définir des métriques caractérisant les perturbations d'origine toxique des systèmes vivants, ces métriques pouvant à l'avenir aider à renforcer l'expertise toxicologique des substances xénobiotiques retrouvées dans les aliments.

Copyright – Académie d'Agriculture de France – 2008. Séance du 18 juin 2008.