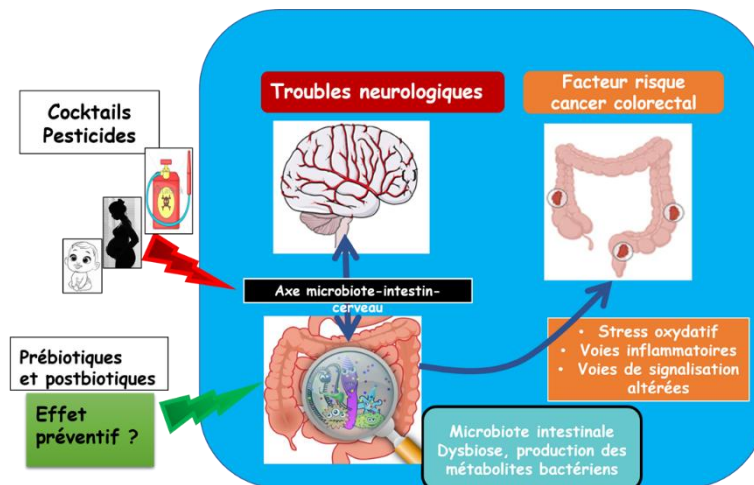


Malgré les réglementations visant à limiter l'utilisation des pesticides, l'exposition mondiale à ces substances chimiques demeure à des niveaux élevés. Alors que les études expérimentales examinent souvent les effets d'une exposition aiguë à un pesticide isolé, la population est continuellement exposée à des cocktails de pesticides, dont les effets sont mal compris. Cette exposition constante représente un défi majeur pour la santé publique, entraînant une augmentation de la prévalence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, de divers cancers et des troubles neurologiques. La relation entre les pesticides et les maladies dépend non seulement de la quantité d'exposition, mais également du moment et de la durée de celle-ci, avec des impacts significatifs, notamment pour les mères et pendant la période périnatale.



PESTIPREDIS

- Étudier (in vitro) l'impact des pesticides sur le MI, les barrières et le CCR et déterminer comment les AGCC atténuent les dysfonctionnements intestinaux et cérébraux chez les mères et leur bébés



PNR EST – Présentation des projets financés en 2024

Les effets néfastes sont influencés par la capacité des pesticides ingérés à franchir des barrières cellulaires hautement sélectives, notamment la barrière intestinale (BI) et la barrière hémato-encéphalique (BHE). Le microbiote intestinal (MI) joue également un rôle crucial dans la régulation des contaminants alimentaires, contribuant à l'homéostasie intestinale. Nos recherches, ainsi que des études menées par d'autres laboratoires sur des animaux, montrent qu'une exposition prolongée à certains pesticides pendant la grossesse altère le MI, ainsi que la BI et la BHE, chez les mères et leurs descendants. Par ailleurs, plusieurs études épidémiologiques menées sur des cohortes humaines ont établi un lien entre l'exposition aux pesticides et le développement du cancer colorectal (CCR).

Un intérêt croissant se manifeste pour l'utilisation potentielle des prébiotiques, tels que l'inuline, et des postbiotiques, comme les acides gras à chaîne courte (AGCC) tels que le propionate et le butyrate, pour prévenir les perturbations du MI et le dysfonctionnement de la BI et de la BHE, ainsi que le développement du CCR. Bien que ces études confirment à la fois les dangers des pesticides et l'effet préventif des prébiotiques, les mécanismes par lesquels ils agissent sur ces barrières restent flous en raison des incertitudes concernant les relations de cause à effet et de la complexité des modèles utilisés, notamment in vitro.

Dans le cadre de ce projet, notre objectif est de déterminer les effets d'un cocktail de pesticides, comprenant l'Imazalil, le Glyphosate et le Chlorpyrifos, sur le MI, la BI, la BHE et le développement du CCR. Nous chercherons à comprendre comment les AGCC atténuent de manière significative les dysfonctionnements observés au niveau intestinal et cérébral, tant chez les mères que chez leurs descendants. L'approche in vitro proposée dans ce projet, qui modélise les interactions physiologiques complexes de l'intestin au cerveau, permettra de répondre à trois questions principales :

(i) Quels sont les effets des métabolites microbiens suite à une exposition à un mélange de polluants à faibles doses sur la transformation du phénotype intestinal, la perméabilité de la BI et de la BHE ?

(ii) Quels sont les mécanismes moléculaires sous-jacents ?

(iii) Une intervention précoce par une supplémentation en probiotiques peut-elle atténuer ces effets chez la mère ainsi que la susceptibilité des descendants au développement de maladies neuro-inflammatoires et du CCR ?

L'utilisation de modèles humains in vitro permettra d'établir des courbes dose-réponse et d'analyser l'exposition chronique à de faibles doses de pesticides. En comprenant les facteurs prédisposant au déséquilibre du MI et aux maladies associées, telles que le CCR et les maladies dégénératives, des stratégies de prévention pourront être développées, ayant un impact majeur sur la santé publique. Par ailleurs, en établissant le lien entre l'exposition aux pesticides et le risque de néoplasie colique, nous pourrions identifier des cibles membranaires susceptibles de servir de biomarqueurs ou de stratégies thérapeutiques potentielles.



PESTIPREDIS

