



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **9 juillet 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **JULIEN Benoit**

Titre de la thèse : « *Caractérisation des effets métaboliques d'un mélange de polluants à faibles doses sur un modèle de souris déficientes en œstrogènes* »



Résumé

La ménopause est un facteur de risques associé au développement des maladies métaboliques. Du fait de ce déficit hormonal, les femmes ménopausées pourraient présenter des risques particuliers une fois exposées à des agents chimiques capables de perturber le système endocrinien.

Pour en savoir plus, nous avons mis au point un modèle de souris ovariectomisées supplémentées ou non en œstradiol (E2), et exposées de manière chronique à un mélange de polluants (TCDD, PCB153, DEHP et BPA) ajoutés à une alimentation obésogène. Chaque polluant est utilisé à une dose équivalente à la Dose Journalière Tolérable, et l'exposition recouvre différents stades de développement, incluant ou non la période maternelle (gestation + lactation).

Nos résultats indiquent qu'en condition d'obésité induite par le régime, l'ovariectomie accentue la prise de poids, l'intolérance au glucose et l'insulino-résistance chez les souris femelles adultes. Ce phénotype est associé à une diminution de la signalisation œstrogénique dans le foie et une dérégulation de l'adipogenèse et de l'inflammation dans le tissu adipeux. De manière intéressante, le mélange de polluants réduit l'impact délétère de l'ovariectomie sur le phénotype métabolique, possiblement par une amélioration de la signalisation œstrogénique dans le foie et le tissu adipeux. Nos résultats suggèrent fortement que ces effets dépendent d'une exposition maternelle.

En conclusion, nous montrons que notre mélange de polluants possède une activité œstrogéno-mimétique. Ceci pourrait avoir une implication dans la compréhension du rôle des polluants environnementaux dans le développement des maladies métaboliques chez la femme en transition ménopausique.