



EVALUATION DU LIEN ENTRE ENVIRONNEMENT CHIMIQUE, OBESITE ET DIABETE



Contacts :

André Cicoella (Paris) : 06 35 57 16 82 - Gilles Nalbone (Marseille) : 06 50 45 79 30

Réseau Environnement Santé 148 du faubourg Saint-Denis 75010 Paris

<http://www.reseau-environnement-sante.fr> - Tél : 09 51 59 08 35

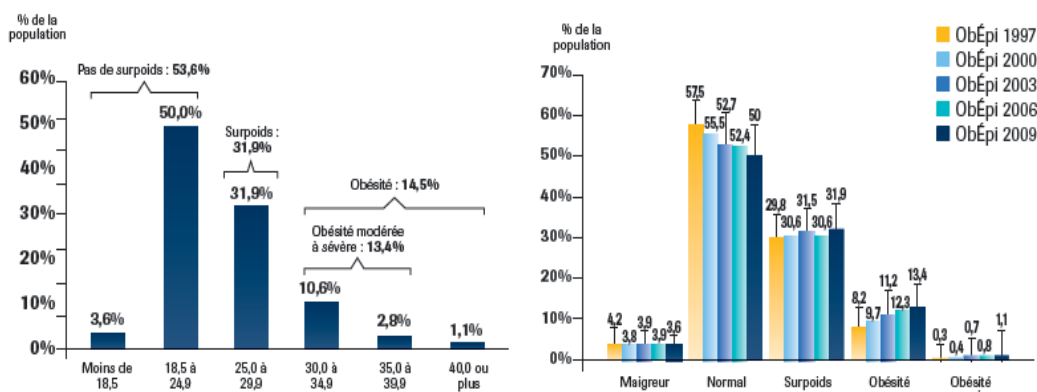
Sommaire

Contexte : Une épidémie mondiale de maladies métaboliques	1
Des plans de lutte contre ces maladies insuffisants	2
Obésité / Diabète : la pollution chimique comme facteur explicatif complémentaire	3
Perturbateurs endocriniens	4
Substances obésogènes et diabétogènes : des preuves expérimentales et épidémiologiques	5
En conclusion	6

Contexte : Une épidémie mondiale de maladies métaboliques

Les maladies non transmissibles sont responsables de la mort de 36 millions de personnes en 2008, soit 63% des décès dans le monde (contre 37 % pour les maladies infectieuses). La proportion relative sera à l'échéance de 2015 selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 70 %/30 %.

Au premier rang de ces maladies, se trouvent les maladies métaboliques. L'OMS estime à près de 700 millions le nombre de personnes obèses d'ici à 2015, avec une augmentation de 75% en 10 ans. Le diabète est une des conséquences majeures de l'obésité, mais a aussi ses causes propres. En 1995, il touchait 30 millions dans le monde. Aujourd'hui il affecte près de 220 millions de personnes et les prévisions sont de 366 millions d'ici 2030. En France, selon l'étude ObEpi (2009), 32% des plus de 18 ans, soit 14 millions de personnes, sont en surpoids et 14,5%, soit 6,5 millions, sont considérées comme obèses, cette proportion ayant doublé entre 1997 et 2009.



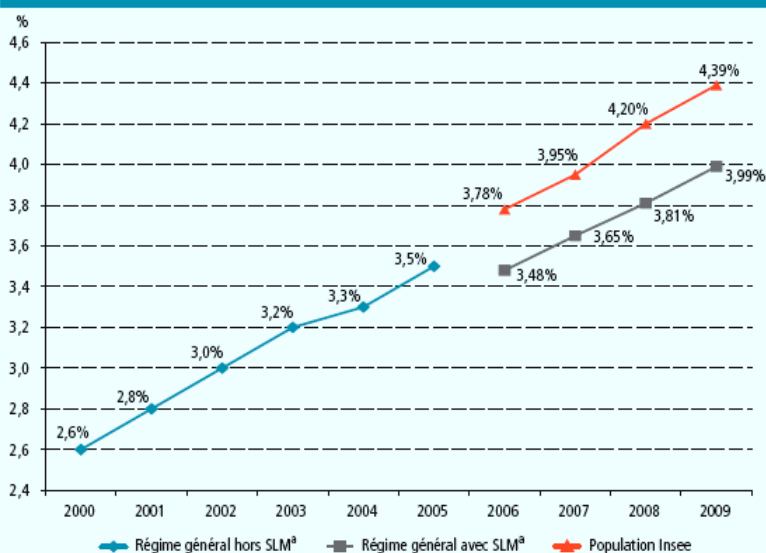
En 2009, 14,5% des Français sont obèses et 31,9% sont en surpoids

Une augmentation moyenne relative de l'obésité de + 5,9% par an depuis 12 ans

Source : Obépi, 2009

En France, selon les chiffres du Régime Général de l'Assurance Maladie sur les Affections de Longue Durée, l'incidence du diabète a presque doublé entre 2000 et 2008 (+93%) et la prévalence atteint près de 1,8 millions d'individus qui sont à 90 % des diabètes de type 2, directement liés à l'obésité. Le coût annuel supplémentaire du diabète est en France de 1 milliard d'euros.

Figure 1 Évolution de la prévalence du diabète traité entre 2000 et 2009 (régime général de l'assurance maladie, France) / **Figure 1** Trends in prevalence rates of treated people with diabetes between 2000 and 2009 (general scheme of the French National Health Service, France)



— Période 2000-2005 : réf Kusnik-Joinville O, Weill A, Salanave B, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2005 ? Pratiques et Organisation des Soins 2007;38(1):1-12.

— Période 2006-2007 : réf Kusnik-Joinville O, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité en France en 2007 : un taux de prévalence proche de 4 % et des disparités géographiques croissantes. Bull Epidemiol Hebd. 2008;(43):409-13.

— Période 2008-2009 : réf Ricci P, Blotière PO, Weill A, Simon D, Luppin P, Ricordeau R, Allemand H. Diabète traité en France : quelles évolutions entre 2000 et 2009 ? Bull Epidemiol Hebd. 2010;(42-43):425-31.

^a SLM = sections locales mutualistes (mutuelles des fonctionnaires et des étudiants).

Des plans de lutte contre ces maladies insuffisants

Actuellement la dimension pollution chimique/obésité/diabète n'est prise en compte dans aucun des trois plans nationaux de santé publique, en raison de l'absence de passerelle entre eux. D'une part, le Plan National Santé Environnement (PNSE) ne se préoccupe pas d'alimentation (bien que certains plans régionaux aient décidé de l'inclure dans leur champ) et d'autre part, le Plan National Nutrition Santé et le Plan Obésité ne se préoccupent pas de la pollution chimique.

Le sujet se retrouve ainsi orphelin. Le rapport du RES « Evaluation du lien entre environnement chimique, obésité et diabète (ECOD) » vise à permettre de combler ce vide et à amener à un examen en commun de cette question, par principe, transversale aux trois plans.

Le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. L'obésité est considérée comme une maladie par l'OMS depuis 1997.

Le diabète, caractérisé principalement par l'hyperglycémie c'est-à-dire une concentration sanguine élevée en sucre, est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, hormone qui régule la glycémie, ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit (résistance à l'insuline). Le diabète s'installe progressivement à partir du syndrome métabolique, caractérisé par la conjonction d'anomalies glucidiques et lipidiques associées à une surcharge graisseuse, un état pro-inflammatoire, et à l'hypertension. Un diabète non contrôlé conduit avec le temps à des atteintes graves de nombreux systèmes organiques et plus particulièrement des nerfs et des vaisseaux sanguins et du pancréas. Diabète et obésité prédisposent aux maladies cardiovasculaires (hypertension, athérosclérose, thrombose).

Depuis les années 80, l'accent a été mis sur les mesures hygiéno-diététiques pour lutter contre l'obésité et le diabète. Cette stratégie reposait sur l'analyse selon laquelle l'obésité était la conséquence d'un déséquilibre entre une alimentation de plus en plus énergétique et une activité physique de plus en plus restreinte. Différents programmes d'action ont été mis en place sur la base de cette analyse, mais force est de constater que cela n'a pas été suffisant pour inverser la tendance de l'épidémie, tout au mieux l'ont-ils ralenti dans certains cas (jeunes enfants).

Parallèlement, des données scientifiques de plus en plus nombreuses ont mis en évidence le rôle important joué par la pollution chimique dans cette épidémie, notamment celle provenant de substances de type **perturbateur endocrinien** (PE) agissant sur les organes régulateurs de la lipémie et de la glycémie (tissu adipeux, foie, pancréas, muscles squelettiques).

Le tissu adipeux ne peut plus être considéré comme un simple lieu de stockage de réserve calorique, mais doit être également considéré comme un organe sous contrôle hormonal, lui-même assimilable à une véritable glande endocrine par les nombreux médiateurs actifs qu'il sécrète. A ce titre, il est donc susceptible d'être perturbé par l'action de polluants capables d'altérer les régulations endocrines.

Le développement sans précédent de l'industrie chimique dans l'après-guerre s'est accompagné au fil des décennies d'une contamination généralisée de l'ensemble des écosystèmes et des êtres humains.

Historiquement, l'attention s'est d'abord focalisée sur les substances organochlorées de 1^{ère} génération désignées depuis sous le terme juridique de Polluants Organiques Persistants (POP) du fait de leur grande stabilité et leur affinité pour les tissus adipeux. La plupart ont été développées dans des usages de type pesticides, comme le DDT, ou d'agents ignifugeants comme les PCB. Bien qu'interdites aujourd'hui d'utilisation, ces molécules se retrouvent aujourd'hui encore dans l'environnement avec leurs produits de dégradation comme les dioxines. Les retardateurs de flamme polybromés, développés plus tardivement en réponse à ces premières interdictions, se sont avérés avoir les mêmes propriétés, mais à ce jour, seule une partie de cette famille a été retirée du marché. Les perfluorés, utilisés comme anti-adhésifs, sont également des POP en voie d'interdiction. Si les impacts des POP sur la faune ont été à l'origine de la Convention de Stockholm, ce n'est que récemment que s'élucide peu à peu leur mécanisme de toxicité. Toutes ces substances sont des perturbateurs endocriniens (PE) : elles ont la capacité d'interférer sur la régulation hormonale.

De nombreux autres PE, notamment le bisphénol A (BPA) et les phtalates, sans être persistants n'en sont pas moins ubiquistes ; par leur utilisation massive comme additifs de plastiques ou ingrédients de produits de consommation, ils sont très présents dans la sphère domestique, et en particulier dans l'alimentation, notamment en raison de la contamination provenant des contenants alimentaires. Un certain nombre de pesticides comme certains organophosphorés et l'atrazine sont également des PE. La contamination de la population humaine à toutes ces substances est quasi-totale quels que soient les pays.

Les perturbateurs endocriniens bouleversent l'approche classique « la dose fait la poison » et imposent une nouvelle grille de lecture toxicologique où la période d'exposition est cruciale, les faibles doses ont plus d'impact que les fortes, la période de latence est grande entre exposition et pathologie, les effets sont potentiellement transgénérationnels. Le fœtus ou le nouveau-né soumis à la perturbation du système hormonal pourra développer plus tard dans sa vie des troubles métaboliques et développementaux potentiellement transmissibles à sa descendance par des altérations épigénétiques (c.à.d. de l'environnement biochimique des gènes, sans atteinte de la séquence de l'ADN). Cet ensemble d'effets est résumé désormais par les scientifiques sous le terme « d'origines toxiques développementales des pathologies chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte ».

Substances obésogènes et diabétogènes : des preuves expérimentales et épidémiologiques

Des données expérimentales de plus en plus nombreuses mettent en évidence une perturbation du métabolisme glucido-lipidique sous l'effet des PE, notamment aux niveaux d'imprégnation correspondant à ceux de la population humaine. Le BPA et les phtalates ainsi que les composés organoétains, génèrent à faible dose une obésité chez les animaux exposés *in utero* ou pendant la lactation. La résistance à l'insuline, annonciatrice du diabète, est également augmentée suite à l'exposition aux faibles doses de ces substances.



Une étude réalisée par la biologiste du NIEHS Suzanne Fenton montre que des souris exposées pendant la période prénatale au PFOA étaient plus susceptibles de devenir obèses à l'âge adulte.

Source: Environ Health Perspect • volume 120 | number 2 | February 2012

De nombreuses données *in vitro* et *in vivo* suggèrent que les POPs se stockent dans le tissu adipeux, à partir duquel ils peuvent indirectement impacter la sécrétion de l'insuline et interférer avec l'adipogénèse (désigne la fabrication du tissu adipeux et le stockage de lipides par les adipocytes). Les métaux comme le cadmium, le mercure ou l'arsenic et les particules fines atmosphériques (PM_{2,5}) perturbent le métabolisme glucido-lipidique *via* un mécanisme principalement de stress oxydant. On parle désormais de polluants obésogènes et diabétogènes pour caractériser les effets physiopathologiques de toutes ces substances.

Les études épidémiologiques réalisées dans le cadre de grands programmes nationaux, notamment les enquêtes NHANES aux Etats Unis, ont permis de mettre en évidence, un excès de diabète au niveau d'imprégnation de la population générale pour les polluants dont les PCB, le BPA, les phtalates et le cadmium ou d'exposition atmosphérique aux particules fines (PM_{2,5}). Dans les pays les plus impactés par la pollution de l'eau par l'arsenic, le lien entre pollution hydrique et diabète est avéré. Un excès de diabète a été également trouvé dans une population professionnellement exposée à certains pesticides organochlorés ou organophosphorés. L'extrapolation à la population générale reste encore à démontrer pour ces derniers. La co-exposition entre alimentation calorique et polluants chimiques (BPA, atrazine, POPs, arsenic) peut potentialiser l'obésité ou le diabète.

LES GRANDES FAMILLES DE SUBSTANCES OBESOGENES ET DIABETOGENES

Mécanismes de perturbation endocrinienne

PRODUITS PHARMACEUTIQUES

- Distilbène (interdit en 77)

COMPOSES ORGANIQUES NON PERSISTANTS

- Bisphénol A (BPA) (plastiques)
- Phtalates (plastiques)

POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS

- PCB (isolants)
- Dioxines (dérivés de combustion)
- Polybromés (ignifugeants)
- Perfluorés (anti-adhésifs)

PESTICIDES

- Certains Organophosphorés (OP)
- Atrazine

ORGANOMETALLIQUES

- Organoétains

Autres mécanismes (stress oxydant principalement)

METAUX

- Cadmium
- Mercure et organomercuriels
- Nickel
- Arsenic

POLLUTION DE L'AIR

Particules fines PM_{2,5}

En conclusion

Même s'il est encore nécessaire de développer la recherche en ce domaine, les données sont cependant suffisantes pour prendre en considération la pollution chimique comme un axe complémentaire aux deux axes classiquement retenus (alimentation et sédentarité) dans la compréhension de l'épidémie d'obésité et de diabète.

Un important effort de recherche est à développer pour mieux caractériser les polluants et en connaître leur physiopathologie, en priorité en examinant spécifiquement l'impact sur le métabolisme glucido-lipidique des perturbateurs endocriniens actuellement répertoriés. Cet effort doit aussi se porter sur les effets combinés des trois facteurs que sont l'alimentation, la sédentarité et les polluants chimiques et sur les mécanismes transgénérationnels des altérations épigénétiques induites par les polluants, l'alimentation, et l'association des deux.

En conclusion, le Réseau Environnement Santé demande que :

- 1) la pollution chimique par les PE soit, dans les délais les plus brefs, examinée de façon commune dans les plans nationaux PNSE, PNNS, Plan Obésité et Plan Alimentation, qui, à ce jour, ne la prennent pas en considération.
- 2) l'élaboration d'une action réglementaire urgente sur les PE dont le risque obésogène et diabétogène est attesté par les données scientifiques incontestables publiées à ce jour. Cette réponse réglementaire doit se décliner à trois niveaux :

A l'échelle européenne, l'établissement de critères pour l'identification des PE et la reconnaissance d'une catégorie PE à part entière dans les réglementations REACH, pesticides et biocides, devant conduire à leur interdiction progressive.

Au niveau national, le futur gouvernement doit adopter un plan de santé publique visant une exposition humaine nulle aux perturbateurs endocriniens. Aux Etats-Unis, un tel plan fait l'objet d'un projet de loi déposé devant le Sénat américain par le sénateur John Kerry sous le nom de *Endocrine Disrupters Prevention Act* qui dit en substance : la protection du développement de l'enfant exige que « l'organisme d'aucun parent ne soit contaminé par un perturbateur endocrinien ».

- 3) la question de la protection des diabétiques et des obèses du point de vue de leur exposition aux substances obésogènes et diabétogènes fasse l'objet de recommandations de la part de la Haute Autorité de Santé complémentaires des mesures hygiéno-diététiques.

C'est toute la société qui doit se mobiliser sur les enjeux des perturbateurs endocriniens, professionnels de santé, agences sanitaires, formation médicale, organismes de santé, industriels, instances politiques et société civile. Outre les désordres métaboliques, les PE sont également associés aux atteintes à la reproduction, à certains cancers hormono-dépendants et à des troubles neurocomportementaux. Les éliminer de notre environnement représente donc un enjeu majeur de santé publique qui doit nous permettre d'initier une mutation vers une médecine non plus uniquement curative mais dans laquelle la prévention devrait occuper une place prépondérante. Notre santé mais aussi celle des générations futures en dépend. Elle sera également garante d'une meilleure maîtrise du financement des coûts de santé publique dont on mesure actuellement l'énorme gouffre.