



# EVALUATION DU LIEN ENTRE ENVIRONNEMENT CHIMIQUE, OBESITE ET DIABETE (Projet ECOD)

André Cicoella, Conseiller scientifique à l'INERIS

Gilles Nalbone, Directeur de Recherche émérite INSERM

Sylvie Laot-Cabon, chargée de mission à la HAS

Mars 2012

---

Projet réalisé avec le soutien de la Fédération Nationale de la Mutualité Française

## RESUMÉ

### *L'épidémie mondiale de maladies métaboliques*

Les maladies non transmissibles sont responsables de la mort de 36 millions de personnes en 2008, soit 60% des décès dans le monde (contre 40 % pour les maladies infectieuses), dont 80% dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. La proportion relative sera à l'échéance de 2015 selon l'OMS de 70 %/30 %. Cette situation a conduit l'Organisation Mondiale de la Santé à organiser à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'ONU, les 19 et 20 septembre 2011, une conférence de haut niveau pour faire face à ce qui est qualifié par elle d'épidémie mondiale. Les Etats membres ont adopté à cette occasion une déclaration visant à mettre en œuvre des politiques de prévention et de traitement de ce type de maladies et reconnu « *que ces maladies constituent l'un des principaux défis pour le développement au 21ème siècle* ».

Dans un document préparatoire de cette conférence, Margaret Chan, directrice générale de l'OMS, considérait que « *pour certains pays, il n'est pas exagéré de décrire la situation comme une catastrophe pour la santé, pour la société et surtout pour les économies nationales... (qui) peut submerger même les nations les plus riches si les causes profondes de l'épidémie, qui sont principalement liées aux modes de vie, ne sont pas abordées* ».

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 France, selon les chiffres des Affections de Longue Durée du Régime Général, l'incidence du diabète a presque doublé entre 2000 et 2008 (+93%). En 2007, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France a été estimée à 3,95%. Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente puisqu'il représente environ 92 % des personnes diabétiques contre 6% pour le diabète de type 1. Diabète et obésité sont souvent liés mais sont cependant à considérer séparément. En effet, tous les obèses ne deviennent pas systématiquement diabétiques puisqu'un tiers environ développe un diabète, le plus souvent de type 2, alors que plus de 80% des diabétiques de type 2 sont en surcharge pondérale avec 40% d'obèses. Le coût annuel supplémentaire du diabète est en France de 1 milliard d'euros.

Le syndrome métabolique (SM) est caractérisé par la conjonction de troubles d'origines glucidique et lipidique associés à une surcharge graisseuse, un état pro-inflammatoire, une hypertension, le tout prédisposant au diabète de type 2 et aux maladies cardiovasculaires. Le SM n'est pas en soi une pathologie mais représente un ensemble d'anomalies métaboliques et fonctionnelles annonciatrices du diabète. En

France, la prévalence était estimée en 2004 entre 16 % et 22,5 % (homme) et 11 % et 18,5 % (femme) selon les définitions et les études.

### ***La pollution chimique comme facteur explicatif supplémentaire des maladies métaboliques***

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 que 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, processus aggravé chez certains sujets par des polymorphismes génétiques de susceptibilité. Différents programmes d'action ont été mis en place depuis plusieurs années sur la base de cette analyse. Bien qu'une stabilisation de l'obésité soit observée en France chez les jeunes enfants (7-9 ans) et tend à se ralentir chez les adultes aux Etats-Unis, force est de constater que ces mesures ont été insuffisantes pour vraiment inverser la tendance.

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.

La notion de perturbation endocrinienne a été formulée, il y a 20 ans, dans la déclaration de Wingspread publiée à la suite de la rencontre d'un groupe de scientifiques autour de Theo Colborn, dont le livre « L'Homme en voie de disparition » relate la genèse de cette idée. L'accent a été mis au départ sur l'impact de ces substances sur la reproduction, mais on s'est aperçu au cours de la dernière décennie, que l'impact sanitaire était beaucoup plus large que celui portant sur la seule reproduction.

Plus particulièrement, 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 substances dites obésogènes et/ou diabétogènes, dont l'usage s'est développé dans l'après-guerre et qui ont contaminé l'Homme et l'ensemble de l'écosystème.

Ce sont principalement des substances organochlorées baptisées Polluants Organiques Persistants (POP) du fait de leur grande stabilité, qui 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 produits de substitution comme les polybromés se sont avérés avoir les mêmes propriétés, mais à ce jour, seule une partie a été retirée du marché. Les perfluorés sont mis en cause à partir d'études montrant un lien avec l'hyperuricémie, bioindicateur dont l'augmentation est impliquée dans le développement du diabète.

D'autres perturbateurs endocriniens, notamment le bisphénol A et les phtalates, sont encore aujourd'hui très présents dans la sphère domestique, via les matières plastiques, mais aussi via l'alimentation, notamment en raison de la contamination provenant des contenants alimentaires. Un certain nombre de pesticides comme les organophosphorés et l'atrazine sont également des perturbateurs endocriniens. La contamination de la population humaine par ces substances est quasi-totale quels que soient les pays.

### ***Le changement de paradigme des Perturbateurs Endocriniens***

Il est maintenant bien démontré que les perturbateurs endocriniens ne suivent pas le principe classique de la toxicologie qui a fondé la réglementation actuelle des substances chimiques et est résumé dans le paradigme énoncé au 16<sup>ème</sup> siècle par le médecin-alchimiste Paracelse : « C'est la dose qui fait le poison ».

Les PE agissent selon un nouveau paradigme synthétisé par l'Endocrine Society aux Etats Unis en juin 2009 autour du principe « C'est la période qui fait le poison ». Les effets toxiques concernent en priorité ceux qui à la suite d'une exposition pendant la gestation se manifestent, pendant l'enfance et à l'âge adulte, voire même sur les générations suivantes. La relation dose-effet n'est pas linéaire et on observe d'une façon générale un effet plus fort à faible dose qu'à forte dose, celui-ci pouvant de plus être amplifié en cas de co-exposition (l'effet cocktail), laquelle correspond à la réalité des expositions humaines. L'effet transgénérationnel s'explique par des mécanismes épigénétiques scellant les bases des « origines toxiques développementales des pathologies chez l'adolescent et l'adulte » désormais mises en avant par de nombreux scientifiques.

Le distilbène (DES), médicament utilisé dans l'après-guerre jusqu'au début des années 70 comme hormone de synthèse a apporté la preuve que les impacts observés expérimentalement chez les animaux pouvaient l'être également chez l'Homme.

Ce changement de paradigme a été adopté par l'ANSES dans son dernier rapport relatif au bisphénol A et tout récemment par l'Académie de Médecine dans son rapport sur cancer et perturbateurs endocriniens.

### ***Substances obésogènes et diabétogènes : des preuves expérimentales et épidémiologiques***

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

De nombreuses données *in vitro* et *in vivo* suggèrent que les POP se stockent dans le tissu adipeux, à partir duquel ils peuvent indirectement impacter la sécrétion de l'insuline et interférer avec l'adipogénèse. Les métaux comme le cadmium, le mercure ou l'arsenic et les particules fines (PM<sub>2,5</sub>) 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, notamment comme l'étude de la cohorte NHANES aux Etats Unis, ont permis de mettre en évidence, après ajustement sur l'Indice de Masse Corporelle (IMC), un excès de diabète au niveau d'imprégnation de la population générale pour les POP et le cadmium ou au niveau d'exposition atmosphérique pour les particules fines (PM<sub>2,5</sub>). 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 hypercalorique et polluants chimiques peut potentialiser l'obésité ou le diabète (BPA, atrazine, POP, arsenic).

D'autres composés, qui n'agissent pas par le même mécanisme de perturbation endocrinienne, comme les édulcorants de synthèse peuvent également favoriser de manière indirecte l'obésité et le diabète en perturbant le contrôle de la satiété. Le tabagisme maternel induit obésité et diabète chez l'enfant. Ceci peut être un cofacteur de risque.

### ***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. Ce sujet devrait faire l'objet d'un examen commun aux plans nationaux PNSE, PNNS, Plan Obésité et Plan Alimentation, qui, à ce jour, ne le prennent pas en considération.

Un important effort de recherche est à développer pour découvrir d'autres polluants, en priorité en examinant spécifiquement l'impact sur le métabolisme glucido-lipidique des perturbateurs endocriniens actuellement répertoriés, ainsi que pour mieux identifier les effets transgénérationnels liés à la co-exposition des trois facteurs alimentation, sédentarité et polluants chimiques.

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

Plus largement, la question de la lutte contre l'obésité et le diabète vient conforter la nécessité de traiter la question des PE dans l'esprit qu'a résumé le sénateur américain John Kerry, ancien candidat démocrate à la présidence des Etats Unis, dans son projet de loi déposé devant le Sénat américain (« Endocrine

Disrupters Prevention Act »): « l'organisme d'aucun parent ne doit être contaminé par un perturbateur endocrinien ».

## REMERCIEMENTS

---

Les auteurs remercient chaleureusement les Prof. A. Basdevant, S. Czernichow, S. Hercberg, et P. Jouannet pour leurs commentaires précieux et leurs remarques constructives apportés à ce rapport. Un grand merci au Dr Laurent Chevallier, président de la commission alimentation du Réseau Environnement Santé.

# PLAN

<b>RESUMÉ</b>	<b>1</b>
<b>Remerciements</b>	<b>5</b>
<b>GLOSSAIRE ET ACRONYMES</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>12</b>
<b>PARTIE 1 – LES TROUBLES METABOLIQUES</b>	<b>13</b>
<b>I. SYNDROME METABOLIQUE</b>	<b>13</b>
1. Définition	13
2. Epidémiologie	14
3. Morbidité et mortalité attribuables au SM	14
4. Physiopathologie du SM	15
<b>II. OBESITE ET SURPOIDS</b>	<b>17</b>
1. Définition	17
2. Epidémiologie	18
3. Morbidité et mortalité attribuables à l'obésité et au surpoids	21
4. Physiopathologie	25
<b>III. DIABETE</b>	<b>26</b>
1. Définition	26
2. Epidémiologie	27
3. Morbidité et mortalité dues au diabète	30
4. Physiopathologie	31
<b>IV. CONSEQUENCES ECONOMIQUES</b>	<b>31</b>
<b>V. ANALYSE DES CAUSES</b>	<b>32</b>
1. Analyse classique	32
2. La mise en cause du paradigme énergétique classique et l'émergence de la pollution chimique	32
<b>PARTIE 2 - CHANGEMENTS DE PARADIGME EN TOXICOLOGIE</b>	<b>36</b>
<b>I. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS</b>	<b>36</b>
1. Historique	36
<b>II. EPIGENETIQUE</b>	<b>39</b>
1. Définition et données générales	39
2. Epigénétique et maladies métaboliques	42
3. Mécanismes d'action des polluants chimiques	45
<b>PARTIE 3 - LES GRANDES FAMILLES DE POLLUANTS OBESOGENES ET DIABETOGENES</b>	<b>46</b>

<b>I. DISTILBENE</b>	<b>47</b>
1. Utilisation	47
2. Exposition	47
3. Effets sur le métabolisme glucido-lipidique	47
<b>II. COMPOSES ORGANIQUES NON PERSISTANTS</b>	<b>48</b>
1. Bisphénol A (BPA)	48
2. Phtalates	57
<b>III. POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS</b>	<b>61</b>
1. Utilisation	61
2. Exposition	63
3. Imprégnation	65
4. Effets sur le métabolisme glucido-lipidique	65
<b>IV. PESTICIDES</b>	<b>71</b>
1. Composés organophosphorés (OP)	71
2. Atrazine	75
<b>V. METAUX ET COMPOSES ORGANOMETALLIQUES</b>	<b>77</b>
1. Généralités	77
2. Effets sur le métabolisme glucido-lipidique	78
<b>VI. POLLUTION DE L'AIR</b>	<b>82</b>
1. Généralités	82
2. Données expérimentales	83
3. Données épidémiologiques	83
4. Mécanismes d'action	85
<b>Partie 4 - COFACTEURS DE RISQUE</b>	<b>86</b>
<b>I. TABAGISME</b>	<b>86</b>
1. Exposition	86
<b>II. ALIMENTATION ET POLLUANTS CHIMIQUES</b>	<b>89</b>
1. Effet synergique	89
2. Influence sur le choix d'alimentation	91
3. Les édulcorants	91
4. Phytohormones	94
<b>III. ENVIRONNEMENT SOCIO-PROFESSIONNEL</b>	<b>95</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>99</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>103</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>116</b>



## GLOSSAIRE ET ACRONYMES

---

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique

**AHS** : Agriculture Health Study (Etude sur la Santé des Agriculteurs)

**ANSES** : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

**ATDSR** : Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Agence pour le Registre des Substances Toxiques et des Maladies)

**ATP III** : Adult Treatment Panel III (guide d'experts sur la détection, l'évaluation et le traitement de l'hypercholestérolémie)

**Béta HCH** : Béta-hexachlorocyclohexane (organochloré – sous-produit de l'insecticide lindane)

**BPA** : Bisphénol A

**CERHR** : Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (Centre pour l'Evaluation des Risques sur la Reproduction Humaine) ; Centre de recherche lié au NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences, Institut National des Sciences de la Santé Environnementale) , institut en charge de la santé environnementale au sein des Instituts Nationaux de la Santé des Etats Unis.

**CNAM** : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

**DDT** : Dichlorodiphényltrichloroéthane

**DEHP** : Di(2-EthylHexyle) Phtalate

**DEP** : Diethyl Phtalate

**DES** : DiEthylstilbestrol ou « Distilbène »

**DJA** : Dose Journalière Admissible

**EFSA** : European Food Safety Authority (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments)

**ELFE** : Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance

**EPA** : Environmental Protection Agency (Agence de Protection de l'Environnement des Etats Unis)

**EPIC** : European Prospective Investigation of Cancer (Etude Prospective Européenne sur le Cancer et la nutrition)

**EWAS** : Environment Wide Association Study (Etude des associations environnementales)

**FDA** : Food and Drug Administration (Agence de l'Alimentation et des Médicaments des Etats Unis)

**GABA** : (acide  $\gamma$  Aminobutyrique) : neurotransmetteur non peptidique ayant un rôle comme inhibiteur de la décharge neuronale

**GLP-1** : Glucagon-like Peptide (polypeptide à effet anorexigène)

**GWAS** : Genome Wide Association Study (Etude des associations génomiques)

**Glucocorticoïdes** : stéroïdes, naturels ou de synthèse, ayant une action sur le métabolisme protidique et glucidique.

**HbA1c** : Hémoglobine glycosylée ou glyquée

**HOMA** : Homeostasis Model Assessment (indice d'insulino résistance définie comme la diminution de la sensibilité ou de la réactivité aux actions métaboliques de l'insuline).

**IAC** : Indice d'Adiposité Corporelle

**IC 95%** : Intervalle de Confiance à 95 % (L'IC95% signifie qu'il y a 95 % de probabilité pour qu'une valeur se trouve dans un intervalle donné).

**IDF** : International Diabetes Federation (Fédération Internationale du Diabète - représente plus de 200 associations dans 160 pays)

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**INERIS** : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques

**INRA** : Institut National de Recherche Agronomique

**INRS** : Institut National de Recherche et de Sécurité

**INSERM** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

**IPCS** : International Program on Chemical Safety (Programme International sur la Sécurité Chimique)

**MetS ou SM** : Syndrome métabolique

**MOT – DOT** : mono-n-octylétains (MOT) et les di-n-octylétains (DOT)

**MSA** : Mutualité Sociale Agricole

**NCEP** : National Centers for Environmental Prediction (Centres Nationaux de Prévisions environnementales des Etats Unis)

**NHANES** : National Health and Nutrition Examination Survey (<http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>) (Enquête Nationale sur la Nutrition et la Santé)

**NIEHS** : National Institute of Environmental Health Sciences (Institut National des Sciences de la Santé et l'Environnement)

**NTP** : National Toxicology Program (Programme National de Toxicologie des Etats-Unis)

**ObEpi** : Etude ObEpi-Roche ; Etude épidémiologique Nationale sur le surpoids et l'obésité

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONU** : Organisation des Nations Unies

**OP** : Pesticides Organophosphorés

**p,p'-DDE** : Dichlorodiphényldichloroéthylène (métabolite du DDT)

**PAI-1** : Plasminogen activator inhibitor-1 (inhibiteur des activateurs du plasminogène)

**PAH** : Polycyclic Aromatic Hydrocarbure (Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques)

**PBDE** : Ethers diphényles polybromés ou PolyBromoDiphénylEthers

**PCDD** : Polycyclic dibenzo-p-dioxins (Polychlorodibenzo-p-dioxines)

**PCB** : Polychlorobiphényles (biphényles polychlorés)

**PE** : Perturbateurs Endocriniens

**PFC** : Perfluorocarbures (Composés Perfluorés)

**POP** : Polluants Organiques Persistants

**PPAR  $\gamma$**  : protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires liant naturellement les lipides et agissant comme facteur de transcription des gènes cibles impliqués notamment dans le métabolisme et l'adipogénèse.

**PVC** : PolyVinylChloride (Polychlorure de vinyle)

**REACH** : Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances - Règlement sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques

**Reprotoxique** : substance exogène toxique pour la reproduction

**TEQ** : Toxic Equivalent Quantity (quantité toxique équivalente : application d'un coefficient de toxicité à chaque composé)

**TBT** : TriButyl Tin (Tributylétain)

**TNF** : Tumor Necrosis Factor (Facteur de nécrose tumorale – la cytokine TNF- $\alpha$  intervient dans l'altération du métabolisme du glucose liée à l'âge)

**VTR** : Valeur Toxicologique de Référence

## INTRODUCTION

---

Les 19/20 septembre derniers à New York, l'Assemblée Générale des Nations Unies a tenu un Sommet de Haut niveau consacré à la prévention et au contrôle des Maladies non transmissibles. Les maladies non transmissibles sont responsables de la mort de 36 millions de personnes en 2008, soit 60% des décès dans le monde (contre 40 % pour les maladies infectieuses), dont 80% dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. La proportion relative sera à l'échéance de 2015 selon l'OMS de 70 %/30 %.

Les Etats membres ont adopté à cette occasion une déclaration visant à mettre en œuvre des politiques de prévention et de traitement de ce type de maladies. L'ensemble des 193 Etats ont ainsi reconnu « que ces maladies constituent l'un des principaux défis pour le développement au 21ème siècle ». Dans sa déclaration d'avril 2011, la Directrice Générale de l'Organisation Mondiale de la Santé Margaret Chan estimait « *que la catastrophe au ralenti des maladies non transmissibles peut submerger même les nations les plus riches si les causes profondes de l'épidémie, qui sont principalement liées aux modes de vie, ne sont pas abordées* ». (Annexe 1).

La conférence de New York était principalement ciblée sur 4 grands groupes de maladies chroniques : cancers, diabète, maladies cardio-vasculaires et maladies respiratoires, et 4 grands facteurs de risques : tabac, alcool, alimentation et sédentarité. L'épidémie d'obésité n'était pas spécifiquement prise en compte, mais elle était bien évidemment mise en cause comme une source principale de ces maladies.

Classiquement, l'épidémie de diabète et d'obésité, est attribuée à deux facteurs : le comportement alimentaire et la sédentarité. C'est ce que l'OMS a pris en compte, mais cette analyse apparaît aujourd'hui insuffisante pour expliquer tout le phénomène. Les données scientifiques sont en effet de plus en plus nombreuses pour montrer la nécessité aujourd'hui de considérer l'ensemble des causes pouvant expliquer cette épidémie et notamment la pollution chimique.

Le présent rapport vise à dresser un état des lieux des connaissances scientifiques relatives à l'impact des expositions environnementales sur le développement de l'obésité et du diabète. Il s'appuie sur le séminaire, qui a été organisé par le National Toxicology Program aux Etats-Unis en janvier 2011, à Raleigh, et a réuni les meilleurs experts mondiaux du sujet (Annexe 2).

## PARTIE 1 – LES TROUBLES METABOLIQUES

Cette partie vise à donner un simple rappel des données de base sur les principaux troubles métaboliques du point de vue épidémiologique et physiopathologique, pour permettre de mieux comprendre comment l'émergence de la pollution chimique arrive aujourd'hui en complément du paradigme énergétique classique. Pour une vision complète sur le sujet, on se reportera à des ouvrages récents comme « Médecine et chirurgie de l'obésité » (Basdevant, 2011) ou « Traité de diabétologie » (Grimaldi, 2009).

### I. SYNDROME METABOLIQUE

#### 1. DEFINITION

Le syndrome métabolique (SM) a été décrit dès le début du 20<sup>e</sup> siècle et défini en 1988 par Reaven (1988). Il est caractérisé par la conjonction de troubles d'origine glucidique, lipidique associés à une surcharge graisseuse, un état pro-inflammatoire, une hypertension, le tout prédisposant au diabète de type 2 et aux maladies cardiovasculaires. Chez les adolescents, les critères sont dépendants de l'âge et du sexe pour la pression artérielle, l'obésité abdominale et les dyslipidémies.

Le SM n'est pas en soi une pathologie mais représente un ensemble d'anomalies métaboliques et fonctionnelles annonciatrices de la pathologie. Il n'existe pas de définition harmonisée, du fait d'un manque d'information quant à l'ensemble de ses mécanismes physiopathologiques (tableau 1). Il est caractérisé si au moins 3 des 5 facteurs qui le définissent sont réunis.

Facteurs de risque	OMS (1999)	NCEP ATP III (2001)	
		Adultes	Adolescents
	Anomalies de la régulation du glucose (glycémie à jeun, intolérance au glucose ou diabète) et/ou Insulinorésistance associée à au moins deux des facteurs de risque suivants	Au moins 3 des facteurs de risque suivants	
Hypertension	≥ 140/90 mmHg ou Traitement antihypertenseur	≥ 130/85 mmHg ou Traitement antihypertenseur	≥ 90 percentile (Âge, sexe et taille)
Dyslipidémie	TG ≥ 1,5 g/l et/ou HDL-C < 0,35 g/l (H), < 0,39 g/l (F)	TG ≥ 1,5 g/l HDL-C < 0,4 g/l (H), < 0,5 g/l (F)	TG ≥ 1,1 g/l HDL-C ≤ 0,4 g/l (H et F)
Obésité viscérale ou centrale	Rapport tour de taille/tour de hanche > 0,9 (H), > 0,85 (F) et/ou IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	Tour de taille > 102 cm (H), > 88 cm (F)	≥ 90 percentile (Âge et sexe)
Autres	Vitesse excrétion albumine urinaire ≥ 20 µg/min ou Rapport albumine/créatinine ≥ 30 mg/g	Glycémie à jeun ≥ 1,1 g/l	Glycémie à jeun ≥ 1,1 g/l

Figure 1 : Critères de définition du SM (Junquero, 2005)

En 2004, un rapport de 3 associations américaines (American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association) souligne la nécessité d'ajouter à la définition du SM l'état proinflammatoire et prothrombotique et confirme que les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2 sont les issues cliniques majeures du SM (Grundy, 2004).

Une nouvelle définition du SM a été proposée par l'International Diabetes Federation (ref. IDF) dans laquelle les seuils d'inclusion concernant la localisation centrale de la masse grasse sont plus restrictifs puisque le tour de taille doit être > à 94 cm chez les hommes et 80 cm chez les femmes, avec des ajustements en fonction des différences ethniques. Cette nouvelle définition permet d'établir une plus forte prévalence du SM par rapport aux critères du NCEP (Ford, 2005).

Plusieurs indices dont l'Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR), sont couramment utilisés pour évaluer la résistance à l'insuline, qui est le signe prépondérant du SM.

## 2. EPIDEMIOLOGIE

Le SM touche aux Etats-Unis selon la définition NCEP 34,5 % des adultes (33,7 % des hommes et 35,4 % des femmes) et selon la définition IDF qui prend en compte la graisse centrale 39,0% (39,9 % chez les hommes et 38,1 % chez les femmes).

En France, la prévalence était estimée en 2004 à 16 % (homme) et 11 % (femme) selon l'étude Desir (Data Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome), et à 22,5 % (homme) et 18,5 % (femmes) selon l'étude Monica. Cette dernière met également en exergue une grande disparité nord/sud : environ 26 % pour les Lillois, contre 15 % pour les Toulousains (Junquero, 2005).

Chez l'adolescent, et plus particulièrement chez l'enfant, la quantification de ce risque est plus difficile à établir en raison du faible nombre d'études épidémiologiques sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs. Cependant, une relation est établie entre une obésité dans l'enfance et le niveau du risque cardiovasculaire à l'âge adulte et de récentes études ont identifié les dysfonctionnements endothéliaux comme les prémices de complications à l'âge adulte (Junquero, 2005).

L'augmentation de la prévalence du SM chez les adolescents a conduit l'ATP III à adapter sa définition : les critères sont, chez les adolescents, dépendants de l'âge et du sexe pour la pression artérielle, l'obésité abdominale et les dyslipidémies.

## 3. MORBIDITE ET MORTALITE ATTRIBUABLES AU SM

Chez l'adulte, la présence d'un SM double pratiquement le risque d'accidents cardiovasculaires (1,7 à 1,9 selon la définition du NCEP ou de l'OMS à partir d'une méta-analyse) et triple le risque de survenue d'un diabète de type 2 (Liu, 2007).

La figure 2 tirée de Junquero (2005) résume les principaux impacts attribuables au SM : diabète, évènements coronaires (ensemble et sévères), maladies cardio-vasculaires.

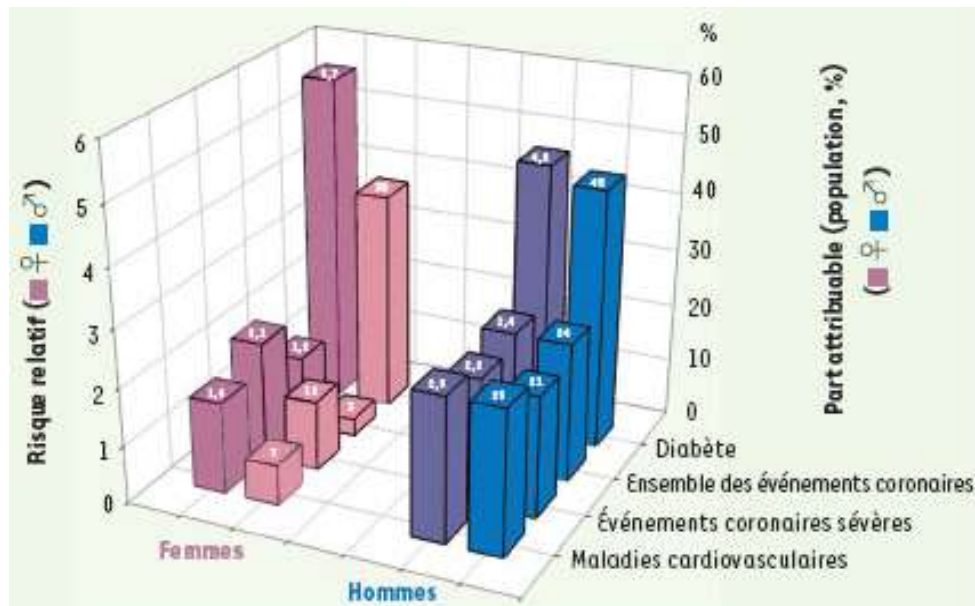


Figure 2 : Risques liés à la présence du SM défini selon le NCEP ATP III (Junquero, 2005)

#### 4. PHYSIOPATHOLOGIE DU SM

- **SM et diabète de type 2**

Le SM est en partie secondaire à une diminution de la sensibilité à l'insuline (ou résistance à l'insuline) qui ne parvient plus à réguler correctement la glycémie, induit des perturbations du métabolisme des lipides mais également des anomalies de la fonction vasculaire associant hypertension artérielle, dysfonction endothéliale, inflammation et une susceptibilité à la formation de thrombi artériels ou veineux. Ce syndrome est également lié à une accumulation de tissu adipeux blanc dans les territoires profonds (graisse viscérale). Le SM précède le plus souvent l'installation d'un diabète de type 2 plusieurs années avant son apparition.

La résistance à l'insuline s'installe suite à une altération du signal insulinique normalement déclenché par la fixation de l'insuline sur son récepteur présent sur les cellules utilisatrices de glucose des tissus tels que le foie et les muscles squelettiques. L'inactivation du signal a pour conséquences une diminution de la translocation du récepteur GLUT<sub>4</sub> au glucose à la surface cellulaire et par conséquent une baisse de la captation cellulaire de glucose. Il s'en suit une augmentation de la glycémie. Pour compenser ce défaut de captation, le pancréas sécrète plus d'insuline, mais à cause de la déficience persistante du signal insulinique, l'insuline produite ne parvient pas à contrôler la glycémie, qui reste élevée, ce qui se traduit également par une hyperinsulinémie puis, *in fine*, par un épuisement puis une destruction des cellules du pancréas cherchant à produire toujours plus d'insuline.



Différents mécanismes non exclusifs sont mis en avant pour rendre compte de l'insulino-résistance.

L'accumulation de triglycérides dans les adipocytes contribue à entretenir un niveau élevé d'acides gras libres qui sont, suite à un déséquilibre métabolique (perturbations hormonales, facteurs environnementaux), relâchés directement dans la veine porte et captés par les cellules du muscle, foie et pancréas. Ces acides gras libres seraient impliqués, à travers des effets lipotoxiques et proapoptotiques, d'une part dans le développement de l'insulino-résistance, particulièrement aux niveaux hépatique et musculaire, et d'autre part dans le dysfonctionnement des cellules beta pancréatiques.

Un autre mécanisme implique la cytokine  $TNF\alpha$ , dont on sait qu'elle participe à l'inflammation à bas bruit « low grade inflammation » (*ut infra*) dans l'obésité. Le  $TNF\alpha$  inactive certaines kinases impliquées dans le signal insulinique déclenché par le récepteur à l'insuline, altérant par la suite le mécanisme de capture du glucose par la cellule, qu'elle soit hépatique ou musculaire.

- **SM et maladies cardiovasculaires**

Il est bien établi que le risque cardiovasculaire est augmenté par l'installation d'un diabète. Mais les troubles rencontrés dans le SM prédisposent déjà au risque cardiovasculaire du fait d'une élévation des triglycérides et de la pression artérielle, d'un cholestérol HDL abaissé et d'une tendance à développer un état prothrombotique et pro-inflammatoire caractérisé par une hypercoagulabilité (activation du facteur VII), une hyperactivité plaquettaire (hyperagrégation), une hypofibrinolyse (augmentation du PAI-1), une inflammation vasculaire (diminution de l'adiponectine qui est une adipokine anti-inflammatoire). (Grundy, 2004 ; Alessi, 2008).

**Malgré les limitations liées à l'absence de définition acceptée internationalement, le SM est un outil permettant de déceler les stades précliniques et d'agir en prévention primaire sur les facteurs de risques impliqués dans les différents indicateurs biologiques en empêchant ainsi une évolution vers des stades irréversibles.**

**Les facteurs génétiques et épigénétiques, le type d'alimentation, l'activité physique, le tabagisme et, nous le verrons dans ce rapport, l'exposition aux polluants de type PE, favorisent l'émergence de désordres glucido-lipidiques et fonctionnels assimilables à ceux du SM qui, par la suite, prédisposent au diabète, à l'athérosclérose coronaire et cérébrale et aux maladies vasculaires périphériques.**

## II. OBESITE ET SURPOIDS

### 1. DEFINITION

Le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. Il existe deux types de tissus adipeux : le blanc (surtout la graisse profonde viscérale) et le brun (surtout localisé le long de la colonne vertébrale et des clavicules) et donc deux types correspondants d'adipocytes. On attribue au tissu adipeux blanc une fonction de stockage des lipides alors que le tissu adipeux brun aurait une fonction de combustion des lipides ce qui en fait une cible thérapeutique potentielle. L'obésité est considérée comme une maladie par l'OMS depuis 1997 (Basdevant, 2011).

Plusieurs indicateurs ont été proposés pour mesurer le surpoids et l'obésité.

- **Indice de Masse Corporelle (IMC)**

Pour les adultes, la plus communément utilisée est l'indice de masse corporelle (IMC) – un indice simple qui permet d'estimer le surpoids et l'obésité chez les populations et les individus adultes. Il correspond au poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille exprimée en mètres (kg/m<sup>2</sup>).



Figure 3 : Classes d'Indice de masse corporelle (IMC)

L'IMC s'applique aux deux sexes, à toutes les tranches d'âge adultes ainsi qu'aux enfants (Wardle, 2006 ; Buchan, 2007). La Haute Autorité de Santé a édité un guide destiné à évaluer chez l'enfant et l'adolescent le surpoids et l'obésité afin d'adopter les mesures hygiéno-diététiques appropriées (ref. HAS). Des recommandations similaires sont faites par le PNNS (ref. PNNS).

L'IMC doit toutefois être considéré comme une indication approximative, car il ne correspond pas nécessairement au même pourcentage de masse grasse selon les individus. Un surpoids est défini par un IMC supérieur à 25, et une obésité, par un IMC supérieur à 30. L'IMC est un indicateur simple à obtenir, mais il est aujourd'hui considéré comme insuffisant pour rendre compte des conséquences sanitaires liées à l'obésité et au surpoids. D'autres indicateurs ont donc été proposés en conséquence.

- **Mesure de l'obésité abdominale par le tour de taille**

Tour de taille	Femmes	Hommes
Idéal	jusqu'à 80 cm	jusqu'à 94 cm
Elevé	de 80 à 88 cm	de 94 à 103 cm
trop élevé	plus de 88 cm	plus de 103 cm

Figure 4 : Classes de Tour de taille

La mesure du tour de taille permet d'identifier un excès de graisse au niveau abdominal et en conséquence de qualifier le type d'obésité. Différents seuils ont été établis pour analyser le tour de taille, le seuil IDF où le sujet ne doit pas grossir (94 cm pour l'homme et 80 cm pour la femme) et le seuil NCEP où le sujet doit perdre du poids (102 cm pour l'homme et 88 cm pour la femme).

Lorsque le tour de taille est supérieur à 90 cm chez la femme (en dehors de la grossesse) ou 100 cm chez l'homme, on considère qu'il s'agit d'une obésité abdominale. Ce type d'obésité est considéré comme un facteur de risque de diabète et de maladie cardiovasculaire, car représentant, à la fois un critère d'obésité, et de susceptibilité de résistance à l'insuline.

- **Indice d'adiposité corporelle, rapport taille sur hanche**

Afin de pouvoir mieux explorer et affiner l'importance du rôle endocrine du tissu adipeux, il est apparu important de pouvoir évaluer la dangerosité de l'adiposité par un indice. Ainsi, la répartition de la graisse (gynoïde ou androïde) dans le surpoids et l'obésité peut être évaluée par le rapport taille/hanche qui pour les femmes ne doit pas dépasser 0,7 et chez les hommes 0,9. Cet indice serait un bon indicateur du risque cardiovasculaire ischémique chez les obèses (Yusuf, 2005 ; Czernichow, 2011). L'Indice d'Adiposité Corporelle (IAC) ou Body Adipose Index (BAI) a été créé par des chercheurs de l'Université de Californie du Sud à Los Angeles pour améliorer l'indice de masse corporelle (IMC) en étant plus révélateur d'une obésité « à risque pathologique » (Bergman, 2011). Néanmoins, L'IAC n'a pas encore été reconnu internationalement.

## 2. EPIDEMIOLOGIE

- **Dans le monde**

Selon l'OMS, à l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a doublé depuis 1980 (OMS, 2011). En 2008, le surpoids concernait 35 % des adultes (34 % des hommes et 35 % des femmes) soit 1,5 milliard de personnes de 20 ans et plus, parmi lesquelles 205 millions d'hommes et 297 millions de femmes étaient obèses, soit respectivement 10 % et 14 %, contre 5 et 8 % en 1980.

Environ 65% de la population mondiale habitent dans des pays où le surpoids et l'obésité tuent plus de gens que l'insuffisance pondérale. La prévalence la plus élevée est dans la région OMS Amérique (62% de personnes en surpoids, dont 26 % d'obèses) et la plus faible dans la région Sud-Est Asiatique (14 % de personnes en surpoids, dont 3 % d'obèses). Dans les régions OMS Europe, Méditerranée Est et Amérique, plus de 50 % des femmes sont en surpoids, dont la moitié sont obèses (23 % en Europe, 24 % en Méditerranée Est, et 29 % en Amérique) (figures 5 et 6).

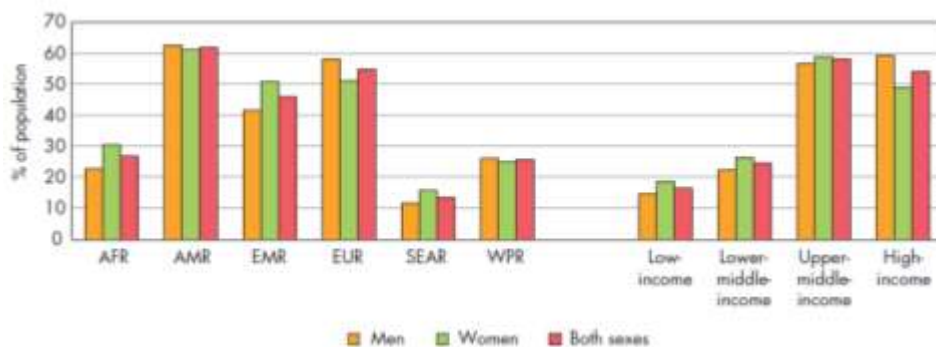


Figure 5 : Prévalence du surpoids standardisée sur l'âge des adultes (> 20 ans) par régions OMS et groupes de revenus de la Banque Mondiale, en 2008

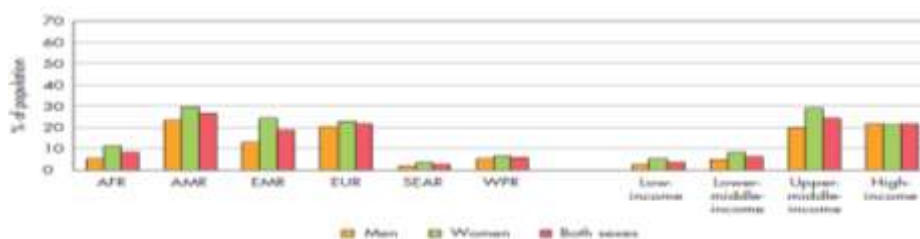


Figure 6 : Prévalence de l'obésité standardisée sur l'âge des adultes (> 20 ans) par régions OMS et groupes de revenus de la Banque Mondiale, en 2008

Cette proportion est peut-être sous-estimée, car selon une étude récente, menée en France, aux USA et aux Pays-Bas, il existe, pour une personne donnée, une surestimation générale de sa taille et une sous-estimation de son IMC, mais avec des différences importantes observées entre pays, sexes et groupes d'âge (Niedhammer, 2000 ; Krul, 2011).

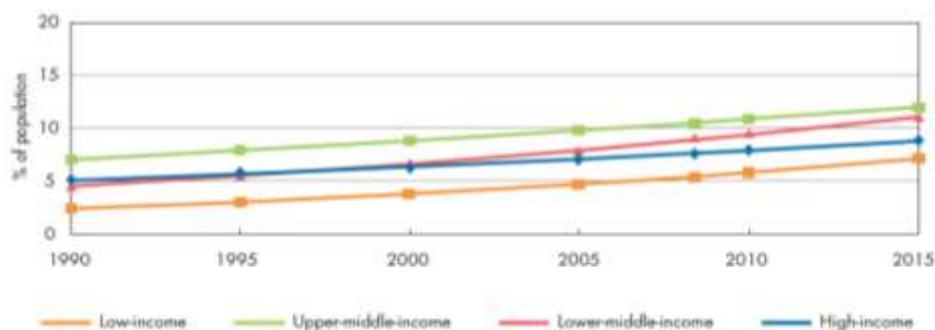


Figure 7 : Tendances du surpoids chez l'enfant de 1990 à 2015 selon les groupes de revenus de la Banque Mondiale

En 2010, le monde comptait plus de 42 millions d'enfants de moins de 5 ans en surpoids dont près de 35 millions vivent dans des pays en développement. La prévalence la plus élevée se trouve dans les pays intermédiaires supérieurs (« upper-middle ») (figure 7). Les enfants en surpoids et obèses risquent de rester obèses une fois adultes et sont plus susceptibles de contracter des maladies non transmissibles telles que diabète et maladies cardiovasculaires à un âge plus précoce.

- **En France**

### Chez l'adulte

La France, bien qu'en retrait par rapport aux autres pays développés, est également touchée par l'épidémie. Celle-ci est appréhendée par l'étude Obépi mise en place depuis 1997 auprès d'un échantillon de l'ordre de 25 000 adultes de 18 ans et plus, et réalisée tous les 3 ans (Obépi, 2009). La dernière enquête en 2009 montre que 14,5% des adultes sont obèses et 32% des adultes en surpoids contre respectivement 8,5% et 29,8 % en 1997. La proportion de Français ayant un poids normal est passée de 57,5 % à 50 %. L'IMC moyen est passé de 24,3 kg/m<sup>2</sup> en 1997 à 25,3 kg/m<sup>2</sup> en 2009 (p < 0,01) soit une augmentation moyenne de l'IMC de 1 kg/m<sup>2</sup> depuis 1997 (figures 8A et B).

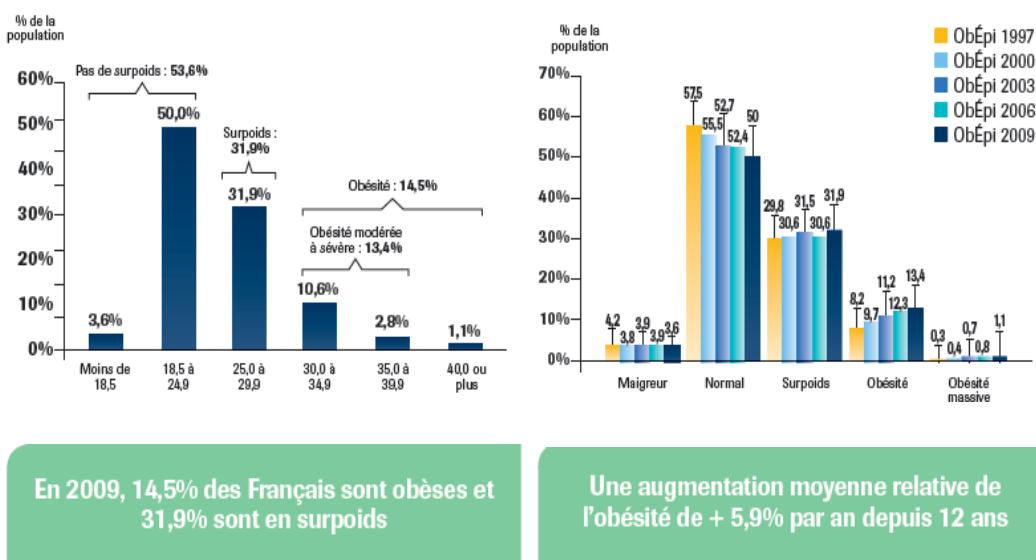


Figure 8 A : Répartition de la population française en fonction de son IMC

Figure 8 B : Répartition de la population française en fonction de son niveau d'IMC depuis 1997 (Obépi, 2009)

Le tour de taille de la population a augmenté, passant de 85,2 cm en 1997 à 89,9 cm en 2009, soit +4,7 cm au total en 12 ans. L'étude montre une hausse plus rapide et plus importante de la prévalence de l'obésité chez les femmes (+64%) que chez les hommes (+40%). Depuis 2000, le taux de sujets dépassant la valeur du seuil NCEP où le sujet doit perdre du poids (102 cm pour l'homme et 88 cm pour la femme) est passé de 25,3% à 33,5% (augmentation relative de +8,8% depuis 2006).

*Chez l'enfant et l'adolescent*

Cette augmentation est particulièrement visible chez les moins de 18-24 ans : 11,8% (augmentation relative de +43,9% depuis 2006) et les 25-34 ans : 17,8% (augmentation relative de +29,2% depuis 2006). 14,5% des enfants sont en surpoids et 3,5% des enfants présentent une obésité. Cependant, on note que la tendance au surpoids et à l'obésité baisse pour les enfants de 5-6 ans, selon l'étude de la Drees publiée en septembre 2010 et menée sur les enfants de grande section de maternelle entre 2005 et 2006 (DREES, 2010). Les chiffres de la surcharge pondérale et de l'obésité sont passés de 14,4 % en 1999-2000 (surcharge pondérale) et de 3,4 % (obésité), à respectivement 12,1 % et 3,1 % en 2005-2006. Les filles sont plus nombreuses à être en excès pondéral que les garçons : 13,8 % contre 10,5 %. Cette baisse coïnciderait avec la mise en place du PNNS 2001. Cependant, ces moyennes masquent de fortes inégalités entre catégories sociales (Voir partie 4).

*La prévalence de l'obésité est différente selon les catégories socioprofessionnelles*

C'est ce qui a été observé dans une étude réalisée en France qui montre que la prévalence de l'obésité entre 2000-2005 s'est stabilisée voire légèrement abaissée dans les catégories professionnelles élevées (cadres de bureau) affectant similairement hommes et femmes, alors que la prévalence globale de l'obésité augmentait (Czernichow, 2009).

Le statut socioéconomique est un déterminant de l'obésité comme le montre l'étude française (ENNS) réalisée en 2006/2007 sur des sujets âgés de 17 à 74 ans. Le statut est associé à la surcharge pondérale et à l'obésité centrale. Néanmoins dans cette étude, des disparités existent entre les hommes et femmes (Vernay, 2009).

### 3. MORBIDITE ET MORTALITE ATTRIBUABLES A L'OBESITE ET AU SURPOIDS

Selon l'OMS, le surpoids et l'obésité sont le cinquième facteur de risque de décès au niveau mondial. Au moins 2,8 millions d'adultes en meurent chaque année. En outre, le surpoids et l'obésité seraient responsables de plus de 30% de la charge du diabète, 23% de la charge des cardiopathies ischémiques et de 7% à 41% de la charge de certains cancers.

Un IMC élevé est un important facteur de risque de pathologies comme :

- les maladies cardiovasculaires (principalement les cardiopathies et les accidents vasculaires cérébraux), qui étaient déjà la première cause de décès en 2008. Environ, 42 % des obèses ont de l'hypertension, et 8,5% une maladie coronarienne. L'obésité augmente de 50% le risque de faire un infarctus. Les études HOPE et INTERHEART ont montré que la présence d'une obésité abdominale, plus qu'un IMC élevé, aggrave le pronostic des patients à haut risque cardiovasculaire (Dagenais, 2005 ; Yusuf, 2005).
- le diabète, mais pas systématiquement

- les troubles musculo-squelettiques, en particulier l'arthrose – une maladie dégénérative des articulations, très invalidante
- La majorité des cancers en particulier de l'endomètre, du sein et du côlon consécutif à un retard de diagnostic.

L'étude prospective européenne EPIC, réalisée sur près de 520 000 hommes et femmes de 10 pays entre 1992 et 2000, a également montré, sur une sous-cohorte, un risque majoré de mortalité des personnes diabétiques obèses, particulièrement en cas d'obésité abdominale (risque de mortalité multiplié par 1,43) (Sluik, 2011).

Un groupe coopératif a analysé 57 études prospectives portant sur 900 000 participants, principalement en Amérique du Nord et Europe (Whitlock, 2009) (figures 9 et 10). La mortalité la plus basse était dans le groupe d'IMC (22,5–25 kg/m<sup>2</sup>). Au-delà, une association positive était multipliée pour chaque augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> d'un facteur :

- 1,29 pour la mortalité globale (IC 95% =1,27–1,32) ;
- 1,41 pour la mortalité vasculaire (IC 95% =1,37–1,45);
- 2,16 pour la mortalité diabétique (IC 95% =1,89–2,46), pour la mortalité rénale 1,59 (IC 95% =1,27–1,99 et 1,82 pour la mortalité hépatique (IC95% =1,59–2,09) ;
- 1,10 pour la mortalité néoplasique (IC 95% =1,06–1,15)
- 1,20 pour la mortalité respiratoire (IC 95% =1,07–1,34) et pour les autres causes de mortalité (IC 95% =1,16–1,25).

L'excès de mortalité lié à l'IMC et au tabagisme était additif.

Des résultats comparables basés sur une méta-analyse de 9 cohortes représentant plus de 82 000 sujets montre que le rapport taille/hanche est significativement associé aux risques coronariens (Czernichow, 2011).

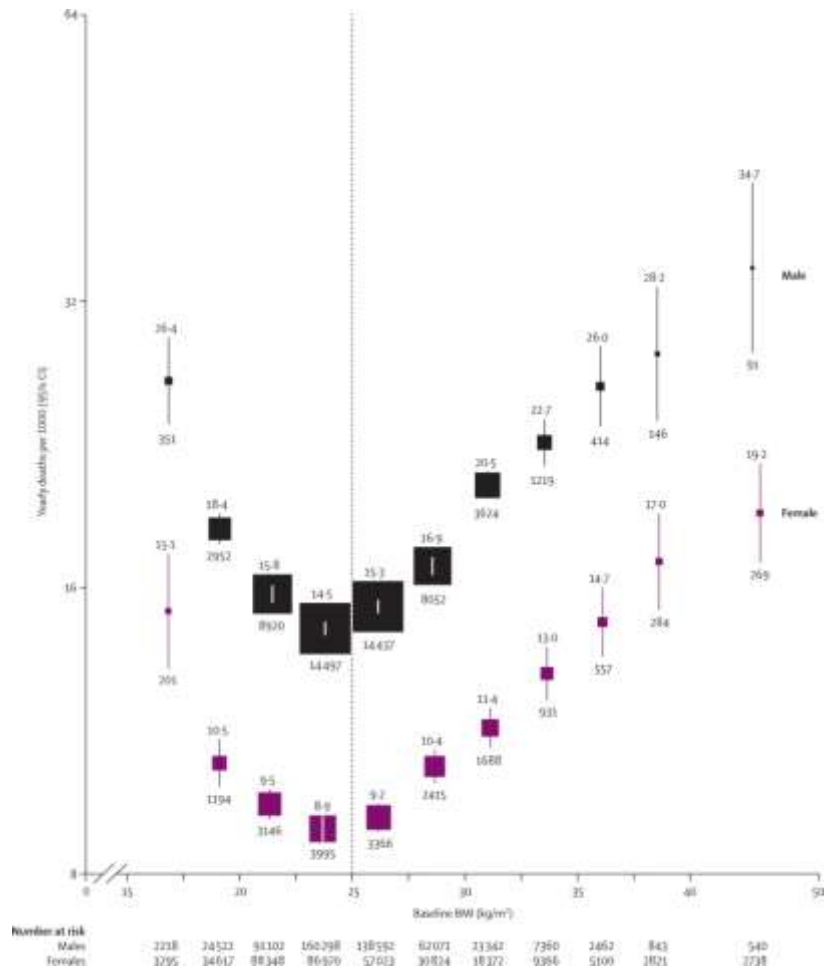


Figure 9 : Relation IMC-Mortalité selon le sexe (35–79 ans (exclusion des 5 premières années de suivi). A partir des résultats de 57 études menées sur 900 000 adultes (Whitlock , 2009).



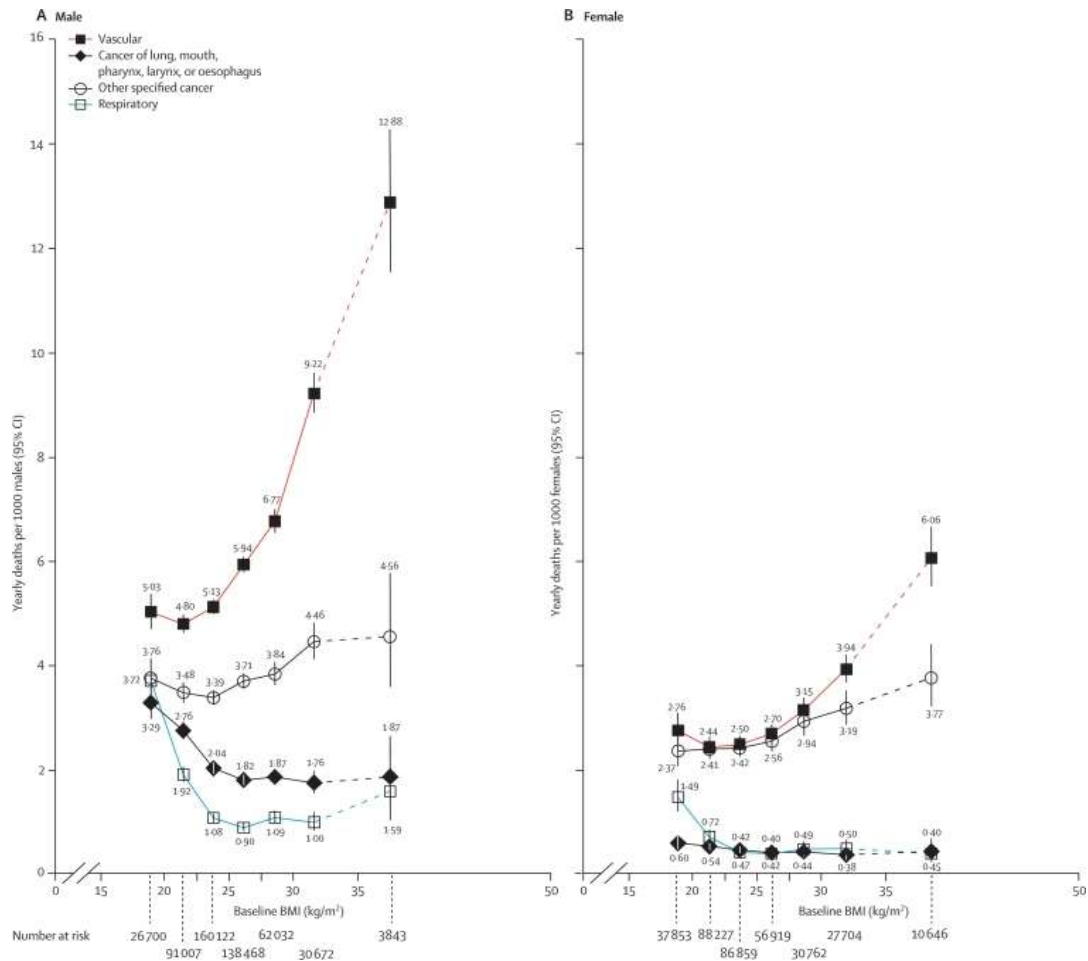


Figure 10 : Relation IMC-Mortalité (Maladies Cardio-vasculaires, cancers, maladies respiratoires) selon le sexe (35–79 ans) (exclusion des 5 premières années de suivi). A partir des résultats de 57 études menées sur 900 000 adultes (Whitlock , 2009)

En France, l'étude Obépi 2009 met en évidence une prévalence de l'hypertension artérielle traitée de 18,4%, augmentée par rapport à 2006 où elle était de 16,9% ( $p < 0,01$ ). Le risque d'être traité pour l'hypertension artérielle est multiplié par 2,5 chez les sujets en surpoids et par 4 chez les obèses (par rapport aux sujets dont l'IMC est inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup>).

Chez les enfants, si la situation est installée à la puberté, le risque de rester en surpoids ou obèse est élevé (entre 20 et 50% avant la puberté et entre 50 et 70% après la puberté). L'obésité de l'enfant est associée à un risque accru de décès prématuré et d'incapacité à l'âge adulte. Mais en dehors de ces risques futurs, l'obésité entraîne chez l'enfant des difficultés respiratoires, un risque accru de fracture, une hypertension artérielle, l'apparition des premiers marqueurs de maladie cardiovasculaire, une résistance à l'insuline et des problèmes psychologiques.

#### 4. PHYSIOPATHOLOGIE

Parmi les conséquences physiopathologiques majeures de l'obésité, on insistera sur l'existence d'un état inflammatoire persistant que l'on dénomme « inflammation à bas bruit » et l'augmentation de la libération d'acides gras libres dans la circulation issus de la lipolyse adipocytaire, l'ensemble facilitant comme nous l'avons évoqué au-dessus l'installation du SM en agissant à la fois sur les cellules utilisatrices de glucose et les cellules bêta productrices d'insuline.

##### **Le tissu adipeux : une glande endocrine qui participe à l'état inflammatoire**

---

L'état inflammatoire rencontré dans l'obésité est dû à la libération par le tissu adipeux de cytokines proinflammatoires comme l'IL-6 et le TNF $\alpha$  et à la présence accrue de macrophages dans ce tissu. Le TNF $\alpha$  inhibe le signal insulinique entraînant, nous l'avons vu précédemment, la diminution de la captation du glucose circulant.

On sait, depuis le début des années 1990, que le stockage des lipides par les adipocytes n'est pas la seule fonction du tissu adipeux. Les recherches ont permis en effet de montrer que celui-ci se comporte comme une véritable glande endocrine car, en plus de la sécrétion de cytokines proinflammatoires, le tissu adipeux libère aussi des adipokines et des facteurs de croissance. On identifie des adipokines telles que la leptine qui contrôle la prise alimentaire, l'adiponectine qui régule la sensibilité à l'insuline et exerce des effets anti-inflammatoires sur le vaisseau, la résistine qui contrôle la résistance à l'insuline, l'adipsine qui contrôle l'activation du complément et la visfatine qui mime l'action de l'insuline. Ce rapport n'ayant pas la prétention d'exhaustivité, nous ne pouvons exposer dans le détail les propriétés et la physiopathologie associées à chacune de ces molécules, d'autant que pour certaines, leurs rôles et les mécanismes qui les sous-tendent ne sont pas encore bien compris (voir Rabe, 2008). L'état inflammatoire persistant est donc non seulement préjudiciable à l'homéostasie glucido-lipidique mais aussi à l'intégrité endothéliale vasculaire, prédisposant à l'installation de lésions vasculaires fibro-lipidiques, puis à l'athérosclérose.

##### **Les acides gras libres**

---

Des études sur le mode d'action de l'hormone leptine ont montré que la teneur cellulaire en triglycérides était régulée. Si elle s'élève trop, les triglycérides excédentaires deviennent lipotoxiques par la libération d'acides gras libres qui peuvent induire une apoptose cellulaire. Des acides gras tels que l'acide palmitique et l'acide stéarique sont des composants importants des triglycérides dont l'accumulation induit la stéatose hépatique. Si cette accumulation lipidique affecte les cellules bêta pancréatiques, l'état apoptotique qui s'en suit, peut causer leur destruction et donc participer à l'installation de l'état diabétique. Les cellules bêta réagissent tout d'abord à un accroissement de leur teneur en triglycérides en se multipliant activement, ce qui augmente transitoirement la production d'insuline. Lorsque le stock lipidique de l'îlot a largement dépassé sa valeur normale, les cellules bêta entrent en apoptose, ce qui fait chuter la production d'insuline et conduit au diabète. Des travaux indiquent que les acides gras libres

pourraient induire un stress cellulaire au niveau du réticulum endoplasmique responsable peut-être du défaut de signalisation insulinique dans les cellules concernées.

La lipidose cellulaire induisant l'apoptose s'exerce également sur d'autres types cellulaires que les cellules bêta. Ainsi, les hépatocytes et les cellules musculaires squelettiques et cardiaques peuvent également souffrir de ces phénomènes de lipotoxicité. La stéatose hépatique non alcoolique pourrait par exemple être un des facteurs prédisposant à l'établissement de la résistance à l'insuline dans les hépatocytes.

**Ce qu'il est important de retenir ici pour la suite de ce rapport est que le tissu adipeux est un tissu sous contrôle hormonal et qu'il sécrète lui-même, sous ce contrôle, des médiateurs. La mise en évidence de ces mécanismes au début des années 90 a conduit à générer l'hypothèse que cette régulation hormonale pouvait être perturbée par des facteurs environnementaux. Celle-ci est aujourd'hui confortée par les résultats des études épidémiologiques et expérimentales.**

### III. DIABÈTE

#### 1. DEFINITION

Selon l'OMS, le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline et/ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang. L'hyperglycémie, ou concentration sanguine élevée de sucre, est un effet fréquent du diabète non contrôlé qui conduit avec le temps à des atteintes graves de nombreux systèmes organiques et plus particulièrement des nerfs et des vaisseaux sanguins. Le critère biologique retenu par le Comité des Experts de l'OMS et de l'ANAES pour le diagnostic du diabète sucré est le suivant : constatation à deux reprises au moins d'une glycémie à jeun supérieure ou égale à 7 mmol/l (1,26 g/l) dans le plasma.

- **Diabète de type 1**

Le diabète de type 1 (précédemment connu sous le nom de diabète insulino-dépendant ou juvénile) est caractérisé par une production insuffisante d'insuline et exige une administration quotidienne de cette dernière. Ce type de diabète prend son origine suite à une destruction progressive des cellules bêta du pancréas qui produisent l'insuline. Cette destruction est le résultat d'une agression auto-immune impliquant les lymphocytes T, observée chez des sujets génétiquement prédisposés. Néanmoins, la composante génétique ne suffit pas à expliquer la progression de ce diabète et on reconnaît que les facteurs environnementaux jouent un rôle certain dans l'établissement d'un diabète de type 1 (MacFarlane, 2009). Compte-tenu du caractère spécifique de ce diabète et de la nature des facteurs

environnementaux en cause, notamment nutritionnels et infectieux, le présent rapport ne traitera pas de ce type de diabète.

- **Diabète de type 2**

Le diabète de type 2 (précédemment appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) résulte d'un défaut de la signalisation insulinique empêchant ainsi une régulation correcte de la glycémie ainsi qu'une destruction progressive des cellules beta du pancréas. Nous avons vu précédemment que le SM est annonciateur d'un diabète de type 2 et comment l'obésité à travers la mise en place d'un état inflammatoire chronique et de la libération excessive d'acides gras libres participe à l'établissement d'un diabète. Le diabète de type 2 représente environ 90% des diabètes rencontrés dans le monde.

Ses symptômes peuvent être les mêmes que ceux du diabète de type 1 mais sont souvent moins marqués. De ce fait, la maladie peut être diagnostiquée plusieurs années après son apparition, une fois les complications déjà présentes.

Récemment encore, ce type de diabète n'était observé que chez l'adulte mais on le trouve désormais aussi chez l'enfant.

Ce sont les causes environnementales de ce type de diabète qui font l'objet de ce rapport.

- **Diabète gestationnel**

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique de gravité variable. On distingue :

- Les diabètes " pré-gestationnels " non-diagnostiqués avant le début de la grossesse, le diagnostic sera fait pendant ou après l'accouchement par la persistance du trouble.
- Les troubles directement liés à la grossesse pouvant disparaître en post-partum.

La prévalence du diabète gestationnel est de l'ordre de 3 à 6% de toutes les grossesses. A long terme, les femmes risquent de développer un diabète de type 2 (dans 15 à 60% des cas selon les groupes étudiés et la durée de suivi), et les enfants sont plus souvent atteints d'obésité et de diabète de type 2.

Des données plus complètes sur les causes de ce diabète et son traitement sont consultables dans le rapport du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français et de la Société francophone du diabète (CNGOF, 2011).

## 2. EPIDEMIOLOGIE

- **Dans le monde**

Le nombre de diabétiques dépend du critère diagnostic. Les estimations varient donc selon la référence choisie. Selon l'OMS, le nombre de personnes diabétiques dans le monde était de 135 millions en 1995 et est aujourd'hui de 356 millions. La prévalence mondiale était de 10 % des adultes âgés de plus de 25 ans. Celle-ci était plus élevée dans les zones Méditerranée Est et Amérique (11 % pour les 2 sexes) et plus basse dans les zones Europe et Pacifique Ouest (9% pour les 2 sexes). L'épidémie touche plus particulièrement les pays intermédiaires supérieurs « upper-middle » (10% pour les 2 sexes), les pays les plus pauvres étant les moins touchés (8% pour les 2 sexes) (OMS, 2011).

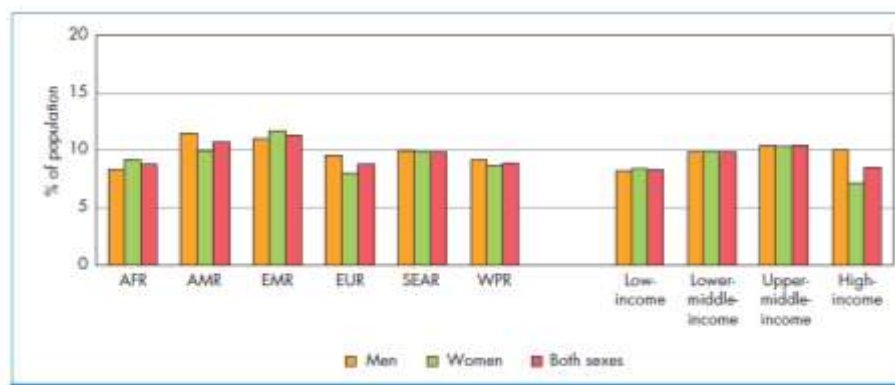


Figure 11 : Prévalence du diabète standardisée sur l'âge des adultes (> 25 ans) par régions OMS et groupes de revenus de la Banque Mondiale, en 2008

Un groupe collaboratif anglais a colligé, standardisé et analysé les études épidémiologiques et observationnelles réalisées entre 1980 et 2008 et portant sur plus de 2,7 millions de personnes, réparties entre 199 pays et territoires (Danaei, 2011). La prévalence du diabète, calculée après prise en compte de l'âge, était, respectivement chez les hommes et chez les femmes, de 9,8% et 9,2% en 2008, contre 8,3% et 7,5% en 1980. Le nombre de diabétiques est passé de 153 à 347 millions entre 1980 et 2008.

Cette analyse met aussi en lumière d'importantes variations entre les diverses parties du monde. Pour les pays riches, on peut opposer l'Europe de l'Ouest, qui connaît une faible augmentation de l'incidence (+0,007 et +0,03 mmol/l par décennie pour les hommes et les femmes) à l'Amérique du Nord où la hausse est importante (+0,18 et +0,14 mmol/l).

En ce qui concerne le reste du monde, la situation est particulièrement préoccupante en Océanie, qui enregistre les taux de glycémie les plus élevés du monde (6,09 mmol/l chez les hommes et 6,08 mmol/l chez les femmes), avec l'augmentation la plus forte entre 1980 et 2008 ; la prévalence du diabète y est également élevée : 15,5% chez les hommes et 15,9% chez les femmes (on remarque que les femmes sont particulièrement touchées dans cette partie du monde).

Les incidences et leurs évolutions sont également mauvaises en Asie du Sud et centrale, en Amérique latine, aux Caraïbes, en Afrique du Nord et au Moyen-Orient. La pauvreté fait que l'Afrique et l'Asie du Sud-Est sont relativement épargnées.

Enfin, la progression de la pandémie est plus ou moins rapide selon les endroits du globe, une certaine stabilité étant enregistrée en Europe centrale et de l'Est, en Asie de l'Est et du Sud-Est.

- **En France**

En 2007, selon les chiffres de la CNAM, on comptait 2,5 millions de patients diabétiques alors qu'ils étaient 1,8 millions en 2001, soit une augmentation de près de 40%. 12% des personnes de plus de 60 ans sont traitées pour le diabète.

En 2006, environ 178 000 personnes ont été admises en ALD-diabète en France métropolitaine. Globalement, le nombre d'admissions a augmenté entre 2000 et 2006 (+ 32%), quels que soient l'âge et le sexe. Le taux standardisé d'admissions en ALD-diabète a également augmenté, de 236/100 000 en 2000 à 286/100 000 en 2006. La prévalence du diabète traité est estimée à 4,39% de la population et est en forte augmentation (+ 6,0% par an) (Ricci, 2010) (figure 12).

Plus élevée chez les personnes de niveau socio-économique moins favorisé, la prévalence du diabète augmente davantage dans les départements économiquement les moins favorisés, comme les départements et territoires d'outre-mer, où elle apparaît liée à la fois à un risque génétique élevé, à des conditions socio-économiques défavorables et au passage d'un mode de vie « traditionnel » à un mode de vie « occidental » (Papoz, 2002).

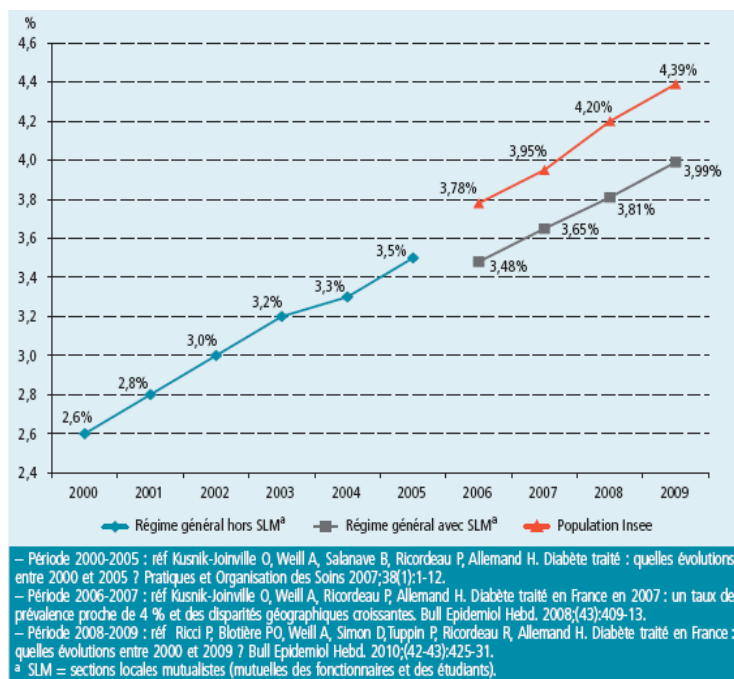


Figure 12 : Evolution de la prévalence du diabète traité entre 2000 et 2009 (régime général de l'assurance maladie, France)

Un rapport commun Inserm-InVS « Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant » écrit que « la prévalence du diabète de l'enfant a été estimée en 1998, par l'Assurance maladie, à 0,95 pour mille, soit

environ 15 000 enfants âgés de moins de 20 ans, et l'incidence à 9,5 cas pour 100 000, soit environ 1 400 nouveaux cas par an dans le registre fermé en 1997. Le diabète de type 1 est en augmentation chez le jeune enfant (3 % par an) pour lequel il y aurait des causes multiples telles que les infections, les protéines alimentaires et la résistance à l'insuline (Forlenza, 2011), alors que le diabète de type 2 apparaît chez l'adolescent, conséquence de l'épidémie d'obésité. Or, le diabète de type 2, considéré comme le diabète de l'adulte d'âge mûr, est apparu chez l'enfant américain il y a 10 ans, et y est maintenant aussi fréquent que le type 1 » (Levy-Marchal, 2007).

### 3. MORBIDITE ET MORTALITE DUES AU DIABETE

En 2004, le diabète a tué environ 3,4 million de personnes dans le monde. Plus de 80% des décès par diabète se produisent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Selon les projections de l'OMS, le nombre de décès par diabète devrait doubler entre 2005 et 2030 (OMS, 2011).

Le diabète augmente le risque de cardiopathie et d'accident vasculaire cérébral. La moitié des diabétiques meurent d'une maladie cardio-vasculaire (principalement cardiopathie et accident vasculaire cérébral).

Environ 60% des diabétiques sont obèses, mais l'obésité ne conduit pas systématiquement au diabète puisque, par exemple, parmi les obèses français, seuls 25% sont diabétiques. Le risque athérombotique du diabétique est similaire à celui des sujets coronariens permettant d'assimiler le diabète à une pathologie équivalente aux pathologies coronaires.

Selon l'OMS, les complications chez le diabétique sont :

- Diminution du débit sanguin qui touche les pieds, augmente la probabilité d'apparition d'ulcères des pieds et, au bout du compte, d'amputation des membres.
- La rétinopathie diabétique est une cause importante de cécité et survient par suite des lésions des petits vaisseaux sanguins de la rétine qui s'accumulent avec le temps. Au bout de 15 ans de diabète, près de 2% des sujets deviennent aveugles et environ 10% présentent des atteintes visuelles graves.
- Le diabète figure parmi les principales causes d'insuffisance rénale. 10 à 20% des diabétiques meurent d'une insuffisance rénale.
- La neuropathie diabétique fait suite aux lésions nerveuses dues au diabète et touche jusqu'à 50% des diabétiques. Bien que de nombreux problèmes différents puissent résulter d'une neuropathie diabétique, les symptômes courants sont les suivants: fourmillement, douleur, engourdissement ou faiblesse au niveau des pieds et des mains.
- Le risque général de décès chez les diabétiques est au minimum deux fois plus important que chez leurs pairs qui n'ont pas de diabète.

Une étude collaborative portant sur 123 205 décès sur 820 900 personnes dans 97 études prospectives (Seshasai, 2011) montre qu'après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabagisme et l'IMC, le statut fumeur et l'IMC, le risque pour les diabétiques par rapport aux non-diabétiques est :

- 1,80 (IC 95% =1,71 – 1,90) pour toutes causes de décès
- 1,25 (IC 95% =1,19 - 1,31) pour les décès par cancer
- 2,32 (IC 95%= 2,11 – 2,56) pour les décès pour des causes vasculaires
- 1,73 (IC 95% =1,62 – 1,85) pour les autres causes de décès.

#### 4. PHYSIOPATHOLOGIE

Comme cela a été dit précédemment, le diabète de type 2 résulte d'un défaut de la signalisation insulinique empêchant ainsi une régulation correcte de la glycémie (*ut supra*).

Une autre hormone joue un rôle important dans l'homéostasie glucidique et l'apparition du diabète de type II, le glucagon-like peptide-1 (GLP-1). C'est une hormone intestinale sécrétée en réponse au repas qui exerce diverses actions métaboliques favorables, dont une stimulation glucose-dépendante de la sécrétion d'insuline, une inhibition de la sécrétion de glucagon, un ralentissement de la vidange gastrique et un effet anorexigène central.

## IV. CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES

Les maladies métaboliques ont des répercussions économiques considérables sur les personnes, les familles mais aussi sur les systèmes de santé et les économies nationales. Par exemple, l'OMS estime qu'entre 2006 et 2015, la Chine va perdre 558 milliards de dollars de revenu national à cause des seuls accidents vasculaires cérébraux, cardiopathies et diabète.

En France, en 2007, les remboursements de soins aux patients diabétiques se sont élevés à 12,5 milliards d'euros, une hausse de 80 % entre 2001 et 2007, soit en euros constants de 5,4 milliards. Ce montant représente l'ensemble des remboursements versés aux personnes diabétiques, qu'il s'agisse de soins pour le diabète même, ses complications ou pour toute autre maladie. Ces remboursements de soins pour les personnes diabétiques représentent à eux seuls 9% des dépenses globales de l'Assurance Maladie et chaque année, les dépenses de l'Assurance Maladie pour les soins de ces malades augmentent d'un milliard d'euros environ (Ricci, 2010). Les maladies cardiovasculaires représentaient à la même date 15 milliards d'euros et les cancers 11,6 milliards d'euros. Selon les méthodes de calcul, le coût de l'obésité en coûts médicaux peut varier d'un facteur 4 (Cawley, 2011).

Un éditorial du journal de référence « The Lancet » estimait que les projections pour 2030 aux USA et en Grande-Bretagne conduisent si rien n'est fait, à des dépenses annuelles supplémentaires consécutives à l'obésité respectives de 48–66 milliards de dollars et £1,9–2 milliards de livres. Il concluait : « Sans



prévention et sans contrôle des facteurs de risque pour l'obésité maintenant, les systèmes de santé vont atteindre leur point de rupture » (The Lancet, 2011).

## V. ANALYSE DES CAUSES

### 1. ANALYSE CLASSIQUE

L'analyse classique des causes des maladies métaboliques repose sur le constat d'un déséquilibre entre d'une part, une alimentation trop énergétique, riche en graisses et en sucres, mais pauvre en vitamines, minéraux et autres micro-nutriments sains et, d'autre part, une activité physique insuffisante. Ce déséquilibre est amplifié par les facteurs socio-économiques (stress, revenu, éducation...).

Il n'y a pas égalité des individus face à cette évolution. Il existe, en effet, une susceptibilité génétique individuelle supportée par certains polymorphismes génétiques qui, associés aux facteurs environnementaux, contribuent à accélérer ou aggraver l'évolution de l'obésité. Des travaux soulignent également le rôle de la composition de la flore intestinale sur l'absorption des lipides et leur utilisation et stockage par l'organisme.

Les mesures de prévention préconisées par l'OMS découlant de cette analyse sont donc de nature hygiéno-diététiques.

- parvenir à un poids corporel normal et le maintenir;
- faire de l'exercice physique – au moins 30 minutes par jour d'un exercice régulier d'intensité modérée. Une activité physique plus intense est nécessaire pour perdre du poids;
- avoir un régime alimentaire sain composé de trois à cinq fruits et légumes par jour et réduire l'apport en sucre, sel et en graisses saturées;
- arrêter le tabac – la cigarette augmente le risque de maladie cardio-vasculaire

### 2. LA MISE EN CAUSE DU PARADIGME ENERGETIQUE CLASSIQUE ET L'EMERGENCE DE LA POLLUTION CHIMIQUE

L'analyse classique des causes en termes de déséquilibre de la balance énergétique repose sur les concepts des années 90. En 1995, A. M. Prentice et S. A. Jebb du Centre de Nutrition de Cambridge publiaient un article intitulé « Obesity in Britain : gluttony or sloth ? » (Obésité en Grande-Bretagne: glouttonerie ou paresse ?) (Prentice, 1995).

Les auteurs constataient que la prévalence de l'obésité clinique avait doublé dans la décennie et s'interrogeaient sur les incertitudes concernant l'étiologie de l'épidémie. Il est généralement admis, constataient-ils, que l'accès facile à une nourriture agréable au goût induit une consommation excessive et que l'obésité est en conséquence causée par la simple glouttonnerie. Certes, la nourriture à contenu élevé

en grasse déborde les mécanismes de contrôle de la satiété, mais le fait est que la consommation énergétique en Grande-Bretagne a décliné substantiellement alors même que le taux d'obésité augmentait.

En soulignant le problème de la sédentarisation croissante de la population mesurée par des indicateurs comme la possession d'une voiture et le temps passé devant la télévision, ils concluaient que le style de vie moderne est au moins aussi important que la nourriture dans le développement de l'obésité, la composante sociale apparaissant moindre du point de vue alimentation que du point de vue inactivité physique.

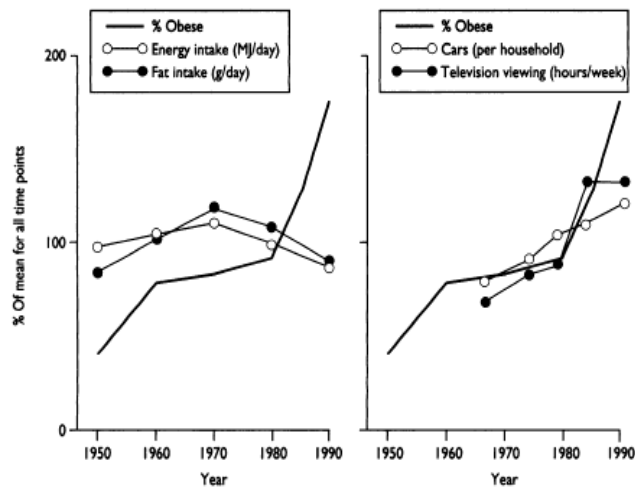


FIG 5—Secular trends in diet (left) and activity (right) in relation to obesity in Britain. Data for diet from National Food Survey<sup>1</sup>; data for body mass index from Office of Population Censuses and Surveys<sup>2,3</sup> and historical surveys<sup>4</sup>; data for television viewing and car ownership from Central Statistical Office<sup>5</sup>

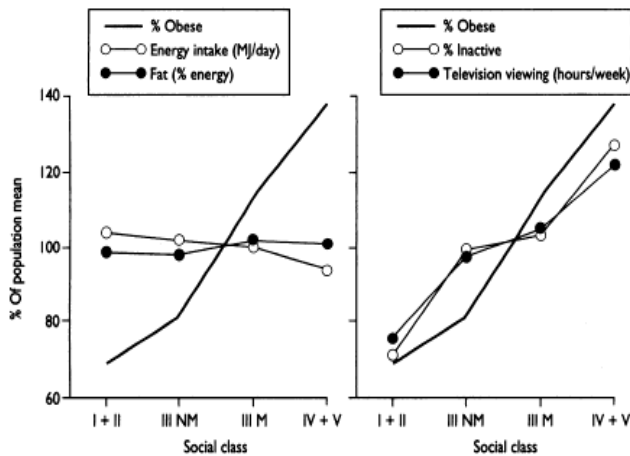


FIG 6—Social class trends in diet (left) and activity (right) in relation to obesity. Data for diet (women only) from Gregory et al<sup>1</sup>; data for prevalence of clinical obesity (women only) from Office of Population Censuses and Surveys<sup>2</sup>; data for television viewing and car ownership (both sexes) from Central Statistical Office<sup>3</sup>

Figure 13 (Prentice, 1995) : A. Tendence séculaire de la relation obésité, alimentation et activité en Grande-Bretagne B. Relation obésité, classe sociale et activité en Grande-Bretagne

Le grand spécialiste anglais de l'obésité Ravussin (1995) réagissant à cette analyse a émis l'hypothèse que l'épidémie d'obésité était aussi la résultante d'un « *pathoenvironnement* ».

Baillie-Hamilton a publié en 2002 la première synthèse montrant que certains polluants perturbaient le système hormonal et contribuaient ainsi à aggraver le phénotype d'obésité (Baillie-Hamilton, 2002). Les

connaissances scientifiques actuelles ont largement validé cette hypothèse et permettent aujourd'hui d'affirmer que la pollution chimique, principalement celle liée aux perturbateurs endocriniens (PE), représente un facteur causal supplémentaire des maladies métaboliques. Cela est la conséquence logique de la prise de conscience que le tissu adipeux n'est pas seulement un lieu de stockage énergétique mais est sous contrôle hormonal et libère lui-même des adipokines et cytokines. Il n'est donc pas surprenant que certains PE agissent à ce niveau et altèrent le fonctionnement de cet organe.

Le terme de « polluants environnementaux obésogènes et diabétogènes », apparu il y a 7-8 ans pour qualifier l'impact qu'exercent les PE sur le fonctionnement du tissu adipeux et les dérèglements glucido-lipidiques qui s'en suivent, s'est donc au fil des années renforcé (Gluckman, 2004; Grün, 2006; Carpenter, 2008; Newbold, 2009; Ben-Jonathan, 2009; Nadal, 2009). Dans son dernier numéro de février 2012, la revue *Environmental Health Perspective* (Holtcamp, 2012) consacre son focus sur les polluants obésogènes dans lequel on peut lire au sujet de l'évolution de l'obésité : « *Des évidences convaincantes suggèrent que le régime alimentaire et l'activité physique ne sont pas les seuls en cause dans cette évolution [l'épidémie d'obésité]. Les substances chimiques obésogènes peuvent modifier le métabolisme chez l'Homme et prédisposer certains sujets à prendre du poids. L'exposition aux polluants obésogènes durant les périodes fœtales et néonatales peut, chez certains individus, perturber irréversiblement le métabolisme et la fabrication des cellules graisseuses.* ».

Les figures 14 et 15 résument les connaissances sur le mode d'action des substances chimiques.

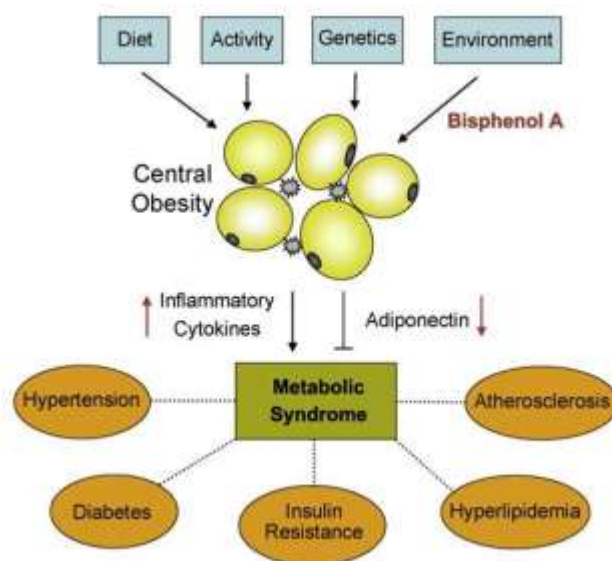


Figure 14 : Modèle présentant une vue intégrée des différents facteurs affectant le SM lié à l'obésité (Ben-Jonathan, 2009).

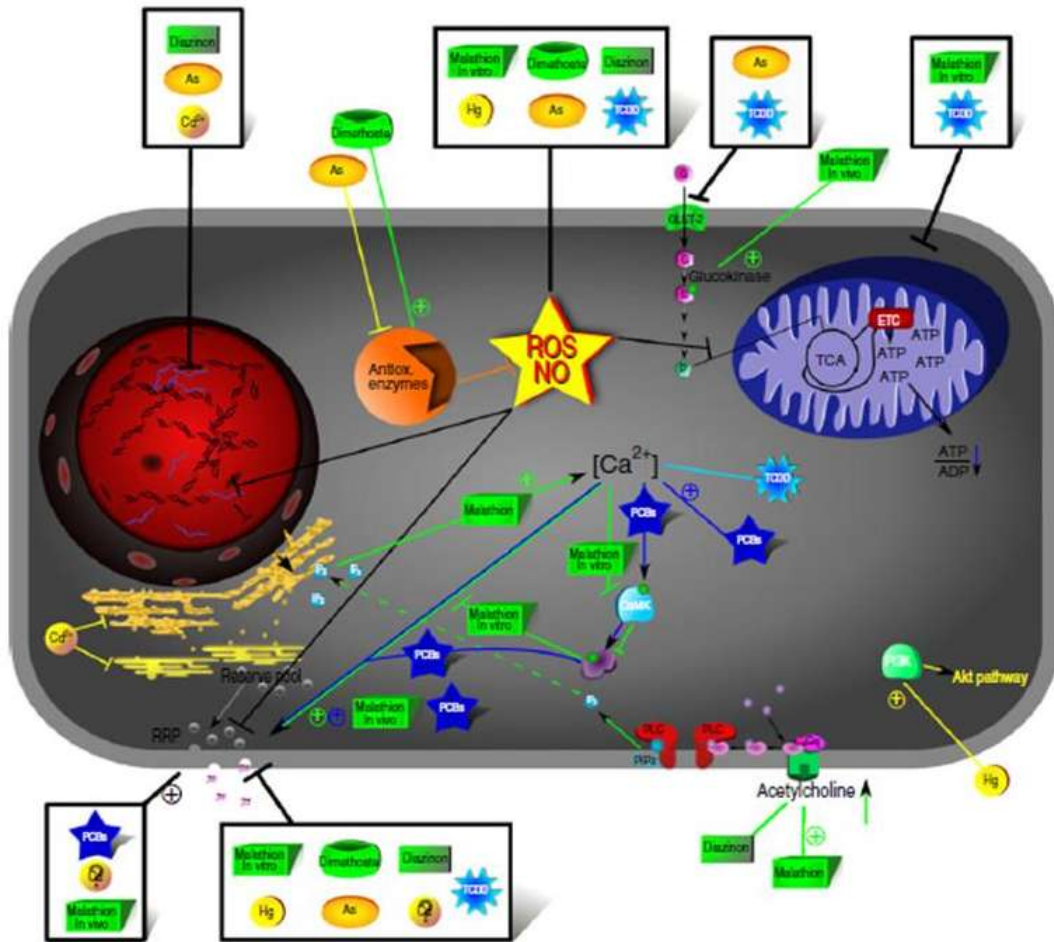


Figure 15 : Perturbation du métabolisme de l'insuline (Hectors, 2011)

Nous verrons dans la suite de ce rapport comment ces polluants PE altèrent d'une part la fonction endocrine du tissu adipeux et d'autre part l'équilibre glucido-lipidique en agissant sur la production d'insuline par les cellules pancréatiques et sur le mécanisme de la résistance à l'insuline.

Nous verrons aussi comment d'autres mécanismes d'action comme le stress oxydant ont aussi aujourd'hui été mis en évidence pour expliquer l'action diabétogène de composés comme les métaux (cadmium, mercure, nickel, arsenic) ou les particules atmosphériques (PM<sub>2,5</sub>).

**Un nombre croissant de données scientifiques montre que la pollution chimique potentialise l'action des deux facteurs classiques d'explication de l'épidémie de maladies métaboliques que sont l'alimentation et la sédentarité. Il est donc essentiel de bien identifier dans la population l'exposition à ce facteur supplémentaire afin de développer des stratégies de prévention visant à réduire significativement l'incidence de l'obésité et du diabète.**

## PARTIE 2 - CHANGEMENTS DE PARADIGME EN TOXICOLOGIE

Avant d'examiner les données scientifiques disponibles par grande catégorie de polluants, il est important d'évoquer ici les changements de paradigme en toxicologie que représente l'émergence de la catégorie des PE ainsi que le rôle croissant attribué aujourd'hui à l'épigénétique, support de l'effet transgénérationnel observé avec les PE, mais aussi avec la nutrition. On parle dans ce cas d'épigénétique nutritionnelle transgénérationnelle (Junien, 2002). La combinaison des deux facteurs (PE + nutrition) pourrait conduire à une amplification du phénomène.

### I. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

#### 1. HISTORIQUE

En 1991, 21 scientifiques de disciplines allant de la zoologie à la psychiatrie en passant par la biologie, la toxicologie ou l'anthropologie se réunissaient à l'initiative de Theo Colborn, responsable scientifique du World Wildlife Fund (WWF) des Etats-Unis, pour rédiger ce qui sera appelée ultérieurement la Déclaration de Wingspread (Colborn, 1996).

Celle-ci affirmait qu'un certain nombre de substances chimiques émises dans l'environnement ont le potentiel de perturber le système endocrinien des espèces animales, y compris donc celui de l'espèce humaine, et peuvent être à l'origine d'impacts sanitaires, notamment sur la reproduction. C'est à cette occasion que l'expression « perturbation endocrinienne » a été utilisée pour la première fois.

Près de vingt ans après, des milliers d'articles ont été publiés dans la littérature scientifique. Cela montre la fécondité de cette hypothèse et conduit aujourd'hui à considérer que la perturbation endocrinienne représente un important sujet de préoccupation pour la santé publique, mais aussi, plus largement pour la santé des écosystèmes. Consécration de la prise de conscience plus large de cette question, l'expression « perturbation endocrinienne » a fait son entrée dans l'édition 2012 du Larousse.

- **Définition**

L'attention a été portée au début sur la perturbation des hormones sexuelles, mais il est vite apparu que c'est l'ensemble du système hormonal qui pouvait être ainsi perturbé. La perturbation des hormones thyroïdiennes se traduit ainsi par des troubles du comportement. De même, le tissu adipeux qui a été pendant longtemps considéré comme un simple lieu de stockage de réserve calorique, apparaît lui aussi être sous contrôle hormonal et est donc sensible à l'action des PE.

Aujourd'hui, la définition a évolué en conséquence. Pour l'Union Européenne, un perturbateur endocrinien est « une substance exogène ou un mélange qui altère la ou les fonction(s) du système endocrinien et cause en conséquence des effets adverses sur la santé d'un organisme dans son ensemble ou de sa progéniture ou encore dans des populations ou des sous-populations » (Union Européenne, 2011). Il manque encore cependant une définition faisant l'unanimité au niveau international.

- **Le paradigme de Paracelse**

Les concepts classiques de la toxicologie reposent sur le paradigme élaboré par l'alchimiste-médecin Paracelse (1493-1541) : « C'est la dose qui fait le poison ». La formulation la plus récente sur laquelle se fonde aujourd'hui la réglementation des substances chimiques a été faite dans le rapport *princeps* de l'Académie des Sciences des États-Unis publié en 1983 et reconfirmé en 1994 qui a codifié la démarche d'Évaluation des Risques (EDR) (Cicoella, 2009). L'Union Européenne a intégré pour la première fois l'EDR dans les règlements publiés en 1993 et 1994 pour évaluer les substances chimiques existantes et nouvelles. Ceux-ci ont été remplacés depuis par le règlement REACH, mais les principes sont restés les mêmes.

L'apport principal de l'EDR a été de faire apparaître une phase scientifique intermédiaire entre la production de données et la gestion du risque. La caractérisation des risques est différente selon que l'effet est de type déterministe (effet systémique avec un effet de seuil) ou de type probabiliste (effet cancérigène sans effet de seuil).

Pour les substances avec effet de seuil, celui-ci est déterminé à partir des données expérimentales obtenues chez l'animal, en appliquant des facteurs de sécurité (au minimum de 100). On détermine ainsi une valeur toxicologique de référence (VTR), considérée comme le seuil d'effet toxique de la substance considérée chez l'Homme.

Pour les substances sans effet de seuil, c'est-à-dire les substances cancérigènes de type génotoxique, on exprime le potentiel cancérigène via l'Excès de Risque Unitaire (ERU). Celui-ci correspond à l'excès de cas de cancers attendus dans une population exposée sur une vie entière (fixée à 70 ans) à l'unité de mesure du polluant concerné.

Pour toutes les substances, qu'elles soient de type cancérigène ou non cancérigène, c'est *in fine* le même paradigme qui s'applique, celui formulé par Paracelse au 16<sup>ème</sup> siècle: « C'est la dose qui fait le poison ». C'est cela qui est aujourd'hui remis en cause pour les PE.

- **Le changement de paradigme des PE : « C'est la période qui fait le poison »**

L'Appel de Prague, document signé par plus de 200 scientifiques en 2005, à l'occasion d'une conférence organisée à l'issue de divers travaux de recherche menés sous l'égide de l'Union Européenne, avait commencé à répertorier les différents items différenciant les PE des autres substances chimiques (Appel

de Prague, 2005). La Société Américaine d'Endocrinologie (Endocrine Society) a formalisé ce changement de paradigme autour de 5 points principaux (Diamanti-Kandarakis, 2009) :

### **L'âge d'exposition**

---

La période d'exposition *in utero* apparaît déterminante, ce qui se traduit par la formulation du principe « la période fait le poison ». Par exemple, pour le Bisphénol A (BPA), tous les effets observés chez l'animal sont consécutifs à une exposition pendant la gestation : cancer du sein, cancer de la prostate, diabète de type 2 et obésité, troubles de la reproduction et neuro-comportementaux. Nous le verrons plus loin, l'épigénétique commence à fournir des explications intéressantes sur les modes d'action des polluants *in utero* et à la transmission générationnelle de leurs effets toxiques.

### **Le temps écoulé entre l'exposition et ses effets**

---

Selon l'Appel de Prague, « l'identification des produits chimiques en cause est compliquée parce qu'il est possible que les troubles puissent se manifester longtemps après que l'exposition a eu lieu. Les agents pathogènes peuvent alors avoir disparu des tissus, occultant ainsi l'identification des risques ».

Ces effets à retardement ont été observés chez l'animal mais aussi chez l'Homme avec le distilbène (DES). Le DES a été prescrit comme médicament pour prévenir les fausses couches entre 1948 et 1971 aux États Unis (mais jusqu'en 1977 en France). Ces expositions maternelles limitées à quelques semaines se sont traduites chez les filles par des anomalies du développement de l'appareil reproducteur, de la stérilité, des cancers de l'appareil reproducteur et, très récemment, des cancers du sein alors que chez les garçons on observe des malformations génitales (hypospadias et cryptorchidie) et des anomalies du spermogramme.

### **Les interactions entre les substances chimiques**

---

Selon l'Appel de Prague, « des études récentes ont montré que " l'effet cocktail " peut se produire même lorsque chaque composant est présent à une dose qui, individuellement, ne produit pas d'effets. Ces observations affaiblissent encore la conviction que les doses seuil peuvent être appliquées isolément au cours de l'évaluation du risque sanitaire lié aux substances chimiques. Une dose d'un seul produit chimique jugé sûr isolément après examen peut donner un faux sentiment de sécurité lorsque l'exposition comprend un grand nombre d'autres actifs endocriniens qui peuvent interagir les uns avec les autres ».

Par exemple, une exposition à un mélange de quatre substances anti-androgéniques [un plastifiant [di(2-EthylHexyl) Phtalate (DEHP)], deux fongicides présents dans l'alimentation (vinclozoline et prochloraz) et une substance pharmaceutique (finastéride)] induisent des effets (réduction de la distance ano-génitale) à des doses qui, individuellement, n'induisent pas d'effet .

---

## La dynamique de réponse à la dose

---

Jusqu'à ces dernières années, l'élément fondamental dans l'évaluation de la sécurité chimique reposait sur l'hypothèse de l'existence d'une dose seuil en-dessous de laquelle il n'y avait pas d'effets. Pour les scientifiques de l'Appel de Prague, il se peut que cela ne soit pas défendable lorsqu'il s'agit des PE. En effet, les données de la littérature s'accumulent montrant qu'un PE peut exercer des effets plus forts à faibles doses qu'à des doses plus élevées, ce qui remet sérieusement en question la notion de DJA pour ce type de polluants. Les substances chimiques ayant une activité hormonale agissent de concert avec les hormones naturelles déjà présentes dans les organismes exposés. Ainsi, même de petites quantités de produits chimiques peuvent s'ajouter aux effets d'ensemble, indépendamment des seuils qui pourraient exister pour ces substances en l'absence d'hormones naturelles.

---

## Les effets transgénérationnels

---

L'Endocrine Society aux USA estime que « les effets des PE peuvent être transmis a posteriori aux futures générations à travers les modifications épigénétiques (*cf. infra*) sur les cellules germinales ou à travers une exposition environnementale continue de la descendance ». Un exemple récent est celui de l'exposition au BPA de rates pendant la gestation aux doses de 1,2 et 2,4 µg/kg/j (soit des doses correspondant aux doses auxquelles la population humaine est exposée) qui a induit une baisse de la fertilité et de la qualité du sperme sur la génération des fils, des petits-fils et des arrière petits-fils, bien que ceux-ci n'aient pas été eux-mêmes exposés après leur naissance.

Ce changement de paradigme a été pris en compte pour la première fois par l'ANSES dans son dernier rapport relatif au BPA (ANSESb, 2011) et tout récemment par l'Académie de Médecine dans son rapport Cancer et PE (Académie, 2011).

## II. EPIGENETIQUE

### 1. DEFINITION ET DONNEES GENERALES

La notion d'épigénétique date du 19<sup>e</sup> siècle, mais elle ne fut clairement définie qu'en 1942 par Conrad Waddington (Inserm, 2011).

Elle désigne l'étude des influences de l'environnement cellulaire ou physiologique sur l'expression de nos gènes sans qu'il y ait altération de la séquence nucléotidique de l'ADN. L'épigénétique correspond, en quelque sorte, au contrôle de la lecture des gènes.

On parle de « code épigénétique » pour décrire ce qui permet à certains gènes d'être actifs ou pas, un peu comme un commutateur d'activité. Ce code intéresse la méthylation de l'ADN, le code des histones



(méthylation, acétylation, phosphorylation), code des co-activateurs et co-répresseurs de la transcription avec en particulier la production de microARN libérés dans le cytoplasme.

La méthylation de l'ADN est un processus épigénétique dans lequel une cytosine peut être modifiée par l'addition d'un groupement méthyle. Elle est programmée au cours du développement embryonnaire et joue un rôle dans divers processus cellulaires, notamment au niveau de l'expression du gène (figure 16). La modification des histones permet de réguler l'accessibilité des facteurs de transcription à la région promotrice des gènes (figure 17). Les microARN (miRNA) inhibent la traduction des ARNm soit en reconnaissant les séquences complémentaires des ARNm soit en activant leur dégradation.

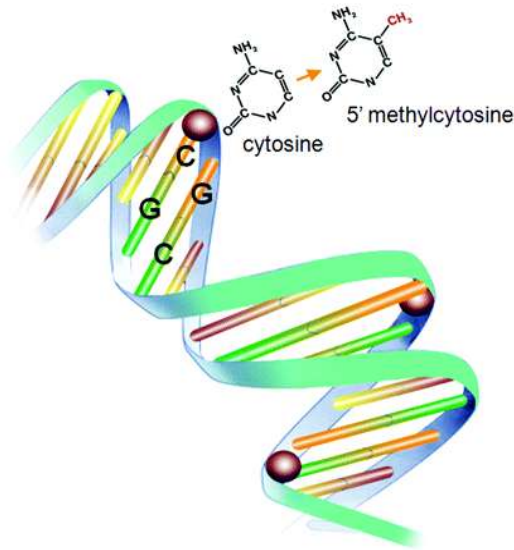


Figure 16 : Méthylation de l'ADN (Barros, 2009)

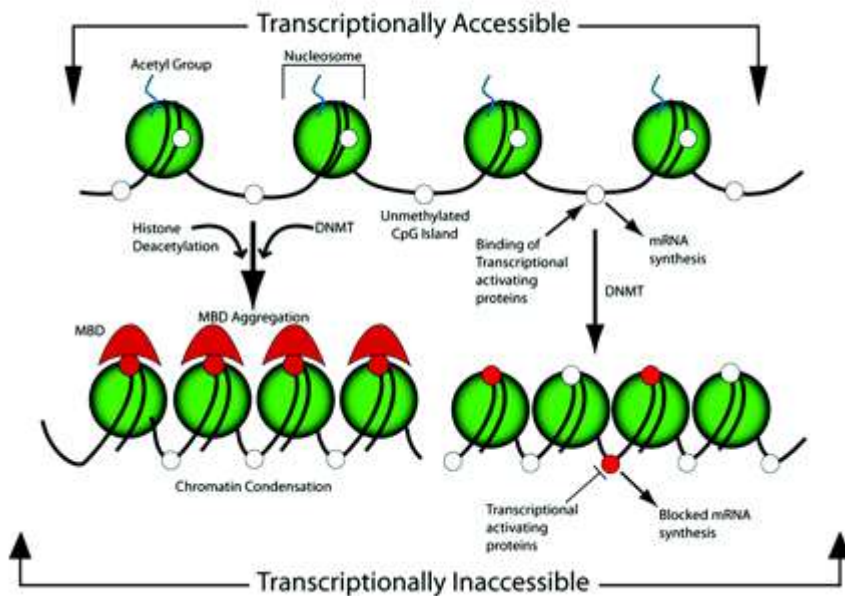


Figure 17 : Code épigénétique des histones et activation des gènes (Barros, 2009)

Contrairement aux mutations qui affectent la séquence de l'ADN et qui sont irréversibles, les modifications épigénétiques sont, en principe, instables et réversibles et peuvent varier au cours de la vie, de la journée, suivant la modulation de l'expression des gènes, en fonction des signaux moléculaires, nutritionnels, des rythmes circadiens, de l'âge, ou d'expositions environnementales.

L'épigénétique permet depuis quelques années de commencer à comprendre les bases moléculaires et cellulaires de maladies qui prendraient leurs origines très tôt dans la vie, voire dès le stade fœtal. Ce concept a été énoncé par les anglo-saxons sous le terme de DOHaD (Developmental Origins of Health and Diseases) ou encore « Barker's hypothesis » du nom de celui qui, dès les années 1990, est parti de l'observation qu'une faible croissance fœtale et un petite taille à la naissance prédisposent plus tard dans la vie aux accidents cardiovasculaires, au diabète de type 2 et à l'ostéoporose (Barker, 1989 ; Barker, 1993)

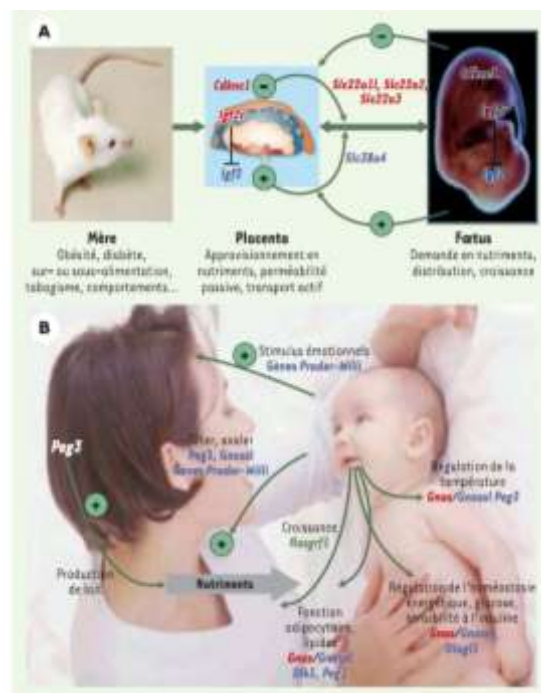
L'hypothèse était que ces troubles métaboliques prenaient leurs origines suite à un déséquilibre nutritionnel *in utero* et durant les premières années de la vie.

Ce concept s'est enrichi depuis quelques années d'une nouvelle dimension qui est celle de l'action des polluants lors du développement *in utero* et dont les conséquences pathologiques s'expriment à l'adolescence et/ou l'âge adulte.

Si la majorité des gènes (30 000) sont identiques dans les génomes paternel et maternel, 80 sont soumis à des empreintes épigénétiques et ces gènes ne s'expriment qu'à travers le chromosome paternel ou maternel ; ces 80 gènes " s'expriment dans le placenta " et l'expression est différente selon que l'allèle est hérité de la mère ou du père (Junien, 2005). Par exemple, les gènes à expression maternelle sont impliqués dans le développement du cortex et du striatum, tandis que les gènes paternels contribuent au développement de l'hypothalamus, du septum, de l'aire préoptique et du noyau basal de la stria.

Les modifications épigénétiques associées à l'empreinte parentale pourraient se comporter comme un système tampon, permettant une adaptation rapide aux conditions environnementales. Elles sont également requises pour assurer l'adaptation métabolique post-natale du nourrisson à son alimentation (figure 18).

Figure 18 : Effets des gènes soumis à empreinte sur l'acquisition des ressources par le fœtus et le nourrisson (Junien 2005)



La vieille opposition entre les deux théoriciens évolutionnistes des espèces que furent Lamarck et Darwin peut être ré-analysée au regard des connaissances scientifiques actuelles comme étant dépassée : génétique et épigénétique ne s'opposent pas mais sont de fait complémentaires pour expliquer l'adaptation des espèces à leur environnement (figure 19).

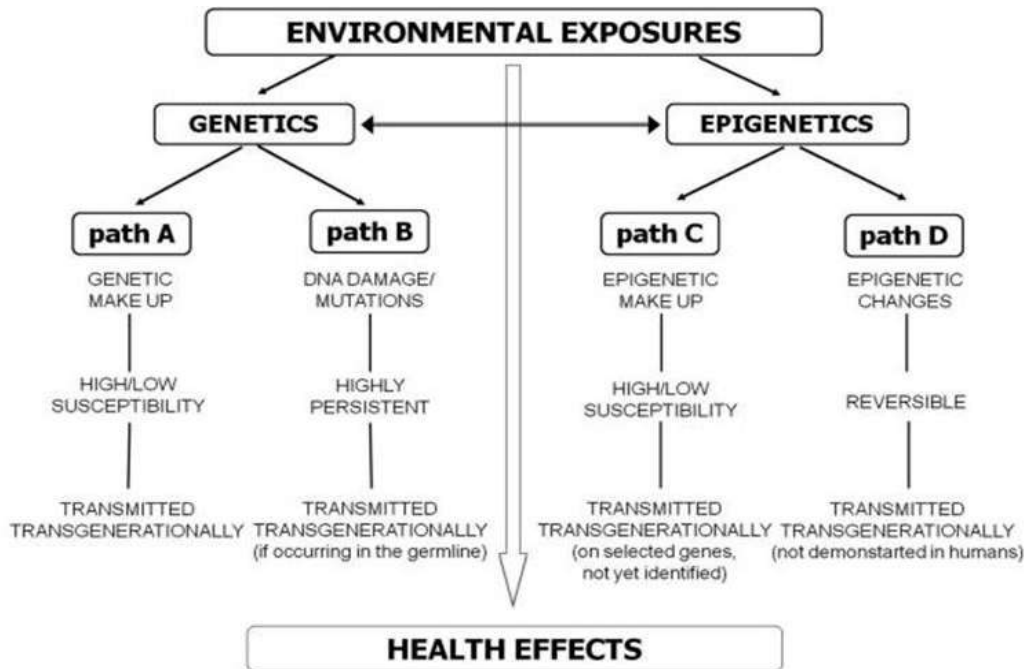


Figure 19 : Lien environnement santé via les facteurs génétiques et épigénétiques (Bollati, 2010)

## 2. EPIGENETIQUE ET MALADIES METABOLIQUES

En 2002, Claudine Junien de l'Inserm U383 Génétique, Chromosome et Cancer de l'Université Paris V, Hôpital Necker - Enfants Malades, publie un des premiers articles en langue française sur le lien entre épigénétique et maladies métaboliques : « Obésité et diabète de type 2 : l'hypothèse de la transmission épigénétique ».

Elle écrit, en évoquant « l'épidémie d'obésité-diabète de plus en plus précoce et de plus en plus sévère » :

*« La situation actuelle pourrait être la résultante non seulement d'interactions entre le terrain génétique et l'environnement, alimentation, dépense énergétique et effets maternels, mais aussi de modifications épigénétiques qui seraient apparues chez les ancêtres et auraient été transmises tout en étant accentuées, aux générations actuelles par un effet progressif, transgénérationnel.*

*Il ne s'agirait donc pas uniquement d'un effet direct touchant les individus atteints eux-mêmes d'obésité mais également d'un effet progressif, transgénérationnel.*

*Des données chez l'Homme et chez l'animal montrent que les conséquences d'une sous-alimentation subie par des individus peuvent être transmises aux générations suivantes ».*

Elle fait ainsi référence notamment aux études montrant que les enfants ayant subi *in utero* les conséquences de la famine aux Pays-Bas pendant la guerre ont développé une obésité à l'âge adulte (Heijmans, 2008).

Elle conclue que *« l'empreinte génomique ou parentale, grâce à la flexibilité de modifications épigénétiques rapides et réversibles, pourrait représenter le support logistique nécessaire aux adaptations de l'espèce à son environnement, pour répondre rapidement à un stimulus donné.*

*Ces altérations de l'expression de gènes permettraient à l'espèce de répondre rapidement à une pression de sélection, sans avoir à attendre la sélection Darwinienne, salvatrice mais beaucoup trop lente.*

*La transmission des effets transgénérationnels sur plusieurs générations, remettrait ainsi au goût du jour le débat sur l'héritabilité des caractères acquis, une sorte de pseudo-lamarckisme ».*

En 2005, elle publie un nouvel article « Épigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique » dans lequel elle affirme :

*« Outre l'héritage progressif d'un « génotype économe », accumulé au cours de siècles ponctués par les famines, les individus des générations actuelles ont subi des altérations de leur programmation épigénétique, d'une part au cours de leur développement foetal et postnatal, en liaison avec une nutrition déséquilibrée et des désordres métaboliques maternels et, d'autre part, au cours de leur vie, en liaison avec leurs excès alimentaires et l'insuffisance de leur activité physique ».*

Plusieurs exemples de régulation épigénétique en relation avec la nutrition *in utero* ou durant la période postnatale ont été mis en évidence. Une faible méthylation favorise la transcription mais une forte méthylation, au contraire, l'inhibe. Il semble que l'inadéquation entre les apports et les besoins des différents processus pourrait entraîner des altérations des processus homéostatiques. Cependant, ce rôle ne s'exerce que pendant une fenêtre très étroite de la période néonatale.

Les premières preuves expérimentales de l'impact des perturbations épigénétiques de type nutritionnel sur le phénotype des descendants ont été apportées de façon remarquable en 1998 par les expériences menées sur la souris Agouti (Wolff, 1998).

Le degré de méthylation du gène *agouti* conditionne la couleur du pelage (jaune à brun foncé) et la susceptibilité à développer le diabète et l'obésité. En modifiant le degré de cette méthylation lors de la gestation par la teneur en folates du régime, les auteurs ont pu montrer que la couleur du pelage et l'apparition des troubles métaboliques de la descendance dépendaient de l'exposition aux folates *in utero*, donc du niveau de méthylation du gène *agouti*. Ces effets ont été décrits aussi suite à une exposition *in*

*utero* au BPA (Dolinoy, 2007) (figure 20). Ces données sont importantes car elles montrent comment l'alimentation et la contamination chimique peuvent s'influencer.

Par ailleurs, la leptine, qui contrôle l'équilibre énergétique par la modulation électrophysiologique des neurones responsables de la régulation de la prise alimentaire, a également un rôle sur certains neurones de l'hypothalamus impliqués dans la réponse aux aliments.

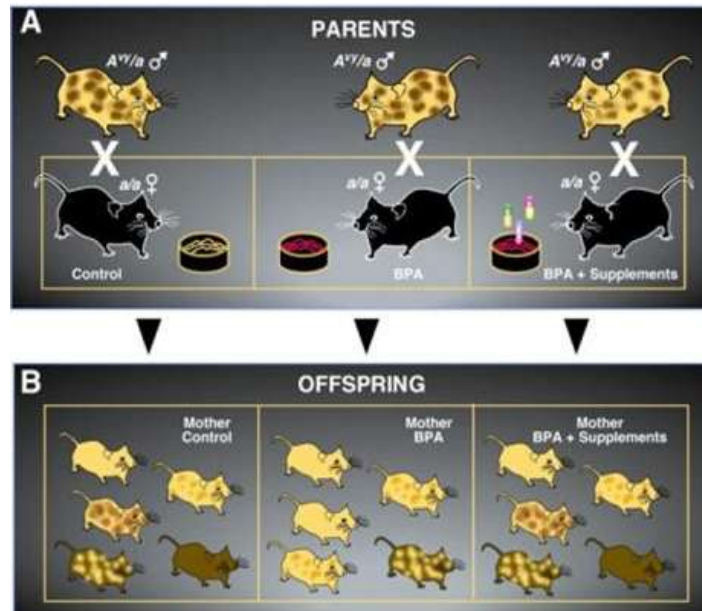


Figure 20 : Effet du BPA et de la supplémentation alimentaire sur le phénotype et l'épigénotype de souris Agouti (Bernal, 2010)

Un travail récent réalisé pour la première fois chez l'humain, dans deux cohortes d'enfants, apporte des données intéressantes sur le lien entre l'état épigénétique à la naissance et l'apparition de l'adiposité chez le jeune enfant (Godfrey, 2011).

Le niveau de méthylation mesuré à partir du cordon ombilical se révèle significativement associé à l'adiposité mesurée à l'âge de 9 ans. Dans les deux cohortes est impliqué le gène du récepteur RXRA (récepteur alpha X acide rétinoïque) et dans une seule cohorte celui de la NO synthase.

Le degré de méthylation pourrait expliquer plus de 25% de la variance de présence de masse grasse chez les enfants. Ceci plaide pour une vulnérabilité individuelle aux maladies non transmissibles pouvant surgir au cours du développement.

Umberto Simeoni de l'Inserm UMR 608 à l'Université de la Méditerranée à Marseille considère que ces modifications épigénétiques expliquent la "*programmation précoce des maladies qui affectent les pays industrialisés sur un mode quasi épidémique telles que les maladies cardiovasculaires ou le diabète de type 2*" (Simeoni, 2010).

Pour Gluckman (2011), il y a maintenant suffisamment de preuves, à la fois chez l'animal et chez l'humain, que les mécanismes épigénétiques expliquent la plasticité du développement et sont à l'origine des conséquences ultérieures pour la santé. Pour lui, ceci ne devrait plus être ignoré dans le milieu médical et celui de la santé publique, comme c'est encore largement le cas, malgré l'évidence scientifique, au vu du développement rapide de la prévalence de l'obésité et des maladies métaboliques.

### 3. MECANISMES D'ACTION DES POLLUANTS CHIMIQUES

La figure 21 résume les différents mécanismes (inflammation, perturbation endocrinienne, sélection clonale, stress oxydatif, interférences avec les modifications épigénétiques) par lesquels les polluants chimiques peuvent agir sur l'épigénome *via* les trois régulations épigénétiques connues à ce jour que nous avons décrites plus haut.

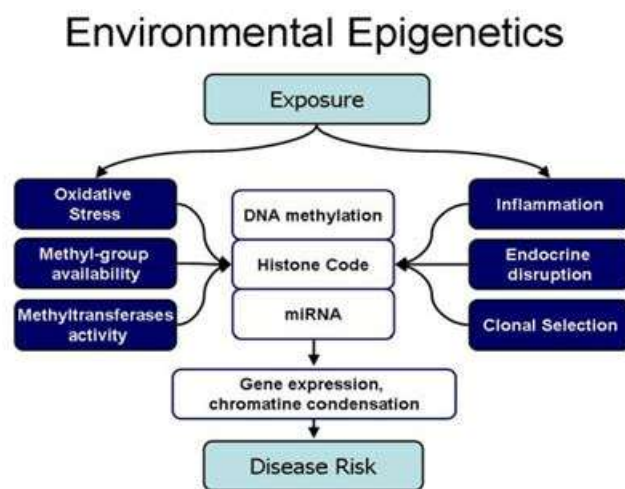


Figure 21 : Mécanismes potentiels liant expositions environnementales et effets épigénétiques (Baccarelli, 2009)

Un certain nombre de PE altère l'action des hormones censées réguler le fonctionnement des organes qui contrôlent directement ou indirectement le métabolisme énergétique, lipidique, et glucidique (foie, tissu adipeux, pancréas, intestin, cerveau).

Ils activent des voies de signalisation qui modifient le niveau de transcription des gènes et induisent aussi, indépendamment des gènes, des dysfonctionnements cellulaires, ce qui contribue à accélérer ou aggraver ces pathologies.

En 2007, deux revues de la littérature (Newbold, 2007) (Gross, 2007) concluent qu'il existe suffisamment d'arguments pour penser que l'embryon exposé aux PE pourrait subir des altérations de l'épigénome qui le programmeraient dans sa vie future à développer de l'obésité, l'impact des PE pouvant se combiner à celui de l'alimentation et à d'autres facteurs environnementaux notamment de stress.

On parle désormais « d'origines toxiques développementales des pathologies chez l'enfant, l'adolescent l'adulte » (Newbold 2007, Gross 2007, Diamanti-Kandarakis, 2009, Holtcamp, 2012).

## PARTIE 3 - LES GRANDES FAMILLES DE POLLUANTS OBESOGENES ET DIABETOGENES

Dans cette partie, seront examinés les facteurs de risques chimiques qui peuvent être considérés comme déterminants en raison de leur mode d'action et de leur utilisation massive. Cela correspond à la liste examinée lors du workshop tenu en janvier dernier à Raleigh par le National Toxicology Program des Etats Unis (NTP, 2011).

L'accent est mis en priorité sur les PE, en raison de ce qui a été dit précédemment sur le fait que le tissu adipeux peut être aujourd'hui considéré comme un tissu sous contrôle hormonal. Il est vraisemblable que le nombre de substances concernées est plus élevé, car le nombre réel de PE évolue rapidement.

Peu de substances ont fait, pour l'instant, l'objet d'études spécifiques et l'ensemble des hormones susceptibles d'être perturbées est encore loin d'avoir fait l'objet d'investigations. La dernière estimation faite par Theo Colborn sur son site « The Endocrine Disruptors Exchange » donne un chiffre de 870 substances PE à la date du 18 juillet 2011 (Colborn, 2011).

Le mécanisme de la perturbation endocrinienne n'est pas le seul susceptible d'induire ces effets. Plusieurs métaux présentent un caractère de PE, mais leur effet obésogène ou diabétogène apparaît plus être la conséquence d'autres mécanismes comme le stress oxydant. D'autres substances ayant un large usage comme les édulcorants peuvent également être aujourd'hui mises en cause, *via* vraisemblablement d'autres mécanismes.

Le distilbène (DES) est présenté en premier, bien que n'étant plus utilisé, mais il est intéressant de l'évoquer ici, car c'est une molécule pour laquelle on dispose de données, à la fois chez l'animal et chez l'humain, avec un recul sur plusieurs décennies. Cet exemple du DES permet de conclure avec une forte probabilité que, pour les PE, les effets observés chez l'animal sont transposables à l'Homme.

On se limitera ensuite au BPA et aux phtalates, car ces sont les polluants organiques non persistants les plus représentatifs de la famille des PE, tant du point de vue multiplicité des usages, que de la toxicité. Ce sont ceux pour lesquels on dispose d'une littérature scientifique abondante en ce qui concerne leur caractère obésogène et diabétogène.

Les synthèses les plus récentes concernant les données épidémiologiques sont fournies en Annexe :

- 3- PE-Obésité (Tang-Péronard, 2011) ;
- 4- PE-Diabète de type 2 (Hectors, 2011) ;
- 5- Métaux et Diabète (+ bilan des connaissances expérimentales) (Chen, 2009) ;
- 6- Edulcorants, gain de poids et métabolisme du glucose (chez l'enfant) (Brown, 2010) ;

7- Tabagisme maternel et maladies métaboliques chez l'enfant (NTP, 2011) ;

8- Position socio-économique et diabète de type 2 (Agardh, 2011)

## I. DISTILBENE

### 1. UTILISATION

Le diéthylstilbestrol (DES) est un diphénol de synthèse plus couramment connu sous le nom de « Distilbène ». Il a été utilisé comme médicament pour prévenir avortements à répétition et accouchements prématurés entre 1948 et 1971 aux Etats-Unis (1977 en France). Le Distilbène a été utilisé également comme hormone de croissance en élevage (1942-1979 aux Etats Unis, 1984 en France).

### 2. EXPOSITION

L'exposition *via* le médicament est approximativement connue tant du point de vue du temps d'utilisation (quelques semaines pendant la grossesse) que de la dose utilisée (à partir de 5 mg/kg/j).

### 3. EFFETS SUR LE METABOLISME GLUCIDO-LIPIDIQUE

- **Données expérimentales (Newbold, 2009)**

Des souris ont été exposées à une faible dose de DES durant les 5 premiers jours de la période néonatale ( $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ ). Cette dose n'a pas eu d'incidence sur le poids corporel pendant le traitement, mais a été associée à une augmentation significative du poids corporel à l'âge adulte, chez les femelles uniquement (figure 22).

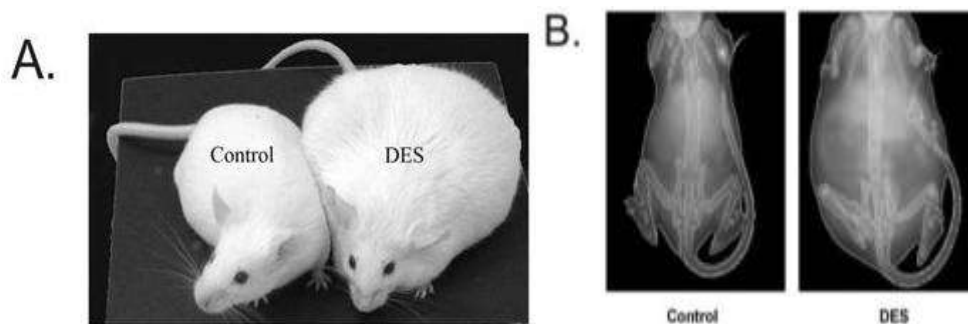


Figure 22 : Souris exposées au DES à la dose de  $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  pendant la période néonatale (1 à 5 j) et témoins à 6 mois d'âge (Newbold, 2009)

Une dose plus élevée ( $1\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ ) administrée pendant la gestation a provoqué une diminution significative du poids corporel au début du traitement, mais celle-ci a été suivie par un « rattrapage » durant la puberté. A 2 mois, les souris exposées présentaient une augmentation de poids corporel par



rapport aux souris contrôle. Cette différence entre les effets des deux doses pourrait s'expliquer par l'implication de plusieurs mécanismes.

L'un d'entre eux suggère, qu'à faible dose, le DES dérègle certains circuits hormonaux, essentiels au contrôle du développement du tissu adipeux, alors qu'à forte dose, la prise de poids pourrait être une réaction compensatrice à l'amaigrissement initial, dû à une toxicité aiguë du produit.

Ces travaux montrent que des effets toxiques peuvent être observés à distance de l'exposition. Ils montrent également qu'il existe des différences entre les doses utilisées, suggérant l'intervention de plusieurs mécanismes toxiques dose-dépendants, pouvant eux-mêmes engendrer des réactions compensatrices de l'organisme.

Ces résultats expérimentaux confirment les observations chez l'Homme sur la genèse d'une obésité consécutive à une restriction alimentaire pendant la grossesse.

Le DES est responsable de méthylations anormales dans certains îlots CpG de gènes clé impliqués dans le cancer utérin (Li, 2003). Ces modifications perdurent lors de la gamétogenèse, ce qui expliquerait sa transmission à la descendance (Ruden, 2005) et pourraient rendre compte du risque accru de cancers chez celle-ci (Giusti, 1995, Newbold, 2006).

- **Données épidémiologiques**

Il n'y a pas de données épidémiologiques montrant un lien entre une exposition au DES et un risque de diabète ou d'obésité. Cependant, cela apparaît possible au vu de la concordance observée par ailleurs entre données animales et données humaines en ce qui concerne d'autres impacts comme la reproduction et le cancer (Newbold, 2004) (Kalfa, 2011).

## II. COMPOSES ORGANIQUES NON PERSISTANTS

### 1. BISPHEENOL A (BPA)

- **Utilisation**

Le bisphénol A (BPA), ou phénol, 4,4'-(1-méthyléthylidène) bis-, est un des composés les plus utilisés dans le monde (production mondiale de 3,8 M tonnes en 2006) (Plastics Europe, 2011).

Il sert à la fabrication :

- du polycarbonate (66%).

Les sources de contamination humaine proviennent des contenants pour aliments et boissons (bouteilles d'eau, récipients de stockage, biberons, petit électroménager de cuisine), du matériel médical

(oxygénateurs du sang, incubateurs et appareils d'oxygénothérapie), ou autres usages susceptibles de générer des expositions par contact direct comme les anches d'instruments de musique à vent. Les autres utilisations sont moins susceptibles d'engendrer des contaminations directes, mais peuvent par contre contaminer la ressource en eau via les déchets ou engendrer des poussières domestiques : matériel de sport et de sécurité (casques de moto), appareils électroniques tels des avertisseurs, boîtiers de téléphone cellulaire et des ordinateurs, pièces d'automobile (phares, pare-chocs et éclairage intérieur)...

- des résines polyépoxydes (30%). Celles-ci sont utilisées comme revêtement de protection dans les conserves et canettes (y compris pour les prêts à l'emploi, les concentrés et les préparations en poudre pour nourrissons) et sont une source majeure de contamination humaine. Il y a d'autres applications en revêtement alimentaire dont la contribution à une exposition humaine reste encore largement inexplorée : cuves alimentaires (vin), réservoirs et adductions d'eau potable, ...
- des papiers thermosensibles (tickets de caisse) susceptibles d'engendrer une exposition par voie cutanée, significative pour certaines professions.
- d'autres plastiques (2%) du type polychlorure de vinyle (PVC) et polystyrène (PS) comme copolymère.
- des composés à base de BPA (2%). Le bis-glycidylméthacrylate et le BPA-diméthylacrylate sont utilisés dans les ciments dentaires.

En fonction de certaines conditions physico-chimiques externes (température, acidité, vieillissement des matériaux), le BPA peut se dépolymériser conduisant à la libération de sa forme libre dans l'environnement.

- **Exposition**

L'exposition peut résulter d'une exposition par voie alimentaire de produits de consommation et également dans une moindre mesure d'un contact avec un milieu environnemental (air ambiant, air intérieur, eau potable, sol et poussières).

La consommation d'aliments constitue la principale voie d'exposition au BPA pour la population en général (migration à partir d'emballages alimentaires et de contenants en polycarbonate réutilisables).

La revue *Que Choisir ?* a publié dans son N° de Mai 2010 les résultats des analyses de BPA dans les biberons au polycarbonate, l'eau en bonbonne, les boîtes de conserve et les canettes (*Que Choisir ?* avril 2010).

Le BPA est retrouvé de façon quasi-systématique. A partir de ces données, il est possible de calculer selon un scénario *Femme Adulte* une Dose Journalière d'Exposition (DJE) pouvant aller jusqu'à 2 µg/kg/j. L'utilisation d'un biberon en BPA donne pour un nourrisson de 2 mois une exposition de 0,4 µg/kg/j.

Des travaux récents indiquent que les poussières domestiques peuvent contenir plus de 15 mg/kg de BPA et que cette valeur peut être 5 fois plus élevée pour des poussières collectées sur les lieux professionnels (bureaux) (Geens, 2009).

Le BPA est présent dans 95% des échantillons de poussière intérieure analysés, ce qui conduit à une exposition pour les adultes de 0,35 ng/kg/j et pour les enfants en bas âge de 5,63 ng/kg/j, soit cependant des doses très inférieures à celles provenant de l'alimentation (Loganathan, 2011).

L'INRA Toulouse a montré que la peau constitue probablement une autre porte d'entrée du BPA au sein de l'organisme. Sur des explants d'oreilles de porc, les auteurs ont observé qu'environ les deux tiers du BPA déposé à la surface de la peau traversaient la barrière cutanée, quelle que soit la dose déposée (50 à 800 nmoles). Dans un deuxième temps, une comparaison a été réalisée avec des explants de peau humaine, démontrant des résultats similaires (Zalko, 2010).

Une équipe de l'INRS a montré que le BPA atteint un niveau maximum sanguin une heure après pénétration percutanée. Une heure d'exposition sur une surface de peau équivalente à celle des mains et des avant-bras peut conduire à une absorption de BPA de l'ordre de 4 µg/kg/j (Marquet, 2011).

Les résultats d'une étude menée à partir de papiers d'imprimerie analysés, dont 11 contenaient 8 à 17 g/kg de BPA, suggèrent qu'il peut entrer dans la peau à une profondeur telle qu'il ne peut plus être éliminé par lavage des mains (Biedermann, 2010).

Les amalgames dentaires sont aujourd'hui mis en cause du fait de la toxicité du mercure qui en est le composant principal et du relargage de ce métal dans l'organisme. Parmi les alternatives proposées figurent des matériaux composites à base de BPA (bis-glycidyl diméthacrylate et de BPA-diméthylacrylate). Dans certains cas, des concentrations salivaires et urinaires importantes en BPA ont été mises en évidence (Joskow, 2006).

L'étude longitudinale française Elfe montre que les niveaux de BPA sont supérieurs dans le cas d'accouchements par césarienne ou par utilisation de forceps (MG= 4,5 µg/L contre 2 µg/L pour les femmes ayant accouché normalement). L'étude met également en évidence des taux élevés de métabolites de phtalate de Di-(2-éthylhexyle) chez ces femmes enceintes, suggérant une contamination en maternité par le matériel médical (Vandentorren, 2011).

Une étude des CDC montre que les prématurés sont plus exposés que les enfants : MG= 30,3 µg/L contre 3,7 µg/L chez les enfants de plus de 6 ans de la cohorte NHANES (Etendue de 1,6 à 946 µg/L). Ces prématurés étaient encore plus exposés aux phtalates et à d'autres PE (parabènes, benzophénone 3) (Calafat, 2009).

Au Canada, la dose d'exposition de la population générale varie de 0,08 à 4,30 µg/kg de poids corporel/jour. Chez les bébés de moins de 18 mois, la sous-population la plus exposée, la dose d'exposition

varie de 0,27 à 4,30 µg/kg de poids corporel/jour (Santé Canada, 2008). L'estimation de l'exposition moyenne des Européens faite par la Commission Européenne en 2002 était la suivante : Adulte : 0,4 µg/kg/j ; Enfant : 1,2 µg/kg/j ; Nourrisson : 1,6 µg/kg/j (Commission Européenne, 2002).

Une réévaluation des valeurs d'exposition a été apportée par l'EFSA en 2006, l'estimation est la suivante : nourrissons de 0-3 mois nourris au biberon en polycarbonate : entre 4 et 11 µg/kg/j ; nourrissons de 0-3 mois nourris au sein : de l'ordre de 0,2 µg/kg/j ; nourrissons de 6-12 mois : entre 8,3 et 13 µg/kg/j ; enfants 1-2 ans : 5,3 µg/kg/j ; adultes : 1,5 µg/kg/j (EFSA, 2006).

- **Imprégnation de la population humaine**

Une étude des CDC effectuée auprès d'un échantillon représentatif de la population américaine âgée de plus de 6 ans a montré que des niveaux quantifiables de BPA étaient détectés chez 93% des personnes testées. La concentration moyenne était de 2,6 µg/L avec une étendue de 0,4 µg/L à 149 µg/L. Les femmes étaient plus exposées que les hommes, les bas revenus plus que les hauts revenus, les enfants plus que les adolescents et ces derniers plus que les adultes (Calafat, 2008).

Une étude de Santé Canada montre une imprégnation de 91% des Canadiens entre 6 à 79 ans et une concentration moyenne géométrique de 1,16 µg/l d'urine et une moyenne arithmétique de 2,31 µg/L avec un 95<sup>ème</sup> percentile à 7,01 µg/L (Santé Canada, 2010). Le maximum d'exposition est dans la tranche d'âge 12-19 ans, puis dans la tranche d'âge 20-39 ans, les femmes étant plus exposées que les hommes dans ces tranches d'âge.

La contamination par le BPA n'est pas limitée aux pays du Nord. Une étude effectuée auprès d'un échantillon de 48 femmes mexicaines donne un taux de 80,0% avec une moyenne de 152 µg/L (Cantonwine, 2010). Un bilan portant sur plusieurs pays asiatiques (Chine, Inde, Japon, Corée, Koweït, Malaisie et Vietnam), donne un taux de population imprégnée de 94,6%, avec une moyenne maximum en Malaisie (3,05 µg/L) et un minimum de 0,95 µg/L au Japon (Zhang, 2011).

En France, dans la cohorte Elfe, le BPA (total et libre) a été détecté respectivement dans 96% et 74% des échantillons urinaires. Les concentrations en bisphénol total allaient de 0,033 à 598,8 µg/L, avec une concentration médiane de 2,5 µg/L (moyenne géométrique) et les concentrations en bisphénol libre de 0,0006 à 512,8 µg/L, avec une concentration médiane de 0,4 µg/L (moyenne géométrique) (Vandentorren, 2011).

De nombreuses imprégnations humaines au BPA ont été recensées aux USA, en Europe et Japon, avec des niveaux détectés allant de 0,3 à 5 µg/L (environ 10 à 20 nM) dans le lait maternel et le sérum (Welshons, 2006). Bien que le BPA soit rapidement éliminé de l'organisme, des niveaux mesurables ont été décrits dans le tissu adipeux chez l'Homme (Fernandez, 2007).

Le BPA imprègne donc vraisemblablement la quasi-totalité des populations des pays du Nord, mais aussi vraisemblablement du Sud au vu de la nature des usages de cette substance et des données fournies par les études disponibles.

- **Effets sur le métabolisme glucido-lipidique**

Données expérimentales

---

***In vivo***

Les premières données obtenues sur la prise de poids induite par le BPA ont mis en avant l'importance des faibles doses et de la fenêtre d'exposition. Chez la rate gestante exposée à des doses modérées (100 µg/kg/j) et fortes (1,2 mg/kg/j) de BPA on constate que la masse corporelle des descendants examinés dès le 3<sup>ème</sup> j et jusqu'au 110<sup>ème</sup> j après la naissance est significativement plus élevée chez les animaux exposés aux faibles doses mais pas chez ceux exposés aux fortes doses, phénomène plus marqué chez les descendantes (Rubin, 2001).

De même, une autre étude montre que la descendance de rates exposées au BPA (70µg/kg/j) durant leur gestation présente une augmentation sensible du poids à la naissance avec une accumulation de tissu adipeux blanc et une hypertrophie adipocytaire associée à une augmentation de la transcription des gènes lipogéniques, modifications observées uniquement chez les femelles (Somm, 2009).

Ces modifications induites par le BPA prédisposent les descendantes femelles à une prise de poids plus importante sous l'influence d'un régime gras. Chez la souris, l'exposition périnatale (gestation et lactation) à des doses modérément élevées de BPA (0,26 mg/kg/j) augmente la masse corporelle chez les descendants mâles et femelles, dans le mois qui suit la naissance, en même temps que l'on observe une augmentation de la masse adipeuse, du cholestérol et des triglycérides (Miyawaki, 2007).

Un travail récent montre que l'exposition de souris exposées *in utero* à des doses faibles à modérées de BPA (10µg et 100µg/kg/j) se traduit chez les femelles jusqu'à 6 mois après leur naissance par une mauvaise tolérance au glucose, des perturbations de la signalisation insulinique et du métabolisme glucido-lipidique. De plus, les mères exposées au BPA examinées à 4 mois *post-partum* présentent un profil glucido-lipique altéré caractéristique du SM (Alonso-Magdalena, 2010). On vérifie ici une des caractéristiques des PE : l'effet est plus fort à faible dose (10 µg/kg/j) qu'à forte dose (100 µg/kg/j) (figure 23).

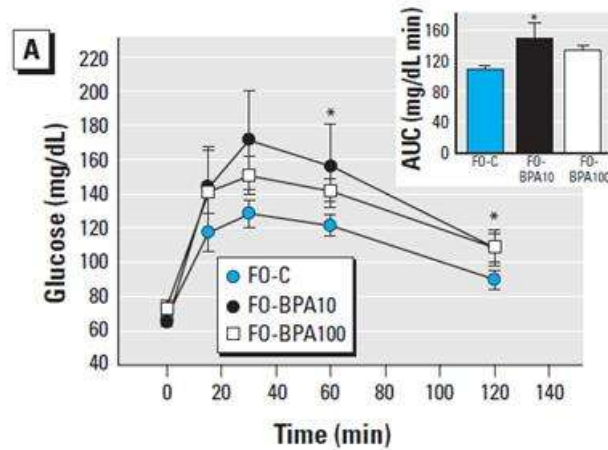


Figure 23 : Intolérance au glucose constatée chez la souris (Alonso-Magdalena, 2010).

Une seule étude montre que l'exposition de souris gestantes à des doses faibles de BPA (0,25µg/kg/j) induit chez les descendants une augmentation de la taille et de la masse encore observable 28 jours après la naissance, mais sans présenter les phénotypes caractéristiques du SM et de l'obésité. Ces augmentations de la taille s'estompent ensuite avec l'âge, que les souris soient nourries ou pas avec un régime gras. Ces divergences de résultats restent inexpliquées (Ryan, 2010).

La sensibilité du pancréas au BPA pourrait expliquer les perturbations du métabolisme glucidique observées après imprégnation en ce polluant. Chez la souris, une hyperinsulinémie suivie d'une réduction de la glycémie apparaît 30 min après l'exposition en aigu au BPA. Cependant, ce processus en apparence bénéfique, annonce un dérèglement ultérieur de la fonction pancréatique puisque une accumulation excessive d'insuline est notée dans les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans après 2 j de traitement. Il s'en suit après 4 j de traitement une résistance à l'insuline et une intolérance au glucose marquées (Alonso-Magdalena, 2006).

L'implication du récepteur à l'œstrogène ER $\alpha$  liant le BPA suivie d'une activation de la MAP kinase Erk1/2 activant la transcription du gène de l'insuline est le mécanisme mis en avant (Alonso-Magdalena, 2008).

### ***In vitro***

Les données *in vitro* c'est-à-dire obtenues à partir de cellules en culture montrent que le BPA perturbe les fonctions cellulaires du tissu adipeux et du pancréas. Des explants de tissu adipeux humain (viscéral, sous-cutané) incubés en présence de BPA voient leur production d'adiponectine fortement réduite par de faibles doses de BPA pour revenir ensuite à des niveaux normaux à des doses plus élevées, suivant ainsi une courbe non monotone en U (Hugo, 2008).

Un phénomène comparable est observé dans des adipocytes matures isolés à partir de tissu adipeux viscéral et dans des fibroblastes murins différenciés en adipocytes. Le BPA accélère la différenciation

adipocytaire de fibroblastes murins, processus associé à une activation de l'expression des gènes de l'adipogénèse.

Toujours dans un modèle murin d'adipocytes différenciés, le BPA à des doses modérément élevées induit une augmentation de l'expression du transporteur du glucose GLUT<sub>4</sub> ce qui pourrait rendre compte partiellement de l'augmentation observée de la captation du glucose dans ces cellules et donc d'une augmentation de la lipogénèse dépendante du glucose sous l'influence du BPA (Masuno, 2002 ; Sakurai K, 2004 ; Masuno, 2005).

D'autres mécanismes n'impliquant pas les récepteurs ER ont été proposés pour rendre compte de l'effet activateur du BPA sur la synthèse de l'insuline. L'effet du BPA sur les cellules  $\beta$  pancréatiques du rat donne des résultats divergents de ceux observés chez la souris. L'exposition des îlots de Langerhans à des doses croissantes de BPA pendant un temps bref ne provoque pas d'augmentation de la sécrétion d'insuline alors qu'on note, après un temps long (24h), une augmentation sensible de cette sécrétion. Les conditions expérimentales et/ou l'expression différentielle de récepteurs oestrogéniques chez le rat et la souris pourraient rendre compte de ces différences dans les cinétiques d'effets du BPA sur la sécrétion d'insuline (Nadal, 2004 ; Adachi, 2005 ; Ropero, 2008).

D'autres effets du BPA sur le pancréas ont été décrits. Il agirait à de très faibles doses (nmolaire) sur les cellules  $\beta$  et modulerait l'expression de gènes sous le contrôle du facteur de transcription CREB dont l'activation dépend de la signalisation calcique. Il a été montré par ailleurs, dans ce même type cellulaire, que le BPA supprime les oscillations calciques induites par le glucose. Ce phénomène a permis de mettre en évidence l'implication d'un récepteur différent des récepteurs ER, certainement un récepteur couplé aux protéines G (Quesada, 2002 ; Alonso-Magdalena, 2005). En revanche, dans un récent travail, réalisé sur des îlots de Langerhans et des cellules beta, le BPA est capable d'induire à de très faibles concentrations (1 nM) une action insulinothèque rapide et de potentialiser le signal calcique induit par le glucose, en empruntant le récepteur ER $\beta$  (Soriano 2012). Ces résultats soulignent l'extrême complexité de l'action du BPA au niveau cellulaire pouvant induire des effets cellulaires opposés suivant le type de récepteur concerné.

Une étude récente montre que sur six substances examinées sur cellules bêta de souris (benzo [a] pyrène, BPA, propylparabène, méthylparabène, acide perfluorooctanoïque (PFOA) et perfluoro octyle sulfone), seul un traitement au BPA a affecté la sécrétion de l'insuline. De plus, une exposition chronique au BPA a modifié l'expression de protéines clé impliquées dans la réponse au stress du réticulum endoplasmique. Ces données suggèrent que l'exposition à long terme au BPA pourrait être néfaste à la fonction des cellules bêta et finalement être un contributeur important à l'étiologie du diabète de type 2 (Makaji, 2011).

L'ensemble de ces résultats indique que le BPA modifie sensiblement la fonction des cellules pancréatiques, ce qui pourrait expliquer en partie les modifications de l'homéostasie glucidique qu'il provoque.

- Effets transgénérationnels et modifications de l'épigénome

Les mécanismes moléculaires à la base des modifications du métabolisme glucido-lipidique et du développement d'un phénotype obèse chez la descendance dont la mère a été exposée au BPA, ne sont pas encore élucidés, mais les modifications de l'épigénome que nous avons décrites plus haut constituent sans nul doute une piste sérieuse d'explications aux phénomènes observés. Le BPA a été un des premiers polluants environnementaux qui a été étudié pour ses capacités de modifications de la programmation épigénétique (Ho, 2006 ; Dolinoy, 2007).

Le processus de transmission transgénérationnelle des altérations fonctionnelles induites par l'exposition *in utero* au BPA a été décrit pour le système reproducteur (Adewale, 2009 ; Salian, 2009a, b, c ; Bosquiazzo, 2010 ; Bromer, 2010) et le système neuroendocrinologique (Nakagami, 2009 ; Yaoi, 2008 ; Tian, 2010 ; Zhou, 2009) (figure 24).

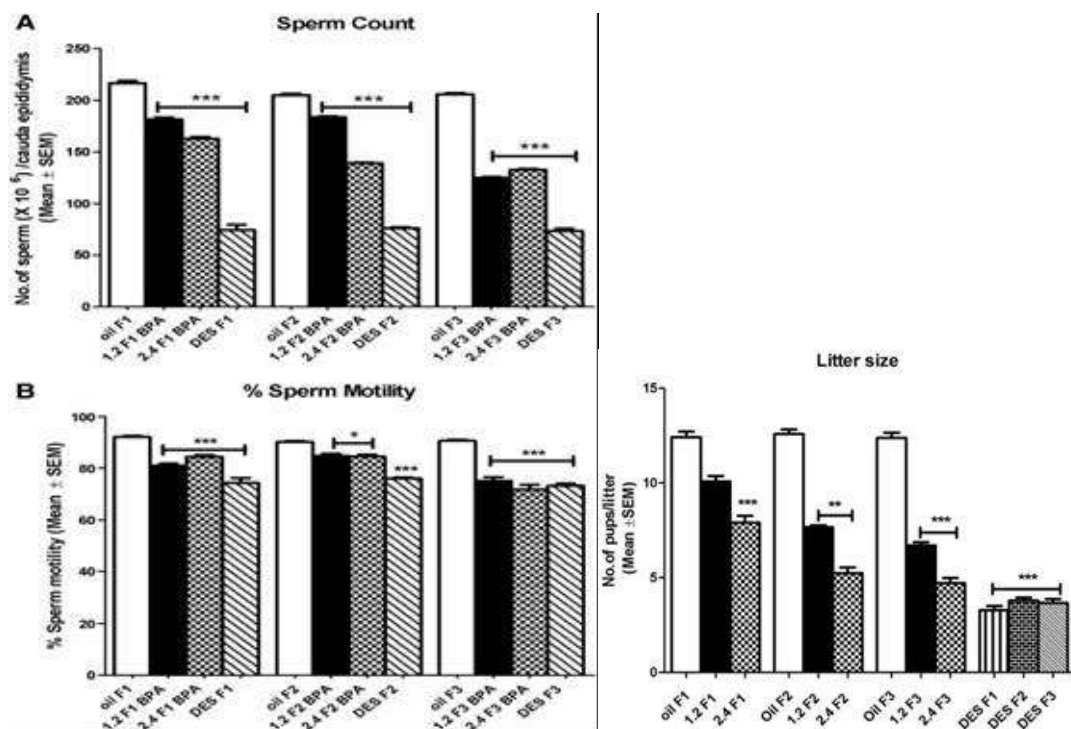


Figure 24 : Effets transgénérationnels du BPA sur la qualité du sperme F1, F2, F3 et sur la fertilité. Le témoin positif est le DES (Salian, 2009a).

Ces données sont à rapprocher de celles du distilbène dont nous avons vu l'impact sur le développement de l'obésité chez la descendance à l'âge adulte. De manière intéressante, quelques résultats récents mettent en évidence des modifications épigénétiques induites par le BPA qui sont d'une façon générale responsables de pathologies dans la descendance (Avisar-Whiting, 2010 ; Weng, 2010).

Bien que de telles modifications soient fortement suspectées contribuer à l'établissement des troubles du métabolisme glucido-lipidique à l'adolescence et l'âge adulte, cela reste à démontrer.



### **Chez l'enfant ayant été exposé *in utero***

L'étude Pélagie menée par l'INSERM montre sur un échantillon de 191 femmes enceintes, recrutées de 2002 à 2006, une relation entre taux de BPA urinaire mesuré aux semaines 6 et 30 de la grossesse et poids à la naissance chez les nouveau-nés de sexe masculin (Philipat, 2011).

### **Chez l'adulte**

L'imprégnation en BPA chez l'Homme est associée aux maladies cardio-vasculaires, au diabète et au phénotype obèse. Les études épidémiologiques réalisées à ce jour sont issues principalement des différentes cohortes de la grande enquête nord-américaine NHANES.

Celle réalisée durant la période 2003-2004 comprend 1455 adultes âgés de 18 à 74 ans et montre que les niveaux de BPA urinaire sont positivement associés à un risque accru de +39% de maladies cardiovasculaires et de diabète, après ajustement avec l'âge, le sexe, l'ethnie, le tabagisme, l'IMC et le tour de hanche, le niveau social, et les revenus (Lang, 2008).

De manière intéressante, le BPA est associé aux niveaux plasmatiques des enzymes hépatiques LDH et  $\gamma$ GT. Cependant, les niveaux élevés de  $\gamma$ GT associés au BPA ne sont pas observés uniquement chez les patients diabétiques, indiquant une altération de la fonction hépatique indépendamment de l'existence d'un diabète.

Dans une étude plus récente, réalisée par la même équipe toujours avec la cohorte NHANES (1493 sujets) mais durant la période 2005-2006 (Melzer, 2009), les auteurs confirment les résultats précédents montrant que les niveaux urinaires de BPA sont positivement associés au risque cardiovasculaire (+33%). En revanche, pour cette même période, l'association entre les niveaux de BPA et l'augmentation du risque de diabète n'atteint pas le seuil de significativité. Néanmoins, elle demeure significative sur l'ensemble des deux cohortes 2003-2006 (+24%). Les auteurs expliquent ces différences par le fait que les niveaux urinaires de BPA dans la cohorte 2005-2006 sont plus bas que ceux de 2003-2004, ce qui pourrait avoir affaibli le lien statistique.

Une récente étude de suivi longitudinal pendant 10 ans (étude EPIC), dans laquelle des sujets coronariens ont été comparés à des sujets exempts de pathologies coronariennes, confirme les précédentes études transversales NHANES. Les niveaux urinaires de BPA sont significativement associés à la survenue d'évènements coronariens même chez des sujets apparemment sains (Melzer 2012).

Très récemment, Carwile a mis en évidence, dans l'étude NHANES 2003-2006, un risque d'obésité multiplié par 1,85 en cas de taux urinaire élevé en BPA. En cas d'obésité abdominale, situation plus

susceptible d'induire un diabète, le risque est multiplié par 1,62 par rapport aux témoins non obèses (Carwile, 2009).

Une autre étude menée sur la cohorte NHANES 2003-2008 observe une association positive entre la concentration urinaire en BPA et le diabète, indépendamment des facteurs de confusion tels que l'âge, le genre, l'ethnicité, l'IMC et le taux de cholestérol sérique (Shankar, 2011). Le taux dans le quartile supérieur comparé au 1<sup>er</sup> quartile est plus élevé d'un facteur 1,50 de façon statistiquement significative (IC 95%= 1,05-2,14) (p = 0,03). L'association est retrouvée parmi les personnes en surpoids, mais aussi parmi celles de poids normal, ce qui tend à prouver que le BPA est un inducteur de diabète par lui-même.

Tout récemment, une étude réalisée en Chine chez des sujets moyennement âgés et âgés montre que les niveaux de BPA urinaire sont positivement associés à l'obésité générale et plus spécifiquement à l'obésité abdominale et à la résistance à l'insuline. Chez les sujets de poids normal, la plus forte imprégnation en BPA est associée à la résistance à l'insuline confirmant les résultats de Shankar et al. décrits ci-dessus. On notera néanmoins que dans cette étude les critères retenus pour l'obésité sont plus restrictifs que ceux du NECP (Wang, 2012).

## 2. PHTALATES

- **Utilisation**

Les phtalates sont des composés chimiques dérivés de l'acide phtalique dont la production mondiale est de 3 millions de tonnes par an, dont près de 100 000 tonnes pour la France. Ils sont couramment utilisés depuis les années 1950, comme plastifiants pour assouplir les plastiques, principalement de type PVC souple duquel ils peuvent constituer une part importante de la composition (du % à plusieurs dizaines de %). On les trouve dans les produits pour automobile, les revêtements pour les planchers et murs, isolants pour câbles et fils souples, matériel médical, peintures, laques, encres d'imprimeries, céramiques, emballages alimentaires, fournitures scolaires, sex toys. Plusieurs font l'objet d'une restriction en UE interdisant leur usage dans les jouets et articles de puériculture.

Les cosmétiques sont le deuxième domaine d'application des phtalates où ils sont notamment incorporés comme agents fixateurs, agents texturants ou co-solvants. On rencontre aussi les phtalates en usage pharmaceutique comme excipients médicamenteux.

- **Exposition**

Les phtalates sont présents partout à des niveaux différents dans notre environnement quotidien. L'exposition, souvent difficile à évaluer en raison de la multiplicité des sources potentielles et des situations, peut se produire par inhalation, par contact ou par ingestion.

Ils sont présents partout dans notre environnement (520 tonnes de rejets pour l'Europe de l'Ouest en 1994). Bien que biodégradables, ils ont tendance, du fait de leur caractère hydrophobe, à passer dans les sédiments où ils peuvent persister plus longtemps (INRS, 2011).

L'exposition sur les lieux de travail a été évaluée aux USA par le NIOSH sur la base de l'imprégnation urinaire auprès de 156 travailleurs travaillant avec des matériaux à base de diéthyl phthalate (DEP), dibutyl phthalate (DBP), et/ou di(2-éthylhexyl) phthalate (DEHP) (Hines, 2011). L'exposition au DEHP variait de 0,6 à 850  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  avec les 2 moyennes géométriques (MG) les plus élevées dans la fabrication de film en PVC (17  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ) et de mélanges PVC (12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ).

Toutes les industries, à l'exception de la fabrication des phtalates, avaient des travailleurs dont le niveau d'exposition au DEHP dépassait la dose de référence aux Etats Unis de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ .

Quelques travailleurs dépassaient la dose de référence Européenne de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ . L'exposition au DEP variait de 0,5 à 170  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ , la MG la plus élevée étant dans la fabrication des phtalates (27  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ). L'exposition au DBP variait de 0,1 à 76  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ , avec la MG la plus élevée dans la fabrication de joint en caoutchouc et de fabrication des phtalates (17  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ).

Selon les chiffres fournis par le rapport de l'OPECST de juillet 2011, l'exposition des adultes au DEHP est estimée à 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ . L'exposition des enfants de moins de trois ans serait 3 à 5 fois supérieure (OPECST, 2011).

Sur la base des métabolites urinaires, une étude effectuée auprès de 102 sujets allemands entre 6 et 80 ans, la dose médiane est, exprimée en  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ , de 2,7 pour le DEHP, 2,1 pour le DinBP, 1,5 pour le DiBP, 0,6 pour le DiNP et 0,3 pour le BBP. En général, les enfants ont une exposition supérieure à celle des adultes (Wittasek, 2008).

L'alimentation représente une partie majeure de la contamination. Une étude effectuée sur 27 femmes et 23 hommes âgés entre 14 et 60 ans dont la nourriture a été collectée sur 7 jours détecte la présence sur 11 phtalates recherchés, des métabolites du DEHP (dose = 2,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ), du DnBP (dose= 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ), du DiBP (Dose= 0,6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ) et du DEHA (dose= 0,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ). L'alimentation est déterminante pour le DEHP, alors que d'autres sources existent pour DnBP et DiBP (Fromme, 2007).

Selon une étude menée auprès d'un échantillon de la cohorte NHANES 2003-2004., les métabolites du DEHP et des phtalates de haut poids moléculaire étaient associés avec la consommation de volaille. Le MEP, métabolite du DEP, était associé à la consommation de légumes, plus particulièrement de tomates et de pommes de terre. La raison de ces contaminations reste à élucider (Colacino, 2010).

Le European Chemicals Bureau, organisme de la Commission Européenne, estimait en 2008 qu'elle pouvait atteindre 3 000 µg/kg/j chez les adultes hémodialysés et 1 700 µg/kg/j chez des nouveau-nés transfusés. Ces chiffres sont vérifiés par les dosages urinaires (*cf ut infra*).

Il ne semble pas qu'il y ait de bioaccumulation chez l'Homme du fait de l'élimination relativement rapide, de quelques heures à quelques jours, mais c'est l'exposition ubiquiste qui conduit à une présence permanente dans l'organisme.

- **Imprégnation**

Les données de l'enquête NHANES, auprès de 268 femmes américaines enceintes, ont montré la présence de 9 parmi 13 métabolites des phtalates (nombre médian). Par contre, ces résultats étaient similaires ou inférieurs à ceux rencontrés chez les femmes non enceintes (Woodruff, 2011).

Les prématurés sont plus exposés que les enfants : MG de 30,3 µg/L contre 3,7 µg/L chez les enfants de plus de 6 ans de la cohorte NHANES (étendue de 1,6 à 946 µg/L). Ces prématurés étaient par ailleurs exposés au BPA et à d'autres PE (parabènes, benzophénone 3) (Calafat, 2009).

En France, dans l'étude ELFE, menée auprès de femmes enceintes, les métabolites du DEHP [2-éthyl-5-hydroxy-hexylphtalate (5-OH-MEHP) ; 2-éthyl-5-oxo-hexylphtalate (5-oxo-MEHP) ; mono-2-éthyl-5-hexylphtalate (MEHP)] ont été détectés dans la quasi-totalité des 279 échantillons d'urine. Leurs concentrations ont montré des valeurs de 0,3 à 768,1 µg/l (concentration médiane 13,7 µg/l) pour le MEHP ; de 0,3 à 1 587,9 µg/l (concentration médiane de 50,7 µg/l) pour le 5-OHMEHP, et de 0,2 à 924,5 µg/l (concentration médiane de 28,3 µg/l) pour le 5-oxo-MEHP.

Les résultats ont montré des taux de phtalates significativement supérieurs pour les accouchements par césarienne aux taux mesurés pour les accouchements naturels (respectivement 22,9 µg/l vs. 10,2 µg/l pour le MEHP ; 50,7 vs. 32,3 µg/l pour le 5-OH-MEHP et 33,9 vs. 23,7 µg/l pour le 5-oxo-MEHP). Au vu des résultats, l'hypothèse d'une contamination *via* les poches urinaires chez les femmes accouchées sous césarienne a été formulée (Vandentorren, 2011).

L'étude menée par une équipe de l'Inserm auprès de 287 femmes enceintes de la cohorte Eden a collecté des échantillons d'urine et détecté les 11 métabolites des phtalates dans la quasi-totalité des échantillons (Philippat, 2011).

L'exposition *via* les médicaments a été évaluée à l'occasion d'une biosurveillance de 7999 personnes, parmi lesquelles 6 d'entre elles avaient des taux particulièrement élevés. Le taux de monobutyl phtalate, métabolite du DBP, chez les utilisateurs de mésalamine était 50 fois plus élevé que la moyenne chez les non-utilisateurs (2,26 µg/L contre 46 µg/l).

Un constat similaire a été fait en ce qui concerne une contamination en diéthyl phthalate (DEP) liée aux médicaments didanosine, omeprazole et théophylline (Hernandez-Diaz, 2009).

Une étude polonaise retrouve dans le sang les deux phtalates prédominants, di(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP) (concentration de 49 à 293 ng/g de sang) diisobutyle phtalate (DIBP) (concentration de 10 à 63 ng/g de sang). Les valeurs les plus élevées sont trouvées avec le MEP (95<sup>ème</sup> percentile à 1490,0 µg/L), MBP (95<sup>ème</sup> percentile à 398,0 µg/L) (Strucinski, 2006).

La contamination est retrouvée dans les pays du Sud. Une étude menée au Pérou auprès de 72 femmes enceintes trouve la présence de tous les métabolites des phtalates dans plus de 40% des échantillons, certains étant présents dans plus de 90% des échantillons (mono-n-butyl phtalate, mono (2-ethyl-5-carboxypentyl) phtalate et monoéthyl phtalate). Les taux étaient plus bas pour 5 sur 9 des métabolites que dans la population américaine (Irvin, 2010).

Dans une étude menée au Mexique, les taux étaient par contre similaires à ceux trouvés aux Etats-Unis (Meeker JD, 2009). Une étude menée en Egypte auprès de filles de 10-13 ans en milieu rural et urbain trouve également des taux similaires aux taux mesurés aux USA aux mêmes âges (Colacino, 2011).

Au vu de ces études, il apparaît que la contamination par les phtalates est mondiale. Elle affecte les travailleurs, mais aussi les consommateurs. Les données les plus préoccupantes concernent l'exposition des prématurés via le matériel médical.

- **Effets sur le métabolisme glucido-lipidique**

Données expérimentales

---

### **Chez la descendance exposée pendant la gestation et la lactation**

Du DEHP aux doses de 1,25 et 6,25 mg/kg/j a été administré à des rates en gestation puis au cours de la lactation (Lin, 2011). Lors du sevrage, l'étude montre une modification anormale de l'ultrastructure des cellules β, ainsi qu'une réduction de leur masse, une diminution de l'insuline pancréatique, ainsi qu'une altération dans l'expression des gènes du développement du pancréas et des cellules β.

Chez ces mêmes animaux, les résultats observés à l'âge adulte sont les suivants :

- les femelles présentent une glycémie élevée, une insuline sérique abaissée, une intolérance au glucose et une altération de la sécrétion d'insuline.
- les mâles présentent un taux d'insuline plus élevé, mais pas de différence du point de vue glycémie.
- Les 2 sexes avaient un poids plus faible, jusqu'à l'âge de 27 semaines.

Ces résultats suggèrent que l'exposition *in utero* au DEHP peut favoriser le développement d'un diabète chez l'adulte.

## Chez l'adulte

Un lien entre une exposition au DEHP à forte dose (7,50 mg/kg/j) et une augmentation de la glycémie, une baisse du taux d'insuline plasmatique, une baisse du niveau de triglycérides plasmatiques, et une baisse de poids a été démontré chez le rat. Les résultats ont été inversés lorsque l'administration de DEHP a été arrêtée (Martinelli, 2006).

### Données épidémiologiques

---

L'étude NHANES pour la période 1999-2002 sur un échantillon de population masculine met en évidence un lien entre le tour de taille et 4 métabolites des phtalates (MBzP, MEHHP, MEOHP et MEP), entre 3 métabolites (MBP, MBzP, and MEP) et l'indicateur HOMA. Selon les auteurs, ces résultats suggèrent un lien dans la population générale entre l'imprégnation par les phtalates, l'obésité abdominale et la résistance à l'insuline (Stalhut, 2007).

Une autre exploitation de la cohorte NHANES 1999-2002 auprès de 4369 participants montre une association consistante chez les hommes de la tranche d'âge 20-59 ans entre IMC, tour de taille et métabolites des phtalates (MBzP, MEOHP, MEHHP, MEP et MBP).

Chez les femmes, IMC et tour de taille augmentent avec le taux de MEP chez les adolescentes et dans la tranche d'âge 20-59 ans. A l'inverse, MEHP était inversement relié à l'IMC chez les adolescentes et les femmes entre 20 et 59 ans (Hatch, 2008).

Une étude récente menée au Mexique a mis en évidence une association entre diabète et exposition aux phtalates. Les diabétiques avaient des concentrations plus élevées de métabolites du DEHP, mais des taux plus faibles de métabolite du BBP après ajustement sur des variables de confusion (Svensson, 2011).

L'étude Inserm ayant analysé 11 métabolites des phtalates chez 287 femmes enceintes ne trouve pas de relation monotonale entre cette imprégnation et le poids à la naissance (Philippat, 2011).

## III. POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS

### 1. UTILISATION

Historiquement, le vocable de « Polluants Organiques Persistants » (POP) est apparu pour désigner des substances chimiques organochlorées reconnues comme problématiques du fait de leurs trois caractéristiques : la persistance dans l'environnement, leur capacité à s'accumuler dans les tissus des organismes vivants à travers la chaîne alimentaire, leur capacité à voyager à l'échelle planétaire via des mécanismes atmosphériques.

Ces caractéristiques expliquent qu'ils puissent être déposés loin de leur site d'origine et s'accumuler dans les écosystèmes terrestres et aquatiques. Par exemple, la demi-vie des PCB dans l'environnement varie, selon les congénères, de 94 jours à 2700 ans.

Cela a conduit à la convention de Stockholm, un traité international signé le 22 mai 2001 par 151 pays, sous l'égide du Programme des Nations Unies pour l'Environnement. Celle-ci concernait 12 substances (ou groupes de), dont l'usage a été soit interdit (aldrine, chlordane, dieldrine, endrine, hexachlorobenzène, heptachlore, mirex, biphényles polychlorés et toxaphène), soit restreint (DDT). Pour les polychlorodibenzo-p-dioxines et polychlorodibenzofuranes, l'objectif a été de prévenir et de réduire leur formation et leur rejet.

D'autres groupes de substances chimiques halogénées ont été ajoutés depuis à cette liste dans le cadre du suivi de cette convention. Sont interdits les composés chlorés (alpha-hexachlorocyclohexane, bêta-hexachlorocyclohexane, lindane, endosulfan, chlordécone, pentachlorobenzène), bromés (hexabromodiphényléther, hepta-bromodiphényléther, tétrabromodiphényléther, pentabromodiphényléther, hexabromobiphényle).

Un usage limité est prévu pour les perfluorés [acide perfluorooctane sulfonique (PFOA) et fluorure de perfluorooctane sulfonique (PFOS)]. D'autres substances sont en cours d'examen : naphthalènes chlorés, hexachlorobutadiène et pentachlorophénol, hexabromocyclodécane (HBCD) et les paraffines chlorées à chaîne courte.

Les organochlorés de ces listes ont principalement été utilisés comme pesticides ou substances ignifugeantes. L'interdiction d'utilisation des PCB dans ce dernier emploi a eu pour conséquence le développement dans les mêmes usages des PBB (PolyBromoBiphényles) jusqu'en 1976, puis des PBDE (Polybromodiphényléthers). Tous ces derniers ne sont pas réglementés et certains (deca-BDE) restent encore utilisés dans le plastique des appareils électroniques, des voitures, les systèmes d'éclairage, les tissus synthétiques (tapis, moquettes) et le rembourrage des meubles.

Les composés perfluorés ou PFC ont été développés principalement comme antiadhésifs et anti-tâche (ustensiles de cuisine, vêtements, tapis, emballages alimentaires). Seuls font l'objet de réglementation le PFOA et le PFOS, mais le nombre potentiel est de plusieurs centaines. Certains substituts perfluorés commencent d'ailleurs à être retrouvés dans les cours d'eau.

Les dioxines et furanes sont formées lors de la combustion des composés halogénés. Historiquement, c'est la catastrophe de Seveso qui a attiré l'attention sur la toxicité des dioxines chlorées, mais les composés bromés donnent naissance aussi à des dioxines bromées. La présence conjointe de composés chlorés et bromés lors de l'incinération donne naissance aux dioxines chlorobromées dont les caractéristiques et la toxicité sont similaires aux dioxines chlorées, même si elles ne font pas actuellement l'objet de

réglementation particulière (Birnbaum, 2003). Il existe 75 PBDD, 135 PBDF, 1550 dioxines bromo-chlorées et 3050 furanes bromo/chlorées.

Du point de vue du risque toxicologique, une partie des PCB est assimilée aux dioxines (PCB dioxin-like ou PCB-DL). On utilise des indicateurs d'équivalent toxique pour juger du risque lié à l'exposition à l'ensemble de ces molécules.

## 2. EXPOSITION

### • Alimentation

Bien que la fabrication et l'utilisation des PCB soient interdites en France depuis 1987, la contamination de l'environnement subsiste et induit une contamination de l'alimentation. C'est d'ailleurs, la première source d'exposition aux dioxines et aux PCB (90% de l'exposition totale, surtout *via* des produits d'origine animale : poisson, viande, œufs, produit laitiers). L'estimation faite pour les organochlorés vaut pour les composés bromés et fluorés.

On dispose en France de données provenant du rapport « Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) » publié par l'ANSES (2011).

- Dioxines, furanes et PCB ont été détectés dans 86 % des 20 000 analyses. Les résultats montrent une réduction importante des expositions aux dioxines et PCB de la population française (environ d'un facteur 4) par rapport aux précédentes évaluations de 2005 et 2007. Ceci est observé dans tous les pays, ce qui traduit l'efficacité des mesures d'interdiction prises. Une proportion de consommateurs faible mais significative (< 5%) présente des valeurs d'exposition qui dépassent les VTR.
- Les congénères de Hexabromocyclododécane (HBCD), Polybromobiphényles (PBB), Polybromodiphénylethers (PBDE) ont été détectés respectivement dans 49%, 8% et 76% des analyses. L'exposition de la population aux PBDE apparaît 12 à 15 fois plus basse que l'estimation faite en 2006 par l'Agence.
- Seize composés perfluorés ont été analysés. Quatorze ont fait l'objet d'une évaluation, et ont été détectés, dans 0 à 9% des analyses, selon le congénère considéré.

### • Eau

Depuis les années 1930, les PCB ont été utilisés dans l'industrie comme isolants dans les transformateurs électriques et les condensateurs, comme lubrifiants dans les turbines et les pompes ou comme composants d'huiles, de soudures, d'adhésifs, de peintures et de papiers autocopiants. On estime que sur les 1 300 millions de tonnes produites dans le monde, 400 000 tonnes ont été dispersées dans l'environnement faisant de cette pollution un problème sanitaire à l'échelle planétaire.



La carte publiée par le Ministère de l'Environnement souligne l'ampleur nationale du problème et montre qu'en France les grands bassins hydrologiques (Rhin-Meuse, Rhône-Méditerranée, Artois-Picardie et Seine), les grands fleuves, certains estuaires (Seine, Rhône) et de nombreuses rivières sont pollués par les PCB (MEEDDAT, 2011).

Les mesures effectuées sur 852 sites montrent que les PCB sont présents dans près de 40 % des sites, parmi lesquels 10% présentent une forte contamination (Meunier, 2008). Cette contamination se retrouve dans les poissons, surtout les espèces qui se nourrissent dans le fond des rivières et lacs (espèces benthiques).

Comme les PCB, les polybromés se retrouvent dans les sédiments et sur les particules en suspension. Comme pour les PCB, la voie de contamination principale est l'alimentation. Pour les perfluorés, l'eau de boisson est considérée comme la voie principale d'exposition, mais les sources d'exposition ne sont pas encore clairement comprises (Steenland, 2010).

Les données collectées sous l'égide de l'Union Européenne montre une contamination quasi-totale par les perfluorés dans l'eau de surface [PFOA (97% Max : 174 ng/l) PFOS (9%, Max : 1371 ng/l)], mais aussi dans l'eau de nappe [PFOA (66%; Max :39 ng/L) et PFOS (48%, Max :135 ng/L)] (Loos, 2009 ; Loos,2010). Les produits de remplacement (PFHxS, PFHpA) sont retrouvés de façon significative.

Ces données expliquent la contamination quasi-totale de l'écosystème.

- **Exposition aérienne**

L'émission de dioxines dans l'air est principalement due aux incinérateurs de déchets ménagers, en raison de combustion incomplète, à l'industrie métallurgique et sidérurgique et à la pratique de l'écobuage des végétaux en raison des produits phyto-sanitaires rémanents, mais aussi de la chlorophylle présente naturellement.

- **Dose totale**

En France, l'exposition moyenne aux dioxines chez les adultes est inférieure à la DJA fixée par l'OMS. Cependant cette DJA repose sur un modèle d'extrapolation avec seuil. L'US EPA considère de son côté qu'il n'existe pas de seuil. L'exposition moyenne en France est estimée à 1,8 pg TEQ OMS/kg /j et chez les enfants, à 2,8 pg TEQ OMS/kg/j.

Ces niveaux d'exposition alimentaire calculés pour la vie entière sont inférieurs à la DJT de 2,33 pg TEQ OMS/kg/j. Cependant, 28% de la population présente une exposition supérieure à la DJA, rapportée à la vie entière. Mais, pour les dioxines prises isolément, la DJA n'est dépassée ni par les enfants ni par les adultes.

L'exposition aux seules dioxines ne contribue que pour 1/3 à l'exposition totale. La diminution de l'exposition de la population française métropolitaine aux dioxines peut être estimée à près de 60% par rapport à 2000. L'absorption quotidienne moyenne au Canada de dioxines et de furannes sur la durée d'une vie est évaluée à 2,0-4,2 pg d'équivalence de la toxicité de la 2,3,7,8 TCDD / kg/j (Santé Canada, 2010).

### 3. IMPREGNATION

Les PCB s'accumulent préférentiellement dans les graisses des êtres vivants, en particulier le tissu adipeux blanc. La majorité de la contamination humaine par les PCB (>95%) vient de l'alimentation (poissons gras, viandes grasses, produits laitiers, œufs). Il faut plusieurs années pour éliminer les PCB de l'organisme (demi-vie de 4 à 9 ans dépendante du type de PCB et de l'âge), les moins chlorés étant plus rapidement éliminés. Les PCB sont retrouvés en quantité plus importante chez les personnes âgées.

Une étude en Catalogne a recherché 19 POP chez 919 personnes âgés de 18 à 74 ans en Catalogne (DDT, DDE, PCB, HCB et bêta HCH) et les a détectés chez plus de 85% des sujets. Les concentrations les plus élevées concernaient p,p'-DDE, HCB et bêta-HCH (MG=399, 159 et 92 ng/g lipides, respectivement). De grandes variations interindividuelles étaient mises en évidence (jusqu'à 7700 fois) et selon le genre, l'âge, l'IMC, le niveau d'éducation et la parité (Porta, 2010).

Les composés bromés s'accumulent également dans le tissu adipeux et ont été détectés dans le lait, mais aussi chez les mammifères et les poissons. Les niveaux mesurés ne montrent pas de signes de déclin.

Les études récentes chez l'humain confirment une imprégnation quasi-totale de la population par les composés perfluorés y compris dans les pays du Sud (98% aux Etats Unis, 98 à 100% des échantillons d'une population de parturientes vietnamiennes). Les niveaux détectés en µg/l dans le sang au Canada sont pour PFOS (MG = 8.85 ; Max 27,53) et PFOA (MG = 2.52 ; Max =5,50). Aux Etats Unis, les chiffres sont plus élevés : pour PFOS (MG=17,4 ; Max= 49,6) et pour PFOA (MG=3,97 ; Max=11,6) (Santé Canada, 2010).

### 4. EFFETS SUR LE METABOLISME GLUCIDO-LIPIDIQUE

Les données disponibles concernent principalement les organochlorés. La proximité de composés bromés et perfluorés devrait conduire à étudier leur toxicité propre sur ce métabolisme.

- **Données expérimentales**

De nombreuses données in vitro et in vivo suggèrent que les POP se stockent dans le tissu adipeux, à partir duquel ils peuvent impacter la sécrétion de l'insuline et interférer avec l'adipogénèse (Müllerova, 2007).

Les données expérimentales montrent dans leur ensemble que les PCB, en modifiant l'expression de gènes impliqués dans la gluconéogénèse, la lipogénèse, le métabolisme des lipides et de l'insuline, et en

augmentant le statut oxydatif et pro-inflammatoire, sont capables de perturber les mécanismes inflammatoires et métaboliques responsables du développement du SM et du diabète (Carpenter, 2008).

Une équipe franco-norvégienne a mis en évidence chez des rats nourris avec une alimentation calorique chargée en huile de saumon d'élevage contaminés par des POP une résistance à l'insuline (Ruzzin, 2010).

Une équipe norvégienne a utilisé un protocole proche et a soumis des souris à un régime alimentaire calorique comprenant des filets de saumons chargés en POP. Celles-ci développent de façon exacerbée résistance à l'insuline, obésité viscérale et intolérance au glucose (Ibrahim, 2011) (figures 25 A et B).

Ces données sont particulièrement intéressantes car elles tendent à montrer que la contamination par les POP via une alimentation riche en poisson gras, mais néanmoins courante aujourd'hui, amplifie de façon importante diabète et obésité, alors que le même phénomène est moins prononcé avec la seule alimentation sans saumon.

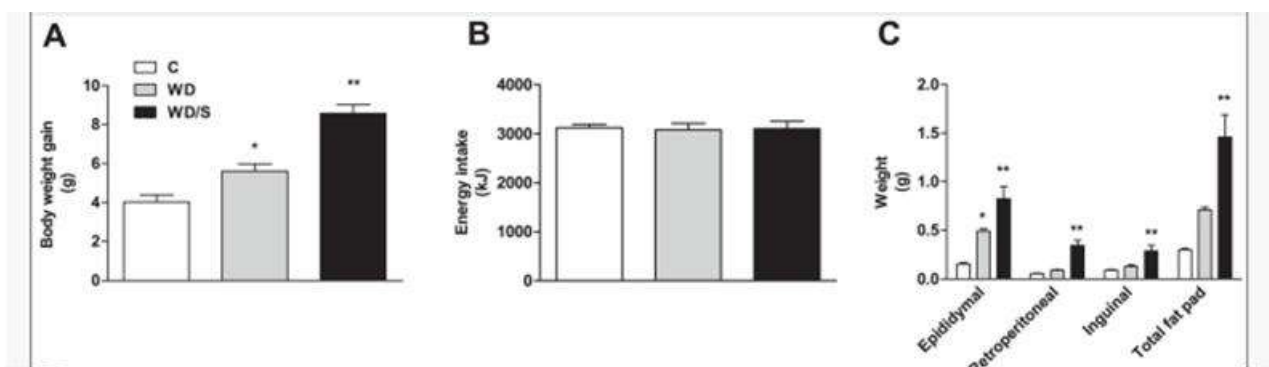


Figure 25 A : Obésité et régime alimentaire calorique occidental (Western Diet) sans saumon (WD) et avec saumon (WD/S) (Ibrahim, 2011).

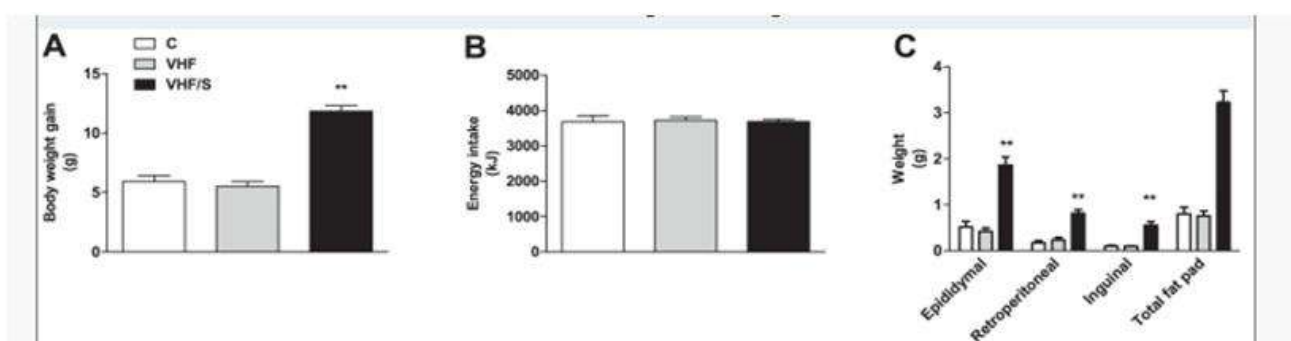


Figure 25 B : Obésité et régime alimentaire calorique sans saumon (VHF) et avec saumon (VHF/S) (Ibrahim, 2011).

Les PBDE sont classés comme PE en raison de leur effet sur les hormones thyroïdiennes. Ce sont aussi des agonistes et des antagonistes des récepteurs des œstrogènes. Les effets des PBDE sur l'insuline ont été peu étudiés, mais une étude chez le rat montre qu'ils sont vraisemblables (Hoppe, 2007).

- **Données épidémiologiques**

POP

---

**Obésité**

Les POP contenus dans le tissu adipeux et le sérum sont corrélés avec des marqueurs biologiques des dysfonctionnements liés à l'obésité. Une étude a été menée en France auprès de 71 femmes obèses ayant subi une opération de chirurgie bariatrique comparées à 18 femmes minces. Le niveau de POP dans le tissu adipeux et le sérum était 2 à 3 fois plus élevé chez les obèses. La perte de poids drastique s'est traduite dans les 6 à 12 mois par une diminution de 15 % de la charge en PCB. Le niveau de POP dans le sérum était corrélé positivement aux marqueurs de toxicité hépatique et paramètres lipidiques indépendamment de l'âge et de l'IMC (Kim, 2011).

Une étude a été menée à Minorque dans un environnement sans source industrielle identifiée auprès de 482 enfants. HCB était mesuré dans le sang de cordon. Le poids et la taille étaient mesurés à la naissance et à l'âge de 6 mois. Les enfants ayant un taux de HCB > 1,03 ng/mL dans le sang de cordon étaient 1,14 kg plus lourds et avaient un IMC plus élevé que ceux de niveau HCB < 0,46 ng/mL (Smink, 2008).

**Diabète**

Dans un échantillon de population de 2016 personnes représentatives de la population américaine de l'étude NHANES, 6 POP (2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl, 1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzo-p-dioxin, 1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzo-p-dioxin, oxychlorane, p,p'-dichlorodiphényltrichloroéthane, et trans-nonachlor) ont été sélectionnés en raison de leur présence dans plus de 80 % des échantillons (Lee, 2006).

Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'ethnicité, le niveau de pauvreté, l'IMC et le tour de taille, la prévalence du diabète était fortement corrélée avec la concentration dans les lipides du sérum des 6 POP.

Quand les participants étaient classés selon la somme des 6 POP, les Odds Ratio étaient de 1,0, 14,0, 14,7, 38,3 et 37,7 ( $p < 0,001$ ). Dans une étude poursuivie par la même équipe sur un échantillon de la cohorte NHANES, l'analyse a montré que les classes de POP les plus fortement associées au diabète étaient les PCB dioxin-like et les pesticides organochlorés (Lee, 2007).

En 1968, de février à octobre, une contamination accidentelle du riz par les PCB survenue au Japon s'est traduite chez plusieurs milliers de personnes par la survenue de la maladie, dite Yusho « maladie de l'huile ». Le bilan le plus récent sur la période 1968-2002 montre un taux plus élevé de mortalité par diabète statistiquement significatif de 2,1, mais uniquement pendant les premières années (Kashima, 2011).

Un accident de même nature est survenu à Taïwan (maladie de Yucheng) s'est traduit par un excès de diabète chez les femmes exposées (OR=2,1, IC95% : 1,1-4,5) (Wang, 2008).

L'accident de Seveso en Italie survenu en 1976 a contaminé la population environnante en dioxines, ce qui s'est traduit par un taux de diabète élevé dans les 5 ans après l'accident (OR=2,42, IC95%: 1,14–5,17) (Consonni, 2008).

On a observé, chez les vétérans du Vietnam contaminés par la dioxine présente dans l'agent orange utilisé comme défoliant un diabète apparaissant plus précocement que la normale avec une augmentation significative de l'insulinémie (Michalek, 2003) et d'un marqueur biologique représentatif de l'état diabétique des sujets (Fujiyoshi, 2006).

Une étude sur l'effet multiple de 5 polluants persistants (PCB, DDE, DDT, HCB et bêta HCH) sur 2047 personnes en Slovaquie, montre un effet cumulatif de l'ensemble des 5 POP avec une prévalence de pré diabète, pour le quintile supérieur comparé au 1<sup>er</sup> quintile, multipliée par un facteur supérieur à 3 et par 6 pour le diabète (Ukropec, 2010) (figure 26).

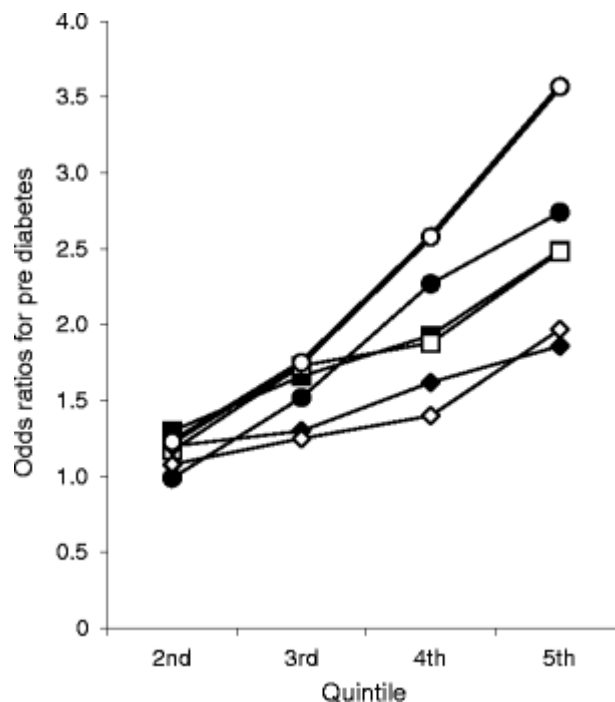


Figure 26 : Prévalence du pré diabète relative aux niveaux de concentrations sériques de Polluants Organiques Persistants (Ukropec, 2010) (Black circles, PCBs (15 congeners); black squares, p,p-DDE; white squares, p,p- DDT; black diamonds, HCB; white diamonds, β-HCH; white circles, POLL5)

Une étude belge menée sur une population de 257 personnes trouve chez les diabétiques après ajustement sur l'âge et autres covariables, un taux 5,1 plus élevé pour les dioxines et 7,6 fois plus élevé pour 12 PCB considérés dans leur ensemble (Fierens, 2003) (figure 27).

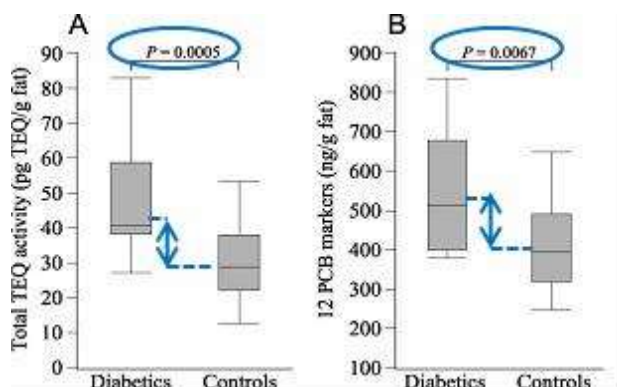


Figure 27 : Contamination de diabétiques par les POP (Fierens, 2003)

Ces 2 études sont intéressantes dans la mesure où elles montrent bien que c'est la coexposition qui est décisive.

Ce type d'association a été aussi rapporté chez des pêcheurs suédois et leurs femmes forts consommateurs de poissons pollués (196 hommes et 184 femmes) entre prévalence du diabète et imprégnation en PCB 153 et p DDE métabolite du DDT (Rylander 2005).

Une étude proche a porté sur une population d'Indiens Mohawks qui vivent le long de la Rivière Saint-Laurent (Québec/Ontario), zone contaminée par d'importants rejets en PCB affectant aussi bien la rivière dans laquelle pêchent ces Indiens, que l'atmosphère contaminant la chaîne alimentaire. Dans cette population où la prévalence du diabète est de 20%, un excès de risque (OR = 3,9) de développer le diabète est observé pour le tertile le plus élevé en PCB, même après ajustement avec plusieurs facteurs de confusion (âge, sexe, IMC, tabagisme, lipémie).

Cette relation est plus forte chez les diabétiques obèses, mais le risque de développer le diabète reste élevé après ajustement avec l'IMC. Cette incidence sur le diabète est cohérente avec les données obtenues sur l'impact des PCB sur les perturbations métaboliques (Lee, 2007).

L'exposition à des pesticides organochlorés, et plus spécifiquement au  $\beta$ -HCH et l'heptachlore, peut être associée de façon significative, au SM chez l'Homme non diabétique. Malgré la petite taille des échantillons (50 sujets exposés), les auteurs de l'étude suggèrent que le risque d'apparition d'un SM est multiplié respectivement jusqu'à un facteur 4,4 et 6, et, jusqu'à un facteur de 4,6 pour l'heptachlore, après ajustement sur l'IMC (Park, 2010).

La grande étude américaine Agricultural Health Study menée auprès de 33 457 applicateurs de pesticides sur la période 1993-2003 met en évidence un lien avec le diabète pour 7 pesticides dont 4 organochlorés (aldrine, chlordane, heptachlore, alachlore). Les applicateurs qui avaient utilisé l'aldrine, le chlordane et l'heptachlore plus de 100 jours sur la durée de vie avaient une augmentation du risque respectivement de

51%, 63% et 94%. Les associations observées sont indépendantes de l'âge, de l'IMC et de l'Etat de résidence (Montgomery, 2008).

### Polybromés

---

Les données concernant les polybromés sont nettement moins nombreuses. Les données sur un échantillon de 1 367 adultes de l'étude NHANES pour 2003-2004 ont mis cependant en évidence la présence de 5 PBDEs et un PBB chez plus de 60% des participants et une association entre concentrations de PBB-153 et de PBDE-153 dans le sérum et prévalence du SM (Lim, 2008).

Dans une autre étude menée sur un échantillon de population de la cohorte « Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) » constituée en 1987-1988 auprès de 90 cas et 90 témoins, tous exempts de diabète au début de l'étude, on a détecté 8 pesticides organochlorés, 22 PCB et un PBB (Lee, 2010).

Une association non linéaire était mise en évidence entre POP et risque de diabète. Le risque dans le second sextile par rapport au sextile le plus bas était de 5,3 et de 20,1 pour un IMC > ou = 30 kg/m<sup>2</sup>.

Les auteurs concluent, ce qui pourrait fournir la conclusion générale de ce chapitre : « *plusieurs POP à des doses basses similaires à celles détectées dans la population peuvent accroître le risque de diabète, possiblement via la perturbation endocrinienne. Certains POP peuvent jouer un rôle dans l'épidémie de diabète qui a été attribuée à l'obésité* ».

A partir de cette même cohorte, une récente étude montre des associations non linéaires (courbe en cloche) entre les quartiles d'imprégnation en organochlorés (pesticide, PCB) et la triglycéridémie, l'IMC et la tolérance à l'insuline (Lee, 2011).

### Perfluorés

---

Les données concernant ces composés sont encore très limitées. Ceux-ci doivent cependant être pris en considération, comme le fait le projet Obelix visant à évaluer le lien entre exposition aux PE pendant la période périnatale et obésité (Legler, 2011).

Expérimentalement, il a été montré que l'exposition de souris gestantes à des doses faibles de PFOA (0.01-03 mg/kg/j pendant 17j) augmente significativement le poids et l'insulinémie des descendants jusqu'à respectivement 37 et 33 semaines (Fig. 27bis). Néanmoins, à 72 semaines le poids est redevenu normal. Aucun effet n'est observé après exposition de souris adultes au PFOA ce qui souligne l'importance de la fenêtre d'exposition aux polluants, ici le PFOA (Hines, 2009).



Figure 27bis : Effets sur le poids de l'administration de PFOA chez la souris gestante (Hines, 2009). A gauche, souris exposée *in utero* au PFOA, à droite souris non traitée. Photo issue de l'article focus de Holtcamp, EHP, 2012.

Sur le plan épidémiologique, l'acide urique représente un bioindicateur dont l'augmentation est impliquée dans le développement du diabète, mais aussi de l'hypertension, des maladies cardiovasculaires et des maladies rénales. Une étude menée sur un échantillon de 3 883 personnes provenant des études NHANES de 1999-2000 et 2003-2006 montre que les sujets du 4<sup>ème</sup> quartile comparés à ceux du 1<sup>er</sup> quartile ont un taux d'hyperuricémie multiplié par 1,97 (IC 95% = 1,44-2,70 ;  $P < 0,0001$ ) pour le PFOA et par 1,48 pour le PFOS (IC 95% = 0,99-2,22 ;  $P = 0,0433$ ).

Une relation a été trouvée par ailleurs avec l'élévation du taux de cholestérol. Pour PFOA, le taux dans le 4<sup>ème</sup> quartile était multiplié par 1,40 (IC 95% = 1,29-1,51) par rapport au 1<sup>er</sup> quartile. Les taux étaient similaires pour PFOS (Steenland, 2009).

La population environnante d'une usine dont l'eau a été contaminée a présenté des taux sanguins corrélés aux taux d'hyperuricémie. Pour le PFOA, le taux du 5<sup>ème</sup> quintile était multiplié par 1,47 (IC 95%, 1,37-1,58). La tendance estimée sur les 5 quintiles était très significative ( $p < 0,0001$ ) (Steenland, 2010).

## IV. PESTICIDES

Dans cette partie, le choix a été fait de cibler sur 2 familles de pesticides, les organophosphorés (OP) et les triazines, pour lesquelles on dispose de données suffisamment nombreuses et validées sur leur effet sur le métabolisme glucido-lipidique, notamment au plan épidémiologique.

### 1. COMPOSES ORGANOPHOSPHORES (OP)

- **Utilisation**



Les composés organophosphorés représentent 50% de la consommation mondiale de pesticides. La France était le 3ème consommateur mondial de pesticides en 2006. Les usages sont agricoles et domestiques.

<b>Description non exhaustive des produits insecticides à usage domestique vendus en France contenant des organophosphorés</b>			
<b>Produits à usage vétérinaire (anti-puces et anti-tiques)</b>			
Type de produit	Composé chimique	Marques ou Laboratoire fabricant	
Colliers Antiparasitaires	diazinon	Préventef® (Virbac) Biocanina, Clément, autres laboratoires	
	tétrachlorvinphos	Perlicat®, Tétratik® (Thékan)	
Shampooings	propétamphos	Foug® (Clément), Jean-Pierre Héry	
Lotions, bains	coumaphos	Asuntol 50® (Bayer)	
Spot-on systémiques	fenthion	Tiguvon® (Bayer)	
Sprays, aérosols	dichlorvos+fénitrothion	Clément, Tiquanis® (Vétoquinol)	
<b>Pédiculicides à usage humain</b>			
Type de produit	Composé chimique	Marques ou Laboratoire fabricant	
Shampooing	malathion	Para-plus Poux®	
Lotion	pirimiphos-méthyl	Prioderm®	
<b>Insecticides ménagers</b>			
Type de produit	Type d'insectes cibles	Composé chimique	Marques ou Laboratoire fabricant
Sprays, aérosols	guêpes, mouches, moustiques, puces,...	OP non précisé chlorpyrifos	Fulgurator® Raid®, autres marques
Foggers	guêpes, mouches, moustiques, puces,...	chlorpyrifos	Caussade®
Plaquettes à délitement progressif	moustiques et mouches	dichlorvos	Catch®, Baygon®
Pièges	blattes, fourmis	chlorpyrifos	Baygon®
Poudres, formes ± liquides	fourmis, araignées	diazinon	Baygon®, autres marques

Figure 28 : Organophosphorés dans les produits domestiques (Bouvier, 2005)

- **Exposition**

L'exposition aux pesticides se fait pour une partie de la population *via* une profession (agriculteur ou famille d'agriculteur, manipulateur de produit, jardinier, fleuriste, vétérinaire...) et pour l'ensemble de la population *via* l'ingestion d'eau et de fruits ou légumes traités, mais aussi *via* les poussières domestiques issues du traitement des animaux et des plantes.

Une revue de la littérature a analysé 36 études ayant recherché les métabolites urinaires des insecticides au cours des 20 années précédentes (Bouvier, 2005). La contamination de l'alimentation apparaît être

prédominante suivie par la contamination résidentielle, surtout dans le cas des enfants. Les niveaux les plus élevés sont liés aux utilisations dans les logements, la proximité d'un jardin ou de champs. L'exposition professionnelle des parents, principalement des agriculteurs, semble être un facteur prédictif de l'exposition des enfants.

L'ANSES a rendu un rapport sur la contamination de l'alimentation, notamment par les résidus de pesticides (283 substances recherchées) (ANSES, 2001). On retrouve dans les OP, par ailleurs signalés comme induisant un effet sur le métabolisme glucido-lipidique, le chlorpyrifos, qui figure parmi les substances les plus retrouvées, le phorate et le parathion.

L'étude EXPOPE montre également que 5 organophosphorés sont retrouvés dans les poussières des sols (dichlorvos, fenthion, malathion, méthyl-parathion, diazinon) (Bouvier 2006).

Cette même étude a estimé également l'exposition aux pesticides présents dans l'environnement intérieur des logements chez 130 enfants (âgés de 6 à 7 ans) d'Ile-de-France. Au moins un pesticide était détecté dans 94% des foyers, la majorité étant constituée d'insecticides. Parmi les OP, le diazinon et le dichlorvos sont les plus fréquemment détectés et présentent les concentrations les plus élevées (Bouvier, 2005).

Certains OP (malathion) se retrouvent dans les traitements anti-parasitaires, contre les poux notamment. Les organophosphorés représentent 13,2% des substances utilisées pour lutter contre les insectes de l'habitat.

Selon le Service de l'Observation et des Statistiques du Ministère chargé de l'écologie, en 2007, 82% des prélèvements sélectionnés présentent une concentration en « pesticides totaux » inférieure à 0,5 µg/l en moyenne. 164 d'entre elles (soit 9%) n'ayant même aucune quantification relevée dans l'année (Service de l'Observation et des Statistiques, 2010). Les pesticides les plus quantifiés sont des herbicides, en priorité de la famille des triazines.

- **Imprégnation**

Les OP sont moins persistants dans l'organisme que les organochlorés. L'étude EXPOPE (2002-2005) a comparé l'exposition de 41 personnes professionnellement et non professionnellement exposées via des mesures dans l'air, sur les mains et des dosages de métabolites urinaires de 7 pesticides OP. Tous les échantillons de l'air intérieur en milieu de travail et 1/3 de ceux collectés dans les logements contenaient au moins un des 7 pesticides recherchés. Presque tous les participants avaient des OP sur les mains (Bouvier, 2006).

- **Effets sur le métabolisme glucido-lipidique**

Un certain nombre d'OP sont des PE dont fenitrothion, malathion, parathion, chlorpyrifos (Colborn, 2011).

***In vivo***

- Chez la descendance exposée pendant la période néonatale

Des rats nouveau-nés ont été exposés entre le 1<sup>er</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour à des doses de chlorpyrifos, diazinon ou parathion n'induisant pas de signes de toxicité aiguë et de l'ordre du seuil d'inhibition des cholinestérases (par ex 0,1 ou 0,2 mg/kg/j pour le parathion) (Slotkin, 2011). Les animaux développent un dysfonctionnement métabolique assimilable à un prédiabète. Quand ces animaux arrivés à l'âge adulte, consomment une alimentation riche en graisse, ces déficiences métaboliques sont exacerbées et leur gain de poids est supérieur à celui des animaux soumis au même régime alimentaire, mais qui n'ont pas été exposés in utero.

L'auteur estime en guise de conclusion que l'exposition à des insecticides communs peut contribuer à l'augmentation mondiale de l'obésité et du diabète.

- Chez l'animal adulte

- **Effet sur la glycémie**

Le diazinon favorise une augmentation de la glycémie, persistant plusieurs jours. Des souris ont été exposées à 20,75, 100, 150 ou 250 mg/kg de diazinon durant 200h. La glycémie mesurée à 1,5 heures après le traitement était significativement plus élevée à 75, 100, 150 ou 250 mg/kg de diazinon, mais pas à 20 mg/kg. Après 3h de traitement à 150mg/kg, il a été observé une augmentation de la glycémie (3,24 fois plus élevée que les valeurs témoins).

Cette augmentation a persisté 6 jours (Seifert, 2001). Le diazinon a une toxicité augmentée chez les rats porteurs d'un diabète de type 1, et détériore également la tolérance au glucose chez le rat porteur d'un diabète de type 2 (Ueyama, 2008).

Une exposition du rat pendant 6h à de l'acéphate entraîne une augmentation de glycogène 3,5 fois plus importante que chez les témoins non exposés, mais avec une hyperglycémie réversible pour une exposition sur une durée plus courte sur (2h). Par ailleurs, les résultats ont mis en évidence des niveaux élevés de corticostérone plasmatique ainsi qu'une hyperglycémie chez les rats traités avec une dose unique de 140 mg/kg d'acéphate par gavage oral (Joshi, 2009).

Le malathion a été administré à des doses de 100, 200 et 400 ppm pendant 4 semaines. A la fin du traitement, après 18h de repos, la concentration en glucose dans le plasma était augmentée significativement respectivement de 25% (P < 0,01), 17% (P < 0,01) et 14% (P < 0,01) par rapport aux témoins. Les auteurs concluent que l'exposition au malathion à des doses subchroniques proches de

l'exposition humaine peut induire du diabète associé avec la stimulation de la gluconéogenèse hépatique et la glycogénolyse (Abdollahi, 2004).

Une autre étude utilisant le même protocole observe aux doses de 200 et 400 ppm une augmentation du glucose sanguin de 44,4 et 60,6% respectivement ainsi qu'une augmentation de l'insuline sanguine de 36,6 et 143,2% (Pournourmohammadi, 2005).

Pour Montgomery (2008), ce résultat peut s'expliquer par le fait que les OP sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, l'enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine. L'exposition à un haut niveau d'OP conduit à une accumulation d'acétylcholine, qui se traduit par une surstimulation et une régulation négative de ses récepteurs réduisant en conséquence la production de l'insuline.

Ceci expliquerait l'hyperglycémie observée chez l'animal et l'Homme (Seifert, 2001).

- **Effet sur le poids**

La plupart des études ont examiné l'effet sur le poids et non l'adiposité. Les études avec le parathion et le chlorpyrifos ont montré une variation du poids de 5% chez le rat et de 10% chez la souris. L'évolution du poids, suite à une exposition *in utero* au chlorpyrifos, ne suit pas une courbe linéaire et atteint un maximum à dose modérée (Lassiter, 2008 ; Adigun, 2010).

Le chlorpyrifos perturbe le rôle hormonal de la graisse blanche et peut, chez le rat, être liée à l'obésité par des mécanismes d'inflammation du tissu adipeux. Ces mécanismes induisent un affaiblissement du rôle de la leptine (adipokine) sur la régulation des réserves en graisses, et de l'appétit (Lassiter, 2010).

D'autres résultats montrent, chez le rat, une augmentation de la graisse périphérique (masse multipliée par 2,8) après une exposition à 5mg/kg/jour de chlorpyrifos (par injection sous-cutanée) durant 4 mois (Meggs, 2007).

#### Mécanismes

---

L'inflammation est un mécanisme de défense face aux toxiques de l'environnement. L'obésité est elle-même une réponse inflammatoire. La dérégulation énergétique pourrait être liée à une inflammation du cerveau, plus particulièrement au niveau de l'hypothalamus. Ce dernier mécanisme est mis en évidence pour plusieurs OP, par exemple chez le rat exposé pendant la période néonatale à des doses relativement faibles de 0,1 à 0,2mg/kg/j de parathion (Lassiter, 2010).

## 2. ATRAZINE

- **Utilisation**

L'atrazine appartient à la famille des triazines. Elle a été utilisée dans un grand nombre de pays pour le traitement en pré et post-émergence des mauvaises herbes dans de nombreuses cultures annuelles ou pérennes. L'atrazine est l'un des herbicides les plus couramment utilisés et selon l'Agence de protection de l'environnement des États-Unis (EPA) les États-Unis ont utilisé 35 000 tonnes d'atrazine en 2003. C'est probablement l'herbicide le plus répandu dans le monde.

- **Exposition**

En France, l'utilisation de l'atrazine est interdite par la réglementation depuis 2003, et par l'Union Européenne depuis 2007 avec la décision 2004/141/CE (l'interdiction étant plus ancienne en l'Allemagne).

Mais ce produit y a été très utilisé, et il peut être rémanent dans les sols et à l'abri des UV solaires. Il est retrouvé dans l'eau de surface et de nappe en Europe (Loos, 2009 ; Loos, 2010) et en France (Service de l'Observation et des Statistiques, 2010). Celui-ci note que l'atrazine est cinq fois moins quantifiée en 2007 qu'en 1997, mais ses métabolites sont très présents, même si également en baisse, à l'image de l'atrazine deséthyl, ce qui prouve sa forte persistance et sa lente dégradation.

- **Imprégnation**

L'étude PELAGIE menée en Bretagne dans une population de 579 femmes enceintes retrouve une présence d'atrazine dans 40 % des échantillons urinaires (Chevrier, 2011).

- **Effets sur le métabolisme glucido-lipidique**

Données animales

---

Chez le rat, l'exposition durant 5 mois à de faibles concentrations (30 ou 300 µg/kg/jour) à l'atrazine contribue au développement du poids, de la graisse intra-abdominale et de la résistance à l'insuline sans changer la consommation alimentaire ou l'activité physique. Un régime alimentaire hypercalorique exacerbe l'obésité et la résistance à l'insuline (Lim, 2009).

Données épidémiologiques

---

La grande étude américaine Agricultural Health Study fournit des données épidémiologiques relatives à ces 2 groupes de pesticides OP et triazines.

La 1<sup>ère</sup> étude porte sur le diabète gestationnel, lequel est considéré comme un stade précoce du diabète de type 2, auprès de 506 femmes ayant été exposées aux pesticides agricoles pendant 25 ans (Saldana, 2007). Le risque de diabète gestationnel (OR =2,2 ; IC95% =1,5-3,3) était associé à l'utilisation régulière, pendant les 3 premiers mois de la grossesse, de quatre herbicides dont l'atrazine et 3 insecticides dont 2 OP (diazinon, phorate). Aucun lien n'a été trouvé avec l'utilisation de pesticides domestiques.

La 2<sup>nd</sup>e étude a porté sur 33 457 applicateurs de pesticides, suivis sur la période 1993-2003 (Montgomery, 2008). Sur les 10 OP insecticides investigués, après ajustement sur les facteurs de confusion, dont l'âge et l'IMC, 7 (chlorpyrifos, coumaphos, diazinon, dichlorvos, phorate, terbufos, and trichlorfon) sont associés à une augmentation du taux de diabète, dont 3 (chlorpyrifos, diazinon et trichlorfon) de façon dose dépendante. 3 triazines (cyanazine, atrazine et métribuzine) montraient une dose-réponse positive.

## V. METAUX ET COMPOSES ORGANOMETALLIQUES

### 1. GENERALITES

Les métaux sont présents à l'état naturel dans l'air, l'eau, le sol. Ils sont utilisés dans de nombreux procédés industriels, voire des dispositifs médicaux (mercure dentaire par ex) ce qui a contribué à accroître la pollution des milieux et par voie de conséquence des aliments. Leur présence est retrouvée dans la totalité des organismes humains.

Santé Canada et le programme NHANES des USA fournissent des données biologiques pour les métaux cadmium, mercure et arsenic (Santé Canada, 2010).

Métal	Matrice	Canada en µg/l		Etats Unis (NHANES) en µg/l	
		Moyenne Géométrique	95 <sup>ème</sup> percentile	Moyenne Géométrique	95 <sup>ème</sup> percentile
Cadmium	Sang	0,35	3,63	0,31	1,53
Cadmium	Urine	0,35	1,65	0,19	1,05
Mercure (total)	Sang	0,69	4,70	0,86	4,64
Mercure métallique	Sang		0,88		0,66
Arsenic (total)	Urine	12,00	70,63	9,29	66,7

Figure 29 : Données biologiques pour les métaux cadmium, mercure et arsenic (Santé Canada, 2010)

Les métaux, pour lesquels les connaissances sont les plus nombreuses, sont le cadmium, le mercure et le nickel. Nous nous limiterons à ce groupe en y rattachant l'arsenic, comme cela est généralement fait, bien que du point de vue chimique, ce ne soit pas un métal, mais un métalloïde.

Les organoétains seront traités séparément des précédents en raison de leur différence du point de vue des effets et des mécanismes d'action.

Les métaux toxiques peuvent contribuer à l'obésité en influençant différents aspects du métabolisme, *via* notamment la substitution aux micronutriments essentiels ou aux métaux d'importance vitale ou en induisant un stress oxydatif.

D'autres métaux peuvent aussi agir *via* leur déficience dans l'organisme comme le zinc et le fer (Garcia, 2009). Cette question est évidemment importante, mais elle sort du cadre de ce rapport, qui est ciblé principalement sur les substances toxiques.

## 2. EFFETS SUR LE METABOLISME GLUCIDO-LIPIDIQUE

- **Obésité**

### Organoétains

---

Les organoétains sont des contaminants lipophiles, comportant au moins une liaison étain-carbone résistante. Ils s'accumulent dans les sédiments et les organismes aquatiques où ils sont relativement persistants (poissons, palourdes...). Ils sont, par ailleurs, utilisés comme stabilisants des plastiques, particulièrement le PVC (butylétains, octylétains) ou pour le traitement anti-acarien et anti-moisissure.

Biocides, ils ont été utilisés dès les années 60 dans les peintures marines dites « antifouling », principalement le tributylétain (TBT). La production annuelle mondiale d'organoétains est estimée à 50 000 tonnes dont près de 20% de TBT. Considérés déjà comme toxiques à partir des années 80, ils ont alors été interdits en France, (premier pays à prendre cette décision), puis dans l'Union Européenne depuis 1999.

L'alimentation est considérée comme une voie importante de la contamination humaine (0,5µg/kg).

Les composés organoétains sont des PE, induisant un phénomène d'Imposex c'est-à-dire de développement d'organes mâles chez les femelles principalement chez les gastéropodes.

*In vitro*, il a été mis en évidence une différenciation accélérée des adipocytes après exposition au TBT (Grün, 2009).

*In vivo*, il induit également, une augmentation de la masse adipeuse (Grün, 2006). Chez la souris, une exposition prénatale au TBT prédispose les descendants au phénotype « obèse », phénomène expliqué par une susceptibilité des cellules souches du tissu adipeux à se différencier plus facilement en adipocytes (Kirchner, 2010). Les mécanismes épigénétiques sont particulièrement mis en avant dans ce travail.

L'exposition au tributylétain exerce une action adipogénique sur les souris péripubertaires et sexuellement matures. La durée et l'ampleur de ces effets dépendent du sexe et de la dose du composé, à des doses proches de la consommation humaine estimée (0,5µg/kg). *In vitro* et *in vivo*, à des doses plus élevées (50-500µg/kg), le TBT a également un effet sur l'activité des récepteurs aux œstrogènes (RE) dans les adipocytes (Penza, 2011).

---

## Autres métaux

---

Une étude transversale, utilisant les données du programme NHANES 1999-2002, menée sur près de 4 000 personnes âgées de 6 à 60 ans, a montré un lien entre le taux sanguin et la présence d'une obésité évaluée par l'IMC, mais aussi le tour de taille. Un effet statistiquement significatif était observé, soit pour un gain de poids (baryum et thallium), soit pour une perte de poids (cadmium, cobalt, césium et plomb) (Padilla, 2010). Les effets n'étaient pas significatifs pour les autres métaux évalués (molybdène, antimoine tungstène). Ces associations surviennent à des niveaux d'imprégnation qui sont inférieurs à ceux induisant des effets toxiques. Les effets contrastés de certains métaux sur l'obésité demeurent inexpliqués et soulignent la complexité des mécanismes cellulaires mis en jeu par chacun des métaux.

- **Diabète**

La capacité des métaux à perturber la sécrétion de l'insuline a été rapportée dans les années 70. La synthèse la plus récente et la plus complète a été publiée en Nov-Déc 2009 (Chen, 2009) (Voir en Annexe les tableaux résumant les données expérimentales et chez l'Homme). Les données présentées ci-dessous non référencées sont reprises dans cette synthèse.

Le lien est clairement démontré pour cadmium, mercure et arsenic, mais encore discuté pour le nickel. Le fait que ce lien subsiste après ajustement sur l'IMC signifie que l'induction de diabète n'est pas une simple conséquence de l'obésité mais repose sur un mécanisme spécifique, qui apparaît dans la plupart des cas être le stress oxydant.

## Cadmium

---

Une première étude en 1990 a mis en évidence chez l'animal une augmentation du glucose dans le sang à la dose de 0,84 mg/kg/j (Bell, 1990).

Chez des diabétiques hommes âgés de 31 à 60 ans, non-fumeurs et fumeurs, la concentration en cadmium étaient significativement plus élevée (4,3–7.1 µg/L et 7,78–10,23 µg/L) que chez les témoins (3,13–5,31 µg/L et 4,02–6,68 µg/L) respectivement (Afridi, 2008). Une étude épidémiologique auprès de travailleurs d'une fonderie a indiqué une augmentation de la glycémie dans le sang et une diminution de l'insuline sérique par rapport à des témoins. Le mécanisme n'est pas encore clairement élucidé, mais apparaît être la conséquence du stress oxydatif et du dysfonctionnement des cellules bêta du pancréas (Lei, 2006).

Une étude a été menée sur 8 722 adultes de plus de 40 ans provenant de la cohorte NHANES III (1988-1994). Après ajustement sur l'âge, l'ethnicité, le sexe et l'IMC, le taux de diabète dans les catégories dont le taux de cadmium urinaire était le plus élevé (> ou = 2 µg/g créatinine et 1,00-1,99 µg/g créatinine) était de 1,45 (IC95% = 1,07-1,97) et 1,24 (IC95% = 1,06-1,45) respectivement par rapport à la catégorie la moins imprégnée (0-0,99 µg/g créatinine). Le prédiabète donne des résultats similaires 2.05 (IC95%= CI 1.42-2.95) et 1.48 (IC95%= 1,21-1,82), respectivement.



### Mercure

---

De nombreuses études expérimentales montrent que le mercure est un facteur de diabète, sous forme minérale ou organique. Le mercure organique agit sur les cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques en modifiant la sécrétion d'insuline, le transport et l'oxydation du glucose, la perméabilité de la membrane cellulaire et son ultrastructure. Le chlorure mercurique altère le potentiel de membrane et le niveau de calcium intracellulaire dans les cellules  $\beta$ . La toxicité du mercure sur les cellules  $\beta$  *in vivo* et *in vitro* est liée au stress oxydatif (Chen, 2006).

Les malades de Minamata intoxiqués entre 1986 et 1994 par le méthylmercure ingéré *via* consommation de poissons contaminés (âge moyen 63 ans) avaient des taux significativement élevés de glucose urinaire par rapport aux témoins (Uchino, 1995).

### Nickel

---

Les données expérimentales montrent que le nickel induit une dérégulation de la glycémie *via* un mécanisme de stress oxydant. Une donnée contradictoire montre que le chlorure de nickel a un effet protecteur contre le stress oxydant. La question de la relation nickel diabète est donc encore controversée en l'état actuel des connaissances (Chen, 2009).

### Arsenic

---

Les données expérimentales montrent que l'arsenic peut perturber le métabolisme du glucose. Quelques études montrent une perturbation de la sécrétion de l'insuline dans les cellules  $\beta$ .

Dans les années 90 ont été rapportées les premières données épidémiologiques relatives au lien avec le diabète, auprès de populations vivant dans des zones à haute concentration en arsenic hydrique. L'exposition chronique à l'arsenic par l'eau de boisson a été étudiée au Mexique. La prévalence du diabète était associée à la présence d'arsenic dans l'eau de boisson (risque augmenté de 1,13). Par ailleurs les résultats ont mis en évidence une concentration augmentée de diméthylarsinite (DMA<sub>III</sub>) dans les urines (risque augmenté de 1,24).

Parmi les 8 études menées à Taiwan et au Bangladesh, sur les effets de l'arsenic présent dans l'eau, 7 d'entre elles ont démontré une association entre la présence d'un niveau d'arsenic supérieur à 150  $\mu\text{g/L}$  et le développement d'un diabète de type 2, pouvant être doublé par rapport à une exposition à moins de 150  $\mu\text{g/L}$ . Une d'entre elles a montré une relation dose-effet entre l'exposition à une accumulation d'arsenic et l'augmentation de la prévalence du diabète, avec un risque multiplié par 6,6 pour des niveaux < 15ppm/an et même jusqu'à 10,05 pour des niveaux d'exposition > 15 ppm/an, en tenant compte des facteurs de confusion (âge, IMC...). Aux doses de 10 à 150  $\mu\text{g/L}$ , il existe un risque majoré en cas de surpoids ou chez les femmes enceintes.

Parmi les 15 études épidémiologiques connues, 6 ont rapporté une association significative entre de l'arsenic inorganique et un diabète de type 2 ou un désordre du métabolisme glucidique. L'effet est d'autant plus présent que l'IMC est important. Il a, par ailleurs, été montré une relation positive entre une exposition à de l'arsenic et le développement d'un diabète gestationnel.

Une étude a porté sur un échantillon de 788 adultes âgés de plus de 20 ans de la cohorte NHANES 2003-2004 (Navas-Acien, 2008). Les dosages urinaires ont été faits pour l'arsenic total, le diméthylarsinate et l'arsenobétaïne (Moyenne 7,1 ; 3,0 ; et 0,9 µg/L, respectivement).

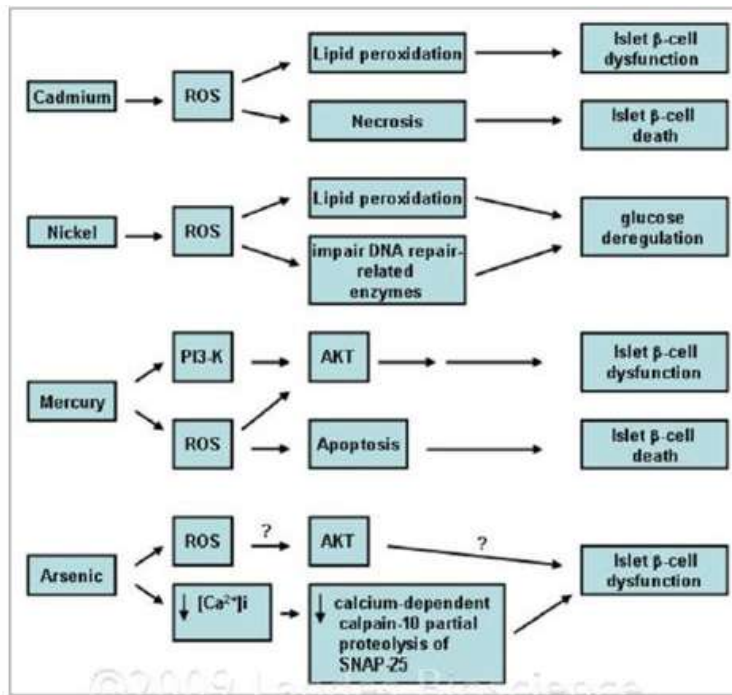
La prévalence du diabète de type 2 était 7,7%. Après ajustement sur les facteurs de risque du diabète et les marqueurs de consommation de fruits de mer (généralement chargés en arsenic organique), les diabétiques avaient un niveau statistiquement significatif d'arsenic total 26% plus élevé que les non diabétiques.

L'excès n'était pas significatif pour le diméthylarsinate et le niveau était similaire pour l'arsenobétaïne. Après un ajustement similaire, l'OR pour le nombre de diabétiques entre le 80<sup>ème</sup> percentile et le 20<sup>ème</sup> percentile était statistiquement significatif pour l'arsenic total OR= 3,58 (IC95% = 1,18-10,83) et non significatif pour diméthylarsinate OR= 1,57 (IC 95% = 0,89-2,76) et arsenobétaïne OR= 0,69 (IC95% = 0,33-1,48).

Après ajustement sur la consommation de fruits de mer, l'arsenic total urinaire était associé à une prévalence du diabète de type 2. Les auteurs concluent que « ce résultat supporte l'hypothèse que les faibles niveaux d'exposition à l'arsenic inorganique dans l'eau de boisson, ce qui est une exposition mondiale, peut jouer un rôle dans la prévalence du diabète ». Des études prospectives sont cependant nécessaires pour déterminer le caractère causal de cette association.

- **Mécanismes d'action**

Les mécanismes d'action pour cadmium, mercure, nickel et arsenic sont décrits en Annexe 5. Le stress oxydant apparaît être prédominant (figure 30). Parmi les mécanismes cellulaires impliqués dans la cytotoxicité des métaux lourds, on retiendra essentiellement l'altération du statut red-ox avec une augmentation de la production de radicaux libres tels que l'anion superoxyde et le radical hydroxyle et l'activation des voies pro-apoptotiques et proinflammatoires dont nous avons souligné le rôle dans le diabète et le SM. Néanmoins, ce mécanisme n'est pas ubiquitaire à tous les métaux pour expliquer les causes des troubles métaboliques et cette question est encore l'objet de nombreuses recherches (Valko, 2005 ; Flora, 2007, Chen, 2009).



**Figure 1.** Schematic representation of proposed intracellular signaling leading to toxic metals (arsenic, cadmium, mercury and nickel)-induced islet  $\beta$ -cell dysfunction.

Figure 30 : Mécanismes d'action du cadmium, du nickel, du mercure et de l'arsenic sur les cellules bêta du pancréas (Chen, 2009).

## VI. POLLUTION DE L'AIR

### 1. GENERALITES

La pollution de l'air tue prématurément 40 000 personnes par an en France, 400 000 en Europe (Aphekom, 2011) et plus de 2 millions dans le monde ce qui selon l'OMS la range au 13<sup>ème</sup> rang des causes de mortalité chez l'Homme. Les conséquences majeures de la pollution atmosphérique sont les maladies respiratoires (insuffisance respiratoire, broncho-pneumopathie chronique obstructive et asthme) et surtout les pathologies cardiovasculaires (athérosclérose, troubles de l'hémostase, thrombose veineuse profonde, AVC, infarctus).

Il existe plusieurs types de polluants aériens tels que le  $\text{SO}_2$ , le  $\text{NO}_2$ , les Composés Organiques Volatils (benzène, HAP), l'ozone et les particules atmosphériques (PM) qui sont les polluants qui posent le plus de problèmes sanitaires.

La toxicité des PM dépend de leur taille (diamètre aérodynamique  $< 10\mu\text{m}$  et  $< 2.5\mu\text{m}$ ), et plus elles sont fines plus elles sont toxiques. Elle dépend aussi de leur composition chimique qui varie suivant l'origine de production des PM (moteur essence, diesel, sidérurgie, centrales thermiques, incinérateurs).

Les PM sont de ce fait de véritables vecteurs de polluants dans l'organisme. En effet, les PM les plus fines peuvent infiltrer le système respiratoire jusqu'au niveau alvéolaire, y créant une réaction immuno-inflammatoire. Cela a deux conséquences majeures : le franchissement de la barrière épithéliale alvéolaire par, d'une part, les médiateurs proinflammatoires créant une inflammation systémique et, d'autre part, les PM qui se distribuent ensuite dans les différents organes (foie, cœur, tissu adipeux, paroi vasculaire etc.). Ce dernier processus a été longtemps controversé mais des données expérimentales *in vivo* semblent le confirmer (Shimada, 2006).

Nous nous attacherons dans ce chapitre à décrire l'impact de la pollution uniquement dans le contexte physiopathologique des troubles métaboliques. L'impact sur les pathologies cardiovasculaires est exposé en détail dans des revues récentes consacrées à ce sujet. (Brook, 2010; Nalbone, 2010 ; Franchini, 2011 ; Gill, 2011).

Les données expérimentales sont cohérentes avec les données épidémiologiques. Après ajustement sur les facteurs de risque connus, comme l'obésité, une relation subsiste, qui, même de faible ampleur, n'est pas secondaire du point de vue santé publique, en raison de l'importance de la population exposée.

## 2. DONNEES EXPERIMENTALES

Une étude sur la souris a évalué l'impact de l'exposition en début de vie aux PM<sub>(2,5)</sub> et montre un développement de la résistance à l'insuline, de l'adiposité et de l'inflammation. Le stress oxydant apparaît être impliqué dans le mécanisme d'action (Xu, 2010).

Des souris nourries avec une alimentation hypercalorique, ont été exposées 24 semaines aux PM<sub>(2,5)</sub> à une concentration moyenne de 13,0 µg/m<sup>3</sup>, proche de la norme annuelle recommandée aux Etats-Unis de 15 µg/m<sup>3</sup> (Sun, 2009). L'exposition aux PM<sub>(2,5)</sub> favorise la résistance à l'insuline, l'inflammation viscérale et l'augmentation de la masse grasse.

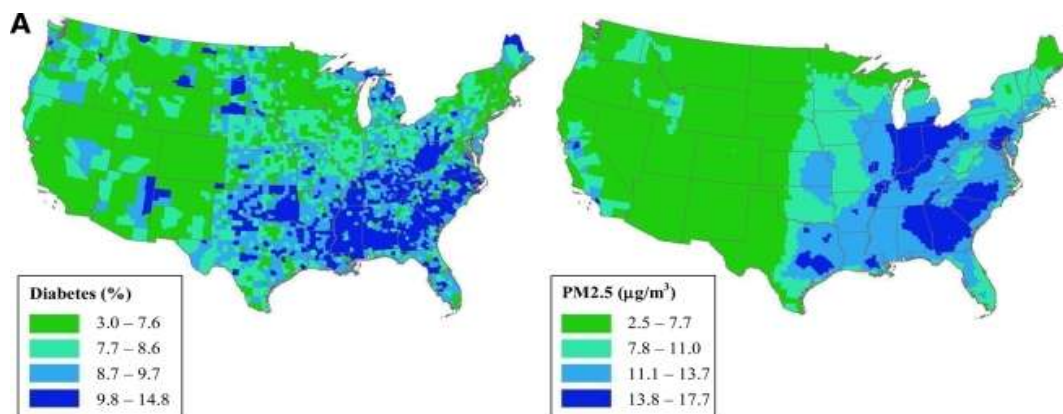
## 3. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Une enquête menée sur la région de la Ruhr sur une période de 16 ans (1990-2006), montre après ajustement sur l'IMC, la situation socio-économique et d'autres facteurs de risque, une augmentation du diabète de 15% liée aux PM mais aussi au NO<sub>2</sub> provenant du trafic automobile (OR=1,15 ; IC95%= 1,04–1,27) (Krämer, 2010). Si on prend en considération la distance entre le lieu de résidence et une route fréquentée (< 100 m), le taux est multiplié par 2,54 pour la catégorie « femmes âgées de faible niveau d'éducation » [OR=2,54 ; IC95%=1,31–4,91] p=0,0057], mais le phénomène disparaît si le niveau d'éducation est élevé (OR= 0,92 ; IC95%=0,58–1,47). On trouve là une illustration de l'importance du lien facteurs sociaux / facteurs physico-chimiques.

L'étude la plus récente aux Etats Unis a utilisé deux cohortes prospectives [Nurses' Health Study (NHS) et Health Professionals Follow-Up Study (HPFS)], regroupant plus de 4 000 diabétiques (Puett, 2011). Après ajustement sur l'IMC et d'autres facteurs de risque, l'augmentation de la pollution par les PM (+ 4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pour PM(2.5)+ PM(10)) au cours des 12 mois précédents induit une augmentation, à la limite de la signification statistique, de 4 % des cas de diabète [OR=1,04 (IC 95%=0,99-1,09)].

Le phénomène est plus marqué chez les femmes lorsqu'on considère la proximité des routes (< 50 m versus  $\geq$  200 m) avec une augmentation statistiquement significative de 14 % (OR=1,14 ; IC95%= 1,03-1,27). L'excès est faible, mais il s'applique sur une population importante et est donc important du point de vue santé publique.

Une étude de corrélation montre sur le territoire des Etats-Unis que la prévalence du diabète augmente de 1% pour une augmentation de la concentration en particules fines (PM2.5) de  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  (Pearson, 2010). Même pour les régions ayant adopté des mesures de limitations d'émission de particules, celles ayant les niveaux les plus élevés montrent un niveau de prévalence du diabète supérieur de 20% à celles ayant les niveaux de PM2.5 les plus bas (figure 31).



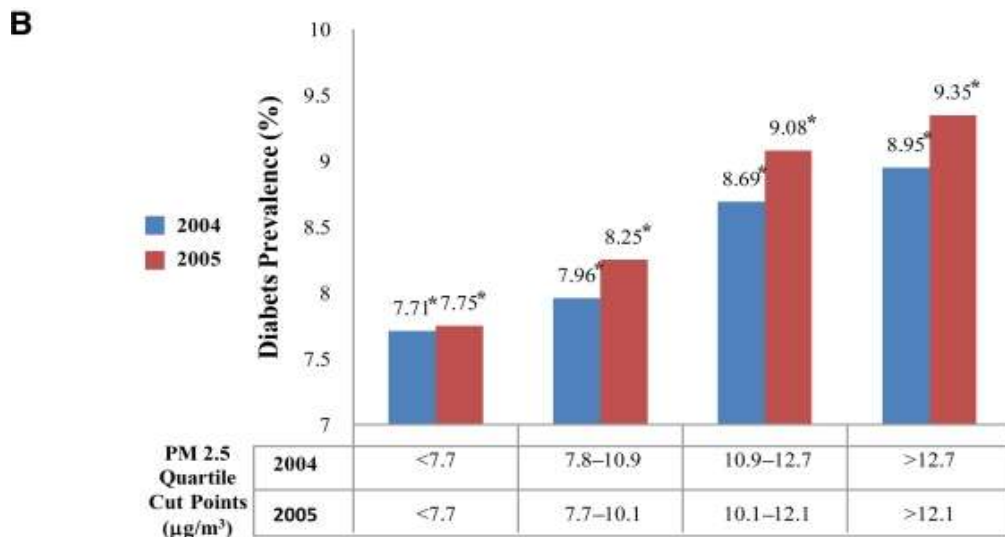


Figure 31 : Prévalence du diabète et concentration moyenne annuelle en PM<sub>2.5</sub> aux USA (Pearson, 2010)

Enfin soulignons que l'impact de la pollution atmosphérique, du point de vue des pathologies cardiovasculaires, est plus important chez les diabétiques, les obèses et ceux porteurs d'un SM que chez les sujets normaux, aggravant de ce fait ces troubles métaboliques (Baja, 2010 ; Kannan, 2010 ; Park, 2010)

Par exemple, une augmentation interquartile sur une moyenne de 5 jours de PM<sub>2.5</sub> de 6.1 µg/m<sup>3</sup> est associée à une augmentation d'un marqueur d'inflammation (CRP) de 14% pour tous les individus, mais de 81% (95% CI, 21 to 172%) pour les personnes présentant un diabète, de l'obésité et de l'hypertension (Dubowsky, 2006).

#### 4. MECANISMES D'ACTION

Ces phénomènes pourraient trouver une explication à travers, d'une part, l'augmentation du statut inflammatoire systémique générée par les PM et médiateurs proinflammatoires qui déclenchent une réaction immuno-inflammatoire au niveau des différents organes atteints (poumons en premier, foie, tissu adipeux, etc.) et, d'autre part, du stress oxydatif suite à la génération importante de radicaux libres de l'oxygène induite par les métaux lourds de transition transportés par les PM.

## PARTIE 4 - COFACTEURS DE RISQUE

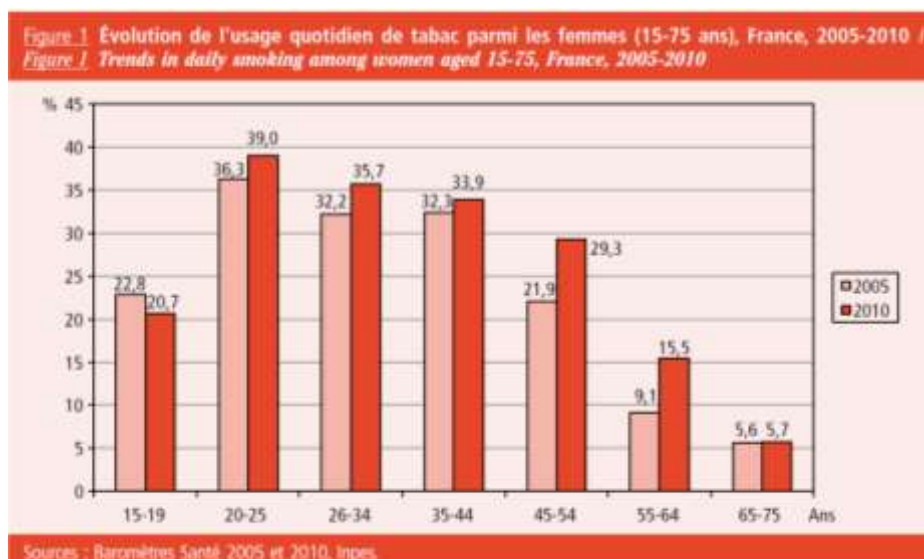
### I. TABAGISME

Il n'entre pas dans ce rapport ciblé sur les polluants de développer plus largement la question du lien entre maladies métaboliques et tabac. Cependant la question du tabagisme passif est partie intégrante de celle du tabagisme actif. De plus, elle peut influencer sur l'impact des polluants eux-mêmes, notamment pendant la période sensible de la gestation. La fumée de cigarettes contient plus de 4 000 composés parmi lesquels des métaux lourds, dont le cadmium et contribue à la charge globale en polluants impliqués dans l'épidémie de maladies métaboliques.

#### 1. EXPOSITION

En France, on observe sur la longue durée une diminution du tabagisme, mais les dernières données sur la période 2005-2010 montrent une augmentation y compris chez les femmes en âge de procréer (Beck, 2011).

Environ 45% des femmes arrêtent de fumer pendant la grossesse. Le pourcentage des femmes enceintes qui fument est passé de 10% en 1972 à 28% en 2000. Une enquête PMI et Inserm réalisée en 1992-1993 sur un échantillon de 349 femmes enceintes dans le Val-de-Marne, avait montré que 35% des femmes fumaient avant la grossesse, 25% fumaient encore pendant la grossesse et 30% fumaient après la grossesse. La moitié des femmes qui avaient arrêté de fumer pendant la grossesse reprenaient le tabac après la grossesse (Ducret, 2005).



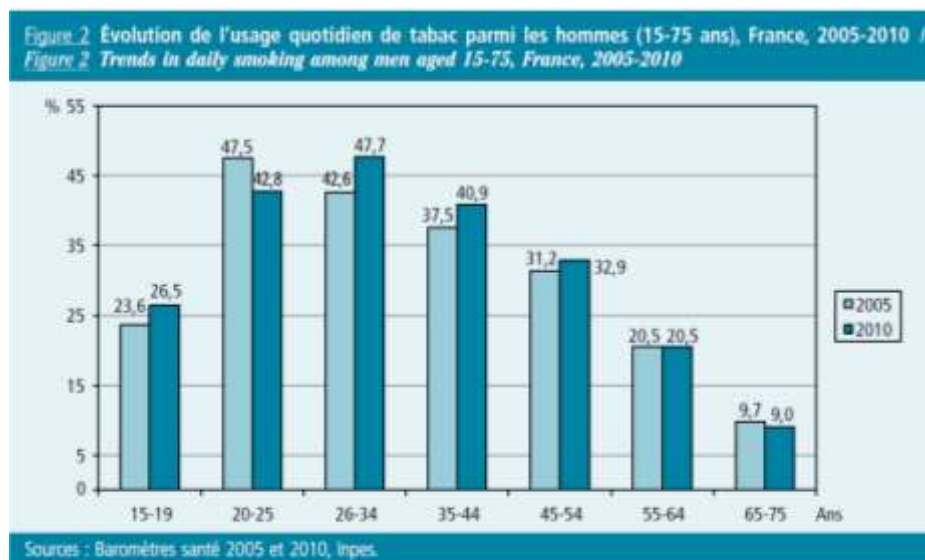


Figure 32 : Evolution de l'usage quotidien du tabac A : Femmes ; B : Hommes (Beck, 2011)

- **Effets sur le métabolisme glucido-lipidique**

#### Données expérimentales

---

L'exposition prénatale à la nicotine induit, chez le rat de 7 jours, une diminution de la taille et du nombre des îlots de Langerhans du pancréas. Les résultats suggèrent une diminution de l'expression génétique des facteurs de transcription d'hormones comme le glucagon et l'insuline et d'autres dans le pancréas et le duodénum. L'exposition prénatale a également conduit à une augmentation du poids du tissu adipeux au niveau de l'épididyme et une hypertrophie marquée des adipocytes. Ces résultats sont en faveur d'une association directe entre l'exposition à la nicotine et le SM chez le fœtus (Somm, 2008).

#### Données épidémiologiques

---

##### Chez l'enfant

Le tabagisme durant la grossesse est un facteur de risque de petit poids de naissance (diminution de 300 g), de scores de naissance inférieurs chez les nouveau-nés, de malformations du fœtus des risques de grossesse extra-utérine (Agaard-Tillery, 2008). Comme cela est démontré par ailleurs, le faible poids à la naissance peut ensuite se traduire via un mécanisme compensatoire par une augmentation du poids, comme le montrent de nombreuses études chez l'animal et chez l'Homme.

Le lien entre tabagisme parental et obésité/surpoids de l'enfant, mais aussi dans une moindre mesure le diabète, apparaît établi comme le montre la synthèse des études présentée par lors de la conférence tenue à Raleigh en janvier 2011 sous l'égide du National Toxicology Program (Annexe 2) (NTP, 2011).



Une étude récente a analysé une cohorte de 247 enfants nés de femmes travaillant en serres agricoles pendant la grossesse, dont 168 ont été exposés prénatalement aux pesticides épandus dans les serres (Wohlfahrt-Veje, 2011). Les enfants ont eu un examen clinique et une prise de sang à 3 mois et de 6 à 11 ans pour l'analyse de GF-I, IGFBP3 et des hormones thyroïdiennes. Le poids à la naissance des enfants exposés était plus faible, mais la prise de poids était ensuite plus rapide entre la naissance et l'âge scolaire. La combinaison exposition aux pesticides et tabagisme augmentait le phénomène.

### Chez l'adulte

La revue de littérature la plus récente met en évidence l'impact contrasté du tabac sur le poids : diminution pendant la période du tabagisme et augmentation en cas de cessation (Audrain-McGovern, 2011).

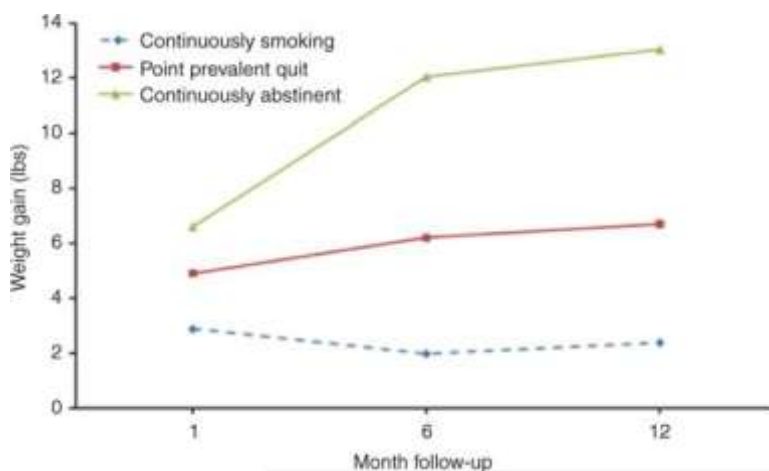


Figure 33 : Gain de poids pendant la 1ère année d'essai d'arrêt du tabac (Audrain-McGovern, 2011)

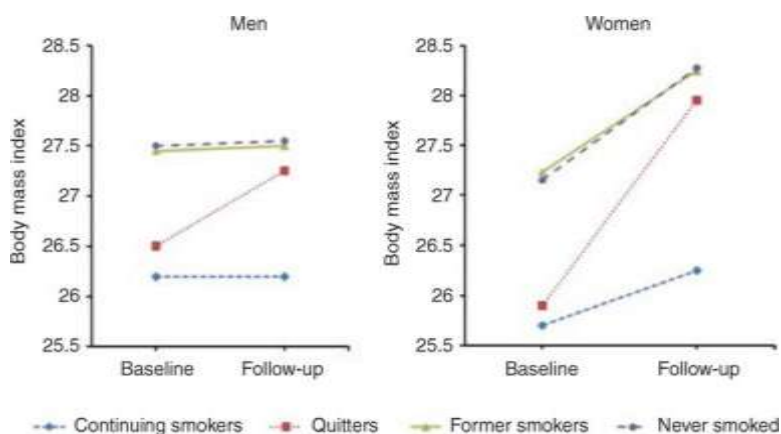


Figure 34 : Changement d'IMC sur 10 ans selon le statut de tabagisme (Audrain-McGovern, 2011)

## II. ALIMENTATION ET POLLUANTS CHIMIQUES

Ce chapitre a pour objectif d'évaluer les interactions délétères potentielles pouvant exister entre une alimentation déséquilibrée et la présence de polluants dans cette alimentation.

### 1. EFFET SYNERGIQUE

- **Arsenic**

L'exposition à l'arsenic agit en synergie avec une obésité induite par un régime riche en graisses pour majorer une intolérance au glucose, quels que soient les niveaux de dose (Paul, 2011). Les animaux étaient exposés via une eau à 25 or 50 ppm d'As proche des niveaux environnementaux (la norme OMS est 10 ppm) (figure 35).

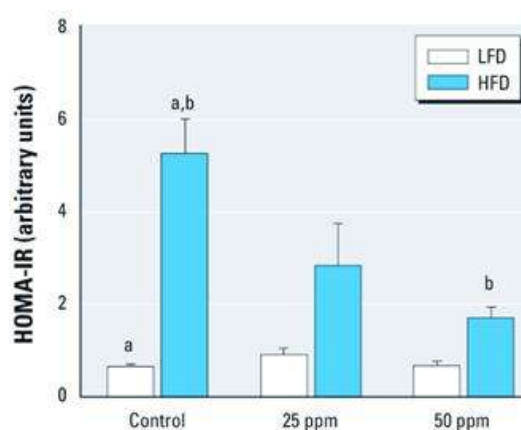


Figure 35 : Intolérance au glucose suivant l'exposition à l'arsenic et à un régime normal (LFD) ou riche en graisses (HFD) (Paul, 2011). HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance) est utilisé comme indicateur de sensibilité à l'insuline.

- **BPA**

L'exposition périnatale à 50 µg/kg/j de BPA (actuelle DJA), altère la tolérance au glucose chez des rats adultes avec un régime alimentaire normal, et prédispose la progéniture à un SM à l'âge adulte avec une alimentation riche en graisses (Wei, 2011) (figure 36). Aucun effet n'est observé aux doses plus élevées de 250 µg/kg/ et 1250 µg/kg/j, ce qui confirme un des éléments du changement de paradigme des PE, à savoir que l'effet peut être plus fort à faible dose qu'à forte dose.

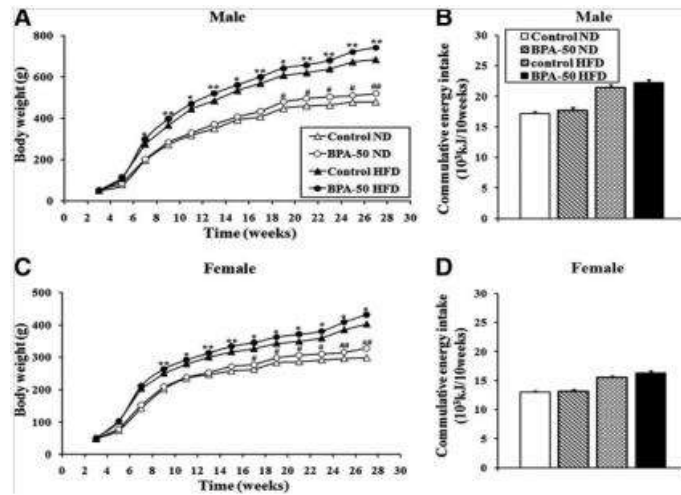


Figure 36 : Evolution du poids en fonction du type d'alimentation normale (ND, Normal Diet) ou riche en graisses (HFD, High Fat Diet), chez les nouveau-nés mâles et femelles, exposés à 50 µg/kg/j de BPA (Wei, 2011).

- Atrazine

De l'atrazine administrée à des rats pendant la gestation induit obésité et résistance à l'insuline. Le phénomène est amplifié en cas de coexposition à une alimentation hautement énergétique (Lim, 2009).

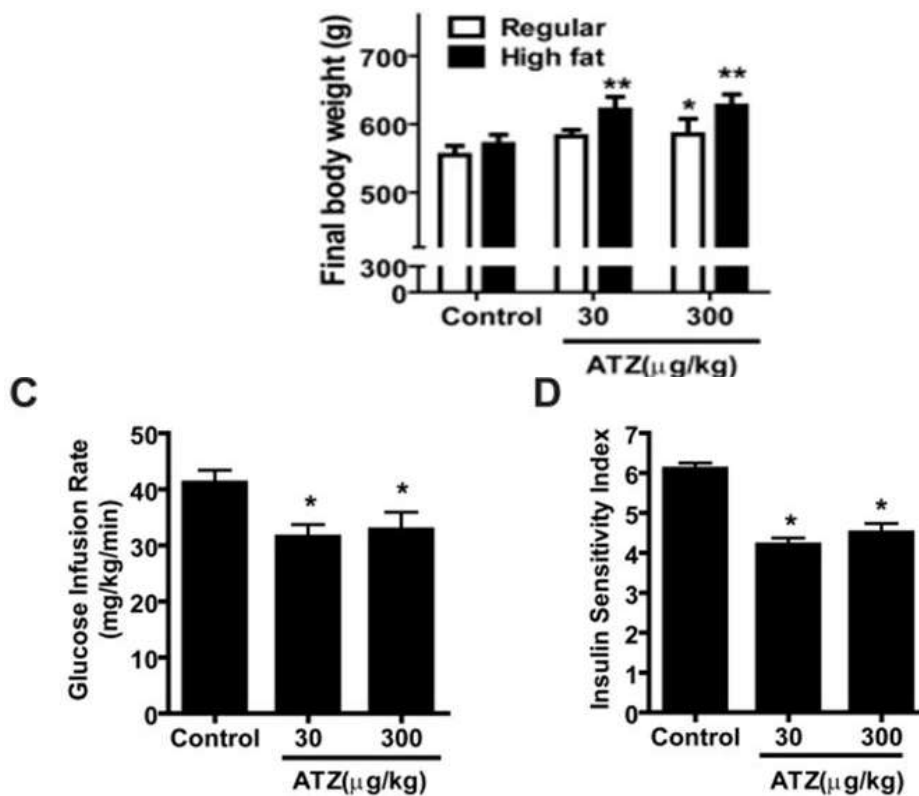


Figure 37 : Chez le rat traité à l'Atrazine (ATZ) : A) Induction d'obésité. B) Induction de résistance à l'insuline. L'effet est amplifié par un régime calorique (High fat) (Lim, 2009).

## 2. INFLUENCE SUR LE CHOIX D'ALIMENTATION

Une exposition néonatale, chez le rat, à 3 insecticides organophosphorés (chlorpyrifos, diazinon ou parathion) à des doses n'induisant pas d'effet aigu et de l'ordre du seuil d'inhibition des cholinestérases influence ensuite le choix d'une alimentation riche en graisses (Slotkin, 2011) (figure 38). L'auteur conclue que des insecticides communs peuvent vraisemblablement contribuer de cette façon à l'épidémie d'obésité et de diabète en conditionnant le choix alimentaire dès la gestation.

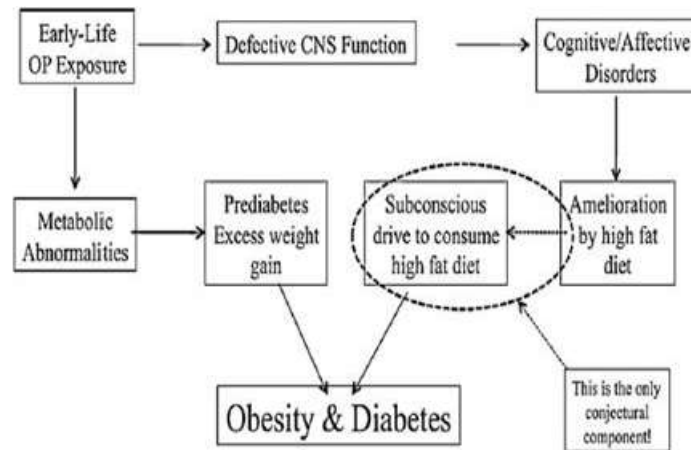


Fig. 1. How early-life exposure to organophosphate pesticides could contribute to later dietary choice, obesity and diabetes. Abbreviations: OP: organophosphate and CNS: central nervous system.

Figure 38 : Schéma de l'influence de l'exposition in utero à des OP sur le choix d'alimentation à l'âge adulte et lien avec le diabète et l'obésité (Slotkin, 2011).

## 3. LES EDULCORANTS

L'objet de ce chapitre s'inscrit dans la problématique du lien entre alimentation et troubles métaboliques. Il ne s'agit pas ici de comparer les édulcorants avec les PE dont les mécanismes d'action sont très certainement distincts, mais simplement d'attirer l'attention du lecteur sur le débat scientifique qui s'est instauré sur l'impact réel des édulcorants censés ralentir l'évolution de l'obésité.

### • Historique

Les édulcorants ont été mis sur le marché dans le but de freiner l'épidémie de maladies métaboliques, en partie due, nous l'avons dit, à un apport énergétique excessif, dont le sucre. Pour autant, l'épidémie d'obésité se poursuit, même après introduction des différents édulcorants, comme le montre la figure ci-dessous sur l'évolution comparée de l'obésité et de la consommation d'édulcorants aux Etats Unis depuis 1960 (Yang, 2010) (figure 39).

Aujourd'hui, aux Etats-Unis, 3 648 produits contenant un ou plusieurs édulcorants ont été répertoriés. Le National Household Nutritional Survey estimait en 2004 que 15% de la population utilisait régulièrement

des édulcorants. La consommation des boissons « light » chez les enfants varie selon les études de 4 à 18% de la population et est en augmentation.

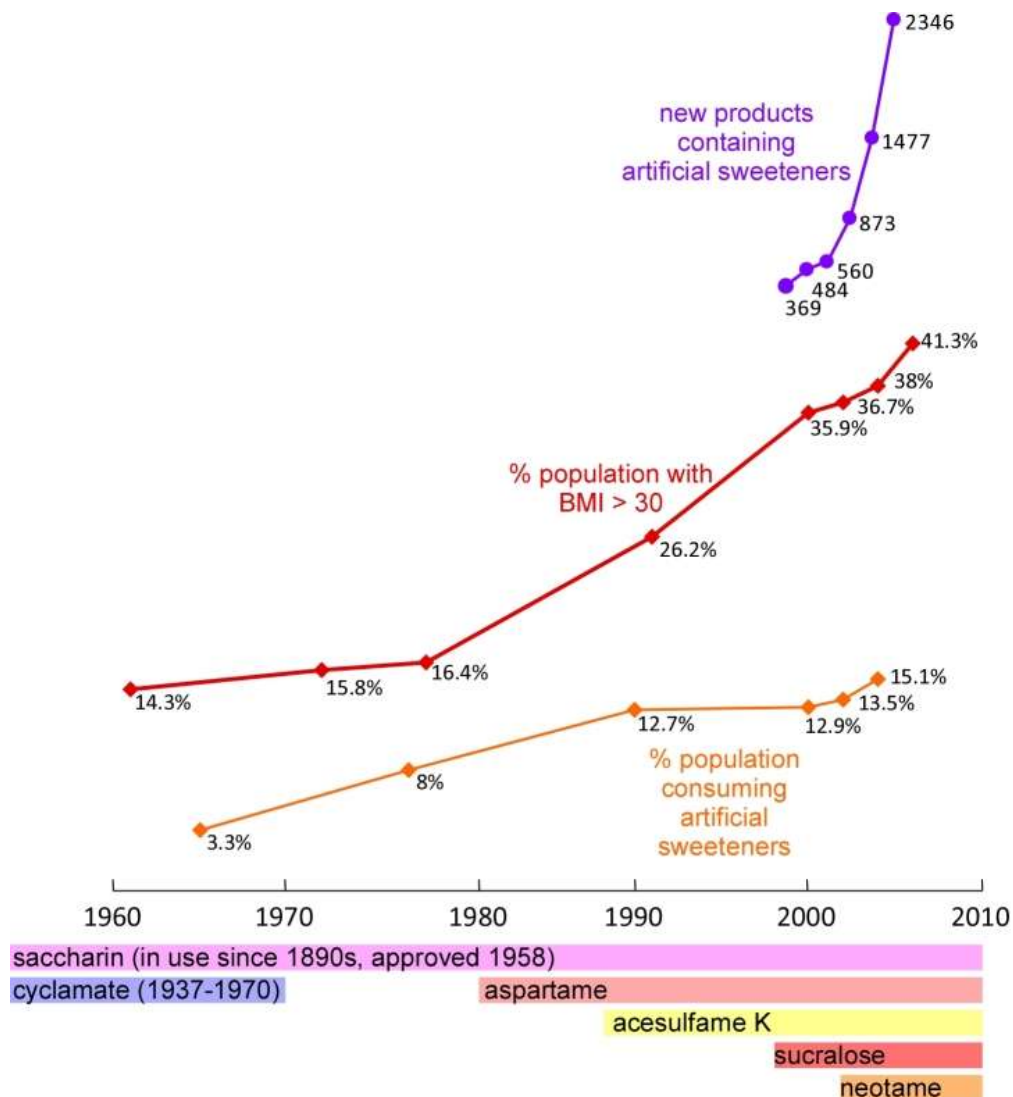


Figure 39 : Evolution de l'obésité et de la consommation d'édulcorants aux Etats Unis depuis 1960 (Yang, 2010)

En France, l'évolution ne montre pas de signes d'infléchissement (*ut infra*). On peut donc s'interroger sur la véritable efficacité des édulcorants dans la lutte contre l'épidémie de troubles métaboliques. Les données épidémiologiques suggèrent même le contraire.

#### Données épidémiologiques

#### Obésité

La San Antonio Heart Study a suivi 3 682 adultes sur une période de 6 à 7 ans dans les années 80 (Fowler, 2008). Après ajustement sur l'IMC initial, le genre, l'ethnicité, et la nourriture, les consommateurs de

boissons avaient un IMC plus élevé à la fin du suivi : +1,01 kg/m<sup>2</sup> pour les témoins contre 1,78 kg/m<sup>2</sup> du 3<sup>ème</sup> quartile des consommateurs de boissons avec édulcorants (Fowler, 2008).

L'American Cancer Society Study a conduit une étude au début des années 80 sur un groupe de 78 694 femmes, homogène du point de vue âge, ethnicité, statut socio-économique (Stellman, 1986). Après un suivi d'un an, entre 2,7 % et 7,1 % des consommateurs réguliers avaient gagné du poids de façon statistiquement significative par rapport aux témoins qui étaient appariés sur le poids. L'utilisation de la saccharine a été associée avec un gain de poids dans la cohorte Nurses'Health Study regroupant 31 940 femmes (Colditz, 1990).

Dix-huit études épidémiologiques ont été identifiées concernant le lien entre consommation de boissons avec édulcorants et obésité de l'enfant. Six études en aigu sur 6 montrent une surconsommation après exposition. Trois études interventionnelles ne montrent aucune différence du point de vue prise de poids sur des périodes de 12-25 semaines. Sur 9 études observationnelles, 7 montrent une prise de poids en cas de consommation d'édulcorants (Voir Annexe) (Brown 2010).

### **Diabète**

Plusieurs grandes études de cohorte prospectives ont montré, chez l'adulte, des associations entre la consommation d'édulcorants et une augmentation de l'incidence du SM et de ses composants, y compris le tour de taille, la pression artérielle et la glycémie à jeun (Lutsey, 2008 ; Nettleton 2009).

Certaines d'entre elles ont mis en évidence des liens entre la consommation d'édulcorant artificiel et la résistance à l'insuline, l'incidence du diabète de type 2, et un mauvais contrôle glycémique chez les patients avec un diabète préexistant (Mackenzie 2006, McNaughton 2008), tandis que d'autres n'ont trouvé aucune association avec l'incidence du diabète ou de contrôle de la glycémie (Palmer 2008, Grotz 2003) (Références et revue dans Brown 2010).

### **Effet sur l'appétit**

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'association entre la consommation d'édulcorants et le gain de poids. Certaines études ont suggéré que la dissociation du goût sucré à un apport calorique pourrait stimuler l'appétit, favorisant une augmentation de la consommation alimentaire et d'un gain de poids.

Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que les édulcorants n'activeraient pas les récepteurs au glucose, habituellement activés par l'ingestion de glucose, et ne pourraient alors pas apporter un signal de satiété. Ils pourraient altérer l'impression de faim et la sécrétion d'insuline.

De plus la consommation d'édulcorants conjuguée à celle d'aliments ou boissons sucrés pourrait favoriser une absorption plus rapide, une sécrétion d'insuline et de GLP-1, influençant le gain de poids, l'appétit et la glycémie (Yang, 2010 ; Brown, 2010).

En conclusion, l'impact nutritionnel des édulcorants de synthèse sur l'obésité loin d'être positif, comme cela devrait être le cas, s'avère dans l'ensemble négatif.

A cela s'ajoutent des risques, qui sortent du cadre de ce rapport, mais qu'il est néanmoins utile d'évoquer, s'agissant de substances qui devraient être dénuées de toxicité, tels que des accouchements provoqués prématurément comme l'a montré une grande étude danoise auprès de 60 000 femmes (Halldorsson, 2011) et un effet cancérigène démontré chez le rat et la souris (Soffritti, 2007 ; Soffritti, 2010).

#### 4. PHYTOHORMONES

La question des phytohormones mérite un développement particulier qui ne peut être traité complètement dans le cadre de ce rapport. Comme le note Newbold dans son article de synthèse sur PE et obésité (Newbold, 2010), la recherche d'un mode de vie plus sain s'est traduite ces dernières années par une consommation accrue de soja et par voie de conséquence des phytoestrogènes.

Une alimentation riche en phytoestrogènes est considérée comme un moyen de prévention de l'obésité, mais il se peut que cela aboutisse à l'effet inverse. Génistéine et daidzéine sont 2 des phytoestrogènes les plus abondants dans la nourriture humaine et la génistéine, en raison de son activité oestrogénique, est considérée comme jouant un rôle dans la maintenance de la santé en régulant l'homéostasie des lipides et des carbohydrates.

Cependant, une étude récente a montré que la génistéine aux doses élevées (200 mg/kg/j) inhibe le dépôt de graisse dans le tissu adipeux, alors qu'à faible dose (50 µg/kg/j), correspondant aux doses trouvées dans

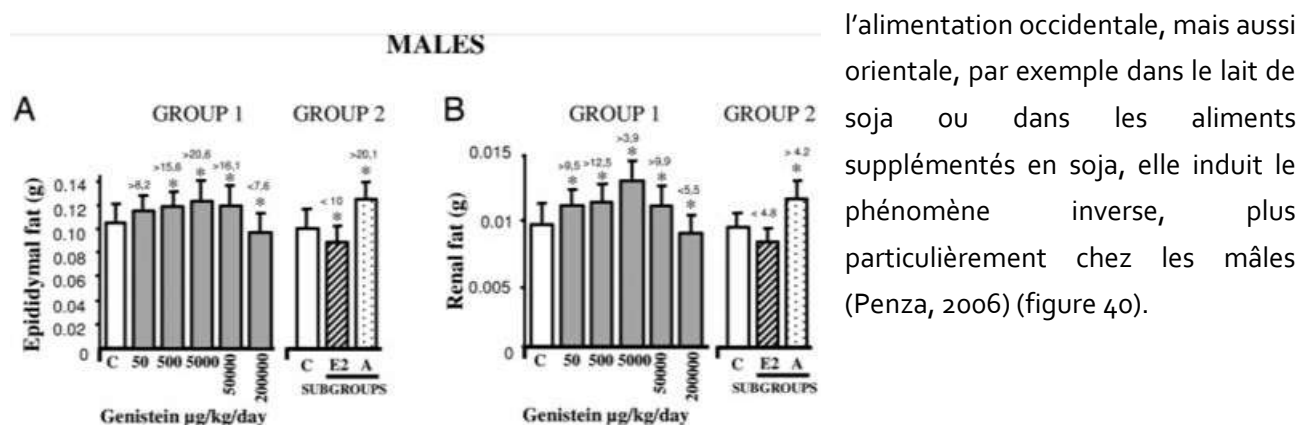


Figure 40 : Effet de la génistéine sur le poids de graisse au niveau du rein et de l'épididyme (Penza, 2006).

De plus, cette augmentation du tissu adipeux induite par la génistéine est corrélée avec une légère résistance à l'insuline. La génistéine n'affecte pas significativement la consommation de nourriture, ce qui

suggère une programmation anormale des facteurs impliqués dans l'homéostasie pondérale. On retrouve là les caractéristiques du changement de paradigme des PE les effets à forte dose différent des effets à faible dose et que la question de la période d'exposition est déterminante.

De même, il est nécessaire de prendre en considération les effets de coexposition avec les PE d'origine industrielle, « effet cocktail » caractéristique également des PE. Par exemple, la coexposition BPA et génistéine à des doses environnementales durant la période de l'organogénèse chez le rat se traduit par un effet de synergie sur les malformations (Xing, 2010). Les auteurs concluent que les femmes enceintes pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne devraient pas consommer des aliments à haute concentration de soja.

Cette question nécessite d'être examinée plus en détail ultérieurement.

### III. ENVIRONNEMENT SOCIO-PROFESSIONNEL

L'étude Obépi 2009 montre des disparités importantes de la prévalence de l'obésité selon la profession, le niveau d'éducation et les revenus (Obépi, 2009).

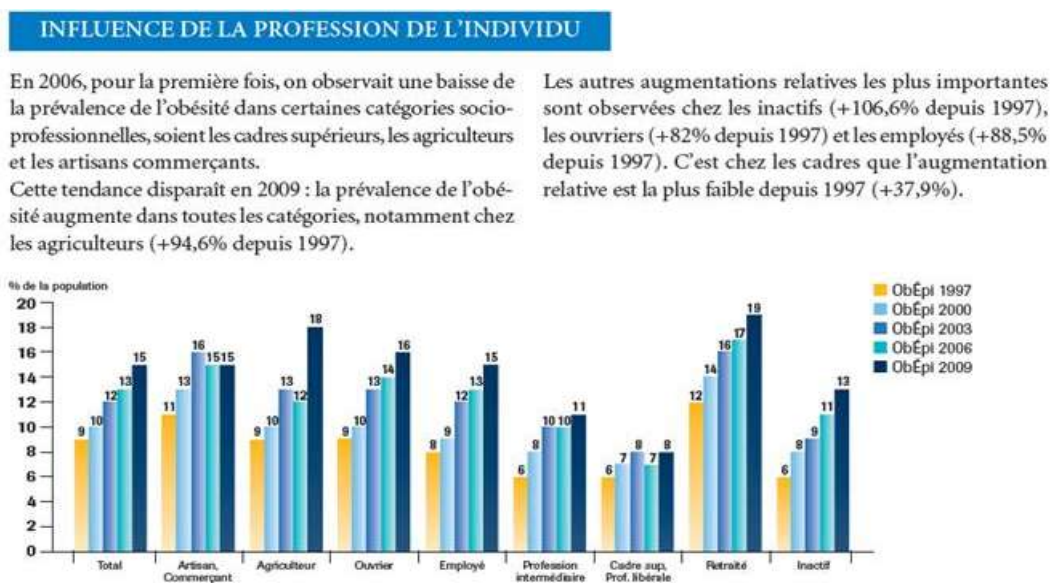


Figure 28 : Répartition de la population adulte obèse par catégorie socio-professionnelle depuis 1997

**Une augmentation de la prévalence de l'obésité dans toutes les catégories professionnelles mais à des vitesses inégales**

Figure 41 : Répartition de la population adulte obèse par catégorie socio-professionnelle (Obépi, 2009)



**INFLUENCE DU NIVEAU D'INSTRUCTION DE L'INDIVIDU**

En 2009 comme dans chaque étude ObÉpi depuis 1997, niveau d'instruction et prévalence de l'obésité sont inversement corrélés.

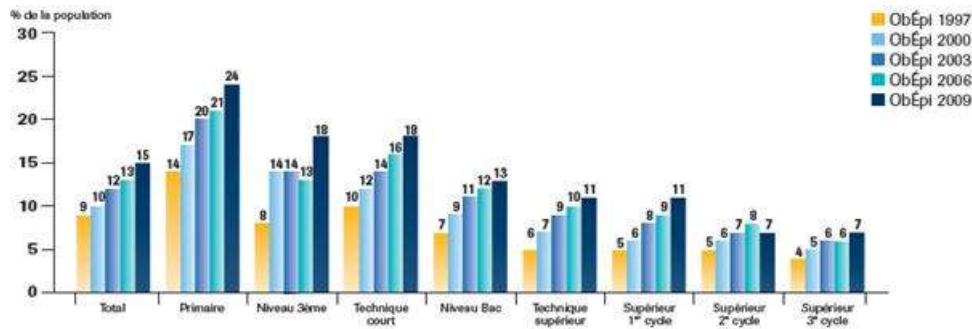


Figure 42 : Répartition de la population adulte obèse par niveau d'instruction depuis 1997 (Obépi, 2009)

**EN FONCTION DES REVENUS DU FOYER**

En 2009 comme dans chaque étude ObÉpi depuis 1997, il existe une relation inverse entre revenus du foyer et prévalence de l'obésité.

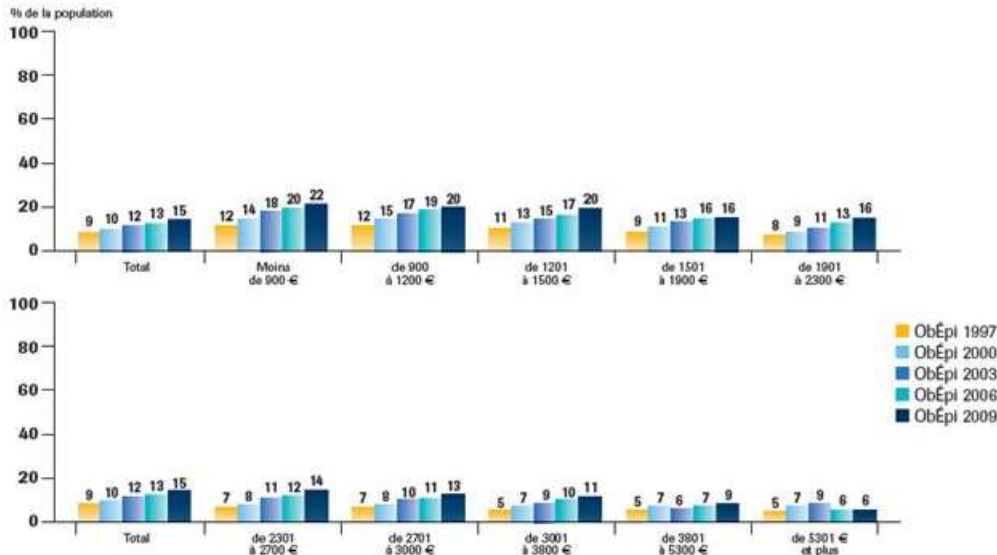


Figure 30 : Répartition de la population adulte obèse par niveau de revenus mensuels du foyer depuis 1997

La prévalence de l'obésité en 2009 reste inversement proportionnelle au niveau d'instruction et de revenus du foyer

Figure 43 : Répartition de la population adulte obèse par niveau de revenus mensuels (Obépi, 2009)

Le statut socioéconomique est un déterminant de l'obésité comme le montre l'étude française (ENNS) réalisée en 2006/2007 sur des sujets âgés de 17 à 74 ans. Le statut est associé à la surcharge pondérale et à l'obésité centrale (Vernay, 2009).

Une étude menée sur 11 pays de l'OCDE montre que le risque de diabète et d'obésité est largement majoré selon le niveau d'éducation et le genre (Devaux, 2011). Les différences les plus marquées entre les moins éduqués et les plus éduqués étaient observées :

- pour les hommes en France et en Suède, avec un ratio respectif de 3,2 et 2,8
- pour les femmes en Espagne et en Corée avec un ratio respectif de 18 et 17

Une étude sur 19 pays européens menée auprès de 127 018 personnes âgées de 25 à 44 ans montre qu'une augmentation du PIB par tête de 10 000 euros se traduit par une augmentation de l'obésité et du surpoids de 3% chez les hommes de faible éducation et une diminution de 4 % chez les hommes d'éducation élevée (Roskam, 2010). Les inégalités étaient les plus fortes parmi les femmes méditerranéennes. La composante « niveau d'éducation » traduit la capacité de résister au modèle publicitaire de consommation. La prévalence de l'obésité se stabilise chez les cadres dirigeants comme le montre l'étude réalisée dans le cadre du PNNS en 2001 dans le centre-ouest de la France sur près de 400 000 personnes (Czernichow, 2009). Une meilleure prise de conscience d'une alimentation de bonne qualité chez les couches sociales aisées peut rendre compte de ce résultat.

Les inégalités en matière de diabète sont de même ampleur. Une méta-analyse a été conduite sur les études de cohorte et cas-témoins publiées entre 1966 et janvier 2010 dans le monde (Agardh, 2011). Sur les 23 études analysées incluant 41 mesures d'associations, une augmentation du risque de diabète est associée de façon significative avec des faibles niveaux d'éducation [RR=1,41 ; IC95% =1,28-1,51], de travail [RR=1,31 ; IC95%= 1,09-1,57] et de revenu [RR=1,40 ; IC95%= 1,04-1,88].

Ces risques accrus sont indépendants des niveaux de revenu par pays. Les données sont consistantes pour les pays à revenu élevé et plus limitées pour les pays de faible et moyen revenus.

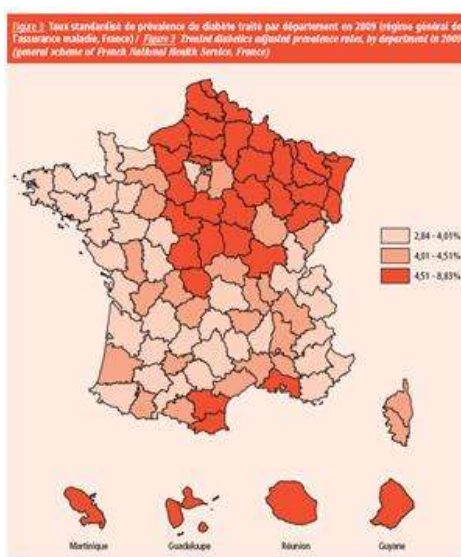


Figure 44 : Carte du diabète en France (Ricci, 2010)

Un autre éclairage sur ces inégalités est donné par les inégalités géographiques. C'est le cas très clairement en France (Ricci, 2010). Les plus fortes prévalences sont observées dans le nord-est (taux standardisé Nord-Pas-de-Calais : 5,4% ; Picardie : 5,3% ; Champagne-Ardenne et Alsace : 5,0%) et dans les régions d'outre-mer (Réunion : 8,8% ; Guadeloupe : 8,1% ; Martinique : 7,7% ; Guyane : 7,3%). Les taux les plus faibles sont en Bretagne (3,0 %) et Pays-de-Loire (3,6%). Les inégalités peuvent aussi être au sein même des régions comme en Ile-de-France avec Paris (3,2%) et Seine-Saint-Denis (5,8%). Ces inégalités géographiques recoupent partiellement les inégalités sociales et il est important d'analyser les autres facteurs susceptibles de les expliquer, comme les disparités du point de vue des pollutions. Les études de biomonitoring mettant en évidence des disparités importantes selon le sexe, l'âge, les revenus, l'ethnicité ou le niveau d'éducation apportent un élément de cette réponse (Voir partie 4).

## CONCLUSION

La proportion de personnes atteintes d'obésité et de diabète n'a cessé d'augmenter dans la plupart des pays. L'analyse classique de cette épidémie repose sur le constat d'un déséquilibre croissant entre une alimentation trop énergétique et une dépense physique insuffisante, aggravé chez certains sujets par une susceptibilité génétique. Les stratégies de lutte sont en conséquence basées sur des mesures de nature thérapeutique et hygiéno-diététiques. Au vu de la littérature scientifique, il apparaît aujourd'hui nécessaire de prendre en considération un autre facteur, qui est celui de la pollution chimique, principalement celle engendrée par les substances chimiques de type perturbateur endocrinien, susceptibles d'imprégner notre organisme. Un nouveau paradigme incluant la pollution chimique a été proposé sur ce fondement (Nalbone, 2011) (figure 45).

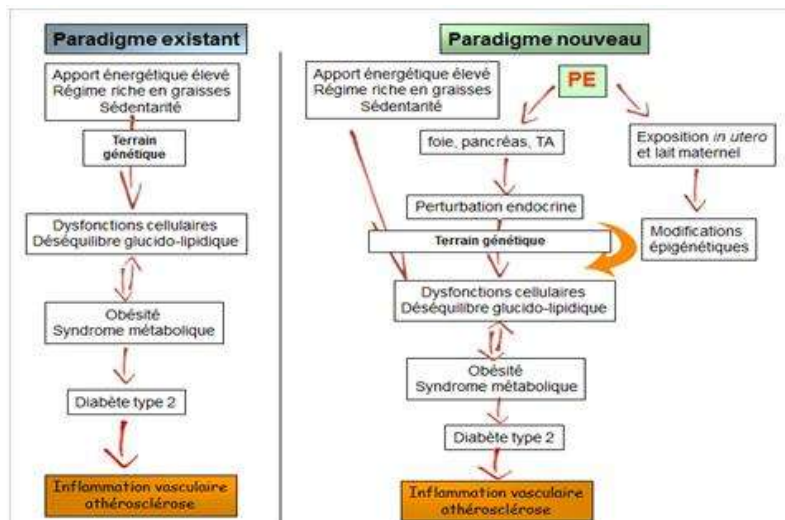


Figure 45 : Schéma du nouveau paradigme pour les maladies métaboliques (Nalbone, 2011)

La notion de perturbation endocrinienne a été formalisée initialement par rapport à la mise en évidence des effets sur la reproduction. Il est apparu, il y a une dizaine d'années, que le tissu adipeux ne pouvait pas être considéré comme un simple lieu de stockage énergétique, mais devait être lui-aussi considéré comme un organe sous contrôle hormonal. Fort logiquement, il n'est donc pas surprenant que les PE interfèrent aussi sur le fonctionnement de ce tissu.

Cela a été démontré chez l'animal, pour des substances de nature très variée. Certaines (PCB, polybromés, perfluorés, organoétains...) ont été très largement utilisées ou sont générées par la dégradation des premières (dioxines). Leur longue durée de vie fait qu'elles contaminent encore largement l'écosystème, et que par voie de conséquence elles peuvent encore atteindre l'Homme.

D'autres (BPA, phtalates...) sont encore largement utilisées dans des usages domestiques (matières plastiques, cosmétiques...). Même si leur durée de vie biologique est brève, leur large utilisation fait qu'elles se retrouvent en permanence dans l'écosystème et contaminent la chaîne trophique.

Certains pesticides organophosphorés semblent agir via un mécanisme inflammatoire, mais si leur impact sur la population professionnellement exposée apparaît démontré, celui sur la population en général a besoin d'être confirmé.

Les métaux comme le cadmium, le mercure et l'arsenic induisent incontestablement un effet diabétogène via un mécanisme de type stress oxydant, sans passer par un effet obésogène. C'est également celui qui est fortement suspecté dans le cas de la pollution urbaine via les particules fines PM<sub>2,5</sub>.

Les résultats d'études épidémiologiques sont évidemment moins nombreux que les données expérimentales, mais ils apportent d'une façon générale de solides arguments pour proposer un lien causal entre l'imprégnation humaine à ces substances et l'augmentation du risque de diabète et d'obésité.

Les données expérimentales montrent, par ailleurs, que les PE suivent un autre référentiel que le référentiel classique suivi par les autres substances chimiques. La réglementation actuelle concernant les produits chimiques repose sur le principe de linéarité de la relation dose-effet, ce qu'avait formalisé en son temps Paracelse avec la phrase : « La dose fait le poison ». Ce principe qui sert de base à la réglementation actuelle des substances chimiques pour définir les DJA, ne s'applique pas aux PE.

Le nouveau paradigme synthétisé par la Société Américaine d'Endocrinologie en juin 2009 considère que « C'est la période qui fait le poison », la période de gestation étant la période la plus sensible. Un point majeur de ce changement est que l'effet dose/réponse n'est pas linéaire, c'est-à-dire que les effets peuvent être plus forts à faible dose qu'à forte dose. Une autre caractéristique majeure est que les effets peuvent être transmis d'une génération à l'autre par un mécanisme de type épigénétique, conduisant à l'existence « d'origines toxiques développementales des pathologies chez l'adolescent et l'adulte ».

La démonstration en a été faite chez l'animal et l'exemple du Distilbène est venu confirmer la validité de ces données également chez l'Homme. Celui-ci est donc vraisemblable en ce qui concerne le diabète et l'obésité. Cela vaut pour la coexposition à plusieurs substances chimiques, mais aussi en cas de coexposition, aujourd'hui très fréquente, entre alimentation énergétique et PE ou encore le tabagisme.

La modification de l'épigénome par les polluants fournit le fondement biologique pour expliquer l'impact des coexpositions, sur une et même sur plusieurs générations, permettant d'avancer avec plus de certitude le concept d'origines toxiques développementales des pathologies. Linda Birnbaum, directrice de l'Institut National des Sciences de la Santé Environnementale et du Programme National de Toxicologie des Etats-Unis, n'hésite pas en conséquence à qualifier de « colossal » le problème de santé publique posé par les PE (Birnbaum, 2010).

La formulation de l'hypothèse de la pollution chimique dans l'épidémie d'obésité et de diabète a maintenant près de 10 ans. La recherche en ce domaine est encore à développer, car bien que le nombre de substances identifiées comme PE commence à être conséquent (870 selon Colborn, 2011), peu d'entre elles ont été testées par rapport à leur caractère obésogène et/ou diabétogène. Plus largement, seul un petit nombre de substances chimiques sur les 100 000 commercialisées ou au moins sur les 12 000 produites ou importées à plus de 10 t en Union européenne ont été testées. Notamment, la compréhension des mécanismes en jeu notamment dans le cas des coexpositions reste encore largement à améliorer.

Le programme américain NHANES a commencé à apporter des réponses majeures en analysant la relation entre imprégnation à différents polluants et impact sur la santé, notamment de l'enfant. En France, le programme ELFE a commencé à fournir des informations de même nature. Un grand programme européen comme le programme Obelix (early life exposure to endocrine disruptors and obesity) (Legler, 2011 ; Annexe 9) devrait lui aussi apporter des informations essentielles.

Les éléments développés dans ce rapport montrent cependant que l'on sait aujourd'hui suffisamment de choses pour agir. La pollution chimique constitue un facteur supplémentaire majeur de risque de maladies métaboliques que l'on ne peut plus ignorer. L'ampleur de celles-ci et le constat qu'elles continuent de progresser dans la majorité des pays font qu'il est nécessaire d'avoir une politique d'action sur l'ensemble des causes identifiées en y incluant les substances chimiques obésogènes et/ou diabétogènes.

Le sénateur américain John Kerry, ancien candidat démocrate à la présidence des Etats Unis, a soumis une loi devant le Sénat américain « Endocrine Disrupters Prevention Act » qui formule de façon ramassée l'objectif : « l'organisme d'aucun parent ne doit être contaminé par un PE » (Kerry, 2011). L'objectif est défini par rapport à l'ensemble des impacts sanitaires chez l'enfant consécutifs à une exposition parentale, ce qui inclue bien évidemment la question de l'obésité et du diabète.

En France, les votes émis par les parlementaires français en ce qui concerne le bisphénol A (Loi Bapt), les phtalates, les alkylphénols et les parabènes (Loi Lachaud) traduisent la prise de conscience des responsables politiques, par delà les clivages partisans, de la nécessité de s'attaquer au problème. Le changement de paradigme des PE a commencé d'être acté par l'ANSES comme référentiel de son action dans l'analyse de la littérature scientifique concernant le BPA.

La question des édulcorants devrait aujourd'hui être traitée également comme un facteur de risque, au vu du développement de leur utilisation, principalement par les femmes en âge de procréer. Leur usage s'est répandu dans l'alimentation dans le but de lutter contre les maladies métaboliques, mais dont il semble aujourd'hui, sur la base d'une majorité d'études épidémiologiques, qu'elles génèrent plutôt l'effet inverse. Le mécanisme d'action apparaît être la génération d'une surconsommation par l'absence de signalisation envoyée au cerveau par la consommation de glucose. Etant donné l'importance de la population exposée,

cette source d'exposition doit également être prise en considération dans une politique de prévention de l'obésité et du diabète.

Les facteurs de risque du type métaux et particules atmosphériques ne doivent pas être négligés au vu des impacts sanitaires qu'il est possible aujourd'hui de quantifier. C'est l'enjeu de l'adoption de la norme OMS recommandée pour les PM<sub>2,5</sub> à 10 µg/m<sup>3</sup>, mais aussi cela renvoie à la question des sols pollués, dont l'impact sanitaire est aujourd'hui encore assez mal évalué.

Même s'il est encore nécessaire de développer la recherche en ce domaine, les données sont cependant suffisantes pour considérer qu'il est nécessaire aujourd'hui de 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.

Ce sujet devrait faire l'objet d'un examen commun aux plans nationaux PNSE, PNNS, Plan Obésité et Plan Alimentation, qui à ce jour, ne le prennent pas en considération.

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

Un important effort de recherche est à faire pour identifier d'autres polluants, en priorité en examinant spécifiquement l'impact des PE déjà identifiés sur le métabolisme glucido-lipidique. Un axe important de recherche devrait être d'analyser l'impact de la coexposition aux trois facteurs de risque des maladies métaboliques (pollution chimique, alimentation et sédentarité), notamment pour mieux identifier les effets transgénérationnels qui ont été identifiés séparément pour l'alimentation et les PE.

## ANNEXES

---

Annexe 1 : Conférence OMS de New York sur l'épidémie de maladies non transmissibles, 17-18 septembre 2011 _____	104
Annexe 2 : Plaquette d'invitation à l'atelier du National Toxicology Program "Role of Environmental Chemicals in the Development of Diabetes and Obesity" Raleigh, 11-13 Janvier 2011 _____	105
Annexe 3 : Données épidémiologiques Obésité PE (Tang-Péronard, 2011) _____	106
Annexe 4 : Données épidémiologiques Diabète type 2 Polluants environnementaux (Hectors, 2011) _____	108
Annexe 5 : Diabète et Métaux (Arsenic, Cadmium, Mercure, Nickel) Bilan des connaissances expérimentales et chez l'humain (Chen, 2009) _____	111
Annexe 6 : Revue des études pédiatriques sur le lien entre édulcorants, gain de poids et métabolisme du glucose (Brown, 2010). _____	112
Annexe 7 : Tabagisme maternel et maladies métaboliques chez l'enfant (NTP, 2011) _____	113
Annexe 8 : Incidence du diabète de type 2 et position socio-économique: revue systématique et méta-analyse (Agardh, 2011) _____	114
Annexe 9 : Le Projet Européen OBELIX (OBesogenic Endocrine disrupting chemicals: LInking prenatal eXposure to the development of obesity later in life) (Legler, 2011) _____	115



Annexe 1 : Conférence OMS de New York sur l'épidémie de maladies non transmissibles, 17-18 septembre 2011



## Maladies non transmissibles : l'OMS appelle à agir face à une "catastrophe au ralenti"



La directrice générale de l'OMS,  
Margaret Chan.

28 avril - La Directrice de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), Margaret Chan, a averti jeudi que la « catastrophe au ralenti » des maladies non transmissibles peut submerger même les nations les plus riches si les causes profondes de l'épidémie, qui sont principalement liées aux modes de vie, ne sont pas abordées.

Devant les délégués de la première Conférence ministérielle mondiale sur les modes de vie sains et du contrôle des maladies non transmissibles à Moscou, Mme Chan a souligné que le fait que bon nombre de maladies chroniques non transmissibles dans les pays développés soient traitables pourrait amener les gens à ignorer les causes réelles.


« Dans les pays riches, les décès par cardiopathie et accidents vasculaires cérébraux ont sensiblement diminué, les patients cancéreux sont guéris ou survivent plus longtemps et les personnes atteintes de diabète ont un meilleur accès aux traitements essentiels et efficaces », a déclaré le Dr Chan.

« Lorsque les médicaments sont disponibles pour réduire la pression artérielle, le cholestérol, et améliorer le métabolisme du glucose, la situation semble quelque peu sous contrôle. Cette apparence est trompeuse. Les causes de ces maladies ne sont pas prises en compte », a-t-elle ajouté.

Le Dr Chan a souligné que les taux d'obésité dans le monde entier ont presque doublé depuis 1980, et que l'épidémie de diabète, qui est étroitement associée à l'obésité et à l'urbanisation, ont monté en flèche dans les pays riches et les pays pauvres. Plus de 40 millions d'enfants d'âge préscolaire à travers le monde sont obèses ou en surpoids.

« Les conséquences pour les sociétés et les économies sont dévastatrices partout, mais plus spécialement pour les populations pauvres, vulnérables et défavorisées », a déclaré le Dr Chan. « Les services de santé ne sont pratiquement pas préparés à faire face à la vague de demandes chroniques liées à l'augmentation des maladies non transmissibles. »

Annexe 2 : Plaque d'invitation à l'atelier du National Toxicology Program "Role of Environmental Chemicals in the Development of Diabetes and Obesity" Raleigh, 11-13 Janvier 2011



## NTP Workshop: Role of Environmental Chemicals in the Development of Diabetes and Obesity

**January 11-13, 2011**  
Raleigh Marriott Crabtree Valley • 4500 Marriott Drive

There has been increasing interest in the concept that environmental chemicals may be contributing factors to the epidemics of diabetes and obesity. The National Toxicology Program (NTP) is holding a workshop to evaluate the science associating exposure to certain chemicals or chemical classes with the development of diabetes and obesity in humans. Participants at the workshop will:

- Evaluate strength/weaknesses, consistency, and biological plausibility of findings reported in humans and experimental animals for certain environmental chemicals including arsenic and cadmium, PCBs, DDT/DDE, other organohalogenes, bisphenol A, phthalates, and organotin
- Identify the most useful and relevant endpoints in experimental animals and *in vitro* models
- Identify relevant pathways and biological targets for assays for the Toxicology Testing in the 21st Century high throughput screening initiative ("Tox21")
- Identify data gaps and areas for future evaluation/research

The format of the workshop includes both plenary talks and breakout groups. The workshop is open to the public with time set aside in the agenda for public comments during the plenary session on the first day. The public can attend the breakout groups as observers. A literature review document will be prepared prior to the meeting. Information about the workshop and on-line [registration](#) are available from the NTP website. Registration is on a first come basis and is limited to 100 people. For additional information, contact Dr. Kristina Thayer ([thayer@niehs.nih.gov](mailto:thayer@niehs.nih.gov) or 919-541-5021).

This workshop is sponsored by the [National Institute of Environmental Health Sciences/NTP](#), U.S. Environmental Protection Agency, and the [FDA National Center for Toxicological Research](#).

<http://www>

## Annexe 3 : Données épidémiologiques Obésité PE (Tang-Péronard, 2011)

## A) Par substance

**Table 2** Endocrine-disrupting chemicals and obesity in relation to type of chemical

	Persistent organic pollutants						Non-persistent	
	PCB	DDE/T	HCB	$\beta$ -HCH	PCDD/F	PBB	Phthalates	BPA
Prospective (prenatal exposure)								
Blanck H, 2002 (36)	-					+		
Gladen BC, 2004 (39)		NS						
Gladen BC, 2000 (51)	+ <sup>1</sup>	+						
Hertz-Picciotto I, 2005 (52)	+							
Jacobson J, 1990 (54)	-							
Karmaus W, 2009 (55)	NS	+						
Lamb M, 2006 (42)	-							
Patandin S, 1998 (44)	NS				NS			
Smink A, 2008 (48)			+					
Verhulst S, 2008 (50)	+	+	NS					
Cross-sectional								
Elobeid M, 2010 (38)		+ <sup>-</sup>						
Everett C, 2007 (19)	+ <sup>1</sup>							
Glynn A, 2003 (40)	+ <sup>-2</sup>	+	+	+				
Hatch EE, 2008 (13)							+	
Hue O, 2007 (41)	NS	+		+				
Lang I, 2008 (43)								-
Lee D, 2007 (56)	+	+		+	+			
Lee D, 2007 (57)	-	+						
Pelletier C, 2002 (45)	+	+	+	+				
Schildkraut J, 1999 (47)		+						
Stahlhut R, 2007 (49)							+	
Case-control								
Dirinck E, 2010 (37)	-	NS		+				
Hovinga M, 1993 (53)	+	+						
Rylander L, 2007 (46)	- <sup>3</sup>							

\*Statistically significant only for Caucasian girls.

<sup>1</sup>Modest increase in body size.<sup>2</sup>Increase and decrease in body size, depending on the congener.<sup>3</sup>Modest decrease in body size.

$\beta$ -HCH, beta-hexachlorocyclohexane; BPA, bisphenol A; DDE, dichlorodiphenyldichloroethylene; DDT, dichlorodiphenyltrichloroethane; HCB, hexachlorobenzene; PBB, polybrominated biphenyl; PCB, polychlorinated biphenyl; PCDD, polychlorinated dibenzodioxins; PCDF, polychlorinated dibenzofuran.



Annexe 3 : Données épidémiologiques Obésité PE (Tang-Péronard, 2011)

B) par niveau de dose

	Low exposure ( $<1.0 \text{ ng mg}^{-1} \text{ lipid}$ )	Medium exposure ( $>1.0 \text{ ng mg}^{-1} \text{ lipid}$ and $<4 \text{ ng mg}^{-1} \text{ lipid}$ )	High exposure ( $>4 \text{ ng mg}^{-1} \text{ lipid}$ )	<b>Table 3</b> Polychlorinated biphenyl (PCB) and obesity in relation to maximal serum concentrations
Prospective (prenatal exposure)				
Blanck H, 2002 (36)			-	
Gladen BC, 2000 (51)		+		
Hertz-Floclotto I, 2005 (52)	+			
Jacobson J, 1990 (54)		-		
Karmaus W, 2008 (55)		NS		
Lamb M, 2006 (42)		-		
Patandin S, 1998 (44)		NS		
Rylander L, 2007 (46)			- <sup>†</sup>	
Verhulst S, 2008 (60)	+			

\*Statistically significant only for Caucasian girls.

<sup>†</sup>Modest decrease in body size.

C) par sexe

**Table 4** Polychlorinated biphenyl (PCB) and obesity in relation to gender (serum concentration of total PCBs)

	Male	Female
Prospective (prenatal exposure)		
Blanck H, 2002 (36)		-
Gladen BC, 2000 (51)	NS	+
Hertz-Floclotto I, 2005 (52)	NS	+
Jacobson J, 1990 (54)	NS	-
Karmaus W, 2009 (55)		NS
Lamb M, 2006 (42)	NS	-
Patandin S, 1998 (44)	NS	NS
Verhulst S, 2008 (60)	+	+
Cross-sectional		
Everett C, 2007 (19)	+	+
Glynn A, 2003 (40)		+ <sup>‡</sup>
Hue O, 2007 (41)	NS	
Lee D, 2007 (56)	+	+
Lee D, 2007 (57)	-	-
Pelletier C, 2002 (45)	+	
Case-control		
Dirinck E, 2010 (37)	-	-
Hovenga M, 1993 (53)	+	NS
Rylander L, 2007 (46)	- <sup>§</sup>	- <sup>§</sup>

\*Statistically significant only for Caucasian girls.

<sup>†</sup>Modest increase in body size.

<sup>‡</sup>Increase and decrease in body size, depending on the congener.

<sup>§</sup>Modest decrease in body size.

Annexe 4 : Données épidémiologiques Diabète type 2 Polluants environnementaux (Hectors, 2011)

Diabetologia (2011) 54:1273-1290

1277

Table 1 Overview of studies showing epidemiological evidence of the association between the exposure to environmental pollutants and diabetes

Reference	Location	Population setting	Age (years)	Diabetes definition	Considered adjusted variables	n	Compounds measured	Compounds with a statistically significant association	
								Diastolic	OC pesticides
Phibbert et al. [20]	Canada	First Nation community	15-86	Self-reported physician-diagnosed diabetes	Age, sex, place of birth, current smoking status, total serum lipids	101	PCBs (3), Pp'-DDE	PCBs-14, PCB-153	Pp'-DDE
Kramer et al. [21]	Germany	SALIA cohort study (1985-1994, follow-up 2000, 2005-2009) Dietrich polluted area (7)	54-65	Self-reported physician-diagnosed diabetes	Age, BMI, socioeconomic status, smoking, exposure to environmental tobacco smoke, occupation, exposure to temperature and dust, bearing with food, fish	1,775	NO <sub>2</sub> and multicomponent PM exposure	Disturb-like PCBs	PCB28, PCB39, total dioxin
Uemura et al. [22]	Japan	Survey (2002-2006)	15-73	Self-reported physician-diagnosed diabetes Nondiagnosed participants with p.korea HbA <sub>1c</sub> >6.1% FPG >7.0 mmol/l (all participants) and 2 h glucose >11.1 mmol/l (OGTT, 60% of participants)	Age, sex, BMI, smoking, regional block, residential area, survey year	1,374	PCDDs (7), PCDFs (10), dioxin-like PCBs (12)	Disturb-like PCBs	PCB28, PCB39, total dioxin
Ulasov et al. [23]	Slovakia	Recruitment by primary care physicians from heavily polluted Slovakian district of Michalovce and two reference districts (Jedliak and Stropkov)	21-75	Self-reported physician-diagnosed diabetes	Age, sex, BMI	2047	PCBs (15), Pp'-DDE, Pp'-DDE', β-PCB	Total PCB	Pp'-DDE, Pp'-DDE'
Glynn et al. [24]	Sweden	Women, study on organochlorines and endometrial cancer risk	54-75	Self-reported physician-diagnosed diabetes	Age, BMI, body weight change during the preceding 5 months, place of residence, serum lipids, smoking, duration of breastfeeding, intake of fatty fish, total intake of fish	1,004	Pp'-DDE, HCB, β-PCB, P,p'-nonachlor, endochlorins, PCBs (7)		HCB
Rignell-Hyblom et al. [25]	Sweden	WHLA cohort (1995-2000)	50-59	Diabetes (OGTT test previously confirmed diabetes were excluded)	Age, calendar year, BMI, heredity, country of birth, education, smoking, alcohol intake, hormone replacement therapy, physical activity	742	PCBs-153, Pp'-DDE	PCBs-153	Pp'-DDE
Rylander et al. [26]	Sweden	Fishermen and their wives from the Swedish east coast	49-84	Self-reported physician-diagnosed diabetes	Age, sex, BMI	500	PCBs-153, Pp'-DDE	PCBs-153	Pp'-DDE

Table 1 (continued)

Reference	Location	Populations' setting	Age (years)	Diabetes definition	Considered adjusted variables	n	Compounds measured	Compounds with a statistically significant association			
								PCBs	Dioxins	OC pesticides	Others
Wang et al. [27]	Taiwan	Yu Cheng cohort (1991–2005)	≥50	Self-reported physician-diagnosed diabetes		768	Total PCB	Total PCB (in women)			
Cofra et al. [28]	USA	Mohawk adults (one adult household)	≥50	FPG >125 mg/dl Taking prescribed glucose-lowering medication	Age, sex, BMI, serum lipid levels, smoking history	352	Total PCB, PCB-153, PCB-74, DDE, HCB, mirex	Total PCB, PCB-153, PCB-153, PCB-74	DDE, HCB		
Cox et al. [29]	USA	NHANES (1982–1994), Hispanic Americans	20–74	Self-reported physician-diagnosed diabetes	Age, sex, BMI, place of birth, education, poverty index	1,105	PF <sub>2</sub> -DDE, PF <sub>2</sub> -DDE, dieldrin, cyclohexane, β-HCH, HCB, mirex-nonachlor	PF <sub>2</sub> -DDE, PF <sub>2</sub> -DDE, β-HCH, cyclohexane, mirex-nonachlor			PF <sub>2</sub> -DDE, PF <sub>2</sub> -DDE, β-HCH, cyclohexane, mirex-nonachlor
Evans et al. [30]	USA	NHANES (1999–2002)	≥20	Self-reported physician-diagnosed diabetes Non-diagnosed participants with HbA <sub>1c</sub> >6.1%	Age, sex, BMI, race, country of birth, education, poverty income ratio, waist circumference, physical activity	1,530	PCB-126, HCB, PF <sub>2</sub> -DDE	PCB-126			
Lang et al. [31]	USA	NHANES (2001–2004)	18–74	Self-reported physician-diagnosed diabetes	Race/ethnicity, BMI, education, annual household income, smoking, waist circumference, urinary creatinine concentration in mg/dl	14,55	BPAs	BPAs			BPAs
Lee et al. [32]	USA	NHANES (1999–2002)	≥20	FPG ≥126 mg/dl Non-diabetic glucose ≥200 mg/dl Self-reported physician-diagnosed diabetes	Age, sex, BMI, race/ethnicity, poverty income ratio, waist circumference	2,016	PCB-153, HCB, OC23, cyclohexane, DDE, mirex-nonachlor	PCB-153	HCB, OC23		Cyclohexane, DDE, mirex-nonachlor
Lee et al. [33]	USA	NHANES (1999–2002)	≥20	FPG ≥126 mg/dl Non-diabetic glucose ≥200 mg/dl Self-reported physician-diagnosed diabetes	Age, sex, BMI, race, poverty income ratio, waist circumference	1,721	PCEDs (3), PCDBs (3), dioxin-like PCBs (4), nonfluorinated PCBs (5), OC pesticides (4)	Dioxin-like PCBs			Cyclohexane, mirex-nonachlor, β-HCH, DDE



Author et al. [ref]	Country	Study	Age, sex, BMI, race	Newly diagnosed (start 1987 based on: glucose-lowering medication two or more examinations FPG $\geq 126$ mg/dL at non-fasting plasma glucose $\geq 200$ mg/dL or an oral agent)	18–30	181	OC pesticides (9), PCBs (5), PBDEs (1), PBB (1)	Highly chlorinated PCBs	non-Neurotoxic	PBBs (5), PBDEs (5)
Lee et al. [34]	USA	CALTECH cohort study (1985–1996; follow-up 1997–2006)	Age, sex, BMI, race							
Lim et al. [35]	USA	NIHANES (2003–2004)	Age, sex, BMI, race, metropolitan, poverty income ratio	FPG $\geq 126$ mg/dL Non-fasting plasma glucose $\geq 200$ mg/dL	201	1,567	PBDEs (5), PBBs (5)			PBBs (5), PBDEs (5)
Montgomery et al. [36]	USA	Agricultural Health Study (1993–1997; follow-up 1999–2003)	Age, sex, BMI, race, summer exercise, education, smoking	Self-reported physician-diagnosed diabetes		3,787	In person assessment based on questionnaire, taking pesticide type, duration and frequency of use in acreage 50 pesticides	Diuron	Chlorobis, heptachlor, alachlor, aldrin, cyromazine	Dichlorvos, methidathion
Schwartz et al. [37]	USA	NIHANES (1988–1994)	Age, sex, BMI, race	FPG $\geq 126$ mg/dL	240	8,722	Calcium			Calcium
Turyk et al. [38]	USA	Construction of Great Lakes sport fish consumers (1992, follow-up 2004–2005)	Age, sex, BMI, race, glycemia, cholesterol, sport fish intake, smoking, alcohol use, hypothyroid disease, medication use	Self-reported physician-diagnosed diabetes Non-diagnosed participants with HbA <sub>1c</sub> $\geq 6.1\%$ (or $>6.3\%$ blood measurements)		503	Total PCB (13), Total dioxin-like PCBs (7), total PBDEs (8), BDE 47, BDE 153, p,p'-DDE, p,p'-DDEE	Dioxin-like PCBs	p,p'-DDE	
Nunes-Alcin et al. [39]		Review of epidemiological studies								

Although not all studies made a clear distinction between type 1 and type 2 diabetes, almost all authors assumed an association with type 2 diabetes, referring to the age of the participants or physician diagnosis

Glucose concentrations should be multiplied by 0.055 or divided by 18 for conversion of milligrams per deciliter to millimoles per liter

For the RUPAC names of chemicals mentioned in this table, please see ESM Table 1

Abbreviations:  $\beta$ -HCH,  $\beta$ -hexachlorocyclohexane; BDE, brominated diphenyl ether; BPA, bisphenol A; CARDIA, Coronary Artery Risk Development in Young Adults; FPG, fasting plasma glucose; HCB, hexachlorobenzene; HHANES, Hispanic Health and Nutrition Examination Survey; HpCDD, 1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzo-p-dioxin; HxCDD, 1,2,3,4,6,7,8-hexachlorodibenzo-p-dioxin; n, number of participants included in study to estimate association of measured pollutants with type 2 diabetes; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; NO<sub>2</sub>, nitrogen dioxide; OC, organochlorine; OCDD, 1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzo-p-dioxin; PBB, polybrominated biphenyl; PBDEs, polybrominated diphenyl ethers; PCBs, polychlorinated biphenyls; PCDDs, polychlorinated dibenzo-p-dioxins; PCDFs, polychlorinated dibenzofurans; PM, particulate matter; p,p'-DDE, 2,2'-di(4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethane; p,p'-DDEE, 2,2'-bis(4-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane; SALLIA, Study on the Influence of Air Pollution, on Lung, Inflammation and Aging; WHI/A, Women's Health In the Lund Area



## Annexe 5 : Diabète et Métaux (Arsenic, Cadmium, Mercure, Nickel) Bilan des connaissances expérimentales et chez l'humain (Chen, 2009)

**Table 1.** Summary of experimental or human investigations of toxic metals on diabetes

Toxic metals	Study models	Targets	Results	Main references
<b>Arsenic</b>	Human	Epidemiologic investigation	↑ incidence of diabetes	27, 42–45
	In vivo	Rat pancreatic islet β-cells	↓ cell viability ↓ insulin secretion ↓ insulin mRNA	48
	In vitro	3T3-L1 adipocytes	↓ phosphorylation of protein kinase B (PKB/Akt) ↓ insulin-responsive glucose transporter (GLUT4) ↓ insulin-stimulated glucose uptake	51
	In vitro	3T3-L1 adipocytes	↓ phosphorylation of 3-phosphoinositide-dependent kinase-1 (PDK-1) ↓ putative PDK-2 ↓ PKB/Akt activity ↓ insulin-stimulated glucose uptake (ISGU)	56
<b>Cadmium</b>	Human	Epidemiologic investigation	↑ blood glucose level ↓ serum insulin level	75
	Human	Biological samples of type II diabetic patients	↑ blood cadmium of male diabetic patients	27
	In vivo	Rat blood samples	↑ plasma glucose concentration	74
	In vivo	Rat adipocytes	↓ GLUT4 expression	78
	In vivo	Rat blood samples	impaired glucose tolerance (IGT)	78
	In vivo	Monkey pancreatic islet β-cells	↓ insulin-positive areas in histomorphometrical examination ↑ glucagon-positive areas in histomorphometrical examination degeneration of islet B cells	81
In vivo	Rat pancreatic islet cells	degeneration, necrosis and weak degranulation in the pancreatic islets	82	
<b>Mercury</b>	Human	Hair samples	In pregnant population: >4.0 µg/gm	95
	Human	Blood samples	In children: 0.34 µg/L In women: 1.02 µg/L	96
	Human	Hair samples of diseased people, including diabetes	2.08 ppm to 36.5 ppm	99
	Human	Blood samples of an individual who met with a mercury accident	226 µg Hg/L	97
	Human	Human peripheral blood lymphocytes	Cell membrane damage and DNA breakage	105
	Human	Urine samples of Minamata disease patients	↑ urine glucose	108
	Human	Urine samples of mercury contamination area persons	↑ 8-OHdG concentration	109
	In vivo	Mouse pancreatic islet cells	↑ DNA oxidative stress damage ↓ intracellular calcium ↓ homeostasis insulin secretion	106, 107
	In vivo and in vitro	mouse pancreatic islet β cells and HIT-T15 cells	↑ PI3K-activated or oxidative stress-triggered Akt pathway ↑ β-cell apoptosis and death	104, 110
	<b>Nickel</b>	In vivo	Rats samples	↑ hyperglycemia ↑ hepatic glycolysis ↓ pancreatic glucagon release ↓ peripheral utilization of glucose ↑ gluconeogenesis ↑ plasma glucose level ↑ inducible nitric oxide synthase (iNOS) and cGMP



## Annexe 6 : Revue des études pédiatriques sur le lien entre édulcorants, gain de poids et métabolisme du glucose (Brown, 2010).

Table II

Review of pediatric studies on the effects of artificial sweeteners on weight gain and glucose metabolism.

Study	Subjects	Age	Duration	Result
<b>Acute effects on food intake</b>				
Anderson et al. (48)	20 healthy children	9–10 years	–	6% compensation* in <i>ad lib</i> lunch intake 90 min after aspartame vs. sucrose-sweetened preload.
Bellissimo et al. (45)	14 boys	9–14 years	–	94% compensation in <i>ad lib</i> lunch intake 30 min after sucralose vs. glucose-sweetened preload.
Bellissimo et al. (44)	14 boys	9–14 years	–	112% compensation in <i>ad lib</i> lunch intake 30 min after sucralose vs. glucose-sweetened Kool-Aid preload (only 66% compensation if watching TV during lunch).
Birch et al. (49)	18 children	3–5 years	–	90% compensation in <i>ad lib</i> snack intake 20 min after aspartame vs. maltodextrin-sweetened pudding. When subsequently given intermediate caloric density pudding, children who previously had aspartame-sweetened pudding ate 50 kcal more <i>ad lib</i> snack than those previously given maltodextrin-sweetened pudding.
Birch et al. (46)	22 children	2.5–5 years	–	Children showed 109% compensation in <i>ad lib</i> snack intake 20 min after aspartame vs. maltodextrin-sweetened pudding, while adults showed 0% compensation.
	26 adults	25–35 years		
Birch et al. (47)	24 children	2–5 years	–	60%, 1% and 11% compensation in <i>ad lib</i> snack intake 0, 30 and 60 min after aspartame vs. sucrose-sweetened preload. Children reduced <i>ad lib</i> snack intake 30 min after aspartame-sweetened preload (compared with water), but not after 0 or 60 minutes.
<b>Interventional studies: randomized controlled trials</b>				
Knopp et al. (56)	55 children and young adults	10–21 years	13 wk	No significant differences in weight loss between 2.7 g/day encapsulated aspartame vs. placebo
Ebbeling et al. (57)	103 children (56♀, 47♂)	13–18 years	25 wk	No significant difference in BMI between those in intervention (replacing SSBs with ASBs) vs. control group except among heaviest subjects
Williams et al. (3)	32 overweight girls	13.2±1.4 years	12 wk	No significant difference in BMI between those permitted sugar-sweetened soda vs. those only artificially-sweetened soda

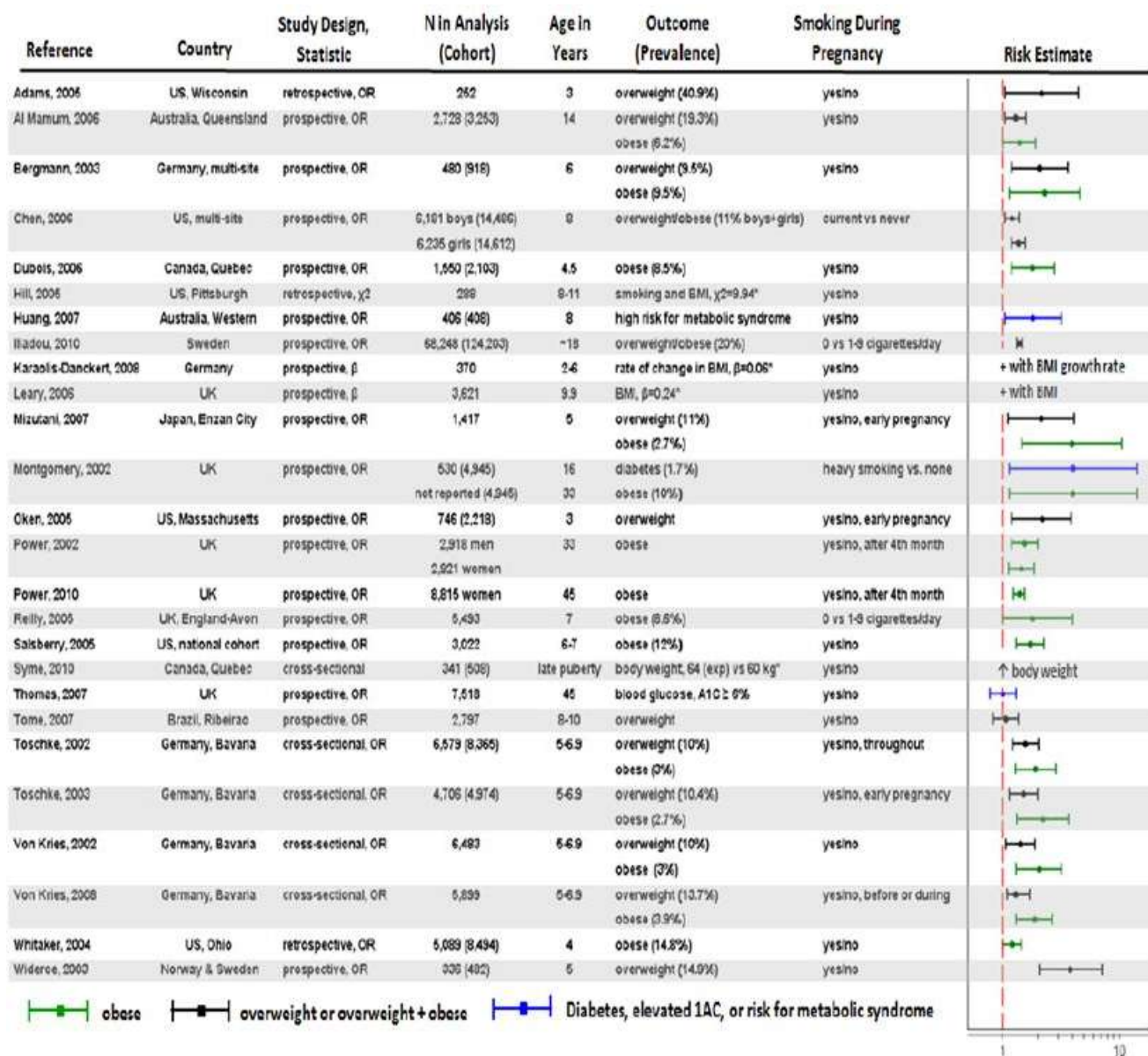
**Observational studies: cross-sectional studies**

Forshee et al. (52)	3 311 children (1 624♀, 1 687♂); USDA CSFII 1994–6, 1998	6–19 years	–	BMI positively associated with ASB consumption
Giammattei et al. (53)	385 children (199♀, 186♂)	11–13 years	–	Higher BMI z-score in those consuming ≥3 servings per day of SSBs and ASBs
O'Connor et al. (54)	1 160 children (581♀, 579♂); NHANES 1999–2002	2–5 years	–	No association between ASB consumption and BMI

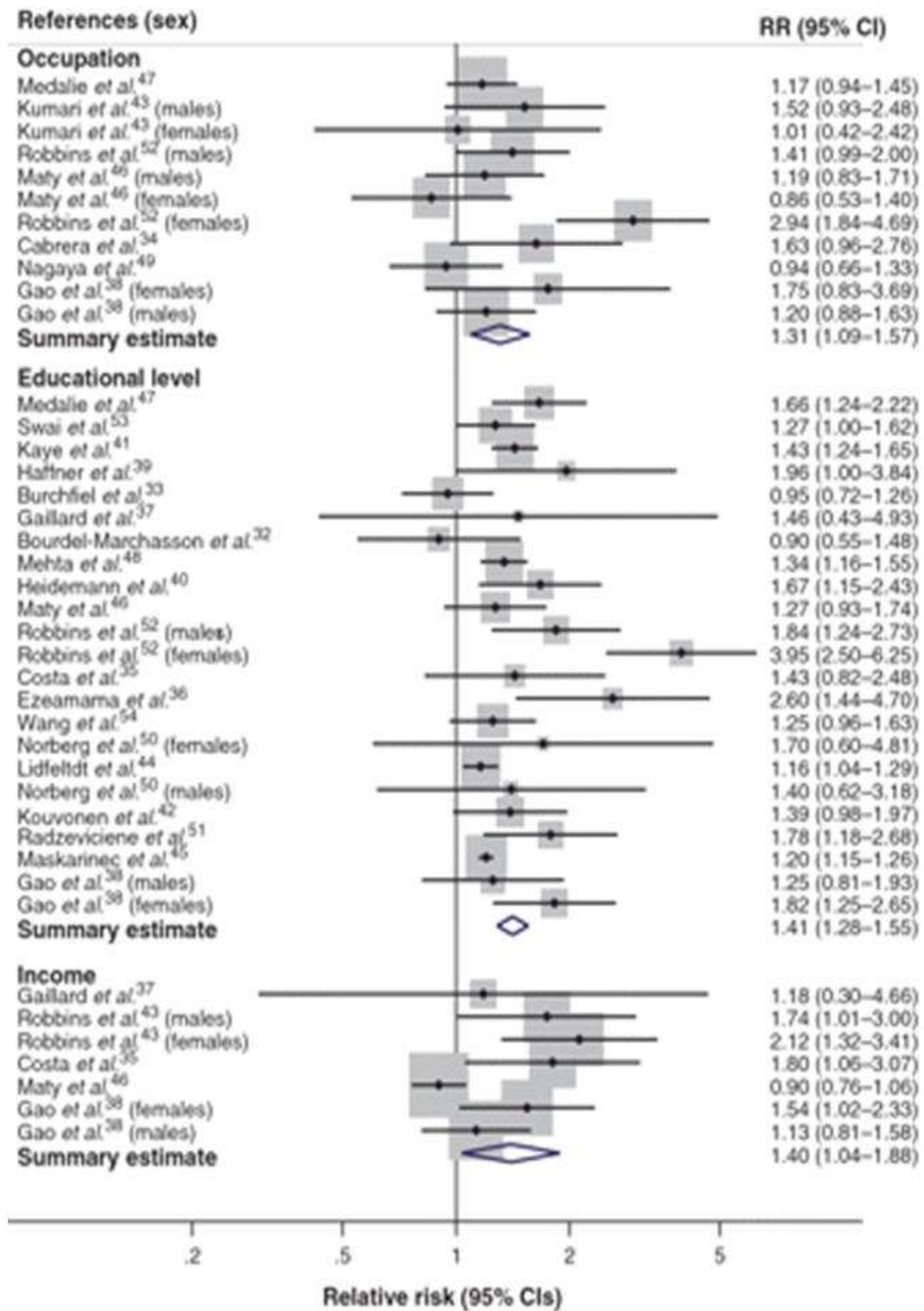
**Observational studies: prospective cohort studies**

Ludwig et al. (55)	548 children (263♀, 285♂); Planet Health Project	11.7±0.8 years	2 yr	Obesity positively associated with SSB intake but negatively associated with ASB intake
Berkey et al. (50)	11 654 children (6 636♀, 5 067♂); Growing Up Today study	9–14 years	3 yr	ASB intake associated with weight gain in boys, but not in girls
Blum et al. (43)	166 (92♀, 74♂)	9.3±1 years	2 yr	Increased ASB intake associated with BMI z-score at end of study
Striegel-Moore et al. (41)	2 371 girls	9–10 years	10 yr	Diet soda intake significantly associated with total daily energy intake
Johnson et al. (51)	1 203 children	5–7 years	9 yr	ASB consumption associated with baseline BMI and fat mass at age 9
Kral et al. (42)	177 children	3–6 years	3 yr	No association between ASB consumption and obesity risk status

Annexe 7 : Tabagisme maternel et maladies métaboliques chez l'enfant (NTP, 2011)



## Annexe 8 : Incidence du diabète de type 2 et position socio-économique: revue systématique et méta-analyse (Agardh, 2011)





Annexe 9 : Le Projet Européen OBELIX (OBesogenic Endocrine disrupting chemicals: Linking prenatal eXposure to the development of obesity later in life) (Legler, 2011)

**OBELIX project**

Though the incidence of obesity has grown to epidemic proportions globally, the underlying causes of this disorder are not fully understood. Recent evidence shows that factors influencing the long-term risk of obesity begin very early in life. The developing embryo may be very vulnerable to environmental factors, such as exposure to contaminants through the maternal diet.

**What is the OBELIX project?**

OBELIX (OBesogenic Endocrine disrupting chemicals: Linking prenatal eXposure to the development of obesity later in life) is a research project with the main goal of investigating if early life exposure to endocrine disrupting chemicals in food plays a role in the development of obesity and related disorders later in life. An endocrine disruptor (ED) is a chemical that alters the function of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an organism or its offspring. OBELIX will investigate six major classes of EDs in food, including dioxins, polychlorinated biphenyls, brominated flame retardants, organochlorine pesticides, phthalates, and perfluorinated compounds.

**Main objectives of OBELIX**

- To assess early life (perinatal) exposure in humans to major classes of EDs in food, using mother-child cohorts from various European regions with different food contaminant exposure patterns.
- To relate early life exposure to EDs with effect biomarkers and health outcome data in children which are related to obesity.
- To perform *in vivo* hazard characterization of early life exposure to EDs.

- To determine mechanisms of action of obesogenic EDs using analysis of effect biomarkers, gene expression and epigenetic analysis.
- To perform risk assessment of early life exposure to obesogenic EDs in food, by integrating maternal exposure through food, contaminant exposure and health effect data in children, and hazard characterization and mechanistic information from *in vivo* and *in vitro* studies.

OBELIX started in May 2009 and will run until May 2013. OBELIX uses a multidisciplinary approach that combines epidemiology, toxicology, neonatology, endocrinology, analytical chemistry and risk assessment. The OBELIX team includes the VU University Amsterdam, Finnish Institute for Technological Research (VITO), National Institute for Public Health and the Environment (RIVM, NL), Norwegian Institute of Public Health, Ecobaby Foundation (NL), French National Institute for Agricultural Research (Met@risk) and Slovak Medical University.

**Juliette Legler**  
 Institute for Environmental Studies, VU University Amsterdam  
 +31 20 598 9516  
 juliette.legler@ivm.vu.nl

For more information, visit [www.theobelixproject.org](http://www.theobelixproject.org)

This project is carried out with financial support from the European Community's Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013), grant agreement n° 227391

**OBELIX**  
 ENDOCRINE DISRUPTORS AND OBESITY

## REFERENCES

- Aagaard-Tillery KM, Porter TF, Lane RH, Varner MW, Lacoursiere DY. In utero tobacco exposure is associated with modified effects of maternal factors on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jan; 198(1):66.e1-6.
- Abdollahi M, Donyavi M, Pournourmohammadi S, Saadat M: Hyperglycemia associated with increased hepatic glycogen phosphorylase and phosphoenolpyruvate carboxykinase in rats following subchronic exposure to malathion. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 137: 343–347, 2004.
- Académie de Médecine « Perturbateurs Endocriniens (PEs) de l'environnement : mécanismes et risques potentiels en cancérologie », 2011. <http://www.academie-medecine.fr/Upload/RapportPEsnov2011.pdf>
- Adachi T, Yasuda K, Mori C, Yoshinaga M, Aoki N, Tsujimoto G, Tsuda K. Promoting insulin secretion in pancreatic islets by means of bisphenol A and nonylphenol via intracellular estrogen receptors. *Food Chem Toxicol.* 2005;43(5):713-719.
- Adeyemi HB, Jefferson WN, Newbold RR, Patisaul HB. Neonatal bisphenol-a exposure alters rat reproductive development and ovarian morphology without impairing activation of gonadotropin-releasing hormone neurons. *Biol Reprod.* 2009;81(4):690-699.
- Adigun, A. A., Wrench, N., Levin, E. D., Seidler, F. J., and Slotkin, T. A. (2010a). Neonatal parathion exposure and interactions with a high-fat diet in adulthood: Adenylyl cyclase-mediated cell signaling in heart, liver and cerebellum. *Brain Res Bull* 81, 605-12.
- Afridi HI, Kazi TG, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N et al, Evaluation of status of toxic metals in biological samples of diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 ; 8 :280-8
- Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2011 Jun;40(3):804-18.
- Alessi MC, Juhan-Vague I, Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis, *Thromb Haemost.* 2008;99(6):995-1000
- Alonso-Magdalena P, Laribi O, Ropero AB, Fuentes E, Ripoll C, Soria B, Nadal A. Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca<sup>2+</sup> signals in pancreatic alpha-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. *Environ Health Perspect.* 2005;113(8):969-977.
- Alonso-Magdalena, P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect.* 2006;114(1):106-112.
- Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Carrera MP, Cederroth CR, Baquie M, Gauthier BR, Nef S, Stefani E, Nadal A. Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha. *PLoS One.* 2008;3(4):e2069.
- Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, Burks D, Quesada I, Nadal A. Bisphenol-A Exposure during Pregnancy Disrupts Glucose Homeostasis in Mothers and Adult Male Offspring. *Environ Health Perspect* 2010 Sep;118(9):1243-50.
- ANSESa, Rapport « Étude de l'alimentation totale française 2(EAT 2) ». 21 juin 2011.
- ANSESb, Rapport « Effets sanitaires du BPA ». 27 septembre 2011.
- Aphekom Project. Improving knowledge and communication for decision making on air pollution and health in Europe 2011 (<http://www.aphekom.org/web/aphekom.org/home>)
- Appel de Prague 2005 version française sur <http://reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2010/05/prague.pdf>

- Audrain-McGovern J, Benowitz NL. Cigarette smoking, nicotine, and body weight. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Jul;90(1):164-8.
- Avisar-Whiting M, Veiga KR, Uhl KM, Maccani MA, Gagne LA, Moen EL, Marsit CJ. Bisphenol A exposure leads to specific microRNA alterations in placental cells. *Reprod Toxicol.* 2010; 29(4):401-406.
- Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med* 2002;8(2):185-192.
- Baja ES, Schwartz JD, Wellenius GA, Coull BA, Zanobetti A, Vokonas PS, Suh HH. Traffic-related air pollution and QT interval: modification by diabetes, obesity, and oxidative stress gene polymorphisms in the normative aging study. *Environ Health Perspect.* 2010 Jun;118(6):840-6.
- Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *Br Med J.* 1993; 306: 422-426
- Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577-580.
- Barros SP, Offenbacher S. Epigenetics: connecting environment and genotype to phenotype and disease. *J Dent Res.* 2009 May;88(5):400-8.
- Basdevant A, Ciangura C. Obesity, a disease. *Bull Acad Natl Med.* 2010 Jan;194:13-20; discussion 20-4
- Basdevant A (sous la dir), *Traité, Médecine et chirurgie de l'obésité*, septembre 2011 Flammarion Médecine-Sciences
- Beck F., Guignard R., Richard JB., Wilquin JL., Peretti-Watel P. Augmentation récente du tabagisme en France : principaux résultats du Baromètre santé, France, 2010. *BEH* 30 mai 2011 / n°20-21.
- Bell RR, Early JL, Nonavakere VK, Mallory Z, Effect of cadmium on blood glucose level in the rat, *Toxicol Lett* 1990 ; 54 : 199-205.
- Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2009 May 25;304(1-2):49-54.
- Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, Xiang AH, Watanabe RM A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring).* 2011 May;19(5):1083-9.
- Bernal AJ, Jirtle RL. Epigenomic disruption: the effects of early developmental exposures. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 Oct;88(10):938-44.
- Biedermann S, Tschudin P, Grob K. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Anal Bioanal Chem.* 2010 Sep;398(1):571-6.
- Birnbaum LS, Staskal DF, Diliberto JJ. Health effects of polybrominated dibenzo-p-dioxins (PBDDs) and dibenzofurans (PBDFs). *Environ Int.* 2003 Sep;29(6):855-60.
- Bollati V, Baccarelli A. Environmental epigenetics *Heredity.* 2010 Jul;105(1):105-12.
- Bosquiazzo VL, Varayoud J, Munoz-de-Toro M, Luque EH, Ramos JG. Effects of neonatal exposure to bisphenol A on steroid regulation of vascular endothelial growth factor expression and endothelial cell proliferation in the adult rat uterus. *Biol Reprod.* 2010;82(1):86-95.
- Bouvier G Contribution à l'évaluation de l'exposition de la population francilienne aux pesticides- thèse de Doctorat, Université René Descartes-Paris V, décembre 2005.
- Bouvier G, Seta N, Vigouroux-Villard A, Blanchard O, Momas I. Insecticide urinary metabolites in nonoccupationally exposed populations. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2005 Nov-Dec;8(6):485-512.

- Bouvier G, Blanchard O, Momas I, Seta N. Environmental and biological monitoring of exposure to organophosphorus pesticides: application to occupationally and non-occupationally exposed adult populations. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006 Sep;16(5):417-26.
- Bromer JG, Zhou Y, Taylor MB, Doherty L, Taylor HS. Bisphenol-A exposure in utero leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response. *FASEB J*. 2010 Jul;24(7):2273-80.
- Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA, Peters A, Siscovick D, Smith SC Jr, Whitsel L, Kaufman JD; Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Jun 1;121(21):2331-78.
- Brown RJ., De Banate MA, Kristina R I., Artificial Sweeteners: A systematic review of metabolic effects in youth, *Int J Pediatr Obes*. 2010 August ; 5(4): 305–312
- Buchan IE, Bundred PE, Kitchiner DJ, Cole TJ. Body mass index has risen more steeply in tall than in short 3-year olds: serial cross-sectional surveys 1988-2003. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Jan;31(1):23-9.
- Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2008 Jan;116(1):39-44.
- Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, Huttner K, Hauser R. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ Health Perspect*. 2009 Apr;117(4):639-44
- Carpenter DO. Environmental contaminants as risk factors for developing diabetes. *Rev Environ Health*. 2008;23(1):59-74.
- Cantonwine D, Meeker JD, Hu H, Sánchez BN, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-García A, Fortenberry GZ, Calafat AM, Téllez-Rojo MM Bisphenol a exposure in Mexico City and risk of prematurity: a pilot nested case control study. *Environ Health*. 2010 Oct 18;9:62.
- Carpenter DO. Environmental contaminants as risk factors for developing diabetes. *Rev Environ Health*. 2008;23(1):59-74.
- Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, Ye X, Calafat AM, Michels KB Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect*. 2009 Sep;117(9):1368-72.
- Cawley J, Meyerhoefer C. The medical care **costs of obesity**: An instrumental variables approach. *J Health Econ*. 2011 Oct 20. [Epub ahead of print].
- Chen YW, Huang CF, Tsai KS. The role of phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling in low-dose mercury- induced mouse pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction in vitro and in vivo. *Diabetes* 2006; 55:1614-24.
- Chen YW, Yang CY, Huang CF, Hung DZ, Leung YM, Liu SH Heavy metals, islet function and diabetes development. *Islets*; 2009 Nov-Dec;1(3):169-76.
- Chen RJ, Chang LW, Lin P, Wang YJ. Epigenetic effects and molecular mechanisms of tumorigenesis induced by cigarette smoke: an overview. *J Oncol*. 2011;2011:654931.
- Chevrier C, Limon G, Monfort C, Rouget F, Garlandézec R, Petit C, Durand G, Cordier S. Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the PELAGIE birth cohort. *Environ Health Perspect*. 2011 Jul;119(7):1034-41.
- Cicolella A. Evaluation des Risques et Perturbateurs Endocriniens: le changement de paradigme. *Airpur N° 79*, 2010 ; 19-23.
- CNGOF. [http://www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/RPC\\_DIABETE\\_2010.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_DIABETE_2010.pdf)

- Colacino JA, Harris TR, Schecter A. Dietary intake is associated with phthalate body burden in a nationally representative sample. *Environ Health Perspect*. 2010 Jul;118(7):998-1003.
- Colacino JA, Soliman AS, Calafat AM, Nahar MS, Van Zomeren-Dohm A, Hablas A, Seifeldin IA, Rozek LS, Dolinoy DC Exposure to phthalates among premenstrual girls from rural and urban Gharbiah, Egypt: a pilot exposure assessment study. *Environ Health*. 2011 May 16;10:40.
- Colborn, T.; Dumanoski, D.; Myers, JP. *Our Stolen Future*. Penguin Books USA, Inc; 1996.
- Colborn T. <http://www.endocrinedisruption.com/endocrine.TEDXList.overview.php>
- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, London SJ, Segal MR, Speizer FE. Patterns of weight change and their relation to diet in a cohort of healthy women. *Am J Clin Nutr*. 1990;51:1100-1105
- Commission Européenne, Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A, 2002, [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out128\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out128_en.pdf)
- Commission Européenne, Endocrine disruptors website 2011 [http://ec.europa.eu/environment/endocrine/strategy/being\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/endocrine/strategy/being_en.htm)
- Consonni D, Pesatori AC, Zocchetti C, Sindaco R, D'Oro LC, Rubagotti M, et al. Mortality in a population exposed to dioxin after the Seveso, Italy, accident in 1976: 25 years of follow-up. *Am J Epidemiol* 2008;167:847-58.
- Czernichow S, Vergnaud AC, Maillard-Teyssier L, Péneau S, Bertrais S, Méjean C, Vol S, Tichet J, Hercberg S. Trends in the prevalence of obesity in employed adults in central-western France: a population-based study, 1995-2005. *Prev Med*. 2009 Mar;48(3):262-6.
- Czernichow S, Kengne AP, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obes Rev*. 2011 Sep;12(9):680-7.
- Dagenais GR, Yi Q, Mann JF, Bosch J, Pogue J, Yusuf S. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005 Jan;149(1):54-60.
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011 Jul 2;378(9785):31-40.
- de Souza Mda S, Sinzato YK, Lima PH, Calderon IM, Rudge MV, Damasceno DC. Oxidative stress status and lipid profiles of diabetic pregnant rats exposed to cigarette smoke. *Reprod Biomed Online*. 2010 Apr;20(4):547-52
- Devaux M, Sassi F. *Eur J Public Health*. Social inequalities in obesity and overweight in 11 OECD countries. 2011 Jun 6. [Epub ahead of print]
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009 Jun;30(4):293-342
- Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(32):13056-13061.
- Drees, Études et résultats, n° 737, septembre 2010. <http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/er737.pdf>
- Dubowsky SD, Suh H, Schwartz J, Coull BA, Gold DR. Diabetes, obesity, and hypertension may enhance associations between air pollution and markers of systemic inflammation. *Environ Health Perspect*. 2006 Jul;114(7):992-8.



- Ducet L., Quelles sont les données épidémiologiques concernant le tabagisme maternel et paternel ? Quelles sont les données épidémiologiques concernant le tabagisme et les co-addictions pendant la grossesse ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* Vol 34, N° HS1 - avril 2005, pp. 55-66
- EFSA, Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to 2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL)PROPANE (Bisphenol A), 2002, <http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/doc/428.pdf>
- Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufiki J, Navalon A, Ballesteros O, Pulgar R, Vilchez JL, Olea N. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol.* 2007;24(2):259-264.
- Fierens S, Mairesse H, Heilier JF, De Burbure C, Focant JF, Eppe G, De Pauw E, Bernard A., Dioxin/polychlorinated biphenyl body burden, diabetes and endometriosis: findings in a population-based study in Belgium. *Biomarkers.* 2003 Nov-Dec;8(6):529-34.
- Flora SJ, Flora G, Saxena G, Mishra M. Arsenic and lead induced free radical generation and their reversibility following chelation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2007 Apr 15;53(1):26-47.
- Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care.* 2005 Nov;28(11):2745-9.
- Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011 Aug;18(4):248-51.
- Fowler SP, Williams K, Resendez RG, Hunt KJ, Hazuda HP, Stern MP. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity,* 2008;16:1894-1900
- Franchini M, Mannucci PM. Thrombogenicity and cardiovascular effects of ambient air pollution. *Blood.* 2011 Sep 1;118(9):2405-12.
- Fromme H, Gruber L, Schlummer M, Wolz G, Böhmer S, Angerer J, Mayer R, Liebl B, Bolte G. Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. *Environ Int.* 2007 Nov;33(8):1012-20.
- Fujiyoshi PT, Michalek JE, Matsumura F. Molecular epidemiologic evidence for diabetogenic effects of dioxin exposure in U.S. Air force veterans of the Vietnam war. *Environ Health Perspect.* 2006;114(11):1677-1683.
- García OP, Long KZ, Rosado JL. *Nutr Rev.* Impact of micronutrient deficiencies on obesity. 2009 Oct;67(10):559-72.
- Geens T, Roosens L, Neels H, Covaci A. Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. *Chemosphere.* 2009 Aug;76(6):755-60.
- Gill EA, Curl CL, Adar SD, Allen RW, Auchincloss AH, O'Neill MS, Park SK, Van Hee VC, Diez Roux AV, Kaufman JD . Air pollution and cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011 Mar-Apr;53(5):353-60.
- Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Intern Med.* 1995;122(10):778-788.
- Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15(4):183-187
- Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. 2011 Mar;93(1):12-8.
- Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, Lillycrop KA, Burdge GC, McLean C, Rodford J, Slater-Jefferies JL, Garratt E, Crozier SR, Emerald BS, Gale CR, Inskip HM, Cooper C, Hanson MA. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes.* 2011 May;60(5):1528-34.

- Grimaldi A. *Traité de diabétologie* 2e édition 2009 Flammarion Médecine-Science.
- Gross L. The toxic origins of disease. *PLoS Biol.* 2007 Jul;5(7):e193.
- Grün F, Watanabe H, Zamanian Z, Maeda L, Arima K, Cubacha R, Gardiner DM, Kanno J, Iguchi T, Blumberg B. Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Mol Endocrinol.* 2006 Sep;20(9):2141-55.
- Grün, F., and Blumberg, B. (2009). Minireview: the case for obesogens. *Mol Endocrinol* 23, 1127-34.
- Grundy SM, Hansen B, Smith Jr SC, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association 2004 Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 109:551-556
- Halldorsson TI, Strøm M, Petersen SB, Olsen SF Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. *Am J Clin Nutr.* 2010 Sep;92(3):626-33.
- Hatch, E. E., Nelson, J. W., Qureshi, M. M., Weinberg, J., Moore, L. L., Singer, M., and Webster, T. F.. Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. *Environ Health* 2008, 7, 27.
- HAS:[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2clics\\_obesite\\_enfant\\_adolescent.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2clics_obesite_enfant_adolescent.pdf)
- Hectors TL, Vanparys C, van der Ven K, Martens GA, Jorens PG, Van Gaal LF, Covaci A, De Coen W, Blust R. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia.* 2011 Jun;54(6):1273-90.
- Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumey LH. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Nov 4;105(44):17046-9.
- Hernández-Díaz S, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. 2009 Feb;117(2):185-9.
- Hines EP, White SS, Stanko JP, Gibbs-Flournoy EA, Lau C, Fenton SE. Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: Low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life. *Mol Cell Endocrinol.* 2009 May 25;304(1-2):97-105.
- Hines CJ, Hopf NB, Deddens JA, Silva MJ, Calafat AM. Estimated daily intake of phthalates in occupationally exposed groups. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2011 Mar;21(2):133-41.
- Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res.* 2006;66(11):5624-5632.
- Holtcamp W. Obesogens: An Environmental Link to Obesity. *Environ Health Perspect* 2012, 120:a62-a68.
- Hoppe AA, Carey GB Polybrominated diphenyl ethers as endocrine disruptors of adipocyte metabolism.. *Obesity (Silver Spring).* 2007 Dec;15(12):2942-50.
- Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect.* 2008;116(12):1642-1647
- Ibrahim MM, Fjære E, Lock EJ, Naville D, Amlund H, Meugnier E, Le Magueresse Battistoni B, Frøyland L, Madsen L, Jessen N, Lund S, Vidal H, Ruzzin J. Chronic consumption of farmed salmon containing persistent organic pollutants causes insulin resistance and obesity in mice. *PLoS One.* 2011;6(9):e25170.

IDF : [http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome\\_FINAL.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf)

INRS, 2011 Le point des connaissances sur les phtalates (fiche ED 5010 – 2004)

INSERM, 2011 <http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/epigenetique>

Irvin EA, Calafat AM, Silva MJ, Aguilar-Villalobos M, Needham LL, Hall DB, Cassidy B, Naeher LP. An estimate of phthalate exposure among pregnant women living in Trujillo, Peru. *Chemosphere*. 2010 Sep;80(11):1301-7.

Joshi AK, Rajini PS. Reversible hyperglycemia in rats following acute exposure to acephate, an organophosphorus insecticide: role of gluconeogenesis. *Toxicology*. 2009 Mar 4;257(1-2):40-5.

Joskow R, Barr DB, Barr JR, Calafat AM, Needham LL, Rubin C. Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants *J Am Dent Assoc*. 2006 Mar;137(3):353-62.

Junien C. Obésité et diabète de type 2 : L'hypothèse de la transmission épigénétique *Cahiers de nutrition et de diététique* 2002, vol. 37, n°4, pp. 261-272

Junien C., Gallou-Kabani C. , Vigé A, Gross MS , Épigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique, *MEDECINE/SCIENCES* 2005 ; 21 : 396-404

Junquero D, Rival Y. syndrome métabolique: quelle définition pour quel traitement(s)?]. *Med Sci (Paris)*. 2005 Dec;21(12):1045-53

Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard MO, Daures JP, Sultan C. Kalfa 2011) Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):2574-7.

Kannan S, Dvonch JT, Schulz AJ, Israel BA, Mentz G, House J, Max P, Reyes AG. Exposure to fine particulate matter and acute effects on blood pressure: effect modification by measures of obesity and location. *J Epidemiol Community Health*. 2010 Jan;64(1):68-74.

Kashima S, Yorifuji T, Tsuda T. Acute non-cancer mortality excess after polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans mixed exposure from contaminated rice oil: Yusho. *Sci Total Environ*. 2011 Aug 15;409(18):3288-94.

Kerry J. Endocrine disruption Act. Traduction française sur <http://reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2010/05/projetloikerry.pdf>

Kim MJ, Marchand P, Henegar C, Antignac JP, Alili R, Poitou C, Bouillot JL, Basdevant A, Le Bizec B, Barouki R, Clément K. Fate and complex pathogenic effects of dioxins and polychlorinated biphenyls in obese subjects before and after drastic weight loss. *Environ Health Perspect*. 2011 Mar;119(3):377-83

Kirchner S, Kieu T, Chow C, Casey S, Blumberg B. Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes. *Mol Endocrinol*. 2010 Mar;24(3):526-39.

Krämer U, Herder C, Sugiri D, Strassburger K, Schikowski T, Ranft U, Rathmann W. Traffic-related air pollution and incident type 2 diabetes: results from the SALIA cohort study. *Environ Health Perspect*. 2010 Sep;118(9):1273-9.

Krul AJ, Daanen HA, Choi H. Self-reported and measured weight, height and body mass index (BMI) in Italy, the Netherlands and North America. *Eur J Public Health*. 2011 Aug;21(4):414-9.

Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, Melzer D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*. 2008;300(11):1303-1310.

The Lancet. Urgently needed: a framework convention for obesity control. Vol 378, 741, August 27, 2011

Lassiter TL, Brimijoin S. Rats gain excess weight after developmental exposure to the organophosphorothionate pesticide, chlorpyrifos. *Neurotoxicol Teratol*. 2008 Mar-Apr;30(2):125-30.

- Lassiter TL, Ryde IT, Levin ED, Seidler FJ, Slotkin TA Neonatal exposure to parathion alters lipid metabolism in adulthood: Interactions with dietary fat intake and implications for neurodevelopmental deficits. *Brain Res Bull.* 2010 Jan 15;81(1):85-91
- Lee DH, Lee IK, Song K, et al. A strong dose response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999–2002. *Diabetes Care* 2006;29:1638–44.
- Lee DH, Lee IK, Steffes M, Jacobs DR Jr., Extended analyses of the association between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Jun;30(6):1596-8.
- Lee DH, Steffes MW, Sjödin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR Jr. Low dose of some persistent organic pollutants predicts type 2 diabetes: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* 2010 Sep;118(9):1235-42. *PLoS One.* 2011 Jan 26;6(1):e15977.
- Lee DH, Steffes MW, Sjödin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR Jr. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS One.* 2011 Jan 26;6(1):e15977.
- Lee DH, Codru N, Schymura MJ, Negoita S, Akwesasne Task Force on Environment, Rej R, Carpenter DO. Diabetes in relation to serum levels of polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in adult Native Americans. *Environ Health Perspect.* 2007 Oct;115(10):1442-7.
- Legler J, Hamers T, van Eck van der Sluijs-van de Bor M, Schoeters G, van der Ven L, Eggesbo M, Koppe J, Feinberg M, Trnovec T. The OBELIX project: early life exposure to endocrine disruptors and obesity *Am J Clin Nutr.* 2011 94(6 Suppl):1933S-1938S.
- Lei LJ, Jin TY, Zhou YF Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. The effects of cadmium on the levels of insulin in smelters , 2006 Jan;24(1):3-6.
- Lévy-Marchal C., Fagot-Campagna A, Daniel M. Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. Novembre 2007. Rapport Inserm/InVS : [http://www.inserm.fr/content/download/1424/13040/.../diabete\\_enfants.pdf](http://www.inserm.fr/content/download/1424/13040/.../diabete_enfants.pdf)Pages%20similaires
- Li S, Hansman R, Newbold R, Davis B, McLachlan JA, Barrett JC. Neonatal diethylstilbestrol exposure induces persistent elevation of c-fos expression and hypomethylation in its exon-4 in mouse uterus. *Mol Carcinog.* 2003;38(2):78-84.
- Lim JS, Lee DH, Jacobs DR Jr. Association of brominated flame retardants with diabetes and metabolic syndrome in the U.S. population, 2003-200 Diabetes Care. 2008 Sep;31(9):1802-7.
- Lim S, Ahn SY, Song IC, Chung MH, Jang HC, Park KS, Lee KU, Pak YK, Lee HK. Chronic exposure to the herbicide, atrazine, causes mitochondrial dysfunction and insulin resistance. *PLoS One.* 2009;4(4):e5186.
- Lim DS, Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Potential risk of bisphenol A migration from polycarbonate containers after heating, boiling, and microwaving. *J Toxicol Environ Health A.* 2009;72(21-22):1285-91.
- Lin Y, Wei J, Li Y, Chen J, Zhou Z, Song L, Wei Z, Lv Z, Chen X, Xia W, Xu S. Developmental Exposure to Di(2-ethylhexyl) Phthalate Impairs Endocrine Pancreas and Leads to Long-term Adverse Effects on Glucose Homeostasis in the Rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011 301(3):E527-38.
- Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J.* 2007 Apr;153(4):552-8.
- Loganathan SN, Kannan K. Occurrence of bisphenol A in indoor dust from two locations in the eastern United States and implications for human exposures *Arch Environ Contam Toxicol.* 2011 Jul;61(1):68-73.
- Loos R, Gawlik BM, Locoro G, Rimaviciute E, Contini S, Bidoglio G. EU-wide survey of polar organic persistent pollutants in European river waters. *Environ Pollut.* 2009 Feb;157(2):561-8.

- Loos R, Locoro G, Comero S, Contini S, Schwesig D, Werres F, Balsaa P, Gans O, Weiss S, Blaha L, Bolchi M, Gawlik BM. Pan-European survey on the occurrence of selected polar organic persistent pollutants in ground water. *Water Res.* 2010 Jul;44(14):4115-26.
- Makaji E, Raha S, Wade MG, Holloway AC. Effect of Environmental Contaminants on Beta Cell Function. *Int J Toxicol.* 2011 Aug;30(4):410-8.
- MacFarlane AJ, Strom A, Scott FW. Epigenetics: deciphering how environmental factors may modify autoimmune type 1 diabetes. *Mamm Genome.* 2009 Sep-Oct;20(9-10):624-32.
- Marquet F, Payan JP, Beydon D, Wathier L, Grandclaude MC, Ferrari E. In vivo and ex vivo percutaneous absorption of [(14)C]-bisphenol A in rats: a possible extrapolation to human absorption? *Arch Toxicol.* 2011 Sep;85(9):1035-43.
- Martinelli, M. I., Mocchiutti, N. O., and Bernal, C. A. Dietary di(2-ethylhexyl)phthalate-impaired glucose metabolism in experimental animals. *Hum Exp Toxicol* 2006, 25:531-8.
- Masuno H, Kidani T, Sekiya K, Sakayama K, Shiosaka T, Yamamoto H, Honda K. Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *J Lipid Res.* 2002;43(5):676-684.
- Masuno H, Iwanami J, Kidani T, Sakayama K, Honda K. Bisphenol a accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Toxicol Sci.* 2005;84(2):319-327.
- MEEDDAT , 2011 <http://www.guidedesdemarches.com/DOCS/CartePCB.pdf>
- Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, Lamadrid-Figueroa H, Calafat AM, Ettinger AS, Hernandez-Avila M, Loch-Caruso R, Téllez-Rojo MM. Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico city. *Environ Health Perspect.* 2009 Oct;117(10):1587-92.
- Meggs WJ, Brewer KL. Weight gain associated with chronic exposure to chlorpyrifos in rats, *J Med Toxicol.* 2007 Sep;3(3):89-93
- Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PLoS One.* 5(1):e8673.
- Melzer D, Osborne NJ, Henley WE, Cipelli R, Young A, Money C, McCormack P, Luben R, Khaw KT, Wareham NJ, Galloway TS. Urinary Bisphenol: A Concentration and Risk of Future Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Men and Women. *Circulation.* 2012 Feb 21. [Epub ahead of print].
- Meunier P. 2008, Rapport d'information déposé à l'Assemblée Nationale sur le Rhône et les PCB : une pollution au long cours. <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/i0998.asp>
- Michalek JE, Ketchum NS, Tripathi RC. Diabetes mellitus and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin elimination in veterans of Operation Ranch Hand. *J Toxicol Environ Health A.* 2003 Feb 14;66(3):211-21.
- Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H, Masuno H. Perinatal and postnatal exposure to bisphenol a increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice. *J Atheroscler Thromb.* 2007;14(5):245-252.
- Montgomery MP, Kamel F, Saldana TM, Alavanja MC, Sandler DP. Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. *Am J Epidemiol.* 2008 May 15;167(10):1235-46.
- Müllerová D, Kopecký J. White adipose tissue: storage and effector site for environmental pollutants. *Physiol Res.* 2007;56(4):375-81.
- Nadal A, Ropero AB, Fuentes E, Soria B, Ripoll C. Estrogen and xenoestrogen actions on endocrine pancreas: from ion channel modulation to activation of nuclear function. *Steroids.* 2004;69(8-9):531-536.
- Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Quesada I, Ropero AB. The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. 2009 May 25;304(1-2):63-8.

- Nakagami A, Negishi T, Kawasaki K, Imai N, Nishida Y, Ihara T, Kuroda Y, Yoshikawa Y, Koyama T. Alterations in male infant behaviors towards its mother by prenatal exposure to bisphenol A in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) during early suckling period. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(8):1189-1197.
- Nalbone G. Pollution par les particules atmosphériques fines et ultrafines et risque cardiovasculaire. *Médecine et Longévité* 2010, 2 :22-39.
- Nalbone G., Cicoletta A., Laot-Cabon S., L'exposition humaine au bisphénol A : un facteur de risque environnemental des maladies métaboliques et cardiovasculaires, *Médecine et Longévité* 2011, 3 : 42-51
- National Toxicology Program Workshop on Role of Environmental Chemicals in the Development of Diabetes and Obesity January 11-13, , Washington <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/diabetesobesity/Wkshp/>
- Navas-Acien A, Silbergeld EK, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes in US adults. *JAMA*. 2008 Aug 20;300(7):814-22.
- Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Environmental estrogens and obesity, *Mol Cell Endocrinol*. 2009;304(1-2):84-89
- Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Phillips TM, Jefferson W. *Reprod Toxicol*. 2007 Apr-May;23(3):290-6. Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic.
- Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. *Endocrinology*. 2006;147(6 Suppl):S11-17
- Newbold RR. Lessons learned from perinatal exposure to diethylstilbestrol. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 Sep 1;199(2):142-50
- Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Leclerc A. Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Sep;24(9):1111-8.
- Nunez AA, Kannan K, Giesy JP, Fang J, Clemens LG. Effects of bisphenol A on energy balance and accumulation in brown adipose tissue in rats. *Chemosphere*. 2001;42(8):917-922.
- Obépi 2009 Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. [http://www.rocche.fr/fmfiles/re7199006/cms2\\_cahiers\\_obesite/AttachedFile\\_10160.pdf](http://www.rocche.fr/fmfiles/re7199006/cms2_cahiers_obesite/AttachedFile_10160.pdf)
- OMS, Global status report on noncommunicable diseases 2010. Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants 2011 [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/en/index.html](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/index.html).
- OPECST, 2011 Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution <http://www.senat.fr/>
- Padilla MA, Elobeid M, Ruden DM, Allison DB. An examination of the association of selected toxic metals with total and central obesity indices: NHANES 99-02. *Int J Environ Res Public Health*. 2010 Sep;7(9):3332-47.
- Papoz L. Le diabète de type 2 dans les Dom-Tom : un effet pervers de la modernité. *Bull Epidémiol Hebd* 2002 ; 20-21 : 89-90.
- Park SK, Son HK, Lee SK, Kang JH, Chang YS, Jacobs DR, Lee DH. Relationship between serum concentrations of organochlorine pesticides and metabolic syndrome among non-diabetic adults. *J Prev Med Public Health*. 2010 Jan;43(1):1-8
- Park SK, Auchincloss AH, O'Neill MS, Prineas R, Correa JC, Keeler J, Barr RG, Kaufman JD, Diez Roux AV. Particulate air pollution, metabolic syndrome, and heart rate variability: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Environ Health Perspect*. 2010 Oct;118(10):1406-11.
- Paul DS, Walton FS, Saunders RJ, Styblo M. Characterization of the Impaired Glucose Homeostasis Produced in C57BL/6 Mice by Chronic Exposure to Arsenic and High-Fat Diet. *Environ Health Perspect*. 2011 Aug;119(8):1104-9.

- Pearson JF, Bachireddy C, Shyamprasad S, Goldfine AB, Brownstein JS. Association between fine particulate matter and diabetes prevalence in the U.S. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2196-201.
- Peel JL, Metzger KB, Klein M, Flanders WD, Mulholland JA, Tolbert PE. Ambient air pollution and cardiovascular emergency department visits in potentially sensitive groups. *Am J Epidemiol*. 2007 Mar 15;165(6):625-3
- Penza M, Jeremic M, Marrazzo E, Maggi A, Ciana P, Rando G, Grigolato PG, Di Lorenzo D. The environmental chemical tributyltin chloride (TBT) shows both estrogenic and adipogenic activities in mice which might depend on the exposure dose. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011 Aug 15;255(1):65-75.
- Philibert A, Schwartz H, Mergler D. An exploratory study of diabetes in a First Nation community with respect to serum concentrations of p,p'-DDE and PCBs and fish consumption. *Int J Environ Res Public Health*. 2009 Dec;6(12):3179-89.
- Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Brambilla C, Pin I, Charles MA, Cordier S, Slama R. Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth. *Environ Health Perspect*. 2011 Sep 7. [Epub ahead of print]
- Plastics Europe, 2011. Applications of Bisphenol A <http://www.bisphenol-a-europe.org/>
- Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Garí M, Bosch de Basea M, Guillén M, López T, Bigas E, Pumarega J, Llebaria X, Grimalt JO, Tresserras R. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Catalonia. *Environ Int*. 2010 Oct;36(7):655-64.
- Pournourmohammadi S, Farzami B, Ostad SN, Azizi E, Abdollahi M: Effects of malathion subchronic exposure on rat skeletal muscle glucose metabolism. *Environ Toxicol and Pharmacol* 19:191–196, 2005.
- Prentice A.M. et Jebb S.A. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ*. 1995 August 12; 311(7002): 437–439.
- Puett RC, Hart JE, Schwartz J, Hu FB, Liese AD, Laden F. Are particulate matter exposures associated with risk of type 2 diabetes? *Environ Health Perspect*. 2011 Mar;119(3):384-9.
- Que Choisir ? Mai 2010, pp28-31.
- Quesada I, Fuentes E, Viso-Leon MC, Soria B, Ripoll C, Nadal A. Low doses of the endocrine disruptor bisphenol-A and the native hormone 17beta-estradiol rapidly activate transcription factor CREB. *FASEB J*. 2002;16(12):1671-1673.
- Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*. 2008 Nov-Dec;14(11-12):741-51.
- Ravussin E. Obesity in Britain. Rising trend may be due to "pathoenvironment". *BMJ*. 1995 Dec 9;311(7019):1569.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 ; 37 : 1595-607.
- Ricci P, Boltière PO, Weill A, Simon D, Tuppin P, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité en France : quelles évolutions entre 2000 et 2009 ? *Bull Epidemiol Hebd* 2010;42-43:425-31.
- Ricci P, Chantry M, Detournay B, Poutignat N, Kusnik-Joinville O, Raimond V, Thammavong N, Weill A . Analyse économique des soins des personnes traitées pour diabète (études Entred 2001 et 2007) *Pratiques et Organisation des Soins* volume 41 n° 1 / janvier-mars 2010, 1-10.
- Riu A, Grimaldi M, le Maire A, Bey G, Phillips K, Boulahtouf A, Perdu E, Zalko D, Bourguet W, Balaguer P. Peroxysome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  is a Target for Halogenated Analogues of Bisphenol-A. *Environ Health Perspect*. 2011 Sep;119(9):1227-32.
- Ruzzin J, Petersen R, Meugnier E, Madsen L, Lock EJ, Lillefosse H, Ma T, Pesenti S, Sonne SB, Marstrand TT, Malde MK, Du ZY, Chavey C, Fajas L, Lundbye AK, Brand CL, Vidal H, Kristiansen K, Frøyland L. Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome *Environ Health Perspect*. 2010 Apr;118(4):465-71.

- Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Garcia-Garcia E, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. Bisphenol-A disruption of the endocrine pancreas and blood glucose homeostasis. *Int J Androl.* 2008;31(2):194-200.
- Roskam AJ, Kunst AE, Van Oyen H, Demarest S, Klumbiene J, Regidor E, Helmert U, Jusot F, Dzurova D, Mackenbach JP Comparative appraisal of educational inequalities in overweight and obesity among adults in 19 European countries. *Int J Epidemiol.* 2010 Apr;39(2):392-404.
- Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ Health Perspect.* 2001;109(7):675-680.
- Ruden DM, Xiao L, Garfinkel MD, Lu X. Hsp90 and environmental impacts on epigenetic states: a model for the trans-generational effects of diethylstilbestrol on uterine development and cancer. *Hum Mol Genet.* 2005;14 Spec No 1:R149-155.
- Ryan KK, Haller AM, Sorrell JE, Woods SC, Jandacek RJ, Seeley RJ. Perinatal exposure to bisphenol-a and the development of metabolic syndrome in CD-1 mice. *Endocrinology.* 2010, 151(6):2603-2612.
- Rylander L, Rignell-Hydbom A, Hagmar L. A cross-sectional study of the association between persistent organochlorine pollutants and diabetes. *Environ Health.* 2005; 4:28.
- Sakurai K, Kawazuma M, Adachi T, Harigaya T, Saito Y, Hashimoto N, Mori C. Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes. *Br J Pharmacol.* 2004;141(2):209-214.
- Saldana TM, Basso O, Hoppin JA, Baird DD, Knott C, Blair A, Alavanja MC, Sandler DP. Pesticide exposure and self-reported gestational diabetes mellitus in the Agricultural Health Study. *Diabetes Care.* 2007 Mar;30(3):529-34.
- Salian S, Doshi T, Vanage G. Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring. *Life Sci.* 2009a ;85(21-22):742-752.
- Salian S, Doshi T, Vanage G. Neonatal exposure of male rats to Bisphenol A impairs fertility and expression of sertoli cell junctional proteins in the testis. *Toxicology.* 2009b ;265(1-2):56-67.
- Salian S, Doshi T, Vanage G. Impairment in protein expression profile of testicular steroid receptor coregulators in male rat offspring perinatally exposed to Bisphenol A. *Life Sci.* 2009c ;85(1-2):11-18.
- Santé Canada, Évaluation des risques pour la santé liés au bisphénol A dans les produits d'emballage alimentaire 2008.
- Santé Canada, Août 2010 Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (2007 à 2009) <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/chms-ecms/index-fra.php>
- Schwartz GG, Il'yasova D, Ivanova A Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care.* 2003 Feb;26(2):468-70.
- Seifert J. Toxicologic significance of the hyperglycemia caused by organophosphorous insecticides. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2001;67:463-469.
- Service de l'Observation et des Statistiques. L'environnement en France - édition 2010 <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/publications/p/references/lenvironnement-france-partie.html>
- Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *Emerging Risk Factors Collaboration, N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):829-41.
- Shankar A, Teppala S. Relationship between Urinary Bisphenol A Levels and Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep 28.



- Shankar A, Xiao J, Ducatman A. Perfluoroalkyl chemicals and elevated serum uric acid in US adults. *Clin Epidemiol.* 2011;3:251-8.
- Shimada A, Kawamura N, Okajima M, Kaewamatawong T, Inoue H, Morita T. Translocation pathway of the intratracheally instilled ultrafine particles from the lung into the blood circulation in the mouse. *Toxicol Pathol.* 2006;34(7):949-57.
- Simeoni U, Forum de micronutrition à l'Institut Pasteur de Paris - 13 mars 2010 <http://www.i-dietetique.pro/?action=articles&id=7819>
- Slotkin TA. Does early-life exposure to organophosphate insecticides lead to prediabetes and obesity? *Reprod Toxicol.* 2011 Apr;31(3):297-301.
- Sluik D, Boeing H, Montonen J, Pischon T, Kaaks R, Teucher B, Tjønneland A, Halkjaer J, Berentzen TL, Overvad K, Arriola L, Ardanaz E, Bendinelli B, Grioni S, Tumino R, Sacerdote C, Mattiello A, Spijkerman AM, van der A DL, Beulens JW, van der Schouw YT, Nilsson PM, Hedblad B, Rolandsson O, Franks PW, Nöthlings U. Associations Between General and Abdominal Adiposity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus. *Am J Epidemiol.* 2011 Jul 1;174(1):22-34
- Smink A, Ribas-Fito N, Garcia R, Torrent M, Mendez MA, Grimalt JO, Sunyer J. Exposure to Hexachlorobenzene during pregnancy increases the risk of overweight in children aged 6 years. *Acta Paediatr* 2008;97(10):1465-1469.
- Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Esposti DD, Lauriola M. Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ Health Perspect.* 2007 Sep;115(9):1293-7
- Soffritti M, Belpoggi F, Manservigi M, Tibaldi E, Lauriola M, Falcioni L, Bua L. Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *Am J Ind Med.* 2010 Dec;53(12):1197-206.
- Somm E, Schwitzgebel VM, Toulotte A, Cederroth CR, Combescure C, Nef S, Aubert ML, Huppi PS. Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. *Environ Health Perspect.* 2009;117(10):1549-1555.
- Somm E, Schwitzgebel VM, Vauthay DM, Camm EJ, Chen CY, Giacobino JP, Sizonenko SV, Aubert ML, Hüppi PS. Prenatal nicotine exposure alters early pancreatic islet and adipose tissue development with consequences on the control of body weight and glucose metabolism later in life. *Endocrinology.* 2008 Dec;149(12):6289-99.
- Soriano S, Alonso-Magdalena P, García-Arévalo M, Novials A, Muhammed SJ, Salehi A, Gustafsson JA, Quesada I, Nadal A. Rapid Insulinotropic Action of Low Doses of Bisphenol-A on Mouse and Human Islets of Langerhans: Role of Estrogen Receptor  $\beta$ . *PLoS One.* 2012;7(2):e31109.
- Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ Health Perspect.* 2007 Jun;115(6):876-82.
- Steenland K, Tinker S, Shankar A, Ducatman A. Association of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) with uric acid among adults with elevated community exposure to PFOA. *Environ Health Perspect.* 2010 Feb;118(2):229-33.
- Steenland K, Fletcher T, Savitz DA. Epidemiologic evidence on the health effects of perfluorooctanoic acid (PFOA). *Environ Health Perspect.* 2010 Aug;118(8):1100-8.
- Steenland K, Tinker S, Frisbee S, Ducatman A, Vaccarino V. Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. *Am J Epidemiol.* 2009 Nov 15;170(10):1268-78.
- Stellman SD, Garfinkel L. Artificial sweetener use and one-year weight change among women. *Prev Med.* 1986;15:195-202

- Struciński P, Góralczyk K, Ludwicki JK, Czaja K, Hernik A, Korcz W. Levels of selected organochlorine insecticides, polychlorinated biphenyls, phthalates and perfluorinated aliphatic substances in blood--Polish WWF study]. *Rocznik Państw Zakł Hig.* 2006;57(2):99-112.
- Sun Q, Yue P, Deiuliis JA, Lumeng CN, Kampfrath T, Mikolaj MB, Cai Y, Ostrowski MC, Lu B, Parthasarathy S, Brook RD, Moffatt-Bruce SD, Chen LC, Rajagopalan S. Ambient air pollution exaggerates adipose inflammation and insulin resistance in a mouse model of diet-induced obesity. *Circulation.* 2009 Feb 3;119(4):538-46.
- Svensson K, Hernández-Ramírez RU, Burguete-García A, Cebrián ME, Calafat AM, Needham LL, Claudio L, López-Carrillo L. Phthalate exposure associated with self-reported diabetes among Mexican women. *Environ Res.* 2011 Aug;111(6):792-6.
- Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse* 2010; 64(6):432-439.
- Uchino M, Tanaka Y, Ando Y. Neurologic features of chronic Minamata disease (organic mercury poisoning) and incidence of complications with aging. *J Environ Sci Health B* 1995; 30:699-715.
- Ueyama J, Kamijima M, Asai K, Mochizuki A, Wang D, Kondo T, Suzuki T, Takagi K, Takagi K, Kanazawa H, Miyamoto K, Wakusawa S, Hasegawa T. Effect of the organophosphorus pesticide diazinon on glucose tolerance in type 2 diabetic rats. *Toxicol Lett.* 2008 Nov 10;182(1-3)
- Ukropec J, Radikova Z, Huckova M, Koska J, Kocan A, Sebkova E, Drobna B, Trnovec T, Susienkova K, Labudova V, Gasperikova D, Langer P, Klimes I. High prevalence of prediabetes and diabetes in a population exposed to high levels of an organochlorine cocktail. *Diabetologia.* 2010 May;53(5):899-906.
- Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2005;12(10):1161-208.
- Vandentorren S., Zeman F., Oleko A., Sarter H., Bidondo M.-L., Tack K., Morin L., Floch-Barnaud A., Le Moal J., Boudet C. « Dosages du bisphénol A et des phtalates chez les femmes enceintes : résultats de l'étude pilote Elfe, 2007 », *BEH*, 25-28 Juin 2011.
- Vernay M, Malon A, Oleko A, Salanave B, Roudier C, Szego E, Deschamps V, Hercberg S, Castetbon K. Association of socioeconomic status with overall overweight and central obesity in men and women: the French Nutrition and Health Survey 2006. *BMC Public Health.* 2009 Jul 2;9:215.
- Wang SL, Tsai PC, Yang CY, Leon Guo Y. Increased risk of diabetes and polychlorinatedbiphenyls and dioxins: a 24-year follow-up study of the Yucheng cohort. *Diabetes Care* 2008;31:1574-9.
- Wang T, Li M, Chen B, Xu M, Xu Y, Huang Y, Lu J, Chen Y, Wang W, Li X, Liu Y, Bi Y, Lai S, Ning G. Urinary Bisphenol A (BPA) Concentration Associates with Obesity and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb;97(2):E223-7.
- Wardle J, Brodersen NH, Cole TJ, Jarvis MJ, Boniface DR. Development of adiposity in adolescence: five year longitudinal study of an ethnically and socioeconomically diverse sample of young people in Britain. *BMJ.* 2006 May 13;332(7550):1130-5.
- Wei J, Lin Y, Li Y, Ying C, Chen J, Song L, Zhou Z, Lv Z, Xia W, Chen X, Xu S Perinatal Exposure to Bisphenol A at Reference Dose Predisposes Offspring to Metabolic Syndrome in Adult Rats on a High-Fat Diet. *Endocrinology* 2011 Aug;152(8):3049-61.
- Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology.* 2006 Jun;147(6 Suppl):S56-69.
- Weng YI, Hsu PY, Liyanarachchi S, Liu J, Deatherage DE, Huang YW, Zuo T, Rodriguez B, Lin CH, Cheng AL, Huang TH. Epigenetic influences of low-dose bisphenol A in primary human breast epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010; 248(2):111-121.

- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration, Lancet*. 2009 Mar 28;373(9669):1083-96.
- Wittassek M, Angerer J Phthalates: metabolism and exposure. *Int J Androl*. 2008 Apr;31(2):131-8.
- Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Schmidt IM, Boas M, Jensen TK, Grandjean P, Skakkebaek NE, Andersen HR. Lower birth weight and increased body fat at school age in children prenatally exposed to modern pesticides: A prospective study. *Environ Health*. 2011 Sep 20;10(1):79.
- Wolff G L, Kodell RL, Moore SR, Cooney CA. Maternal epigenetics and methyl supplements affect *agouti* gene expression in *Avy/a* mice. *FASEB J*. **12**, 949-957
- Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental Chemicals in Pregnant Women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2011 Jun;119(6):878-85.
- Xu X, Yavar Z, Verdin M, Ying Z, Mihai G, Kampfrath T, Wang A, Zhong M, Lippmann M, Chen LC, Rajagopalan S, Sun Q. Effect of early particulate air pollution exposure on obesity in mice: role of p47phox. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Dec;30(12):2518-27.
- Yang Q. Gain weight by "going diet?" Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings: *Neuroscience* 2010. *Yale J Biol Med*. 2010 Jun;83(2):101-8.
- Yaoi T, Itoh K, Nakamura K, Ogi H, Fujiwara Y, Fushiki S. Genome-wide analysis of epigenomic alterations in fetal mouse forebrain after exposure to low doses of bisphenol A. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;376(3):563-567.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1640-9.
- Zalko D. , Jacques C., Duplan H., Bruel S., Perdu E. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. *Chemosphere*, 2011 Jan;82(3):424-30.
- Zhang Z, Alomirah H, Cho HS, Li YF, Liao C, Minh TB, Mohd MA, Nakata H, Ren N, Kannan K. Urinary bisphenol A concentrations and their implications for human exposure in several Asian countries. *Environ Sci Technol*. 2011 Aug 15;45(16):7044-50.
- Zhou R, Zhang Z, Zhu Y, Chen L, Sokabe M. Deficits in development of synaptic plasticity in rat dorsal striatum following prenatal and neonatal exposure to low-dose bisphenol A. *Neuroscience*. 2009;159(1):161-171.