

effet qui peut être « retard », à faible dose ou dépendant du moment d'exposition, il y a une réelle nécessité de légiférer et pour cela, il faut tester les molécules, seules ou en mixture, en particulier pour leur faculté à perturber les hormones thyroïdiennes afin de définir les principaux acteurs impliqués dans les augmentations inédites de maladies neurodéveloppementales. ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Demeneix B, *Losing our minds : how environmental pollution impairs human intelligence and mental health*, pp xxiii, 284 pages. Traduction française : *Le cerveau endommagé*. Odile Jacob, 2016.
- Roman GC, et al. (2013) Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk. *Ann Neurol* 74(5):733-742.
- Palha JA & Goodman AB (2006) Thyroid hormones and retinoids: a possible link between genes and environment in schizophrenia. *Brain Res Rev* 51(1):61-71.
- Gyllenberg D, et al. (2015) Hypothyroxinemia During Gestation and Offspring Schizophrenia in a National Birth Cohort. *Biol Psychiatry*.
- Jose J, et al. (2015) Association between prolactin and thyroid hormones with severity of psychopathology and suicide risk in drug free male schizophrenia. *Clin Chim Acta* 444:78-80.
- De Jong FJ, et al. (2009) Thyroid function, the risk of dementia and neuropathologic changes : the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 30(4):600-606.
- Korevaar TI, et al. (2016) Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood : a population-based prospective cohort study. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 4(1):35-43.
- Pop, VJ, et al., Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999. 50(2): p. 149-55.
- Woodruff TJ., A.R. Zota, and J.M. Schwartz, Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect*, 2011. 119(6): p. 878-85.
- Brucker-Davis F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid*. 1998 Sep;8(9):827-56. Review. PubMed PMID: 9777756.
- Howdeshell KL. A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environ Health Perspect*. 2002 Jun;110 Suppl 3:337-48. Review.
- Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, Zoeller RT, Trasande L. Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1256-66.
- Eskenazi B, Bradman A, Castorina R. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. *Environ Health Perspect*. 1999 Jun;107 Suppl 3:409-19. Review.
- Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB, Whitehead R, Tang D, Whyatt RW. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):e1845-59
- Rauh VA, Perera FP, Horton MK, Whyatt RM, Bansal R, Hao X, Liu J, Barr DB, Slotkin TA, Peterson BS. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 May 15;109(20):7871-6.
- Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli PN, Simies Rosa AC, Clapauch R, Koifman S. Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. *Environ Res*. 2013 Nov;127:7-154
- Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med*. 1996 Sep 12;335(11):783-9
- Morse DC, Wehler EK, Wesseling W, Koeman JH, Brouwer A. Alterations in rat brain thyroid hormone status following pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254). *Toxicol Appl Pharmacol*. 1996 Feb;136(2):269-79
- Kim Y, Ha EH, Kim EJ, Park H, Ha M, Kim JH, Hong YC, Chang N, Kim BN. Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: prospective Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Environ Health Perspect*. 2011 Oct;119(10):1495-500. doi: 10.1289/ehp.1003178. Epub 2011 Jul 7
- Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedus L, Hilsted L, Juul A, Main KM. Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environ Health Perspect*. 2010 Oct;118(10):1458-64.

Les perturbateurs métaboliques : des polluants à l'épreuve du pèse-personne et de la glycémie !



Par le Dr Gilles Nalbone

Docteur d'État es Sciences Physiques

Directeur de recherche émérite à l'Inserm (à la retraite depuis 2010)

Représentant régional (Marseille) du Réseau Environnement Santé

Membre du Conseil Scientifique de l'Institut Ecocitoyen
pour la Connaissance des Pollutions (Fos-sur-Mer)

 Le développement sans précédent de l'industrie chimique dans l'après-guerre s'est accompagné au fil des décennies d'une contamination généralisée de l'ensemble des écosystèmes et des êtres humains par des substances chimiques dont une partie possède une activité de perturbation du système hormonal endocrinien, les perturbateurs endocriniens (PE). L'hypothèse formulée dès les années 90 était que les PE, en altérant l'homéostasie glucido-lipidique, participeraient à plus ou moins long terme au développement de l'obésité et de la résistance à l'insuline annonciatrice du diabète.

M.C. : DIABÈTE / MALADIE MÉTABOLIQUE / OBÉSITÉ / PERTURBATEURS ENDOCRINIENS / POLLUTION CHIMIQUE / RÉGIME HYPERLIPIDIQUE - RÉF. : ST, F, 00, 04

 The unprecedented growth of the chemical industry post-War has been accompanied over numerous decades by a generalized contamination of all ecosystems and human beings by chemical substances, some of which – endocrinal disruptors (ED) – disrupt the hormonal endocrine system. The theory formulated in the 1990s was that by altering the glucido-lipid homeostasis, the EDs participate over the relatively long term in the development of obesity and the resistance to insulin, which signals the onset of diabetes.

LES MALADIES MÉTABOLIQUES : UNE VÉRITABLE PANDÉMIE

La progression des maladies métaboliques (syndrome métabolique,

diabète, surpoids et obésité) est alarmante. Un article d'avril 2016, paru dans *The Lancet*, estime à près de 642 millions le nombre de personnes obèses dans le monde, avec une augmentation d'un facteur 6,1 en 40 ans. Si cette tendance continue, environ 20 % de la population mondiale sera obèse en 2025. En 1995, le diabète



touchait 30 millions de personnes dans le monde. Aujourd'hui, il affecte en moyenne entre 347 (OMS) et 382 millions de personnes (International Diabetes Federation).

En France, selon l'étude ObEpi publiée en 2012, 32 % des plus de 18 ans, soit 14 millions de personnes, sont en surpoids et 15 %, soit 7 millions environ, sont considérées comme obèses, cette proportion ayant doublé entre 1997 et 2012. Selon les chiffres des affections de longue durée du régime général (Éco-Santé), l'incidence des diabètes de type 1 et 2 a été multipliée par 2,4 entre 1997 et 2014 ce qui représente de nos jours environ 2,3 millions de diabétiques, chiffre largement sous-estimé car il ne tient pas compte des sujets non diagnostiqués et non traités.

LA POLLUTION CHIMIQUE : FACTEUR DE RISQUE SUPPLÉMENTAIRE DES MALADIES MÉTABOLIQUES

Depuis les années 80, différents programmes d'action de mesures hygiéno-diététiques ont été mis en place pour lutter contre ce fléau sanitaire. 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 sédentarité accrue, processus favorisé chez certains sujets par des prédispositions génétiques. Bien qu'une stabilisation de l'obésité soit observée en France chez les tout jeunes enfants (7-9 ans), force est de constater que ces mesures, bien que nécessaires, ont été insuffisantes pour vraiment inverser la tendance dans la population générale.

La rapidité de cette progression ne peut s'expliquer par des modifications du patrimoine génétique ni par le vieillissement de la population puisqu'au contraire on constate un « rajeunissement » de l'apparition de l'obésité. Le même article du Lancet précité avertit que les objectifs de l'OMS de ramener le niveau de l'obésité mondiale en 2025 au niveau de celui de 2010 seraient irréalistes.

Nous allons voir que la pollution chimique pourrait contribuer significativement à cette progression justifiant des actions de prévention dans cette direction.

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : UNE CLASSE PARTICULIÈRE DE POLLUANTS ENVIRONNEMENTAUX

Le développement sans précédent de l'industrie chimique dans l'après-guerre s'est accompagné au fil des décennies d'une contamination généralisée de l'ensemble des écosystèmes et des êtres humains par des substances chimiques dont une partie possède une activité de perturbation du système hormonal endocrine, les perturbateurs endocriniens (PE). La nature, l'origine et les mécanismes d'actions de ces substances chimiques sont décrits dans les deux articles précédents.

En se liant de manière illicite aux récepteurs normalement occupés par les hormones naturelles (récepteurs aux œstrogènes, andro-

gènes, hormones thyroïdiennes) et aussi à des récepteurs membranaires et nucléaires (ncmER, ERR, AhR, GPC3o, PPAR, RXR...), les PE miment ou perturbent l'action de certaines hormones agissant sur les organes impliqués dans le contrôle du métabolisme glucido-lipidique tels que le tissu adipeux, le foie, le pancréas et les muscles squelettiques. L'hypothèse formulée dès les années 90 était que les PE, en altérant l'homéostasie glucido-lipidique, participeraient de ce fait à plus ou moins long terme au développement de l'obésité et de la résistance à l'insuline annonciatrice du diabète. Ainsi, les PE agiraient comme des composés «obésogènes et diabétogènes». Les obésogènes favorisent l'obésité en augmentant le nombre et la taille des cellules adipeuses, en changeant l'équilibre énergétique pour favoriser le stockage de calories, en modifiant la flore intestinale pour favoriser le stockage des aliments, en modifiant les circuits neuro-endocriniens qui contrôlent la prise alimentaire et la dépense énergétique. Les diabétogènes perturbent la sécrétion d'insuline, ainsi que l'utilisation et la production du glucose, et participent au développement de la résistance à l'insuline en altérant le signal insulinaire.

La littérature documente de nombreuses études expérimentales montrant chez la souris que l'exposition fœtale aux PE (bisphénol A - BPA -, phtalates, pesticides organophosphorés, PCB, organo-étains...), notamment aux niveaux d'imprégnation correspondant à ceux de la population humaine, provoque chez la descendance une prise de poids plus importante liée le plus souvent à une augmentation de la masse grasse viscérale. On note également chez la descendance un moins bon contrôle de la glycémie avec une installation de la résistance à l'insuline comme observé avec le BPA. La programmation fœtale de l'obésité a été montrée chez la descendance de souris gestantes exposées ou pas au tributylétain. On isole du tissu adipeux des sourceaux les cellules souches mésenchymateuses multipotentes dont on étudie in vitro la différenciation.

On constate que l'exposition fœtale au tributylétain induit un plus grand nombre de ces cellules reprogrammées en adipocytes chargés de lipides. Ces changements métaboliques sont associés à des modifications épigénétiques (hypométhylation) sur les gènes de l'adipogénèse dont les activités sont aussi altérées. De même, l'exposition fœtale au BPA, aux phtalates de diéthylhexyle et de dibutyle, à un mélange de différents hydrocarbures (carburacteur JP-8), au DDT et aussi au Distilbène® provoque chez la deuxième génération (F3) une plus forte accumulation de graisse viscérale suggérant une transmission transgénérationnelle par les PE d'altérations épigénétiques induites in utero sur les gènes de l'adipogénèse. Des modifications métaboliques sont également observées sur cellules en culture (adipocytes, cellules bêta pancréatiques) et explants adipeux humains en culture dans lesquels le BPA, par exemple, perturbe sensiblement la production d'adiponectine, une adipokine anti-inflammatoire vaso-protectrice, impliquée également dans le maintien de l'homéostasie glucidique. Dans la plupart de ces études, les effets perturbateurs des faibles doses sont manifestes et sont parfois plus importants qu'à doses plus élevées.

Les PE potentialisent les effets obésogènes d'un régime hyperlipidique suggérant que l'association des polluants et de la «malbouffe» participe à la progression des troubles métaboliques. Soulignons aussi le rôle probablement néfaste des polluants sur la flore intestinale qui semble jouer un rôle important dans l'adipogénèse.

Le coût sanitaire de l'exposition à certains perturbateurs endocriniens s'élève à environ 18 milliards d'euros pour l'Union européenne.

Chez l'Homme, la démonstration de l'impact d'un PE sur les troubles métaboliques est complexe du fait de l'imprégnation multiple en PE et de l'existence de nombreux facteurs confondants. Néanmoins, des études épidémiologiques de grande ampleur comme celles du programme américain NHANES ont mis en évidence, après ajustement sur des facteurs de confusion (tabagisme, niveau social, éducation, l'Indice de masse corporelle), un excès de diabète et d'obésité au niveau d'imprégnation de la population générale pour les PCB et pesticides organochlorés, le BPA, les phtalates.

Dans certaines de ces études, un excès de risque de maladies cardiovasculaires est également observé. Une méta-analyse récente montre que les PE mesurés dans le plasma des individus sont associés à un excès de diabète de 1,3 à 2,1 fois. Certes, association statistique ne vaut pas causalité. Cependant, la littérature documente d'études chez l'Homme montrant que l'exposition fœtale à certains pesticides comme le DDT et son métabolite le DDE, et à certains types de PCB prédispose l'enfant au surpoids dans sa jeune enfance.

CONCLUSION

Les données expérimentales et épidémiologiques dont nous disposons à ce jour semblent suffisamment alarmantes pour prendre en considération la pollution chimique comme un facteur complémentaire voire aggravant aux autres facteurs de risque majeurs des maladies métaboliques connus, tels que l'excès énergétique et la sédentarité.

Les experts de la discipline réunis en congrès à Parme (Italie) en mai 2014 ont convenu d'utiliser le terme de perturbateurs métaboliques pour spécifier l'action néfaste des PE sur l'épidémie de diabète et d'obésité et alerter les agences sanitaires sur la prévention qu'imposent ces substances qui doivent être éliminées le plus rapidement possible de notre environnement. Il en va de la santé de tous et de l'équilibre de notre système de santé. Une étude publiée en 2015 estimait que le coût sanitaire de l'exposition à certains PE impactant les maladies métaboliques (surpoids, obésité, diabète) s'élevait à environ 18 milliards d'euros pour l'Union européenne. ■

Polluants environnementaux et cancers



Par le Pr Jean-Paul Bourdineaud

Professeur de biochimie et toxicologie à l'Université de Bordeaux
Membre du conseil scientifique du CRIIGEN

 L'Organisation mondiale de la santé (OMS), dans un communiqué du 15 mars 2016, indique que l'insalubrité de l'environnement provoque dans le monde 12,6 millions de décès par an, dont 1,7 sont imputables aux cancers. Le cancer a tué 8,5 millions de personnes en 2012 (OMS, aide-mémoire n° 297 publié en février 2015) et donc 20 % de ces décès sont dus à des causes environnementales. Par exemple, une étude concernant des individus vivant dans quatre villes françaises (Paris, Grenoble, Rouen et Strasbourg) évalue à 10 % les cancers du poumon attribuables à l'exposition aux particules de diamètre inférieur à 2,5 µm (le micromètre, µm, vaut un millième de millimètre), qui proviennent essentiellement du trafic automobile, du chauffage et des activités industrielles¹. En France, les autorités sanitaires compétentes reconnaissent que l'impact de l'environnement sur la survenue de cancers ne fait plus de doute (l'INSERM a notamment publié une somme sur le sujet, disponible en ligne et vers laquelle le lecteur est renvoyé²). Mais elles attribuent à la pollution environnementale moins d'un pourcent des cas de cancers. Ce paradoxe (doublé d'une contradiction d'avec les données de l'OMS) sera analysé et une tentative d'explication en sera donnée.

M.C. : CANCER DU POUMON / INSALUBRITÉ / OMS / PARTICULES / POLLUTION ENVIRONNEMENTALE - RÉF. : ST, F, OO, O4

 The World Health Organization (WHO) in a statement dated March 15, 2016 indicates that the unhealthy environment causes worldwide 12.6 million deaths per year, of which 1.7 are attributable to cancer. Cancer killed 8.5 million people in 2012 (WHO, fact sheet n° 297 published in February 2015) and therefore 20% of these deaths are due to environmental causes. For example, a study of individuals living in four French cities (Paris, Grenoble, Rouen and Strasbourg) estimates that 10% of lung cancers are attributable to exposure to particles smaller than 2.5 microns (a micron is one thousandth of a millimeter), which comes mainly from automobile traffic, heating and industrial activities¹. In France, the competent health authorities recognize that the impact of the environment on the occurrence of cancer is no longer in doubt (the INSERM has published a sum on the subject, available online and to which the reader is referred²). But they attribute to environmental pollution less than one percent of cancer cases. This paradox (coupled with a contradiction with the WHO data) will be analyzed and an attempt at explanation will be given.

1. AMUSE-GUEULES PROCÉDURAUX

En 2012, un procès retentissant, tenu à Turin, a vu les condamnations à seize ans de prison du propriétaire et de l'administrateur du groupe suisse Eternit. Cette entreprise, inculpée en tant que per-

sonne morale, fabriquait à Casale Monferrato (Piémont) des matériaux d'amiante. Elle est responsable du décès de 1 800 personnes mortes d'asbestose (fibrose pulmonaire) ou de mésothéliome (cancer de la plèvre)^{2,3}. Un autre procès illustre toutes les facettes de la problématique liant cancer et pollution environnementale⁴. Début 2016, la société pharmaceutique Johnson & Johnson a été condam-

