Perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques

Gilles NALBONE*

Résumé

La progression alarmante des maladies métaboliques impose une nouvelle grille de lecture des facteurs de risque de ces maladies qui inclue désormais les perturbateurs endocriniens (PE). Les PE imprègnent la quasi-totalité de la population, car présents principalement dans l'alimentation, mais aussi dans l'air et dans les cosmétiques. De par leur mimétisme structural avec les hormones naturelles, les PE possèdent des propriétés toxicologiques particulières (relations dose/effet non linéaires, effet cocktail, …). Ils perturbent le métabolisme glucido-lipidique conduisant *in fine* au surpoids, à l'obésité, et au diabète de type II. Ces perturbations peuvent être programmées dès la période prénatale chez le fœtus *via* des modifications épigénétiques prédisposant au développement de ces pathologies plus tard dans la vie. La protection de la femme enceinte et de la toute jeune enfance vis-à-vis des PE est un enjeu majeur de santé publique.

Mots clés : Obésité/diabète ; perturbateurs endocriniens ; épigénétique ; programmation fœtale des maladies

Endocrine disruptors and metabolic diseases

Abstract

The alarming progression of metabolic diseases imposes a new grid for reading the risk factors of these diseases which now includes endocrine disruptors (ED). PE impregnates almost the entire population, as it is mainly present in food, but also in air and cosmetics. Due to their structural mimicry with natural hormones, ED have specific toxicological properties (non-linear dose / effect relationships, cocktail effect, ...). They disrupt carbohydrate-lipid metabolism, ultimately leading to overweight, obesity and diabetes type II. These disturbances can be programmed from the prenatal period in the fetus via epigenetic modifications predisposing to the development of these pathologies later in life. The protection of pregnant women and very young children from ED is a major public health issue.

Key words : obesity/diabetes; endocrine disruptors; epigenetic; fetal programming of diseases

* Directeur de recherches émérite Inserm. Correspondant local du Réseau Environnement Santé. Marseille. France
@ : nalbone.gilles@neuf.fr

Introduction

La crise écologique et la crise sanitaire que nous traversons depuis de nombreuses années sont deux crises intimement liées. En effet, depuis la fin de la seconde guerre mondiale, les activités industrielles (pétrole et ses dérivés) et agricoles se sont considérablement développées avec comme conséquences une dégradation sans précédent de notre environnement, des écosystèmes et de la biodiversité. Ces atteintes environnementales ne sont évidemment pas sans conséquence sur notre santé qui dépend étroitement de la qualité de l'air, des eaux, et des sols comme l'affirmait déjà avec beaucoup de clairvoyance Hippocrate 400 ans avant notre ère. Effectivement, nous constatons depuis une quarantaine d'années une très forte augmentation de l'incidence des pathologies chroniques (diabète, cancers, obésité, troubles du développement, maladies neurodégénératives, infertilité, ...). La progression des maladies métaboliques (syndrome métabolique, diabète, surpoids et obésité) est alarmante puisque l'OMS n'hésite pas à parler de pandémie. Un article d'avril 2016 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 [1]. 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, selon l'OMS et *l'International Diabetes Federation* il affecte en moyenne entre 347 et 382 millions de personnes. Se pose donc la question légitime d'un lien entre polluants environnementaux et progression de ces maladies.

Il peut paraître secondaire de parler de santé environnementale alors que le nombre de morts dans le monde liés au Covid-19 approche, à l'heure où cet article est sous presse, les 1,5 millions. Rappelons tout d'abord que les pollutions tuent chaque année, selon l'OMS, plus de 9 millions de personnes dans le monde. Ensuite, l'analyse des populations touchées par cette pandémie montre clairement qu'à plus de 80% ce sont celles qui sont porteuses de pathologies chroniques à forte composante environnementale comme le diabète et l'obésité, l'hypertension, qui sont le plus à risque de développer de graves complications voire de décéder. Par ailleurs, on commence à disposer de données scientifiques montrant que la pollution atmosphérique et certains PE sont des facteurs aggravant de l'infection virale. Ainsi, maladies chroniques et maladies infectieuses ne sont ni indépendantes ni opposables mais au contraire sont intimement liées par un déterminant majeur qui est l'environnement..

La pollution chimique par les PE : un facteur de risque des maladies métaboliques

Depuis les années 80, différents programmes de mesures hygiéno-diététiques ont été mis en place pour lutter contre ce fléau sanitaire que sont le surpoids et l'obésité qui le plus souvent prédisposent au diabète. Cette stratégie reposait sur le paradigme que l'obésité était la conséquence d'un déséquilibre entre d'une part, un apport énergétique élevé apporté par la malbouffe et d'autre part, une dépense énergétique réduite à cause d'une sédentarité accrue, aux conséquences aggravées chez certains sujets par des prédispositions génétiques. Bien qu'un ralentissement de la progression s'observe, force est de constater que ces mesures, bien que nécessaires, ont été insuffisantes pour vraiment inverser la tendance. L'importance de cette progression au niveau de la population ne peut s'expliquer par des modifications du patrimoine génétique sur une période aussi courte ni par le vieillissement puisqu'au contraire on constate un "rajeunissement" de l'apparition de l'obésité comme le montre un rapport récent de l'OCDE [2]. Face à ce constat, l'hypothèse d'une contribution des polluants chimiques, en particulier par les perturbateurs endocriniens (PE), au fardeau croissant des maladies chroniques liées à l'obésité et au diabète, s'est depuis une dizaine d'années considérablement renforcée. Il existe actuellement

environ 150.000 substances de synthèse sur le marché dont 1.500 environ sont des PE. Mais derrière ce chiffre, ce sont des millions de tonnes qui sont produites annuellement dont une partie importante contamine l'Homme, soit directement *via* l'air extérieur et intérieur, soit indirectement *via* la pollution des espèces végétales et animales que nous consommons, mais aussi par la peau. Comme le montre la figure 1, l'exposition humaine aux PE est ubiquitaire : contamination des légumes et fruits par les pesticides, des viandes et poissons par les PCB, dioxines, pesticides, polybromés, organoétains, … On trouve des PE (composés perfluorés) dans les revêtements antiadhésifs des matériels et ustensiles de cuisine qui diffusent dans les aliments, de même que dans les tissus et vêtements imperméables et résistants aux taches. Les emballages alimentaires en plastique libèrent dans la nourriture des phtalates ou des bisphénols (A, F et S). L'air véhicule des PE émis par différentes sources comme les produits de combustion organique (HAP, dioxines), les pratiques agricoles intensives (pesticides, …), les produits d'entretien (biocides, insecticides, cires, …), les mobiliers de salon et les literies contenant des ignifugeants (polybromés). Les cosmétiques, les crèmes de soin, les parfums, les savons liquides, les lingettes, contiennent des PE (parabènes, triclosan et phtalates). De même, certaines huiles essentielles (arbre à thé, lavande) en ont une activité de PE. Les éléments traces métalliques (ETM) communément appelés métaux lourds comme le plomb, le mercure, le cadmium, le nickel et les métalloïdes comme l'arsenic sont catégorisés comme PE. Certains médicaments comme le paracétamol, l'ibuprofène, le distilbène ont une activité de perturbation endocrine. La pilule contraceptive est un PE.

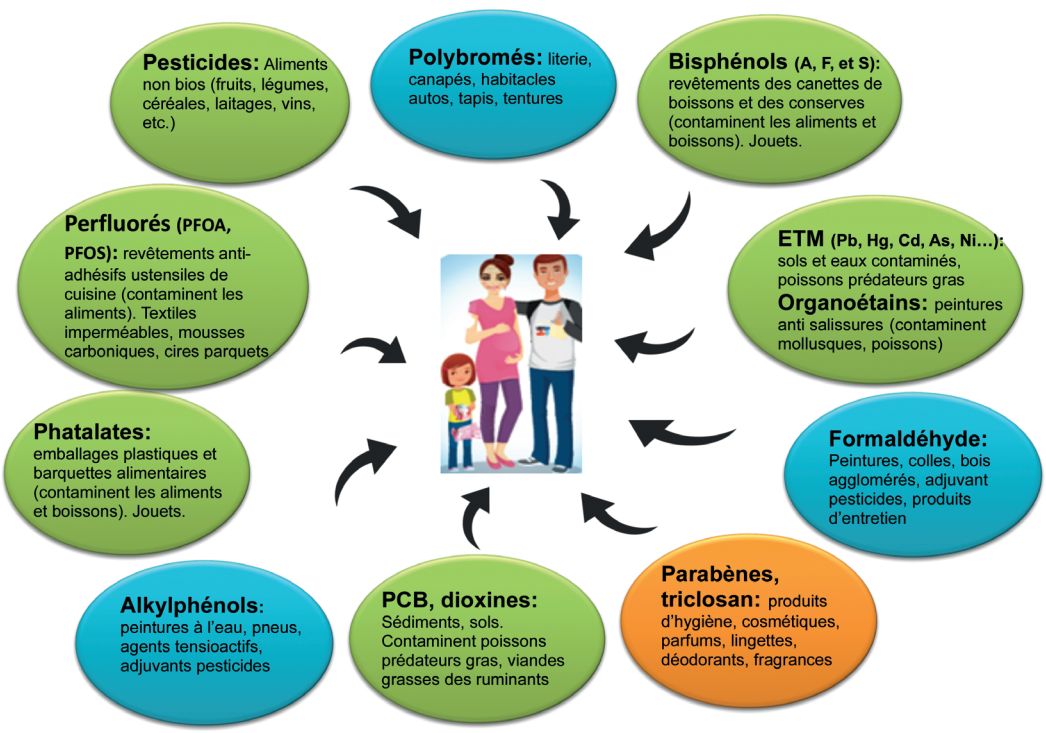

Figure 1 : Diversité de l'exposition humaine aux PE

Les figures en vert indiquent une exposition majoritairement alimentaire, en bleu majoritairement pulmonaire, en orange majoritairement dermique

Comparée à la voie pulmonaire et à la voie dermique, l'alimentation représente environ les 2/3 de l'exposition totale aux PE. Cette exposition ubiquitaire aux PE se traduit par une imprégnation chez 99 % de la population [3]. Plusieurs dizaines de ces substances sont détectées chez la quasi-totalité de la population. Ceci est problématique chez la femme enceinte et chez le fœtus, car hypothéquant la santé future de l'enfant, comme nous le verrons plus loin.

Les PE : le changement de paradigme de la toxicologie

Les cibles d'action des PE dans l'organisme sont les organes sous contrôle hormonal (système nerveux central, thyroïde, glandes mammaires, foie, pancréas, tissu adipeux, organes reproducteurs, …). Les PE induisent dans l'organisme, par divers mécanismes cellulaires et moléculaires, des modifications sensibles du statut hormonal. Ces mécanismes sont décrits dans une récente revue [4]. On en reprendra ici les principaux.

- Du fait de leur mimétisme structural avec les hormones (œstrogènes, androgènes, hormones thyroïdiennes…), les PE lient les récepteurs membranaires et nucléaires normalement occupés par celles-ci et de fait exercent un effet de leurre endocrine illicite. Ils interfèrent également avec la synthèse et la dégradation des hormones et modifient leur biodisponibilité en altérant leur liaison aux protéines de transport. Les PE perturbent le métabolisme cellulaire (stress oxydatif et inflammatoire, apoptose, prolifération, …). Une de leurs actions majeures est d'induire des modifications chimiques sur le matériel génétique avec des conséquences importantes sur l'activité des gènes comme nous allons le voir plus loin.
- Leur mode d'action répond plus aux critères de l'endocrinologie qu'à ceux de la toxicologie classique tels qu'édictés au 16ème siècle par Paracelse qui disait en substance "*c'est la dose qui fait le poison*" comme cela s'observe classiquement avec les substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) ou d'autres substances présentant un effet seuil à partir duquel la toxicité apparaît. Cela signifie que la toxicité des PE ne suit pas systématiquement une relation linéaire dose/effet avec effet de seuil. On observe des relations dose/effet soit en "U", soit en cloche, ce qui complique singulièrement la détermination d'une norme de sécurité en dessous de laquelle on n'observerait pas de toxicité. De ce fait, les PE, agissent à de très faibles concentrations comparables à celles trouvées dans le sang, et pour ceux qui sont persistants et bio-accumulables, leurs effets peuvent se manifester sur le long terme par un processus de bioaccumulation dans les tissus. C'est le cas par exemple des PCB, dioxines, polybromés, perfluorés et des ETM.
- Vient s'ajouter à cette complexité l'effet cocktail des PE. Nous avons vu que nous sommes imprégnés en plusieurs dizaines de polluants. Or, l'activité d'un PE seul est différente de celle observée en mélange avec d'autres PE. Ainsi, on peut mesurer des effets antagonistes, mais le plus souvent ils sont additifs, voire synergiques. Le mécanisme de synergie a été quantifié *in vitro* sur modèle cellulaire dans une très belle étude montrant que 2 substances en mélange possèdent une capacité d'activation cellulaire 10 fois supérieure à celle de chaque substance prise isolément [5]. L'effet cocktail a été démontré *in vivo* chez l'animal chez qui divers PE (pesticides, bisphénol A, phtalates, …), administrés à des doses individuellement sans effet sur l'organisme, montrent en mélange, des effets toxiques [6, 7]. Cela remet en question le fondement scientifique d'un seuil de sécurité (LMR, DJA, DJT, …) pour un PE, puisqu'en mélange, ce seuil n'a plus aucune signification.
- Les PE peuvent programmer *in utero* chez le fœtus des maladies qui pourront se déclencher plus tard durant la jeune enfance, à l'adolescence voire à l'âge adulte [8, 9]. C'est sous le terme de "l'origine développementale de la santé et des maladies" (DOHaD en anglais) qu'est né le concept de programmation des maladies sous l'influence de l'environnement [9]. Ce processus

fait appel à des modifications épigénétiques sur le matériel génétique du fœtus sous la forme soit de modifications chimiques (méthylation) sur l'ADN sans modification du code génétique ou sur les histones (acétylation, phosphorylation), soit de la production de micro ARN. Ces modifications changent au final l'activité des gènes. L'étude de ces modifications caractérise une discipline en plein essor, l'épigénétique, qui établit scientifiquement le lien entre l'environnement et l'activité des gènes donc *in fine* la santé. Ce concept novateur a trouvé une démonstration avec le distilbène un médicament administré entre les années 1940-1960 chez la femme enceinte pour prévenir les fausses couches et qui est devenu l'exemple tristement emblématique des effets pathogènes des PE. On a constaté chez les filles nées de mères traitées au distilbène une incidence accrue significative de cancers du sein et du vagin [10]. Plus grave, chez les petits-fils des grand-mères traitées au distilbène, on a observé une incidence plus importante des malformations du pénis (hypospade) [11]. On parlera dans ce cas d'effets transgénérationnels puisque les atteintes épigénétiques du fœtus porté au départ par la grand-mère ont été transmises *via* les cellules sexuelles aux petits-enfants. De nombreuses études expérimentales chez la souris ont validé ce mécanisme de transmission transgénérationnelle des maladies après exposition de la première génération à des PE.

L'OMS a publié en 2012 un rapport très complet sur l'impact sanitaire des PE [12]. On y identifie la plupart des maladies chroniques qui sont en forte progression depuis une quarantaine d'années : diabète, obésité, maladies cardiovasculaires, cancers hormono-dépendants, troubles neuro-développementaux, maladies neuro-dégénératives, troubles de la reproduction (Tableau I). Nous décrirons plus spécifiquement ici l'impact des PE sur les maladies métaboliques.

Tableau I : Troubles et pathologies associés aux PE chez l'humain

Pathologies, troubles décrits	PE principalement impliqués
Obésité, surpoids, syndrome métabolique, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires	BPA, phtalates, tributyl-étain, arsenic, PBDE, dioxine TCDD, PCB, DDT, atrazine, benzo-a-pyrène
Troubles de la reproduction féminine (endométriose, syndrome des Ovaires polykystiques, insuffisance ovarienne)	Bisphénol A, distilbène, herbicides, PCB, PFOA, phtalates, dioxine TCDD, triclosan, atrazine
Troubles de la reproduction masculine (baisse de la qualité du sperme, malformations génitales)	Alkylphénols, BPA, DDE (métabolite du DDT), distilbène, fongicides (vinclozoline, procymidone, prochloraz), herbicides (linuron), paracétamol, PCB (77, 118, 126,132), phtalates (DEHP, BBP, DINP, DBP), tributyl-étain, polybromés, dioxines, perfluorés (PFOA, PFOC).
Cancers hormono-dépendants chez la femme : sein, endomètre, ovaire	BPA, phtalates (DEHP, DBP, DEP, BBP), perfluorés (PFOA, PFOC), herbicides (atrazine), dioxines, DDT et DDE, distilbène
Cancers hormono-dépendants chez l'homme (prostate)	Insecticides, herbicides, agent Orange, PCB, alkylphénols, BPA, et ETM
Thyroïde (hypo- et hyper-thyroïdie)	PCB, phtalates (DEHP, DBP), perchlorate, chlorate, nitrate, thiocyanate, perfluorés (PFOA, PFOC).
Troubles neuro-développementaux, neuro-endocriniens et neuro-comportementaux (troubles cognitifs)	BPA, PCB, phtalates (DEHP, BBP), pesticides organophosphorés (chlorpyrifos), ETM

La force de l'association diffère suivant le type de PE et de pathologie (pour les maladies métaboliques voir [15])

PE et maladies métaboliques

Les données de la littérature s'accumulent pour dire que les PE agissent comme des composés obésogènes et diabétogènes [13-16]. Les PE, en liant les récepteurs normalement occupés par les hormones naturelles, perturberaient le dialogue hormonal entre les organes comme le foie, le tissu adipeux, le pancréas, le cerveau contribuant au dérèglement du métabolisme glucido-lipidique. On a identifié les récepteurs stéroïdiens (ER, AR, GR, PR, TR. …), les récepteurs hétérodimères de type PXR (PPAR, PPAR, FXR, CAR, LXR, PXR, …) et d'autres récepteurs comme l'AhR pouvant lier les PE. Les obésogènes comme le bisphénol A, les phtalates, le tributylétain, les organochlorés, les parabènes et les perfluorés favorisent l'obésité en augmentant le nombre et la taille des cellules adipeuses, en changeant l'équilibre énergétique pour favoriser le stockage de calories et 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. Ils participent au développement de la résistance à l'insuline en altérant le signal insulinique.

Que nous apprennent les données épidémiologiques? Il est important au préalable de bien réaliser que dans le domaine de la santé environnementale les études épidémiologiques sont très complexes à mettre en œuvre et à interpréter, car les paramètres environnementaux d'exposition sont multifactoriels et peuvent induire des biais d'interprétation (niveau et période d'exposition, multi-exposition aux polluants, mode de vie, alimentation, ...). A cela, s'ajoute la complexité d'action des PE (non-linéarité, effet cocktail, période d'exposition) comme exposée ci-dessus. Néanmoins, les données épidémiologiques et expérimentales constituent désormais un faisceau d'arguments montrant un lien très fort entre imprégnation en PE et la survenue d'un diabète ou de la prise de poids.

Les études épidémiologiques transversales de grande ampleur comme celles du programme américain NHANES ont mis en évidence, après ajustement sur des facteurs de confusion comme le tabagisme, le statut social, l'éducation, la sédentarité, …) un excès de diabète de type II et d'obésité fortement lié au niveau d'imprégnation de la population générale en PCB, dioxines, pesticides organochlorés, bisphénol A, et phtalates. Une association positive est mise en évidence entre l'imprégnation en différents PE (principalement des pesticides et dioxines), le diabète et l'IMC suggérant que la prévalence du diabète est d'autant plus forte chez les sujets obèses ou en surpoids que le niveau d'imprégnation en PE est élevé. Le risque de survenue du syndrome métabolique en lien avec l'imprégnation en phtalates est doublé chez l'homme et quadruplé chez la femme pré-ménopausée. Une méta-analyse regroupant 13 études sur le diabète montre que l'imprégnation en pesticides organochlorés (DDE, heptachlore, DDT, trans-nonachlore, chlordane) augmente significativement de 1,6 fois le risque de développer le diabète de type II. Une cohorte prospective réalisée sur plus de 5.000 sujets, sains au départ de l'étude, a permis de montrer que l'exposition à des organochlorés (pesticides, PCB) prédisait 20 ans plus tard la survenue de troubles du métabolisme des lipides et du contrôle de la glycémie. L'impact du bisphénol A sur la survenue du diabète a donné lieu dans le passé à des résultats contrastés. Deux méta-analyses récentes montrent cependant que l'exposition au bisphénol A est positivement associée au risque de développer le diabète de type II [17] et l'obésité [18]. La cohorte prospective DESIR a suivi pendant 9 ans 755 sujets exempts de diabète au départ de l'étude. Les résultats suggèrent un lien causal entre l'exposition au bisphénol A et son substitut commercial le bisphénol S et la survenue du diabète de type II dont le risque est doublé [19].

La programmation fœtale des maladies métaboliques : la bombe à retardement

Nous avons évoqué ci-dessus l'importance de la fenêtre d'exposition aux PE dans le développement des maladies. Les progrès de l'épigénétique ont permis de montrer expérimentalement et chez l'humain que l'exposition du fœtus aux PE pouvait programmer des troubles du métabolisme dans sa vie future [8, 9, 12].

Chez la souris, l'exposition fœtale aux PE (bisphénol A, phtalates, pesticides organophosphorés, PCB, organoétains, perfluorés, …), 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. Les mécanismes cellulaires de la programmation fœtale de l'obésité ont été étudiés chez la souris gestante exposée au tributylétain. Chez la première descendance, les cellules souches mésenchymateuses multipotentes du tissu adipeux des souriceaux ont été prélevées et leur capacité de différenciation en adipocytes analysée *in vitro*. Comparée au traitement contrôle, l'exposition fœtale au tributylétain induit une augmentation significative du nombre de cellules différenciées en adipocytes en comparaison des cellules souches des souriceaux dont la mère gestante n'a pas reçu le tributylétain. De façon intéressante, ces changements métaboliques sont associés à des modifications épigénétiques (hypométhylation) sur les gènes de l'adipogenèse dont les activités sont aussi altérées. De même, l'exposition fœtale au bisphénol A, aux phtalates, ou à un mélange de différents hydrocarbures (carburéacteur JP-8), au DDT et aussi au distilbène induit à la troisième génération un plus grand nombre d'animaux accumulant de la graisse viscérale. Est ainsi validée l'existence de la transmission transgénérationnelle de l'obésité par les PE suite à des altérations épigénétiques induites *in utero* sur les gènes de l'adipogenèse.

Ce processus de programmation *in utero*, clairement mis en évidence chez l'animal, est également décrit chez l'Homme. L'exposition fœtale à certains pesticides organophosphorés, à certains types de PCB et aux phtalates prédispose au surpoids durant la jeune enfance et l'adolescence [20, 21].

Statut social, PE et maladies métaboliques : la double peine

Précarité sociale et précarité sanitaire sont également très liées. L'exposition aux PE constitue un facteur aggravant chez les populations à faible niveau de revenus. L'étude Obépi montre très clairement que cette épidémie touche plus particulièrement les populations ayant les plus faibles revenus et les plus bas niveaux d'éducation, donc ceux qui ne peuvent se permettre une alimentation bio, du moins, saine. Et donc s'installe, chez ces populations, un cercle vicieux alimenté par la malbouffe (aliments ultra-transformés, riches en graisses et en sucres) et par des PE présents dans cette alimentation de piètre qualité. Ces PE provenant soit de pratiques agricoles industrielles (herbicides, fongicides, ...) soit de processus de fabrication (édulcorants, émulsifiants, exhausteurs de goût, conservateurs, …) favorisent *in fine* le surpoids puis l'obésité et prédisposent au diabète.

Quelles solutions pour enrayer cette épidémie ?

L'objectif à atteindre est l'éradication des PE de notre environnement impliquant d'une part des actions politiques fortes visant à prioriser des actions de prévention en mettant la santé environnementale au cœur de la politique de santé et d'autre part des actions citoyennes individuelles

et/ou collectives. Les décisions politiques sont souvent ralenties sinon dénaturées sous l'influence des lobbys industriels (exemple réglementation sur les pesticides au niveau européen). Il appartient donc au citoyen de s'emparer de sa santé pour accélérer ce changement. Il existe des solutions simples immédiates pour limiter notre exposition aux PE. Pour des raisons de place, il n'est pas possible de les détailler ici. On les trouvera dans les guides pédagogiques du Réseau Environnement Santé et de l'Association Santé Environnement France.

Conclusion

Les données expérimentales et épidémiologiques dont nous disposons à ce jour sont suffisamment solides et alarmantes pour prendre en considération la pollution chimique par les PE comme un facteur aggravant des maladies métaboliques s'ajoutant aux autres facteurs de risque connus comme la malbouffe et la sédentarité. Il est capital d'insister sur l'information à dispenser au couple en consultation pré-conceptionnelle et à la femme enceinte dès le début de sa grossesse sur le danger des PE, afin de protéger le fœtus, le bébé puis l'enfant pour lui assurer au mieux une bonne santé future. Face à ce danger, les experts de la discipline réunis en congrès à Parme (Italie) en mai 2014 [22] ont convenu d'utiliser le terme de *perturbateurs métaboliques* pour qualifier les substances diabétogènes et obésogènes et alerter les décideurs sur l'urgence d'éliminer le plus rapidement possible ces substances par leur interdiction pure et simple. La formation médicale devra intégrer la santé environnementale, parent pauvre de la prévention en médecine, si nous voulons arrêter la progression des maladies chroniques. Il en va de la santé de tous et de l'équilibre financier des systèmes de santé. Une étude publiée en 2015 estimait que le coût sanitaire de l'exposition à certains perturbateurs métaboliques s'élevait en termes de maladies métaboliques à au moins 18 milliards d'euros dans l'Union Européenne [23].

Points essentiels

- Les maladies métaboliques continuent de progresser. Le rôle des polluants chimiques perturbateurs endocriniens (PE) est de plus en plus documenté.
- La quasi-totalité de la population est imprégnée en PE.
- Les PE s'inscrivent dans un nouveau paradigme de la toxicologie
- Les PE, par mimétisme hormonal, trompent le système endocrine, en particulier celui régulant le métabolisme glucido-lipidique.
- Les PE peuvent programmer les maladies métaboliques chez l'enfant et l'adolescent dès le stade fœtal par des mécanismes épigénétiques.
- La protection de la femme enceinte et du jeune enfant contre les PE est capitale pour la santé de l'enfant et de l'adolescent.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. Lancet. 2016;387:1377-96.
2. OECD Obesity update 2017 http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm
3. Etude ESTEBAN Programme National de Biosurveillance de Santé Publique France 2014-2016 (2019).
4. La Merrill MA et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. Nat Rev Endocrinol. 2020;16:45-57.
5. Delfosse V et al. Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. Nat Commun. 2015;6:8089.
6. Gaudriault P et al. Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants. Environ Health Perspect. 2017;125:087004.

7. Lukowicz C et al. Metabolic Effects of a Chronic Dietary Exposure to a Low-Dose Pesticide Cocktail in Mice: Sexual Dimorphism and Role of the Constitutive Androstane Receptor. Environ Health Perspect. 2018;126:067007.
8. Barouki R et al. Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity. Environ Int. 2018;114:77-86.
9. Barker DJ, Martyn CN. The maternal and fetal origins of cardiovascular disease. J Epidemiol Community Health. 1992;46:8-11.
10. Palmer JR et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15:1509-14.
11. Kalfa N et al. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. Fertil Steril. 2011;95:2574-7.
12. World Health Organization: state of the science of endocrine disrupting chemicals. An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO (2012). https://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/
13. Heindel JJ et al. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. Reprod Toxicol. 2017;68:3-33.
14. Darbre PD. Endocrine Disruptors and Obesity. Curr Obes Rep. 2017;6:18-27.
15. Petrakis D et al. Endocrine Disruptors Leading to Obesity and Related Diseases. Int J Environ Res Public Health. 2017;14(10):1282.
16. Egusquiza RJ, Blumberg B. Environmental Obesogens and Their Impact on Susceptibility to Obesity: New Mechanisms and Chemicals. Endocrinology. 2020;161(3):bqaa024.
17. Hwang S et al. Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis. BMC Endocr Disord. 2018;18:81.
18. Kim KY et al. The Association between Bisphenol A Exposure and Obesity in Children-A Systematic Review with Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(14):2521.
19. Rancière F et al; D.E.S.I.R. Study Group. Exposure to Bisphenol A and Bisphenol S and Incident Type 2 Diabetes: A Case-Cohort Study in the French Cohort D.E.S.I.R. Environ Health Perspect. 2019;127(10):107013.
20. Alonso-Magdalena P et al. Bisphenol-A and metabolic diseases: epigenetic, developmental and transgenerational basis. Environ Epigenet. 2016;2:dvw022.
21. Janesick A, Blumberg B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. Birth Defects Res C Embryo Today. 2011;93:34-50.
22. Heindel JJ et al. Parma consensus statement on metabolic disruptors. Environ Health. 2015;14:54.
23. Legler J et al. Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:1278-88.