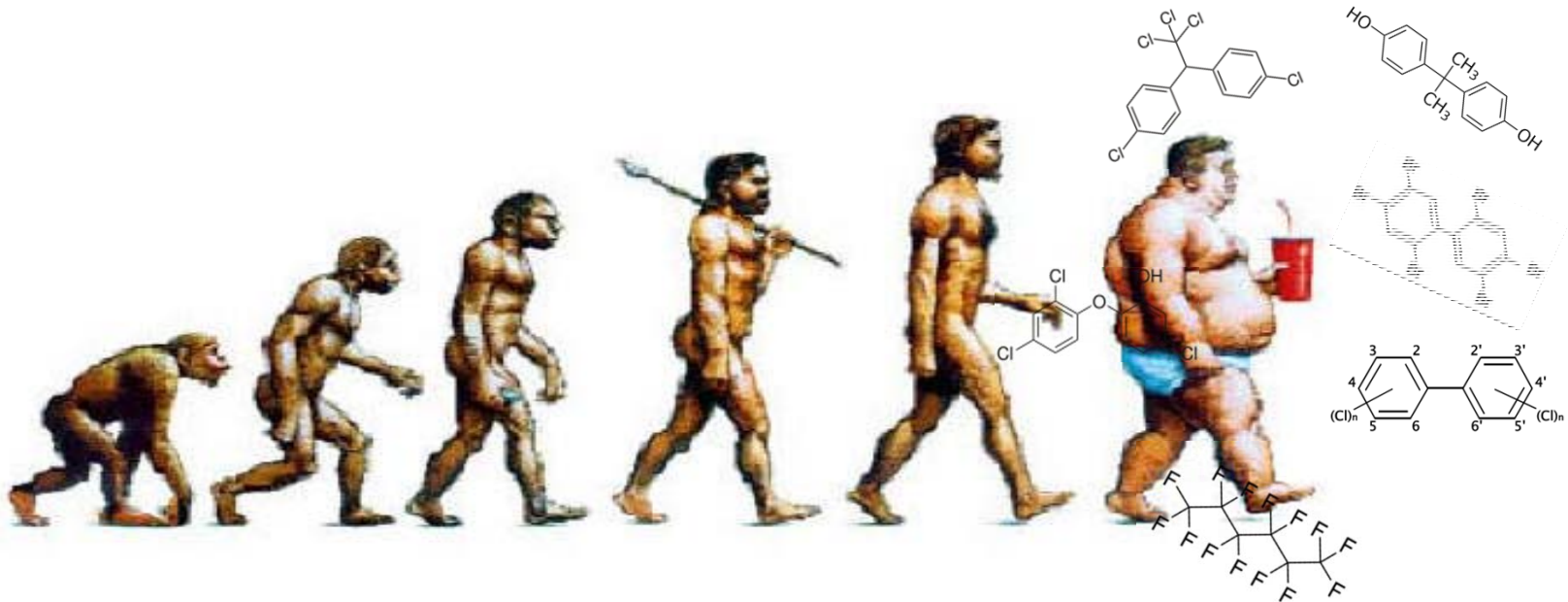


Environnement et maladies métaboliques

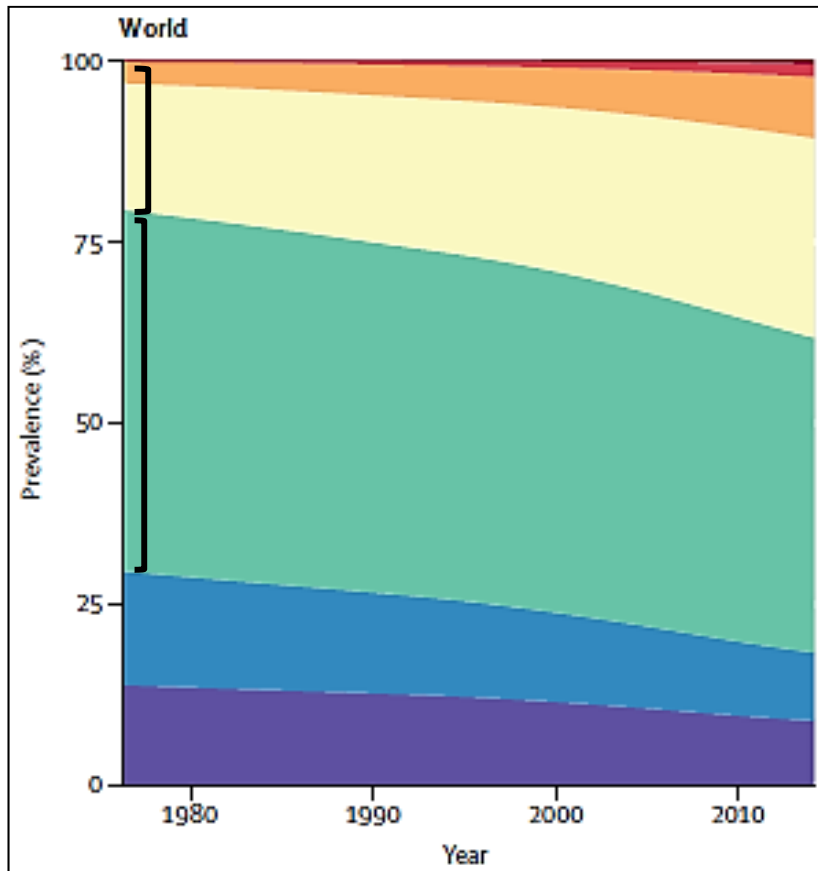
Quel rôle des perturbateurs endocriniens ?



Gilles Nalbone
DR Inserm émérite

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

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)*



Surpoids et
Obésité

Corpulence
normale

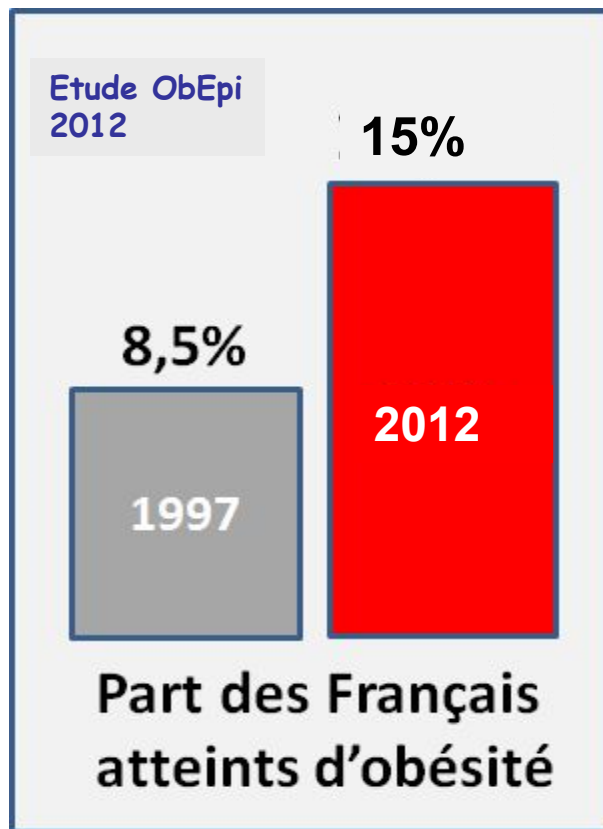
Insuffisance
pondérale

En 2015, 2,3 milliards
d'adultes étaient en
surpoids, et plus de 700
millions étaient obèses.

BMI (kg/m²)

■ <18.5 ■ 18.5 to <20 ■ 20 to <25 ■ 25 to <30 ■ 30 to <35 ■ 35 to <40 ■ ≥40

Et en France ?



Le nombre de personnes obèses en 2012 est estimé à environ 6 922 000

L'obésité se déclare de plus en plus précocement !

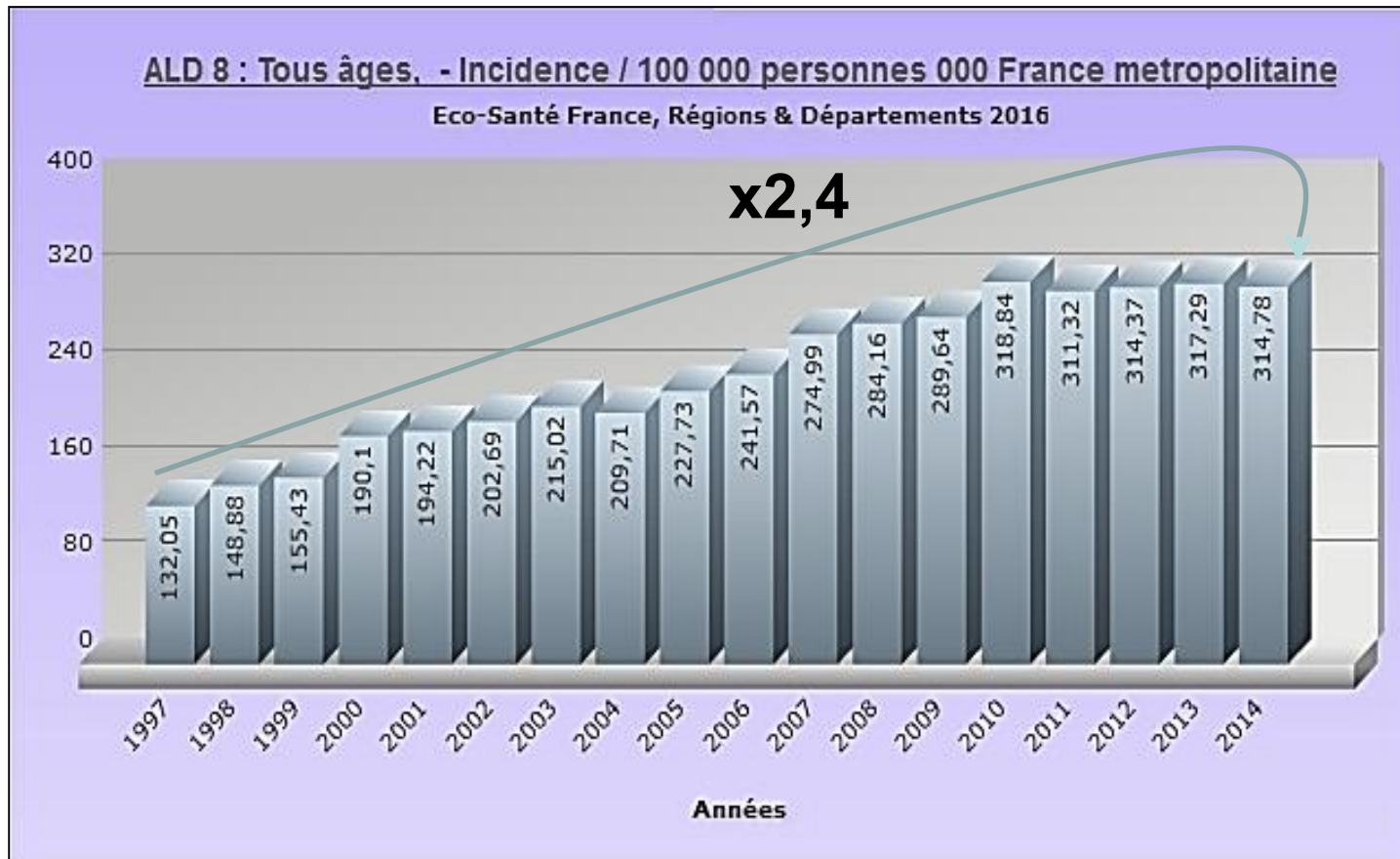
Etude Obépi 2012

Date de naissance	1980-1986	1973-79	1966-72	1959-65	1952-58	1946-51
10% de la population obèse	28 ans	32 ans	34 ans	41 ans	45 ans	49 ans

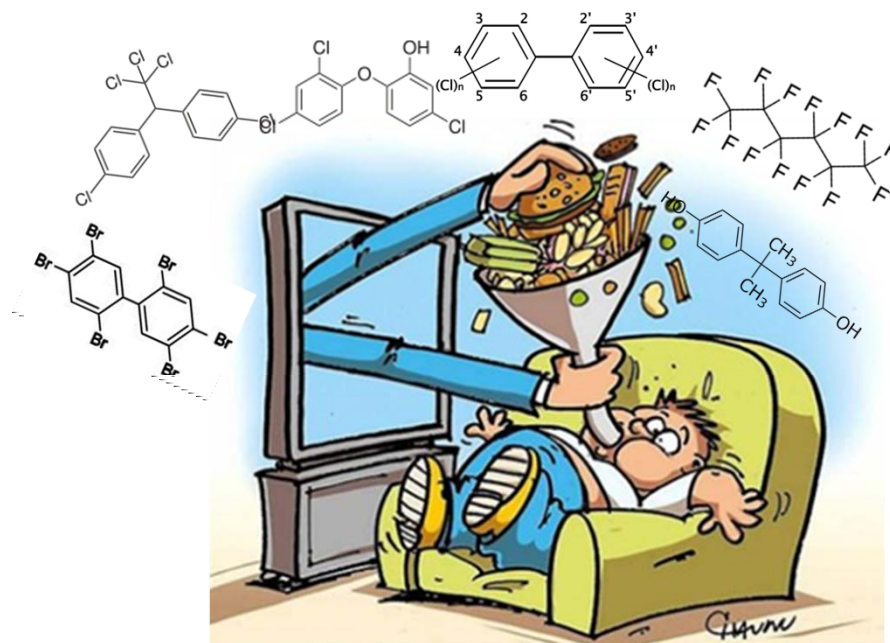
Dans le monde, la progression de l'obésité en 30 ans chez les jeunes a été de 47% contre 28% chez les adultes



Progression de l'incidence du diabète en France 1997-2014



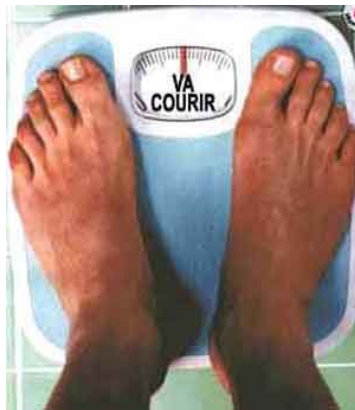
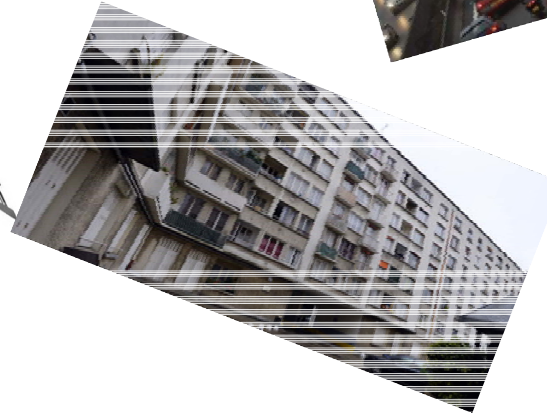
Quelles sont les causes de cette forte progression des maladies métaboliques?



Les troubles métaboliques



Les facteurs identifiés

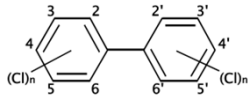


Un facteur environnemental supplémentaire
L'environnement chimique, perturbateurs
endocriniens

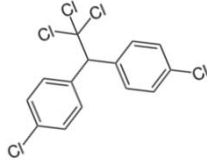
« Les stratégies préventives et thérapeutiques, longtemps basées sur les messages de santé, ont atteint leurs limites notamment du fait d'une pression environnementale favorisant l'obésité persistante. Les recommandations individuelles doivent être complétées par des stratégies collectives portant sur l'environnement. »



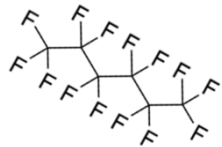
Exposition aux PE et santé



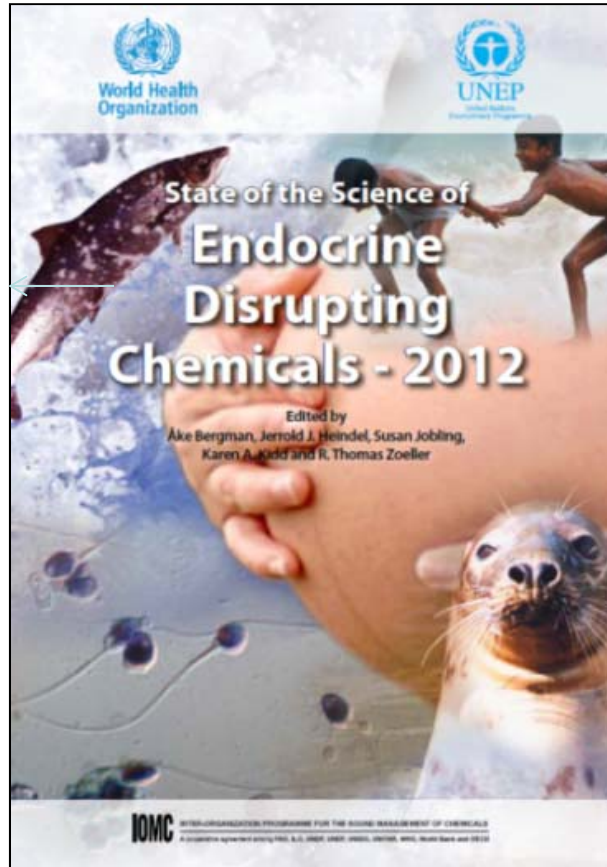
**Maladies métaboliques
(diabète, obésité)**



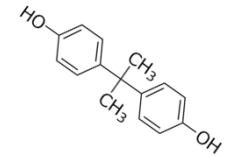
**Troubles de la
reproduction**



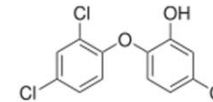
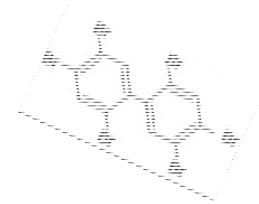
**Troubles du
développement**



**Cancers hormono-
dépendants**

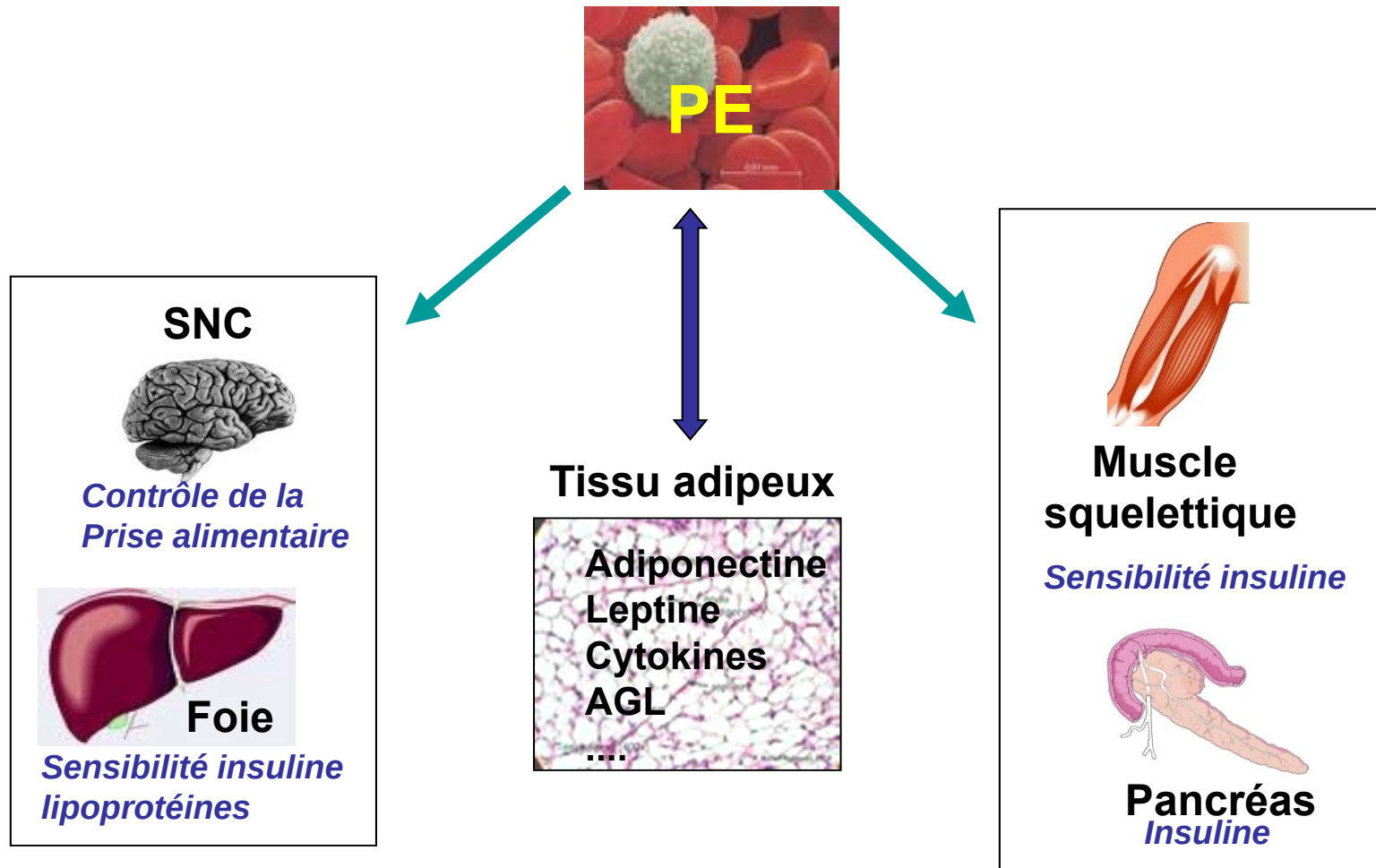


**Troubles
neurocomportementaux**



**Maladies
neuro-dégénératives**

Cibles des PE dans l'organisme: le lien avec les troubles métaboliques

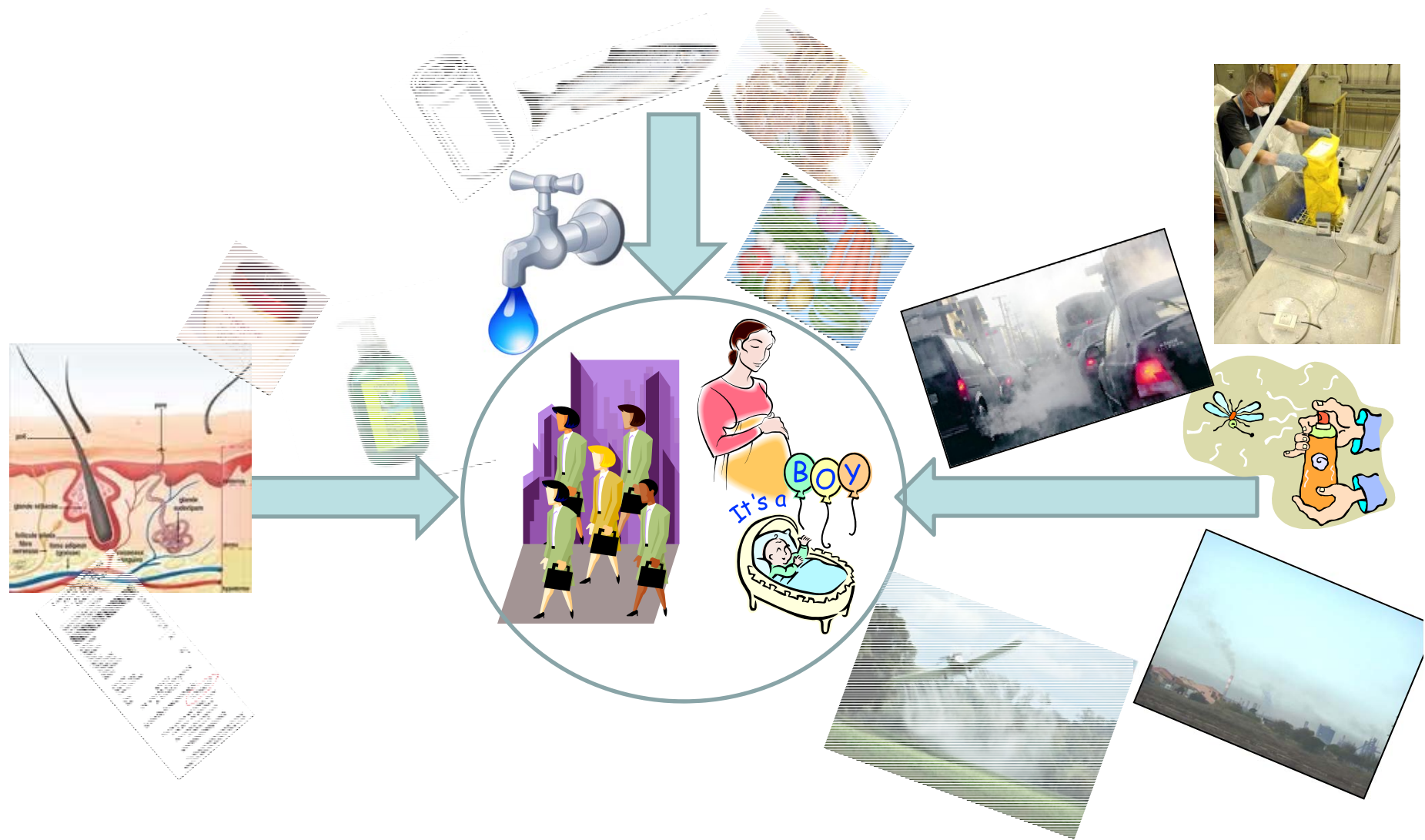


Interactions entre certains récepteurs nucléaires et les PE

Nuclear receptors	Interactions with chemicals
Steroid receptors	
ER	BPA (Er α ^[38] , GPR30 ^[104])
AR	BPA ^[105]
GR	BPA; phthalates ^[106]
PR	BPA ^[107]
TR	BPA ^[108] ; brominated flame retardants, BFR ^[109]
RXR heterodimers	
PPAR α	Phthalates ^[110] ; polyfluoroalkyl compounds ^[111] ; pyrethrins ^[112]
PPAR γ	Phthalates ^[110,113] ; organotins ^[76] ; BPA ^[114]
FXR	Pyrethroids ^[115]
CAR	Phthalates ^[116,117]
LXR α	Phthalates; BPA ^[118]
PXR	Phthalates; BPA ^[119,120]
Other receptors	
AhR	Dioxines; PCB dioxin-like ^[72,121,122]

PE diabétogènes et/ou obésogènes

Voies d'exposition aux PE



Semivolatile Endocrine-Disrupting Compounds in Paired Indoor and Outdoor Air in Two Northern California Communities

RUTHANN A. RUDEL, *Environ. Sci. Technol.* 2010, 44, 6583–6590

Sont détectées: 39 molécules dans l'air extérieur et 63 dans l'air intérieur.

Pour 32 molécules, des concentrations plus élevées sont notées dans l'air intérieur par rapport à l'air extérieur.

On trouve des phtalates, alkylphénols, parabènes, PBDEs, PCBs, PAHs, pesticides, et d'autres composés oestrogéno-mimétiques tels que le bisphénol A, o-phenylphénol, et le 4-t-butylphénol.

Published in final edited form as:

Sci Total Environ. 2008 October 1; 404(1): 26–35. doi:10.1016/j.scitotenv.2008.05.031.

Occurrence of endocrine-disrupting chemicals in indoor dust

Hyun-Min Hwang^{a,*}, Eun-Kee Park^{b,1}, Thomas M. Young^a, and Bruce D. Hammock^b

^aDepartment of Civil and Environmental Engineering, University of California, One Shields Ave., Davis, CA 95616, USA

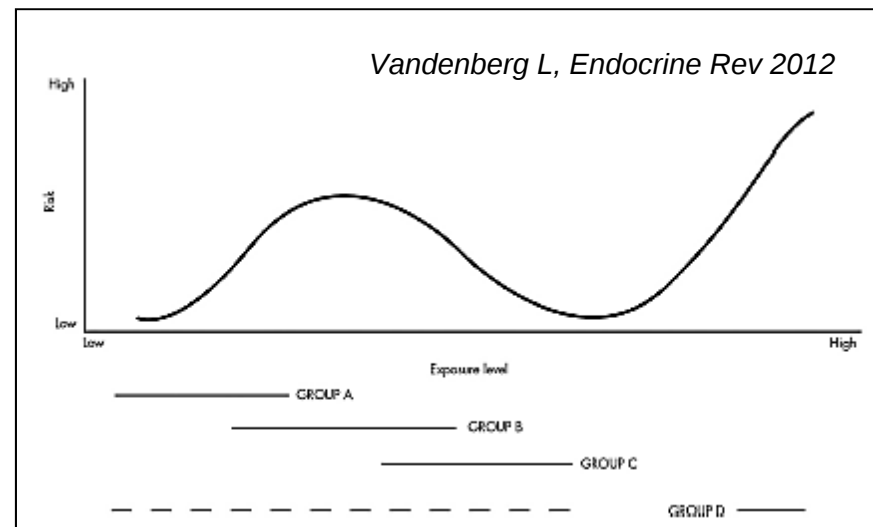
^bDepartment of Entomology and Cancer Research Center, University of California, One Shields Avenue, Davis, CA 95616, USA

Tous les échantillons de poussières sont fortement contaminés par des phtalates, des polybromés. Des PCB sont aussi détectés.

[Whitehead TP](#)¹, et al. **Concentrations of persistent organic pollutants in California women's serum and residential dust.** [Environ Res.](#) 2015 Jan;136:57-66.

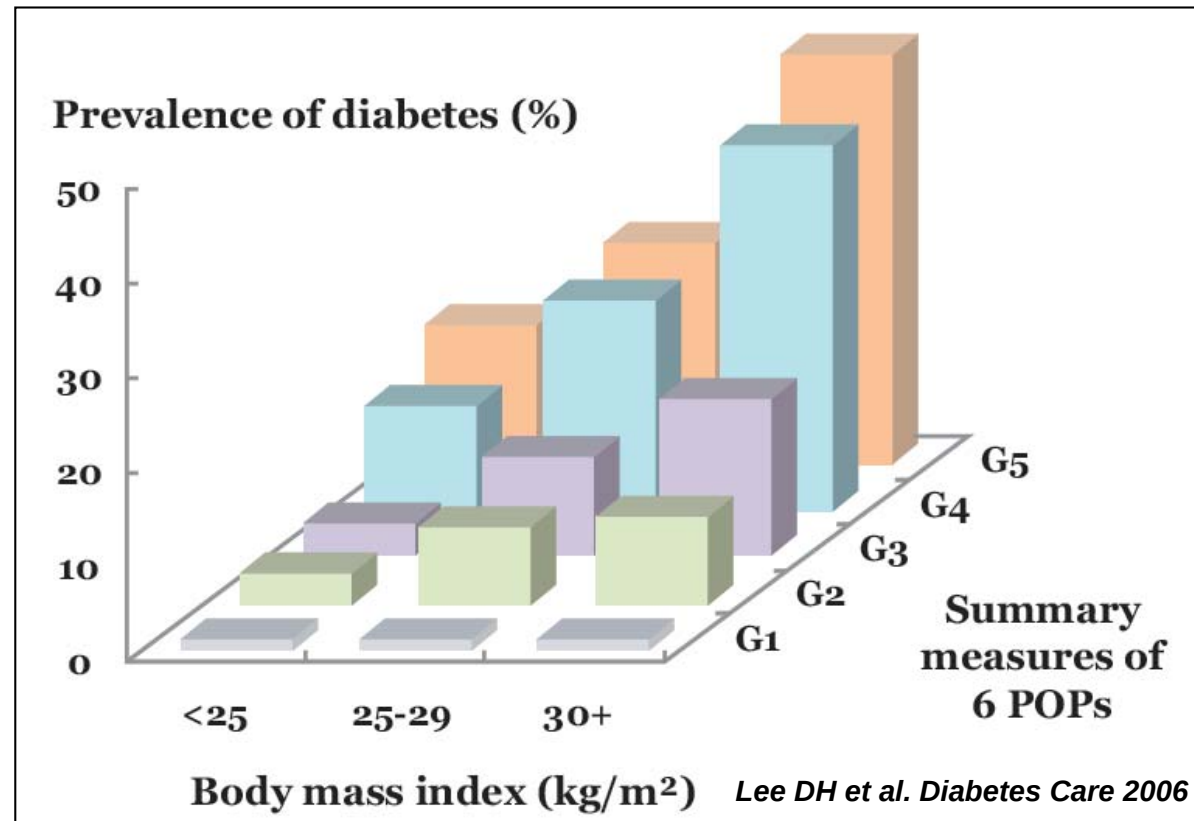
Les poussières domestiques source importante de polybromés retrouvés dans le sérum.

De la complexité des études épidémiologiques: les réponses non monotones induites par les PE + effet cocktail + période d'exposition



Difficulté d'étudier l'effet d'un PE, pris isolément,
sur l'incidence ou la prévalence des maladies
métaboliques

Relations imprégnation PE, obésité et diabète



Association positive entre imprégnation PE et diabète,
plus marquée chez les obèses

RESEARCH

Open Access



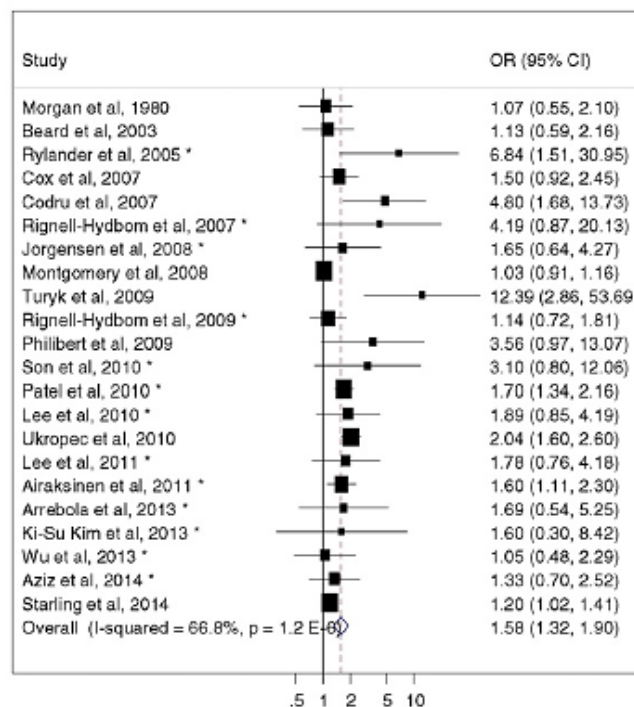
The association between phthalates and metabolic syndrome: the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2010

Tamarra M. James-Todd^{1,2,3*}, Tianyi Huang^{2,3}, Ellen W. Seely⁴ and Aditi R. Saxena⁴

Association positive entre certains métabolites des phtalates et le syndrome métabolique, significative chez l'homme (x2,21) et chez la femme pré-ménopausée (x3,88),

Exposure to pesticides and diabetes: A systematic review and meta-analysis

Evangelos Evangelou ^{a,b}, Georgios Ntritsos ^a, Antonio F. Hernández ^d, Evangelia E. Ntzani ^a, Ioanna Tzoulaki ^{a,b,e,*} *Environment International* 91 (2016) 60–68



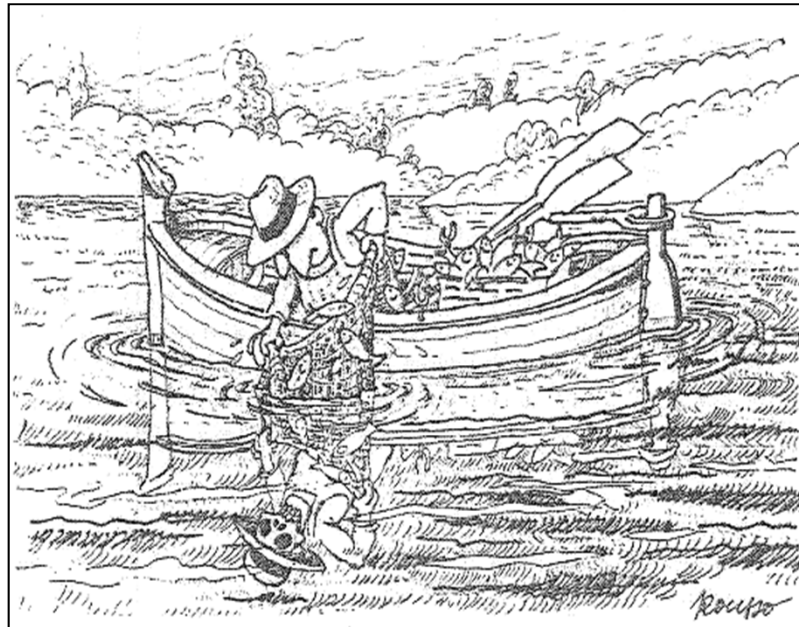
22 études analysées (T1D et T2D): risque x1,58 (forte hétérogénéité)

13 études analysées pour T2D: risque x1,61 (homogénéité)

Risque augmenté pour : DDE, heptachlor, DDT, trans-nonachlor, chlordane

Organochlorine Exposure and Incidence of Diabetes in a Cohort of Great Lakes Sport Fish Consumers

Mary Turyk,¹ Henry Anderson,² Lynda Knobeloch,² Pamela Imm,² and Victoria Persky¹



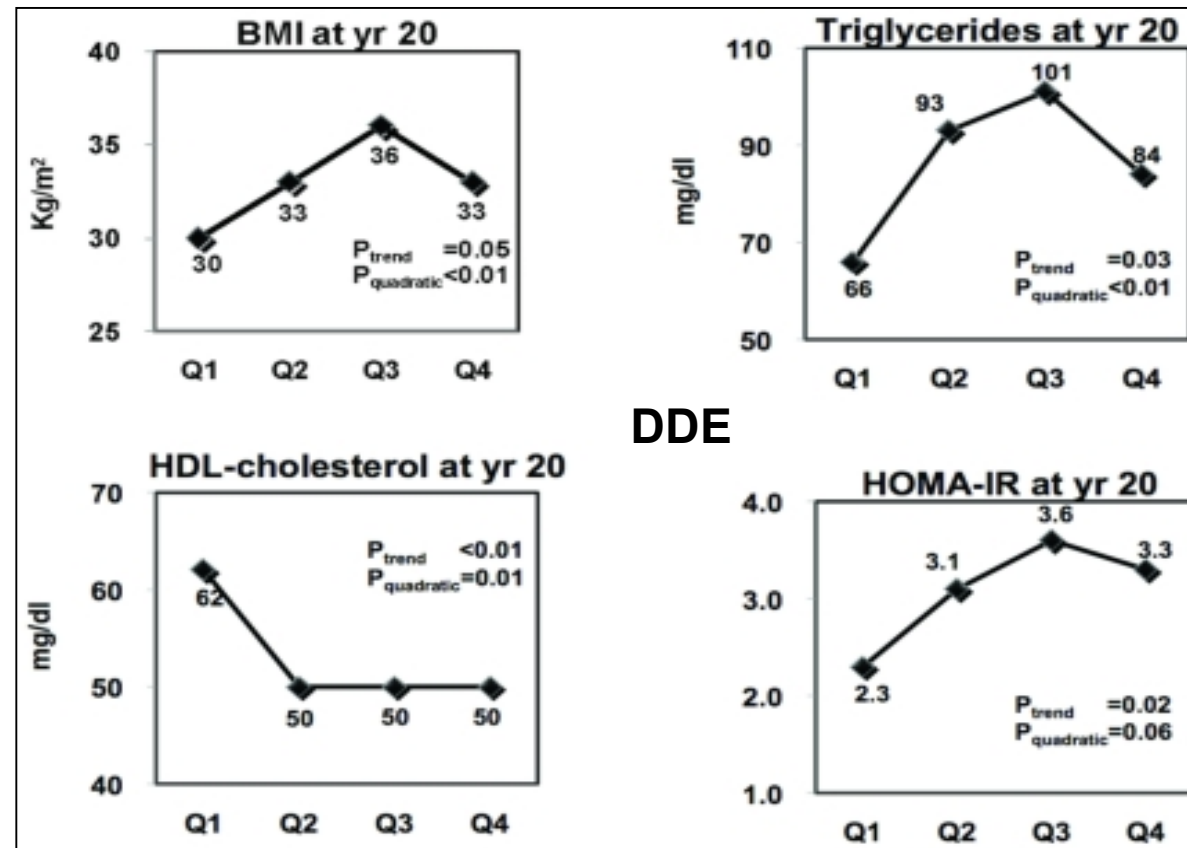
Etude prospective sur 15 ans (1990 à 2005) - 4200 sujets
L'imprégnation en DDE, mais pas en PCB et polybromés,
favorise le diabète

Low Dose Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls Predict Obesity, Dyslipidemia, and Insulin Resistance among People Free of Diabetes

Duk-Hee Lee¹, Michael W. Steffes², Andreas Sjödin³, Richard S. Jones³, Larry L. Needham^{3†}, David R. Jacobs Jr.^{4,5*}

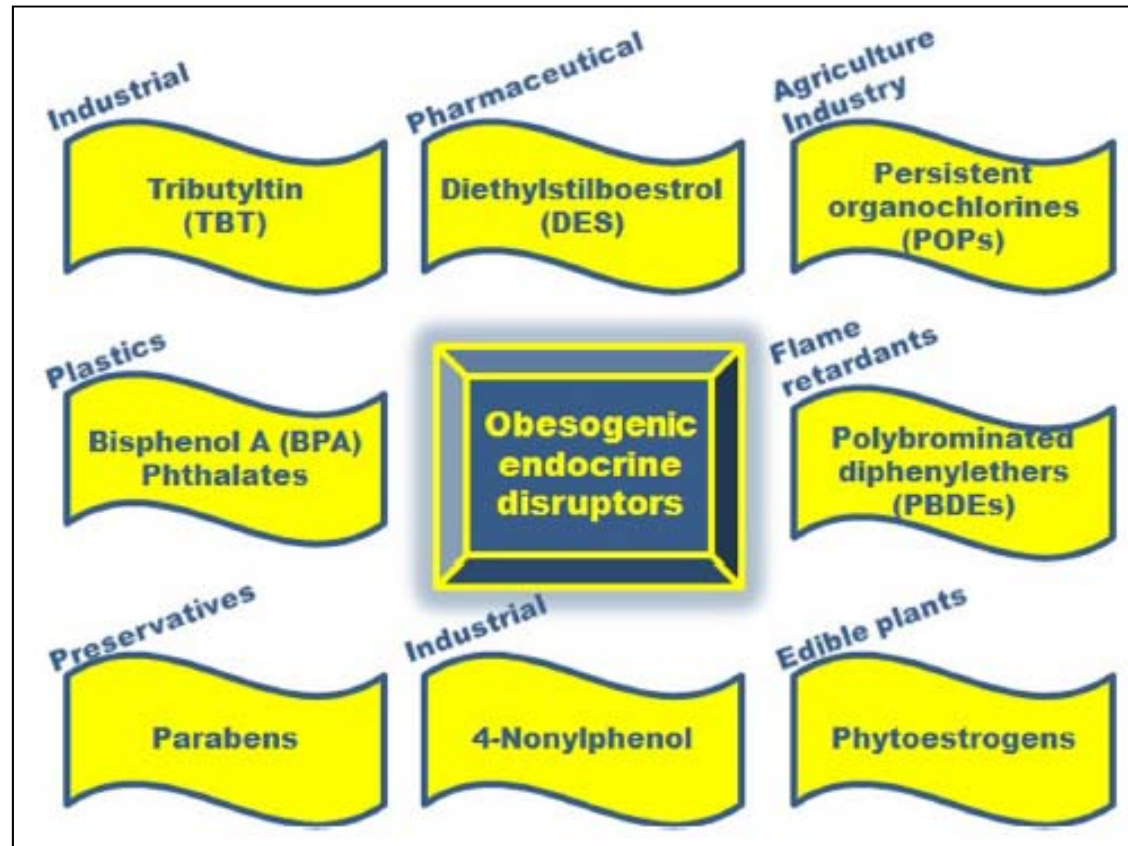
2011

Etude prospective
sur 20 ans sur
5115 sujets.

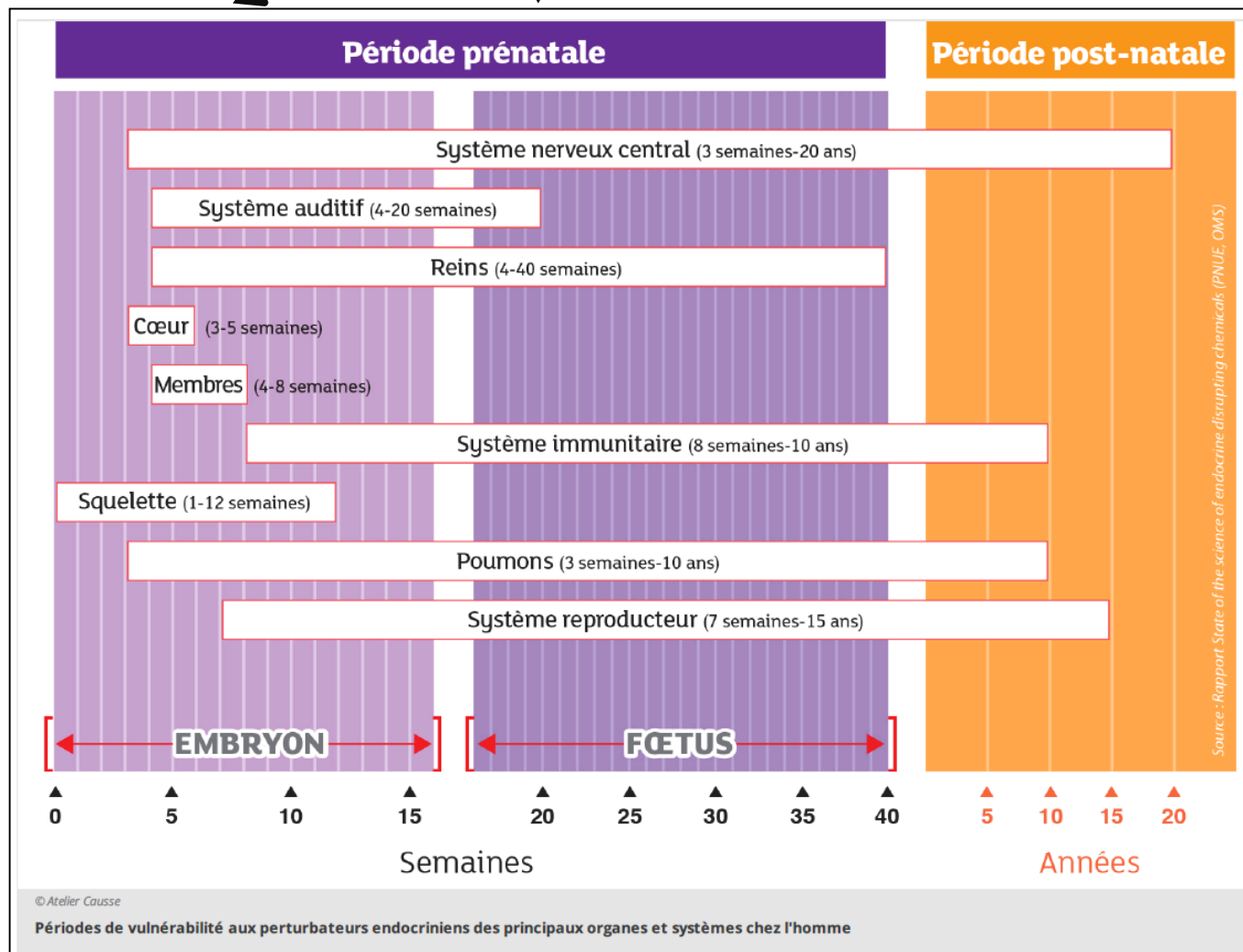
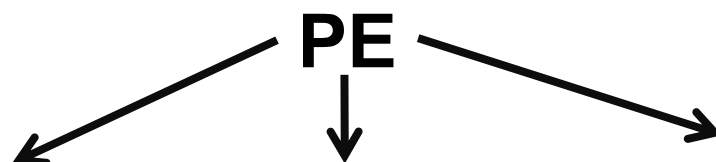


Endocrine Disruptors and Obesity

Philippa D. Darbre¹



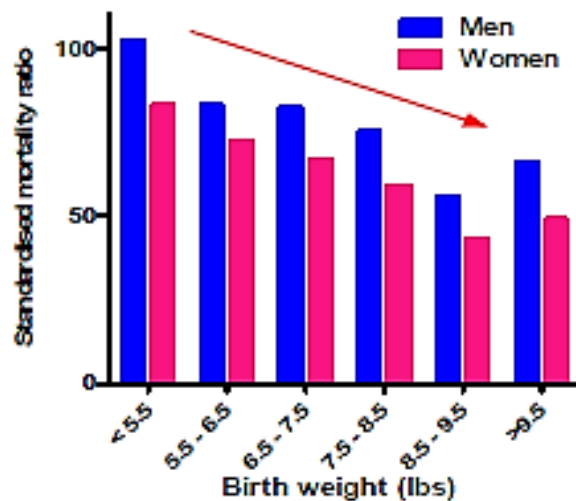
Ce n'est pas la dose mais la période qui fait le poison...



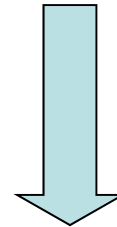
Epigénétique: le lien entre santé et environnement...

Observation : un faible poids de naissance prédispose à l'obésité aux troubles métaboliques. HTA et aux MCV plus tard dans la vie.

Mortality from coronary heart disease before 65 years in 15,726 men and women in Hertfordshire



THE BARKER THEORY



David J P Barker FRS CBE

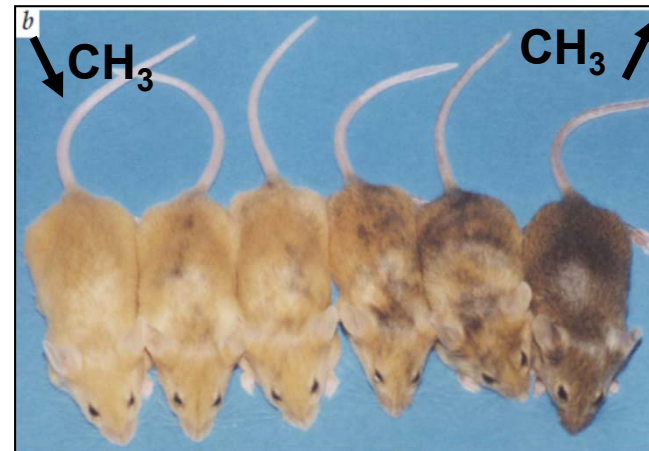
Hypothèse de Barker (David Barker, 1986): les pathologies peuvent être programmées lors du stade fœtal, et ne se manifester que plus tard dans la vie.

«origines développementales de la santé et des pathologies chez l'adulte»

Environnement nutritionnel et héritabilité épigénétique

La souris agouti:

couleur du poil et le statut métabolique dépendent du degré de méthylation du gène *agouti*.



Diabète
Obésité
+++

Wolff GL et al. FASEB J (1998)

+/-

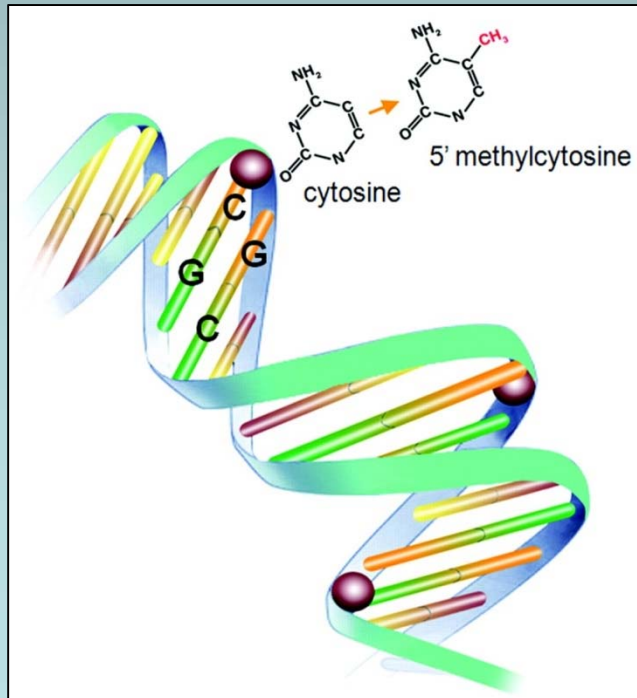
Lorsque des souris gestantes (brunes) sont nourries avec une alimentation pauvre en folates (vit. B9), la descendance aura une fourrure claire et développera le phénotype obèse.

Epigénétique: mécanisme rapide par lequel un organisme peut répondre à un changement environnemental sans changer son code génétique

Les modifications épigénétiques

1 - METHYLATION DE L'ADN

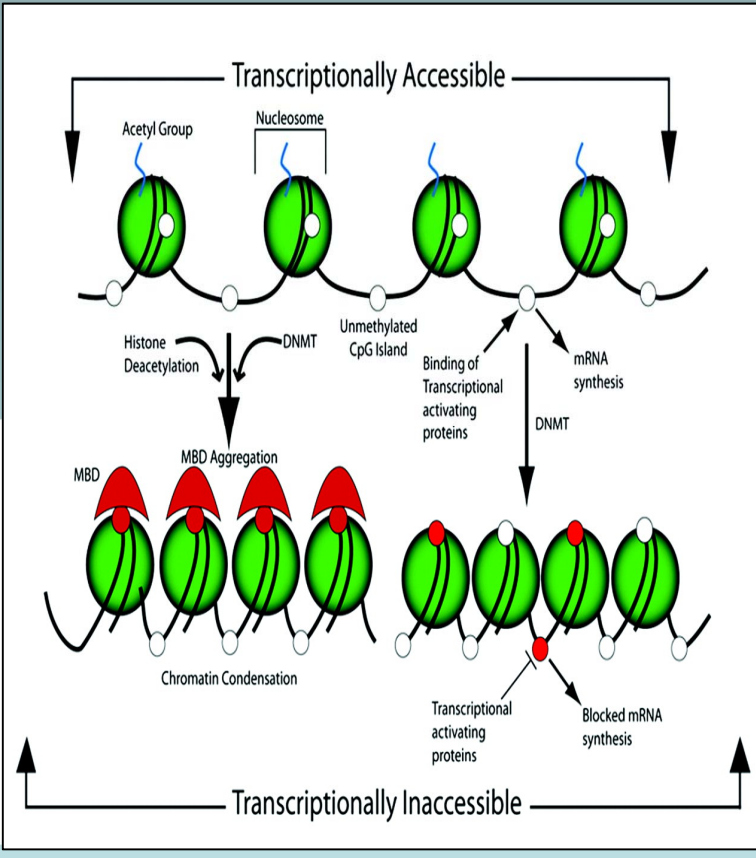
La méthylation de l'ADN chez les mammifères ne s'effectue que sur des résidus Cytosine (C) précédant un résidu Guanine (G)



6

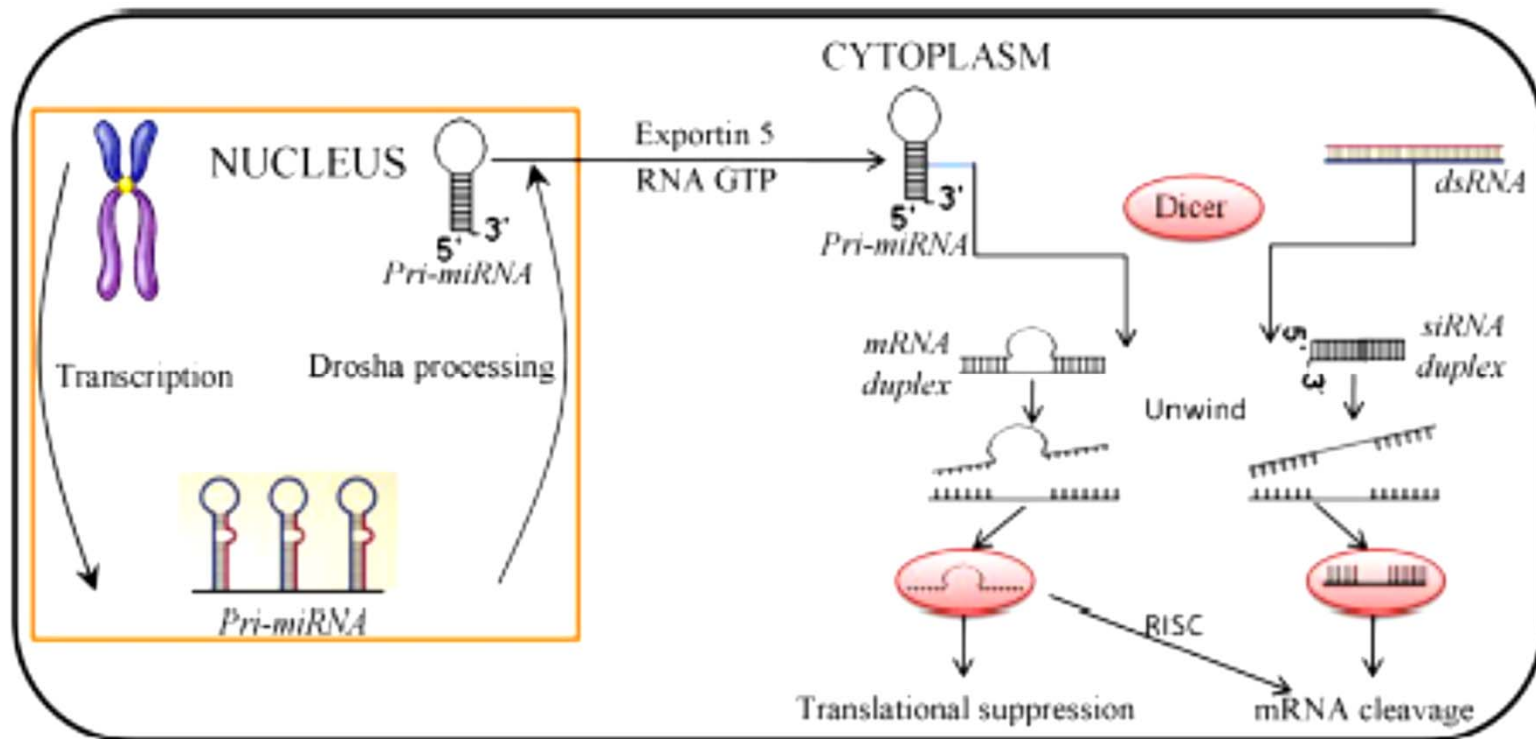
2 - MODIFICATIONS DES HISTONES

Le nucléosome, Octamère d'Histones :

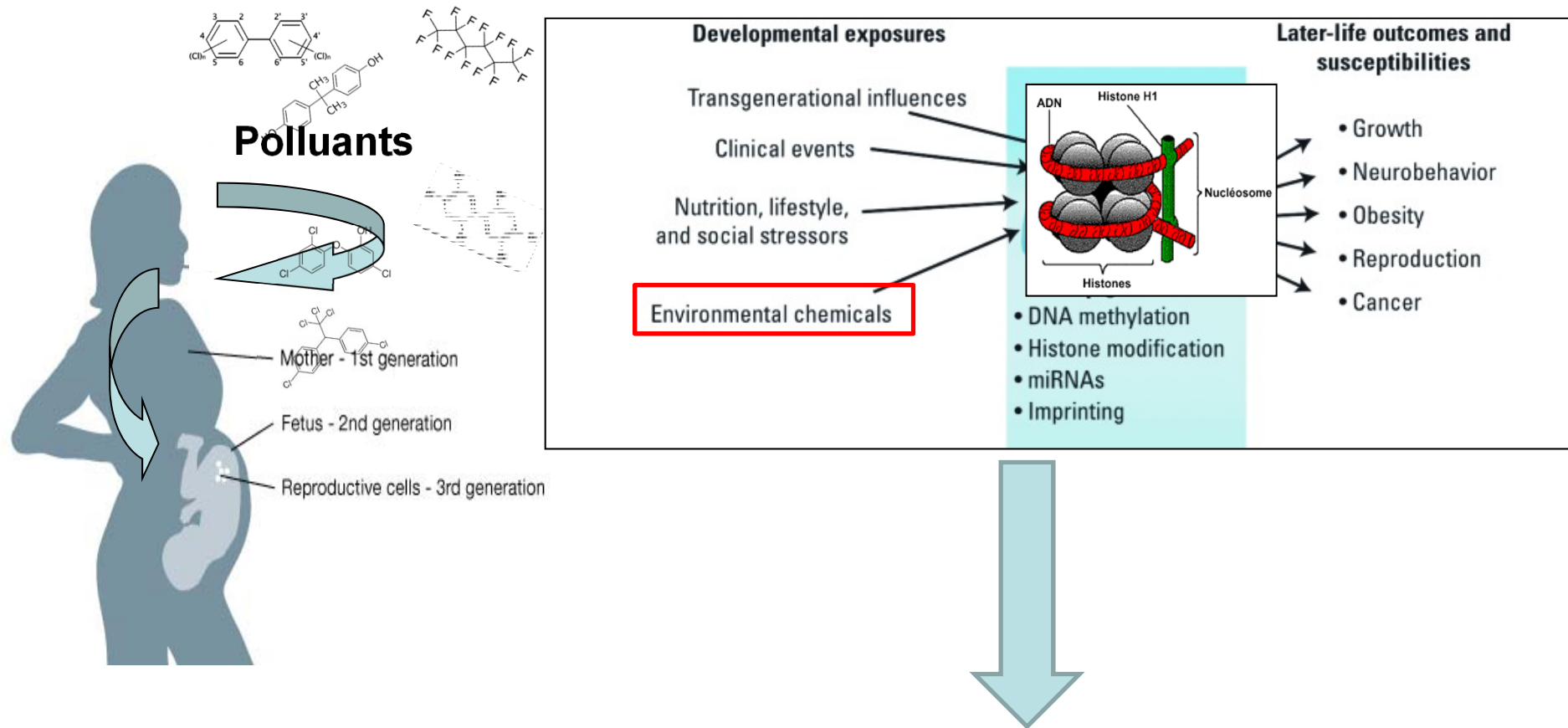


Les modifications épigénétiques

Les micro ARN



L'épigénome, un commutateur de l'expression des gènes sous l'influence de l'environnement



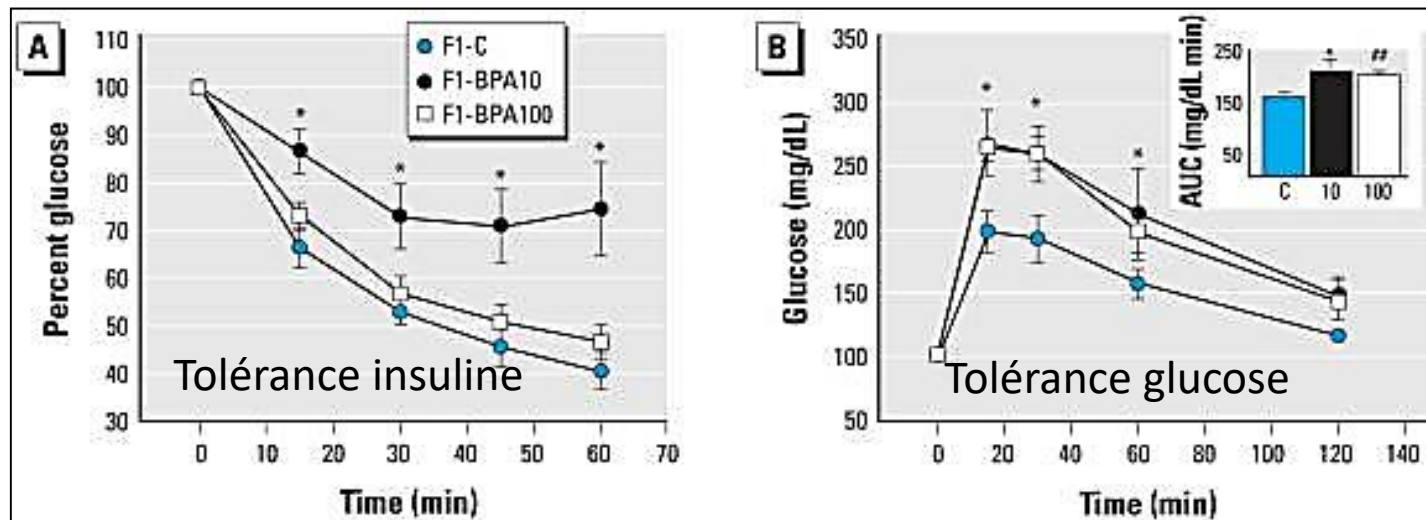
Origines développementales de la santé et des maladies

Bisphenol A Exposure during Pregnancy Disrupts Glucose Homeostasis in Mothers and Adult Male Offspring

Paloma Alonso-Magdalena,^{1,2} Elaine Vieira,^{1,2} Sergi Soriano,^{1,2} Lorena Menes,^{1,3} Deborah Burks,^{1,3} Ivan Quesada,^{1,2} and Angel Nadal^{1,2}

Environ Health Perspect 118:1243–1250 (2010).

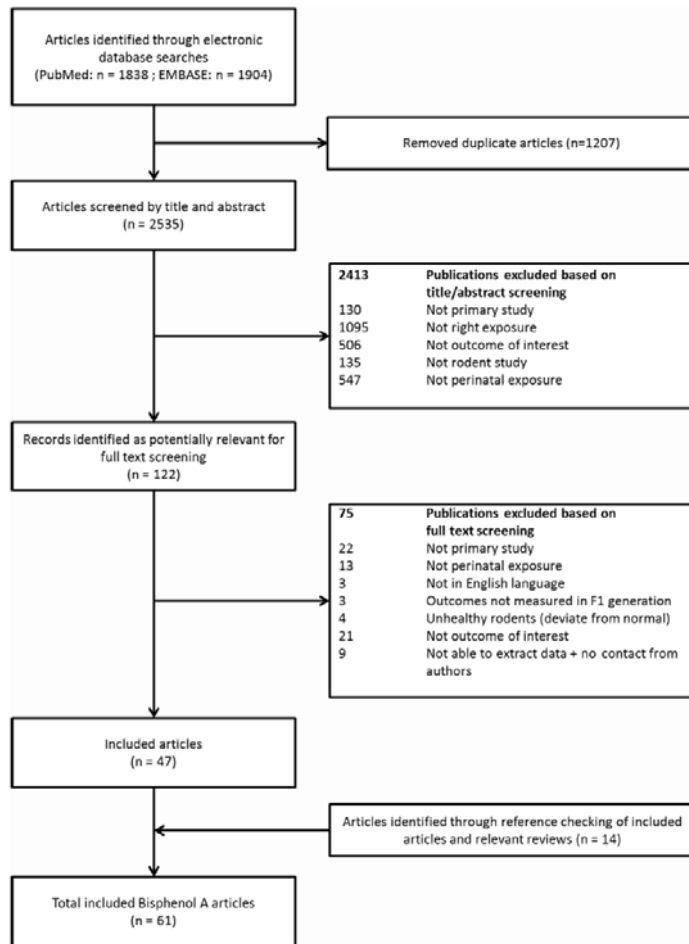
Souris OF-1 gestantes traitées BPA (J9-16) (10 et 100 $\mu\text{g/kg/j}$).



Perturbations de l'homéostasie du glucose chez les descendants mâles à +6 mois (pas chez les femelles)

Systematic Review and Meta-Analysis of Early-Life Exposure to Bisphenol A and Obesity-Related Outcomes in Rodents

Pim Nicolaas Hubertus Wassenaar,¹ Leonardo Trasande,^{2,3,4,5,6} and Juliette Legler^{1,7}



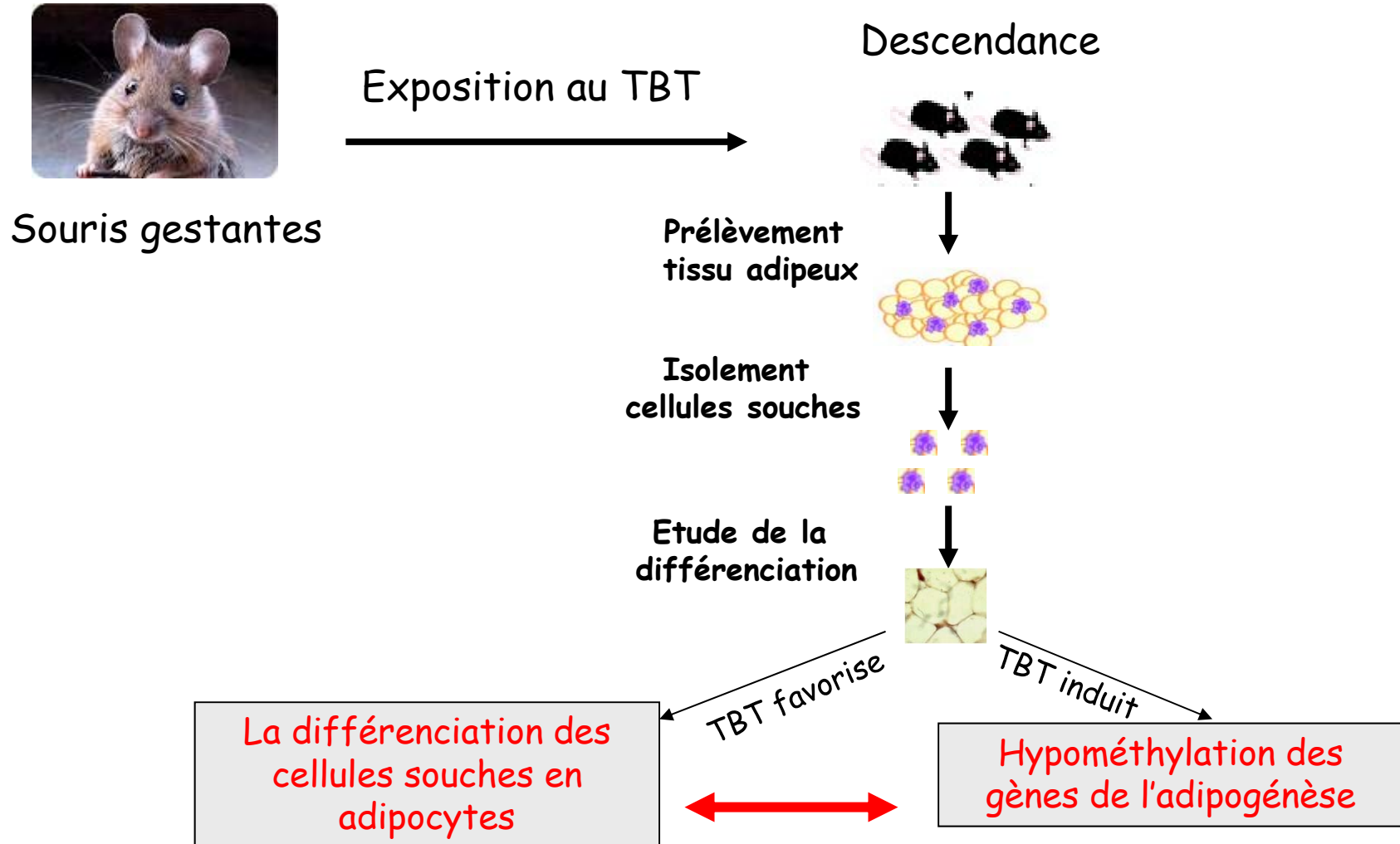
1: Flow chart of study selection process.

Chez le rongeur, lien entre l'exposition prénatale au BPA et l'adiposité et le niveau de lipides circulants

Prenatal Exposure to the Environmental Obesogen Tributyltin Predisposes Multipotent Stem Cells to Become Adipocytes

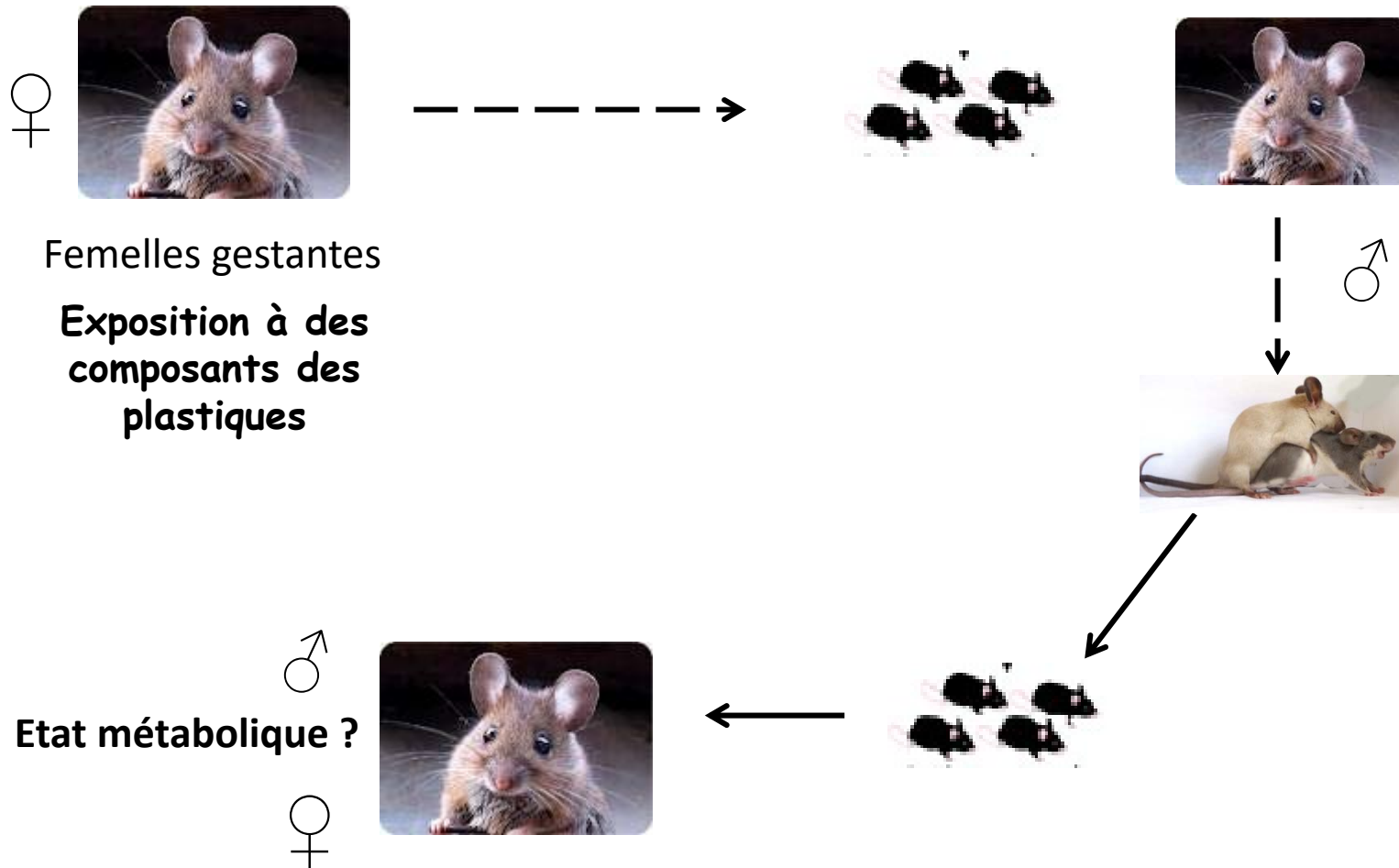
Séverine Kirchner, Tiffany Kieu, Connie Chow, Stephanie Casey and Bruce Blumberg

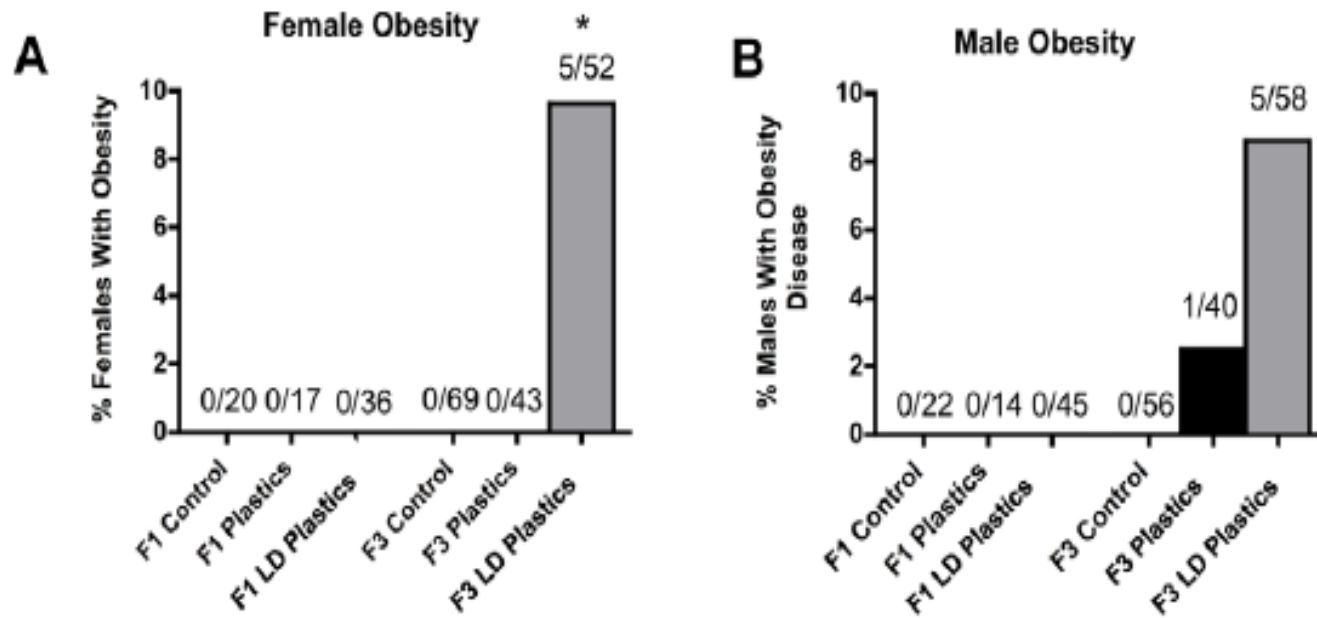
Mol. Endocrinol. 2010:



Plastics Derived Endocrine Disruptors (BPA, DEHP and DBP) Induce Epigenetic Transgenerational Inheritance of Obesity, Reproductive Disease and Sperm Epimutations

Mohan Manikkam, Rebecca Tracey, Carlos Guerrero-Bosagna, Michael K. Skinner*

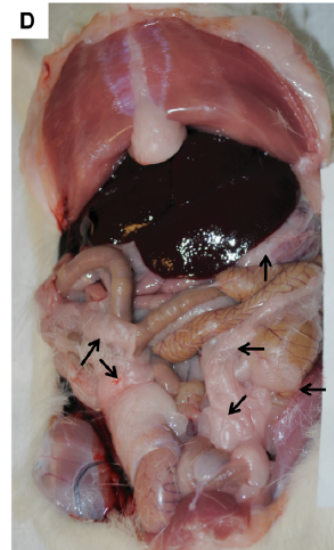




Non-Obese Rat Abdominal Fat Deposition



Obese Rat Abdominal Fat Deposition



Transmission
transgénérationnelle
de l'obésité

Transgenerational Inheritance of Increased Fat Depot Size, Stem Cell Reprogramming, and Hepatic Steatosis Elicited by Prenatal Exposure to the Obesogen Tributyltin in Mice

Raquel Chamorro-García,¹ Margaret Sahu,¹ Rachelle J. Abbey,¹ Jhyme Laude,¹ Nhieu Pham,¹ and Bruce Blumberg^{1,2}

¹Department of Developmental and Cell Biology, and ²Department of Pharmaceutical Sciences, University of California, Irvine, Irvine, California, USA

Environ Health Perspect 121:359–366 2013

Souris gestantes F1 exposées au TBT transmettent à la génération F3

une augmentation:

- du tissu adipeux blanc, d'adipocytes (taille et nombre),
- de la lipogénèse hépatique liée à une up-régulation des gènes de la lipogénèse

Review article

<http://dx.doi.org/10.6065/apem.2014.19.2.69>
Ann Pediatr Endocrinol Metab 2014;19:69-75

Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism

apem

Phthalate exposure and childhood obesity

Shin Hye Kim, MD,
Mi Jung Park, MD, PhD

Department of Pediatrics, Inje
University Sanggye Paik Hospital,
Inje University College of Medicine,
Seoul, Korea

**Méta-analyse de données épidémiologiques montrant que
l'exposition prénatale aux phtalates prédispose à l'obésité
durant l'enfance**

Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals during Pregnancy and Weight at 7 Years of Age: A Multi-pollutant Approach

Keren Agay-Shay,^{1,2,3} David Martinez,^{1,2,3} Damaskini Valvi,^{1,2,3} Raquel Garcia-Esteban,^{1,2,3} Xavier Basagaña,^{1,2,3} Oliver Robinson,^{1,2,3} Maribel Casas,^{1,2,3} Jordi Sunyer,^{1,2,3,4} and Martine Vrijheid^{1,2,3}

VOLUME 123 | NUMBER 10 | October 2015 • Environmental Health Perspectives

Les organochlorés: l'hexachlobenzène, le b-hexachlorocyclohexane, le PCB138 et le DDE augmentent le risque de surpoids d'un facteur 2,6 à l'âge de 7 ans lorsque la mère a été exposée à ces substances durant sa grossesse.

Exposition fœtale aux polluants et IMC chez l'enfant

Intrauterine Exposure to Environmental Pollutants and Body Mass Index during the First 3 Years of Life

Stijn L. Verhulst,¹ Vera Nelen,² Elly Den Hond,^{3,4} Gudrun Koppen,^{3,4} Caroline Beunckens,⁵ Carl Vael,⁶ Greet Schoeters,^{3,4} and Kristine Desager¹

VOLUME 117 | NUMBER 1 | January 2009 • Environmental Health Perspectives

Maternal levels of dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE) may increase weight and body mass index in adult female offspring

W Karmaus,¹ J R Osuch,² I Eneli,³ L M Mudd,² J Zhang,¹ D Mikucki,² P Haan,² S Davis²

Occup Environ Med 2009;**66**:143–149.

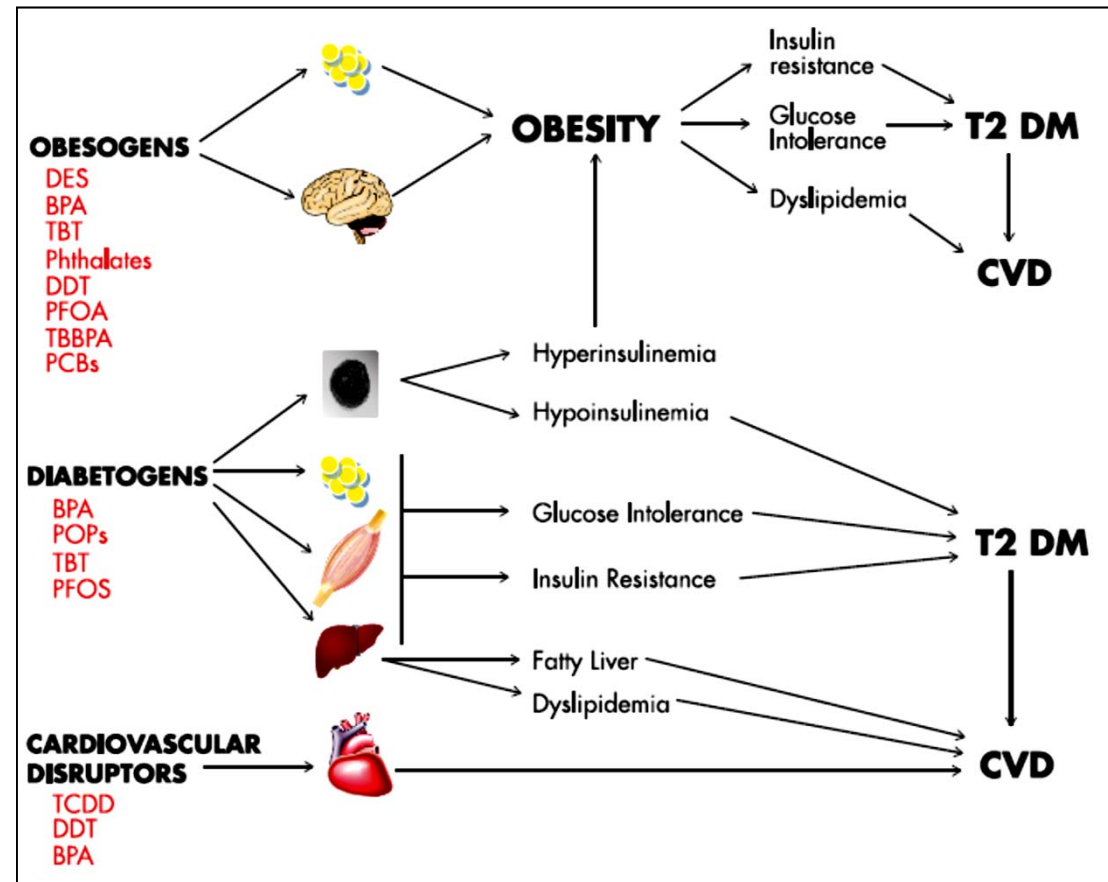
Prenatal Concentrations of Polychlorinated Biphenyls, DDE, and DDT and Overweight in Children: A Prospective Birth Cohort Study

Damaskini Valvi,^{1,2,3,4} Michelle A. Mendez,^{1,2,3} David Martinez,^{1,2,3} Joan O. Grimalt,⁵ Maties Torrent,⁶ Jordi Sunyer,^{1,2,3,4} and Martine Vrijheid^{1,2,3}

Environmental Health Perspectives • VOLUME 120 | NUMBER 3 | March 2012

Conclusion

Intégrer les PE dans la «malbouffe» et la sédentarité dans l'étiologie des maladies métaboliques et CV



COMMENTARY

Open Access

Parma consensus statement on metabolic disruptors



Heindel et al. *Environmental Health* (2015) 14:54
DOI 10.1186/s12940-015-0042-7

Merci de votre attention, vous pouvez reprendre une activité normale

