

# Les perturbateurs endocriniens

*Petite intro du prof :* Lorsque l'on parle de perturbateurs endocriniens, on parle d'un ensemble de molécules très différentes et principalement produites par l'industrie chimique, exogènes à notre organisme, elles ne sont pas nouvelles dans leur description scientifique puisque l'histoire commence ...

## I- OU TOUT A COMMENCÉ

### 1) Le DDT

L'histoire des perturbateurs endocriniens commence à la fin de la 2<sup>nd</sup>e Guerre Mondiale avec l'invention du **DDT**. C'est un **insecticide** qui a été utilisé de manière massive jusque dans les années 70. Paul Hermann Müller, l'inventeur du DDT, a reçu un prix Nobel de chimie pour la découverte de cette molécule et de ses propriétés insecticides en 1948.



*Ici une représentation du times des années 40, ou une ménagère américaine moyenne pour vivre en circuit court devait asperger ses cultures de DDT pour les protéger (lait, viandes, légumes).*

Le prix Nobel a permis d'utiliser à très grande échelle le DDT, notamment dans les cultures agricoles et l'**agroalimentaire en général**.

**Rachel Carson**, une zoologiste américaine considérée comme le pionnier des mouvements écologistes aux EU, a commencé à s'intéresser à la **dangerosité du DDT à la fin des années 50**. En effet, elle a remarqué que le nombre d'oiseaux (de rapaces surtout) diminuait dans les zones où était utilisé le DDT. L'action du DDT n'était donc pas que ciblée sur les insectes mais aussi sur d'autres animaux.

Dans son campus de Chicago, elle s'est rendue compte qu'en l'espace de 5 ans (depuis l'utilisation du DDT), la population d'oisillons avait presque disparu car les coquilles d'œufs se cassaient avant l'éclosion, ce qui ne permettait pas le développement de nouveaux aiglons.

Elle a vite suspecté le DDT car il était à l'époque utilisé grâce à des avions épandeurs qui contaminent donc tout le sol et tous les arbres, ce qui donnait une contamination directe des œufs. Elle a ainsi fait le lien avec l'intoxication de ses oiseaux, de plus ça collait avec ce qui se passait aux Etats-Unis puisque le DDT était le produit en vogue.

A tel point que l'on voit une publicité de colliers pour enfants appelée le "drapeau noir" qui empêchaient les piqûres de moustiques et qui étaient pleins de DDT (les enfants mordillant leur collier, on avait une imprégnation orale et un contact cutané permanent ...). Rachel en avait informé les autorités ce qui n'a mené à rien ...

*(ptit anecdote comme ça, Carson après avoir publié ses travaux a été décrit comme une femme hystérique complètement folle par les industries chimiques pour faire en sorte qu'elle ne soit plus pris au sérieux)*



## 2) Quelques observations des conséquences du DDT

D'autres observations viennent de Floride, près d'Orlando : une usine a déversé tout son contenu de production (notamment du DDT ++ ) dans un lac avoisinant. Il y a donc eu contamination de l'ensemble de la faune et de la flore du lac, y compris les alligators.

**Chez ces reptiles il a été mis en évidence une baisse de la fertilité : ils avaient moins de spermatozoïdes, des micropénis et des anomalies testiculaires comme les cryptorchidies** (les reptiles n'ont pas vraiment de cryptorchidies mais cela y ressemblait).

La même contamination a eu lieu dans les Everglades en Floride avec des dérivés du **DDT** (DDE, méthoxychlor) et des métaux lourds (**mercure**), ce qui a entraîné une baisse de la fertilité cette fois-ci chez des mammifères, chez les panthères précisément, une **diminution de fertilité chez les mâles** (testicules cachés, qui ne sont pas descendus durant la vie in utero, en intra abdominal ils ne sont pas à la bonne température pour produire des spermatozoïdes, cf BDR). On a donc pu voir les effets que pouvait avoir le DDT sur les espèces animales et on a commencé à parler de **composées reprotoxiques**.

On s'est beaucoup intéressés aux malformations du garçon et peu à celles de la fille car, dans la littérature, il y avait très peu de données sur le sexe féminin et le rôle des perturbateurs endocriniens chez les animaux.

La seule observation qui existait était celle d'un escargot, le pourpre de l'Atlantique (un mollusque), qui s'accrochait aux coques des bateaux sur les algues. Pour éviter d'avoir des algues sur les coques, on utilise une peinture qui contient du **TBT** (tributylétain) qui contamine les eaux ... **on a une virilisation des femelles : une destruction complète des gonades féminine** (du tissu ovarien) et l'apparition d'un **imposex**. Cet imposex est un pénis qui va apparaître chez l'escargot et qui n'existait pas auparavant.



On a à faire non pas à une activité oestrogénique cette fois-ci, mais bien à une activité androgénique. On a pu mettre en évidence des anomalies génitales (démasculinisation) dans le règne animal chez énormément d'espèces, alors qu'à priori ils ne devraient pas être exposés à ce genre de polluants ( DDT,PCB carcinogènes, perfluorés qu'on retrouve dans les textiles et accessoires culinaires...)

**On parle de polluants éternels qui contaminent plusieurs années** et leur présence dans le règne animal a éveillé la curiosité de certains médecins qui voient ce type d'anomalie chez certaines populations exposées à la pollution.

### 3) Définition

**Théo Colborn**, endocrinologue qui travaillait chez des enfants qui avaient des anomalies génétiques rares, notamment des anomalies thyroïdiennes, a évoqué que peut-être ces anomalies n'avaient pas un lien génétique mais environnemental. Le terme de perturbateur endocrinien (endocrine disruptor) est né en **1991** lors de la conférence de Wingspread. En français on ajoute la notion environnementale au terme "perturbateurs endocriniens environnementaux. "

L'étude des perturbateurs endocriniens a continué après les travaux de Rachel Carson, et notamment grâce à **Théo Colborn**. Théo Colborn a obtenu de nombreux soutiens, notamment de Al Gore le vice-président de Bill Clinton qui a fait une campagne sur le changement climatique. Les états-unis ont donc très rapidement été à jour sur ce terme de perturbateurs endocriniens.

La problématique des perturbateurs endocriniens est leur définition, à ce jour on utilise la définition de l'OMS : **molécule exogène à l'organisme qui va être capable de mimer ou bloquer l'action d'une hormone endogène, en entraînant un effet néfaste chez l'individu ou dans sa descendance, via un mode d'action endocrinien bien démontré.**

Cette définition pose pas mal de problèmes comme on le verra par la suite ...

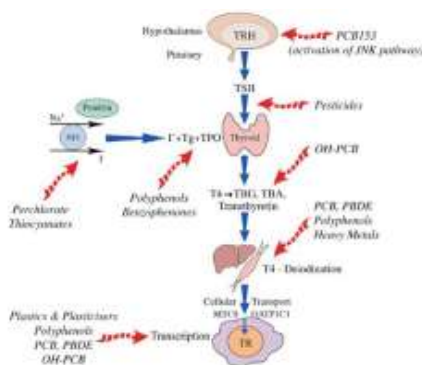
En termes scientifiques :

**Un perturbateur peut faire tout ce que fait une hormone dans notre corps** : lier tous les récepteurs naturels des hormones ou autres récepteurs membranaires ou nucléaires, ils peuvent aussi se lier à des protéines de transport de ces hormones ou à des enzymes. Ils vont donc moduler l'effet de l'hormone sur le corps, on dit qu'ils **miment ou bloquent l'action des hormones de manière illicite, à la fois dans l'espace et dans le temps** ce qui est une des problématiques majoritaires pour évaluer les conséquences de l'expositions aux perturbateurs endocriniens.

Exemple : l'axe de régulation de la thyroïde, assez simple dans la fonction endocrine :

L'hypophyse sécrète de la TSH, qui stimule la thyroïde qui va sécréter des hormones T4 et T3, qui bloquent le fonctionnement de l'hypophyse pour ne pas que le système s'emballle.

Chaque flèche rouge correspond à une cible d'action potentielle des PE (incorporation de l'iode, prot de transport, thyroïde ...)



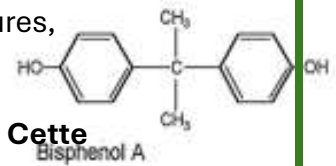
*Alors concernant le schéma, je ne vous conseille pas forcément de l'apprendre, c'est censé être du deuxième voir troisième cycle en endocrino donc apprenez un peu l'exemple écrit juste au-dessus, c'est déjà bien mais après vous faites comme vous voulez.*

On est donc bien au-delà de la def décrite par l'OMS.

Dans les PE on a pleins de molécules qui sont listées, on a une liste officielle de **l'ANSES qui a été publiée et contient 906 substances soit avérées soit suspectes soit présumées.**

On en retrouve globalement partout autour de nous, **et le plus connu à ce jour est le bisphénol A** qui a été très médiatisé.

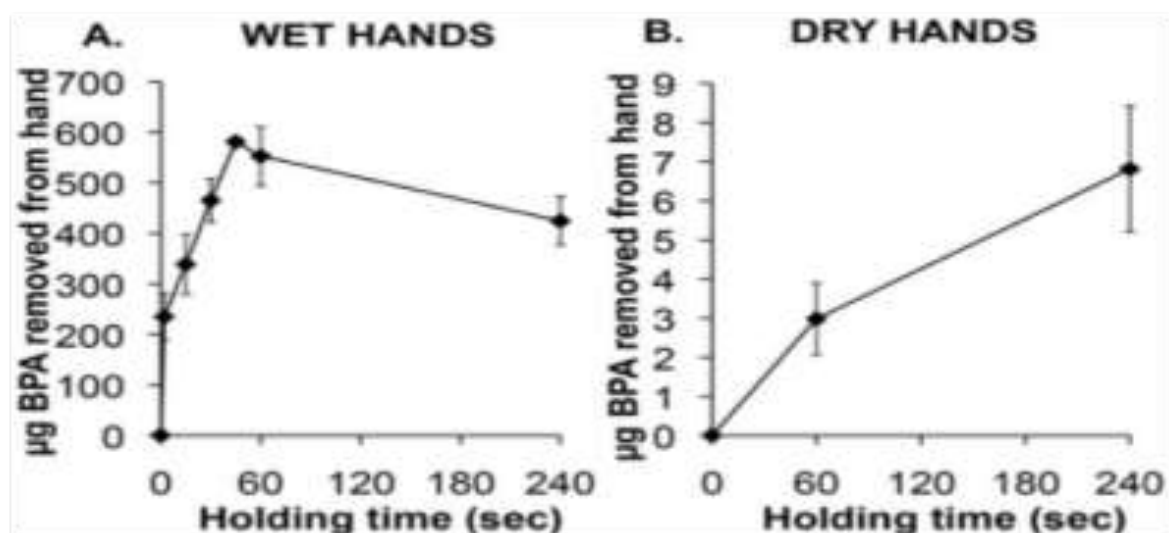
**Le bisphénol A** est une toute petite molécule qui ressemble aux **œstrogènes** (un substitut des œstrogènes), elle a 2 fonctions hydroxyle, 2 cycles hydrocarbures, avec une fonction phénol et 2 groupes méthyles au milieu qui



peuvent polymériser en un énorme polymère stabilisé par des ponts esters. **Cette molécule a un comportement de plastique, elle est très résistante et a été très utilisée par l'industrie, notamment dans l'impression des tickets de caisse**, la base était en bisphénol A à laquelle on ajoute des pigments puis en le chauffant les ponts esters se cassent et les pigments du ticket de caisse se libèrent et figent le ticket dans son état final. C'est d'ailleurs grâce à cet exemple que le bisphénol A a été régulé car ce ticket était un score de contamination majeure.

Pourquoi a-t-il fallu réguler le bisphénol A ? Tout simplement car on a un passage cutané de cette molécule très important et très rapide, qui atteint le niveau plasmatique de notre organisme. **La peau peut-être un vecteur très important pour le bisphénol A.**

*Petite explication : en regardant la molécule vous voyez qu'elle est très apolaire (cycle+symétrie bref) et la peau laisse passer les molécules apolaire ,ex : les crèmes grasses sont absorbées mais pas l'eau, donc c'est pour ça qu'elle peut passer par la peau, voila c'était une petite explication vous attardez pas dessus)*



Le diagramme de droite montre la pénétration du bisphénol A pour une peau sèche : très rapidement (quelques secondes) après le contact, du bisphénol A va être retrouvé dans la circulation sanguine avec un taux qui va atteindre à peu près 5-6 µg/L.

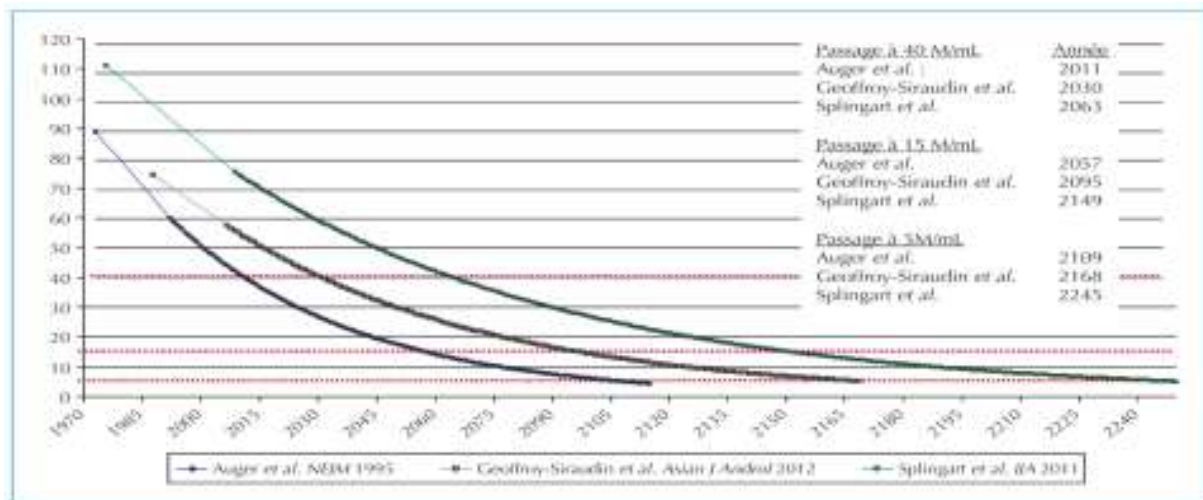
Le diagramme de gauche montre la pénétration avec des mains mouillées : la pénétration est toute aussi rapide mais la pénétration **est multipliée par 100**. Avec du gel hydroalcoolique, les mains sont mouillées toute la journée ce qui favorise la pénétration de bisphénol A.

La peau n'est donc non pas une barrière mais bien un vecteur, et cet exemple a permis de réguler au niveau européenne l'utilisation du bisphénol A.

## II- PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPRODUCTION MÂLE

Comme on l'a dit auparavant, l'activité des perturbateurs endocriniens se concentre sur l'activité des tractus reproducteurs, ce sont donc des molécules reprotoxiques, et on a essentiellement recueillis des données chez le mâle.

### 1) Quantité spermatique



Ici on a une évolution de la quantité de spermatozoïdes dans l'éjaculat depuis les années 70 jusqu'à 2240. L'étude a été réalisée sur les spermogrammes des donneurs de sperme du CECOS (donneur de sperme qui ont déjà eu des enfants et sont donc réputés comme fertiles).

Progressivement, il y a une **diminution** relativement drastique de la **quantité spermatique**. Info : on a dû revoir à la baisse les valeurs normales lors des spermogrammes depuis 20 ans

Les chercheurs ont ensuite fait une projection de la quantité spermatique (quantité de spermatozoïdes dans le sperme) dans les années à venir dans l'espèce humaine. Il y a 3 projections : une optimiste, une pessimiste et une probablement réaliste intermédiaire.

En rouge (pointillés), c'est la barre à partir de laquelle il n'est plus possible d'avoir un enfant de manière naturelle. On est obligés d'avoir recours à une assistance médicale à la procréation et à une fécondation in vitro.

Pour les plus pessimistes, **en 2045 tous les hommes seront en dessous de cette barre**. La procréation deviendra alors artificielle pour tous. Pour les plus optimistes, cela n'arrivera que dans une centaine d'années.

On a donc une problématique de quantité et qualité spermatique, ce qui en est principalement la cause est le cancer du testicule, notamment au Danemark.

## 2) **Cancer des testicules au Danemark**

Les études principales sur le sujet ont été menées au Danemark. **Ce pays a une particularité épidémiologique, car c'est celui avec le plus fort taux de cancer des testicules.**



Les chercheurs danois se sont donc intéressés à l'origine de ces cancers. D'un point de vue cartographique, en Europe, le cancer des testicules est centré sur la Norvège, le Danemark et l'Allemagne. Ici, on a quelque chose de radiaire depuis le Danemark. De plus, si l'on compare les résultats du Danemark avec ceux de la Finlande (ou le taux de cancer est faible), on s'attendait à avoir des prévalences similaires car ce sont 2 pays qui ont une situation géographique très similaire. Or, ce n'est pas le cas. Les chercheurs danois ont donc étudié les Finnois qui venaient habiter au Danemark. Lorsque le père ou un enfant migre de la Finlande vers le Danemark, ils ne présentent aucun souci de santé.

Si le père migre au Danemark et qu'il a un enfant dont la grossesse se déroule au Danemark, le risque devient le même que celui d'un enfant danois.

À travers cette observation, les chercheurs ont pensé qu'il y avait quelque chose dans l'environnement danois qui pouvait expliquer cette survenue de cancer des testicules.

Ils se sont de plus concentrés sur les différentes anomalies de la population qui sont au nombre de quatre et qui sont le plus souvent en lien avec ces anomalies spermatiques: **le cancer des testicules** (après la puberté), **les hypospadias** (anomalies de positionnement de l'urètre qui devient sur la face dorsale de la verge), cryptorchidie associée, des anomalies du spermogramme.

Une hypothèse a été faite selon laquelle ces anomalies surviennent très précocement dans la vie in utero et probablement en lien avec **non pas des molécules anti androgénique mais oestrogéniques**, car les oestrogènes ont une importance dans la division des spermatogonies.

*BDR (normalement vous le reverrez) : les œstrogènes sont les meilleurs anti-gonadotropes chez le garçon : cela va bloquer la FSH et la LH. Leurs présences vont donc empêcher le développement du testicule. Si l'on rajoute encore des œstrogènes,*

on peut même faire pousser une poitrine. Sans androgènes, les hommes auraient la même poitrine que les femmes.

L'un des œstrogènes bien connu à l'époque était le **distilbène (DES)** qui provoque des **cancers du vagin très spécifiques**. Il y a eu du temps avant de comprendre que des anomalies étaient aussi créées chez les garçons car la fréquence des anomalies étaient un peu moins grandes et concernaient principalement des anomalies spermatiques (problème de spermogramme). À la suite de grandes études, **on voit un gros risque d'hypospadias** (10x celui de la population générale). Il y a un grand risque de **cryptorchidie et un risque de cancer des testicules qui n'est pas significatif**.

Lorsqu'on regarde les travaux dans la littérature à propos de la dysgénésie testiculaire les enfants exposés in utero au distilbène ont un sur-risque de ces anomalies évoquées précédemment et lorsqu'on s'intéresse aux petits enfants qui n'ont pas été exposés in utero, ils sont également sujet à un risque augmenté de l'hypospadias et de cancer donc tout se passe in utero, on reviendra sur ce concept de programmation foetale, à l'intérieur du placenta nous sommes déjà exposés à des PE.

|                                 |   |  |  |
|---------------------------------|---|--|--|
| Hypospadias                     | OR 21.3 (6.5-70.1)<br>OR 4.9 (1-22.3)<br>8/97 vs. 0/300 $P < 0.001$<br>NS | Mother treated for infertility with IVF or not<br>Logistic regression<br>Same family exposed/controls<br>Retrospective study | Klip, [2]<br>Brouwers, [38]<br>Kalfá, [17]<br>Palmer, [39]<br>Potts, [40]<br>Titus-Ernstoff, [8] |
| Congenital defects in sons      | OR 1.53 (1.04-2.23)   | } Means of control?  |  |
| Congenital defects in daughters | OR 4.56 (1.27-16.34)  |  |  |
| Heart defects                   | OR 4.56 (1.127-16.34)   |  |  |

Ce sont les **effets transgénérationnels des perturbateurs endocriniens**. Les effets transgénérationnels ne sont pas fait par toutes les molécules. C'est le cas du DES (distilbène) et du bisphénol A.

### 3) **Imprégnation au bisphénol A au sang du cordon**

L'équipe du professeur Chevalier a tenté de mesurer ce qui se passait en termes d'imprégnation au bisphénol A. **Le bisphénol A est un œstrogène de synthèse**. Chez les adultes, il y a 2,5ng/mL de bisphénol A qui peut varier au cours de la journée, en fonction de ce que l'on consomme.

**Chez les enfants et adolescents, il y en a plus dans la circulation sanguine à cause du volume de distribution (cf physio) et de la consommation** (les enfants et adolescents mettent plus facilement les objets à la bouche, ne serait-ce qu'un stylo). Le bisphénol A est le revêtement principal des canettes de soda et de la boîte de conserve pour éviter la corrosion.

Au sang du cordon, on retrouve directement dès la naissance du bisphénol A avec des concentrations à peu près équivalentes au reste de la population. Le nouveau-né peut être contaminé uniquement par sa mère. Lorsque l'on compare cette concentration

sanguine à une concentration molaire, cela correspond à du  $10^{-9}$  molaire soit des nanomoles par litre. Ce sont des concentrations extrêmement faibles, un peu comme les hormones qui circulent dans le sang. Les industriels ont arrêté de tester le bisphénol A à  $10^{-5}$ M car il n'y a plus d'effet sanitaire chez les rongeurs.

Ce facteur de sécurité n'est pas suffisant pour protéger la population. **En effet, pour le bisphénol A, plus la concentration est élevée au sang du cordon, plus il y a une sur incidence de cryptorchidie +++** Quand le **bisphénol A** augmente, **INSL3** diminue donc plus de cryptorchidie.

*BDR : Il y a 2 parties de migration du testicule, la 1ere est abdominale, elle est liée à l hormone INSL3 dont la synthèse est bloquée par le bisphénol A. Le bisphénol A est donc un facteur de cryptorchidie dans l espèce humaine.*

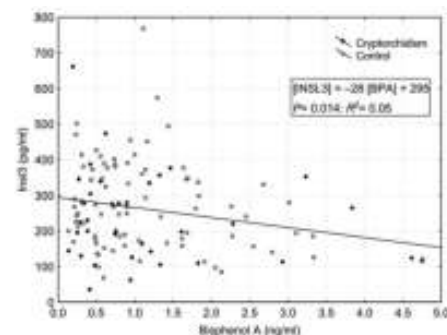
Plus de 95% de la population est exposée:

1,2 ng/ml au sang du cordon

4,5 ng/ml chez les enfants de 6-11 ans

3 ng/ml chez les ados de 12-19 ans

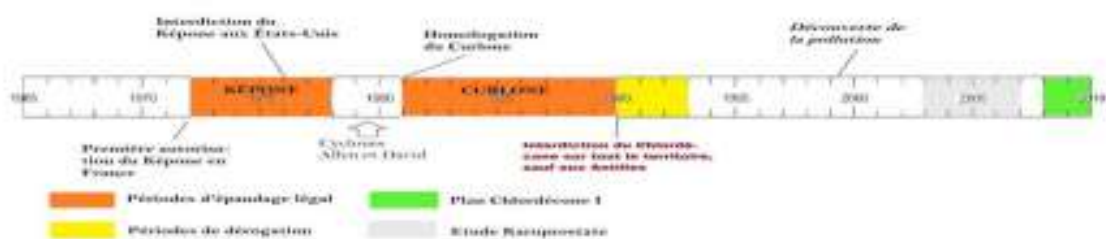
2,5 ng/ml chez les adultes



#### 4) Le chlordécone

Le **chlordécone (un insecticide)** est à l'origine d'un scandale sanitaire porté par la France notamment **aux Antilles françaises en Martinique et en Guadeloupe**, qui sont 2 îles produisant beaucoup de bananes. Le **charançon du bananier** est un nuisible qui va aller nicher sur le pied du bananier. Le bananier va pourrir de l'intérieur et va tomber. Un bananier pour se reproduire envoie une pousse un peu plus loin (comme les fraisiers). Si le pied est pourri, le stolon ne pourra pas se développer. **Le seul insecticide disponible était le chlordécone.**

Le chlordécone a été introduit pour la première fois aux États-Unis sous le nom de **Kepone**. Les États-Unis ont **interdit cette molécule dans les années 90 en raison d'une toxicité hématologique et rénale car des travailleurs d'une usine ont développé des leucémies aigües et des insuffisance rénales.**



Aux Antilles, son utilisation a continué sur des périodes dites « d'épandage légal ». Des



utérines, **des anomalies du vagin** notamment l'adénocarcinome du vagin typique de l'exposition au DES, **des problèmes de fertilité et un sur risque du cancer du sein presque multiplié par 2.**

Le DES n'est pas la seule molécule liée à ce risque carcinogène.

### 1) Cancer du sein

L'accord de CHDS en Californie aux débuts des années 60 a permis au-delà de 50 années de suivi de mettre en évidence que les filles qui ont le plus étaient exposées in utero au DDT et à ses dérivés sont celles qui ont le plus de risques de développer un cancer du sein, et ceci a aussi été rapporté pour les TCB qui sont des carcinogènes ou encore le bisphénol A on a donc une promotion tumorale car pour l'instant on ne peut pas dire que c'est une initiation tumorale mais bien une promotion.

L'autre effet qui lui a été très bien décrit dans la littérature, quand on expose des petites filles des oestrogènes elles vont se différencier plus rapidement et donc avoir une **puberté précoce**, apparition d'un bourgeon mammaire, de règles avant 8-10 ans

Ainsi les médecins confrontés à une puberté précoce regardent en premier lieu une précédente exposition à des perturbateurs endocriniens concernant la fonction ovarienne cela a été plus difficile à mettre en évidence car les études provenaient de pop qui étaient en centre d'infertilité (pop biaisé) si on regarde les données on voit que chez les patients les plus exposés on a une **augmentation du délai à concevoir** (on met du temps à tomber enceinte) mais pas de notions sur la capacité ovocytaire

#### *Cohorte CHDS*

*289 filles âgées de 28 à 31 ans, nées entre 1960 et 1963*

*Taux de grossesse diminue de 32% tous les 10 microg/L p,p'-DDT dans le sérum maternel*

#### *Effet anti-androgénique ??*

On sait depuis un peu plus de temps grâce à la Chine (un pays très pollué) qui a eu une politique de régulation des naissances ce qui a entraîné une inversion de l'évolution de la population et baissant leur pouvoir géopolitique mondial. La nouvelle politique en Chine est donc une politique nataliste. La Chine s'est donc intéressée à la raison pour laquelle sa population n'arrivait plus à avoir d'enfants et notamment à la pollution atmosphérique aux particules fines. **Les patients les plus exposés à la pollution sont ceux qui auront le plus de mal à avoir des enfants.** *(ca fait sens avec tout ce qu'on dit depuis le début)*

Ces courbes représentent le nombre de femmes n'étant pas encore enceintes en fonction du nombre de mois d'essais. La courbe du haut représente la population la plus exposée aux particules fines et celle du bas la population la moins exposée.

### 3) Effets du chlordécone sur les ovaires

On a très peu d'éléments sur l'ovaire et l'un des exemples les plus flagrants est celui du **chlordécone. Celui ci a montré une toxicité ovarienne.**

On a ici des ovaires de rongeurs qui ont une ovulation pluri folliculaire (il y a plusieurs petits par portée) avec un corps jaune (*cf BDR*), ce qui veut dire qu'un follicule est arrivé à maturation. At représente les atrésies : lorsque les follicules vont dégénérer.

Entre l'ovaire exposé et celui non exposé, on a l'impression qu'il y a un peu moins de corps jaune à l'intérieur. De manière plus fine, en effet, il y a moins de corps jaunes et surtout moins de follicules primordiaux (follicules de réserves) après exposition au chlordecone. **On a un véritable impact sur le capital folliculaire.**

**Le chlordécone est capable de détruire les follicules de réserve avant même qu'ils puissent rentrer en maturation** (en méiose). Ces modifications sont dites **épigénétiques** : elles ne sont pas liées à l'ADN mais à des marques portées par un génome.

C'est une modulation au niveau des histones de certains gènes au niveau de groupes méthyles (*S/o le flopeur tut de biocell*), qui vont entraîner l'atrésie prématurée des follicules primordiaux et expliquent cette baisse de réserves.

Dans la suite du cours on verra **qu'il n'y a pas que le tractus genital qui est touché par les perturbateurs endocriniens.**

On s'intéresse maintenant aux pathologies métaboliques.

### IV- LE DIABÈTE DE TYPE 2

Un des grands phénomènes épigénétiques liés à notre alimentation est le **diabète de type 2**. C'est une maladie qui est classée dans les maladies dégénératives liées à une anomalie d'action de l'insuline sur son récepteur. C'était une maladie souvent liée à des gens obèses. Sa prévalence a commencé à augmenter à travers le monde et évolue très rapidement.

L'OMS avait prédit environ 300 millions de diabétique de type 2 à travers le monde en 2030.

En 2014, il y avait 382 millions de diabétique à travers le monde. Les prédictions ont été relevées à la hausse en estimant un peu moins de 600 millions de diabétiques en 2035 à travers le monde.

En 2021, il y avait **536 millions** de patients diabétiques à travers le monde on avait donc déjà dépassé les prévisions et les projections de l'OMS d'ici 10 ans seraient

aux alentours de 850 à 950 millions de diabétique à travers le monde (15% de la population mondiale).

Certains continents emportent la prévalence notamment l'Asie du Sud-Est et l'Océanie.

Jusqu'en 2015, on pensait que l'obésité était le seul facteur de risque du diabète de type 2 et que les prévalences de ces deux maladies étaient liées . **En effet, le continent nord-américain est extrêmement touché par l'obésité comme les états du golf et en moindre l'Amérique du sud et l'Europe.**

Néanmoins, on a vu précédemment que l'Asie du sud est et l'Océanie étaient les principaux concernés par le diabète, ce qui n'est pas le cas pour l'obésité

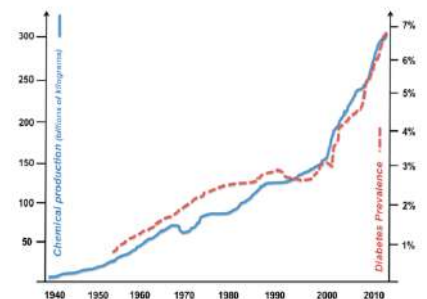
Il existe des facteurs de risques bien connus du diabète de type 2.

Nous sommes passés de chasseurs cueilleurs à **ultra sédentaires** (ref du prof a homer simpson ), les facteurs de risques principaux sont l'hérédité, l'obésité, plus on prend de l'âge et puis surtout les antécédents de diabète pendant la grossesse.

On sait que tous les **patients diabétiques du type 2 ne sont pas tous obèses**, il y a donc d'autres pathologies qui pourraient expliquer l'augmentation de sa prévalence à travers le monde

L'environnement a été mis en avant notamment sur le côté alimentaire et sédentaire, les produits ultra transformés ont été ciblés pour leur mauvaise qualité mais peu pour les molécules polluantes qu'ils apportent. Certains auteurs ont regardé ce que donnaient ses produits chimiques en regard de la prévalence du diabète de type 2.

Par exemple, sur ce schéma, on peut voir que la courbe de production des produits chimiques aux États-Unis après la deuxième guerre mondiale se superpose avec la courbe de prévalence du diabète de type 2. On pourrait ajouter la courbe de l'obésité et on aurait une troisième courbe superposable, on pourrait dire que l'un explique l'autre donc supposer que la production de produits chimiques et le diabète entraîne de l'obésité, or ce n'est pas le cas. C'est un **facteur de confusion**.



D'autres études récentes ont montré que certains pesticides comme le ddt pourraient être liés à l'augmentation de cette prévalence, l'utilisation des plastiques, les additifs

alimentaires. A contrario les **engrais fertilisants n'auraient que peu d'impact sur la prévalence.**

Les équipes américaines ont chiffré les données d'Europe du Nord pour calculer le coût de prise en charge de santé de la pollution. **Il y a environ 42 000 cas d'obésité infantile par an liés seulement au bisphénol A. Pour le DDT et son métabolite, on est à 30 000 cas de diabète de type 2 chez l'adulte par an en Europe.** Pour les coûts de santé, on dépasse le milliard d'euros pour l'Europe en ce qui concerne l'obésité et un peu moins pour le diabète. Ne pas se préoccuper de la pollution serait donc une grave erreur financière pour les politiciens.

Il y a des arguments qui lient l'obésité et le diabète à la pollution notamment des incidents aigus d'exposition comme celui de **SEVESO qui augmente de 50% le risque d'avoir un diabète dans la population qui a été exposée à la dioxine.**

On a la même chose avec l'agent orange de la guerre du Viêt Nam. L'agent orange servait à démoustiquer et enlever une partie de la forêt vietnamienne et repérer les ennemis plus rapidement. Ce n'est pas le pilote qui était exposé mais le personnel qui chargeait les bidons d'agent orange sur les avions. Ce personnel a un sur risque de diabète de type 2.

L'explosion d'une usine à Yucheng en Chine a contaminé toute une rizière et une ville avec de la dioxine et des PCB causant de nouveau un sur risque de diabète de type 2.

**Ce qui est intéressant dans toutes ces études, c'est que le sur risque est systématiquement porté par la femme** (fois 3 par rapport au risque des hommes). Il y a une susceptibilité individuelle mais aussi un **dysmorphisme sexuel** (on ne répond pas de la même façon en fonction de son équipement hormonal de départ).

En dehors de ces accidents il est difficile d'utiliser des données épidémiologiques car les populations sont très exposées et donc les groupes fortement biaisés.

Cohorte de nantes, début des années 2000, a mis en évidence que ceux qui avaient les plus fortes concentrations urinaires en **bisphenol**, il a mis en évidence que ceux avec le taux le plus élevés avaient le plus grand risque de développer un **diabète**.

Et lorsque l'on sépare selon les imc, on voit que ceux qui ont le poids le plus normal ont le plus de risque de diabète, ce qui veut dire que si on enlève les autres facteurs de risques et bien les polluants ont un rôle très important.

Le DT1 est plutôt celui de l'enfant, on a cherché une cause environnementale car sa distribution est non uniforme à travers le monde, mais plusieurs facteurs de risques ont été incriminés et le plus pertinent à ce jour serait la pollution, les données anglaises ont permis de le confirmer.

Le cluster d'exposition est lié à une forte pollution atmosphérique, notamment l'exposition aux particules fines. On avait dans ces zones une sur incidence du diabète de type 1 avec une pollution aux particules fines et notamment au dioxyde d'azote.

L'autre problématique du diabète est celle de la pollution atmosphérique, notamment à l'étang de Berre, à côté de Marseille, entouré par des usines, qui a un sur risque de diabète de type 1. Il est l'un des traceurs de santé publique France actuellement avec des études de sécurité pour déterminer quel polluant est responsable et pour savoir s'il s'agit d'une pollution atmosphérique ou d'une contamination de l'eau utilisée dans la région. L'hypothèse privilégiée est celle de la pollution atmosphérique car on peut recouper cette situation avec des données en Angleterre.

Le **diabète de type 1** est sûrement lié à la **pollution atmosphérique**.