

Perturbateurs endocriniens : responsabilités dans l'obésité et le diabète de type 2

Endocrine disruptors: Responsibility in obesity and type 2 diabetes

N. Chevalier^{1,2,3}, P. Fénichel^{1,2,3}

¹ Service d'endocrinologie, diabétologie et médecine de la reproduction, Hôpital de l'Archet 2, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice.

² Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) UMR U1065/UNS, Centre Méditerranéen de médecine moléculaire (C3M), Équipe 5 « Environnement, reproduction et cancers hormono-dépendants », Nice.

³ Université de Nice-Sophia Antipolis, Faculté de Médecine, Institut Signalisation et Pathologie (IFR 50), Nice.

Résumé

Les perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) sont des molécules naturelles ou chimiques capables d'interférer avec le système endocrinien, mais également de perturber les voies de signalisation du métabolisme glucidique et lipidique. Ils sont ubiquitaires dans notre environnement quotidien, et impliqués dans de nombreuses pathologies, parmi lesquelles des anomalies de l'axe reproducteur et les cancers hormono-dépendants (sein, testicule, prostate, colon). Chez l'homme, les accidents d'exposition ont montré un lien direct entre exposition à certains polluants organiques persistants et survenue d'un syndrome métabolique ou d'un diabète de type 2 (DT2) dans les années qui ont suivi des expositions aiguës. Ces données ont été confirmées à plus grande échelle, dans des études épidémiologiques longitudinales, qui ont mis en évidence des concentrations plus élevées de PEE chez les patients obèses et/ou atteints de DT2, notamment de polluants organiques persistants (POPs), qui doivent donc être considérés comme des facteurs de risque à part entière d'insulino-résistance. Leur participation dans l'épidémie d'obésité et de DT2 ne semble plus faire de doute, et son coût annuel a d'ailleurs été estimé à plus de 20 milliards d'euros par l'Union Européenne.

Mots-clés : Diabète de type 2 – obésité – perturbateurs endocriniens – polluants – estrogènes – programmation fœtale.

Summary

Endocrine disrupting compounds (EDCs) are natural or synthetic molecules found in everyday products (plastic bottles, metal cans, toys, cosmetics, pesticides...) and used in the manufacture of food. They can interfere with different hormonal pathways (synthesis, secretion, transport, activity and/or elimination), but also with glucose and lipids metabolism. Therefore, they can induce a wide range of adverse effects (developmental and reproductive effects, hormone-dependent tumors, such as breast, testis, colon or prostate cancers). Epidemiological studies in humans together with accidental acute exposure reports strongly suggest an association between metabolic syndrome and type 2 diabetes (T2D) and exposure to persistent organic pollutants (POPs), which must be considered as insulin resistance factors. There is now sufficient evidence suggesting that EDCs may also explain an important part in the incidence of metabolic diseases (metabolic syndrome, obesity, and T2D), with an attributable direct cost estimated at €20 billion in the EU.

Key-words: Diabetes – type 2 diabetes – obesity – endocrine disruptors – pollutants – estrogens – fetal programming.

Correspondance

Nicolas Chevalier

Département d'endocrinologie, diabétologie & médecine de la reproduction
Hôpital de l'Archet 2
151, route de Saint-Antoine de Ginestière
CS 23079
06202 Nice cedex 3
chevalier.n@chu-nice.fr

Concept de perturbation endocrinienne

- Depuis la fin du XIX^e siècle, la révolution industrielle s'est accompagnée d'une utilisation croissante, et quasiment ubiquitaire, de produits chimiques, polluants ou non. De nombreux chercheurs ont établi des connexions entre exposition à des produits chimiques et des anomalies chez les animaux et chez l'homme, en particulier dans la région des Grands Lacs (États-Unis) fortement industrialisée [1]. Défini en juillet 1991, lors de la conférence de Wingspread (Wisconsin, États-Unis), le terme de perturbateur endocrinien environnemental (PEE ; ou EDC, pour *endocrine-disrupting chemicals*) [2, 3] décrit actuellement toute substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, étrangère à l'organisme, capable d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et, ainsi, induire des effets délétères sur l'individu et/ou sa descendance, qu'il s'agisse de pathologies chroniques du développement, de la reproduction, de cancers hormono-dépendants, ou de pathologies métaboliques [4].

- Plus de 90 000 composés anthropiques chimiques sont couramment utilisés, principalement dans l'industrie chimique et/ou phyto-sanitaire [3]. Parmi eux, les composés reconnus comme PEE constituent un groupe très hétérogène, au sein duquel on retrouve des solvants industriels et leurs déchets (polychlorobiphényles [PCB], dioxines), des plastiques (2,2'-bis-4-hydroxyphenyl-propane, ou bisphénol-A [BPA]), des plastifiants (phtalates), des pesticides (méthoxychlor, chlorpyrifos, dichlorodiphényltrichloroéthane [DDT]), des fongicides (vinclozoline), et des agents pharmacologiques (diéthylstilbestrol [Distilbène[®], DES] ; mycotoxines, comme la zéaralénone). À ces produits synthétiques, s'ajoutent les substances naturelles retrouvées dans l'alimentation humaine comme additifs de l'alimentation animale (notamment les phyto-oestrogènes, les isoflavonoïdes et les lignanes contenus dans le soja, la luzerne, le lin..., comme la génistéine et le coumestrol). Ces produits sont largement répandus dans notre environnement quotidien, dans

l'air, dans l'eau, dans les objets usuels, ainsi que dans la chaîne alimentaire en tant que contenant, cosmétiques, surfactants, conservateurs, retardateurs de flamme..., y compris dans l'alimentation pour les nouveau-nés et les enfants [2, 4]. Les sources d'exposition sont diverses, et peuvent varier autant dans le temps que dans l'espace. Habituellement, les PEE sont dispersés dans l'air ou dans le sol où ils contaminent les nappes d'eau souterraines : les mélanges rejoignent ainsi la chaîne alimentaire *via* l'eau de boisson et le cycle alimentaire vers les animaux supérieurs. En général, ils ont une mauvaise solubilité dans l'eau, mais forte dans les graisses, conduisant ainsi à leur accumulation dans le système adipeux [4]. En effet, ces produits sont théoriquement métabolisés par le foie, impliquant leur oxydation par des enzymes de détoxification (principalement les cytochromes p450), puis glucurono- ou sulfo-conjugués, permettant leur élimination rénale ou entérale. Cependant, compte tenu des capacités limitées de détoxification hépatique et d'une longue demi-vie, ces produits vont être bioaccumulés pour plusieurs années dans le tissu adipeux compte tenu de leur caractère le plus souvent lipophile (c'est le cas, notamment, pour les pesticides organochlorés, les dioxines...) [3]. À l'inverse, d'autres PEE (comme le BPA) peuvent être métabolisés très rapidement, mais compte tenu de leur présence quasi-ubiquitaire dans l'environnement, leur exposition devient permanente et prolongée, et donc potentiellement dangereuse pour des populations plus fragiles, ou à des périodes clé du développement (femmes enceintes, enfants en bas âge) [4]. Il est d'ailleurs prouvé que l'ensemble de la population présente des taux faibles, mais détectables, de BPA, autant au niveau urinaire que sanguin et ce, dès la naissance [5].

- Les cibles des PEE sont multiples. Si les premiers effets décrits concernaient essentiellement les gonades, la thyroïde et les surrénales [6], on sait actuellement que les PEE peuvent interférer avec tous les systèmes endocrines de l'organisme, mais également au niveau du système nerveux central, du système lymphoïde, du système cardiovasculaire

et du tube digestif [4]. Par ailleurs, si la description initiale des PEE impliquait un mode d'action *via* des récepteurs hormonaux nucléaires aux stéroïdes (estrogènes, progestérone, androgènes, hormones thyroïdiennes, acide rétinoïque), il est reconnu actuellement que les modes d'action sont beaucoup plus complexes et peuvent faire intervenir des récepteurs membranaires, des récepteurs non nucléaires, des récepteurs orphelins (comme AhR [pour *Aryl hydrocarbon Receptor*], ou GPR30) et différentes voies de signalisation enzymatique [4]. Ainsi, la perturbation endocrinienne se caractérise, non pas par un effet toxique, mais plutôt par une modification du système endocrinien empêchant l'organisme d'interagir convenablement avec l'environnement, et donc susceptible d'entraîner un effet toxique en cas de modification des régulations homéostatiques.

- Les mécanismes d'action des PEE sont, par ailleurs, complexes et non prévisibles [7, 8], et n'entraînent habituellement pas une mort cellulaire immédiate. En effet, le concept toxicologique habituel est celui d'une relation linéaire entre dose et effet, ce qui a conduit à définir une dose journalière acceptable (ou DJA) qui doit garantir qu'une exposition chronique à un produit toxique est sans effet sur la santé humaine en deçà de ce seuil. Néanmoins, de multiples observations ont rapporté que les PEE étaient capables d'induire des anomalies à de très faibles doses, voire uniquement par leur présence, alors que, paradoxalement, ils peuvent n'avoir qu'un effet faible ou nul à forte dose. Certains PEE peuvent également avoir une activité selon une courbe en U ou en U inversé (également appelées courbes non monotoniques), ce qui est classiquement observé pour les hormones et les neurotransmetteurs [3, 4, 9-11].

- Un autre point important à considérer est celui de l'âge à l'exposition. En effet, l'exposition d'un adulte à un PEE peut avoir des conséquences très différentes de celles observées chez le fœtus ou chez l'enfant. L'exemple le plus démonstratif a été apporté par la thalidomide, utilisée comme sédatif et anti-émétique chez les femmes

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5656612>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5656612>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)