

*Séance du 12 décembre 2022***Perturbateurs endocriniens et diabète : mythe ou réalité.****Claude JAFFIOL**

Président honoraire de l'Académie nationale de médecine

MOTS CLÉS

Perturbateurs endocriniens, diabète de type 2, obésité, épigénétique, microbiote, mitochondrie, prévention

RÉSUMÉ

De nombreux arguments expérimentaux et épidémiologiques conduisent à impliquer, à côté des facteurs de risque traditionnels, plusieurs perturbateurs endocriniens dans l'épidémie actuelle d'obésité et de diabète de type 2. Leur action pathogène est conditionnée par leur profil d'action non monotone, l'effet cocktail et l'importance de certaines fenêtres de sensibilité au cours des périodes fœtale et néonatale. Ils interfèrent par un effet agoniste ou antagoniste sur les récepteurs hormonaux, sur les fonctions mitochondriales et sur la composition du microbiome. Les perturbateurs endocriniens peuvent entraîner des modifications épigénétiques au cours de la vie fœtale susceptibles d'induire des perturbations métaboliques transgénérationnelles. Leur importance dans l'épidémie d'obésité et de diabète qui affecte la planète reste encore mal définie par rapport aux facteurs de risque traditionnels, le vieillissement de la population, la transition nutritionnelle et la sédentarité reconnus comme des facteurs majeurs. Malgré ces incertitudes, il est important de prendre des mesures de prévention chez tous les sujets exposés et plus particulièrement les femmes enceintes ou allaitantes.

Le développement du diabète dans le monde connaît depuis vingt ans une accélération spectaculaire [1] (figure 1) qui est loin de se ralentir. La Fédération Internationale du Diabète (FID) prévoit, en effet, une augmentation considérable de la population diabétique à l'horizon 2045 concernant prioritairement l'Afrique (+156 %), la région MENA (+110%) et l'Asie du Sud Est (+84%). Cette évolution s'explique par l'accroissement et le vieillissement de la population mondiale mais surtout par les transformations survenues dans le mode de vie avec des apports nutritionnels à haute densité énergétique comportant un excès de produits raffinés, de boissons sucrées et une sédentarité croissante affectant les pays industrialisés mais surtout ceux en développement. L'urbanisation et la précarité de plus en plus présente sont aussi responsables de cette situation [2]. Ces facteurs pourraient paraître à eux seuls suffisants pour expliquer l'épidémie actuelle de diabète. Toutefois, des travaux récents ont conduit à envisager le rôle potentiel de nouveaux agents pathogènes dans cette pandémie, les perturbateurs endocriniens.

Ce sujet est de la plus grande actualité suscitant des prises de position polémiques voire politiques qui ne tiennent pas toujours compte des données scientifiques ni des incertitudes sur la responsabilité réelle de ces molécules dans l'épidémie de diabète.

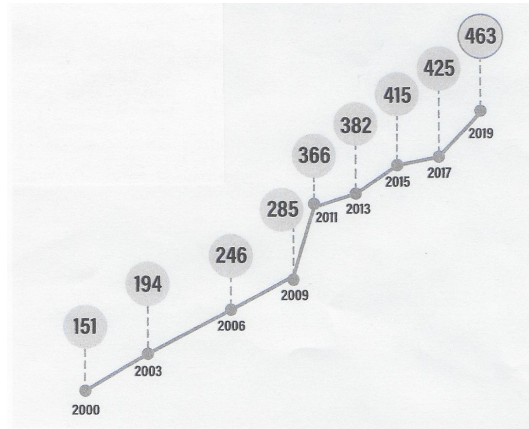


Figure 1 : Progression du diabète dans le monde (Millions de cas) (FID rapport 2019)

Définition des perturbateurs endocriniens

Un perturbateur endocrinien est « une substance ou mélange exogène altérant le fonctionnement du système endocrinien et induisant des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou sous population », selon la définition de l'OMS-UE 2019.

Les perturbateurs endocriniens ont une origine industrielle ou naturelle (figures 2 et 3).

– *Les premiers* appartiennent à plusieurs familles. On retrouve des solvants et leurs déchets (polychlorobiphényles [PCB], dioxines), des plastifiants (2,2'-bis-4-hydroxyphenyl-propane, ou bisphénol-A [BPA]), phtalates), des pesticides (méthoxychlore, chlorpyrifos, dichloro-diphényl-trichloroéthane [DDT]), des fongicides (vinclozoline), des retardateurs de flamme et des agents pharmacologiques (diéthylstilbestrol [Distilbène®, DES]. Ces produits sont largement répandus dans notre environnement et notre alimentation en tant que plastiques, cosmétiques, surfactants, conservateurs, retardateurs de flamme, pesticides, contraceptifs]

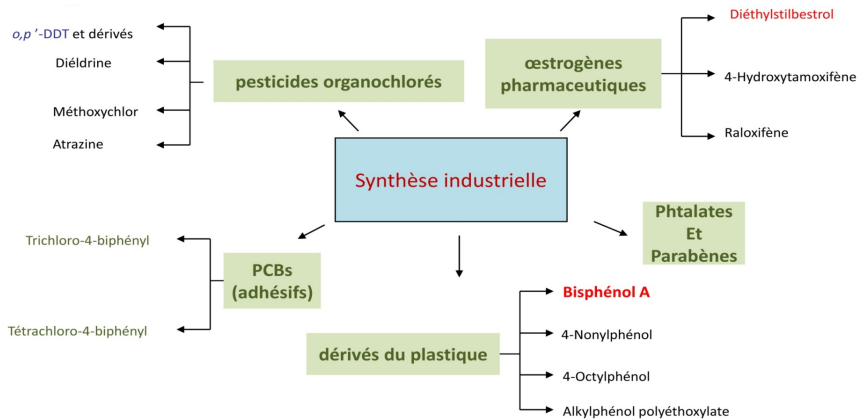


Figure 2 : perturbateurs endocriniens d'origine industrielle

– *Les seconds* sont des substances naturelles retrouvées dans l'alimentation humaine ou animale, notamment les phyto-œstrogènes, les isoflavonoïdes et les lignanes contenus dans le soja, la luzerne, le lin.

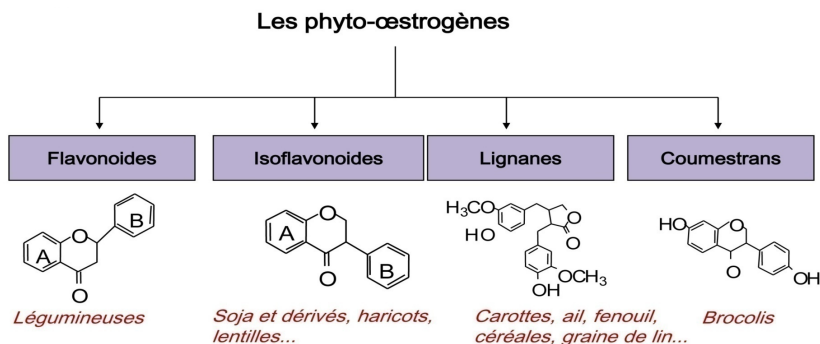


Figure 3 : Perturbateurs endocriniens d'origine naturelle

Les perturbateurs endocriniens sont très lipophiles.

Ils sont métabolisés par le foie, impliquant leur oxydation par des enzymes de détoxification, puis glucurono- ou sulfo-conjugués, permettant leur élimination rénale ou entérale. Ces molécules vont avoir une durée de vie très prolongée lorsqu'elles s'accumulent dans le tissu adipeux (c'est le cas, notamment, des pesticides organochlorés, des dioxines...). À l'inverse, d'autres perturbateurs endocriniens (comme le BPA) sont métabolisés rapidement, mais compte tenu de leur large présence dans l'environnement, ils assurent une exposition permanente potentiellement dangereuse lors des périodes clé du développement (femmes enceintes, enfants en bas âge).]. Leur bioaccumulation concerne au départ les végétaux puis les organismes animaux et en bout de chaîne l'espèce humaine.

L'intérêt suscité par les perturbateurs endocriniens est relativement récent et s'est progressivement développé à partir d'observations animales.

Ces dernières concernent majoritairement des troubles du développement sexuel rattachés à des pollutions industrielles et environnementales. L'une des plus connue concerne la rapide décroissance de la population aviaire aux USA suite à des déversements de DDT dans la région des grands lacs, dénoncée par Rachel Carson dans son magnifique ouvrage *Silent Spring* [3] et la modification des organes génitaux chez plusieurs espèces animales. Mais l'on doit à Theodora Colborn d'avoir donné une dimension scientifique et internationale au problème des perturbateurs endocriniens par la déclaration de Wingspread qui souligne l'extension possible du risque à l'espèce humaine [4] (figure 4).

« En raison de leur persistance dans l'environnement et de leur accumulation dans les chaînes alimentaires, de nombreux composés libérés dans la nature par les activités humaines sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux. *Les hommes sont également affectés par ces composés. La période d'exposition est cruciale, la période embryonnaire étant particulièrement vulnérable.* Ses effets se manifestent surtout sur la génération suivante. Les études en laboratoire confirment les perturbations observées dans la nature et permettent de comprendre les mécanismes biologiques en jeu ».

Figure 4 : Déclaration de Wingspread : premier avertissement international sur les risques des perturbateurs endocriniens (1991)

Un très grand nombre de travaux sont venus préciser la spécificité pharmacologique des perturbateurs endocriniens qui n'obéit pas aux lois de la toxicologie classique. Leur action n'est pas progressive mais peut être plus importante

pour de faibles que de fortes doses selon une courbe d'action non monotone [5]. Par ailleurs, une molécule isolée peut n'avoir aucun effet pathologique, ce dernier apparaissant avec le mélange de plusieurs molécules (Effet cocktail) [6]. Ces particularités expliquent la difficulté de mettre en évidence les conséquences pathologiques des perturbateurs endocriniens très largement répandus dans notre environnement lorsque l'expérimentation animale ne prend en compte qu'un seul polluant. Ces substances peuvent avoir un effet agoniste ou antagoniste au niveau des récepteurs des hormones naturelles ou encore interférer avec leur parcours métabolique.

Le rôle pathogène des perturbateurs endocriniens a, d'abord, suscité des recherches dans le domaine de la reproduction et des cancers hormonaux-dépendants. Il existe actuellement de multiples données qui viennent soutenir leur rôle potentiel dans la baisse de la fertilité spermatique, la progression des pubertés précoces, des cryptorchidies, des cancers du sein et de la prostate ainsi que dans les anomalies du neurodéveloppement. [7][8][9]. Ce n'est que plus récemment que leur rôle a été évoqué dans l'épidémie de diabète qui affecte notre planète.

L'expansion fulgurante de l'obésité et du diabète a conduit à s'interroger sur leur implication à côté des facteurs de risque traditionnels.

Une corrélation spectaculaire entre la multiplication de molécules issues de l'industrie chimique et la progression parallèle du diabète, constituants du *Paradox of Progress* de Neel, [10] (figure 5) a suscité des questions sur la responsabilité de certains polluants dans cette épidémie. Bien que corrélation ne signifie pas causalité, Le *National Institute of Environmental Health Sciences* (NIEHS) a conclu qu'il existe de nombreuses données suggérant le rôle de plusieurs perturbateurs endocriniens dans la progression actuelle de l'obésité et du diabète.

L'analyse de la littérature apporte effectivement une série de données expérimentales et humaines en faveur de cette hypothèse.

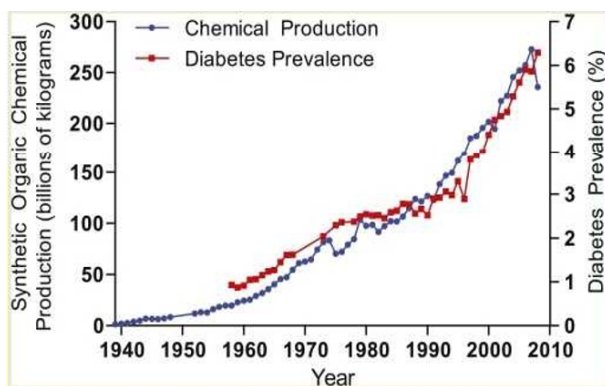


Figure 5 : Prévalence du diabète et production de produits chimiques : *The Neel's paradox*

1. Études expérimentales

In vitro, des polluants organiques augmentent la résistance à l'insuline d'adipocytes en culture. Des dioxines (2,3,7,7 tetrachlorodibenzo-p-dioxin) réduisent la capture du glucose par le tissu adipeux et le pancréas ainsi que l'insulino-sécrétion. Le bisphénol A est l'un des agents les plus largement produits par l'industrie chimique pour la fabrication de plastiques très utilisés dans la vie quotidienne. Sur des îlots de

Langerhans en culture, il induit un pic d'insulino-sécrétion suivi, à plus long terme, par une insulino-résistance tissulaire. Ce phénomène serait dépendant des propriétés estrogéniques du Bisphénol A. Sur des adipocytes, il diminue la production d'adiponectine et stimule la différenciation adipocytaire et l'adipogénèse [11].

In vivo, de nombreuses études sont en faveur du rôle diabétogène des perturbateurs endocriniens.

L'atrazine induit une insulino-résistance de même que les PCB126 et 77 chez des souris adultes. L'Aroclor 1260 administré à des souris soumises à un régime gras altère le métabolisme hydrocarboné. Le BPA administré en injection unique entraîne une décharge insulinaire alors que, prescrit de manière chronique, il provoque un hyperinsulinisme associé à une insulino-résistance [12].

Deux autres études apportent des données également concluantes :

- Un premier lot de rats adultes est nourri pendant 4 semaines avec de l'huile de saumon contenant des perturbateurs endocriniens à des concentrations comparables à celles de l'alimentation humaine. Les animaux développent insulino-résistance, dyslipidémie, obésité viscérale, stéatose hépatique et inflammation de bas grade. Un deuxième lot nourri avec une huile exempte de perturbateurs ne développe aucun trouble [13].

- Des souris sont nourries pendant 8 semaines avec du saumon d'élevage contenant des perturbateurs endocriniens. Elles développent insulino-résistance, obésité viscérale, intolérance glycémique. Un autre lot nourri avec de la chair de cétaqué perd du poids avec diminution de la graisse viscérale et une sensibilité insulinaire augmentée bien que les concentrations de polluants organiques soit 15 fois plus abondantes que dans le saumon d'élevage. Cette discordance trouve son explication dans le fait bien connu que les faibles doses de perturbateurs endocriniens ont une action pathogène supérieure à celle des fortes doses selon une courbe d'action non monotone [14].

L'exposition de femelles gestantes à des perturbateurs endocriniens entraîne des modifications pondérales et des troubles du métabolisme glucidique chez leur progéniture.

- La DDT administrée à des rates enceintes accroît le risque de syndrome métabolique chez les jeunes. Des femelles de rat exposées pendant leur grossesse à des phtalates ont une progéniture affectée par une diminution de la masse beta insulaire avec réduction de l'insulino-sécrétion et hyperglycémie.

- L'exposition prénatale au DES entraîne une prise de poids chez les souriceaux devenus adultes [15].

2. Des observations humaines évoquent le rôle potentiellement diabétogène des perturbateurs endocriniens.

– Les expositions accidentelles à des polluants organiques persistants

Une sur-incidence de la mortalité liée au diabète a été notée chez les femmes exposées à la dioxine lors de l'accident de Seveso en Italie plusieurs années après cet événement. Le taux de diabète a été multiplié par 1,5 chez des vétérans de la guerre du Vietnam exposés à l'agent orange [16]. À Taïwan, une augmentation du diabète de type 2 est survenue après consommation d'une huile culinaire contaminée par des PCBs, dioxines et furanes. Toutefois, ces événements correspondaient à la libération de doses conséquentes de molécules chimiques, situation très différente de celle de la population générale.

– Études cas-témoin

Plusieurs études ont confirmé une relation significative entre le taux plasmatique ou urinaire de polluants organiques et l'existence d'un diabète.

Un exemple est celui du programme américain US National Health and Nutrition Examination (NHANES) qui suit une large population. Depuis 1999, six composés chimiques sont dosés dans le sang et les urines confirmant des taux détectables de plusieurs PEE, entre autres, BPA, phtalates, PCBs et dioxines. Les analyses statistiques mettent en évidence une forte corrélation entre la prévalence d'un diabète avec les taux de divers perturbateurs endocriniens, après ajustement pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique et l'indice de masse corporelle (IMC) [17].

Il est intéressant de noter que le risque diabétique est corrélé à l'effet conjugué de la masse adipeuse et des polluants organiques comme le confirme l'étude précédente et deux autres enquêtes finlandaise et espagnole [18].

– Études prospectives

Plusieurs ont confirmé un lien significatif entre un cocktail de polluants et la présence d'un diabète.

C'est le cas de la Nurse Health Study (NHS et NHS II). Sun et al. ont comparé la prévalence du diabète aux taux de BPA et des phtalates sanguins et urinaires collectés dix ans auparavant. Une corrélation positive entre une exposition préalable au BPA et au butyl phtalate et la survenue de DT2 a été observée [19].

Deux études prospectives, la Coronary Artery Risk Development In Young Adults (CARDIA) et la Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) confirment la potentialité diabétogène d'un cocktail de polluants. Le risque était multiplié par 3 à 5 avec une puissance prédictive de diabète comparable à celle de la circonférence abdominale [20].

Deux méta-analyses confirment à partir d'études sélectionnées une liaison entre l'exposition à certaines molécules chimiques et le diabète de type 2 (PCB, Dioxine, pesticides, phtalates) [21][22] (figure 6)

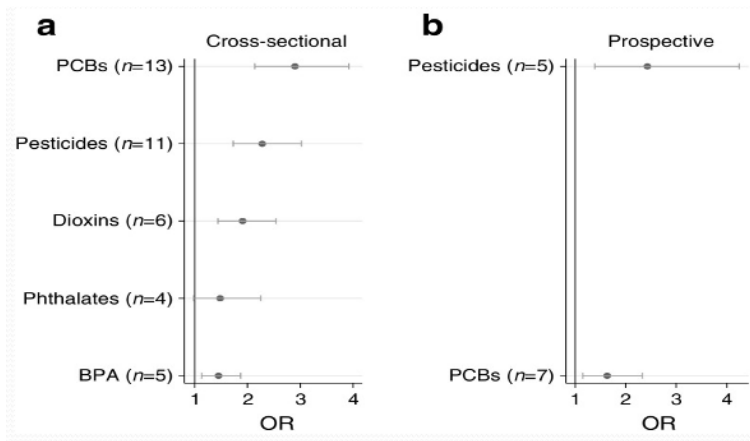


Figure 6 : Diabète et perturbateurs endocriniens : méta-analyse de cas témoins et d'études prospectives (Y. Song et al, Diabetes 2016 ; 8 : 516-32)

Une autre méta-analyse souligne un lien entre certains composés chimiques et le risque de diabète gestationnel [23].

Quelques réserves doivent, toutefois, être faites sur des insuffisances méthodologiques : les études ne tiennent pas toujours compte de certains facteurs

confondant importants, tels les apports alimentaires ou l'hérédité diabétique familiale. De même, on peut s'interroger sur la fiabilité des réponses individuelles par questionnaire. Plusieurs études épidémiologiques évaluent l'effet d'un seul composé chimique ignorant l'effet cocktail lié à l'association de plusieurs molécules auxquelles nous sommes quotidiennement exposés.

Il faut surtout rappeler qu'une association ne signifie pas causalité. C'est ainsi que l'exposition aux perturbateurs endocriniens et la survenue d'un diabète pourrait être fortuite due à ce que le tissu adipeux qui concentre la plupart de ces molécules joue, à lui seul, un rôle bien connu dans les mécanismes d'insulino-résistance. Cette remarque n'exclue pas, toutefois, une action synergique entre perturbateurs endocriniens et adiposité dans cet effet diabétogène [18].

3. Par quels mécanismes les perturbateurs endocriniens peuvent-ils altérer le métabolisme glucidique ?

3.1. Similitude avec les estrogènes

Certaines molécules chimiques présentent une similitude moléculaire avec les estrogènes que l'on sait impliqués dans la régulation du métabolisme glucidique. Leur liaison aux récepteurs nucléaires avec une action agoniste ou antagoniste conditionne leur effet sur diverses voies de signalisation métabolique entre autres la sensibilité des tissus à l'insuline. Toutefois, ils peuvent agir sur d'autres récepteurs et d'autres voies concernant le métabolisme du glucose, l'insulino-sécrétion et l'adipogénèse. Plusieurs observations cliniques confirment que leur effet délétère ne s'observe qu'avec de faibles doses ce qui peut être dû à la saturation des récepteurs par de fortes posologies.

3.2. Une action pathogène au niveau mitochondrial est une hypothèse avancée.

Une perturbation des fonctions mitochondriales pourrait être impliquée dans le développement d'un état d'insulino-résistance et d'un diabète de type 2 [24]. Cette hypothèse est soutenue par le fait que des intoxications d'origine chimique sont suivies de l'apparition d'un diabète avec une atteinte mitochondriale. De faibles doses de polluants organiques peuvent aussi induire, par un mécanisme différent, une dysfonction mitochondriale source d'inflammation de bas grade et de résistance à l'insuline [25]. À l'opposé, de fortes doses auraient un effet protecteur conformément à leur modalité d'action non monotone. Ces données conduisent certains auteurs à considérer la mitochondrie comme une cible potentielle des perturbateurs endocriniens.

3.3. Les perturbateurs endocriniens traversent la barrière placentaire

Ils suscitent alors des altérations de l'expression génomique sans modification de la structure nucléotidique qui vont persister après la naissance entraînant des états pathologiques affectant plusieurs générations. Ce processus qualifié d'épigénétique dépend de variations dans la méthylation de la chromatine et l'acétylation des histones [26]. Plusieurs expérimentations sont démonstratives : le BPA administré à des souris gestantes entraîne une modification de la couleur de leurs téguments en modifiant le degré de méthylation du gène agouti [27]. Un phénomène comparable s'observe chez des rats ayant été soumis pendant la vie fœtale au BPA qui entraîne une hyperméthylation du promoteur du gène de la glucokinase. Les animaux sont résistants à l'insuline [28]. Des données épidémiologiques suggèrent l'intervention, chez l'homme, de mécanismes épigénétiques expliquant la transmission transgénérationnelle

d'anomalies métaboliques induites par des facteurs alimentaires, médicamenteux ou par des polluants chimiques pendant les premiers stades de la vie embryonnaire. Le liquide amniotique contient un panel de molécules chimiques susceptibles d'avoir un effet nocif sur le développement embryonnaire [29].

3.4. Une question mérite d'être évoquée, à savoir le lien entre le microbiome intestinal et les perturbateurs endocriniens ?

. L'équilibre microbien intestinal peut être rompu par divers facteurs environnementaux, alimentaires, médicamenteux etc., impliqués dans divers états pathologiques tels l'obésité et le diabète. Il est probable que les perturbateurs endocriniens puissent modifier la composition du microbiome et participer à ses effets délétères sur les processus métaboliques. Le microbiome peut métaboliser certaines molécules chimiques contenues dans l'alimentation et donner naissance à des composés qui activeront la néoglucogénèse [30] (figure 7). L'exposition de souris aux bisphénols A et au Tributyl entraîne un changement du microbiote intestinal, comparable à celui d'un régime hyperlipidique (augmentation des protéobactéries *Helicobacter* et diminution des *Firmicutes*, *Clostridia*).

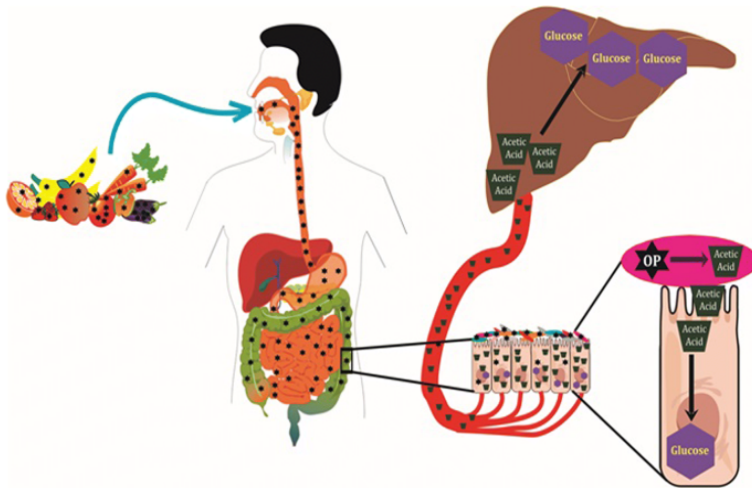


Figure 7 : Microbiome intestinal, perturbateurs endocriniens et insulino-résistance. (G. Velmuregan et al. Genome Biol. 2017) : Les insecticides organophosphorés contenus dans l'alimentation sont métabolisés par le microbiome en acide acétique. L'acide acétique est transporté vers le foie par voie portale et transformé en glucose par les cellules intestinales et le foie par un processus de néoglucogénèse

4. Difficultés méthodologiques et législatives

Pour interdire une substance communément utilisée il faut pouvoir prouver sa toxicité. C'est là toute la problématique des perturbateurs endocriniens.

De nombreux obstacles s'élèvent lorsque l'on veut apporter la preuve de leur effet perturbateur sur le fonctionnement hormonal dans les conditions d'une exposition humaine.

- la notion de seuil de toxicité est inapplicable car la plupart de ces molécules ont une action pathologique même à très faible dose n'obéissant pas aux règles habituelles de la toxicologie classique.

- Le nombre de substances concernées étant considérable – environ 100 000 molécules dans notre environnement – il est impossible de les évaluer toutes et de juger de leur effet cocktail sur notre organisme.

Il est difficile d'établir une relation de cause à effet entre contamination lors de la grossesse et maladies dans la descendance et prouver chez l'être humain les effets transgénérationnels que font suspecter les analyses épidémiologiques.

- Il est en effet compliqué de juger d'un impact sur le long terme d'une molécule chimique : les études en laboratoire se font sur quelques mois, voire quelques années, mais pas sur toute la vie d'un modèle proche de l'humain.
- Aucun test d'identification des molécules diabétogènes n'existe officiellement reconnu. L'Union européenne a financé en 2019 un ensemble de 8 projets. Trois d'entre eux, EDCMET, GOLIATH et OBERON, ont pour objectif de créer des tests (*in vitro et in vivo*) permettant d'identifier les molécules impliquées dans les perturbations métaboliques.
- Mais, au-delà de l'identification de chaque molécule responsable d'un effet obésogène ou diabétogène, il est important de se rapprocher des conditions réelles de l'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens.

De plus en plus d'études toxicologiques s'attachent donc à étudier leur effet « cocktail ». Il sera nécessaire de développer de nouveaux modèles cellulaires qui assureront une exposition sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois, pour reproduire les effets d'une exposition de longue durée chez l'homme

Il n'existe pas de réglementation spécifique applicable aux perturbateurs endocriniens.

La Commission européenne a progressivement intégré, malgré l'absence de définition, la notion de perturbateurs endocriniens dans l'ensemble de la réglementation européenne gérant les produits chimiques et phytosanitaires à travers trois règlements qui visent à éviter que des produits chimiques soient commercialisés sans que leurs dangers éventuels n'aient été évalués. Le règlement délégué n° 2017/2100 du 4 septembre 2017 définit des critères scientifiques pour la détermination des facteurs perturbant le système endocrinien.

La France a lancé en 2014, une première Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 1) et, en 2019, une deuxième stratégie (SNPE 2) qui associe les associations de protection de l'environnement et de consommateurs, les syndicats professionnels, les acteurs économiques, la communauté scientifique, les professionnels de santé, les élus, les collectivités et les administrations avec l'objectif de réduire l'exposition de l'environnement et de la population aux perturbateurs endocriniens. Deux décrets ont interdit le Bisphénol A dans les biberons et les contenants alimentaires et les Phtalates pour la fabrication des jouets et emballages alimentaires. Deux cohortes ont été créées pour des études prospectives longitudinales, ELFE et PELAGIE.

Mais beaucoup reste à faire concernant la pollution alimentaire, celle des eaux et des sols et l'interdiction des biocides en agriculture et dans l'industrie.

5. Peut-on envisager des mesures préventives ?

Cette question conduit à s'interroger sur l'importance des perturbateurs endocriniens dans l'épidémie actuelle d'obésité et de diabète par rapport au rôle essentiel joué par les changements survenus dans le mode de vie des populations.

Toutefois, quelle que soit leur place, il est souhaitable d'en tenir compte dans le cadre d'une politique de prévention.

Cette dernière doit, en priorité, cibler le risque fœtal en recommandant aux femmes de choisir préférentiellement une alimentation 'bio' riche en fibres avant, pendant leur grossesse et durant l'allaitement [31][32] tout en évitant le contact avec des agents contenant des perturbateurs endocriniens. Les mêmes conseils concerneront les jeunes enfants et les adolescents.

Les médecins du travail devront veiller à imposer les mesures indispensables pour réduire toutes les sources de pollution aux sujets les plus exposés, en particulier les femmes enceintes et allaitantes. Des conseils pratiques seront donnés avec l'aide des media pour limiter les expositions aux perturbateurs endocriniens, en évitant le contact des aliments avec les plastiques et en réduisant l'usage de certains composés dans la construction, l'habillement, le mobilier etc.

L'industrie agroalimentaire et la grande distribution devront réduire ou mieux supprimer l'emploi des pesticides et des emballages plastiques, l'alimentation étant la source principale de l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

Les responsables politiques devront être sensibilisés à ce problème afin de prendre toutes les mesures réglementaires indispensables pour assurer la protection des populations.

6. Conclusion

Si des données expérimentales chez l'animal confirment le rôle perturbateur de certaines molécules sur les systèmes régulateurs de l'équilibre glycémique, les études humaines, la plupart fondées sur des corrélations, ne permettent pas d'évaluer la responsabilité réelle des perturbateurs endocriniens dans l'épidémie d'obésité et de diabète qui affecte la planète par rapport à des facteurs bien identifiés tels le vieillissement de la population, la transition nutritionnelle et la sédentarité qui jouent un rôle majeur. Des études prospectives longitudinales sur de vastes cohortes sont nécessaires pour que soit établi un lien formel de causalité entre les perturbateurs endocriniens et la progression du diabète dans le monde. Toutefois, malgré ces incertitudes, le principe de précaution doit conduire à limiter l'exposition des sujets à risque.

RÉFÉRENCES

- [1] International Diabetes Federation (IDF) Atlas *Edition 2019*
- [2] C. Jaffiol, F. Thomas, K. Bean, B. Jégo, N. Danchin : Impact of socio economic status on diabetes and cardiovascular risk factors: results of a large french study. *Diabetes Metabolism*, 2013;39: 56-62
- [3] R. Carson : Silent spring 1962
- [4] T. Colborn, C. Clément : The wildlife/human connection: modernizing risk decisions. *Environ. Health Perspectives* 1994;102 Suppl. 12:55-9
- [5] LN. Vandenberg, T Colborn, TB Hayes et al. : Hormones and endocrine-disrupting chemicals : low dose effects and non monotonic dose response. *Endocr. Reviews*, 2012, 33 (3): 378- 455
- [6] A. Kodenkamp : Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of disrupting chemicals. *Environ. Health perspectives* 2007; 115 suppl. 1: 98-105

- [7] KM. Rodges, JO. Udesky, RA. Rudel et al.: Environmental chemicals and breast cancer: an updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environ. Res.* 2018; 160: 152-182
- [8] P. Fenichel, N. Chevalier : Is testicular germe cell cancer estrogen dependant ? The role of disrupting chemicals. *Endocrinology* 2019 ; 160 (12) :2981-2989
- [9] TT. Schug, A. Blawas, K. Gray et al.: Elucidating the links between endocrine disruptors and neurodevelopment. *Endocrinology*, 2015; 156 (6): 1941-51
- [10] BA. Neel, RM. Sargis ; The paradox of progress: environmental disruption of metabolism and the diabetes epidemic. *Diabetes* 2011; 60: 1838-48
- [11] P.Fenichel, N. Chevalier : Environmental endocrine disruptors: new diabetogens? *CR Biologies*, 2017 ; 340 : 446-52
- [12] B.Wahlang, M. Song, JI. Beier et al. : Evaluation of Aroclor1260 exposure in a mouse model of diet-induced obesity and non alcoholic fatty liver disease. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014, 279: 380-90
- [13] J..Ruzzin, R Petersen, E. Meugnier et al : Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. *Environ. Health Perspect.* 2010 ; 118 (4) :465-7774
- [14] MM. Ibrahim, E. Fjaere, EJ. Looock : Metabolic impact of high dietary exposure to persistent organic pollutants causes insulin resistance and obesity in mice. *PLoS One* 2011,; 6 (9): e 25170
- [15] RR. Newbold, E. Padilla-Banks, WN. Jefferson ; Environmental estrogen and obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2009, ;304: 84-89
- [16] E. Michalek, M. Pavuk : Diabetes and cancer in veterans of Operation Ranch Hand after adjustment for calendar period, days of spraying and time spent in Southern Asia. *J. Occup. Env. Med.* 2008; 50:330-340
- [17] DH. Lee, IK. Lee, K. Song et al. : A strong dose response relation between concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results of the National Health and Examination Survey 1999- 2002. *Diabetes Care* 2006; 29: 1638-44
- [18] M. Gasull, J. Pumarega M. Tellez-Plaza et al. : Blood concentrations of persistent organic pollutants and prediabetes and diabetes in the general population of Catalonia. *Environ Sci Technol.* 2012; 46 (14): 7799-7810
- [19] Q. Sun, MC. Cornelis, MK. Townsend et al.: Association of urinary concentrations of bisphenolA and phthalate metabolites with risk of type 2 diabetes: a prospective investigation in the Nurse's Health Study (NHS) and NHSH cohorts *Environ. Health Persp.* 2014; 122: 616-23
- [20] DH. Lee, PM. Lind, DR. Jacobs et al. : Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in plasma predict development of type 2 diabetes in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Diabetes Care* 2011; 34 (8): 1778-84.
- [21] E. Evangelou, G. Nitisros, AF. Hernandez et al. : Exposure to pesticides and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Environ. International* 2016; 91: 60-68

- [22] Y. Song : Endocrine disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes and diabetes metabolic traits: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes*, 2016; 8: 516-32
- [23] D. YAN, Y. Jiao, H. Yan et al. : Endocrine disrupting chemicals and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis *Environ. Health* 2022, 21: 2134
- [24] ME. Patti, S. Corvera : The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus *Endocr. Rev.* 2010; 31 (3): 364-95
- [25] S. Lim, YM. Cho, KS. Park et al. : Persistent organic pollutants, mitochondrial dysfunction and metabolic syndrome. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010; 1201: 166-76
- [26] EM. Martin, RC. Fry : Environmental influences on the epigenome: exposure-associated DNA methylation in human populations. *Ann. Review Public Health* 2018; 39:309-34
- [27] DC. Doliney : The agouti mouse model: an epigenetic biosensor for nutritional and environmental alterations of the fetal epigenome. *Nutrit. Rev.* 2008 (Suppl. 1) 57
- [28] S. Singh, SS. Li : Epigenetic effects of environmental chemicals biphenol A and phthalates. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 13: 10143-10155.
- [29] JR. Hugues, Cl. Lebernian : Detection of disrupting chemicals in samples of second trimester human amniotic fluid. *JCEM*, 2000; 8: 2934
- [30] G. Velmuregan, T. Ramprasath, K. Swaminathan et al.: Gut microbial degradation of organo phosphate insecticides-induces glucose intolerance via gluconeogenesis. *Genome biology* 2017; 18, 8: 2-18 <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1134-6>
- [31] GK. guyot, P. Rebouillat, L. Peyrastra et al. : Prospective association between organic food consumption and the risk of type 2 diabetes: findings from the Nutrinet Sante Cohort Study. *Intern. J. Behavioral Nutr. and Physical activity* 2020; 17:136
- [32] Y. Sun, B. Liu, Y. Du : Inverse association between organic food purchase and diabetes mellitus in US adults. *Nutrients*, 2018; 10 (12): 1877