



Faculté de médecine et
médecine dentaire

**Recherche de liens étiologiques entre l'exposition
environnementale aux perturbateurs endocriniens et
l'obésité chez l'Homme. Une revue critique de la littérature.**

Dr. Laure ESTAS

Promotrice : Dr. Sarah DE MUNCK

Travail de fin d'étude

Master complémentaire de spécialisation en Médecine générale

Année académique 2020-2021

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
RÉSUMÉ	2
LISTE DES ABREVIATIONS :	4
1. INTRODUCTION.....	5
1.1. LE POINT SUR L'OBÉSITÉ	5
1.2. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	6
1.2.1. <i>Législations en vigueur en Europe</i>	7
1.2.2. <i>Quelles sont les substances chimiques impliquées ?</i>	7
1.2.3. <i>Caractéristiques toxicologiques spécifiques des perturbateurs endocriniens</i>	8
1.3. QUESTION DE RECHERCHE CLINIQUE	10
2. MÉTHODE	10
2.1. SÉLECTION DES MOTS-CLEFS.....	11
2.2. CRITÈRES DE SÉLECTION	11
2.3. CRITÈRES DE VALIDITÉ DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES	12
2.4. PROTOCOLE D'ÉTUDE – DIAGRAMME DE FLUX	12
3. RÉSULTATS.....	13
3.1. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS.....	13
3.1.1. <i>Résultats spécifique de chaque perturbateur endocrinien</i>	14
3.1.1.1. <i>Le bisphénol A</i>	14
3.1.1.2. <i>Analogues BPA : Bisphénol S (BPS), AF (BPAF), F (BPF), B (BPB),</i>	15
3.1.1.3. <i>Phtalates</i>	15
3.1.1.4. <i>Parabènes</i>	16
3.1.1.5. <i>Les biphényles polychlorés (PCB's)</i>	17
3.1.1.6. <i>Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE)</i>	17
3.1.1.7. <i>Substances perfluoroalkyles</i>	18
3.1.1.8. <i>Retardateurs de flamme bromés</i>	19
3.1.1.9. <i>Métaux</i>	19
3.1.2. <i>Synthèse des mécanismes physiopathologiques des PE obésogènes</i>	20
4. DISCUSSION	23
4.1. DISCUSSION DES RÉSULTATS.....	23
4.1.1. <i>Les preuves des effets des PE sur l'obésité</i>	23
4.1.2. <i>MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES INDUITS PAR L'EXPOSITION AUX PE</i>	23
4.2. LIMITES ET BIAIS	25
4.2.1. <i>Limites propres à notre méthodologie</i>	25
4.2.2. <i>Limites dues à l'analyse des études et qualité globale des résultats</i>	26
4.3. RÉPONSE À LA QUESTION DE RECHERCHE	28
4.4. APPLICATION EN MÉDECINE GÉNÉRALE	29
4.4.1. <i>Principe de précaution</i>	29
4.4.2. <i>Connaissances individuelles et rôle du médecin généraliste</i>	29
4.4.3. <i>Impacts en termes de santé publique</i>	31
4.4.4. <i>Mesures politiques</i>	31
5. CONCLUSIONS :	32
BIBLIOGRAPHIE	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLE DES TABLEAUX :	36
TABLE DES FIGURES :	36

REMERCIEMENTS

Je remercie ma promotrice, le Dr. Sarah de Munck, pour sa disponibilité, le temps qu'elle m'a consacré et tous ses conseils judicieux.

Je remercie le Dr. J. Pauluis pour son aide concernant le choix final de mon sujet de TFE et ses conseils avisés.

Je tiens également à adresser mes remerciements :

À Quentin Gastout, pour sa patience et son soutien constant pendant toute la réalisation de ce travail, et tout au long de mes études ;

À ma famille pour leur disponibilité et leurs conseils pour la finalisation de ce travail ;

À mon amie le Dr. Marie Errico pour ses corrections, son aide précieuse pendant la réalisation de ma recherche de littérature et son soutien infailible ;

À mon amie le Dr. Camille Filbiche pour sa présence et ses encouragements ;

À mes proches et mes amis pour leur soutien inestimable durant mes études de médecine ;

À toutes les personnes qui m'ont épaulée dans la réalisation de ce travail.

RÉSUMÉ

Introduction : Les cas d'obésité ont triplé dans le monde depuis 30 ans, cette augmentation fulgurante touche tant les adultes que les enfants. De plus en plus de scientifiques prônent que l'exposition aux perturbateurs endocriniens pourrait être impliquée dans l'étiologie de l'obésité.

Méthode : Réalisation d'une revue critique de la littérature par interrogation des bases de données MEDLINE via PUBMED et EMBASE, sélection d'une littérature de synthèse publiée depuis 2011. L'objectif du TFE était de réaliser une synthèse critique des preuves disponibles sur les liens entre l'exposition aux différents perturbateurs endocriniens et le développement d'un surpoids ou d'une obésité.

Résultats : 13 études dont 4 méta-analyses ont été recensées. L'exposition à plusieurs perturbateurs endocriniens était corrélée au développement d'une obésité chez l'adulte et chez l'enfant. L'étude de mécanismes d'action physiopathologiques renforçait la haute suspicion de relation étiologique.

Conclusions : Des liens étiologiques possibles entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et le développement d'une obésité ont été mis en évidence. Un lien de causalité tangible n'a néanmoins pas pu être établi avec certitude : présence de limites et de biais, résultats non-uniformisés. Une exposition aux perturbateurs endocriniens pendant une période de développement précoce augmenterait le risque d'effets à long terme. Le médecin généraliste a un rôle de prévention essentiel par rapport aux populations à risque (femmes enceintes et enfants) et devrait être formé sur les problématiques environnementales.

MOTS-CLEFS : Perturbateurs endocriniens, santé environnementale (QH1), obésité (T82), gain de poids (T07), lecture critique de la littérature (QT33), médecin de famille QS41 prévention primaire (QD41).

LISTE DES ABREVIATIONS :

BPA: Bisphénol A

CSS : Conseil supérieur de la Santé

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène

ECHA : Agence européenne des produits chimiques

IMC : Indice de masse corporelle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBDEs: Polybrominated diphenyl ethers

PCB's : Biphényles polychlorés

PE : Perturbateurs endocriniens

PFAS : Substances perfluoroalkyles

PFC's : composés perfluoroalkylés

PFOA : Acide perfluorooctanoïque

PFOs : Alkyls perfluorés

PPAR : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes

POP's : Polluants organiques persistants

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

TBT : Tributylétain

UE : Union Européenne

WHO : World Health Organization

1. INTRODUCTION

À l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a **presque triplé depuis 1975** (1). L'obésité est actuellement considérée comme une véritable épidémie, s'associant à une importante morbi-mortalité (1,2).

Il a longtemps été considéré que l'obésité était principalement due à l'association d'une alimentation hypercalorique et de la sédentarité. Néanmoins l'augmentation rapide des cas d'obésité a alarmé certains experts. Baillie-Hamilton en 2002, et Holcamp et al. en 2012 suspectaient déjà que l'obésité pouvait en réalité être causée par de multiples facteurs intriqués, dont un de ces facteurs serait l'exposition environnementale à des substances chimiques (2,3).

En effet, notre environnement a muté au cours des dernières décennies, suite à la production et l'utilisation exponentielle de produits chimiques, les rendant actuellement **omniprésents dans notre environnement** (3,4).

Baillie-Hamilton avait émis l'hypothèse que certaines substances chimiques considérées comme des perturbateurs endocriniens pouvaient contribuer à une prise pondérale anormale chez l'humain (3). En 2006, Grün et Blumberg ont nommé ces substances chimiques par le terme « **obésogène** » défini comme « *une molécule régulant de manière inappropriée le métabolisme des lipides et l'adipogenèse pour favoriser l'obésité* » (5). Depuis, la littérature sur les relations potentielles entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et le développement d'une obésité augmente de façon conséquente (2,4).

De fait, nous nous posons les questions suivantes : **existe-t-il des liens étiologiques entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et l'obésité, et, si oui, lesquels ?**

1.1. Le point sur l'obésité

Le surpoids et l'obésité sont définis selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) grâce à l'indice de masse corporelle (IMC), utilisé pour définir les différents seuils pondéraux chez l'adulte. Le surpoids est défini par un IMC compris entre 25-29.9 kg/m², l'obésité par un IMC

= ou $> 30 \text{ kg/m}^2$ (6). Chez l'enfant, il est nécessaire d'ajuster les mesures en fonction de l'âge sur les courbes de croissance éditées par l'OMS (6).

En termes de prévalence, en 2016, 39% de la population mondiale adulte était en surpoids et 13% était obèses (1). En Europe, de 1980 à 2008 l'obésité a quasiment doublé, en 2008 50% de la population européenne était en surpoids et 20-23% était obèse (1). Cette tendance n'épargne pas non plus les enfants, d'après l'OMS, « *la prévalence mondiale du surpoids et de l'obésité chez les enfants et les adolescents (5-19 ans) a augmenté de façon spectaculaire, passant d'à peine 4% en 1975 à plus de 18% en 2016* » (1). En outre, l'obésité infantile est associée à un risque de plus de 60% de persistance à l'âge adulte (1).

Plus alarmant encore, le surpoids et l'obésité se placent désormais devant l'insuffisance pondérale en termes de mortalité à l'échelle mondiale (1).

L'obésité représente une pathologie grave car elle majore le risque de développer de nombreuses maladies chroniques, dont les maladies cardiovasculaires, étant la première cause de mortalité en 2012 selon l'OMS (1); le diabète de type 2, l'obésité pourrait d'ailleurs y contribuer dans 70% des cas (1,7); certains cancers (sein, ovaire, endomètre, prostate, foie, vésicule biliaire, rein et colon) (1); les troubles musculo-squelettiques (1). L'obésité entraînerait des coûts directs et indirects importants pesant sur les ressources sanitaires et sociales (1).

1.2. Les perturbateurs endocriniens

En 2002 l'OMS a défini un perturbateur endocrinien (PE) comme « *une substance chimique ou un mélange de substances chimiques non produit(e) par le corps humain, qui perturbe le fonctionnement de nos hormones et a un effet néfaste sur la santé de l'organisme exposé ou de la (des) génération(s) suivante(s)* » (8).

L'incidence des différentes maladies potentiellement liées à une exposition aux perturbateurs endocriniens augmente ces dernières décennies, alarmant les autorités (9). Les PE affecteraient la reproduction, majoreraient l'incidence des anomalies congénitales et des pathologies de la grossesse, décupleraient le risque de cancer (sein, prostate); augmenteraient le risque de syndrome métabolique, d'obésité, de diabète, de dysthyroïdie, de troubles du développement neurocomportemental et de l'apprentissage, etc. (10,11)

1.2.1. Législations en vigueur en Europe

La Commission européenne a adopté en 1999 une stratégie communautaire pour les perturbateurs endocriniens (12). Ce n'est finalement qu'en 2006 que plusieurs règlements encadrant l'usage des perturbateurs endocriniens furent adoptés: le règlement REACH, les règlements relatifs respectivement aux produits phytopharmaceutiques, biocides, cosmétiques, et une législation sur les matériaux en contact avec les denrées alimentaires (12).

Lors de la dernière commission en 2018, l'Union Européenne (UE) réaffirmait sa volonté de « *réduire au minimum l'exposition humaine aux substances dangereuses pour protéger la santé humaine et l'environnement* » (12). Elle appelait également l'industrie à favoriser la substitution progressive des produits chimiques les plus dangereux lorsque des alternatives appropriées sont identifiées (13).

Le règlement REACH a pour objectif d'identifier les propriétés intrinsèques des substances chimiques, via 4 processus : l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation, la restriction des produits chimiques (8). De plus, REACH impose une responsabilité à l'industrie de recueil d'informations sur les propriétés de leurs substances chimiques et d'enregistrement dans la base de données centrale de « *l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA)* » (13).

REACH a enregistré plus de 140 000 composés chimiques sur lesquels seulement 800-1000 substances ont été fortement suspectées d'être des perturbateurs endocriniens, et une très faible proportion ont été clairement identifiés comme tels (13,14).

1.2.2. Quelles sont les substances chimiques impliquées ?

Les perturbateurs endocriniens sont actuellement devenus omniprésents dans notre environnement, ils peuvent être retrouvés dans l'agriculture, les objets électroniques, les tissus d'ameublement, les contenants alimentaires, l'alimentation elle-même ainsi que dans l'air extérieur et intérieur (8). Notre exposition aux perturbateurs endocriniens peut donc se faire via plusieurs voies : digestive, cutanée ou aérienne (3,8,9). Concernant l'alimentation par exemple, il y est retrouvé de nombreux polluants, des résidus de pesticides, des substances chimiques provenant du transfert des emballages alimentaires en plastique (bisphénol A, phtalates), des conservateurs et des additifs présents directement dans l'alimentation (3).

Ci-après sont repris sommairement les différents types de perturbateurs endocriniens suspectés et leur source (Tab.1, dont les informations proviennent de la présentation du Dr. J Pauluis au 53^{ème} Congrès AMUB, 2019(15)). Certains des PE sont mis en cause dans l'altération des mécanismes de contrôle pondéral, mentionnés par * (3).

Tableau 1 : Classes perturbateurs endocriniens (informations provenant de la présentation du Dr.Pauluis(15))

ORIGINE	FONCTION	SUBSTANCES
« USAGE DOMESTIQUE	<i>Plastifiants</i>	Phtalates*
	<i>Résines, plastiques</i>	Bisphénol A (BPA)*
	<i>Retardateurs de flamme</i>	Biphényles polybromés*
	<i>Cosmétiques</i>	<i>Parabènes</i>
	<i>Contraceptifs</i>	<i>Oestrogènes synthétiques, Distilbène</i>
AGRICULTURE	Pesticides, organochlorés, insecticides*	DDT*, dieldrine, lindane*
	<i>Herbicides, Fongicides</i>	<i>Vinclozoline, Atrazine</i>
	<i>Phytoestrogènes</i>	<i>Génistéine, coumestrol</i>
INDUSTRIE	<i>Incinération, isolation</i>	Dioxines, biphényles polychlorés (PCB's)*
	<i>Surfactants, ag.nettoyant</i>	<i>Alkylphénols, tributylétain (TBT)</i>
	<i>Métaux lourds</i>	<i>Cadmium, plomb »</i>

1.2.3. Caractéristiques toxicologiques spécifiques des perturbateurs endocriniens

Par volonté de faciliter la compréhension de l'analyse de la question de recherche, les caractéristiques toxicologiques des PE seront développées ci-après.

Les actions des perturbateurs endocriniens au sein de l'organisme humain sont des interactions avec des voies endocrines distinctes, en imitant, inhibant, stimulant, ou altérant l'activité hormonale, entraînant une perturbation de l'homéostasie hormonale (16). L'exposition aux PE pourrait donc avoir un impact sur l'ensemble des tissus et processus hormono-dépendants (10,17).

- Relation dose-réponse non monotone et effets à faibles doses

Le modèle de toxicologie classique « *C'est la dose qui fait le poison* » de Paracelse ne serait pas applicable à l'exposition aux PE, car la **relation dose-réponse ne serait pas linéaire** et des effets à faible dose seraient possibles. Ces particularités seraient dues à l'interaction des PE avec les voies hormonales, où les hormones agissent à de très faibles doses et à des moments très précis (18).

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) belge reconnaît dans son avis de 2013 que des preuves de cette toxicologie spécifique aux PE existent et que cela entraîne une remise en question des « seuils de toxicité » définis auparavant (17,18).

- Période de susceptibilité

« Il y a des preuves solides d'une sensibilité très élevée de l'organisme en développement aux expositions aux substances chimiques, susceptibles d'altérer les actions hormonales normales lors d'étapes critiques du développement » concluait également le CSS en 2013 (17). Selon Holtcamp et al. cette période critique de développement comprendrait les 1000 premiers jours de vie (2).

Le système endocrinien joue un rôle fondamental dans le développement et le fonctionnement correct de l'organisme, dépendant de niveaux hormonaux précis pour réaliser une maturation normale (hormones thyroïdiennes, stéroïdes sexuels) (17). Toute altération de leur environnement hormonal durant cette période pourrait avoir des conséquences graves et irréversibles (8,10,17,19). Comparativement, une exposition après la croissance aurait des effets potentiellement réversibles à l'arrêt de l'exposition (19).

- Les effets épigénétiques et transgénérationnels

Les effets néfastes sur la santé des expositions aux PE pourraient ne pas apparaître directement mais seulement après une période de latence, ou survenir chez les générations suivantes (8,10,18). Cela pourrait être expliqué par des altérations épigénétiques au niveau de l'ADN causées par des expositions fœtales ou néonatales à certains PE (10,18).

Les modifications épigénétiques ne modifient pas la séquence de l'ADN mais uniquement son accessibilité, modifiant les processus transcriptionnels et régulant donc l'expression des gènes (activation versus répression) (18). Ces modifications épigénétiques pourraient

programmer l'individu au développement de pathologies spécifiques. Par exemple, l'exposition aux PE pendant la période de développement a été associée à une augmentation de l'infertilité, à des perturbations du système immunitaire, à une malformation du système reproducteur et au développement des cancers, de l'obésité et du diabète (8,9).

1.3. Question de recherche clinique

La réalisation de ce travail de fin d'études a pour objectif de rechercher l'existence de liens étiologiques entre une exposition environnementale aux perturbateurs endocriniens et le développement d'une obésité dans la population humaine mondiale, au moyen d'une revue critique de la littérature.

En termes de santé, le but est d'éclairer le praticien de première ligne sur le concept de perturbateur endocrinien et leur possible implication dans l'épidémie d'obésité actuelle, de lui fournir des informations fiables lui permettant d'informer au mieux sa patientèle sur ce sujet.

En effet, cette interrogation est basée sur mon interpellation quant à l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du surpoids dans le monde durant ces dernières décennies ; et, l'augmentation, en parallèle, de la quantité de produits chimiques présents dans notre environnement. Durant ma spécialisation en médecine générale, plusieurs patients me questionnaient sur le sujet, ce qui m'a amenée à approfondir mes connaissances via des conférences sur le sujet et la réalisation de recherches personnelles. La volonté initiale de réaliser cette revue était de recenser des informations pertinentes et concises sur les différents perturbateurs endocriniens suspectés d'être impliqués dans l'obésité et de comprendre les mécanismes physiopathologiques qui découlent de leur exposition.

2. Méthode

Pour répondre à la question de recherche, une recherche critique de la littérature a été entreprise entre novembre 2020 et avril 2021. Elle a été réalisée via l'interrogation de deux bases de données scientifiques, Medline via PUBMED, et EMBASE. Cette recherche a été réalisée à l'aide de mots clefs dont la sélection s'est basée sur un plan de concepts tirés de la question de recherche.

Identification des concepts, recherche de synonymes et traductions

Tableau 2 et 3 - Plan de concepts

<u>Concept #1</u>	<u>Concept #2</u>	<u>Concept #3</u>	<u>Concept #4</u>
Exposition environnementale	Perturbateurs endocriniens	Surcharge pondérale	Adipogénèse
Environmental exposure	Endocrine disruptors	Overweight	Adipogenesis
Environmental pollution	Endocrine disrupting chemicals	Obesity	
Environmental pollutants	Disruptor effect endocrine	Body weight	

Relation entre les concepts par des opérateurs

<u>Concept #1</u>		<u>Concept #2</u>		<u>Concept #3</u>		<u>Concept #4</u>
Environmental pollutants	AND	Endocrine disruptors	AND	Overweight	AND	adipogenesis
		OR		OR		
		Endocrine disrupting Chemicals		Obesity		

2.1. Sélection des mots-clefs

La recherche de littérature a été réalisée l'aide de MESH TERMS pour PUBMED (endocrine disruptors, environmental pollutants, obesity, overweight, adipogenesis); et EMTREE (sous format EXPLODE) pour EMBASE (endocrine disruptor, pollutant, obesity, adipogenesis). Chaque arborescence de MESH TERM/ EMTREE a été étudiée pour obtenir les mots-clefs les plus pertinents. Ils ont ensuite été reliés via des opérateurs booléens logiques pour créer nos équations de recherche (cf annexe 1).

2.2. Critères de sélection

Afin de rendre la recherche plus pertinente, des critères de sélection ont été établis:

Tableau 4- Critères de sélection et d'exclusion

Critères d'inclusion	- Articles publiés entre 2011 et 2021 - Types d'études : recherche systématique de la littérature et méta-analyse - Langues sélectionnées : anglais et français
Critères d'exclusion	- Portant uniquement sur les espèces animales - Ne ciblant pas le lien entre exposition aux PE et surpoids/obésité.

Par la suite une sélection des articles pertinents sur base du titre, de l'abstract et du texte a été réalisée pour obtenir des articles en lien avec la question de recherche. Lors de la sélection les revues, celles concernant la pollution extérieure et intérieure, et, le tabagisme ont volontairement été écartées. Ces facteurs étant bien connus, il a semblé plus intéressant de focaliser cette revue sur des facteurs moins connus des médecins généralistes. Ce biais sera pris en compte dans l'analyse des résultats.

2.3. Critères de validité des études sélectionnées

L'analyse de la validité des études a été réalisée au moyen de la grille de critères d'analyse PRISMA 2009 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)(20), se référant au contenu de la revue systématique de la littérature ou méta-analyse. Ces critères permettent d'analyser la transparence du processus de sélection des articles pour chaque étude (20). Cette analyse a permis d'exclure une étude dont le score était très bas, témoignant d'un manque de transparence des données.

2.4. Protocole d'étude – Diagramme de flux

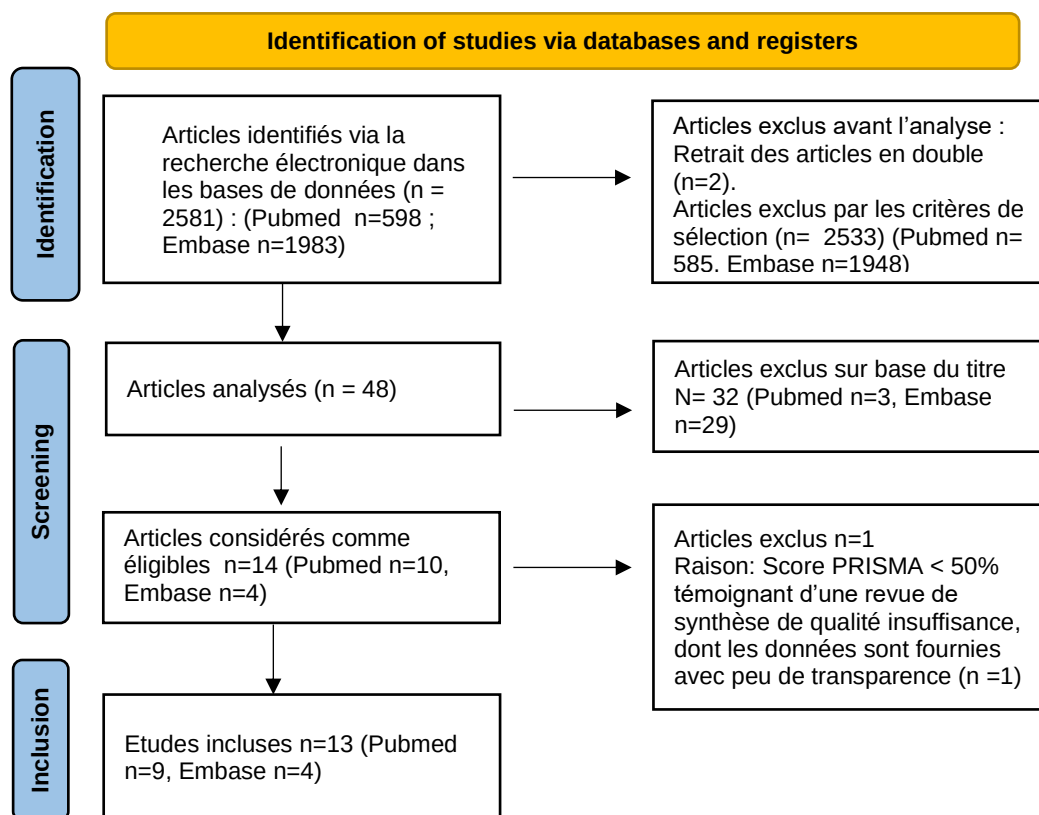


Figure 1 Diagramme de flux PRISMA 2020 (Liberati A, 2009)

3. Résultats

Dans cette revue ont été sélectionnées 13 revues systématiques de la littérature dont 4 méta-analyses. Les études sélectionnées ont premièrement été étudiées de façon globale dans le but de les répertorier (titre, 1^{er} auteur, année de parution, design de l'étude) et de les analyser selon les caractéristiques suivantes : PRISMA score, molécule étudiée, biais potentiels, résumé de l'étude. Les tableaux regroupant ces informations se trouvent en annexe (cf.annexe 2).

Les études ont ensuite été analysées selon trois critères spécifiques : les caractéristiques et les preuves spécifiques à chaque perturbateur endocrinien recensé, et les mécanismes physiopathologiques suspectés dans le lien étiologique avec l'obésité.

3.1. Synthèse des résultats

L'extraction de données des études sélectionnées a permis d'obtenir les résultats suivants sur la question de l'existence de relations étiologiques entre l'exposition aux PE et le développement d'une obésité chez l'Homme.

Wang et al., dans leur revue basée sur des données épidémiologiques humaines (adultes et enfants), ont obtenu des résultats mitigés car la plupart des études avaient examiné l'association entre différents polluants environnementaux, à différents niveaux de concentration (21). Sur les 35 études recensées, 94,3% ont rapporté au moins une association positive entre l'obésité et l'exposition aux produits chimiques, 8,6% une association nulle et aucune étude n'a rapporté d'association négative (21). Les associations positives portaient sur l'exposition aux biphényles polychlorés (PCB's), BPA, phtalates, dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) (21). Tandis que les expositions aux ignifuges bromés et perfluorooctane sulfonate (PFOS) ne montraient pas de corrélation (21). Leurs résultats suggèrent également que les effets recensés peuvent varier en fonction du composé chimique, du niveau d'exposition recensé, du type de mesure de l'adiposité, du sexe et de l'âge (21).

Ribeiro et al., au terme de leur méta-analyse sur l'association entre l'exposition à plusieurs types PE et l'obésité, ont conclu que la plupart des études observationnelles humaines incluses soutenaient une association positive (22). Des associations positivement significatives ont été objectivées entre l'exposition aux BPA et phtalates et l'obésité chez les

adultes et enfants de plus de 2 ans, ces associations pouvaient dépendre de l'âge et du sexe (22).

de Cock et al., dans leur revue systématique de la littérature étudiant la relation entre l'exposition précoce à cinq classes de produits chimiques (PCB's, DDT/DDE, retardateurs de flamme bromés, phtalates, alkyles perfluorés) et l'apparition d'un surpoids, ont observé des associations positives avec l'IMC (de 14 mois à 20 ans) (23). De plus chaque substance étudiée entraînait une altération de l'adipogénèse (23). Aucune étude ne présentait d'association négative avec l'IMC, mais plusieurs présentaient des associations négatives avec la croissance (23).

Kelishadi et al. ont objectivé des corrélations entre l'exposition au BPA, Tributylétain (TBT), phyoesotrogènes, phtalates, composés perfluoroalkylés (PFC's) et acide perfluorooctanoïque (PFOA), décrits comme substances chimiques obésogènes dans plusieurs études expérimentales (24).

3.1.1. Résultats spécifique de chaque perturbateur endocrinien

Les résultats ont été analysés spécifiquement pour neuf classes de substances chimiques différentes : les composés plastifiants (BPA et analogues du BPA, phtalates), les parabènes, les biphényles polychlorés (PCB's), les substances perfluoroalkyles (PFC's), l'insecticide DDT et son métabolite DDE, les retardateurs de flamme bromés et les métaux.

3.1.1.1. Le bisphénol A

Le BPA est un composé organique utilisé dans la production des plastiques polycarbonés et des résines époxy (24,25). Il peut être retrouvé dans les contenants alimentaires, la vaisselle, les tickets de caisse, le revêtement époxy des cannettes, les dispositifs médicaux dont les composites dentaires, etc. (24,25,26,27). Sa voie d'exposition est principalement alimentaire (24,25,26). Le BPA est un perturbateur endocrinien référencé par REACH, associé à une restriction d'utilisation dans les matériaux de contact alimentaire (8). Chez l'homme, le BPA s'est avéré avoir des effets reconnus sur le développement, la reproduction, le système cardiovasculaire, le système immunitaire et le métabolisme (25).

Les différentes études ont mis en évidence des résultats hétérogènes. Concernant les associations exclusivement positives recensées, Wang et al. concluaient que

l'exposition humaine au BPA était positivement et systématiquement associée à l'obésité dans dix études recensées (21); et Kim et al. suggéraient une relation causale potentielle entre l'exposition au BPA et l'obésité infantile, dans 13 études recensées le groupe fortement exposé au BPA présentait un risque significativement plus élevé d'obésité infantile que le groupe relativement peu exposé (27).

Concernant les associations mixtes, Ribeiro et al. concluaient à une association positive significative, avec néanmoins six études n'ayant trouvé aucune association entre l'exposition au BPA et l'obésité (22). Oppeneer et al. ont conclu que seules 8 études sur 18 montraient une association positive entre les taux urinaires ou sériques de BPA et l'IMC (26). Et, Lichtveld et al. ont également obtenu des résultats discordants, ils ont répertorié 4 études marquantes montrant des associations à la fois positives et négatives entre l'exposition au BPA et le surpoids (28). Ils mettaient également en évidence des différences d'effets associées au genre (association positive chez les garçons pour un surpoids/obésité et non chez les filles) (28).

3.1.1.2. Analogues BPA : Bisphénol S (BPS), AF (BPAF), F (BPF), B (BPB), ...

Face aux nouvelles législations sur le BPA, l'industrie l'a majoritairement remplacé par ses analogues dans les résines epoxy et les plastiques polycarbonés (25). Les analogues du BPA ont la même structure chimique que le BPA et de récentes études ont objectivé qu'ils auraient des effets potentiels sur la santé à des concentrations similaires ou inférieures à celles du BPA (sur les os, le système reproducteur, des effets métaboliques, une augmentation du stress oxydatif, etc.)(25).

Andújar et al. concluent au terme de leur revue systématique de la littérature sur les liens entre l'exposition aux analogues du BPA et leurs effets obésogènes chez l'homme, à une corrélation potentielle avec le développement de l'obésité : 6 études sur 7 ont mis en évidence des associations positives, tant sur l'apparition d'une obésité que sur la présence de mécanismes physiopathologiques pro-adipogènes (25).

3.1.1.3. Phtalates

Les phtalates sont des composés chimiques utilisés comme plastifiants et stabilisants, omniprésents dans notre environnement (23,24,29). Ils peuvent être retrouvés dans les

peintures industrielles, vernis, brosses à dent, jouets, poignées d'outils, cosmétiques, médicaments, contenants en plastique, emballages alimentaires, etc. (24,29,30).

Les études recensées rapportaient des associations mixtes. Des associations positives ont été mises en évidence dans 2 études recensées par de Cock et al. (23): une étude expérimentale in utéro sur les descendants de souris exposées au DEHP (métabolite des phtalates) à une dose correspondant à l'exposition environnementale humaine, objectivant une augmentation de la graisse viscérale, du poids corporel et de l'adipogenèse par rapport à un groupe témoin (23). Une seconde étude montrant une corrélation entre les niveaux de phtalates urinaires d'écoliers chinois et l'IMC et le tour de taille (23). La relation entre l'exposition aux phtalates et l'obésité a été influencée par le genre et l'âge dans plusieurs études expérimentales et de cohorte (23). Lichtveld et al. ont recensé plusieurs études rapportant des associations mixtes, dont une étude basée sur des adolescentes objectivait une augmentation de l'IMC et du tour de taille en parallèle d'une augmentation des concentrations urinaires de phtalates (28). Et dans une seconde étude basée sur des enfants âgés de 6 à 11 ans, aucune association n'a été retrouvée (28).

Kelishadi et al. ont analysé une étude transversale portant sur 90 filles âgées de 6 à 8 ans révélant de façon non-significative des concentrations légèrement plus élevées de certains métabolites de phtalates chez les filles en surpoids (24). Goodman et al. objectivaient que la majorité des 26 études épidémiologiques humaines recensées sur les phtalates ne concluaient pas à une association statistiquement significative avec l'obésité (associations positives, négatives et nulles) (29). Enfin, Torres et al. ont recensé des études montrant globalement des associations négatives entre l'exposition prénatale aux phtalates et l'IMC ou le pourcentage de masse grasse chez les enfants (31).

3.1.1.4. Parabènes

Les parabènes sont utilisés comme conservateurs et bactéricides dans des produits pharmaceutiques, des cosmétiques ou encore des produits alimentaires (30).

Gutiérrez et al. ont recensé une étude de cohorte sur des garçons de 3 ans, objectivant une association positive entre l'exposition prénatale au méthylparabène et la circonférence abdominale ($\beta = 4,18$, IC à 95%: 0,70, 7,65) (31). Ribeiro et al. recensaient 3 études sur l'association entre l'exposition aux parabènes et l'obésité humaine dont les résultats sont

mixtes : une objectivant une association positive entre les niveaux de parabènes urinaires et l'obésité chez les enfants; une seconde montrait des niveaux de parabènes urinaires positivement associés à l'IMC chez les adultes mais pas chez les enfants; une troisième étude prospective n'objectivant pas d'association entre l'exposition aux parabènes et les mesures de l'adiposité chez les filles (22).

3.1.1.5. Les biphényles polychlorés (PCB's)

Les PCB's sont des perturbateurs endocriniens dont la production est interdite dans l'Union Européenne depuis 1985, en raison de ses potentiels effets carcinogènes (23). Ils étaient utilisés comme isolants pour les équipements électriques (transformateurs, interrupteurs, condensateurs, thermostats) (23). Ils sont désormais considérés comme des polluants organiques persistants (POP) en raison de leur stabilité à long terme et des rejets dans l'environnement (23, 31,32). Actuellement la principale voie d'exposition aux PCB's est la consommation de poissons ou crustacés contaminés (23, 31,32).

Les preuves recensées dans cette revue sont contradictoires et dans l'ensemble non significatives. Torres et al. ont recensé une étude n'objectivant aucune corrélation entre l'exposition aux PCB's et les mesures de BMI et z-score chez enfants de 5 ans (31). Une seconde étude recensée objectivait une corrélation significative entre l'exposition prénatale aux PCB's et l'augmentation de l'IMC des enfants au cours des 3 premières années ($p = 0,03$) (31). de Cock et al. incluaient trois études concluant qu'une exposition aux PCB's était associée à un poids plus faible chez l'enfant ; tandis qu'une étude montrait une association non-significative entre l'exposition prénatale aux PCB's et une augmentation du poids chez les filles pubères ; et troisième étude in vitro montrait que l'exposition aux PCB's favorisait l'adipogenèse (23).

3.1.1.6. Dichlorodiphényltrichloroéthane(DDT) et dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE)

Le DDT est un polluant organique persistant, il entraîne la formation d'un métabolite le DDE (33). À l'origine produit en 1940 en tant qu'insecticide pour lutter contre les vecteurs du paludisme et du typhus (33). Il a été interdit aux États-Unis en 1972 et la Convention de Stockholm a restreint son utilisation en 2002, néanmoins il reste utilisé en grande quantité en Inde et en Afrique dans la lutte anti-vectorielle (33). De plus, en raison de sa persistance élevée dans l'environnement et de sa bioaccumulation il reste omniprésent dans notre

environnement (23,33). Il est actuellement suspecté d'être génotoxique et cancérigène (23,33).

Des associations positives ont été recensées dans deux revues (31,33). Cano-Sancho et al. ont classé le DDT (et DDE) comme « *présomés obésogènes* » pour l'homme en se basant sur un niveau modéré de preuves humaines primaires, in vivo et in vitro (33). Torres et al. ont identifié une étude concluant que l'exposition prénatale au DDE était significativement associée à un tour de taille > P90 chez des enfants de 4 ans, et, une étude objectivant une du risque global d'obésité (majoration z -score et IMC) lors de l'exposition prénatale au DDE (31).

Au contraire, de Cock et al. ont rapporté des résultats mixtes : plusieurs études de cohorte n'objectivaient aucun effet de l'exposition au DDE sur le poids, même lorsque l'exposition se déroulait en prénatal (23). Tandis que d'autres études de cohorte montraient une association positive entre une exposition prénatale au DDE et le BMI à un âge plus avancé, dont une étude objectivant que l'exposition au DDE évaluée dans le sérum maternel du premier trimestre était associée à un risque relatif de 1,50 à un IMC élevé chez les enfants de 14 mois (23).

3.1.1.7. Substances perfluoroalkyles

Les substances perfluoroalkyles (PFAS) sont une classe de composés synthétiques employés dans les revêtements protecteurs des contenants alimentaires, des ustensiles de cuisine antiadhésifs, des textiles, des meubles, des protecteurs de tissus et des mousses anti-incendie (23, 34). Ils peuvent contaminer l'eau potable et se mêler aux poussières domestiques (34). Ils font partie des polluants organiques persistants (POP's) et sont classés comme hautement suspects d'être perturbateurs endocriniens par REACH (35). L'acide perfluorooctanoïque (PFOA) est un PFAS, largement utilisé dans l'industrie, ce qui le rend omniprésent dans l'environnement (34). Il possède des propriétés bioaccumulables, sa demi-vie est estimée à 3,5 ans dans le sérum humain (23,34). Le PFAS est interdit dans l'UE en vertu du règlement sur les POP's depuis le 4 juillet 2020, de plus il pourrait avoir un rôle carcinogène, mutagène et reprotoxique (34,35).

Des associations positives ont été mises en évidence dans la méta-analyse de Liu et al., les résultats de l'analyse de dix études de cohorte prospectives concluaient à une association statistiquement significative entre l'exposition précoce au PFOA et l'adiposité infantile (34). Ils précisent néanmoins que la possibilité d'une étiologie mixte par action synergique avec d'autres produits chimiques ou facteurs de confusion ne pouvait être exclue (34).

Tandis que Ribeiro et al., concluaient à une absence d'association entre l'exposition au PFAS et l'obésité chez les enfants (22) et de Cock et al. recensaient des preuves controversées (23).

3.1.1.8. Retardateurs de flamme bromés

Les ignifuges bromés ou polybromobiphényles (PBB), sont des produits chimiques utilisés pour prévenir les incendies et ralentir le temps de combustion, ils peuvent être retrouvés dans les vêtements, les meubles, les équipements électriques, et sont connus pour être persistants dans l'environnement (POP's) et bioaccumulables (23). Ils sont considérés comme perturbateurs endocriniens selon REACH et une restriction d'utilisation dans les articles textiles est imposée (13).

Ribeiro et al. ont analysé cinq études sur l'association entre l'exposition aux polybromobiphényles et l'obésité, dont la plupart n'ont signalé aucune association (22). D'autres études sur l'association entre l'exposition prénatale aux ignifuges bromés et le poids à la naissance concluaient principalement à des associations négatives (23).

3.1.1.9. Métaux

Les métaux sont des polluants environnementaux omniprésents. Les sources d'exposition humaine majeures sont l'inhalation de poussière et l'ingestion directe d'aliments ou d'eau contaminés (30). Considérés comme perturbateurs endocriniens, l'exposition à certains métaux est suspectée d'augmenter le risque de maladies métaboliques (28,30).

Les résultats étaient hétérogènes sur l'association entre l'exposition périnatale précoce aux métaux et le poids, et provenaient uniquement de la revue de littérature de Lichtveld et al. (28). Une étude sur des enfants de 6-18 ans montrait que les expositions au cobalt et au plomb étaient associées négativement à l'IMC et au tour de taille, tandis que l'exposition au baryum y était associée positivement (28). Les autres métaux (cadmium, antimoine,

molybdène, thallium, tungstène, césium) n'étaient pas associés significativement au poids ou tour de taille des enfants (28). Ils ont également mis en évidence des différences d'effets liés au sexe concernant le cadmium et le plomb (28).

3.1.2. Synthèse des mécanismes physiopathologiques des PE obésogènes

Plusieurs mécanismes physiopathologiques favorisant l'adipogénèse et augmentant le risque d'obésité ont été mis en évidence au sein des études recensées, ils sont détaillés ci-dessous.

Modification de l'adipogénèse :

Plusieurs auteurs ont décrit les actions de PE sur l'adipogénèse (21, 22, 31). Les PE obésogènes pouvaient favoriser une hyperplasie et une hypertrophie des adipocytes (21,31); majorer l'engagement et la différenciation des adipocytes à partir des cellules souches mésenchymateuses, en activant des récepteurs nucléaires (tels que le récepteur du rétinol X-alpha (RXR), le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyssomes (PPAR) et le récepteur des glucocorticoïdes)(22); induire une modification de l'homéostasie lipidique en faveur d'une augmentation de la concentration sérique lipidique et du stockage lipidique (21,22); favoriser une résistance des adipocytes à l'insuline et une diminution de la capacité thermogénique du tissu adipeux brun (22). Les PE stockés dans le tissu adipeux pouvaient induire une inflammation du tissu adipeux favorisant l'ensemble de ces mécanismes (22).

Le PPAR γ est fortement exprimé dans le tissu adipeux et il joue un rôle central dans la régulation de l'adipogénèse(21). Il contrôle la transcription des gènes impliqués dans la régulation de l'équilibre lipidique et la différenciation adipocytaire (21,22,24,26,28). Des études expérimentales animales et in vitro humaines ont montré que certains PE étaient agonistes du PPAR γ et favorisaient l'adipogénèse et l'obésité (23,25, 26,28), dont les organostanniques, certains phtalates, les alkyles perfluorés, le BPA et ses analogues (21,23,25,26).

Modifications des circuits neuronaux impliqués dans le contrôle alimentaire

L'exposition à certains PE favorisait l'apparition d'une obésité en agissant d'une part sur l'hypothalamus et le développement de circuits neuronaux régulant le comportement alimentaire et la dépense énergétique (21,23). D'autre part, en agissant sur l'activité du système nerveux sympathique et la sensibilité aux neurotransmetteurs (24). Une possible

implication des hormones clefs impliquées dans la balance énergétique, la leptine (hormone de satiété), la ghréline (hormone de l'appétit) et l'insuline, était également considérée (23). La leptine est un régulateur de la croissance foétale et des taux faibles de leptine à la naissance ont été associés à un risque majoré d'obésité et de diabète (23).

Interférences hormonales

L'exposition aux PE pouvait interférer avec la fonction des œstrogènes, de la testostérone, des hormones thyroïdiennes et stéroïdiennes, impliquées dans le développement cérébral et l'homéostasie pondérale (23,24,25).

Certains PE dont les phtalates, le DDE, et d'autres pesticides interagissaient avec l'activité de l'aromatase (enzyme convertissant la testostérone en 17β-oestradiol) (23). L'exposition précoce aux PCB pouvait d'ailleurs diminuer l'expression du gène de l'aromatase dans une étude expérimentale animale (23).

Les œstrogènes ont un rôle important dans le fonctionnement des adipocytes et le stockage des graisses (21). Le BPA peut activer des gènes oestrogéno-dépendants, agissant sur l'homéostasie glycémique (23,25,28). Les hormones thyroïdiennes participent à la régulation du métabolisme basal et les dysfonctionnements thyroïdiens sont à l'origine de changements pondéraux (26). Des substances telles que les polybromobiphényles, le BPA ou les PFOS pouvaient interagir avec les récepteurs aux hormones thyroïdiennes et la transthyréline, modifiant les taux sériques d'hormones thyroïdiennes (23,26). Des études humaines ont objectivé des associations entre des niveaux élevés de BPA et une altération du taux d'hormones thyroïdiennes (26).

Modifications épigénétiques et trans-générationnelles

Une exposition pré-natale ou précoce aux PE entraînait des modifications épigénétiques au niveau des cellules souches mésenchymateuses, en les orientant vers la lignée adipocytaire au détriment de l'os (22,24). Ce mécanisme expliquait pour Cano-Sancho et al. la latence des effets possible entre une exposition développementale et l'apparition d'une obésité (33). Plusieurs auteurs ont objectivé que les conséquences d'une exposition précoce pouvaient apparaître plus tard dans la vie (24,31).

Ces modifications épigénétiques pouvaient également être transmises de génération en génération (22,24,31).

Caractéristiques lipophiles des perturbateurs endocriniens

La plupart des PE sont lipophiles (dont le BPA, le DDT, le DDE les PCB, les pesticides organochlorés, les phtalates et les ignifuges bromés) et sont donc stockés dans le tissu adipeux (22). La surconsommation d'aliments gras contenant, ou étant contaminés par, des PE lipophiles pouvait agir en synergie en favorisant un stockage dans le tissu adipeux (21,22).

Dans le cadre d'une lipolyse ou d'une perte de poids intentionnelle, les PE pouvaient être libérés vers d'autres tissus et les affecter défavorablement (21,22). Des études évaluant les changements physiologiques dus à une perte de poids importante et/ou à une chirurgie bariatrique ont également montré que l'épuisement de la masse grasse entraînait la libération et la circulation ultérieure de polluants chimiques, causant des modifications de concentrations plasmatiques de T3 et une diminution de la dépense énergétique globale (21).

Effets sur le microbiote intestinal

L'exposition aux polluants pouvait induire des modifications du microbiote intestinal, majorant le risque de développement de troubles métaboliques tels que l'obésité ou le diabète (21,30). La littérature humaine sur le sujet est rare mais des études animales ont montré que l'obésité pouvait être liée à des changements dans la composition du microbiote intestinal, en réduisant la variété des espèces et en altérant les gènes impliqués dans le métabolisme des PE (30).

4. Discussion

Nous allons discuter les résultats obtenus par rapport à notre question de recherche clinique : tout d'abord les preuves de liens étiologiques entre l'exposition aux différents perturbateurs endocriniens et l'obésité, ensuite les mécanismes physio-pathologiques potentiellement impliqués dans cette hypothèse.

4.1. Discussion des résultats

4.1.1. Les preuves des effets des PE sur l'obésité

Les études recensées montrent des corrélations entre l'exposition aux PE et l'obésité chez l'adulte et l'enfant. Les résultats ne sont pas unanimes et la plupart des associations sont non-significatives et non-systématiques.

Des associations majoritairement positives entre l'exposition à différents PE et l'obésité ont été objectivées dans deux revues basées sur des études observationnelles humaines. L'une ayant conclu que 94,3% des études recensées rapportaient au moins une association positive (études basées sur les PCB, BPA, phtalates, DDT et DDE) (21); et l'autre concluant que la plupart des études étudiant les BPA et les phtalates soutenaient une association positive (22). Leurs résultats étaient influencés par le type de substance chimique, le niveau d'exposition, l'âge du sujet et le genre(21,22).

Concernant l'étude spécifique de chaque PE, des associations mixtes positives et nulles ont été objectivées pour toutes les substances chimiques (BPA, phtalates, parabènes, PCB's, alkyles perfluorés, métaux, DDT-DDE), sauf pour les retardateurs de flamme bromés ne présentant pas d'association positive avec l'obésité. Comparativement, peu d'associations négatives ont été mises en évidence et elles ne concernaient que les phtalates, les parabènes et les retardateurs de flamme bromés. Ces résultats sont néanmoins à interpréter avec prudence car les effets de certains composés chimiques tels que le DDT, les alkyles perfluorés et les métaux n'ont été étudiés que dans peu d'études, réduisant la puissance des preuves.

4.1.2. Mécanismes physiopathologiques induits par l'exposition aux PE

Nos résultats soutiennent que les PE agissent selon une toxicologie différente du modèle ordinaire et présentent des mécanismes physiopathologiques « obésogènes » spécifiques.

Les revues recensées évoquent que certains PE majoreraient le risque d'obésité en agissant sur plusieurs processus physiologiques (21,24). Ils ne provoqueraient pas uniquement des perturbations hormonales mais agiraient via des mécanismes plus complexes :

- Une augmentation de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en adipocytes ; une hyperplasie et hypertrophie adipocytaire; une majoration du stockage lipidique adipocytaire (21,22,24,27,28,31) ;
- Une interaction avec le métabolisme glucidique favorisant une résistance à l'insuline (22);
- Une modification des réactions hormonales normales et des taux hormonaux circulants, via la liaison aux récepteurs oestrogéniques, thyroïdiens et stéroïdiens (21).
- Une perturbation des comportements alimentaires via une action sur l'hypothalamus et les circuits neuronaux associés, une altération de la sensibilité tissulaire aux neurotransmetteurs et une perturbation de l'activité du système nerveux autonome (21,24,28) ;
- Une possible altération du microbiote intestinal commensal (21,30)
- Un effet pro-inflammatoire dû au stockage dans le tissu adipeux des PE lipophiles (21,22). Une alimentation hypercalorique peut augmenter le stockage de graisses et des PE lipophiles, menant à de potentiels effets synergiques(22).
- Une apparition de modifications épigénétiques favorisant l'adipogenèse (22,24). Elles se produiraient essentiellement lors d'expositions précoces aux PE (durant une période de développement)(22,24). Ces modifications pourraient induire des effets avec un certain intervalle libre, seraient potentiellement irréversibles et pourraient se transmettre de génération en génération (22,23,24,28,31,33).

De plus, nous avons mis en évidence que l'exposition aux PE durant les périodes de développement pré- et post-natale pouvait majorer le risque d'effets sur la santé et la persistance de ces effets à long terme (22,23,24,33,34). Cela est favorisé par plusieurs caractéristiques spécifiques du fœtus et du jeune enfant les rendant plus vulnérables aux agressions : l'immaturité, la plasticité tissulaire, la métabolisation non-optimale des substances chimiques (10,33). Ces périodes sont également propices à l'exposition aux PE à cause d'une possible accumulation embryonnaire ou amniotique des PE par diffusion

transplacentaire, du passage des PE dans le lait maternel, et des comportements spécifiques à l'enfant (mettre les objets en bouche, ramper, etc.) (10).

Une exposition précoce aux PE pourrait donc potentiellement induire un phénotype prédisposant à l'obésité, programmant inéluctablement ces enfants à une altération de l'adipogénèse et à un risque de surcharge pondérale (22,33).

Cela réfère au paradigme des origines développementales de la santé et de la maladie (DOHaD) énonçant qu'une exposition environnementale durant le développement pourrait entraîner des modifications épigénétiques induisant des effets à long terme(31). Il est d'ailleurs reconnu par l'OMS que la prédisposition au diabète de type II, à l'obésité et aux maladies cardiovasculaires, pourrait probablement être déterminée par la qualité du développement du fœtal et post-natal (9).

4.2. Limites et biais

L'ensemble des limites et biais recensées dans notre revue justifie d'interpréter nos résultats avec le recul adéquat.

4.2.1. Limites propres à notre méthodologie

Nous sommes conscientes que notre méthode comporte plusieurs biais et limites, réduisant l'objectivité et la puissance des preuves recueillies. La principale limite de cette revue est qu'elle est basée sur un thème très vaste, impliquant une littérature conséquente. Nous avons donc dû établir des processus de sélection très stricts, le but de ce travail étant de réaliser une synthèse critique de la problématique, et, non, une revue exhaustive ou systématique. Nous avons ciblé uniquement certaines classes de PE, en écartant plusieurs polluants environnementaux (tabagisme, phytoestrogènes, les organotanniques etc.) et voies d'exposition (air intérieur et extérieur). Cela implique que notre revue n'analyse qu'une faible partie de la littérature sur le sujet.

Ce processus de sélection a pu induire des biais de sélection, entraînant une perte d'études pertinentes à notre question de recherche :

Premièrement à cause de la sélection de nos mots-clefs, certains PE ne sont pas référencés sous les MeSH Term « endocrine disruptors » ou « environmental pollutants ». Pour obtenir

des résultats plus objectifs il serait nécessaire de réaliser des recherches ciblées pour chaque type de PE, ce qui n'était pas réalisable dans le cadre d'un TFE.

Deuxièmement, en raison de la sélection exclusive d'une littérature de synthèse. Les données analysées sont déjà sélectionnées et synthétisées, pouvant induire une possible perte de données pertinentes; certains PE ne font pas encore l'objet de revue de synthèse.

De plus, deux biais inhérents au processus d'analyse et de synthèse des résultats sont présents. Le premier étant la simplification et la généralisation des résultats, par exemple nous n'avons pas étudié les mécanismes physiopathologiques spécifiques à chaque substance chimique séparément. Le second étant que nous avons arbitrairement choisi de ne pas reprendre l'intégralité des données quantitatives des revues recensées, par esprit de synthèse et par volonté de présenter des résultats clairs et concis.

Enfin, un possible biais d'extraction et d'interprétation des résultats peut être présent, dû à notre volonté de répondre à la question de recherche clinique.

4.2.2. Limites dues à l'analyse des études et qualité globale des résultats

La qualité des résultats est assez hétérogène entre les études recensées, en raison des différents types de méthodologie, des méthodes d'analyse des données, et, des biais retrouvés dans ces différentes études (cf annexe 2).

Les principaux biais et limites ayant pu affecter la qualité de nos résultats sont les suivants :

Les études recensées présentaient une grande variabilité de méthodologie, entraînant des difficultés de comparabilité des études. Les études ne portaient pas toutes sur la population humaine, et il est actuellement impossible d'affirmer que les résultats des études animales peuvent être généralisés en termes de santé humaine (24). La majorité des études sur populations humaines ne présentent pas de comparatif entre la population exposée et la population « non exposée », diminuant la puissance statistique de nos résultats. Ce qui est compréhensible, étant donné qu'on ne peut éthiquement pas exposer volontairement une population à des substances ayant un potentiel effet néfaste sur la santé.

Une majorité des études incluses au sein des différentes revues étaient observationnelles et transversales, donc ne fournissait pas de preuve tangible d'une relation temporelle entre l'exposition aux polluants et l'obésité. Cela entraîne une perte de puissance statistique dans

la détermination des effets des PE. Par exemple, les concentrations urinaires de BPA sont variables dans le temps, ne reflétant pas l'exposition à long terme (26).

Les différentes études recensées présentaient une grande variabilité dans les données d'études : doses d'exposition, persistance variable des différents PE dans le corps et l'environnement, seuils de toxicité, types de biomonitoring, voies d'exposition, mesures anthropométriques, etc.. Cela représente des biais d'informations (erreurs de classement de l'exposition et de la maladie). En outre, la toxicologie spécifique des PE induit des difficultés de comparaison des données (intervalle libre, effets transgénérationnels, etc.).

Enfin des biais de confusion ont également été identifiés, ils sont dus à l'influence de facteurs de confusion sur la relation causale. Ces facteurs sont entre-autres :

- Les facteurs de stress non chimiques (qualité de sommeil, niveau d'activité physique, l'alimentation, stress, statut socioéconomique, etc.). L'activité physique et la qualité de la nutrition sont des facteurs étiologiques clairement identifiés dans l'obésité (28) et le régime alimentaire est une voie d'exposition importante à plusieurs composés.
- Les facteurs génétiques : l'obésité parentale serait associée à l'augmentation pondérale du nourrisson et de l'enfant (28);
- Le poids de naissance : un poids de naissance trop faible ou trop élevé serait associé à un risque accru d'obésité plus tard dans la vie (23,34).
- Les effets spécifiques au genre : ils n'ont pas été analysés systématiquement. Certaines études sur le BPA, les phtalates et les métaux ont mis en évidence une différence liée au sexe (21,22,28). Cela pourrait être lié aux propriétés (anti-) œstrogéniques ou (anti)androgéniques de certains PE, pouvant agir différemment sur un métabolisme féminin ou masculin (21,34).
- L'exposition simultanée à plusieurs PE, elle n'a pas été analysée dans la plupart des études recensées. Cela représente donc une limite à l'interprétation de nos résultats car nous sommes constamment exposés à une multitude de substances chimiques à doses variables.

Le concept de « exposome » a été introduit en 2005 par Christopher Wild et englobe « *chaque exposition à laquelle un individu est soumis de la conception à la mort* » (36). À ce jour la composition exacte et l'ampleur de cet exposome ne sont pas encore connus. Cette

exposition multiple pourrait induire un « effet cocktail », impliquant que l'effet d'un PE pourrait être amplifié et/ou modifié par l'exposition simultanée à d'autres PE (10).

4.3. Réponse à la question de recherche

Notre revue critique de la littérature nous a permis de répondre à notre question de recherche et de valider notre hypothèse de recherche.

En effet, nous avons mis en évidence des associations positives entre l'exposition à différents perturbateurs endocriniens et l'obésité chez l'adulte et l'enfant. Cette corrélation est soutenue par l'objectivation des mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Nos résultats doivent néanmoins être interprétés avec prudence, en tenant compte qu'une majorité des associations étaient statistiquement non-significatives, et, de la présence de limites et biais dus à notre méthodologie et à l'analyse des études.

En outre, les preuves recensées mettent en évidence les effets potentiels d'une exposition précoce aux PE durant les périodes développement sur la prédisposition à une surcharge pondérale à court et moyen terme.

Le but de notre revue n'était pas de prouver que l'exposition environnementale aux perturbateurs endocriniens seule causait l'obésité, mais de l'étudier en tant que facteur étiologique. Selon nous, l'obésité devrait être considérée comme une maladie multi-causale, due à l'association d'une alimentation hypercalorique, d'une sédentarité, de facteurs génétiques et épigénétiques, d'expositions environnementales, de facteurs de stress non-chimiques, etc.

Pour étayer ces hypothèses, il serait nécessaire de poursuivre les recherches sur le sujet au moyen d'études de cohorte longitudinales prospectives de grande échelle avec un suivi à long terme. Elles permettraient de mieux évaluer et comprendre les effets de l'exposition aux perturbateurs endocriniens. De plus, pour apporter des preuves tangibles, ces études devraient prendre en considération les multiples facteurs de confusion et utiliser des protocoles de recherche standardisés en assurant la comparabilité des populations, bio-monitorings et durées d'exposition. Enfin, l'amélioration des connaissances sur notre exposome permettrait de mieux appréhender les effets cocktails et l'impact réel de l'ensemble de notre exposition environnementale sur le développement de la surcharge pondérale.

4.4. Application en médecine générale

4.4.1. Principe de précaution

Notre revue a également mis en exergue les dangers d'une exposition aux PE durant les périodes de développement. L'exposition aux PE en début de vie pourrait prédisposer l'enfant à un risque durable de surcharge pondérale et induire des effets transgénérationnels. Selon l'OMS 60% des obésités infantiles persisteraient à l'âge adulte, s'associant à de potentielles comorbidités (1).

Bien que notre revue ne puisse pas établir la relation causale avec certitude, des preuves étayant les effets néfastes de PE et leur implication dans le développement de l'obésité humaine s'accumulent depuis plusieurs années (4). Nous considérons donc qu'il y a un avantage potentiel évident à appliquer le principe de précaution, en conseillant à nos patients de réduire leurs expositions aux PE.

Le principe de précaution est repris par le principe 15 de la déclaration de Rio sur l'environnement et le développement de 1992 : *«En cas de risque de dommages graves ou irréversibles, l'absence de certitude scientifique absolue ne doit pas servir de prétexte pour remettre à plus tard l'adoption de mesures effectives visant à prévenir la dégradation de l'environnement»*. Il est valable également pour la santé humaine, la stratégie communautaire sur les perturbateurs endocriniens adoptée par la Commission européenne en 1999 est d'ailleurs conforme au principe de précaution COM (1999)-706 (12).

4.4.2. Connaissances individuelles et rôle du médecin généraliste

La population est actuellement peu informée au sujet des perturbateurs endocriniens. Selon une enquête réalisée sur 1000 belges par les Mutuelles Libres en 2020 : *« environ 50% n'avaient jamais entendu parler des perturbateurs endocriniens, 73% supposaient que les produits chimiques autorisés à la mise sur le marché belge ne contenaient aucune substance potentiellement nocive pour la santé, et, 73% attendaient d'être informés sur les effets des perturbateurs endocriniens par leur médecins généraliste, gynécologue ou pharmacien »* (37).

Le constat est donc que le patient pense qu'il sera informé spontanément par son médecin traitant des risques d'une l'exposition à certaines substances chimiques présentes dans son

environnement. Néanmoins, les médecins généralistes sont actuellement très peu formés sur le sujet.

Dans ce contexte, quelle est notre responsabilité en tant que médecin généraliste ? Pour rappel, selon la loi sur les droits du patient du 22/08/2002, Art 7 : « *le patient a droit, de la part du praticien professionnel à toutes les informations qui le concernent et peuvent lui être nécessaires pour comprendre son état de santé et son évolution probable* » (38). De plus, le principe 10 de la déclaration de Rio sur l'environnement et le développement de 1992, précise que: « *chaque individu doit avoir dûment accès aux informations relatives à l'environnement que détiennent les autorités publiques, y compris aux informations relatives aux substances et activités dangereuses dans leurs collectivités, et avoir la possibilité de participer aux processus de prise de décision* » (39). En considérant que l'état de santé de nos patients et leur évolution pourraient dépendre de l'exposition environnementale aux perturbateurs endocriniens, nous pourrions théoriquement être tenu en partie responsables de ne pas avoir informé le patient sur les risques possibles encourus lors de l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

Le médecin traitant a un rôle de référent pour la famille, qui lui confère une place privilégiée pour la prévention. De plus, par sa formation scientifique, il a également un rôle de transmission et de vulgarisation des informations à sa patientèle.

Une des pistes pour améliorer les connaissances des médecins généralistes sur ce sujet serait de former les médecins aux enjeux de la santé environnementale durant leur cursus académique. Une autre piste est celle de la formation continue, plusieurs conférences sur le sujet sont données par la SSMG, l'ONE et des modules d'e-learning ont été publiés durant ce printemps 2021. En pratique, pour transmettre ces connaissances aux patients il serait nécessaire de cibler les populations à risque et de réaliser de la prévention en consultation (à l'aide de brochures explicatives, d'affiches, ou encore leur conseiller des sites d'information comme « *Air de familles* » (40))

Quant à la prévention de l'obésité, le rôle du médecin traitant est également de la prendre en charge dans sa complexité et d'agir sur les différents facteurs étiologiques impliqués. Cela implique que le médecin traitant soit formé par rapport à cette complexité. L'amélioration

de la prévention de l'obésité pourrait ralentir l'évolution de l'épidémie d'obésité et, de fait, réduire l'incidence des nombreuses comorbidités associées.

4.4.3. Impacts en termes de santé publique

La formation des médecins généralistes pourrait améliorer la prévention de l'exposition aux PE, avoir un impact sur l'incidence des maladies associées et sur leur coût.

Prüss-Üstün et Corvalán ont estimé qu'environ 24% des maladies humaines dans le monde pouvaient être dû au moins en partie aux expositions environnementales (14). Bellanger et al. ont estimé «le coût total en termes de santé publique des expositions environnementales aux PE, il serait de 157 milliards d'euros par an (1,23% du PIB en Europe) (11,41). Qu'en est-il concernant l'obésité ? Janesick et al. estimaient que l'augmentation de la prévalence du diabète et de l'obésité due aux expositions aux BPA, DDE et phtalates engendrerait un coût spécifique de 18 millions €/an en Europe (4). Il est néanmoins difficile d'estimer le coût exact causé par l'exposition aux perturbateurs endocriniens dans l'obésité, en raison des propriétés inhérentes aux PE et de l'absence de données épidémiologiques pour tous les PE. De plus ces chiffres sont probablement sous-estimés car les calculs de probabilité portent uniquement sur les PE recensés comme tels mais pas encore sur les polluants en cours d'analyse (11).

4.4.4. Mesures politiques

Cette prévention ne doit pas passer uniquement par la formation des (futurs) médecins mais également par la transmission des informations à la population. Les informations sur les implications potentielles en termes de santé de l'exposition aux perturbateurs endocriniens, sur les risques de cette exposition durant les périodes de développement de l'enfant, ainsi que sur les facteurs étiologiques multiples de l'obésité, devraient être relayées à la population par les instances politiques.

En parallèle, il y a une nécessité d'augmenter les efforts fournis en termes de santé publique pour améliorer la prévention de l'obésité dans sa globalité, et de poursuivre l'analyse des substances chimiques mises sur le marché ainsi que l'étude de leurs effets sur la santé humaine.

5. **Conclusions :**

Au terme de cette revue critique de la littérature, nous pouvons conclure que des liens étiologiques existent entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et l'obésité, grâce à la mise en évidence de corrélations chez l'enfant et chez l'adulte. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement d'une surcharge pondérale suite à l'exposition aux PE ont été identifiés, permettant de soutenir ces corrélations. Ces preuves doivent néanmoins être analysées prudemment, en tenant compte qu'une majorité de preuves recensées étaient non-significatives, et en ayant conscience des différents biais de cette revue. L'exposition aux perturbateurs endocriniens devrait être considérée comme un facteur étiologique participant à l'origine multifactorielle de l'obésité.

Les preuves recensées mettaient également en évidence les risques à long terme d'une exposition aux PE sur le fœtus et le jeune enfant.

Sur base de ces preuves, nous prôtons le principe de précaution. Le médecin généraliste, via son rôle de scientifique de proximité et sa relation de confiance avec le patient, a une place privilégiée pour informer les populations sur les effets d'une exposition aux PE sur la santé, et son implication dans la surcharge pondérale. C'est pourquoi il est important de former les jeunes médecins aux enjeux de la santé environnementale et d'assurer une formation continue sur le sujet.

A l'avenir il serait intéressant de poursuivre l'étude des PE afin de mieux comprendre leurs implications dans l'obésité et sur la santé humaine.

Bibliographie

- (1) WHO. *Obesity data and statistics*. Consulté le 02/01/2021, sur WHO Regional Office For Europe: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>
- (2) Holtcamp W. (2012) Obesogens : an environmental link to Obesity. *Environmental Health Perspectives*. 2012;120(2): 62-68. <https://doi.org/10.1289/ehp.120-a62>
- (3) Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med*. 2002;8(2):185-192. doi:10.1089/107555302317371479
- (4) Janesick AS, Blumberg B. Obesogens: an emerging threat to public health. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(5):559-565. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.182
- (5) Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. 2006;147(6 Suppl):S50-S55. doi:10.1210/en.2005-1129
- (6) OMS. *Obésité et surpoids* (20/08/2020). Consulté le 01/01/2021, sur WHO: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- (7) Thayer K, Heindel J, Bucher J, Gallo M. Role of Environmental Chemicals in Diabetes and Obesity: A National Toxicology Program Workshop Review Environmental Health Perspectives. 2012;120:6 CID: <https://doi.org/10.1289/ehp.1104597S>
- (8) SPF santé publique Belge. *Perturbateurs endocriniens* (04/06/2020). Consulté le 20/11/2020, sur Health Belgium: <https://www.health.belgium.be/fr/perturbateurs-endocriniens>
- (9) Organisation Mondiale de la santé. *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012 Summary for Decision-Makers*. (2012).
- (10) Fudvoye J, Bourguignon JP, Parent AS. Endocrine-disrupting chemicals and human growth and maturation: a focus on early critical windows of exposure. *Vitamins and Hormones*. 2014;94: 1-25. DOI :10.1016/B978-0-12-800095-3.00001-8
- (11) Trasande L, Zoeller RT, Hass U, et al. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1245-1255. doi:10.1210/jc.2014-4324
- (12) Commission Européenne. *Endocrine disruptors - Chemicals - Environment*. [Webpage]. Available from : https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/index_en.html (Consulté le 20/11/2020)

- (13) Commission Européenne. REACH.[Webpage]. Available from : https://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_en.html (consulté le 17/04/2021)
- (14) WHO. Children's environmental health.[Webpage].2012. Available from : <https://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/> (consulté le 14/4/2020)
- (15) Pauluis J. Session « Médecine environnementale » : " Les Perturbateurs endocriniens, le défi d'aujourd'hui!". Bruxelles, 53ème CONGRES DE L'A.M.U.B. 07 septembre 2019
- (16) Schug T, Blawas A, Gray K, Heindel J, Lawler C. Elucidating the Links Between Endocrine Disruptors and Neurodevelopment. *Endocrinology*. 2015;156(6): 1941–1951. doi: 10.1210/en.2014-1734
- (17) Conseil supérieur de la Santé Belge. *AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8915 - Perturbateurs endocriniens: Effets à faible dose, relation dose-effet non monotone et périodes critiques de sensibilité*. In Bruxelles. Conseil Supérieur de la Santé.(03/07/2013)
- (18) Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev*. 2012;33(3):378-455. doi:10.1210/er.2011-1050
- (19) Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Chemical Exposures During Pregnancy: Dealing with Potential, but Unproven. Risks to Child Health.Scientific Impact Paper. 2013;37:1-7
- (20) Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):W65-W94. doi:10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136
- (21) Wang Y, Hollis-Hansen K, Ren X, Qiu Y, Qu W. Do environmental pollutants increase obesity risk in humans?. *Obes Rev*. 2016;17(12):1179-1197. doi:10.1111/obr.12463
- (22) Ribeiro CM, Beserra BTS, Silva NG, et al. Exposure to endocrine-disrupting chemicals and anthropometric measures of obesity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(6):e033509. Published 2020 Jun 21. doi:10.1136/bmjopen-2019-033509
- (23) de Cock M, van de Bor M. Obesogenic effects of endocrine disruptors, what do we know from animal and human studies?. *Environ Int*. 2014;70:15-24. doi:10.1016/j.envint.2014.04.022.
- (24) Kelishadi R, Poursafa P, Jamshidi F. Role of environmental chemicals in obesity: a systematic review on the current evidence. *J Environ Public Health*. 2013;2013:896789. doi:10.1155/2013/896789

- (25) Andújar N, Gálvez-Ontiveros Y, Zafra-Gómez A, et al. Bisphenol A Analogues in Food and Their Hormonal and Obesogenic Effects: A Review. *Nutrients*. 2019;11(9):2136. Published 2019 Sep 6. doi:10.3390/nu11092136
- (26) Oppeneer SJ, Robien K. Bisphenol A exposure and associations with obesity among adults: a critical review. *Public Health Nutr*. 2015;18(10):1847-1863. doi:10.1017/S1368980014002213
- (27) Kim KY, Lee E, Kim Y. The Association between Bisphenol A Exposure and Obesity in Children-A Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(14):2521. Published 2019 Jul 15. doi:10.3390/ijerph16142521
- (28) Lichtveld K, Thomas K, Tulve NS. Chemical and non-chemical stressors affecting childhood obesity: a systematic scoping review. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2018;28(1):1-12. doi:10.1038/jes.2017.18
- (29) Goodman M, Lakind JS, Mattison DR. Do phthalates act as obesogens in humans? A systematic review of the epidemiological literature. *Crit Rev Toxicol*. 2014;44(2):151-175. doi:10.3109/10408444.2013.860076
- (30) Gálvez-Ontiveros Y, Páez S, Monteagudo C, Rivas A. Endocrine Disruptors in Food: Impact on Gut Microbiota and Metabolic Diseases. *Nutrients*. 2020;12(4):1158. Published 2020 Apr 21. doi:10.3390/nu12041158
- (31) Gutiérrez-Torres DS, Barraza-Villarreal A, Hernandez-Cadena L, Escamilla-Núñez C, Romieu I. Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors and Cardiometabolic Risk in Preschoolers: A Systematic Review Based on Cohort Studies. *Ann Glob Health*. 2018;84(2):239-249. Published 2018 Jul 27. doi:10.29024/aogh.911
- (32) European Food Safety Authority (EFSA). Dioxin and PCBS.[Webpage]. Available from : efsa.europa.eu/en/topics/topic/dioxins-and-pcbs (Consulté le 17/04/2021)
- (33) Cano-Sancho G, Salmon AG, La Merrill MA. Association between Exposure to p,p'-DDT and Its Metabolite p,p'-DDE with Obesity: Integrated Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*. 2017;125(9):096002. Published 2017 Sep 18. doi:10.1289/EHP527
- (34) Liu P, Yang F, Wang Y, Yuan Z. Perfluorooctanoic Acid (PFOA) Exposure in Early Life Increases Risk of Childhood Adiposity: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):2070. Published 2018 Sep 21. doi:10.3390/ijerph15102070
- (35) European Chemicals Agency (ECHA). *Substances perfluoroalkylées (PFAS)*. Available from : <https://echa.europa.eu/fr/hot-topics/perfluoroalkyl-chemicals-pfas> (Consulté le 25/04/2021)
- (36) Wild C. The exposome: from concept to utility, *International Journal of Epidemiology*. 2012; 41(1): 24–32, <https://doi.org/10.1093/ije/dyr236>
- (37) Mutualités Libres. *PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : AGIR POUR PROTÉGER NOTRE SANTÉ*. In Bruxelles. *Position paper des Mutualités Libres* Novembre 2020.

- (38) Service public fédéral - Santé publique, sécurité de la chaîne alimentaire et environnement. *Loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient*. [Webpage]. 31/03/2016. Consulté le 19/04/2021 sur Service public fédéral : <https://www.health.belgium.be/fr/loi-du-22-aout-2002-relative-aux-droits-du-patient>
- (39) Assemblée générale des Nations Unies. *DÉCLARATION DE RIO SUR L'ENVIRONNEMENT ET LE DÉVELOPPEMENT*. [Webpage]. 12/08/1992. Available from : Conférence des Nations Unies sur l'environnement et le développement: <https://www.un.org/french/events/rio92/aconf15126vol1f.htm> (consulté le 19/04/2021)
- (40) ONE. *Les perturbateurs endocriniens sont parmi nous*. Available from: Air de familles: <https://www.airdefamilles.be/perturbateursendocriniens/#.Y15WRJAza00> (Consulté le 14/05/2020)
- (41) Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, Zoeller RT, Trasande L. Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1256-1266. doi:10.1210/jc.2014-4323

Table des tableaux :

Tableau 1 : Classes perturbateurs endocriniens (Pauluis. J . 2019. (15))	P9
Tableau 2 et 3 : Plan de concepts	P12
Tableau 4 : Critères de sélection et d'exclusion	P12

Table des figures :

Figure 1 : Diagramme de flux PRISMA 2020 (Liberati A, 2009)	P13
---	-----

Annexes au TFE :

Recherche de liens étiologiques entre l'exposition environnementale aux perturbateurs endocriniens et l'obésité chez l'Homme. Une revue critique de la littérature.

Dr. Laure Estas

Plan des annexes :

Annexe 1 : Tableau 1 - Mots-clefs et équations de recherche PUBMED et EMBASE	P2
Annexe 2 : Tableaux de résultats – Sélection articles recherche critique de la littérature	P3
Tableau 3- Résultats PUBMED.....	P3
Tableau 4 - Résultats EMBASE	P6

ANNEXES 1 : Mots-clefs et équations de recherche PUBMED et EMBASE

Tableau 1 - Mots clefs et équations de recherche PUBMED et EMBASE

Base de données	Mots-clefs utilisés	Équation de recherche
PUBMED (MEDLINE)	Type : MESH TERMS -endocrine disruptors, -environmental pollutants, -obesity -overweight, -adipogenesis	((endocrine disruptors[MeSH Terms] OR environmental pollutants[MeSH Terms]) AND (overweight[MeSH Terms] OR obesity[MeSH Terms] OR adipogenesis[MeSH Terms]))
EMBASE	Type : EMTREE - endocrine disruptor - pollutant - obesity - adipogenesis	('endocrine disruptor'/mj/exp OR 'pollutant'/exp) AND ('obesity'/exp OR 'adipogenesis'/exp Ajout des critères de selection dans l'équation : AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND ([embase]/lim OR [embase classic]/lim) AND [2011-2021]/py

Annexe 2 : Tableaux de résultats, analyse des articles inclus dans la recherche critique de la littérature

Tableau 2 - Recherche PUBMED

TITRE	1 ^{ER} AUTEUR	DATE PAR UTIO N	TYPE ETUDE INCLUDES	PRISM A/27	MOLCULE(S) CONCERNEE(S))	BIAIS	CONCLUSION
Bisphenol A Analogues in Food and Their Hormonal and Obesogenic Effects: A Review	Andújar N.	2019	Revue systématique de la littérature (sur études humaines, in vivo et in vitro humaines et animales)	21/27 = 77%	BPA et analogues : BPS BPAF BPF BPB BPE	Biais d'information : quantification analogues BPA non standardisée Biais de classement : La fréquence de détection de ces composés dans le sérum humain est relativement faible.	<u>But</u> : investiguer l'exposition humaine au BPA et ses analogues et les effets sur la santé associés. Identifier les données de présence des analogues du BPA dans la nourriture, les données de biomonitoring humain, les effets sur l'obésité de ces produits chimiques. Basée sur des études humaines (biomonitoring), in vitro et in vitro humaines et animales <u>Résultats</u> : Plusieurs associations significatives entre les analogues du BPA et l'obésité chez l'homme. Preuves de processus obésogènes : promotion de l'accumulation de lipides et de la différenciation des pré-adipocytes humains (via activation de PPAR γ).
Association between Exposure to <i>p,p'</i>-DDT and Its Metabolite <i>p,p'</i>-DDE with Obesity: Integrated Systematic Review and Meta-Analysis.	Cano-Sancho G	2017	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	27/27 = 100%	<i>p,p'</i> -DDT and Its Metabolite <i>p,p'</i> -DDE	<u>Biais de sélection</u> : Peu de données épidémiologiques prospectives sur le DDT <u>Biais de classement</u> : intervalles variables d'exposition aux DDT	<u>But</u> : analyse de l'association entre l'exposition DDT (et ses métabolites) et l'obésité. Sur base d'études épidémiologiques, in vivo et in vitro. <u>Résultats</u> : Associations prospectives entre l'exposition au DDE et l'IMC (7 études épidémiologiques). Méta-analyse : associations positives entre l'exposition au DDE et l'IMC.

The association between bisphenol A Exposure and Obesity in Children-A Systematic Review with Meta-Analysis.	Kim KY.	2019	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	25/27 (92%)	Bisphénol A	<u>Biais de classement</u> : variabilité des critères et définition de l'obésité entre les différentes études <u>Biais de sélection</u> : vu que la méta-analyse a été réalisée sur une sélection limitée d'étude.	But: analyse association entre l'exposition au BPA et l'obésité infantile. Deux méta-analyses pour objectiver des associations bidirectionnelles (via des mesures de la concentration urinaire de BPA et de l'IMC ou du poids corporel). <u>Résultats:</u> 13 études incluses, risque significativement plus élevé d'obésité infantile dans le groupe fortement exposé (vs faible exposition). Pas de différence significative de concentration de BPA dans groupe obèse versus groupe normal <u>Conclusions</u> :causalité possible entre l'exposition au BPA et l'obésité infantile
Chemical and non-chemical stressors affecting childhood obesity: a systematic scoping review	Lichtveld K.	2017	Revue systématique de la littérature	18/27 = 66%	PCB PFC BPA Phtalates Pesticides Métaux	<u>Biais de publication et sélection</u> Biais de classement : majorité études transversales	But : identifier les facteurs de stress chimiques potentiels et facteurs de stress non chimiques qui ont un impact sur l'obésité infantile ; <u>Résultats :</u> facteurs de stress chimiques et non chimiques peuvent prédisposer à une obésité dans une certaine mesure
Do environmental pollutants increase obesity risk in humans?	Wang Y.	2016	Revue systématique	25/27 (92%)	BPA, Polybromobip hényls, PFOA, PFOS, Phtalates, Organochlorés , PCB's, insecticides DDT, DDE	<u>Biais de classement</u> :La ½ études sont transversales Les méthodes de recherches et le type de pertrubateurs endocriniens recherchés étaient variables, ne permettant pas une comparabilité des études	But : recherche associations entre les polluants chimiques et l'obésité chez les sujets humains. <u>Résultats :</u> 35 études transversales (n = 17) et de cohorte (n = 18) ont été identifiées.16 montrent une association positive. 11 études montrent au moins une association positive Effets PE peuvent varier en fonction de la substance, niveau d'exposition, mesure de l'adiposité, âge et sexe Conclusions: des associations positives entre les polluants chimiques et l'obésité chez l'homme.

Bisphenol A exposure and associations with obesity among adults: a critical review.	Oppeneer SJ,	2015	Revue systématique de la littérature	24/27 = 88%	Bisphénol A	Etudes recensées ont des côtes de qualité négatives <u>Biais de confusion</u> : Pas de prise en compte des cofacteurs <u>Biais de classement</u> : études transversales, sans groupe « contrôle ». Pas de méthode standardisée de suivi biologique de l'exposition au BPA	<u>But</u> : examiner la littérature sur l'exposition au bisphénol A (BPA) et l'obésité dans les populations humaines adultes (> 18 ans) <u>Résultats</u>: 18 études transversales, 8 études : association positive statistiquement significative entre les taux urinaires ou sériques de BPA et l'IMC, 10 études : aucune association. <u>Conclusions</u>: résultats contradictoires
Do phthalates act as obesogens in humans? A systematic review of the epidemiological literature.	Goodman M	2014	Revue systématique littérature	24/27 = 88%	Phtalates	<u>Biais de classement</u> : analyses transversales , manque de fiabilité et reproductibilité des cutoffs de dosages des biomarqueurs de l'exposition au phtalates, des types de métabolites étudiés.	<u>But</u> : revue systématique des preuves sur l'association entre les métabolites phtalates dans l'urine ou le sang et divers paramètres de santé liés au surpoids / obésité, au diabète sucré ou aux maladies cardiovasculaires. <u>Résultats</u>: 26 études épidémiologiques. Aucune cohérence inter ou intra-étude pour aucun métabolite phtalate pour aucun des indicateurs de surpoids chez les enfants ou les adultes. La plupart des associations sont non significatives. <u>Conclusion</u>: Résultats très hétérogènes et non significatifs
Role of environmental chemicals in obesity: a systematic review on the current evidence.	Kelishadi R	2013	Systematic Review	18/27 = 66%	Bisphénol A Phtalates Phytoestrogènes PFOA PFC's Organotins	<u>Biais de classement</u> : études observationnelles et transversales.	<u>But</u> : évaluer les liens possibles entre expositions environnementales et risque de surpoids, preuves des mécanismes physiologiques. <u>Résultats</u> : Corrélations entre l'exposition au BPA, TBT, phyoesotrogènes, phtalates, composés perfluoroalkylés (PFC's) et acide perfluorooctanoïque (PFOA), décrits comme

substances chimiques obésogènes dans plusieurs études expérimentales (24).

Perfluorooctanoic Acid (PFOA) Exposure in Early Life Increases Risk of Childhood Adiposity: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies.	Liu P	2018	Méta-analyse d'études prospectives	27/27 = 100%	PFOA	<u>Biais de publication</u> vu le nombre limité d'études incluses <u>Biais de sélection</u> <u>Biais de classement</u> <u>Biais de confusion</u>	<u>But</u> : étude relation entre exposition précoce au PFAO et le risque d'adiposité infantile <u>Résultats</u> : Dix études de cohorte prospectives , exposition précoce au PFAO augmente le score z de l'IMC chez l'enfant de façon significative. Conclusions ; association statistiquement significative entre l'exposition précoce à l'APFO et l'adiposité infantile.
---	-------	------	------------------------------------	--------------------	------	---	---

Tableau 3 - Recherche EMBASE

TITRE	1 ^{ER} AUTEUR	Date de Parution	TYPE ETUDE	PRIS MA/2 7	MOLECULE ETUDIEE	BIAIS	CONCLUSION
Obesogenic effects of endocrine disruptors, what do we know from animal and human studies ?	Marijke de Cock	2014	Revue systématique de la littérature	19/27 = 68%	Organotins, PCBs, Organochlorine DDT/DDE Ignifuges bromés Phthalates, Perfluorinated alkyl acids	<u>Biais de classement</u> : Pas de mesures anthropométriques standardisées entre les différentes études <u>Biais de confusion</u>	But : analyse preuves disponibles sur les liens entre l'exposition précoce à 5 classes de produits chimiques suspectes d'être « obésogènes », avec l'obésité <u>Résultats</u> : 19 études incluses : aucune association négatives, une association positive a été observée. Les relations dose-réponse semblent non monotones
Endocrine Disruptors in Food: Impact on Gut Microbiota and Metabolic Diseases	Yolanda Gálvez-Ontiveros	2020	Revue systématique de la littérature	14/27 = 51%	-BPA et analogues -Pesticides -Polychlorinated Biphényles -Parabènes -Metaux -Phtalates	Non décrits dans l'étude (explique la cote PRISMA basse entre autres)	<u>But</u> : identifier les connaissances actuelles sur les interactions entre les perturbateurs endocriniens présents dans les aliments, le microbiote intestinal et les troubles métaboliques. <u>Résultats</u> : Suspicion d'effets des PE sur le microbiote mais pas d'effets clairement démontré, peu de données dans la littérature.

Exposure to endocrine-disrupting chemicals and anthropometric measures of obesity: a systematic review and meta-analysis	Carolina Martin Ribeiro	2019	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	27/27 = 100%	-phtalates -biphényles -polybromés, -parabènes -substances polyfluoroalkylées - dichlorophénol	<u>Biais de classement</u> : conception transversale <u>Biais de confusion</u> : pas de prise en compte d'exposition simultanée à plusieurs PE <u>Biais de publication</u>	But : examiner l'association entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et l'obésité. Résultats : 73 études, Dans l'analyse qualitative : BPA et phtalates systématiquement associés à l'obésité générale et abdominale, chez les enfants et les adultes (+ effet possible âge et sexe). Méta-analyse : association significative entre l'exposition au BPA et obésité/surpoids/ augmentation du tour de taille chez l'adulte, et entre l'exposition au 2,5-dichlorophénol et l'obésité chez l'enfant. Conclusion : La plupart des études observationnelles ont soutenu une association positive entre l'obésité et l'exposition aux perturbateurs endocriniens..
Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors and Cardiometabolic Risk in Preschoolers: A Systematic Review Based on Cohort Studies	Daniela S. Gutierrez-Torres	2018	Une revue systématique de la littérature d'études de cohorte	20/27 = 74%	-phtalates - Composés phénoliques - Alkyles perfluorés - Biphényles polychlorés	Qualité évaluée à l'aide d'une échelle Newcastle – Ottawa, une bonne qualité a été observée dans les études (94% ont reçu le score de qualité le plus élevé)	But : étude de l'association entre l'exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens et les facteurs de risque cardiométaboliques chez les enfants d'âge préscolaire (sur études de cohorte) Résultats : Les études incluses suggèrent que l'exposition prénatale à de faibles concentrations de perturbateurs endocriniens a un impact sur les variables anthropométriques et les paramètres biochimiques chez les enfants d'âge préscolaire. Présence d'associations positives entre l'exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens et le pourcentage de masse grasse, l'indice de masse corporelle, le tour de taille, les plis cutanés et le risque de surpoids (persistant après ajustement pour d'importantes variables de confusion)

