

L'exposition aux perturbateurs endocriniens induit-elle un risque d'obésité chez l'enfant ?

Période : avril 2014 à août 2014

Chiara SCOCCIANTI et Béatrice LAUBY-SECRETAN | scocciantic@iarc.fr

CIRC – IMO/Handbook of Cancer Prevention – Lyon – France

Mots-clés : espèce humaine, exposition *in utero*, indice de masse corporelle, perturbateurs endocriniens, sang de cordon ombilical

En Europe, une moyenne de 21 %-23 % des enfants est obèse (Indice de Masse Corporelle, $IMC^{(1)} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou en surpoids ($IMC^{(1)} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) d'après les références de l'International Obesity Task Force, principalement à cause d'un déséquilibre entre dépense énergétique et apport calorique (1). Entre 20 % et 50 % des enfants obèses en âge préscolaire le reste à l'âge adulte. De nombreuses maladies à l'âge adulte peuvent être attribuées à un excès pondéral, dont 8 à 38 % des cancers de l'œsophage, colon rectum, vésicule biliaire, pancréas, sein (post-ménopausée), endomètre, ovaire et rein (2). Récemment, un comité de conseil pour les Monographies du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé l'obésité et le surpoids parmi les agents à évaluer avec une haute priorité (3).

L'obésité est une maladie complexe pour laquelle existent différents facteurs de risque, d'origine génétique, comportementale et environnementale. En particulier, il a été suggéré que l'exposition à des composés chimiques tels les perturbateurs endocriniens⁽²⁾, notamment en période pré- et périnatale, soit associée à de nombreux problèmes de santé chez l'enfant (4), dont l'obésité (5,6).

Une grande partie de la population est exposée au quotidien à des perturbateurs endocriniens⁽²⁾ tels que les insecticides organochlorés (p. ex. DDT⁽³⁾) ou les plastifiants (p. ex. DEHP⁽⁴⁾). Ces agents peuvent induire une réponse biologique dite non-monotone (avec des effets différents selon la dose) et à partir de doses extrêmement faibles. De plus, leurs effets peuvent se conjuguer (effet cocktail). L'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le Programme sur l'environnement des Nations Unies et la Société d'endocrinologie américaine ont tous souligné l'importance des effets à faibles doses et des réponses non-monotones dans l'étude des perturbateurs endocriniens⁽²⁾ (7).

Cette note présente deux études européennes évaluant le lien entre exposition *in utero* aux perturbateurs endocriniens⁽²⁾ et la composition corporelle chez le jeune enfant, cette dernière étant un facteur de risque du développement de l'obésité chez l'adulte (8,9).

Croissance durant la première année de vie en relation avec une exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens – une étude de cohorte prospective néerlandaise

de Cock M, de Boer MR, Lamoree M, Legler J, van de Bor M. First year growth in relation to prenatal exposure to endocrine disruptors - a Dutch prospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(7):7001-21.

Résumé

L'objectif de cette étude est d'évaluer s'il existe une association entre une exposition prénatale à différents perturbateurs endocriniens⁽²⁾ largement répandus dans l'environnement, et la croissance de l'enfant pendant sa première année, dans une cohorte de 89 paires mère-enfant, habitant une communauté à faible niveau d'urbanisation. L'exposition au métabolite principal du pesticide DDT⁽³⁾ (le p,p'-DDE⁽³⁾), et à trois phtalates métabolites du plastifiant DEHP⁽⁴⁾ (MECPP, MEHHP, et MEOHP⁽⁴⁾) est analysée dans le sang du cordon ombilical ou dans le lait maternel par chromatographie liquide et spectrométrie de masse triple quadripolaire. La croissance des enfants a été suivie par mesure du poids, de la taille et de la circonférence crânienne à la naissance et

à intervalles de deux mois jusqu'à onze mois. L'interaction entre les quartiles d'exposition et les mesures anthropométriques a été modélisée en fonction de l'âge de l'enfant avec ajustement sur covariables (ex. âge gestationnel et poids de naissance).

La comparaison de l' $IMC^{(1)}$ moyen entre les groupes définis révèle que les garçons dont la mère a été exposée à de faibles quantités de p,p'-DDE⁽³⁾ ont un $IMC^{(1)}$ systématiquement supérieur et une prise de poids plus rapide comparés à leur pairs dans les quartiles d'exposition supérieurs. Aussi, de faibles concentrations de MEOHP⁽⁴⁾ étaient significativement associées à un $IMC^{(1)}$ supérieur, et des concentrations élevées à une plus grande circonférence crânienne. A l'inverse des garçons, on a observé chez les filles une stabilisation de l' $IMC^{(1)}$ entre six et onze mois, en accord avec les courbes d' $IMC^{(1)}$ de référence de l'OMS (10), indépendamment de la dose d'exposition.

La prise de poids rapide chez les garçons entre six et onze mois exposés à de faibles doses de p,p'-DDE⁽³⁾ avait aussi été observée dans une cohorte espagnole exposée à des doses similaires de p,p'-DDE⁽³⁾ (11). Les effets des phtalates sur l' $IMC^{(1)}$ et sur la circonférence crânienne chez les garçons suggèrent que l'exposition *in utero* au DEHP⁽⁴⁾ peut induire un profil obèse.

Commentaire

Cette étude examine l'exposition *in utero* aux phtalates et au p,p'-DDE⁽³⁾ en relation avec le développement du nourrisson. Les auteurs ont testé l'association entre l'exposition au p,p'-DDE⁽³⁾ et d'autres perturbateurs⁽²⁾ et le sexe et l'âge des enfants, et suggèrent que chez les garçons l'IMC⁽¹⁾ varie entre différentes doses d'exposition au p,p'-DDE⁽³⁾ indépendamment de l'âge.

Malheureusement cette étude présente de nombreuses limitations : par exemple, aucune information n'est reportée sur la sélection des sujets de la cohorte ni sur sa représentativité, la durée de gestation ne semble pas avoir été prise en compte, ce qui peut influencer les indicateurs anthropométriques durant les premiers mois du nourrisson, les effectifs par quartiles sont très faibles, et l'exposition après la naissance n'a pas été suivie. Certains perturbateurs endocriniens⁽²⁾ peuvent interagir de façon synergétique ou antagoniste ; une analyse de régression multiple aurait probablement aidé à établir l'association de chacun d'entre eux avec l'IMC⁽¹⁾.

Aucun des agents chimiques analysés ne montre une réponse linéaire mais il reste à clarifier si les associations observées sont de type non-monotone.

Exposition prénatale aux polluants environnementaux et composition corporelle à l'âge de 7-9 ans

Delvaux I, Van Cauwenberghe J, Den Hond E, Schoeters G, Govarts E, Nelen V, Baeyens W, Van Larebeke N, Sioen I. Prenatal exposure to environmental contaminants and body composition at age 7-9 years. *Environ Res* 2014;132:24-32.

Résumé

L'objectif de cette étude longitudinale est d'évaluer l'association entre l'exposition prénatale à différents perturbateurs endocriniens⁽²⁾ et la composition corporelle d'enfants pré-pubères dans une cohorte de 114 enfants participants à la première étude Flamande sur l'Environnement et la Santé (12). L'exposition aux perturbateurs endocriniens⁽²⁾ (cadmium, polychlorobiphényles (PCBs⁽⁵⁾), p,p'-DDE⁽³⁾, hexachlorobenzène et dioxines) a été mesurée dans le sang du cordon ombilical lors de la naissance, par différentes méthodes, telles que la spectrométrie de masse à haute résolution couplée par induction ou la chromatographie en phase gazeuse. Les mesures anthropométriques - hauteur, poids, circonférence abdominale et plis cutanés - ont été prises sur les enfants à l'âge de 7-9 ans. Les associations ont été analysées par régression linéaire et ajustées pour de nombreux facteurs de confusion (p. ex. tabagisme, âge et IMC⁽¹⁾ maternels au moment de la grossesse).

Une association positive entre l'exposition prénatale au p,p'-DDE⁽³⁾ et toutes les mesures anthropométriques, exceptée la taille, a été observée et a confirmé les résultats obtenus précédemment dans la même cohorte à l'âge de trois ans (13). Notamment, chez les filles, l'exposition prénatale au p,p'-DDE⁽³⁾ était positivement associée de façon significative à une augmentation du tour de taille (coefficient de régression = 1,018; p = 0,023) et du rapport tour de taille sur taille (coefficient de régression = 1,037; p = 0,023)

; aussi, l'exposition au cadmium était inversement associée à la masse de tissu adipeux (coefficient de régression = -0,749; p = 0,005). Aucune association significative n'a été observée avec les autres perturbateurs endocriniens⁽²⁾ analysés.

Les auteurs soulignent que le niveau d'exposition au p,p'-DDE⁽³⁾ dans cette étude est inférieur à la médiane reportée dans d'autres études récentes (14,15), et que la comparaison des résultats doit aussi tenir compte du milieu analysé (sang maternel *versus* cordon ombilical). Une activation du récepteur par les proliférateurs de peroxyosomes, impliqué dans de nombreuses voies ayant un effet sur le système endocrine (16), est suggérée ici comme mécanisme potentiel à l'origine des associations observées avec le p,p'-DDE⁽³⁾.

Commentaire

Au niveau méthodologique, il est regrettable que les niveaux d'exposition à ces perturbateurs depuis la naissance jusqu'à 7-9 ans, liés à l'alimentation ou une exposition environnementale, n'aient pas été recueillis et analysés.

Physiologiquement, l'IMC⁽¹⁾ augmente pendant la première année de vie, puis diminue jusqu'à l'âge de six ans, âge à partir duquel on observe un rebond de la corpulence. Les résultats de cette étude auraient bénéficiés d'être ajustés à ces variations. Une analyse de régression multiple visant à séparer les effets des expositions corrélées entre elles aurait permis d'étudier leurs interactions et d'éventuelles synergies.

Les résultats de cette étude paraissent en effet être en contraste avec, d'une part l'association positive observée dans la même cohorte âgée de trois ans (13), et d'autre part l'interaction connue des PCBs⁽⁵⁾ avec des facteurs de transcription des gènes de croissance en période prénatale (17).

Les nombreuses mesures anthropométriques recueillies ont permis de distinguer entre tissu adipeux sous-cutané et intra-abdominal, lequel semble influencer le risque de cancer indépendamment d'autres mesures anthropométriques.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux études documentent l'association entre une exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens⁽²⁾, mesurée dans le cordon ombilical, et les caractéristiques anthropométriques en lien avec l'obésité, mesurés chez le nourrisson (article 1), et chez l'enfant jusqu'à 7-9 ans (article 2).

Le premier article révèle chez les garçons un IMC⁽¹⁾ plus grand dans les quartiles inférieurs d'exposition au p,p'-DDE⁽³⁾ ou au MEOHP⁽⁴⁾, ainsi qu'une circonférence crânienne plus grande dans les quartiles supérieurs d'exposition au MECPP⁽⁴⁾. Dans la deuxième étude l'exposition à des quantités croissantes de p,p'-DDE⁽³⁾ est associée à une augmentation de toutes les mesures anthropométriques (sauf la taille), et en particulier du tissu adipeux abdominal chez les filles.

Ces études suggèrent que l'exposition pendant la jeune enfance aux perturbateurs endocriniens⁽²⁾ peut induire des effets obésogènes qui dépendent de la dose, de la période du développement et du sexe de l'enfant. Il en ressort la nécessité lors des études sur l'exposition *in utero*, de rigoureusement caractériser les doses d'expositions pendant la période post-natale aussi, afin de pouvoir établir des réelles associations de dose-réponse et des effets à long-terme. De plus, des analyses de régression multiple auraient aidées à décrire les interactions complexes de ces perturbateurs endocriniens⁽²⁾ pouvant se révéler synergétiques ou antagonistes.

Malgré de nombreuses incertitudes et les limites méthodologiques de ces études, ces résultats confirment l'hypothèse que la période du développement fœtal représente une fenêtre de susceptibilité aux perturbateurs endocriniens² en tant que facteurs de risque pour l'obésité.

GENERAL CONCLUSION

In these two studies, the association between prenatal exposure to endocrine disruptors, measured in cord blood, and its effect on anthropometric parameters linked to obesity have been explored in young children during their first year of age (article 1) and until 7-9 years old (article 2).

The first study reports a higher BMI⁽¹⁾ at low exposure quartiles of p,p'-DDE⁽³⁾ or MEOHP⁽⁴⁾, and a higher head circumference at high exposure quartiles of MECPP⁽⁴⁾, both in boys. The second study reveals that increasing exposure to p,p'-DDE⁽³⁾ is positively associated with a large set of anthropometric indicators, and in particular with an increase of abdominal fat in girls.

These studies suggest that childhood exposure to endocrine disruptors may induce obesogenic effects that might be dose, developmental age and sex-specific. In utero exposure studies need to rigorously characterize the exposure during the post-natal period as well, in order to establish real dose-response associations and long-term effects. In addition, multiple regression analyses would have helped to disentangle the complex interaction of those endocrine disruptors having synergistic or antagonistic effects.

Despite the methodological limitations of the studies and the numerous remaining challenges, these results support the hypothesis that foetal development represents a high susceptibility window of exposure to endocrine disruptors as risk factors for obesity.

Lexique

- (1) IMC : L'indice de masse corporelle (masse/taille², en kg/m²) est une mesure qui permet d'estimer la corpulence d'une personne en fonction de sa taille et de sa masse. Il est utilisé par l'OMS comme standard d'évaluation des risques liés au surpoids chez l'adulte.
- (2) Perturbateur endocrinien : Substance exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, l'action ou l'élimination d'hormones naturelles.
- (3) DDT et DDE : Le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et son métabolite principal le para,para-dichlorodiphényldichloroéthylène (p,p'-DDE), sont des pesticides dont la production est bannie depuis plusieurs décennies en Europe mais qui persistent dans l'environnement et sont bioaccumulés dans la chaîne alimentaire.
- (4) Phtalates et DEHP : Produits chimiques dérivés de l'acide phtalique et utilisés comme plastifiants; le principaux métabolites du DEHP (diethylhexylphtalate) sont le MECPP (mono(2-ethyl-5-carboxypentyl)phtalate), le MEHHP (mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phtalate), et le MEOHP (mono(2-ethyl-5-oxohexyl)phtalate).

(5) PCBs: Les polychlorobiphényles étaient autrefois très utilisés en Europe dans les transformateurs. Étant biopersistants, les PCBs sont aujourd'hui des polluants ubiquitaires. La population générale est exposée principalement par l'ingestion d'aliments contaminés, en particulier de produits animaux riches en graisses. Les PCBs, les PCBs « dioxin-like », ainsi que le PCB126, sont classés cancérigènes par le CIRC (groupe 1).

(15) **Gladen BC, Ragan NB, Rogan WJ.** Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyldichloroethene. *J Pediatr* 2000;**136**:490-6.

(16) **Grant KL, Carpenter DO, Sly LJ, et al.** Environmental contributions to obesity and type 2 diabetes. *J Environ Immunol Toxicol* 2013;**1**:80-91.

(17) **Cao Y, Winneke G, Wilhelm M, et al.** Environmental exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls reduce levels of gonadal hormones in newborns: results from the Duisburg cohort study. *Int J Hyg Environ Health* 2008;**211**:30-9.

Publications de référence

(1) **OECD.** Obesity Update. *OECD Publishing* 2014. <http://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2014.pdf>

(2) **World Cancer Report.** Updated Cancer preventability estimates for body fatness. *World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR)* 2014 http://www.wcrf.org/cancer_statistics/preventability_estimates/preventability_estimates_body_fatness.

(3) **Straif K, Loomis D, Guyton K, et al.** Future priorities for the IARC Monographs. *Lancet Oncol* 2014;**15**(7):683-4

(4) **WHO.** Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health. *WHO* 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75342/1/9789241503761_eng.pdf:22-48.

(5) **La Merrill M, Birnbaum LS.** Childhood obesity and environmental chemicals. *Mt Sinai J Med* 2011;**78**(1):22-48.

(6) **Birnbaum LS.** When environmental chemicals act like uncontrolled medicine. *Trends Endocrinol Metab* 2013;**24**(7):321-3

(7) **Kessler R.** Prevention: Air of danger. *Nature* 2014;**509**(7502):S62-3.

(8) **Odegaard AO, Choh AC, Nahhas RW, et al.** Systematic examination of infant size and growth metrics as risk factors for overweight in young adulthood. *PLoS One* 2013;**8** doi: 10.1371/journal.pone.0066994

(9) **Gittner LS, Ludington-Hoe SM, Haller HS.** Utilising infant growth to predict obesity status at 5 years. *J Paediatr Child Health* 2013;**49**:564-74.

(10) **WHO.** World Health Organization Child Growth Standards BMI-for-Age. Available online: http://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age/en/

(11) **Mendez MA, Garcia-Esteban R, Guxens M, et al.** Prenatal organochlorine compound exposure, rapid weight gain and overweight in infancy. *Environ Health Perspect* 2011;**119**:272-8

(12) **Schoeters G, Den HE, Colles A, et al.** Concept of the Flemish human biomonitoring programme. *Int J Hyg Environ Health* 2012;**215**:102-8.

(13) **Verhulst SL, Nelen V, Hond ED, et al.** Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environ Health Perspect* 2009;**117**:122-6.

(14) **Valvi D, Mendez M A, Martinez D, et al.** Prenatal concentrations of polychlorinated biphenyls, DDE, and DDT and overweight in children: a prospective birth cohort study. *Environ Health Perspect* 2012;**120**:451-7.

Revue de la littérature

Kim SH, Park MJ. Phthalate exposure and childhood obesity. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;**19**(2):69-75.

Dhurandhar EJ, Keith SW. The aetiology of obesity beyond eating more and exercising less. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;**28**(4):533-44.

Autres publications identifiées

Ferguson K, Peterson K, Lee J, et al. Prenatal and peripubertal phthalates and bisphenol A in relation to sex hormones and puberty in boys. *Reprod Toxicol* 2014;**47**:70-6

Cette étude analyse la relation entre exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens (phthalates et bisphenol A) et âge du début de la puberté chez les garçons de 8-14 ans, avec un modèle longitudinal. Les résultats suggèrent, cependant avec des grands intervalles de confiance, un effet anti-androgène de ces polluants.

Hulin M, Bemrah N, Nougadère A, et al. Assessment of infant exposure to food chemicals: the French Total Diet Study design. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2014;**31**(7):1226-39

Cette étude française de l'Anses analyse la présence de plusieurs perturbateurs endocriniens dans l'alimentation des enfants âgés de moins de trois ans. Les résultats issus de ce programme seront de la plus grande utilité pour étudier les effets des perturbateurs endocriniens sur la population française.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

n'avoir aucun conflit d'intérêts;

avoir un ou plusieurs conflits d'intérêts.