

Perturbateurs endocriniens et troubles métaboliques :

Association entre exposition aux polluants organiques persistants (POP) chlorés et diabète de type 2, syndrome métabolique et obésité



E. MANSOURI^(1,2), REGGABI M^(1,2)

(1) Laboratoire central de biologie et toxicologie, Faculté de Médecine, Alger

(2) Établissement Hospitalier Spécialisé en Neurochirurgie Ali Ait Idir, Casbah, Alger,

Résumé

Introduction : La prévalence des troubles métaboliques augmente de façon alarmante à travers le monde et son incidence dépasse les prédictions faites par l'OMS au début des années 2000. Aujourd'hui les preuves scientifiques, selon lesquelles l'exposition à des substances perturbatrices endocriniennes et principalement les POP peut contribuer au développement de troubles métaboliques, s'accumulent. **Objectif :** L'objectif de ce travail est d'étudier l'association entre l'exposition de la population à des POP organochlorés et certains troubles métaboliques. **Matériel et méthode :** L'étude a été menée sur 361 sujets, auxquels un questionnaire a été adressé pour collecter diverses variables, et un prélèvement sanguin pour la détermination des paramètres biologiques et des polluants. La détermination des taux plasmatiques des biomarqueurs choisis a été faite sur GC-MS. **Résultats :** Les sujets diabétiques avaient des concentrations plasmatiques de POP plus élevées que les sujets non diabétiques ($p < 0,001$ pour tous les POP). Après ajustement pour les facteurs de risques connus du DT2 en Algérie, le risque exprimé en OR (IC 95%) dans le dernier quartile était de 16,44 (5,83-46,34) pour la somme des POP étudiés. Les sujets souffrant de syndrome métabolique ou d'obésité abdominale chez les non-diabétiques étaient plus exposés au 4,4^e DDE. **Conclusion :** Cette étude a révélé que l'exposition environnementale à certains POP, est associée à un risque accru de diabète de type 2 dans la population étudiée. En plus de leurs effets diabétogènes, certains d'entre eux avaient un effet obésogène.

>>> Mots-clés :

DT2, POP, composés organochlorés, pesticides organochlorés, PCBs, syndrome métabolique, obésité.

Abstract

Introduction: The prevalence of metabolic disorders is increasing alarmingly across the world and its incidence exceeds the predictions made by the WHO in the early 2000s. Today the scientific evidence that exposure to PE substances and mainly PEs POP can contribute to the development of metabolic disorders are accumulating. **Objective:** The objective of this work is to study the association between the exposure of the population to organochlorine POPs and certain metabolic disorders. **Material and method:** The study was carried out on 361 subjects, to whom a questionnaire was sent to collect various variables, and a blood sample for the determination of biological parameters and pollutants. The determination of the plasma levels of the selected biomarkers was carried out on GC-MS. **Results:** Diabetic subjects had higher plasma concentrations of POPs than non-diabetic subjects ($p < 0.001$ for all POPs). After adjusting for the known risk factors of T2D in Algeria, the risk expressed in OR (95% CI) in the last quartile was 16.44 (5.83-46.34) for the sum of the studied POPs. Subjects with metabolic syndrome or abdominal obesity in non-diabetics were more exposed to 4.4th DDE. **Conclusion:** This study found that environmental exposure to certain POPs is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the studied population. In addition to their diabetogenic effect, some of them had an obesogenic effect.

>>> Key-words :

T2D, POP, organochlorine compounds, Organochlorine pesticides, PCBs, metabolic syndrome, obesity.

Introduction

La prévalence du syndrome métabolique, de l'obésité et du DT2 ne cesse de croître d'année en année à travers le monde, et dépasse largement les premières prédictions de l'OMS réalisées au début des années 2000. La suralimentation et le mode de vie sédentaire n'expliquent pas, à eux seuls, cette épidémie grandissante. Les données scientifiques sont en effet de plus en plus nombreuses pour montrer la nécessité de considérer l'ensemble des causes pouvant expliquer cette épidémie et notamment les risques émergents dont la pollution chimique ^[1,2].

Les perturbateurs endocriniens (PE) étant définis comme « une substance exogène qui entraîne des effets néfastes sur la santé dans un organisme intact, ou sa descendance, suite à des changements dans la fonction endocrine » ^[3]. L'exposition aux PE est de plus en plus reconnue comme contributeur, indépendamment du régime alimentaire et de l'activité physique, dans l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète dans la population. On parle de PE obésogènes et de PE diabétogènes ^[1,3,4].

L'OMS rapporte, dans son rapport « *State of the science of Endocrine Disrupting Chemical-2012* », que ces produits chimiques aux propriétés perturbatrices du système endocrinien peuvent potentiellement agir sur des sites spécifiques ou sur plusieurs sites pour :

- Modifier les voies endocriniennes responsables du contrôle du développement du tissu adipeux ;
 - Augmenter le nombre de cellules graisseuses ;
 - Modifier l'apport alimentaire et le métabolisme via des effets sur les centres du cerveau dimorphes, de l'appétit et de la récompense ;
 - Modifier la sensibilité à l'insuline et le métabolisme des lipides en agissant sur les tissus endocriniens (et connexes) tels que le pancréas, le tissu adipeux, le foie, le tractus gastro-intestinal, le cerveau et les muscles ^[3].
- Ce même rapport, met l'accent sur le fait que l'hypothèse « obésogène », qui englobe aujourd'hui une vingtaine de substances environnementales, est toujours considérée comme une hypothèse émergente.

Les données sur le tributylétain et le bisphénol A et l'obésité suffisent dans les études sur les animaux, mais il n'existe pas d'études humaines. Les données reliant les expositions chimiques environnementales au diabète ou au syndrome métabolique sont insuffisantes, en raison du manque de données tant sur l'animal que sur l'homme. Ainsi, le potentiel de l'hypothèse « obésogène », comme explication mécanistique de diverses maladies métaboliques, est grand. Cependant, plus de

données sur les études animales et humaines, y compris des liens plus étroits avec les mécanismes d'action endocriniens, restent encore nécessaires. Les données les plus importantes concernent les POP et le diabète de type 2, car les données relatives à l'homme sont cohérentes, mais les études sur l'animal manquent de perspectives mécanistiques ^[3,4].

Les POP sont des substances chimiques qui résultent essentiellement des activités humaines (industries, traitement phytosanitaire, etc.), et sont présentes dans l'environnement (dans l'air, l'eau, le sol, la poussière, l'alimentation ou dans des produits, mélanges ou produits de consommation accessibles à la population générale). Ce sont des composés organiques qui, à des degrés divers, résistent à la dégradation photolytique, biologique et chimique. Les POP sont souvent halogénés et les dérivés chlorés se caractérisent par une faible solubilité dans l'eau et une solubilité élevée dans les lipides, ce qui entraîne leur bioaccumulation dans les tissus adipeux. Ils sont également semi-volatils ^[5].

Ils sont ubiquitaires dans notre environnement quotidien, et sont impliqués dans de nombreuses pathologies, parmi lesquelles des anomalies de l'axe reproducteur ^[6,7], des cancers hormono-dépendants (sein, testicule, prostate, côlon) ^[8,9], des effets sur l'homéostasie des hormones thyroïdiennes ^[10], des effets sur le poids à la naissance (petit poids à la naissance) et sur la durée de la gestation (naissances prématurées, avortements spontanés) dus à des expositions in-utéro, ainsi que des malformations à la naissance ^[11,12]. Récemment, la recherche sur les effets des POP sur la santé humaine s'est davantage concentrée sur leurs relations avec des troubles métaboliques tels que la dyslipidémie, le diabète de type 2 (DT2), les maladies cardiovasculaires et l'hypertension ^[13-17].

L'objectif de ce travail est d'étudier le lien entre l'exposition à certaines POP chlorés et certains troubles métaboliques.

Matériels et méthode

a. Sujets de l'étude

Au total, 361 sujets adultes âgés de 18 à 86 ans ont été recrutés, au laboratoire central de l'EHS Ali Ait Idir à Alger. Les sujets inclus ont été reçus au laboratoire pour un bilan biologique.

Les critères de sélection des volontaires dans cette étude étaient qu'ils étaient âgés de plus de 18 ans, n'avaient pas de cancer connu ou une maladie grave.

Le comité d'éthique de l'hôpital universitaire de Beni Messous a approuvé l'étude et chaque participant a donné son consentement éclairé.

b. Recueil des données et échantillons sanguins

Le recueil des données (démographiques, anthropologiques, antécédents médicaux et facteurs d'exposition aux POP) s'est fait à l'aide d'un questionnaire qui a été consigné pour chaque personne de la population étudiée.

Un prélèvement sanguin est effectué après 12 h de jeun, et 10 mL de sang sont prélevés sur tube héparine pour chaque patient. Les prélèvements sont centrifugés à 4.500 rpm pendant 10 minutes, le plasma est récupéré et conservé à -20°C jusqu'au moment de l'analyse.

c. Détermination des paramètres biologiques

Le dosage de la glycémie, du cholestérol et des triglycérides plasmatiques a été réalisé sur Dimension Xpand (Siemens) au laboratoire central de biologie et de toxicologie de l'hôpital spécialisé Ali Ait Idir (Alger). Comme les concentrations de POP sont influencées par la quantité de lipides sériques, le rapport des concentrations de POP aux niveaux de lipides totaux a été calculé (concentrations de POP ajustées en fonction des lipides), en utilisant la formule proposée par Phillips et al., et confirmé par Bernert et al., lipides totaux (mg dL^{-1}) = $2,27 \times \text{cholestérol total} + \text{triglycérides} + 62,3$.

d. Détermination des POP

La détermination des taux de POP plasmatiques s'est faite comme décrit par Mansouri et Reggabi ^[17].

Brièvement, nous avons déterminé les concentrations plasmatiques de HCB, 4,4'DDE, PCB153, PCB138 et PCB180 (standards achetés auprès du Dr Ehrenstorfer®) qui sont des POP hautement persistants et bio-accumulables fréquemment détectés chez l'homme. Une extraction en phase solide (SPE) sur une cartouche SUPELCO Disc-18 (500 mg), a été réalisée après un prétraitement de 2 mL de plasma (enrichi en PCB 66 et PCB146 comme standards internes) avec 2 mL d'acide formique et les molécules d'intérêt ont été éluées avec 6 mL d'hexane qui est purifié sur cartouches de florisil (150 mg). Les molécules et les substances étalons internes ont été éluées avec un mélange d'hexane : dichlorométhane (6 mL, 70:30), l'éluant a été concentré à sec sous un léger courant d'azote et 20 µL d'étalon de récupération (PCB172) ont été ajoutés.

L'identification et la quantification des POP plasmatiques, ont été effectuées par chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse

(GC-MS) sur un chromatographe en phase gazeuse de type série HP 6890 couplé à un détecteur de masse HP 5973 au Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyse Physico-Chimique (CRAPC-Bousmail).

Les valeurs non détectées ont été remplacées par la moitié de la limite de détection (LOD/2) et les valeurs non quantifiées situées entre la LOD et la LOQ (limite de quantification) par $\{(LOD + LOQ)/2\}$.

e. Analyses statistiques

Dans un premier temps, la population étudiée a été décrite. L'analyse descriptive s'est concentrée sur les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents médicaux, les facteurs d'exposition et les biomarqueurs décrits dans le questionnaire de l'étude.

Toutes les analyses ont été réalisées en utilisant des concentrations de POP ajustées en lipides, exprimées en ng g⁻¹ lipides.

Comme les concentrations de POP ne suivaient pas une distribution normale, les coefficients de corrélation de Pearson ont été déterminés en utilisant des concentrations Log-transformées.

Les résultats des concentrations des différents biomarqueurs étudiés ont été présentés pour la population totale et chez les sujets non-diabétiques par certains facteurs. Les différences significatives entre les groupes ont été déterminées par analyse de variance (ANOVA) en utilisant des concentrations plasmatiques Log-transformées.

L'analyse multivariée à type de régression logistique, permettant d'estimer la part propre aux POP organochlorés dans la survenue du DT2, d'obésité (chez la population d'étude) et de syndrome métabolique, et d'obésité abdominale (chez les sujets non-diabétiques) ajustée sur l'ensemble des autres facteurs est faite.

Le rapport de cotes (OR) ajusté final a été dérivé du modèle de régression logistique qui correspond le mieux aux données (tel que déterminé par la statistique de probabilité de 2 logarithmes). Les résultats du modèle sont des associations de PCB et de pesticides (somme des POP étudiés) par quartiles avec le trouble métabolique étudié après ajustement en fonction des facteurs de risques connus (âge, sexe, l'IMC, l'HTA, antécédents familiaux (ATCDF) de DT, taux de lipides, DT2).

Toutes les valeurs p étaient bilatérales et les valeurs <0,05 étaient considérées comme statistiquement significatives. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'Epinfo® Version 7.0 (téléchargement gratuit) / SPSS® Version 23.0 (version d'essai).

Résultats

Les résultats des caractéristiques générales de la population étudiée sont résumés dans le tableau 01.

Cette étude a été menée sur des sujets recrutés principalement dans le centre de la capitale, dans les communes

autour de la Casbah et les femmes représentaient 69,7%.

Dans l'échantillon sélectionné, les sujets recrutés étaient âgés en moyenne de 52,11 ± 16,77 ans, ils appartiennent à la classe économique sociale moyenne et inférieure, et étaient majoritairement au chômage.

Tableau 01 : Principales caractéristiques de la population étudiée.

Variable ^a	Modalités	Total	Femmes	Hommes	Valeur de P ^b
Participants	/	361(100)	251(69,7)	109(30,3)	/
Age	An	52,11±16,77	52,15±16,89	52,20±16,53	0,97
Age	18-55 ans	109 (30,2)	72(28,7)	36(33,0)	0,699
	55-65 ans	161 (44,6)	115(45,8)	46(42,2)	
	>65 ans	91 (25,2)	64(25,5)	27(24,8)	
IMC	Kg m ⁻²	27,33±5,84	27,88±6,18	26,10±4,81	0,004*
IMC	< 25	149 (41,6)	93(37,1)	55(50,5)	0,006*
	25-30	115 (26,3)	78(31,1)	37(33,9)	
	>30	94 (32,1)	77(30,7)	17(15,6)	
Tour de taille	cm	92,10±14,32	91,17±14,91	94,34±12,70	0,042*
Niveau d'instruction	Analphabète	41 (11,4)	34(13,5)	07(6,4)	0,044*
	Primaire- Coranique	79 (21,9)	55(21,9)	24(22,0)	
	Moyen	102 (28,3)	73(29,1)	29(26,6)	
	Secondaire	77 (21,3)	44(17,5)	33(20,3)	
	Universitaire	62 (17,2)	45(17,9)	16(14,7)	
Profession	Cadre supérieur	28 (7,8)	18(7,2)	10(9,2)	0,001*
	Administratif	20 (5,5)	10(4,0)	09(8,3)	
	Personnel de service	40 (11,1)	16(6,4)	24(22,0)	
	Agriculteur/ Pêcheur	1 (0,3)	00(0)	01(0,9)	
	Artisans, ouvriers ...	41 (11,4)	23(9,2)	18(16,5)	
	Aucune	231 (64)	184(73,3)	47(43,1)	
DT2 ^c	Oui	180 (50,0)	120	60	0,207
HTA ^c	Oui	127 (35,2)	88	39	0,895
Syndrome métabolique ^d	Oui	49 (27,1)	33 (13,1)	16 (14,67)	0,97
Tabagisme	Oui	26 (7,2)	05(2,0)	21(19,3)	0,001*
Glycémie	g/L	1,2±0,51	1,16±0,45	1,29±0,61	0,048*
Cholestérol	g/L	1,73±0,4	1,78±0,40	1,63±0,39	0,001*
Triglycérides	g/L	1,21±0,72	1,20±0,70	1,24±0,77	0,639
Lipides totaux	g/L	5,44±1,01	5,82±1,46	5,53±1,39	0,079

^a Les variables catégorielles sont représentées en N (%) et les variables continues sur la moyenne ± écart type ; ^b La valeur de p est calculée par le test t de Student pour les variables continues et par le test Chi2 pour les variables catégorielles ; ^c sujets diagnostiqués par un médecin spécialiste de la maladie ; ^d défini selon les critères de la Fédération Internationale du Diabète chez les sujets non-diabétiques.

Il existait une différence entre les hommes et les femmes en ce qui concerne le niveau social, où 13,5% des femmes étaient analphabètes ($p=0,04$) et 73,3% d'entre elles étaient au chômage ($p=0,001$).

La population étudiée présentait un IMC moyen supérieur à la norme ($27,33 \pm 5,84 \text{ kg m}^{-2}$), avec plus de femme obèses ($\text{IMC}>30$). Le tour de taille moyen était de $92,10 \pm 14,32 \text{ cm}$.

Les antécédents médicaux étudiés étaient le diabète et l'hypertension, 50% des sujets étaient diabétiques et 35,2% hypertendus et 27,1% des sujets non diabétiques souffraient d'un syndrome métabolique. Il n'y avait de pas de différences entre les hommes et les femmes concernant les antécédents médicaux.

Les sujets présentaient une glycémie à jeun moyenne de $1,2 \pm 0,51 \text{ g/L}$ et un de lipides plasmatiques de $5,44 \pm 1,01 \text{ g/L}$. Dans l'échantillon sélectionné, les femmes présentaient des taux moyens de cholestérol et glycémie plus élevés que les hommes ($p<0,05$).

Les concentrations plasmatiques des biomarqueurs étudiés sont résumées dans le tableau 02. Les composés identifiés sont connus pour leur persistance dans l'environnement. Ce sont des composés caractérisés par leur affinité pour les lipides. Le composé le plus détecté est le 4,4'DDE, suivi du HCB, du PCB153, du PCB 138 et du PCB 180. La majorité des échantillons contenaient du 4,4'DDE ; preuve de contamination générale de la population étudiée par ce pesticide.

Tableau 02 : Concentrations plasmatiques (ng g-1 de lipides) de POP organochlorés.

Analyte	n	%>LD ^a	GM ^b	SD	Min-Max	P25	Median	P75
HCB	361	49,9	8,75	74,46	<LOD-903,07	2,78	3,93	25,35
4,4'DDE	361	92,8	222,32	922,16	<LOD-7548,1	103,89	265,66	565,82
PCB 153	361	36,3	10,87	27,51	<LOD-238,62	4,18	5,8	28,4
PCB 138	361	46,5	9,80	41,08	<LOD-417,1	3,92	4,93	32,86
PCB 180	361	23,0	9,10	38,65	<LOD-359,68	4,85	5,98	8,5
OCPs	361	/	261,66	970,96	<LOD-7791,1	117,5	279,89	599,4
PCBs	361	/	57,36	150,56	<LOD-1224,71	23,77	33,76	152,57

^a % d'échantillons avec des niveaux détectables ; ^b résultats présentés sous forme de moyenne géométrique ; SD : écart type ; LD : limite de détection

Le tableau 03 résume les coefficients de corrélation de rang de Pearson (entre taux de POP étudiés et certaines variables) déterminés avec les concentrations Log-transformées.

Les résultats montrent une faible corrélation ($r<0,3$)

pour l'ensemble des composés (POP) et les paramètres biologiques (glycémie, triglycérides, cholestérol, lipides totaux) ainsi que le tour de taille et l'IMC. Il n'existe pas de corrélation entre les taux de PCB180 et le taux de triglycérides.

Tableau 03 : Corrélation (Pearson) entre taux de POP (ng mL-1) et certaines variables d'intérêt

Variable	HCB	4,4'DDE	PCB153	PCB138	PCB180
Tour de taille	0,155**	0,305**	0,214**	0,216**	0,090
Glycémie	0,198**	0,301**	0,269**	0,215**	0,202**
Triglycérides	0,175**	0,221**	0,190**	0,200**	0,100
Lipides	0,140**	0,158**	0,215**	0,217**	0,163**
Cholestérol	0,111*	0,186**	0,150**	0,193**	0,163**
IMC	0,190**	0,256**	0,154**	0,133*	0,043

* La corrélation est significative au niveau 0.05 (bilatéral); ** La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral).

La distribution des taux plasmatiques de POP selon certaines variables d'intérêt est résumée dans le tableau 4. Dans la population étudiée, les sujets diabétiques étaient plus

exposés aux POP étudiés (plus de deux fois plus exposés). Les sujets obèses étaient plus exposés au 4,4'DDE.

Tableau 04 : Distribution des concentrations plasmatiques de POP (ng g-1 de lipides).

Analytes ^a	n	HCB	4,4'DDE	PCB153	PCB138	PCB180
Diabète de type 2						
Non Diabétiques	181	13,09±24,17*	228,24±289,7*	13,4±16,98*	15,59±26,42*	13,77±24,57*
Diabétiques	180	44,47±100,33	906,19±1180,7	27,92±33,55	31,85±50,58	25,77±48,21
IMC						
< 25	149	25,55±95,38	492,4±972,2*	19,76±33,25	21,56±39,69	18,30±35,25
25-30	115	25,05±38,29	469,1±541,9*	20,47±21,14	26,47±49,69	21,67±46,90
>30	94	38,07±70,64	806,9±1160,4*	22,32±24,56	23,46±30,46	19,76±32,95
Obésité^b						
IMC < 30	129	13,13±25,20	210,98±292,48	12,93±16,61	16,16±27,94	13,03±22,60
IMC > 30	52	12,94±20,24	291,12±273,79	15,12±18,39	13,51±20,08	16,47±30,91
Obésité abdominale^c						
Non	120	9,52±16,27*	185,31±194,16*	12,70±16,67	15,29±27,39	14,51±26,61
Oui	61	21,26±35,15	326,60±422,31	15,00±17,74	16,29±24,27	12,09±19,22
Syndrome métabolique^b						
Non	132	13,17±24,78	196,87±273,14*	12,16±14,91	15,64±27,72	12,20±20,53
Oui	49	12,85±22,67	312,77±317,99	16,72±21,44	15,45±22,81	18,02±33,00

^a résultats exprimés en moyennes ± écart type ; ^b chez les sujets non-diabétiques ; ^c tour de taille >94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme pour les sujets non-diabétiques.

La distribution des taux plasmatiques de POP chez les sujets non-diabétiques (tableau 4) a montré qu'il n'y avait pas de différence significative dans la distribution des biomarqueurs étudiés selon l'obésité (IMC > 30), par contre les sujets souffrant d'obésité abdominale et de syndrome métabolique étaient plus exposés au 4,4'DDE (p < 0,05).

L'association entre les concentrations plasmatiques de

POP et les troubles métaboliques a été étudiée par une régression logistique, les résultats sont présentés dans le Tableau 5. Les résultats obtenus à l'aide des modèles sont des associations de PCBs et de pesticides par quartiles exprimées en ng mL-1 avec le trouble métabolique après ajustement en fonction des facteurs de risques connus. Les résultats montrent que les taux de POP n'étaient associés significativement qu'au DT2.

Tableau 05 : Association entre troubles métaboliques et concentrations plasmatiques en POP organochlorés

		DT2	Syndrome métabolique	Obésité	Obésité abdominale
Récapitulatif du modèle	β	0,006	-0,981	-1,304	-0,831
	Sig. Chi2	<0,001*	<0,001*	0,029*	<0,001*
	Sig. Hosm	0,390	0,318	0,973	0,097
Constante		-8,157	-23,55	-5,128	-5,936
Age	OR (IC95%)	1,036 (1,01-1,06)*	1,016 (0,961-1,075)	1,026 (0,994-1,059)	1,046 (1,012-1,081)*
IMC	OR (IC95%)	1,099 (1,04-1,16)*	1,787 (1,455-2,194)*	/	/
ATCDF de DT	OR (IC95%)	5,344 (2,75-10,3)*	0,818 (0,246-2,720)	1,331 (0,593-2,984)	1,207 (0,535-2,723)
HTA	OR (IC95%)	1,834 (0,96-3,50)	7,412 (1,677-32,76)*	1,193 (0,424-3,360)	1,780 (0,604-5,241)
Sexe	OR (IC95%)	3,03 (1,56-5,88)*	3,472 (0,771-15,633)	0,661 (0,245-1,780)	0,053 (0,011-0,252)*
Lipides totaux	OR (IC95%)	1,083 (0,88-1,32)	2,569 (1,248-5,290)*	1,579 (1,034-2,411)*	1,954 (1,259-3,031)*
Polluants^a	OR (IC95%)^b	16,449 (5,83-46,3)*	0,706 (0,072-6,896)	0,922 (0,220-3,873)	0,583 (0,129-2,640)

β : valeur du coefficient β₀ du modèle ; Sig. Chi2 : significativité du teste de Chi2 ; Sig. Hosm : significativité du test de Hosmer-Lemeshow ; ^a somme des polluants étudiés ; ^b OR dernière catégorie ; *p<0,05 significatif

Discussion

La présente étude montre que les différents contaminants environnementaux étudiés (HCB, 4,4'DDE, PCB153, PCB138, PCB180) sont détectés dans les prélèvements biologiques des sujets recrutés, y compris les sujets les plus jeunes dont l'âge est compris entre 18-45 ans, et ce, malgré l'interdiction de leurs utilisations il y a plus de 30 ans ^[18]. Cela confirme des propriétés des composés organochlorés : à savoir, la grande stabilité, la persistance et leur pouvoir cumulatif.

Les composés les plus détectés restent les POC comparativement aux PCBs, ce qui est en accord avec certaines études mais aussi le fait que l'Algérie n'a jamais été un pays producteur de PCBs ^[18]. Les taux moyens retrouvés restent globalement en accord avec les études précédemment publiées dans le monde ^[19-21]. Néanmoins, nous avons observé que la population étudiée était moins exposée aux pesticides organochlorés que les pays où ces substances ont été massivement utilisées ^[22-24].

L'étude de corrélation, a montré que les concentrations du 4,4'DDE étaient corrélées significativement à la glycémie ($r=0,301$). Cette relation a été citée par certains auteurs ^[25]. Cela pourrait s'expliquer par l'altération des mécanismes d'oxydation du glucose induite par ces POP, telle que rapportée par Lee et al. ; Ngwua et al. ^[26,27].

Les corrélations sont plus faibles pour l'ensemble des composés avec le taux de triglycérides et cholestérol. Certains auteurs rapportent des corrélations négatives ^[25]. D'autres, que les taux de PCBs étaient significativement et positivement associés avec le taux de lipides totaux et de triglycérides ; tandis que les POC étaient positivement associés plutôt au taux de cholestérol ^[28].

Chez les sujets étudiés, les corrélations entre POP et taux de triglycérides, cholestérol, et lipides totaux étaient faibles et de même ordre.

Dans cette étude les concentrations de POP plasmatiques étaient plus élevées chez les sujets diabétiques d'une manière significative ($p<0,001$) pour tous les composés étudiés. Les sujets diabétiques avaient des taux d'HCB et 4,4'DDE trois fois supérieurs au groupe non diabétique et des taux de PCBs deux fois supérieurs à ce dernier. Ces résultats sont cohérents avec ceux de plusieurs études ^[13-17,29], dans lesquelles les personnes diabétiques étaient plus imprégnées aux POP.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ces résultats et ces observations :

- Le tropisme de ces molécules pour les tissus adipeux ;
- Ou la possibilité de mauvaise élimination chez les

sujets diabétiques, comme il a été cité par ces mêmes auteurs.

De plus, les modèles de régression ont montré un OR significatif de 16,449 (IC 95% : 5,83-46,3) pour la somme des polluants étudiés. Signifiant que l'exposition à ces substances est associée à un risque accru de DT2 ^[13-17,29]. L'analyse de la distribution des POP chez les sujets non-diabétiques, a montré que les sujets souffrant de syndrome métabolique étaient plus exposés au 4,4'DDE.

La contribution de l'exposition aux POP à l'apparition d'un syndrome métabolique (insulinorésistance, obésité, dyslipidémie...) a été citée par plusieurs auteurs ^[26,30,31].

Le mécanisme biochimique qui expliquerait cette relation avec le DT2 reste incertain pour le moment. L'effet des POP sur le développement d'un état de résistance à l'insuline et d'augmentation des lipides hépatiques est rapporté ^[32,33].

Des études humaines qui ont évalué la résistance à l'insuline et la sécrétion d'insuline, ont rapporté que les POP sont plus fortement associés à une diminution de la sécrétion d'insuline, plutôt qu'à une résistance à l'insuline ^[16]. Les cibles moléculaires de ces substances restent les récepteurs AhR, PPAR et œstrogènes ^[27].

Les recherches les plus récentes sur la question ont incriminé l'altération du fonctionnement mitochondrial et des capacités oxydantes du foie, observations faites sur des modèles animaux, qui pourraient être transposables aux dommages causés dans les cellules β pancréatiques ^[26,34].

Les POP organochlorés sont connus pour leur forte affinité pour les graisses. Par conséquent, l'IMC, le tour de taille et la perte de poids sont des variables à considérer. Dans cette étude, il y avait une différence significative d'exposition en fonction de l'IMC, où les sujets obèses étaient plus exposés au 4,4'DDE. Certaines études ont signalé l'absence de relation entre l'IMC et les niveaux plasmatiques POP ^[19] tandis que d'autres ont rapporté des relations positives significatives ^[20,35,36]. Et certains ont même rapporté une relation négative, où l'effet de dilution induit par une forte adiposité pourrait être la cause des associations inverses observées ^[21,25].

En effet, il existe une relation multidimensionnelle entre les POP et le tissu adipeux. Chez les personnes obèses, la lipolyse incontrôlée est fréquente et une lipolyse accrue accélère l'efflux d'acides gras libres du tissu adipeux vers la circulation et l'accumulation de graisse ectopique et les POP sont également libérés des adipocytes vers la circulation pendant la mobilisation des lipides.

Bien qu'en général, le risque de lipolyse incontrôlée soit plus élevé chez les sujets obèses, il peut être rencontré chez les sujets non obèses, la libération de POP dans la circulation peut augmenter en cas de lipolyse incontrôlée. En revanche, lorsque la fonction adipocytaire est physiologiquement saine (sans lipolyse incontrôlée), le tissu adipeux joue un rôle protecteur en stockant les POP (un important tissu adipeux est plus avantageux dans ce cas). La raison en est que le stockage des POP dans le tissu adipeux peut réduire la quantité de POP atteignant d'autres organes [16].

D'un autre côté, chez les non-diabétiques, les sujets souffrant d'une obésité abdominale étaient également plus exposés au 4,4'DDE. Les modèles de régression ont montré des OR non significatifs concernant l'obésité et l'obésité abdominale chez ces sujets non-diabétiques. L'effet obésogène de ce composé a été cité par plusieurs auteurs [16].

Le rôle du tissu adipeux dans la toxicologie des POP a été étudié, vu que ce dernier a plusieurs fonctions physiologiques, notamment la régulation métabolique, le stockage de l'énergie et des fonctions endocriniennes. Outre sa fonction de tampon, le tissu adipeux est également une cible des POP et peut jouer un rôle dans leurs effets métaboliques. Ceci est particulièrement pertinent car de nombreux POP induisent des effets obésogènes pouvant entraîner des modifications quantitatives et qualitatives de ce tissu.

D'autres POP induisent également un état pro-inflammatoire dans le tissu adipeux, ce qui peut entraîner des effets métaboliques néfastes [37-39].

Concernant la distribution des POP dans les différents tissus adipeux, des études démontrent une distribution compliquée de congénères de PCB et de pesticides dans divers compartiments lipidiques. La différence peut refléter divers coefficients de partage (kows), différents taux de métabolisme et/ou différentes durées d'exposition. Mais les résultats suggèrent que les niveaux de contaminants dans le sérum ou même dans les graisses sous-cutanées, n'indiquent pas nécessairement des concentrations et des modèles dans d'autres types de tissus adipeux [40].

Une équipe Coréenne a mis en évidence sur 50 patients, une forte corrélation entre niveaux d'imprégnation en POC et PCB entre le tissu graisseux viscéral et sous-cutané, où les concentrations étaient 5 à 10 fois supérieures dans le tissu adipeux viscéral comparativement au sous-cutané [41], pouvant expliquer les taux supérieurs de 4,4'DDE observés chez les sujets souffrant d'obésité abdominale.

Conclusion

Dans cette étude les concentrations plasmatiques des POP étaient associées à certains troubles métaboliques : les personnes diabétiques avaient des concentrations plasmatiques de POP plus élevées que les personnes non-diabétiques. De plus, les sujets non-diabétiques souffrant de syndrome métabolique étaient plus exposés au 4,4'DDE (composé majoritairement détecté).

Ces perturbateurs endocriniens, en plus de leurs effets diabétogènes, semblent avoir, également, un effet obésogène : les sujets obèses étaient plus exposés au 4,4'DDE. Même si le mécanisme par lequel agissent ces substances reste mal élucidé à l'heure actuelle et qu'il est encore nécessaire de poursuivre et développer la recherche dans le domaine, les données universelles sont suffisantes pour considérer l'exposition aux POP et autres substances chimiques comme un axe complémentaire aux deux classiquement retenus (alimentation et sédentarité) dans la compréhension de l'épidémie des troubles métaboliques. Ce sujet de santé publique devrait faire l'objet d'un examen commun aux plans et stratégies sectoriels nationaux particulièrement par les responsables de la santé, qui, à ce jour, ne le prennent pas suffisamment en considération.

Remerciements

Nous remercions tous les collaborateurs qui ont participé à cette étude. Nous remercions le Dr Samira Abrouk, spécialiste en épidémiologie et biostatistique à l'Institut National de Santé Publique, qui a dirigé le développement du protocole et l'analyse statistique de cette étude. Les résultats présentés font partie d'un travail présidé par le Pr Mohamed Reggabi, qui a été publiquement soutenu dans le cadre d'une thèse de doctorat en sciences médicales, nous tenons à remercier les membres du jury. Ce sont : Pr Rania Abtroun, professeur de toxicologie à l'hôpital de Bab El Oued ; Pr Mohamed Azzouz, professeur de toxicologie à la faculté de médecine d'Alger ; Pr Mourad Semrouni, professeur en endocrinologie diabétologie à l'hôpital de Beni Messous ; et Pr Abdelaziz Gharbi, professeur de chimie analytique, directeur du Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques, pour leurs corrections.

Le service de pharmacie de la faculté de médecine d'Alger a contribué au financement de cette étude. Le recrutement des patients et les tests de laboratoire ont été financés par le laboratoire central de biologie et de toxicologie de l'hôpital spécialisé Ali Ait Idir (Alger). Cette recherche n'a reçu aucune subvention spécifique des agences de financement des secteurs public, commercial ou sans but lucratif.

Date de soumission

20 Octobre 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Cicoella A, Nalbhone G, Laot-Cabon S. Evaluation du lien entre environnement chimique, obésité et diabète. Réseau Environnement Santé (Projet ECOD). France : Fédération Nationale de la Mutualité Française; 2012.
- Fenichel P, Chevalier N. Environmental endocrine disruptors: New diabetogens? C. R. Biologies. 2017; 340:446-452.
- Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Karen A, Zoeller K, Zoeller T. State of the science of Endocrine Disrupting Chemical-2012. World Health Organisation; 2012.
- Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015;36(6): E1-E150. Doi: 10.1210/er.2015-1010. Epub 2015 Nov 6.
- Ritter L, Solomon KR, Forget J, Stemeroff M, O'Leary C. Les Polluants Organiques Persistants : Rapport d'évaluation. Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques (PISSC); 1996.
- Al-Saleh I, Coskun S, El-Doush I, Billedo G, Mashhour A, Jaroudi K, Al-Sharhani A, Al-Mayman H, Mohamed G. Outcome of in-vitro fertilization treatment and DDT levels in serum and follicular fluid. *Med Sci Monit.* 2009;15(11): BR320-333.
- Gregoraszcuk EL, Ptak A. Endocrine-Disrupting Chemicals: Some Actions of POPs on Female Reproduction. *International Journal of Endocrinology.* 2013 Avr 26; 2013:1-9.
- Ingber SZ, Buser MC Pohl, HR, Abadin HG, Murray HE, Scinicariello F. DDT/DDE and breast cancer: A meta-analysis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2013 Sep 08; 67:421-433. Doi: 10.1371/journal.pone.0025170
- Arrebola JP, Fernandez Rodriguez M, Artacho Cordón F, Garde C, Perez-Carrascosa F, Linares I, Tovar I, Gonzalez-Alzaga B, Exposito J, Torne P, Fernandez M.F, Oela N. Associations of persistent organic pollutants in serum and adipose tissue with breast cancer prognostic markers. *Science of the Total Environment.* 2016 Feb 16; 566-567: 41-49.
- Berg V, Nost TH, Pettersen RD, Hansen S, Veyhe AS, Jorde R, Odland JØ, Sandanger TM. Persistent organic pollutants and the association with maternal and infant thyroid homeostasis: a multipollutant assessment. *Environ Health Perspect.* 2017;125(1):127-133. Doi: <http://dx.doi.org/10.1289/EHP152>
- Birks L, Casas M, Garcia AM, Alexander J, Barros H, Bergström A, et al. Occupational Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Birth Weight and Length of Gestation: A European Meta-Analysis. *Environmental Health Perspectives.* 2016 Mai 6:1-40. Doi: 10.1289/EHP208
- Wojtyniak BJ, Rabeczenko D, Jönsson BA, Zvezday V, Pedersen HS, Rylander L, Toft G, Ludwicki JK, Góralczyk K, Lesovaya A, Hagmar L, Bonde JP. Association of maternal serum concentrations of 2,2', 4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1'-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE) levels with birth weight, gestational age and preterm births in Inuit and European populations. *Environ Health.* 2010 Sep 6; 9:56-66. Doi: 10.1186/1476-069X-9-56
- Airaksinen R, Rantakokko P, Eriksson GJ, Blomstedt P, Kajantie E, Kiviranta H. Association between Type 2 Diabetes and Exposure to Persistent Organic Pollutants. *DIABETES CARE.* 2011; 34:1972-1979
- Aminov Z, Haase R, Rej R, Schymura MJ, Santiago-Rivera A, Morse G, DeCaprio A, Carpenter DO. Diabetes Prevalence in Relation to Serum Concentrations of Polychlorinated Biphenyl (PCB) Congener Groups and Three Chlorinated Pesticides in a Native American Population. *Environmental Health Perspectives.* 2016;124(9):1376-1383
- Lee DH, Steffes MW, Sjödin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR. Low Dose of Some Persistent Organic Pollutants Predicts Type 2 Diabetes: A Nested Case-Control Study. *Environmental Health Perspectives.* 2010;118(9):1235-1242.
- Lee YM, Jacobs DR, Lee DH. Persistent Organic Pollutants and Type 2 Diabetes: A Critical Review of Review Articles. *Front. Endocrinol.* 2018; 9:712. Doi: 10.3389/fendo.2018.00712
- Mansouri, E., Reggabi, M., 2021. Association between type 2 diabetes and exposure to chlorinated persistent organic pollutants in Algeria: A case-control study. *Chemosphere.* 264. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128596>
- Algeria National Implementation Plan., 2018. <http://chm.pops.int/Implementation/NationalImplementationPlans/NIPTransmission/tabid/253/ctl/Download/mid/13658/Default.aspx?id=2&ObjID=19827> (accessed 30 May 2020).
- Amodio E, Turci R, Massenti MF, Di Gaudio F, Minoia C, Vitale F, Firenze A, Calamusa G. Serum concentrations of persistent organic pollutants (POPs) in the inhabitants of a Sicilian city. *Chemosphere.* 2012;89: 970-974.
- Porta M, Lopez T, Gasull M, Rodriguez-Sanz M, Gari M, Pumarega J, Borell C, Grimalt J.O. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Barcelona in 2006, and comparison with levels in 2002. *Science of the Total Environment.* 2012; 423:151-161.
- Whitehead TP, Crispo Smith S, Park JS, Petreas MX, Rappaport SM, Metayer C. Concentrations of persistent organic pollutants in California women's serum and residential dust. *Environ Res.* 2015 Jan; 136:57-66. Doi: 10.1016/j.envres.2014.10.009. Epub 2014 Nov 20.
- Ruiz-Suarez LE, Casto-Chan R.A, Rivero-Perez N.E, Trejo-Acivido A, Guillen-Navarro JK, Geissen V, Bello-Mandoza R. Levels of Organochlorine Pesticides in Blood Plasma from Residents of Malaria-Endemic Communities in Chiapas, Mexico. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2014; 11:10444-10460
- Azandjem, C.S., Bouchard, M., Djrolo, F., Houinato, D., Delisle, H., 2014. Serum concentrations of organochlorine pesticides associated with diabetes and obesity in Northern Benin (West Africa). *J Environ Occup Sci.* 3(3),121-129.
- Bedi, J.S., Gill, J.P.S., Kaur, P., Sharma, A., Aulakh, R.S., 2015. Evaluation of pesticide residues in human blood samples from Punjab (India). *Veterinary World.* 8(1),66-71. Available at www.veterinaryworld.org/Vol.8/January-2015/14.pdf
- Teeyapant P, Ramchiun S, Polputpisatkul, Uttawichai C, Parmmen S. Serum Concentrations of organochlorine pesticides p,p'-DDE in adult Thai residents with background levels of exposure [Letter]. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2014;39(1): 10444-10460.
- Lee DH, Steffes MW, Sjödin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR. Low Dose Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls Predict Obesity, Dyslipidemia, and Insulin Resistance among People Free of Diabetes. *PLoS ONE.* 2011;6(1): e15977.
- Ngwa EN, Kengne AP, Tiedeu-Atogho B, Mofu-Mato EP, Sobngwi E. Persistent organic pollutants as risk factors for type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2015; 7:41.
- Aminov Z. Exposure to persistent organic pollutants and metabolic diseases (Dissertation). University at Albany, State University of New York; 2013.
- Wolf K, Bongaerts BWC, Schneider A, Huth C, Meisinger C, Peters A, Schneider A, Wittsiepe J, Schramm KW, Greiser KH, Hartwig S, Kluttig A, Rathmann W. Polluants organiques persistants et incidence du diabète de type 2 dans les études de cohorte CARLA et KORA. *Environ Int.* 2019 Mai; 129:221-228. Doi: 10.1016/j.envint.2019.05.030. [Epub ahead of print]
- Færch K, Højlund K, Vind BF, Vaag A, Dalgård C, Nielsen F, Grandjean P. Increased Serum Concentrations of Persistent Organic Pollutants among Prediabetic Individuals: Potential Role of Altered Substrate Oxidation Patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9): E1705-E1713.
- Ruzzin J, Petersen R, Meugnier E, Madsen L, Lock EJ, Lillefosse H, Ma T, Pesenti S, Sonne SB, Marstrand TT, Malde MK, Du ZY, Chavez C, Fajas L, Lundbye AK, Brand CL, Vidal H, Kristiansen K, Frøylund L. Persistent Organic Pollutant Exposure Leads to Insulin Resistance Syndrome. *Environmental Health Perspectives.* 2010;118(4):465-471.
- Cano-Sancho, G; Salmon, AG., La Merrill, MA., 2017. Association between Exposure to p,p'-DDT and Its Metabolite p,p'-DDE with Obesity: Integrated Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ. Environ Health Perspect* 125 (9),096002. <https://doi.org/10.1289/EHP527>.
- La Merrill, MA., Johnson, CL., Smith, MT., Kandula, NR., Macherone, A., Pennell, KD., Kanaya, AM., 2019. Exposure to Persistent Organic Pollutants (POPs) and Their Relationship to Hepatic Fat and Insulin Insensitivity among Asian Indian Immigrants in the United States. *Environ Sci Technol* 53(23),13906-13918. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.est.9b03373>.
- Ko, E., Kim, D., Kim, K., Choi, M., Shin, S., 2020. The action of low doses of persistent organic pollutants (POPs) on mitochondrial function in zebrafish eyes and comparison with hyperglycemia to identify a link between POPs and diabetes. *Toxicol. Mech Methods* 30(4),275-283. <https://doi.org/10.1080/15376516.2020.1717704>
- Gasull M, Pallares N, Salcedo N, Pumarega J, Alonso J, Porta M. Self-rated health and chronic conditions are associated with blood concentrations of persistent organic pollutants in the general population of Catalonia, Spain. *Environmental research.* 2015; 143:211-220.
- Pumarega J, Gasull M, Lee D-H, López T, Porta M. Number of Persistent Organic Pollutants Detected at High Concentrations in Blood Samples of the United States Population. *PLoS ONE.* 2016;11(8): e0160432. Doi: 10.1371/journal.pone.0160432
- La Merrill M, Emond C, Kim MJ, Antignac JP, Le Bizec B, Clément K, Birnbaum LS, Barouki R. Toxicological function of adipose tissue: focus on persistent organic pollutants. *Environ Health Perspect.* 2013 Feb;121(2):162-9. Doi: 10.1289/ehp.1205485. Epub 2012 Dec 5.
- Jackson E, Cordonnier R, Larian N, Cassis L. Adipose Tissue as a Site of Toxin Accumulation. *Compr Physiol.* 2018 Sep;7(4):1085-1135. Doi: 10.1002/cphy.c160038.
- Frugé AD, Cases MG, Schildkraut JM, Demark-Wahnefried W. Associations between Obesity, Body Fat Distribution, Weight Loss and Weight Cycling on Serum Pesticide Concentrations. *J Food Nutr Disord.* 2016;5(3):10p.
- Yu GW, Laseter J, Mylander C. Persistent Organic Pollutants in Serum and Several Different Fat Compartments in Humans. *J Environ Public Health.* 2011; 2011:417980. Doi: 10.1155/2011/417980
- Kim KS, Yu-Mi L, Sang Geol K, In-Kyu L, Hyo-Jeong L, Ji-Hyun K, Jeongkook K, Hyo-Bang M, Jacobs DR, Duk-Hee. Associations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in visceral vs. subcutaneous adipose tissue with type 2 diabetes and insulin resistance. *Chemosphere.* 2014;94 :151-157.