

# Association entre exposition périnatale ou maternelle aux perturbateurs endocriniens et développement de l'enfant : cas de la cryptorchidie et de l'obésité

Période : avril 2012 à août 2012

Marie-Cécile CHALBOT

Université d'Arkansas pour les Sciences Médicales – Santé Environnementale et professionnelle – Little Rock – États-Unis

Mots clés : perturbateurs endocriniens, polluants organiques persistants, cryptorchidie, obésité, études de cohorte, exposition périnatale, lait maternel

Un grand nombre de substances chimiques appelées polluants organiques persistants (POP) telles que les pesticides organochlorés, PCDD/Fs<sup>(1)</sup> ou dioxines, PCB<sup>(2)</sup> et HAP<sup>(3)</sup> sont pour la plupart perturbateurs du système endocrinien (1). Les perturbateurs endocriniens (PE) agissent sur le système hormonal et des études récentes tendent à montrer des effets émergents sur le système reproducteur de l'organisme lui-même ou des descendants (détérioration de la qualité du sperme, troubles de la puberté chez les adolescents, augmentation des cas de cryptorchidie<sup>(4)</sup>) (2), sur le métabolisme (obésité et diabète) (3) et l'apparition de cancers hormonaux dépendants (cancer du sein, du testicule, de la prostate, de l'ovaire) (4). Un travail de recherche important est réalisé pour étudier l'effet des mélanges de PE et leurs effets à faibles doses, afin de mieux estimer les effets sur la santé publique (5-7). Ces effets sont modulés selon l'âge auquel l'exposition a lieu et sont particulièrement élevés lors du développement de l'enfant chez lequel les mécanismes hormonaux et métaboliques n'ont pas atteint la maturité. L'augmentation de la fréquence de certaines pathologies non expliquée par des facteurs étiologiques connus pointe des facteurs environnementaux tels que l'exposition aux PE. Le suivi de l'exposition des femmes lors de la grossesse et l'allaitement devient nécessaire pour estimer l'exposition du fœtus ou du nourrisson *via* les échanges mère-enfant intra-utérins de composés xénobiotiques (8-10). Cette veille porte sur les études relatives à l'exposition aux PE des femmes enceintes ou allaitantes et à ses conséquences sur le développement de l'enfant. Les deux études commentées ici font apparaître des liens entre d'une part l'exposition aux mélanges de PE par le biais du lait maternel et la cryptorchidie, et d'autre part, l'exposition périnatale aux HAP (PE potentiels et cancérigènes<sup>(11,12)</sup>) et l'obésité chez l'enfant.

## Association entre composition chimique du lait maternel et cryptorchidie congénitale : modélisation de l'exposition humaine aux mélanges complexes

Krysiak-Baltyn K, Toppari J, Skakkebaek NE, Jensen TS, Virtanen HE, Schramm KW, Shen H, T. Vartiainen T, Kiviranta H, Taboureau O, Audouze K, Brunak S, Main KM. Association between chemical pattern in breast milk and congenital cryptorchidism: modelling of complex human exposures. *Int J Androl* 2012;35 (3):294-302.

### Résumé

L'association entre l'exposition à des substances chimiques présentes dans l'environnement et la cryptorchidie a été étudiée. 121 PE avérés ou probables ont été mesurés dans 130 échantillons de lait maternel de 65 danoises et 65 finlandaises dont les nouveau-nés étaient atteints de cryptorchidie (33 cas finlandais et 29 cas danois) ou non (contrôles). L'analyse des données par régression logistique a permis d'évaluer l'association entre chaque substance chimique prise individuellement et la

cryptorchidie. Des différences statistiquement significatives entre les cas et les contrôles de la cohorte danoise ont été observées pour l'octachlorodibenzofurane (OCDF), quatre congénères de PBDE<sup>(5)</sup> et cinq de PCB, ces PCB étant plus concentrés dans les contrôles et auraient un effet protecteur. L'analyse statistique par méthodes multivariées (PLS<sup>(6)</sup> et SVM<sup>(7)</sup>) a établi une séparation nette de la signature chimique des cas et des contrôles pour les échantillons danois (cette séparation est moins claire pour la cohorte finlandaise) et a montré une plus forte corrélation entre exposition aux PBDE et dioxines et cryptorchidie pour la cohorte danoise. Une analyse plus poussée des mécanismes moléculaires impliqués dans les processus biologiques a été réalisée en utilisant les bases de données chemprot<sup>(8)</sup> et KEGG PATHWAY<sup>(9)</sup>. Les interactions connues entre les PCB 52 et PCB 77 et des protéines qui agissent lors des mécanismes de la reproduction, GnRH<sup>(10)</sup> d'une part, et le métabolisme de l'acide arachidonique<sup>(11)</sup> d'autre part, ont été retrouvées. Les dioxines 123478-HCDD et 12378-PCDD sont associées à des gènes impliqués dans le développement fœtal.

### Commentaire

Cette étude de cohorte a fait l'objet de précédentes publications montrant une prévalence supérieure de la cryptorchidie à la naissance au Danemark (9 %) par rapport à la Finlande (2,4 %) chez 2 562 participants (13) et une exposition aux POP significativement plus élevée dans les échantillons provenant des mères danoises (68 échantillons analysés sur les 130) (14). Cette étude se base sur l'évaluation indirecte de l'exposition intra-utérine par le biais du lait maternel, milieu qui favorise l'accumulation de PE tels que les PCB ou les dioxines. Des mesures du sang du cordon ombilical par exemple, n'ont pas montré de différence de taux d'exposition aux PE entre garçons atteints ou non de cryptorchidie (15). L'article analysé a le mérite d'évaluer l'exposition simultanée à plusieurs substances chimiques PE et la cryptorchidie par l'utilisation de nouvelles méthodes informatiques. Les résultats obtenus sont à interpréter en tenant compte que l'exposition multiple aux mélanges de PE, même si certains composés ne sont pas statistiquement significatifs, joue un rôle important dans la détermination du risque total de cryptorchidie. La concentration de certains congénères de PCB plus importante chez les sujets sains danois, interprétée comme un effet protecteur, peut également s'expliquer par un effet des faibles doses typiques des PE chez les sujets atteints, ou révéler des variations du métabolisme des PCBs. Au contraire, dans d'autres cohortes où la prévalence de cryptorchidie est plus faible, les PCB présents dans le lait maternel tendent à être en concentrations plus importantes dans les cas par rapport aux contrôles ((16), cohorte finlandaise). Les modèles statistiques utilisés n'ont pas révélé de signature spécifique pour la cohorte finlandaise. La différence de prévalence de cryptorchidie entre les deux pays pourrait également provenir d'une différence génétique entre les deux groupes de populations. Les auteurs n'indiquent pas si une descente spontanée a eu lieu après la naissance, et l'effet de l'allaitement sur la descente des testicules mériterait également d'être analysé. L'étude des interactions avec les systèmes biologiques indique que les PCB d'une part et les dioxines/PBDE d'autre part, agissent sur différentes voies physiologiques (reproduction ou développement de l'embryon), et pourraient avoir un effet distinct complémentaire qui pourrait moduler l'effet endocrinien en fonction du mélange de polluants.

### Association entre obésité infantile et exposition maternelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans l'air ambiant durant la grossesse

Rundle A, Hoepner L, Hassoun A, Oberfield S, Freyer G, Holmes D, Reyes M, Quinn J, Camann D, Perera F, and Whyatt. Association of Childhood Obesity with Maternal Exposure to Ambient Air Polycyclic Aromatic Hydrocarbons During Pregnancy. *Am J Epidemiol* 2012;175(11):1163-1172.

### Résumé

L'obésité chez des enfants âgés de cinq et sept ans a été étudiée en fonction de l'exposition personnelle de leurs mères aux HAP lors du troisième trimestre de grossesse.

Les participants font partie d'une étude longitudinale d'une cohorte de naissance comprenant des femmes d'origine afro-américaine ou dominicaine résidant à New York City et leur enfant. Huit congénères de HAP présents dans les particules fines de l'atmosphère propre à chacune des mères ont été mesurés pendant 48 heures à l'aide d'un échantillonneur individuel portatif, pour les 702 femmes impliquées dans l'étude. Les données anthropométriques ont été obtenues pour 453 enfants de cinq ans et 371 enfants de sept ans. Les auteurs ont étudié l'association entre obésité de l'enfant et exposition aux HAP de la mère par régression linéaire (calcul de l'indice  $\beta$ ) et régression de Poisson (calcul du risque relatif RR), ces indices étant ajustés entre eux en fonction d'autres paramètres prédictifs de l'obésité, tels que l'IMC<sup>(12)</sup> des femmes avant la grossesse. En moyenne, les femmes étaient exposées à 2,39 ng/m<sup>3</sup> de HAP et 3 catégories d'exposition aux HAP (faible : <1,73 ng/m<sup>3</sup>, moyenne : 1,73-3,07 ng/m<sup>3</sup>, et forte :  $\geq$ 3,08 ng/m<sup>3</sup>) ont été arbitrairement définies. Une forte exposition aux HAP agit sur le z-score de l'IMC à la fois à l'âge de 5 ans ( $\beta = 0,39$ , IC<sub>95%</sub> = [0,08; 0,70]) et de 7 ans ( $\beta = 0,30$ , IC<sub>95%</sub> = [0,01; 0,59]). Cette association est plus forte entre l'exposition aux HAP et le poids en masse grasse ( $\beta = 1,11$ , IC<sub>95%</sub> = [0,10; 2,11]) par rapport au poids en masse non-grasse à l'âge de 7 ans ( $\beta = 0,34$ , IC<sub>95%</sub> = [-0,61; 1,29]), ce qui montre que les HAP jouent un rôle dans l'accumulation de graisse. Cette étude a également révélé un risque relatif d'obésité à cinq et sept ans égal pour une exposition forte et intermédiaire (à 5 ans RR = 1,79, IC<sub>95%</sub> = [1,09; 2,96] et à 7 ans RR = 2,26, IC<sub>95%</sub> = [1,28; 4,00]); ce risque relatif est plus important que celui lié à l'obésité maternelle avant la grossesse (à 5 ans RR = 1,39, IC<sub>95%</sub> = [0,93; 2,08] et à 7 ans RR = 2,01, IC<sub>95%</sub> = [1,39; 2,92]).

### Commentaire

Cette étude établit un lien entre l'exposition personnelle et environnementale de la mère aux HAP pendant le troisième trimestre de la grossesse et l'obésité pendant l'enfance. Ce résultat est remarquable car l'association entre exposition aux HAP et un score de l'IMC à cinq ans est comparable à l'effet de l'obésité de la mère avant la grossesse qui est un facteur de risque connu. Il est également intéressant de noter que les risques relatifs suite à une exposition forte et moyenne aux HAPs sont plus élevés à cinq ans et à sept ans que les risques relatifs liés à l'obésité de la mère. Cependant, l'étude n'a pas pris en compte d'autres facteurs classiques de l'obésité (allaitement au sein ou au lait en poudre, exercice physique et alimentation pendant la petite enfance), et la part de l'exposition aux HAP par l'alimentation. La mesure de l'exposition personnelle des femmes enceintes est innovante et constitue un point fort de l'étude car elle permet d'obtenir des informations sur les facteurs environnementaux pouvant influencer sur l'obésité de l'enfant. Cependant, un suivi de l'exposition des enfants aux HAP et d'autres polluants de l'air de la naissance à cinq ou sept ans, accompagné ou non d'analyse de biomarqueur dans les fluides biologiques (17,18), aurait pu confirmer que les risques sanitaires d'une exposition prénatale sont ou non plus importants qu'une exposition après la naissance.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux études apportent des informations importantes sur l'effet de l'exposition périnatale à des mélanges de PE probables, mélange PCB/PBDE/dioxine d'une part et HAP d'autre part, et le développement de l'enfant. Le premier article fait appel à des méthodes statistiques multivariées et des études d'interactions moléculaires afin d'identifier les substances ou les mélanges de substances chimiques pouvant être associés significativement à la cryptorchidie. Le deuxième article apporte des informations essentielles sur les effets des HAP dont le caractère perturbateur endocrinien est peu souvent étudié. Les limites de ces études concernent le relativement faible nombre d'échantillons de lait maternel analysé, la durée de collecte d'échantillons d'air ambiant courte (48h), la non prise en compte de certains facteurs confondants pour l'obésité, et un suivi pas assez complet des enfants pendant la petite enfance. Cette note souligne l'exposition élevée des enfants pendant la grossesse à de nombreux composés xénobiotiques, et la nécessité lors d'études épidémiologiques de caractériser et suivre rigoureusement les expositions aux polluants chimiques pour lesquels l'exposition humaine est croissante.

## Lexique

- (1) PCDD/Fs : Polychlorodibenzodioxines/Furanes, sous-produits de la combustion issus des procédés industriels, de l'incinération des déchets et des feux de forêts.
- (2) PCB : Polychlorobiphényles, produits trouvés dans les équipements électriques, plastiques et pesticides, ne sont plus commercialisés mais sont encore présents dans l'environnement.
- (3) HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques, produits de combustion incomplète.
- (4) Cryptorchidie : absence d'un ou deux testicules dans le scrotum, résultant de l'absence de descente des testicules avant la naissance.
- (5) PBDE : Polybromodiphényléthers, retardateurs de flammes, présents dans les produits textiles, les plastiques, les appareils électroniques, et les produits automobiles.
- (6) PLS : Partial Least Square (Moindres carrés partiels), modèle de régression linéaire pour analyser un nombre de variables plus grand que le nombre d'observations.
- (7) SVM : Support Vector Machine (Machines à vecteurs supports), algorithme permettant de séparer deux groupes de vecteurs.
- (8) Chemprot : base de données associant un composé chimique avec un effet biologique ou une maladie permettant la prédiction des interactions entre un composé chimique et les structures protéiques présentes dans la base de données.
- (9) KEGG PATHWAY : cartographie des voies moléculaires impliquées dans les systèmes biologiques, dont le système endocrinien.
- (10) GnRH : hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (Luteinizing Hormone et Follicle-Stimulating Hormone).
- (11) Acide arachidonique : acide gras précurseur de la biosynthèse de prostaglandines
- (12) IMC : Indice de Masse Corporelle.

## Publications de référence

- (1) Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Rev* 2009;30 (4):293-42.
- (2) Fernandez MF, Olmos B, Granada A, et al. Human Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Prenatal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Nested Case-Control Study. *Environ Health Perspect* 2007;115 (5):8-14.
- (3) Tang-Péronard JL, Andersen HR, Jensen TK, et al. Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: A review. *Obes Rev* 2011;12 (2):622-36.
- (4) Rochefort H, Jouannet P. Endocrine disruptors and hormone dependant cancers. Mechanisms and proposals to reduce the risks. *B Acad Nat Méd Paris* 2011;195 (8):1965-79.
- (5) Cravedi JP, Zalko D, Savouret JF, et al. The concept of endocrine disruption and human health. *Med Sci (Paris)* 2007;23 (2):198-204.
- (6) Birnbaum LS. Environmental Chemicals: Evaluating Low-Dose Effects. *Environ Health Perspect* 2012;120 (4):a143-a144.
- (7) Thomas Zoeller R, Brown TR, Doan LL, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology* 2012;153 (9):doi:10.1210/en.2012-1422.
- (8) LaKind JS, Berlin CM, Naiman DQ. Infant Exposure to Chemicals in Breast Milk in the United States: What We Need to Learn From a Breast Milk Monitoring Program. *Environ Health Perspect* 2001;109 (1):75-88.
- (9) Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental Chemicals in Pregnant Women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2011;119 (6):878-85.
- (10) Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, et al. Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity. *Mol Nutr Food Res* 2007;51 (7):912-17.
- (11) Santodonato J. Review of the estrogenic and antiestrogenic activity of polycyclic aromatic hydrocarbons: Relationship to carcinogenicity. *Chemosphere* 1997;34 (4):835-48.
- (12) Kummer V, Maskova J, Zraly Z, et al. Estrogenic activity of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons in uterus of immature Wistar rats. *Toxicol Lett* 2008;180 (3):212-21.
- (13) Boisen KA, Kaleva M, Main KM, et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004;363 (9417):1264-69.
- (14) Krysiak-Baltyn K, Toppari J, Skakkebaek NE, et al. Country-specific chemical signatures of persistent environmental compounds in breast milk. *Int J Androl* 2010;33 (2):270-78.

- (15) **Fenichel P, Dechaux H, Harthe C, et al.** Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Hum Reprod* 2012;**27** (4):983-90.
- (16) **Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, et al.** Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod* 2008;**23** (8):1708-18.
- (17) **Nethery E, Wheeler AJ, Fisher M, et al.** Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons as a biomarker of exposure to PAHs in air: A pilot study among pregnant women. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012;**22** (1):70-81.
- (18) **Herbstman JB, Tang D, Zhu D, et al.** Prenatal Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, Benzo[a]Pyrene-DNA Adducts and Genomic DNA Methylation in Cord Blood. *Environ Health Perspect* 2012;**120** (5):doi:10.1289/ehp.1104056.

## Revue de la littérature

**Meeker JD.** Exposure to environmental endocrine disruptors and child development. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;**166** (6):E1-7.

**Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, et al.** Role of Environmental Chemicals in Diabetes and Obesity: A National Toxicology Program Workshop Review. *Environ Health Perspect* 2012;**120** (6):779-89.

**Virtanen HE, Adamsson A.** Cryptorchidism and endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol* 2012;**355** (9):208-20.

**Bay K, Main KM, Toppari J, et al.** Testicular descent: INSL3, testosterone, genes and the intrauterine milieu. *Nat Rev Urol* 2011;**8** (4):187-96.

## Autres publications identifiées

**Fenichel P, Dechaux H, Harthe C, et al.** Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Hum Reprod* 2012;**27** (4):983-90.  
*Les taux de bisphenol A (BPA) libres ont été mesurés dans le sang ombilical chez des nouveaux-nés atteints ou non de cryptorchidie et ne sont pas différents. Par contre les taux de BPA libres sont corrélés avec les taux de PCB 138 du lait maternel correspondant. Cette étude est intéressante car elle confirme l'exposition de l'utérus au BPA.*

**Jensen MS, Norgaard-Pedersen B, Toft G, et al.** Phthalates and Perfluorooctanesulfonic Acid in Human Amniotic Fluid: Temporal Trends and Timing of Amniocentesis in Pregnancy. *Environ Health Perspect* 2012;**120** (6):897-903.  
*Les métabolites du di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), du diisononyl phthalate (DiPP) et PFSA ont été détectés dans le liquide amniotique lors d'amniocentèses effectuées entre 12 et 22 semaines de gestation. Les taux étaient corrélés à l'âge gestationnel lors de la ponction et non biaisés par l'âge maternel (en général les amniocentèses sont prescrites pour un âge maternel élevé). Les taux de métabolites augmentent en fonction de l'âge gestationnel, du fait de l'augmentation du*

*volume de liquide et d'excrétion d'urine du fœtus, mais peut aussi s'expliquer par l'augmentation du taux de métabolites liés aux protéines.*

**Shy C, Huang H, Chao H, et al.** Cord blood levels of thyroid hormones and IGF-1 weakly correlate with breast milk levels of PBDEs in Taiwan. *Int J Hyg Environ Health* 2012;**215** (3):345-51.  
*Les auteurs ont examiné l'influence de l'exposition maternelle aux BPDE. Cette étude a montré que les taux d'hormone thyroïdienne T<sub>4</sub> et du facteur de croissance insulino-mimétique IGF-1 sont faiblement mais significativement corrélés à une augmentation de certains congénères de BPDE dans le lait maternel, mais ne sont pas corrélés à la somme de tous les BPDE détectés.*

**Carlstedt F, Jönsson BA, Bornehag C.** PVC flooring is related to human uptake of phthalates in infants. *Indoor Air* 2012; doi:10.1111/j.1600-0668.2012.00788.x.

*Cette étude met en évidence un lien entre les métabolites de phtalate mesurés dans l'urine d'enfants de 6 mois ou de 2 ans et la présence de parquets en PVC dans les résidences. Cette étude est intéressante car elle reflète les diverses sources d'exposition aux produits suspectés d'activité endocrinienne.*

**Hsu N, Lee C, Wang J, et al.** Predicted risk of childhood allergy, asthma, and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine. *Indoor Air* 2012;**22** (3):186-99.

*Cette étude porte sur l'exposition aux phtalates par ingestion ou inhalation des poussières accumulées sur des surfaces dans des pièces où les enfants passent la plupart de leur temps. Cette étude est intéressante car elle combine mesure des phtalates dans les poussières, mesure de leurs métabolites dans les urines et effets sur la santé.*

**Soeborg T, Frederiksen H, Andersson AM.** Cumulative risk assessment of phthalate exposure of Danish children and adolescents using the hazard index approach. *Int J Androl* 2012;**35** (3):245-52.

*Les auteurs comparent l'évaluation des risques cumulés d'une exposition aux phtalates en prenant pour critère les effets anti-androgènes, en utilisant différentes approches: A) dose journalière tolérable (DJT) établie par l'Autorité européenne de sécurité alimentaire (EFSA), et B) les doses de références des anti-androgènes (RfD AA), à partir des taux de métabolites mesurés dans les urines de 129 enfants et adolescents.*

**Kezios KL, Liu X, Cirillio PM, et al.** Prenatal polychlorinated biphenyl exposure is associated with decreased gestational length but not birth weight: archived samples from the Child Health and Development Studies pregnancy cohort. *Environ Health* 2012;**11** doi: 10.1186/1476-069X-11-49.

*Cette étude a montré que l'exposition prénatale aux PCB est associée à une diminution de la durée de gestation. Les PCB ont été mesurés dans le sérum de femmes venant d'accoucher, dans une étude de cohorte effectuée en 1960. Dans cette étude, la fonction thyroïdienne testée par dosage des hormones thyroïdiennes T<sub>4</sub> libres et TSH, n'est pas modifiée suite à l'exposition aux PCB et n'a pas d'effet sur la durée de gestation. Cette étude est très utile puisque les prélèvements ont été effectués avant l'interdiction de l'utilisation des PCB.*

## Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt ;
- avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.