

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT DANS LES MALADIES COMPLEXES :

pollution atmosphérique et contaminants alimentaires

A.J. SCHEEN (1), D. GIET (2)

RESUME : Notre environnement pollué expose les individus, tout au long de leur vie, à divers toxiques qui sont susceptibles de déclencher et d'aggraver différentes maladies complexes. Ce phénomène est bien connu pour les pathologies cardio-vasculaires, les affections respiratoires et les cancers, mais d'autres maladies inflammatoires chroniques sont aussi probablement impliquées. Les facteurs sans doute les plus communs mais aussi les plus toxiques, et dès lors les mieux étudiés, concernent les polluants de l'air ambiant (aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur des habitations) ainsi que les contaminants présents dans l'eau et dans les aliments (composés organiques volatils, produits chimiques, métaux lourds, ...). Les interrelations complexes entre alimentation et polluants, d'une part, et entre gènes et polluants environnementaux, en ce compris l'influence de l'épigénétique, d'autre part, méritent certainement d'être mieux étudiées.

MOTS-CLÉS : *Air - Alimentation - Environnement - Epigénétique - Maladie complexe - Polluant - Toxicologie*

ROLE OF ENVIRONMENT IN COMPLEX DISEASES : AIR POLLUTION AND FOOD CONTAMINANTS

SUMMARY : Our polluted environment exposes human beings, along their life, to various toxic compounds that could trigger and aggravate different complex diseases. Such a phenomenon is well recognized for cardiovascular diseases, respiratory diseases and cancers, but other chronic inflammatory disorders may also be implicated. The most common factors, but also the most toxic, and thereby the most extensively investigated, are air pollutants (both indoor and outdoor pollution) and various contaminants present in drinking water and food (organic compounds, chemical products, heavy metals, ...). The complex interrelationships between food and pollutants, on the one hand, and between gene and environmental pollutants, including the influence of epigenetics, on the other hand, deserve further careful studies.

KEYWORDS : *Air - Complex disease - Environment - Epigenetics - Food - Pollutant - Toxicology*

INTRODUCTION

Les maladies complexes sont des maladies, généralement chroniques, dans lesquelles les interrelations entre la prédisposition génétique et les facteurs environnementaux jouent un rôle essentiel dans la survenue et l'entretien de la pathologie (1). Le rôle spécifique de la génétique est envisagé dans un autre article de ce numéro (2). Le rôle de l'environnement dans les maladies complexes mérite d'être étudié également de façon plus approfondie. Une revue systématique récente a estimé que, globalement en 2004, 4,9 millions de décès (8,3% du total) et 86 millions d'années de vie ajustées d'incapacité («Disability-Adjusted Life Years» ou DALYs) (5,7% du total) étaient attribuables à une exposition environnementale et à la contamination par un certain nombre de produits toxiques (3). Les facteurs contributifs les plus importants étaient, pour la très grande majorité, l'exposition intérieure à la fumée provenant de produits

de chauffage domestique et l'exposition extérieure à la pollution atmosphérique d'origine industrielle ou liée à la circulation automobile. Les pathologies les plus souvent citées sont les maladies cardio-vasculaires, les affections respiratoires et les cancers (4), mais il ne s'agit sans doute là que le sommet de l'iceberg (Fig. 1) ! Il est, en effet, vraisemblable que de nombreuses autres pathologies d'origine plus ou moins mystérieuse (allergies diverses, maladies inflammatoires chroniques) soient également concernées. Pour ce qui est du cancer, on estime que 2 à 8 % des néoplasies sont en relation avec l'exposition à des facteurs toxiques environnementaux inhérents à des activités occupationnelles et l'International Agency for Research on Cancer (IARC) a identifié plus de 400 carcinogènes environnementaux, démontrés ou fortement suspectés (4).

Cet article a comme objectif de discuter le rôle des facteurs environnementaux, et en particulier des polluants, dans la survenue des maladies complexes. Les polluants, liés à l'activité humaine, ont deux origines principales : l'utilisation volontaire de produits chimiques (par exemple, pesticides, engrais, polychlorobiphényles ou PCBs, ...) et la production non intentionnelle, en particulier liée aux processus de combustion (dioxine, furanes, hydrocarbures

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

(2) Professeur, Président du Département de Médecine générale, Université de Liège.

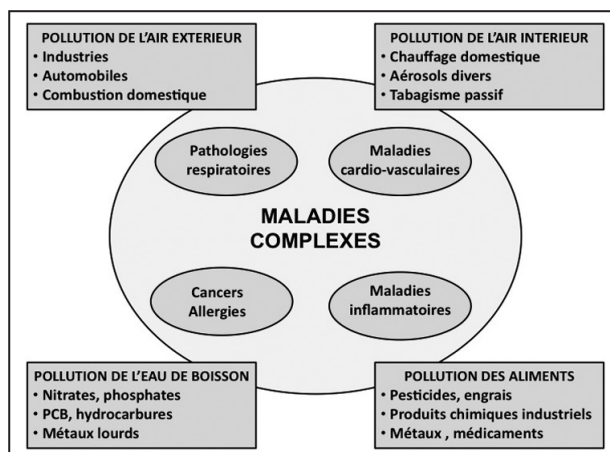


Figure 1. Influence des multiples polluants de l'environnement dans la survenue de diverses maladies complexes.

aromatiques polycycliques, ...). Nous centrerons notre analyse sur le rôle des polluants atmosphériques et des contaminants aqua-alimentaires. Il ne fait cependant guère de doute que d'autres polluants environnementaux jouent également un rôle comme les radiations ionisantes (radon, ...) ou non ionisantes (ondes électromagnétiques, ...), l'amiante (asbeste), etc. Enfin, il ne faut pas oublier les effets de l'environnement dans ce qu'il occasionne comme stress psycho-social. Cet aspect sera envisagé dans un autre article spécifique de ce numéro (5).

RÔLE DES TOXIQUES DANS L'AIR AMBIANT

1) GÉNÉRALITÉS

L'Organisation Mondiale de la Santé estime que la présence de particules fines («particulate matter» ou PM) secondaire à la pollution de l'air contribue à environ 800.000 décès prématurés par an, ce qui place cette cause au 13^{ème} rang de mortalité toutes origines confondues au niveau mondial (6). Les matières responsables de cette pollution de l'air sont très diversifiées puisqu'elles comprennent des particules en suspension extrêmement fines et des gouttelettes liquidiennes qui contiennent des acides, des composants chimiques organiques, des métaux, de la poussière provenant du sol, etc.

Jusqu'à présent, l'étude des effets néfastes de la pollution sur la santé s'est, le plus souvent, focalisée sur l'effet d'un polluant spécifique alors qu'il ne fait aucun doute que l'individu est exposé simultanément à une multitude de polluants divers et variés (tableau I). Le défi futur sera donc de quitter une analyse «monofactorielle» pour une approche «multipolluante», centrée sur la qualité de l'air en général (7).

TABEAU I. LISTE DES SUBSTANCES POTENTIELLEMENT TOXIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT

A) Polluants organiques persistants (POPs)

- 1) Pesticides, insecticides :
- aldrine, chlordane, dieldrine, DDT, endrine, heptachlore, mirex, toxaphène, lindane
- 2) Produits chimiques industriels, engrais :
- hexachlorobenzène (HCB), polychlorobiphényle (PCB), nitrates, ...
- 3) Sous-produits de processus de combustion et de productions industrielles :
- dioxines, furanes, hydrocarbures aromatiques polycycliques, ...
- 4) Organo-métaux :
- méthylmercure

B) Autres substances chimiques

- phtalates, bisphénol A

C) Métaux

- 1) Métaux lourds :
- aluminium, arsenic, cadmium, mercure, plomb
- 2) Autres métaux agissant dans les processus d'oxydo-réduction :
- chrome, cobalt, cuivre, fer.

2) TYPES DE POLLUTION DE L'AIR

La pollution peut résulter de processus naturels et d'activités anthropogéniques, c'est-à-dire liées aux activités humaines (industrie, incinérateurs, agriculture, parc automobile, ...). Classiquement, on distingue la pollution de l'air extérieur («outdoor pollution») et la pollution de l'air à l'intérieur des habitations («indoor pollution»). Les deux aboutissent à la production de Polluants Organiques Persistants (POPs). Ceux-ci se caractérisent par 4 propriétés: ils sont organiques (ils contiennent du carbone), persistants (le produit se dégrade lentement), bioaccumulables (la substance s'accumule au sein des êtres vivants), toxiques (l'exposition à la substance est susceptible de provoquer des effets nocifs pour la santé) et mobiles (des concentrations élevées peuvent être mesurées à distance des points de rejet).

a) Pollution extérieure

La pollution extérieure est d'origine multiple, avec une contribution des industries, des foyers domestiques et des véhicules. Des efforts importants ont été accomplis au cours des dernières années pour limiter la pollution industrielle, au moins dans nos pays européens occidentaux. Par contre, l'augmentation croissante du parc automobile contribue, de façon non négligeable, à la pollution ambiante, notamment dans les grandes villes, à tel point que certains n'hésitent pas à considérer les automobiles comme le «nouveau tabac» en termes d'effet toxique sur la santé (8).

b) Pollution intérieure

La pollution intérieure, plus insidieuse, a été sans doute trop longtemps négligée au profit de la pollution extérieure, beaucoup plus expressive. Pourtant, elle pourrait jouer un rôle prépondérant si l'on s'en réfère aux études de biomarqueurs (9). La pollution intérieure influe significativement sur la survenue de plusieurs maladies d'origine environnementale, d'autant plus que le nombre d'heures passées dans un lieu confiné est généralement supérieur au temps passé à l'air libre (10, 11). Ce n'est pourtant que depuis les années 80 que l'intérêt pour la pollution intérieure s'est développé. Il apparaît que les concentrations de polluants à l'intérieur de certaines maisons peuvent être supérieures à celles observées à l'extérieur. Chez les personnes pauvres, la pollution liée au chauffage domestique, généralement un chauffage au bois de mauvaise qualité, peut être importante. D'autres sources résultent de l'utilisation d'aérosols divers. Le rôle de la pollution domestique intérieure sur les affections respiratoires, inflammatoires ou allergiques, est le mieux étayé (11). Le tabagisme passif contribue aussi à cette pollution de l'air confiné dans les habitations (12) et est particulièrement dommageable lorsqu'il expose des sujets jeunes.

3) Maladies complexes associées à la pollution de l'air

La pollution de l'air a incontestablement des effets délétères sur la santé (13). Une revue systématique a répertorié toutes les études publiées entre 1950 et 2007 ayant analysé les associations entre une exposition prolongée à un air ambiant pollué et le risque, à l'âge adulte, de mourir prématurément de façon non accidentelle ainsi que l'incidence de cancers, de maladies cardio-vasculaires et de pathologies respiratoires (14). Elle a conclu à une association positive pour ce qui concerne l'exposition à des particules fines (particules dont le diamètre est inférieur à 2,5 micromètres, ou PM 2,5, qui incluent également les particules très fines et ultrafines ou nanoparticules), celles reconnues comme étant les plus dangereuses pour la santé.

a) Pathologies respiratoires

Les particules fines dans l'air ambiant sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité tributaires de pathologies respiratoires. Le mécanisme sous-jacent implique l'induction d'une inflammation et d'un stress oxydant qui sont responsables de modifications anatomiques et fonctionnelles de tout l'arbre broncho-alvéolaire (6).

Le rôle du tabagisme et d'autres toxiques sur le risque de développer une bronchopneumopathie chronique obstructive a été décrit en détail dans un autre article de ce numéro spécial (15). Outre le tabagisme passif bien connu pour être responsable de recrudescence d'asthme chez les enfants (16), d'autres polluants volatils peuvent être responsables de pathologies respiratoires, inflammatoires et/ou allergiques, y compris chez les enfants en bas âge (17).

b) Maladies cardio-vasculaires

Les mécanismes par lesquels les particules fines de l'air ambiant contribuent à la survenue de maladies coronariennes et cérébro-vasculaires sont multiples (18). Ils impliquent une inflammation systémique, une activation de la coagulation avec un effet pro-thrombotique (19) et, également, un effet de translocation directe avec atteinte endothéliale des vaisseaux de la circulation systémique (18). Le rôle néfaste du tabac dans les maladies cardio-vasculaires est évidemment bien connu (20).

Une revue systématique récente a montré que le tabagisme passif peut être impliqué dans la détérioration du statut cardio-vasculaire des enfants, notamment en orientant le profil lipidique de façon défavorable en ce qui concerne les lipoprotéines LDL et en détériorant la fonction endothéliale des artères (21). Ces perturbations fonctionnelles sont susceptibles d'entraîner ultérieurement des anomalies structurelles et d'aboutir à des complications cardio-vasculaires.

c) Cancer

La pollution de l'air est connue pour être responsable de la survenue de cancers (9, 22). De nombreux carcinogènes potentiels ont été répertoriés dans l'air que nous respirons. Citons notamment : dans l'air atmosphérique («outdoor pollution»), les particules de carbone associées à des hydrocarbures polycycliques aromatiques; dans l'air domestique («indoor pollution»), la fumée du tabac (tabagisme passif), le formaldéhyde, des composés volatils organiques comme le benzène, des contaminants liés à divers cosmétiques (23). Ces toxiques sont susceptibles de stimuler les processus oxydatifs et de contribuer ainsi au dommage de l'ADN. Compte tenu de la voie d'entrée, il n'est pas étonnant que ces polluants atmosphériques contribuent principalement au développement de cancers pulmonaires. Néanmoins, d'autres cancers ont été également associés à des polluants de l'air ambiant, en ce compris le cancer du sein comme montré dans des études récentes (24).

d) *Maladies inflammatoires digestives*

Si les maladies complexes mentionnées ci-dessus sont sans aucun doute celles qui ont été les mieux étudiées en relation avec la pollution de l'air ambiant, d'autres pathologies, plus surprenantes, pourraient également être impliquées. Ainsi, des travaux récents suggèrent que la pollution de l'air pourrait aussi être associée à des maladies inflammatoires du tube digestif, un organe qui, pourtant en première analyse, paraît davantage exposé à des toxiques alimentaires qu'à des toxiques de l'air ambiant (25, 26).

RÔLE DES CONTAMINANTS DE L'EAU ET DE L'ALIMENTATION

La nourriture ne peut, bien souvent, être considérée comme totalement sûre et exempte d'effets néfastes pour la santé (27). L'étude de la sécurité alimentaire est rendue complexe par les multiples interférences possibles, en dehors des éventuelles contaminations par des bactéries, des virus et des toxines. Nous limiterons principalement notre analyse aux substances provenant de la pollution agro-industrielle (27). De nombreuses substances potentiellement toxiques peuvent contaminer les produits alimentaires, végétaux ou animaux, qu'ils soient d'origine terrestre ou d'origine marine (28). La plus grande source de contamination pourrait provenir de l'eau ingérée quotidiennement qui, dans certaines régions du monde, peut être polluée par différents toxiques, parfois en quantité importante (29). Ces toxiques, pris de façon régulière, pourraient être associés à des maladies complexes, mais force est de reconnaître que les liens sont moins bien étayés que ceux décrits précédemment avec la pollution de l'air. A nouveau, ce sont les maladies cardio-vasculaires (30) et les cancers (31-33) qui ont été l'objet des préoccupations principales. D'autres pathologies doivent cependant également être envisagées. C'est le cas de certaines maladies inflammatoires du tube digestif, influencées par le microbiote qui, lui-même, peut être modifié par l'alimentation (34).

1) *GRAISSES SATURÉES ET ACIDES GRAS TRANS*

Un excès d'apport en lipides, généré par l'industrie agro-alimentaire, a été incriminé dans la survenue des maladies cardio-vasculaires (35) et même des cancers (36). Plutôt que l'apport total en graisse, c'est la mauvaise qualité des graisses ingérées qui semble jouer un rôle néfaste. Ainsi, un excès de graisses saturées (avec, en corollaire, un déficit d'apport en acides gras mono- ou polyinsaturés), un rapport d'acides gras polyinsaturés oméga-6/oméga-3 trop élevé ou encore

une consommation excessive d'acides gras de type trans, ont été considérés comme pouvant être à l'origine de diverses pathologies complexes (35, 36). Les évidences épidémiologiques existent, mais sont de consistance imparfaite, et les essais cliniques de durée et de qualité suffisantes sont difficiles à réaliser dans le domaine de la nutrition et, donc, particulièrement rares et peu démonstratifs. Seul le régime dit méditerranéen a suffisamment de crédit pour diminuer le risque de maladies complexes comme les pathologies cardio-vasculaires, voire les cancers (37).

2) *PRODUITS ORGANIQUES*

Les POPs comportent des composés organiques halogénés lipophiles (dioxine, PCBs, pesticides chlorés, retardateurs de flamme) ou encore des organo-métaux (méthylmercure). Ces composés chimiques sont résistants à la dégradation aussi bien dans l'environnement que dans l'organisme, et tendent donc à s'accumuler dans la chaîne alimentaire (38, 39). Ils peuvent occasionner une variété d'effets pervers sur la santé, incluant la survenue de cancers, la dépression du système immunitaire, des troubles neuropsychiatriques, des perturbations endocriniennes (thyroïde, stéroïdes sexuels). Le rôle des POPs en tant que perturbateurs endocriniens, capables d'entraîner une hypofertilité masculine, est abordé dans un autre article de ce numéro (39). Certaines de ces anomalies provoquées par les POPs peuvent augmenter le risque de maladies chroniques complexes, comme l'hypertension artérielle, les maladies cardio-vasculaires et le diabète de type 2, comme rapporté par ailleurs (40). Durant la dernière décennie, des associations entre les POPs, comme les PCBs, les dioxines et les pesticides, d'une part, et divers facteurs de risque ou maladies cardio-vasculaires d'autre part, ont été rapportées dans l'espèce humaine (40). Plus récemment, ce concept émerge également avec des composés chimiques associés au plastique, comme les bisphénol A et les phtalates, dont des taux élevés ont été associés à un risque coronarien accru (41).

Comme beaucoup de ces polluants peuvent s'accumuler dans la graisse, leur présence pourrait expliquer l'apparent paradoxe d'un meilleur pronostic des sujets âgés en surpoids ou obèses (42). L'hypothèse a été émise que la masse grasse permettrait de stocker certains polluants toxiques lipophiles (comme les PCBs) qui ne pourraient, dès lors, pas aggraver d'autres organes plus nobles. Cette hypothèse est sous-tendue par le fait que ce paradoxe n'existe pas chez les personnes obèses avec des taux de POPs bas (plus le poids est élevé, plus la mortalité

est forte); au contraire, ce paradoxe est présent chez les sujets obèses avec des taux de POPs (notamment de PCBs) élevés (plus le poids est élevé, plus la mortalité est basse, dans ce sous-groupe particulier). Si l'on adhère à ce concept, on pourrait conclure, de manière un peu provocante, qu'il serait dangereux de faire maigrir des sujets obèses avec POPs élevés; en effet, une perte rapide du tissu adipeux mobiliserait les polluants lipophiles stockés dans les adipocytes et exposerait donc les sujets obèses à des taux circulants accrus, comme montré par une équipe du CHU de Liège (43), phénomène susceptible de déclencher diverses pathologies. Ces observations, intéressantes mais encore très préliminaires, méritent confirmation avant de tirer quelque conclusion définitive.

3) MÉTAUX

Certains métaux, en particulier les métaux lourds (aluminium, arsenic, cadmium, mercure, plomb), peuvent causer maladies dégénératives et vieillissement accéléré en cas d'exposition chronique. Le mécanisme sous-jacent implique la production de radicaux libres occasionnant un stress oxydant, lui-même responsable, par exemple, de maladies cardio-vasculaires (44).

De nombreux autres métaux, comme le fer, le cuivre, le chrome, le cobalt, peuvent également intervenir dans les réactions d'oxydo-réduction (45). A ce titre, ils possèdent la capacité de produire des radicaux libres comme l'anion superoxyde ou l'oxyde nitrique dans les milieux biologiques. Ces métaux, présents dans l'environnement, peuvent s'accumuler dans l'organisme. Ils induisent alors un stress oxydant avec formation d'espèces réactives oxygénées (en anglais, "Reactive Oxygen Species" ou ROS) qui peuvent submerger les mécanismes anti-oxydants contribuant à la protection naturelle endogène. Il peut alors en résulter des dommages de l'ADN, une peroxydation lipidique, des modifications structurales des protéines et d'autres effets néfastes susceptibles d'entraîner de nombreuses maladies. Ont été cités certains cancers, l'athérosclérose et les pathologies cardio-vasculaires, des maladies neurodégénératives, le diabète sucré, ou encore diverses pathologies inflammatoires (44, 45).

La pollution de la mer par des métaux lourds, dont le plus connu est le méthylmercure, pourrait être également la cause d'effets néfastes chez les gros consommateurs de poisson et, dès lors, faire perdre les avantages d'un apport riche en acides gras oméga-3 procuré par les poissons gras (46). Le plancton marin est capable de transformer le

mercure inorganique (Hg), résultant de la pollution industrielle, en méthylmercure, la seule forme capable de passer la barrière hémato-encéphalique et d'exercer des effets toxiques.

4) RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS

L'utilisation de médicaments à usage vétérinaire dans les centres de production de viande animale est indispensable pour la prévention et le traitement de certaines maladies. Ces médicaments pourraient rester à l'état de résidus dans la viande consommée et donc contaminer l'être humain (47). Depuis le scandale de la viande aux hormones, des mesures strictes ont été prises pour faire la chasse à ces pratiques frauduleuses. Les résidus d'antibiotiques ont été incriminés dans la survenue de certaines réactions allergiques et pourraient contribuer à la survenue de résistances. De manière générale, il faut, cependant, reconnaître les grands progrès réalisés au cours des dernières années pour ce qui concerne les mesures de surveillance de la qualité des denrées alimentaires (47).

En plus de la contamination des viandes par les médicaments, il y a aussi la contamination de l'eau par les médicaments et même par les drogues d'abus. Une équipe de toxicologues belges a publié des résultats étonnants concernant des résidus de cocaïne et de son métabolite dans les eaux usées et les eaux de surface, avec des variations régionales et saisonnières significatives (48).

INTERRELATIONS ENTRE NUTRITION ET POLLUANTS

Des travaux récents suggèrent qu'une alimentation appropriée pourrait, dans une certaine mesure, contrecarrer les effets délétères de certains polluants potentiellement toxiques (49). C'est le cas d'une alimentation riche en anti-oxydants capables de neutraliser, au moins en partie, le stress oxydatif causé par certains polluants de l'air ambiant, dont ceux liés au tabagisme (37) ou encore engendré par les métaux lourds (44). Les études bien faites manquent, cependant, pour valider parfaitement cette hypothèse. Certains travaux suggèrent, néanmoins, que les graisses alimentaires, consommées en grande quantité, pourraient accroître le risque de l'agression environnementale induite par les PCBs, tandis que d'autres facteurs alimentaires, dont un apport riche en anti-oxydants, pourraient jouer un rôle protecteur (50). Quoi qu'il en soit, des habitudes alimentaires différentes pourraient expliquer, en partie, la variabilité individuelle des effets toxiques des polluants, qu'ils provien-

nent de l'air ambiant ou de la nourriture, même si le rôle de la susceptibilité génétique est sans doute aussi déterminant.

INTERRELATIONS GÈNES-POLLUTION ET RÔLE DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE

Certains travaux ont étudié les interrelations entre la prédisposition génétique, d'une part, et les effets de la pollution de l'air ambiant, d'autre part.

La susceptibilité vis-à-vis des effets toxiques de la pollution de l'air («indoor» et «outdoor») varie selon les individus. L'importance du rôle du stress oxydant en relation avec de nombreux toxiques a été rappelée à plusieurs reprises dans le cadre de cet article. Il a été suggéré que la susceptibilité pourrait être accrue chez les personnes porteuses de certains variants de gènes impliqués dans les processus anti-oxydants (comme le gène codant pour la glutathion S-transférase P1). Cependant, les résultats de la littérature sont assez disparates et ne permettent pas actuellement de décider quel polluant interfère de façon significative avec quel gène (51).

Ces interrelations restent mal connues en ce qui concerne les polluants de l'air ambiant et les maladies respiratoires (52). Les études du génome (i.e. polymorphismes nucléotidiques ou «single nucleotide polymorphisms»), de l'épigénome (i.e. méthylation des gènes), du transcriptome (i.e. expression de l'ARN messager) et du microARNome (i.e. expression des microARN) permettront sans doute de mieux comprendre les effets individuels des polluants atmosphériques sur l'arbre broncho-alvéolaire et les maladies complexes qui peuvent en résulter. Il s'agit là d'une première étape avant de tester, à l'échelle individuelle, des interventions spécifiques contre les effets toxiques de la pollution de l'air (52).

Dans le domaine des effets des polluants sur les maladies cardio-vasculaires, une série d'études ont également analysé les interactions gènes-environnement. La plupart de ces travaux se sont focalisés sur les polymorphismes fonctionnels ou sur certains gènes candidats. Les résultats actuels ne sont cependant guère consistants entre les différentes cohortes analysées, de telle sorte que des études complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir éventuellement tirer des conclusions utiles en pratique clinique (53).

Certains facteurs génétiques pourraient modifier les caractéristiques toxicocinétiques (processus de captation, biotransformation, distribution et élimination des polluants incriminés) et donc modifier fondamentalement le risque de mala-

dies lors de l'exposition chronique à certaines substances potentiellement toxiques. Les données à ce sujet sont cependant assez fragmentaires jusqu'à présent, mais il semble que ce type d'interférence génétique pourrait jouer un rôle dans les intoxications au fer et au mercure et expliquer la grande variabilité inter-individuelle dans les réponses observées (54). Des travaux complémentaires sont nécessaires pour mieux caractériser ce phénomène (toxicogénomique).

Enfin, diverses études ont montré que l'exposition à des toxiques environnementaux est susceptible de modifier les marques épigénétiques (52), et ce, dès la vie *in utero* (55). Le rôle de l'épigénétique dans les maladies complexes a été décrit en détail dans un autre article de ce numéro (56). Des études *in vitro*, chez l'animal et chez l'homme ont identifié plusieurs classes de composés chimiques qui peuvent modifier les marques épigénétiques. C'est le cas de métaux (cadmium, arsenic, nickel, chrome, mercure), de polluants de l'air ambiant (particules fines, benzène), ou encore de perturbateurs endocriniens (diéthylstilbestrol, bisphénol A, POPs, dioxine) (57, 58). La plupart des travaux réalisés se sont centrés sur la méthylation de l'ADN alors que peu d'études ont analysé les effets des composés chimiques environnementaux sur les modifications des histones et sur les modifications des microARNs (56). Il reste cependant beaucoup d'incertitude quant au fait de savoir quelles modifications épigénétiques induites par des polluants environnementaux sont susceptibles d'induire des maladies complexes (dont les allergies) et il s'agit assurément là d'un champ d'investigations prometteur pour l'avenir (58, 59).

RÔLE DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE EN MÉDECINE ENVIRONNEMENTALE

Le médecin généraliste, dans sa fonction de première ligne, est sous doute un des mieux placés pour dépister certains types de pollution domestique, voire professionnelle, et pour sensibiliser la population à cet égard (60). Cette approche fait partie de la médecine préventive, une facette de la profession qui prend de plus en plus d'importance par rapport à la médecine curative. Ainsi, le médecin généraliste doit certainement jouer un rôle essentiel dans la prévention des pathologies respiratoires en relation avec un environnement polluant, en ce compris la lutte contre le tabagisme passif (61). La visite à domicile demeure une prérogative du médecin généraliste et l'intérêt d'une action préventive directement sur le lieu de vie a été démontré. Il

s'agit notamment d'agir sur le mode de chauffage ou encore de cuisson des aliments (62, 63). Diverses enquêtes ont cependant montré que les praticiens sont imparfaitement formés et sensibilisés à la médecine environnementale (64, 65). Des efforts doivent donc être faits dans ce sens, à la fois dans le cursus des études et dans les réunions médicales ultérieures de formation continuée.

CONCLUSION

L'environnement joue un rôle majeur sur le développement des maladies complexes. Les conséquences de la société industrielle font en sorte que l'être humain est exposé à toute une série de polluants, provenant de l'air respiré ou de la nourriture (y compris l'eau) ingérée. Ces polluants exercent des effets délétères, notamment en stimulant le stress oxydant, et sont capables de contribuer au déclenchement de maladies complexes comme diverses affections respiratoires, des maladies cardio-vasculaires, des cancers, des allergies et des pathologies inflammatoires chroniques.

Les recherches futures devront avoir comme objectifs de mieux comprendre les interrelations entre les gènes et l'environnement et de mieux cerner les effets des modifications épigénétiques exercées par les polluants. Ce n'est qu'à ce prix que l'on comprendra mieux la susceptibilité individuelle vis-à-vis de la survenue de maladies complexes face à un environnement potentiellement toxique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Bours V.— Editorial. Maladies complexes: les interactions gènes-environnement au problème de santé publique *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 217-219.
2. Libioulle C, Bours V.— Les maladies complexes : l'importance de la génétique. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 220-225.
3. Prüss-Ustün A, Vickers C, Haefliger P, Bertollini R.— Knowns and unknowns on burden of disease due to chemicals : a systematic review. *Environ Health*, 2011, **10**, 9.
4. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL.— Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health*, 2008, **23**, 1-37.
5. Scantamburlo G, Scheen AJ.— Rôle du stress psychosocial dans les maladies complexes. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 234-242.
6. Anderson JO, Thundiyil JG, Stolbach A.— Clearing the Air : a review of the effects of particulate matter air pollution on human health. *J Med Toxicol*, 2011, Dec 23. [Epub ahead of print].
7. Dominici F, Peng RD, Barr CD, Bell ML.— Protecting human health from air pollution: shifting from a single-pollutant to a multipollutant approach. *Epidemiology*, 2010, **21**, 187-194.
8. Douglas MJ, Watkins SJ, Gorman DR, Higgins M.— Are cars the new tobacco? *J Public Health (Oxf)*, 2011, **33**, 160-169.
9. Sørensen M, Autrup H, Møller P, et al.— Linking exposure to environmental pollutants with biological effects. *Mutat Res*, 2003, **544**, 255-271.
10. Vincent M, Chemarin C.— Impact sanitaire de la pollution particulaire minérale à l'intérieur des locaux. *Rev Mal Respir*, 2011, **28**, 496-502.
11. Viegi G, Simoni M, Scognamiglio A, et al.— Indoor air pollution and airway disease. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, **8**, 1401-1415.
12. Trédaniel J, Savinelli F, Vignot S, et al.— Conséquences du tabagisme passif chez l'adulte. *Rev Mal Respir*, 2006, **23** (Suppl 2), 4S67-4S73.
13. Kampa M, Castanas E.— Human health effects of air pollution. *Environ Pollut*, 2008, **151**, 362-367.
14. Chen H, Goldberg MS, Villeneuve PJ.— A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic diseases. *Rev Environ Health*, 2008, **23**, 243-297.
15. Corhay JL, Frusch N, Louis R.— Interrelations génétique-environnement : la broncho-pneumopathie chronique obstructive. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 292-297.
16. Metsios GS, Flouris AD, Koutedakis Y.— Passive smoking, asthma and allergy in children. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2009, **8**, 348-352.
17. Fuentes-Leonarte V, Tenias JM, Ballester F.— Levels of pollutants in indoor air and respiratory health in preschool children : a systematic review. *Pediatr Pulmonol*, 2009, **44**, 231-243.
18. Campen MJ, Lund A, Rosenfeld M.— Mechanisms linking traffic-related air pollution and atherosclerosis. *Curr Opin Pulm Med*, 2012, **18**, 155-160.
19. Franchini M, Mannucci PM.— Thrombogenicity and cardiovascular effects of ambient air pollution. *Blood*, 2011, **118**, 2405-2412.
20. Huxley RR, Woodward M.— Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*, 2011, **378**, 1297-1305.
21. Metsios GS, Flouris AD, Angioi M, Koutedakis Y.— Passive smoking and the development of cardiovascular disease in children : a systematic review. *Cardiol Res Pract*, 2011, pii, 587650.
22. Chameides WL.— Environmental factors in cancer: focus on air pollution. *Rev Environ Health*, 2010, **25**, 17-22.
23. Irigaray P, Newby JA, Clapp R, et al.— Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer : an overview. *Biomed Pharmacother*, 2007, **61**, 640-658.
24. Wei Y, Davis J, Bina WF.— Ambient air pollution is associated with the increased incidence of breast cancer in US. *Int J Environ Health Res*, 2012, **22**, 12-21.
25. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, et al.— The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution : a novel association. *Am J Gastroenterol*, 2010, **105**, 2412-2419.
26. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K.— Ambient air pollution correlates with hospitalizations for inflammatory bowel disease : an ecologic analysis. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, **17**, 1138-1145.
27. Borchers A, Teuber SS, Keen CL, Gershwin ME.— Food safety. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010, **39**, 95-141.

28. Kantiani L, Llorca M, Sanchis J, et al.— Emerging food contaminants : a review. *Anal Bioanal Chem*, 2010, **398**, 2413-2427.
29. Ritter L, Solomon K, Sibley P, et al.— Sources, pathways, and relative risks of contaminants in surface water and groundwater : a perspective prepared for the Walkerton inquiry. *J Toxicol Environ Health A*, 2002, **65**, 1-142.
30. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS.— A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*, 2009, **169**, 659-669.
31. Milner JA.— Diet and cancer : facts and controversies. *Nutr Cancer*, 2006, **56**, 216-224.
32. Ross SA.— Evidence for the relationship between diet and cancer. *Exp Oncol*, 2010, **32**, 137-142.
33. Sung B, Prasad S, Yadav VR, et al.— Cancer and diet: How are they related ? *Free Radic Res*, 2011, **45**, 864-879.
34. Greer JB, O'Keefe SJ.— Microbial induction of immunity, inflammation, and cancer. *Front Physiol*, 2011, **1**, 168.
35. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, et al.— Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, **7**, CD002137.
36. Gerber M.— Background review paper on total fat, fatty acid intake and cancers. *Ann Nutr Metab*, 2009, **55**, 140-161.
37. Pauwels EK.— The protective effect of the Mediterranean diet : focus on cancer and cardiovascular risk. *Med Princ Pract*, 2011, **20**, 103-111.
38. Carpenter DO.— Health effects of persistent organic pollutants : the challenge for the Pacific Basin and for the world. *Rev Environ Health*, 2011, **26**, 61-69.
39. Dewalque L, Charlier C.— La fertilité masculine menacée par la présence de perturbateurs endocriniens dans l'environnement ? *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 243-249.
40. Scheen AJ, Paquot N.— Le diabète de type 2 : voyage au coeur d'une maladie complexe. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 326-331.
41. Lind L, Lind PM.— Can persistent organic pollutants and plastic-associated chemicals cause cardiovascular disease ? *J Intern Med*, 2012, Feb 28. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02536.x. [Epub ahead of print].
42. Hong NS, Kim KS, Lee IK, et al.— The association between obesity and mortality in the elderly differs by serum concentrations of persistent organic pollutants : a possible explanation for the obesity paradox. *Int J Obes (Lond)*, 2011, Sep 27. doi : 10.1038/ijo.2011.187. [Epub ahead of print].
43. Charlier C, Desaive C, Plomteux G.— Human exposure to endocrine disrupters : consequences of gastroplasty on plasma concentration of toxic pollutants. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, **26**, 1465-1468.
44. Alissa EM, Ferns GA.— Heavy metal poisoning and cardiovascular disease. *J Toxicol*, 2011, 870125. Epub 2011 Sep 8.
45. Jomova K, Valko M.— Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 2011, **283**, 65-87.
46. Bushkin-Bedient S, Carpenter DO.— Benefits versus risks associated with consumption of fish and other seafood. *Rev Environ Health*, 2010, **25**, 161-191.
47. Reeves PT.— Drug residues. *Handb Exp Pharmacol*, 2010, **199**, 265-290.
48. van Nuijs AL, Pecceu B, Theunis L, et al.— Spatial and temporal variations in the occurrence of cocaine and benzoylecgonine in waste- and surface water from Belgium and removal during wastewater treatment. *Water Res*, 2009, **43**, 1341-1349.
49. Hennig B, Ormsbee L, McClain CJ, et al.— Nutrition Can Modulate the Toxicity of Environmental Pollutants: Implications in Risk Assessment and Human Health. *Environ Health Perspect*, 2012, Feb 22. [Epub ahead of print].
50. Majkova Z, Oesterling E, Toborek M, Hennig B.— Impact of nutrition on PCB toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2008, **25**, 192-196.
51. Minelli C, Wei I, Sagoo G, et al.— Interactive effects of antioxidant genes and air pollution on respiratory function and airway disease : a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 2011, **173**, 603-620.
52. Holloway JW, Savarimuthu Francis S, Fong KM, Yang IA.— Genomics and the respiratory effects of air pollution exposure. *Respirology*, 2012, Mar 8. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02164.x. [Epub ahead of print].
53. Zanobetti A, Baccarelli A, Schwartz J.— Gene-air pollution interaction and cardiovascular disease : a review. *Prog Cardiovasc Dis*, 2011, **53**, 344-352.
54. Gundacker C, Gencik M, Hengstschläger M.— The relevance of the individual genetic background for the toxicokinetics of two significant neurodevelopmental toxicants: mercury and lead. *Mutat Res*, 2010, **705**, 130-140.
55. Bollati V, Baccarelli A.— Environmental epigenetics. *Heredity (Edinb)*, 2010, **105**, 105-112.
56. Scheen AJ, Junien C.— Epigénétique, interface entre environnement et gènes : rôle dans les maladies complexes. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 250-257.
57. Baccarelli A, Bollati V.— Epigenetics and environmental chemicals. *Curr Opin Pediatr*, 2009, **21**, 243-251.
58. Pacheco KA.— Epigenetics mediate environment : gene effects on occupational sensitization. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012, **12**, 111-118.
59. Vandegehuchte MB, Janssen CR.— Epigenetics and its implications for ecotoxicology. *Ecotoxicology*, 2011, **20**, 607-624.
60. Giet D, Pestiaux D, Schetgen M.— La Médecine générale du XXI^e siècle. *Bull Mem Acad R Med Belg*, 2008, **163**, 425-431.
61. Harber P.— Primary care role in preventing occupational and environmental respiratory disease. *Prim Care*, 1994, **21**, 291-311.
62. Ramanakumar AV, Parent ME, Siemiatycki J.— Risk of lung cancer from residential heating and cooking fuels in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol*, 2007, **165**, 634-642.
63. Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, Hertel O, et al.— Predictors of indoor fine particulate matter in infants' bedrooms in Denmark. *Environ Res*, 2011, **111**, 87-93.
64. Hamilton WJ, Ryder DJ, Cooper HP, et al.— Environmental health : a survey of Texas primary care physicians. *Tex Med*, 2005, **101**, 62-70.
65. Nicotera G, Nobile CG, Bianco A, Pavia M.— Environmental history-taking in clinical practice : knowledge, attitudes, and practice of primary care physicians in Italy. *J Occup Environ Med*, 2006, **48**, 294-302.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et
Maladies métaboliques, CHU de Liège, 4000 Liège,
Belgique.
Email : Andre.Scheen@chu.ulg.ac.be