

SANTÉ ET ENVIRONNEMENT UN NOUVEAU DÉFI DE SANTÉ PUBLIQUE.

Congrès CIPIQ-S

16-17 novembre 2023

○ *Dr.J.Pauluis*



Merci au Pr. J-P. Bourguignon



Cette présentation est dédiée à notre collègue et ami, Jean-Pierre Bourguignon (1950-2019).

Il était Professeur à l'Université de Liège depuis 1993 et Directeur de l'Unité de Neuroendocrinologie jusqu'à sa retraite en 2015.

C'était un pionnier dans la recherche concernant le contrôle du développement par les hormones.

Rapidement, il identifia le besoin d'informer le public sur les dangers que représentent

les perturbateurs endocriniens pour la santé de l'enfant et de l'adolescent et guida cette mission sur le plan national et international.

Avec détermination, jusqu'à ses derniers jours, il rédigea un livre pour informer le citoyen.

Conflits d'intérêt en rapport avec la présentation

Honoraires de conférence : Néant.

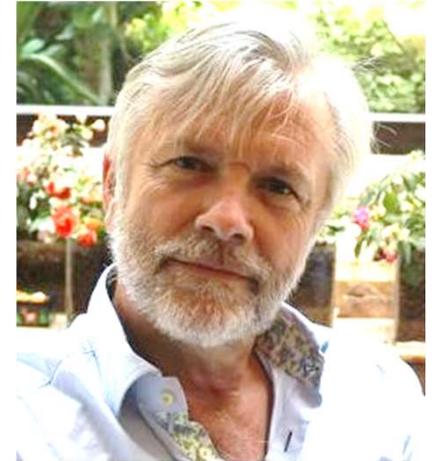
Participation à un « Advisory Board » : Néant.

Etudes cliniques sponsorisées en cours : Néant.

Consultance :

- Responsable de la Cellule Environnement de le Société Scientifique de Médecine Générale.
- Co-responsable pour le compte du SPF SANTE PUBLIQUE, SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE ET ENVIRONNEMENT (cellule nationale en environnement-santé NEHAP) du projet de formation et spécialisation des professionnels de la santé à la médecine environnementale et à la santé environnementale (2013).
- FORPROTES: **Formation des professionnels de terrain sur les enjeux de santé-environnement.** Région Wallonne.
- EH-MODUL: « Projet de création de modules de formation en médecine environnementale destinés aux professionnels de la santé » projet pour le compte du service public fédéral santé publique, sécurité de la chaîne alimentaire et environnement, pour la cellule nationale en santé-environnement (NEHAP).

Voyages-Congrès : Néant.



GROSSESSE ET ENVIRONNEMENT

- Etat des lieux.
- Droits et devoirs environnementaux du médecin.
- Schéma: qu'est-ce que la médecine environnementale?
- Le 6 défis (et plus) posés par les perturbateurs endocriniens.
- Conclusions



Conflits d'intérêt en rapport avec la présentation

Aucun conflit d'intérêt

Coordination et mise en œuvre de projets :

- Pour le compte de la Cellule Nationale Environnement Santé dans le cadre du Plan d'action national environnement santé (www.nehap.be) (sous la coordination du SPF Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement) :
 - Co-responsable d'une étude de faisabilité relative à la formation et spécialisation de professionnels de la santé à la médecine environnementale et à la santé environnementale (2013).
 - Coordination du projet EH-MODUL: « Projet de création de modules de formation en médecine environnementale destinés aux professionnels de la santé ».
- Pour le compte de la Région wallonne dans le cadre du Plan d'action régional environnement-santé (2019-2023), plan ENVleS :
 - Coordination du projet FORPROTES: **Formation des professionnels de terrain sur les enjeux de santé-environnement.**
 - Coordination du projet AD'AIR: développement d'outils d'aide à la décision en relation avec la qualité de l'air intérieur dans les écoles et habitations.



ÉTAT DES LIEUX.



ASSEMBLEE GENERALE DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTÉ

CHEMICALS AND HEALTH:
RISKS AND HOW TO COUNTERACT
15 MAI 2019



NUTRINET

- Le risque de diabète type 2 est réduit de 35% chez les plus gros consommateurs de produits bio. (label AB)
 - Moins de cancer moins de diabète.
 - Grande cohorte d'épidémiologie nutritionnelle 170 000 volontaires.
 - 33.2536 membres de la cohorte. (questionnaire)
 - Etude prospective.
 - Cinq groupes (proportion bio) ans de suivi.
 - Correction en fonction de: statut économique, activité physique, IMC, qualité de l'alimentation, tabagisme, alcool.
 - Femmes > hommes (détoxification différente?)
- *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity; 9 novembre 2020.*



PLAN NATIONAL PERTURBATEUR ENDOCRIENS (NAPED) 2022-2026.

- Action a1: Accroître la sensibilisation des autorités compétentes et du monde politique à la problématique des Pes. (RW-FORPROTES)
- Action a2: Coordonner et renforcer les actions de sensibilisation à destination du grand public, et plus particulièrement des publics vulnérables.
- Action a4: Proposer des outils de formation sur les Pes adaptés aux différents publics. (RW-FORPROTES)



2. INTRODUCTION: contexte international

Margaret Chan, Directrice de L'OMS - 28 avril 2011 :

« la catastrophe au ralenti des maladies non transmissibles peut submerger même les nations les plus riches si les causes profondes de l'épidémie, qui sont principalement liées aux modes de vie ne sont pas abordés. »

Par ex: « les taux d'obésité dans le monde entier ont presque doublés depuis 1980! »



Selon une estimation mondiale, plus de 24% des troubles et des maladies qui affectent l'homme sont imputables aux facteurs environnementaux (10) et l'environnement joue un rôle dans 80% des maladies les plus mortelles, dont le cancer, les maladies respiratoires et cardiovasculaires

World Health Organization. 2006. Preventing disease through healthy environments - towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva: World Health Organization.



ESPÉRANCE DE VIE EN BONNE SANTÉ (1/2)

- Le terme «pathologie de civilisation» désigne les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'obésité, les troubles de la reproduction féminine et masculine, les troubles du développement neurologique et cognitif et les maladies liées au système immunitaire.
- L'incidence des cancers et la prévalence du diabète, du syndrome métabolique, de l'obésité, des allergies et des problèmes de fertilité ont augmentés.

Conseil supérieur de la santé, Hygiène de l'environnement physico-chimique (limitation de l'exposition aux agents mutagènes ou perturbateurs endocriniens) et importance des expositions en début de vie, Mai 2019, CSS n° 9404.



ESPÉRANCE DE VIE EN BONNE SANTÉ (2/2)

- Aux Pays-Bas, l'espérance de vie sans maladie chronique a diminué en 51.4 en 1985 à 48.1 ans en 2012 pour les hommes et de 48.8 en 1985 à 40.5 ans en 2012 pour les femmes.

Galenkamp et al., 2013 in CSS n°9404 p.9



Recrudescence importante des pathologies endocriniennes

Maladies métaboliques

Diabète type 2

1995
30 millions de
personnes
diabétiques

2013
347 millions de
personnes
diabétiques

Obésité infantile

Maladie
chronique et
neurochimique.
Des produits
dérèglent
relation faim /
satiété

En 15 ans,
augmentation
de 300%

Recrudescence importante des pathologies endocriniennes

Sphère génitale

Cancer

En 15 ans,
Augmentation de 100%
des nouveaux cas (seins,
prostate, testicules)

Infertilité, stérilité

Pertes de
spermatozoïdes sains,
endométrioses,
grossesses assistées, ...

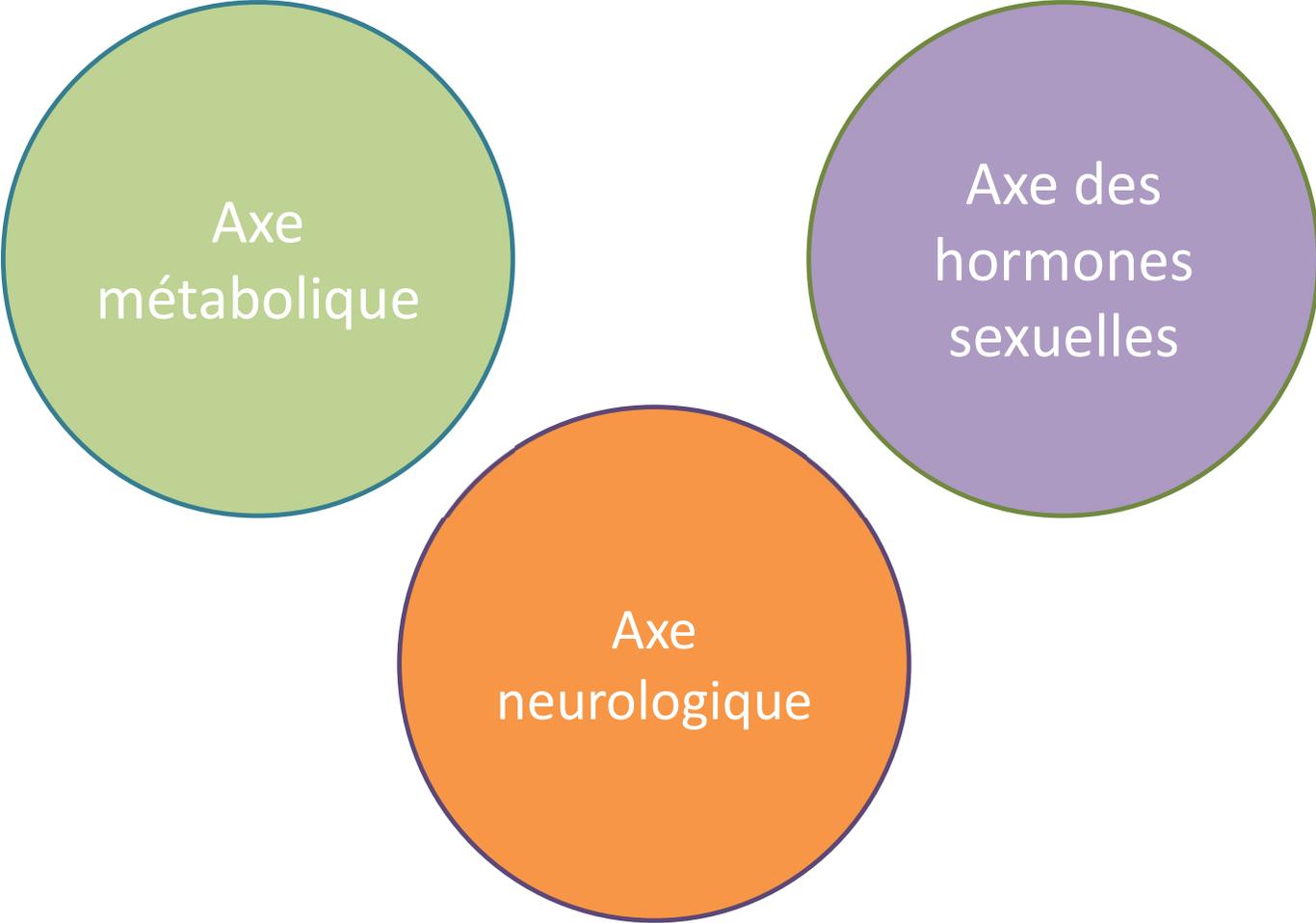
Recrudescence importante des pathologies endocriniennes

Atteinte neurologique

Trouble de la sphère autistique

En 40 ans,
Augmentation de 1700%

Trois axes sont concernés par les PE

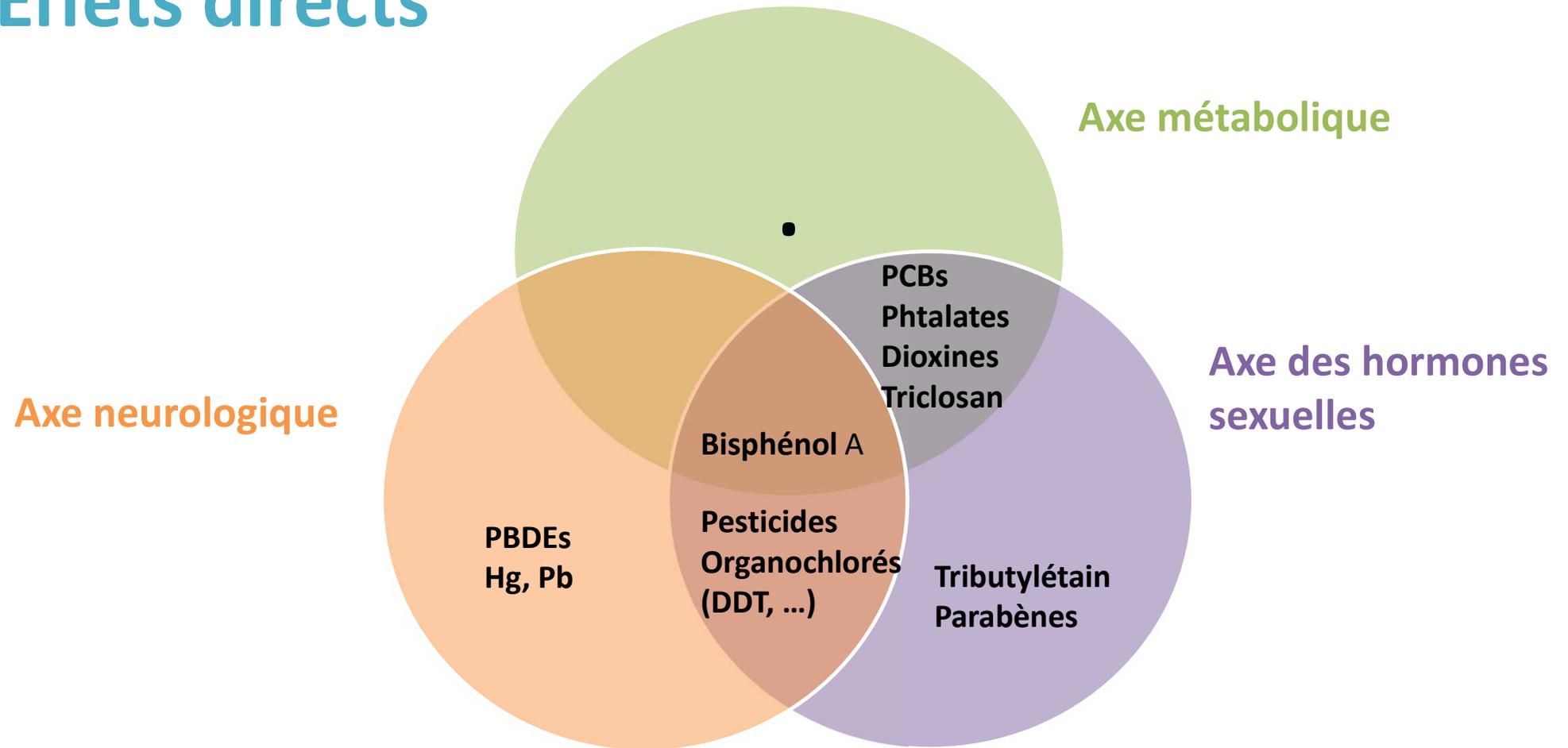


Axe
métabolique

Axe des
hormones
sexuelles

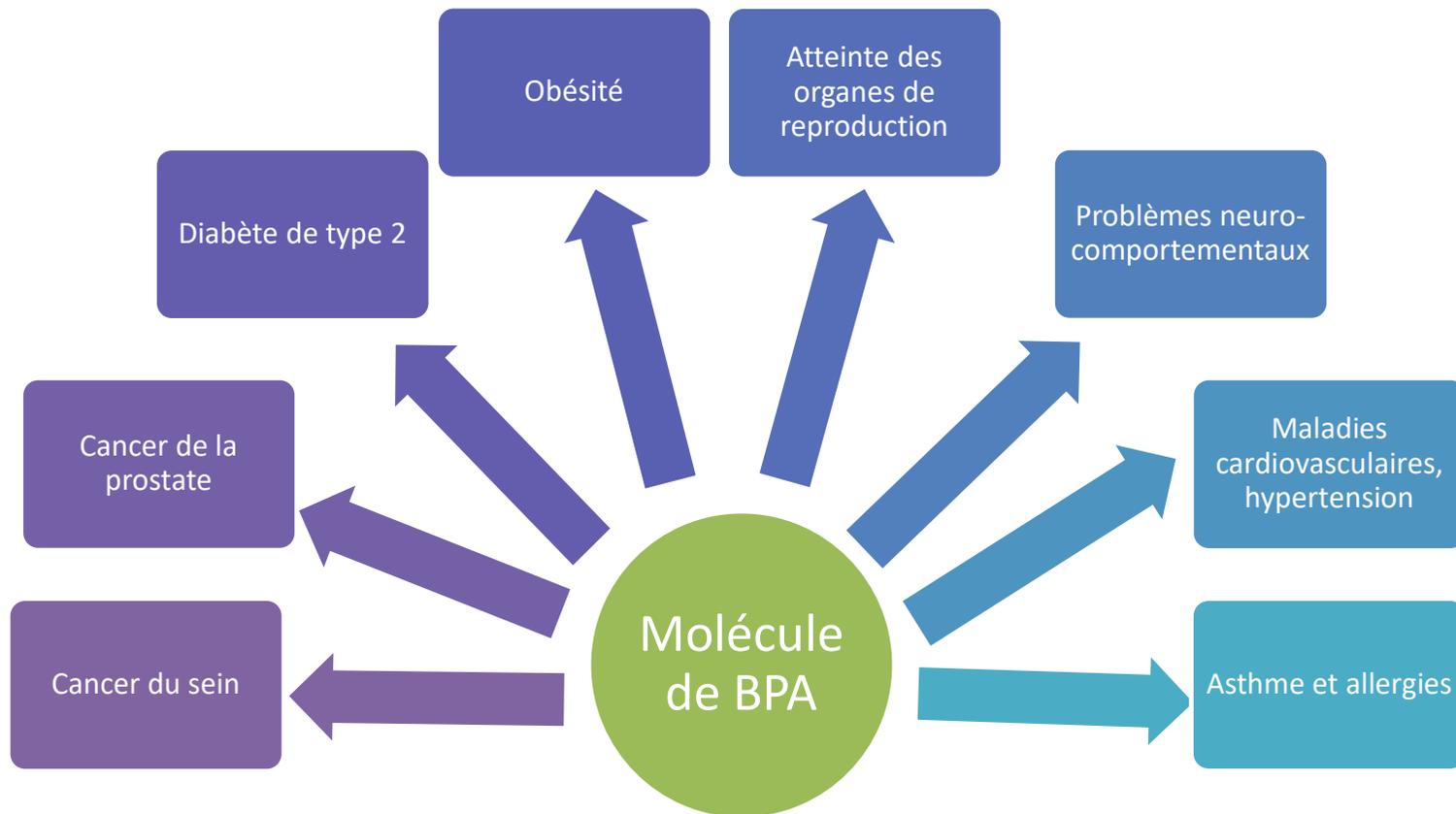
Axe
neurologique

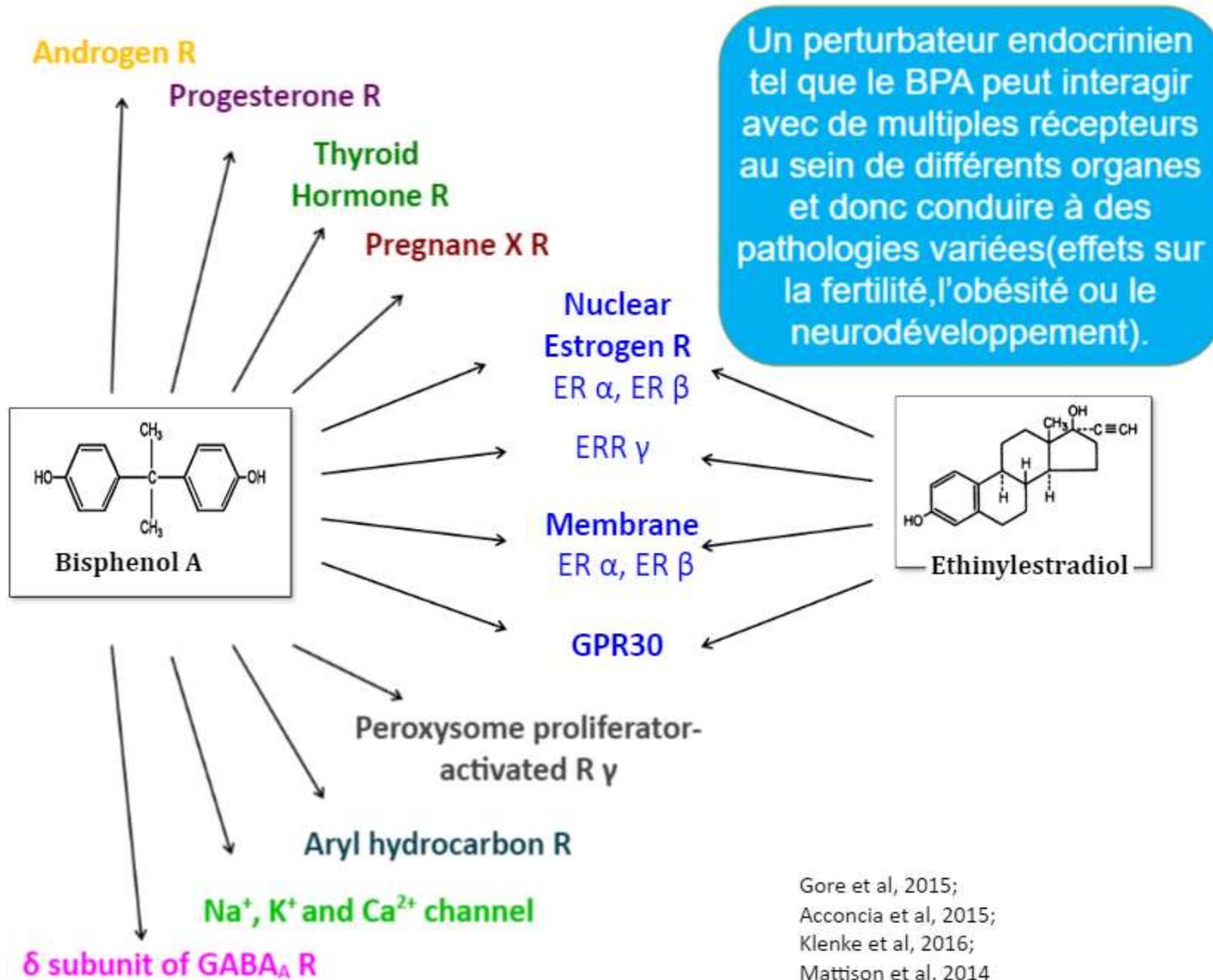
Effets directs



Le BPA agit selon 3 axes !

Exemple : BPA / Maladies





DROITS ET DEVOIRS ENVIRONNEMENTAUX DU MÉDECIN.

.



« Quand une chose est nouvelle, on dit que ce n'est pas vrai. Plus tard, quand cette vérité est devenue évidente, on dit que de toute manière, ce n'est pas important. Et quand cette importance ne peut être niée, on dit que de toute manière, ce n'est pas nouveau. »

Montaigne 1533-1592



L'ARRÊT « HÉDREUL » 25 FÉVRIER 1997 1^{RE} CHAMBRE CIVILE DE LA COUR DE CASSATION.FRANCE.

- « *Le médecin est tenu d'une obligation particulière d'information vis-à-vis de son patient et il lui incombe de prouver qu'il a exécuté cette obligation.* »
- renversement de la charge de la preuve de l'information.
- Notion de risque connu. (colonoscopie)
 - *Santé-environnement = gestion de l'incertitude*



22 AOÛT 2002.LOI RELATIVE AUX DROITS DU PATIENT.

- *Art.7.§1er. Le patient a droit, de la part du praticien professionnel, à toutes les informations qui le concernent et peuvent lui être nécessaires pour comprendre son état de santé et son évolution probable.*



SOURCE PRINCIPALE.

Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.(ANAES) France

Information des patients.

Recommandation destinées aux médecins.

Mars 2000

Sauf italique!



L'OBLIGATION D'INFORMATION.

- Élément central de la relation de confiance médecin-patient
 - éclaire le patient sur son état de santé
 - lui permet de prendre des décisions en connaissance de cause
 - d'accepter ou refuser des actes...
 - *D'accepter ou de refuser des risques environnementaux ??*



LA PRODUCTION D'IGNORANCE.

- Les sociologues évoquent trois processus complémentaires et fréquents pour évoquer la marginalisation des dossiers. (en l'occurrence celui du distilbène.)
- 1-« *l'absence d'identification des populations exposées*
- 2-*la faible accumulation et diffusion des connaissances*
- 3-*la singularisation durable du dossier »*
- Cette analyse explique la situation rencontrée à Mellery et l'échec du suivi médical.
- (voir Sciences Sociales et Santé,Vol.34,n°3,p 48 septembre 2016. E.Fillion, D.Torny. « *Un précédent manqué: le distilbène et les perturbateurs endocriniens. Contribution à une sociologie de l'ignorance.*)



NÉCESSITÉ DE COHÉRENCE DE L'INFORMATION

- notion de synthèse des données médicales.
- « il est recommandé que cette synthèse soit faite par un médecin unique ».
- données hiérarchisées, validées.
- « précisant les risques graves, y compris exceptionnels ainsi que les signes d'alerte ».



INFORMATION ET TRANSPARENCE. SOURCE. PR G.SOKAL BUREAU NATIONAL DE L ORDRE DES MÉDECINS. LE GÉNÉRALISTE 31 MARS 1999.

- « Il est du devoir du médecin d'avertir sans ambages et dans une pleine transparence, c'est-à-dire en ne celant aucun renseignement valable et utile, toute personne du risque auquel elle est exposée suite à la pollution de l'environnement. Il est tout autant de son devoir, comme celui de tout citoyen, d'en avertir les autorités responsables. »



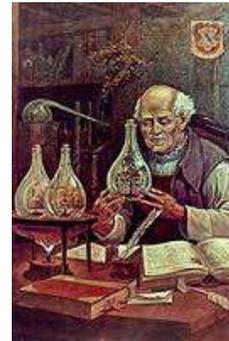
QU'EST CE QUE LA MÉDECINE ENVIRONNEMENTALE?



DE NOUVEAUX PARADIGMES: DE NOUVEAUX DÉFIS!

- « C'est la dose qui fait le poison »

Paracelse 1493-1541



- « C'est l'âge, l'association avec d'autres toxiques et/ou la dose qui sont appliqués qui font le poison »

- **Le modèle toxicologique habituel est obsolète!**

! En moyenne: 300 xénobiotiques dans le cordon ombilical.

Pour un tiers des substances testées humains et rongeurs n'ont pas la même sensibilité! « L'homme n'est pas un gros rat » Habert et al.,2014a

148.000 substances / 4600 > 1 tonne(EU)/ 7% avec données de toxicité complètes..

1000 nouvelles par an!



Perturbateur endocrinien (PE)

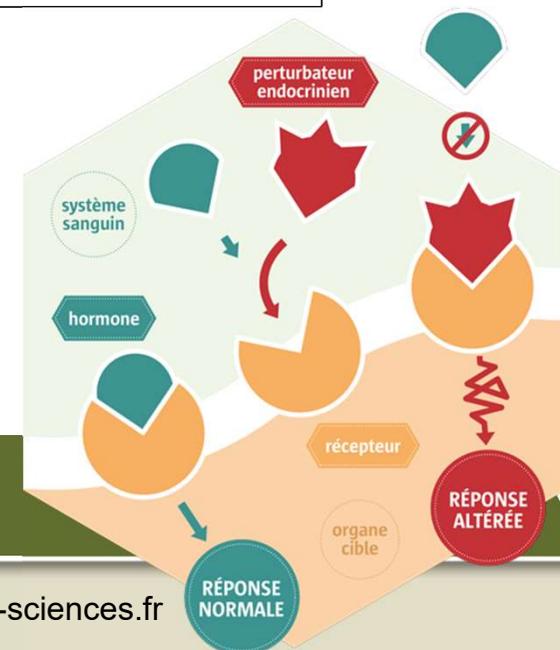
Définition de l'OMS (2002)

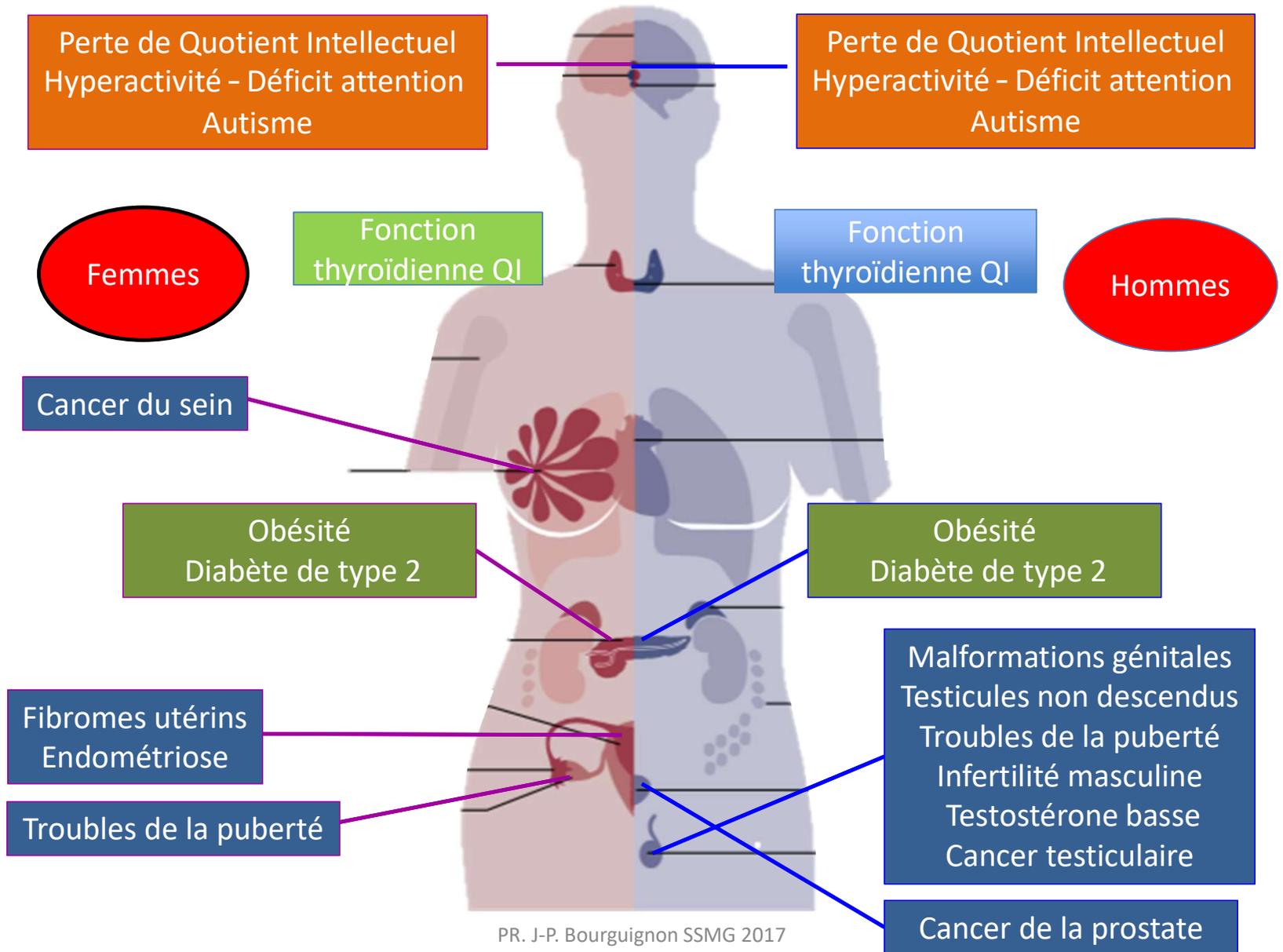
Substance ou mélange exogène qui altère une ou des fonctions du système endocrinien et qui par conséquent cause des effets néfastes chez un organisme intact **ou sa progéniture ou (sous-)population.**

Peut interférer avec

- la synthèse,
- la sécrétion,
- le transport,
- la liaison,
- l'action et/ou
- l'élimination

d'hormones
naturelles



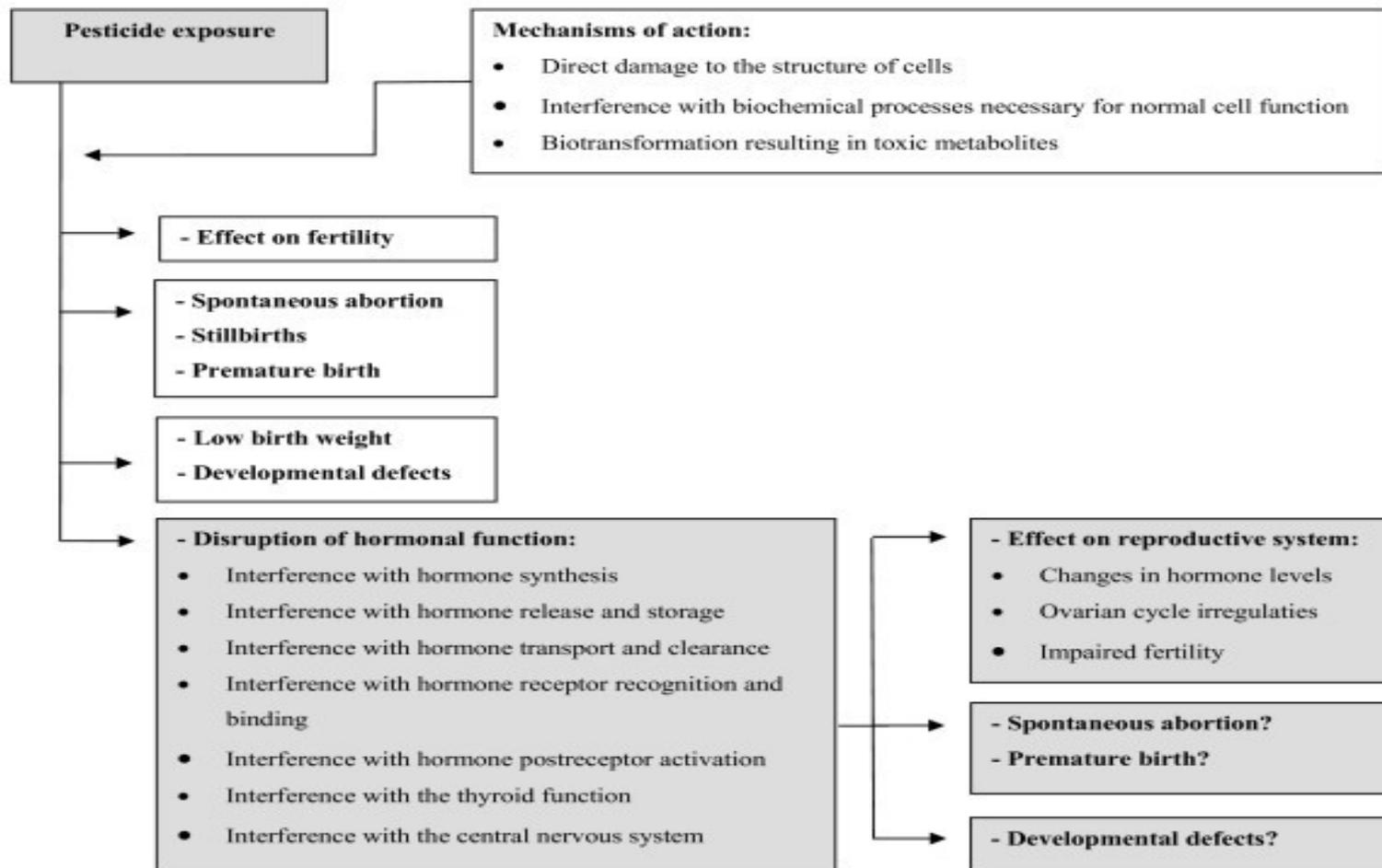


EFFETS DIRECTS



EFFETS INDIRECTS
(épigénétiques)

FEMALE REPRODUCTIVE HEALTH ENDPOINTS



Bretveld et al. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2006 4:30.

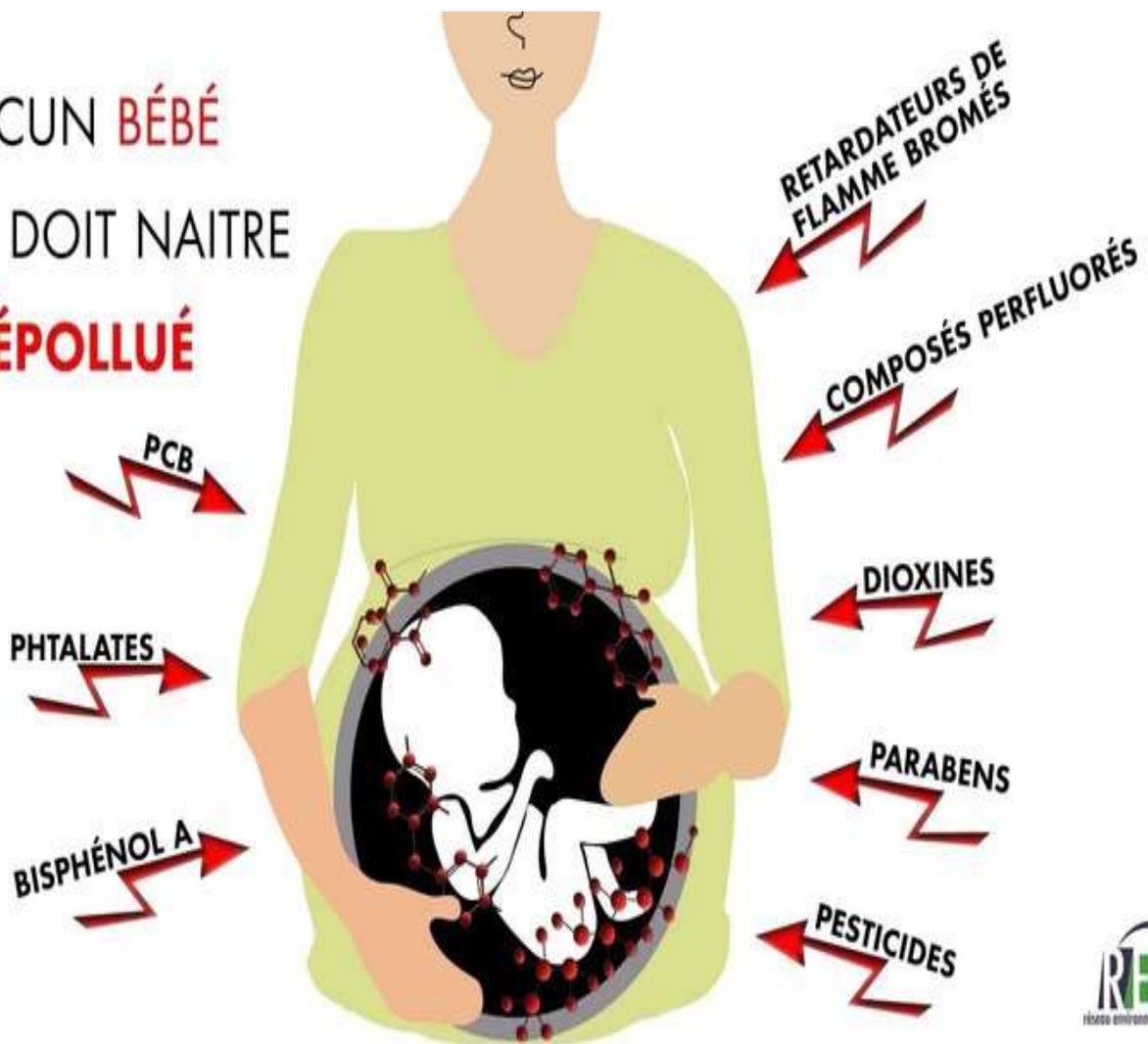


Effets indirects (épigénétiques)

Changements dans l'activité des gènes sans modification de la séquence d'ADN (\neq génétique).

C'est
l'objet
de
notre
atelier

AUCUN BÉBÉ
NE DOIT NAÎTRE
PRÉPOLLUÉ



Bisphénol A
Cancers du sein, de la prostate, maladies cardio-vasculaires, obésité, baisse de la qualité du sperme, puberté précoce, troubles du comportement...

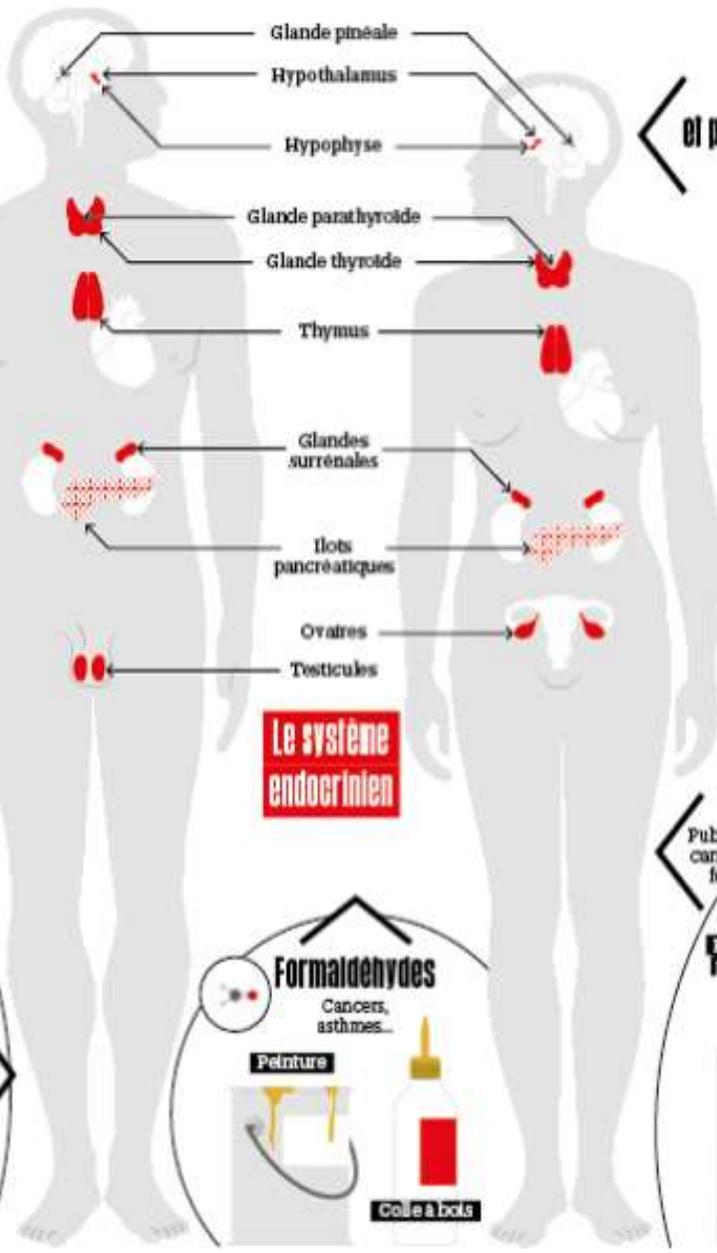
Film alimentaire
Boîtes de conserve
Cigarettes
Bouteilles plastique
Pots de yaourt
Lentilles de contact
Tickets de caisse

Pesticides
Cancers (testicules, prostate), Parkinson, troubles neurologiques, puberté précoce...

Nourriture
Eau courante

PFOS et PFON
Cancers de la prostate, diminution de la fertilité, troubles du comportement...

Poêles anti-adhésives
Textiles imperméables
Ustensiles de cuisine
Peinture
Cosmétiques



Parabens et phénoxyéthanol
Atteinte à la fertilité et à l'activité métabolique...

Médicaments
Cosmétiques
Lingettes de toilette

Alkylphénols
Cancer, baisse de la fertilité...

Détergents
Emballages plastique
Cosmétiques
Lessive
Lingettes jetables

Phtalates
Puberté précoce, obésité, cancers (sein, testicules), féminisation des fœtus mâles...

Bouteilles plastique
Emballages alimentaires
Ustensiles de cuisine
Vernis à ongles
Jouets en plastique
Produits de beauté
Produits d'entretien

Formaldéhydes
Cancers, asthmes...

Peinture
Colle à bois

GROSSESSE ET PERTURBATEURS ENDOCRINIENS. LE DÉFI DES PROCHAINES ANNÉES.

- 1-L' importance des mélanges = effet cocktail
- 2-L' âge à l'exposition
- 3-La latence entre l'exposition et les effets (Dohad)
- 4-Des dynamiques dose-réponse non traditionnelles
- 5-Les effets épigénétiques transgénérationnels
- 6-Toxicité possible à très faibles doses

- 7-Environ 1000 substances PE recensées sur 10.000 suspectées.



LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

- 1-L' importance des mélanges = effet cocktail;

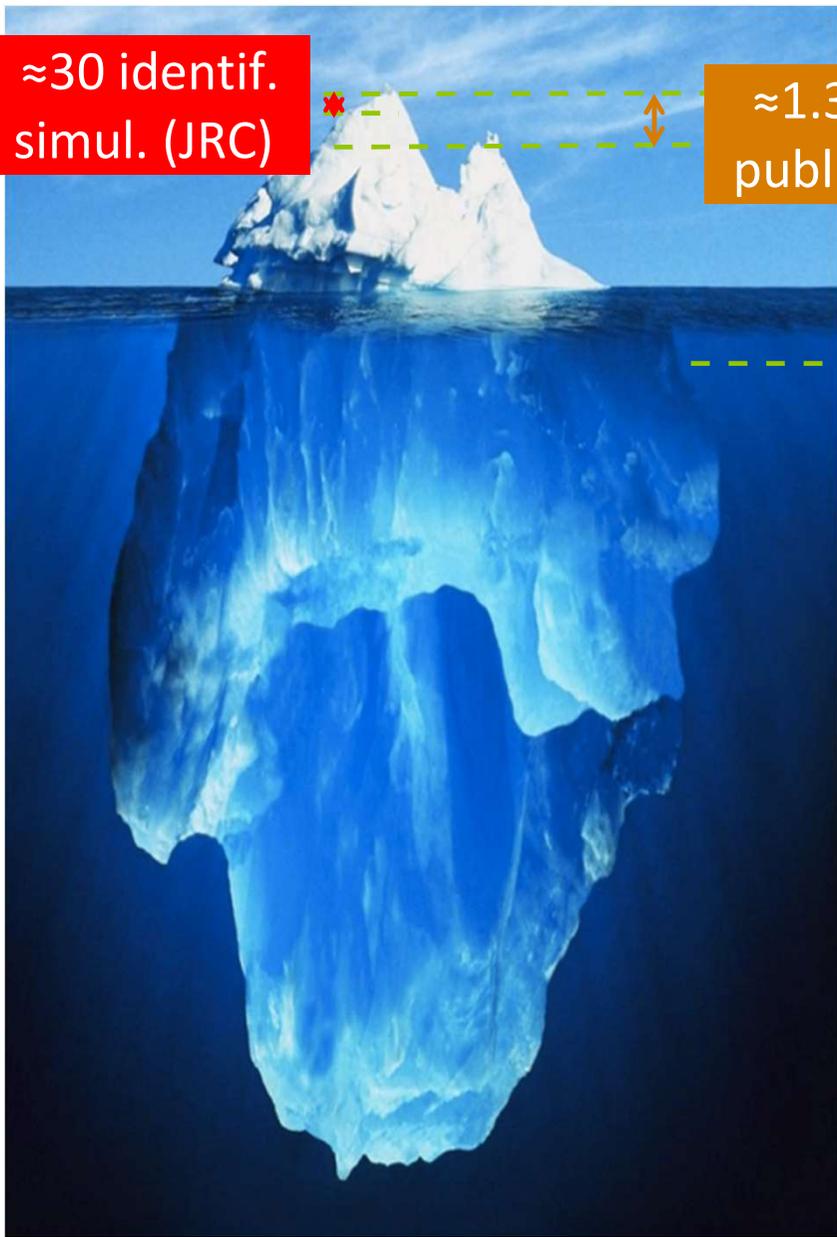


≈30 identif.
simul. (JRC)

≈1.300 potent.
publicat. (TEDX)

≈10.000
à tester
(EPA)

> 148.000
substances
enregistrées



La production mondiale de matières plastiques est passée de **50 millions de tonnes** dans les années **1970** à presque **300 millions de tonnes aujourd'hui**, et pour l'industrie chimique mondiale, les ventes ont fortement augmenté de 171 milliards USD\$ en 1970 à plus de 4 trillions USD\$ en 2013. Les substances chimiques telles que le **BPA et les phtalates, sont maintenant détectables dans le sérum, le tissu adipeux et le sang du cordon ombilical de l'homme dans le monde entier. C'est aussi le cas pour les biphényles polychlorés (PCBs) dont la production est bannie depuis plusieurs années, mais qui persistent toujours dans l'environnement qu'ils ont contaminé.**



«**The British Royal College of Obstetrics and Gynaecology**» a publié en 2013 un article au sujet des expositions aux substances chimiques pendant la grossesse † “pour **informer les femmes enceintes** ou qui allaitent des sources et des voies d’exposition aux substances chimiques afin qu’elles prennent des mesures concrètes en ce qui concerne **la minimisation des dommages pour leur enfant**” 2013. In *Chemical Exposures During Pregnancy: Dealing with Potential, but Unproven, Risks to Child Health*: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.



Lorsque la présence de perturbateurs endocriniens est recherchée dans le sang, la graisse, l'urine et d'autres endroits ou produits du corps humain, les résultats démontrent toujours une variété de perturbateurs endocriniens chez tous les individus dans le monde entier. 2013.

. INTRODUCTION AUX PERTURBATIONS DU SYSTEME ENDOCRINIEN PAR LES SUBSTANCES CHIMIQUES . UN GUIDE POUR LES ORGANISATIONS D'INTÉRÊT PUBLIC ET LES DÉCIDEURS . *Endocrine society , Ipen 2014.*



Pour les perturbateurs endocriniens, **les données disponibles reliant les substances chimiques ou une catégorie de substances chimiques aux maladies chroniques** sont dans certains cas, comparables en termes de solidité et d'importance à la preuve liant le tabagisme au cancer du poumon. Ainsi, malgré l'insistance de certains groupes pour proclamer que la preuve n'est pas concluante, **la masse des données mettant en évidence les effets des perturbateurs endocriniens sur la santé est suffisante pour justifier la préoccupation et la crainte d'un impact négatif des perturbateurs endocriniens sur la santé publique.** . INTRODUCTION AUX PERTURBATIONS DU SYSTEME ENDOCRINIEN PAR LES SUBSTANCES CHIMIQUES . UN GUIDE POUR LES ORGANISATIONS D'INTÉRÊT PUBLIC ET LES DÉCIDEURS . *Endocrine society , Ipen 2014.*



LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

2-L' âge à l'exposition. Fenêtre de susceptibilité.



De nombreuses institutions de santé publique dont l'Organisation Mondiale de la Santé, l'Organisation des Nations Unies et le Programme National de Toxicologie des États-Unis ont exprimé leur inquiétude au sujet des effets des perturbateurs endocriniens sur le cerveau et le comportement. **Les troubles neuropsychiatriques infantiles sont en augmentation avec une prévalence : jusqu'à un enfant sur six aux USA est diagnostiqué actuellement comme souffrant au moins d'un de ces troubles.**

Shelby MD. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. NTP CERHR MON 2008; v, vii-ix, 1-64 passim. // WHO/UNEP. 2012. State of the science of endocrine-disrupting chemicals - 2012. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, editors: United National Environment Programme World Health Organization. 296. //Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yergin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. Pediatrics 2011; 127:1034-1042.



Chemical threat to brain development

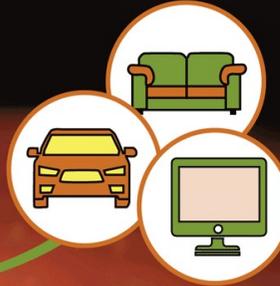
BPA
Till receipts and tin cans



**Phthalates/
BFRs**
Household dust



BFRs
Car upholstery, sofas, screens



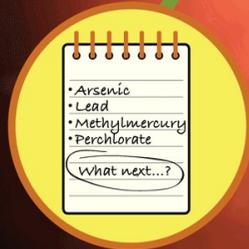
BPA/PFCs
Food containers like Pizza boxes



Pesticides
Agricultural pesticide sprays



PFCs
Waterproof clothing



For more details: www.chemtrust.org.uk/brain

Les expositions prénatales et/ou postnatales précoces aux PBDE sont associées à des dommages neurodéveloppementaux chez les enfants. Ceux-ci incluent des problèmes de concentration, des déficits de coordination motrice fine et de cognition.

Herbstman JB, Sjödin A, Kurzon M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V, Needham LL, Tang D, Niedzwiecki M, Wang RY. Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:712.

Eskenazi B, Chevrier J, Rauch SA, Kogut K, Harley KG, Johnson C, Trujillo C, Sjödin A, Bradman A. In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (pbde) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS Study. *Environmental Health Perspectives* 2013; 121:257.

Hoffman K, Adgent M, Goldman BD, Sjödin A, Daniels JL. Lactational exposure to polybrominated diphenyl ethers and its relation to social and emotional development among toddlers. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120:1438.



Dans la plus grande étude menée jusqu'à ce jour, Eskenazi et coll. ont examiné les associations entre les expositions au PBDE pendant les périodes prénatale et de l'enfance et le développement neurocomportemental à l'âge de 5 et 7 ans dans une communauté de paysans migrants californiens aux États-Unis. Ils ont constaté qu'une exposition au PBDE décuplée pendant la période prénatale et l'enfance est associée à une réduction moyenne de cinq points du QI chez les enfants de sept ans.

Chevrier J, Harley KG, Bradman A, Gharbi M, Sjodin A, Eskenazi B. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and thyroid hormone during pregnancy. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:1444-1449.



HEALTH EFFECTS FROM ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS* COST THE EU €157B EACH YEAR.

This is the tip of the iceberg: Costs may be as high as €270B.

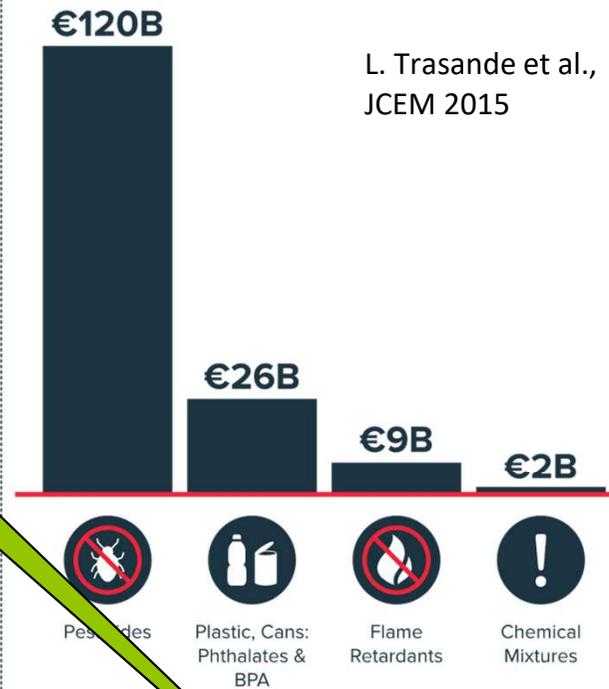
€157B Cost by Health Effect

NOTE: The economic estimates do not include all costs associated with these conditions.



1 IQ point lost =
-2% economic
productivity
throughout life

€157B Cost by EDC Type



SOME EDC-RELATED HEALTH OUTCOMES NOT INCLUDED:

- Breast Cancer
- Prostate Cancer
- Immune Disorders
- Female Reproductive Disorders
- Liver Cancer
- Parkinson's Disease
- Osteoporosis
- Endometriosis
- Thyroid Disorders

SOME EDCs NOT INCLUDED:

- Atrazine
- 2, 4-D
- Styrene
- Triclosan
- Nonylphenol
- Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
- Bisphenol S
- Cadmium
- Arsenic
- Ethylene glycol



*Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) interfere with hormone action to cause adverse health effects in people.

“THE TIP OF THE ICEBERG”

The data shown to the left are based on fewer than 5% of likely EDCs. Many EDC health conditions were not included in this study because key data are lacking. Other health outcomes will be the focus of future research.

See Trasande et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
<http://press.endocrine.org/edc>



LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

3-La latence entre l'exposition et les effets.

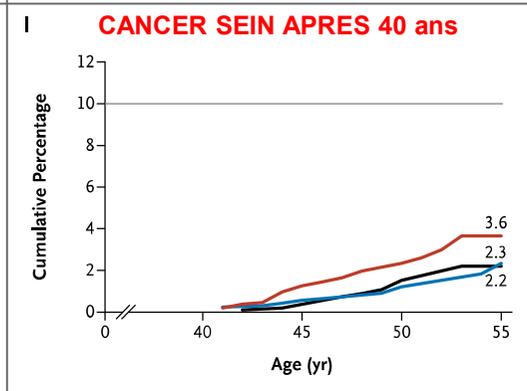
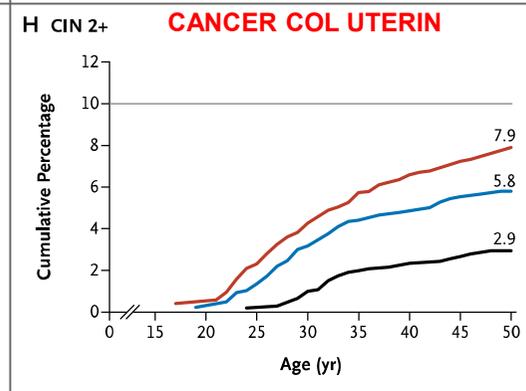
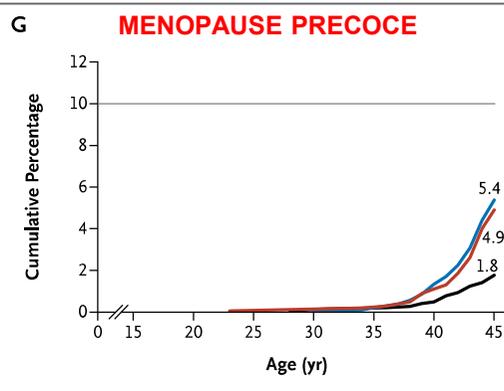
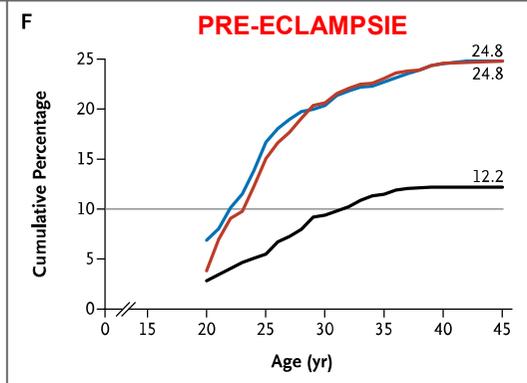
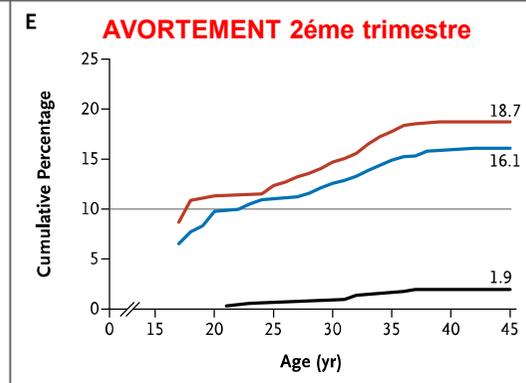
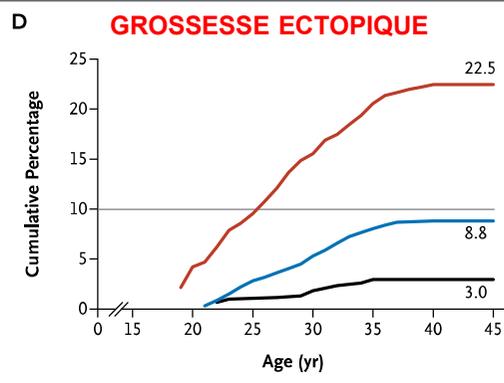
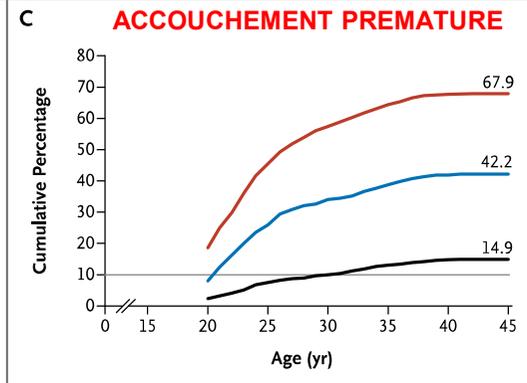
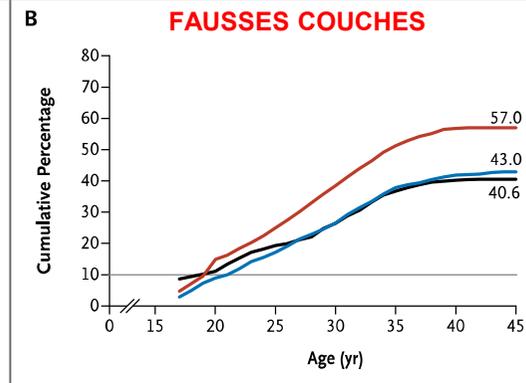
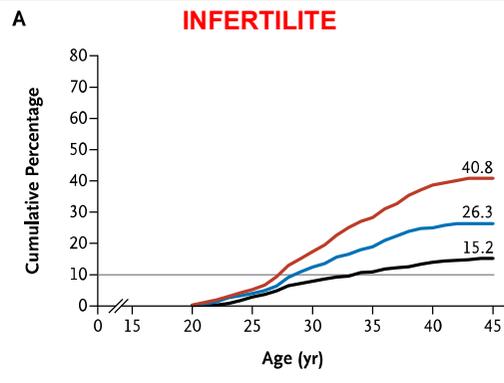


4653 Women exposed to DES in utero
in the 1940-50's vs 1827 controls

Vaginal Epithelial Changes

— Unexposed — Exposed, no VEC — Exposed, VEC

Hoover RN et al N Engl J Med
2011;365:1304-14



LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

4-Des dynamiques dose-réponse non traditionnelles



DES COURBES DOSES-RÉPONSES NON MONOTONES!

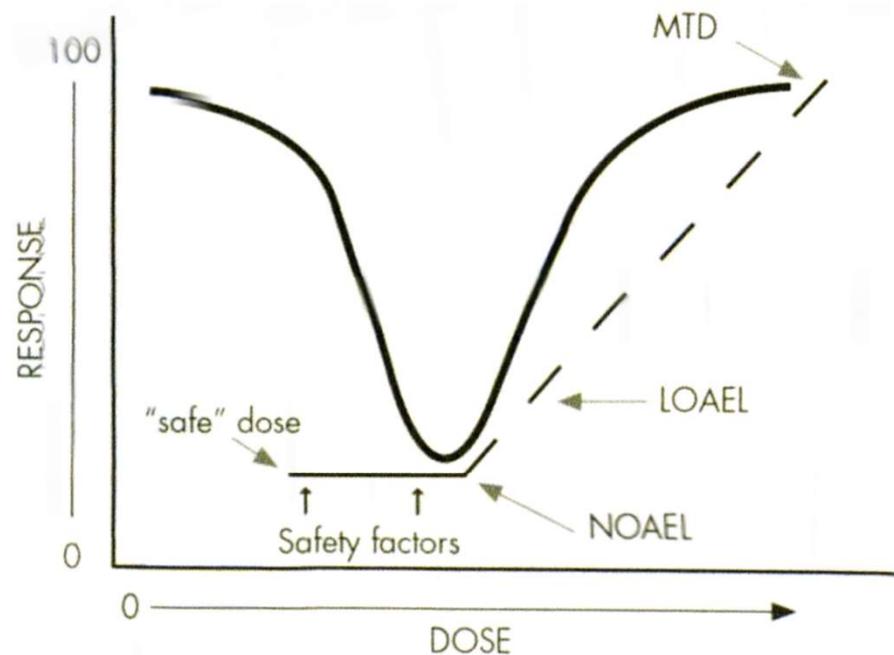


Figure 2: Illustration de la non pertinence des tests toxicologiques classiques (DSENO, DMENO) (Dose Minimale avec Effet Nocif Observé , LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level), et calcul d'une dose de référence sûre) lorsque ceux-ci sont appliqués à une substance présentant une courbe dose-effet en forme de U (Vandenberg et al., 2012).

EXEMPLES DE COURBES DOSES RÉPONSES

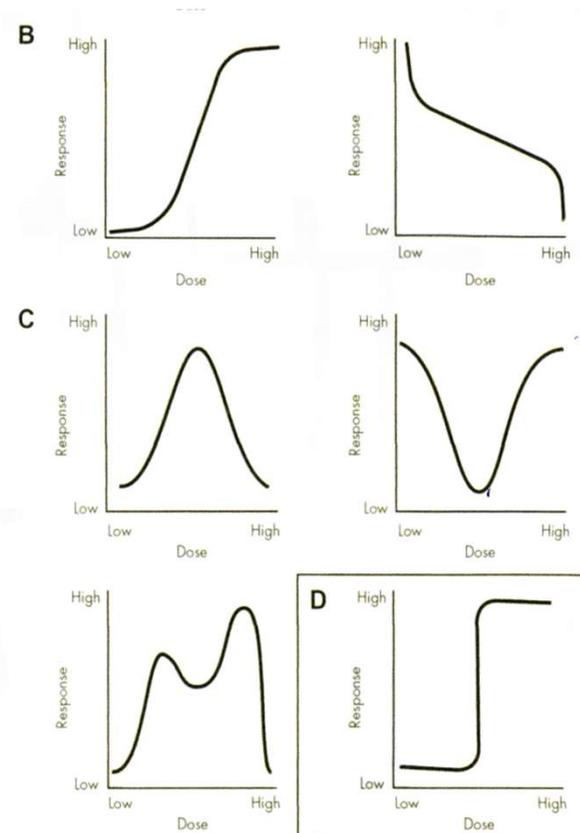
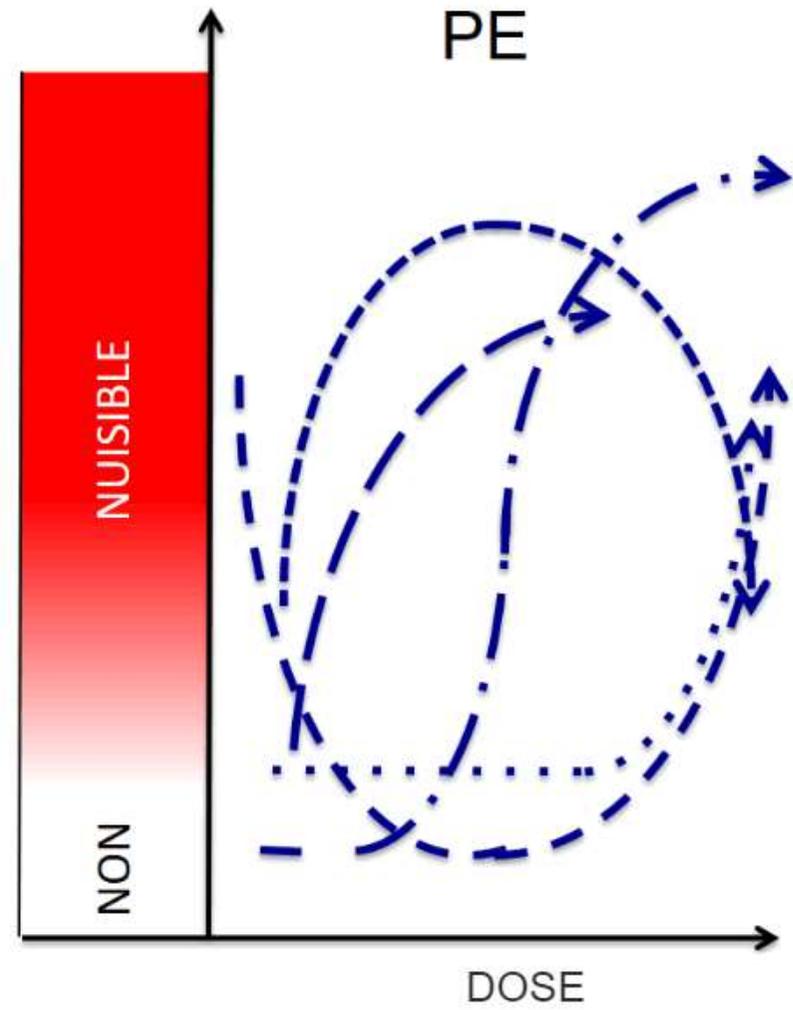
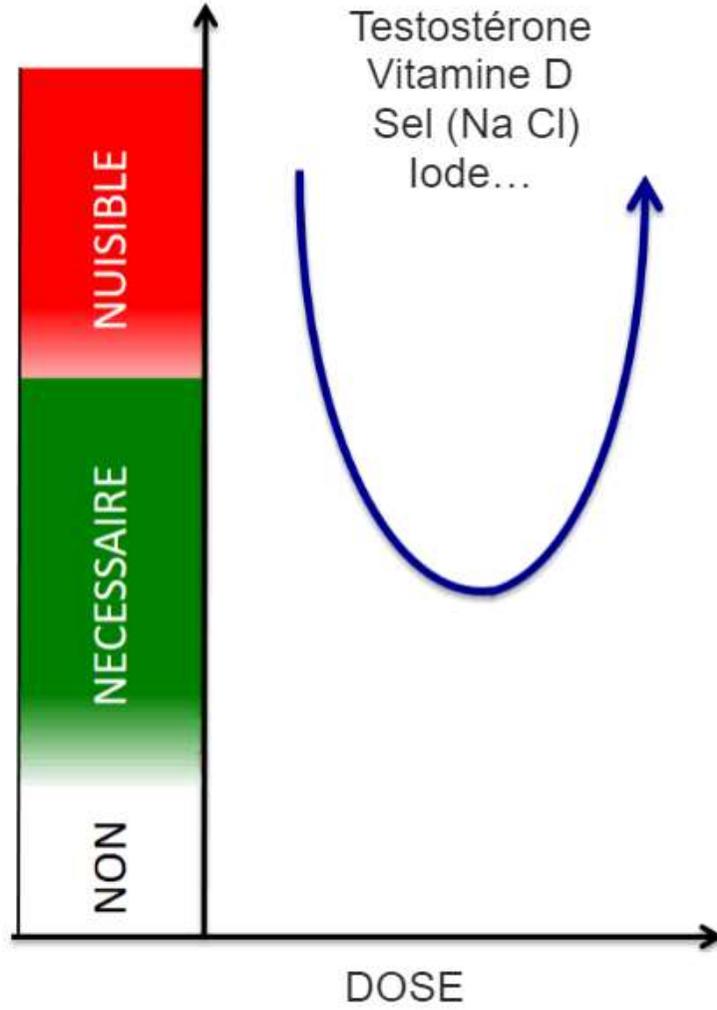


Figure 1: Exemples de courbes dose-effet A. Effets linéaires B. Exemples d'effets monotones, non linéaires C. Exemples de courbes dose-effet non monotones (courbe en forme de U inversé, courbe en forme de U, courbe multiphasique). D. Effet binaire (Vandenberg et al., 2012).



EFFETS SUR LA SANTE



- Sur la base des informations obtenues en dressant des courbes dose-réponse, on a tenté de déterminer un «seuil», c'est-à-dire une dose en dessous de laquelle l'exposition n'entraînait aucune toxicité aiguë évidente. Cette information est alors utilisée en l'extrapolant vers les doses plus faibles pour établir un niveau d'exposition «sans danger». Nous savons maintenant que **le type d'analyse (notion de seuil) et la gamme des doses utilisés dans les évaluations des risques toxicologiques ordinaires sont souvent inexacts lorsqu'ils sont appliqués à des perturbateurs endocriniens.**

- Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP. Hormones and endocrine-disrupting chemicals:

Low-dose effects and nonmonotonic dose response. *Endocrine Rev* 2012; 33:378-455 •



LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

5-Les effets épigénétiques transgénérationnels.



LES EFFETS ÉPIGÉNÉTIQUES TRANSGÉNÉRATIONNELS

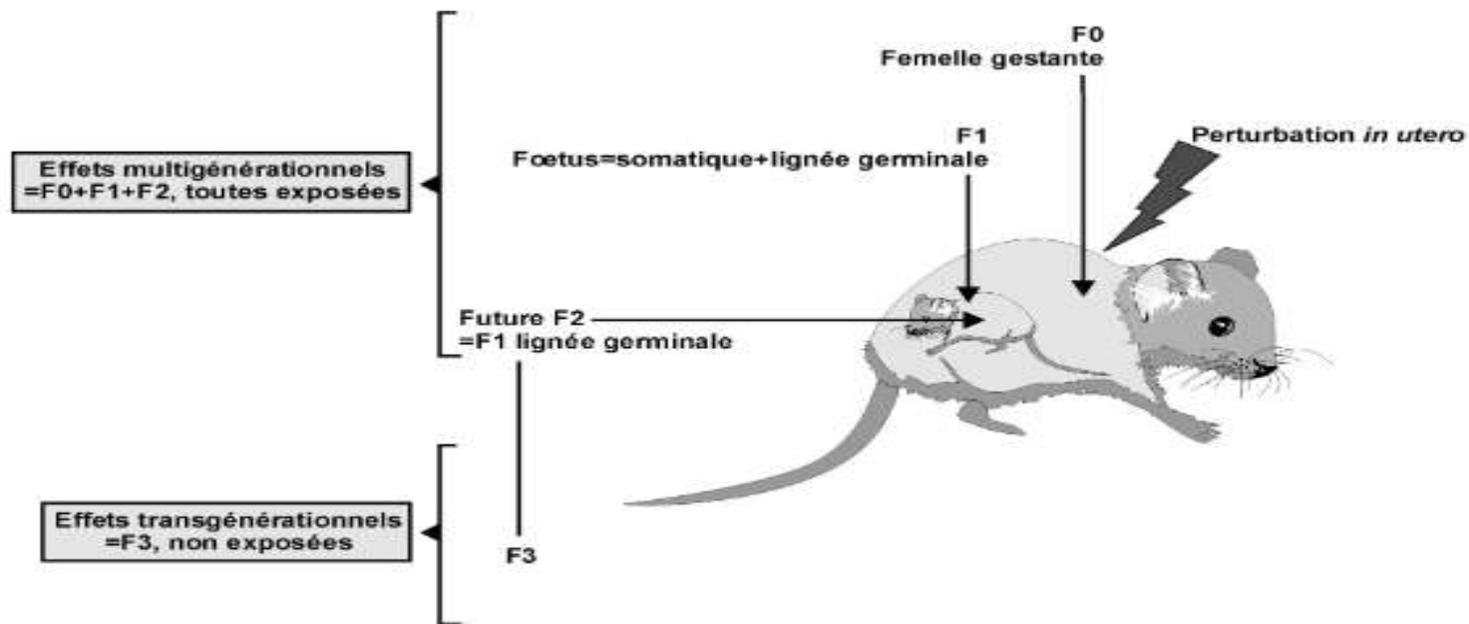


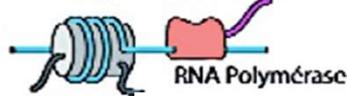
Figure 12.1 : Altérations épigénétiques de la lignée germinale et effets sur la descendance

Une femelle gestante F0 exposée à des perturbateurs épigénétiques porte un fœtus F1 dont les lignées somatiques et germinales seront directement exposées. L'individu F2 descend lui-même directement de cette lignée F1 exposée, et les effets observés en F1 sont donc qualifiés de multigénérationnels, s'ils atteignent à la fois les générations F1 et F2. En revanche, la lignée germinale de F2 n'a pas été exposée, de même que l'individu F3 issu de cette lignée germinale. Des effets observés en F3 après exposition de la F1 *in utero* signent ainsi une imprégnation épigénétique irréversible, qui se transmet de façon autonome au cours des générations.

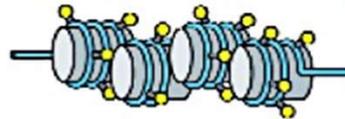


Exposition
périnatale
(DES, ...)

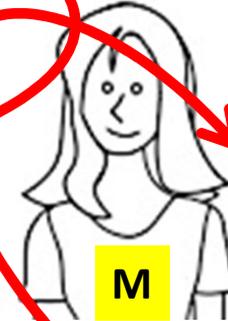
Transcription normale



inté
tale

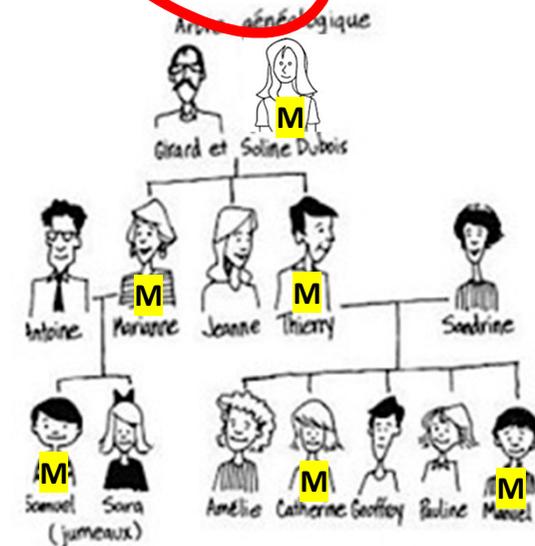


Inhibition de la transcription (ADN méthylé)



Certains PE peuvent modifier l'environnement chimique du gène (épigénétique) et, de la sorte, changer l'expression du gène. Un tel effet peut être transmissible aux générations suivantes.

L'ACQUIS MODULE L'INNE



EPIGÉNÉTIQUE . DÉFINITION 2

- L'épigénétique permet depuis quelques années de commencer à comprendre les bases moléculaires et cellulaires de maladies qui prendraient leurs origines très tôt dans la vie, voire dès le stade foetal. Ce concept a été énoncé par les anglo-saxons sous le terme de **DOHaD** (Developmental Origins of Health and Diseases)



PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET OBÉSITÉ.

“Des évidences convaincantes suggèrent que le régime alimentaire et l’activité physique ne sont pas les seuls en cause dans cette évolution (l’épidémie d’obésité). Les substances chimiques obésogènes peuvent modifier le métabolisme chez l’homme et prédisposer certains sujets à prendre du poids. **“L’exposition aux polluants obésogènes durant les périodes foetales et néonatales peut, chez certains individus, perturber irréversiblement le métabolisme et la fabrication des cellules graisseuses.”** *Environmental Health Perspective (Holcamp,2012)*



Bien que le domaine des obésogènes environnementaux soit relativement neuf, les phtalates, les composés perfluorés, le BPA, les dioxines et certains pesticides apparaissent comme des obésogènes potentiels et requièrent des études supplémentaires.

SUBSTANCES CHIMIQUES . UN GUIDE POUR LES ORGANISATIONS D'INTÉRÊT PUBLIC ET LES DÉCIDEURS . *Endocrine society , Ipen 2014.*

INTRODUCTION AUX PERTURBATIONS DU SYSTEME ENDOCRINIEN PAR LES



LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

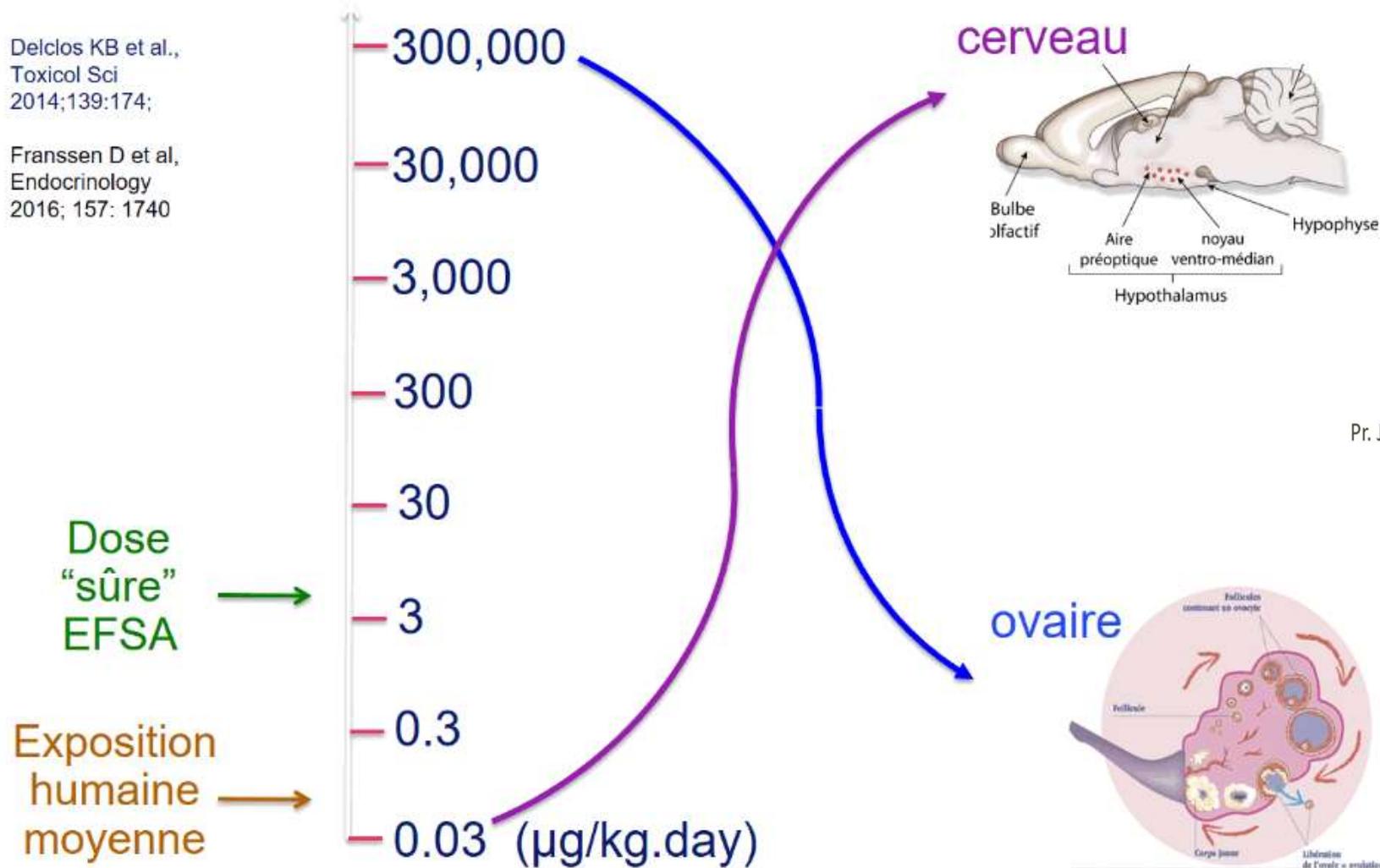
6-Toxicité possible à très faibles doses



Dans le modèle du rat, le cerveau réagit à une dose de BPA 10,000,000 fois plus faible que celle active sur l'ovaire

Delclos KB et al.,
Toxicol Sci
2014;139:174;

Franssen D et al,
Endocrinology
2016; 157: 1740



Pr. J-P. Bourguignon SSMG 2017

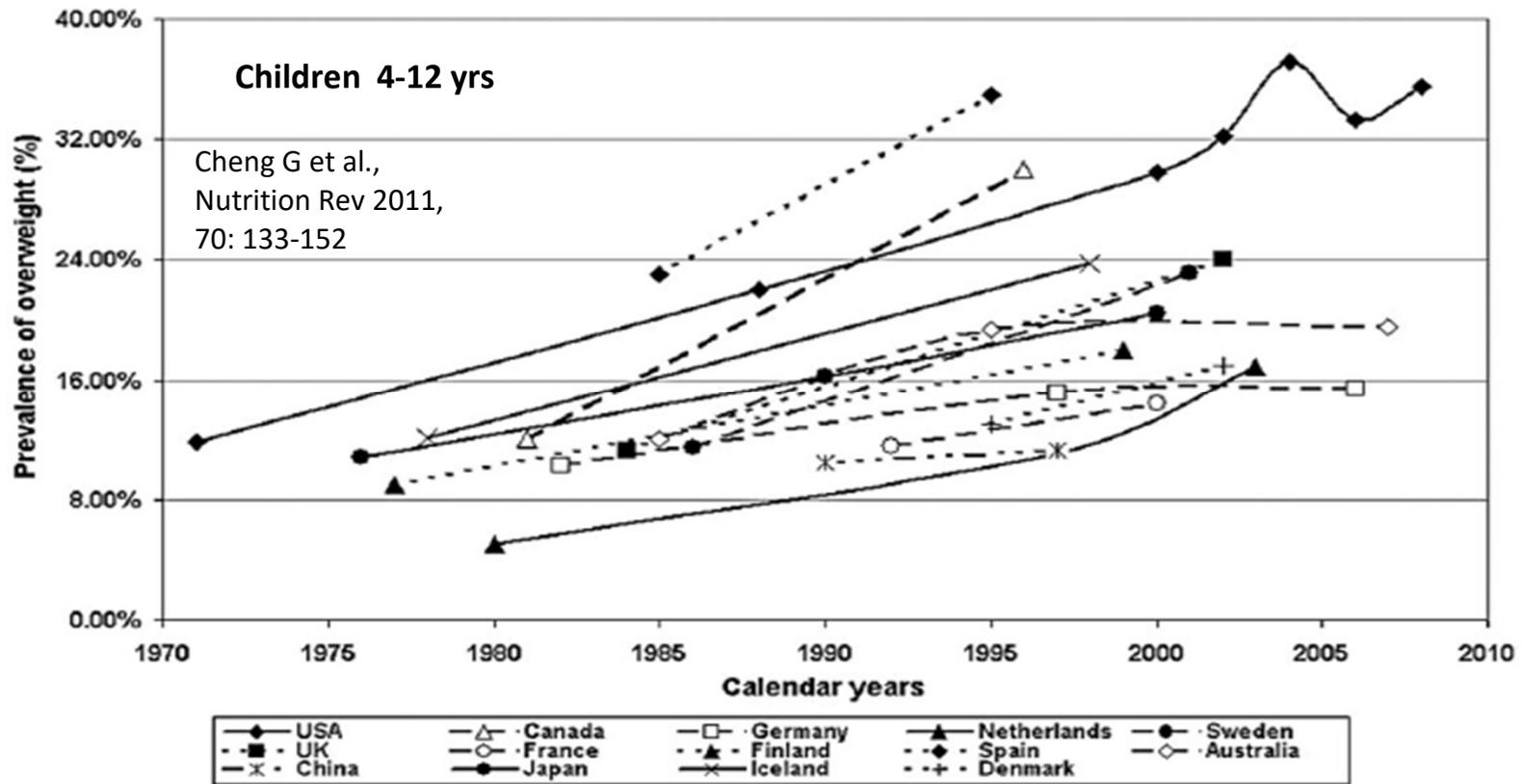
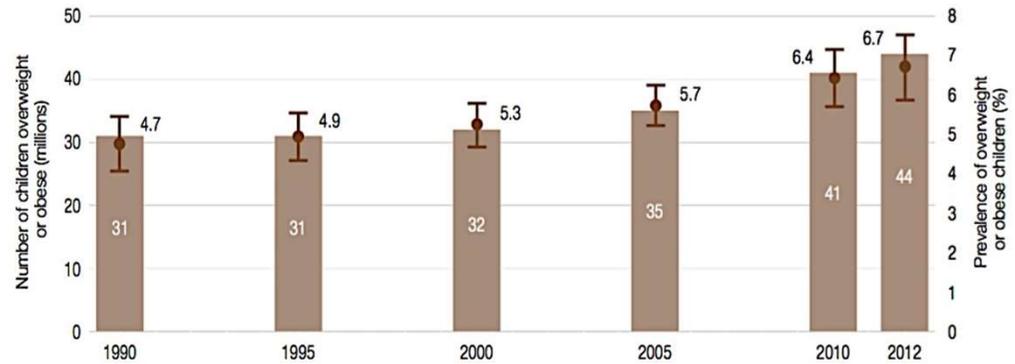


- Sur le plan de l'endocrinologie, des faibles doses sont des doses qui produisent des effets dans des conditions physiologiques en interagissant avec des récepteurs. Elles sont généralement définies à l'aide de concentrations dans des liquides biologiques. Celles-ci varient significativement (du niveau nanomolaire 10^{-9} - 10^{-12} au niveau picomolaire). Le CSS reconnaît l'existence d'effets à faible dose parce que, même si les données disponibles (études épidémiologiques, in vivo et in vitro) ne concordent pas toujours précisément, il n'y a aucun doute scientifique que certains polluants agissant sur le système endocrinien induisent des effets à faible dose d'exposition.

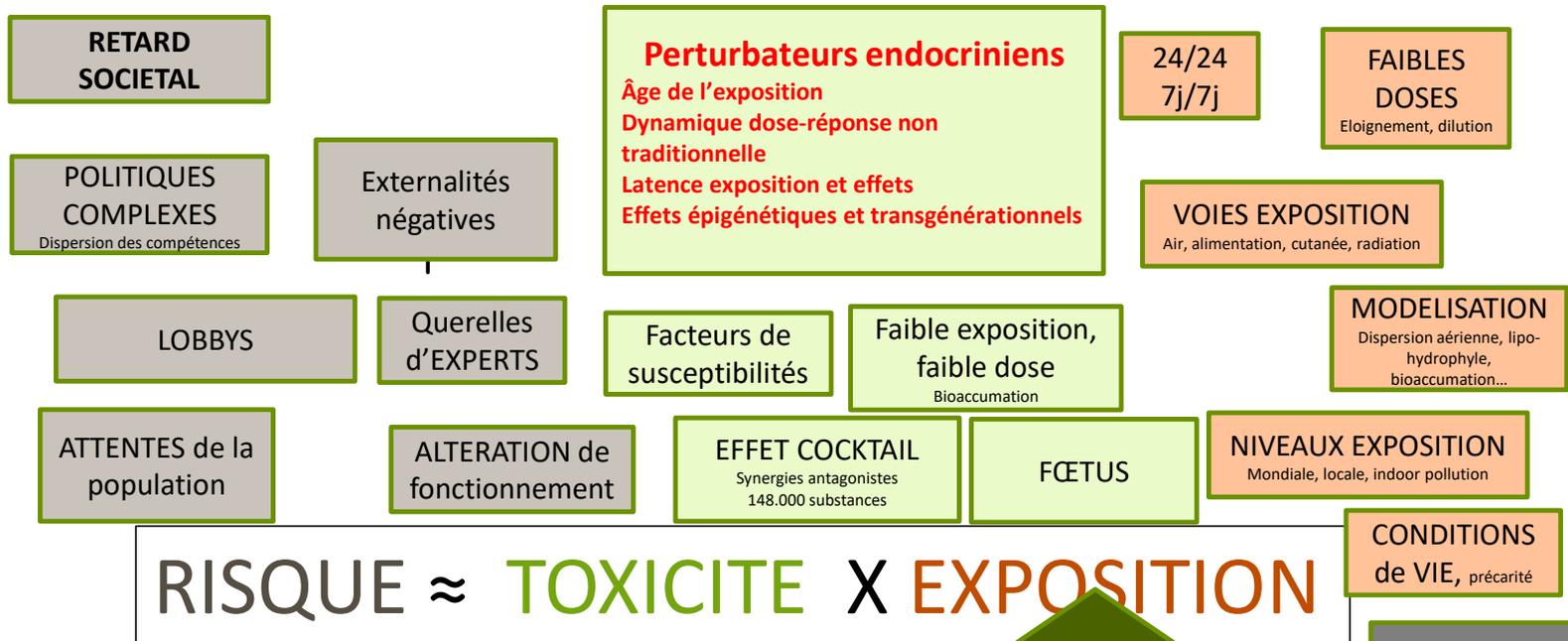
endocriniens: Effets à faible dose, relation dose-effet non monotone et périodes critiques de sensibilité.2013



Augmentation séculaire de la prévalence du surpoids (IMC > P90) chez l'enfant et l'adolescent







RISQUE ≈ TOXICITE X EXPOSITION

ENSEIGNEMENT
Cursus, formation continue

DETECTION d'effets

COMMUNICATION DU RISQUE
par les médecins
(autorités, populations, patient)

OBLIGATION LEGALE,
déontologique, éthique

BESOINS de
Formations
Informations validées par les autorités
Canaux de communication pour des questions
ET faire remonter les informations vers les autorités

FREINS
Résistance au changement
Sentiment d'impuissance
Difficulté de s'approprier le sujet
Peur de culpabiliser les patients

OUTILS
Campagnes d'informations soutenues par les autorités
Modules de formation
Sites de formation avec conseils
Application smartphone
Consultation de médecine préventive
santé envt (code INAMI)
Listing informatique salle d'attente
Infirmières en prévention
environnementale
Contrôle de messages publicitaires



Dr.J.Pauluis
AMUB 2019



CONCLUSIONS

- Il nous faut:
- 1-améliorer la formation du corps médical
- 2-former nos responsables politiques aux enjeux des PE et de la médecine environnementale.
- 3-Initier et accompagner l'information (étiquetage) à l'attention des groupes les plus vulnérables (couples en désir d'enfant, femmes enceintes, et les parents de jeunes enfants (1000 premiers jours))

