

POLLUTION ET RISQUES POUR NOTRE SANTE

POLLUTION DE L'AIR
Dr Thomas BOURDREL

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS
Dr Pierre SOUVET et Dr Christian MICHEL



SANTE ET POLLUTION DE L'AIR

Dr Thomas Bourdrel

Médecin radiologue

Chercheur associé laboratoire « Icube », CNRS
Université de Strasbourg

Pas de conflit d'intérêt financier

Pas de lien avec le secteur économique ou industriel



Pollution de l'air et COVID-19 :

-Bourdrel T, Annesi-Maesano I, Alahmad B, et al. The impact of outdoor air pollution on COVID-19: a review of evidence from in vitro, animal, and human studies. *Eur Respir Rev* 2021; 0: 200242. <https://doi.org/10.1183/16000617.0242-2020>

Effets cardio-vasculaires de la pollution de l'air:

-Bourdrel T. Air pollution: The most important environmental threat to the cardiovascular system *Trends in Cardiovascular Medicine* Oct 2021

-Bourdrel T, Bind MA, Béjot Y, Morel O, Argacha JF. Cardiovascular effects of air pollution. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017 Nov;110(11):634-642. doi: 10.1016/j.acvd.2017.05.003.

-Argacha JF, Bourdrel T, van de Borne P. Ecology of the cardiovascular system: A focus on air-related environmental factors. *Trends Cardiovasc Med.* 2018 Feb;28(2):112-126. doi: 10.1016/j.tcm.2017.07.013

-Argacha JF, Mizukami T, Bourdrel T, Bind MA. Ecology of the cardiovascular system: Part II - A focus on non-air related pollutants. *Trends Cardiovasc Med.* 2019 Jul;29(5):274-282. doi: 10.1016/j.tcm.2018.09.003

-La Lettre au Pneumologue : « Effets de la pollution de l'air sur le système cardiovasculaire » paru dans *La Lettre au Pneumologue* et dans *La Lettre au Cardiologue* : <https://www.edimark.fr/lettre-pneumologue/effets-pollution-air-sur-systeme-cardiovasculaire>
<https://www.edimark.fr/lettre-cardiologue/effets-pollution-air-sur-nbsp-nbsp-systeme-cardiovasculaire>

-Réalités cardiologiques : « Pollution de l'air : la prévention cardiovasculaire face à son prochain défi » paru dans *Réalités Cardiologiques (2018)* : <https://www.realites-cardiologiques.com/2018/04/12/pollution-de-lair-la-prevention-cardiovasculaire-face-a-son-prochain-defi/>

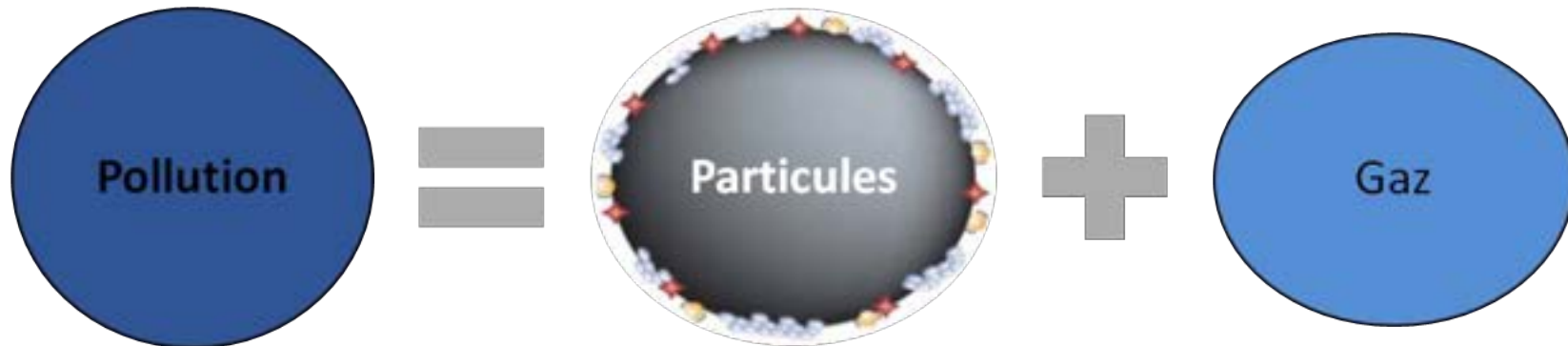
-Cardiologie Pratique : « Pollution de l'air, un facteur de risque cardiovasculaire majeur », paru dans *Cardiologie Pratique (2019)* : <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0030177-pollution-lair-facteur-risque-cardiovasculaire-majeur>

-Réalités cardiologiques : « De la chimie des polluants à leur impact cardiovasculaire », paru dans *Réalités Cardiologiques (2020)* <https://www.realites-cardiologiques.com/feuilleter/realites-cardiologiques-numero-358/>

-Lettre au Pneumologue : **effets sur le fœtus :**

« Effets in-utero de la pollution de l'air » paru dans *La Lettre au Pneumologue* » : <https://www.edimark.fr/lettre-pneumologue/pollution-air-pendant-grossesse-effets-in-utero-neonataux>

Pollution Air



Diamètre :
-PM 10 : < 10 μm
-PM 2,5 : < 2,5 μm
-PUF : < 0,1 μm

NO – NO₂
O₃
SO₂
CO, COV



et...**Agriculture**, poussières désertiques, embruns marins..

Pollution Air

Sources de pollution varient :

Villes



Campagne



Campagne - montagne



Particules Fines (PM)

48 000 décès/an/France (Santé Publique France)

Différentes façons de classer, décrire les particules fines, soit en fonction de:

-Taille

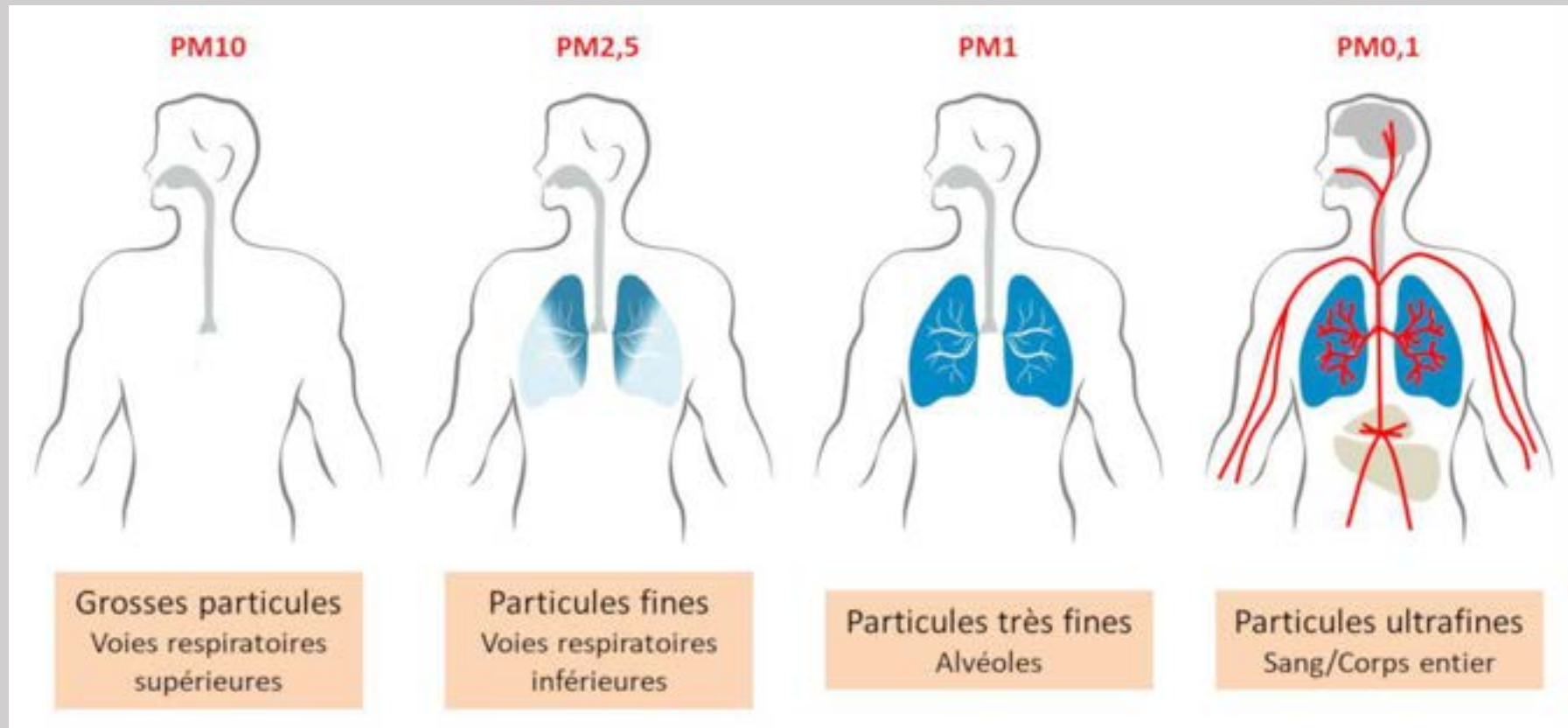
-Composition

-Primaires (directement émises sous forme de particules)
ou secondaires (particules formées par transformation de précurseurs gazeux)

Particules Fines (PM) / Taille

48 000 décès/an/France

Toxicité dépend de Taille et Composition :



Polluants réglementés

Partiellement réglementés

Polluants non réglementés

Pneus, poussières sable, embruns marins

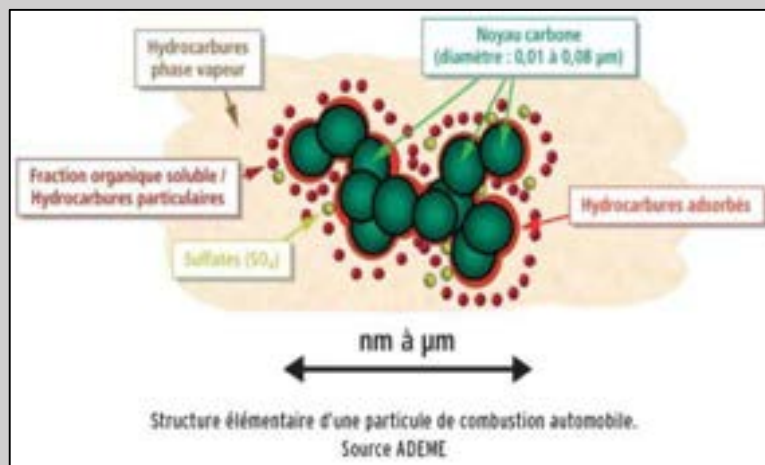
Trafic routier

Particules Fines (PM) Primaires

48 000 décès/an/France

1/ Particules carbonées directement émises sous forme solide (particulaire) lors de combustion **diesel** (trafic), **bois** (chauffage, incendie, écobuage), fioul, charbon, incinération ...les plus toxiques:

- PM 2.5, PUF (90% des particules du trafic = PUF)
- Noyau central de carbone pur et surface recouverte par substances toxiques : **HAP** (Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques) et Métaux



Mesurable air, urines via Black carbon

Miller et al. *Future Cardiology*. July 2012

Particules Fines (PM) primaires

Le Trafic routier (mais aussi métro) émet d'autres types de particules primaires:

- Particules issues du **freinage** : voiture, métro++: essentiellement composées d'oxydes de cuivre et **fer**.

Essentiellement sous forme de PM 1 à 2,5 μ m

Toxicité encore mal connue, mais oxydes de fer → stress oxydatif : toxicité cérébrale (Alzheimer?) et cardiaque.

-Particules usure **pneu et routes**: essentiellement particules de grosses tailles (PM10), composition toxique : Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), caoutchouc.

Usure des pneus : cause majeure de pollution aérienne aux microplastiques (caoutchouc = polymère de styrène butadiène), particules voyagent sur des milliers de km.

Particules Fines primaires

2/ Particules issues de **poussières désertiques**, embruns marins..

20 PLANÈTE La pollution au sable du Sahara désormais finie n'est pas si exceptionnelle

ACCUEIL > PLANÈTE

Auvergne Rhône-Alpes : La pollution aux poussières du désert désormais finie n'est pas si exceptionnelle

CIEL JAUNE Une partie de la France s'est réveillée sous un ciel jaune orangé samedi. Un phénomène pas si rare qui a fortement touché la région Auvergne Rhône-Alpes.

 *Elisa Frisullo* | Publié le 07/02/21 à 16h28 — Mis à jour le 07/02/21 à 16h48

13 COMMENTAIRES 1,1k PARTAGES





Vue depuis la colline de Fourvière à Lyon ce samedi 6 février 2021 marquée par une pollution aux

À LIRE AUSSI

17/04/20 | ENVIRONNEMENT
Pollution aux particules fines sahariennes en Corse

07/02/21 | EXCEPTIONNEL
Le Sahara s'invite dans les Pyrénées, n'oubliez pas vos échantillons

 D'ACTU

Particules Fines (PM) primaires

Poussières désertiques

- Particules « grossières » entre 2,5 et 10 μm (particules primaires = directement émises en tant que matière particulaire)

Essentiellement composées de minéraux, oxydes de silice, oxydes de fer, carbonate de calcium

- De part leur taille et composition, **moins toxiques que particules de combustion**

- Voyagent sur milliers de km et pourront absorber d'autres composés plus toxiques et éléments pathogènes infectieux (grippe aviaire), césium radioactif...

- Même si moins toxiques que les particules de combustion, les concentrations observées lors de tempête de sable sont telles qu'elles s'accompagnent d'une augmentation de la mortalité cardio-respiratoire

Particules Fines (PM) primaires

Embruns marins :

Particules de « grosses tailles » - minimum PM 10 - , très peu toxiques mais peuvent transporter les polluants marins (hydrocarbures, microplastiques)

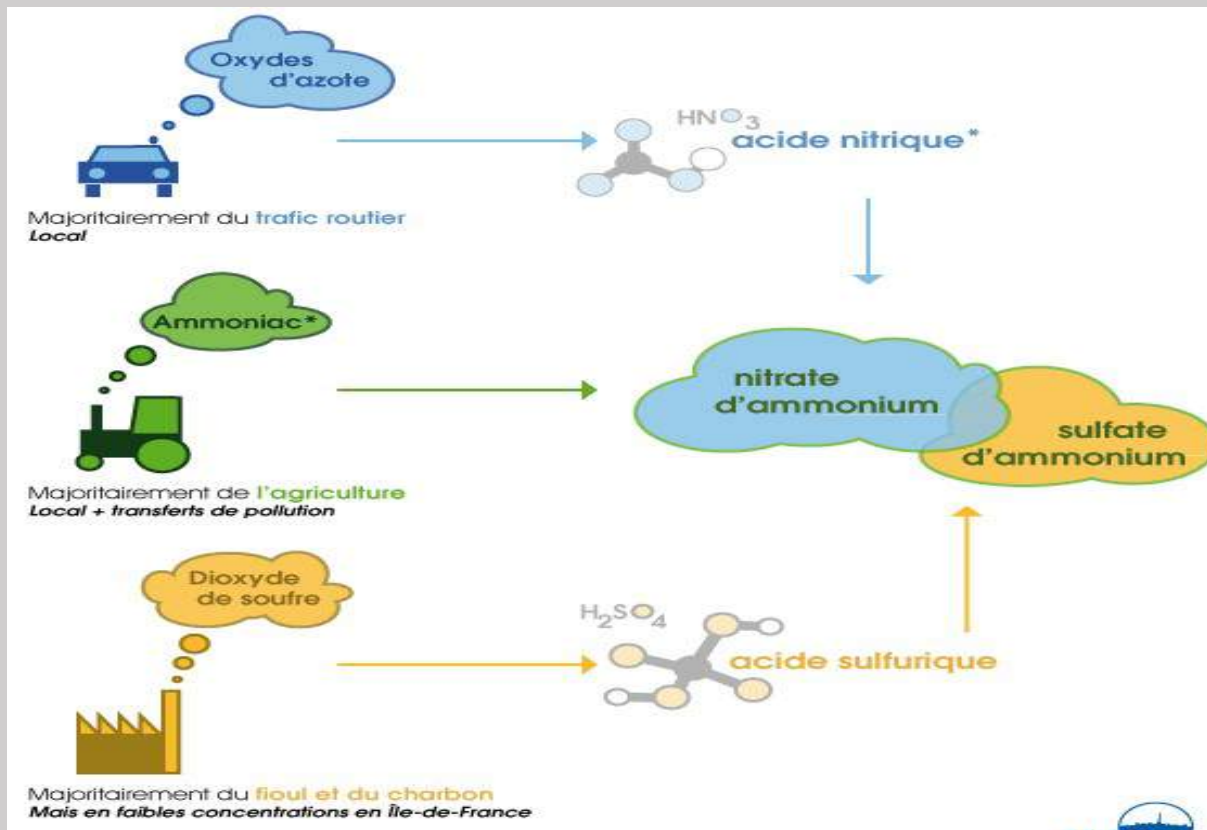
Particules Fines (PM) secondaires exemples

-Agriculture :

Particules agricoles = particules secondaires:

Réaction atmosphérique entre gaz ($\text{NO}_x + \text{NH}_3 + \text{SO}_2$) \rightarrow particule (nitrate d'ammonium et sulfate d'ammonium)

Toxicité intrinsèque encore peu connue (mais peuvent aussi transporter Cadmium present dans certains engrais et aussi pesticides..)



Particules Fines (PM) secondaires autres exemples

L'autre grande famille des particules secondaires (aérosols secondaires) provient de la transformation dans l'air ambiant de composés organiques volatils (COV) qui, par des réactions d'oxydation, vont passer de l'état gazeux à l'état particulaire.

exemple: étude sur produits ménager à base de Limonène (COV), au bout de qq heures formation de très nombreuses particules fines

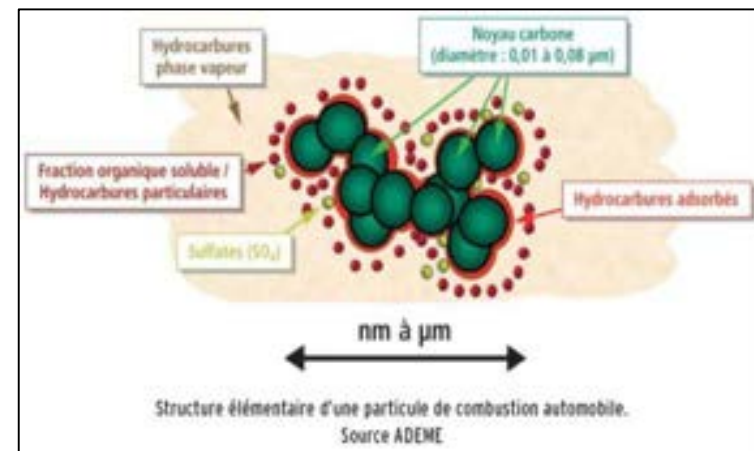
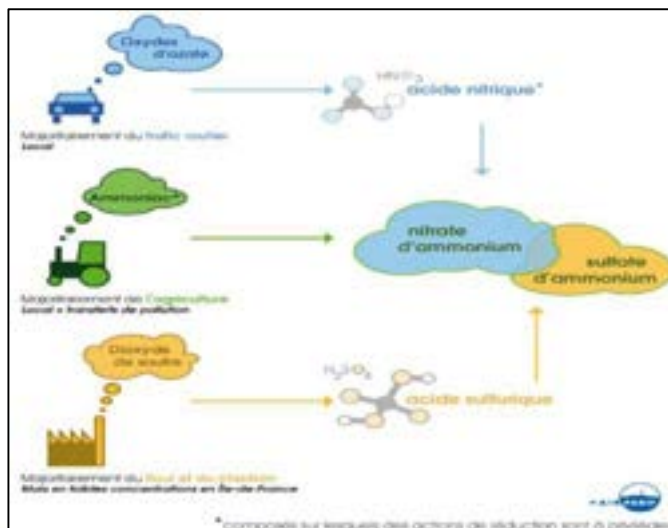
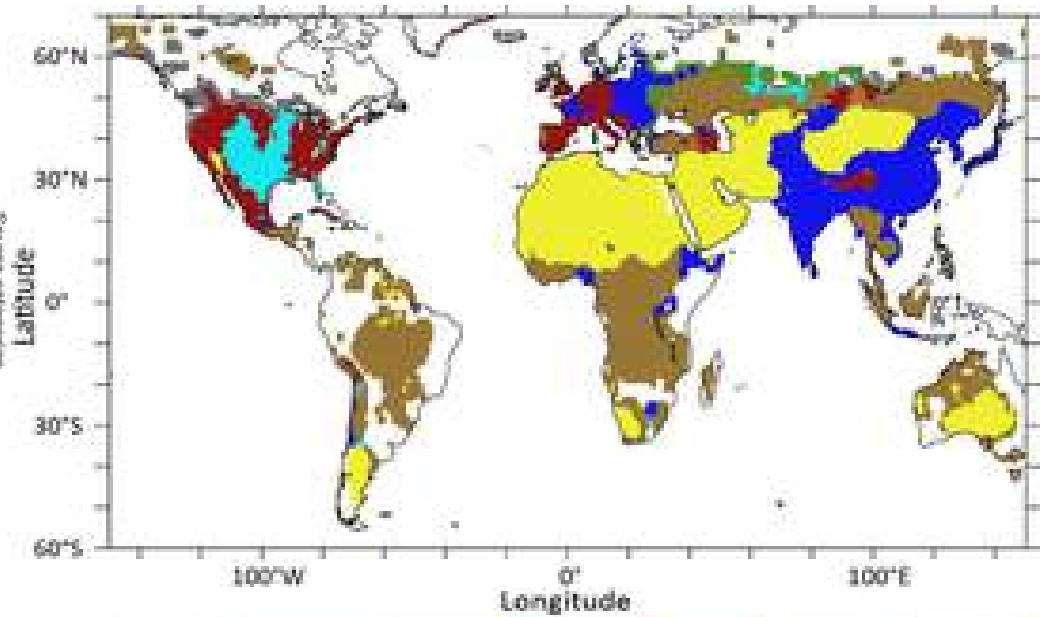
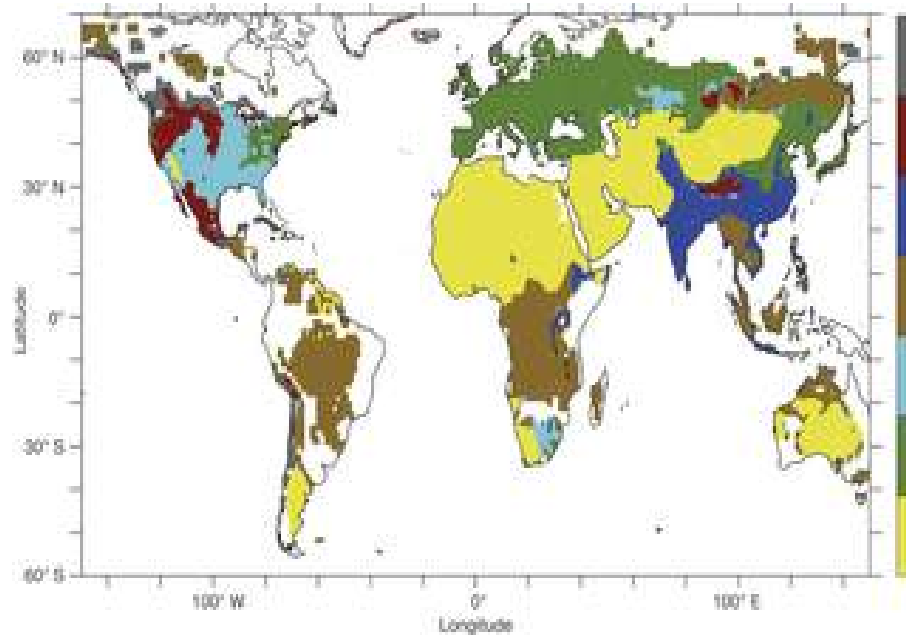


Chemistry and human exposure implications of secondary organic aerosol production from indoor terpene ozonolysis
Rosales et al. *Sciences Advances* 2022

Mais aucune donnée scientifique sur toxicité des particules formées!

Impact sanitaire des particules dépend de leur composition

Lelieveld et al. *NATURE* 2015



Polluants Gazeux

NO_x : NO₂ et NO

**Ville: 60% < diesel :
7700 décès/an/France**



- **NO₂ toxicité directe**
- Précurseurs de particules fines secondaires (interaction NO_x + NH₃)
- Précurseur d'Ozone

Ozone (O₃): formée par photo-oxydation d'autres gaz (NO_x et COV)

1500 décès/an/France

Polluant gazeux secondaire formé dans l'atmosphère par interaction entre rayonnements UV (Soleil) et gaz (NO_x, COV)
(≠ ozone stratosphère = « couche d'ozone »)

Polluants Gazeux

-Composés Organiques Volatiles et Semi-Volatils (COV et COV ½ volatils) :

Plus de 500 COV différents, nombreux sont cancérigènes tels que le *Benzène* (émis par essence et diesel; cancérigène: leucémie).

Nombreux COV émis par industries sont cancérigènes et non réglementés (Butadiène)

Surtout des polluants air intérieur: *Formaldéhyde*, *Benzène*: cancérigène (solvant, peinture, tabac, chauffage au bois).

Toxicité directe mais aussi indirecte: précurseurs d'ozone et de particules fines secondaires (exemple Limonène).

-CO (stt air intérieur chauffage défectueux)

-SO₂ (Transport maritime, industries)

Normes et réglementations européennes

	Averaging period	EU 2008	WHO 2005	Unit
Fine particle PM 2.5	24 hours	NA	25	$\mu\text{g}/\text{m}^3$
	1 year	25	10	$\mu\text{g}/\text{m}^3$
Particle PM10	24 hours	50	50	$\mu\text{g}/\text{m}^3$
	1 year	40	20	$\mu\text{g}/\text{m}^3$
Ozone (O3)	max 8 hour mean	120	100	$\mu\text{g}/\text{m}^3$
Nitrogen dioxide	1 hour	200	200	$\mu\text{g}/\text{m}^3$
	1 year	40	40	$\mu\text{g}/\text{m}^3$
Sulphur dioxide (SO2)	1 hour	350	NA	$\mu\text{g}/\text{m}^3$
	24 hours	125	20	$\mu\text{g}/\text{m}^3$
	10 minutes mean	NA	500	$\mu\text{g}/\text{m}^3$

Nombreux polluants non réglementés: nombreux COV cancérigènes, les particules ultrafines (PUF, $< 0,1\mu\text{m}$) non dosées dans l'air ambiant alors que 90% des particules émises par le trafic routier sont des PUF et que ce sont les particules les plus toxiques.

Révision normes OMS 2021 (normes UE non modifiées)

Polluant	Durée retenue pour le calcul des moyennes	Seuils de référence OMS 2005 (ref)	Seuils de référence OMS 2021 (ref)
		Concentrations	Concentrations
PM _{2.5} (µg/m ³)	Année	10	5
	24 heures ¹	25	15
PM ₁₀ (µg/m ³)	Année	20	15
	24 heures ¹	50	45
NO ₂ (µg/m ³)	Année	40	10
	24 heures ¹	–	25
O ₃ (µg/m ³)	Pic saisonnier ²	–	60
	8 heures ¹	100	100
SO ₂ (µg/m ³)	24 heures ¹	20	40
CO (mg/m ³)	24 heures ¹	–	4

Moyenne journalière et annuelle divisée par un facteur de 1,5 à 2 pour les PM 2.5 et PM 10
Moyenne annuelle divisée par 4 pour le NO2! Mais toujours pas de normes pour les PUF..

Changement climatique et GES

CO2

Méthane

Protoxyde d'azote (N2O)

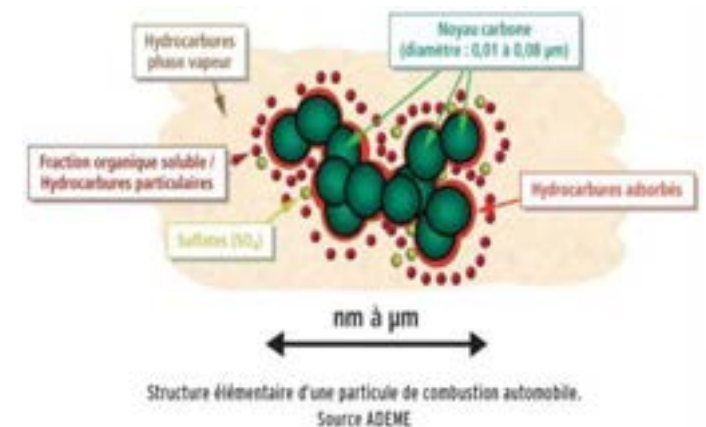
300 fois plus réchauffant que CO2!

Trafic, industries,
chauffage,
centrales charbon

Elevage bétail
installations pétrolières et gazières

Agriculture

Certains polluants de l'air toxiques pour notre santé sont aussi des GES (**ozone**) et/ou aggravent le dérèglement climatique: particules de **Black carbon** (particules de combustion) en se déposant à la surface des glaciers accélèrent leur fonte



Changement climatique et GES

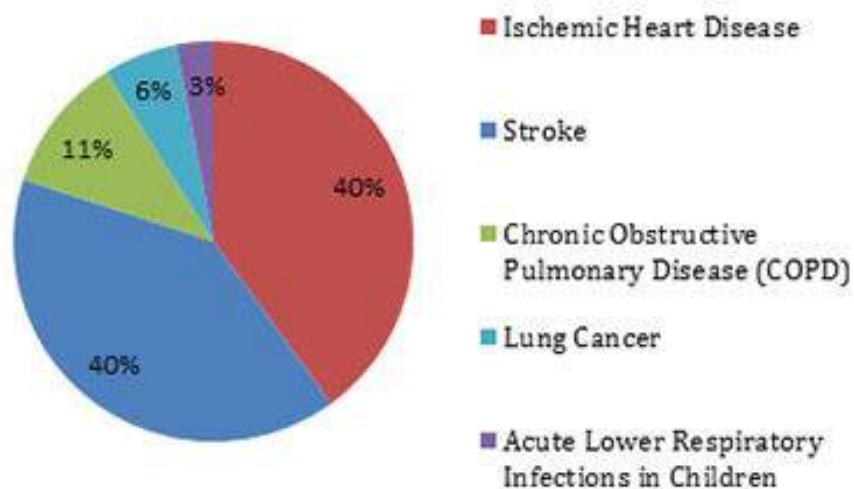
Le réchauffement majore la pollution de l'air surtout via:

- Incendie-feux de forets
- Davantage de formation d'ozone



Maladies cardiovasculaires : première cause de mortalité liée à pollution de l'air

Ambient Air Pollution



Lelieveld et al. *Nature*. 2015 Sep 17;525(7569):367-71
WHO. *Household air pollution and health*. Feb 2016

Comment mesurer l'impact de la pollution ?

1/ Etudes épidémiologiques:

Exposition long terme : variations annuelles en polluants

- Mortalité cardiovasculaire
- Maladies coronariennes (infarctus myocarde)
- Insuffisance cardiaque - arythmie
- AVC, Hypertension artérielle

Exposition court terme : variations en heures ou jours
exemple : pic de pollution

Exposition basée sur **estimation** concentration des polluants au **domicile**, estimation grossière de l'exposition car ne tient pas compte du temps passé ds trafic, au travail...donc peu précis

ou **distance domicile** par rapport **axe routier**.

2) Etudes toxicologiques – expérimentales (Rat et Homme):

Exposition sur plusieurs années / mortalité cardiovasculaire

Exposition long terme aux particules fines:

Méta-analyse 15 études : suivi 5-20 ans, ajustement aux facteurs confondants et facteurs de risques cardiovasculaires (tabac..)

↗ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM 2.5: ↗ **11% mortalité cardiovasculaire** (IC 95% 5-16%)

Hoek et al. *Environ Health Perspect* 2013 12: 43

Exposition long terme au NO2 :

Méta-analyse avec suivi 1-12 ans

↗ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ annuel en NO2 : ↗ **13% mortalité cardiovasculaire** (IC 95% 1.09–1.18)

Faustini et al. *Eur Respir J* 2014;44:744–

753

Exposition long terme à Ozone et SO2 : respiratoire++ , impact sur mortalité CV plus faible

Atkinson et al. *BMJ Open*. 2016 Feb

23;6(2)

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

2014 Oct 21;130(17)

Roadway proximity and the risk of SCD in women

Jaime E. Hart, S.E. Chiuve; F. Laden, C.M. Albert

Etude prospective 100 000 femmes :

Vivre à moins de 50m d'un axe routier majeur ↗ 38 % risque de mort subite cardiaque comparativement aux femmes habitant à plus de 500m.

Résultats obtenus après ajustement au tabac, HTA, diabète, niveau socio économique(HR=1.38; 95%CI: 1.04-1.82).

Exposition sur plusieurs années/ Infarctus myocarde



2014 Jan 21;348

Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: the ESCAPE Project

Cesaroni et al.

Etude européenne prospective > 100 000 participants sur 11 cohortes :

↗ **10 µg/m³ PM₁₀** : augmente le risque d'infarctus de **12 %**

↗ **5 µg/m³ PM_{2.5}** : augmente le risque d'infarctus de **13 %** .

Ajusté aux facteurs confondants (statut marital et socioéconomique, diabète, tabac, BMI, HTA).

Association positive retrouvée même avec concentrations PM < normes UE

Exposition sur plusieurs années / AVC

Exposition long terme aux PM2.5 : Etude européenne prospective

100 000 participants

- ↗ **5 µg/m³** annuelle en PM2.5 : ↗ **19%** risque d'AVC
- Risque augmenté même pour concentrations en polluants < normes UE
- Résultats robustes après ajustement aux facteurs risques cardiovasculaires et bruit

Stafoggia et al. *Environ Health Perspect.* 2014 Sep;122(9):919-25.

Exposition à long terme aux PM2.5 : étude US, 66 000 femmes

↗ 10µg/m³ PM2.5 ⇒ ↗ 35% risque AVC

Miller et al. *N Engl J Med* 2007; 356:447-458

Vivre près axe routier majeur / AVC

Israël, 5000 AVC :

Habiter à moins de 75 m d'une route principale : ↗ 26 % risque AVC

Adultes jeunes (< 55 ans) et non-fumeurs

Yitshak et al. *Stroke*. 2015 Dec;46(12):3348-53

US, suivi de 15 ans :

Vivre à moins de 100m d'axe routier majeur ↗ 42% risque AVC par rapport à plus de 400m

Risque ↗ par route chez non fumeurs seulement (risque max déjà chez fumeur)

Kulick et al. *Stroke*. 2018 Apr;49(4):835-841

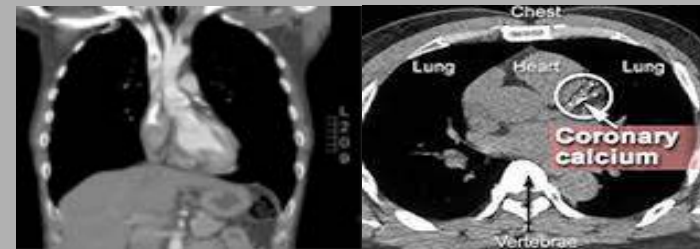
Exposition plusieurs années / Athéromatose

Atheromatose: épaisseur paroi artérielle (écho) ou calcifications des artères coronaires (CAC) marqueurs de l'athérosclérose:

- Exposition long terme aux PM2.5 and NOx augmente calcifications coronaires

Kaufman et al. *Lancet*. 2016 Aug 13;388(10045):696-704

Perez et al. *Health Perspect*. 2015 Jun;123(6):597-605



- Exposition long terme au trafic routier :

Vivre à moins de **50 m** d'axe routier majeur : \nearrow **63 %** risque de score calcique coronaire élevé comparativement à ceux habitant à plus de 200m

Hoffmann et al. *Circulation*. 2007 Jul 31;116(5):489-96



PM2.5 concentration in the ambient air is a risk factor for the development of high-risk coronary plaques

Yang S, et al. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019

- 364 Seoul residents, serial coronary computed tomographic angiography at an interval of ≥ 2 years
Concentration of residential PM2.5 between the 2 CT angiography was calculated
- Development of high-risk plaque: plaque with low attenuation, spotty calcium, positive remodelling
 - Volume increase of total plaque and its component volume.

↗ PM2.5 was associated with :

- ↗ incidence of HRP (HR 1.62)
- ↗ risk of the formation of fibrofatty or necrotic component in newly developed plaques (HR 1.41), and with ↗ risk of total plaque volume progression in the pre-existing plaques (HR 1.14)

Insuffisance cardiaque

Insuffisance cardiaque:

- métaanalyse 35 études

Augmentation décès et hospitalisations pour insuffisance cardiaque lors pics pollution

Shah et al. *Lancet*. 2013 Sep 21;382(9897):1039-48

- Associations of **Long-Term Exposure to Ultrafine Particles and Nitrogen Dioxide** With Increased Incidence of Congestive Heart Failure and Acute Myocardial Infarction :

- 1 million individuals

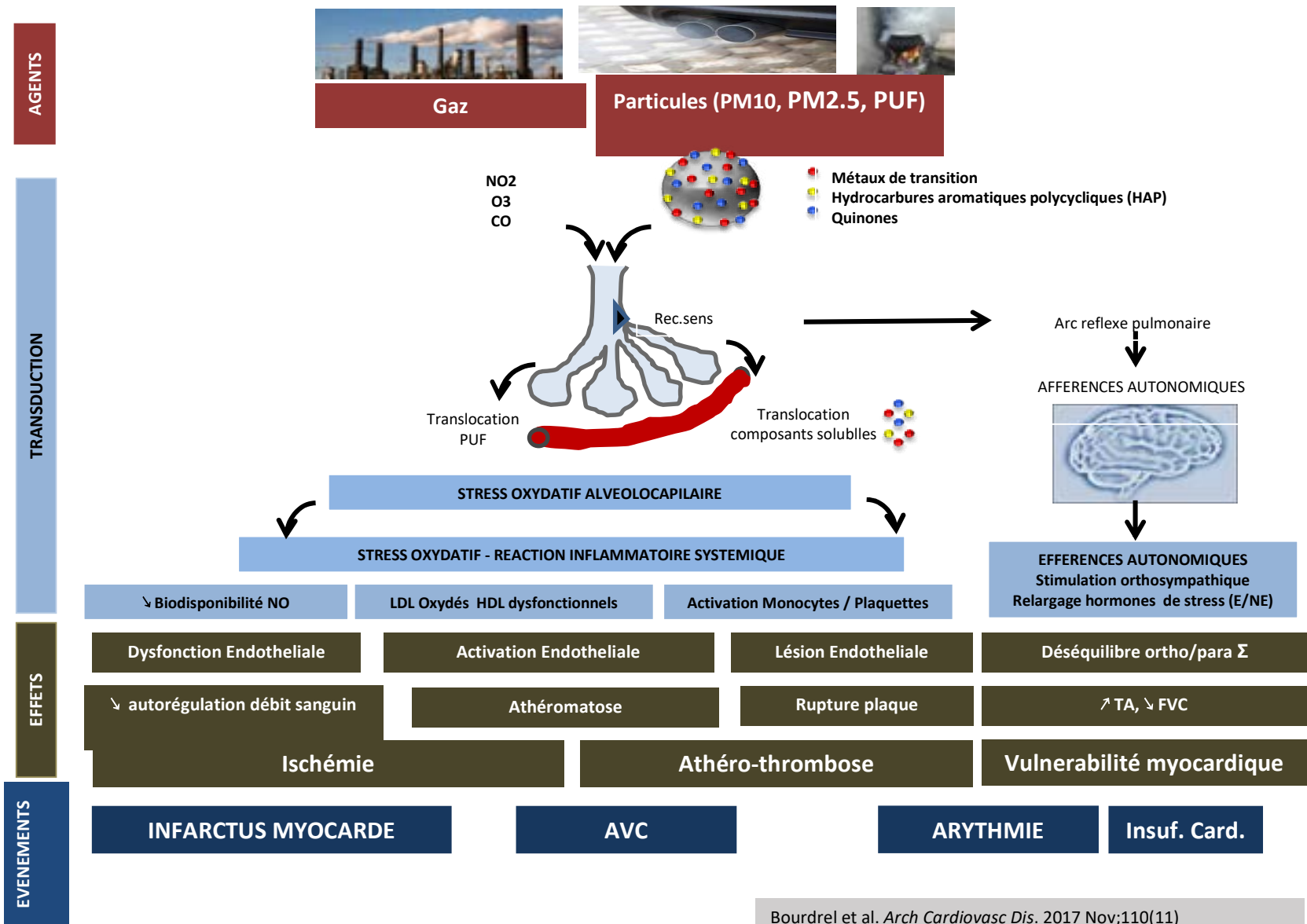
- Exposure to NO₂ and UFP was independently associated with higher CHF incidence

Bai et al. *Am J Epidemiol*. 2019

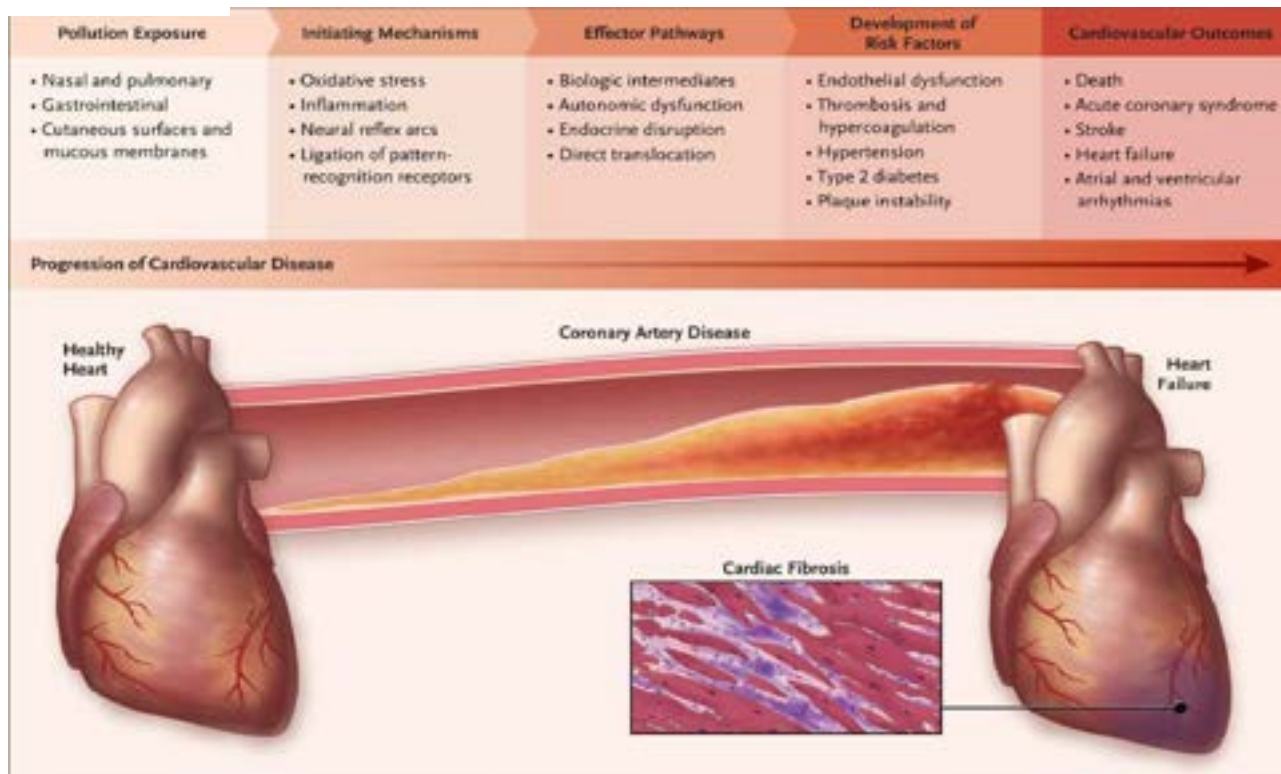
Troubles du rythme : ↗risque FA et TV

Etudes toxicologiques et expérimentales





Bourdrel et al. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017 Nov;110(11)
 Argacha, Bourdrel et al. *Trends Cardiovasc Med*. 2017 Aug 4



N Engl J Med 2021; 385:1881-1892






Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution



Nature Reviews Cardiology volume 17, pages 656–672 (2020)

Air Pollution and Noncommunicable Diseases

A Review by the Forum of International Respiratory Societies

	Brain: Stroke, Dementia, Parkinson's Disease
	Eye: Conjunctivitis, Dry Eye Disease, Blepharitis, Cataracts
	Heart: Ischemic Heart Disease, Hypertension, Congestive Heart Failure, Arrhythmias
	Lung: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Asthma, Lung Cancer, Chronic Laryngitis, Acute and Chronic Bronchitis
	Liver: Hepatic Steatosis, Hepatocellular carcinoma
	Blood: Leukemia, Intravascular Coagulation, Anemia, Sickle Cell Pain Crises
	Fat: Metabolic Syndrome, Obesity
	Pancreas: Type I and II Diabetes
	Gastrointestinal: Gastric Cancer, Colorectal Cancer, Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Appendicitis
	Urogenital: Bladder Cancer, Kidney Cancer, Prostate Hyperplasia
	Joints: Rheumatic Diseases
	Bone: Osteoporosis, Fractures
	Nose: Allergic Rhinitis
	Skin: Atopic Skin Disease, Skin Aging, Urticaria, Dermographism, Seborrhea, Acne

Chest. 2019

Asthme

3,863 enfants, 8 ans de suivi, PM 2.5 et NO₂ – adresse naissance :

↗ incidence asthme , prevalence asthme

Gehring et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Mar 15;181(6)

↗ consultations aux urgences pour asthme pédiatrique

Strickland et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Aug 1;182(3)

BPCO/ Fibrose pulmonaire

Exposition sur pls années aux polluants du trafic :

↗risque de développer BPCO et ↗ exacerbation

Am J Respir Crit Care Med 2011. 183 (4)

Rôle de la pollution sur l'histoire naturelle de la fibrose pulmonaire idiopathique :

- Exacerbation

- Mortalité : risque x **2** pour 10 µg/m³ PM10, risque x **8!!** pour 10 µg/m³ PM2.5

Thorax. 2018 Feb;73(2)

Association entre incidence de fibrose pulmonaire idiopathique et pollution de l'air en Italie du Nord

Eur Respir J. 2018 Jan 25;51(1)

Pollution de l'air et maladies infectieuses respiratoires

Pollution de l'air et COVID-19:

↗ 1 µg/m³ PM_{2.5} = ↗ 8% mortalité COVID-19

15% décès du COVID-19 dans le monde pourraient être attribuables à la pollution de l'air

Cardiovascular Research, Volume 116, Issue 14, 1 December 2020

Exposition à la pollution de l'air augmente le risque de diabète, maladies CV et respiratoires qui sont autant de facteurs de co-morbidité de la COVID-19

Pollution de l'air et Cancers

↗ 20 % LMA, enfants vivant < 150m axe routier majeur (Paris),

↗ 30 % LMA, enfants vivant < 150m axe routier majeur si axe routier fait plus de 260m!

Houot J et al. *Am J Epidemiol.* 2015 Sep 15.

Méta analyse :

Exposition au benzène au travail augmente risque de leucémie avec un facteur dose-réponse

Khalade. *Environ Health.* 2010 Jun 28;9:31

OMS 2012 particules diesel:

- Cancérogènes pour l'homme (Groupe 1), suffisamment de preuves pour cancer du poumon.
- Risque également de cancer de vessie

Cancers

- Etude prospective sur 17 cohortes dans 9 pays européens

312 944 participants, suivi de 13 ans:

↗10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM10 : 22% risque cancer poumon (51% pour adenocarcinomes)

↗ 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM2.5 : 18% risque cancer poumon (55% pour adenocarcinomes)

Raaschou-Nielsen et al. *Lancet Oncol.* 2013 Aug;14(9):813-22

- 40,114 participants, risque ↗↗ pour les non-fumeurs

↗55 % chez ceux habitants près d'un axe routier

Beelen et al. *Epidemiology.* 2008;19: 702–10

Cancers

Toute nouvelle étude présentée au congrès européen de cancérologie:

Particules fines provoquent cancer poumon chez non fumeur, stt si mutations EGF

Même si la pollution de l'air peut provoquer ces mutations (EGF et KRAS), cette étude démontre que c'est l'inflammation créée par les polluants qui génère la transformation d'une cellule mutée EGF en cellule tumorale.

Démonstration aussi pour cancer pharynx, larynx, intestin, anus.

Interet thérapeutique de bloquer l'inflammation par la voie de l'IL1

↗ Risque cancer sein, estomac (x2)

Impacts sur le système nerveux

The nasal cavity provides an alternative transport pathway for direct brain delivery of some inhaled materials via olfactory neurons into the olfactory bulbs.

Systemically delivered ultrafine PM or its bioavailable components may enter the brain through the BBB

Block et al. *Neurotoxicology*. 2012 October ; 33(5): 972–984.

Impacts sur le système nerveux

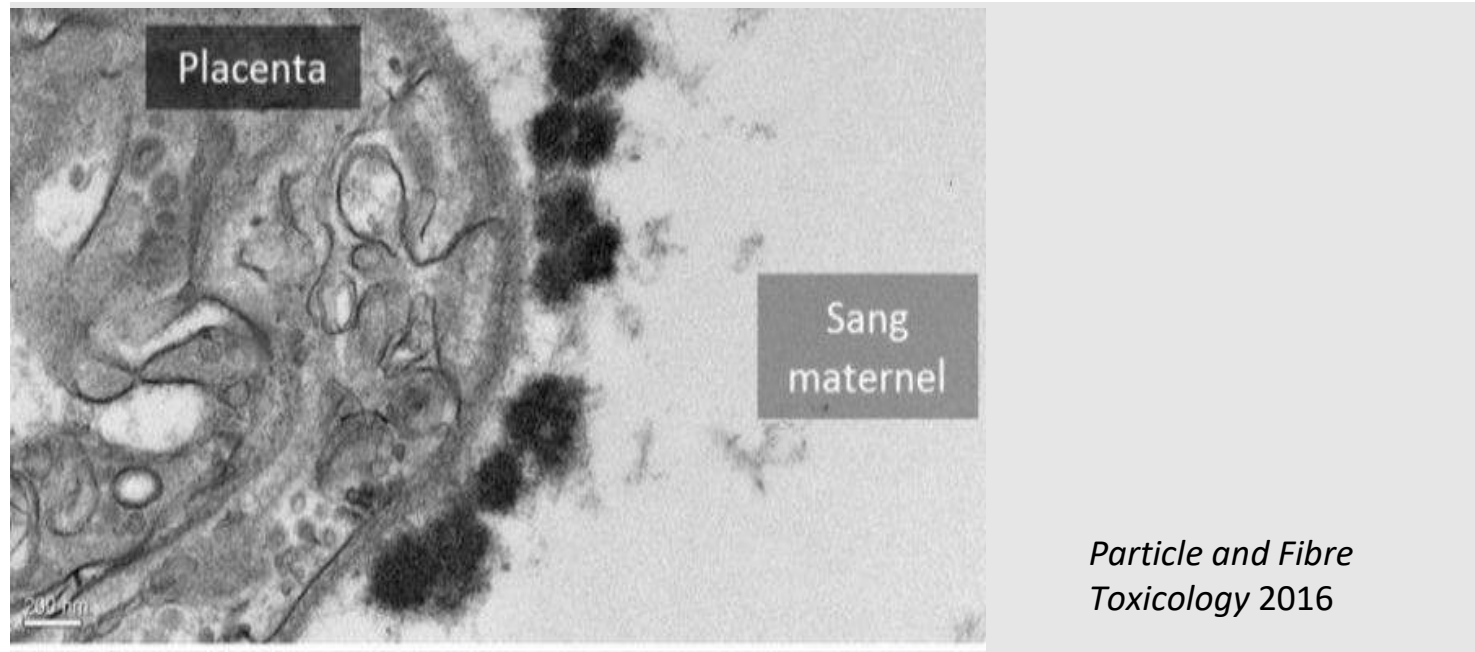
PUF et leurs composés (métaux, HAP) → inflammation chronique, activation microglie et anomalies de la substance blanche:

↗ risque maladies spectres autistiques et ↘ QI enfants

Maladies **neurodégénératives** (Parkinson, Alzheimer, démence corps Lewy)

Block et al. *Neurotoxicology*. 2012 October ; 33(5): 972–984.

Effets in utero

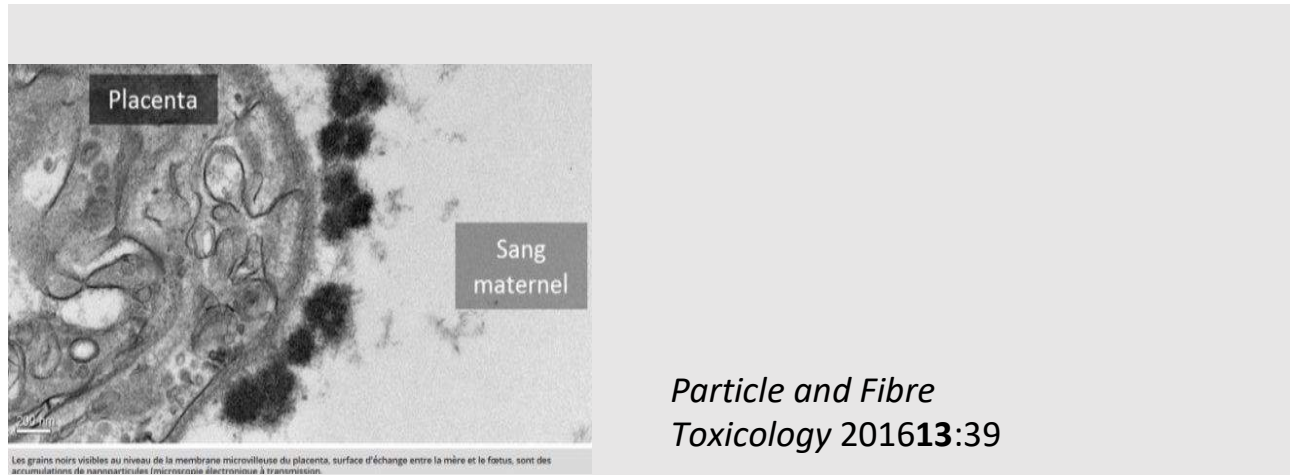


Parmi l'ensemble des polluants (gazeux, particulaires), les particules fines et surtout ultrafines sont particulièrement incriminées dans les atteintes du fœtus.

Les particules **ultrafines** passent la barrière pulmonaire et entrent dans la circulation sanguine où elles sont les principales responsables de pathologies cardiovasculaires, neurologiques et de la grossesse.

Ces particules ultrafines (PUF) atteignent le versant « maternelle » du placenta mais aussi....

Effets in utero



...Particules ultrafines de combustion atteignent le versant fœtal du placenta...

Bové, H., Bongaerts, E., Slenders, E. *et al.*

Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nature Commun* **10**, 3866 (2019)

Maternal exposure to air pollution and risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis

Suffisamment de preuves pour parler d'une association entre exposition maternelle à la pollution de l'air et l'apparition de maladies à spectre autistique chez l'enfant

Environ Pollut. 2020 Jan;256:113307

Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis

↗ 5- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM_{2.5}:

↗ 30 % du risque de pré-éclampsie

Pedersen et al. *Hypertension*. 2014 Sep;64(3) :494-500

Ambient air pollution and low Birthweight: European cohort study (ESCAPE)

14 cohortes mères-enfants 12 pays européens :

↗ 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM_{2.5} pendant la grossesse:

↗ 18% risque de faible poids de naissance, prématurité

Pedersen et al. *Lancet Respir Med.* 2013Nov;1(9):695-704

Pregnancy exposure/Asthma

Exposition pré-natale aux PM2.5 ↗ risque d'asthme avant l'âge de 6 ans

Hsu et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Nov 1;192(9)

Exposition maternelle aux polluants du trafic routier majeure chez l'enfant le risque de développer de l'asthme, rhinite et eczéma dès les premières années de vie

Deng et al. *Environ Res.* 2016 Oct;150:119-27

Preventive Effect of Residential Green Space on Infantile Atopic Dermatitis

Etude **prospective**:

↗ Risque de dermatite atopique lors d'exposition aux polluants pdt le 1 trimestre de la grossesse

Espaces verts à moins de 200m de l'habitation diminuent risque d'atopie

Lee et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jan 9;15(1)

Diabète

1 nouveau cas de diabète sur 7 dans le monde est attribuable à la pollution de l'air.

Lancet 2018

Association between ambient air pollution and diabetes mellitus in Europe and North America: systematic review and meta-analysis

Environ Health Perspect. 2015 May;123(5):381-9

Associations of residential long-term air pollution exposures and satellite-derived greenness with insulin resistance in German adolescents

Environ Health Perspect 2016;124:1291–1298

Pollution air et microbiote

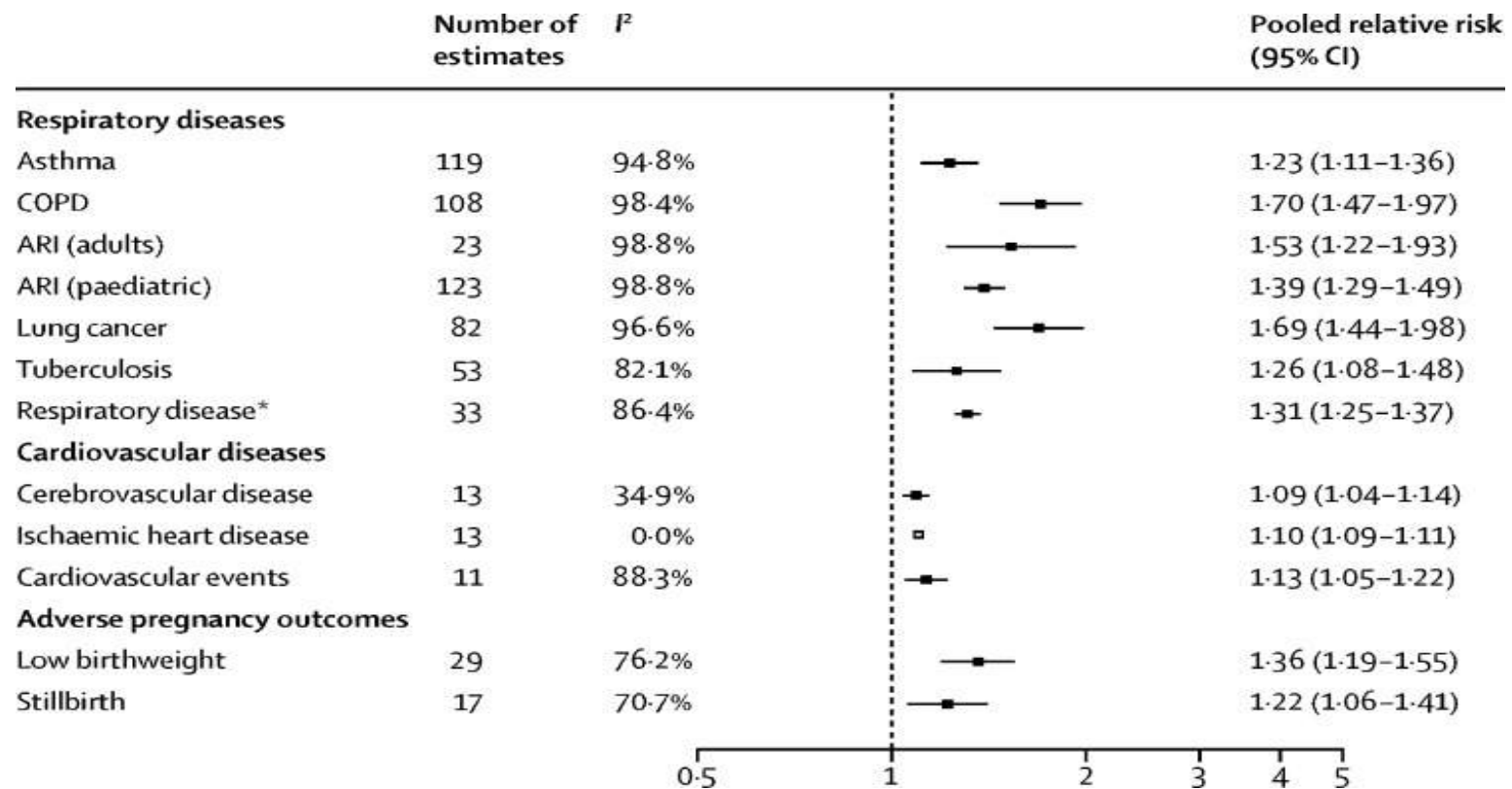
Nombreuses études ont démontré que l'exposition aux PM modifie le microbiote en faveur d'un microbiote inflammatoire impliqué dans le développement des maladies inflammatoires de l'intestin, cancer, allergies...

Nouvelle étude parue dans *Gut microbes* démontre que l'expo aux PM modifie le microbiote des nouveaux nés en faveur d'un profil microbien inflammatoire:

Étude microbiote à l'âge de 6 mois sur 103 nourissons et taux de polluants au domicile pdt les 6 premiers mois de vie

Adverse health effects associated with household air pollution: a systematic review, meta-analysis, and burden estimation study.

Lancet Glob Health. 2020 Nov;8(11)

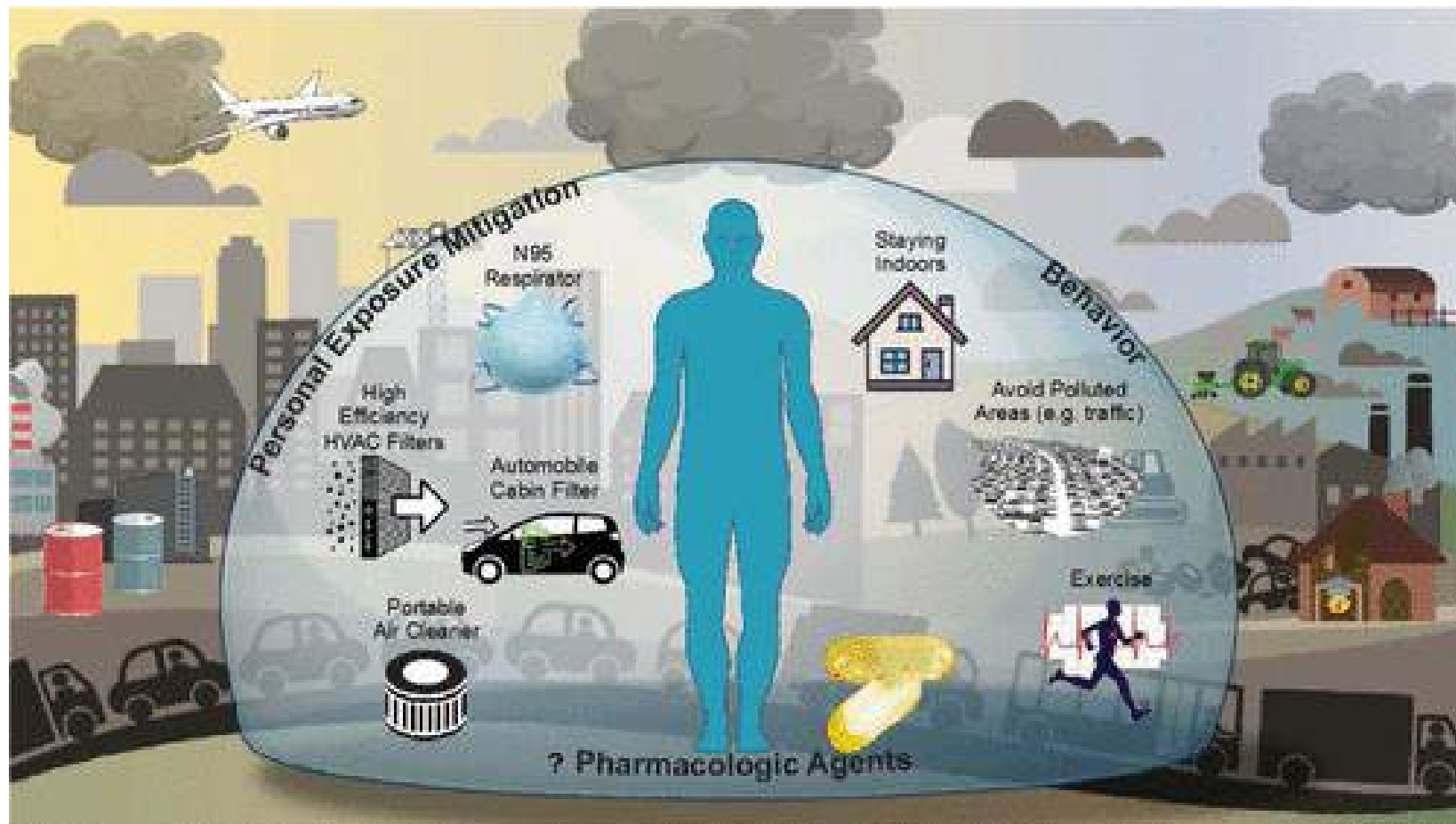


Pollution de l'air: que faire?

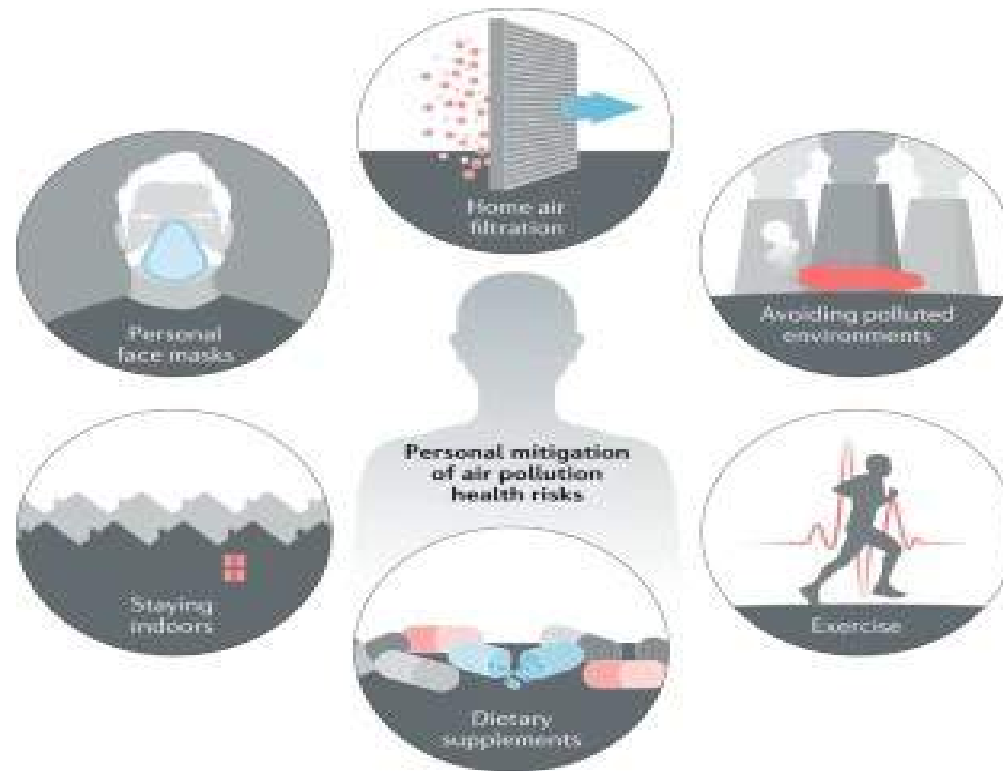
Air int : mesures individuelles..

Air ext : mesures de santé publique...politiques

Pollution air: quelles mesures individuelles?



Pollution air: quelles mesures individuelles?



Personalized measures to reduce exposure to air pollution.
Nat Rev Cardiol 17, 656–672 (2020)

Pollution de l'air: que faire, que dire à mon patient?

1/ Sport? Eviter sports intensifs quand pic de pollution ou à proximité de gros axes routiers MAIS bénéfice sport.

2/Chauffage?

- Eviter chauffage au bois en ville:

-Si bois, du moins au plus polluant: Poêle de masse, chaudières granules (pellets), chaudières bois-bûche, poêles à granules certifiés (pellets), poêle bois-bûche « Flamm vert », vieux poêle bois...cheminée ouverte.

Allumage par le haut, bois sec non traité, bois dur et séché pendant six mois comme le chêne, l'érable ou le bouleau.

3/ Se déplacer?

-Co-voiturage, bus, train, vélo.

-Si voiture: préférer électrique, hybride, gaz, si usage urbain..

Si voiture thermique en ville, essence plutôt que diesel (les systèmes de dépollution des gaz diesel fonctionnent mal en ville et encrassement rapide FAP en usage urbain).

-Fermer fenêtres et ventilation habitacle en circuit fermé si bouchons et/ou tunnel puis ouvrir fenêtres,

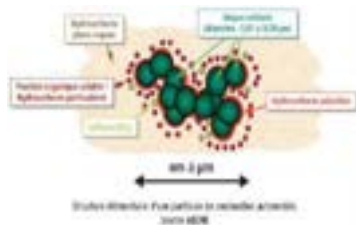
-Filtres habitacle (particules et charbon actif pour gaz)

DIESEL

ESSENCE

VE

1/ PUF echappement:



Composition UFP varie fortement en fonction type essence (richesse en hydrocarbures)

Aucune

Ethanol (5 ou 10%): HAP ↘

2/ PM freinage

IDEM pour Thermique, moindre pour VE car freinage moteur pour recharge batterie

3/ PM usure pneus-route

Dépend du poids de véhicules, SUV++++, VE plus lourds (donc idéalement ne pas développer de SUV électriques)

4/ Gaz

6 – 10 fois plus de NO₂

Moins de NO₂ mais COV (Benzène)

Aucun

Systèmes de dépollution du NO₂ sur diesel ne fonctionnent pas (ou peu) sur moteur froid, en ville

Pollution de l'air: que faire, que dire à mon patient?

4/ Habitation?: axe routier..., aérer, éviter tabac, encens..

Purificateurs d'air? pas de recommandations des autorités de santé actuellement même si effets parfois démontrés sur polluants.

Meilleur compromis: filtre HEPA et charbon actif

Déconseillés:

Ionisation: fait tomber particules au sol (donc aspirer ensuite..) et création d'autres polluants (ozone)

Ozonation : génère d'autres polluants secondaires (ozone)

Photocatalyse: UV et catalyseur (dioxyde de titane), formation de polluants secondaires

Plasma froid ou plasma/catalyse: formation de polluants secondaires

-Plantes dépolluantes?: efficacité démontrée en labo mais pas encore suffisant en conditions réelles

Pollution de l'air: que faire, que dire à mon patient?

5/ Masques « classiques » inutiles



Masques haut pouvoir filtrant FFP 1 - 2 – 3



Efficacité en laboratoire: certains permettent de stopper les PUF, doivent contenir aussi cartouche charbon actif pour les gaz.
Points faibles: intolérance à l'effort, forme visage, pilosité...en conditions réelles: bien moins efficaces...

Efficacité démontrée chez patients coronariens en Chine (marche 2h ville avec et sans: marqueurs inflammatoire et CV).

Déconseillé pour asthmatique car sensation de manque d'air mais pourquoi pas chez coronariens, grossesse? conducteurs bus, et expo professionnelle?

Langrish et al. *Environ Health Perspect* 2012;120:367–72.

Efficacité des mesures de santé publique

Publique : Effets des interdictions-contrôles :

-Contrôle drastique des émissions diesel (Tokyo) introduite en 2003 :

Entre 2003-2012:

↘ 44% particules du trafic

↘ 11 % mortalité cardiovasculaire et 22% mortalité respiratoire

Ajusté avec évolution dans le même temps de mortalité ville témoin (Osaka).

Yorifuji et al. *Epidemiology*. 2016 Nov;27(6):769-78

-Renforcement contrôles industriels

-Renforcement “bonnes pratiques” en agriculture (épandanges)

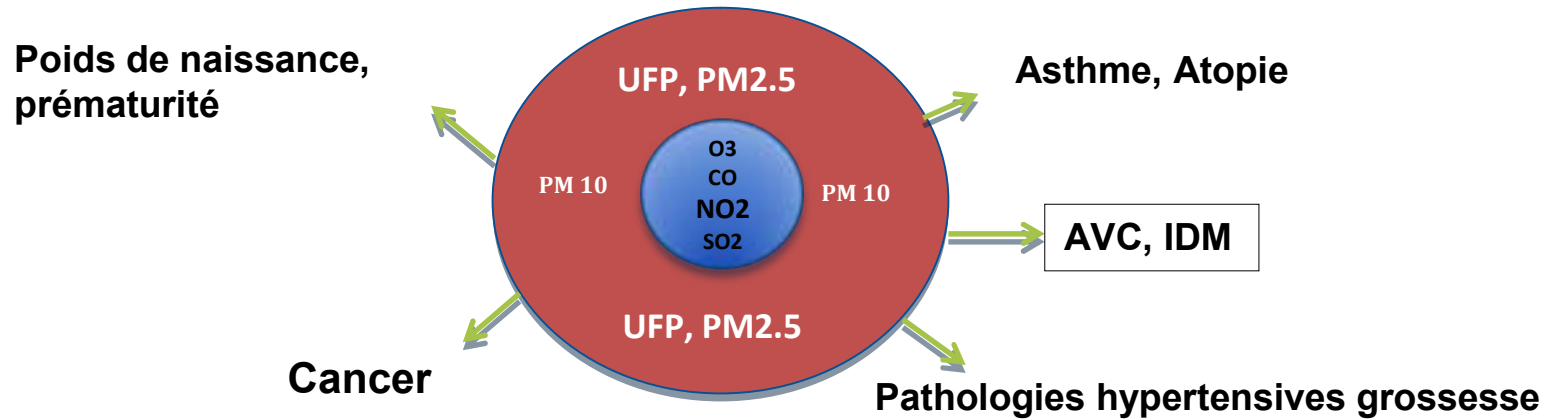
Publique: Espaces verts :

Vivre à proximité d’espaces verts : ↘ mortalité cardiovasculaire

Espaces verts et grossesse : ↘ risque d’allergies chez enfant

Vienneau et al. *Environ Int*. 2017 Nov;108:176-18

Take Home Messages



Se renseigner sur la qualité de l'air : AirParif, AtmoGrand Est...mais surveillance ok pour les grandes villes, pas de capteurs en zones urbaines moyennes et zones rurales et...nombreux polluants non réglementés

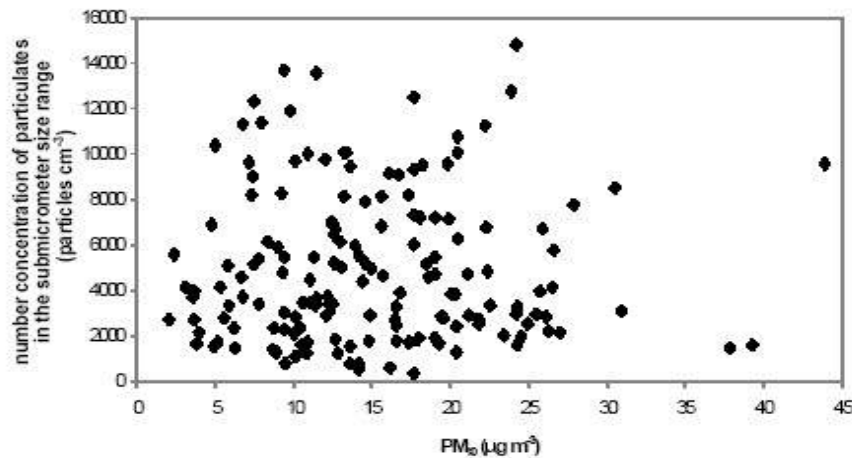
Applications: Plum Lab, autres..

Anses, Ineris pour trouver des infos sanitaires

Normes et réglementations européennes

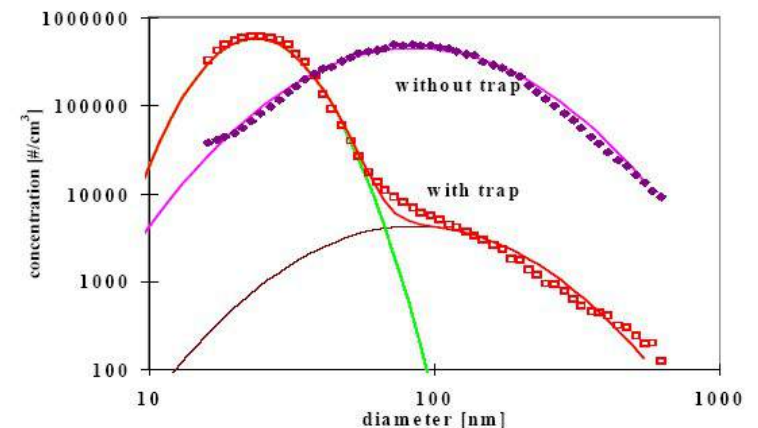
Particules ultrafines (PUF, $< 0,1\mu\text{m}$) non dosées dans l'air ambiant alors que 90% des particules émises par le trafic routier sont des PUF

Etudes toxicologiques chez homme et animal : toxicité du Diesel provient essentiellement des **UFP** en raison de leur taille, rapport surface/taille et composés de surface (HAP, métaux)



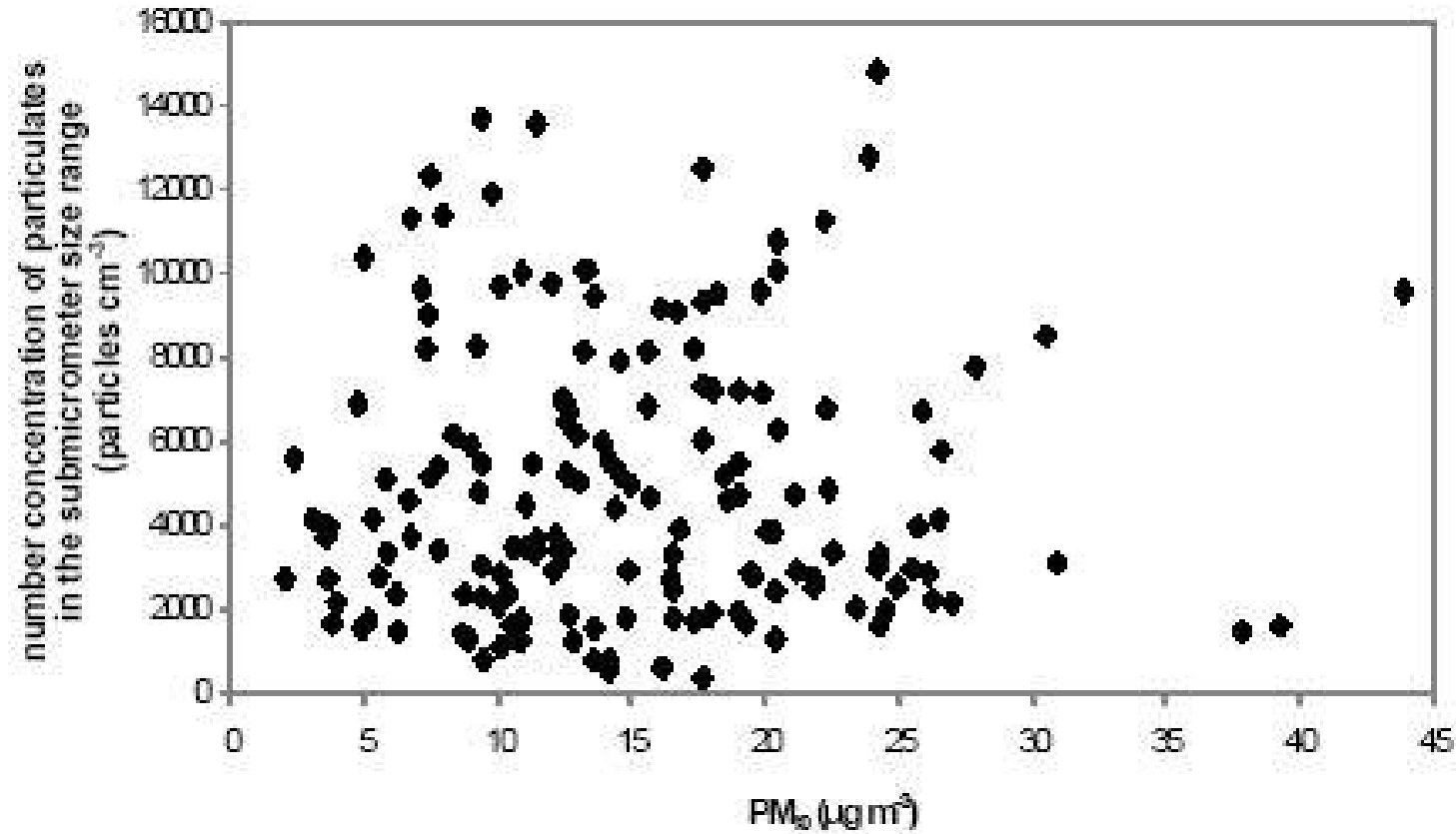
Concentration en nombre de particules de taille variant de 0,016 à 0,626 μm en fonction de la concentration massique de PM_{10}

Morawska et al., 1998



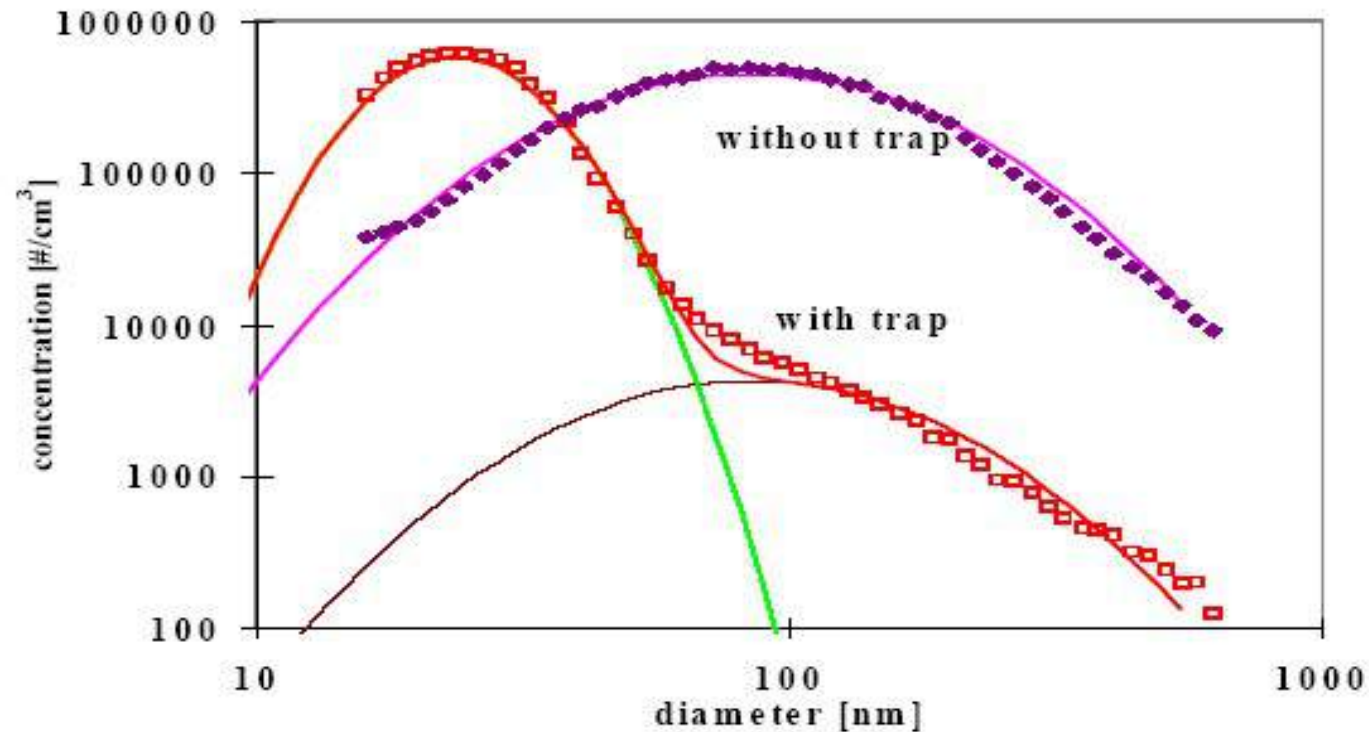
Effet « paradoxal » des FAP

Particules ultrafines non dosées dans l'air ambiant et sous estimées dans le dosage en masse par m³ des PM₁₀ et PM_{2.5}



Concentration en nombre de particules de taille variant de 0,016 à 0,626 µm en fonction de la concentration massique de PM₁₀ (Morawska et al., 1998)

Distribution granulométrique des particules avec ou sans filtre à particules (Burtscher, 2001)



FAP efficaces dans le contrôle de la fraction solide des particules mais ont un rendement très limité dans la capture des particules volatiles (HAP, Sulfates). Si ces deux fractions se forment lors de la dilution des gaz d'échappement, c'est-à-dire en aval du filtre, ce dispositif sera totalement inefficace dans l'objectif de réduction des nanoparticules. De plus, en diminuant le nombre de particules carbonées, le filtre élimine la fraction qui joue un rôle d' « aimant » pour les condensats formés après dilution.

Dès lors, les filtres à particules tendent à augmenter la formation de nanoparticules par nucléation.

Filtres à particules (FAP)

Experimental studies on human bronchial epithelial exposed to diesel exhaust with a diesel car particulate filter show persistent oxidative stress reactions and tumorigenic potential, due to gaseous compounds (NO₂ , CO, the gas-phase PAHs) and nanoparticulate PAHs unfiltered exhaust .

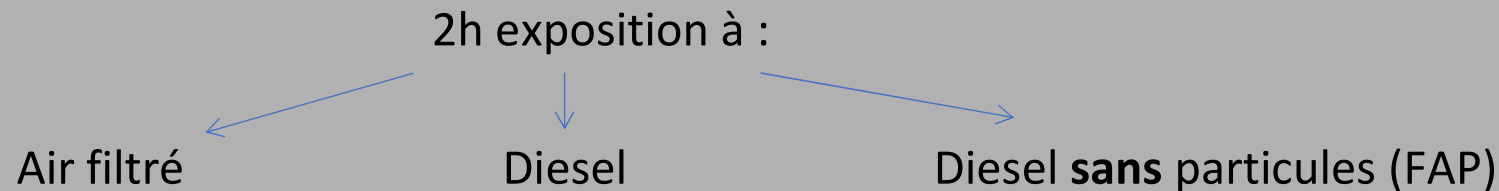
Hawley et al . *Toxicol Sci.* 2014 Oct;141(2):505-14

Induction of **superoxide-dismutase gene expression** by filtered diesel exhaust in human respiratory epithelium cells, implies that the gaseous exhaust components are also involved in air pollution related oxidative stress reactions

Steiner et al. *Atmospheric Environment* 81 (2013) 117

FAP

Etude randomisée en double aveugle, 14 participants avec asthme allergique prouvé (bouleau, acariens, herbes)



puis instillation nasale soit placebo nasal (solution saline) soit allergènes

Mesure sanguine, EFR (VEMS), test provocation à métacholine (signif si \geq 20% VEMS) :

Diesel versus air filtré : *Majoration hyperactivité bronchique et neutrophilie-éosinophilie*

Diesel filtré (sans particules) versus Diesel non filtré: *Majoration hyperactivité bronchique*

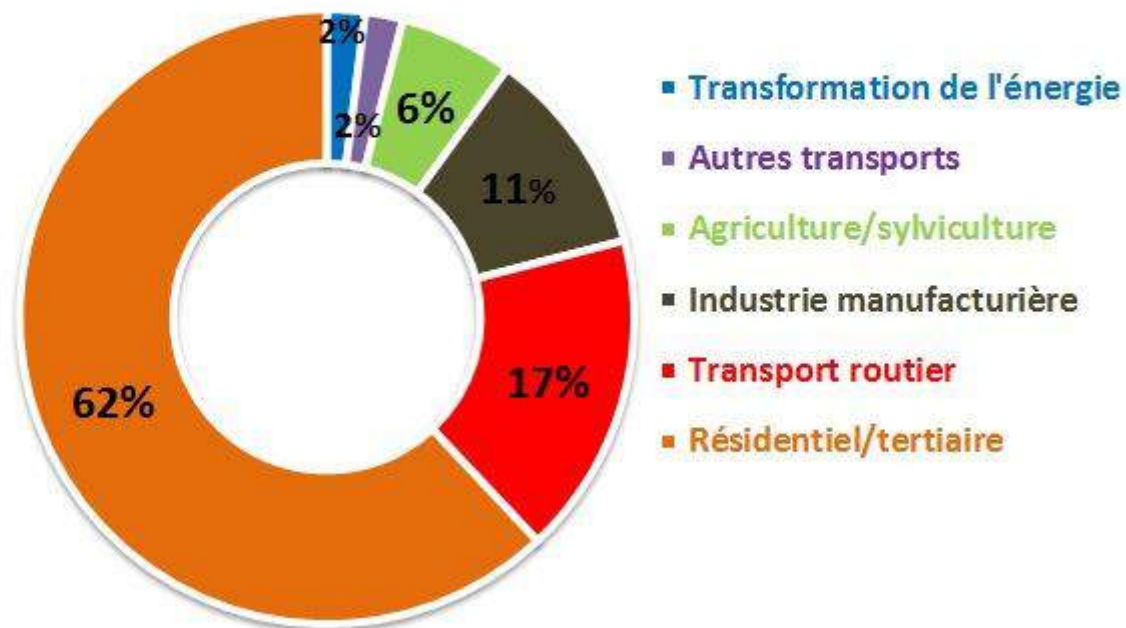
Imputation rôle NO₂ car FAP: \nearrow NO₂

Sources

A l'échelle nationale ou régionale :

Origines des particules PM10 (en France en 2014)

ministère de l'environnement
quoidansmonassiette.fr



A l'échelle urbaine :

Particules ultrafines, les plus dangereuses (moins de $0,1\mu\text{m}$), le trafic routier est la principale source
Gaz **NO2** (contentieux européen): essentiellement émis par trafic routier notamment diesel

Particules Fines (PM)

Récente étude parue dans *Nature* s'est intéressée à la toxicité des PM en mesurant le stress oxydatif des différentes sources:

- Une grande partie du pouvoir oxydant des PM10 issu du trafic routier provient de l'**usure des pneus (riches en HAP)**
- **Le stress oxydatif des PM2.5 provient surtout des particules de combustion du bois** et des particules de **frein**

On en a conclu à tort que les particules de frein et pneus étaient plus préoccupantes désormais que les particules du pot d'échappement, mais dans cette étude seules les PM2.5 et PM10 ont été étudiées, **or 90% des particules issues des pots d'échappement sont des particules ultrafines** (donc non évaluées dans cette étude)

“Sources of particulate-matter air pollution and its oxidative potential in Europe”.

Nature **587**, 414–419 (2020)

Particules Fines (PM)

Donc suivre et mesurer les PM2.5 et PM10: utiles pour agriculture, bois, déserts, frein etc....

Mais peu utile pour suivre particules primaires du trafic routier:

Etude Strasbourgeoise école proximité trafic routier:

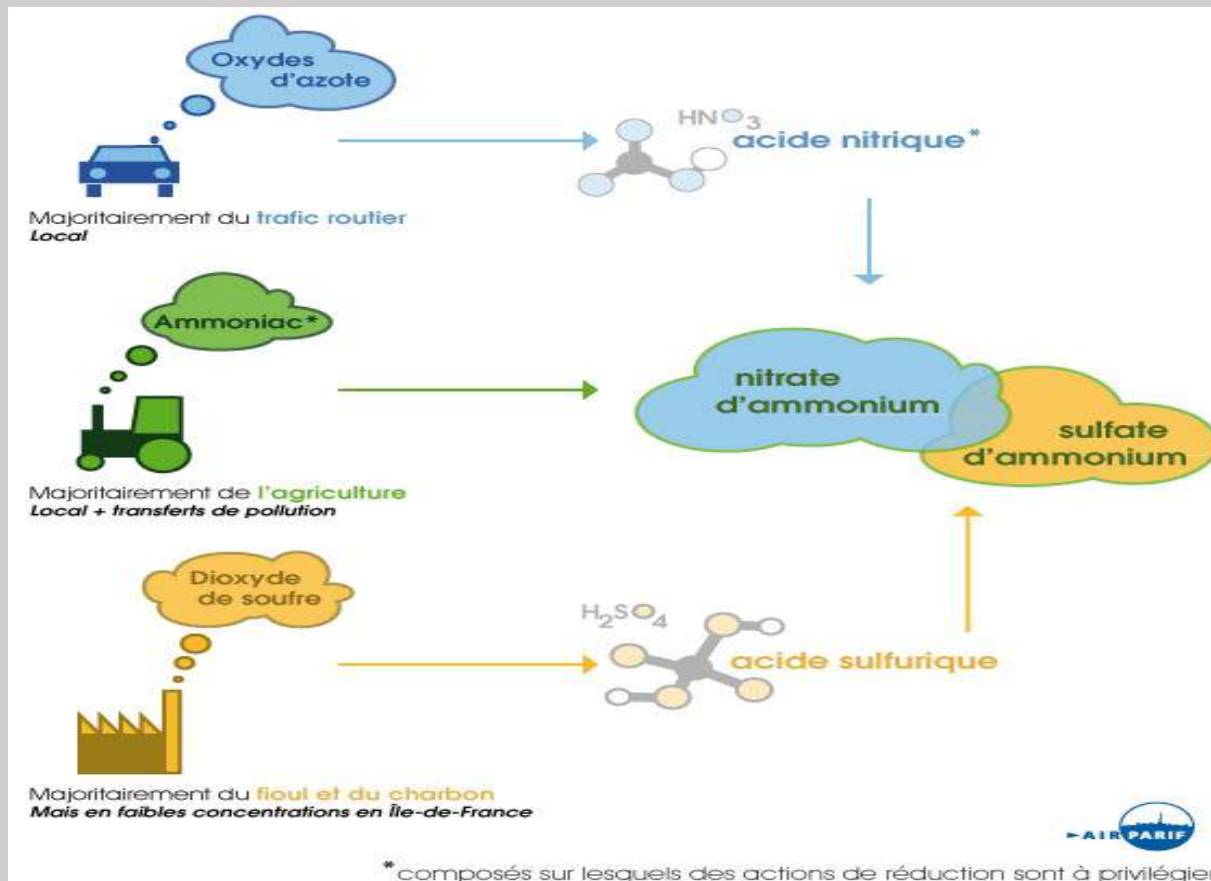
NO₂ et PUF corrélées aux trafic routier++++, très faible corrélation avec PM2.5 et PM10 (ou alors retardé le temps que les PM secondaires se forment)

Atmosphere **2021**, 12(1)

Particules Fines (PM) secondaires

PM entre 2,5 et 10 μm , capable de rester en suspension dans l'air plus jours, sur plus centaines de km

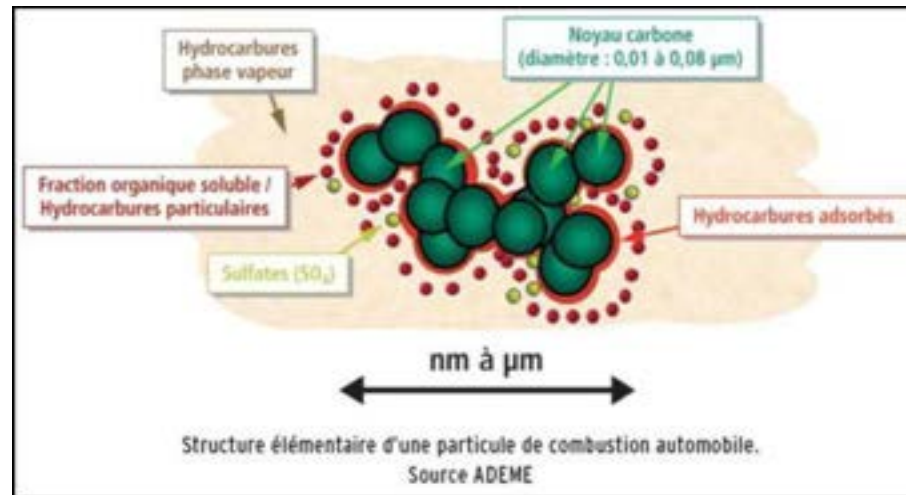
Absorption d'autres substances à leur surface: pesticides, pollens, virus,...(idem particules désertiques)



Atkinson et al. *BMJ Open*. 2016 Feb 23;6(2)

Polluants Gazeux

Rappel particules combustion bois, diesel, charbon:
HAP à la surface
particule, entourée
d'un nuage gazeux de
HAP





Perturbateurs endocriniens : quels risques pour notre santé ?

*Dr Pierre SOUVET ASEF
Dr Christian MICHEL GT Santé Planétaire CMG*



1960s: L'éveil de la conscience environnementale américaine

- 1950: 1^{er} article montrant un effet du DDT chez les coqs
- 1957: Article sur les dangers du DDT dans le New York Times
- 1960: Les poissons et les oiseaux sont affectés par le DDT

1962: Silent Spring

Printemps Silencieux



- 1967: Environmental Defense Fund
- 1967-1975: Violentes campagnes anti DDT
- 1968: La Hongrie interdit l'usage du DDT
- 1970: Norvège et Suède
- 1972: USA
- 1973: France
- 1984: Royaume Uni



NO FLIES ON ME



THANKS TO DDT

Rachel Carson
Ecologiste
(1907-1964)

« Notre destin est liée à celui des animaux »

1991: Le concept de “Perturbateur Endocrinien” défini lors de la conférence de Racine, WI, UAS

1996: Parution de « Our Stolen Future »



Dr. Theo Colborn
(1927-2014)



Menaçons nous notre:

Fertilité?

Intelligence?

Survie?



Définition de l'OMS



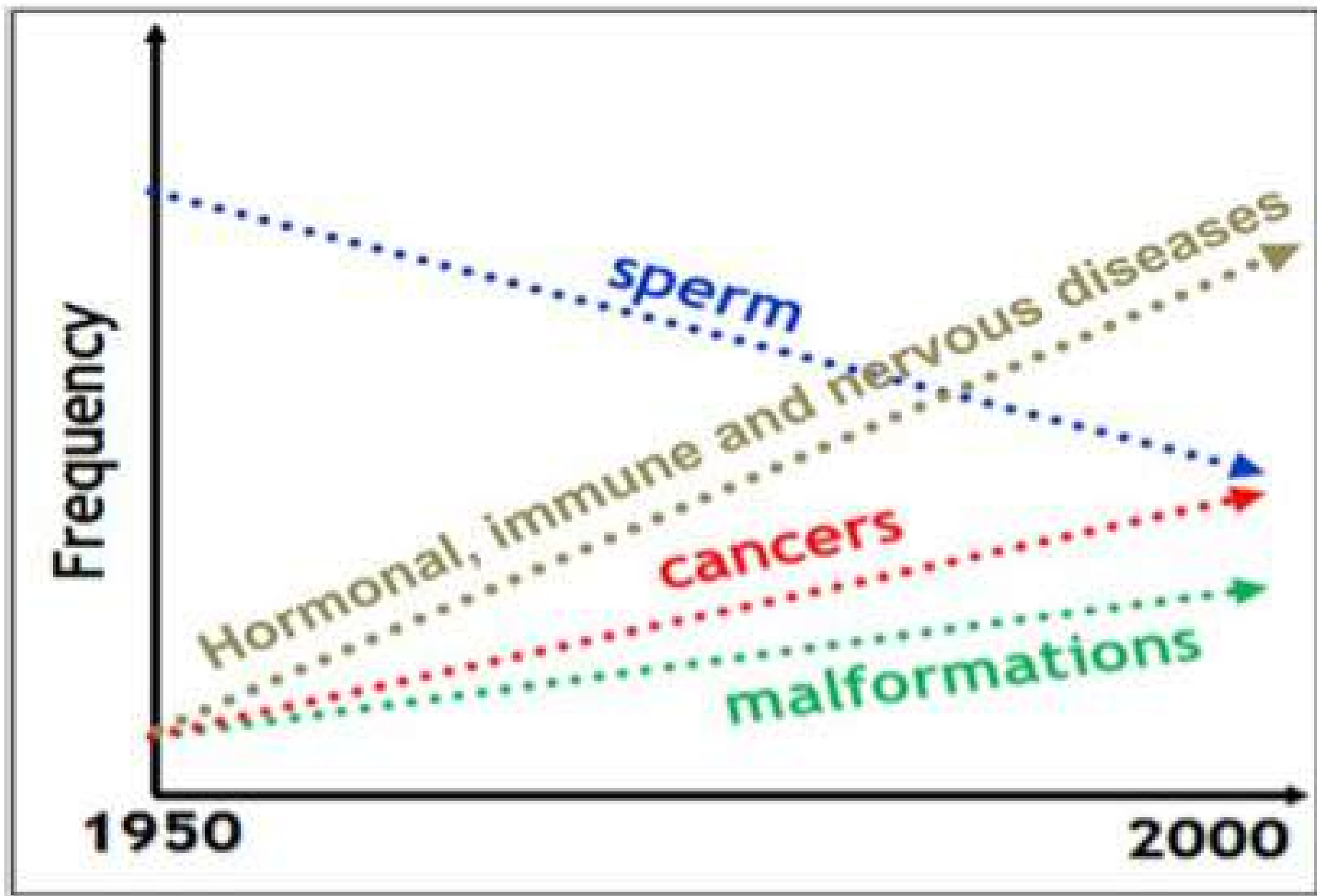
Selon l'OMS, les « PE sont des substances chimiques d'origines naturelle ou artificielle, étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement des systèmes endocriniens et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants »

Europe :pour être reconnue PE une substance doit remplir l'ensemble des critères suivants :

présenter un effet indésirable chez un organisme intact ou ses descendants

avoir un mode d'action endocrinien

l'effet indésirable doit être une conséquence du mode d'action endocrinien



Notre santé dépend (aussi) de notre environnement.

Des cancers 382000 / an

150000 en 1980

240000 en 1995

Liens entre pollutions environnementales
et cancers: prostate, sein, testicules,
thyroïde, leucémie...

glioblastomes +3,6%/an

Testicule+1,5%/an

Des troubles respiratoires et
cardiovasculaires, des asthmes
et des allergies

(x2 en 10 ans)

30%. 50% en 2050

Des troubles de la reproduction
(Diminution de la qualité du
sperme), de la fertilité

-1,9%/An

Baisse du QI, TSA,
Hyperactivité (5%)

TSA +123% entre 2002 et 2010
1/68

2014 1/40

Des maladies dégénératives du
système nerveux central (Parkinson,
Alzheimer)

Parkinson +100% entre 1990 et 2015

Alzheimer 225000 nouveaux cas/an

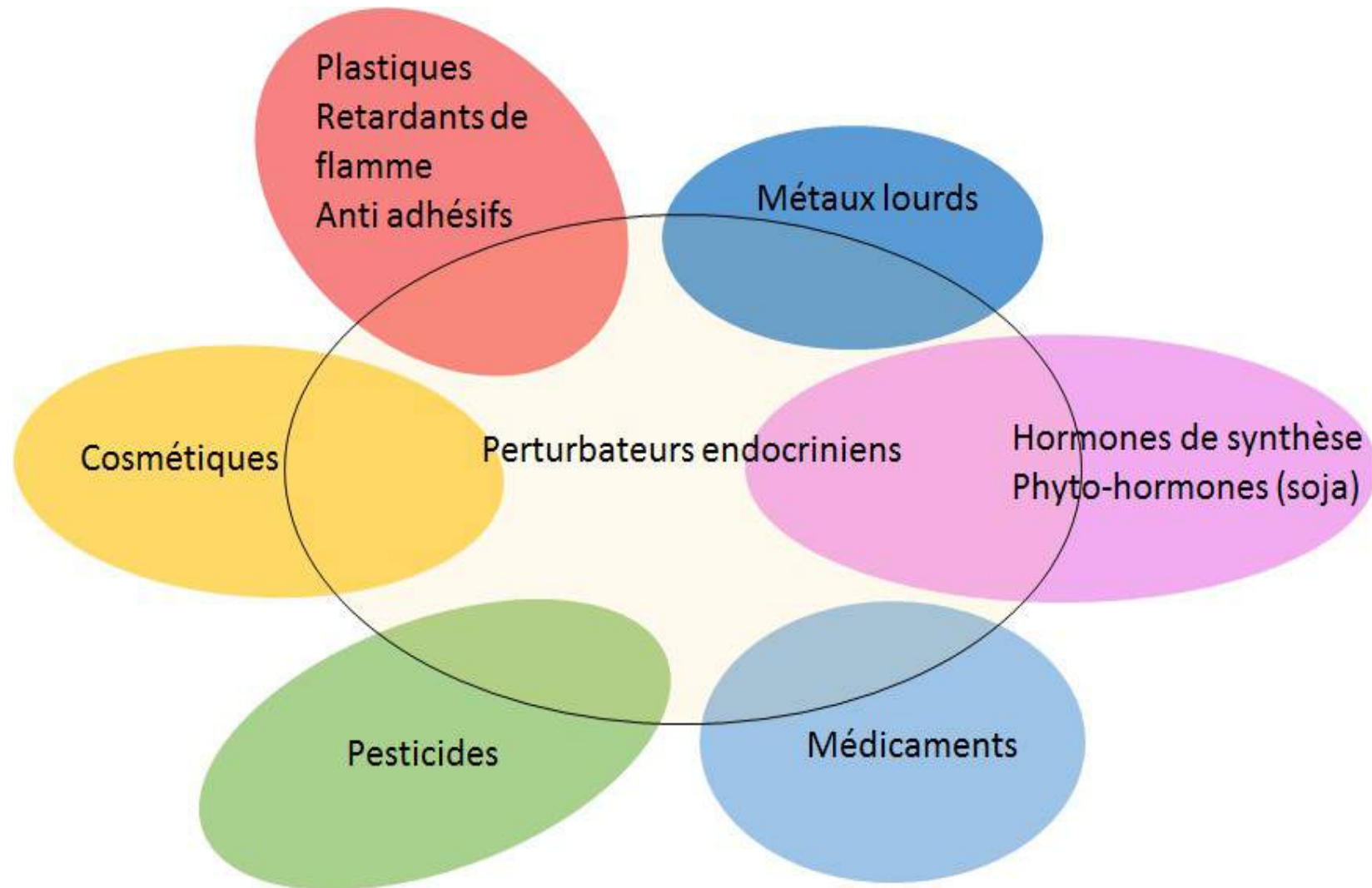
1.200000 atteintes

Devrait doubler en 20 ans

Augmentation des altérations
de l'appareil génital à la
naissance (testicules non
descendus, hypospadias)

Absence testiculaire +2,6%/An

D'où viennent les perturbateurs endocriniens ?



Ce que nous savons sur les substances chimiques Et ce que nous ne savons pas....

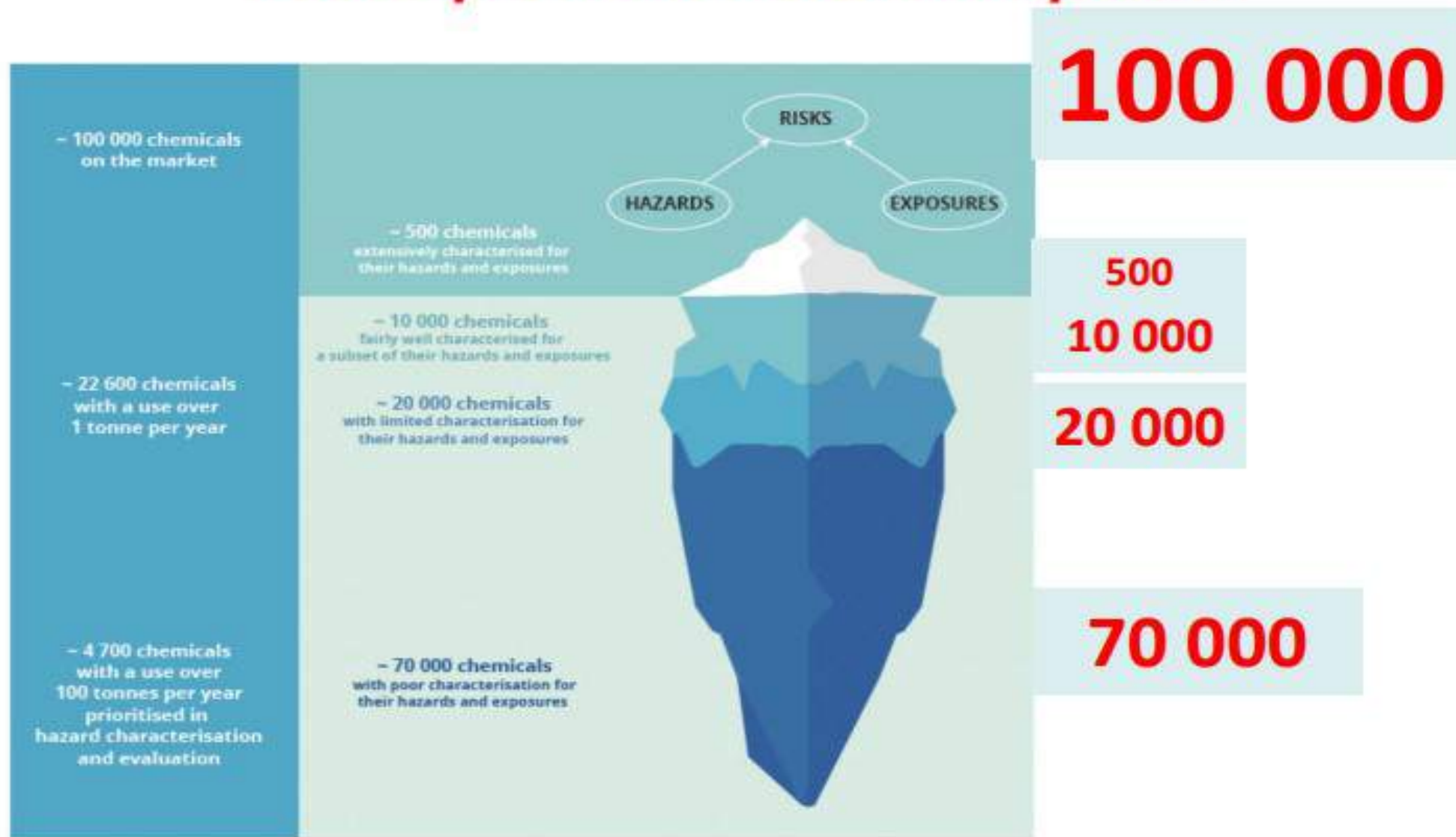


Figure: The unknown territory of chemical risks, EEA⁹⁶

TABLEAU : LISTE DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DU QUOTIDIEN

ORIGINE	CLASSE	MOLÉCULE	ENVIRONNEMENT DOMESTIQUE	VOIE D'EXPOSITION
NATURELLE	PHYTO-OESTROGÈNES	GENESTINE	PLANTES, ÉPICES, CHAÎNE ALIMENTAIRE	VOIE ALIMENTAIRE
	MYCO-OESTROGÈNES	ZÉARALENONE	CÉRÉALES	VOIE ALIMENTAIRE
DE SYNTHÈSE	OESTROGÈNES DE SYNTHÈSE	DES	THERAPEUTIQUE	VOIE ALIMENTAIRE
		ETHINYL-OESTRADIOL	CONTRACEPTION	
POLLUANTS CHIMIQUES		ZERANOL	USAGE VÉTÉRINAIRE	VOIE ALIMENTAIRE
AGRICOLES	PESTICIDES	DDT/DDE	NAPPES PHRÉATIQUES	VOIE ALIMENTAIRE
	ORGANOCHLORÉS	MÉTHOXYCHLORE CHLORDANE, CHLORDÉCONE, ETC...	LÉGUMES ET FRUITS	VOIE ALIMENTAIRE
	ORGANOPHOSPHORÉS	CHLORPYRIFOS	LÉGUMES ET FRUITS	VOIE ALIMENTAIRE

INDUSTRIELS	PLASTIQUES	BISPHÉNYLS POLYCHLORÉS (PCB)	ISOLANT ÉLECTRIQUE	VOIE ALIMENTAIRE
		BISPHÉNOL A (BPA)	PLASTIQUES, CONTENANT, RÉSINES DENTAIRES, PVC	VOIE AÉRIENNE, CUTANÉE, ALIMENTAIRE ET PERFUSION
		PHTALATES	PLASTIQUES	VOIE ALIMENTAIRE ET PERFUSION
	RETARDATEURS DE FLAMME	BISPHÉNYLS POLYBROMÉS (PBB, PBDE)	JOUETS, TAPIS, TEXTILE	VOIE ALIMENTAIRE ET PERCUTANÉE
	SOLVANTS	HEXACHLOROENZÈNE (HCH)	PRODUITS MÉNAGERS	VOIE ALIMENTAIRE ET PERCUTANÉE
	CONSERVATEURS	PARABÈNE	COSMÉTIQUES	VOIE ALIMENTAIRE ET PERCUTANÉE
	DÉCHETS INDUSTRIELS	DIOXINE	INCINÉRATEUR	VOIE AÉRIENNE
		BENZOPYRÈNE	FUMÉE ET TABAC	VOIE AÉRIENNE
		HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (PAH)	Energie , chauffage transport	VOIE AÉRIENNE
	MÉTAUX LOURDS	CADMIUM	TABAC engrais	VOIE AÉRIENNE



Impacts sur l'animal



1947
Californie

Les aigles
chauves
deviennent
stériles



DDT
DDE

1980s
Floride

Des alligators
avec un penis
anormal



1980s
Un peu partout

Imposex chez
les mollusques
gasteropodes

TBT



Fin 1960s
Lac Michigan

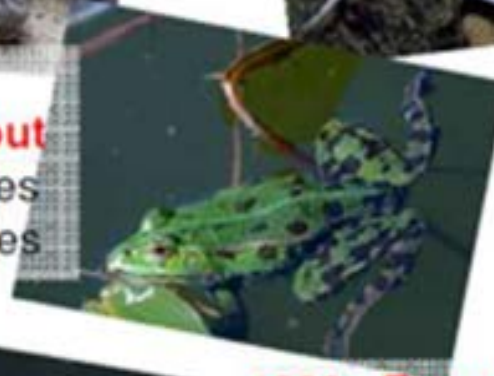
Les visons ont des
soucis de
reproduction

DDT



1990s
Un peu partout

Des grenouilles
hermaphrodites



Milieu des
1970s

Californie
Problèmes de
reproduction
chez les
goélands

PCB



1980s
Mer Baltique

Disparition des
phoques

PCB DIOXINE DDT



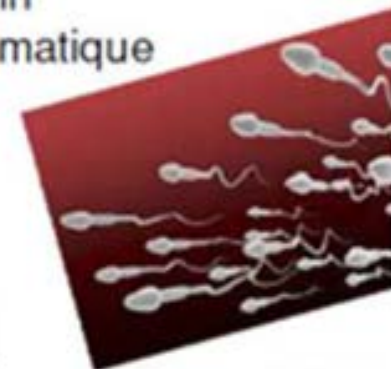
1990s
Europe

Féminisation
des poissons



1990s Europe

Déclin
spermatique



IMPACT
sur
L'ANIMA

Polluants organiques persistants

Caractéristiques

- Toxicité : impact négatif prouvé
- Persistance dans l'environnement
- Bioaccumulation
- Transport longue distance
- Transmission à la descendance.

Principaux POPs:

- Polychlorodiphényles (PCB)
- Pesticides organochlorés (DDT, lindane, aldrine, atrazine, chlordécone)
- Dioxines et furanes
- Polybromodiphényléther (retardateur de flamme)
- Tributylétains Perfluorés, hexachlorobenzène

La bioaccumulation désigne le processus selon lequel la concentration d'une substance présente dans un biotope augmente tout au long d'une chaîne alimentaire



Gros poissons
X500 000

Petits poissons
X50 000



Macroplancton
X10 000



Microplancton
x2000



Eau
1-2 ng/kg



Ours polaire et
H. sapiens
X30 000 000



Bioaccumulation

CHEZ L'HOMME



MODE D'EXPOSITION

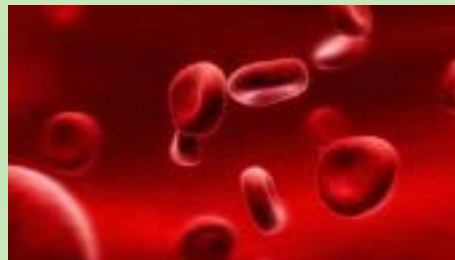
Les PE peuvent être
ingérés, inhalés ou
entrer par la peau



Ensuite, ils peuvent
circuler dans le
sang ou
s'accumuler en se
stockant dans les
graisses



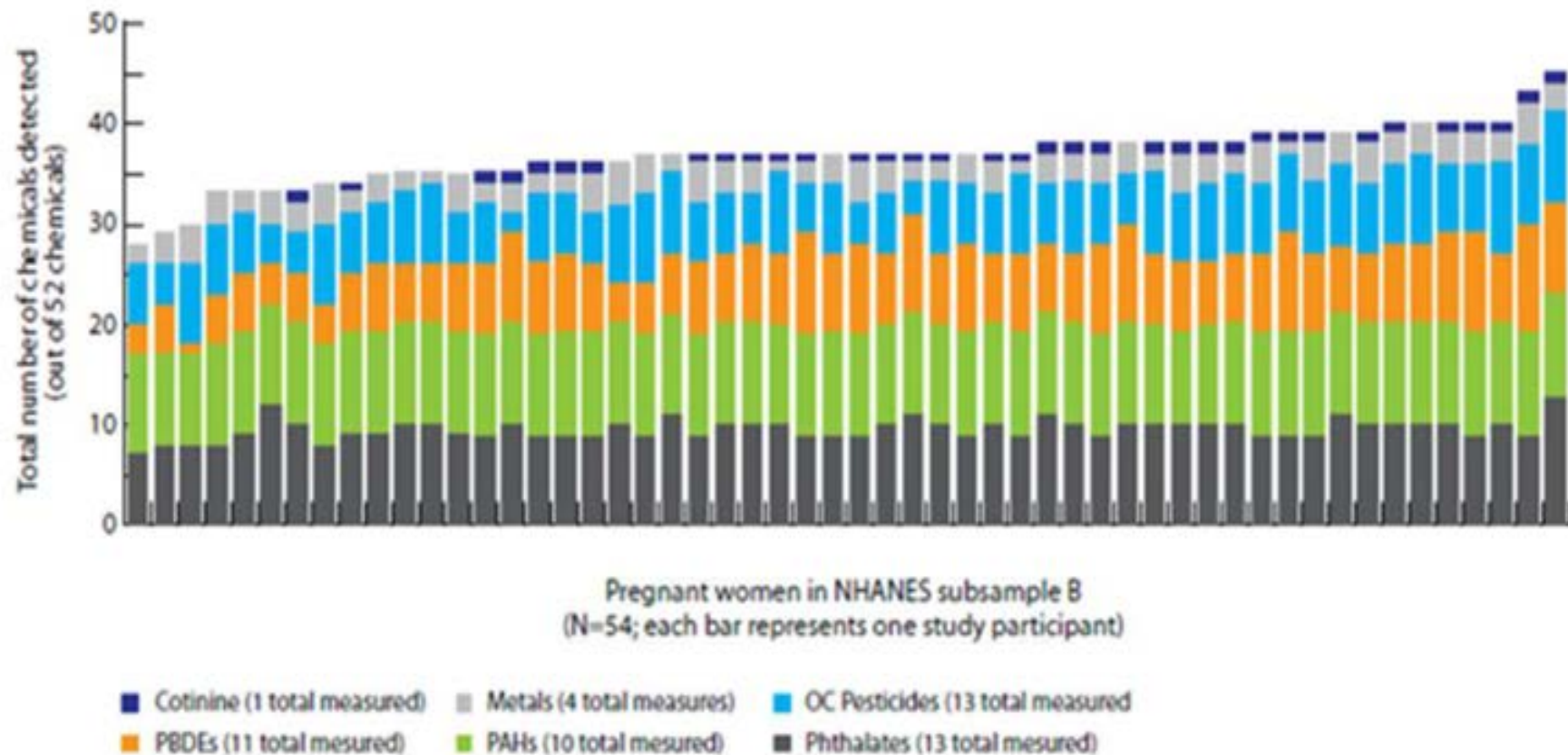
Ils peuvent ainsi se
retrouver dans le
liquide
céphalorachidien,
le sperme, les
organes, le liquide
amniotique, le lait
maternel...



Une contamination générale

PE : la réalité

Moyenne de 33 substances/femme enceinte (NHANES 2008)



La Methode

- **Enquête descriptive transversale, prévue pour être répétée à intervalles réguliers, portant sur un échantillon national de :**
 - 1 104 enfants de 6-17 ans
 - 2 503 adultes de 18-74 ans résidant en France métropolitaine (hors Corse)
- **Réalisation de l'enquête sur une durée de 24 mois :**
 - Avril 2014 à mars 2016
 - Prise en compte de la saisonnalité de l'alimentation et de l'exposition aux substances de l'environnement



mise en œuvre de l'étude

2019/2021

RECUEIL DES DONNÉES :

- **Caractéristiques des participants** (socio-démo et expositions) recueillies par questionnaires lors de 2 visites à domicile et par autoquestionnaires
- **Prélèvements biologiques**




Matrice	Biomarqueurs	½ vie	Effectif 18-74 ans	Effectif 6-17 ans
Urines	Bisphénols A,S et F	Quelques heures	900	500
Urines	Phtalates	< 24H	897	500
Urines	Parabènes	Quelques jours	600	398
Urines	Ethers de glycol	6-80H	500	200
Sérum	Retardateurs de flamme bromés	Quelques années sauf pour BDE-209 : 7 jours et HBCD : 64 jours	742	243
Sérum	Composés perfluorés	4-9 ans	744	249

IMPREGNATION : BP / PHTALATE / PERFLUORES :100%



Les métaux lourds
= PE,
présence +++

CUIVRE


PRÉSENTS CHEZ
Plus de 97 %



PRINCIPAUX MODES D'IMPRÉGNATION



tabac, légumes provenant de l'AB (enfants)





= Aux autres pays

CADMIUM


PRÉSENTS CHEZ
100 %



PRINCIPAUX MODES D'IMPRÉGNATION



Coquillages, crustacés, tabac, céréales (adultes) petit déj. (enfants)



> ENNS (2006-2007) chez les adultes



> Aux autres pays

47% de la population adulte française a une cadmiurie >0,5 µg g-1 de créatinine

PLOMB

100%

PRINCIPAUX MODES D'IMPRÉGNATION

Alimentation, eau de robinet et eau de pluie, tabagisme, âge, ancienneté du logement

> Amérique du Nord

Mercure urinaire

PRÉSENTS CHEZ
Plus de 96 %



PRINCIPAUX MODES D'IMPRÉGNATION



Plombage (adultes)



poisson gras, coquillages, crustacés



> aux pays UE du Nord, Canada (ad.)
< aux pays UE du Sud

CHROME

PRÉSENTS CHEZ
Presque 100 %



PRINCIPAUX MODES D'IMPRÉGNATION (adultes)



poissons implants métalliques



> ENNS (2006-2007) chez les adultes



> Aux autres pays UE

La dose ne fait pas toujours le poison

Valeurs guides basées sur le principe de Paracelse:

*« Rien n'est poison tout est poison :
seule la dose fait le poison »*



Principe qui ne présente plus de garanties
car inégalités face à la pollution et à la maladie

La durée
d'exposition

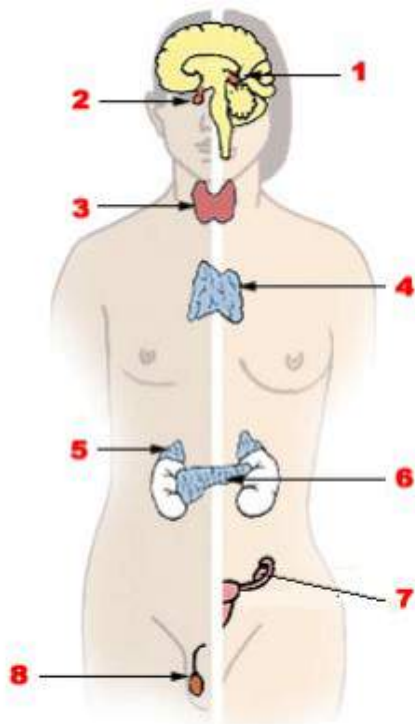
L'âge et le sexe
La susceptibilité
génétique

Les courbes non
monotones

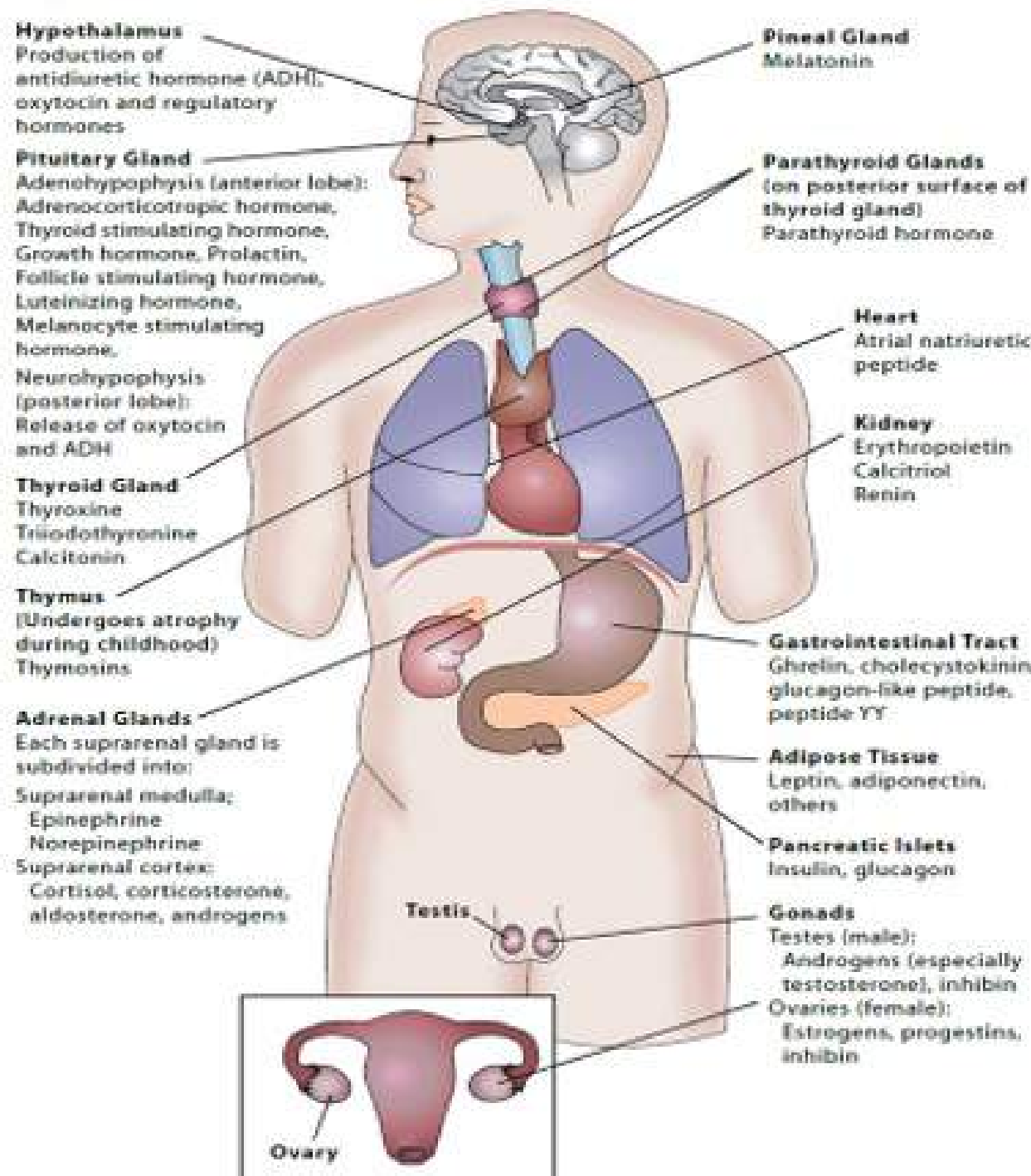
Le mécanisme
d'accumulation
« Effet cocktail »

La période de la
vie (femmes
enceintes,
enfants, etc.)

STÈME ENDOCRINIEN



Principales glandes du système hormonal (1 et 2, Épiphyse, hypophyse et hypothalamus – 3, thyroïde et parathyroïdes – 4, thymus – 5, surrénales – 6, pancréas – 7, ovaires – 8, testicules)



Le système endocrinien:

un ensemble de **glandes**
qui fabriquent des **hormones**
agissant sur des **récepteurs**.

Il est à la base de **TOUTES**
les grandes fonctions physiologiques

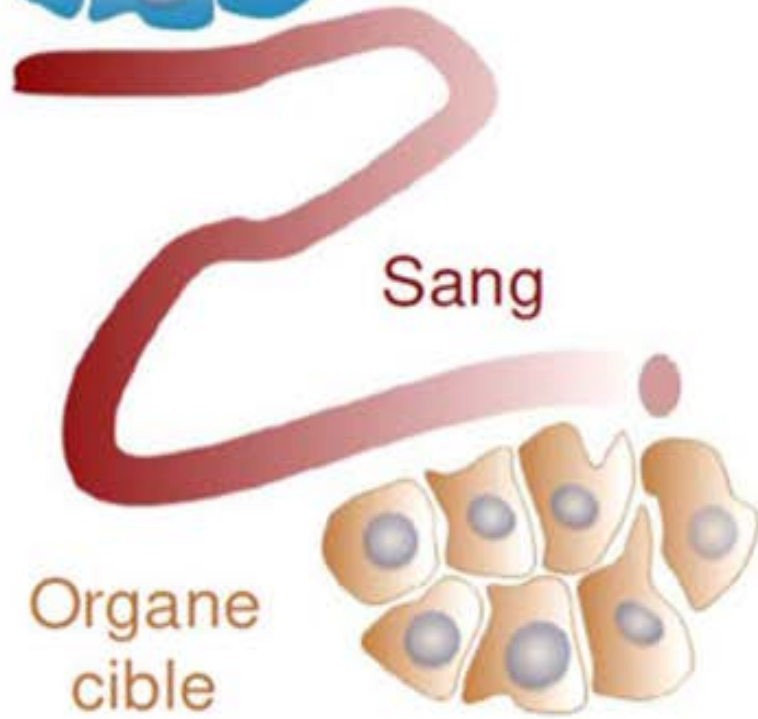
- Développement
- Croissance
- Métabolisme
- Rythmes biologiques
- Reproduction
- Réaction au stress
- Lactation
- Fonction thyroïdienne
-

TROP ou PAS ASSEZ conduit à des PATHOLOGIES

Glande



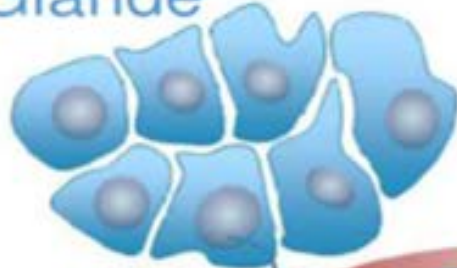
Comment cela fonctionne-t'il ?



Sang

Organe
cible

Glande

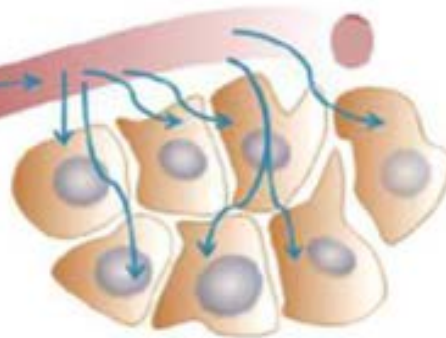


La glande libère une hormone qui est transportée jusqu'à l'organe cible



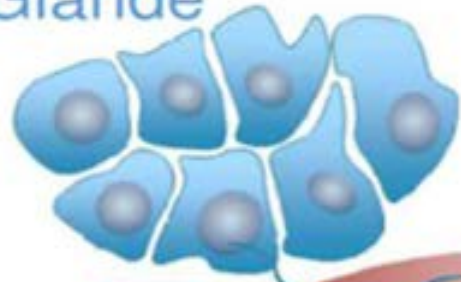
Sang

Organe cible



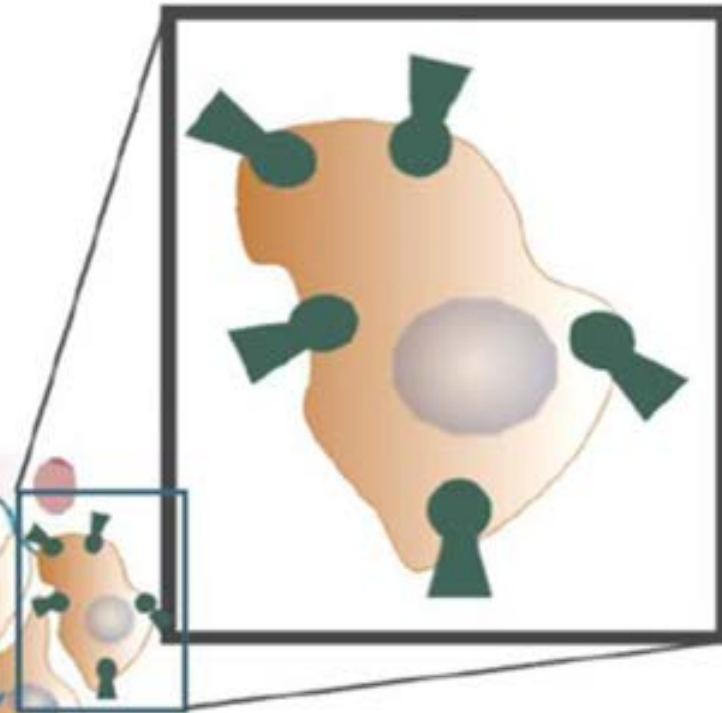
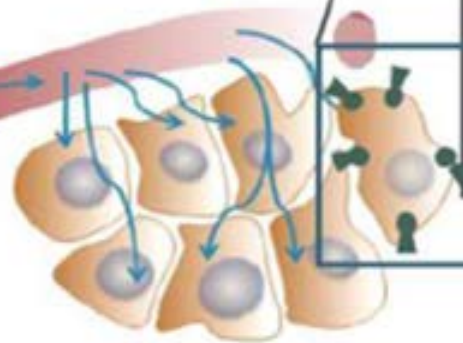
Glande

Les cellules de l'organe cible portent des récepteurs spécifiques reconnus par l'hormone



Sang

Organe cible



Glande

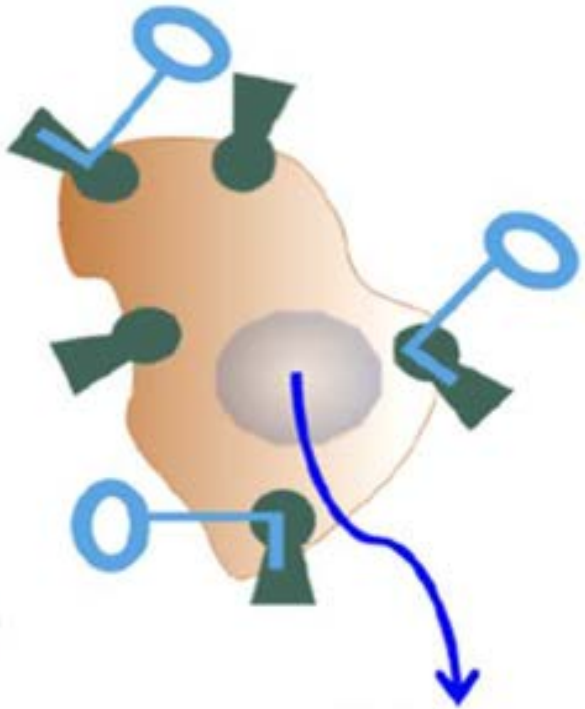
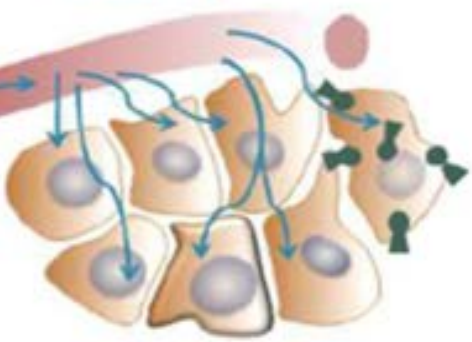


L'activation du récepteur provoque
une réponse de la cellule



Sang

Organe
cible

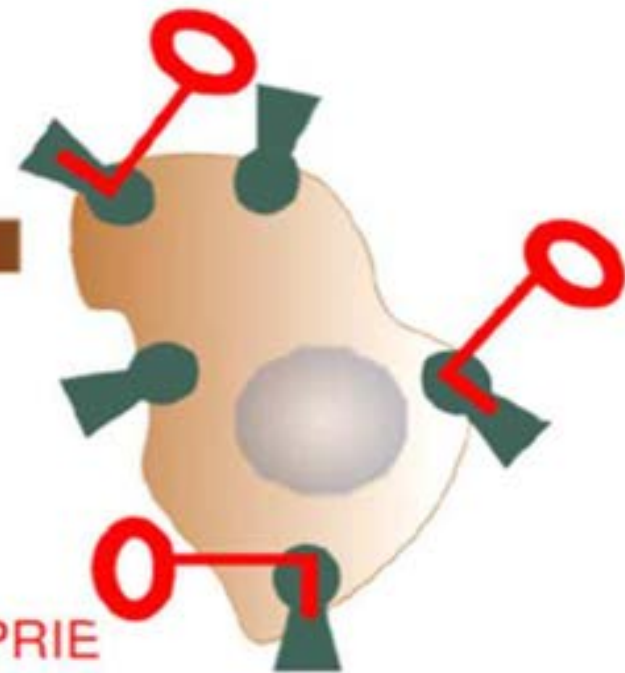


Réponse

Les PEs se comportent notamment comme des « hormono-mimétiques ». Ils peuvent “se faire passer” pour une hormone et activer un récepteur tout comme l’hormone naturelle

PE « Fausse clef »

Réponse de l'organe cible
REPONSE A UN MOMENT INAPROPRIE
ou REPONSE EXAGEREE ou les deux



Effet agoniste

Perturbation endocrinienne

Les PE peuvent aussi peuvent se fixer sur les récepteurs sans les activer, empêchant ainsi la vraie hormone d'agir.

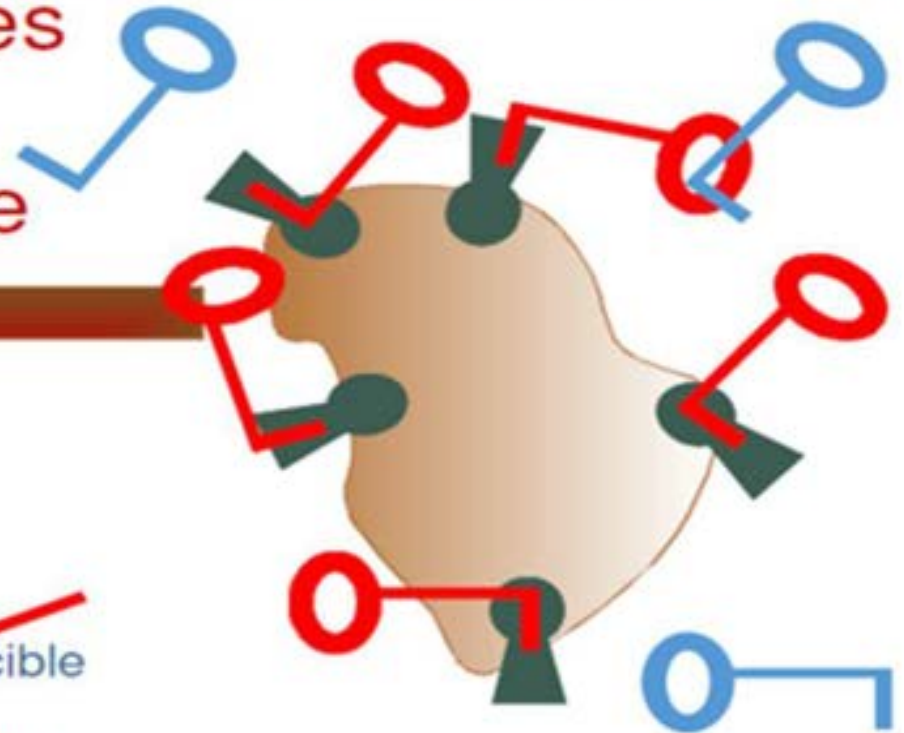
PE 

« Fausse clef défectueuse »

~~Pas de réponse de l'organe cible~~

~~Pas de réponse physiologique~~

~~Perturbation endocrinienne~~

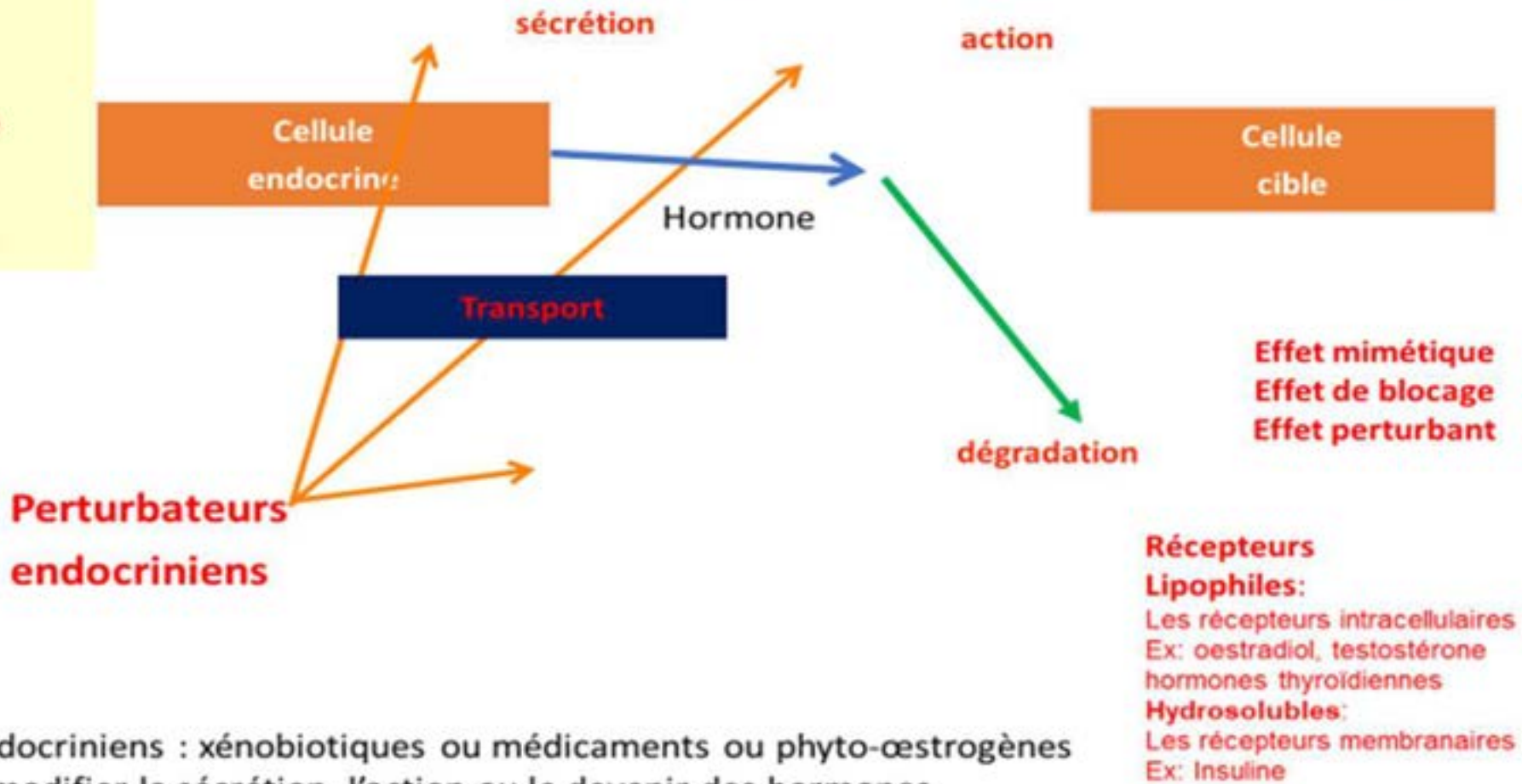


Effet antagoniste

Perturbations des Hormones

- Synthèse
- Transport
- Métabolisme
- Liaison
- Action
- Dégradation

Comment agissent-ils?

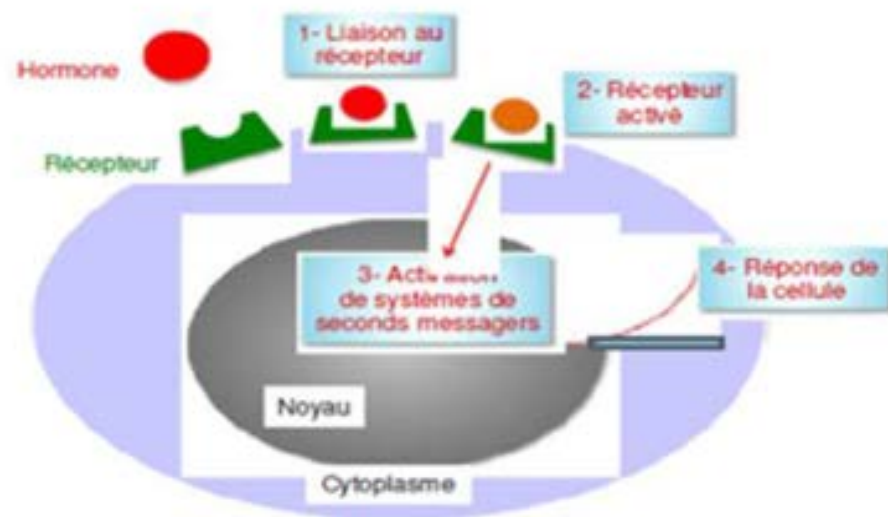


Récepteurs
Lipophiles:
 Les récepteurs intracellulaires
 Ex: oestradiol, testostérone
 hormones thyroïdiennes
Hydrosolubles:
 Les récepteurs membranaires
 Ex: Insuline

Perturbateurs endocriniens : xénobiotiques ou médicaments ou phyto-œstrogènes susceptibles de modifier la sécrétion, l'action ou le devenir des hormones

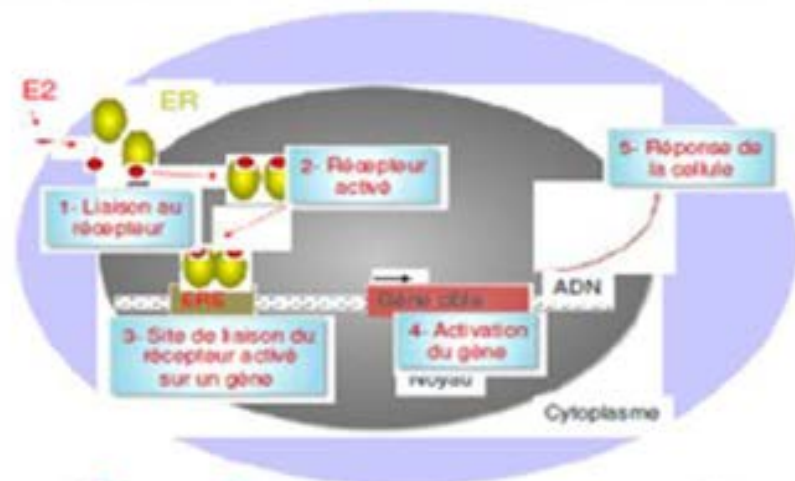
2- Les hormones agissent sur des récepteurs et ont des effets tissu-spécifiques

Les récepteurs membranaires
Ex: Insuline



Les hormones hydrosolubles ne rentrent pas dans les cellules

Les récepteurs intracellulaires
Ex: œstradiol, testostérone
hormones thyroïdiennes



Ces hormones sont lipophiles et rentrent dans les cellules

Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs)

HERBICIDES

2,4,-D
2,4,5,-T
Alachlor
Amitro
Atrazine
Linuron
Metribuzin
Nitrofen
Trifluralin

FUNGICIDES

Benomyl
Ethylene thiourea
Fenarimol
Hexachlorobenzene
Mancozeb
Maneb
Metiram - complex
Tributyltin
Vinclozolin
Zineb

METALS

INSECTICIDES

Aldicarb
beta-HCH
Carbaryl
Chlordane
Chlordecone
DBCP
Dicofol
Dieldrin
DDT and metabolites
Endosulfan
Heptachlor / H-epoxide
Lindane (gamma-HCH)
Malathion
Methomyl
Methoxychlor
Oxychlordane
Parathion
Synthetic pyrethroids
Transnonachlor
Toxaphene

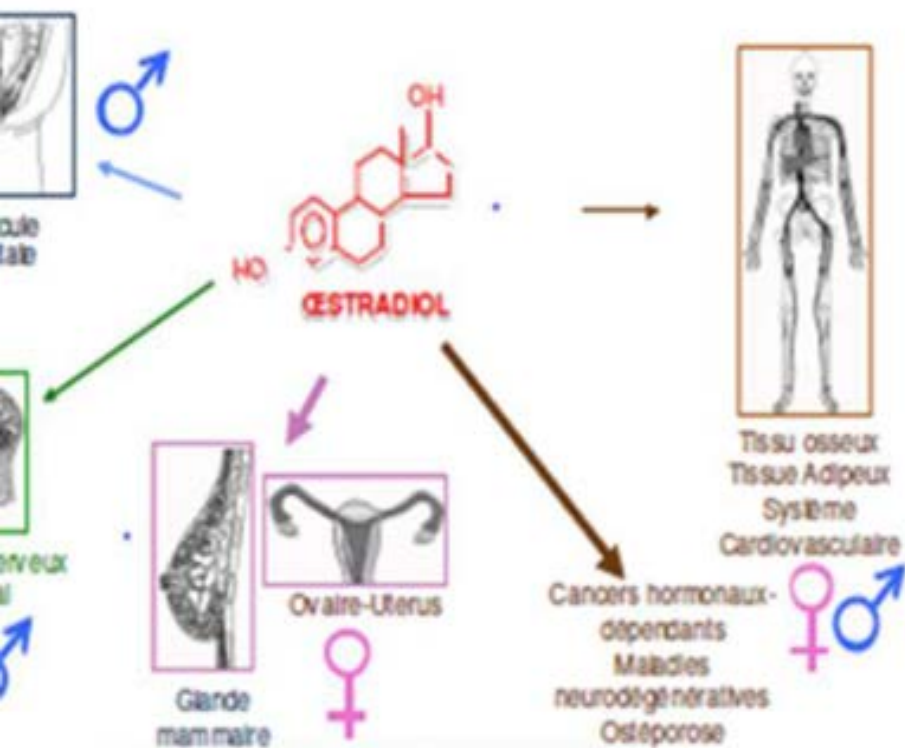
INDUSTRIAL CHEMICALS

Bisphenol - A
Polycarbonates
Butylhydroxyanisole
Cadmium
Chloro- & Bromo-diphenyl
Dioxins
Furans
Lead
Manganese
Methyl mercury
Nonylphenol
Octylphenol
PBDEs
PCBs
Pentachlorophenol
Penta- to Nonylphenols
Perchlorate
PFOA
p-tert-Pentylphenol
Phthalates
Styrene

Testosterone synthesis inhibitor
Thyroid hormone disruptor

Estrogen receptor agonist
Androgen receptor antagonist

LES HORMONES AGISSENT A TRES FAIBLE DOSE



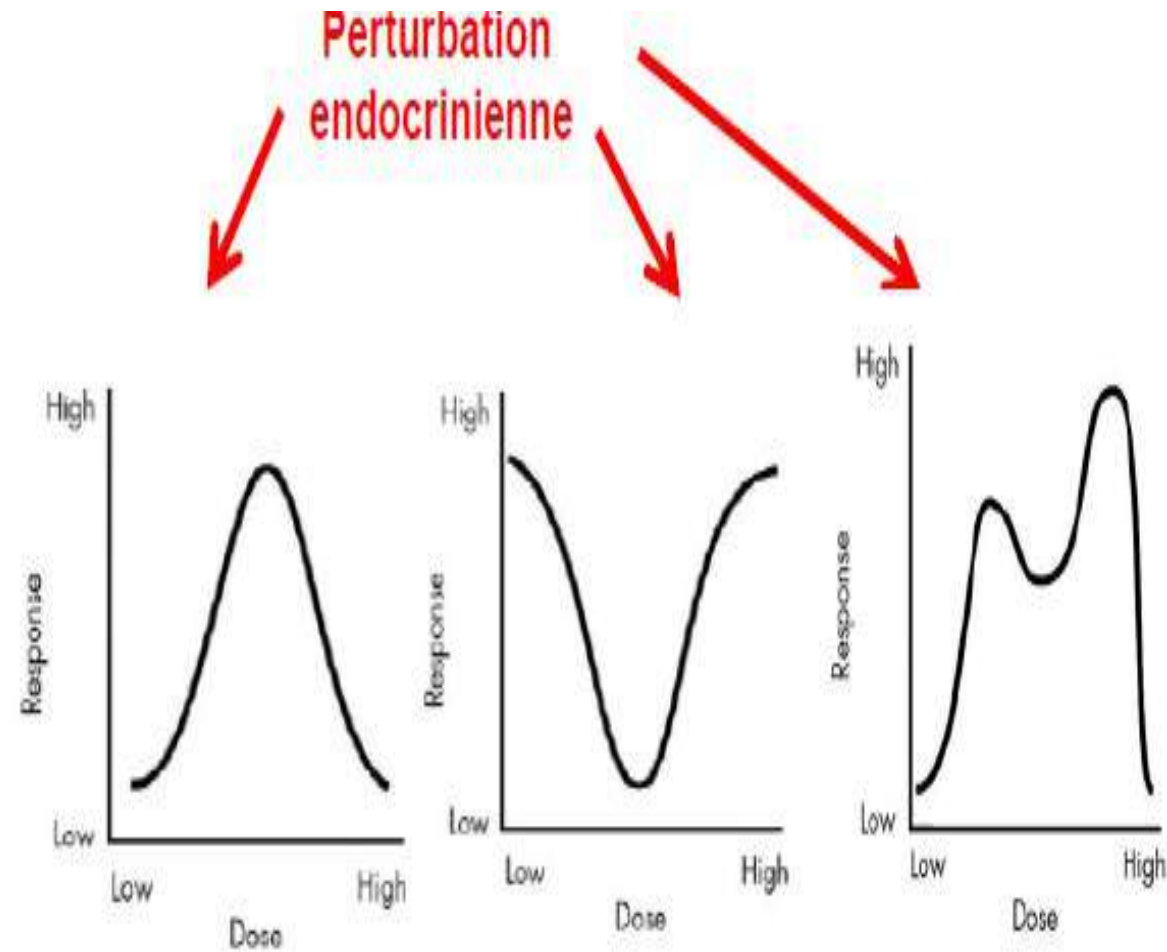
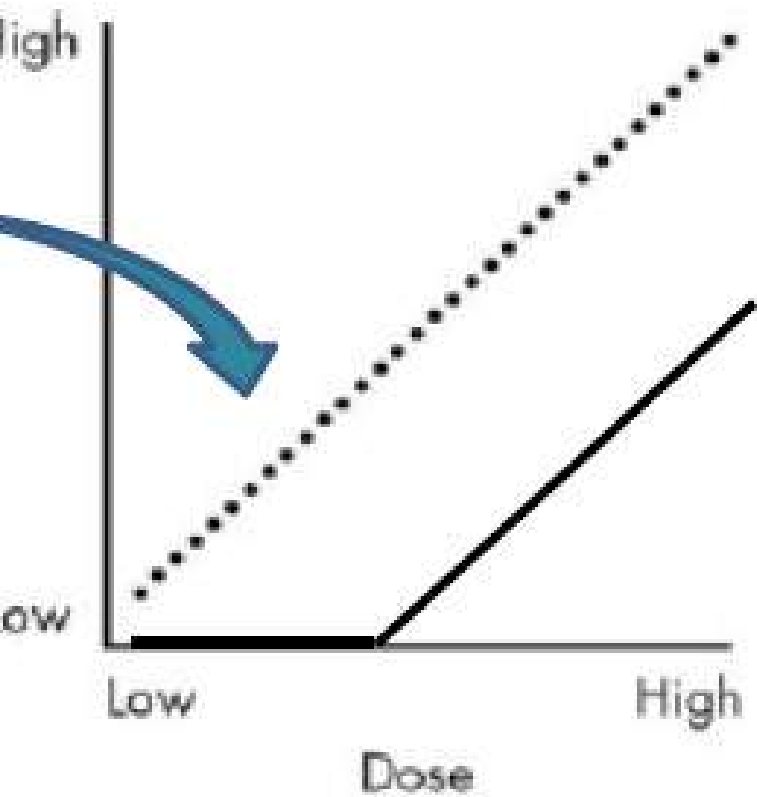
Estradiol (10^{-8} à 10^{-13} M)

10^{-10} M = 30 milliardièmes
de gramme par litre

150 000 articles scientifiques

Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses.

Vandenberg LN¹ et al. Endocr Rev. 2012 Jun



Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants

Pierre Gaudriault et al *Environ Health Perspect*;2017

4 mélanges ont été conçus et testés sur le testicule foetal humain

Table 3. Comparison of EC₂₀ values of the components of mixture III with the concentrations present in a mixture causing 50% suppression of testosterone.

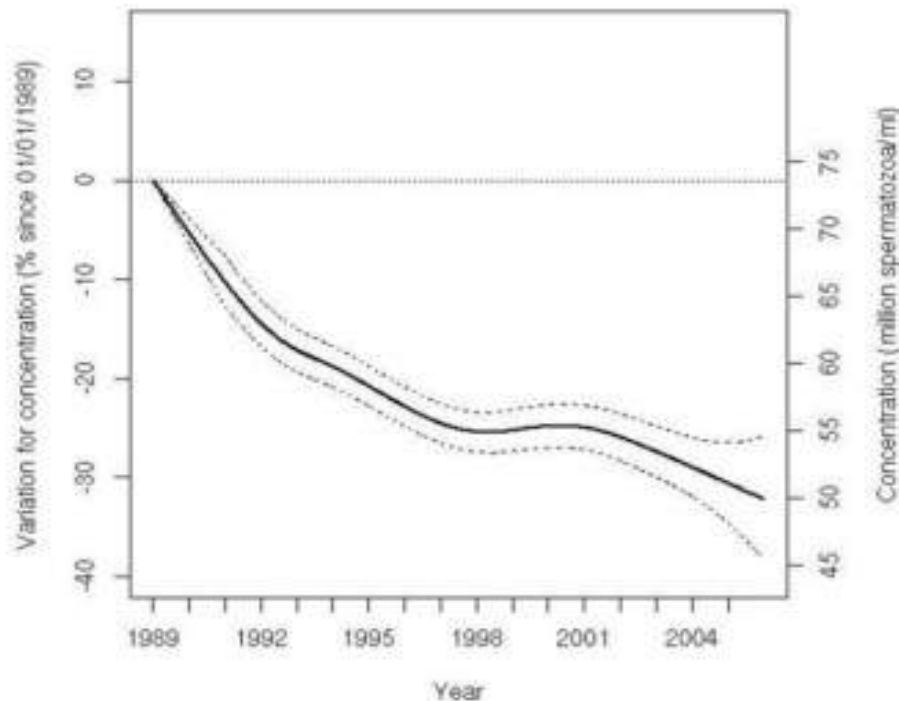
Chemical	EC ₂₀ (M)	Individual dose in mix III at 10 ⁻⁵ M
BPA	1.30 × 10 ⁻⁶	5.34 × 10 ⁻⁷
Clomifene	6.21 × 10 ⁻⁷	2.55 × 10 ⁻⁷
Ketoconazole	5.98 × 10 ⁻⁷	2.46 × 10 ⁻⁷
Valproic acid	5.03 × 10 ⁻⁷	2.07 × 10 ⁻⁷
BPS	8.64 × 10 ⁻⁶	3.55 × 10 ⁻⁶
Chlordecone	5.92 × 10 ⁻⁶	2.43 × 10 ⁻⁶
Imazalil	6.70 × 10 ⁻⁶	2.76 × 10 ⁻⁶
Theophylline	3.67 × 10 ⁻⁸	1.69 × 10 ⁻⁸
Mixture III effect		53% reduction in the testosterone production

Note: EC₂₀ is the concentration (M, mol/L) of each substance associated with a 20% reduction of testosterone production. Mix, mixture.

TDS : QUALITÉ DU SPERME (1989-2005)

Tendances temporelles

Concentration spermatique

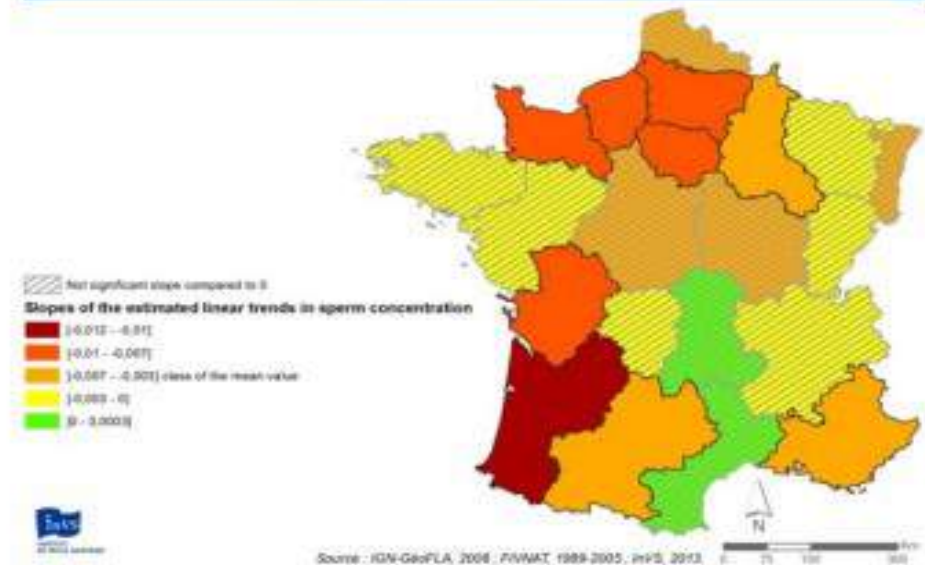


Pour un homme de 35 ans:

- 1,9%/an
- 32,2% [26,3-36,3] sur 17 ans

Tendances spatio-temporelles

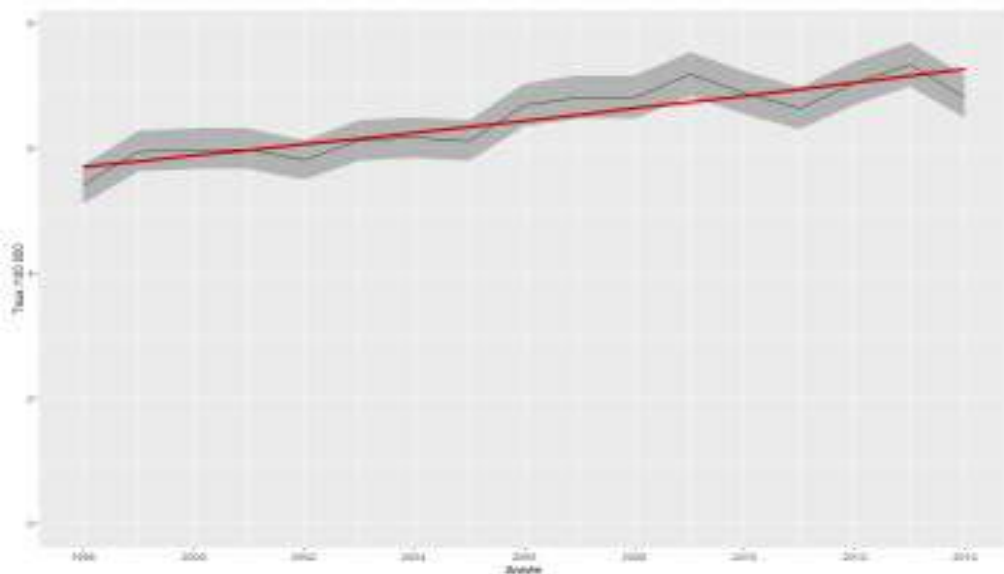
Regional time trends in sperm concentration in France from 1989 to 2005



La concentration et la qualité morphologique des spz ont
diminué dans pratiquement toutes les régions
Deux régions du sud-ouest présentent des détériorations
plus marquées

Tendances temporelles

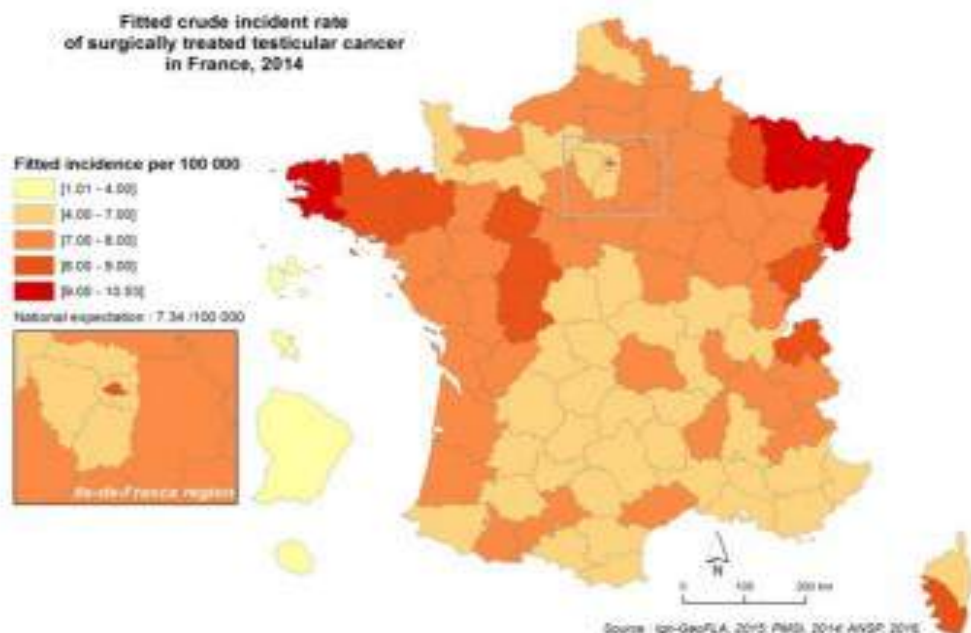
Taux brut incidence de séjours hospitaliers prédit pour chirurgie du cancer du testicule



Taux moyen sur la période : 6,5/100 000
2 000 nouveaux cas/an
Augmentation = +1,53% par an

Tendances géographiques

Tendances prédites pour 2014



Incidences les + élevées grand Ouest/grand Est - Faibles en régions ultramarines

PE et Endométriose

Expositions environnementales aux perturbateurs endocriniens (EDC) et leur rôle dans l'endométriose : une revue systématique de la littérature *SIROHI et al Env Health 2020 [10.1515/reveh-2020-0046](https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0046)*

études

Les esters de phtalate : positivement associés à la prévalence de l'endométriose.

11 % des études ont révélé une association significative entre le bisphénol A, les polluants environnementaux organochlorés (dioxines, composés de type dioxine, pesticides organochlorés, PCB).

La relation entre les perturbateurs endocriniens et la gravité de l'endométriose n'a pas été établie dans les études

Le risque d'endométriose après exposition à des perturbateurs endocriniens : une méta-analyse de 30 études épidémiologiques *WEN et al Gyn Endocrin 2019 [10.1080/09513590.2019.1590546](https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1590546)*

2 études pour le bisphénol A (BPA),

2 études pour les biphényles polychlorés (PCB),

6 études pour les pesticides organochlorés (OCP), 6 études pour les esters phtaliques (PAE)).

Le odds ratio (OR) global pour toutes les expositions et tous les EM était de **1,41** (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,23-1,60)

pour le groupe **PCB** (OR = **1,58** ; IC à 95 % : 1,18-2,12),

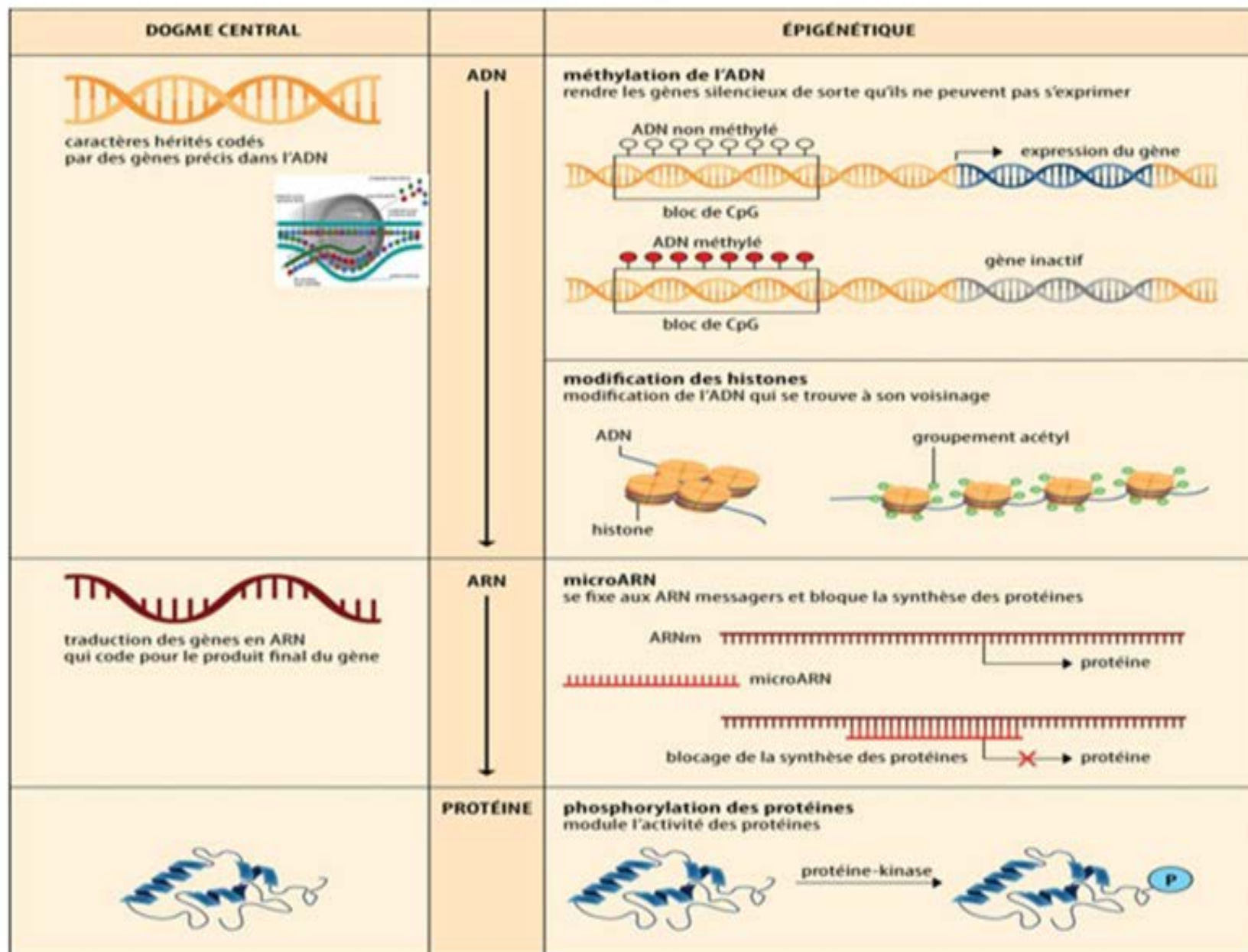
pour le groupe **OCP** (OR = **1,40** ; IC à 95 % : 1,02-1,92),

pour le groupe **PAE** (OR = **1,27** ; IC à 95 % : 1,00-1,60),

pour le groupe di-(2-éthylhexyl)-phtalate (DEHP) - PAE les plus couramment utilisés OR = **1,42**

pour le groupe **BPA** : pas d'association significative avec les EM.

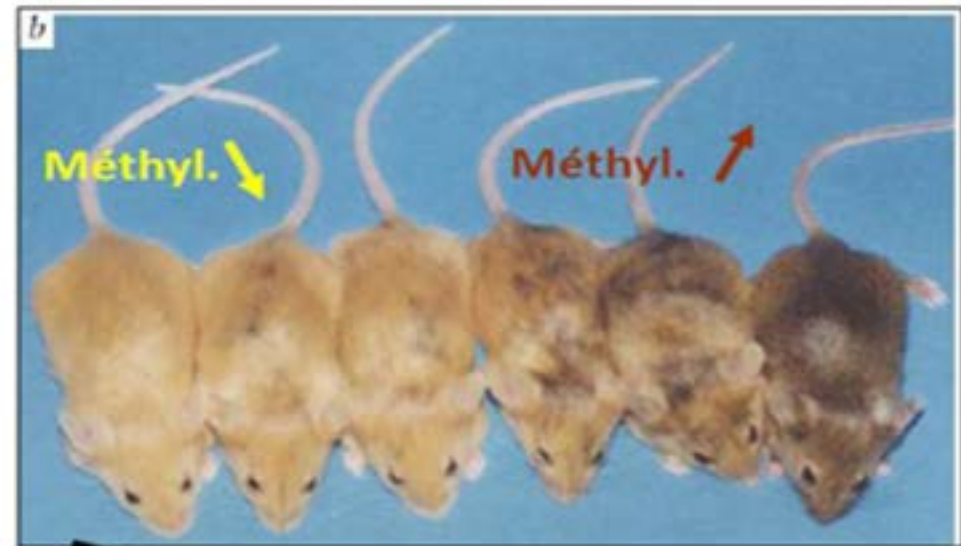
Épigénétique



Héritabilité des altérations épigénétiques

La souris agouti (*Avy*):
couleur du pelage et le statut
métabolique dépendent du degré
de méthylation du gène *agouti*. Ce
degré de méthylation peut-être
modulé par les folates.

Wolff GL et al. *FASEB J* (1998)



Diabète
Obésité
+++

+/-

Des souris gestantes au pelage brun privées de folates, auront une descendance à la fourrure claire qui développera un phénotype obèse.

Les modifications épigénétiques permettent à l'organisme
de répondre rapidement à un changement environnemental
sans changer son code génétique



Santé et Environnement

Un ménage à 3

Génétique

ADN

+Sexe, ethnique



Environnement

alimentation

cadre de vie, profession

infections

stress, loisirs

pollution chimique: **PEE**

sonore, OEM...



ON

Les modifications épigénétiques changent le fonctionnement des gènes: ON ou OFF



OFF

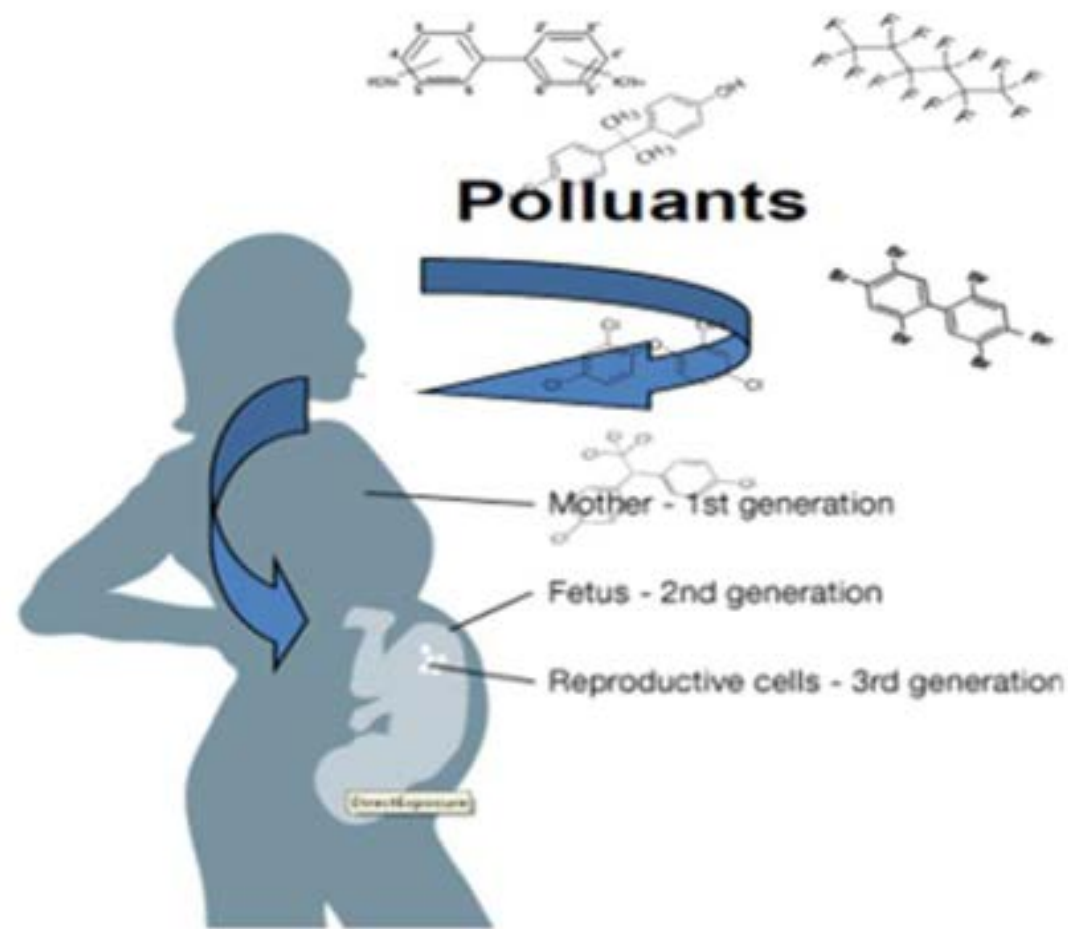
La méthylation des gènes est liée à la structure de la chromatine



Un gène avec des groupements méthyl attachés est dit « méthylié »
La méthylation n'est pas une loi du tout ou rien.
Les gènes peuvent être méthylés à des degrés divers

Epigénétique

Effets Transgénérationnels



DDT comme perturbateur endocrinien



Dosage de DDT
(1960)



Suivi de la cohorte
« F0 »
(1960-1998)

**Pas d'association avec le risque de
cancer du sein (ensemble des
femmes)**

(Cohn, EHP, 2007)

Suivi de la cohorte « F1 »
(1960-2010)

**Association DDT et doublement de
risque de cancer du sein**

(Cohn, JCEM, 2015)

Slide : courtesy of Pr B. Demeneix

STILBENE DES

Qu'est ce que le Distilbène ?

- Puissant œstrogène de synthèse.
- Prescrit à fortes doses aux femmes enceintes présentant des fausses couches à répétition pour tenter de corriger la baisse des œstrogènes.
- Entre 2 et 8 millions de femmes dans le monde traitées entre 1948 et 1976. En France, cela a concerné environ 200 000 patientes et 160 000 enfants sont nés de ces grossesses.

Incidences sanitaires

- Au début des années 1970 : recrudescence du cancer du vagin (Adénocarcinome à cellules claires) ou du col utérin chez les jeunes filles américaines ayant été exposées dans l'utérus de leurs mères. Dès 1971, les Etats-Unis et le Canada recommandent d'arrêter les prescriptions.
- En France, il faut attendre 1977 pour qu'il ne soit plus commercialisé.

Effets délétères sur trois générations...

- Mères exposées : légère augmentation risque de cancer du sein(+35%)
- Filles DES augmentation modeste du risque de cancer du sein , malformation utérine
- Fils DES cryptorchidies, hypospadias
- Troisième génération: augmentation des hypospadias et des cryptorchidie pour les garçons. obstructions de l'œsophage chez les deux sexes



Early Prenatal

Mid-Late Prenatal

Postnatal

Central nervous system (3wks - 20 years)

Ear (4-20 wks)

Kidneys (4-40 wks)

Heart (3-8)

Limbs
(4-8wks)

Immune system (8-40 wks; competence & memory birth-10yrs)

Skeleton (1-12 wks)

Lungs (3-40 wks; alveoli birth-10yrs)

Reproductive system (7-40wks; maturation in puberty)

Week 1-16

Week 17-40

Birth – 25 years

Source: Altshuler, K; Berg, M et al. *Critical Periods in Development*, OCHP Paper Series on Children's Health and the Environment, February 2003.

PERIODE de VULNERABILITE

Pourquoi la toxicologie réglementaire
n'est-elle pas apte à nous protéger ?

PESTICIDES: 6 effets non évalués

bioaccumulation

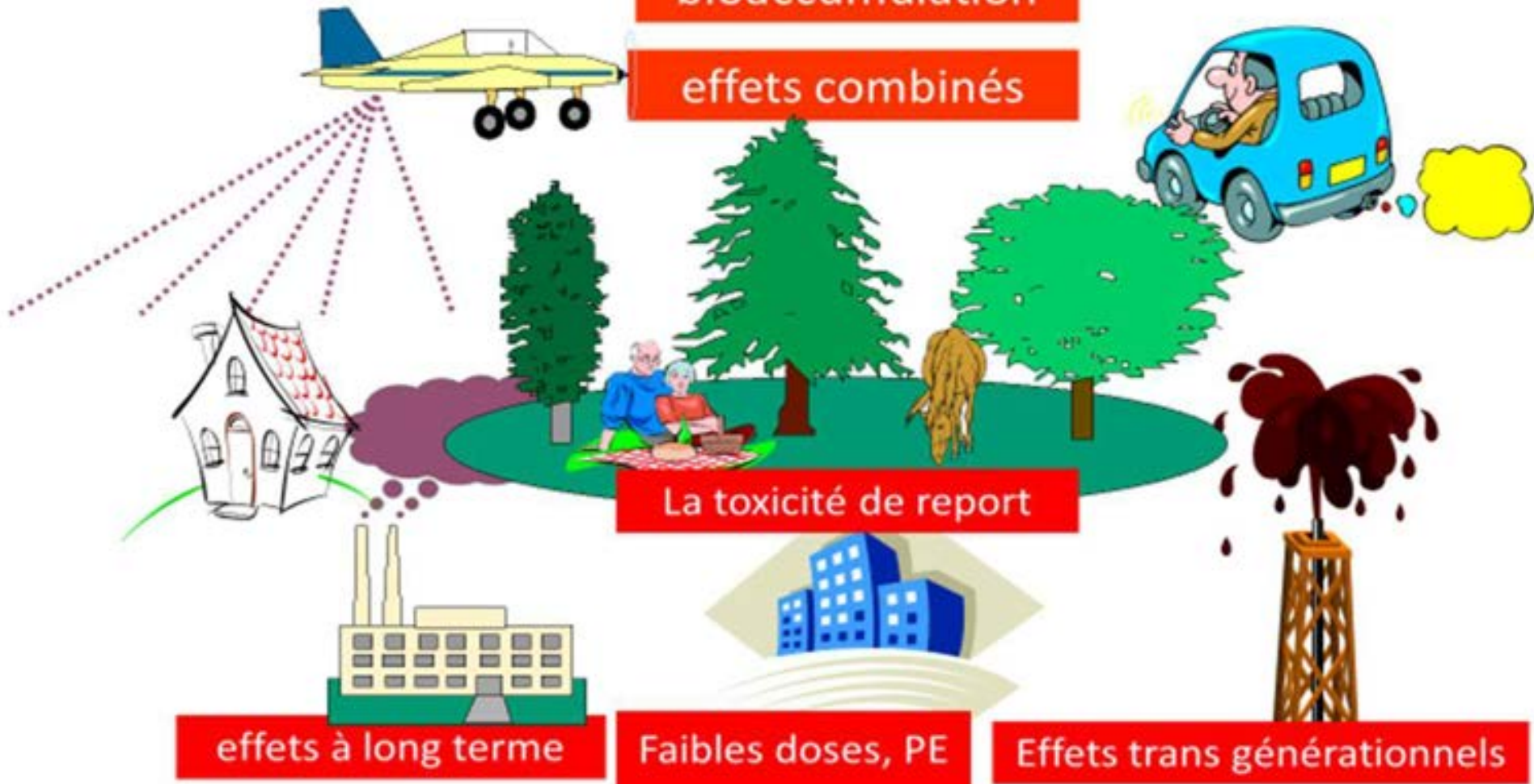
effets combinés

La toxicité de report

effets à long terme

Faibles doses, PE

Effets trans générationnels



PE et maladies chroniques

Troubles métaboliques

- Obésité
- Diabète de type 2

Cancers hormono- dépendants

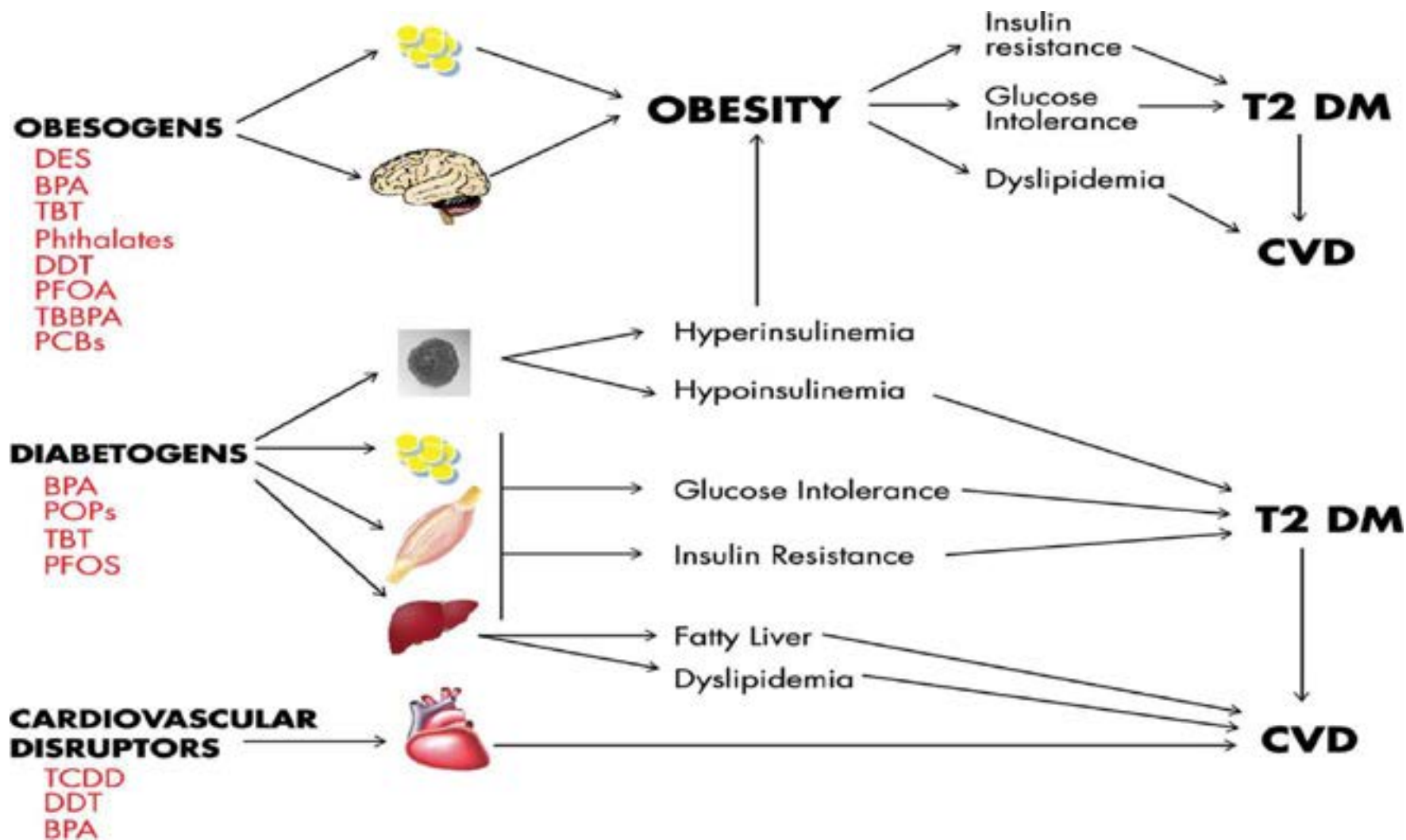
- Cancer du sein
- Cancer de la prostate
- Cancer germinifère testiculaire
- Cancer de la thyroïde

Troubles du développement cérébral

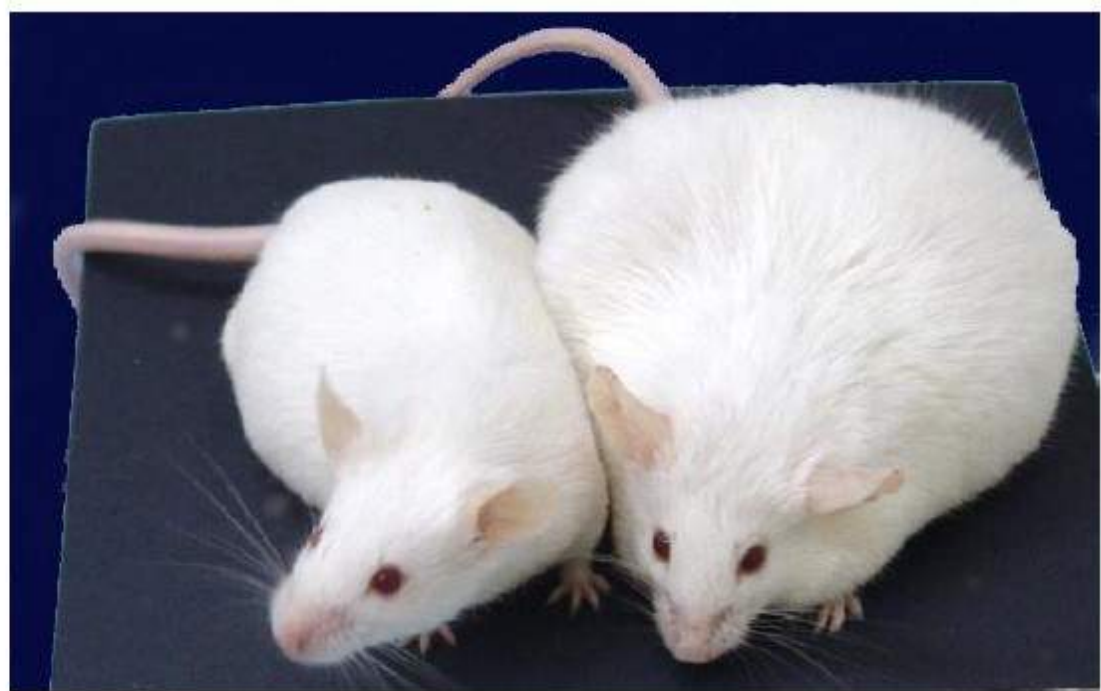
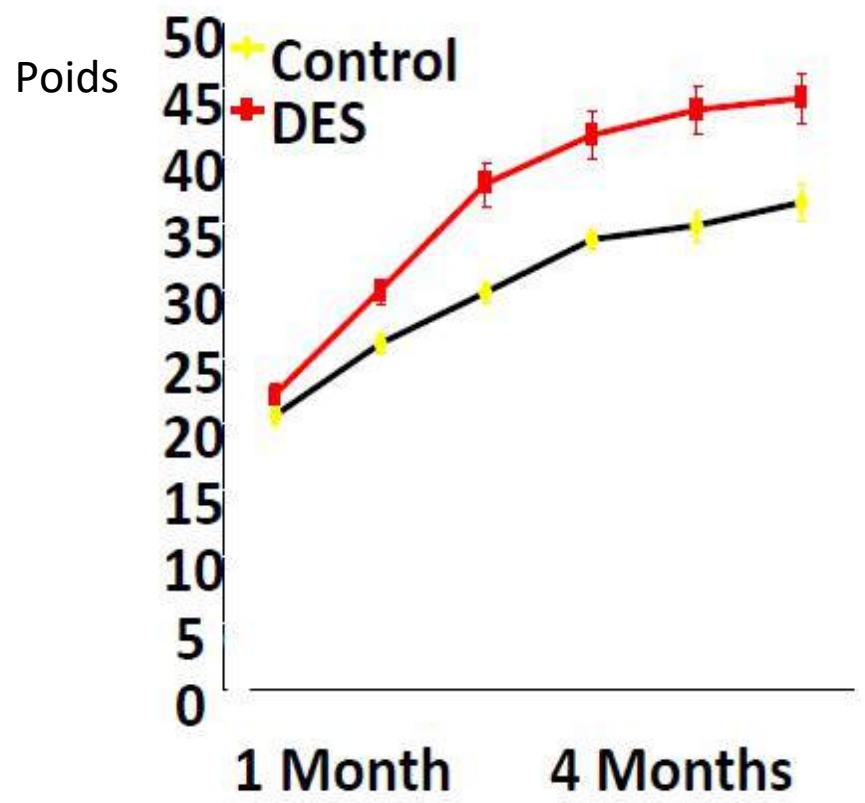
- Baisse du QI
- Troubles du langage
- Hyperactivité

EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals

A. C. Gore et al ; [Endocr Rev.](#) 2015 Dec



Developmental Exposure to DES and Weight Gain Proof of Principle



Exposure of CD-1 mice to DES for 5 days at birth results in increased weight gain starting at puberty in female mice. No change in food intake or exercise. Newbold et al.

- Composition dans matériaux optiques, dentaires, dans les équipements électroniques, les bouteilles en plastique, les emballages alimentaires, les **conserves**, les papiers thermiques, les peintures et vernis
- **Quantifiés** à environ **100%** avec [BPa]> [BPs] ou [BPf]
- **Modalités d'exposition :**
 - Adultes : Augmentation des [BP S ou F] avec la conso. **aliments en conserve, plats préparés ou pré-emballés**
 - Enfants : Diminution avec **l'âge**
- **Niveaux en BPA en France supérieurs à ceux des EU ou Canada et = autres pays européens** (inverse pour BP S et F mais peu de données).
- Impact de la réglementation difficile à évaluer = adoption en 2015 de la loi sur conditionnements, contenants et ustensiles

Reconnaître Le Bisphénol A

Présent dans les emballages alimentaires

- plastiques, canettes, bouteilles en plastique,
- les CD et DVD,
- Les papiers thermiques (tickets de caisse),
- les câbles, mastics, adhésifs, les fluides de freinage ...

Effets ?

- Perturbateur de la fonction oestrogénique et, à un moindre degré, de la fonction thyroïdienne
- Altération de la glande mammaire du fœtus favorisant un cancer du sein à l'âge adulte
- Toxique pour la reproduction
- Insulinorésistance et maladies cardiovasculaires

Aujourd'hui, où en est-on ?

- Interdit en France dans les biberons depuis 2010
- Et dans les contenants alimentaires depuis 1^{er} janvier 2015
- Problème de la substitution par du Bisphénol S , F

Pas d'innocuité avérée des SUBSTITUTS aux BPA

(bisphénols S, F, M, B, AP, AF et BADGE).

« Leur utilisation dans certains domaines doit donc se faire avec beaucoup de précautions car les données toxicologiques actuelles ont été jugées insuffisantes par l'ANSES »

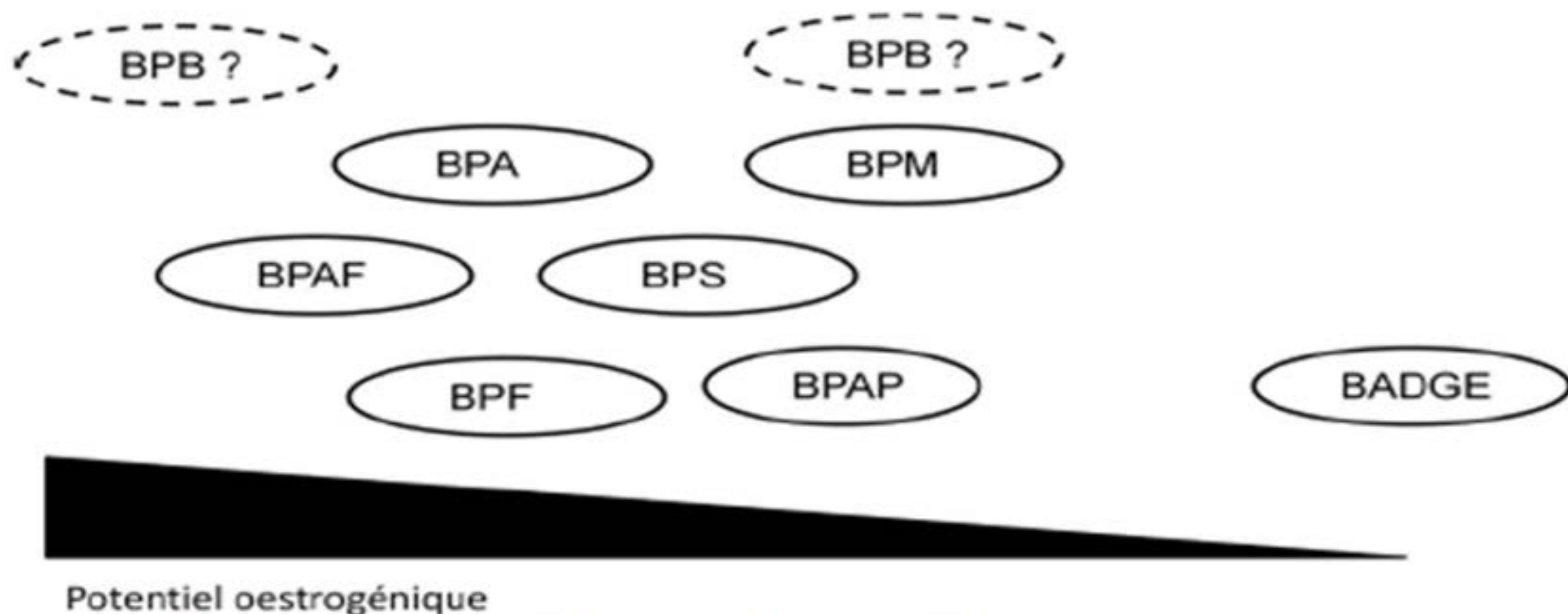


Figure 19 : Illustration de l'activité oestrogénique des différents composés de la famille des bisphénols.

Oral Systemic Bioavailability of Bisphenol A and Bisphenol S in Pigs

Gavrrard et al [Environmental Health Perspectives](#) Vol. 127, No. 7 July 2019

Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT), laboratoire Toxalim (ENVT/Inra/Toulouse INP Purpan/UT3 Paul Sabatier),
Universités de Montréal et de Londres

- Les propriétés oestrogénomimétiques du BPS sont comparables à celles du BPA
- La biodisponibilité orale du BPS (57%) très supérieure à celle du BPA (0.50%),
- plus lente élimination de la circulation sanguine (environ 3.5 fois inférieure)
- le remplacement du BPA par le BPS conduit à **multiplier par 250** ainsi dans le sang une substance hormonalement active.

Association between Bisphenol A Exposure and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality in Adults US

Bao W et coll. : JAMA Netw Open. 2020

cohorte portant sur 3883 adultes aux États-Unis, les participants présentant des taux de bisphénol A urinaires plus élevés étaient plus à risque de décès pendant environ 10 ans d'observation.

rapport de risque ajusté comparant le tertile le plus élevé au tertile le plus bas des taux urinaires de bisphénol A : mortalité toutes causes : +49%

mécanismes physiopathologiques imprécis : altérations des flux calciques, inhibition ou activation de certains canaux ioniques, stress oxydatif, inflammation, modifications épigénétiques, du transcriptome ou de l'expression du protéome

Brome et Chlore

absence de brome ou de chlore, éléments de même classe que l'iode
PBDE ont la capacité in vitro de mimer l'effet des hormones
thyroïdiennes par fixation sur leur transporteur et via la modulation de
l'expression de certaines enzymes impliquées dans leur métabolisation.

une diminution de la T4 et une augmentation de la TSH chez l'adulte.

Chez le fœtus, atteinte du **développement neuro-cérébral** avec
une possible hyperactivité, baisse du QI chez l'enfant

Ces effets sont d'autant plus marqués que la **femme enceinte présente**
un **déficit en iode.**

liens entre RFB à des troubles de reproduction, et la survenue de
cancer (animal: Tumeur du foie, altération de production des hormones
sexuelles)

La voie principale d'exposition est
alimentaire, ils sont stockés dans
tissus graisseux et s'accumulent tout
long de la chaîne alimentaire (le bœuf,
les poissons gras, les mollusques,
crustacés et charcuteries.). La voie
aérienne est une autre voie possible
d'exposition.



ETHERS de GLYCOL Peintures, encres, produits ménagers, biocides, vernis, cosmétiques, lubrifiants, phytosanitaires, agents de nettoyage

Famille de plus de 80 solvants organiques

EGME DEGME DEGEE EGBE EGPhE

Amphiphiles (solubles dans l'eau et les graisses)

Utilisés dans l'industrie depuis les années 70 en tant que solvants, émulsifiants, stabilisants dans : bc cosmétiques (phénoxyéthanol), colles, peintures, vernis

Altération reproduction de l'homme (diminution des spermatozoïdes)

Anomalies du cycle menstruel

Difficultés à concevoir

Toxicité pour l'embryon

Neurotoxique

Atteintes pulmonaires (fortes inhalations)

Potentiel Allergisant

Allergisant, Hépatotoxique, hématotoxique, reprotoxique



PRINCIPAUX RÉSULTATS (PERFLUORÉS)



Traitements anti-taches et imperméabilisants de textiles (vêtements, tapis, etc.), enduits résistants aux matières grasses (emballages alimentaires), revêtements antiadhésifs (Téflon®), cosmétiques, mousses anti-incendie, produits phytosanitaires, fluides hydrauliques pour l'aviation, produits électroniques...

% de quantification variable selon les composés (sauf pour PFOS et PFOA = 100%)

Déterminants (adultes uniquement) =

Près de 5000 co

Sexe féminin	Âge
Fréquence aération du logement	Alimentation : auto-conso. d'œufs, conso. poissons et produits de la mer et conso. légumes
	Fréquence utilisation des produits/matériaux exposants aux PFCs lors du bricolage ou travaux (pour PFOA)



Perfluorés déclaration de Madrid 2015

- ½ Vie 4 à 9 ans bioaccumulation hépatique ;distribution dans foie sang os poumons reins
- les PFC n'étant qu'en partie lipophile, ils s'accumulent peu dans les tissus adipeux ;oestrogénomimétique
- Toxique pour la reproduction(altération de la fertilité chez l'homme)
- **études animales, certains PFAS à longue chaîne se sont avérés causer une toxicité hépatique, une perturbation du métabolisme lipidique et des systèmes immunitaire et endocrinien, des effets neurocomportementaux indésirables, une toxicité néonatale et la mort, et des tumeurs dans plusieurs systèmes organiques**
- associations avec **les cancers des testicules et du rein**
- dysfonctionnement hépatique
- hypothyroïdie
- **cholestérol élevé (colite ulcéreuse**
- **diminution du poids et de la taille à la naissance**
- obésité
- **diminution de la réponse immunitaire aux vaccins**
- **réduction taux d'hormones et puberté retardée**
- Lien avec certains perfluorés dosés dans le cordon avec capacité cognitive de l'enfant à 2 ans
- Lien PFOA et PFOS dans le syndrome des ovaires polykystiques
- Lien avec cancer du sein (groendland)

Concentration sérique des substances alkylées perfluorées et risque de cancer du sein : données probantes d'une étude cas-témoins nichée dans la cohorte française E3N

Francesca Mancini IJC 2020 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002.32357>

194 cas Breast Cancer et 194 témoins

Les niveaux circulants de PFAS étaient associés de manière différentielle au risque de BC.

Alors que la concentration de SPFO était linéairement associée aux tumeurs à récepteurs positifs,

seules de faibles concentrations de SPFO et d'APFO étaient associées aux tumeurs à récepteurs négatifs.

Nos résultats soulignent l'importance de considérer l'exposition aux PFAS comme un facteur de risque potentiel pour le BC.

maladies

cardiovasculaires : preuves expérimentales et épidémiologiques

<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706352>

Altération des **troubles du métabolisme** des lipides et du glucose

Augmentation de la pression artérielle , événements thromboemboliques cardiovasculaires.

Les anciens et les nouveaux PFAS peuvent être incorporés dans les membranes des cellules plaquettaires= augmentation observée du risque d'événements cardiovasculaires dans les populations exposées aux PFAS en favorisant directement la **formation de thrombus**

L'exposition au PFAS liée à **un signal calcique altéré** , à une réponse plaquettaire accrue aux agonistes, *in vitro* et *ex vivo* chez des sujets exposés au PFAS.

Toutes les **réponses fonctionnelles sont augmentées dans les plaquettes** par incorporation de PFAS : adhésion, agrégation, libération de microvésicules et formation expérimentale de thrombus.

Soutien mécaniste à l'hypothèse selon laquelle des mécanismes centrés sur les plaquettes pourraient être impliqués dans l'augmentation des événements cardiovasculaires observés dans les populations exposées de manière chronique aux PFAS.

Phtalates

Produits de consommation courante : emballages alimentaires (y compris médicaments ROWASA par ex.), jouets pour enfants et revêtements de sol en vinyle, produits cosmétiques (parfums, déodorants, shampoings, vernis à ongle, etc.), produits d'entretien ménagers, peintures, adhésifs, etc.

Modalités d'exposition :

- revêtements du sol en vinyle (adultes et enfants) ;
- sexe féminin (adultes et enfants)
- consommation vin et de tabac (adultes)
- produits cosmétiques et pour les cheveux (enfants) ;
- âge (enfants)



HTALATES

derivés de l'acide phtalique, en particulier le DEHP

interdit en Europe depuis 2015

Action anti-androgénique principalement

présente dans de nombreux produits de la vie quotidienne :
Emballages alimentaires, PVC, ballons, tuyaux, nappes, rideaux, jouets, matériel médical, cosmétiques (Vernis à ongles, produits de coiffure, aérosols, fragrances, déodorants)

EFFETS :

Altérations des fonctions rénales

Diminution de la fertilité (baisse testostérone, diminution index uro-génital..)

Augmentation du délais à concevoir : diminution des chances de réussite de FIV

Puberté précoce chez petites filles

Augmentation cancer du sein (exposition DBP risque par 2 :danish nationwide cohort study 2019)

Associé avec Endométriose

Problèmes de la thyroïde Allergie

Obésité

Retard de la maturation du Neurodéveloppement (cancer papillaire)

Medication-Associated Phthalate Exposure and Childhood Cancer Incidence

Ahern et al JNCI Fev 2022 <https://doi.org/10.1093/jnci/djac045>

registre national danois de tous les nouveau-nés vivants entre 1997 et 2017. Au total, cela représente 1,3 million d'enfants, 2 027 cancers ont été diagnostiqués chez les enfants exposés aux phtalates pendant l'enfance (hors grossesse).

Mesure des associations entre les expositions aux phtalates associées aux médicaments pendant la gestation et pendant l'enfance et l'incidence des cancers infantiles

associée à un taux global de cancer infantile 20 % plus élevé

L'exposition aux phtalates pendant l'enfance était fortement associée à l'incidence de l'ostéosarcome (RR = 2,78)

Association positive avec l'incidence des lymphomes (HR = 2,07) (lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens)

LES PARABÈNES

antifongiques et antibactériens, Conservateur

Destrogéno-mimétiques

butyl- propyl- et dérivés restant autorisés. Ethyl- et méthyl- moins dangereux?

Conservateurs dans plus de 80% des produits cosmétiques

serviettes bébé, shampoings, maquillage, crèmes, parfums, mousses à raser...

Produits alimentaires (additifs E214 à E219) et dans les

médicaments (empêchent la dégradation du principe actif).

méthyl-parabén ,propyl-parabén,**parahydroxybenzoate** de butyl ,methyl
propyl,ethyl



EFFETS PARABÈNES

Fertilité masculine, diminution du nombre de spermatozoïdes, de la mobilité et altération de la morphologie

Malformations congénitales (fentes labiales)

Cancer du sein?

Pouvoir allergisant

Irritation cutanée

Altération de l'ADN spermatozoïdes(BP)



L'exposition maternelle au paraben déclenche le développement du surpoids chez l'enfant

Leppert et al Nature endocrinology 2020 doi 10.1038/s41467-019-14202-1

cohorte prospective LINA de 629 paires mère-enfant. utilisation cosmétique avec ou sans rinçage ; dosages urinaires

Une forte exposition maternelle prénatale aux butylparabènes à longue chaîne (BuP) a **augmenté le risque de surpoids** du début à la mi-enfance.

Conclusions: La progéniture femelle issue de mères exposées au nBuP en période périnatale a montré un gain de poids de **+ 20 à 45%** contre un gain de 10% chez les animaux témoins. La progéniture femelle du groupe nBuP avait un apport alimentaire accru

l'expression hypothalamique réduite du récepteur de la leptine (*Lepr*) et de l'ARNm de la pro-opiomélanocortine (*Pomc*) et hyperméthylation d'une région régulatrice de *Pomc* (nPE1).

Ces résultats suggèrent que le BuP pourrait affecter la **régulation centrale de la faim**.

Pr Barbara DEMENEIX
Biologiste et Professeur
en Physiologie
Hormones thyroïdiennes et PE



Effet cocktail

From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures

Caporale et al *SCIENCE* • 18 Feb

2022 • Vol 375, Issue 6582 • [DOI: 10.1126/science.abe8244](https://doi.org/10.1126/science.abe8244)

cohorte de **1800 femmes enceintes / enfants** en Suède(2007-2010)

effets sur des enfants de 30 mois avec une exposition à un mélange de produits chimiques, sub in utero

mélange de 8 produits chimiques composé de **phtalates, de bisphénol A et de composés perfluorés**, mesurés pendant la grossesse dans le sang ou l'urine des futures mères, affecte le nombre de mots que leurs enfants sont capables de prononcer à l'âge de 30 mois

Les enfants des **10% mères les plus exposées** avaient **3,3 fois plus de risque de retard de langage que les 10% des mères les moins exposées**

54 % des enfants inclus dans l'étude SELMA avaient un **risque du retard de langage** car exposés avant la naissance à ce mélange de substances chimiques.

Ce mélange a ensuite été recréé afin d'étudier en **laboratoire** les effets de perturbations hormonales (thyroïdienne, oestrogénique, cortico stéroïde) à l'aide de cellules souches neurales humaines et de modèles aquatiques(xénope du cap et poisson zèbre). La perturbation du système thyroïdien est confirmée (atteinte de la mobilité ;les poissons ne parlant pas!!)

s perturbateurs endocriniens dérivés des plastiques (BPA, DEHP et DBP) induisent l'hérédité épigénétique transgénérationnelle de l'obésité, des maladies de la reproduction et des épimutations.

Chen et al PLOS ONE 2013 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055387>

Un mélange de composés perturbateurs endocriniens dérivés du plastique **bisphénol-A (BPA), **phtalate de bis (2-éthylhexyle) (DEHP)** et **phtalate de dibutyle (DBP)****

Les femelles gestantes de la génération F0 ont été exposées au mélange de « plastiques » ou de « plastiques à faible dose » pendant les jours embryonnaires 8 à 14 de la détermination du sexe gonadique et l'incidence de la maladie à l'âge adulte a été évaluée chez les rats des générations F1 et F3.

Augmentations significatives de l'incidence des maladies/anomalies totales chez les animaux mâles et femelles des générations **F1 et F3** des lignées plastiques.

Les anomalies pubertaires, les maladies des testicules, l'obésité et les maladies ovariennes (insuffisance ovarienne primaire et ovaires polykystiques) ont augmenté chez les animaux de la génération F3.

Des maladies rénales et prostatiques n'ont été observées que chez les animaux de la lignée plastique de la génération F1 exposés directement aux fœtus.

L'analyse de l'épigénome de sperme de génération F3 de la lignée plastique a précédemment identifié 197 régions de méthylation différentielle de l'ADN (DMR) dans les promoteurs de gènes appelées **épimutations**.

Take home messages

Perturbateurs Endocriniens, rappels

STICIDES ORGANOCHLORES : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes), eau potable, air

STICIDES ORGANOPHOSPHORES : **fruits et légumes**

B : **aliments gras** (poissons, mollusques, crustacées, produits laitiers, charcuteries), adhésifs, matériel informatique, désinfectants, adhésifs, peintures stockés dans le tissu graisseux.

PHENOLS : emballages alimentaires, récipients en plastique, canettes et conserves.

PHTHALATES emballages alimentaires, récipients en plastique, gélules à libération prolongée, sacs, claviers, crayons, vernis, peintures, vernis, jouets, matériaux en PVC, revêtements de sols et de mur, cosmétiques (parfums, déodorants), savons, médicaments et matériel de perfusion. : **l'ingestion d'aliments gras ayant été en contact avec des emballages contenant des phtalates** est la principale source d'exposition aux phtalates pour la population générale (plus de 90 % de l'exposition totale) ou plats préparés ou ustensiles en plastiques (crème fraîche, glaces, entremets...).

PERFLUORES : revêtements antiadhésifs, **cartons de fast-food**, eau de boisson, vêtements imperméables, tissus et tapis. (**poissons d'eau douce, mollusques et crustacés**)

POLYBROMES : **aliments gras**, poissons, meubles, équipements électroniques, textiles, tapis, peluches, habitacle automobile

PARABENES : cosmétiques, **produits ultra-transformés**

confitures, pâtisseries, moutardes, conserves de poisson, crèmes, gelées, produits lactés surgelés, jus de fruits, boissons alcoolisées

PLOMBS : Aliments, tabac



Rapports Pesticides Inserm 2013/2021

Toxic Effects

- **spermatogénèse** humaine et la fertilité
- **cancérogènes** LNH ++ Myelome ++ Prostate ++ Leucémie + Testicule + Mélanome + Tumeur cérébrale +-
- **Maladies neurodégénératives** Parkinson ++ Alzheimer +
- **Troubles du neurodéveloppement** ++
- Malformation **congénitale** ++ , mort **foétale** +
- **Cancers chez l'enfant** (exposition pendant la grossesse): Leucémie , tumeur du système nerveux central ++ (2021)
- **Troubles cognitifs** ++ (2021)
- **BPCO** ++ (2021)

LES 10 PREMIÈRES CAUSES DE MORTALITÉ DUES À L'ENVIRONNEMENT

Sur les 12,6 millions de décès dus à l'environnement, 8,2 millions sont imputables aux maladies non transmissibles.



70% maladies non transmissibles
Enfant particulièrement vulnérable

IL FAUT AMÉLIORER NOTRE ENVIRONNEMENT POUR AMÉLIORER NOTRE SANTÉ

Ces stratégies « gagnant-gagnant » sont fondamentales pour atteindre les



OBJECTIFS DURABLES
ET OBJECTIFS POUR TRANSFORMER NOTRE MONDE

Enjeu sanitaire, économique, social

Poisson, à consommer, modérément

Métaux lourds

Mercur

produits de la mer / amalgames dentaires

Plomb

canalisations / tabac

Cadmium

produits de la mer abats tabac

Neurotoxiques/Cancer/Troubles foetaux

PCB

Poissons gras
prédateurs

Cancer ,diabète,
troubles du neuro
développement ,
fertilité ,immunité

Recommandations Consommation poissons

2 Portions/semaine dont **1 gras** (maquereau , sardine , saumon, hareng)

Varier les espèces et les lieux d'approvisionnement

Recommandations destinées aux populations sensibles

	Fillettes et adolescentes	Femmes en âge de procréer	Femmes allaitantes	Femmes enceintes et enfants de moins de 3 ans	Autres personnes sensibles (personnes âgées, immunodéprimées etc.)
Poissons d'eau douce fortement bio-accumulateurs (anguille, barbeau, brème, carpe, silure)	éviter				Limiter à 2 fois par mois
Poissons prédateurs sauvages <i>lotte (baudroie), loup (bar), bonite, anguille, empereur, grenadier, flétan, brochet, dorade, raie, sabre, thon...</i>	Pas de recommandation particulière	Pas de recommandation particulière	A limiter	A limiter	Pas de recommandation particulière
espadon, marlin, siki, requin et lamproie	Pas de recommandation particulière	Pas de recommandation particulière	A éviter	A éviter	Pas de recommandation particulière

La Fréquence de consommation d'aliments bio est inversement proportionnel au risque de Cancer Cohorte Nutrinet-Santé

Emmanuelle Kesse-Guyot and al . INRA . JAMA octobre 2018

- 68 946 participants :78 % de femmes, âge moyen 44 ans, suivi 7 ans
- **Moins 25 %** de développer un cancer par rapport aux non consommateurs ou consommateurs épisodiques.
- Risque moindre plus marqué pour les cancers du sein en post-ménopause (-34 % de risque) et les lymphomes (-76 % de risque).
- facteurs de risque pouvant impacter cette relation : facteurs sociodémographiques, alimentation, modes de vie, antécédents familiaux: n'ont pas modifié les résultats.
- Intêret du bio en prévention

RECOMMANDATION SANTE PUBLIQUE France 2020

CONNAISSEZ VOUS LES ÉCOLABELS



L'Écolabel Européen a été créé par la Commission européenne en 1992, et est attribué selon les mêmes critères dans tout l'espace européen. Il concerne 32 catégories de produits.



L'écolabel « Ange Bleu » a été créé par l'Allemagne en 1978. Il concerne 125 catégories de produits.



L'écolabel des pays d'Europe de Nord (Islande, Suède, Norvège, Danemark, Finlande), l'écolabel Nordique, existe depuis 1989. Il concerne 63 catégories des produits.





UTILISEZ VOUS LES
APPLICATIONS ?



Une application d'auto-éducation en santé environnementale 100%

Un bébé prépare et construit son avenir pendant les 1000 premiers jours de sa vie

Un parcours de santé pour découvrir des règles d'or ainsi que des guides et des fiches pratiques liés au quotidien de toute la famille



Ensemble, protégeons les futures générations de la contamination chimique et des perturbateurs endocriniens.

COMMENT SE PROTÉGER AU QUOTIDIEN DE LA CONTAMINATION CHIMIQUE ET DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ?

Ces conseils pratiques sont importants à donner à tous et surtout aux couples ayant un projet de grossesse, aux femmes enceintes ou allaitantes ainsi qu'aux enfants en bas âge et aux adolescents



	Je privilégie	J'évite ainsi
Air Intérieur	J'aère 10 min/j matin et soir j'aspire (avec les filtres HEPA), je lave à la vapeur	J'évite la stagnation des polluants présents dans l'air intérieur
Alimentation	J'achète des produits labellisés issus de l'agriculture biologique Je lave et épluche fruits et légumes je cuisine mes plats maisons	J'évite les plats industriels ultra-transformés, les additifs, les conservateurs et les pesticides
Conservation et cuissons des aliments	Je reviens aux classiques pour cuisiner et conserver mes aliments : verre, fonte, inox...	J'évite les poêles antiadhésives, la vaisselle et les boîtes en plastiques. J'évite de chauffer les plastiques dans le micro-onde, ne bois pas mon café dans des gobelets en plastique et ne laisse pas mes bouteilles d'eau en plein soleil
Produits d'hygiène et cosmétiques	Je me lave, rase, hydrate... au naturel (pains de savon, huile d'amande, de coco, ...) avec peu de conservateurs	J'évite le contact prolongé et le passage de produits toxiques dans mon organisme: les phtalates, le triclosan, les parabènes, le phenoxyethanol, le formaldéhyde...
Vêtements et textiles	Je lave au préalable mes vêtements neufs Je privilégie les matières naturelles (coton, laine, lin...)	J'évite les retardateurs de flammes, les pesticides contenus dans les textiles (anti mites...)
Produits ménagers	J'entretien ma maison au vinaigre blanc, bicarbonate de soude, savon de marseille, savon noir et je lave à la vapeur	J'évite la stagnation et les émissions de produits chimiques dans ma maison
Meubles et intérieur	Je m'entoure de bois massif, non traité et éventuellement de meubles d'occasion Je peins et vernis avec des produits labellisés, je déballe et aère mes meubles avant de les monter	J'évite le bois aggloméré et les matières composites qui contiennent des solvants, des colles, des vernis, des retardateurs de flammes,...





MOOC La prévention des risques environnementaux chez la femme enceinte et l'enfant

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS

Soutenu par

RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

ars
Agence Régionale de Santé
de Provence
Alpes
Côte d'Azur

