

Perturbateurs endocriniens et santé humaine

Partie 1

Avant ce cours, les perturbateurs endocriniens auxquels on peut penser sont : les pesticides, les médicaments, les cosmétiques, le plomb, le bisphénol, le soja, les ondes téléphoniques, le colorant alimentaire, la contraception, les poly-bromés, le dentifrice, le sucre ...

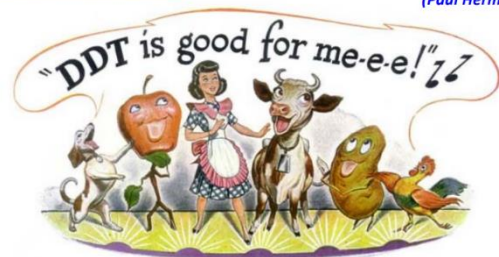
1- Historique

L'histoire des perturbateurs endocriniens commence à la **fin de la 2^{de} Guerre Mondiale**, avec l'invention du **DDT**. C'est un **insecticide** qui été utilisé de manière massive jusque dans les années 70. **Paul Hermann Müller**, l'inventeur du DDT, a reçu un prix Nobel de chimie pour la découverte de cette molécule.

Ici on a une couverture du Times de la fin des années 40 qui représente la ménagère américaine « telle qu'elle devrait l'être ». Cette ménagère vit en circuit court, sans grande distribution, c'est-à-dire que tout est produit dans son jardin (les fruits, les légumes, le lait, les œufs...)

Où tout a commencé...

Prix Nobel 1948
(Paul Hermann Müller)



Extrait d'une publicité vantant les mérites du DDT (Time Magazine, 30 juin 1947).

Le DDT servait à protéger des insectes pour sécuriser ce circuit court.

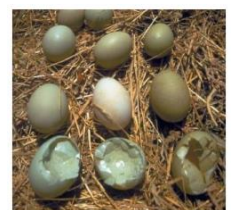
Le DDT a été utilisé de manière exponentielle principalement aux États-Unis pour éliminer les insectes qui sont les principaux destructeurs des cultures agricoles notamment les céréales. L'élimination des nuisibles permet d'augmenter le rendement agro-alimentaire donc de nourrir plus de personnes en faisant plus de profits.

Rachel Carson, une professeure de biologie marine, a commencé à s'intéresser à la dangerosité du DDT à la **fin des années 50**. En effet, elle a remarqué que le nombre d'oiseaux et d'animaux sauvages diminuait dans les zones où était utilisé le DDT. **L'action du DDT n'était donc pas que ciblée sur les insectes mais aussi sur d'autres animaux.**

Dans son campus de Chicago, elle s'est rendue compte qu'en l'espace de 5 ans (depuis l'utilisation du DDT), la population d'aigles avait presque disparue. Elle a notamment constaté que les coquilles d'œufs se cassaient avant l'éclosion ce qui ne permettait pas le développement de nouveaux aiglons.

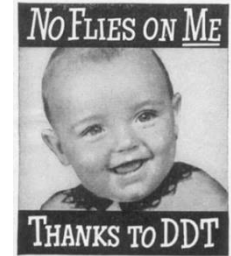


Elle a vite suspecté le DDT car il était à l'époque utilisé grâce à des avions épandeurs (*référence cinématographique dans la mort aux trousses et planes vive Disney et Dusty*) qui contaminaient donc tout le sol et tous les arbres ce qui donnait une contamination directe des œufs.



Son hypothèse n'était pas tout à fait exacte car **il ne s'agit pas d'une action directe mais d'une action sur une voie thyroïdienne** (*la thyroïde est une glande indispensable à la base du cou, son absence empêche le développement du système nerveux centrale chez les hommes*). Chez les oiseaux, la thyroïde permet de donner le rythme d'éclosion des œufs.

Chez les enfants, le DDT était utilisé sous forme d'un collier autour du cou, appelé le drapeau noir, qui empêchait les piqures de moustiques chez les jeunes enfants. Il y avait donc un **contact cutané qui est une source de pénétration des pesticides**. De plus les nourrissons avaient tendance à mettre ce collier à la bouche et donc d'ingérer du DDT à longueur de journée.



Rachel Carson a été destituée par sa fac et a dû reprendre ses études dans une autre université. Elle est morte à la fin des années 60 lié à la manipulation du DDT dans son laboratoire. Ses étudiants ont continué ses travaux ce qui a abouti à **l'interdiction mondiale du DDT en 1972**. La charte d'interdiction d'utilisation du DDT a été signée par la majorité des pays du globe sauf les États-Unis et le Canada où le DDT est encore présent dans des solutions anti-moustique.

Le DDT est une molécule extrêmement **inerte** et **lipophile** : elle peut **rentrer dans le tissu adipeux comme un stéroïde par la membrane cellulaire**. De plus, sa durée de vie est assez longue donc lorsque du DDT pénètre dans l'organisme sa demi-vie dans les matrices biologiques est d'environ 10 ans.

La consommation de DDT expose à la molécule pour **au moins 40-50 ans** car on estime qu'il faut **au moins 4 demi-vies pour éliminer la totalité du produit**.

Dans les sols (par exemple la poussière de maison) la **demi-vie est estimée entre 20 et 25 ans**, il faut donc **environ 1 siècle pour éliminer la totalité du produit**.

L'arrêt en 1972 fait que l'on est sûr de ne plus avoir de produit en 2072 si on ne l'utilise plus. La consommation est certes moindre qu'en 2072 mais on en retrouvera de manière résiduelle.

L'utilisation du DDT a surtout eu lieu aux États-Unis mais ça a aussi été le cas à Nice pour la production horticole des collines de manière massive. Il y a donc une contamination du sol.

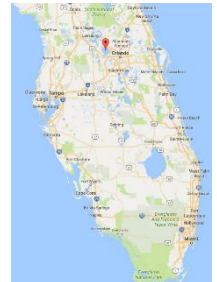
Des dosages ont été réalisés sur des enfants né entre 2002 et 2005 avec des dosages du sang du cordon (*revu plus tard*). Globalement tous les enfants de l'étude portaient du DDT dans le sang du cordon. Les parents ne pouvaient pas avoir été contaminé directement car ils ont grandi à un moment où on n'utilisait plus de DDT. La contamination a donc eu lieu par le sol.

La ressource essentielle du sol est l'eau qui est donc contaminée avec des résidus de DDT, ce qui est le cas partout dans le monde avec des dosages relativement faible, ce n'est à priori pas trop grave pour la santé sauf dans des régions extrêmement contaminées.

2- Conséquences de perturbateurs endocriniens

Les États-Unis ne sont pas vus comme de grands défenseurs de l'écologie mais ce sont pourtant les plus grands producteurs de rapports scientifiques sur des catastrophes naturelles et les alertes écologiques.

En **Floride** (par exemple), à **Orlando**, une usine a déversé tout son contenu de production (notamment du DTT) dans un lac avoisinant. Il y a donc eu contamination de l'ensemble de la faune et de la flore du lac y compris les alligators.



Baisse de la fertilité,
micropénis, anomalies
testiculaires
DDT, DDE

Ces alligators n'avaient pas de problème d'éclosion mais des problèmes de reproduction : ils avaient **moins de spermatozoïdes et des anomalies testiculaires avec des micropénis associés à des troubles de l'érection et quelques malformations.**

La même contamination a eu lieu dans les **Everglades** avec des dérivés du DDT (*DDE, méthoxychlor*) et des métaux lourds (*mercure*) ce qui a entraîné une **baisse de la fertilité chez les panthères et une cryptorchidie** (*testicules cachés, qui ne sont pas descendu durant la vie in utero, en intra abdominal ils ne sont pas à la bonne température pour produire des spermatozoïdes, cf BDR*)

Baisse de la fertilité,
cryptorchidie
Hg, PCB, DDE,
méthoxychlor



Ce sont les premières observations qui ont été faites. On appelle ça les **espèces sentinelles**. La même chose peut être décrite chez l'espèce humaine : d'abord baisse de la fertilité puis malformation testiculaire, malformation de la verge. L'ensemble de ses symptômes peut être regroupé sous le nom de **syndrome de dysgénésie testiculaire**.

On s'est beaucoup intéressé aux malformations du garçon et peu à celles de la fille car, dans la littérature, il y avait très peu de données sur le sexe féminin et le rôle des perturbateurs endocriniens chez les animaux.

La seule observation qui existait était celle d'un escargot, le pourpre de l'Atlantique, qui s'accroche aux coques des bateaux sur les algues. Pour éviter d'avoir des algues sur les coques, on **utilise une peinture antifouling qui contient un dérivé de l'étain** (*un métal lourd*). Dans cette contamination, on a une **virilisation des femelles : une destruction du tissu ovarien et l'apparition d'un imposex**. Cet **imposex** est un pénis qui va apparaître chez l'escargot et qui n'existait pas auparavant.



Virilisation des femelles → Imposex
TBT (tributylétain)



3- Le bisphénol A

Le terme de **perturbateur endocrinien** (*endocrine disruptor*) est né en **1991** (*Conférence de Wingspread, juillet 1991*). L'étude des perturbateurs endocriniens a continué après les travaux de Rachel Carson et notamment grâce à **Théo Colborn**.

Le tutorat niçois est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

Théo Colborn a obtenu de nombreux soutiens notamment de Al Gore le vice-président de Bill Clinton qui a fait une campagne sur le changement climatique.

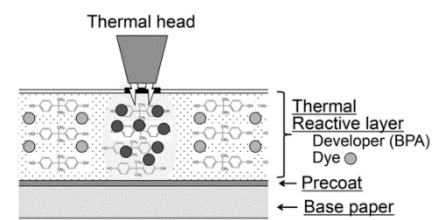
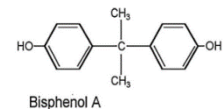
Nous connaissons les perturbateurs endocriniens sous différents noms comme celui du **bisphénol A** qui est une **petite molécule avec 2 cycles hydrocarbures avec une fonction phénol et 2 groupes méthyls au milieu**.

Cette molécule peut **polymériser très rapidement et donner un grand polymère avec une grande chaîne très résistante**. Le bisphénol A a été **inventé en 1991** comme substitut aux œstrogènes chez les femmes qui n'avaient plus d'ovaires de manière chirurgicale et qui avaient donc une ménopause.

Cette molécule servait à pallier les inconforts de la ménopause et notamment les bouffées de chaleur. Pour compenser l'ensemble des pré chaleurs, il fallait avaler de grande quantité de poudre de bisphénol.

D'autres œstrogènes ont donc été découverts comme le **distilbène**.

Le bisphénol A a été utilisé principalement dans l'industrie plastique comme dans les tupperwares.

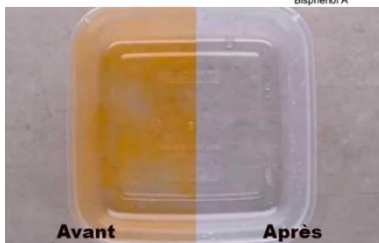
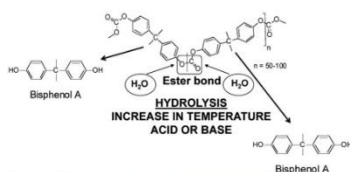


Lorsqu'on chauffe (>37°C), il y a **hydrolyse d'un pont ester et donc libération de bisphénol A libre et cela contamine**.

L'exemple le plus flagrant c'est le réchauffement d'un contenant plastique au micro-ondes.

D'un point de vue visuel : On sait que lorsqu'on fait chauffer de la sauce tomate dans un contenant plastique, le contenant devient orange et il faut de la soude pour pouvoir nettoyer car le pigment est à l'intérieur du plastique.

D'un point de vue explicatif : On a un polymère de bisphénol A. Lors du chauffage, le polymère va s'ouvrir, le plastique devient plus mou, le pigment rentre dans le plastique et lorsque le contenant revient à des températures plus basses, le polymère se reforme et le plastique se fige en piégeant la coloration à l'intérieur.



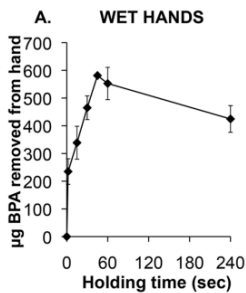
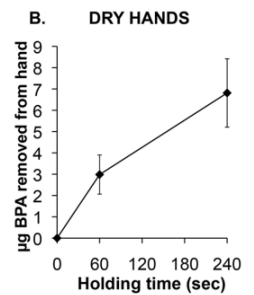
On ingère donc du bisphénol A libre lorsque l'on réchauffe de la nourriture dans des contenants en plastique. C'est donc une source de contamination majeure.

Les stylos plastique sont tous composés de bisphénol A. lorsqu'on met en bouche le capuchon, la muqueuse buccale à 37°C va hydrolyser le bisphénol A.

D'autres éléments du quotidien peuvent aussi être des sources de contamination. Car ils contiennent du bisphénol A (*la touillette de la machine à café, les anciens gobelets en plastique de machine à café, les montures de lunettes, les anciennes bouteilles d'eau, les anciens tickets de caisse, en général une grande partie des objets plastiques de notre quotidien*).

La peau peut-être un vecteur très important pour le bisphénol A.

Ce diagramme B montre la **pénétration du bisphénol A** pour une **peau sèche** : très **rapidement** (*quelques secondes*) après le contact, du bisphénol A va être retrouvé dans la circulation sanguine avec un taux qui va atteindre à peu près 5-6 µg/L.



Le diagramme A montre la pénétration avec des **maines mouillées** : la pénétration est toute aussi **rapide** mais la **pénétration est multipliée par 100**. Avec du gel hydroalcoolique, les mains sont mouillées toute la journée ce qui favorise la pénétration de bisphénol A.

La présence de bisphénol A a été réglementé seulement pour les denrées alimentaires et pour les jouets d'enfants de moins de 3 ans.

Des **pathologies sont liées à la présence de perturbateurs endocriniens**.

On peut penser au **cancer** (*notamment de la peau*), l'**infertilité**, des **malformations**, **problèmes thyroïdiens**, ...



4- Perturbateurs endocriniens et reproduction mâle

On s'est principalement intéressé à la fertilité masculine dans le début de la littérature (*notamment avec les alligators et les panthères*) car lors des débuts des tests de fertilité, il semblait impensable qu'un homme ai des problèmes de fertilité. Par la suite, d'un point de vue épidémiologique, on s'est rendu compte qu'il se passait quelque chose et que l'étude de la fertilité masculine était intéressante.

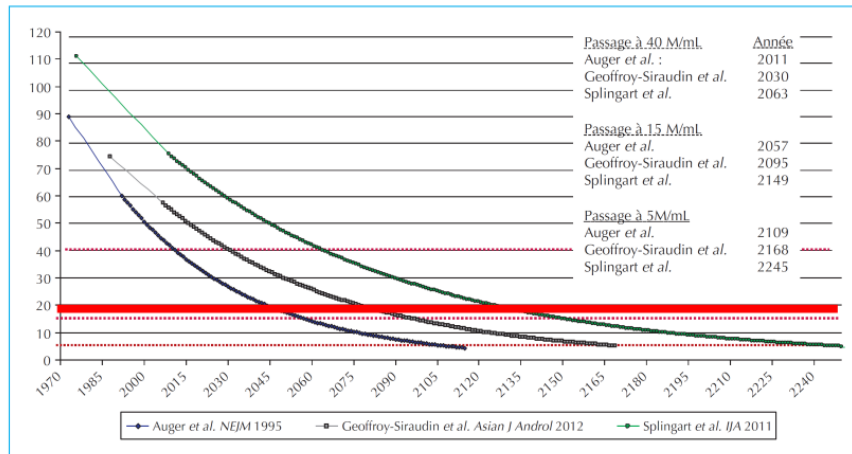
A- Quantité spermatique

Ici on a une évolution de la quantité de spermatozoïdes dans l'éjaculat depuis les années 70 jusqu'à 2140. L'étude a été réalisée en 2012-2013 sur les spermogrammes des donneurs de sperme du CECOS (*donneur de sperme qui ont déjà eu des enfants et sont donc réputés comme fertiles*).

Progressivement, il y a une **diminution relativement drastique de la quantité spermatique**. Les chercheurs ont ensuite fait une projection de la quantité spermatique dans les années à venir dans l'espèce humaine.

Il y a 3 projections : une optimiste, une pessimiste et une probablement réaliste intermédiaire.

Diminution de la quantité et de la qualité spermatiques



En rouge, c'est la barre à partir de laquelle il n'est plus possible d'avoir un enfant de manière naturelle. On est obligé d'avoir recours à une assistance médicale à la procréation et à une fécondation in vitro.

Pour les plus pessimistes, en **2045 tous les hommes seront en dessous de cette barre**. La procréation deviendra alors artificielle. Pour les plus optimistes, cela n'arrivera que dans une centaine d'année.

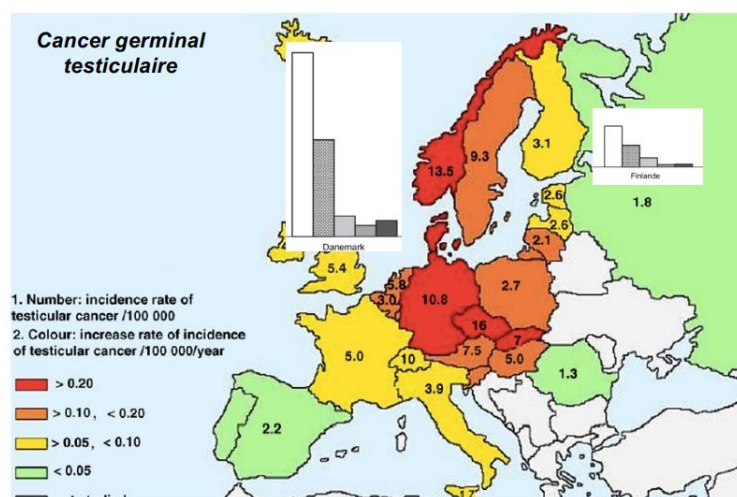
La quantité spermatique a grandement diminué et a été accompagné par une diminution de la qualité spermatique. On considère actuellement que les hommes produisent actuellement **5% de spermatozoïdes totalement normaux** (*c'est-à-dire capable de féconder*). À ce jour, **1 couple sur 4** à recours à une assistance médicale à la procréation.

L'évolution de ce nombre est très rapide.

B- Cancer des testicules au Danemark

Les études principales sur le sujet ont été menées **au Danemark**. Ce pays a une **particularité épidémiologique** car c'est celui avec le plus fort taux de cancer des testicules.

Les chercheurs danois se sont donc intéressés à l'origine de ces cancers. Le Danemark a de plus l'avantage d'avoir un numéro qui centralise l'ensemble des informations de chaque habitant (*identifiant national unique*) ce qui favorise la recherche de facteurs communs.



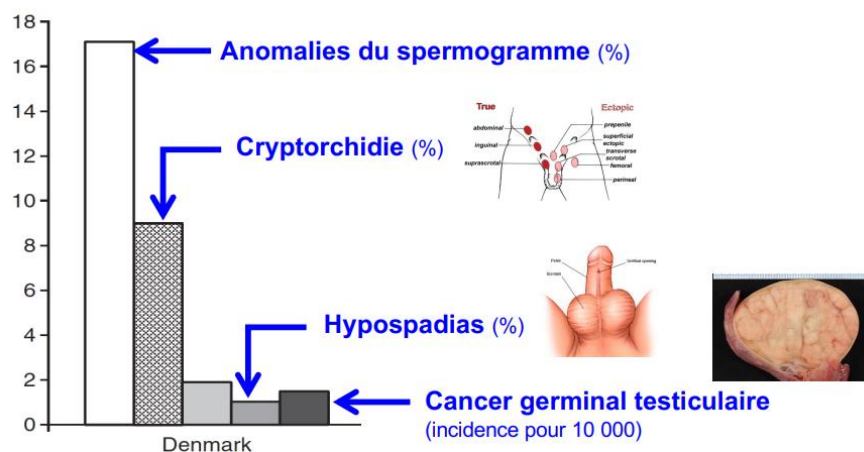
D'un point de vue cartographique, en Europe, le cancer des testicules est centré sur la Norvège, le Danemark et l'Allemagne.

En s'éloignant de ces pays, le risque de cancer des testicules diminue. **C'est assez inhabituel en termes de prévalence de maladie car on parle normalement de gradient Nord-Sud. Ici on a quelque chose de radiaire depuis le Danemark.**

De plus, si l'on compare les résultats du Danemark avec ceux de la Finlande, on s'attendrait à avoir des prévalences similaires car ce sont 2 pays qui ont une situation géographique très similaire. Or, ce n'est pas le cas.

Les chercheurs danois ont donc étudié les Finnois qui venaient habiter au Danemark. Lorsque le père ou un enfant migre de la Finlande vers le Danemark, ils ne présentent aucun souci de santé. Si le père migre au Danemark et qu'il a un enfant dont la grossesse se déroule au Danemark, le risque devient le même que celui d'un enfant danois.

À travers cette observation, les chercheurs ont pensé qu'il y avait quelque chose dans l'environnement danois qui pouvait expliquer cette survenue de cancer des testicules. Ils ont évoqué un grand nombre de molécules et notamment les perturbateurs endocriniens. Ils se sont plus concentrés sur les différentes anomalies de la population qui sont au nombre de quatre : le **cancer des testicules** (*après la puberté*), les **hypospadias** (*anomalies de positionnement de l'urètre qui devient sur la face dorsale de la verge*), **cryptorchidie** associée, des **anomalies du spermogramme**. Ce syndrome de dysgénésie testiculaire a une incidence plus élevée que dans d'autres régions comme en France.



Les premiers chercheurs qui ont évoqués l'influence de l'environnement ont pensé à quelque chose qui bloquait l'action ou la synthèse des androgènes (*la différenciation sexuelle masculine est tributaire des androgènes*).

Dans la littérature, on trouve très peu de **molécule anti-androgénique**. C'est le cas notamment de l'un des métabolites du DDT. Un autre insecticide anti-androgénique sont les **phtalates**. Les phtalates sont retrouvés dans les jouets plastiques de notre enfance comme les tapis puzzles. Après 15 ans de recherche et d'anxiété, les études montrant que les **phtalates avaient un pouvoir anti androgénique** chez les rongeurs ne sont pas transposables à l'homme.

Les phtalates sont présents notamment dans les bancs de la fac et les appuis ordinateurs qui brillent. Il faut donc les nettoyer régulièrement pour qu'il n'y est pas d'impureté qui reste.

Au Danemark c'étaient des œstrogènes et non des antis androgènes qui étaient responsables. BDR (normalement vous le reverrez) : les œstrogènes sont les meilleurs antis-gonadotropes chez le garçon : cela va bloquer la FSH et la LH. Leurs présences vont donc empêcher le développement du testicule.

Si l'on rajoute encore des œstrogènes, on peut même faire pousser une poitrine. Sans androgènes, les hommes auraient la même poitrine que les femmes.

L'un des œstrogènes bien connu à l'époque était le **distilbène (DES)** qui provoquait des **cancers du vagin** très spécifiques. Il y a eu du temps avant de comprendre que des anomalies étaient aussi créées chez les garçons car la fréquence des anomalies étaient un peu moins grandes et concernaient principalement des anomalies spermatique (*problème de spermogramme*). À la suite de grandes études, on voit un gros risque d'hypospadias (*10x celui de la population générale*). Il y a un grand risque de cryptorchidie et un risque de cancer des testicules qui n'est pas significatif (*intervalle de 1*).

Chez les garçons des enfants qui ont été exposés **in utero au DES** le risque d'hypospadias a été multiplié par 20. Cependant, ces enfants n'ont pas été exposé directement au DES, ce sont les gamètes (*ovogonies et spermatogonies*) de leurs parents qui ont été touchés et l'impact n'est visible que plus tard dans la descendance. Ce sont **les effets transgénérationnels des perturbateurs endocriniens**. Les effets transgénérationnels ne sont pas fait par toutes les molécules. C'est le **cas du DES et du bisphénol A**.

Pour l'instant nous sommes à la génération F3 et bientôt F4 qui sera aussi surveillée. Si le problème perdure encore de génération en génération, c'est que le problème est plus complexe que celui qui a été initialement évoquée.

SYNDROME DE DYSGENESIE TESTICULAIRE

PE et Reproduction mâle

• Diéthylstilbestrol (DES):

Enfants d'enfants exposés in utero

Hypospadias	OR 21.3 (6.5–70.1) OR 4.9 (1–22.3) 8/97 vs. 0/300 $P < 0.001$ NS OR 4.99 (1.2–16.8)
Congenital defects in sons	OR 1.53 (1.04–2.23)
Congenital defects in daughters	OR 4.56 (1.27–16.34)
Heart defects	OR 4.56 (1.127–16.34)



Mother treated for infertility with IVF or not
Logistic regression
Same family exposed/controls
Retrospective study

Klip, [2]
Brouwers, [38]
Kalfa, [7]
Palmer, [39]
Pons, [40]
Titus-Ernstoff, [8]

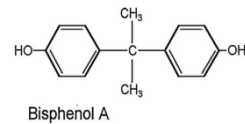
} Means of control?

C- Imprégnation au bisphénol A au sang du cordon

L'équipe du professeur Chevalier a tenté de mesurer ce qui se passait en termes d'imprégnation au bisphénol A. **Le bisphénol A est un œstrogène de synthèse.**

Chez les adultes, il y a **2,5ng/mL de bisphénol A** qui peut varier au cours de la journée, en fonction de ce que l'on consomme.

Chez les enfants et adolescents, il y en a **plus dans la circulation sanguine à cause du volume de distribution (cf physio) et de la consommation** (*le enfants et adolescents mettent plus facilement les objets à la bouche, ne serait-ce qu'un stylo*). *Le bisphénol A est le revêtement principal des canettes de soda et de la boîte de conserve pour éviter la corrosion.*



Plus de 95% de la population est exposée:

1,2 ng/ml au sang du cordon

4,5 ng/ml chez les enfants de 6-11 ans

3 ng/ml chez les ados de 12-19 ans

2,5 ng/ml chez les adultes

Au sang du cordon, on retrouve directement du bisphénol A avec des **concentrations à peu près équivalentes au reste de la population**. Le nouveau-né peut être contaminé uniquement par sa mère.

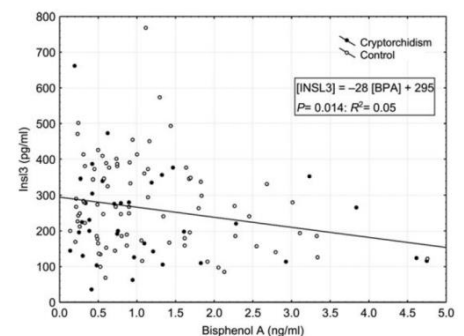
2 ng/ml dans le sang = [BPA] à 10^{-9} M

Lorsque l'on compare cette concentration sanguine à une concentration molaire, cela correspond à du 10^{-9} molaire soit des nanomoles par litre. Ce sont des concentrations extrêmement faibles un peu comme les hormones qui circulent dans le sang. Les industriels ont arrêté de tester le bisphénol A à 10^{-5} M car il n'y a plus d'effets sanitaires chez les rongeurs.

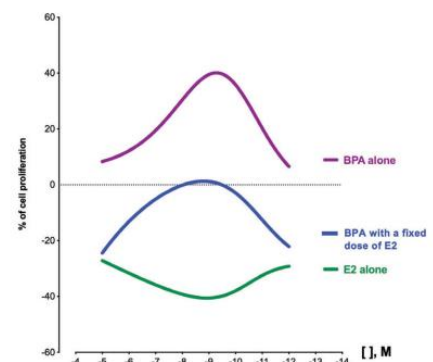
Ce facteur de sécurité n'est pas suffisant pour protéger la population. En effet, pour le bisphénol A, **plus la concentration est élevée au sang du cordon, plus il y a une sur incidence de cryptorchidie.**

BDR : Il y a 2 parties de migration du testicule, la 1ère est abdominale, elle est liée à l'hormone ILSN3 dont la synthèse est bloquée par le bisphénol A. Le bisphénol A est donc un facteur de cryptorchidie dans l'espèce humaine.

Corrélation inverse entre BPA, INSL3 et cryptorchidie



En termes de courbe dose-réponse : le pic de prolifération a lieu à la dose 10^{-9} au niveau sanguin. Aux concentrations réglementaires 10^{-5} , on n'a pas d'effets mais la population est sur une dose de danger. Les hypothèses doivent toujours être remises en question avec les perturbateurs endocriniens.



Chevalier, Frontiers in Endocrinol, 2021

D- Le chlordécone

Le **chlordécone** est à l'origine d'un scandale sanitaire porté par la France notamment aux Antilles françaises en Martinique et en Guadeloupe qui sont deux îles produisant beaucoup de bananes.

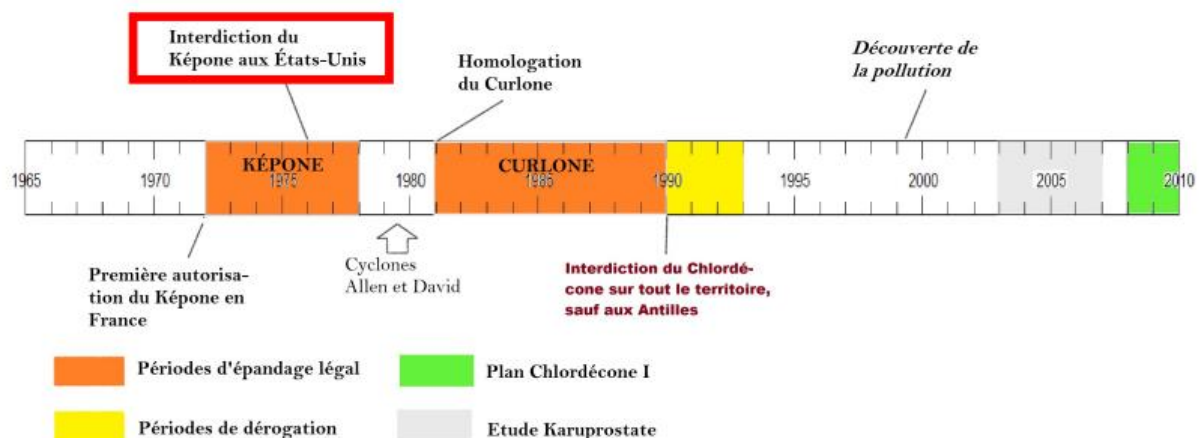


Le charançon du bananier est un nuisible qui va aller nicher sur le pied du bananier. Le bananier va pourrir de l'intérieur et va tomber. Un bananier pour se reproduire envoie une pousse un peu plus loin (*comme les fraisiers*). Si le pied est pourri, le stolon ne pourra pas se développer. Le seul **insecticide** disponible était le chlordécone.

Le **chlordécone** a été introduit pour la 1^{ère} fois aux États-Unis sous le nom de **Képone**. Les États-Unis ont interdit cette molécule car des travailleurs d'une usine ont développé des leucémies aigües et des insuffisance rénales.



Aux Antilles, son utilisation a continué sur des périodes dites « **d'épandage légal** ». Des **périodes de dérogation** ont aussi été mises en place ce qui a permis l'utilisation du Chlordécone aux Antilles jusqu'en **1993** et de manière beaucoup plus ponctuelle jusqu'en **2000**.



La pollution a été découverte au début des années 2000 aux Antilles à cause d'une **sur incidence du risque de cancer de la prostate**. Les premiers scientifiques à avoir remarqué cette sur incidence ne se sont pas inquiétés car les personnes d'origines africaines ont plus de chance de développer un cancer de la prostate. Ils ont donc vu dans cette sur incidence un **effet ethnologique et non épidémiologique**.

Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer

Luc Multigner, Jean Rodrigue Ndong, Arnaud Giusti, Marc Romana, Helene Delacroix-Maillard, Sylvaine Cordier, Bernard Jegou, Jean Pierre Thome, and Pascal Blanchet

Etude cas-témoins (623 vs 671)

Chlordecone	No. of Patients	No. of Controls	Age Adjusted		Multivariable*	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Plasma concentration, µg/L						
≤ 0.25 (LD)	195	223	1.00		1.00	
> 0.25-0.47	128	150	0.95	0.69 to 1.31	1.11	0.75 to 1.65
> 0.47-0.96	139	149	1.16	0.84 to 1.59	1.22	0.82 to 1.83
> 0.96	161	149	1.27	0.93 to 1.72	1.77	1.21 to 2.58
Cumulative exposure index by quartile, µg/L × No. of years†						
1 (lowest)	88	112	1.00		1.00	
2	101	112	1.05	0.69 to 1.58	1.06	0.62 to 1.82
3	101	112	1.15	0.76 to 1.74	1.23	0.72 to 2.11
4	134	112	1.33	0.89 to 1.99	1.73	1.04 to 2.88

Abbreviations: OR, odds ratio; LD, limit of detection.

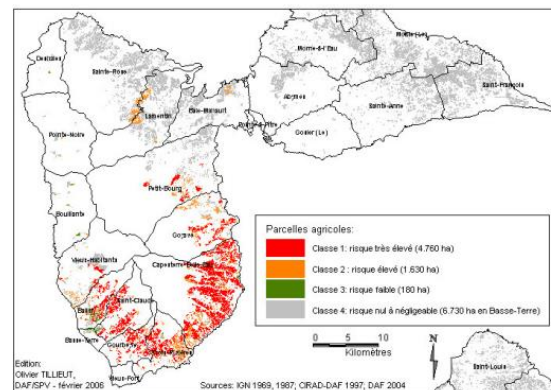
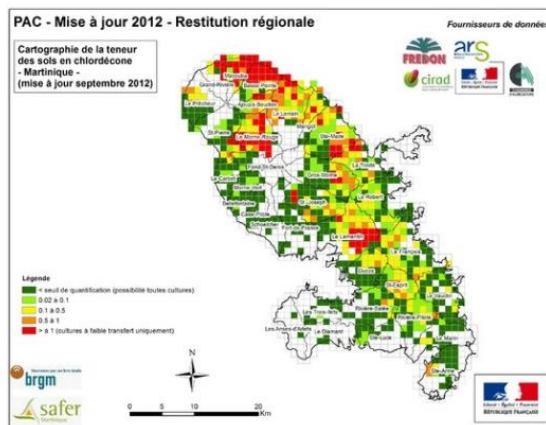
*The multivariable logistic model includes age (5-year intervals), total plasma lipid concentration (continuous), waist-to-hip ratio (≤ 0.95, > 0.95) and history of prostate cancer screening (no, yes).

†For subjects with values above LD.

Néanmoins, s'il on reprend le taux de concentration de chlordécone et le risque de cancer de la prostate et que l'on ajuste avec tous les facteurs de risque, on a un **odd ratio largement significatif et on augmente le risque de 70 à 80%**.

C'est à ce moment qu'ont eu lieu les premières alertes. Cependant, les Antilles étaient déjà largement contaminées puisque la chlordécone avait été utilisé sur des régions très importantes de production de banane.

PE et Reproduction mâle



Entre les deux îles, la contamination est très différente. Les zones en rouge correspondent aux zones les plus contaminées. De plus, les bassins rouges sont aussi les zones de drainage des deux volcans : la soufrière et la montagne pelée. L'eau ruisselle le long de la pente du volcan et contribue largement à contaminer tout le site.

La problématique du chlordécone est double : il y a un **risque de cancer de prostate** mais aussi **une problématique liée à ses caractéristiques physico-chimique car c'est la molécule probablement la plus inerte que l'on connaisse**.

De plus sa **demie-vie sur la poussière ou sur le sol est de 40-50 ans**. Il faut donc 250 ans pour décontaminer s'il on arrête totalement son utilisation (*ce qui est le cas*).

La géographie d'île tropicale entraîne des vents et des pluies violents. La pluie vient de la mer qui est elle-même contaminée ce qui recontamine les bassins de drainage des volcans. **Toute une partie de Basse Terre est contaminée en partie à cause de ce phénomène**. Cela entraîne une nouvelle problématique car **les deux zones de pompage d'eau douce de la Guadeloupe sont situées juste au Nord de Basse Terre ce qui contamine toute la population**. Pour éviter cela on utilise des filtres à charbon extrêmement cher qui vont chélater le chlordécone pour éviter la contamination. Sans filtre (*importés de métropole*), l'eau courante s'arrête et il faut acheter des bouteilles d'eau (2,50€) ce qui pose des problèmes de pouvoir d'achat.

Toutes les cultures de la zone autour des bassins de drainage des volcans sont considérées comme impropre à la consommation. Ce sont tout de même des zones de culture pour la population qui se contamine à travers ses élevages et jardins. L'eau du lagon autour est aussi contaminée ce qui entraîne des zones d'interdiction de pêche qui ne sont pas forcément respectées par les populations avoisinantes.

Il y a donc eu la mise en place d'un plan chlordécone pour diminuer la contamination de la population des deux îles. Il y a eu régulièrement des manifestations envers le pouvoir public jusqu'à **reconnaissance du cancer de la prostate comme une maladie environnementale et comme une contamination professionnelle pour les travailleurs des bananeraies** (*entraînant une indemnisation et un suivi*).

Aujourd'hui, en Martinique et en Guadeloupe, il y a un **dépistage généralisé de la population pour connaître le taux de chlordécone**. Les taux trop élevés entraînent des **programmes de décontamination** voire des **interdictions de grossesses** pour éviter des troubles. Il a fallu 30 ans pour reconnaître que l'état était responsable de cette contamination.

5- Perturbateurs endocriniens et reproduction femelle

A- Cancer du sein



Les principales données sont issues d'une équipe à Montpellier qui a principalement travaillé sur la **puberté précoce** car dans le bassin du Languedoc et de l'Occitanie, il y avait une sur incidence de la puberté précoce (*apparition de la poitrine avant 8 ans et des règles avant 10 ans*).

Si chez un garçon, on peut être capable de faire pousser la poitrine grâce à des œstrogènes, des **œstrogènes précoces chez les filles vont à priori entraîner une différenciation des caractères sexuels secondaires plus rapide**.

Il y a beaucoup de molécules capables de **donner des pubertés précoces : TCB, dioxine, bisphénol A, de nombreux pesticides et dérivés du DDT**.

Observations épidémiologiques concernant la puberté

Effects of EEDC on reproduction of prenatal and pubertal girls.

EEDC	Exposure	Type of Action	Findings	Reference
DDE	Pubertal girls	Estrogen mimicker/blocker	Earlier menarche	Vasiliu et. al. 2004, [20]
Dioxin	Pubertal girls	Estrogen blocker	Abnormal breast dev	Den Hond et. al., 2002 [42]
Bisphenol A	Prenatal girls	Estrogen blocker	Precocious puberty	Howdeshell et. al., 1999 [62]
PCB	Pubertal girls	Estrogen mimicker/blocker	No significant effect	Vasiliu et. al., 2004 [20]
PBB	Prenatal girls	Estrogen mimicker	Earlier menarche and earlier pubic hair stage	Blanck et. al., 2000 [61]
Phthalate esters	Pubertal girls	Estrogen mimicker	Causes de-feminization	Colon et. al., 2000 [63]

→ Plutôt des arguments en faveur de pubertés précoces

La même contamination a été remarquée dans le Var car c'est une région viticole utilisant beaucoup de pesticides. Lors d'un épandage sur la vigne, la pluie ou le vent peuvent contaminer la population. Chez les travailleurs industriels qui utilisent ces pesticides, mais pas de vêtements de protection, on a une **sur incidence du cancer du sein aussi bien chez la femme que chez l'homme**. **Chez l'homme on cherchera le plus souvent des causes différentes comme une pollution environnementale.**

Ce sur risque de cancer du sein était déjà présent avec le **distilbène**. On avait aussi des données sur des zones plus imprégnées comme la Californie, surtout dans le Sud, en s'approchant du Mexique et donc des zones de culture avec moins de respects des condition sanitaires chez les populations migrantes.

C'est une étude qui avait été publié il y a 5 ans qui montrait le risque de cancer du sein chez les filles nées entre 1959 et 1967.

Les auteurs avaient collecté plus de 20 000 grossesses avec des prélèvements faits chez la mère et chez le nouveau-né au moment de l'accouchement. **Les bébés qui avaient les taux les plus élevés de DDT avaient 4 fois plus de chance d'avoir un cancer du sein par rapport à la population qui avaient des taux plus faibles au moment de l'accouchement.** Ce qui montre des **effets très toxique d'un niveau carcinologique.**

PE & Cancer du sein

Cohorte CHDS: Oakland (CA) – 20 974 grossesses entre 1959 et 1967 – 9300 filles vivantes – 54 ans de suivi

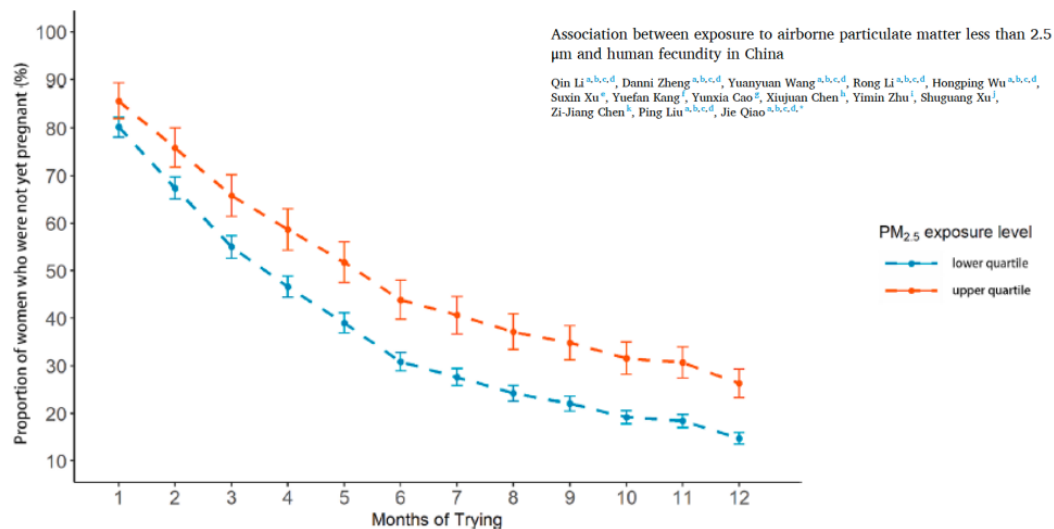
	OR	95% CI	P Value
History of breast cancer ^a	6.4	2.8–14.3	<.0001
Overweight in early pregnancy ^a	0.6	0.3–1.1	.077
o,p'-DDT ^b			
Quartile 2	2.0	0.9–4.3	.083
Quartile 3	1.8	0.8–4.0	.160
Quartile 4	3.7	1.5–9.0	.004
P trend			.048

B- Natalité en Chine

On sait depuis un peu plus de temps grâce à la Chine (*un pays très pollué*) qui a eu une **politique de régulation des naissances ce qui a entraîné une inversion de l'évolution de la population et baissant leur pouvoir géopolitique mondial.**

La nouvelle politique en Chine est donc une **politique nataliste**. La Chine s'est donc intéressée à la raison pour laquelle sa population n'arrivait plus à avoir d'enfants et notamment à la **pollution atmosphérique aux particules fines**. Les patients les plus exposés à la pollution sont ceux qui auront le plus de mal à avoir des enfants.

PE et Reproduction femelle

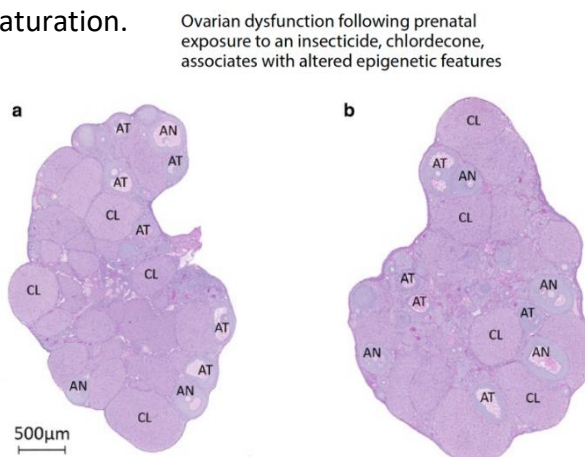


Ces courbes représentent le nombre de femmes n'étant pas encore enceintes en fonction du nombre de mois d'essais. La courbe du haut représente la population la plus exposée aux particules fines et celle du bas la population la moins exposée.

C- Effets du chlordécone sur les ovaires

On a très peu d'éléments sur l'ovaire et l'un des exemples les plus flagrants est celui du **chlordécone**. Celui-ci a montré une **toxicité ovarienne**.

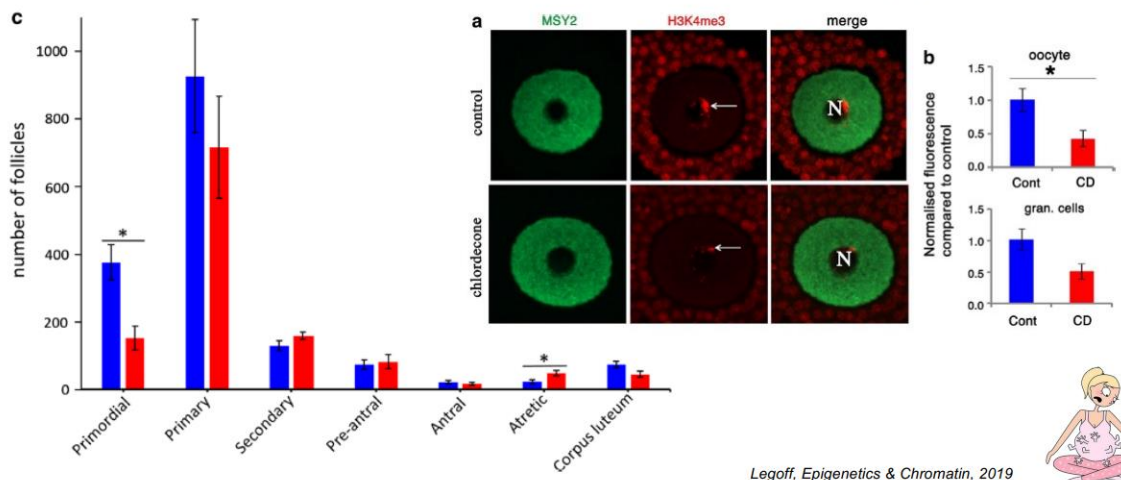
On a ici des ovaires de rongeurs qui ont une ovulation pluri folliculaire (*il y a plusieurs petits par portée*) avec un corps jaune (*cf BDR*) ce qui veut dire qu'un follicule est arrivé à maturation.



At représente **les atrésies** : lorsque les follicules vont dégénérer. Entre l'ovaire exposé et celui non exposé, on a l'impression qu'il y a un peu moins de corps jaune à l'intérieur. De manière plus fine, en effet, il y a moins de corps jaunes et surtout moins de follicules primordiaux (*follicules de réserves*).

Le chlordécone est capable de détruire les follicules de réserve avant même qu'ils puissent rentrer en maturation (*en méiose*). Ces modifications sont dites **épigénétiques** : elles ne sont pas liées à l'ADN mais à des marques portées par un génome.

PE et Reproduction femelle



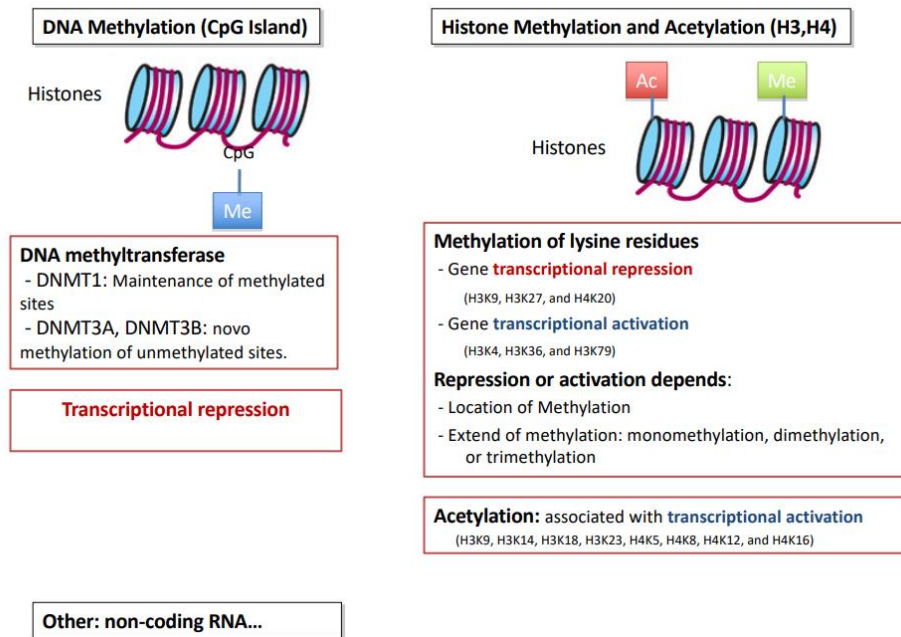
6- Épigenétique

A- Définition

L'**épigénétique** est un mécanisme qui est neuf en termes de recherche scientifique qui a été très difficile à mettre en évidence car **l'étude du méthylome** a été complexe. Maintenant on a **des puces qui permettent d'avoir le profil de méthylation de certains gènes**, on ne sait pas exactement ce qui va se passer d'un point de vue moléculaire car tout dépend du tissu où l'on va observer la méthylation.

La **méthylation** va concerner principalement l'ADN par des enzymes que l'on appelle **DNA méthyltransférase (DNAMt)** qui vont **mettre les groupements méthyl sur l'ADN**, cela va **compacter l'ADN** et ainsi le **rendre inaccessible à la machine transcriptionnelle**. **Le gène ne pourra donc pas être traduit en ARNm** et il n'y aura donc pas de protéines à la fin : cela éteint le gène.

L'autre mécanisme est l'**acétylation des histones** qui va aussi **comprimer la structure**. Certaines histones sont au contraire **capables de s'ouvrir si on les acétyle** ce qui va permettre le **recrutement de la machine transcriptionnelle** et donc de surexprimer un gène.



L'épigénétique c'est globalement ce qui est utilisé par les abeilles et les fourmis (une des espèces les plus anciennes de la planète). Le mâle ne sert à la reproduction que sur un très court instant et la colonie est portée par une reine qui est la seule pouvant avoir une méiose. Tous les autres habitants sont incapables d'avoir une ponte efficace. Si l'on prend l'ouvrière ou la larve, elles ont exactement le même capital génétique que la reine (c'est elle qui donne le capital génétique à tous les autres). La seule différence entre la reine et les ouvrières c'est la manière dont elles se nourrissent. Chez les abeilles, la reine est nourrie à la gelée royale alors que les ouvrières vont manger les alvéoles. Lorsque l'on donne de la gelée royale à une ouvrière, elle va se transformer en nymphe, avoir une méiose et pouvoir donner une nouvelle colonie. Le principe est le même chez les fourmis. Cela est dû à une modification épigénétique qui est induite par l'alimentation directe.

Queen	Workers
Constitutes the reproductive caste; activate their ovaries soon after mating	Only have rudimentary inactive ovaries, which render them functionally sterile
Longevity (20 times more than workers)	Less longevity
Do not produce royal jelly	Produce royal jelly
Lay up to 2,000 eggs/day for the next few years	Do not lay eggs
Fed with royal jelly	Fed with worker food
Clonal nature at the DNA level	

Cette épigénétique est la même dans notre espèce avec des polluants qui vont influencer sur des modifications épigénétiques.

B- Diabète de type 2

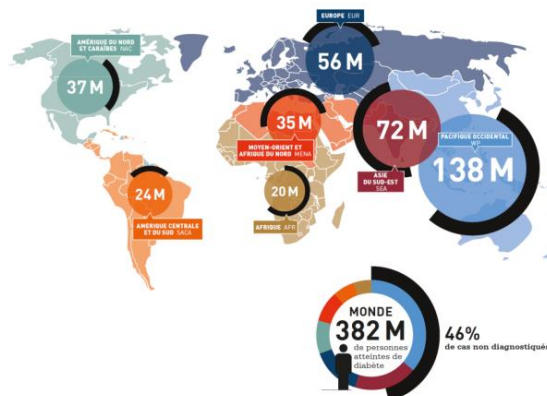
Un des grands **phénomènes épigénétiques** lié à notre alimentation est le **diabète de type 2**.

C'est une maladie qui est classée dans les **maladies dégénératives** liés à une **anomalie d'action de l'insuline sur son récepteur**. C'était une maladie souvent liée à des gens obèses, la maladie des aristocrates et des rois de France. Sa prévalence a commencé à augmenter à travers le monde.

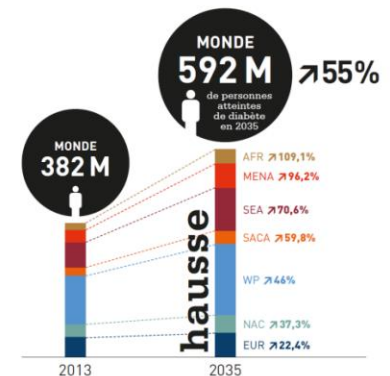
L'OMS avait prédit environ 300 millions de diabétique de type 2 à travers le monde en 2030. En 2014, il y avait 382 millions de diabétique à travers le monde. Les prédictions ont été relevées à la hausse en estimant un peu moins de 600 millions de diabétiques en 2035 à travers le monde. En 2021, il y avait 632 millions de patients diabétiques à travers le monde et les projections de l'OMS d'ici 10 ans seraient aux alentours de 850 à 950 millions de diabétique à travers le monde (15% de la population mondiale).

Type 2 diabetes: a dangerous pandemia

WHO predictions in 2000: about 300 millions people will suffer from diabetes all over the world in 2030...



IDF Atlas, 6th edition, 2014



C'est un risque majeur car c'est une maladie sournoise entraînant notamment de **nombreuses complications cardiovasculaires**. Il y a aussi une **pandémie d'obésité**. Jusqu'en 2015, on pensait que l'obésité était le seul facteur de risque du diabète de type 2. Le diagnostic de diabète de type 2 est fait aux alentours de 40-50 ans en Europe et dans les autres pays développés. Cependant, si on prend la population américaine actuelle, le diagnostic se fait aux alentours de 8-10 ans aux États-Unis. Il faut 10-15 pour que le diabète apparaisse donc **ces enfants naissent déjà avec une altération de leur physiologie pancréatique et insulinaire**. Cela se passe donc **in utéro : c'est donc de l'épigénétique qui transforme notre population**.

Des scientifiques ont fait certains raccourcis d'interprétation. Par exemple, sur ce schéma, on peut voir que la **courbe de production des produits chimiques** aux États-Unis se **superpose avec la courbe de l'obésité**. On pourrait donc supposer que la production de produits chimiques entraîne de l'obésité, or ce n'est pas le cas. C'est **un facteur de confusion**.



Les équipes américaines ont chiffrés les données d'Europe du Nord pour calculer le coût de prise en charge de santé de la pollution. Il y a environ **40 milles cas d'obésité infantile liés seulement au bisphénol A**. Pour le **DDT et son métabolite**, on est à **30 milles cas de diabète par an en Europe**. Pour les coûts de santé, on **dépasse le milliard d'euros pour l'Europe**. **Ne pas se préoccuper de la pollution serait donc une grave erreur financière pour les politiciens**.

42.300 cases of childhood obesity (BPA) in 2010 Estimated annual cost = 1 537 177 463 €

30.100 cases of adult diabetes (DDE) in 2010 Estimated annual cost = 834 741 170€

Il y a des arguments qui **lient l'obésité et le diabète à la pollution** notamment des incidents aigus comme celui de **SEVESO** qui augmente de 50% le risque d'avoir un diabète dans la population qui a été exposée à la dioxine.

On a la même chose avec **l'agent orange de la guerre du Viet Nam**. L'agent orange servait à démoustiquer et enlever une partie de la forêt vietnamienne et repérer les ennemis plus rapidement. Ce n'est pas le pilote qui était exposé mais le **personnel qui chargeait les bidons d'agent orange sur les avions**. Ce personnel a un sur risque de diabète de type 2.

L'explosion d'une usine à Yucheng en Chine a contaminé toute une rizière et une ville avec de **la dioxine et des PCB** causant de nouveau un sur risque de diabète de type 2.

Ce qui est intéressant dans toutes ces études, c'est que le sur **risque est systématiquement porté par la femme** (*fois 3 par rapport au risque des hommes*). Il y a une **susceptibilité individuelle mais aussi un dysmorphisme sexuel** (*on ne répond pas de la même façon en fonction de son équipement hormonal de départ*).

DIABÈTE DE TYPE 2 & PE

Données épidémiologiques

Données les plus pertinentes → Polluants Organiques Persistants (POP)

Dioxine: accident de Seveso, agent Orange (Operation Ranch)
RR = 1,5 (IC95: 1,2 – 2,0)

Bertazzi, Am J Epidemiol, 2001
Michalek, J Occ Environ Med, 2006

PCB et dioxine: accident de Yucheng
OR = 2,1 (IC95: 1,1 – 4,5)

Wang, Diabetes Care, 2006

Augmentation d'incidence chez la femme +++

Peu de données en dehors des expositions accidentelles...

- Etudes dans des populations très exposées → biais
- quel groupe contrôle choisir ?

Chevalier, Diab Metab, 2015

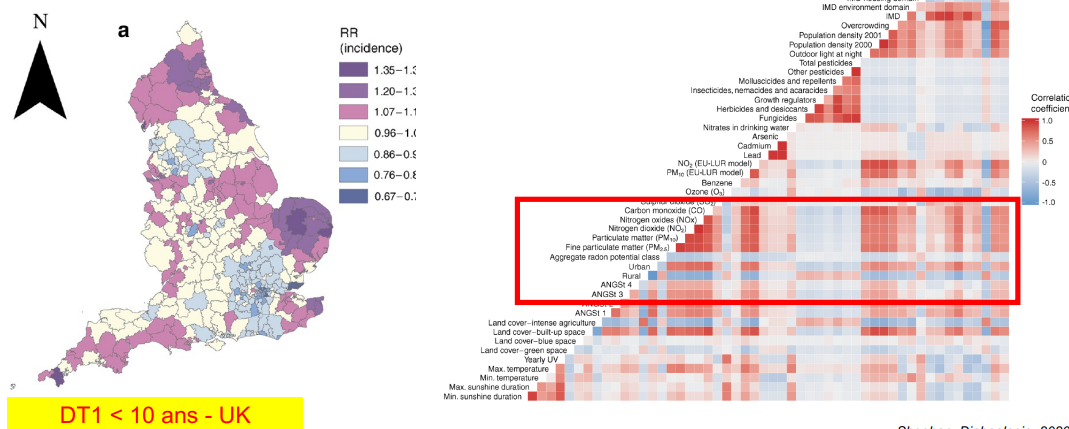


L'autre problématique du diabète est celui de la pollution atmosphérique notamment à l'étang de Berre, à côté de Marseille, entouré par des usines, qui a un sur **risque de diabète de type 1**. Il est l'un des traceurs de santé publique France actuellement avec des études de sécurité pour déterminer quel polluant et responsable et pour savoir s'il s'agit d'une pollution atmosphérique ou d'une contamination de l'eau utilisée dans la région.

L'hypothèse privilégiée est celle de la pollution atmosphérique car on peut recouper cette situation avec des données en Angleterre où on avait certaines zones avec une sur incidence du diabète de type 1 avec une pollution aux particules fines et notamment au dioxyde d'azote. **Le diabète de type 1 est sûrement lié à la pollution atmosphérique.**

DIABÈTE DE TYPE 1 & PE

Données épidémiologiques



Sheehan, Diabeologia, 2020

Nice est dans le même cas de figure car c'est la ville française avec la plus haute incidence de diabète de type 1. La piste essentielle est celle de la pollution atmosphérique et les laboratoires de la fac cherchent à déterminer quelle est la molécule responsable de cette sur incidence.

C- Détermination in utéro

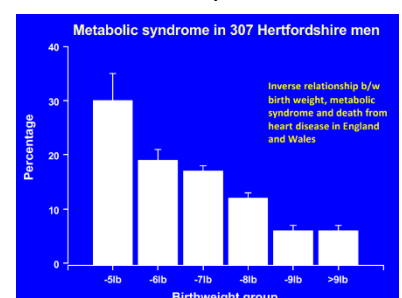
En termes d'obésité, on a des modèles murins qui montrent qu'on peut déterminer l'obésité in-utero.

Ces modèles sont notamment applicables avec le **distilbène**. Lorsqu'on donne du distilbène à des rongeurs, on voit une réelle différence de corpulence. La souris de gauche n'a pas été exposée au distilbène alors que celle de droite si. Ces deux souris ont le même apport calorique par jour seulement, l'une prend du poids et l'autre non.



La **prise pondérale** n'est pas liée qu'à la prise alimentaire et à la dépense énergétique, elle peut être **déterminer in utero**. Cette hypothèse a été faite par David Barker qui était un infectiologue qui s'est intéressé aux maladies cardio-vasculaires et à leurs déterminismes.

Il a constaté que la sur **incidence de maladies cardiovasculaires est systématiquement liée à un épisode stressant durant la grossesse** et notamment de **type nutritionnel**. Cela peut être lié aux différentes grandes famines liées à des hivers extrêmement froids en Europe. Les enfants avaient un petit poids de naissance appelés enfants hypotrophes. Ils avaient de plus grands risques cardiovasculaires à terme avec une surmortalité. Habituellement on considérait les nouveau-nés **les plus gros bébé (macrosome de plus de 4kg)** **comme les plus à risque pour les problèmes cardiovasculaires internes**.



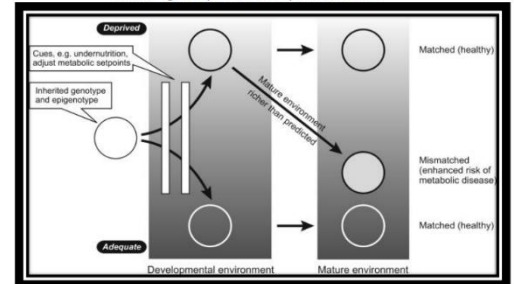
Son hypothèse est la théorie de programmation fœtale (DOHAD en anglais) avec un **phénotype dit d'épargne**.

Si le génotype et le phénotype sont en accord avec l'environnement, il n'y aura pas de problèmes.

Cependant, un enfant qui a été exposé pendant sa grossesse à un état de famine ou de privation et que l'on met ensuite dans un environnement normal prendra du poids trop rapidement. Cette prise de poids va se faire au dépend de la masse viscérale et induire des pathologies métaboliques. Cela a été remarqué sur des enfants adoptés qui ont souvent développé des obésités ou pubertés précoces. **Le même problème est observable s'il y a un phénomène climatique aigu durant la grossesse** (*tempête tropicale, ouragan, ...*)

Le phénotype d'épargne (ou la théorie du mismatch)
Concept de programmation fœtale (DOHAD)

What happens when gestation 'predicts' a deprived environment but real life gives you a more plentiful one?



Source: Gluckman Am J Hum Biol 2007

Au niveau hormonal, il y a une pathologie similaire très rare appelée **syndrome de Cushing**, une **sécrétion excessive de glucocorticoïde/cortisol par la surrénale** qui fait grossir et donne des vergetures, de l'hypertension artérielle et du diabète. Une femme avec un syndrome de Cushing aura des enfants avec **un poids de naissance très faible, ce qui entrainera des problèmes métaboliques**.

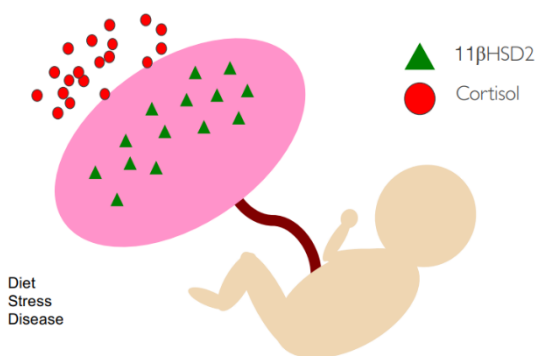
Birth weight and adult disease – potential mechanisms



- **glucocorticoids**
 - reduce birth weight
 - alter organ maturation
 - directly cause hypertension, diabetes



Placental glucocorticoid barrier



Sur le placenta il y a une enzyme, la **11β-Hydroxysuccino déshydrogénase de type 2**, qui sert à transformer le cortisol (*l'hormone active*) en cortisone (*l'hormone inactive*) pour éviter que le fœtus soit contaminé. Si cette hormone est saturée, le cortisol va aller librement vers le fœtus. **Tous les accidents climatiques, les grands stress vont bloquer le fonctionnement de cette enzyme.** On va donc observer une **hypotrophie fœtale** durant la petite enfance avec toutes les conséquences métaboliques vues précédemment.