

## Singularités de l'approche en santé environnementale

*Comment on évalue notre exposition ? Comment faire et quoi prendre en compte pour évaluer notre exposition ? Comment on aborde les termes de danger et de risque ? Les termes danger et risque signifient-ils la même chose ? C'est un grand problème de la Santé Environnementale.*

### 1- Danger ou Risque ?

*En effet le danger et le risque ce n'est pas la même chose. Un lion est dangereux pourtant le risque d'être exposé à un lion (se retrouver en danger face à un lion) est très faible.*

**La problématique de la santé environnementale est de savoir si une molécule est dangereuse ou pas et de l'interdire en fonction du risque, non pas porté par l'individu, mais par la population.**

*En effet des produits dangereux sont manipulés tous les jours dans le cadre du travail et sont réglementés pour la personne qui travaille avec mais ne le sont pas pour la population générale car elle n'y sera jamais exposée dans son quotidien, la réglementation n'a alors pas lieu d'être.*

Les réglementations sont faites si les gens y sont exposés au quotidien. Il faut donc être capable d'identifier une molécule ou une situation dangereuse et d'estimer à quel stade la population est impliquée (*toute la population seulement une partie, un seul individu...*).

### A. Environmental epidemiology in the broader context of risk management



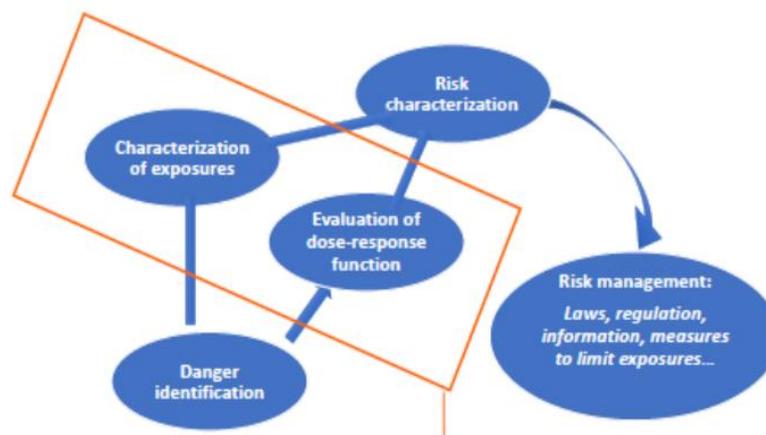
## 2- Le Risque

Le **management de risque** (*règlementation de l'utilisation de la molécule*) appartient au **domaine de la politique** et non de la science, car cela demande de prendre en compte : la politique de santé à très long terme, les fonds économiques alloués, les politiques économique, géographique, historique, et les relations avec d'autres pays.

Pour **catégoriser le danger** et le risque il faut 2 choses :

- **Identifier le composé responsable de la pathologie** mise en évidence
- **Déterminer la relation dose/réponse** = l'effet observé en fonction de la dose à laquelle on va être exposé au quotidien.

Ce sont les deux étapes clé d'évaluation en santé environnementale



1 = trouver le composé responsable

2 = déterminer la relation dose-réponse

## 3- Epidémie de Choléra : (= Choléra outbreaks pour ceux qui savaient pas)

En **1855**, **John Snow** a évoqué l'origine du **choléra**, maladie bactérienne disséminée par l'eau qui donne des dysenteries gravissimes, et a décimé des populations à plusieurs reprises au travers des siècles, au même titre que la peste.

Pour ce qui est de la **peste**, les gens ont très rapidement compris que la contamination se répandait par l'air et les contacts et ont alors isolé les villages pour éviter que la peste puisse contaminer un autre village quitte à perdre tout un village.

John Snow a découvert qu'il y avait un lien entre l'eau et le choléra car il été persuadé que la distribution du choléra n'était pas logique car tous les quartiers de Londres n'étaient pas

touchés, il a donc pensé qu'il y avait un problème avec la salubrité de l'eau. À l'époque, il y avait deux usines de production d'eau courante à Londres qui pompaient dans la Tamise et qui desservaient les quartiers de manière différente suivant la géographie.

### Cholera outbreaks in London (J. Snow, 1855)

Middle of 19th century: the causes and transmission mode of cholera were unknown

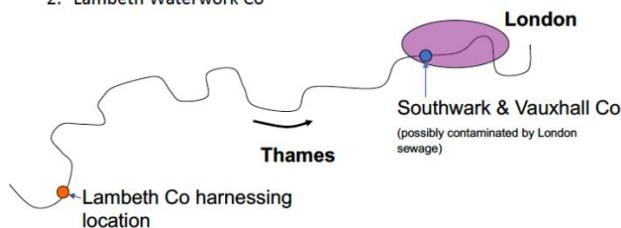
Miasma theory: sick people were thought to emit contaminants in the air

John Snow made the hypothesis that the vector of the disease could be water-borne.

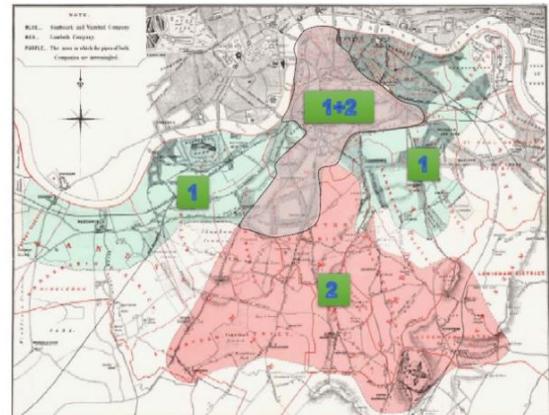
He made a cartography of drinking water networks in London.

2 main water companies, both supplied by the Thames:

1. Southwark & Vauxhall Waterwork Co
2. Lambeth Waterwork Co



### London — Areas served by each water company



- 1 Southwark & Vauxhall Waterwork Co
  - 2 Lambeth Waterwork Co
- (Snow, 1860)

Londres était desservi en trois zones, un secteur par l'usine 1, un par l'usine 2 et un par les deux usines. Il a alors calculé l'incidence du choléra dans chacun de ces secteurs et cherché dans quelle zone il y avait le plus de cas.

On retrouve nos bons vieux tableaux de *santé publique avec les malades et les non malades*

...

### (A part of) John Snow's approach



He focused on the area covered by both companies (« 1+2 »)

In this areas, the 2 water networks were intricated, so that the water company could vary between 2 neighboring homes.

He managed to identify the company serving each home.

He compared the incidence rate of cholera in 1853 in each home:

315 cas/10 000 maisons (Southwark) versus 37 cas/10 000 (Lambeth)

	Number of houses.	Deaths from Cholera.	Deaths in each 10,000 houses.
Southwark and Vauxhall Company	40,046	1,263	315
Lambeth Company . . . .	96,107	98	37
Rest of London . . . . .	356,423	1,422	59 → (should be 55)

(Snow, 1860 ; Carvalho, *Am J Epidemiol*, 2004)

On a un certain nombre de maisons avec à côté, le nombre de morts du choléra qu'il a rapporté par habitation. Il a donc calculé le taux d'incidence de la maladie à un moment donné. C'est une **étude transversale du taux d'incidence à un moment donné sur un territoire** et a fait de même avec l'autre compagnie ...

On peut alors observer qu'il y a une des deux compagnies qui est très clairement responsable de la contamination contrairement à l'autre (*il s'agit de celle qui est la plus proche de Londres sur la carte*). Donc il a suggéré que le vecteur du choléra était bien porté par l'eau et était lié à cette usine de production. Elle a été fermée ce qui a permis de réduire l'incidence du Choléra.

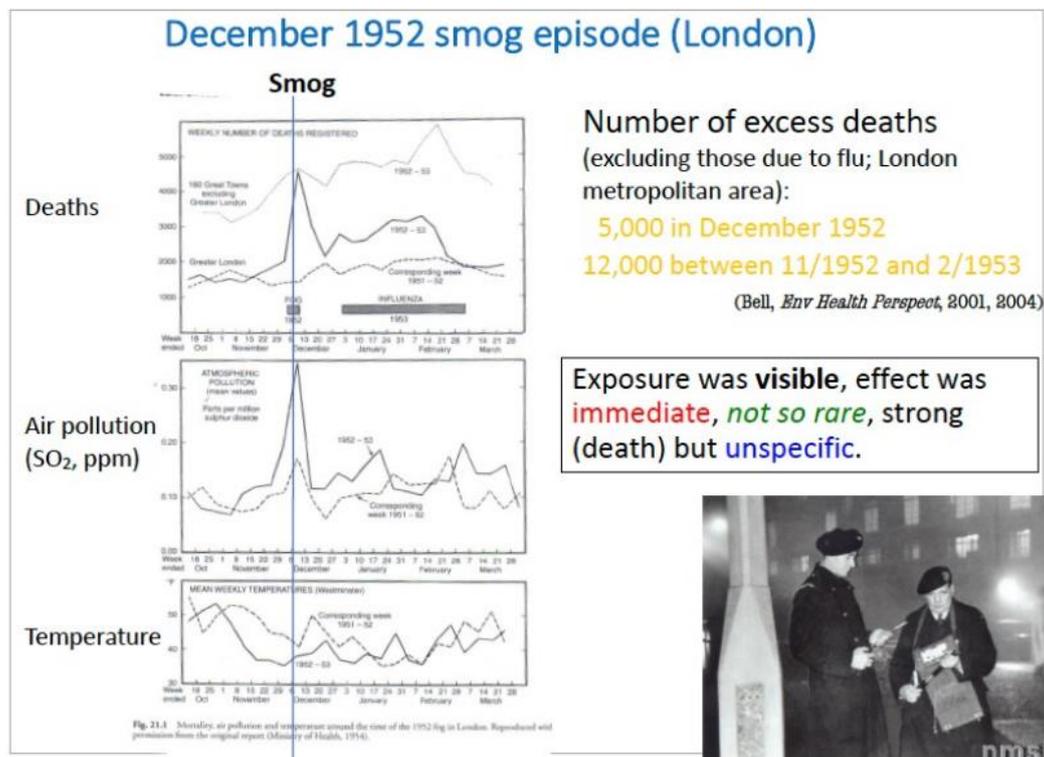
**Le choléra a été découvert en tant que bactérie seulement 30 ans après cette première observation de lien entre une pathologie et la pollution éventuelle de l'eau.**

#### 4- Le « Fog » au Royaume-Uni

Dans les 2 premiers épisodes de la série « The crown » parle de ce phénomène et il a valu à Churchill de perdre son poste de 1<sup>er</sup> Ministre bien qu'il l'ait récupéré après et soit mort de cet épisode de pollution.

C'est un phénomène extrêmement grave qui s'est produit en Angleterre qui a eu lieu à Londres pendant 2 ans. Le Fog est dû à un énorme épisode de pollution. Ce fameux pic est survenu pendant l'hiver avec un brouillard noir extrêmement irritant qui a recouvert Londres pendant à peu près 3 mois et demi. Un pic de décès a vu le jour à la mi-décembre qui s'est prolongé dans toute la partie de Londres recouverte par le brouillard.

C'est à ce moment-là qu'on s'est rendu compte, qu'il y avait une **pollution au dioxyde de soufre** qui provenait des usines aux alentours et du climat.



Ce sont les premiers pas de la pollution atmosphérique en santé publique et en régulation par les autorités car on peut observer qu'à **chaque pic de pollution correspond un pic de mortalité**.

C'est exactement la même chose qu'on a maintenant avec les **alertes ozone sur le territoire**, c'est une pollution à l'ozone qui touche les gens qui ont des pathologies pulmonaires préexistantes (*l'asthme par exemple*) étant plus sensibles, vont alors décompenser leur pathologie respiratoire (*exacerbation d'asthme pendant les pics d'ozone*).

Ici on est sur le cas d'une exposition qui est visible avec un **effet extrêmement immédiat et fort** (*le décès*) **mais** pour autant **pas spécifique** car on n'a pas de pathologie liée typiquement et directement à la pollution atmosphérique.

## 5- Des épisodes spécifiques marquants

*La question est de se demander si on a des événements de pollution ou exposition aiguë avec des impacts sanitaires forts qui sont capables d'avoir des effets spécifiques.*

Le réel 1<sup>er</sup> **épisode de contamination aiguë** est probablement **Hiroshima et Nagasaki**, qui est un accident extrêmement grave qui pour autant **n'est pas inclus dans les traités de toxicologie** pour des raisons purement géopolitiques.

Ainsi le 1<sup>er</sup> **accident grave répertorié** est l'accident de **Minamata** : une usine qui utilisait des produits chimiques, des dérivés du mercure, et qui relarguait dans les eaux sous l'usine tout un tas de mercure, ce qui a pollué le réseau d'eau courante autour de l'usine. La **contamination au mercure**, aussi appelée **hydrargyrisme**, cause des **troubles neurologiques sévère et des troubles de la spasticité** (*et non pas des malformations !*).



HYDRARGYRISME  
Intoxication au mercure  
Accident de Minamata

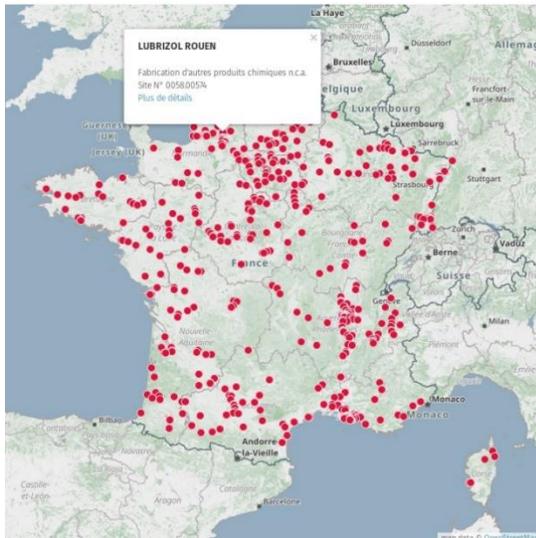
Le 2<sup>nd</sup> **accident rapporté** est celui de **Seveso** : Explosion d'une usine italienne qui a répandu des **déchets de combustion avec de la dioxine**. La **dioxine** est responsable (*lors d'une exposition aiguë*) de **leucémies aiguës, des anomalies rénales** (*notamment des insuffisances rénales*), et des **lésions cutanées très graves** (*Chloracné : acné délabrante, les boutons font des cratères qui ne cicatrisent pas, la peau finit alors par ressembler à une éponge*).

Dans le même style que Seveso l'**usine AZF** à Toulouse avec l'explosion d'un site Seveso ainsi que l'**usine Lubrizol** à Rouen qui a explosé et causé une fumée noire sur toute la ville ainsi qu'une contamination de sa population (*elle est donc surveillée quotidiennement*).



Il y a aussi des séquelles à long terme avec de **diabète** et de **l'obésité**. Cet accident a entraîné une **directive européenne qui consiste à classer les sites en fonction du danger** (*directive Seveso*).

En France, il y a un certain nombre de sites classés Seveso, qui n'est pas anodin en termes de prévalence (*il y en a tout de même beaucoup*), car ils ont suffisamment de produit chimique toxique pour induire un risque populationnel.



*Nous sommes concernés par ces sites, notamment avec celui qui est dans la plaine du Var, juste au-dessus de Carros, qui est classé SEVESO. Si ce site venait à exploser, il y a de fortes chances que l'on soit contaminés de la même façon que Seveso.*

Lorsqu'un **site est classé Seveso** cela ne signifie pas qu'il relargue de la dioxine **mais qu'il contient suffisamment que de produits chimiques toxiques qui pourraient entraîner un risque populationnel avéré.**

Il en existe d'autres comme **Tchernobyl et Fukushima** (*on espère qu'il n'y en aura pas d'autres en Ukraine avec les problèmes récents puisque la contamination ne s'arrête pas aux frontières et les nuages peuvent arriver en France*). Cependant cela reste une contamination indirecte qui n'est pas celle que les gens autour des centrales ont. La contamination dans les lieux juste autour des accidents est extrêmement grave et cause des types de **leucémie aiguë, cancer thyroïdien, fausses couches immédiates, malformations extrêmement graves**. Les populations exposées à ce risque sont alors extrêmement surveillées, des cachets d'iode sont alors donnés pour saturer la thyroïde et limiter au maximum les risques car c'est le cancer prioritaire. Pour ce qui est de la population française qui est à distance de ces accidents n'a pas besoin *d'iode (pas besoin de se jeter sur les compléments alimentaires, ça ne fonctionne pas car il faudrait avaler une palette avant de réussir à saturer la thyroïde d'iode)* mais est **exposé à du césium** qui donne un risque de cancer à long terme que l'on ne peut pas prévenir.



Fukushima



Chernobyl

A côté de ces accidents très aigus qui ont été connus et que l'on a pu surveiller, il y a d'autres effets malheureux dans l'histoire de la médecine :

La **Thalidomide** qui est un médicament utilisé à la fin des années 50 en tant qu'**anti-vomitif très puissant**, a causé des **malformations chez le nouveau-né** dont (*sur la photo vous pouvez voir la disparition de certain orteils*) l'anomalie la plus grave est la **phocomélie, agénésie du développement d'un ou plusieurs membres** (*le plus souvent un bras et parfois une partie de jambe avec les orteils ou une partie du pied, ce qui est beaucoup plus grave, la main ne se développe pas en restant au stade embryonnaire elle se trouve au niveau du coude*). Ce médicament a été **interdit en 1961** mais elle est **toujours utilisée en médecine pour 2 pathologies hématologiques graves cancéreuses** pour permettre de **limiter la récurrence** (*les patients ne sont pas exposés à un risque de grossesse donc pas de risques de malformations*).

### Drugs

- **Thalidomide** and congenital malformations

Sedative drug used to treat morning sickness. Sold from 1957 to 1961. Causes phocomelia



Le **Distilbène** prévenait le risque de fausse couche chez les femmes. Il était donné dès lors qu'il y avait un petit saignement en début de grossesse ou un risque de fausse couche, mais on s'est rendu compte que les petites filles nées de ses grossesses possédaient des **malformations utérines** (*utérus en T = cloisonné*) et un peu plus tard avait des **cancers du vagin jamais décrits au préalable** : **l'adénocarcinome du vagin** (*lésion typique du distilbène*), ce qui a permis l'interdiction de ce médicament qui a néanmoins été **commercialisé de 1948 à 1972/73 en France** (**le nombre de personnes exposées à cette molécule est donc conséquent**). Les garçons (*contrairement à ce que l'on a pensé pendant longtemps*) développaient des **anomalies testiculaires** (*cryptorchidie*) et des **anomalies de l'abouchement de l'urètre** (*hypospadias = l'urètre est sous la verge ce qui pose quelques problème pour uriner*). **Le problème est que ces anomalies sont transmissibles de façon héréditaire** (*même si les enfants qui ont été exposés au distilbène n'ont pas développé de malformation eux même, leur capital épigénétique a été modifié, ils peuvent alors transmettre cette susceptibilité à leurs enfants ou petits enfants*). **Nous avons donc profondément modifié le génome** (*c'est le même problème avec les OGM*).

- **Diethylstilbestrol (DES)** and adenocarcinoma of the vagina (Herbst, *NEJM*, 1971), and other outcomes



1962: FDA pharmacologist Frances Oldham Kelsey receives an award from President John F. Kennedy for blocking sale of thalidomide in the United States.



Dans ces cas, on a des **lésions extrêmement didactiques** qu'on arrive à rapporter à un évènement.

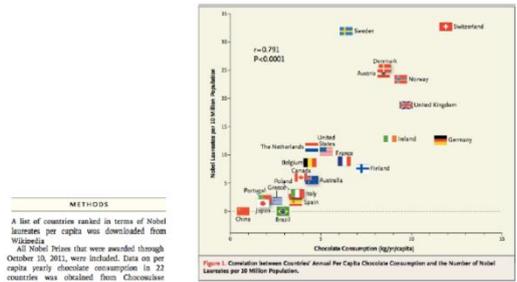
Le problème c'est que pour la majorité des autres pathologies « on ne voit que le sommet de l'iceberg ».

Par exemple, l'effet du **Diabète de type 2**, est connu depuis **plus de 3 000ans**. On sait exactement sa physiopathologie, on sait qu'elle **apparaît 10/15 ans après les premières manifestations physiologiques** et donc il y a **pleins de facteurs** qui vont expliquer l'apparition de celui-ci.

Pour autant, on ne connaît pas tous ces facteurs et on pourrait y ajouter n'importe quoi, c'est le **principal biais de la santé environnementale**, il faut **réussir à trouver le facteur de confusion**.

*Le facteur de confusion, on peut le résumer très vite en santé publique, avec un exemple : si on prend la fréquence du Prix Nobel en fonction de la consommation quotidienne en chocolat, le pays gagnant sera la Suisse car elle fabrique du chocolat contrairement à la Chine par exemple qui consomme peu de chocolat. Ici le facteur de confusion est la consommation de chocolat.*

Example : Chocolate consumption and Nobel prize laureates



**Le facteur de confusion est celui qui vous fait croire qu'il est responsable alors qu'il ne l'est pas.**

Quand on n'a pas tout cela, on va devoir **trouver des études épidémiologiques pour y arriver**. Dans ces études il va falloir savoir **repérer la population, la pathologie et combien de temps on va les surveiller**.

## Environmental health: when is science necessary?

- If an exposure is **visible** and has an **immediate, systematic, strong** (and possibly **specific**) effect
  - Very short time lag (latency period)
  - All exposed subjects get the disease
  - The disease occurs very rarely when the exposure is absent

(« light switch » type)

... then basic **case studies** are generally enough to prove that exposure has a health effect.

• If the exposure is difficult to characterize, if its effects are expected to be **delayed, rare among exposed subjects, generally weak or unspecific**, then you should consider calling an epidemiologist.

## 6- La relation dose-réponse

Quel effet va donner la molécule quand on s'expose ?  
Jusqu'ici vous avez appris que « **la dose fait le poison** » (devise de Paracelse), on a donc une **relation linéaire**.

« The dose makes the poison »



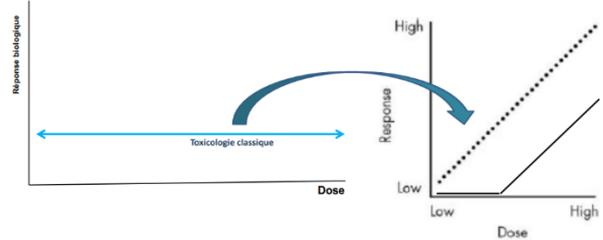
Paracelsus (XVI<sup>th</sup> century)

« Not only! »

Anonymous, XXI<sup>st</sup> century

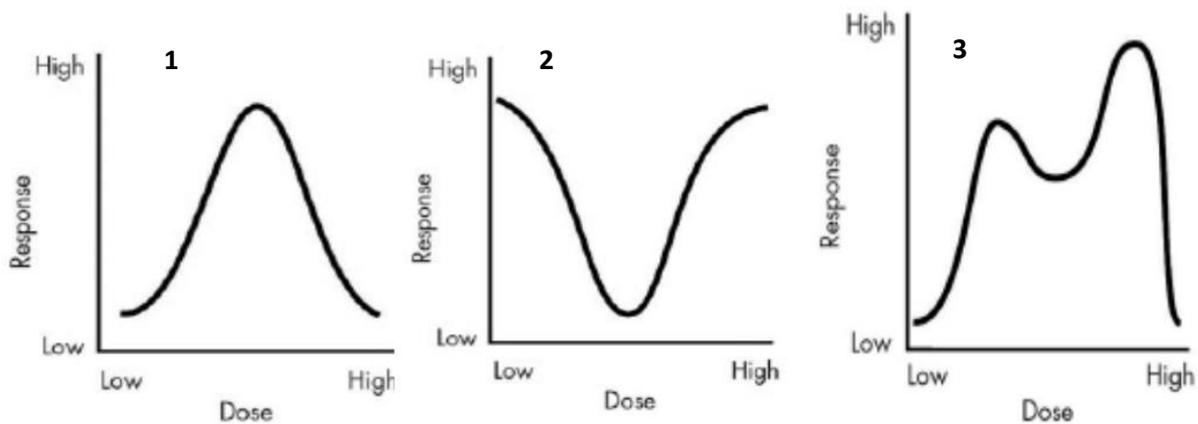
Avec soit :

- lorsque la dose augmente la réponse reste la même (*graphique de gauche*)
- lorsque la dose monte, la réponse augmente proportionnellement (*graphique de droite*).



Il s'agit de toxicologie classique (*c'est plutôt sympa car c'est simple*).

**Mais en termes de pollution, de perturbateurs endocriniens, d'agent physique et d'impact sur la santé ce n'est jamais comme ça... Le plus souvent ce sont des courbes non-monotones.**



### Cas 1 :

Lorsqu'on n'est exposé à aucune dose, il n'y a pas d'effet, puis cela augmente, et lorsqu'il y a une dose trop forte il n'y a plus d'effet.

C'est typiquement ce que vous voyez en physio avec les **récepteurs adrénergiques** : lorsque vous saturez votre récepteur avec une hormone comme l'**adrénaline**, les récepteurs s'internalisent (*s'enlever de la membrane cellulaire*) pour que le système ne s'emballe pas. Ça permet d'éviter une tachycardie ou un choc cardiogénique à la suite d'une trop forte exposition à l'adrénaline (*cela évite de décéder à la fin d'un examen important, typiquement fin d'exam de p1 quoi*) donc il vaut mieux désensibiliser ces récepteurs.

### Cas 2 :

De la même façon, on peut avoir une réponse à faible dose et à forte dose, mais entre les deux aucune réponse.

### Cas 3 :

Le plus complexe car « ça fait des vagues et on s'y perd ».

La problématique est « Quelle concentration allez-vous regarder lors de l'étude d'un produit ? »

Concrètement si je suis un industriel allemand et que je veux produire un produit chimique, je vais donner à mes animaux de laboratoire une très forte dose puisque c'est le principe même des études de toxicologie.

Si j'ai une très forte dose et que l'animal ne meurt pas, à priori selon Paracelse la population ne va pas mourir puisqu'elle aura une plus faible dose et on peut donc le donner au quotidien.

Mais si on est dans le cas de figure n°2 en revanche, ça ne va pas du tout. En diminuant la dose on peut augmenter les effets néfastes.

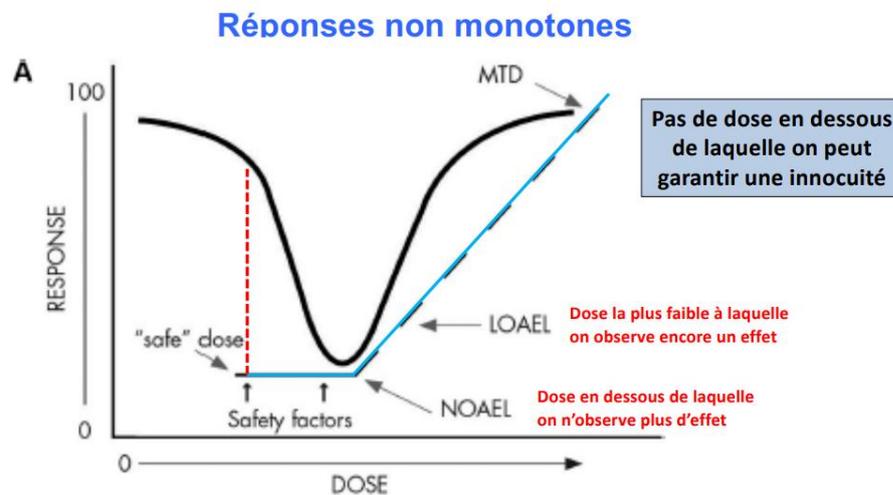
En **toxicologie**, on retrouve donc ces 2 notions dans ces **réponses non-monotones** qui sont utilisées par les études de classifications. Lorsqu'on fait les études qui sont encore chez l'animal (*malheureusement on n'a pas d'autres modèles pour les données toxicologiques*) et qui sont imposées au niveau international pour réglementer tous les produits chimiques.

On va étudier 2 doses :

- **LOAEL** : dose la plus faible à laquelle on observe encore un effet

- **NOAEL** : dose en dessous de laquelle on n'aura plus d'effet

*MNÉMO DU PROF : «NO en anglais = quand il n'y a pas, donc c'est quand on n'a pas d'effet. LO (Low) en anglais= le plus bas donc la dose la plus faible qui fait effet »*



Classiquement lorsque l'industriel a déterminé cette LOAEL, pour vous protéger, on va appliquer des **facteurs de sécurité** pour réduire encore la dose d'exposition, c'est la réglementation.

Si on reprend le graphique ci-dessus, la NOAEL est notée à un endroit, mais si on réduit la dose on retrouve à nouveau des effets donc on s'est planté.

*Il faut avoir suffisamment de doses pour pouvoir réglementer tout ça, « ce n'est pas si mal de ne pas être dans la réglementation en tant que chercheur puisque quand on est dans la réglementation ça pose quand même pas mal de problèmes alors que du côté du scientifique c'est quand même plus simple ».*

Du coup si on regarde cette courbe on ne peut pas vraiment déterminer une dose en dessous de laquelle on n'a plus d'effet. C'est **exactement la problématique du bisphénol A**, (*on reverra dans un autre cours pourquoi il a été interdit*). **Il avait exactement cette courbe dose-réponse en U et dans ses autres conditions il avait une courbe en U inversée, on s'est fait avoir et on a été très largement exposés.**