



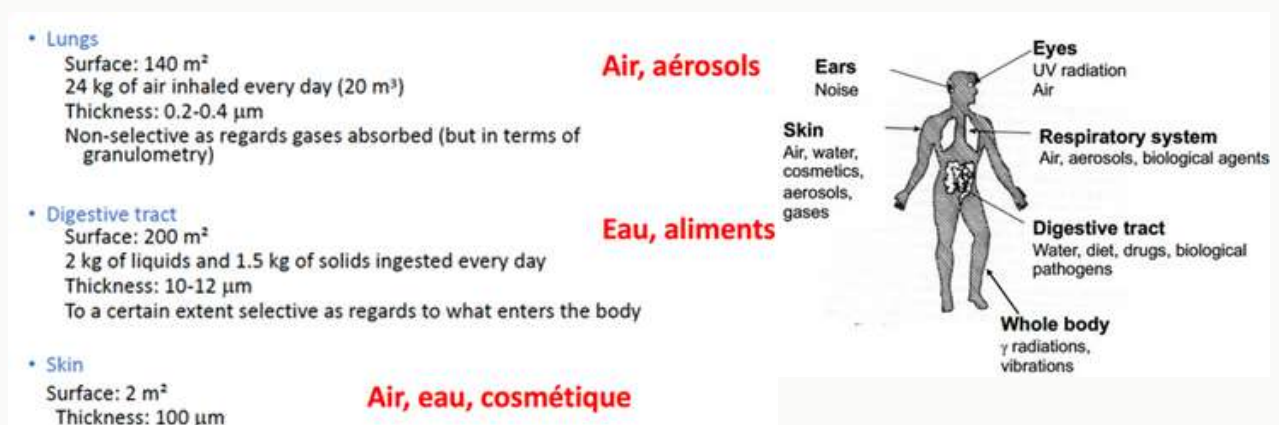
# Mesure de l'exposome ET DE SON IMPACT SUR LA SANTÉ - TTR

# surfaces d'échanges



En regardant les surfaces d'échanges, on retrouve **trois grandes façon** de s'intoxiquer :

1. **Le tube digestif** : surface d'échange de 200m<sup>2</sup>, c'est la plus grande mais pas celle avec le plus de contamination quotidienne car seulement 2kg et 1,5L d'ingestion -> contaminants principaux : eau et aliments
2. **Le poumon** : surface d'échange de 140m<sup>2</sup> mais en termes de quantité inhalée au quotidien il est beaucoup plus important. Toutefois les bronches n'absorbe pas tout et filtre l'air en partie -> contaminants principaux : air et aérosols.
3. **La peau** : 2m<sup>2</sup> de surfaces souvent oubliée car on se dit que c'est une barrière naturelle mais pour les endocrinologues c'est le meilleur moyen pour nous administrer des hormones car elles traversent librement la couche cutanée. Tous les stéroïdes sont capables de traverser la peau, il suffit de mettre un tout petit peu de corps gras (vaseline) et ça marche très bien sans produits chimiques. Typiquement lorsqu'on traite les hommes déficitaires en androgène avec de la crème, on leur dit de ne surtout pas aller se frotter à madame juste après car c'est le meilleur moyen de lui donner des androgènes et de faire apparaître des poils dans les zones touchées. La peau est donc un très bon vecteur, ainsi la non-règlementation des cosmétiques est une grande problématique. -> contaminants principaux : air, UV, eau, stéroïdes (et en cas de plaies beaucoup de choses peuvent s'infiltrer)



## Sources d'exposition



**Nous venons de présenter 3 grandes voies, mais les sources d'expositions sont multiples :**

- Pollution sonore notamment dans les grandes villes
- Pollution lumineuse qui va causer un dérèglement de notre rythme de sécrétion physiologique des hormones endogènes et cela va créer des pathologies (*coucou le téléphone avant de dormir*)
- Les rayonnements ionisants y peuvent toucher tout le corps
- Vibration du sol/ micro vibration est source de perturbation du corps
- Onde + température du téléphone (*qui nuisent à vos œufs*)

## Environnement et exposition personnelle



**Diminuer son exposition à tous ces facteurs nocifs est difficile car nous n'avons qu'un contrôle très limité sur notre environnement**

Si on habite à Paris en plein pic de pollution, il y a de fortes chances que l'on soit contaminé, alors que si l'on est en plein milieu d'un champ au fin fond de la Corrèze, on a moins de chance d'être contaminé.

Sur une analyse plus spécialiste : on sait que même dans le champ bien vert on va se contaminer car il y a très certainement des engrais, moins de surveillance sur tout ce qui est réseau d'eau, tuyaux utilisés ainsi que tout ce qui était déjà là avant dans ce champ que l'on ne maîtrise pas, plus tout ce qu'on y a rajouté...

C'est la problématique des cultures de jardin (se dire que ces légumes du jardin sont bio car on n'a rien mis dessus par contre on ne sait pas ce qu'il y a dans la terre et si le voisin a côté a mis des insecticides ou pesticides et qu'il y a eu du vent juste après alors notre jardin en a au tant que celui du voisin) le potager ça à l'air mieux mais rien ne garantit qu'il n'y a vraiment rien.

Pour ce qui est de l'exposition personnelle tout dépend de notre mode de vie (Sarkozy fait son footing sur la promenade VS gourou qui fait son yoga/pilates sur la promenade pense respirer bcp moins de pollution que l'autre car assis, zen ... mais il ne bouge pas et est à hauteur des pots d'échappements donc il respire toute la pollution contrairement à l'autre qui cours donc se déplace, en plus le vent en emporte une partie, Sarkozy a donc un air plus pur que le gourou).

Il est donc important de choisir son sport fonction du lieu et de comment on le fait.

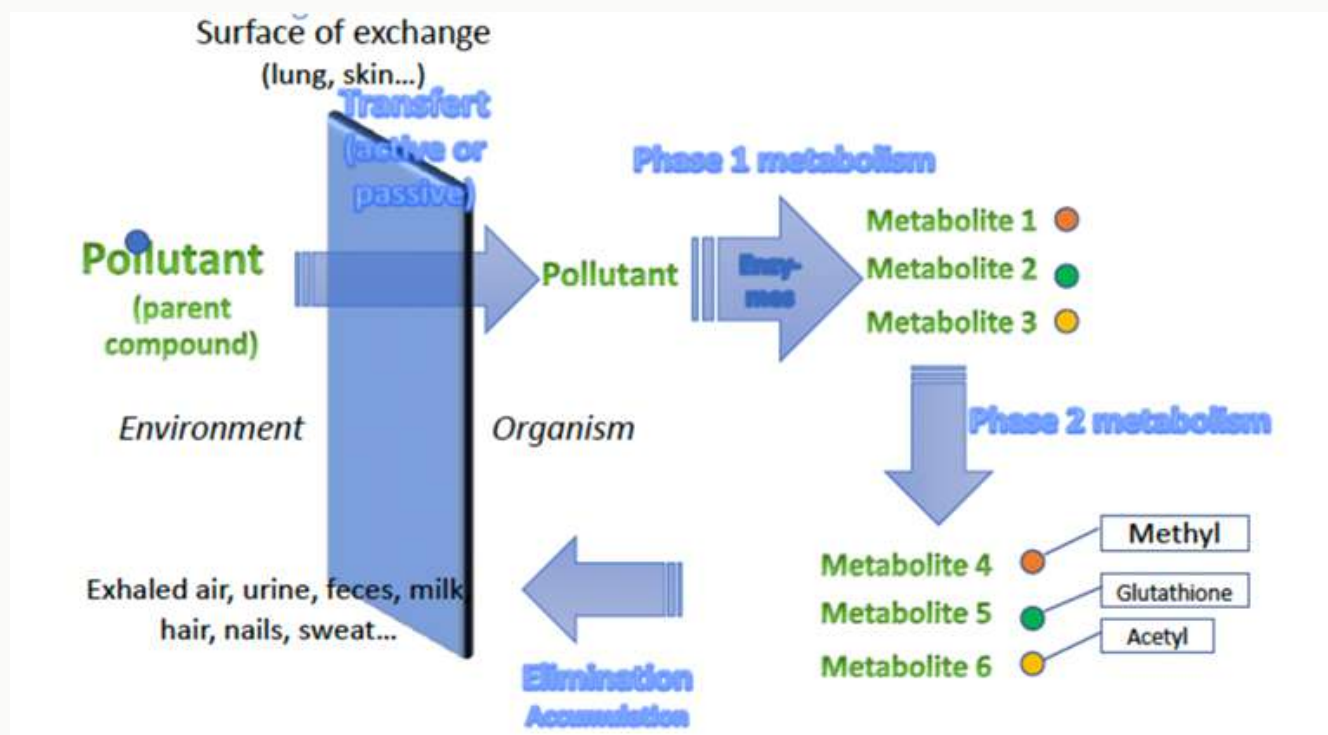
## Dose interne et concentration dans l'organe cible



Pour être **absorber** par le corps, le polluant va rentrer grâce à un transfert à travers la membrane d'échange soit de **manière passive** (comme les stéroïdes qui passent à travers la peau), ou **active**, dans ce cas, le polluant va avoir recours à des **transporteurs** avec des **récepteurs spécifiques** ou non.

Dans nos cellules, on a tous des récepteurs aux **xénobiotiques**, nommés **AhR** qui sont les récepteurs aux **hydrocarbures** (c'est lui qui est chargé de détoxifier nos cellules des hydrocarbures)

Une fois ce polluant arrivé dans l'organisme, il va très rapidement être **métabolisé**, afin de protéger l'organisme des risques de ce polluant, avec **l'ajout** de plein de **substrats** autour (groupe méthyle, groupe de glutathion, groupe acétyl). Il s'agit de **détoxification progressive**.



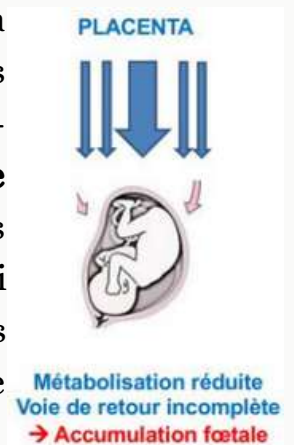
Finalement, le corps élimine le polluant au travers de tout ce qu'il produit c'est-à-dire la **respiration**, les **urines**, les **fèces**, le **lait** (pour les femmes quand elles allaitent) mais aussi dans les **cheveux**, dans **ongles**, dans la **transpiration**.



Pour ajouter un peu de complexité, il y a 5 ou 6 ans, on disait que le produit métabolique était inactif et sans danger. Maintenant, on a des arguments pour dire que les **métabolites** sont tout aussi **dangereux** que le polluant initial. In fine, ces réactions ont pour but d'amener à l'organe cible la **plus petite dose possible**. La dose est très haute au départ et elle va diminuer jusqu'au moment où elle atteint **l'organe cible**.

La seule exception étant au niveau du **placenta** et de **l'unité foëtaux placentaire** 🚨

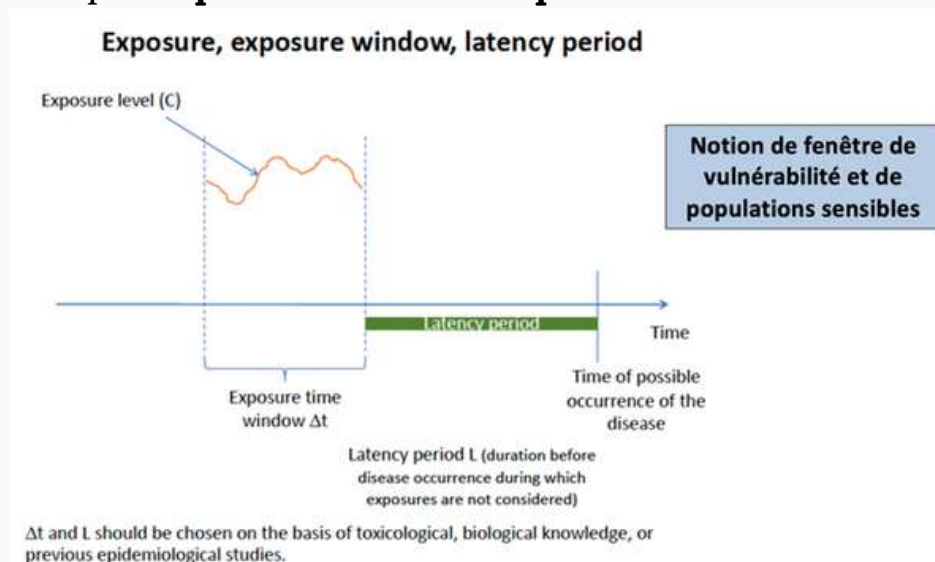
Lorsqu'on regarde ce qui se passe au niveau d'un placenta, on a une **concentration** des **polluants** dans le placenta, car tous les polluants vont y entrer. Normalement dans la circulation foëto-placentaire (vous le reverrez en embryo), vous avez un **échange permanent** entre le foëtus et la mère avec un équilibre global des nutriments de chaque côté de la barrière placentaire. Mais ce qui est dramatique, c'est qu'il n'y a **pas de retours en arrière** des polluants ce qui fait que la concentration est **majoritaire** dans le compartiment foëtal.



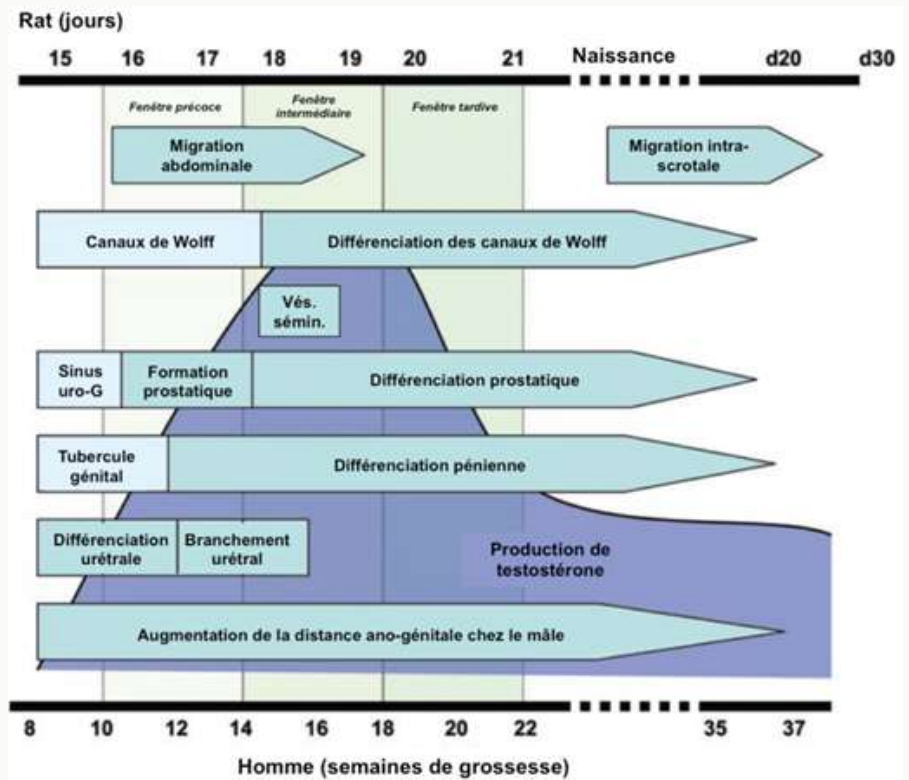
## Les effets sur la santé



Ce qui explique que la majorité des anomalies vont être observées pendant cette période de grossesse (si on prend l'exemple de la drogue, la thalidomide ou le distilbène), c'est qu'elles vont se concentrer vers le foëtus, de plus, se rajoute à cela ce qu'on appelle une notion de **fenêtre de vulnérabilité**, c'est-à-dire que si l'on prend notre polluant ou drogue à **un moment donné**, elle va avoir un **effet**, alors que si on la prend **plus tard** elle n'aura **pas d'effet**.



La **fenêtre de vulnérabilité** représente une exposition à un moment donné de notre vie par exemple entre 2 et 3 mois de vie mais l'anomalie ne sera visible que **plus tard** (10 ou 15 ans plus tard). En fonction des organes touchés, on est capables de savoir à quel moment a eu lieu l'impact délétère ou à quel moment on aurait un impact délétère sur l'organe.



*Vous verrez ça en bdr...*

On remarque que la période **la plus déterminantes** pour la **différenciation** de l'appareil génital se situe aux alentours de la **14e ou la 16e semaine**, tout ce qui passera **après** aura très probablement **peu d'impact** sur la grossesse, et tout ce qui se passera **avant** aura un **impact délétère**. C'est pour cela qu'on dit habituellement que pendant le 1er trimestre on ne prend aucun médicament/aucune molécule car c'est la période critique d'organogenèse. Cette période correspond aussi à la découverte de la grossesse ce qui rend la situation encore plus délicate. Il y a des structures qui se mettent en place très **précocement** et si on faute à ce moment-là, on ne pourra plus revenir en arrière et l'issue sera forcément une **malformation** grave et le plus souvent non compatible avec la vie.

## Mesurer l'exposition

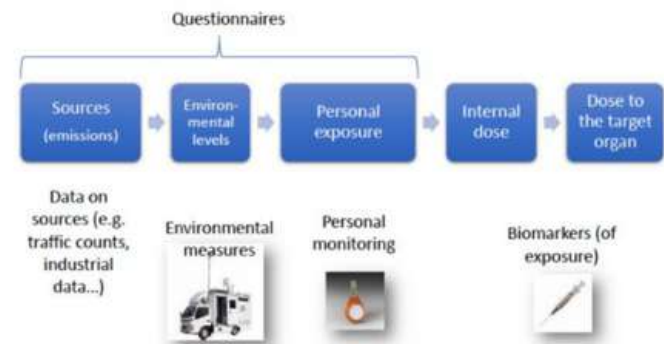


**Comment on mesure ces expositions ? Comment savoir si l'on est contaminé par un polluant ?**

Globalement, on peut rêver en espérant un monitoring personnel (*ce qui s'est fait dans certaines universités, notamment dans les facs de médecine parisienne, où il a été demandé aux étudiants de porter le bracelet pendant 3 ou 4 jours au bout desquels ils ont regardé l'exposition aux différents composés chimiques*)

Il y a aussi les camions de mesure d'exposition environnementale ou capteurs (comme à Nice). Mais l'idéal serait d'avoir des biocapteurs un peu partout c'est-à-dire avoir une molécule d'intérêt dans le sang qui pourrait nous dire quand on a été contaminé par telle molécule, mais ce n'est pas si simple...

## What tools can be used to assess exposures in human studies?



These data generally require additional steps of modelling. They can be combined (for example, questionnaires are rarely used alone).

Ce que l'on utilise beaucoup dans les enquêtes épidémiologiques, ce sont des questionnaires. Ils montrent bien à quel point il faut être très critique sur certains résultats en épidémiologie... Ces questionnaires sont validés par l'OMS et les instances européennes et américaines et font 35 pages avec 15 questions par page, il y a donc peu de chance qu'on y réponde correctement tout au long sauf s'il y a un enjeu autrement ce n'est pas réaliste car très laborieux donc à prendre avec des pincettes.

combien de fois en mangez-vous par jour ?

☐ 1 fois  
☐ 2 fois  
☐ 3 fois  
☐ 4 fois et plus

combien de fois en mangez-vous ?

☐ 4 à 6 fois par semaine  
☐ 2 à 3 fois par semaine  
☐ Une fois par semaine ou moins  
☐ Jamais

3.02 Habituellement, mangez-vous du riz, des pâtes, des pommes de terre, de la semoule ou du maïs chaque jour ?  
Une seule réponse dans la colonne correspondante.  
Ce groupe comprend aussi le blé, la purée lyophilisée, les raviolis, lasagnes, farfalle, tortellini, gratins dauphinois, etc. et tous les plats cuisinés à base de riz, pâtes, pomme de terre ou semoule.  
☐ oui ☐ non

Si oui :  
combien de fois en mangez-vous par jour ?

☐ 1 fois  
☐ 2 fois  
☐ 3 fois  
☐ 4 fois et plus

Si non :  
combien de fois en mangez-vous ?

☐ 4 à 6 fois par semaine  
☐ 2 à 3 fois par semaine  
☐ Une fois par semaine ou moins  
☐ Jamais

3.03 Habituellement, mangez-vous des légumes secs (haricots secs, lentilles, pois chiches etc.) chaque semaine ?  
Une seule réponse dans la colonne correspondante.  
Ce groupe comprend tous les légumes secs (pois chiches, pois cassés, fèves, lentilles, haricots blancs, rouges, fèves) et les préparations à base de légumes secs (houmous, lentilles, couscous si il y a des pois chiches, etc.).  
☐ oui ☐ non

Si oui :  
combien de fois en mangez-vous par semaine ?

☐ 1 fois  
☐ 2 fois  
☐ 3 fois  
☐ 4 fois et plus

Si non :  
combien de fois en mangez-vous ?

☐ 2 à 3 fois par mois  
☐ Une fois par mois ou moins  
☐ Jamais

3.04 Habituellement, mangez-vous des produits laitiers chaque jour ?  
Une seule réponse dans la colonne correspondante.  
Cette section comprend le lait (stérilisé ou naturel), les fromages, les yaourts (nature ou aux fruits), le fromage blanc et les petits suisses.  
Les desserts lactés tels que les crèmes dessert ou les flans, ainsi que les yaourts à boire, sont compris dans les produits sucrés (question 3.10) à cause de leur teneur en sucre et en matière grasse et ne sont pas inclus dans cette question.  
☐ oui ☐ non

Si oui :  
combien de fois en mangez-vous par jour ?

☐ 1 fois  
☐ 2 fois

Si non :  
combien de fois en mangez-vous ?

☐ 4 à 6 fois par semaine  
☐ 2 à 3 fois par mois

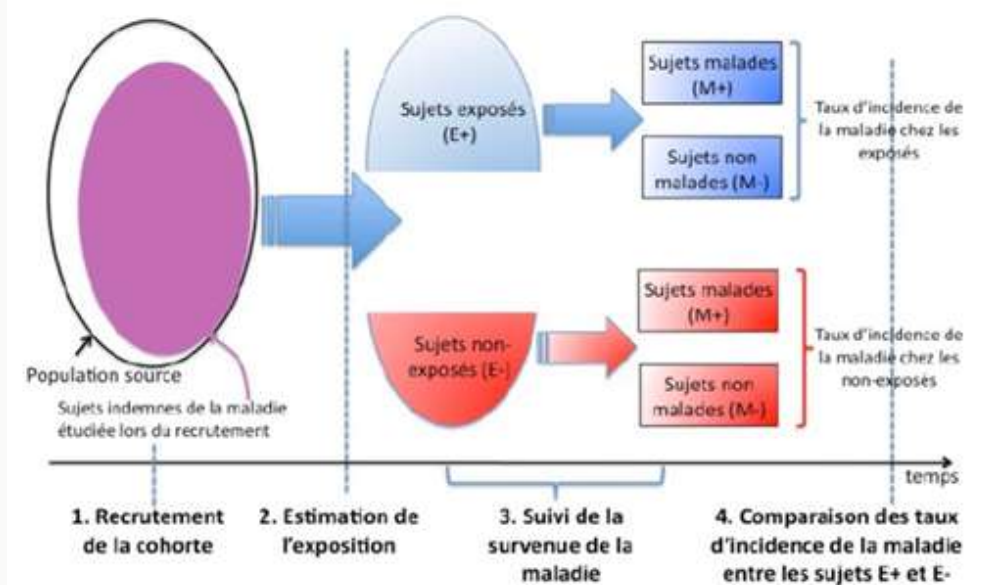
Pour réellement connaître notre exposition au polluant, il faudrait cette tenue :

## The typical participant in an (early) exposome study?



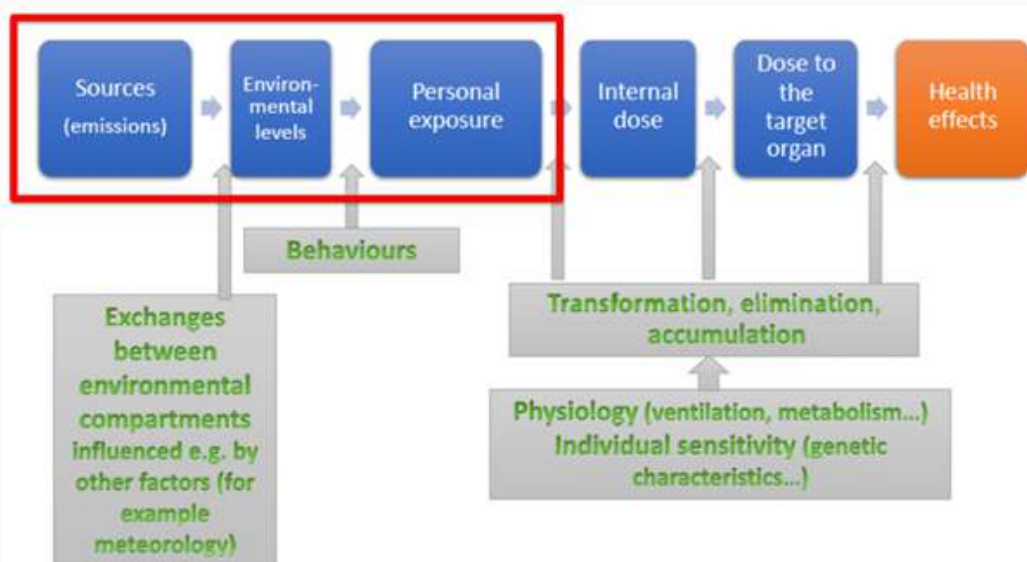
Dans le cadre du travail pour des postes à haut risque de contamination on peut disposer de cette tenue, mais dans la vie de tous les jours c'est une autre affaire.

on va donc utiliser des **études épidémiologique** (études cas-témoins). Ce sont des études de cohorte le plus souvent **rétrospectives** : on a déjà eu suffisamment de cas qui ont été rapportés et on veut savoir s'ils sont liés à l'exposition x ou y. On va donc faire ces fameuses études où on va mesurer **l'incidence** de la maladie chez les **sujets exposés**, l'incidence de la maladie chez les sujets **non exposés** et faire le fameux **tableau de contingence**. On va sortir un **odd ratio** (vous verrez ça en biostat) puisqu'on est sur un risque relatif et si on est trop incertain on aura un **Hazard ratio**. On va pouvoir vous dire que vous avez par exemple 20/30/40% de chance de plus d'avoir un cancer si vous êtes exposé à telle molécule.



Néanmoins il faut toujours garder en mémoire que nous avons des facteurs de confusion possibles. Globalement, lorsqu'on fait des études épidémiologiques pour des produits d'exposition environnementale on ne peut pas lister les 30 000 produits d'exposition vu en intro car cela devient trop compliqué, on va donc prendre un seul composé parfois 2 ou 3 mais jamais toute la réalité

**Comment peut-on agir dans tout ça, car on est tous exposés aux PE ?**

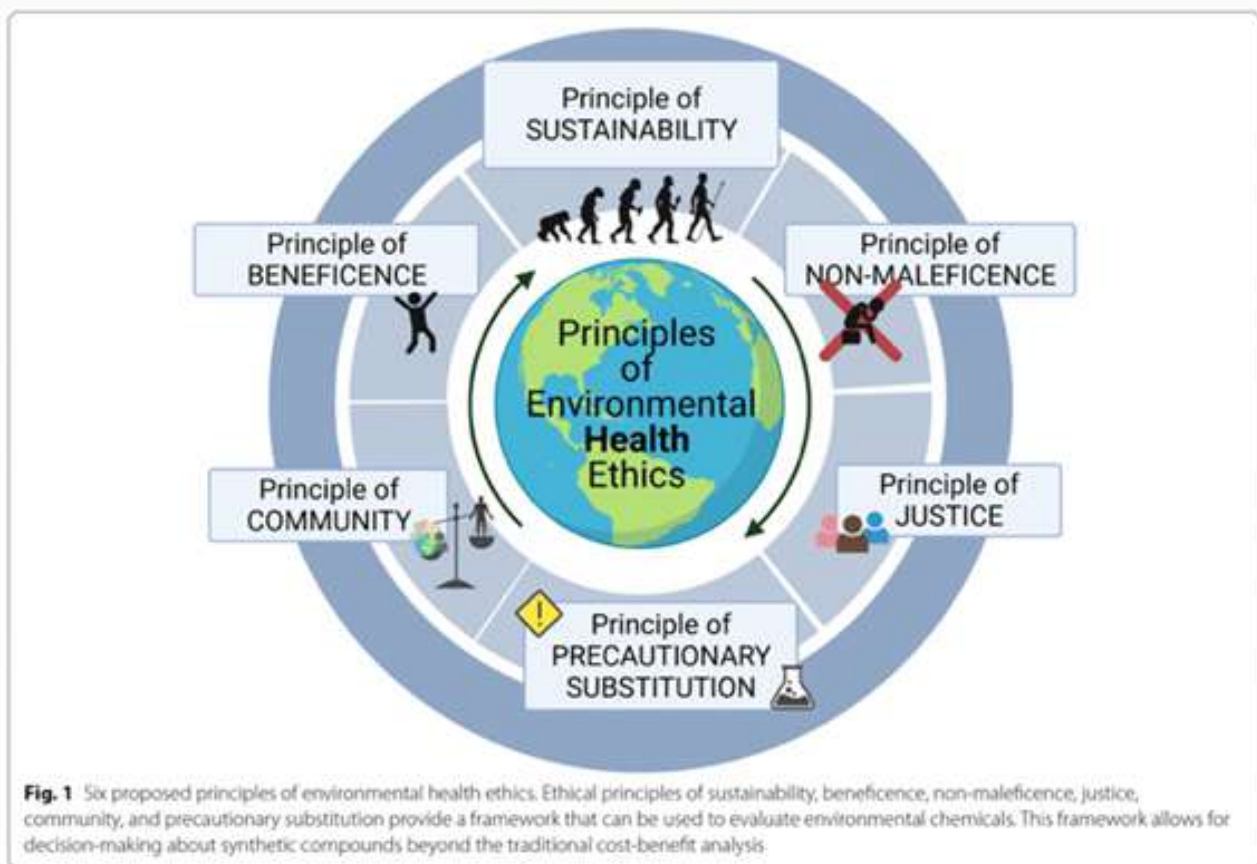




Malheureusement il est difficile de pouvoir agir de façon individuelle/personnelle sur les sources, ce n'est pas à notre échelle mais plus à celle populationnelle. Pour tout ce qui est en interne, ce ne peut être modulé car il s'agit de notre physiologie. Les seules parties que l'on va pouvoir réguler ce sont les 3 premiers cas du schéma (les sources, la pollution environnementale et l'exposition personnelle). Seuls les deux derniers (la pollution environnementale et l'exposition personnelle) sont en partie dans nos mains et tout le reste dans les mains des autorités sanitaires.

**Le but des autorités sanitaires est de trouver des solutions qui soient équitables pour tout le monde. Pour cela, il faut qu'elles :**

- Appliquent le **principe de précaution**
- Soient acceptées de manière **communautaire et globale**
- Soient **bénéfiques et si possible rapidement**
- Soient **soutenables** dans la durée
- Ne soient pas pire que ce que l'on avait avant (**par exemple la régulation du bisphénol A avec des substituts plus toxiques que le bisphénol A ...**)
- **Respecte la justice**





Le ministère de la santé et de la prévention (anciennement nommé ministère de la santé et solidarité) est garant de dicter la politique de gestion des risques et les grandes lignes de conduite du pays. Pour mettre en place cette politique il va avoir recours à différentes instances :

- La DGS **au niveau national** qui élabore tout ce qui est **règles, normes et recommandations** pour informer le grand public et les professionnels de santé
- L'ARS **au niveau régional** qui assure tout ce qui est **surveillance de l'environnement et contrôle sanitaire** des milieux. C'est elle qui peut diligenter une enquête sur les eaux qui pourraient contaminer une ville ou s'il y a un pic de pollution anormal. C'est qu'une des nombreuses missions de l'ARS.
- L'ANSES qui est le regroupement de plusieurs agences ancestrales et à plusieurs rôles. Principalement elle assure **l'expertise** pour dire si une molécule est dangereuse et **évalue son risque** pour la population en rendant des conclusions au ministère.
- Santé public France assure les anciennes missions de l'INVS et l'INPES : **application, surveillance, information** du grand public. Elle va assurer la veille épidémiologique et la biosurveillance des populations en lançant les alertes comme les alertes à la pollution et à la sur-incidence du diabète de type 1. Elle a le registre des nouvelles maladies qui apparaissent, elle a diligenté l'enquête sur la Dépakine qui a eu lieu il y a 2 ans. Enfin elle s'occupe de l'éducation à la santé aussi bien en termes de population que d'étudiants et de professionnels.
- Le Haut Conseil de Santé Publique qui aide à la **gestion des risques** sur le territoire, principalement sur l'application dans les **composantes universitaires**.

Globalement les avancées de la Santé environnementale ont été réalisées grâce à ANSES et l'HCSP qui ont participé durant 4 ans à la grande mission sur le déploiement de cet enseignement.

*dédi à mes très sympathiques cotuts*

*dédi à la transistanaïse, à Ivan Pavlov, et à ce bon vieux Boris*

*dédi à youyou le dernier romantique, Manny et aux Axel(s)*

*dédi à l'Hollandaise lover*