



SINGULARITÉ DE L'APPROCHE EN SE, MESURE DE L'EXPOSOME ET SON IMPACT

I. John Snow et le choléra

Cholera outbreaks in London (J. Snow, 1855)

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

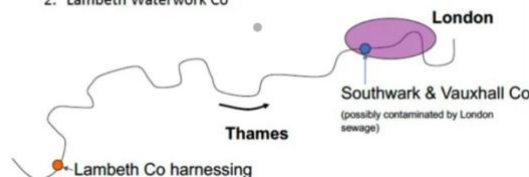
Miasma theory: sick people were thought to emit contaminants in the air

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

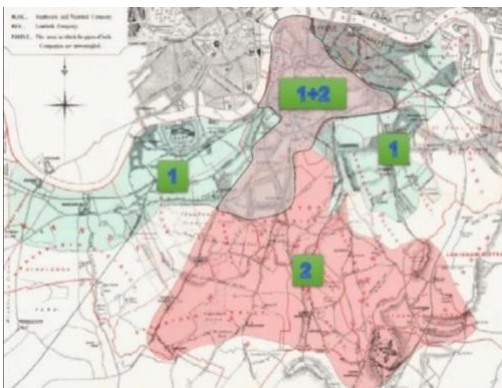
He made a cartography of drinking water networks in London.

2 main water companies, both supplied by the Thames:

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



On va parler de **John Snow**. C'est un **chercheur qui travaillait sur les maladies infectieuses en Grande Bretagne**. Il faut savoir que là-bas (à Londres notamment) il y avait des **épidémies de choléra** extrêmement régulières. C'est pour ça que la population avait une **espérance de vie autour de 45 ans** maximum (ils mourraient très vite). On mourrait soit de maladies infectieuses soit parce qu'on partait à la guerre quand on était un homme. Globalement c'est pour ça qu'il n'y avait pas de pathologies décrites au-delà de 40/50 ans : il n'y avait pas de démence, de ménopause, de cancers... John Snow a donc travaillé sur l'épidémie du choléra qui touchait Londres régulièrement pour tenter de la comprendre.



Il s'avère que **l'eau était captée à différents points dans la ville**. Pour savoir si les contaminations se faisaient par l'eau, il a fait une **cartographie** pour savoir dans quels districts ces points d'eau étaient distribués à travers Londres.



Snow a donc calculé l'incidence du choléra attendu dans chacune de ces zones et s'était rendu compte qu'à certains endroits de distribution de l'eau, l'incidence du choléra était plus importante que la valeur prédite. Il a donc fait de la Santé Publique un peu plus de 100 ans en arrière.

	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	956,483	1,499	59

Il a donc **mis en évidence que la contamination du choléra se faisait par l'eau** et était lié à cette usine de production d'eau. Après on a découvert que dans cette eau il y avait une bactérie qui était responsable de cette contamination.

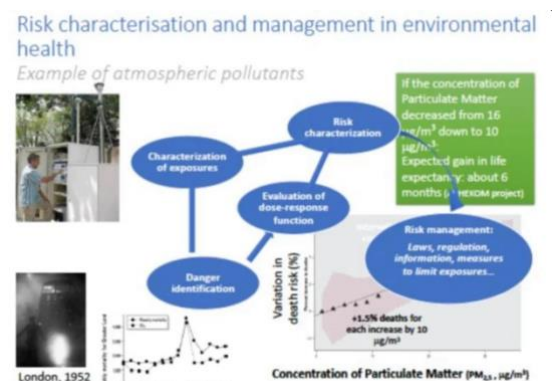
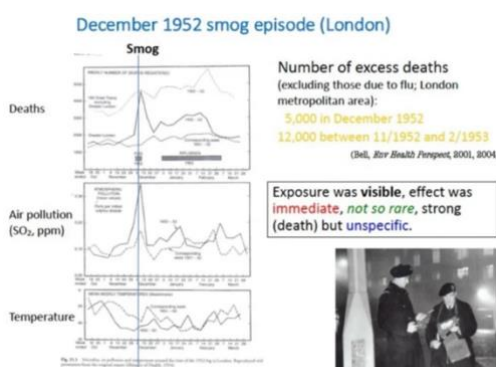
II. Le Smog de Londres

L'Angleterre a été très important dans la découverte de la SE car ils ont été très souvent touchés par soit des épidémies infectieuses, soit par des grandes pollutions atmosphériques.

Pour ceux qui ont regardé The Crown, au tout début de la série, on voit Churchill qui perd de son pouvoir car il y aura une grande crise à Londres : c'est le « fog » / **brouillard qui a recouvert Londres pendant plusieurs mois consécutifs** (l'hiver de 1952) qui a causé une surmortalité extrêmement grande avec des patients extrêmement atteints au niveau pulmonaire. Les médecins de l'époque ont suspecté une **importante pollution atmosphérique**. Ce brouillard était extrêmement **irritant** en raison de la présence de **dioxyde de soufre** qui provenait des usines aux alentours et du climat. Si vous regardez les images, vous voyez Londres plongé dans le brouillard **pendant plus d'un an** lié à cette pollution atmosphérique.

Au départ ils disaient que la crise des patients était dû à la température un peu plus élevée mais non, c'était bien dû aux **agents physiques**.

Les mesures (capteurs mesurant la pollution) ne sont apparues que beaucoup plus tard donc on a toujours un train de retard sur ce qui a été vu, ce qui va être compris, et donc sur ce qui va générer une réglementation = « comment vous on vous protège au quotidien de ces molécules ».



III. Épisodes aigus avec des impacts sanitaires forts

Les premiers accidents qui ont été rapporté dans la littérature, ce **ne sont que des accidents qui touchent les usines qui ont explosé** (conditions de sécurité moindre). Hiroshima et Nagasaki sont probablement les premiers mais ne sont pas rapportés dans la littérature des accidents de SE pour des raisons géopolitiques (car se sont des crimes de guerre).



A. L'accident de Minamata

Si vous reprenez le **premier épisode extrêmement grave c'est l'accident Minamata**. Cet accident a déversé du **mercure** de manière massive sur la périphérie. Les contaminations au mercure, cela s'appelle l'**Hydrargyrisme** (c'est cet enfant que vous voyez). Cela entraîne des **troubles neurologiques extrêmement sévères**.



Il faut savoir que le mercure a été utilisé pendant très longtemps (jusqu'au début des années 2000) : thermomètre au mercure, Pendant très longtemps en techno les détecteurs de mouvement étaient utilisés avec du mercure car il suffit de le faire bouger il va très vite donner ses gouttelettes. C'était une cause de contamination des enfants puisqu'il faut très peu de mercure pour faire une intoxication. Donc c'était un usage classique dans le milieu scolaire de l'époque alors qu'on savait déjà que c'était un produit fortement toxique. Aujourd'hui bien sûr il est inconcevable de faire manipuler des élèves du mercure sans gants, ...

B. Les accidents de Tchernobyl et Fukushima

- Tchernobyl :

Tchernobyl a posé énormément de problèmes :

→ la problématique de sécurité des sites nucléaires dans certains pays

→ la gestion de crise : autour de Tchernobyl la ville a été totalement détruite

Suite à cela, **2 phénomènes** :

- L'effet stochastique : il y a eu une telle dose d'irradiation, que la population autour contaminée va forcément avoir des pathologies **immédiates / à très court terme** (décès, leucémies, cancers thyroïdiens). Ces personnes ont été délocalisés pour les traiter dans d'autres pays car on ne pouvait pas les traiter sur place.
- L'effet aléatoire : sur le plus **long terme** : 20 ou 30 ans après l'exposition aux radiations ionisantes

→ Politiquement : on disait que le nuage s'était arrêté à la frontière franco-allemande et que la France n'était donc pas exposée. Ceci est faux car le nuage a balayé très largement le globe : tout le monde a été exposé à de faibles doses de Césium. Néanmoins ces doses reçues n'étaient pas celles autour du site mais potentiellement sur des terrains prédisposés « auquel on rajoute un phénomène supplémentaire à la survenue possible d'anomalie ».





- Fukushima :

On peut se demander comment on est capable de construire une centrale nucléaire en front d'océan en sachant qu'on est sur une zone sismique. S'il y a un problème ça va craquer vers le côté maritime et la problématique c'est de savoir ce qu'on fait des eaux contaminées par Fukushima. Fukushima a contaminé de manière massive le globe et en particulier les Etats unis (grande fumée), et on a maintenant les problèmes de l'eau qui va arriver vers la Chine et qui va contaminer un autre continent...



Fukushima a été beaucoup plus surveillé que Tchernobyl car la communauté médicale avait déjà cette expertise de Tchernobyl dans le fait de gérer la population.

Conseils du prof : Pour ceux qui voudraient faire des réserves pour prévenir un possible cancer thyroïdien suite à un accident nucléaire, à ce jour l'iode n'est pas disponible en pharmacie : les comprimés d'iode sont sécurisés dans un coffre-fort avec le code détenu par l'autorité de sûreté nucléaire. Ce coffre sera ouvert le jour où il y aura besoin donc ils sont dans des endroits bien particuliers. Pour ce qui est des complexes vitaminés disponibles en pharmacie, ne vous jetez pas dessus car la quantité d'iode ne sera jamais suffisante pour vous protéger contre une éventuelle catastrophe nucléaire car il faudrait ingurgiter la palette de vitamine pour vous protéger.

Donc vous aurez une intoxication aiguë aux autres vitamines et vous mourrez de votre bêtise avant même les effets des irradiations.

Rappel : la bombe atomique a été inventé par quelqu'un atteint d'un syndrome de Turner. Donc quand on dit que les syndromes de Turner ont un problème d'insertion intellectuelle, c'est à priori faux puisqu'il faut quand même avoir « des neurones qui marchent » pour construire une bombe atomique. Donc c'est le meilleur argument pour s'opposer aux descriptions de problèmes mentaux précédemment décrits sur le syndrome de Turner.

C. L'accident de Seveso-1976

C'est un **site chimique qui a explosé**. Les produits chimiques, quand ils brûlent (dû à l'explosion), vont libérer de la **dioxine+ dans l'air**. La dioxine est un **produit cancérigène** qui va donner d'autres anomalies endocriniennes notamment l'obésité et le diabète. Dans les **accidents de dioxine** on a donc :

→ La contamination aiguë en dioxine qui est systematique

→ Leucémies aiguës,

→ des anomalies rénales notamment des insuffisances rénales

→ et des lésions cutanées gravissimes c'est ce qu'on appelle du **chloracné**. Ça touche tout le corps, ça laisse des grosses cicatrices creuses (les patients ne peuvent pas se restaurer).



Donc cela donne une **atteinte carcinologique et métabolique**.



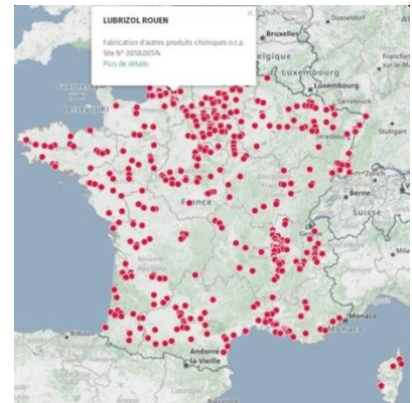
D. Accidents de type Seveso en France

Dans la même classe que Seveso (avec exposition à la dioxine) on peut citer **l'usine AZF à Toulouse**.

C'est exactement la même chose c'est à dire **l'explosion d'un site Seveso**. Il n'y a pas très longtemps, il y a eu **l'accident à Rouen avec l'usine qui fabriquait le Lubrizol** qui a explosé et qui a donné un **panache noir** (contenant de la dioxine) sur toute la ville de Rouen avec une contamination de la population, donnant des contaminations aiguës / retardées.

La classification Seveso :

Les **sites qui produisent de la dioxine** ou qui sont **possiblement sujet à évacuer de la dioxine** sont surveillés en France et en Europe, c'est ce qu'on appelle des **sites Seveso+**. Comme vous le voyez sur la carte, le nombre de sites Seveso en France n'est pas anodin en termes de prévalence sur le territoire. Aussi, vous voyez que nous sommes concernés, il y en a un dans le var qui est juste au-dessus de Carros. Donc si cette usine saute, toute la vallée sera contaminée par de la dioxine, comme ce qui s'est passé à Rouen avec le Lubrizol. Donc ces sites sont sujets à une **très forte surveillance avec des programmes de sécurité importants**.



IV. Les médicaments à impact sanitaire fort

A. Le Thalidomide = 1er accident médicamenteux qui a eu lieu

La thalidomide était un médicament qui était utilisé pour **calmer les nausées de grossesse**, pour faire dormir les femmes enceintes pour les calmer. Cela a donné ce qu'on appelle des **Phocomélies** c'est-à-dire une **agénésie de développement de membres** (bras, avant-bras, absence de mains...).



Si vous voyez des gens que vous croisez dans la rue et qui ont ce type de malformation, cela veut dire qu'ils ont été exposés au thalidomide pendant la grossesse.

On utilise encore le thalidomide dans des **indications anti-carcinologiques** dans des pathologies hématologiques graves cancéreuses. Pour des raisons de sécurité, le thalidomide n'est dispensée qu'en **pharmacie hospitalière** en vérifiant bien que les patients ne sont pas en projet de grossesse, bien que normalement l'indication de ce médicament ne touche pas des femmes en l'âge de procréer.



B. Le Distilbène

Il y a une autre molécule qui a donné un grand drame, c'est le Distilbène. C'est une molécule qui a été **utilisée jusque dans les années 1960-70**. C'était une molécule pour **prévenir le risque de fausse couche** chez les femmes qui avaient souvent des fausses couches précoces. C'était un **œstrogène de synthèse**.

Le problème c'est qu'on s'est rendu compte chez les **petites filles** qui sont nées de ces grossesses qu'elles avaient des **malformations utérines** avec des utérus bicornes ou cloisonnés, ou même une agénésie utérine. Et puis progressivement lorsqu'elles ont grandi on s'est rendu compte qu'elles avaient des **cancers du vagin** (adénocarcinome du vagin) qui n'avait jamais été décrit : c'est une **lésion typique du Distilbène** car c'est la seule molécule qui le donne. On a su aussi que leur capital folliculaire était diminué ce qui a **diminué leur fertilité**.



On a regardé les enfants et les petits enfants de ses filles / garçons exposés, et on s'est rendu compte que les petits enfants avaient eux-mêmes des malformations et en particulier les garçons : **cryptorchidie** (=non-descente testiculaire), **anomalie de positionnement de l'urètre**, et surtout **infertilité** (ils n'avaient plus de spz dans leurs testicules). On en est actuellement à la **4ème génération de suivi** pour vérifier qu'il n'y a plus de trace de distilbène.

Les **petits enfants** (des femmes qui ont pris ce médicament) **ont été exposés au distilbène directement** : car leur père ou leur mère ont été exposés directement pendant la grossesse, donc la gonade de leur père ou leur mère a été exposé. Ainsi, pour être sûr qu'il n'y ait pas d'effets au-delà de la simple exposition aiguë au distilbène directe, il faudra surveiller la **4ème génération**. Donc si les enfants des petits enfants n'ont rien, on pourra dire que ces malformations ne sont que dues aux effets du médicament. Mais s'ils ont quelque chose, cela veut dire que le distilbène aura « changer les gènes », c'est à dire qu'il y a un **mécanisme épigénétique** (= l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires) induit par le distilbène.

C. La Dépakine

La Dépakine est un **antiépileptique** qui a fait scandale il y a **deux ans**. Il était utilisé pendant de très longues années pendant la grossesse car il était réputé comme étant le **médicament le moins dangereux pour la grossesse en cas d'épilepsie**. On s'est rendu compte qu'il donnait des **malformations** grâce au suivi de registre de naissance, en remontant sur ces cas.

Une usine lors d'un accident a rejeté dans l'eau de 2 départements de la Dépakine ce qui a contaminé la population.

Pourquoi on met beaucoup de temps à s'en rendre compte ?

Surtout en **France**, on a une **culture anti-registre**. On ne veut pas consigner les maladies simplement à cause de la 2nd guerre mondiale (GM). Pendant la 2nd GM, il y avait des registres pour déporter les gens, donc il avait été notifié qu'on ne ferait plus de registre populationnel pour ne pas suivre les patients et savoir ce qui leur arrivait « et les taguer par rapport à une condition de santé x ou y ». Donc on est très anti-registre, ce qui nous fait avoir toujours un petit peu de retard, car il faut donc avoir plusieurs alertes dans les zones d'intérêt pour pouvoir dire « il y a peut-être quelque chose » et revenir sur ces cas. A la différence des **pays Nord de l'Europe** (Danemark notamment) qui avaient aussi ces registres pendant la 2nd GM mais qui ont décidé de les conserver pour un suivi de santé de leur population. Donc tous les gens dans le Nord de l'Europe sont tagués

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite



par leur numéro de sécurité sociale. Et quand ils donnent leur numéro de sécurité sociale, on peut voir tous les détails de leurs vies (où ils habitaient, où ils sont nés, quelle école, quels collègues ils avaient avec lui dans l'école, le métier, s'ils sont partis à l'étranger...). En faisant de l'IA dessus, on arrive à sortir des clusters d'exposition de la population. Mais du coup pas nous à cause de notre culture.

V. Le facteur de confusion

Le problème c'est de savoir **quelle est réellement la cause de la maladie observée.**

Un exemple de facteur de confusion :

Il y a eu moins de manifestations allergiques pendant le covid à Nice, je peux donc dire que le covid est un agent protecteur des allergies respiratoires dans les Alpes Maritimes. Ceci est bien sûr **faux**, c'est simplement que pendant cette crise il y a eu un confinement, donc moins de déplacement automobile en ville, donc moins de pollution atmosphérique donc moins de manifestations respiratoires qui en découlent. Donc **le covid n'est pas la cause mais un facteur de confusion.**

Des chercheurs en épidémiologie (liés à un des journaux qui publie un des meilleurs articles au monde) se sont amusés à regarder la fréquence du prix Nobel en fonction de votre consommation quotidienne en chocolat. Ici le pays qui va gagner c'est la Suisse car c'est un fabricant de chocolat (le plus important au monde). Donc là vous aurez compris que **la consommation de chocolat est ici un pur facteur de confusion.**

Cela vous montre à quel point on peut faire dire n'importe quoi à l'épidémiologie si on ne l'apprend pas correctement. Il faut donc avoir ce regard extérieur sur les données épidémiologiques qui sont très techniques.

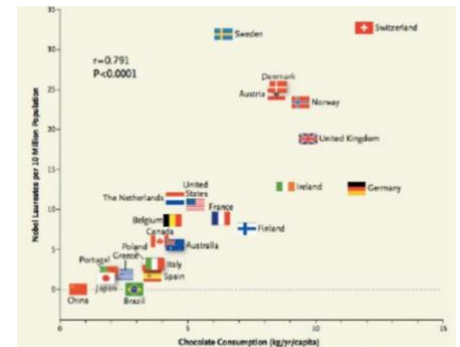


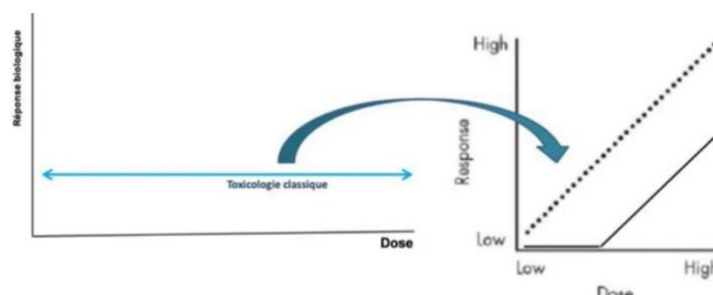
Figure 1. Correlation between Countries' Annual Per Capita Chocolate Consumption and the Number of Nobel Laureates per 10 Million Population.

C'est d'ailleurs toute la problématique sur les perturbateurs endocriniens et la pollution en général.

VI. Déterminer la relation Dose/Réponse

1. La modélisation classique

Ce que vous avez appris jusqu'ici c'est que **la dose fait le poison**. C'est la devise de **Paracelse**. C'est à dire que plus on prend un produit plus on a un risque de toxicité de ce produit. Dans la **majorité des cas** c'est comme ça. Donc si vous prenez 3 boîtes de Doliprane vous n'allez pas y revenir car la grande dose de paracétamol va bousiller votre foie. On aurait donc une relation dose-réponse dite linéaire. Soit quand la dose monte, la réponse va augmenter proportionnellement comme montré ci-dessous.





Parfois on aura un **effet seuil** : jusqu'à une certaine dose on n'aura pas d'effets. C'est pour ça que dans certains médicaments on dit qu'il est inutile de prendre en dessous d'une certaine dose.

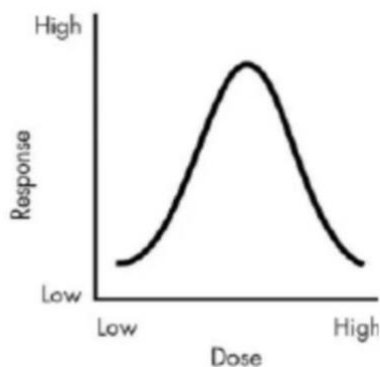
2. La modélisation non monotone

Typiquement, c'est ce que vous allez voir en physio avec les récepteurs adrénérgiques. Lorsque vous saturez votre récepteur (en mettant beaucoup d'adrénaline), les récepteurs vont s'enlever de la membrane cellulaire des myocytes et vont s'internaliser de telle sorte que le système cardiovasculaire ne s'emballe pas et que votre cœur continue de battre (en évitant une fibrillation ventriculaire). De même, s'il n'y a pas assez d'adrénaline, plus de récepteurs vont se mettre sur la surface des myocytes.

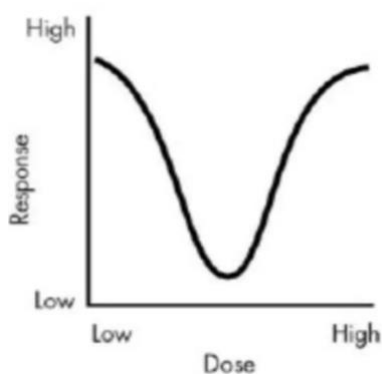
Ce **système de régulation est globalement valable pour toutes les hormones**. Donc les hormones ne vont **pas avoir cette courbe dose-réponse linéaire**, puisque ça va dépendre de la concentration en hormones mais aussi de l'équipement en enzyme qui vont les recevoir/métaboliser au sein de la cellule.

On obtient donc une **courbe non monotone ou non linéaire**. Le plus souvent on aura des courbes soit en **U inversé**, soit en **U**, (plus rarement en M ou en W...) donc on aura un effet à une dose bien précise et au dessus de cette dose, la réponse peut diminuer.

Courbe en U inversé

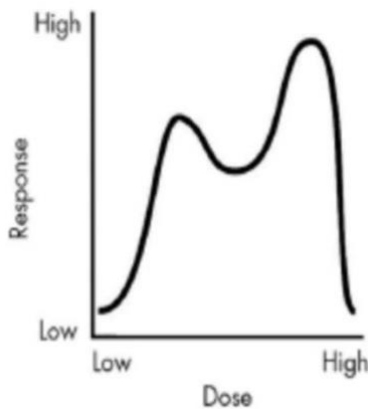


Courbe en U





Courbe en M/W



Les œstrogènes chez la femme suivent un **courbe en U inversé** : si vous n'avez **pas d'œstrogènes**, vont aller avoir des **signes de carence oestrogéniques** = bouffées de chaleur, des troubles trophiques au niveau vaginal, ... Si vous en avez **trop** vous allez avoir des **tensions mammaires au démarrage**, puis vos récepteurs vont se saturer et vous n'aurez plus de signes (ceci limite la croissance des seins ou des ovaires : « on ne peut pas prendre 3 tailles de bonnet ou 3cm de plus à un ovaire juste en prenant des œstrogènes » car les récepteurs vont arrêter de les capter.)

Tout ça c'est votre **régulation hypothalamo-hypophysaire**. De la même façon, si vous prenez un **contraceptif oestro-progestatif** à trop faible dose vous n'aurez pas d'effets et idem si vous prenez une trop forte dose (avec en plus une rentrée dans le tératogène / pathogène où on va pouvoir voir des maladies qui ne sont plus liés aux œstrogènes après).

Ces courbes sont des classiques, mais avaient été oubliés en toxicologie.

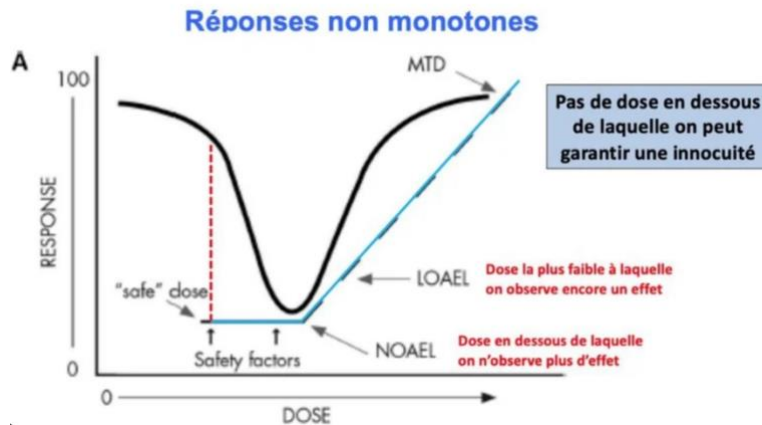
Le bisphénol A a une courbe en U inversé. (L'année dernière en cours le prof a bien dit que le bisphénol A a une courbe en U inversé, mais on voit sur le schéma que c'est une courbe en U, selon moi le prof s'était juste trompé à l'oral l'année dernière, j'attends de voir si le prof explique mieux dans son cours cette année sinon je ferai sûrement un poste sur le forum pour confirmer et mieux expliquer si besoin, entre temps selon moi retenez la version du schéma donc bisphénol A = courbe en U)

Ceci explique pourquoi on a tous été exposés au bisphénol A : dans la gestion du risque, les industriels vont **étudier deux doses** (LOAEL et NOAEL). Ils le font à partir d'expérimentations animales et non pas sur des cellules car sur une cellule on ne peut pas dériver une dose de toxicité pour une espèce.

Les deux doses sont cette notion de **LOAEL** qui est la **dose la plus faible pour laquelle vous allez encore observer un effet**, et la **NOAEL** qui est la **dose en dessous de laquelle vous n'aurez plus d'effet du tout**.



Parmi ces deux doses on va leur demander au mieux la dose au-dessous de laquelle on a aucun effet biologique. Les industriels vont donner aux animaux une **dose croissante du produit chimique**. On détermine donc quel groupe d'animaux n'ont pas été exposés pour déterminer la dose à partir de laquelle on a plus aucun effet. Là on se dit « c'est bon on peut exposer la population à telle dose » (NOAEL). Quand on a un effet qui est systématique, on va chercher la dose la plus faible à laquelle on va chercher un effet (LOAEL).



Une fois qu'on a ces 2 doses, pour protéger l'espèce humaine, on dit qu'on l'expose à une **dose 100x inférieure à la dose déterminée** dans l'expérimentation animale. Mais pour le bisphénol A, si on fait 100x moins que la dose pour laquelle on a aucun effet (donc NOAEL sur le schéma), on se rend compte qu'on a exactement le même effet que la si on avait mis une très forte dose. C'est ce qui s'est passé lors de la mise en circulation du bisphénol A. les industriels ont bien effectué leur travail : ils ont déterminé les deux doses, mais avec l'épidémiologie on s'est rendu compte qu'en exposant la population à des doses faibles, on avait des pathologies qui apparaissaient. En reprenant des modèles animaux exposés à des doses plus faibles, on s'est rendu compte que ces effets étaient décrits donc on a revisité les courbes non monotones.

Ce principe de protection de la population est extrêmement difficile à prendre en compte car c'est **arbitraire** : on a des chiffres en fonction de la molécule, de l'espèce sur laquelle a été utilisé le produit, en fonction de l'organe d'intérêt... ce qui explique pourquoi **on va parfois exposer la population à un risque alors que les industriels ont bien fait leur travail**.

VI. Comment mesurer l'impact de l'environnement sur votre état de santé ?

Plusieurs façons de faire :

- Façon de **management du risque** : le risque n'est pas évalué par nous. On nous demande seulement d'évaluer la dangerosité.

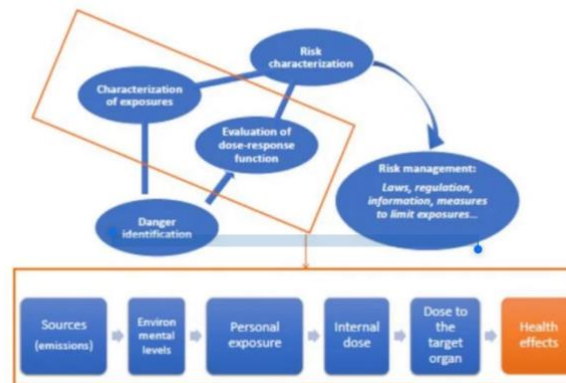
La différence entre risque et danger:

Si on est seul dans la savane et qu'on croise un lion c'est dangereux. Toutefois nous n'avons pas vraiment de risque d'être un jour exposé à un lion. Donc le lion est dangereux mais le risque est très faible car réalistiquement si on voit un lion il est dans une cage. Donc le risque est de presque 0 car on n'y est jamais exposé. Donc si une substance est très dangereuse mais on n'y est jamais exposé, on n'a pas grand intérêt d'aller l'étudier ou de mettre une loi pour réguler cette substance. Cependant, si on est exposé à une molécule quotidiennement, là on a un grand intérêt de la réguler, comme les perturbateurs endocriniens qu'on a vraiment partout ! = les surfaces plastiques (si c'est brillant c'est les phtalates), dans les conduits électriques et d'isolation on a des petites poussières de polybromé et de PCB, des microparticules dans l'air, le plastique

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite



dans les contenants alimentaires avec le bisphénol A, soit des substituts tout aussi dangereux (par ex les touillettes à café, film protecteur). Donc il est important de réguler ces produits car on y est exposé quotidiennement.



Comment les réguler ?

- Chercher d'où ils sont émis
- Ce qu'on a récupéré nous au niveau personnel
- Ce qu'on a ingéré dans notre organisme
- Voir s'il y a un effet de santé une fois ingéré

1/ Les voies de contamination

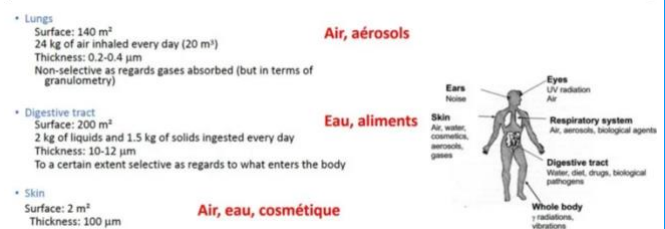


A. Les trois sources principales de contamination

Globalement, on a **trois** grandes façons de se contaminer si l'on regarde les surfaces d'échange.

	Surface d'échange	Contaminants
Tube digestif	200m ²	Eau et aliments
Poumons	140m ²	Air et aérosols
Peau	2m ²	Air, rayons (ex UV), eau, cosmétique

1. **Le poumon** = principalement par là où ça peut rentrer. On se contamine avec **l'air et les aérosols**
2. **Le tube digestif**. On se contamine avec **l'eau et tous les aliments qu'on consomme**. D'ailleurs l'eau du robinet est meilleure que l'eau en bouteille car en buvant en bouteille on ingère du plastique
3. **La peau**. Sur la peau, on a des **agressions de l'air, de l'eau quand on se baigne, les produits cosmétiques** (ces derniers étant des grands vecteurs de perturbateurs endocriniens), et les **agents physiques** (où les yeux et les oreilles sont principalement concernés, même si le tout le corps est concerné pour les irradiations).

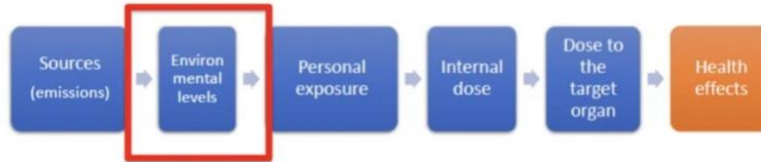


Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite



2/ Les sources d'exposition personnelle

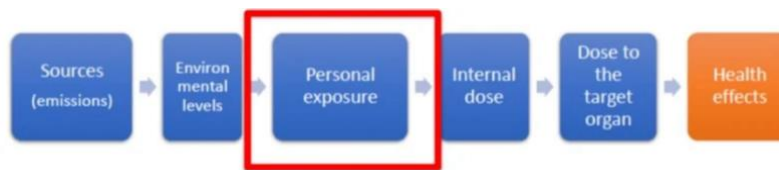
A. Le lieu de vie



En fonction de l'**endroit où on habite**, la pollution ne sera pas la même.

Entre Paris et la campagne, spontanément on se dit tous qu'il vaut mieux habiter dans la campagne, mais le professeur explique qu'il n'est pas sûr que la campagne soit moins polluée que la ville car certes dans la ville on a de la pollution atmosphérique (trafic routier, production industrielle). Néanmoins il y a une **surveillance qui surveille les pics de pollution**. Dans la campagne, il n'y en a pas. Ainsi on ne sait pas si un paysan a décidé de mettre de l'engrais ou un autre produit sur ses cultures qui va polluer le sol / l'air. Donc les contaminations accidentelles en France sont principalement de fait d'usage personnel dans les habitations/productions agricoles avec une mauvaise manipulation de produits chimiques. Donc **les personnes qui habitent à côté de sites de productions agricoles sont + exposés aux polluants que les gens qui habitent en ville**.

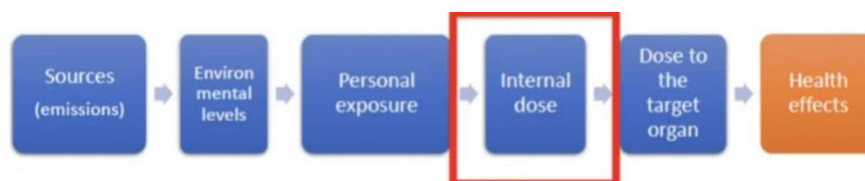
B. Le mode de vie



Cette exposition personnelle **ne peut qu'être changée par vous-même**. Votre exposition personnelle dépend aussi de votre mode de vie. Entre quelqu'un qui court sur la prom, sur la plage de galets (pour être plus loin du trafic et des pots d'échappement) ou quelqu'un qui fait sa séance de yoga / méditation sur le bord de la prom en contemplant le soleil pendant 4/5 heures, ce sera probablement celui qui fait de la méditation qui sera le plus exposé à la pollution routière car ils ne seront pas au même niveau de la respiration : celui qui fait du yoga sera à hauteur des voitures / pots d'échappement. C'est toute la problématique des poussettes qui sont aussi à même hauteur des pots d'échappement.

3/ Dose interne et concentration dans l'organe cible

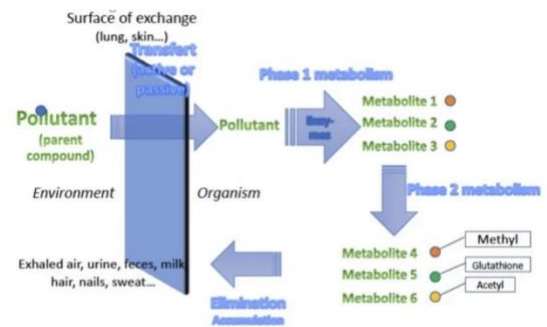
A. La dose interne



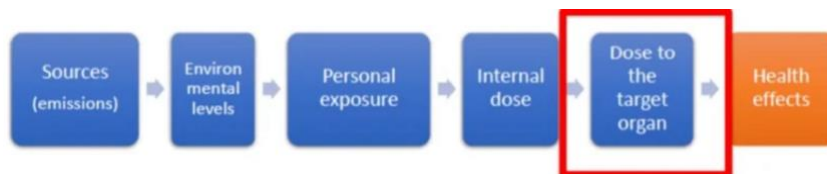
L'exposition de la **dose interne** est très **difficile à mesurer** car il faut déjà connaître l'exposition externe, puis il faut avoir toutes les matrices dans lesquels on va doser les polluants, en sachant que les polluants vont rapidement être métabolisés (puisque le corps veut éliminer ces molécules extérieures chimiques \neq naturelles). Donc une partie va être éliminée mais vous garderez quelques traces.



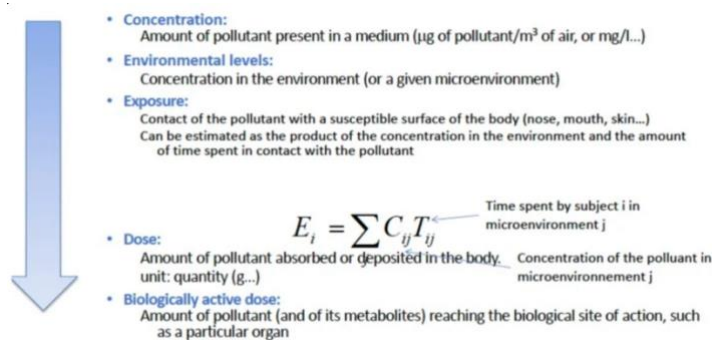
L'élimination passe par les fécès, les urines, une autre partie va être stockée dans le tissu adipeux (qui va donc vous protéger des accidents de contamination, cependant quand vous allez perdre du poids vous allez relâcher ce produit dans le sang ce qui peut vous intoxiquer). On sait aussi que **certains métabolites sont capables de se loger dans la bicouche lipidique des membranes cellulaires** ce qui va figer cette membrane.



B. Concentration à l'organe cible



Pour savoir ce qui arrive à l'organe, on fait des **grandes équations** (*Apprenez pas la formule*) :



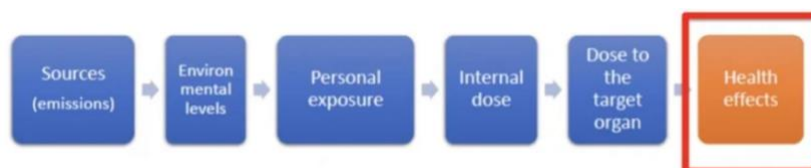
Problématique du placenta : Pendant très longtemps on a **cru que le placenta était une barrière pour les polluants** et que rien ne le traversait. L'équipe de Chevalier était une des 1^{ère} équipes qui ont montré qu'il y avait des diffusions de bisphénol A à travers le placenta ce qui donnait des contaminations néonatales. On sait maintenant que **le placenta est un accélérateur** (un peu comme un accélérateur de particules) : « on n'a pas de métabolisation chez le fœtus en l'âge de 1 ou 2 ans extra-utéro » donc il est exposé aux molécules et il va les éliminer purement et simplement. Mais surtout il n'y a pas de retour vers la mère en ce qui concerne les polluants. Donc il y aura une **intoxication progressive**.

PLACENTA



Métabolisation réduite
Voie de retour incomplète
→ **Accumulation fœtale**

4/ Effets sur la santé





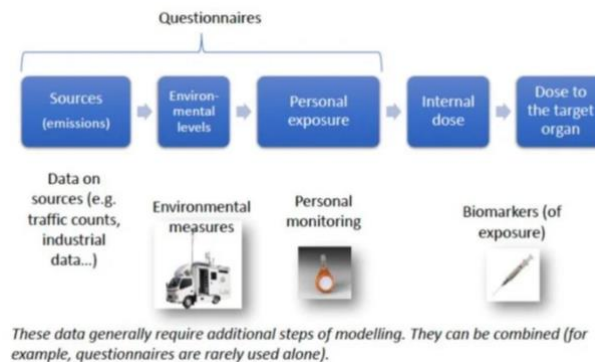
La subtilité c'est ce qu'on appelle la **programmation des effets sanitaires néfastes** : lorsqu'on a un évènement dans notre vie on ne va pas déclencher une pathologie immédiatement (sauf si dose extrême), mais c'est bien **l'action répétée de petites doses à travers le temps qui va déclencher les pathologies**. Il va donc y avoir un laps de temps entre le moment où vous êtes intoxiqués et le moment où vous allez développer la pathologie. Ce laps de temps peut être de plusieurs années ce qui complique les recherches de causes des maladies (surtout avec notre culture anti-registre).

Retour sur la Dépakine :

Une usine lors d'un accident a rejeté dans l'eau de 2 départements de la Dépakine ce qui a contaminé la population.

Les principales contaminations étaient en fait les enfants qui y étaient exposés indirectement par l'eau que leur mère buvait. Donc cela n'a pas été rapporté car il n'y avait pas eu de « contamination », ça faisait partie des déclarations de malformations sans cause retrouvée. Puis quand les 1^{er} accidents de Dépakine ont été rapportés, on a pu retrouver la cause. Donc cela a été **difficile à cause de notre culture anti-registre : en pharmacovigilance, on a tendance à sous-déclarer les évènements**. On ne déclare que ce qui est gravissime : mort, cancer... Donc ces alertes sentinelles ne sortent pas et c'est très difficile d'effectuer le travail d'investigateur et de poser le diagnostic in fine.

5/ Mesure et évaluation de l'exposition



Alors comment on mesure ces expositions et comment savoir si on est contaminé aux polluants ?

A. Mesure populationnelle

→ Capteurs de pollution atmosphérique

B. Mesure individuelle

→ Dosimètre

→ Bracelet mesurant la contamination en polluant au cours de la journée (fait dans certaines facs/lycée)

→ Dosage sanguin (=biomarqueurs) = très complexe, et ne reflète pas spécialement la vraie contamination quotidienne puisqu'elle mesure seulement à un instant T.



On manque de biomarqueurs d'expositions: Si la génétique a fait beaucoup de progrès et qu'on est capable de séquencer votre génome en quelques jours avec seulement un tube de sang, on n'est pas capable de déterminer votre contamination en produits de polluant avec une prise de sang. Pour mesurer votre exposition aux polluants, si on veut tout mesurer il faudrait vous équiper avec cette combinaison :



Il y a un système de pompe à air qui va mesurer l'air inspiré et l'air expiré (pour savoir ce que vous avez gardé en vous en termes de produits). On a des matrices pour couvrir les yeux à récupérer, « la tenue permet de cacher les vêtements en coton et on va mesurer les résidus de pesticide et de polluants sur les vêtements », et de même sur les semelles. On récupère aussi les fèces et les urines. On mesure aussi les champs électromagnétiques (on est exposé au quotidien) et les ondes émises par le téléphone (contamination possible qui est populationnelle).

Puisqu'on ne va pas utiliser ça... **on va utiliser des outils qui sont au final très mauvais :**

C. Les questionnaires épidémiologiques

C'est pour vous donner un aperçu de à quel point **il faut être très critiques sur certains résultats d'épidémiologie**. On va par exemple vous demander combien de fois par semaine vous mangez des haricots verts, la portion, la quantité, si vous les mangez seuls ou pas. On pense que c'est rapide à cocher mais ça fait 30 pages et il y a 20 questions par page. Donc à la fin des 35 pages il n'est pas certain que vous répondiez correctement sauf s'il y a un enjeu à la clé. Pour autant personne ne répond de cette façon, ces questionnaires sont très laborieux et on sait qu'il faut les prendre avec des pincettes.

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, hachis-Parmentier, gratins dauphinois, etc. et tous les plats cuisinés à base de riz, pâtes, pomme de terre ou semoule.

<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Si oui :	Si non :
combien de fois en mangez-vous par jour ?	combien de fois en mangez-vous ?
<input type="checkbox"/> 1 fois	<input type="checkbox"/> 4 à 6 fois par semaine
<input type="checkbox"/> 2 fois	<input type="checkbox"/> 2 à 3 fois par semaine
<input type="checkbox"/> 3 fois	<input type="checkbox"/> Une fois par semaine ou moins
<input type="checkbox"/> 4 fois et plus	<input type="checkbox"/> Jamais

combien de fois en mangez-vous par jour r	combien de fois en mangez-vous r
<input type="checkbox"/> 1 fois	<input type="checkbox"/> 4 à 6 fois par semaine
<input type="checkbox"/> 2 fois	<input type="checkbox"/> 2 à 3 fois par semaine
<input type="checkbox"/> 3 fois	<input type="checkbox"/> Une fois par semaine ou moins
<input type="checkbox"/> 4 fois et plus	<input type="checkbox"/> Jamais

Généralement pour motiver les gens on leur donne une carte cadeau Amazon de 20 euros (mais du coup ils finissent vite le questionnaire pour récupérer leur cadeau...)

Néanmoins dans l'idée quand on sait ce que vous mangez, on peut avoir une idée de votre contamination. C'est ce qui est utilisé dans toutes les enquêtes épidémiologiques pour apprécier le niveau global des choses. Puis on va faire des **dosages ponctuels** :

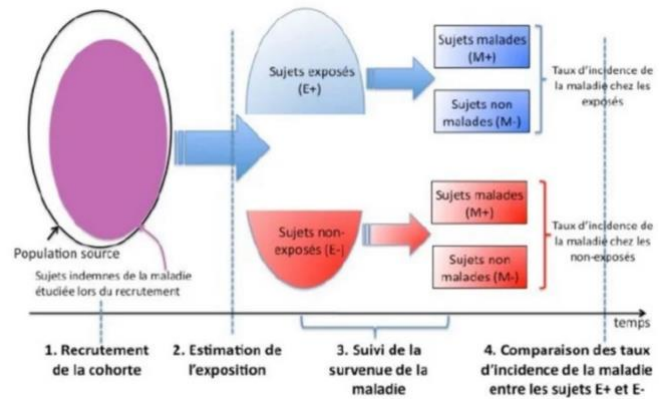
→ Sur les urines

→ Sur le sang

→ Sur le cheveu : on est capable de doser des drogues, certains polluants et surtout un profil d'hormones en mesurant vos sécrétions hormonales dans le temps.



On va aussi faire des **études épidémiologiques** (de cohorte / cas témoin le plus souvent) = prendre des patients exposés/ non exposés et on regarde la fréquence de la pathologie. On va dériver des **odds ratio** et des **hazard ratio** « mais certainement pas des risques relatifs puisqu'on est en prospectif donc on ne peut pas le faire ». Donc on fait de la santé publique à postériori mais c'est la seule façon de nous prévenir de ces effets et d'avoir des données à très long terme, toujours en ayant en arrière-pensée quel est le facteur de confusion qui aurait pu arriver.



Si on prend la consommation de canette de soda et le surpoids, on peut se dire qu'on a probablement plus de chance que les personnes en surpoids consomment plus de cannettes de soda. Néanmoins si je l'écris, cela s'appelle un déni de faciès car je pars du principe que les obèses consomment plus de sucre que les personnes avec un poids normal donc je biaise d'emblée mon étude en disant que j'ai un a priori ce qui va fausser mes résultats à la fin. **Les biais ce sont la même problématique avec les polluants** : on les regarde 1 par 1, on ne regarde qu'une molécule à la fois donc on ne prend jamais tous les polluants à la fois comme on y est exposé dans la réalité. Si on veut être rigoureux il faut faire une **analyse multivariée** pour étudier les **corrélations**. Mais si on fait ça à chaque fois on a 0 réponse. Donc ce n'est pas possible. On est donc **obligé de faire des biais et de les prendre en considération pour avancer**.

Maintenant les dédis :

Pour commencer dédi à mon père qui m'a accompagné spécialement pendant toute ma pl et sans qui j'aurais sûrement pas réussi, merci ☺

Dédi à toute ma famille qui m'ont bcp accompagné pendant ma pl, surtout ma mère qui me préparait tout pleins de plats et qui rangeait souvent mon appart ...

Dédi à ma sœur, Annalisa qui est bcp trop fan de moi

Dédi à Ness avec qui j'ai vécu toute ma pl et sans qui l'année aurait été bien plus dur

Dédi aux 2M sans qui j'aurais sûrement jamais tenté le Tutorat, aka la best expérience de ma vie (faites le si vous avez l'occasion)

Pour finir énorme dédi au Tutorat Niçois qui est une expérience incroyable, et qui m'a permis de découvrir tout pleins de personnes incroyables !!!