

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

PARTIE 1

Bonjour à tous et bienvenue pour ma première fiche de santé environnementale (et probablement de l'année). On commence sur un cours assez long, découpé en 2 parties (la deuxième partie sera faite par ma co-tut Alice) et qui peut paraître vraiment indigeste au premier abord (pas mal de par cœur désolé...) mais je crois en vous, vous finirez par le maîtriser sur le bout des doigts. PAS D'IMPASSE, c'est un cours que le prof affectionne particulièrement, étant donné qu'il est endocrinologue, donc BOSSEZ-LE (oui c'est un coup de pression).

Lorsque l'on parle de **perturbateurs endocriniens**, on parle d'un ensemble de molécules très différents et principalement **produites par l'industrie chimique, exogènes à notre organisme**, elles ne sont pas nouvelles dans leur description scientifique puisque l'histoire commence...

I) LÀ OÙ TOUT A COMMENCÉ



A) Le DDT

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 et de ses propriétés insecticides en 1948.

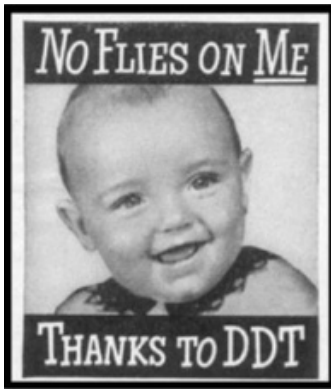


Le prix Nobel a permis d'utiliser à très grande échelle le DDT, notamment dans les **cultures agricoles** et **l'agroalimentaire** en général.

Rachel Carson, une **zoologiste** américaine considérée comme le **pionnier des mouvements écologistes** aux EU, 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 (de rapaces surtout) 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'oisillons avait presque disparu car 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 qui contaminent donc tout le sol et tous les arbres, ce qui donnait une **contamination directe des œufs**. Elle a ainsi fait le lien avec **l'intoxication de ses oiseaux**, de plus ça collait avec ce qui se passait aux États-Unis puisque le DDT était le produit en vogue.



À tel point que l'on voit une publicité de colliers pour enfants appelée le "drapeau noir" qui empêchaient les piqûres de moustiques et qui étaient pleins de DDT (les enfants mordillant leur collier, on avait une **imprégnation orale et un contact cutané permanente...**). Rachel Carson en avait informé les autorités ce qui n'a mené à rien...

B) Quelques observations des conséquences du DDT

D'autres observations viennent de Floride, près d'Orlando : une usine a déversé tout son contenu de production (notamment du **DDT ++**) 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**. Chez ces reptiles il a été mis en évidence une **baisse de la fertilité** : ils avaient **moins de spermatozoïdes**, des **micropénis** et des **anomalies testiculaires** comme les **cryptorchidies** (les reptiles n'ont pas vraiment de cryptorchidies mais cela y ressemblait) .

La même contamination a eu lieu dans les Everglades en Floride avec des **dérivés du DDT** (DDE, méthoxychlore) et des **métaux lourds** (mercure), ce qui a entraîné une **baisse de la fertilité** cette fois-ci chez des **mammifères**, chez les panthères précisément, une **diminution de fertilité chez les mâles** (testicules cachés, qui ne sont pas descendus durant la vie in utero, en intra-abdominal ils ne sont pas à la bonne température pour produire des spermatozoïdes, cf BDR). On a donc pu voir les effets que pouvait avoir le DDT sur les espèces animales et on a commencé à parler de **composés reprotoxiques +++**. (= *toxiques pour la reproduction, c'est vraiment dans le nom*)

On s'est beaucoup intéressés 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 (un mollusque), qui s'accrochait aux coques des bateaux sur les algues. Pour éviter d'avoir des algues sur les coques, on utilise une **peinture qui contient du TBT** (tributylétain) qui contamine les eaux ... on a une **virilisation des femelles** : une **destruction complète des gonades féminine** (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.



On a à faire non pas à une activité oestrogénique cette fois-ci, mais bien à une **activité androgénique**. On a pu mettre en évidence des **anomalies génitales (démasculinisation)** dans le règne animal chez énormément d'espèces, alors qu'à priori ils **ne devraient pas être exposés à ce genre de polluants** (DDT, PCB carcinogènes, perfluorés qu'on retrouve dans les textiles et accessoires culinaires...) On parle de **polluants éternels ++** qui contaminent **plusieurs années** et leur présence dans le règne animal a éveillé la curiosité de certains médecins qui voient ce type d'anomalie chez certaines populations exposées à la pollution.

C) Définition

Théo Colborn, endocrinologue qui travaillait chez des enfants qui avaient des **anomalies génétiques** rares, notamment des anomalies thyroïdiennes, a évoqué que peut-être ces anomalies n'avaient **pas un lien génétique mais environnemental**. Le terme de **perturbateur endocrinien** (endocrine disruptor) est né en **1991** lors de la **conférence de Wingspread**. en français on ajoute la notion environnementale au terme "**perturbateurs endocriniens environnementaux**."

L'étude des perturbateurs endocriniens a continué après les travaux de Rachel Carson, et notamment grâce à Théo Colborn. 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. Les États-Unis ont donc très rapidement été à jour sur ce terme de perturbateurs endocriniens.

La problématique des perturbateurs endocriniens est leur définition, à ce jour on utilise la **définition de l'OMS :**

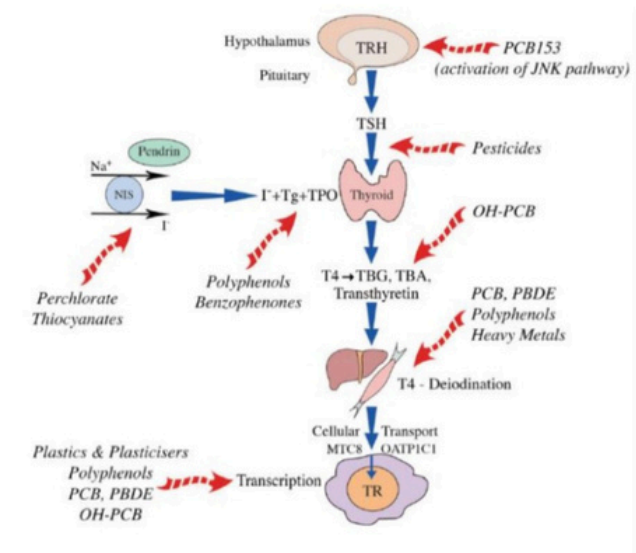
“molécule exogène à l'organisme qui va être capable de mimer ou bloquer l'action d'une hormone endogène, entraînant un effet néfaste chez l'individu ou dans sa descendance, via un mode d'action endocrinien bien démontré.”

Cette définition pose pas mal de problèmes comme on le verra par la suite ...

En termes scientifiques:

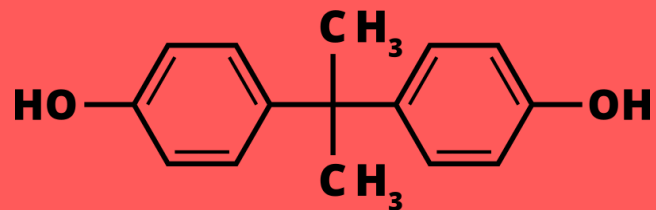
Un perturbateur **peut faire tout ce que fait une hormone dans notre corps : lier tous les récepteurs naturels des hormones ou autres récepteurs membranaires ou nucléaires**, ils peuvent aussi **se lier à des protéines de transport de ces hormones ou à des enzymes**. Ils vont donc **moduler l'effet de l'hormone sur le corps**, on dit qu'ils **miment** ou **bloquent** l'action des hormones de manière **illicite**, à la fois dans l'espace et dans le temps ce qui est une des problématiques majoritaires pour évaluer les conséquences de l'expositions aux perturbateurs endocriniens.

Exemple : l'axe de régulation de la thyroïde, assez simple dans la fonction endocrine : L'hypophyse sécrète de la TSH, qui stimule la thyroïde qui va sécréter des hormones T4 et T3, qui bloquent le fonctionnement de l'hypophyse pour ne pas que le système s'emballe. Chaque flèche rouge correspond à une cible d'action potentielle des PE (incorporation de l'iode, prot de transport, thyroïde ...). On est donc bien au-delà de la définition décrite par l'OMS...
Pour ce schéma, pas besoin de l'apprendre par cœur, c'est trop compliqué, ne perdez pas votre temps.



Dans les PE on a pleins de molécules qui sont listées, on a une **liste officielle de l'ANSES** qui a été publiée et contient **906 substances** soit avérées soit suspectes soit présumées. On en retrouve globalement partout autour de nous, et le plus connu à ce jour est le **bisphénol A ++** qui a été très médiatisé.

Le **bisphénol A** est une toute petite molécule qui ressemble aux oestrogènes (un **substitut des oestrogènes**), elle a 2 fonctions hydroxyle, 2 cycles hydro-carbures, avec une fonction phénol et 2 groupes méthyles au milieu qui **peuvent polymériser** en un énorme polymère stabilisé par des ponts esters. (*pas vraiment besoin d'apprendre la structure par cœur, on est pas en biochimie (dédi à Lauredose)*)

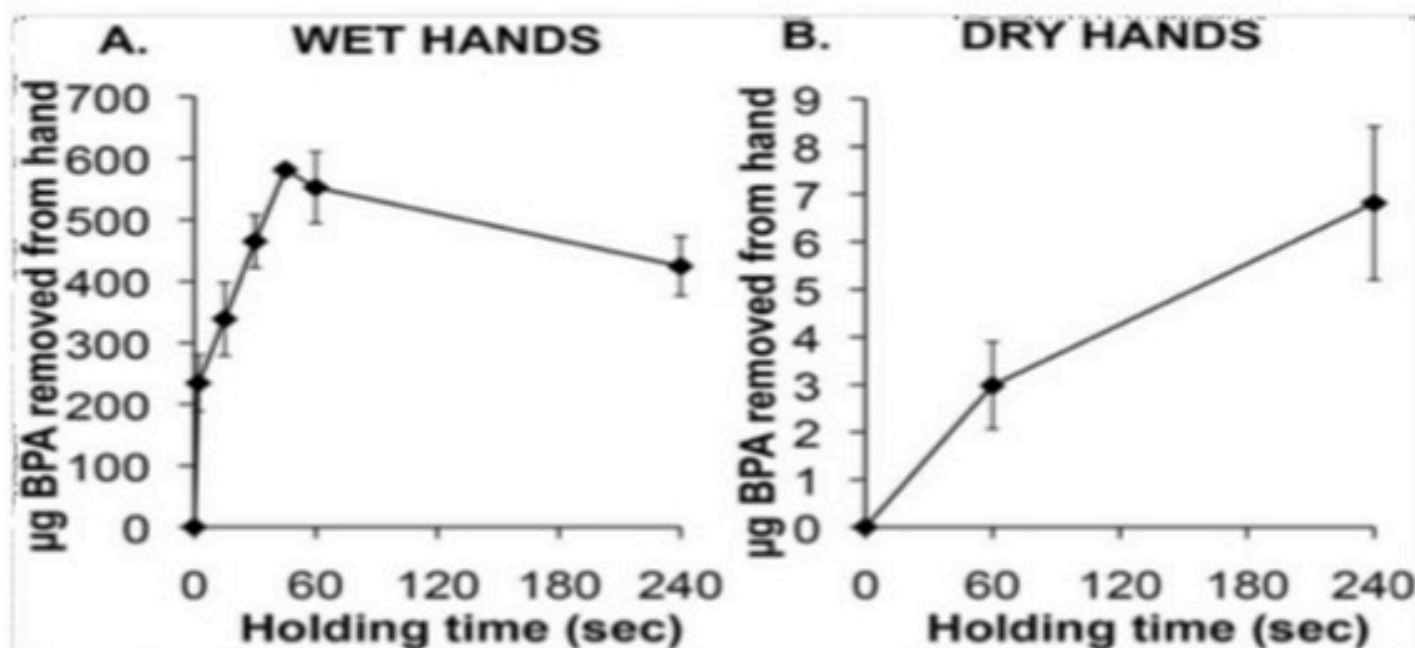


Cette molécule a un **comportement de plastique**, elle est très **résistante** et a été très utilisée par l'industrie, notamment dans l'impression des **tickets de caisse**, la base était en bisphénol A à laquelle on ajoute des pigments puis en le chauffant, les ponts esters se cassent et les pigments du ticket de caisse se libèrent et figent le ticket dans son état final. C'est d'ailleurs grâce à cet exemple que le bisphénol A a été régulé car ce ticket était un score de **contamination majeure** (*essayez de regarder sur les tickets de caisse, il y a souvent écrit "papier garanti sans bisphénol"*).



Pourquoi a-t-il fallu réguler le bisphénol A ?

Tout simplement car on a un passage cutané de cette molécule très important et très rapide, qui atteint le niveau plasmatique de notre organisme. **La peau peut-être un vecteur très important pour le bisphénol A +++.**



Le diagramme de gauche montre la pénétration avec des **main 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**.

Le diagramme de droite 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.

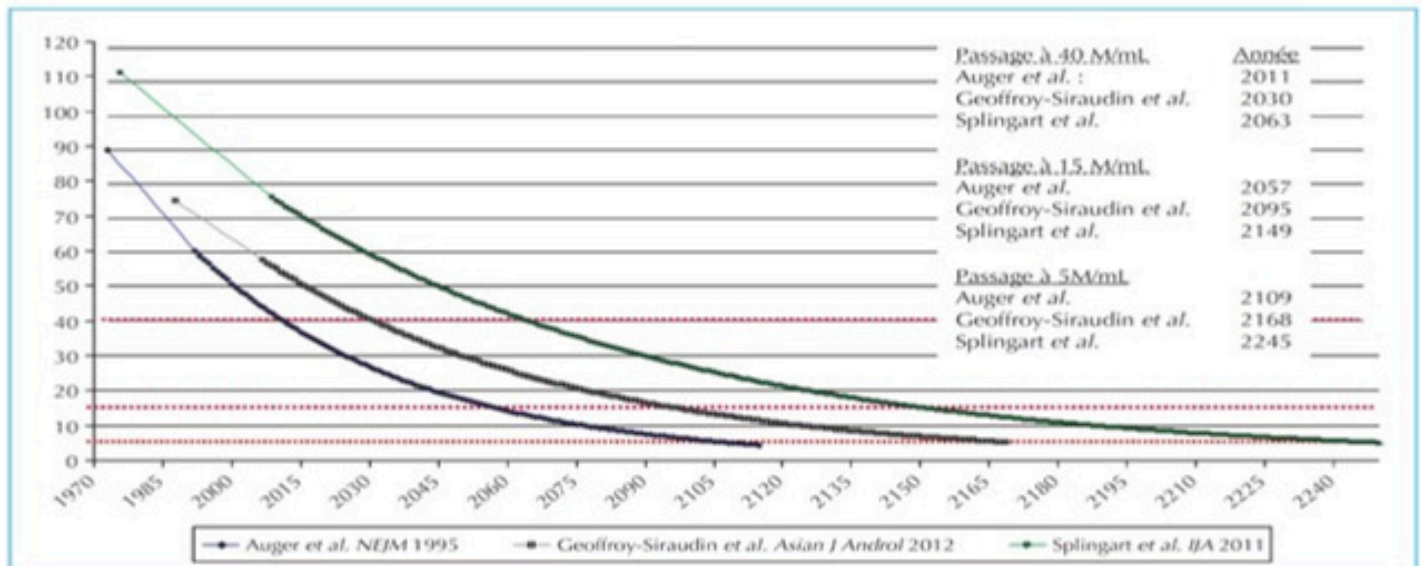
➔ La peau n'est donc non **pas une barrière mais bien un vecteur ++**, et cette exemple a permis de réguler au niveau européenne l'utilisation du bisphénol A.

II) PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPRODUCTION MÂLE

Comme on l'a dit auparavant, l'activité des perturbateurs endocriniens se concentre sur l'activité des tractus reproducteurs, ce sont donc des molécules reprotoxiques, et on a essentiellement recueillis des données chez le mâle.

A) Quantité spermatique





Ici on a une **évolution de la quantité de spermatozoïdes dans l'éjaculat** depuis les années 70 jusqu'à 2240. L'étude a été réalisée 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 (quantité de spermatozoïdes dans le sperme) dans les années à venir dans l'espèce humaine.

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

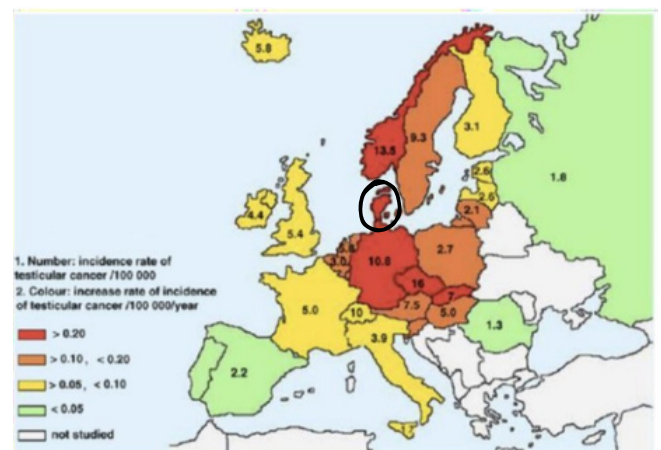
En rouge (pointillés), c'est la barre à partir de laquelle il n'est plus possible d'avoir un enfant de manière naturelle. On est obligés d'avoir recours à une **assistance médicale à la procréation** et à une **fécondation in vitro**.

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

On a donc une problématique de quantité et qualité spermatique, ce qui en est principalement la cause est le **cancer du testicule, notamment au Danemark ++**. (on va le revoir juste après)

B) Cancer des testicules au Danemark

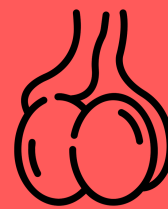
Les études principales sur le sujet ont été menées au **Danemark**. Ce pays a une **particularité épidémiologique**, car c'est celui avec le **plus fort taux de cancer des testicules +++**. Les chercheurs danois se sont donc intéressés à l'origine de ces cancers. D'un point de vue cartographique, en Europe, le cancer des testicules est centré sur la Norvège, le Danemark et l'Allemagne. Ici on a quelque chose de **radiaire depuis le Danemark** (je vous l'ai entouré).



De plus, si l'on compare les résultats du Danemark avec ceux de la **Finlande** (ou le taux de cancer est faible), **on s'attendait 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**. Or, 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**. (*bizarre tout ça...*)

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 se sont de plus concentrés sur les différentes **anomalies de la population** qui sont au nombre de quatre et qui sont le plus souvent **en lien avec ces anomalies spermatiques : ++**

- **Cancer des testicules** (après la puberté),
- **Hypospadias** (anomalies de positionnement de l'urètre qui devient sur la face dorsale de la verge),
- **Cryptorchidie** associée,
- **Anomalies du spermogramme**.



Une hypothèse a été faite selon laquelle ces anomalies surviennent très précocement dans la vie in utero et probablement en lien avec **non pas des molécules anti-androgéniques mais œstrogéniques**, car les œstrogènes ont une **importance dans la division des spermatogonies**.

Explication (rappel BDR que vous reverrez sûrement): les œstrogènes sont les meilleurs anti-gonadotropes chez le garçon : cela va bloquer la FSH et la LH. Leur présence va 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) ++** (*on va également le revoir dans les prochains cours*) qui provoque 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 spermatiques (problème de spermogramme)**. À la suite de grandes études, **on voit :**

- un **gros risque d'hypospadias** (10x celui de la population générale),
- un **grand risque de cryptorchidie**,
- un **risque de cancer des testicules** qui n'est **pas significatif**.

Lorsqu'on regarde les travaux dans la littérature à propos de la **dysgénésie testiculaire**, les enfants **exposés in utero au distilbène** ont un **sur-risque de ces anomalies** évoquées précédemment et lorsqu'on s'intéresse aux petits enfants qui n'ont pas été exposés in utero, ils sont également sujet à un **risque augmenté de l'hypospadias et de cancer** donc tout se passe in utero. On reviendra sur ce concept de programmation fœtale : **à l'intérieur du placenta nous sommes déjà exposés à des PE**.

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)	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]
Congenital defects in sons Congenital defects in daughters Heart defects	OR 1.53 (1.04–2.23) OR 4.56 (1.27–16.34) OR 4.56 (1.127–16.34)	} Means of control?	

Ce sont les **effets transgénérationnels des perturbateurs endocriniens ++**. Ces effets transgénérationnels ne concernent pas toutes les molécules. C'est le cas pour le **distilbène** (DES) et le **bisphénol A**. (*en vrai les tableaux comme ci-dessus, les schémas / graphiques etc sont pas très utiles dans ce cours, tout est expliqué dans les textes donc ne vous attardez pas trop dessus, lisez surtout les explications*).



C) Imprégnation au bisphénol A du sang du cordon

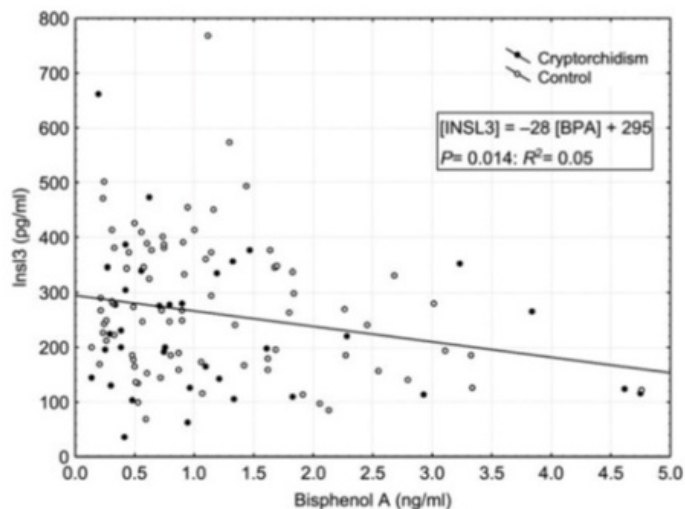
L'équipe du professeur Chevalier a tenté de mesurer ce qui se passait en termes d'imprégnation au bisphénol A. Le bisphénol A est un **œstrogène de synthèse ++** (*on le rappelle mais c'est important surtout pour retenir les pathologies associées à l'exposition*). Chez les adultes, il y a 2,5ng/mL de 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** (les 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.

Au sang du cordon, on retrouve **directement dès la naissance 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**. 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'effet sanitaire 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 +++**. Quand le bisphénol A augmente, **INSL3 diminue donc plus de cryptorchidie**.

Rappel de la BDR (encore 🧠) : Il y a 2 parties de migration du testicule, la 1ère est abdominale, elle est liée à l'hormone INSL3 dont la synthèse est bloquée par le bisphénol A (le bisphénol A est antagoniste de INSL3). Le bisphénol A est donc un facteur de cryptorchidie dans l'espèce humaine. (retenez vraiment ça : bisphénol A = augmentation du risque de cryptorchidie +++).



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

Pas très important en vrai (comme je l'ai dit, ne perdez pas trop votre temps à apprendre les graphiques, c'est un peu inutile...)

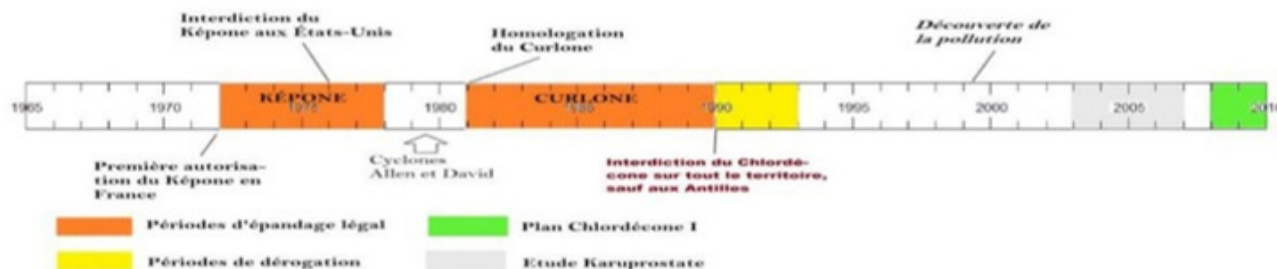


D) Le chlordécone

Le **chlordécone (un insecticide)** est à l'origine d'un **scandale sanitaire** porté par la France notamment aux **Antilles françaises** en Martinique et en Guadeloupe, qui sont 2 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 fraises). 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 première fois aux États-Unis** sous le nom de Kepone. Les États-Unis ont **interdit cette molécule dans les années 90** en raison d'une **toxicité hématologique et rénale** car des travailleurs d'une usine ont développé des **leucémies aiguës** et des **insuffisances rénales.**

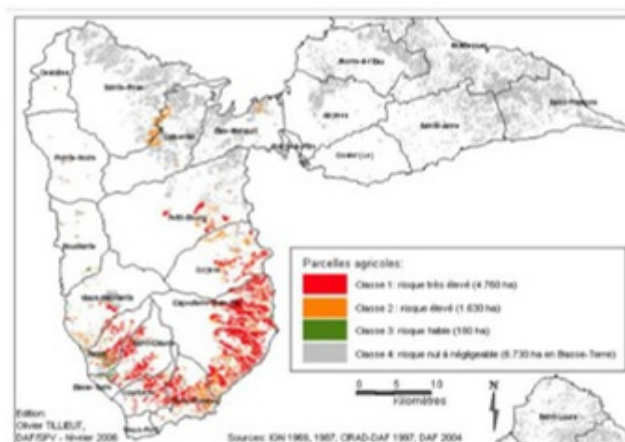
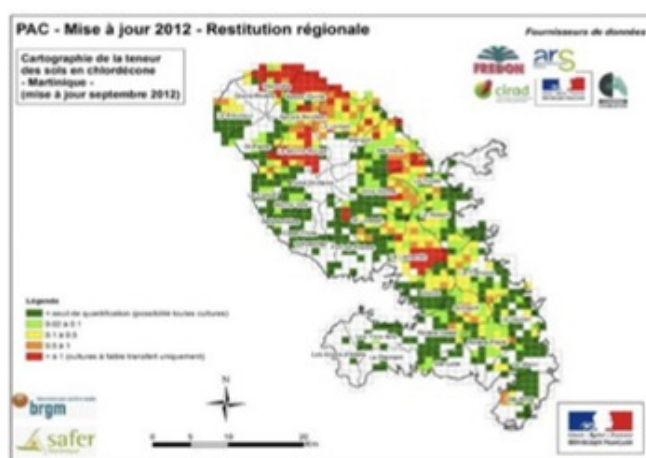
Aux Antilles, son utilisation a continué sur des périodes dites « **d'épandage légal** ». Des périodes de dérogation ont aussi été mises en place ce qui a permis l'utilisation du Chlordécone aux Antilles **jusqu'en 1993** et de manière **beaucoup plus ponctuelle jusqu'en 2000.**



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 ++++**

Ça vraiment on le retient bien: **CHLORDÉCONE = CANCER DE LA PROSTATE**

Les premiers scientifiques à avoir remarqué cette surincidence 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 surincidence un **effet ethnologique et non épidémiologique**. Néanmoins, si 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%** (cf: *biostats (force à vous pour cette matière du démon)*). C'est à ce moment qu'ont eu lieu les premières alertes. Cependant, les Antilles étaient déjà **largement contaminées** puisque la chlordécone avait été utilisée sur des régions très importantes de production de banane. 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 **demi-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).

Récemment, il a été montré un **risque de récurrence même après traitement**, c'est aussi pour ça que la population est **encore exposée**, il y a un enjeu de santé publique pour éviter ce risque qui n'est **pas seulement centré sur le cancer de la prostate**.



III) PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPRODUCTION FEMELLE

On a tardé à avoir des observations dans le sexe féminin, mais si on regarde ce qui s'est passé avec la problématique du **distilbène** on a mis en évidence des **malformations utérines**, des **anomalies du vagin** notamment l'**adénocarcinome du vagin typique de l'exposition au DES**, des **problèmes de fertilité** et un **sur risque du cancer du sein presque multiplié par 2**.

Le DES n'est **pas la seule molécule liée à ce risque carcinogène**.

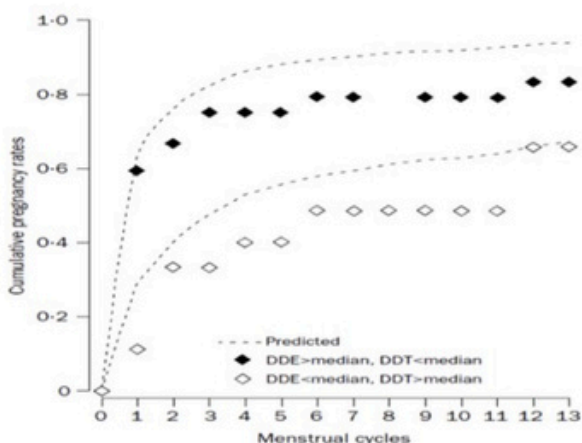
A) Cancer du sein



L'accord de CHDS en Californie aux débuts des années 60 a permis au-delà de 50 années de suivi de mettre en évidence que les filles qui ont le plus été **exposées in utero au DDT et à ses dérivés** sont celles qui ont le **plus de risques de développer un cancer du sein**, et ceci a aussi été rapporté pour les **TCB** qui sont des **carcinogènes** ou encore le **bisphénol A** : on a donc une **promotion tumorale** car pour l'instant **on ne peut pas dire que c'est une initiation tumorale** mais bien une promotion. L'autre effet qui lui a été très bien décrit dans la littérature, quand on expose des petites filles à des **œstrogènes** elles vont se **différencier plus rapidement** et donc avoir une **puberté précoce** : apparition d'un **bourgeon mammaire**, de **règles avant 8-10 ans...**

Ainsi les médecins confrontés à une puberté précoce regardent en premier lieu une précédente exposition à des perturbateurs endocriniens.

Concernant la fonction ovarienne : cela a été plus difficile à mettre en évidence car les études provenaient de populations qui étaient en centre d'infertilité (population biaisée). Si on regarde les données on voit que chez les patients les plus exposés on a une **augmentation du délai à concevoir** (on met du temps à tomber enceinte) mais **pas de notions sur la capacité ovocytaire**.



Cohorte CHDS:

289 filles âgées de 28 à 31 ans, nées entre 1960 et 1963

Taux de grossesse diminué de 32% tous les 10 microg/L de DDT dans le sérum maternel

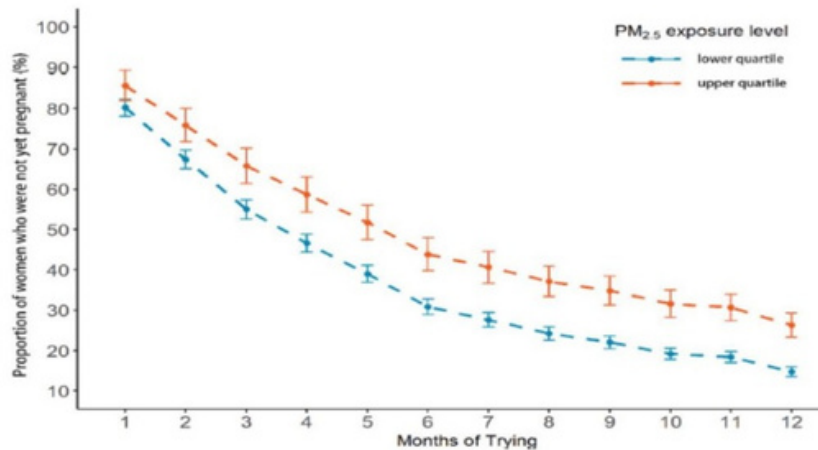
Effet anti-androgénique ?

Encore une fois, les graphiques ne sont absolument pas à apprendre par cœur, retenez les infos importantes mais ne perdez pas votre temps pitié !!

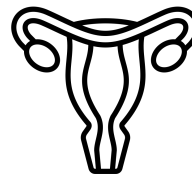
B) Natalité en Chine



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**.



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 (*on remarque donc que les populations les plus exposées sont celles qui ont le plus de mal à tomber enceinte, c'est ce qu'on vient de dire*).

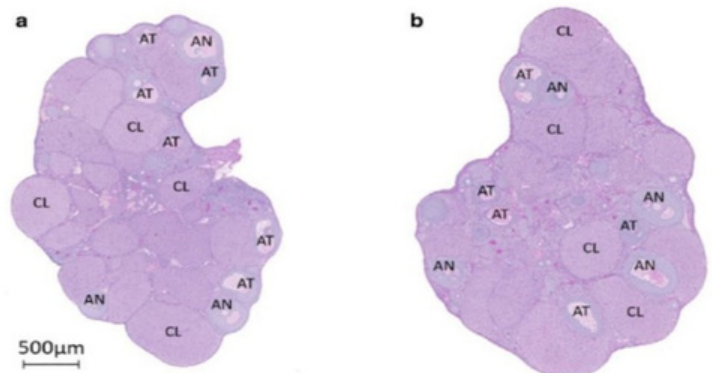


C) Effets du chlordécone sur les ovaires

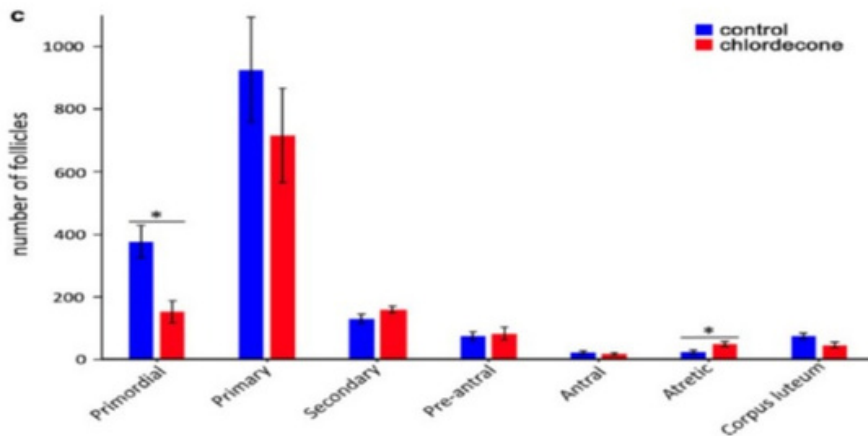
On a très peu d'éléments sur l'ovaire et l'un des exemples les plus flagrants est celui du **chlordécone** (*qui donne un cancer de la prostate chez les hommes ++*). Celui-ci a montré une **toxicité ovarienne**.

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, encore*), 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 mais surtout **moins de follicules primordiaux (follicules de réserves) après exposition au chlordécone**.



On a donc un véritable impact sur le capital folliculaire +++ (voir graphique page suivante)



Ici, on voit bien la différence entre le nombre de follicules chez les femmes exposées (en rouge) et chez les femme non exposées (en bleu): si elles sont exposés au chlordécone, leur capital folliculaire est diminué par rapport aux femmes non exposées (j'espère que vous avez compris depuis le temps qu'on le répète).

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** (cf: *biocell*).

C'est une modulation au niveau des histones de certains gènes au niveau de groupes méthyles, qui vont entraîner l'atrésie prématurée des follicules primordiaux et expliquent cette baisse de réserves.

Dans la suite du cours on verra qu'il **n'y a pas que le tractus genital qui est touché par les perturbateurs endocriniens**. (c'est ce qu'on va voir ensuite, surtout dans la partie 2)

On s'intéresse maintenant aux **pathologies métaboliques**:

IV) LE DIABÈTE DE TYPE 2



Un des grands **phénomènes épigénétiques** liés à notre alimentation est le **diabète de type 2**. C'est une maladie qui est classée dans les **maladies dégénératives liées à une anomalie d'action de l'insuline sur son récepteur**. C'était une maladie souvent liée à des gens **obèses**. Sa prévalence a commencé à augmenter à travers le monde et **évolue très rapidement**.

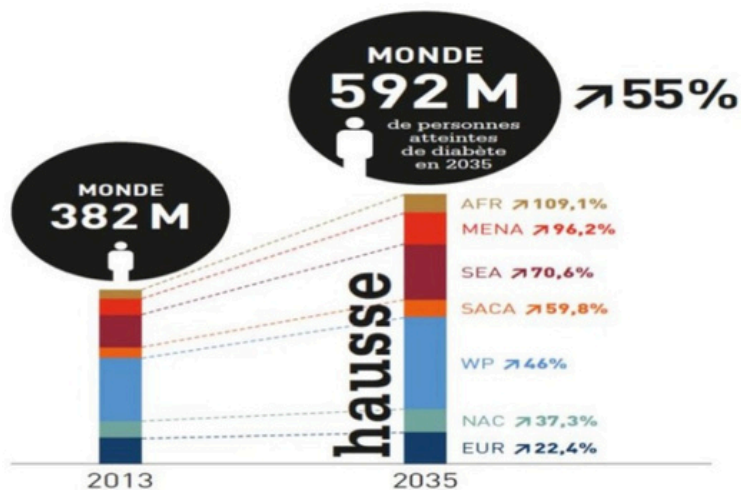
Quelques chiffres : (je suis pas sûr que le prof les fasse tomber mais dans le doute faut les apprendre, désolé... 😞)

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 **536 millions** de patients diabétiques à travers le monde on avait donc déjà **dépassé les prévisions et les projections de l'OMS** d'ici 10 ans qui seraient aux alentours de **850 à 950 millions** de diabétique à travers le monde (15% de la population mondiale).



Ce schéma reprend les chiffres dont on a parlé sur la page d'avant.







Certains continents emportent la prévalence, notamment **l'Asie du Sud-Est** et **l'Océanie**.

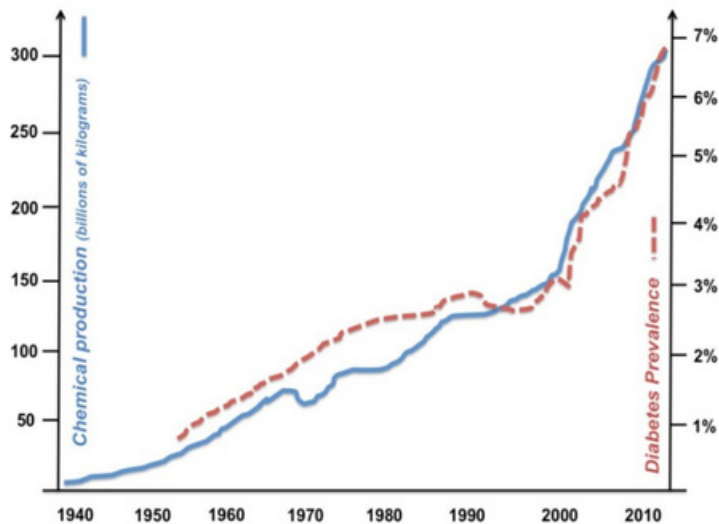
Jusqu'en 2015, on pensait que **l'obésité était le seul facteur de risque du diabète de type 2** et que les prévalences de ces deux maladies étaient liées. En effet, le continent **Nord-américain** est **extrêmement touché par l'obésité** comme les **états du Golfe** et en moindre l'Amérique du Sud et l'Europe. Néanmoins, on a vu précédemment que **l'Asie du Sud-Est et l'Océanie étaient les principaux concernés par le diabète**, ce qui n'est pas le cas pour l'obésité.

Il existe des **facteurs de risques bien connus du diabète de type 2** :

Nous sommes passés de chasseurs cueilleurs à **ultra sédentaires** (réf du prof a Homer Simpson), les **facteurs de risques principaux** sont :

- **L'hérédité** 
- **L'obésité** 
- **L'âge avancé** (plus on prend de l'âge, plus on a de chances de développer un diabète de type 2) 
- Les **antécédents de diabète pendant la grossesse** (surtout) 

On sait que **tous les patients diabétiques du type 2 ne sont pas tous obèses**, il y a donc d'**autres pathologies** qui pourraient expliquer l'augmentation de sa prévalence à travers le monde. **L'environnement a été mis en avant** notamment sur le côté **alimentaire et sédentaire**, les **produits ultra transformés** ont été ciblés pour leur mauvaise qualité mais peu pour les molécules polluantes qu'ils apportent. Certains auteurs ont regardé ce que donnaient ces **produits chimiques** en regard de la prévalence du diabète de type 2.



Par exemple, sur ce schéma, on peut voir que la courbe de production des produits chimiques aux États-Unis après la deuxième guerre mondiale se superpose avec la courbe de prévalence du diabète de type 2. On pourrait ajouter la courbe de l'obésité et on aurait une troisième courbe superposable, on pourrait dire que l'un explique l'autre donc supposer que la production de produits chimiques et le diabète entraîne de l'obésité, or ce n'est pas le cas. C'est un **facteur de confusion ++**.

Désolé je vais vous balancer un pavé là... Alors on se concentre, c'est bientôt fini :

D'autres études récentes ont montré que **certains pesticides comme le DDT** pourraient être liés à **l'augmentation de cette prévalence**, l'utilisation des **plastiques**, les **additifs alimentaires**. A contrario les **engrais fertilisants n'auraient que peu d'impact sur la prévalence**.

Les équipes américaines ont chiffré les données d'Europe du Nord pour calculer le coût de prise en charge de santé de la pollution. Il y a environ **42 000 cas d'obésité infantile par an liés seulement au bisphénol A**.

Pour le **DDT** et son métabolite, on est à **30 000 cas de diabète de type 2** chez l'adulte par an en Europe.

Pour les coûts de santé, on dépasse le milliard d'euros pour l'Europe en ce qui concerne l'obésité et un peu le diabète. **Ne pas se préoccuper de la pollution serait donc une grave erreur financière** pour les politiciens.

Il y a des arguments qui **lient l'obésité et le diabète à la pollution** notamment des **incidents aigus d'exposition** 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 va le revoir dans les prochains cours*)

On a la même chose avec **l'agent orange de la guerre du Viêt 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**.

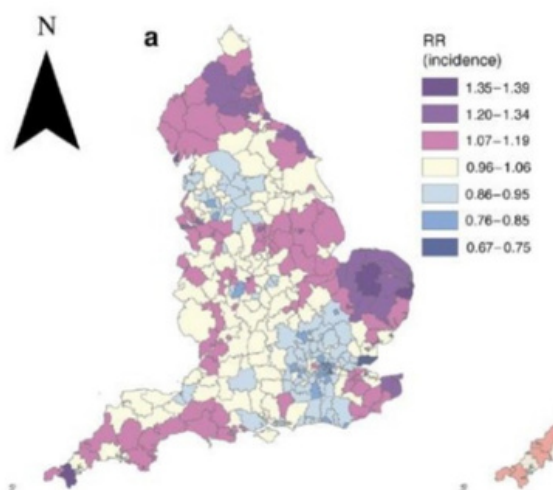
Pour cette partie, je conçois qu'elle soit un peu chiant à apprendre, mais retenez surtout que l'exposition à certains produits chimiques (DDT, bisphénol A, dioxine, PCB...) causent un sur risque de diabète de type 2, c'est vraiment la notion principale qu'il faut comprendre. Si vous arrivez à tout retenir, c'est l'idéal mais essayez d'apprendre en priorité les infos les plus importantes, surtout que vous avez déjà beaucoup de travail, notamment au S2...

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).

En dehors de ces accidents il est difficile d'utiliser des données épidémiologiques car les populations sont très exposées et donc les **groupes fortement biaisés**.

Cohorte de Nahes au début des années 2000 : a mis en évidence que **ceux qui avaient les plus fortes concentrations urinaires en bisphénol** avaient le **plus grand risque de développer un diabète**. Et lorsque l'on sépare selon les IMC, on voit que ceux qui ont le **poids le plus normal ont le plus de risque de diabète**, ce qui veut dire que **si on enlève les autres facteurs de risques**, et bien les **polluants ont un rôle très important**.

Le **diabète de type 1 est plutôt celui de l'enfant ++** on a cherché une **cause environnementale** car sa distribution est non uniforme à travers le monde, mais plusieurs **facteurs de risques** ont été incriminés et le plus pertinent à ce jour serait la **pollution**, les données anglaises ont permis de le confirmer.



Le cluster d'exposition est lié à une **forte pollution atmosphérique**, notamment **l'exposition aux particules fines**. On avait dans ces zones une **sur incidence du diabète de type 1** avec une pollution aux particules fines et notamment au dioxyde d'azote.

L'autre problématique du diabète est celle 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 est 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.

Le diabète de type 1 est donc sûrement lié à la pollution atmosphérique +++ (*j'espère que vous l'avez compris...*).

Voilà, c'est la fin de votre 1er cours en santé environnementale !!! (*Bon y'a encore la partie 2...*)
Je conçois totalement qu'au premier abord, ce cours est vraiment pas agréable, il y a beaucoup d'infos (dont un certain nombre qui sont pas bien passionnantes...), mais avec de la répétition et de l'entraînement, ça va finir par rentrer, vous allez peut-être même finir par le trouver intéressant !

Maintenant, sur une note plus positive, les dédis :

Ce cours m'a donné faim donc ça va être des dédis alimentaires, plus particulièrement les choses que j'aime alors que tout le monde déteste :

Dédi aux champignons, matin midi et soir, je comprendrais jamais les gens qui aiment pas

Dédi au poulpe/calamar

Dédi aux tripes/abats/andouillette : oui ça pue mais le goût rattrape tout

Dédi aux endives (cruées seulement, cuites c'est immonde)

Dédi aux beurre que je peux manger seul sans problème 🐷

Dédi à la choucroute 😊

Dédi aux choux de Bruxelles trop sous côté

Dédi au fromage, notamment le roquefort

Maintenant les choses que j'aime pas :

Anti-dédi aux yaourts aux fruits, d'autant plus ceux avec les bouts dedans c'est à vomir

Anti-dédi aux figues, le fruit du diable

Anti-dédi à l'eau pétillante ça a un goût d'eau de mer

Anti-dédi au lait seul

Anti-dédi aux fruits séchés (raisins secs, abricots secs, pruneaux) à gerber

Anti-dédi au ketchup (la mayo le tabasse)

Anti-dédi à la noix de coco

Anti-dédi au chocolat noir 90%

Anti-dédi à la réglisse (comme tout le monde)

Anti-dédi au kombucha, arrêtez de faire semblant d'aimer svp

Anti-dédi à Janna