

## PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET SANTÉ HUMAINE - II

Intro : Le tissu adipeux a été considéré comme un tissu inerte, et pourtant, il joue un rôle important face aux perturbations car il agit comme une glande endocrine et est très bien régulé.

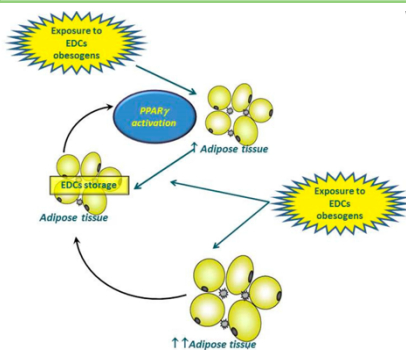
### 1/- LE TISSU ADIPEUX

#### A) Son rôle

Le tissu adipeux est un **organe endocrine** protecteur !

S'il y a une exposition aiguë à un polluant (=contamination chimique) il y a une stimulation de la lipogenèse. Cela entraîne le stockage dans le gras des produits qui ressemblent aux stéroïdes.

**Endocrine** : Qui sécrète quelque chose (*surtout hormones*) vers l'intérieur du corps.



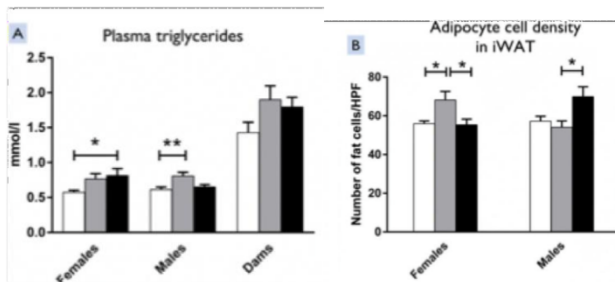
**Problématique** : Si exposition → augmentation lipogenèse → augmentation tissu adipeux MAIS beaucoup de perturbateurs endocriniens sont lipophiles ⇒ PE rentrent dans adipocytes → stockage → renvoie un signal de différenciation... = **cercle vicieux** !

➤ PE active la différenciation adipocytaire et augmente le volume du tissu adipeux = **OBÉSITÉ**

!/\ Chez les patients obèses la prise de poids n'est pas seulement due à la balance énergétique ⇒ peut être liée à une exposition aux polluants !

**Expérience** : exposition in utero de rongeurs au bisphénol A

Si l'exposition se fait au niveau des tissus adipeux les effets sont différents selon le sexe



Femelle = + touchée par des faibles concentrations (*gris*)

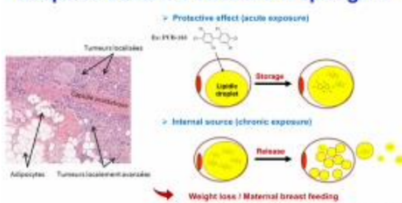
Mâle = + touché par des fortes concentrations (*noir*)

⇒ Le tissu adipeux a un effet **protecteur** en piégeant les polluants

**MAIS** quand il va sécréter des hormones et faire la lipolyse il va libérer les PE et donc possiblement des modifications cellulaires (*lors d'un amaigrissement ou allaitement...*)

**Exemple** : Prostate

#### Adipose tissue: a maleficent sponge ?



Il y a du tissu adipeux viscérale autour de la prostate (*glande mammaire chez la femme*). Comme ce n'est pas un tissu inerte il peut relarguer des PE (*comme une éponge*). Les PE vont aller vers les cellules à proximité et dans le sang : si adipocyte = différenciation MAIS SI tissu carcinogène (*qui peut être cancérogène*) = possible développement de **cancer**

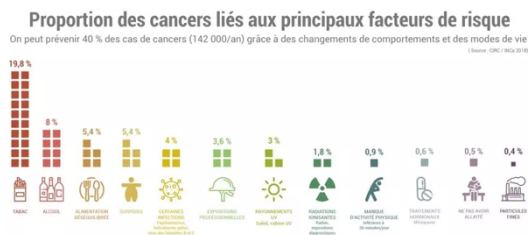
2 façons de se contaminer :

**Lipolyse** : perte rapide de poids (5-10kg), relargage du contenu des adipocytes dans la circulation sanguine

**Allaitement** : la fabrication du lait utilise le tissu adipeux du sein. Pas d'interdiction d'allaiter mais faire attention à ce qu'on mange dans les jours précédents car le lait peut être contaminé.

## B) Obésité et risque de cancer

Tout cela explique pourquoi dans les cas d'obésités on a une augmentation du risque de cancer



L'obésité (est lié à différentes pathologies cardiovasculaires) est le **4ème facteur de cancer évitable** derrière en 1<sup>er</sup> le tabac et en 2<sup>ème</sup> l'alcool (qui représentent 1/3 des causes environnementales de cancer à eux 2 !)

→ Si on limite l'obésité on diminue les risques de cancer. Les décès du aux cancers chez les personnes en surpoids de plus de 50 ans sont de **20% chez les femmes (1/5)** et de **14% pour les hommes (1/6)**

## Expérience laboratoire :

Exposition d'adipocyte au polluant puis récupération 4j après de ce qu'ils sont capables de sécréter. Exposition de cellules tumorales au PE récupérer → Prolifération des cellules cancéreuses ⇒ augmentation des cancers du au relargage des adipocytes

## C) Qui sont les personnes les plus sensibles ?

➤ Théorie de la programmation fœtale de David Barker

Recherche de facteur in utero prédisposant aux surmortalités cardiovasculaires

### Opposition :

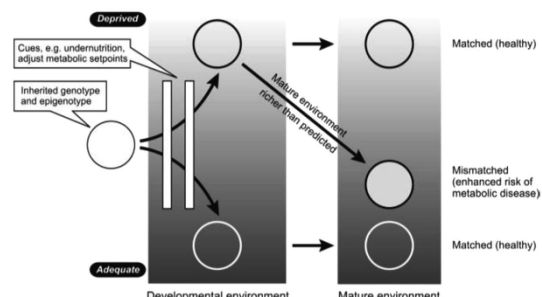


- Enfant **macrosome** (+4kg à la naissance) → possible diabète/obésité pendant la naissance = + chance de développer des maladies cardiovasculaires à terme.
- Enfant **hypotrophe** (-2,5kg) → développe + de tissu adipeux dans les 1<sup>ères</sup> années pour rattraper le retard pondéral.

1<sup>ère</sup> hypothèse : enfant macrosome ont + de surrisque cardiovasculaire

Réalité : Surmortalité chez les enfants hypotrophes !

➔ Théorie du mismatch/phénotype d'épargne



Dépend de l'environnement lors de la grossesse :

- **Bon** environnement (*sans carences*) ET qu'on y reste : pas de pb
- **Mauvais** environnement (*stress et carences*) ET qu'on y reste : pas pb
- **Mauvais environnement** pendant la grossesse MAIS milieu normal après = **développement pathos** car *PAS programmé pour vivre dans ce type d'environnement !!!*  
⇒ **C'est la programmation fœtale**

Très tôt dans la vie on peut influencer le mode de vie future

**Expérience :** exposition in utero de rongeur au DES

Les rongeurs exposés sont plus gros que les non exposés : le DES induit une obésité in utero

!/\ les souris obèses mangent AUTANT que les autres -> **SANS lien avec l'alimentation**

2 hypothèses pour Reprogrammer son mode de vie :



- **Syndrome de Cushing** : excès de corticoïde -tumeur surrénalienne/exposition pendant la grossesse- + petit à la naissance, prématuré, diabétique, hypertendu. Obésité à la ceinture (*androïde*) et au placenta

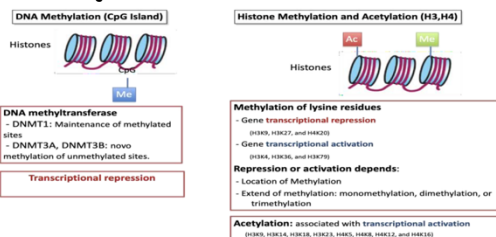


11βHSD2 Cortisol → Placenta bloque avec l'enzyme 11βHSD2 le cortisol pour pas contaminer le fœtus

Si le mécanisme est saturé alors le cortisol arrive au fœtus et induits les pathologies

- **Épigénétique** : modification du génome : les **ilots accepteurs de méthyls (CPG) éteignent** l'expression d'un **gène**. Donc, + il y a de groupe méthyls + on modifie l'expression des gènes. Les **PE** peuvent influencer le **méthylome** et donc influencer l'expression des gènes.

➤ 2 façons de faire ces modifications avec 2 résultats différents :



1/- **Ajout de Méthyles** sur les ilots CPG : **répression** de la traduction

2/- **Acétylation des histones** : **activation** de la traduction

**En +** : ARN non codant bloque la traduction, en agissant sur l'ARN messenger, pendant la synthèse protéique

**NB** : Ces techniques sont utilisées chez les fourmis et les abeilles !

La princesse s'accouple avec les males. Tous les individus ont la même capitale génétique pourtant seule la reine peut se reproduire... Pourquoi ? c'est la seule à manger de la gelée royale ! La gelée assure sa fécondation contrairement aux ouvrières. A sa mort elle choisit une ouvrière qui mangera la gelée et restaurera ainsi sa gamétogénèse

→ C'est une modification épigénétique induite par la nutrition !

## 2/- PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES ET THYROÏDIENNES

### A) Les pathologies sensibles

#### ➤ Le crétinisme alpin

C'est une maladie décrite très tôt (1800).

Elle consiste à un **retard mental sévère** :  $QI < 70$

et un développement incomplet : petite taille & faciès et mains infiltrées



Cause : carence en Iode qui crée une carence en hormone thyroïdienne = **hypothyroïdie congénitale sévère +++**

Lieu : Auvergne et Alpes (*massifs montagneux*) peu d'apport en iode car peu de consommation de produit de la mer.

Le manque d'iode provoque des pbs de développement thyroïdien chez les enfants et donc des **carences hormonales**.

➔ Le fœtus est protégé par la thyroïde maternelle mais à la naissance plus d'apport donc **plus de développement**

**Le développement du cerveau dépend obligatoirement des hormones thyroïdiennes !!!**

➔ Utilisation de la thyroïde maternelle jusqu'à la **20<sup>e</sup> semaine** avec l'apparition de la **thyroïde**. Le développement du système nerveux lui se fait jusqu'au au 2/3ans !

DONC de l'organogénèse à même après la naissance c'est le **développement du SNC**. La maturation cérébrale se fait de 0 à 2 ans. Si elle se fait dans un environnement défavorable, il y a des conséquences neuro graves.

**Un petit changement hormonal peut provoquer de grave conséquence chez l'enfant !**

⇒ **Différence de 8 points de QI entre une femme traitée et une non !**

### B) Étude thyroïde et QI

En 2007, début d'une étude de cohorte *génération R* au Danemark.

CCL : en fonction du bilan thyroïdien de la mère enceinte, prédiction possible du QI à l'âge de 6 ans et morphologie cérébrale à 8 ans.

Ces courbes sont en U inversé :

[H.thyroïde] moyenne = développement normal

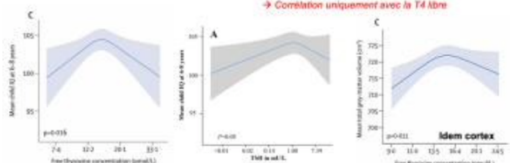
[H.thyroïde] basse/forte = anomalie avec QI altéré  
(et sur le cortex et la sub. blanche)

#### QUELLE(S) POPULATION(S) SENSIBLE(S) ?

Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study

Bilan thyroïdien chez la mère avant 18 SG  
n = 3839 enfants / QI à 6 ans et IRM à 8 ans

→ **COURBE EN U INVERSE**  
→ Perte de 1,4 points pour valeurs basses et 3,8 points pour valeurs hautes  
→ Corrélation uniquement avec la T4 libre



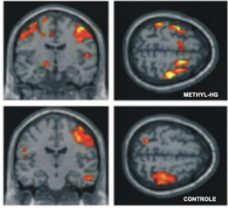
⇒ **Le bilan maternel est extrêmement important**

⇒ L'hormone corrélée positivement est la **T4 libre (réserve)**

⇒ **Δ significatif** (*changement*) car une variation de 4 points de QI c'est beaucoup

¿ *Même impact avec pesticides ?*

**OUIII** même à faible dose !



➤ **Méthylmercure** = métal lourd

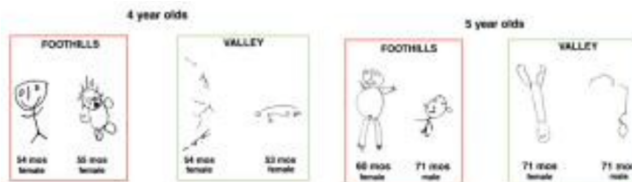
Exposition pendant la grossesse (*métaux lourds dans les poissons*) donne des IRMf différentes.

*Idem avec d'autre polluant : Arsenic, Plomb, Toluène, DDT, PCB...*

### C) Étude thyroïde et QI

➤ *Sud de la Californie* #vous allez voir gt choquée

Zone à forte production agricole. Étude comparative du développement neuro des enfants du sud habitant proche ou pas d'exploitation



Les enfants de 4/5ans doivent dessiner des bonhommes patates (*comme en maternelle*) : **les non exposés/ceux proches des productions**

➔ **Énorme différence ! Déficit d'acquisitions neurologiques chez les enfants ultra-exposés.**

¿ *Toxicité direct ou indirecte ?*

### DOUBLE

- **Direct** : dépasse les seuils autorisés dans d'autres pays

- **Indirect** : thyroïde : polluant cible thyroïde de la mère avec répercutions sur l'enfant.

### D) Arguments moléculaires

Tableau périodique : colonne des 4 Halogénés. Ils sont utilisés comme électro-réactif (*forte stabilité de liaison*) dans l'industrie chimique.

- **Iode** = **INDISPENSABLE** ! Pas iode ≠ hormone thyroïde ≠ dvpt SNC = crétin des alpes

- **Brome** → polybromés = isolant thermique/électrique → Plus utilisé **MAIS toujours dans la poussière** des bâtiments autour de nous

- **Chlore** → organochlorés : DDT (*insecticide*), PCB (*revêtement plastique*), Chlore (*javel*)

- **Fluor** → perfluorés : + exposé :

→ PFOS et PFOA = antitranspirant (*tissus respirant/sèche tout seul...*)

-> PTFE = téflon (*cuisine/ski*) élément stable et rémanent si rayé libère particule dans aliments **!\ Reconnu comme carcinogène**

Muséum d'histoire naturelle de Paris : Malformation ORL & neurologiques des grands singes d'Afrique exposés au DDT => ça a permis une régulation dans les parcs !!!

Étude : liquide amniotique et différenciation neuronale sur les grenouilles

2 chercheurs :

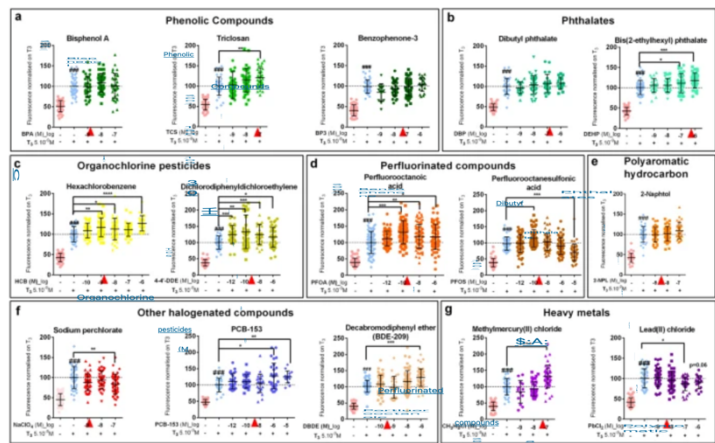


- Barbara Demeneix milite à l'UE pour limiter l'utilisation des PE
- Jean-Baptiste Fini qui dirige son propre laboratoire



Mime l'exposition d'une femme enceinte. Ce qu'on voit c'est tout ce qu'il y a dans le liquide amniotique !

- Bisphenol A (*plastique*)
- Perfluoré
- Triclosan (*dentifrice*)
- Hydrocarbures polycycliques (*benzène*)
- Phtalates (*jouet*)
- Organochlorés (*DDT/DDE*)
- Dérivé halogéné : perchlorate (*explosif de Verdun*) = hypothyroïdien
- Métaux lourds : méthylmercure, plomb (*incendie Notre Dame a contaminé la Seine*)



Xp : Ils ont mis tout ce beau mélange dans une boite de pétri et y ont mis des têtards.

Les têtards ont besoins d'hormones thyroïdiennes pour se transformer en grenouille sinon ils restent à vie des têtards. (*Idem oiseau pour casser sa coquille*)

CCL :

Photo H trajet en 10min : + on ajoute du liquide - les têtards bougent = **Dose dépendant**

Graph D : **baisse du nombre de neurone**

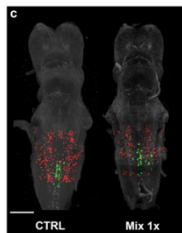
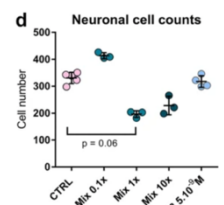
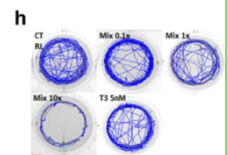


Photo C : têtard sain *droite*/têtard exposé *gauche*, neurone différencié *rouge* : un têtard exposé aura la moitié des neurones qui sont différenciés = **baisse activité/mobilité**

=> **Toutes nos consos même in utero ont des répercussions d'exposition et de devenir**



## E) Quel impact sur la grossesse et le jeune enfant ?

Le SNC se développe en 1000 jours (*grosses* → 2ans). Mais à 2 ans on ne dépend QUE de l'apport donné par nos parents. Si les produits donnés sont contaminés crée pb.

**!/\** Enfant à cet âge met tout dans sa bouche pour les mâchouiller !!!

- Plastique chauffé au micro-onde libère du bisphénol A
- Cosmétologie = source importante de contamination
- Jouet non testé en condition réel (*pas de test pour mordre un jouet pendant des heures*)
- Tout ce qui traîne sur le sol (*poussière...*)

→ Grande imprégnation dans notre quotidien

⇒ **Importance de se protéger !!!**

### 3/- EN PRATIQUE COMMENT S'Y RETROUVER ?

Peut arriver à se décontaminer partiellement : fait partie du **Plan Santé Environnement 4**.

Avant, l'ARS, à l'échelle nationale, a créé des **plateformes prévenir** dans :

- Zone à expertise collective où ils limitent les PE
- Zone à pollution et contamination pendant la grossesse élevée. Pour les couples, plateforme quantifie l'exposition et propose des conduites à tenir.

On peut trouver des gestes simples qui permettent de limiter la contamination aux polluants.

COMMENT SE PROTÉGER AU QUOTIDIEN DE LA CONTAMINATION CHIMIQUE ET DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ?		
Ces conseils pratiques sont importants à donner à tous et surtout aux couples ayant un projet de grossesse, aux femmes enceintes ou allaitantes ainsi qu'aux enfants en bas âge et aux adolescents		
	Je privilégie	J'évite ainsi
	J'aère 10 min/jr matin et soir j'aspire (avec les filtres HEPA), je lave à la vapeur	J'évite la stagnation des polluants présents dans l'air intérieur.
	J'achète des produits labellisés issus de l'agriculture biologique Je lave et épluche fruits et légumes je cuisine mes plats maison	J'évite les plats industriels ultra-transformés, les additifs, les conservateurs et les pesticides
	Je reviens aux classiques pour cuisiner et conserver mes aliments : verre, fonte, inox...	J'évite les poêles antiadhésives, la vaisselle et les boîtes en plastiques. J'évite de chauffer les plastiques dans le micro-onde, ne bois pas mon café dans des gobelets en plastique et ne laisse pas mes bouteilles d'eau en plein soleil!
	Je me lave, rase, hydrate... au naturel (pains de savon, huile d'amande, de coco...) avec peu de conservateurs	J'évite le contact prolongé et le passage de produits toxiques dans mon organisme: les phtalates, le triclosan, les parabènes, le phénoxyéthanol, le formaldéhyde...
	Je lave au préalable mes vêtements neufs Je privilégie les matières naturelles (coton, laine, lin...)	J'évite les retardateurs de flammes, les pesticides contenus dans les textiles (anti mites...)
	J'entretiens ma maison au vinaigre blanc, bicarbonate de soude, savon de marseille, savon noir et je lave à la vapeur.	J'évite la stagnation et les émissions de produits chimiques dans ma maison
	Je m'entoure de bois massif, non traité et éventuellement de meubles d'occasion Je peins et vernis avec des produits labellisés, je déballe et aère mes meubles avant de les monter	J'évite le bois aggloméré et les matières composites qui contiennent des solvants, des colles, des vernis, des retardateurs de flammes...

> L'alimentation Bio réduit significativement la charge en **polluant** et diminue les risques à long terme.

Étude **Nutrinet** (*Université Paris 6*) : peut y participer, est sous forme de questionnaire d'exposition, d'alimentation et de suivi de santé.

Leur CCL : mangé bio réduit les risques de cancers, de leucémie et de diabète II

**!/\** tous les labels bio ne sont pas égaux, restez vigilant !

> Même si le lait maternel peut être contaminé il reste **moins pollué que l'artificiel** (contient des résidus de pesticides)

> L'eau du robinet est meilleure qu'en bouteille (les résidus polluants forment à la chaleur des radicaux libres et contaminent l'eau) **Il faut éliminer la bouteille en plastique**

!/\ aux triangles sur la bouteille !

	<b>Phtalates</b>	Emballages alimentaires Eau en bouteille (éviter de les laisser à la chaleur)		<b>PETE</b>	Polyéthylène Téréphtalate
	<b>Moins d'additifs Plus sûrs</b>	Lait, jus de fruits - Récipients bouchons vissés - Jouets		<b>HDPE</b>	Polyéthylène Haute Densité
	<b>Phtalates BPA</b>	Emballages viandes et fromages - Tubes PVC, jouets, chaises plastiques - Dispositifs médicaux		<b>PVC</b>	Polychlorure de Vinyle Contient des phtalates qui sont relâchés quand le PVC est chauffé ou au contact des corps gras
	<b>Moins d'additifs Plus sûrs</b>	Films alimentaires - Sacs congélation, poubelle		<b>LDPE</b>	Polyéthylène Basse Densité
	<b>Huiles minérales</b>	Pots de yaourt, tasses pour enfants, gourdes Bottes hermétiques réutilisables - Planches à découper		<b>PP</b>	Polypropylène
	<b>Styrènes</b>	Emballages isolants et produits frais Branquettes alimentaires à transporter Gobelets, couvercles jetables - plastiques transparents		<b>PS</b>	Polystyrène (générallement cancrigène)
	<b>PC BPA</b>	Borbonnes d'eau, bouteille jus de fruits - Biberons, gourdes, gobelets rigides - Cigarettes, conserves Vaisselle, robots moueur - Tickets de caisse		<b>PC</b>	Polycarbonate
				<b>BPA</b>	Bisphénoïl A L'origine des substituts n'est pas avérée

!/\ au plastique de l'environnement comme les ordis, les jouets pour enfant... ++

#### 4/- OÙ EN EST LA REGLEMENTATION ?

Les pesticides sont surtout dans les fruits et légumes et dans les plastiques d'emballages (suppression de + en + des plastiques dans les supermarchés).

La France est très promoteur en santé environnementale même si on est en retard face à l'Europe. Lors de la **conférence de Weybridge** il y a eu la mise en place de stat et de loi sur la réglementation sur les news produits chimiques (pesticides...).

**Mise en place longue** (d'où le retard). Mais cette inaction coûte 157milliard €/an à l'Europe (pour l'utilisation de pesticide et de plastique). Sachant que les maladies causées sont les troubles neuro dégénératives derrière l'obésité et le diabète.

➤ En France à plusieurs pole de gestion des PE :

- **Ministère de la Transition Écologique** = régulation industrielle

- **Ministère de Santé et Prévention** = SP et gestion sanitaire

Peut y avoir des problèmes de dialogue entre les 2 d'où le retard.

Le ministre gère la politique de gestion des risques en s'appuyant sur :

- **Direction Générale de la Santé** dicte les règles/normes et préventions (ex : Covid : c'est la DGS qui donne les infos sur les mesures à prendre)

- **Agence Régionale de la Santé** surveillance et contrôle (Ex : Demande une expertise de l'eau si suspicions de contamination)

- **ANSES** recherche, surveillance et + expertise + (dit quelle molécule à quelle dose)

- **Institut de veille sanitaire** = **Santé Publique France** fait de la bio-surveillance des populations et de l'éducation en santé pour promouvoir de bons comportements.

- **HAS** aide à gérer les risques en crises.



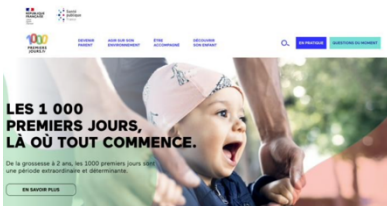
⇒ Grâce à son organisation et implication en recherche, la **France est un pays moteur** en SE et PE au point de vue européen.

- **Le Plan SE 2 (vrai plan)** à durée de 2009 à 2013, aujourd'hui on en est au 4<sup>ème</sup> : PNSE **'Mon environnement, ma santé'**. Un plan dure 4/5 ans.

La France est **1<sup>er</sup> pays mondial à interdire le Bisphénol A** (dans les contenants alimentaires et denrée pour femme enceinte/-de3ans).

!/ Pas entièrement enlevé (car pas exposé ex : plastiques des vidéos projecteurs) car ses substituts sont potentiellement + toxiques !

- **Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens 2 (2019)** touche plusieurs notions :
  - **Formation** avec une liste de PE de 906 substances (motif de discordance en UE sur la liste et la def de PE) et **information** du grand public et des pros
  - **Protection** de l'environnement/populations, avec des règlementations européennes
  - **Amélioration** des connaissances, grâce à la recherche



+ création du site *1000-premiers-jours.fr*, ouvert à tous : pour l'accueil d'un enfant & pour un environnement sain (facile d'utilisation avec des photos de pièce et ce qu'on peut/pas utiliser).

#### Les nouveautés :

- Loi Anti-Gaspillage pour l'Économie Circulaire régit l'utilisation du plastique (pour ça qu'y a plus de couvert/emballage plastique à MacDo) avec pénalité si non-respect.
- Étiquetage (alimentaire, cosmétique, jeux, dispositif méd) avec logo signalant la présence de PE (QR code avec base de données mise à jour). Ciblage des produits à risques.

Bien évidemment les industriels ne sont pas pour car face à des produits étiquetés comme à risque, les consommateurs iront rapidement vers ceux qui n'ont pas de PE.



Place au dédi !!!!!!!!!!!!!!!

Dédi à mon copain que j'ai trompé en Égypte #oups...

Dédi aux promos steam et à Schedule 1

Dédi à vous mes petits P1 je vous love !

Dédi à Jean Lassalle et Malik le dealer

Anti dédi au rattrapage qui me guette #aie

Anti dédi aux profs qui prennent leurs retraites #oupsi