

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS NATIONAL

CNGE COLLÈGE ACADEMIQUE

Exercer
et enseigner
la médecine
générale



DES CONTAMINANTS À L'IMPACT SANITAIRE

*Enjeux contemporains en santé
environnementale*

RÉMY SLAMA

DIRECTEUR DE RECHERCHES, INSERM - EPIDÉMIOLOGISTE ENVIRONNEMENTAL

CENTRE DE RECHERCHE INSERM-CNRS-UNIVERSITÉ GRENOBLE-ALPES

INSTITUT POUR L'AVANCÉE DES BIOSCIENCES

Institut Thématique de Santé publique, Inserm

Congrès du CNGE
2 décembre 2021

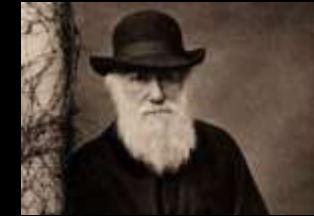
Lille



Sur le long terme, l'espèce humaine a été façonnée par son environnement



4 milliards d'années



Anthropocène

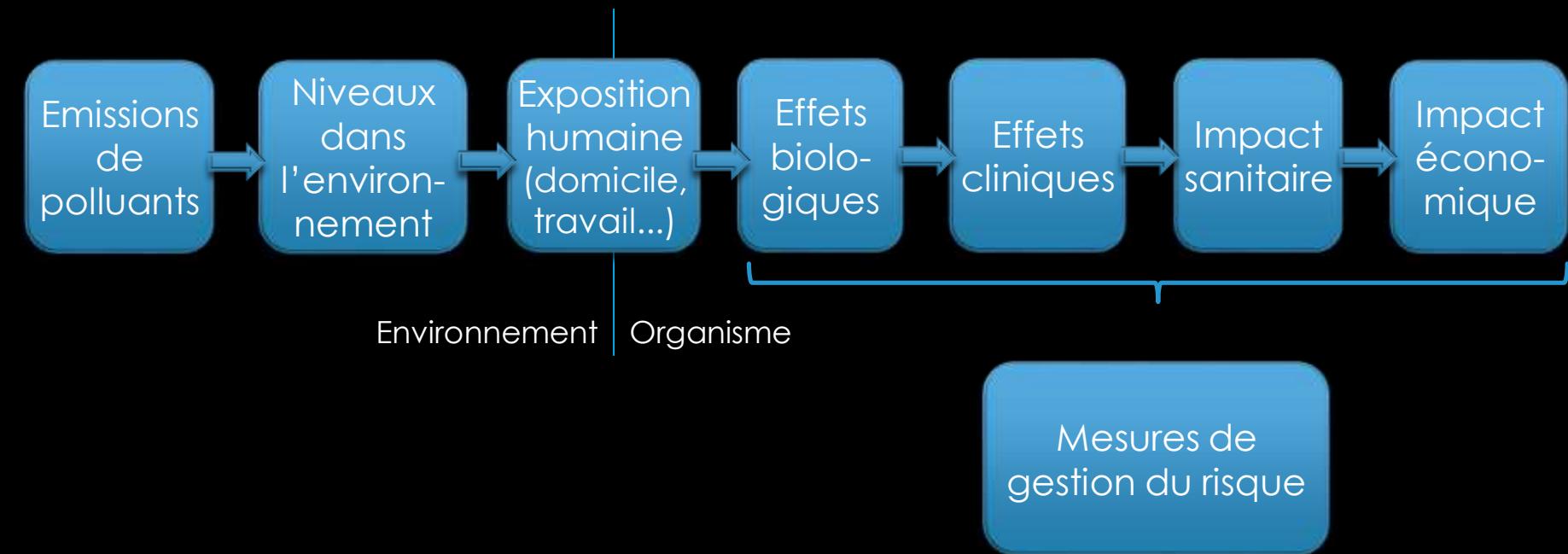


Climat, milieux, virus, bactéries, flore, faune...

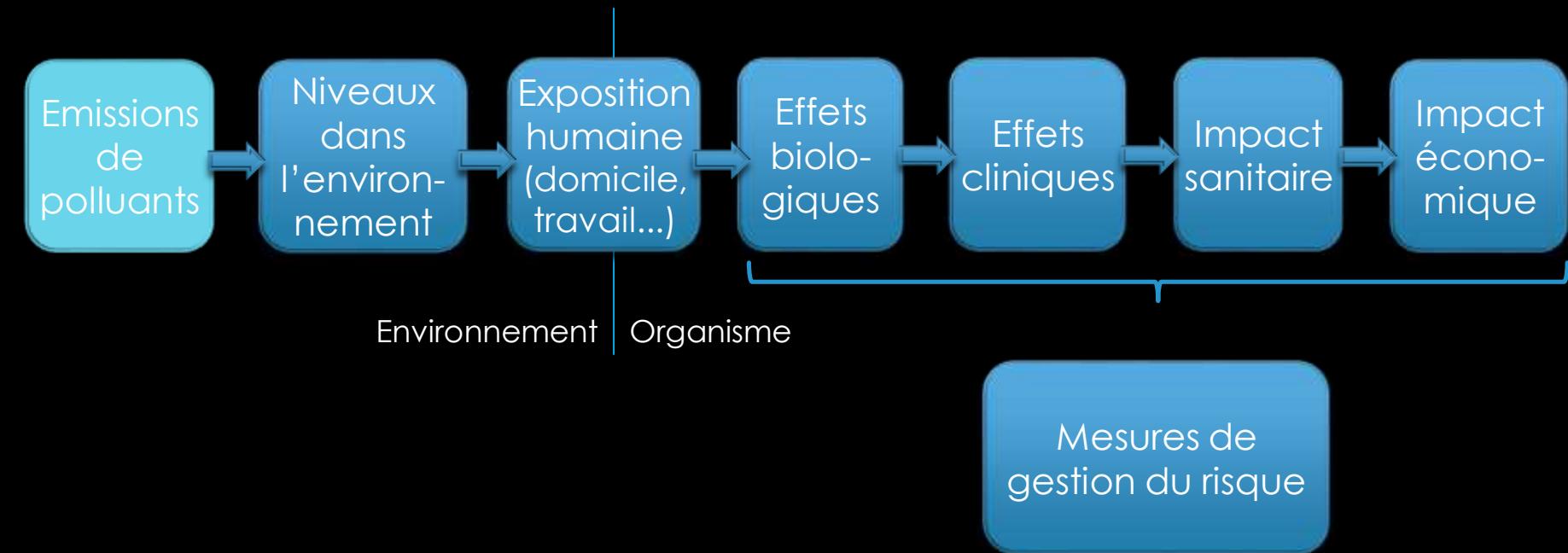
A plus court terme, elle a profondément modifié cet environnement (biodiversité, climat, émissions de substances chimiques...)

Ces modifications peuvent elles altérer notre santé ?

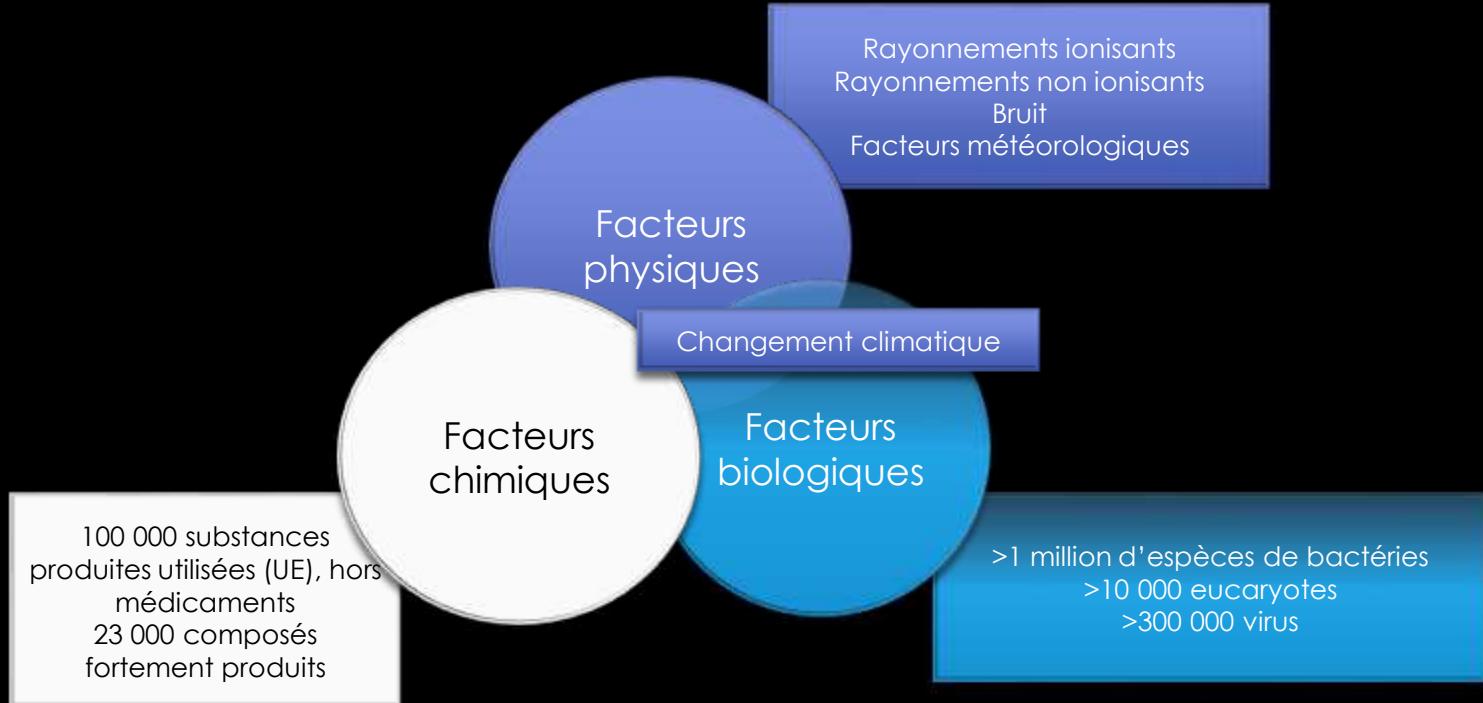
Des émissions de polluants à la santé humaine



Des émissions de polluants à la santé humaine



Nature des facteurs environnementaux



Les polluants chimiques de l'Anthropocène



Révolution industrielle
(1780-)



Révolution chimique
(1950-)



Emissions ou niveaux
environnementaux
(échelles arbitraires)

1850 1900 1930 1950 1970 2000

Année

Polluants organochlorés (DDT,
PCB...)

Particules fines

Dioxyde de soufre (SO_2)

CO_2

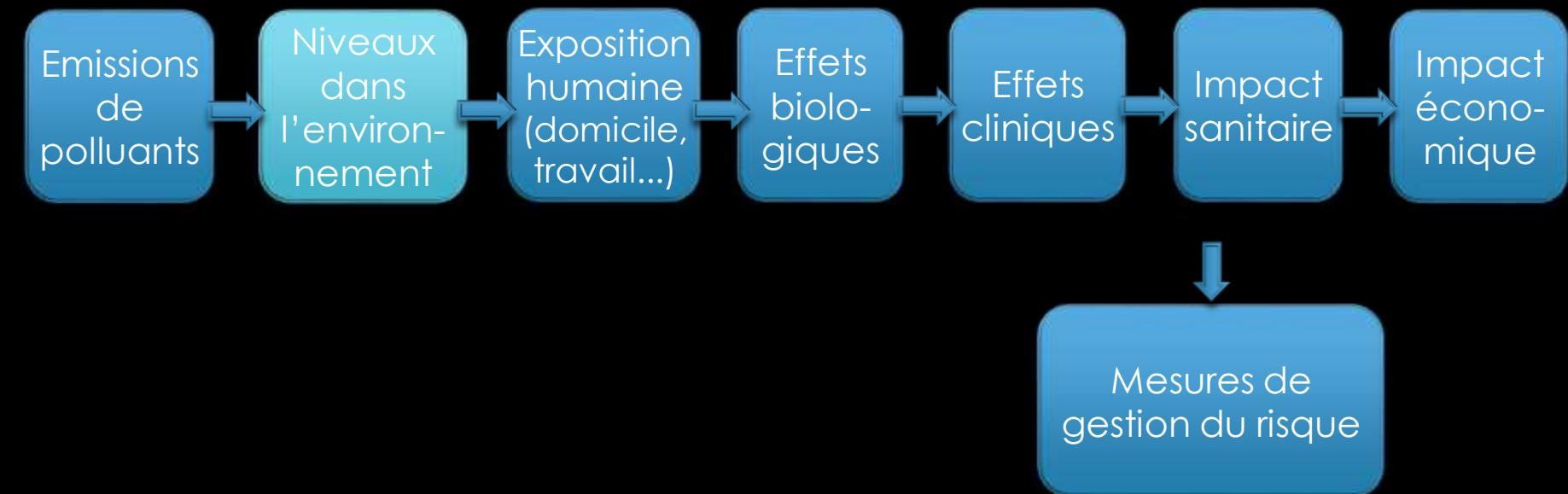
Plomb

Pesticides
organophosphorés

Bisphénol A

Bisphénols S, F,
DINCHI...
DEHP (phtalate)

Des émissions de polluants à la santé humaine



Niveaux dans l'environ- nement

Eau

Air (intérieur, extérieur)

Alimentation

Sols

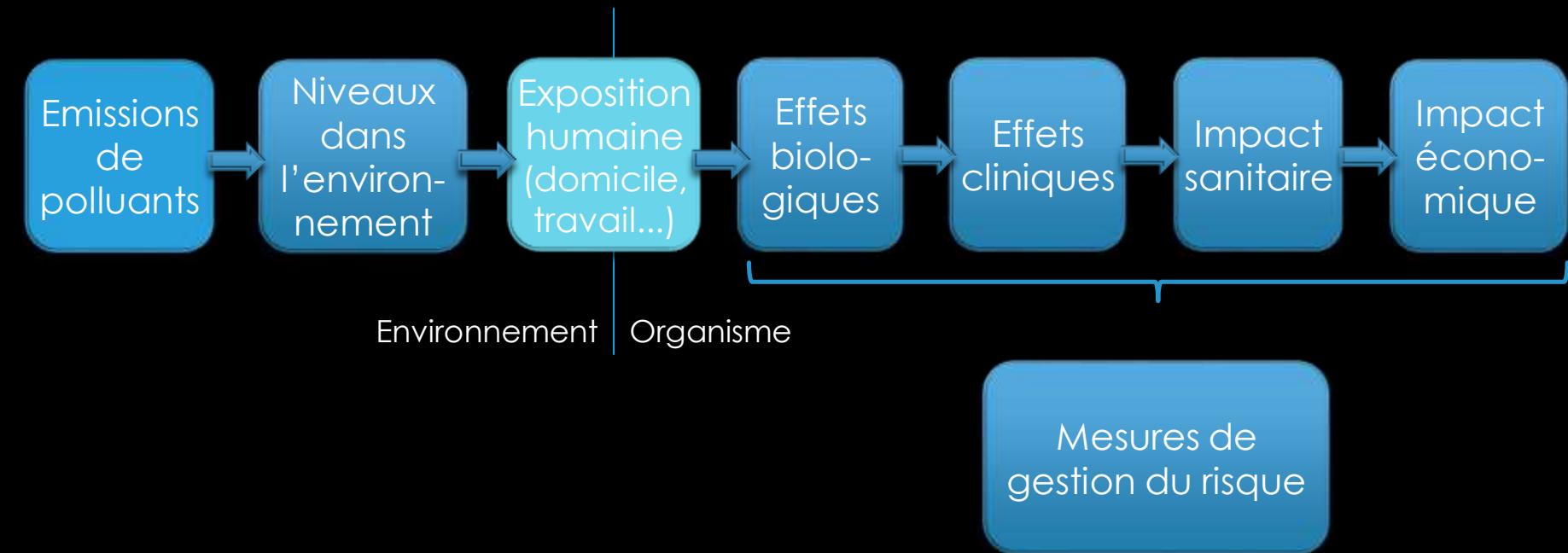
Contamination de l'alimentation infantile en France

Source : ANSES, 2016,
Etude de l'Alimentation Totale (EAT infantile)



	Situation jugée préoccupante	Risque ne pouvant être exclu	Risque jugé tolérable ou admissible	Impossibilité de conclure quant au risque
Eléments traces métalliques et minéraux	plomb**, arsenic inorganique**, nickel	aluminium, méthylmercure**, strontium, chrome VI, selenium (> 1 an), cobalt, baryum, cadmium**, cuivre (> 1 an)	chrome III, mercure inorganique, antimoine	Germanium, cuivre (< 1 an), sélénium (< 1 an), argent, arsenic organique, étain**, gallium, tellure, vanadium
Polluants organiques persistants	Dioxines et furanes**, polychlorobiphényles**		Polybromodiphényl éthers (7 congénères), PBDE-209, polybromobiphénols, hexabromocyclododécane, Acide perfluoroctanesulfonique, Acide perfluoroctanoïque, tétrabromobisphénol A	Acides perfluoroalkylés (autres que PFOS et PFOA)
Composés néoformés	Acrylamide, furane		Hydrocarbure aromatiques polycycliques**	
Mycotoxines	Toxines T2/HT2**, déoxynivalénol** et ses dérivés	Ochratoxine A**, aflatoxines**	Nivalénol, patuline**, fumonisines**, zéaralénone**	Toxines d' <i>Alternaria</i>
Substances issues de la migration de matériaux au contact des denrées alimentaires		Bisphénol A	Benzophénone, 4-méthylbenzophénone (4-MBP), nonylphénols, BADGE et produits d'hydrolyse, DEHP, DnBP, DiDP & DiNP, BBP	4-tert-octylphénol, 4-hydroxybenzophénone (4-HBP), 4-benzoylbiphényle (PBZ), 2-isopropylthioxanthone (ITX), Dérivés chlorhydrines du BADGE, DIBP, DEP, DCHP, DnOP
Phytoestrogènes et stéroïdes sexuels d'origine animale		Génistéine (chez les consommateurs de produits à base de soja)	Génistéine (chez les non consommateurs de produits à base de soja)	17β-testostérone & 5α-dihydro-testostérone, 17α et 17β-estradiol et estrone, progestérone, et autres stéroïdes

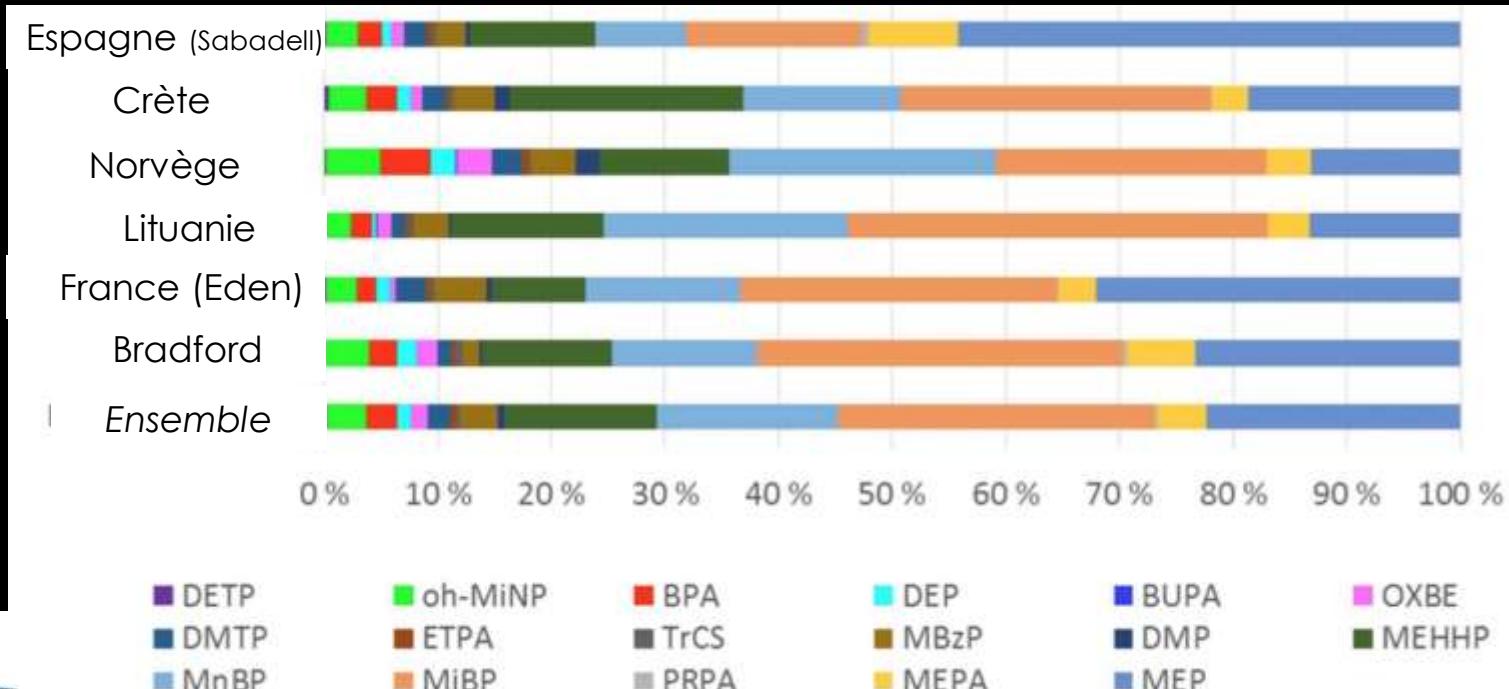
Des émissions de polluants à la santé humaine



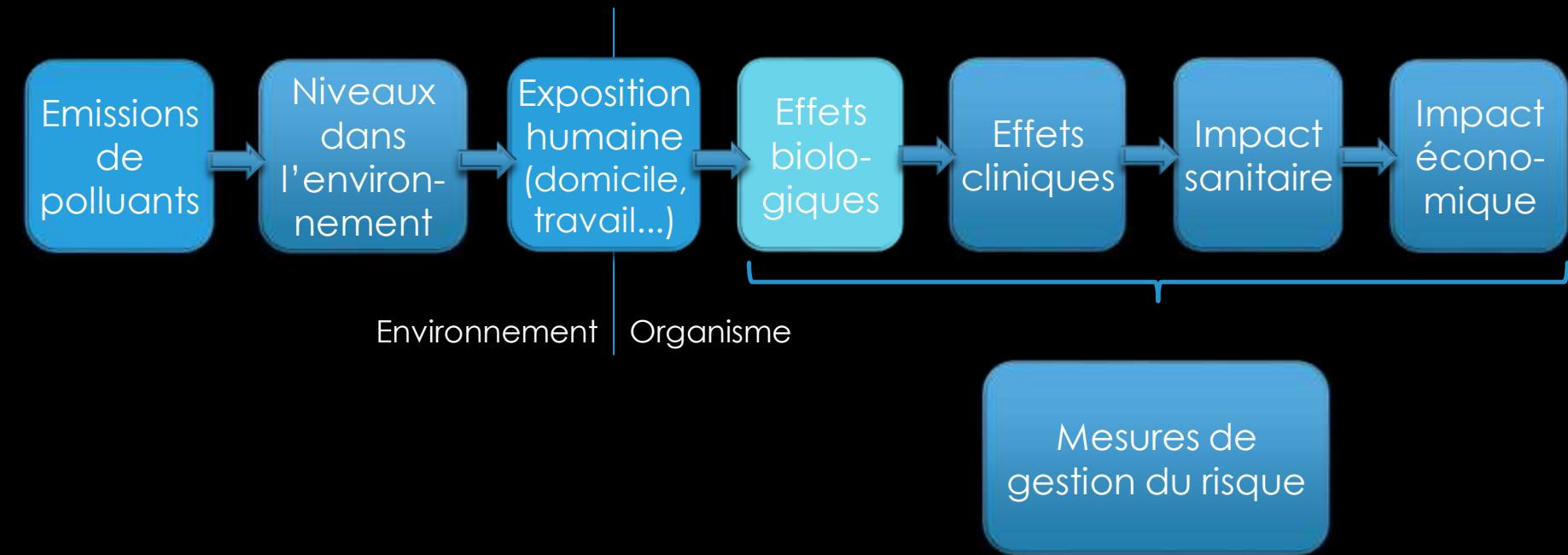


L'organisme de chaque personne est contaminé par des centaines de substances exogènes (ou plus) à des niveaux détectables

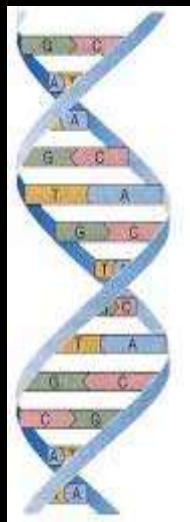
Contamination de 1301 enfants européens par des composés non persistants (projet HELIX)



Des émissions de polluants à la santé humaine



Cancer, maladies métaboliques, cardiovasculaires et autres pathologies chroniques



Génome

Voies de signalisation
méthylation de l'ADN
ARN non-codants
acétylation des histones...

Epigénome



Protéines



Cellules



Organes



Systèmes



Inflammation chronique

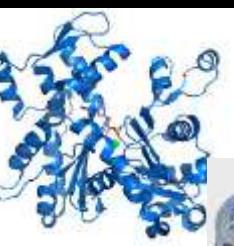


Inflammation

Perméabilité membranaire...

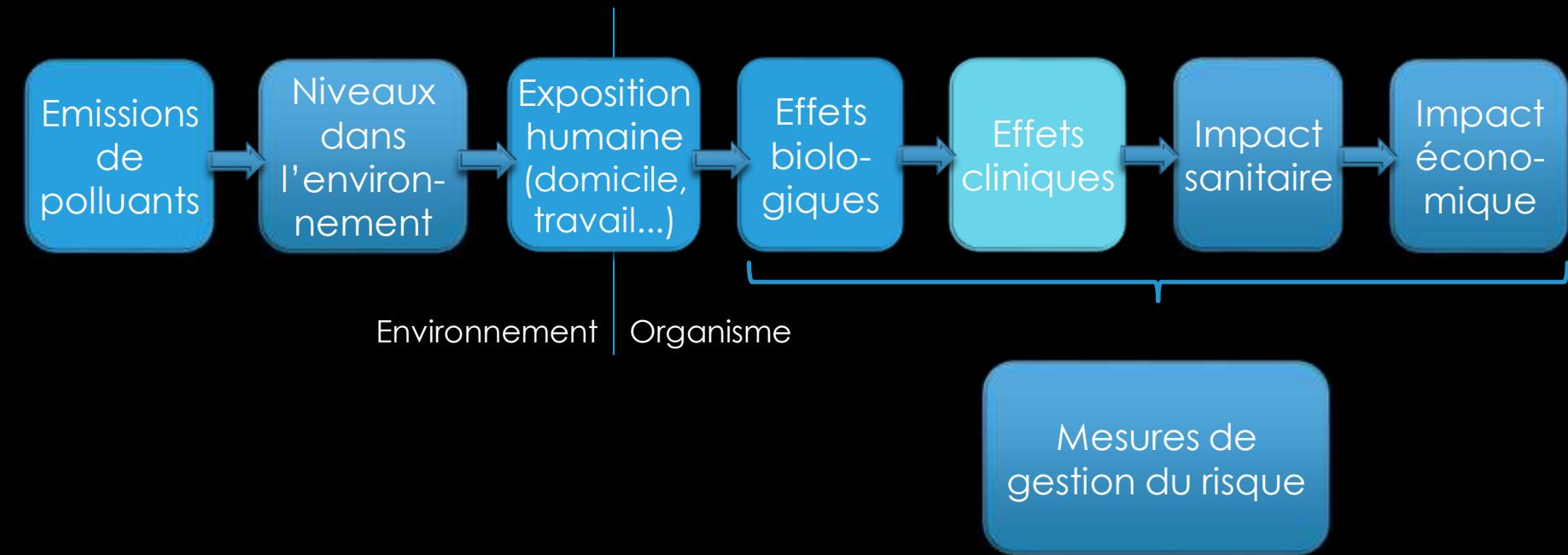
Foie, rein, gonades, poumons, cerveau...

Perturbation endocrinienne, immunitaire, cardio-vasculaire, nerveux...



Facteurs environnementaux

Des émissions de polluants à la santé humaine



Estimations de l'héritabilité de certaines maladies chroniques et phénotypes

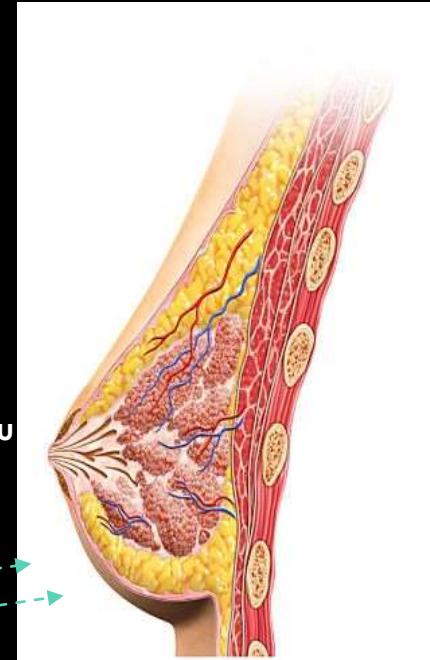
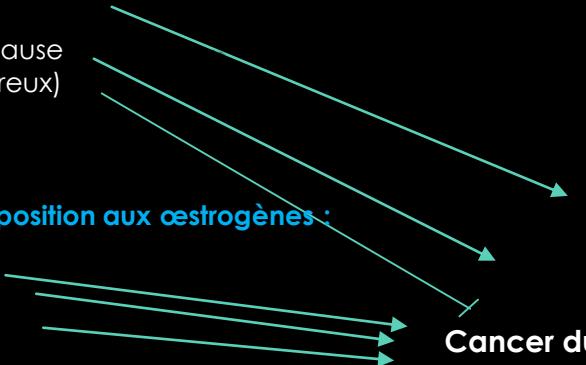


Phénotype	Héritabilité (d'après les études familiales)
Diabète de type 1	90 %
Couleur des yeux	80 %
Taille	80 %
Schizophrénie	70-80 %
Maladie de Crohn	60-80 %
Sclérose en plaques	30-80 %
Cancer de la thyroïde	53 %
Taux de cholestérol (HDL)	50 %
Troubles du spectre autistique	80 %
Obésité - IMC	40-60 %
Diabète de type 2	30-60 %
Cancer du sein	25 - 30 %
Cancer du testicule	25 %
Tumeurs du système nerveux	12 %
Cancer du poumon	8 %
Leucémie	≈ 1 %

Composés oestrogéniques et cancer du sein

Médicaments œstrogéniques :

Distilbène (vie intra-uterine, âge adulte)
Traitements de substitution de la ménopause
Tamoxifène (anti-estrogène, anti cancéreux)



Facteurs reproductifs liés à l'exposition aux œstrogènes :

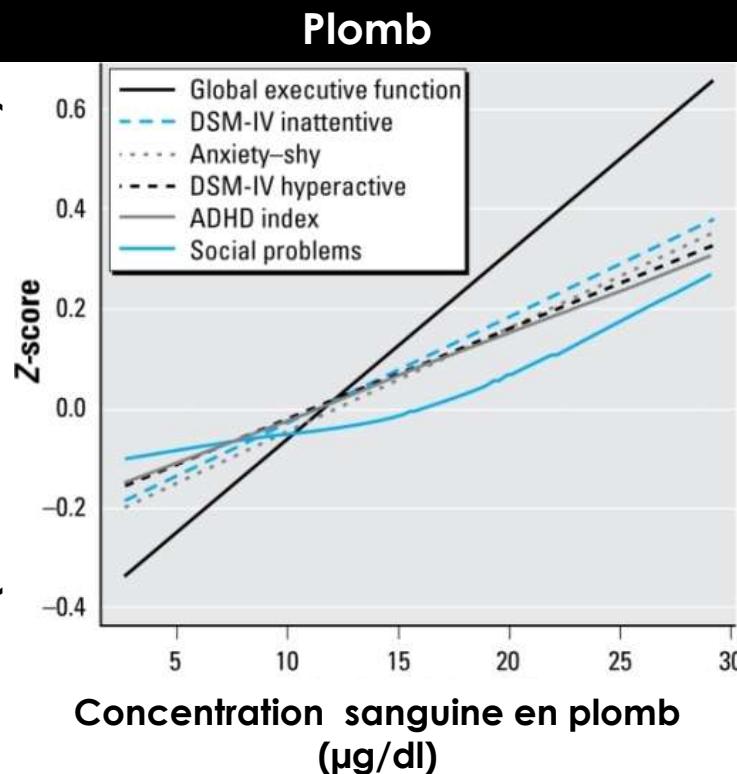
Faible nombre de grossesses
Puberté précoce, ménopause tardive
Durée totale d'allaitement faible

Produits chimiques œstrogéno-mimétiques :

DDT (exposition précoce)
Bisphénol A
Charge xéno-oestrogénique totale
Pollution atmosphérique (Gabet, EHP, 2021)

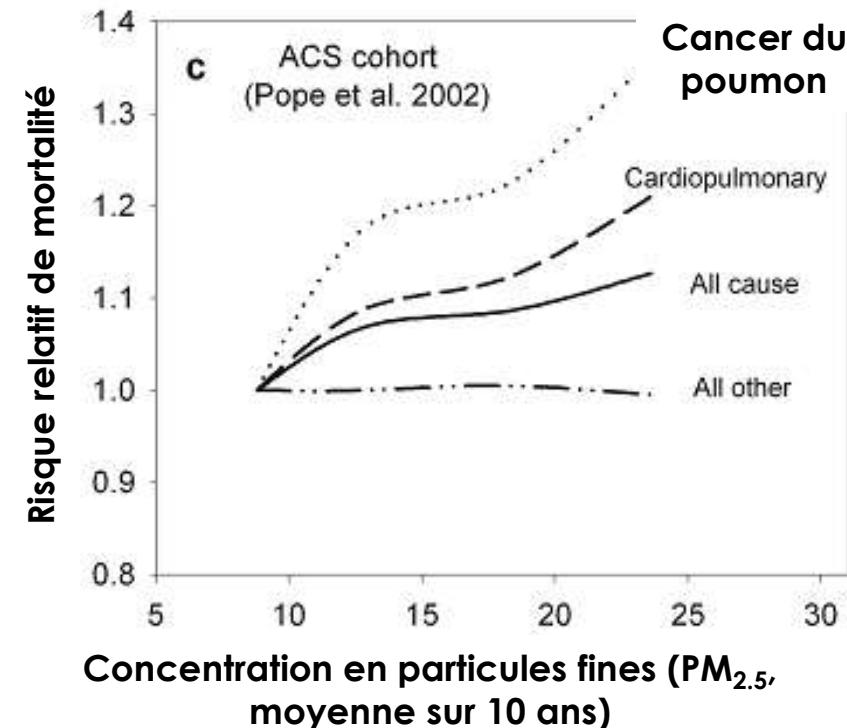
Relations dose réponse

Scores comportementaux chez l'enfant (l'accroissement est néfaste)



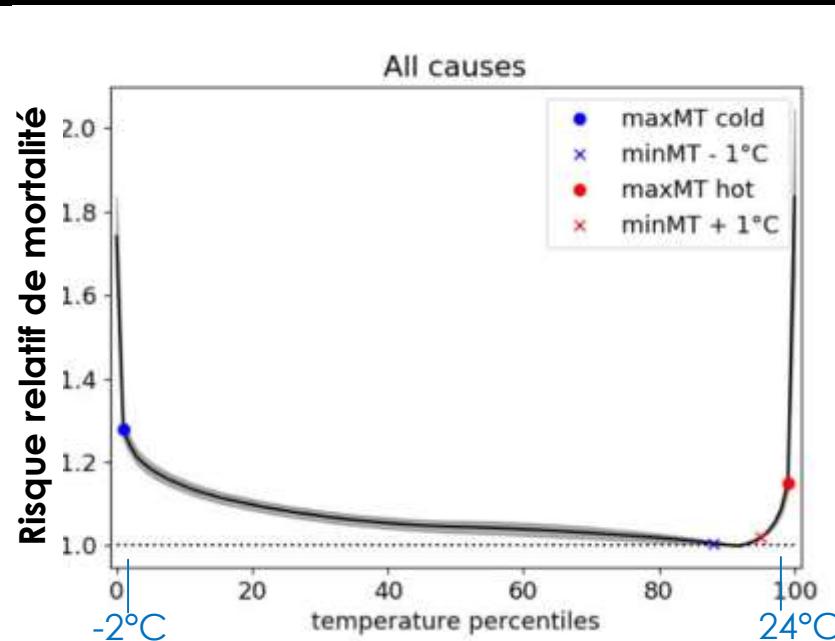
(Bellinger, EHP, 2009)

Particules fines

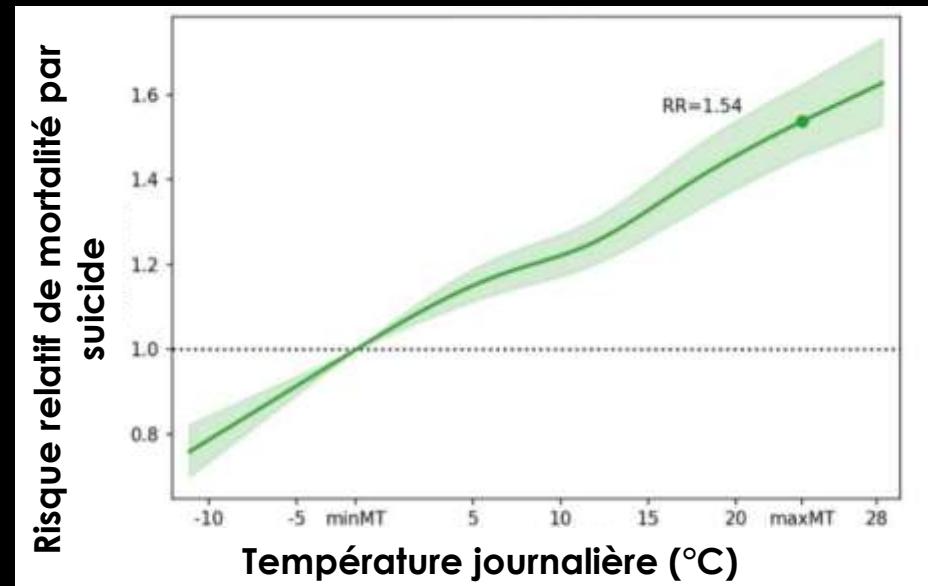


Relations dose réponse

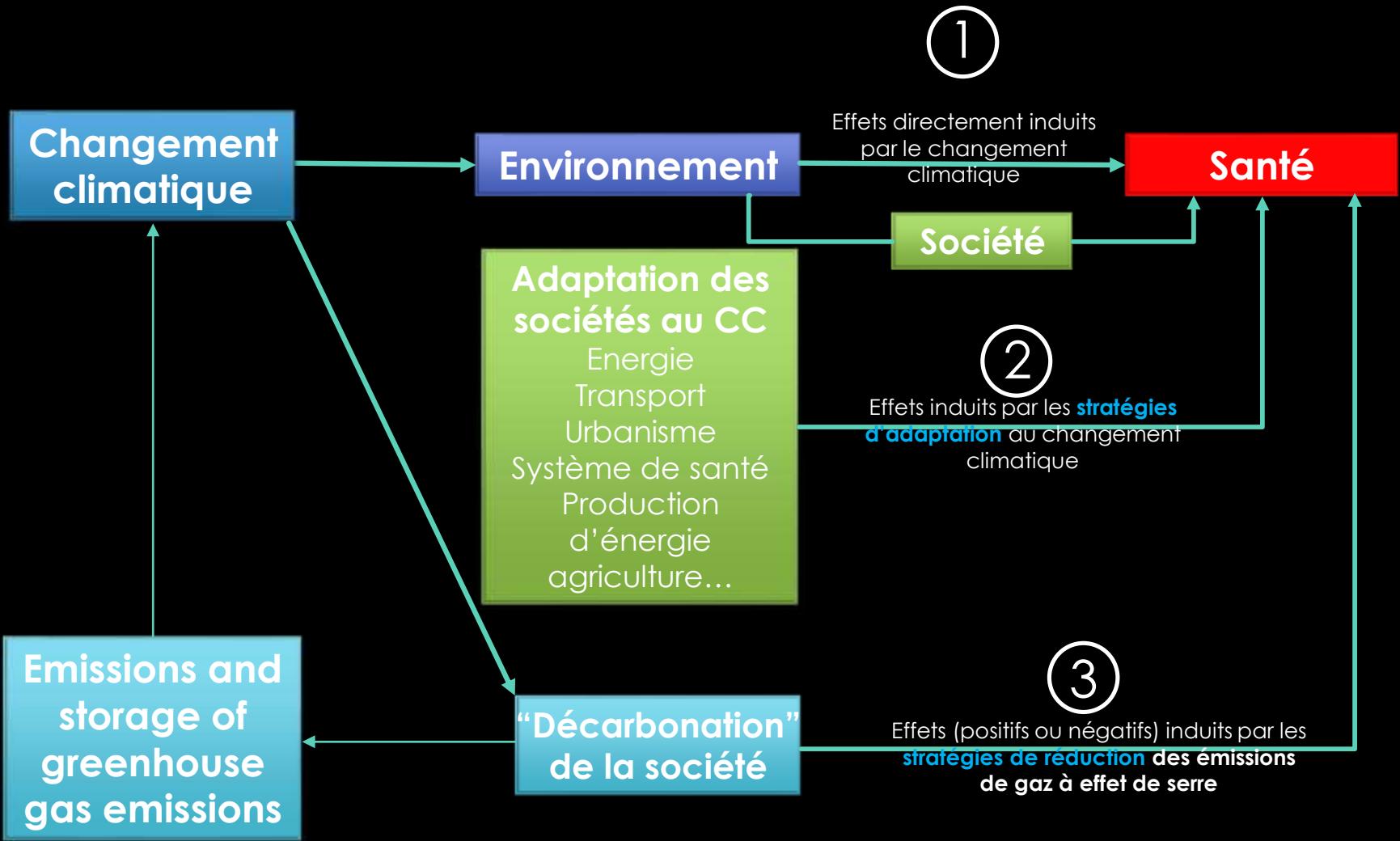
Température et mortalité toutes causes (France, 1968-2016)



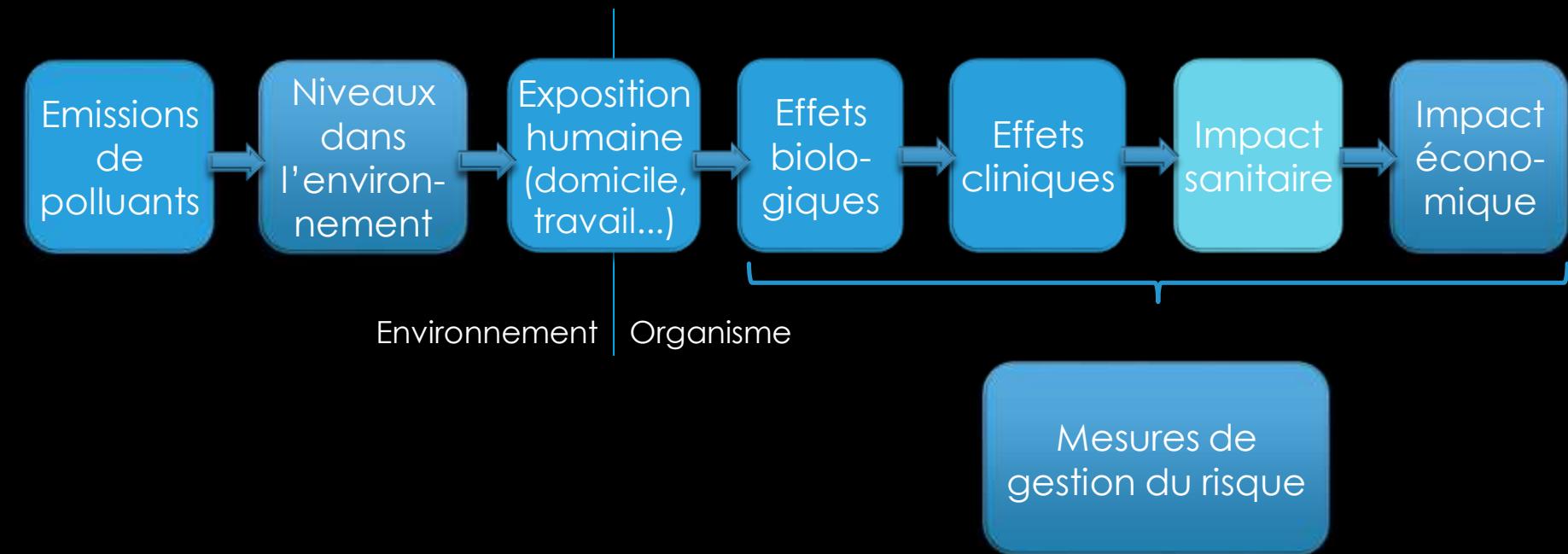
Température et suicide

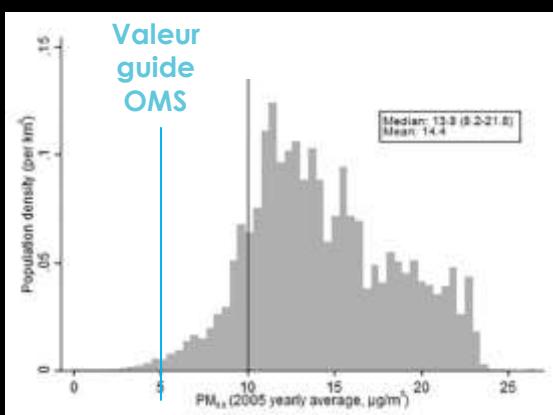
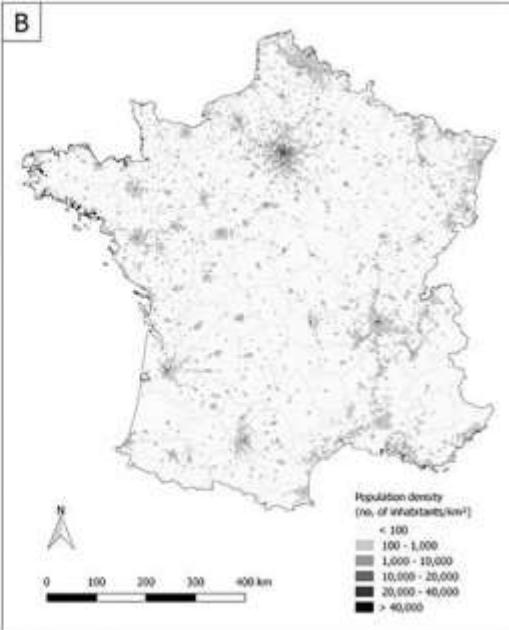
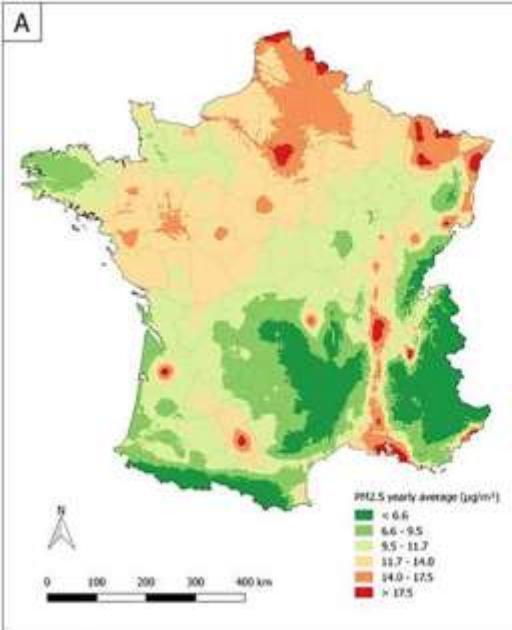


Données : CépiDc (Inserm), France entière, 1968-2016 (Lehmann et coll., en révision)



Des émissions de polluants à la santé humaine





Exemple d'études d'impact sanitaire : Particules fines et cancers du poumon et du sein

7,8% des cas de cancer du poumon survenant en France en 2015 pourraient être attribuables à l'exposition aux particules fines 10 ans avant, si on prend comme référence le niveau de particules 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

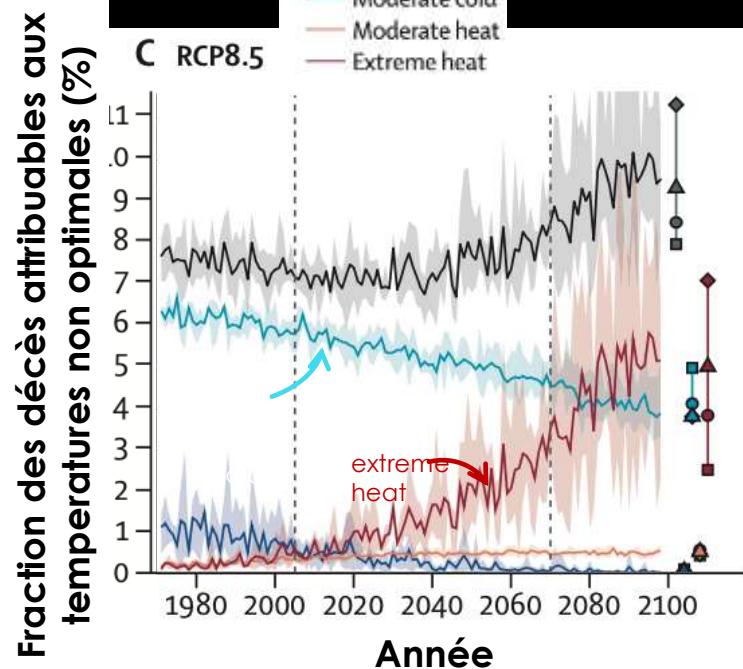
Pour le cancer du sein, la proportion de cas attribuables à l'exposition au NO₂ serait d'environ 3% des cas incidents (1700 à 2700 cas/an)

Décès attribuables à plusieurs facteurs environnementaux (en millions/an ; monde, 2015)

	Millions de décès/an (IC 95%)
Air (total)	6·5 (5·7-7·3)
Household air	2·9 (2·2-3·6)
Particules fines (extérieures)	4·2 (3·7-4·8)
Ambient ozone	0·3 (0·1-0·4)
Water (total)	1·8 (1·4-2·2)
Unsafe sanitation	0·8 (0·7-0·9)
Unsafe source	1·3 (1·0-1·4)
Expositions professionnelles	0·8 (0·8-0·9)
Carcinogens	0·5 (0·5-0·5)
Particulates	0·4 (0·3-0·4)
Soil, heavy metals, and chemicals	0·5 (0·2-0·8)
Plomb	0·5 (0·2-0·8)
Total	9·0

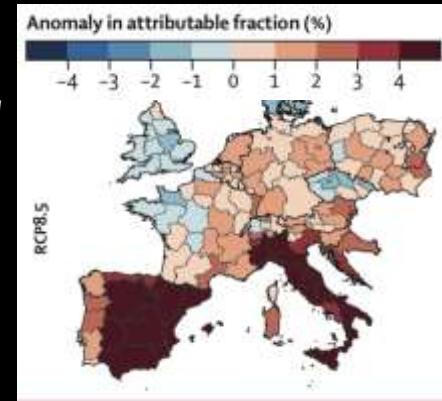
(Landrigan, *Lancet*, 2018.)

Evolution prédictive de la mortalité attribuable aux températures extrêmes en Europe sous le scénario d'émission RCP8.5 (pas de lutte contre les émissions de GES)



Without action against climate change and greenhouse gas emissions (RCP8.5 emission scenario), in Europe,

- deaths attributed to **cold** temperatures are likely to decrease,
- and those attributable to **extremely hot** temperatures will increase even more,

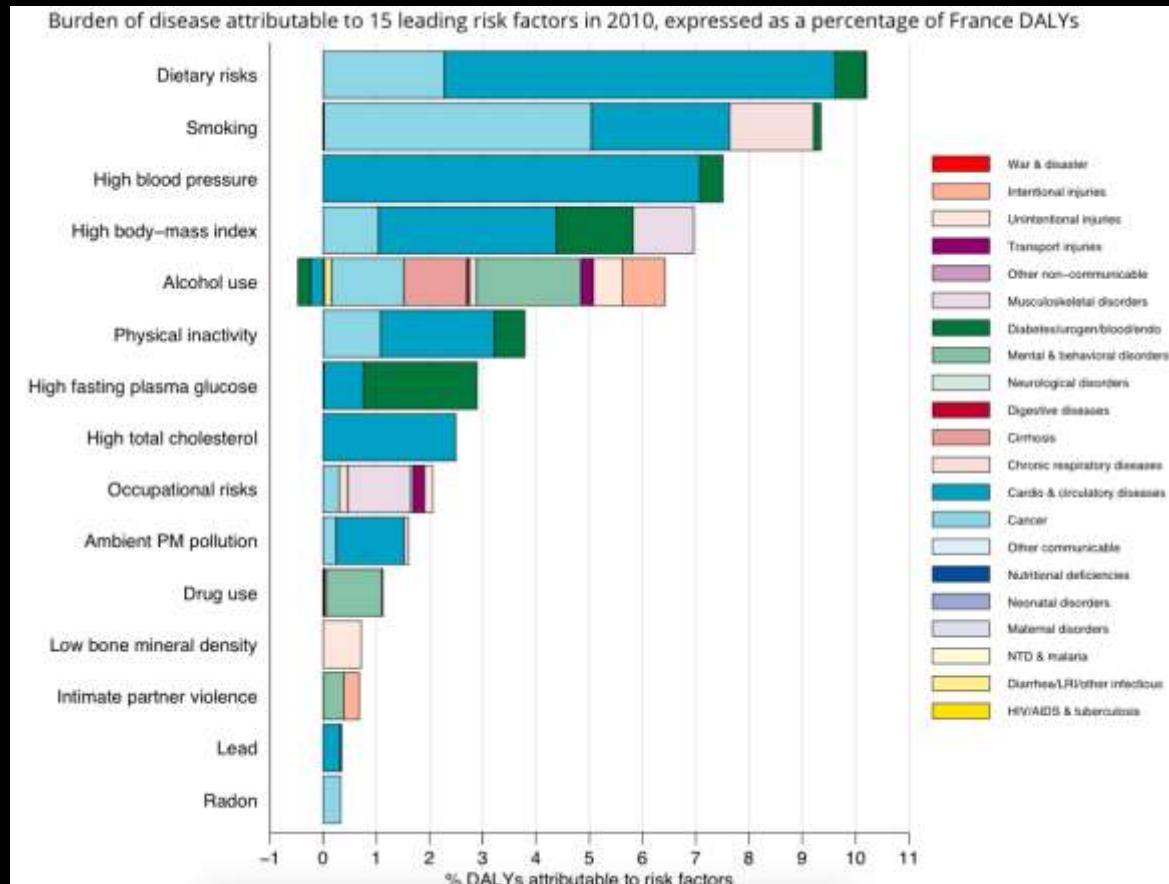


so that without control of GHG emissions, **mortality attributed to non-optimal temperatures is likely to increase in the 2nd half of the century.**

Similar situations are expected in areas with currently temperate or warm climates.

(Estimates assume lack of adaptation to warm temperatures and lack of increased sensitivity to cold as climate gets warmer)

Fardeau de maladie (France, 2010)



DALY: Disability-adjusted life years lost (années de vie en bonne santé perdues)

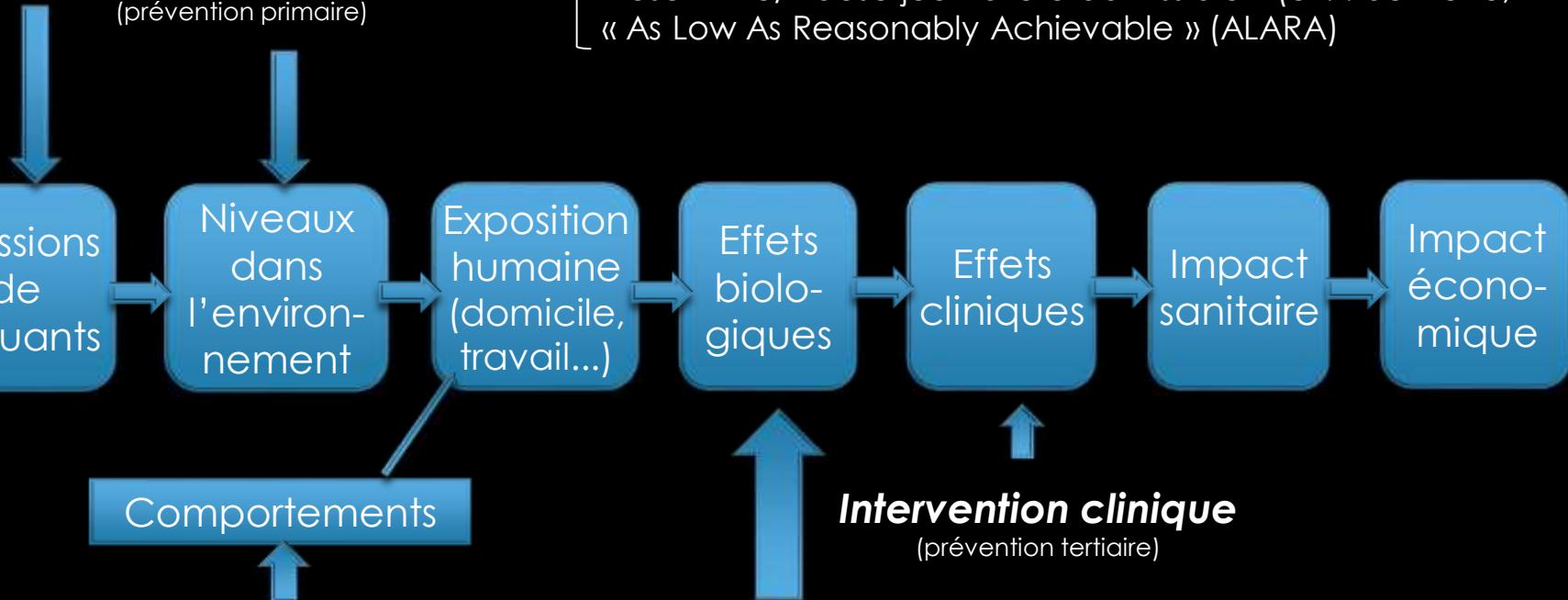
Burden of disease project, Univ. Washington, www.healthdata.org

Différents niveaux d'intervention

Intervention environnementale

(prévention primaire)

- Interdiction du produit (ex. : DDT)
- Dose limite/« dose journalière admissible » (ex. : benzène, PM_{2,5})
- « As Low As Reasonably Achievable » (ALARA)



Intervention sur les comportements
(prévention primaire)

Intervention pré-clinique (prévention secondaire)

En résumé

- Sur le très long terme, c'est l'environnement qui a façonné notre espèce
- Sur le long terme, c'est aussi en grande partie l'environnement (sous la forme des agents infectieux) qui a longtemps été responsable de l'essentiel du fardeau de maladie
- Le contrôle relatif de ces agents infectieux, par des mesures de prévention et de thérapeutique, a permis un triplement de l'espérance de vie en 250 ans en Europe, probablement unique dans l'histoire de l'humanité.
- Les polymorphismes génétiques sont loin d'expliquer l'essentiel de la variabilité du risque de nombreuses maladies chroniques
- Les mécanismes pathophysiologiques des maladies chroniques, qui correspondent à l'essentiel du fardeau de maladie aujourd'hui, peuvent être déclenchés par des facteurs environnementaux au sens large (chimiques, physiques, comportementaux : **l'exposome**)
- Quelques facteurs ont un impact sanitaire populationnel certain et fort (tabac, alcool, sédentarité, alimentation, pollution atmosphérique) ; ils se prêtent en partie à des actions de prévention individuelles
- Pour de nombreux facteurs chimiques auxquels la majorité de la population est exposée, un effet est probable ou certain mais l'impact collectif est mal estimé. Il pourrait être élevé si on considère ces substances dans leur ensemble (cf. Trasande, *Andrology*, 2016)

Santé environnementale : Quels rôles possibles pour les médecins généralistes ?



- Recherche « d'amont »
 - Recrutement et suivi de volontaires de cohortes ? (modèle)
- Recherche « d'aval »
 - Recherche interventionnelle : essais (randomisés) sur la possibilité d'induire des modifications de comportement favorables à la santé
- Gestion du risque – Prévention
 - Composante individuelle des risques évitables : tabac, alcool, sédentarité, températures extrêmes, résistance aux antibiotiques, alimentation, pollution de l'air intérieur
 - Voir le modèle intéressant des conseillers médicaux en environnement intérieur
 - Facteurs chimiques spécifiques : actions individuelles encore plus compliquées à identifier et mettre en œuvre...
- Diffusion des connaissances :
 - Rôle majeur à jouer... si des moyens sont donnés

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

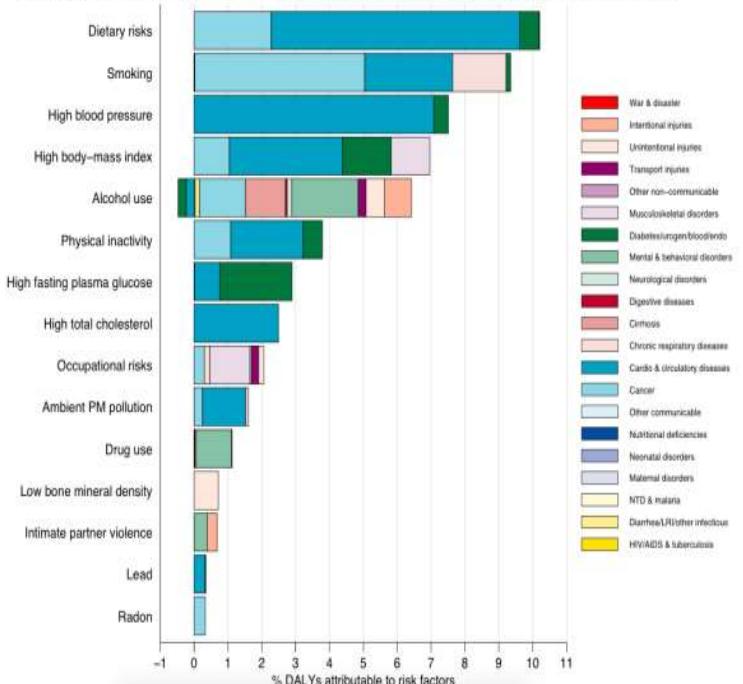
21^e CONGRÈS NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

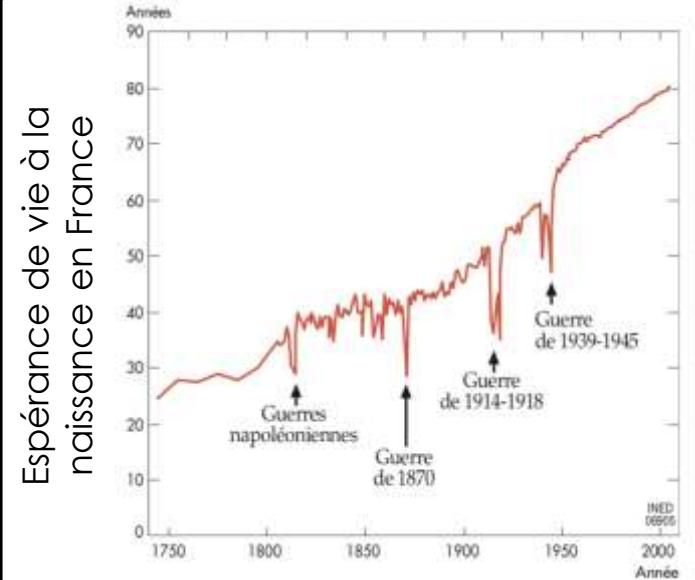
Grand Palais
LILLE



Burden of disease attributable to 15 leading risk factors in 2010, expressed as a percentage of France DALYs



Espérance de vie à la naissance en France



Le mal du dehors

L'influence
de l'environnement
sur la santé

Merci pour votre attention