

**23^e CONGRÈS
NATIONAL**

CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE



Exercer
et enseigner
la médecine
générale



29 NOV.
1^{ER} DÉC.
2023

40 ANS
du
CNGE

Centre
des congrès
de *Lyon*

Santé environnementale : définitions et enjeux

Nicolas Venisse

Service de Toxicologie et Pharmacocinétique et CIC INSERM 1402, CHU Poitiers

Et

Equipe Interaction Homme Environnement Santé, UMR CNRS 7267 EBI

#CNGE2023

www.congrescnge.fr

Définitions



Santé Environnementale

Déclaration

Sur l'action pour l'environnement
et la santé en Europe

Deuxième Conférence européenne
sur l'environnement et la santé
Helsinki, Finlande
20-22 juin 1994

Santé environnementale « comprend les aspects de la **santé humaine**, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs **physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux** et **esthétiques** de notre environnement.

Concerne également la **politique** et les pratiques de **gestion**, de **résorption**, de **contrôle** et de **prévention** des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures ».



Santé Environnementale

S'appuie sur le concept des **déterminants de santé** et les intègre

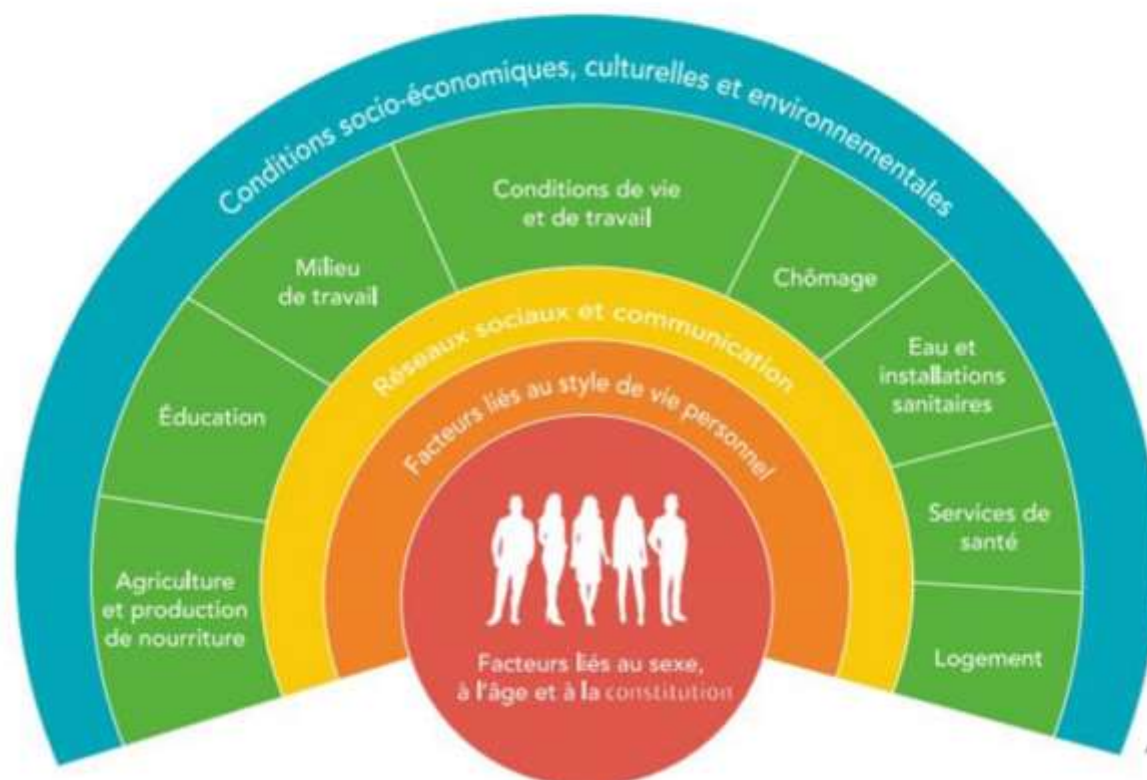
→ ces diverses composantes peuvent influencer le fonctionnement de notre organisme

→ déterminants **majeurs** et **modifiables**

Complexité des interactions entre déterminants de la santé implique de faire appel à des **disciplines très variées** = **approche systémique et interdisciplinaire**

Déterminants de santé

Whitehead et Dahlgren, 1991





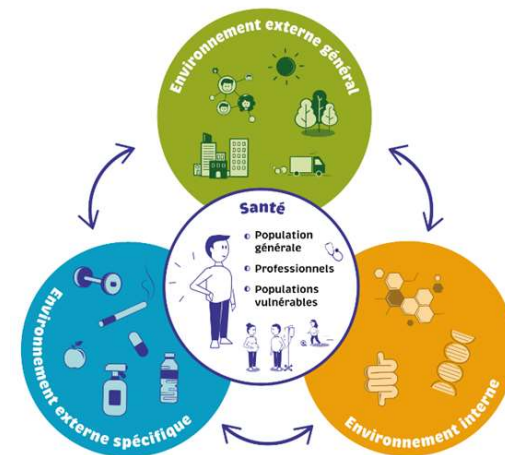
Santé Environnementale

En France PNSE 2004-2008

PNSE2 2009-2014

PNSE3 2015-2019 → **Exposome**

PNSE4 2021-2025 → **Une Seule Santé**



One Health



2004 : One Health/Une Seule Santé initiée par vétérinaires (zoonoses émergentes) soutenue par OMS + FAO + OMSA Santé humaine et santé animale sont **interdépendantes** et **liées à la santé des écosystèmes** dans lesquels elles coexistent.

Approche **intégrée** et **unificatrice** qui vise à équilibrer et à optimiser durablement la santé des personnes, des animaux et des écosystèmes.

Approche **multidisciplinaire** pour favoriser le bien-être et lutter contre les menaces qui pèsent sur la santé et les écosystèmes, tout en répondant au besoin collectif d'une **alimentation, d'une eau, d'une énergie et d'un air sains**, en agissant sur le changement climatique et en contribuant à un développement durable.

2004 : EcoHealth initiée par les chercheurs en santé des écosystèmes : la santé des humains, de la faune et des écosystèmes est intrinsèquement interdépendante.

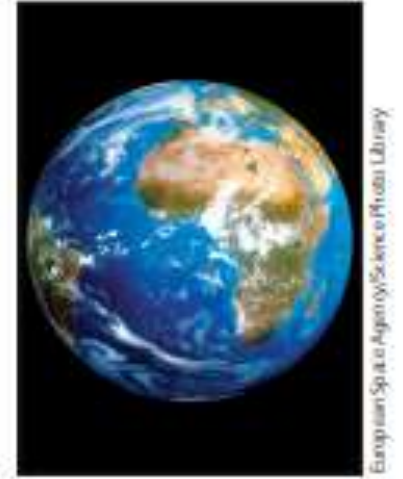
Planetary Health

THE LANCET

From public to planetary health: a manifesto

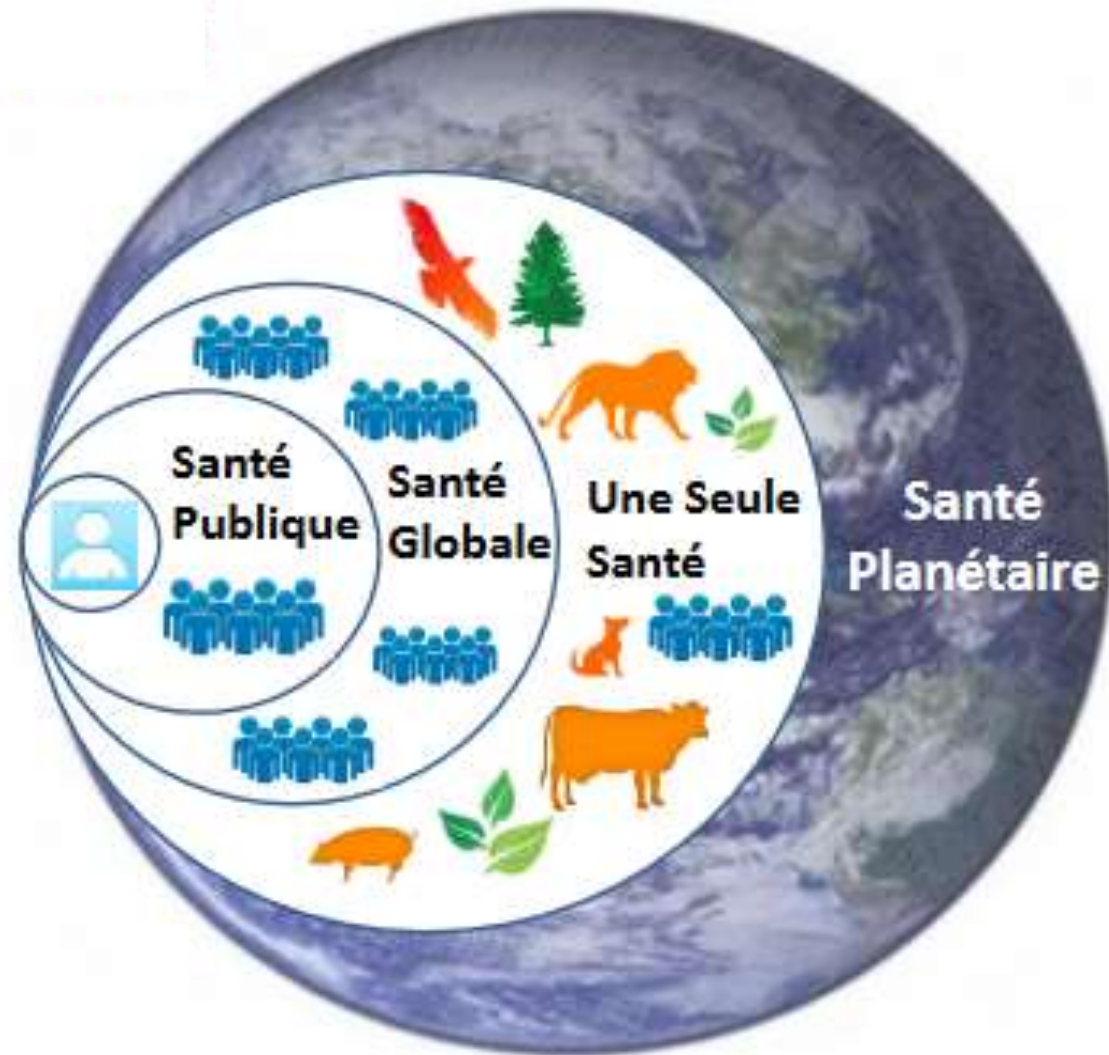
2014 : **Planetary Health / Santé Planétaire** initiée par chercheurs en santé publique (Horton et al, The Lancet Vol 383, 2014)

« La santé planétaire est une attitude à l'égard de la vie et une philosophie de la vie. Elle **met l'accent sur les personnes**, et non sur les maladies, **et sur l'équité**, et non sur la création de sociétés injustes. »



« Parvenir au niveau de santé, de bien-être et d'équité le plus élevé possible à l'échelle mondiale en portant une **attention soutenue aux systèmes humains** - politiques, économiques et sociaux - qui façonnent l'avenir de l'humanité et aux **systèmes naturels** de la Terre qui fixent les limites environnementales dans lesquelles l'humanité peut s'épanouir en toute sécurité. »

Pour synthétiser

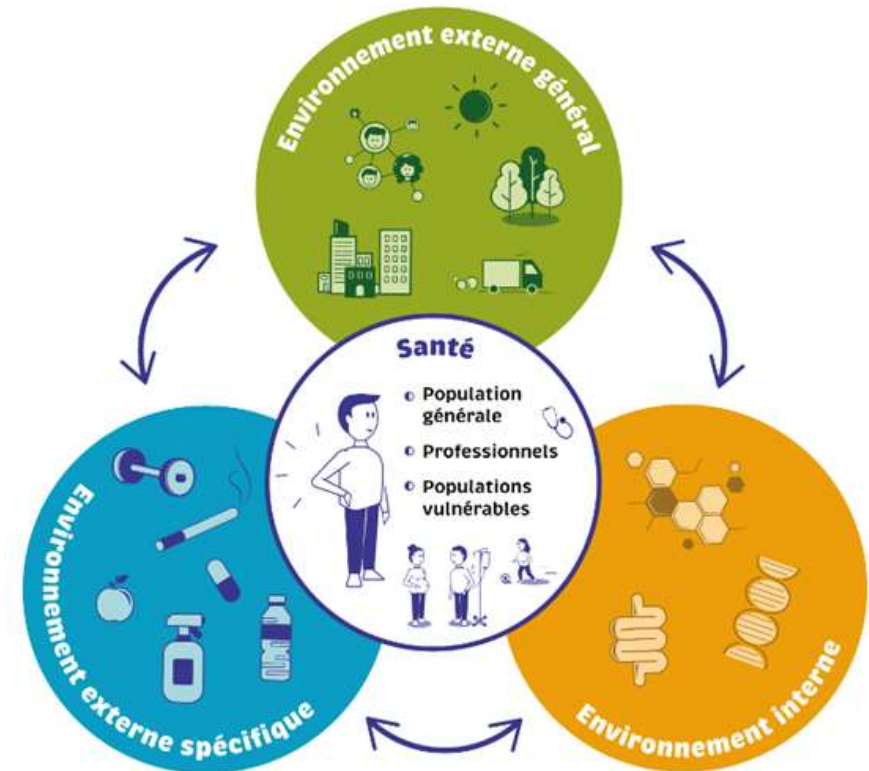


Exposome

Exposome = **complément du génome** pour les facteurs environnementaux (Wild 2005).

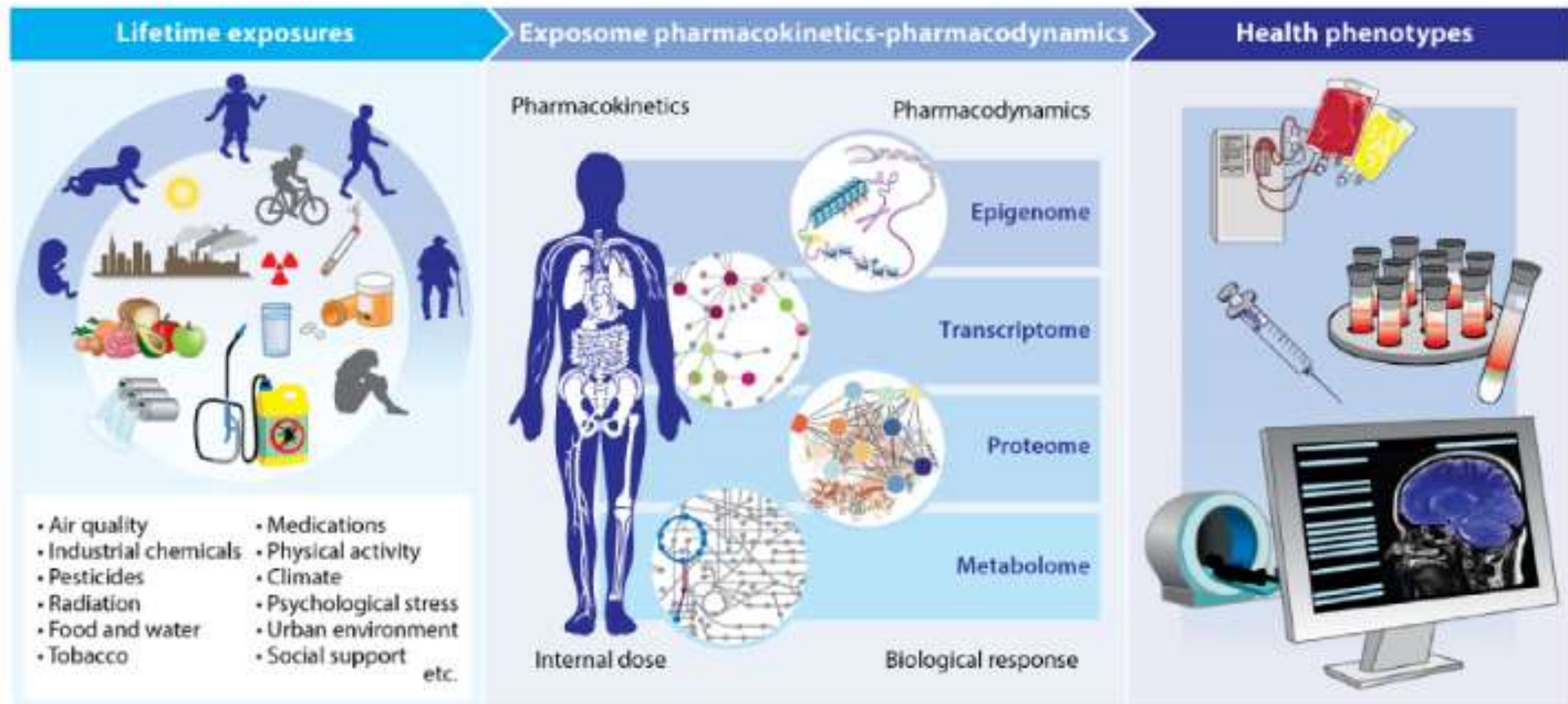
Exposome = **expositions environnementales tout au long de la vie** (y compris les facteurs liés au mode de vie) à partir de la période prénatale".

Prend en compte l'**historique de toutes les expositions subies par un individu au cours de sa vie**, qu'elles proviennent de sources **externes** (par exemple, la pollution chimique, les radiations et l'alimentation) ou de sources **internes** (par exemple, l'inflammation, l'infection et le microbiome).



Exposome

Exposome est un **cadre** permettant d'étudier les facteurs **environnementaux de la santé et de la maladie**



Enjeux

Exposition de la population

Biomonitoring ou Biosurveillance confirme une **exposition universelle** de la **population générale**



Etude **ESTEBAN** SPF France : imprégnation de la population française 2014 - 2016

Exposition de la population

Fréquences de détection chez enfant (6 – 17 ans)

BPA : 100%
BPS : 99.9%
BPF : 100%

MePB : 94.2%
EtPB : 29.4%
PrPB : 30.9%
BuPB : 4.3%



Distribution du BPA total ($\mu\text{g/L}$) des enfants âgés de 6 à 17 ans, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	500	2,26	[2,05 ; 2,50]	0,91	1,35	2,12	3,71	5,56	7,09	[6,03 ; 8,72]
Age (ans)										
6-10	231	2,21	[1,92 ; 2,54]	0,98	1,42	2,09	3,16	5,61	7,33	[5,84 ; 8,51]
11-14	175	2,33	[1,89 ; 2,87]	0,81	1,18	2,10	4,02	5,54	13,71	[5,22 ; 63,40]
15-17	94	2,26	[1,87 ; 2,73]	0,97	1,46	2,14	3,92	5,39	6,00	[5,22 ; 6,77]
Sexe										
Garçon	258	2,33	[2,01 ; 2,70]	0,98	1,39	2,14	3,26	6,06	9,10	[6,16 ; 19,67]
Fille	242	2,20	[1,91 ; 2,52]	0,82	1,31	2,09	4,09	5,23	5,90	[5,35 ; 6,51]

Nota : LOD = 0,01 $\mu\text{g/L}$, LOQ = 0,09 $\mu\text{g/L}$

Mono-n-butyl phthalate : 100%
Mono-isobutyl phthalate : 100%
Mono-methyl phthalate : 99.6%
Mono-ethyl phthalate : 99.8%
Mono-benzyl phthalate : 99.2%
Mono-isononyl phthalate : 19.2%

Des enjeux toxicologiques

Ce n'est pas que la dose qui fait le poison

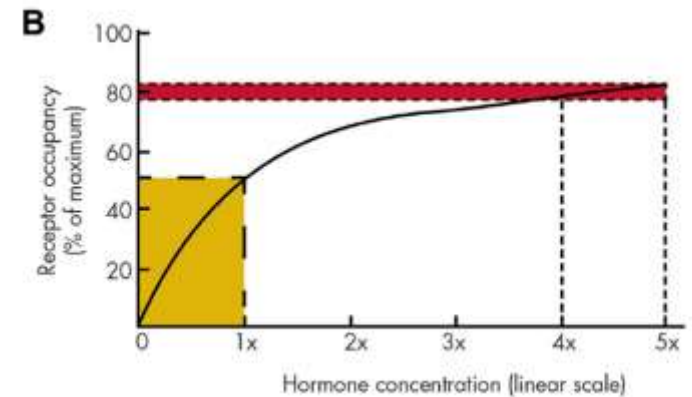
- Toxicologie des **faibles doses**
- Toxicologie des **cocktails**
- Toxicologie des **cibles vulnérables**
- Toxicologie des **temps longs**

Toxicologie des faibles doses

Systeme endocrine ré pond à de faibles concentrations : les hormones naturelles agissent à très faibles concentrations sériques : nanogramme/mL voire picogramme/mL

TABLE 2. Ranges of endogenous hormones in humans (from Ref. 108)

Hormone	Free concentration (females)	Total concentration (females)	Free concentration (males)	Total concentration (males)
Cortisol	20–300 ng/ml		20–300 ng/ml	
Estradiol	0.5–9 pg/ml (adult female)	<20 pg/ml (prepubertal) 20–800 pg/ml (premenopausal) <30 pg/ml (postmenopausal)		10–60 pg/ml (adult)
Progesterone		0.2–0.55 ng/ml (prepubertal) 0.02–0.80 ng/ml (follicular phase) 0.90–4 ng/ml (luteal phase) <0.5 ng/ml (postmenopausal)		0.1–0.4 ng/ml (prepubertal) 0.2–2 ng/ml (adult)
Insulin		0–250 pmol/liter		0–250 pmol/liter
GH		2–6 ng/ml		2–6 ng/ml
Prolactin		0–15 ng/ml		0–10 ng/ml
Testosterone			0.3–250 ng/ml	
Thyroid hormone	8–30 pg/ml (10–35 pM)		8–30 pg/ml (10–35 pM)	
TSH	0.5–5 μU/ml		0.5–5 μU/ml	



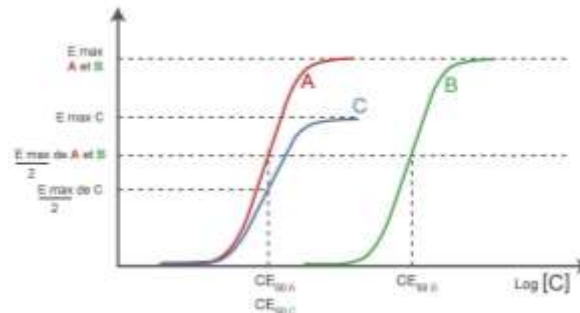
Toxicologie des faibles doses

Effets chez animal et chez homme à des doses faibles :

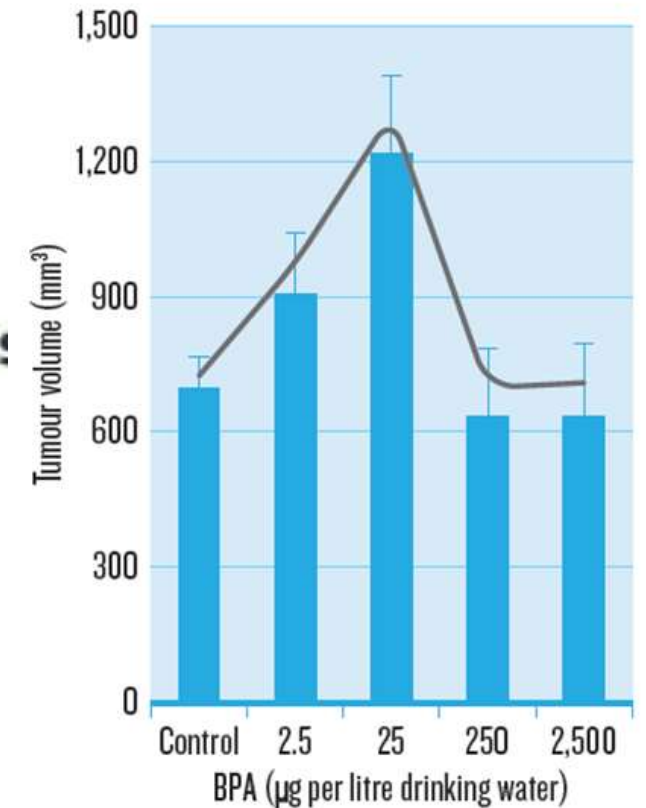
- Correspondant à une **exposition typique** chez homme
- Correspondant à une dose < **NOAEL** ou **DJA**

Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses

Laura N. Vandenberg, Theo Colborn, Tyrone B. Hayes, Jerrold J. Heindel,
David R. Jacobs, Jr., Duk-Hee Lee, Toshi Shioda, Ana M. Soto, Frederick S. vom Saal,
Wade V. Welshons, R. Thomas Zoeller, and John Peterson Myers



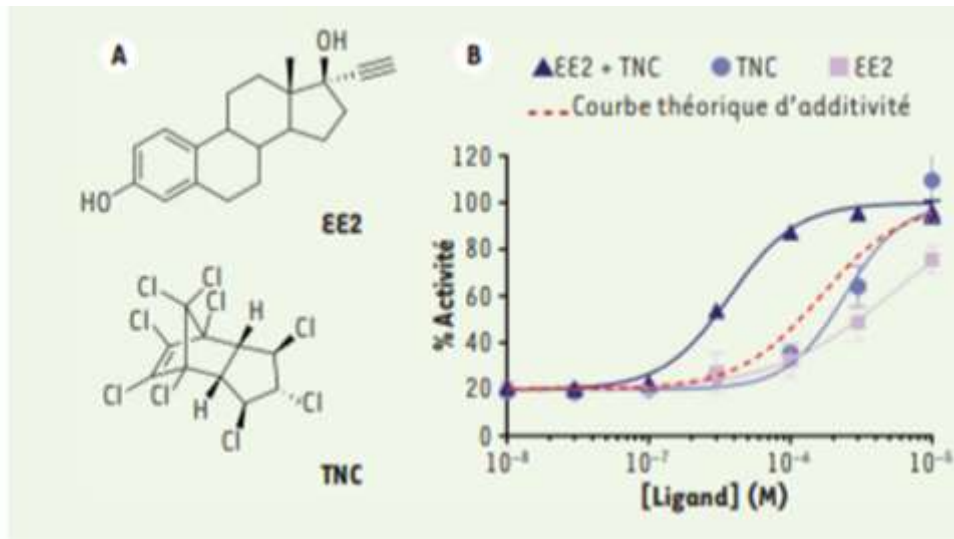
EPA reference dose = 250
 $\mu\text{g/L}$ soit $50 \mu\text{g/kg}$



Non monotone

Toxicologie des cocktails

Exposition humaine aux produits chimiques **chronique** à **une multitude de substances** présentes chacune à **faible dose**



Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds

Nature Communications 2015

EE2 = Ethinyl estradiol

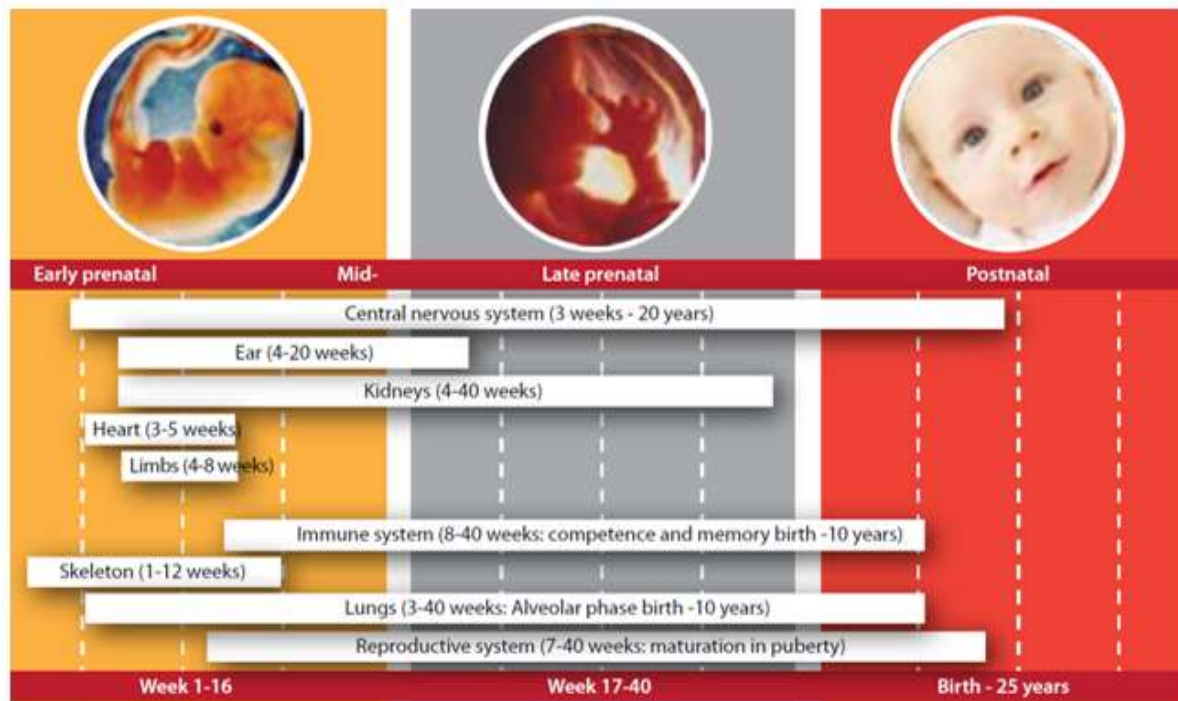
TNC = Trans-nonachlor

Défi conceptuel et méthodologique car impossible de tester toutes les combinaisons possibles

- Approche **par des mélanges typiques**
- Approche **mécanistique**

Toxicologie des cibles vulnérables

Premiers stades de la vie (de la conception à l'âge de 2 ans) = **fenêtres critiques** de croissance et de développement, caractérisées par la maturation et la programmation des voies neuronales, métaboliques et immunitaires, ainsi que des systèmes endocrinien, reproductif et rénal



Immaturité des voies d'élimination

Rôles divergents des hormones en fonction de la période d'exposition

Toxicologie des cibles vulnérables et des temps longs

Developmental Origins of Health and Diseases (**DOHaD**)

Origines développementales des maladies mieux comprises au cours des dernières décennies : nombre croissant d'études démontrant que les **perturbations** survenues au cours du **développement** précoce contribuent aux maladies qui se manifestent plus tard dans la vie.

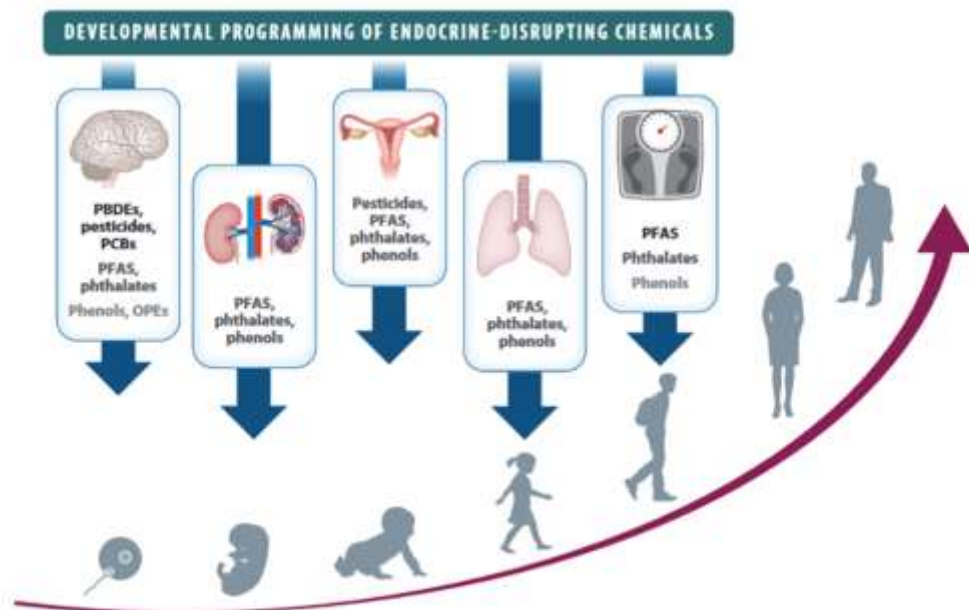


Figure 2

Epidemiological evidence on developmental exposure to endocrine-disrupting chemicals and child health outcomes. Darker text represents stronger evidence. Abbreviations: OPE, organophosphate ester; PBDE, polybrominated diphenyl ether; PCB, polychlorinated biphenyl; PFAS, perfluoroalkyl substance.

DOHaD reconnaît la longue **latence** des effets des EDC en programmant des fonctions métaboliques et autres

Etudes **épidémiologiques longitudinales** de **haute qualité** : impact sur la programmation des voies neuronales, métaboliques et immunitaires, ainsi que sur les systèmes endocriniens, reproductifs et rénaux.

Effets sur la santé

OMS, 2012

PE



Reproduction

- ❖ Endométriose
- ❖ Cryptorchidie / hypospadias
- ❖ Infertilité e puberté précoce

Système nerveux

- ❖ Déficits neurocomportementaux : autisme, troubles attention, hyperactivité ...

Cardiologique/ Métabolique

- ❖ HTA / Infarctus du myocarde
- ❖ Obésité et diabète

Cancers

- ❖ Cancer du sein
- ❖ Cancer de la prostate
- ❖ Cancer de la thyroïde

Des exemples emblématiques

DDT Exposure in Utero and Breast Cancer

Barbara A. Cohn, Michele La Merrill, Nickilou Y. Krigbaum, Gregory Yeh, June-Soo Park, Lauren Zimmermann, and Piera M. Cirillo

J Clin Endocrinol Metab, August 2015, 100(8):2865–2872

Child Health and Development Studies

20 754 grossesses, 9300 enfants sexe féminin,

54 ans de suivi

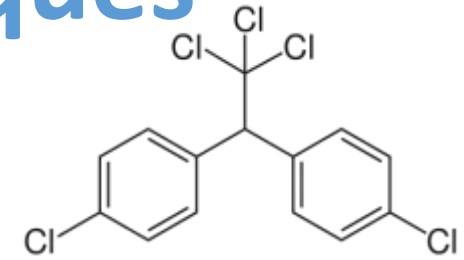


Table 3. Maternal Predictors of Daughters' Breast Cancer

	OR	95% CI	P Value
History of breast cancer ^a	6.4	2.8–14.3	<.0001
Overweight in early pregnancy ^a	0.6	0.3–1.1	.077
o,p'-DDT^b			
Quartile 2	2.0	0.9–4.3	.083
Quartile 3	1.8	0.8–4.0	.160
Quartile 4	3.7	1.5–9.0	.004
P trend			.048

Exposition in utero la plus importante (Q4) → risque significativement ~ 4 fois plus élevé de développer un cancer du sein

La constitution d'un dossier solide démontrant que les expositions sont nocives nécessite des **décennies d'études.**

Des exemples emblématiques

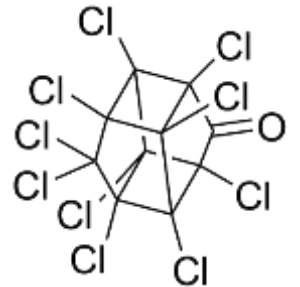
VOLUME 28 · NUMBER 21 · JULY 20 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer

Luc Multigner, Jean Rodrigue Ndong, Arnaud Giusti, Marc Romana, Helene Delacroix-Maillard, Sylvaine Cordier, Bernard Jégou, Jean Pierre Thome, and Pascal Blanchet



Guadeloupe : 623 cas de cancer de la prostate et 671 contrôles de sexe masculin

Table 3. Plasma Chlordecone Concentration and Interaction With Family History of Prostate Cancer, and Past Residence in Western Countries

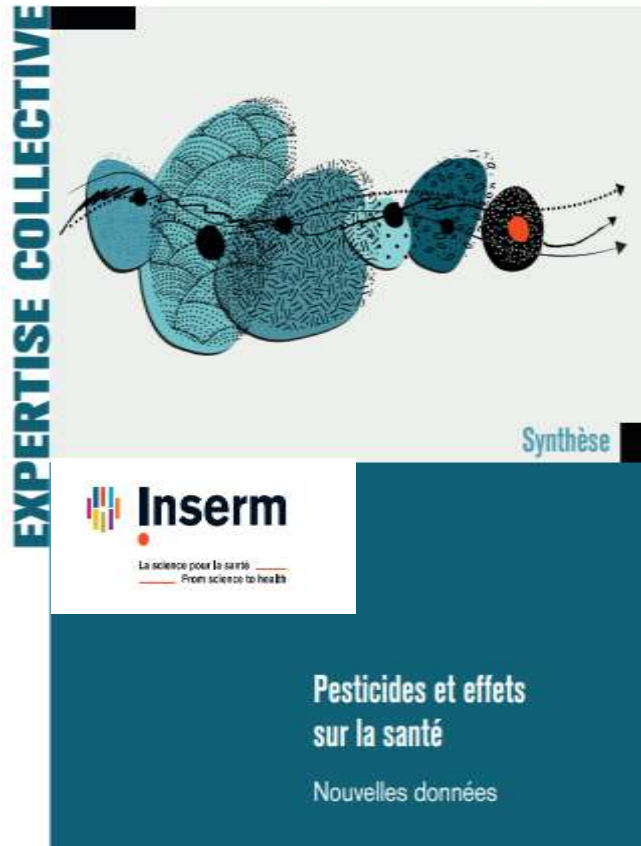
Chlordecone Plasma Concentration ($\mu\text{g/L}$)	Without Family History of Prostate Cancer*				With Family History of Prostate Cancer*				Interaction <i>P</i>	Without Past Residence in Western Countries*				With Past Residence in Western Countries*				Interaction <i>P</i> *
	No. of Patients	No. of Controls	OR	95% CI	No. of Patients	No. of Controls	OR	95% CI		No. of Patients	No. of Controls	OR	95% CI	No. of Patients	No. of Controls	OR	95% CI	
≤ 0.25 (LD)	116	161	1.00		45	26	1.00			137	165	1.00		58	56	1.00		
> 0.25 to 0.47	78	111	1.35	0.80 to 20.26	26	19	0.97	0.33 to 2.83		87	116	1.09	0.68 to 1.74	41	34	1.15	0.53 to 2.48	
> 0.47 to 0.96	81	115	1.13	0.66 to 1.95	34	8	3.22	1.03 to 10.05		103	110	1.12	0.69 to 1.82	36	39	1.33	0.62 to 2.86	
> 0.96	68	123	1.27	0.76 to 2.13	45	14	3.00	1.12 to 8.07	$< .001$	110	118	1.53	0.98 to 2.39	51	31	2.71	1.26 to 5.83	$< .001$

Risque plus élevé de cancer de la prostate chez les individus les plus exposés à la chlordécone

Des données récentes

2021

Effets sur la santé des pesticides



Population générale

Troubles du développement neuropsychologique et moteur de l'enfant et exposition des mères pendant la grossesse aux insecticides **organophosphorés** et **pyréthrinoïdes** : **Présomption forte**

Cancer de la prostate et **Chlordécone** : **Présomption forte**

Risque accru de LNH avec **glyphosate** : **Présomption moyenne**

Milieu professionnel présomption forte : LNH, myélome multiple, cancer de la prostate, maladie de Parkinson, troubles cognitifs, bronchopneumopathie chronique obstructive et bronchite chronique.

Des données récentes

Lancet Diabetes Endocrinol
2020; 8: 703-18

Endocrine-disrupting chemicals 1

Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health

Linda G Kahn, Claire Philippat, Shoji F Nakayama, Rémy Slama, Leonardo Trasande

PFAS : obésité de l'enfant et de adulte, intolérance au glucose, diabète gestationnel, réduction du poids à la naissance, diminution de la qualité du sperme, syndrome des ovaires polykystiques, endométriose et cancer du sein = **Preuves solides**

Bisphénols : diabète de l'adulte, diminution de la qualité du sperme et syndrome des ovaires polykystiques.

Phtalates et prématurité, réduction de la distance anogénitale chez les garçons, obésité infantile et intolérance au glucose

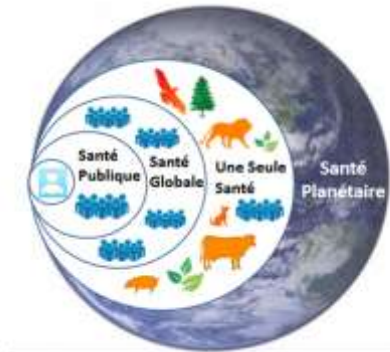
Preuves s'accumulent : déficits cognitifs et troubles de l'attention chez les enfants suite à l'exposition prénatale au **bisphénol A**, aux **pesticides organophosphorés** et aux **retardateurs de flamme polybromés**.

Conclusion

Santé environnementale : s'appuie sur les déterminants de santé au sens large, ces déterminants sont modifiables

Les enjeux liés à la santé environnementale :

- Une exposition de la population
- Une toxicologie qui doit évoluer
- Des données sur le lien entre exposition environnementale et effets sanitaires qui s'accumulent



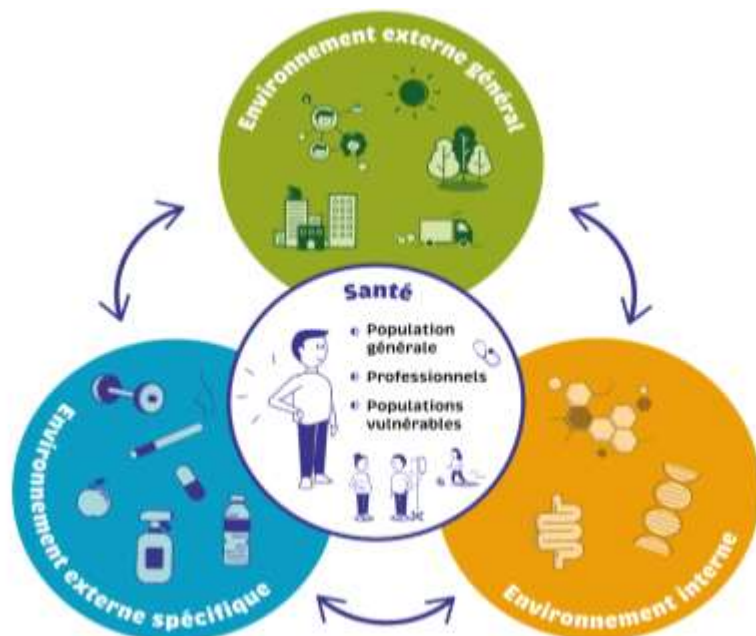
Remerciements



Comment promouvoir un exposome favorable à la santé ?

Équipe Interaction Homme Environnement Santé

Axe santé environnementale



Champs d'actions

- Micropolluants
- Changement climatique
- Psychoexposome

Actions

- Mesure de l'exposition
- Synthèse de standards analytiques
- Évaluation des risques
- Atténuation et adaptation à l'exposition
- Éducatons en santé



IHES & Recherche

Epidémiologie
Chimie analytique
Hygiène
Pharmacie
Santé Publique
Toxico-clinique
Toxicologie
Prévention et Promotion de la santé

Actions pédagogiques

Depuis 2018



Depuis 2018

Service Sanitaire



Depuis 2018 # DIU Santé
Environnementale



Depuis 2022 # MOOC Santé
Environnementale

