

CMGF. 21-23 MARS 2024

Mythes et réalités en Médecine Générale.



Conflits d'intérêt .

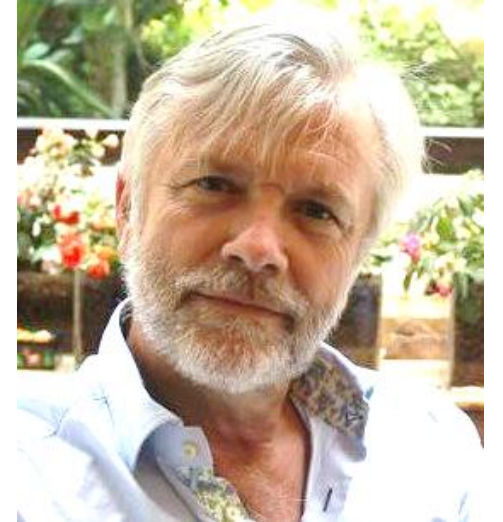
Participation à un « Advisory Board » : Néant.

Etudes cliniques sponsorisées en cours : Néant.

Consultance :

- Responsable de la Cellule Environnement de le Société Scientifique de Médecine Générale.
- Co-responsable pour le compte du SPF SANTE PUBLIQUE, SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE ET ENVIRONNEMENT (cellule nationale en environnement-santé NEHAP) du projet de formation et spécialisation des professionnels de la santé à la médecine environnementale et à la santé environnementale (2013).
- FORPROTES: **Formation des professionnels de terrain sur les enjeux de santé-environnement.** Région Wallonne.
- EH-MODUL: « Projet de création de modules de formation en médecine environnementale destinés aux professionnels de la santé » projet pour le compte du service public fédéral santé publique, sécurité de la chaîne alimentaire et environnement, pour la cellule nationale en santé-environnement (NEHAP).

Voyages-(pseudo) Congrès : Néant.



PFAS ENVIRONNEMENT ET SANTÉ.

Dr. Jean (John) Pauluis

Médecin généraliste. UCL

Spécialiste en Sciences et Gestion de
l'Environnement. UCL

**Responsable de la « cellule environnement »
de la Société Scientifique de Médecine
Générale (SSMG)**

Membres de la cellule Environnement:

Marie-Christine Dewolf

Dr Sarah De Munck

Dr Sébastien Cleeren

Dr Jessica Beurton

Dr Quentin Douillet

Céline Bertrand

Dr Catherine Scott

Dr Anna Schmutz

Michèle Rasoloharimahefa

Dr Patricia Palacios

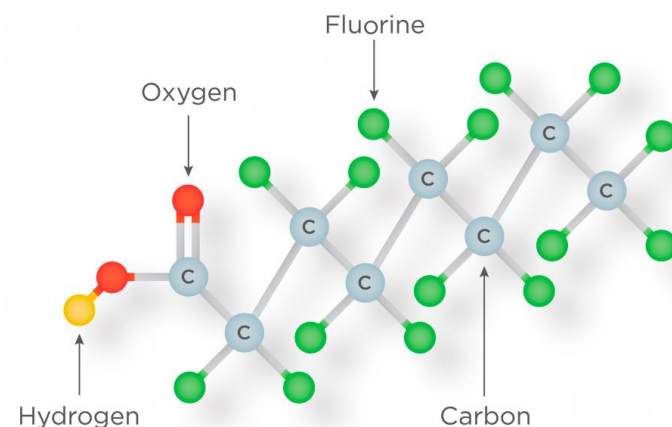
Dr Catherine Meulders

Dr Chloé Bietry-Claudet

Dr Charlotte d'Huart

Dr Marthe Knops

Dr Carole Lekeux



Train The Trainers
Formation MG relais



Publications RMG/presse



Blog de Vulgarisation



AHIMSA
Formation des hôpitaux
Formation DDG et GLEM



La Cellule Environnement



Service Doc to Doc

E-Book avec HOSPICHILD
(2022)



Réseau Transdisciplinaire
en cours ...
LocNes (Namur)

PFAS ET ENVIRONNEMENT ET SANTÉ.

- Etat des lieux.
- Droits et devoirs environnementaux du médecin.
- Schéma: qu'est-ce que la médecine environnementale?
- Le 6 défis (et plus) posés par les perturbateurs endocriniens. **PFAS.**
- Conclusions



« Quand une chose est nouvelle, on dit que ce n'est pas vrai. Plus tard, quand cette vérité est devenue évidente, on dit que de toute manière, ce n'est pas important. Et quand cette importance ne peut être niée, on dit que de toute manière, ce n'est pas nouveau. »

Montaigne 1533-1592



« La gestion du risque ne repose pas d'abord sur la quantification et la mesure du risque, par ailleurs indispensable, mais sur la qualité du lien social que la gestion met à l'épreuve. » « *Gérer le risque, vaincre la peur* », André Beauchamp, 1996

in Environnement et santé publique. Fondements et pratiques. 2003

« Nous devons prendre garde à ne pas surestimer la science et les méthodes scientifiques lorsqu'il est question de problèmes humains. De même, nous ne devons pas supposer que les experts soient les seuls à avoir droit à la parole lorsqu'il s'agit de l'organisation de la société. » Einstein 1949

CONVENTION D'AARHUS

Convention sur l'accès
à **l'information**, la
participation du **public**
au processus
décisionnel et l'accès à
la **justice** en matière
d'environnement.



ARTICLE PREMIER

Afin de contribuer à protéger le **droit de chacun**, dans les **générations présentes** et **futures**, de vivre dans un **environnement propre à assurer sa santé** et son **bien-être**, chaque Partie garantit les droits d'accès à **l'information** sur l'environnement, de **participation** du public au processus décisionnel et **d'accès à la justice en matière d'environnement ...**

L'EXPERTISE...

« Confier aux experts en science et technologie la tâche de prendre les décisions sur l'environnement ne signifie pas que celles-ci seront **objectives ou impartiales** ; cela veut plutôt dire que les **valeurs déterminantes seront celles auxquelles adhèrent les experts** ».



COMMENT LUTTER CONTRE LA PRODUCTION DE L'IGNORANCE?

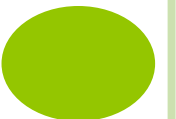
- 1-création de structures administratives de traitement des alertes.
- 2-institutionnalisation de l'expertise.
- 3-partage des études de cas exemplaires
- L'apprentissage par les erreurs, les manques et les fautes apparait comme un nouveau mode de gouvernance dans le domaine sanitaire.
- « *Cet apprentissage constitue une ressource essentielle pour les lanceurs d'alerte qui ont besoins de précédents tangibles afin d'être entendus* » Chateauraynaud et Torny in Sciences Sociales et Santé, Vol.34, n°3, p 48 septembre 2016. E.Fillion, D.Torny. « *Un précédent manqué: le distilbène et les perturbateurs endocriniens. Contribution à une sociologie de l'ignorance.* »



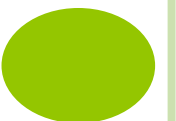
PFAS ETC...

- PFOA acide perfluoroactanoïque sulfonique PFOS ac.de perfluorooctane sulfonique PFNA ac. Perfluorononanoïque PFHxS ac. ac.perfluoro hexane
- PFOA : cancérigène, 2012
- Exposition professionnelle et récréative (plan d'eau)
- Inventé en 1940 et utilisé depuis 1950
- Propriétés : imperméable, anti-adhésif, anti-taches, résistant haute température, ...
- Alimentation : pollution de l'eau qui contamine la chaîne alimentaire

- Dark waters (film) : “vous saviez et vous n’avez rien fait”
- Exposition : effets chez les riverains autour des usines mais concerne toute la population car exposition généralisée
- 1 ng/L de pfas dans un échantillon (1/4 de goutte dans une piscine olympique)
- Directive européenne : seuil 100 ng/L (100x plus que avis des experts)



- Cartographie des sites contaminés en Europe (Forever Pollution Project) : échantillons dans l'eau, les sols, les animaux collectés par des agences réglementaires européennes.
17 000 sites contaminés : PFAS 10 nanog/litre.
Plus de 2100 considérés comme des hot-spots : PFAS 100 nanog/litre (mousses anti-incendie : percole dans le sol
Localisations des usines inconnues au début de l'enquête
- Sites en France : plus de 900 sites contaminés
- Carte sous-estime la contamination en Europe : car données uniquement où ils ont recherché



PROBLÈMES POSÉS PAR LE PFAS

- 1-Perturbateurs endocriniens.
- 2-Sans seuil.
- 3-Hydrofuges et oléofuges
- 4-Polluants éternels.



Perturbateur endocrinien (PE)

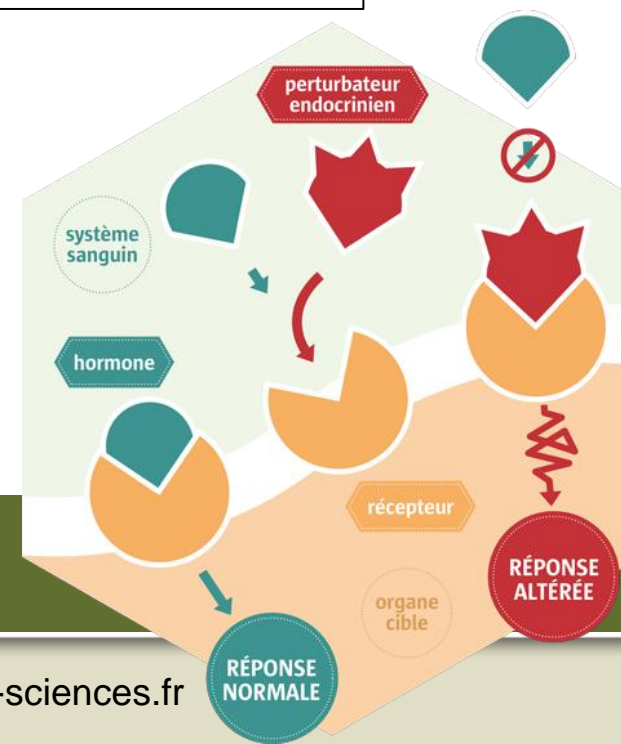
Définition de l'OMS (2002)

Substance ou mélange exogène qui altère une ou des fonctions du système endocrinien et qui par conséquent cause des effets néfastes chez un organisme intact **ou sa progéniture ou (sous-)population.**

Peut interférer avec

- la synthèse,
- la sécrétion,
- le transport,
- la **liaison**,
- l'action et/ou
- l'élimination

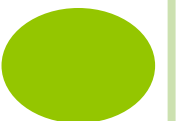
d'hormones
naturelles



1-Les perturbateurs endocriniens, les données disponibles reliant les substances chimiques ou une catégorie de substances chimiques aux **maladies chroniques** sont dans certains cas, comparables en termes de solidité et d'importance à la preuve liant le tabagisme au cancer du poumon. Ainsi, malgré l'insistance de certains groupes pour proclamer que la preuve n'est pas concluante, **la masse des données mettant en évidence les effets des perturbateurs endocriniens sur la santé est suffisante pour justifier la préoccupation et la crainte d'un impact négatif des perturbateurs endocriniens sur la santé publique. .**

INTRODUCTION AUX PERTURBATIONS DU SYSTEME ENDOCRINIEN PAR LES SUBSTANCES CHIMIQUES
. UN GUIDE POUR LES ORGANISATIONS D'INTÉRÊT PUBLIC ET LES DÉCIDEURS .

Endocrine society , Ipen 2014.



○ **2- Sans seuil.** Sur la base des informations obtenues en dressant des courbes dose-réponse, on a tenté de déterminer un «seuil», c'est-à-dire une dose en dessous de laquelle l'exposition n'entraînait aucune toxicité aiguë évidente. Cette information est alors utilisée en l'extrapolant vers les doses plus faibles pour établir un niveau d'exposition «sans danger». Nous savons maintenant que **le type d'analyse (notion de seuil) et la gamme des doses utilisés dans les évaluations des risques toxicologiques ordinaires sont souvent inexacts lorsqu'ils sont appliqués à des perturbateurs endocriniens.**

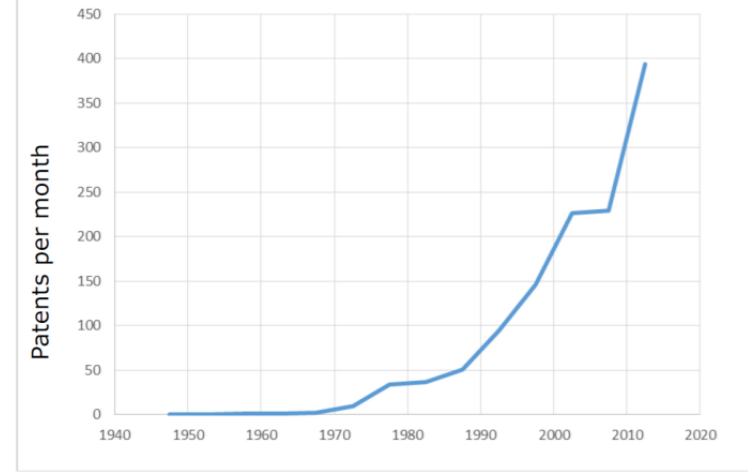
- Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose response. *Endocrine Rev* 2012; 33:378-455.



3. Ubiquitaires.

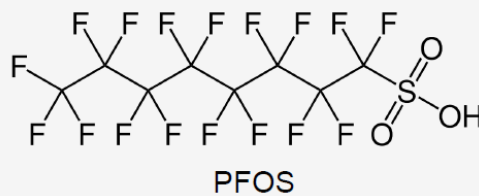
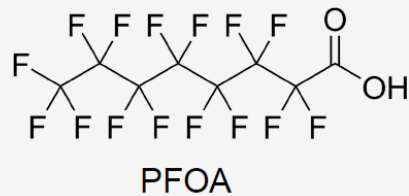
blouses et draps chirurgicaux,
revêtements muraux et de sol,
dispositifs médicaux implantables, ...

Figure 1: Number of approved patents in US with "perfluor" in the patent text



Source: Fischer, S., 2017. "Known uses of PFAS", presentation at Nordic workshop on joint strategies for PFAS, 5.04.2017.

- **Anthropogenic chemicals**
- **Two main groups**
 - **Carboxylates:** perfluorooctanoic acid (PFOA)
 - **Sulfonates:** perfluorooctane sulfonate (PFOS)



- **Sources**



Non-stick cookware



Waterproof clothing



Furniture and carpeting



Personal care products



Food packaging

PFAS are potential EDCs and 'forever chemicals'

Table 16: Products and areas of applications for PFAS

- Textiles and leather, including impregnating agents
- Paper- and food-packaging
- Fire-fighting foam
- Cosmetic products
- Household products
- Paint, printing ink and lacquer
- Cleaning agents and polish
- Non-stick products
- Ski wax
- Hard- and decorative chrome plating
- Hydraulic systems in the aviation industry
- Photographic and electronic equipment and components
- Photographic surface layers
- Photoresistors and anti-reflective coatings for semiconductors
- Synthesis chemicals (intermediates)
- Medical devices
- Building materials
- Oil and mining production
- Plant protection agents

(Domingo and Nadal, 2017, Domingo and Nadal, 2019, Hu et al., 2016; Post et al., 2009, Trudel et al., 2008, Boronow et al., 2019)

- **4- « polluants éternels! »**

2. INTRODUCTION: contexte international

Margaret Chan, Directrice de L'OMS - 28 avril 2011 :

« la catastrophe au ralenti des maladies non transmissibles peut submerger même les nations les plus riches si les causes profondes de l'épidémie, qui sont principalement liées aux modes de vie ne sont pas abordés. »

Par ex: « les taux d'obésité dans le monde entier ont presque doublé depuis 1980! »



ASSEMBLEE GENERALE DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTÉ

CHEMICALS AND HEALTH:
RISKS AND HOW TO COUNTERACT
15 MAI 2019



PLAN NATIONAL PERTURBATEUR ENDOCRIENS (NAPED) 2022-2026.

- Action a1: Accroître la sensibilisation des autorités compétentes et du monde politique à la problématique des Pes. (RW-FORPROTES)
- Action a2: Coordonner et renforcer les actions de sensibilisation à destination du grand public, et plus particulièrement des publics vulnérables.
- Action a4: Proposer des outils de formation sur les Pes adaptés aux différents publics. (RW-FORPROTES)



ESPÉRANCE DE VIE EN BONNE SANTÉ (1/2)

- Le terme «pathologie de civilisation» désigne les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'obésité, les troubles de la reproduction féminine et masculine, les troubles du développement neurologique et cognitif et les maladies liées au système immunitaire.
- L'incidence des cancers et la prévalence du diabète, du syndrome métabolique, de l'obésité, des allergies et des problèmes de fertilité ont augmentés.

Conseil supérieur de la santé, Hygiène de l'environnement physico-chimique (limitation de l'exposition aux agents mutagènes ou perturbateurs endocriniens) et importance des expositions en début de vie, Mai 2019, CSS n° 9404.



Selon une estimation mondiale, plus de 24% des troubles et des maladies qui affectent l'homme sont imputables aux facteurs environnementaux (10) et l'environnement joue un rôle dans 80% des maladies les plus mortelles, dont le cancer, les maladies respiratoires et cardiovasculaires

World Health Organization. 2006. Preventing disease through healthy environments - towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva: World Health Organization.



ESPÉRANCE DE VIE EN BONNE SANTÉ (2/2)

- Aux Pays-Bas, l'espérance de vie sans maladie chronique a diminué en 51.4 en 1985 à 48.1 ans en 2012 pour les hommes et de 48.8 en 1985 à 40.5 ans en 2012 pour les femmes.

Galenkamp et al., 2013 in CSS n°9404 p.9



Recrudescence importante des pathologies endocriniennes

Maladies métaboliques

Diabète type 2

1995
30 millions de
personnes
diabétiques

2013
347 millions de
personnes
diabétiques

Obésité infantile

Maladie
chronique et
neurochimique.
Des produits
dérèglent
relation faim /
satiété

En 15 ans,
augmentation
de 300%

Recrudescence importante des pathologies endocriniennes

Sphère génitale

Cancer

En 15 ans,
Augmentation de 100%
des nouveaux cas (seins,
prostate, testicules)

Infertilité, stérilité

Pertes de
spermatozoïdes sains,
endométrioses,
grossesses assistées, ...

Recrudescence importante des pathologies endocriniennes

Atteinte neurologique

Trouble de la sphère autistique

En 40 ans,
Augmentation de 1700%

Trois axes sont concernés par les PE

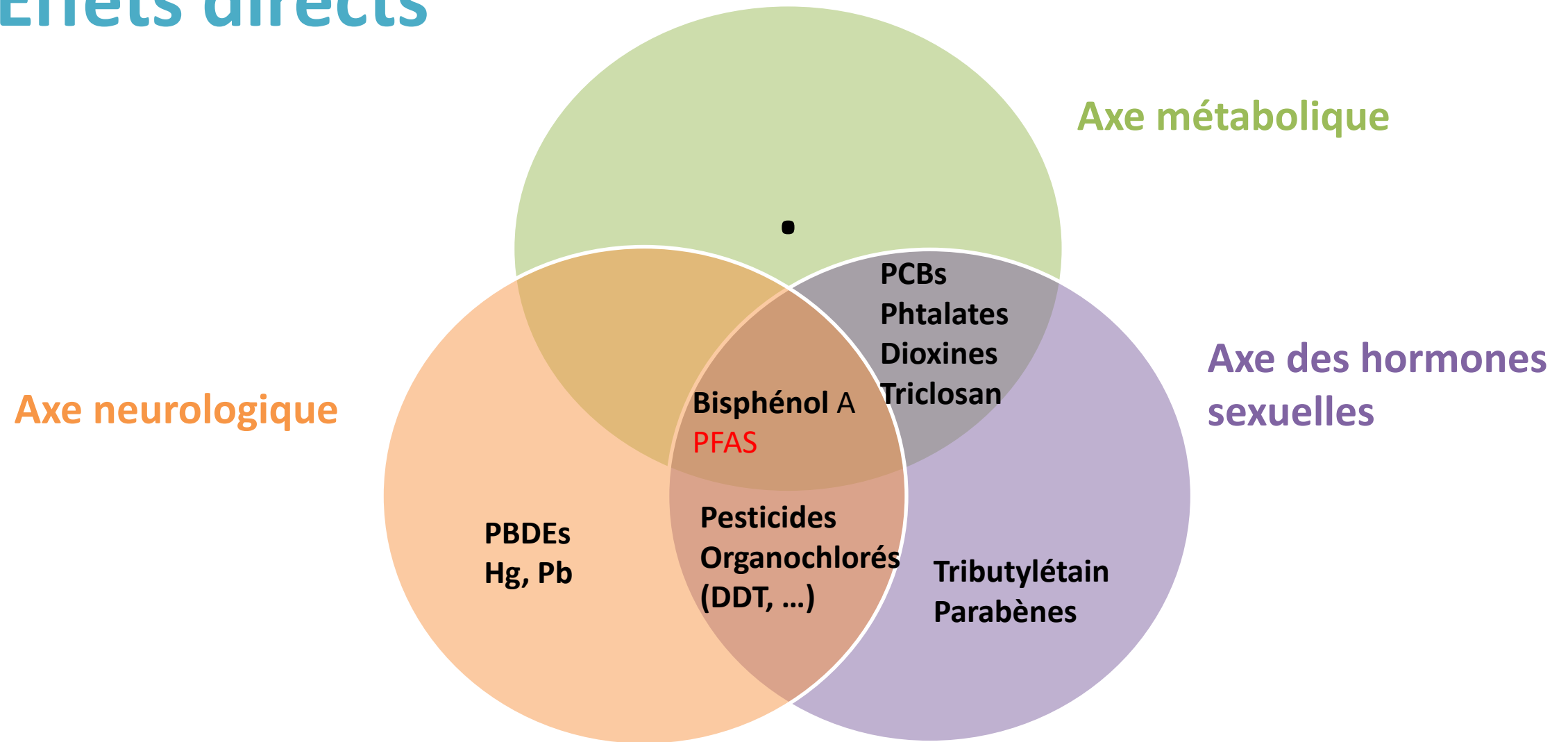


Axe
métabolique

Axe des
hormones
sexuelles

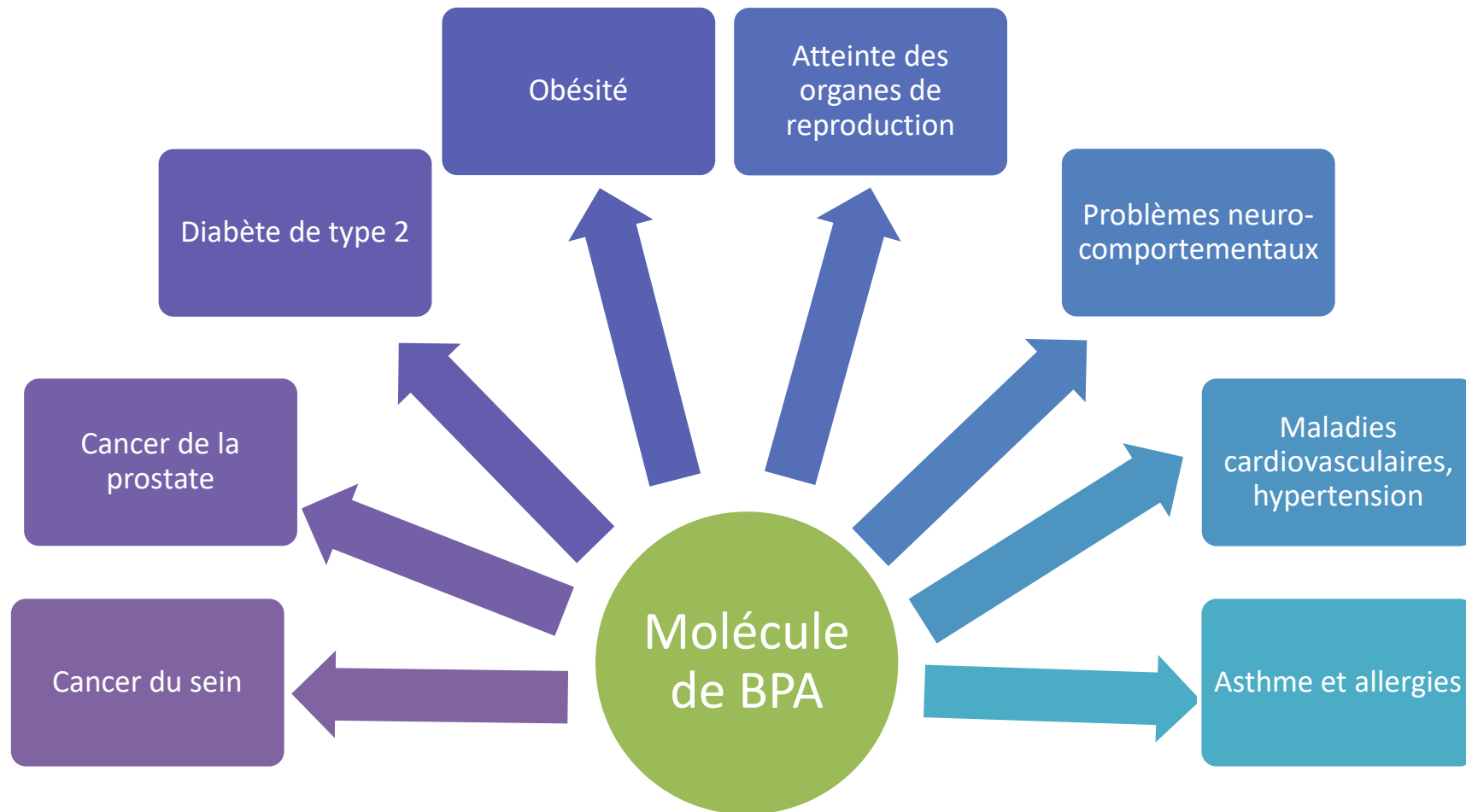
Axe
neurologique

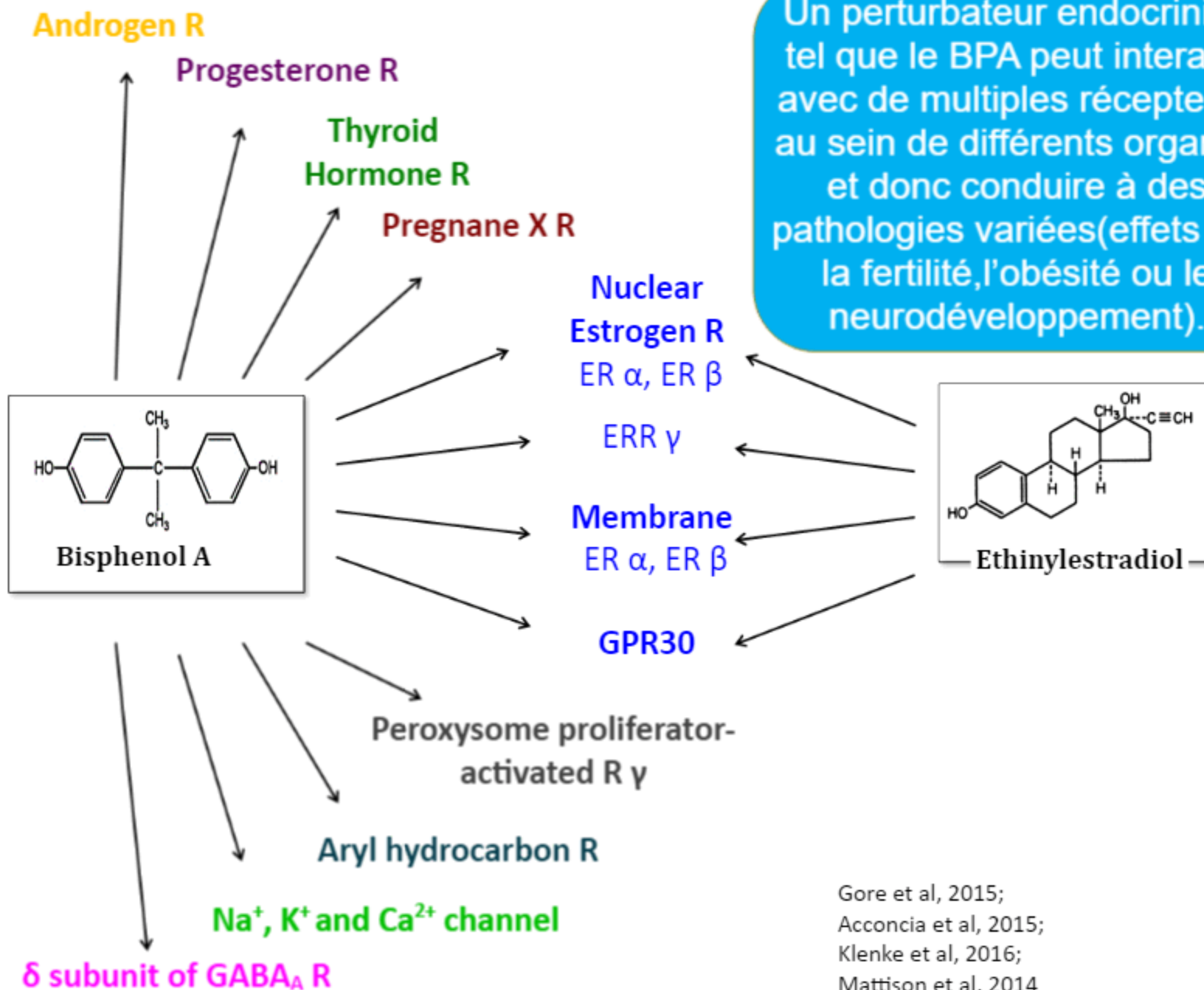
Effets directs



Le BPA agit selon 3 axes !

Exemple : BPA / Maladies





Gore et al, 2015;
 Acconcia et al, 2015;
 Klenke et al, 2016;
 Mattison et al, 2014

DROITS ET DEVOIRS ENVIRONNEMENTAUX DU MÉDECIN.

.



L'ARRÊT « HÉDREUL » 25 FÉVRIER 1997 1^{RE} CHAMBRE CIVILE DE LA COUR DE CASSATION.FRANCE.

- « *Le médecin est tenu d'une obligation particulière d'information vis-à-vis de son patient et il lui incombe de prouver qu'il a exécuté cette obligation.* »
- renversement de la charge de la preuve de l'information.
- Notion de risque connu. (colonoscopie)
 - *Santé-environnement = gestion de l'incertitude*



22 AOÛT 2002.LOI RELATIVE AUX DROITS DU PATIENT.

- *Art.7.§1er. Le patient a droit, de la part du praticien professionnel, à toutes les informations qui le concernent et peuvent lui être nécessaires pour comprendre son état de santé et son évolution probable.*



L'OBLIGATION D'INFORMATION.

- Élément central de la relation de confiance médecin-patient
 - éclaire le patient sur son état de santé
 - lui permet de prendre des décisions en connaissance de cause
 - d'accepter ou refuser des actes...
 - *D'accepter ou de refuser des risques environnementaux ??*



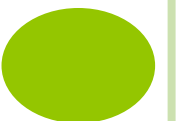
NÉCESSITÉ DE COHÉRENCE DE L'INFORMATION

- notion de synthèse des données médicales.
- « il est recommandé que cette synthèse soit faite par un médecin unique ».
- données hiérarchisées, validées.
- « précisant les risques graves, y compris exceptionnels ainsi que les signes d'alerte ».



INFORMATION ET TRANSPARENCE. SOURCE. PR G.SOKAL BUREAU NATIONAL DE L ORDRE DES MÉDECINS. LE GÉNÉRALISTE 31 MARS 1999.

- « Il est du **devoir du médecin d'avertir** sans ambages et dans une **pleine transparence**, c'est-à-dire en **ne celant aucun renseignement valable** et utile, **toute personne du risque** auquel elle est exposée suite à la pollution de l'environnement. Il est tout autant de son devoir, comme celui de tout citoyen, d'en avertir **les autorités responsables**. »



QUESTION DE RESPONSABILITÉ.

- Un patient pourrait invoquer le fait de n'avoir pas été averti et donc d'avoir perdu la chance de minimiser son exposition et celle de ses enfants. (notion de perte de chance)
- Mais les médecins ne sont pas encore formés et n'ont pas été avertis!



LES PFAS : OÙ SONT-ILS?



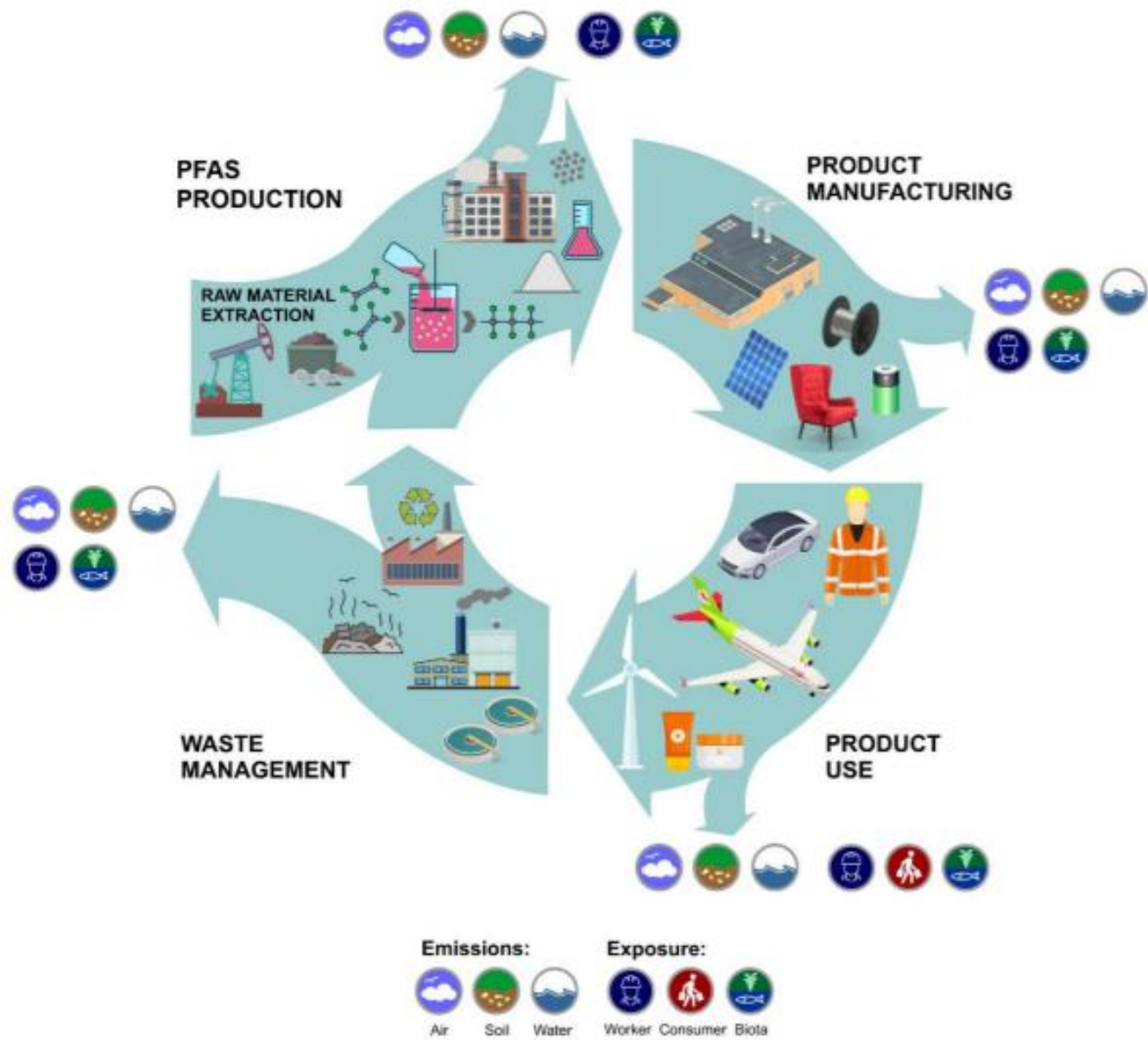


Figure 4 PFAS exposure routes

Figure 2: emission of and exposure to PFAS during their lifecycle (source: EEA-ETC report, Systemic view on fluorinated polymers, forthcoming 2020).

Consensus:

Adulte – général

- Troubles thyroïdiens
- Augmentation des niveaux de cholestérol
- Atteintes du foie
- Cancers (rein, testicules)

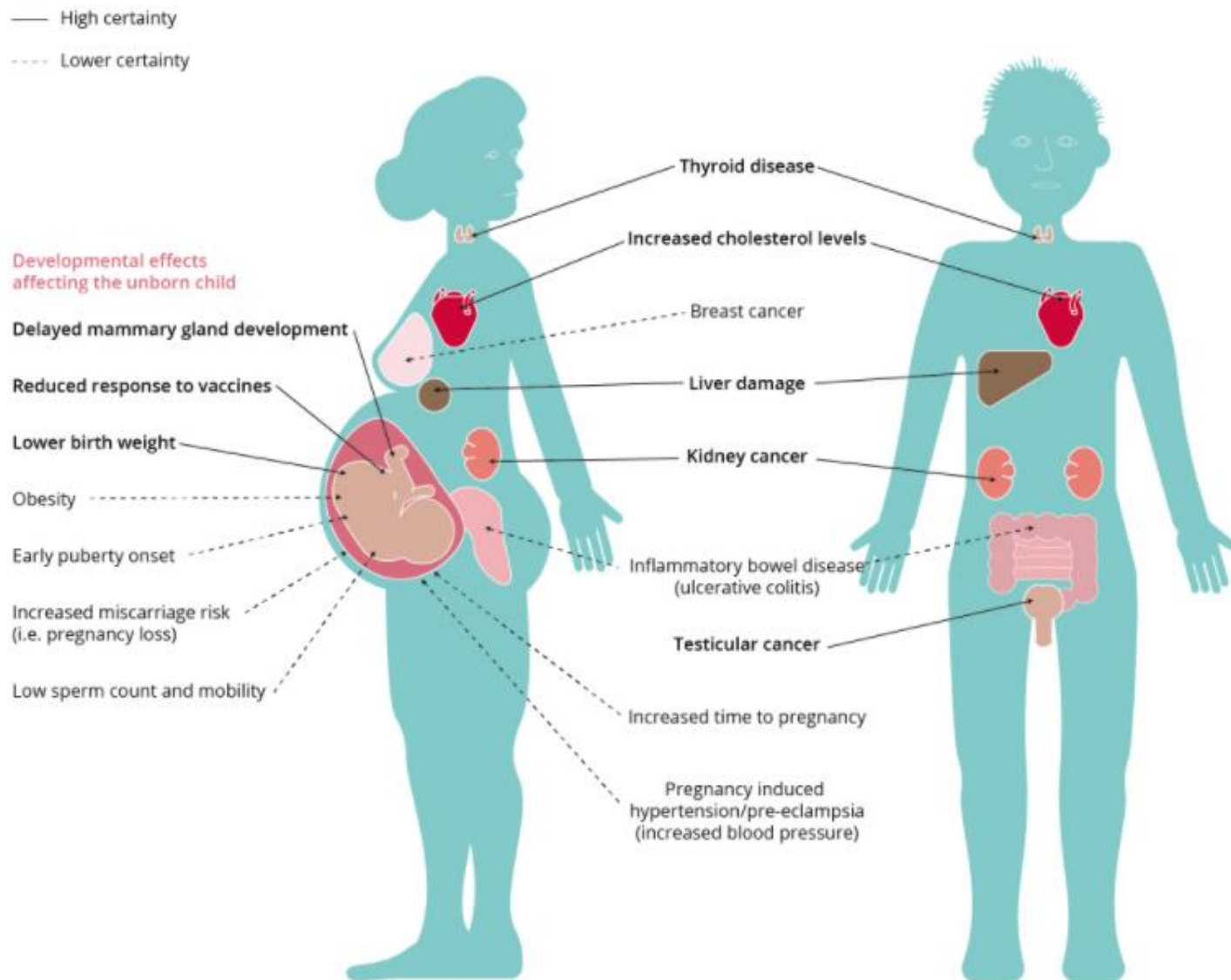
Femme en âge de procréer/enceinte

- Troubles de la fertilité
- Pré-éclampsie

Fœtus

- Retard du développement mammaire
- Réponse réduite aux vaccins – immunotoxicité
- Poids de naissance réduit

Figure 1. Effects of PFAS on human health



https://pfastoxdatabase.org/



The numbers in the heat map indicate the number of studies, not the number of significant effects. Click to select studies, click again to deselect.

Colors correspond to the study type: human in green, animal in blue, in vitro in orange.

PFAS	Total	Body Weight, Size & Growth	Endocrine System	Metabolic & Digestive System	Cell Toxicity / Mortality	Systemic / Nonspecific / Other	Nervous System & Behavior	Immune System	Reproductive System	Circulatory System	Urinary System	Respiratory System	Skeletal System	Sensory System	Cancers	Genotoxicity
PFNA	212	70 18 1	43 12 6 32 14 5	13 8 6 11 4 23 5 1 28 1	17 3 2 15 4	13 3 1 12	3 6 5 3	1 1								
PFHxS	186	70 10 1	39 6 5 31 5 2	4 5 4 4 2 20 6 2 30 2	18 3 12 1	12 1 11 1	3 1 5 3	1 1								
PFDA	120	33 9	18 4 3 12 9 3	5 5 1 4 4 13 2 18 2	9 1 1 3 3	3 2 1 8										
PFUnA	88	27 8	18 5 3 10 9 3	5 4 3 2 3 4 3 1 9 3	3 1 7 1	4 1 1 6										
PFAS mix	65	12 11	9 10 2 3 12 4	10 2 10 3 3 6 4 5	2 1 1 2 6	1 4 4 2	3 2 1 1	1 1								
PFDoA	58	10 7	6 5 5 1 5 3	5 6 1 3 3 3 3 2 8 1	1 2 1 1 1	1 1 1 3										
PFBS	36	2 8	2 3 3 2 2 2	8 6 1 2 2 2 3 2 3 1	1 2 1 2	2 1 3 1										
PFHxA	31	1 8	3 2 4 3 6 3	8 6 1 6 3 3 1 1 1	3 1 1 1	3 1 1 1										
PFHpA	29	7 3	4 1 3 4 2 3	1 4 1 3 3 1 3 1	2 1 2 1	1 1 1 1										
PFTTrDA	27	6 3	4 5 1 5 1	1 1 1 1 1 2 2 1	1 1 1 1	1 1 1 1										
PFBA	25	2 6	2 2 4 1 1 3	9 6 1 4 3 2 2	2 2 1 2	2 1 2 1										
PFHpS	21	7 1	4 2 1 2 1	1 3 2 1 3 1 2 1	2 1 2 1	2 1 2 1										
PFTTeA	21	2 3	2 3 2 3 1	1 3 1 2 1	1 2 1 1	1 2 1 1										
PFAS + other	18	1 6	1 9 10	5 9 3 3 3	4 4 2 2	1 1 1 1										
NMeFOSAA	17	6	4 1 1	5 4 3	3 3 1 3	1 1 1 1										
NEtFOSAA	12	3	2 1 1	4 4 2	3 3 1 3	1 1 1 1										
PFPeA	12	1 3	3 1 1 1 2	2 2 2	1 1 1 1											
6:2 Cl-PFESA	10	5	3 1 2 1	4 1 5	1 1 1 1											
PFOS	7	2 2	1 1 1 1 1	1 1 1 1 1	1 1 1 1											

Filters

Refresh page to reset all filters

Study Type

Click for study type specific histograms, hover for study counts

human animal in vitro

Early Life Effects

Show Only Early Life Effects

Financial Conflict of Interest

(All)

Selected Studies

Hover to see details, click for PubMed.

- Alderete et al. 2019
- Alkhalawi et al. 2016
- Alves et al. 2016
- Annunziato et al. 2019
- Antignac et al. 2013
- Arbuckle et al. 2013
- Ashley-Martin et al. 2015
- Ashley-Martin et al. 2017
- Averina et al. 2019
- Bach et al. 2016
- Raduel et al. 2014

Normes

Normes et valeurs guides au Canada

- **Santé Canada** proposait en 2018 des concentrations maximales acceptables dans l'eau potable de 200 ng/l pour le PFOA et de 600 ng/l pour le PFOS. Santé Canada avait aussi élaboré des valeurs préliminaires pour neuf autres substances. **Compte tenu des incertitudes entourant la toxicité de nombreuses PFAS individuelles et de l'exposition de la population à des mélanges complexes de PFAS, le gouvernement du Canada a annoncé en 2021 son intention d'aborder le problème des PFAS dans son ensemble, en les considérant comme une classe de composés, plutôt qu'en les évaluant séparément.** Ainsi, dans le cadre d'une consultation publique qui a pris fin en avril 2023, l'organisme a proposé un objectif de **30 ng/l pour une somme de PFAS qui vise à réduire l'exposition par l'eau potable.**

Normes U.S. EPA , juin 2022

- a publié des valeurs guides sanitaires provisoires pour le PFOA et le PFOS, **les interim drinking water health advisories, de 0,004 ng/l et 0,02 ng/l respectivement.** Ces concentrations sont basées sur des études suggérant une diminution de la réponse immunitaire postvaccinale.
- **ces valeurs sont intérimaires, c'est-à-dire qu'elles demeurent à l'étape de projet, mais elles permettent d'informer les autorités de santé publique dans l'attente d'une évaluation finale.** En 2016, les Health advisories de l'U.S. EPA étaient de 70 ng/l pour le PFOA et le PFOS, **illustrant ainsi la tendance des organismes à réviser à la baisse des valeurs guides pour l'eau potable.** Jusqu'à présent, peu d'organisations ont proposé des normes pour les PFAS dans l'eau potable. **En mars 2023, l'U.S. EPA a publié une proposition de cadre réglementaire incluant des valeurs réglementaires obligatoirement applicables. Les valeurs réglementaires proposées pour le PFOS et le PFOA sont de 4 ng/l.** Ces valeurs tiennent compte des limites de détection analytiques.

Normes

- Compte tenu des effets toxiques qui ont été associés à certaines PFAS et des incertitudes actuelles concernant les niveaux d'exposition présentant un risque pour la santé humaine, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et Santé Canada recommandent de maintenir les concentrations dans l'eau potable « au niveau le plus faible qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre ».

NORMES

- **L'Union européenne** (UE) a adopté en 2020 une directive qui entrera en vigueur en 2026. L'approche de l'UE considère les **PFAS** comme une classe de composés. Les seuils réglementaires proposés s'appliquent ainsi à **la somme** de plusieurs substances mesurées simultanément dans l'eau potable. L'UE **établit une valeur maximale de 100 ng/l pour la somme des concentrations mesurées de 20 PFAS** spécifiquement identifiées dans la directive et une **valeur maximale de 500 ng/l pour la somme des concentrations de toutes les PFAS mesurées.** **(NB 30 ng/l au Canada)** Les états membres de l'UE seront légalement tenus de respecter ces valeurs. Ils pourront aussi légiférer localement sous ces seuils ou établir d'autres valeurs guides non réglementaires inférieures à celle de la directive. À titre d'exemple, le **Danemark a une valeur guide de 2 ng/l pour la somme de quatre PFAS** (PFOA, PFOS, PFNA et PFHxS) tandis que **les Pays-Bas utilisent une valeur guide de 4 ng/l pour la somme de ces quatre PFAS.**



QU'EST CE QUE LA MÉDECINE ENVIRONNEMENTALE?



RETARD SOCIETAL

POLITIKES COMPLEXES
Dispersion des compétences

Externalités négatives

Perturbateurs endocriniens
Âge de l'exposition
Dynamique dose-réponse non traditionnelle
Latence exposition et effets
Effets épigénétiques et transgénérationnels
Faibles doses

24/24
7j/7j

FAIBLES DOSES
Eloignement, dilution

VOIES EXPOSITION
Air, alimentation, cutanée, radiation

LOBBYS

Querelles d'EXPERTS

Facteurs de susceptibilités

Faible exposition, faible dose
Bioaccumulation

MODELISATION
Dispersion aérienne, lipohydrophyle, bioaccumulation...

ATTENTES de la population

ALTERATION de fonctionnement

EFFET COCKTAIL
Synergies antagonistes
148.000 substances

FŒTUS

NIVEAUX EXPOSITION
Mondiale, locale, indoor pollution

CONDITIONS de VIE, précarité

RISQUE ≈ TOXICITE X EXPOSITION

DEPISTAGE à domicile

ENSEIGNEMENT
Cursus, formation continue

DETECTION d'effets

COMMUNICATION DU RISQUE
par les médecins
(autorités, populations, patient)

OBLIGATION LEGALE,
déontologique, éthique

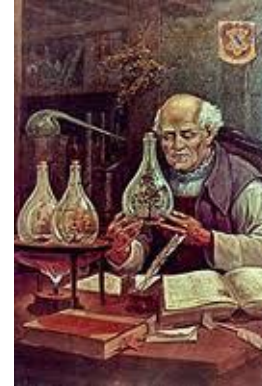


DE NOUVEAUX PARADIGMES:

DE NOUVEAUX DÉFIS!

- « C'est la dose qui fait le poison »

Paracelse 1493-1541



- « C'est l'âge, l'association avec d'autres toxiques et/ou la dose qui sont appliqués qui font le poison »

- **Le modèle toxicologique habituel est obsolète!**

! En moyenne: 300 xénobiotiques dans le cordon ombilical.

Pour un tiers des substances testées humains et rongeurs n'ont pas la même sensibilité! « L'homme n'est pas un gros rat » Habert et al.,2014a

148.000 substances / 4600 > 1 tonne(EU)/ 7% avec données de toxicité complètes..

1000 nouvelles par an!



Perte de Quotient Intellectuel
Hyperactivité - Déficit attention
Autisme

Perte de Quotient Intellectuel
Hyperactivité - Déficit attention
Autisme

Femmes

Fonction
thyroïdienne QI

Fonction
thyroïdienne QI

Hommes

Cancer du sein

Obésité
Diabète de type 2

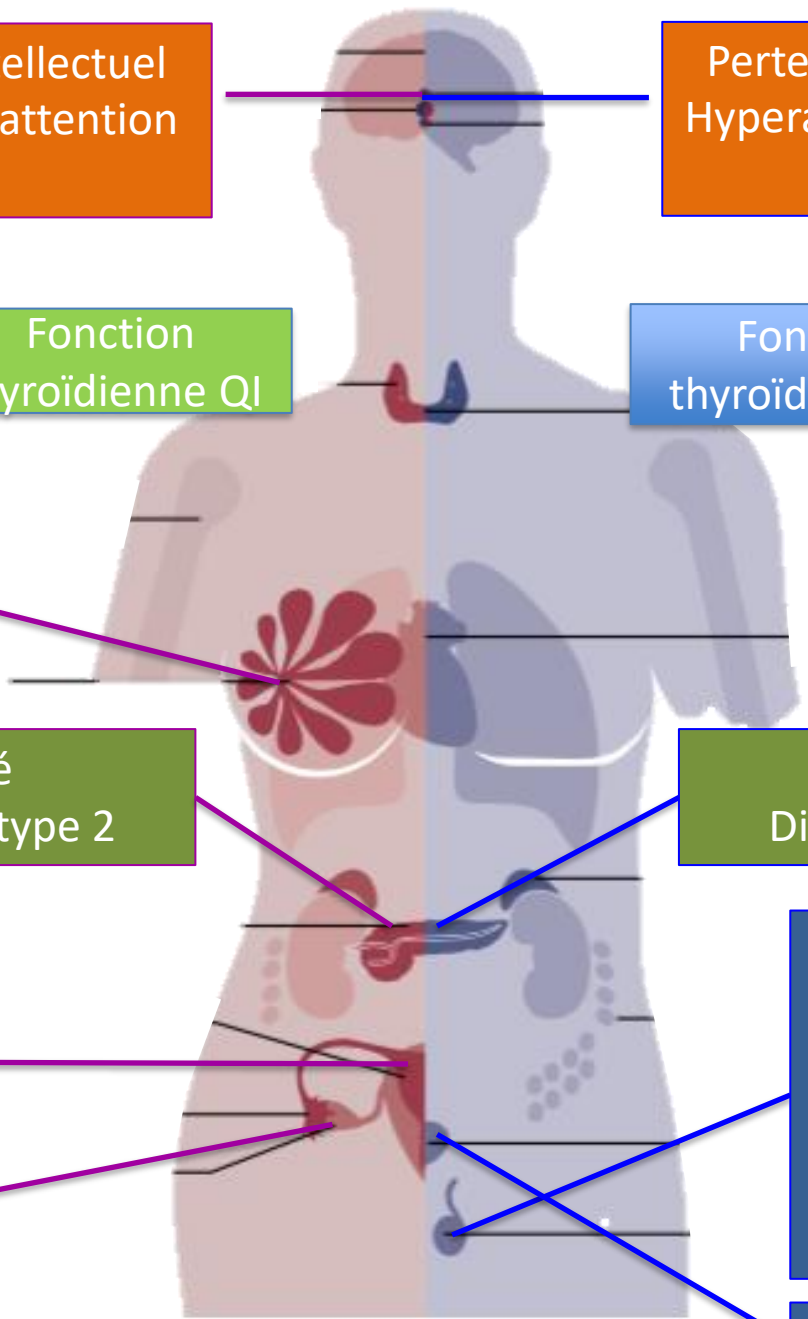
Obésité
Diabète de type 2

Fibromes utérins
Endométriose

Troubles de la puberté

Malformations génitales
Testicules non descendus
Troubles de la puberté
Infertilité masculine
Testostérone basse
Cancer testiculaire

Cancer de la prostate



EFFETS DIRECTS



EFFETS INDIRECTS
(épigénétiques)

Effets indirects (épigénétiques)

Changements dans l'activité des gènes sans modification de la séquence d'ADN (\neq génétique).

Effets transgénérationnels.

GROSSESSE ET PERTURBATEURS ENDOCRINIENS. LE DÉFI DES PROCHAINES ANNÉES.

- 1-L' importance des mélanges = effet cocktail
- 2-L' âge à l'exposition
- 3-La latence entre l'exposition et les effets (Dohad)
- 4-Des dynamiques dose-réponse non traditionnelles
- 5-Les effets épigénétiques transgénérationnels
- 6-Toxicité possible à très faibles doses
- 7-Environ 1000 substances PE recensées sur 10.000 suspectées.



LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

- 1-L' importance des mélanges = effet cocktail;

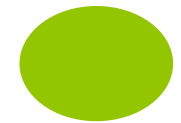


≈30 identif.
simul. (JRC)

≈1.300 potent.
publicat. (TEDX)

≈10.000
à tester
(EPA)

> 148.000
substances
enregistrées



«**The British Royal College of Obstetrics and Gynaecology**» a publié en 2013 un article au sujet des expositions aux substances chimiques pendant la grossesse “pour **informer les femmes enceintes** ou qui allaitent des sources et des voies d’exposition aux substances chimiques afin qu’elles prennent des mesures concrètes en ce qui concerne **la minimisation des dommages pour leur enfant**” 2013. In *Chemical Exposures During Pregnancy: Dealing with Potential, but Unproven, Risks to Child Health*: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.



Lorsque la présence de perturbateurs endocriniens est recherchée dans le sang, la graisse, l'urine et d'autres endroits ou produits du corps humain, les résultats démontrent toujours une variété de perturbateurs endocriniens chez tous les individus dans le monde

entier. 2013. . INTRODUCTION AUX PERTURBATIONS DU SYSTEME ENDOCRINIEN PAR LES SUBSTANCES CHIMIQUES . UN GUIDE POUR LES ORGANISATIONS D'INTÉRÊT PUBLIC ET LES DÉCIDEURS . *Endocrine society , Ipen 2014.*



LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

2-L' âge à l'exposition. Fenêtre de susceptibilité.



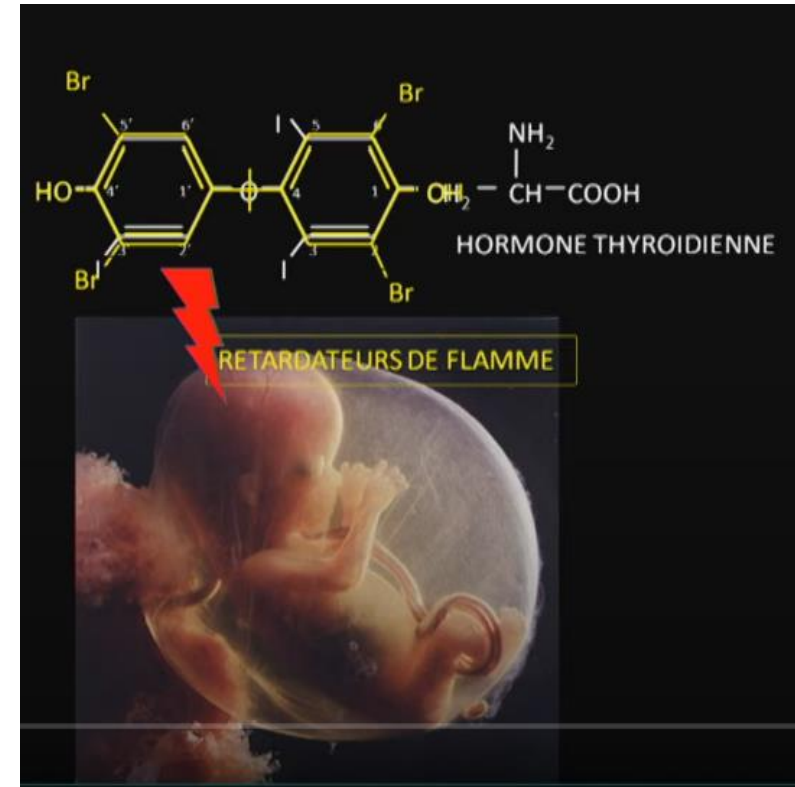
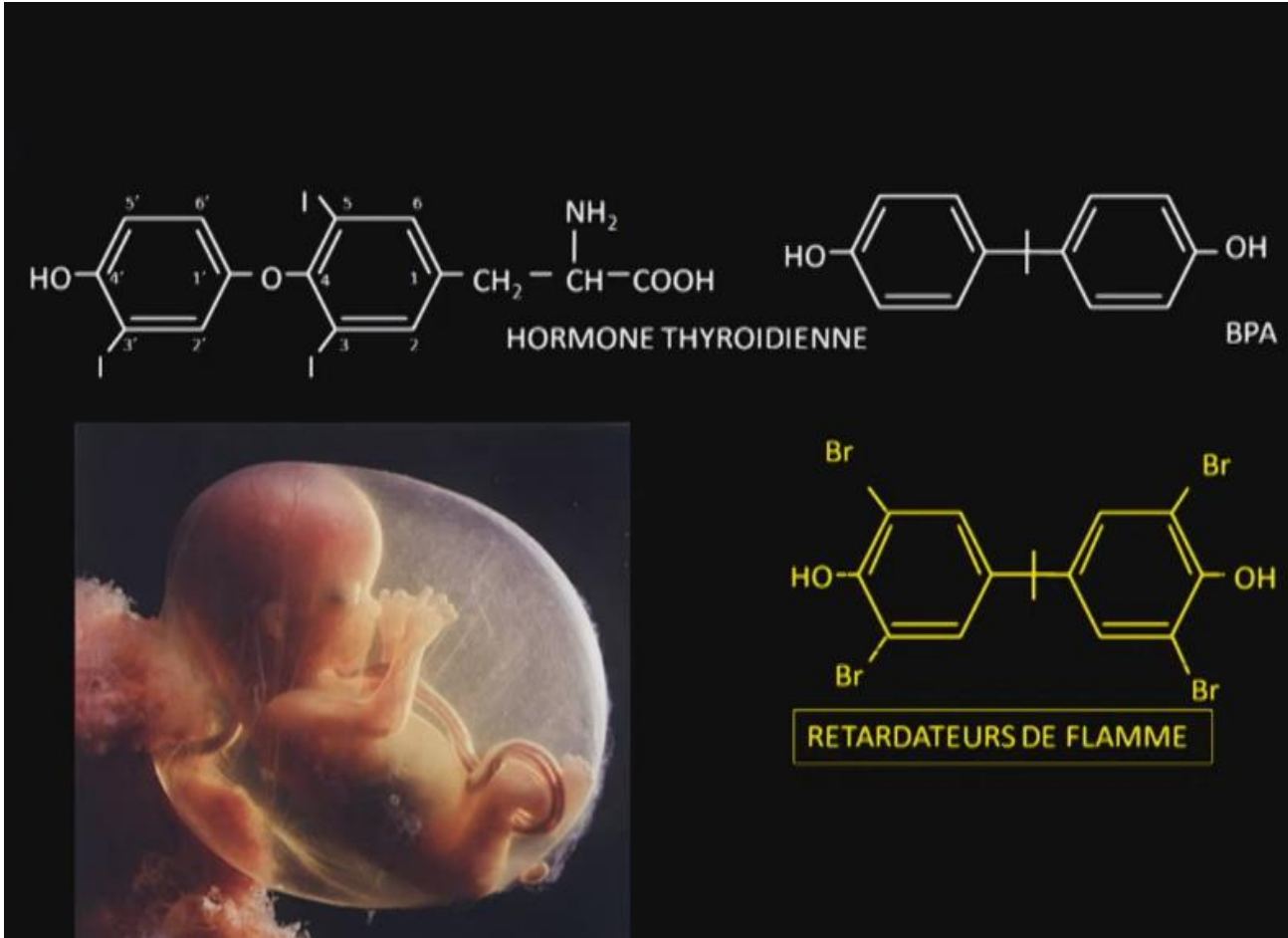
De nombreuses institutions de santé publique dont l'Organisation Mondiale de la Santé, l'Organisation des Nations Unies et le Programme National de Toxicologie des États-Unis ont exprimé leur inquiétude au sujet des effets des perturbateurs endocriniens sur le cerveau et le comportement. **Les troubles neuropsychiatriques infantiles sont en augmentation avec une prévalence : jusqu'à un enfant sur six aux USA est diagnostiqué actuellement comme souffrant au moins d'un de ces troubles.**

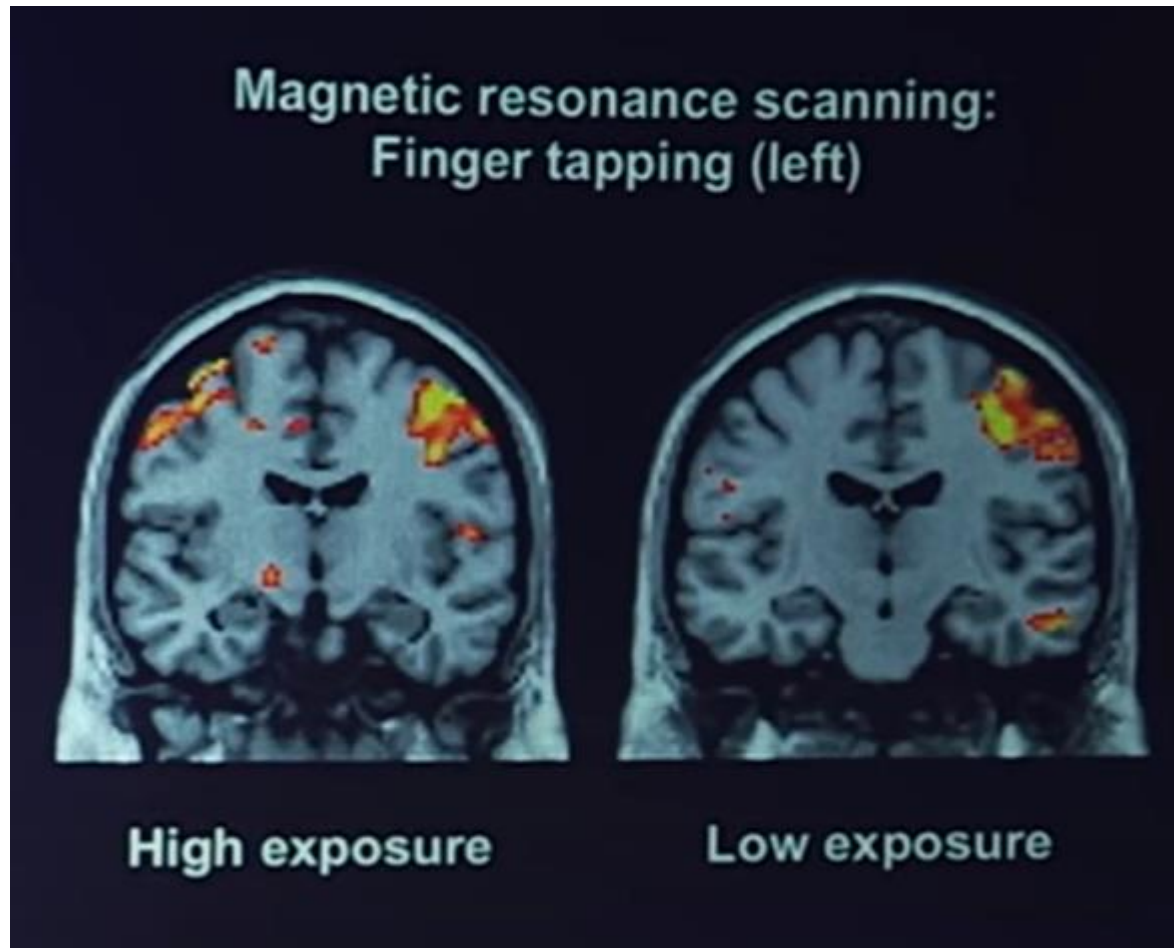
Shelby MD. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. NTP CERHR MON 2008; v, vii-ix, 1-64 passim. // WHO/UNEP. 2012. State of the science of endocrine-disrupting chemicals - 2012. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, editors: United National Environment Programme World Health Organization. 296. //Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. Pediatrics 2011; 127:1034-1042.



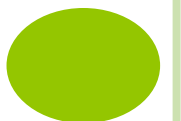
RÔLE DES HORMONES THYROÏDIENNES

Les taux d'hormones thyroïdiennes sont importantes pour le QI de l'enfant à naître et son risque de troubles de la sphère autistique.





Les enfants exposés doivent utiliser les 2 côtés du cerveau, ce qui est tout à fait anormal: cela montre une immaturité du cerveau çàd. que les cellules nerveuses n'ont pas trouvé leur chemin optimal de communication



Philippe Grandjean, 2012

Chemical threat to brain development

BPA

Till receipts and tin cans



Phthalates/ BFRs

Household dust



BFRs

Car upholstery, sofas, screens



BPA/PFCs

Food containers like Pizza boxes



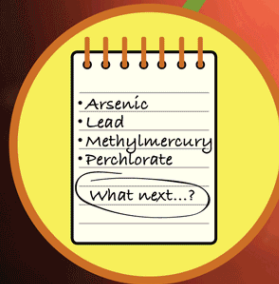
Pesticides

Agricultural pesticide sprays



PFCs

Waterproof clothing



For more details: www.chemtrust.org.uk/brain

LES STADES VULNÉRABLES DU DÉVELOPPEMENT DU CERVEAU (P. GRANDJEAN)



- Multiplication et différenciation
 - 12.000 cellules nerveuses formées par minute
- Migration
 - Les cellules nerveuses doivent trouver leur propre chemin
- Formation de synapses
 - 1.000/sec.
- Formation d'axones
 - Longueur totale: 176.000 / 149.000 km (m/f)



Philippe Grandjean, 2012

Le développement du cerveau implique plusieurs processus imbriqués:

Amplification des cellules souches
Décisions de choix cellulaire
Migration
Différenciation
Myélination
Synaptogénèse

Les hormones
thyroïdiennes
modulent **chacun**
de ces processus



Niveaux des 15 substances les plus communs dans le liquide amniotique humain (Woodruff 2011/Fini et al., 2017)

Phenolic compounds

- Bisphenol A (BPA)
- Triclosan $0.7 \cdot 10^{-7} M$
- Benzophenone-3

Phthalates

- DBP
- DEHP $10^{-7} - 10^{-6} M$



Organochlorine pesticides

- HCB $10^{-11} M$
- 4-4' DDE $10^{-9} M$



Polyaromatic hydrocarbons

- 2-Naphthol

Perfluorinated compounds

- PFOS $10^{-8} M$
- PFOA $10^{-8} M$



Halogenated compounds

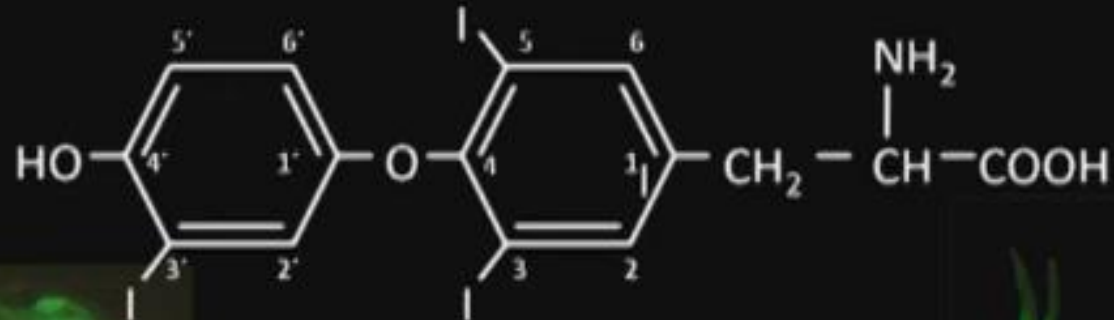
- PCB-153
- BDE-209
- Sodium perchlorate $10^{-8} M$

Heavy metals

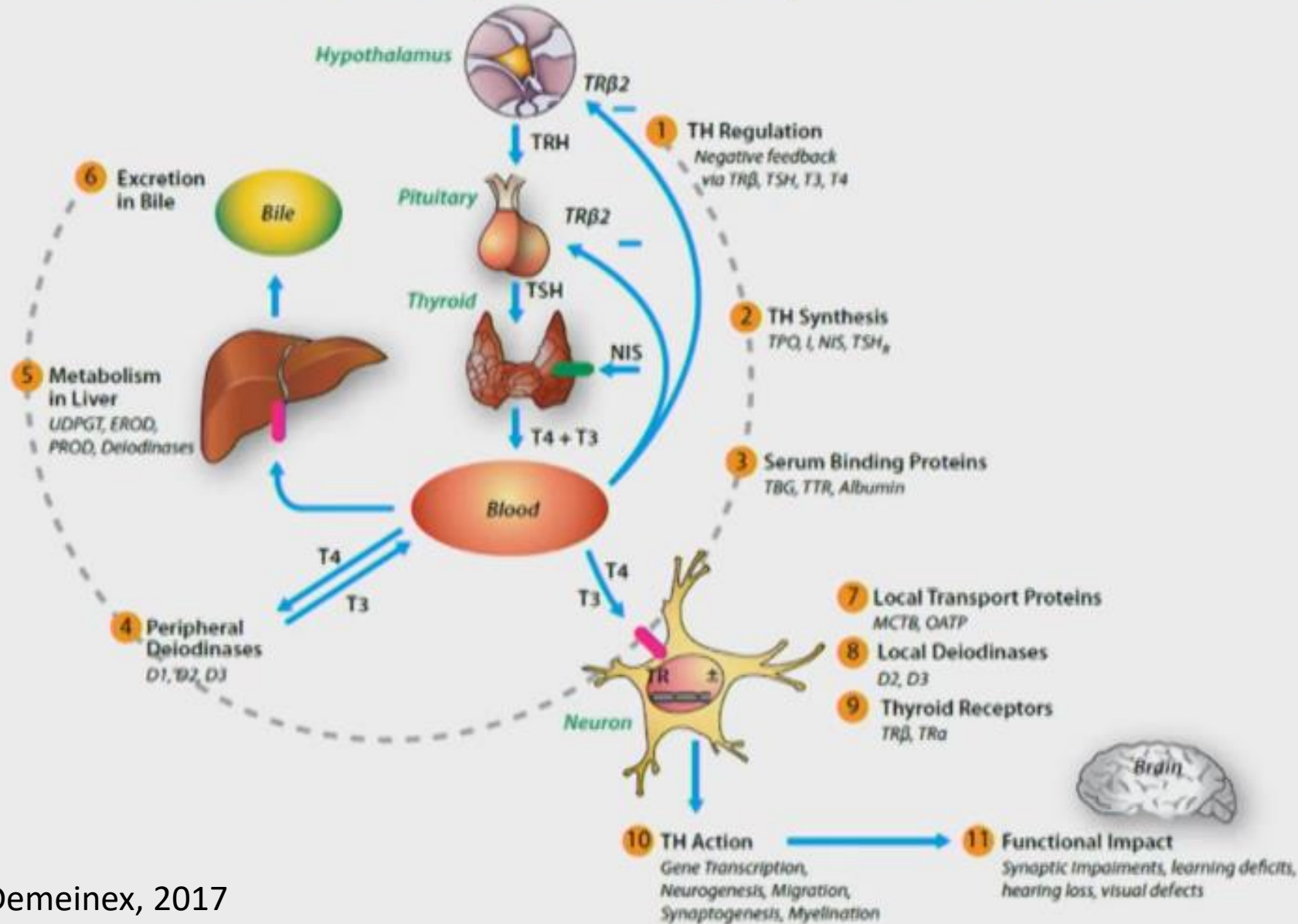
- Methyl Mercury $10^{-7} M$
- Lead



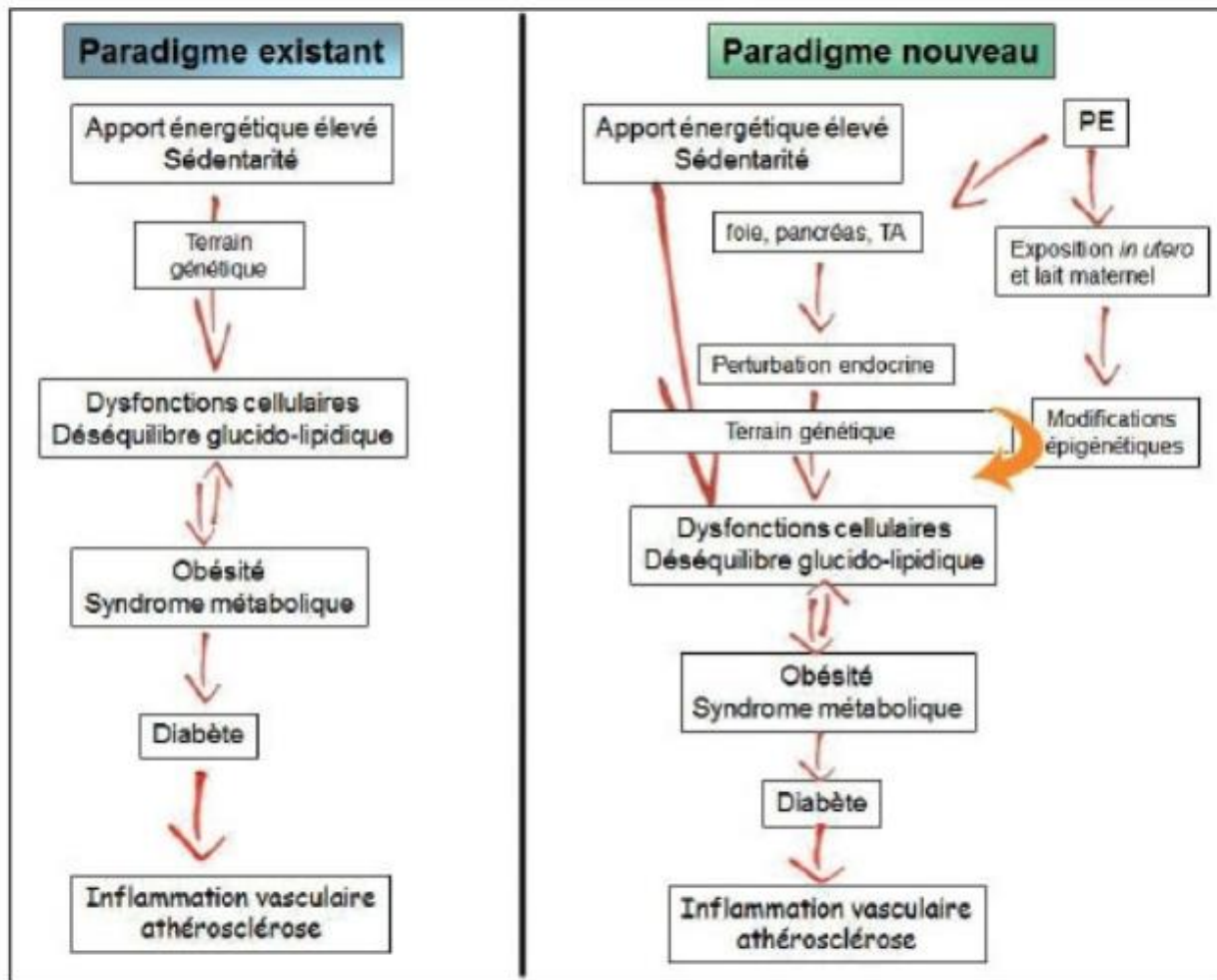
La signalisation par les hormones thyroïdiennes a été conservée à travers 500 millions années d'évolution



Les perturbateurs endocriniens interfèrent avec les hormones thyroïdiennes à plusieurs niveaux



Barbara Demeinex, 2017



Changement de paradigme intégrant l'effet des polluants chimiques sur la progression des maladies métaboliques et de leurs conséquences cardiovasculaires

NALBONE Gilles, CIOLELLA André, LAOT-CABON Sylvie, « Perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques : un défi majeur en santé publique », Santé Publique, 2013/1 (Vol. 25), p. 45-49. DOI : 10.3917/spub.131.0045. URL : <https://www.cairn.info/revue-sante->

3-LA LATENCE ENTRE L'EXPOSITION ET LES EFFETS.

- Cryptorchidie, hypospadias
 - Trouble de l'attention, autisme,
 - Obésité, diabète2
 - Puberté précoce (filles)
 - Troubles de la fertilité
 - Parkinson...
 - Cancers (rein, ...)
- Notion d'exposome et de dohad.



4-DES DYNAMIQUES DOSE-RÉPONSE NON TRADITIONNELLES

s



DES COURBES DOSES-RÉPONSES NON MONOTONES!

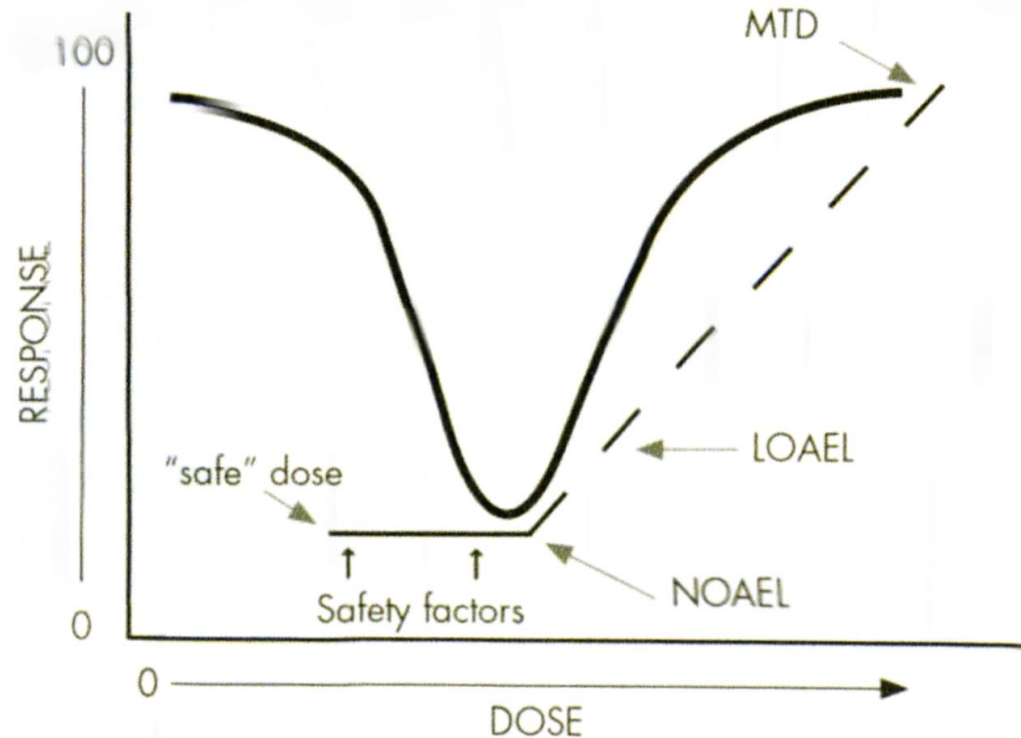


Figure 2: Illustration de la non pertinence des tests toxicologiques classiques (DSENO, DMENO) (Dose Minimale avec Effet Nocif Observé, LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level), et calcul d'une dose de référence sûre) lorsque ceux-ci sont appliqués à une substance présentant une courbe dose-effet en forme de U (Vandenberg et al., 2012).



EXEMPLES DE COURBES DOSES RÉPONSES

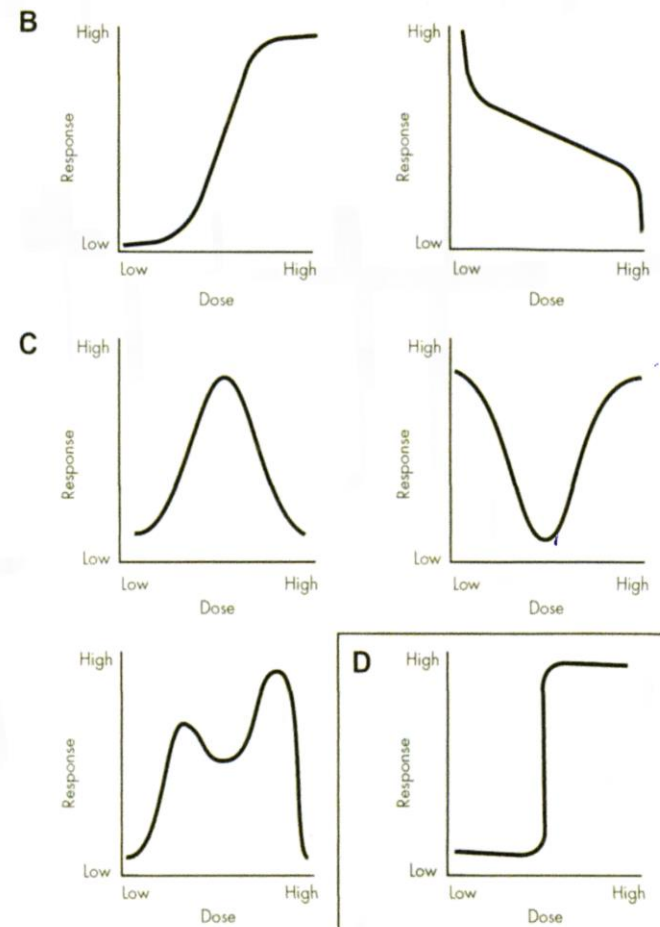
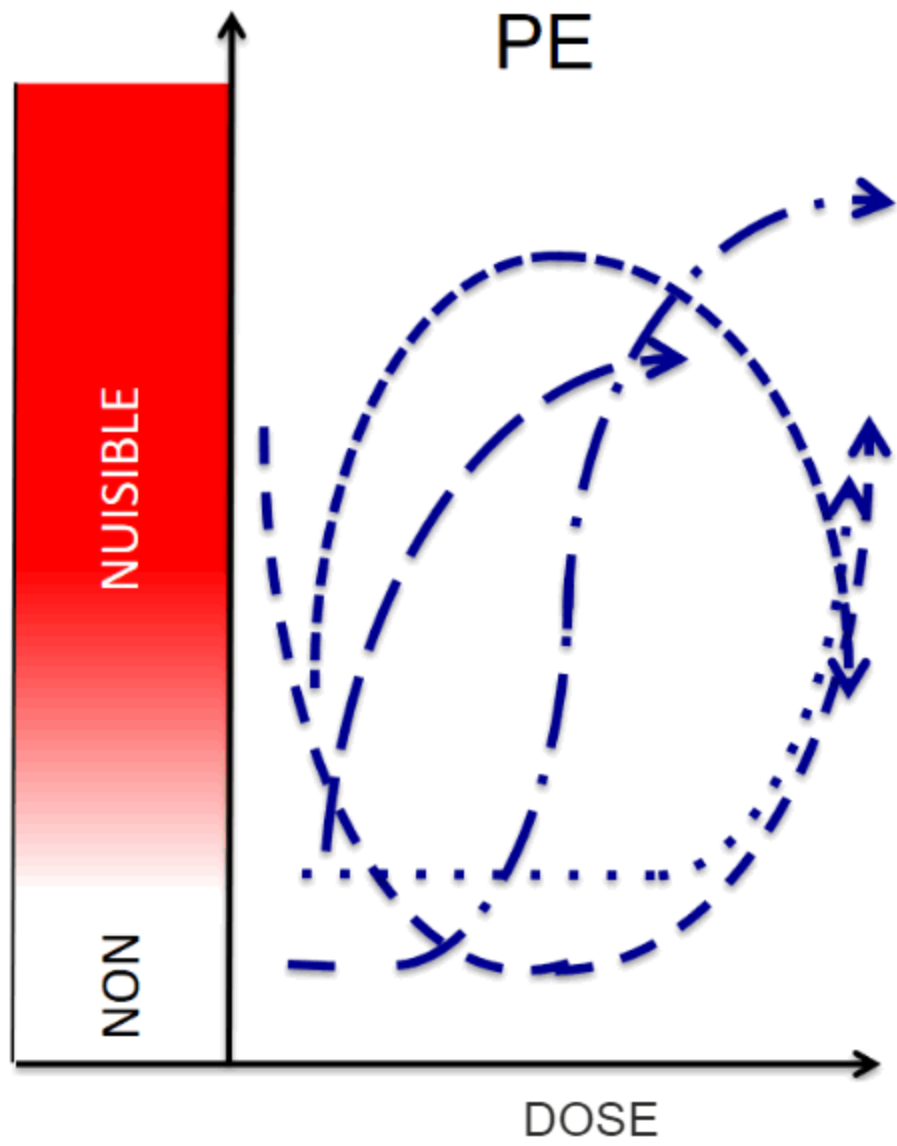
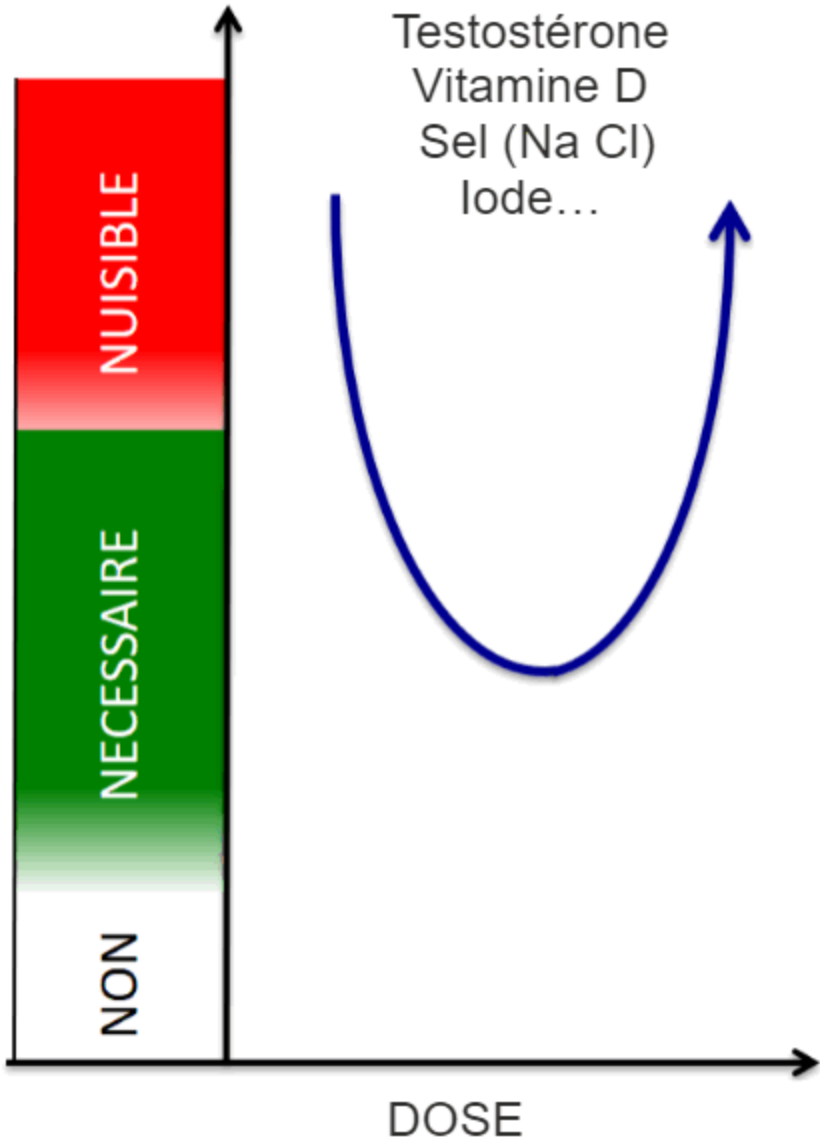


Figure 1: Exemples de courbes dose-effet A. Effets linéaires B. Exemples d'effets monotones, non linéaires C. Exemples de courbes dose-effet non monotones (courbe en forme de U inversé, courbe en forme de U, courbe multiphasique). D. Effet binaire (Vandenberg et al., 2012).



EFFETS SUR LA SANTE



LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

5-Les effets épigénétiques transgénérationnels.



LES EFFETS ÉPIGÉNÉTIQUES TRANSGÉNÉRATIONNELS

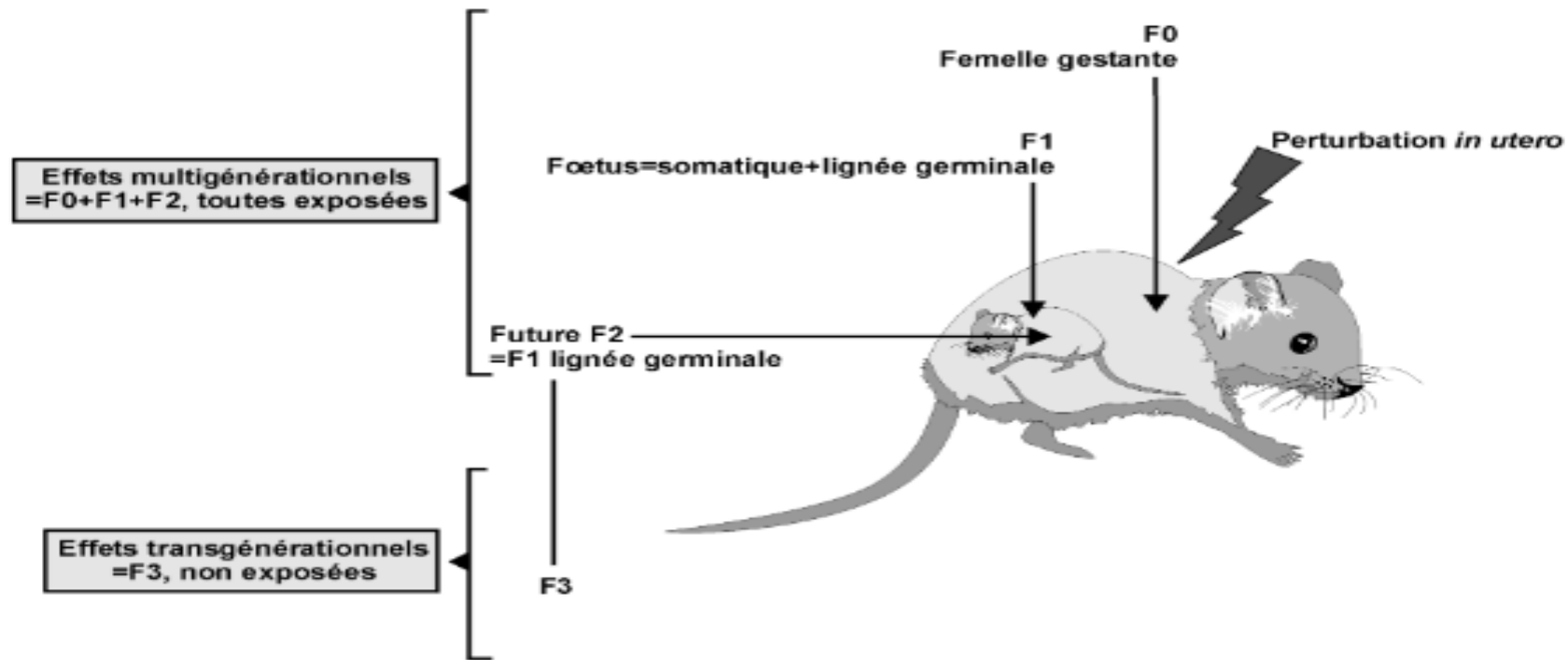


Figure 12.1 : Altérations épigénétiques de la lignée germinale et effets sur la descendance

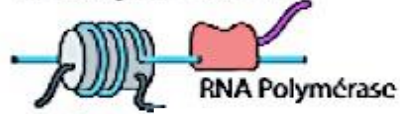
Une femelle gestante F0 exposée à des perturbateurs épigénétiques porte un foetus F1 dont les lignées somatiques et germinales seront directement exposées. L'individu F2 descend lui-même directement de cette lignée F1 exposée, et les effets observés en F1 sont donc qualifiés de multigénérationnels, s'ils atteignent à la fois les générations F1 et F2. En revanche, la lignée germinale de F2 n'a pas été exposée, de même que l'individu F3 issu de cette lignée germinale. Des effets observés en F3 après exposition de la F1 *in utero* signent ainsi une imprégnation épigénétique irréversible, qui se transmet de façon autonome au cours des générations.





Exposition
périnatale
(DES, ...)

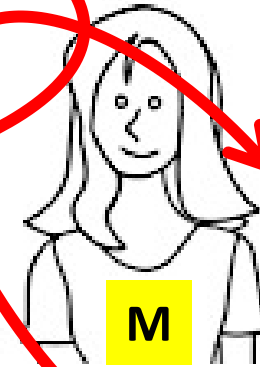
Transcription normale



inté
tale

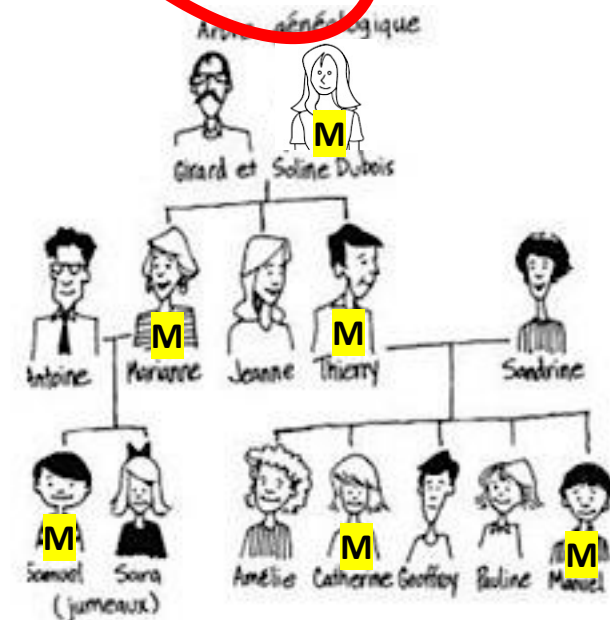


Inhibition de la transcription (ADN méthylé)



Certains PE peuvent modifier l'environnement chimique du gène (épigénétique) et, de la sorte, changer l'expression du gène. Un tel effet peut être transmissible aux générations suivantes.

L'ACQUIS MODULE L'INNE



Bien que le domaine des obésogènes environnementaux soit relativement neuf, les phtalates, **les composés perfluorés**, le BPA, les dioxines et certains pesticides apparaissent comme des **obésogènes potentiels et requièrent des études supplémentaires**. INTRODUCTION AUX PERTURBATIONS DU SYSTEME ENDOCRINIEN PAR LES SUBSTANCES CHIMIQUES . UN GUIDE POUR LES ORGANISATIONS D'INTÉRÊT PUBLIC ET LES DÉCIDEURS . *Endocrine society , Ipen 2014.*



LES DÉFIS POSÉS PAR LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

6-Toxicité possible à très faibles doses



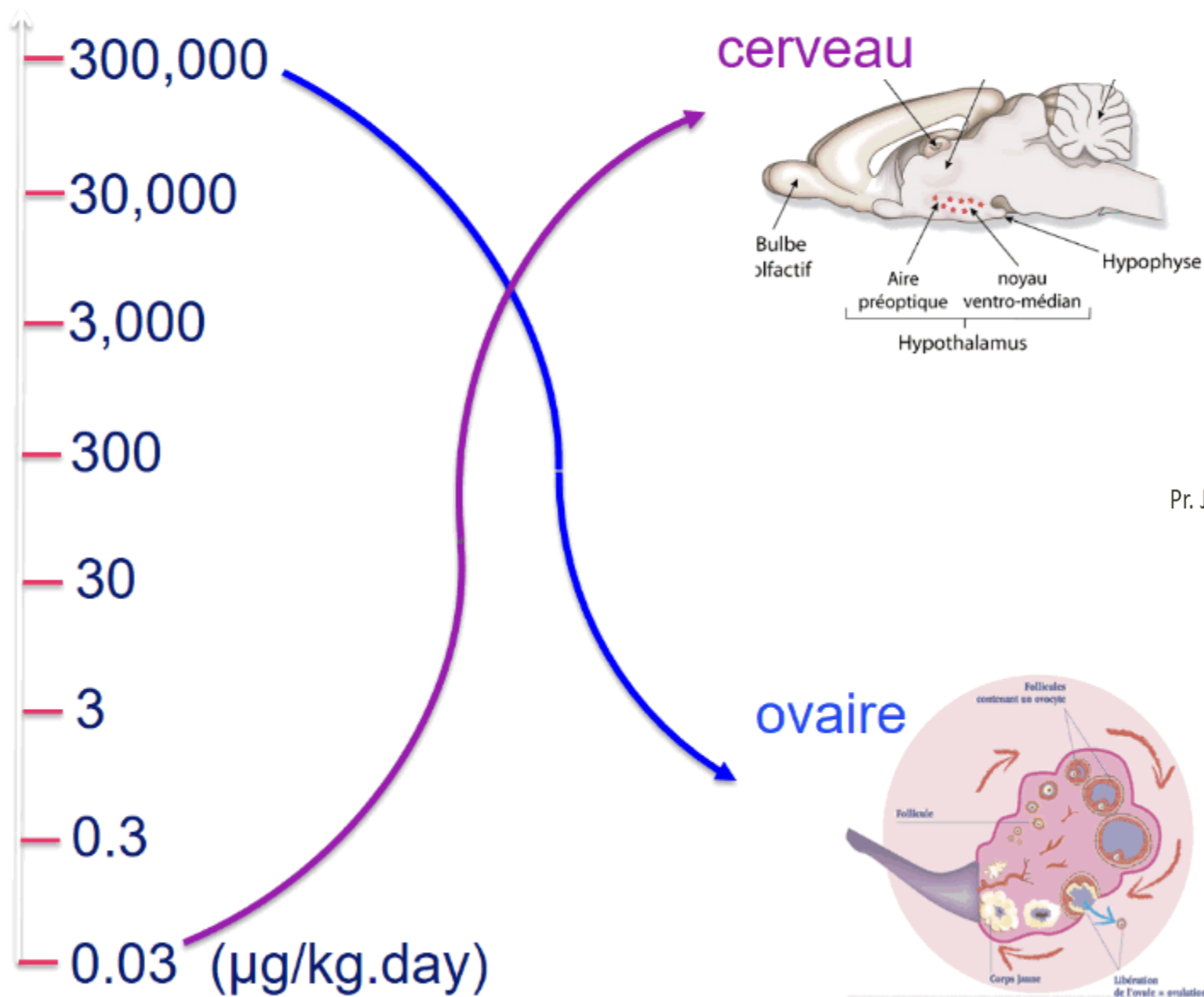
Dans le modèle du rat, le cerveau réagit à une dose de BPA 10,000,000 fois plus faible que celle active sur l'ovaire

Delclos KB et al.,
Toxicol Sci
2014;139:174;

Franssen D et al,
Endocrinology
2016; 157: 1740

Dose
"sûre"
EFSA →

Exposition
humaine
moyenne →



Pr. J-P. Bourguignon SSMG 2017



- Sur le plan de l'endocrinologie, des faibles doses sont des doses qui produisent des effets dans des conditions physiologiques en interagissant avec des récepteurs. Elles sont généralement définies à l'aide de concentrations dans des liquides biologiques. Celles-ci varient significativement (du niveau nanomolaire 10^{-9} - 10^{-12} au niveau picomolaire). Le CSS reconnaît l'existence d'effets à faible dose parce que, même si les données disponibles (études épidémiologiques, in vivo et in vitro) ne concordent pas toujours précisément, il n'y a aucun doute scientifique que certains polluants agissant sur le système endocrinien induisent des effets à faible dose d'exposition. *AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8915 Perturbateurs endocriniens: Effets à faible dose, relation dose-effet non monotone et périodes critiques de sensibilité.2013*

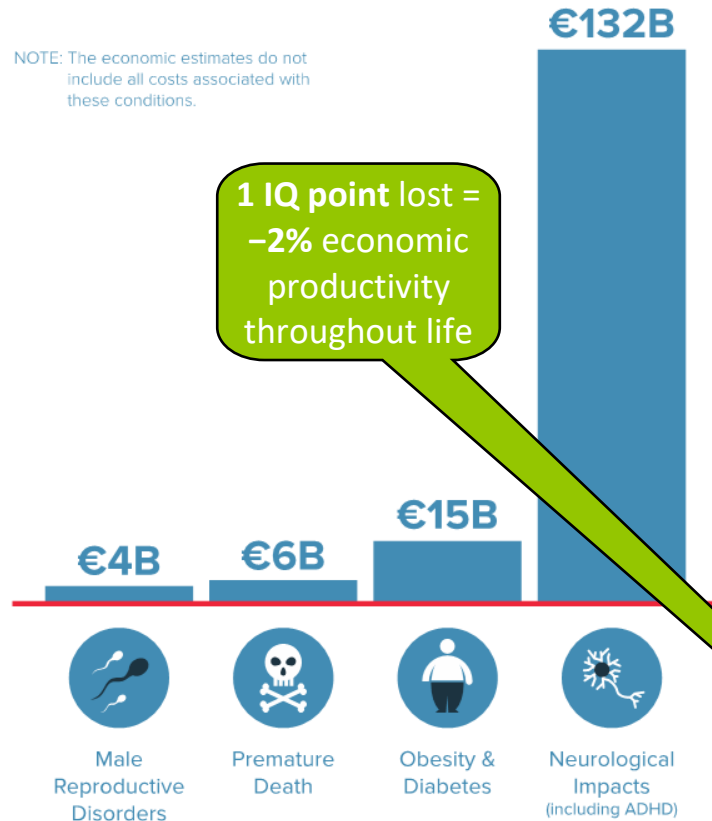


HEALTH EFFECTS FROM ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS* COST THE EU €157B EACH YEAR.

This is the tip of the iceberg: Costs may be as high as €270B.

€157B Cost by Health Effect

NOTE: The economic estimates do not include all costs associated with these conditions.

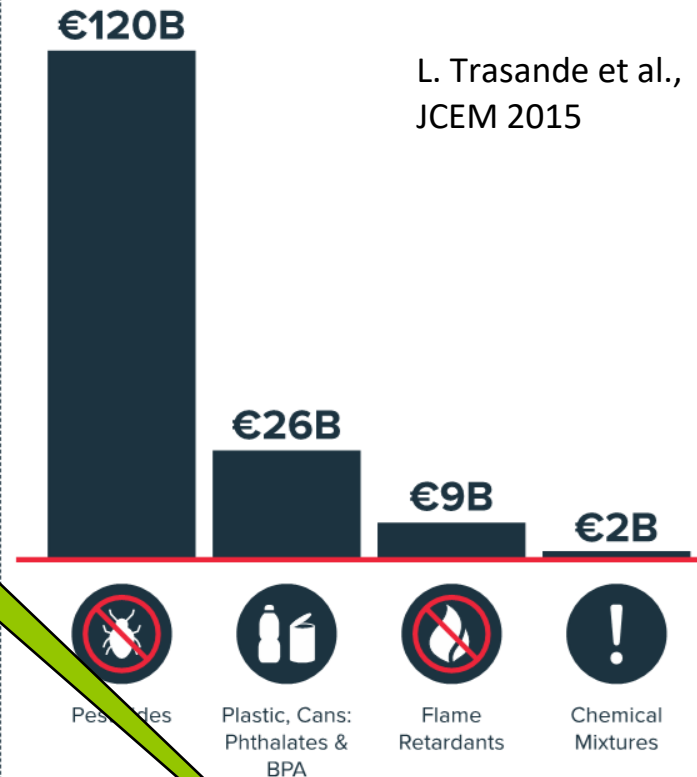


SOME EDC-RELATED HEALTH OUTCOMES NOT INCLUDED:

- Breast Cancer
- Prostate Cancer
- Immune Disorders
- Female Reproductive Disorders
- Liver Cancer
- Parkinson's Disease
- Osteoporosis
- Endometriosis
- Thyroid Disorders

€157B Cost by EDC Type

L. Trasande et al.,
JCEM 2015



SOME EDCs NOT INCLUDED:

- Atrazine
- 2, 4-D
- Styrene
- Triclosan
- Nonylphenol
- Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
- Bisphenol S
- Cadmium
- Arsenic
- Ethylene glycol

*Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) interfere with hormone action to cause adverse health effects in people.

“THE TIP OF THE ICEBERG”

The data shown to the left are based on fewer than 5% of likely EDCs. Many EDC health conditions were not included in this study because key data are lacking. Other health outcomes will be the focus of future research.

RETARD SOCIETAL

POLITIQUES COMPLEXES
Dispersion des compétences

LOBBYS

ATTENTES de la population

Externalités négatives

Querelles d'EXPERTS

ALTERATION de fonctionnement

Perturbateurs endocriniens
Âge de l'exposition
Dynamique dose-réponse non traditionnelle
Latence exposition et effets
Effets épigénétiques et transgénérationnels

Facteurs de susceptibilités

Faible exposition, faible dose
Bioaccumulation

EFFET COCKTAIL
Synergies antagonistes
148.000 substances

FŒTUS

24/24
7j/7j

FAIBLES DOSES
Eloignement, dilution

VOIES EXPOSITION
Air, alimentation, cutanée, radiation

MODELISATION
Dispersion aérienne, lipohydrophyle, bioaccumulation...

NIVEAUX EXPOSITION
Mondiale, locale, indoor pollution

CONDITIONS de VIE, précarité

DEPISTAGE à domicile

RISQUE ≈ TOXICITE X EXPOSITION

ENSEIGNEMENT
Cursus, formation continue

DETECTION d'effets

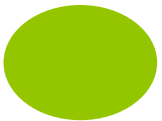
COMMUNICATION DU RISQUE par les médecins
(autorités, populations, patient)

OBLIGATION LEGALE, déontologique, éthique

BESOINS de
Formations
Informations validées par les autorités
Canaux de communication pour des questions
ET faire remonter les informations vers les autorités

FREINS
Résistance au changement
Sentiment d'impuissance
Difficulté de s'approprier le sujet
Peur de culpabiliser les patients

OUTILS
Campagnes d'informations soutenues par les autorités
Modules de formation
Sites de formation avec conseils
Application smartphone
Consultation de médecine préventive santé envt (code INAMI)
Listing informatique salle d'attente
Infirmières en prévention environnementale
Contrôle de messages publicitaires



QUE FAIRE: OU VONT LES PFAS?

- Le pfas sont hydrophobes dans les nappes phréatiques ils vont s'accumuler a différents endroits probablement au dessus (à confirmer) si le puit de captage est mal situé il va aspirer des pfos principalement en été ou les nappes sont rabattues. (géologues)
- Même raisonnement en cas de crues ou d'inondations. Donc utilité de prélèvement de terre. (agriculteurs, agronomes,...)
- Qu'elle est la longueur des chaines carbonées des pfas testés? Quelle est leur densité.? (chimistes)
- La transversalité et l'échange doit être favorisé ; (cf « Last lesson of early warning *EPA*»)



QUE FAIRE POUR LES MÉDECINS?

- Les médecins locaux doivent être informés. Ils ont l'obligation légale de communiquer le risque ; (cf article 7 de la loi concernant les droits des patients)
- Un système de communication du risque structuré doit être mis en place. (Ccf. Gerico « Gestion du Risque et Communication) (sociologues)
- Un suivi médical doit être instauré. Il ne faut pas confier ce travail à des cancérologues qui ne voient que les effets tardifs d'une exposition.
- Les pfas ... sont des composés halogénés certaines molécules sont proches des hormones thyroïdiennes (t3t4) dont on sait l'importance pour le développement cérébral. (voir les travaux de Barbara Demeneix)
- D'autres fonctions essentielles sont susceptibles d'être affectées : fonction rénale, diabète, axe oestrogénique ou testostéronique et doivent faire l'objet d'un recensement et d'un suivi.(laboratoires de biologie clinique)



QUE FAIRE? DÉTECTION PRÉCOCE D'EFFETS.

- A-t-on fait des études sur les sentinelles biologiques (toxicologie environnementale)
- Une étude épidémiologique vétérinaire doit être mise en place sur les pathologies rencontrées. (cycle de vie plus court)



MESSAGE MAJEUR!

- En raison des inconnues qui persistent et du principe de précaution il faut déconseiller formellement la consommation d'eau contenant des pfas (et autres composants...) aux couples en désir d'enfant, femmes enceintes, et dans les 1000 premiers jours de la vie.



All scientific work is incomplete. . . . That does not confer upon us a freedom to ignore the knowledge we already have, or to postpone the action that it appears to demand at a given time.

Sir Austin Bradford Hill, "The Environment and Disease:
Association or Causation?"

Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1965

Tout œuvre scientifique est incomplète : Cela ne nous autorise pas pour autant à ignorer les connaissances que nous possédons déjà, ni à repousser les actions qu'elles semblent exiger à un moment donné.

PFAS CONCLUSIONS

- Il nous faut:
- 1-améliorer la formation du corps médical
- 2-former nos responsables politiques aux enjeux des PE (PFAS) et de la médecine environnementale.
- 3-Initier et accompagner l'information à l'attention des groupes les plus vulnérables (couples en désir d'enfant, femmes enceintes, et les parents de jeunes enfants (1000 premiers jours))



Comment réduire son exposition aux PFAS?



- Évitez les **contenants et emballages alimentaires jetables** en **carton**: gobelets, assiettes, boîtes pour pizzas, fast-food et restauration à emporter.
- Limitez la consommation de **poissons, mollusques et crustacés**.
- Privilégiez les produits alimentaires issus de l'**agriculture biologique**.
- Renseignez-vous sur la **qualité de votre eau** du robinet et pensez éventuellement à **filtrer** celle-ci avec un système de filtration efficace si elle s'avérait trop contaminée.
- Évitez les poêles et ustensiles de cuisine avec un **revêtement anti-adhésif PTFE** (gaufrier, appareil à croque-monsieur, poëlette d'appareil à raclette, ...)
- Informez-vous lors de l'achat d'**équipements de plein air** (tentes de camping, sacs à dos,...)
- Choisissez des **vêtements** qui n'indiquent pas les technologies Gore-Tex ou Téflon TM.
- Privilégiez l'achat de **vêtements** en seconde-main.
- Lavez les **vêtements neufs** avant de les porter.
- Évitez les **produits de maquillage** "longue tenue" et "waterproof", les **verniss à ongles** et les **rouges à lèvres liquides**.
- Privilégiez les **produits d'entretien** et de **nettoyage** les plus simples possibles: vinaigre blanc, bicarbonate de soude,...
- Lors de **travaux de construction** ou de **rénovation**, soyez particulièrement attentif.ve au choix des produits et matériaux.



Ces conseils sont particulièrement importants pendant la grossesse, l'enfance et l'adolescence



Rendez-vous sur docteurcoquelicot.com pour retrouver toutes nos fiches, guides et articles!

Vous pouvez vous y inscrire pour recevoir automatiquement les mises à jour



"Le prélèvement et votre demande peuvent nous être adressés par courrier (adresse complète sous ma signature). Le résultat vous est adressé, mais vous pouvez demander copie au patient (merci alors de nous communiquer ses coordonnées).

Lorsqu'une demande nous est adressée, nous indiquons sur le protocole les diverses normes ou valeurs "de référence" existantes (qui dépendent souvent de l'âge, parfois du sexe, etc, ..) pour le(s) polluant(s) à rechercher.

Nous sommes à votre disposition pour essayer d'identifier les polluants à rechercher en priorité si vous êtes confrontée à des cas concrets.

Professeure ordinaire à l'ULiège, EuSpLM

Membre de l'Académie Royale de Médecine

Cheffe du Service de Toxicologie clinique, médico-légale, de l'environnement et en entreprise,

Bloc central +3 porte 166 (route 394)

CHU Sart-Tilman

B 4000 Liège

*Secrétariat : 00 32 4 **323**7683 (nouveau numéro)*

*Télécopie : 00 32 4 **323**8889 (nouveau numéro) "*

