

GRAAD

SANTÉ

Déroulé pédagogique détaillé

Les perturbateurs endocriniens : Quels risques pour la santé ?- Audit clinique

Contexte de la formation :

Il apparaît de plus en plus documenté, dans le cadre de ce qu'il convient d'appeler «la transition épidémiologique», que la plupart des maladies chroniques responsables des principales causes dans nos sociétés de morbidités et de mortalité sont en constante augmentation, ne sont pas d'origine génétique (mutations germinales), mais sont plutôt multifactorielles et liées à l'interaction entre des facteurs environnementaux et des facteurs de susceptibilité génétiques (variants, polymorphismes).

« L'exposome » représente *l'ensemble* des expositions environnementales (pollution atmosphérique, irradiations, UV, ondes magnétiques, pollutions chimiques, nanoparticules, perturbateurs endocriniens, stress, traumatisme psychique, précarité sociale etc.) auxquelles un individu est soumis depuis sa conception jusqu'à sa mort (*Wild C. et al. Cancer Epidemiology 2005*).

Ce concept cherche à mettre en évidence et mieux comprendre les relations entre un organisme vivant, son environnement et le développement potentiel de pathologies chroniques.

Parmi ces facteurs environnementaux, les polluants chimiques représentent une préoccupation croissante de santé publique en raison de leur production annuelle mondiale en constante augmentation, leur rémanence dans l'environnement naturel comme illustré par la chlordécone, ce pesticide utilisé dans les bananeraies aux Antilles françaises et toujours présent dans les sols, les eaux, les cultures, les poissons, 30 ans après son interdiction, et leur aptitude à générer, favoriser ou aggraver de nombreuses pathologies chroniques.

Ces polluants chimiques peuvent agir par différents mécanismes moléculaires en particulier à faibles doses par leur capacité à agir comme des perturbateurs endocriniens mimant, bloquant ou interférant avec la régulation hormonale de l'homéostasie.

Ces perturbateurs endocriniens auxquels nous sommes tous exposés à la maison comme au travail (alimentation, eau, cosmétiques, produits d'entretien, ameublement, fumées de tabac ou industrielles, pesticides...) sont susceptibles d'interférer avec notre épigénome en particulier dans des périodes critiques de plasticité (développement fœtal, post-partum, petite enfance, période péri-pubertaire, dans les suites d'un cancer diagnostiqué, ou à un âge avancé) et d'influer à distance comme cofacteur de risque de développement de pathologies multiples (malformations, troubles neuro-développementaux et comportementaux, reproduction, puberté, gynécologie, affections allergiques et respiratoires, les

pathologies du métabolisme (obésité et diabète, inflammation de bas-grade, différents cancers et des maladies neuro-dégénératives).

Attendre dans ces conditions que les commissionnaires européens se mettent d'accord pour leur interdiction, et/ou que les ingénieurs ou chimistes de l'INRA trouvent des procédés de détoxification des centaines voire des milliers de produits qui sont présents dans notre univers quotidien paraît illusoire ou pour le moins prématuré. En revanche, il a été déjà démontré dans des études d'évaluation de programmes d'éducation, d'information et de prévention environnementale que des conseils pratiques simples concernant la vie quotidienne sont capables de réduire l'exposition chronique et diminuer les risques liés à ces perturbateurs endocriniens. Plusieurs enquêtes nationales menées auprès des médecins généralistes dont une thèse de spécialité de médecine générale à Nice ont montré que les praticiens (généralistes et pédiatres) sont aujourd'hui souvent interrogés par leurs patients mais assez mal à l'aise pour y répondre bien que sensibilisés à cette question, faute de véritable formation universitaire. Cette question de formation des professionnels de santé à cette prévention est devenue une des priorités des derniers plans nationaux de santé publique et du 4^e plan national sur les perturbateurs endocriniens.

Méthode pédagogique :

Cette formation se déroule entièrement en e-learning (modules auto-formatifs en asynchrones pour la formation continue). Nous nous appuyons ainsi sur la variété des méthodes pédagogiques afin de mieux engager l'apprenant tout au long de son parcours de formation ainsi que l'aider à transférer les acquis dans sa pratique quotidienne.

Nous nous adressons à des professionnels de santé en activité, dotés d'expériences, c'est pour cela que nous préconisons une **approche inductive**.

Nous utilisons également **des méthodes interrogatives, expérimentales et actives**, notamment par la mise en situation au moyen d'**évaluations des pratiques professionnelles** et leur analyse en début et fin de formation, ainsi que la **mise en pratique** par l'étude de cas cliniques ciblés en cours de formation.

De plus, chaque apprenant dispose d'un accompagnement et d'un suivi personnalisé.

Il a également accès à un forum dédié afin de pouvoir poser ses questions et interagir avec ses pairs.

Objectif général de la formation :

L'objectif principal de la formation vise à l'amélioration des connaissances, de la prévention, du repérage et de la prise en charge des pathologies en lien avec les facteurs environnementaux, en particulier pour les personnes les plus exposées et les plus fragiles

Objectifs pédagogiques de la phase de formation continue :

A l'issue de la formation le professionnel de santé sera capable de :

- Approfondir ses connaissances sur les perturbateurs endocriniens (pesticides, plastifiants, produits industriels, additifs, biocides, solvants ...) et leur l'impact sur les différentes pathologies chroniques
- Identifier l'impact des perturbateurs endocriniens sur les différentes pathologies chroniques.
- Identifier et quantifier les sources d'exposition (alimentation, cosmétiques, produits d'hygiène, ameublement, bricolage, jardinage...)
- Étudier les mécanismes physiopathologiques, évaluer les risque sanitaires, envisager les mesures préventives simples pour les populations particulièrement à risque (femmes en âge de procréer, enceintes ou allaitantes, jeunes enfants, adolescents, adultes souffrant de différentes pathologies

(cancers, maladies inflammatoires ou neurodégénératives) dans le cadre d'une consultation du praticien généraliste.

- Évaluer les risques sanitaires et Savoir donner les conseils pratiques simples et adaptés sans stigmatisation et sans injonction et recommander des sites des applications des labels des flyers afin de réduire l'exposition et les risques associés
- Envisager les mesures préventives simples pour les populations particulièrement à risque (femmes en âge de procréer, enceintes ou allaitantes, jeunes enfants, adolescents, adultes souffrant de différentes pathologies (cancer, maladies inflammatoires ou génératives) dans le cadre de consultations médicales.

Objectifs de la phase d'EPP (Évaluation des Pratiques Professionnelles) suivant la méthode de l'audit clinique :

- Savoir évoquer et rechercher les risques liés à l'exposition chronique aux pesticides chez les agriculteurs et leur famille
- Savoir prendre en charge l'exposition au plomb chez l'enfant mineur et la femme enceinte

AUDIT CLINIQUE INITIAL PRÉFORMATION : “Prévention d'un patient exposé aux perturbateurs endocriniens”

Durée estimée : 180 min dont 60 minutes hors connexion.

Objectif : Evaluer les pratiques professionnelles des apprenants dans sa pratique de recherche de perturbateur endocrinien chez un patient

Titre de la séquence	Contenu/Objectif	Outils/Méthode pédagogique	Durée en min
Introduction à la formation	Présenter le concepteur, le thème, le contexte, les objectifs et le plan de l'audit clinique	Vidéo, diaporama, schéma	10 min
Audit Clinique : les dossiers patients	Récupérer les données de 10 dossiers patients se référant au thème de l'audit clinique	DMP / Logiciel médical du professionnel de santé. Voir la méthode décrite dans le descriptif de la démarche	60 min Hors connexion
Audit Clinique : Grille d'évaluation	Auditer la pratique professionnelle de l'apprenant	Grille interactive relative au référentiel HAS de 25 questions Voir la méthode décrite dans le descriptif de la démarche	90 min

Retour personnalisé des écarts pratiques	Évaluer le questionnaire d'audit de l'apprenant.	Voir la méthode décrite dans le descriptif de la démarche	10 min
Mise en place d'action d'amélioration	Proposer des axes d'amélioration à l'apprenant	Voir la méthode décrite dans le descriptif de la démarche	10 min

EVALUATION DES CONNAISSANCES

Durée estimée : 20 min

Objectif : Evaluer les connaissances de l'apprenant par un quiz de 20 questions générales sur **sa pratique de prévention et de la prise en charge des pathologies en lien avec les facteurs environnementaux.**

Titre de la séquence	Contenu/Objectif	Outils/Méthode pédagogique	Durée
Évaluation des connaissances	Évaluer les connaissances de l'apprenant avant le début de la formation	Quizz de 20 questions : choix multiples, réponses multiples, appariement, glisser/déposer	20 min

MODULE 1 - Notion de médecine environnementale

Durée estimée : 65 min

Objectif :

- Approfondir ses connaissances sur les perturbateurs endocriniens

Titre de la séquence	Contenu/Objectif	Outils/Méthode pédagogique	Durée
1.1 La transition épidémiologique	Connaître la théorie de la transition épidémiologique	· Vidéo · Images & ressources interactives	20 min
1.2 L'exposome et l'épigénétique (plasticité et modulation)	Connaître la plasticité et modulation de l'épigénome	· Vidéo · Images & ressources interactives	13 min
1.3 Origine développementale des pathologies humaines adultes : DOHAD	Définir l'origine développementale des pathologies chroniques adultes	· Vidéo · Images & ressources interactives	10 min
1.4 Notions d'épidémiologie environnementale	Déterminer la relation statistique/relation causale : exposition professionnelle, études de cohortes transversales, longitudinales (les critères de Bradford-Hill)	· Vidéo · Images & ressources interactives	10 min

1.5 Evaluation des acquis du module	Evaluer les acquis de l'apprenant	Quiz de 5 à 10 questions : choix multiples, réponses multiples, appariement, glisser/déposer	10 min
1.6 Synthèse du module	Résumer les éléments de la formation continue abordée au sein de ce module	- Vidéos · Images & ressources interactives	2 min

MODULE 2 - Acquérir les connaissances théoriques sur les perturbateurs endocriniens

Durée estimée : 100 min

Objectif :

- Identifier et quantifier les sources d'exposition

Titre de la séquence	Contenu/Objectif	Outils/Méthode pédagogique	Durée
2.1 Historique du concept de perturbateurs endocriniens	Déterminer les observations dans la faune, les études épidémiologiques humaines et les expérimentations animales	· Vidéo · Images & ressources interactives	10 min
2.2 Définition des perturbateurs endocriniens	Prédéfinir l'initiale médicale et scientifique de l'OMS et de la commission européenne	· Vidéo · Images & ressources interactives	10 min
2.3 L'histoire du distilbène : la preuve du concept	Définir le médicament et ses effets sur la population	· Vidéo · Images & ressources interactives	10 min
2.4 Les perturbateurs endocriniens : mécanisme d'action	Caractériser les récepteurs en jeu et les modifications épigénétiques	· Vidéo · Images & ressources interactives	10 min
2.5A Les différentes classes de perturbateurs endocriniens, où se cachent-ils dans l'environnement	<ul style="list-style-type: none"> - Définir le perturbateurs endocriniens : les produits industriels organochlorés ou non dioxine-like - Définir le perturbateurs endocriniens : les hydrocarbures polycycliques aromatiques 	· Vidéo · Images & ressources interactives	10 min
2.5B Les pathologies et conseils associés à l'exposition aux phtalates,	<ul style="list-style-type: none"> - Définir le perturbateurs endocriniens : les pesticides organochlorés, 	· Vidéo · Images & ressources interactives	8 min

Bisphénol A et métaux lourds	organophosphorés et autres		
2.6 Les perturbateurs endocriniens : principales caractéristiques	Délimiter les effets à faible à dose, courbe dose/réponse non toujours linéaire, lipophilie, bioaccumulation, PE persistant et non persistant, effet cocktail, effet transgénérationnel	· Vidéo · Images & ressources interactives	20 min
2.7 Dosages et concentration dans la population française	Connaître les dosages et la concentration dans la population française	· Vidéo · Images & ressources interactives	10 min
2.8 Evaluation des acquis du module	Evaluer les acquis de l'apprenant	Quizz de 5 à 10 questions : choix multiples, réponses multiples, appariement, glisser/déposer	10 min
2.9 Synthèse du module	Résumer les éléments de la formation continue abordée au sein de ce module	- Vidéos · Images & ressources interactives	2 min

MODULE 3 - Perturbateurs endocriniens et risque pour la santé : quelles pathologies ? Quels arguments ?

Durée estimée : 62 min

Objectif :

- Étudier les mécanismes physiopathologiques et appréhender leur impact sur les différentes pathologies chroniques par l'étude d'un cas clinique

Titre de la séquence	Contenu/Objectif	Outils/Méthode pédagogique	Durée
3.1 Le syndrome de dysgénésie	Étudier les mécanismes physiopathologiques	- Vidéos · Images & ressources interactives	10 min
3.2 Troubles neuro-développementaux	Savoir quels sont leurs effets sur le spectre autistique, l'hyperactivité, les troubles cognitifs..	- Vidéos · Images & ressources interactives	10 min
3.3 Exposition aux perturbateurs endocriniens :	Connaître les effets sur la reproduction humaine	· Vidéo · Images & ressources interactives	10 min

Gynécologie et Reproduction			
3.4 Les désordres métaboliques : Obésité, diabète de type 2, syndrome métabolique	Connaître le syndrome métabolique	Question interactive : Glisser/déposer - Zone de clic - appariement - Choix multiples - réponses multiples.	10 min
3.5 Cancers hormono-dépendants (sein, testicule, prostate) et autres cancers	Connaître et évaluer leurs effets sur les cancers	· Vidéo · Images & ressources interactives	10 min
3.6 Evaluation des acquis du module	Evaluer les acquis de l'apprenant	Quizz de 5 à 10 questions : choix multiples, réponses multiples, appariement, glisser/déposer	10 min
3.7 Synthèse du module	Résumer les éléments de la formation continue abordée au sein de ce module	· Vidéo · Images & ressources interactives	2 min

MODULE 4 - Conseils pratiques pour réduire l'exposition et les risques : à qui, quand ? comment ? lesquels ? pour quels bénéfices ?

Durée estimée : 93 min

Objectif :

- Évaluer les risques sanitaires et envisager les mesures préventives par l'étude d'un cas clinique

Titre de la séquence	Contenu/Objectif	Outils/Méthode pédagogique	Durée
4.1 Recommandation HAS, ANSES, sociétés savantes	Maîtriser le questionnaire : milieu professionnel, lieu d'habitation, habitudes de vie, vie domestique, alimentation, produits cosmétiques, d'entretien, ameublement, bricolage, jardin, animaux...	· Vidéo · Images & ressources interactives	10 min
4.2 Des recommandations pour qui ?	Connaitre la situation à risque d'une jeune femme pré-per et post gravidique, les 100 jours, enfants, adultes avec cancer ou risque de maladie chronique	Question interactive : Glisser/déposer - Zone de clic - appariement - Choix multiples - réponses multiples.	10 min
4.3 Des recommandations par qui ? Le médecin	Comprendre qui adresse ces recommandations	· Vidéo · Images & ressources interactives	10 min

généraliste en première ligne			
4.4 Des recommandations comment ?	Déterminer la population à risque.	Question interactive : Glisser/déposer - Zone de clic - appariement - Choix multiples - réponses multiples.	26 min
4.5 Les premières études d'évaluation de la prévention	Comprendre quelles sont les populations à risque	· Vidéo · Images & ressources interactives	15 min
4.6 Peut-on accélérer la détoxification ?	Définir quel est le professionnel de santé interlocuteur de première ligne	Question interactive : Glisser/déposer - Zone de clic - appariement - Choix multiples - réponses multiples.	10 min
4.7 Evaluation des acquis du module	Evaluer les acquis de l'apprenant	Quizz de 5 à 10 questions : choix multiples, réponses multiples, appariement, glisser/déposer	10 min
4.8 Synthèse du module	Résumer les éléments de la formation continue abordée au sein de ce module	· Vidéo · Images & ressources interactives	2 min

EVALUATION DES ACQUIS

Durée estimée : 20 min

Objectif : Évaluer les acquis de l'apprenant par un quizz de 20 questions générales.

Titre de la séquence	Contenu/Objectif	Outils/Méthode pédagogique	Durée
Évaluation les acquis	Évaluer les acquis de l'apprenant avant le début de la formation	Quizz de 20 questions : choix multiples, réponses multiples, appariement, glisser/déposer	20 min

L'apprenant devra laisser un écart temporel recommandé de 3 mois qui ne pourra être inférieur à 1 mois permettant de recueillir, si possible, 10 nouveaux dossiers patients

AUDIT CLINIQUE POST-FORMATION: "Prévention d'un patient exposé aux perturbateurs endocriniens"

Durée estimée : 120 min dont 60 minutes hors connexion

Objectif : Évaluer l'amélioration des pratiques du professionnel de santé par comparaison des résultats de l'audit initial et de l'audit post-formation;

Titre de la séquence	Contenu/Objectif	Outils/Méthode pédagogique	Durée en min
Audit Clinique : les dossiers patients	Récupérer les données de 10 dossiers patients se référant au thème de l'audit de la formation	DMP / Logiciel médical du professionnel de santé Voir la méthode décrite dans le descriptif de la démarche	50 min Hors connecté
Audit Clinique : Grille d'évaluation	Auditer les données des 10 dossiers patients sur le thème de "nom de l'audit en question"	Grille du référentiel du <i>Guide de bonnes pratiques de l'Académie de Médecine Perturbateurs endocriniens (PEs) et cancers. Analyse des risques et des mécanismes, propositions pratiques (Académie de médecine).</i> Voir la méthode décrite dans le descriptif de la démarche La durée de cette méthode est plus courte qu'en phase 1 car l'apprenant est déjà familiarisé avec la grille d'évaluation	60 min
Retour personnalisé des écarts pratiques	Évaluer le questionnaire d'audit de l'apprenant.	Voir la méthode décrite dans le descriptif de la démarche	5 min
Mise en place d'action d'amélioration	Proposer des axes d'amélioration à l'apprenant	Voir la méthode décrite dans le descriptif de la démarche	5 min

Lecture bibliographique

Durée estimée : (environ 10 à 15 % du total de la formation)

Objectif : Mettre à la disposition des apprenants une série de documents leur permettant de revenir sur certains points d'intérêt et d'approfondir le sujet

Type de document	Titre
Ouvrages	<ul style="list-style-type: none"> → Colborn T, Dumanoski D, Peterson Myers J. " L'homme en voie de disparition " - 1998 Terre vivante → Demeneix Barbara Cocktail toxique. " Comment les perturbateurs endocriniens empoisonnent notre cerveau ? " Référence : Odile Jacob, 2017. → Inserm. " Pesticides et effets sur la santé : Nouvelles données ". Collection Expertise collective. Montrouge : EDP Sciences, 2021.

	<p>→ Denise Caro, Rémy Slama, Editions Quae, 2017 “ Les perturbateurs endocriniens ”</p> <p>→ Cécile Marie, Ronan Garlantézec, Rémi Béranger, Anne-Sophie Ficheux recommandations pour la pratique clinique: “ Interventions pendant la période périnatale ”. Chapitre 5: “ Utilisation de produits cosmétiques pour les femmes enceintes, les femmes allaitantes et les jeunes enfants “</p>
<p>Articles</p>	<p>Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. “Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility.” Science. 2005;308(5727):1466-9.</p> <p>→ Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. “Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life and mortality from cardiovascular disease. BMJ “ 1989 ; 298 : 564-7.</p> <p>→ Barouki R “ Incertitude, ignorance et indécision autour des perturbateurs endocriniens ” Raison présente, 2017-04, n°204, pp. 33-42 https://www.cairn.info/revue-raison-presente-2017-4-page-33.htm</p> <p>Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, et al. Cryptorchidism Study Group from Nice Area Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations..Hum Reprod. 2008 ,8:1708-18</p> <p>→ Brucker-davis F, Hieronimus S, Fenichel P “ Thyroïde et environnement Presse médicale ”, Tome 45 n° 1, 2016-01, pp. 78-87</p> <p>→ Brucker-Davis F, Ganier-Chauliac F, Gal J, et al. “Neurotoxicant exposure during pregnancy is a confounder for assessment of iodine supplementation on neurodevelopment outcome.” Neurotoxicol Teratol. 2015,51:45-51</p> <p>→ Cardin AS “Elaboration d’un guide de conseils préventifs contre les risques liés aux perturbateurs endocriniens à l’usage des médecins généralistes”. Thèse de Médecine soutenue à Nice 29 Sept 2016 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01407770/document</p> <p>→ Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. “Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years”. Bmj. 1992;305(6854):609-13.</p> <p>→ Chabert MC, Perrin J, Berbis J, Bretelle F, Adnot S, “ Courbiere B. Lack of information received by a French female cohort regarding prevention against exposure to reprotoxic agents during pregnancy.” Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016,205:15-20</p> <p>→ Charles MA, Delpierre C, Bréant B. “Developmental origin of health and adult diseases (DOHaD): evolution of a concept over three decades” Med Sci (Paris) 2016 ; 32 : 15-20</p> <p>→ Chevalier N, Fenichel P “Obésité, diabète de type 2 et perturbateurs endocriniens Presse médicale,” Tome 45 n° 1, 2016-01, pp. 88-97</p> <p>→ Chevrier C, Warembourg C, Gaudreau E, et al.. “Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, seafood consumption, and time-to-pregnancy”. Epidemiology. 2013, 24:251-60</p> <p>→ Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. “DDT and breast cancer in young women: new data onthe significance of age at exposure”. Environmental health perspectives. 2007;115(10):1406-14.</p> <p>→ Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC et al.. “Effects of cigarette smoking on reproduction.”Hum Reprod Update. 2011,17:76-95</p>

→ Dolinoy D.C., Huang D., Jirtle R.L. "Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development." Proc Nat Acad Sci U S A, 2007, 104 13056-13061

→ Fenichel P, Chevalier N, Brucker-Davis F "Bisphenol A: An endocrine and metabolic disruptor Bisphénol A: un perturbateur endocrinien et métabolique." Annales d'Endocrinologie, vol. 74 n° 3, 2013-07, pp. 211-220 Impact du BPA.

→ Fenichel P, Chevalier N "Les perturbateurs endocriniens, de nouveaux obésogènes et diabétogènes." Pratiques en nutrition, n° 53, 2018-01, pp. 12-17

→ Fenichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N "Perturbateurs endocriniens – Reproduction et cancers hormono-dépendants." Presse médicale, Tome 45 n° 1, 2016-01, pp. 63-72

→ Fini JB
1
, Mughal BB, Le Mével S, et al. "Human amniotic fluid contaminants alter thyroid hormone signalling and early brain development in Xenopus embryos". Sci Rep. 2017;7:43786.

→ Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, et al. "Origins of lifetime health around time of conception: causes and consequences" Lancet 2018; 391: 1842-52.

→ Gapp K, von Ziegler L, Tweedie-Cullen RY, Mansuy IM. "Early life epigenetic programming and transmission of stress-induced traits in mammals: how and when can environmental factors influence traits and their transgenerational inheritance?" Bioessays. 2014, 36:491-502.

→ Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, et al.. "Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity." Diabetes 2011, 60:1528-34

→ Hiéronimus S, Bec-Roche M, Ferrari P, Chevalier N, Fénichel P, Brucker-Davis F. "[Iodine status and thyroid function of 330 pregnant women from Nice area assessed during the second part of pregnancy]." Ann Endocrinol (Paris). 2009;70:218-24.

→ Ibarluzea Jm J, Fernandez MF, Santa-Marina L, Olea-Serrano MF, Rivas AM, Aurrekoetxea JJ, et al. "Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. Cancer causes & control : CCC." 2004;15(6):591-600.