

Claire  
BRAZEY



# L'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse

---

## Impacts et stratégies de prévention

Mémoire de fin d'études de Master sous la direction de  
M<sup>elle</sup> Mélie ROUSSEAU Sage-femme chargée de projets - APPA

Président de Jury: Dr. Franck-Olivier DENAYER, Doyen de la faculté, ILIS  
Troisième membre de Jury: Pr. Damien CUNY, Professeur en écotoxicologie, Université de Lille

M2 Ingénierie de la Santé - 2017 / 2018  
*Parcours Qualité Environnement Santé Toxicologie*  
ILIS - Faculté d'Ingénierie et de Management de la Santé  
42 rue Ambroise Paré  
59120 LOOS

## Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier M<sup>elle</sup> Mélie Rousseau, directrice de ce mémoire, qui m'a épaulée et soutenue dans l'écriture de ce travail, mais également pour son partage de savoir en tant que sage-femme, qui m'a aidée à m'immiscer au cœur de ce beau projet.

Je souhaite également remercier l'équipe enseignante d'ILIS, pour leur implication auprès des étudiants, et plus particulièrement au Dr. Denayer, Doyen de la faculté, pour sa compréhension. Merci au Professeur Cuny, pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Merci à toute l'équipe de l'APPA, au sein de laquelle j'ai pu évoluer tant au niveau professionnel que personnel durant ma période de stage, et merci notamment à Marie-Amélie Cuny, pour tous ses conseils et pour m'avoir fait confiance.

A ma famille qui m'a aidée et soutenue tout au long de mes études, à ma mère pour son amour, son dévouement et son soutien sans faille, un immense merci.

Aux étudiants de QEST, et plus particulièrement Maïté, Clémence et Quentin pour cette année de Master 2 passée à vos côtés et à Aude, Clara, Delphine et Manoj pour leur amitié précieuse, MERCI.

# Sommaire

Remerciements .....	2
Sommaire .....	3
Table des figures .....	5
Table des tableaux .....	5
Liste des abréviations.....	6
Introduction .....	7
Partie 1: Les perturbateurs endocriniens et la période périnatale .....	10
1. Identifier les dangers liés aux perturbateurs endocriniens .....	10
1.1. Le système hormonal .....	10
1.2. Les perturbateurs endocriniens.....	14
1.3. Caractéristiques des perturbateurs endocriniens .....	16
1.4. Caractérisation des dangers .....	17
2. La période périnatale : une fenêtre de vulnérabilité .....	18
2.1. Les différentes phases du développement et les susceptibilités associées	18
2.2. L'exposition aux xénobiotiques de la femme enceinte .....	21
2.3. Les expositions du nourrisson.....	22
3. Les stratégies de prévention.....	23
Partie 2: Résultats .....	25
1. Méthodologie.....	25
2. Evaluation de l'exposition .....	28
2.1. Présentation des cohortes sélectionnées.....	28
2.2. Résultats des cohortes sélectionnées.....	30
3. Les risques associés à une exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens .....	38
Partie 3: Discussion.....	44
1. Analyse de l'étude réalisée .....	44
2. Les limites des études des perturbateurs endocriniens .....	45
3. Comment agir pour limiter les expositions aux perturbateurs endocriniens ? ...	48
3.1. Les mesures générales de prévention .....	48
3.2. Des stratégies nationales aux projets opérationnels .....	51

4. Les produits de substitution: sont-ils tous inoffensifs? .....	54
4. Les expositions professionnelles .....	56
Conclusion .....	59
Références Bibliographiques .....	61
Annexes .....	66

## Table des figures

Figure 1: Voies de signalisation du système endocrinien dans la reproduction .....	11
Figure 2: Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal .....	11
Figure 3: Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien .....	12
Figure 4: Effets du système endocrinien sur la croissance .....	12
Figure 5: Régulation de la glycémie par le système endocrinien .....	13
Figure 6: Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'Homme (Source: INRS) .....	19
Figure 7: Facteurs influençant la santé à l'âge adulte selon le concept DOHaD (Rial-Sebbag et al., 2016) .....	21
Figure 8: Méthodologie globale du mémoire .....	26
Figure 9: Exploitation des résultats des cohortes .....	29
Figure 10: Exploitation des résultats des imprégnations des femmes enceintes .....	37
Figure 11: Structures chimiques BPA et BPS (Source : INRS, 2013) .....	55

## Table des tableaux

Tableau 1: Pathologies liées à une exposition aux perturbateurs endocriniens pendant les périodes de vulnérabilité (Source : INRS, 2016).....	17
Tableau 2: Fenêtres d'exposition et des impacts potentiels (Source: Béranger R., 2017):.....	20
Tableau 3: Structuration du mémoire grâce à la démarche ERS .....	25
Tableau 4: Imprégnation des femmes enceintes aux polluants organiques en 2011 (Dereumeaux C. et al., 2016) .....	31
Tableau 5: Imprégnation des femmes enceintes - Cohorte EDEN via l'alimentation (Chen-Hon-Tong et al., 2013) .....	32
Tableau 6: Concentrations urinaires des femmes enceintes de la cohorte EDEN (Source: Nikiwala et al., 2018) .....	33
Tableau 7: Résultats de l'imprégnation des femmes enceintes dans la cohorte PELAGIE .....	34
Tableau 8: Part des échantillons testés positifs aux pesticides dans la cohorte Méco-expo (Source: Pérیتox).....	35
Tableau 9: Effets des perturbateurs endocriniens: mécanismes d'action et impacts sur la santé.....	41
Tableau 10: Synthèse des limites de la méthodologie et apports de l'étude .....	45
Tableau 11: Conseils transmis et action sur les polluants.....	53
Tableau 12: Perturbateurs endocriniens et secteurs d'activités (Pillière F. & Bouslama M., 2016) .....	56

## Liste des abréviations

ACTH = Adrénocorticotrophine  
ADH = Vasopressine / Hormone antidiurétique  
BPA = Bisphénol A  
BPS = Bisphénol S  
CIRC = Centre International de Recherche sur le Cancer  
CLP = *Classification, Packaging and Labelling*  
CRH = Hormone de libération des corticotrophines  
DES = Diethylstilbestrol  
DON = Déoxynivalérol  
FDA = *Food and Drug Administration*  
FSH = Hormone folliculo-stimulante  
GH = Hormone de croissance  
GHRH = Hormone de libération de l'hormone de croissance  
GHIH = Somatostatine / Hormone d'inhibition de l'hormone de croissance  
GnRH = Hormone de libération des gonadotrophines  
INRS = Institut National de Recherche et de Sécurité  
LH = Hormone lutéinisante  
OMS = Organisation Mondiale de la Santé  
PBDE = Polybromodiphényléther  
PCB = Polychlorobiphényles  
REACH = *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*  
T3 = Triiodothyronine  
T4 = Thyroxine  
TRH = Hormone de libération des thyrotrophines  
TSH = Thyréostimuline

## Introduction

Si l'industrialisation a favorisé le progrès sociétal et augmenté l'espérance de vie, elle a également engendré l'émergence dans les différents compartiments de l'environnement, de plusieurs milliers de molécules anthropiques. Certaines de ces substances, parfois très persistantes dans l'environnement, sont transportées sur de longues distances (Le Magueresse-Battistoni *et al.*, 2016). Le développement sans précédent de l'industrie chimique de l'après-guerre s'est accompagné d'une contamination généralisée de l'ensemble des écosystèmes et des êtres humains par des substances chimiques. Nous sommes exposés, par le biais de l'environnement à une multitude de produits, dont une partie possède une activité de perturbation du système hormonal. En effet, ces dernières décennies, le nombre de pathologies liées à des dérèglements hormonaux a fortement augmenté. C'est le cas des pubertés précoces, des malformations génitales, des troubles métaboliques, *etc...* Ces constatations vont dans le sens d'une contamination de l'environnement des populations à des substances ayant des actions sur les hormones des personnes exposées.

En 1970 aux Etats-Unis, des chercheurs établissent un lien significatif entre des cancers du vagin "à cellules claires" chez des jeunes femmes de 15 à 22 ans et une exposition *in utero* au DES (sigle pour Diéthylstilbestrol). Le DES, est un médicament prescrit chez les femmes enceintes depuis 1947 pour prévenir les fausses couches. C'est une molécule *oestrogène-like*, qui agit donc comme une hormone. La publication de ces résultats dans le *New England Journal of Medicine* en 1971 a engendré la contre-indication du DES chez la femme enceinte. Il faudra attendre 1977 pour que cette contre-indication atteigne le territoire français. En 2012, le CIRC a classé le DES comme cancérigène certain pour:

- Le cancer du sein chez les femmes ayant été traitées par le DES
- Le cancer du vagin et du col pour une exposition des filles *in utero*

Mais le caractère cancérigène n'est pas le seul effet nocif du DES. En effet on a pu observer une large proportion des filles dont les mères ont pris du DES lors de leur grossesse souffrant d'anomalies du système reproducteur et du tractus génital. De même, chez les garçons exposés *in utero* au DES, on observe des effets sur le système reproducteur comme des anomalies du tractus génital, des phénomènes de cryptorchidies 3 à 4 fois plus fréquents que chez les garçons non exposés. Le caractère transgénérationnel a également pu être démontré puisque la 3<sup>e</sup> génération de la descendance est également impactée. En effet, certaines études tendent à montrer que les enfants des personnes exposées *in utero* sont sujettes à des complications liées à des accouchements prématurés et certains cas d'hypospadias pour les garçons (Cancer-environnement, 2016).

Ces répercussions confirment d'une part que le placenta humain n'est pas une barrière impénétrable aux xénobiotiques, mais également qu'une modification

hormonale au cours du développement peut avoir des répercussions sanitaires à long terme. Ce sont sans doute les effets iatrogènes du DES sur les femmes enceintes et leurs enfants qui constituent encore maintenant un des éléments de preuve les plus évidents des impacts qu'ont les perturbateurs endocriniens sur la santé.

L'expression "perturbateur endocrinien" est apparue formellement aux Etats-Unis en 1991 lors de la conférence de *Wingspread* organisée dans le Wisconsin. Des scientifiques américains attirent alors l'attention sur le fait qu'un grand nombre de substances chimiques présentes dans l'environnement sont capables de modifier le système endocrinien de certains animaux, mais aussi de l'espèce humaine (Multigner, 2008). Il faudra attendre 2002 pour que l'OMS s'accorde sur une définition: "Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous-)populations". Nous constatons que les perturbateurs endocriniens sont les seuls composés qui sont désignés par leur effet et non par leur famille chimique comme c'est communément le cas. Cela résulte de la variété importante de substances qui possèdent des propriétés de perturbation hormonale. De plus, ces substances ne s'inscrivent pas dans le paradigme de la toxicologie formulé par Paracelse, médecin alchimiste né en Suisse à la fin du XVe siècle: "Toutes les choses sont poison, et rien n'est sans poison ; seule la dose fait qu'une chose n'est pas un poison". Ainsi une substance ne serait toxique qu'à certaines doses, avec comme autre implication que des substances *a priori* anodines peuvent devenir toxiques à fortes doses. Cette corrélation est appelée relation dose-réponse. Ce fut le fondement de la toxicologie, jusqu'à la découverte de substances, notamment les perturbateurs endocriniens, qui suivent une relation non-monotone.

Le fait que certaines expositions à des agents chimiques, biologiques ou physiques puissent avoir des effets délétères sur la grossesse et le développement de l'enfant est maintenant également bien établi. Pendant la grossesse, la barrière placentaire n'est pas imperméable aux polluants. La consommation d'alcool en est la preuve la plus connue. Il apparaît que l'alcool et ses métabolites ont une double action de toxicité et de tératogénicité, avec une diffusion transplacentaire rapide. Les effets toxiques sont essentiellement au niveau du cerveau du fœtus, avec une action délétère sur son développement à tous les stades pour donner lieu à un "syndrome d'alcoolisation fœtale" (HAS, 2013). En revanche, les connaissances concernant les relations causales entre l'exposition à un environnement pollué lors de la grossesse et du développement de l'enfant restent très limitées, au vu notamment de la multitude d'exposition. La question de l'environnement est donc un sujet souvent anxiogène pour la femme enceinte, mais aussi pour les professionnels de la périnatalité qui les accompagnent, et qui sont souvent leurs interlocuteurs privilégiés

pendant la grossesse. Il apparaît que ces professionnels sont souvent peu informés sur cette thématique (R. Béranger, 2017).

Les constats concernant l'émergence de ces substances et la période critique que constitue la grossesse m'ont amené à m'intéresser à l'impact sanitaire des perturbateurs endocriniens lors d'une exposition *in utero*. Les grandes étapes de la démarche d'évaluation des risques sanitaires m'ont permis de définir les axes principaux et de structurer ce travail. La première partie sera donc consacrée à la caractérisation des dangers liés aux perturbateurs endocriniens et débouchera sur l'évaluation de la relation dose-réponse singulière de ces composés. Cela nous amènera également à établir les éléments qui font de la période périnatale une fenêtre de susceptibilité importante. La deuxième partie suit les phases trois et quatre de l'évaluation des risques sanitaires puisque nous allons évaluer l'exposition des femmes enceintes aux perturbateurs endocriniens, par l'analyse des résultats des cohortes mères-enfants menées en épidémiologie sur le territoire français. La période d'évaluation sera uniquement celle de l'exposition *in utero*. Ensuite, les impacts de ces substances seront rassemblés afin de caractériser les risques associés. Enfin, la troisième et dernière partie sera consacrée à la discussion concernant les limites de ce travail, ainsi que celles qui sont à prendre en compte de manière générale dans les recherches sur les perturbateurs endocriniens, les difficultés rencontrées lors des campagnes de prévention, ainsi que la complexité à limiter les expositions.

# Partie 1: Les perturbateurs endocriniens et la période périnatale

## 1. Identifier les dangers liés aux perturbateurs endocriniens

Avant d'aborder les perturbateurs endocriniens, il nous a semblé essentiel de présenter le système hormonal et les grandes fonctions qu'il dirige. Nous pourrions ainsi comprendre quelles sont les éventuelles dérégulations physio-pathologiques qui s'opèrent lorsque nous sommes exposés aux perturbateurs endocriniens. Il est à noter également que la période de la grossesse est une période cruciale: elle correspond au développement des systèmes physiologiques du fœtus. Un message interférant, même minime, lors de cette fenêtre peut se traduire par des conséquences à long terme très sévères. Ainsi, nous allons d'abord nous intéresser au fonctionnement du système hormonal et aux mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens, pour ensuite étudier les impacts de l'exposition à ces substances pendant la grossesse dans la partie 2.

### 1.1. Le système hormonal

Le système hormonal est constitué par un ensemble de glandes et de tissus. On distingue deux types principaux de glandes: les glandes exocrines qui sécrètent des substances à l'extérieur du corps (comme les glandes salivaires, sébacées...) et les glandes endocrines qui produisent des substances à l'intérieur du corps. C'est ce système qui contrôle toutes les grandes fonctions de l'organisme incluant le développement (reproduction, croissance, comportement, métabolisme énergétique...) et le maintien de ces fonctions à l'âge adulte *via* des messagers circulant dans le sang: les hormones. Les hormones produisent des effets biologiques spécifiques qui participent au maintien de l'homéostasie, après la liaison à des récepteurs présents sur des organes cibles et pour lesquels leur affinité est très forte (Le Magueresse-Battistoni *et al.*, 2016).

Le système hormonal est principalement contrôlé par l'axe hypothalamo-hypophysaire, qui communique aux autres glandes et tissus via les hormones. Les principales voies de signalisation sont présentées ci-dessous, de manière simplifiée, puisque certains phénomènes de rétrocontrôle n'apparaissent pas. Néanmoins, ces schémas vont permettre de rassembler les principales hormones circulant de manière physiologique, et les fonctions qu'elles contrôlent. Ces liens entre hormones et fonctions physiologiques permettront de comprendre dans la suite de l'étude, comment une perturbation hormonale peut engendrer une pathologie par la dérégulation de l'homéostasie.

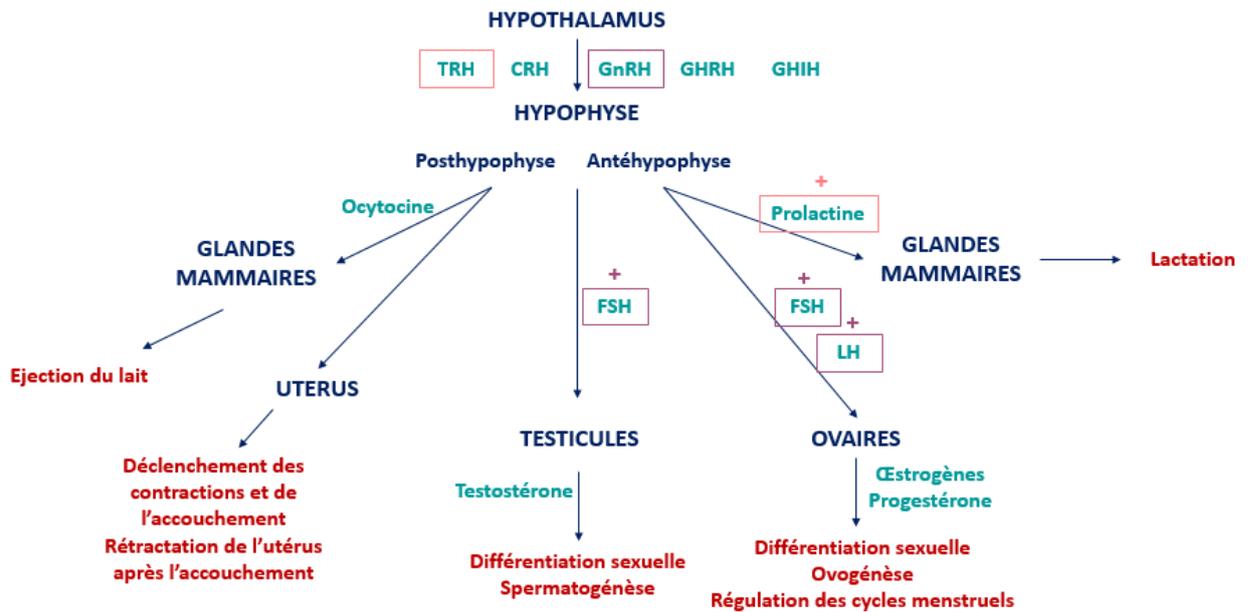


Figure 1: Voies de signalisation du système endocrinien dans la reproduction

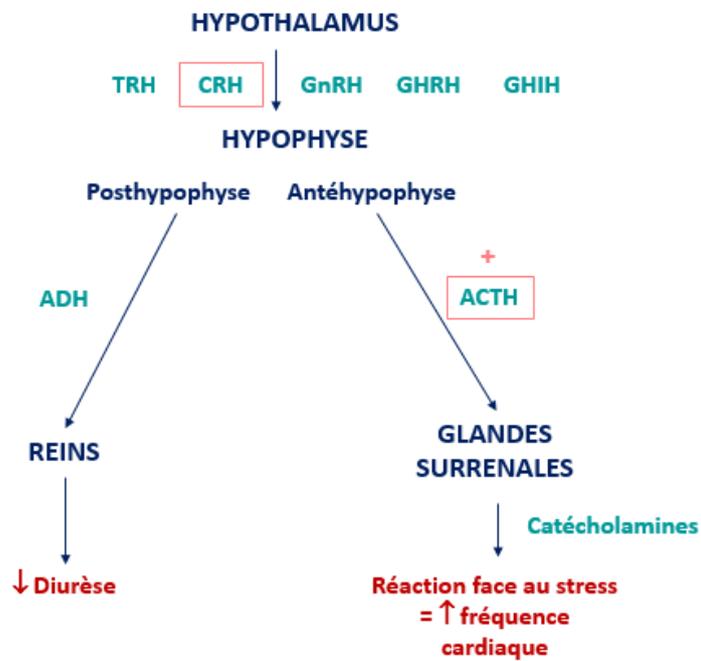


Figure 2: Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal

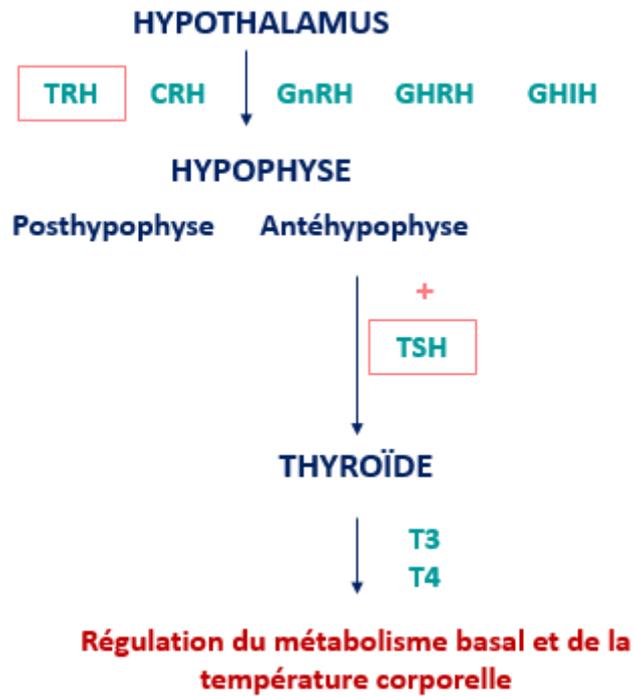


Figure 3: Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien

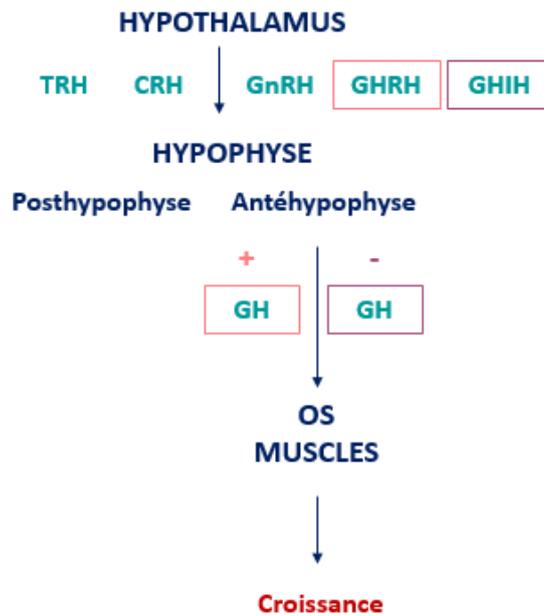


Figure 4: Effets du système endocrinien sur la croissance

La régulation de la glycémie, c'est à dire du taux de sucre dans le sang, fait appel à un système à part:

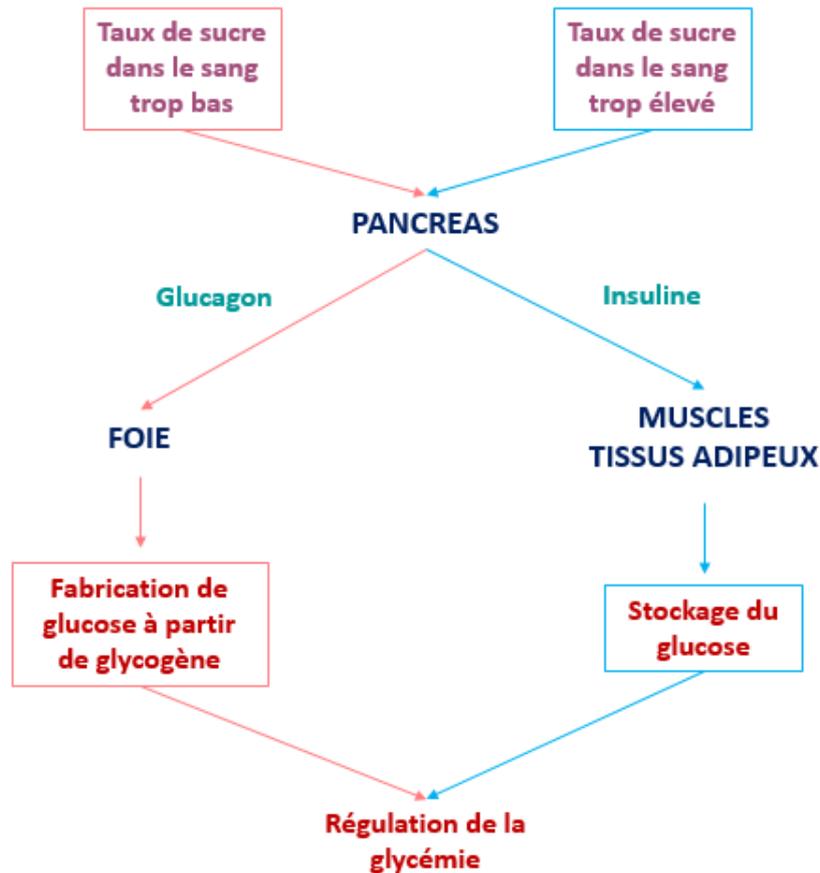


Figure 5: Régulation de la glycémie par le système endocrinien

**Légende:**

**ORGANE / GLANDE**

**Hormone**

**Réponse physiologique**

**Etat physiologique**

**+ Contrôle positif**

**- Contrôle négatif**

Ces schémas montrent que de nombreux processus physiologiques font intervenir des systèmes de communication hormonale. De plus, les messagers impliqués dans l'homéostasie sont également nombreux et variés. De plus, les substances chimiques qui peuvent interagir dans ces processus sont très diverses et donc les conséquences sanitaires potentielles qui en découlent sont difficilement prévisibles.

## 1.2. Les perturbateurs endocriniens

### ❖ Modes d'action

Avant la découverte de xénobiotiques ayant des propriétés hormonales, il était courant de penser que les récepteurs des hormones naturelles sont hautement sélectifs pour leur ligand. Or les perturbateurs endocriniens prouvent le contraire, puisqu'ils réussissent à se fixer sur les récepteurs et à engendrer une réponse.

Dès 1996, l'EPA avait défini un perturbateur endocrinien comme : "un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme" (Pillière F. & Bouslama M., 2016). Cette définition suggère que les perturbateurs endocriniens ont des actions sur toutes les voies physiologiques des hormones. Ces différences dans les mécanismes d'action participent à la complexité de l'étude de ces composés.

La perturbation endocrinienne se caractérise donc par une modification du système endocrinien susceptible d'entraîner un effet toxique lorsque que les réactions homéostatiques sont perturbées (Le Magueresse-Battistoni *et al.*, 2016).

Selon le produit considéré, le perturbateur endocrinien va donc pouvoir (INSERM, 2015):

- Modifier la production de l'hormone naturelle en interférant avec les mécanismes de synthèse, de transport ou d'excrétion
- Mimer l'action des hormones naturelles en se substituant à elles au cours des mécanismes biologiques qu'elles contrôlent
- Empêcher l'action des hormones naturelles en se fixant à leur place sur les récepteurs

Mais d'autres mécanismes d'action existent ou ont pu être évoqués: les perturbateurs endocriniens peuvent entrer en compétition dans la liaison à des protéines de transport ou altérer le métabolisme intracellulaire des hormones (Pillière F. & Bouslama M., 2016).

Si leur mécanisme d'action est difficile à identifier et donc à contrer, un autre problème majeur rend leur étude particulièrement complexe: leur caractère ubiquitaire. En effet, ces substances entrent dans la composition de nombreux objets et produits du quotidien. Les expositions à celles-ci sont donc multiples et chroniques.

## ❖ Des composés ubiquitaires et des voies d'exposition multiples

### **Ingestion :**

Les polluants se retrouvent dans l'alimentation du fait soit d'une contamination naturelle par un organisme (mycotoxines), soit une contamination venant de l'Homme (Coumoul X, 2016):

- Lors de la production (pesticides)
- Lors des procédés de modification (cuisson)
- Via des transferts du contenant vers le contenu (bouteilles d'eau et boites de conservation)

De plus, il est important de noter que certains aliments possèdent de manière intrinsèque la faculté d'interagir avec le système hormonal. C'est le cas du soja qui fait partie des phytoestrogène (INSERM, 2015).

### **Inhalation:**

Nous passons plus de 80% de notre temps dans les espaces clos. Ce temps est donc considérable et, de ce fait l'air intérieur constitue une voie d'exposition majeure. De plus, les sources de pollution y sont multiples (chauffage, cuisson, plantes, animaux, humidité...). Les espaces clos sont des endroits confinés qui provoquent une concentration importante en polluants. Ces trois facteurs font de l'air intérieur une source importante d'exposition aux perturbateurs endocriniens. Les activités quotidiennes peuvent être sources de libération de composés volatils:

- L'entretien: utilisation de détergents
- Le jardinage: utilisation de pesticides
- L'utilisation de parfums d'ambiance
- Les produits de bricolage
- ...

D'autres composés volatils peuvent venir de l'extérieur du logement. Par exemple l'intensification de l'agriculture a fait augmenter les pulvérisations de pesticides, qui peuvent être inhalés par les personnes vivant à proximité.

### **Contact cutané :**

De nombreux cosmétiques sont appliqués chaque jour sur la peau. Contrairement aux médicaments qui nécessitent des années d'évaluation aboutissant à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) confirmant un bénéfice supérieur dans la balance bénéfice/risque, les cosmétiques ne doivent normalement présenter aucun risque puisque les fabricants doivent s'assurer de l'innocuité avant commercialisation. Les formulations actuelles sont relativement complexes. Des adjuvants sont ajoutés afin d'assurer une bonne conservation, ou pour avoir une action antibactérienne par exemple. De plus, lors de l'utilisation, certains sont rincés, d'autres non, ce qui confère à ces derniers un contact avec l'épiderme plus long. Bien qu'ils impliquent une étude de toxicité des composants entrant dans leur

fabrication, certains cosmétiques contiennent des perturbateurs endocriniens. Les femmes utilisent en moyenne 16 cosmétiques différents chaque jour (UFC Que Choisir, 2017). Appliqués chez la femme enceinte, ils peuvent passer dans la circulation sanguine et traverser la barrière fœto-placentaire. De plus, un grand nombre de cosmétiques destinés aux nourrissons peuvent être appliqués sur une peau lésée (irritation, eczéma...), qui s'avère être une porte d'entrée idéale pour les polluants. Ceci constitue une exposition supplémentaire à celle pendant la grossesse.

### 1.3. Caractéristiques des perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens entraînent une remise en cause de plusieurs notions essentielles de la toxicologie, notamment:

- ❖ **La cible:** le système hormonal varie fortement en fonction de l'âge et de l'état physiologique et pathologique de l'organisme. Les sensibilités sont donc différentes d'un individu à l'autre. La fenêtre d'exposition, c'est à dire le moment de la vie à laquelle le polluant sera absorbé par l'organisme, entre en jeu dans les impacts de ces polluants. Certaines sont particulièrement critiques comme la grossesse ou la puberté. Ces fenêtres correspondent notamment à des périodes de fortes variations hormonales.
- ❖ **Le temps:** les effets des perturbateurs peuvent se faire à distance de l'exposition, des années voire des dizaines d'années après. Mais ils peuvent également engendrer des effets transgénérationnels lors desquels la toxicité persiste ou réapparaît plusieurs générations après l'exposition.
- ❖ **Le cocktail de polluants:** les expositions aux perturbateurs endocriniens sont multiples et variées. Plusieurs perturbateurs endocriniens sont présents quotidiennement dans l'environnement des populations. Ayant des mécanismes d'action parfois différents, les effets peuvent être antagonistes, cumulatifs ou synergiques, ce qui constitue un vrai défi en matière de caractérisation de l'exposition mais aussi de réglementation.
- ❖ **Une relation dose-réponse non monotone:**

Pour une relation dose-réponse classique décrite en toxicologie, une fois détectable (LOAEL pour *Low Observed Adverse Effect Level*), la réponse d'un organisme à un toxique augmente graduellement avec le niveau d'exposition jusqu'à la limite haute, au-delà de laquelle l'augmentation de la dose ne change plus la réponse (par exemple l'effet maximal observé serait la mort).

En ce qui concerne les perturbateurs endocriniens, la relation dose-réponse est difficilement prévisible du fait de son caractère non monotone, ce qui rend leur mode d'action singulier et la prévision des effets difficile. Ces relations sont caractérisées par des courbes dont la pente change de direction dans la gamme des doses testées (Lagarde F. *et al*, 2015). Une telle relation remet donc en cause le paradigme de Paracelse selon lequel c'est la dose qui fait le poison.

Différentes hypothèses mécanistiques ont été observées par le biais d'une revue de la littérature scientifique des études scientifiques décrivant des substances ayant des relations dose-réponse non monotones. L'hypothèse la plus fréquente est l'induction d'effets opposés (agonistes puis antagonistes) selon la dose testée, qui pourrait être expliqué par l'existence de plusieurs cibles moléculaires ayant une affinité plus ou moins élevée pour la substance. En effet, certaines substances œstrogène mimétique (telles que le Bisphénol A ou le DES) peuvent activer de manière différentielle les récepteurs à œstrogènes  $\alpha$  ou  $\beta$ . De plus, l'augmentation de l'exposition peut induire un rétrocontrôle hormonal, la désensibilisation des récepteurs voire la diminution de leur expression (Lagarde F. *et al*, 2015).

#### 1.4. Caractérisation des dangers

Plusieurs types de pathologies peuvent être engendrés par une exposition aux perturbateurs endocriniens. Le nombre d'hormones et de fonctions physiologiques qui sont gérées par le système endocrinien étant très important, nous ne pouvons pas être exhaustifs quant à l'énumération des pathologies. Nous pouvons néanmoins identifier 5 catégories de pathologies reconnues dues à une exposition aux perturbateurs endocriniens pendant les périodes de vulnérabilités:

Tableau 1: Pathologies liées à une exposition aux perturbateurs endocriniens pendant les périodes de vulnérabilité (Source : INRS, 2016)

Système reproducteur mâle	Système reproducteur femelle	Cancers hormonaux-dépendants	Anomalies du développement	Pathologies métaboliques
Baisse de la qualité du sperme	Endométriose	Sein	Faible poids	Obésité
Malformation congénitale de l'appareil urogénital: hypospadias et cryptorchidie	Puberté précoce	Utérus	Prématurité	Diabète
Baisse de la testostérone	Anomalies de l'ovaire	Ovaire		
		Prostate		
		Testicule		

Suite à l'énumération des effets possibles des perturbateurs endocriniens, il est nécessaire de rappeler que la perturbation endocrinienne n'est pas un effet toxique en soi mais un mécanisme d'action qui entraîne un effet et, sous certaines conditions, un effet toxique (Pillière F. & Bouzlama M., 2016). Une des conditions pour qu'un effet néfaste pour la santé se produise est la fenêtre d'exposition.

## 2. La période périnatale : une fenêtre de vulnérabilité

### 2.1. Les différentes phases du développement et les susceptibilités associées

Comme évoqué précédemment, la grossesse et les premières années de l'enfant sont des périodes particulièrement sensibles. Du fait de l'ordre chronologique très précis de son développement, les conséquences embryo-fœtales d'une agression par un agent extérieur sont différentes en fonction du moment de l'exposition.

La grossesse est divisée en 2 grandes périodes: la **période embryonnaire** (les deux premiers mois) et la **vie fœtale** (les sept mois suivants):

#### ❖ La période embryonnaire

Durant la période embryonnaire, tous les organes se forment selon un calendrier chronologique très précis appelé organogénèse. C'est au cours de cette courte période que les risques tératogènes sont les plus importants. La survenue d'une malformation dépend, d'une part de la nature de la molécule à laquelle l'embryon est exposé et de son terrain génétique et d'autre part de la date d'exposition par rapport au calendrier de l'organogénèse (Elefant E., 2010).

#### ❖ La période fœtale

La vie fœtale fait suite à la période embryonnaire et se poursuit jusqu'à l'accouchement. Cette longue phase permet la croissance du fœtus et la maturation des organes mis en place lors de l'organogénèse.

L'effet malformatif au sens classique n'est plus à craindre durant cette période. En revanche, on pourra éventuellement observer, selon le type de toxicité de la substance, des altérations fonctionnelles des organes. Ces effets foetotoxiques peuvent être diagnostiqués lors des échographies prénatales, ou à la naissance,

(c'est le cas de la cryptorchidie) ou bien plus tard lors de la vie adulte, par exemple si l'agent a un pouvoir cancérigène (Elefant E., 2010).

Voici un schéma récapitulatif des organes cibles potentiels, selon les périodes d'exposition aux perturbateurs endocriniens.

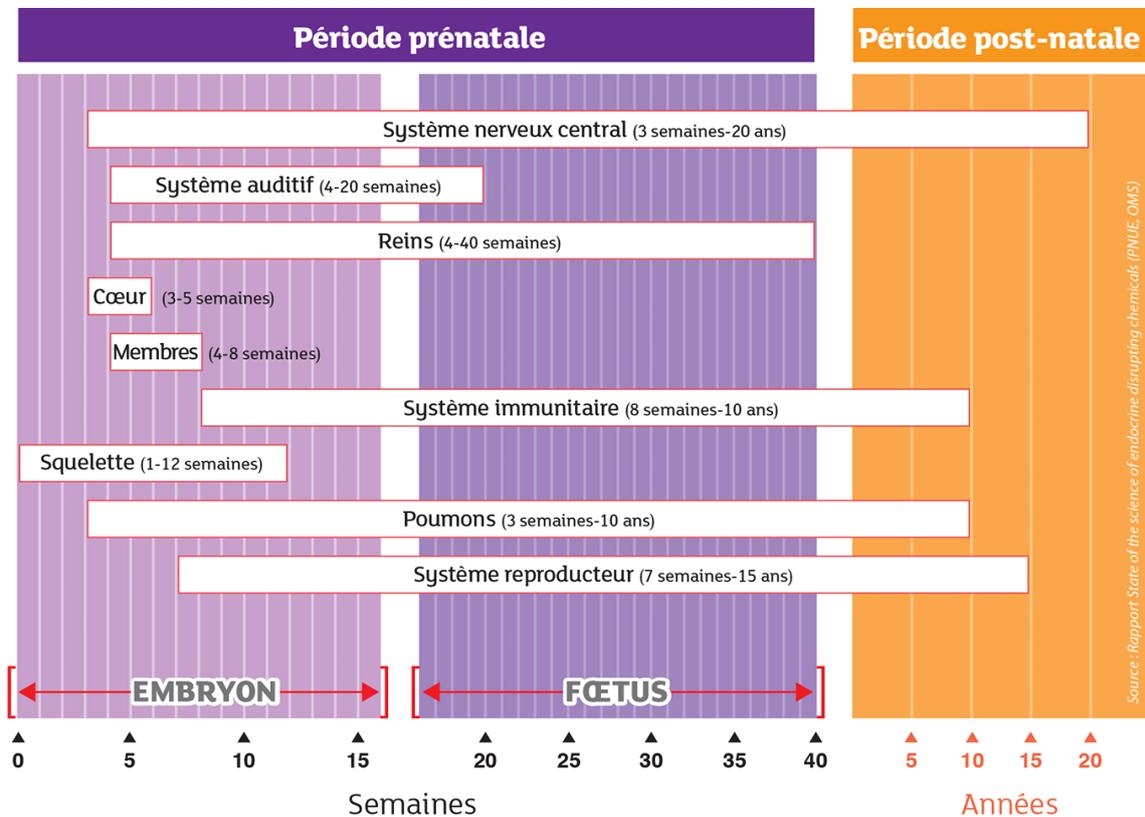


Figure 6: Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'Homme (Source: INRS)

Il apparaît nettement que la période d'exposition aux polluants tels que les perturbateurs endocriniens n'engendre pas les mêmes impacts. Voici un récapitulatif des fenêtres d'exposition et des impacts potentiels (Béranger R., 2017):

Tableau 2: Fenêtres d'exposition et des impacts potentiels (Source: Béranger R., 2017):

Fenêtre d'exposition	Impact potentiel
Exposition avant 14 jours de grossesse	<b>Effets sur le développement <i>in utero</i>:</b> Aucune malformation ne peut être causée: une altération à ce stade entraînerait des fausses couches spontanées (loi du "tout ou rien")
Exposition au cours du 1er trimestre de grossesse	<b>Effets sur le développement <i>in utero</i>:</b> Malformations physiques
Exposition au cours de la vie fœtale	<b>Effets sur le développement <i>in utero</i>:</b> Altérations du fonctionnement de certains organes (exemple: trouble du développement neurologique)
Exposition prénatale	<b>Effet sur la santé de l'adulte:</b> Troubles métaboliques (obésité, diabète) Troubles cardiovasculaires

La période de développement de l'embryon, du fœtus et de l'enfant donne lieu dans le milieu scientifique au concept de "*developmental origins of health and disease*" (DOHaD), qui est fréquemment repris sous le terme des 1000 premiers jours. Cette période s'étend de la conception au deuxième anniversaire de l'enfant et symbolise une fenêtre de vulnérabilité majeure. (Simeoni U. *et al.*, 2016).

#### ❖ DOHaD

Le concept de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD) transforme la compréhension des origines des états de bonne santé et des facteurs de risques des maladies non transmissibles, notamment les maladies métaboliques telles que le diabète de type 2, l'obésité ou encore les maladies cardio-vasculaires. Cette nouvelle approche met l'accent sur l'importance des facteurs environnementaux affectant l'état de santé de l'adulte.

Le concept de DOHaD stipule que des expositions survenues dans les 1000 premiers jours peuvent augmenter le risque de maladies chroniques dans l'enfance et à l'âge adulte telles que le diabète, les troubles métaboliques ou encore des maladies cardiovasculaires. Les expositions *in utero* ont aussi des conséquences directes sur les issues de la grossesse (poids de naissance, prématurité...), qui sont aujourd'hui des marqueurs chez l'humain connus pour être associés statistiquement au risque de survenue de ces pathologies chroniques.

Ce point de vue évoque les maladies dans la population, mais aussi les variations biologiques engendrées par une rupture de l'homéostasie. Celles-ci pourraient "à génome constant" être expliquées par des marques épigénétiques modifiées en

raison de l'environnement dans lequel se développe l'individu (Rial-Sebbag *et al.*, 2016).

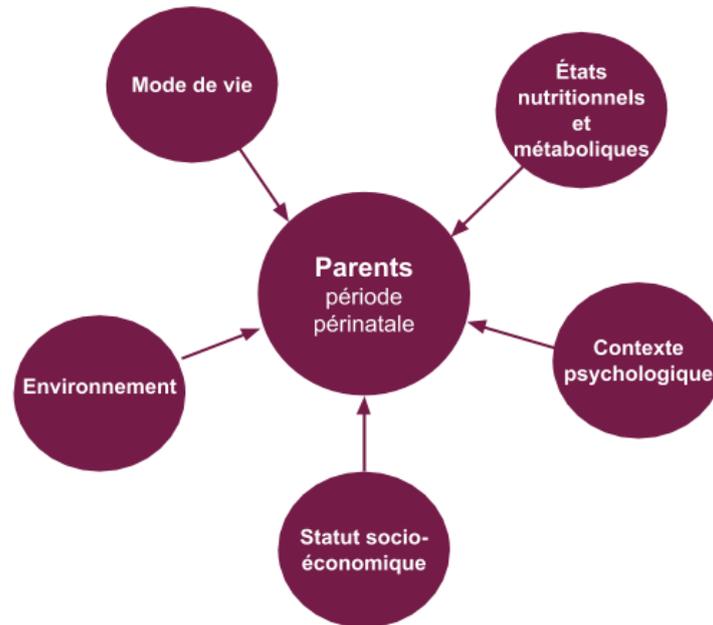


Figure 7: Facteurs influençant la santé à l'âge adulte selon le concept DOHaD (Rial-Sebbag *et al.*, 2016)

Néanmoins, il est à noter que si certaines habitudes de vie et expositions *in utero* peuvent avoir des impacts néfastes sur la santé à l'âge adulte de l'individu, certains comportements ont, quant à eux des effets protecteurs. Parmi ceux-ci, nous pouvons citer l'allaitement, les conseils en terme de diététiques, l'activité physique ou encore la réduction de l'exposition à des substances toxiques (Rial-Sebbag *et al.*, 2016).

## 2.2. L'exposition aux xénobiotiques de la femme enceinte

La grossesse s'accompagne de profonds changements au niveau du système endocrinien. Les relations entre la mère et le fœtus sont assurées par le biais du placenta (Gailly-Fabre E. *et al.*, 2015). Si on l'appelle communément "barrière placentaire", elle ne protège pas le fœtus de tous les polluants. C'est notamment le drame du thalidomide, médicament utilisé dans les années 1950 comme anti-nauséeux chez les femmes enceintes, qui a mis en lumière le passage des substances via le placenta. Des malformations ont été observées chez les enfants des mères traitées, en particulier de la 5<sup>ème</sup> à la 8<sup>ème</sup> semaine de grossesse et ce, dès la prise du premier comprimé (Elefant E., 2010). Les circulations maternelle et fœtale ne se mélangent jamais mais les échanges sont permanents, afin d'assurer les fonctions nutritives et l'oxygénation du fœtus.

Le transfert des médicaments se fait principalement par diffusion passive, mécanisme non saturable qui dépend du gradient de concentration entre la mère et l'enfant et qui ne nécessite pas d'énergie. Le petit poids moléculaire, la non-ionisation la liposolubilité et la faible liaison aux protéines plasmatiques sont des facteurs qui favorisent le transfert des médicaments à travers le placenta qui se comporte comme une bicouche lipidique (Elefant E., 2010). Ces caractéristiques physico-chimiques qui favorisent le passage à travers le placenta peuvent être retrouvées chez un grand nombre de polluants environnementaux, notamment les perturbateurs endocriniens, ce qui tend à expliquer l'exposition fœtale indirecte (via une exposition maternelle) aux polluants.

### 2.3. Les expositions du nourrisson

Après l'accouchement, le nourrisson peut également être exposé aux polluants environnementaux. Pour un nourrisson dont l'alimentation serait à base de lait artificiel, plusieurs sources de perturbateurs endocriniens peuvent être retrouvées : le plastique des biberons, les contaminants de la boîte de lait, les polluants de l'eau... Néanmoins, le lait maternel n'est pas exempt de perturbateurs endocriniens. En effet, certaines substances bioaccumulables et lipophiles sont stockées chez la mère (certaines depuis de nombreuses années), et libérées dans le lait maternel. Ces substances sont ensuite ingérées par le nourrisson lors de l'allaitement. Il est nécessaire de rappeler que malgré ce caractère bioaccumulable des polluants dans le lait maternel, l'allaitement sera toujours conseillé, puisqu'il constitue un facteur protecteur pour la santé de l'enfant.

De plus, le nourrisson est particulièrement vulnérable, pour différente raisons:

- certains organes sont immatures: le foie, les reins. Les systèmes de détoxification et de métabolisation ne sont pas encore totalement fonctionnels,
- le rapport surface de la peau / masse corporelle est important: les polluants appliqués sur la peau seront plus concentrés dans le corps de l'enfant (pour une même quantité appliquée chez l'adulte),
- la fréquence respiratoire est augmentée, donc l'absorption des polluants volatils par inhalation est plus importante,
- portage des mains à la bouche et leur petite taille favorisent le contact avec les polluants de l'environnement.

Le niveau de preuve scientifique est désormais suffisant pour adapter les politiques publiques et orienter les stratégies de santé publique vers la prévention. Ces constats ont permis d'orienter les stratégies de prévention vers l'enfant, les femmes

enceintes et les futurs parents, mais aussi vers les sujets adultes dont la résistance au changement de comportement est plus importante (Simeoni U. *et al.*, 2016). Les facteurs protecteurs identifiés constituent des leviers d'actions et peuvent être le point de départ des campagnes de prévention menées pour limiter l'exposition précoce aux polluants.

### 3. Les stratégies de prévention

L'état français a publié en 2014 sa Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE) afin de diminuer l'exposition de la population et de l'environnement à ces substances. Cette démarche s'inscrit dans le cadre du Plan National Santé Environnement (PNSE) 3 qui s'étend de 2015 à 2019 qui prend la suite du PNSE 2.

Cette stratégie poursuit trois objectifs fondamentaux:

- **Améliorer les connaissances sur les perturbateurs endocriniens:** Comprendre les spécificités et les mécanismes d'action encore mal connus, et veiller à la continuité entre les aspects fondamentaux et appliqués.
- **Innovater:** mettre sur le marché de nouvelles substances de substitution, pour remplacer celles ayant un pouvoir de perturbation hormonale, en s'assurant de l'innocuité de ces substituts. Il est important également d'évaluer les impacts sur les activités socio-économiques et de prendre en compte la notion de bénéfice / risque.
- **Former et informer les différents publics concernés:** professionnels de santé, salariés exposés...

Cette démarche s'appuie sur quatre axes de travail:

- **La recherche:** elle passe par la surveillance de l'environnement (détecter les substances présentes et ainsi caractériser les expositions) et de la santé humaine (mettre en place des études épidémiologiques comme les cohortes mères-enfants)
- **L'expertise et l'évaluation des risques:** caractériser les substances et les usages les plus problématiques. Pour ces évaluations, différentes approches sont possibles: par les dangers les plus importants, les expositions des populations les plus sensibles (étudier les substances les plus fréquemment retrouvées et si des fenêtres d'exposition sont identifiables), les substances qui sont ubiquitaires (large contamination de l'environnement ou exposition d'une grande partie de la population).

- **La réglementation:** s'appuyant sur les expertises. La France privilégie des actions au niveau communautaire. Cette approche permet une meilleure gestion du risque au niveau du territoire, et peut s'appliquer aisément aux produits circulants dans l'Union Européenne et soumises au règlement REACH.
- **L'information, la formation et la sensibilisation** des professionnels et du grand public. Les professionnels de santé en contact avec les femmes enceintes et les jeunes enfants seront formés en priorité (médecins, gynécologues, sages-femmes). Il est également nécessaire de former les professionnels amenés à manipuler les produits chimiques, afin de limiter leur exposition. La stratégie s'applique également pour les futurs et jeunes parents, compte tenu des risques spécifiques lors de la période foétale et de la petite enfance. Des actions seront engagées en priorité autour de la période périnatale en informant les futurs et jeunes parents des risques liés aux perturbateurs endocriniens.

La plupart des approches socio-économiques démontrent que plus la prévention est précoce, plus elle est efficace en terme de rapport coûts / bénéfices. C'est pourquoi les professionnels de la périnatalité (de santé et d'action sociale) sont en première ligne pour insuffler cette stratégie de prévention auprès des futurs et jeunes parents.

## Partie 2: Résultats

### 1. Méthodologie

#### ❖ Présentation de la méthodologie globale

L'objectif de ce travail est d'identifier les impacts à court et long terme de l'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la période de la grossesse. Pour cela, une étude bibliographique a été réalisée. Elle se base sur une revue non exhaustive de la littérature. Les 4 grandes étapes de la démarche d'Évaluation des Risques Sanitaires (ERS) ont permis de structurer les phases de ce travail :

Tableau 3: Structuration du mémoire grâce à la démarche ERS

ERS	Objectifs	Mémoire
<b>Identification des dangers</b>	Identifier les sources potentielles de perturbateurs endocriniens dans l'environnement Les voies d'exposition Les fenêtres de vulnérabilité	<b>Partie 1:</b> Identifier les perturbateurs et les voies d'exposition
<b>Evaluation de la relation dose-réponse</b>	Comprendre les mécanismes entrant en jeu lors des relations dose-réponse non monotones	<b>Partie 1:</b> Relations dose-réponse non monotone
<b>Evaluation de l'exposition</b>	Identifier les imprégnations en polluants des femmes enceintes françaises	<b>Partie 2:</b> Synthèse des cohortes menées sur des couples mère - enfant en France
<b>Caractérisation du risque</b>	Identifier les impacts d'une exposition aux perturbateurs endocriniens ciblés	<b>Partie 2:</b> Toxicologie des substances ciblées suite à la synthèse des cohortes

Il est communément admis que la période périnatale englobe la période pré-conceptionnelle, la grossesse, et la vie du nourrisson. Cependant, pour des raisons de faisabilité, nous avons choisi de nous intéresser uniquement à la période de la grossesse.

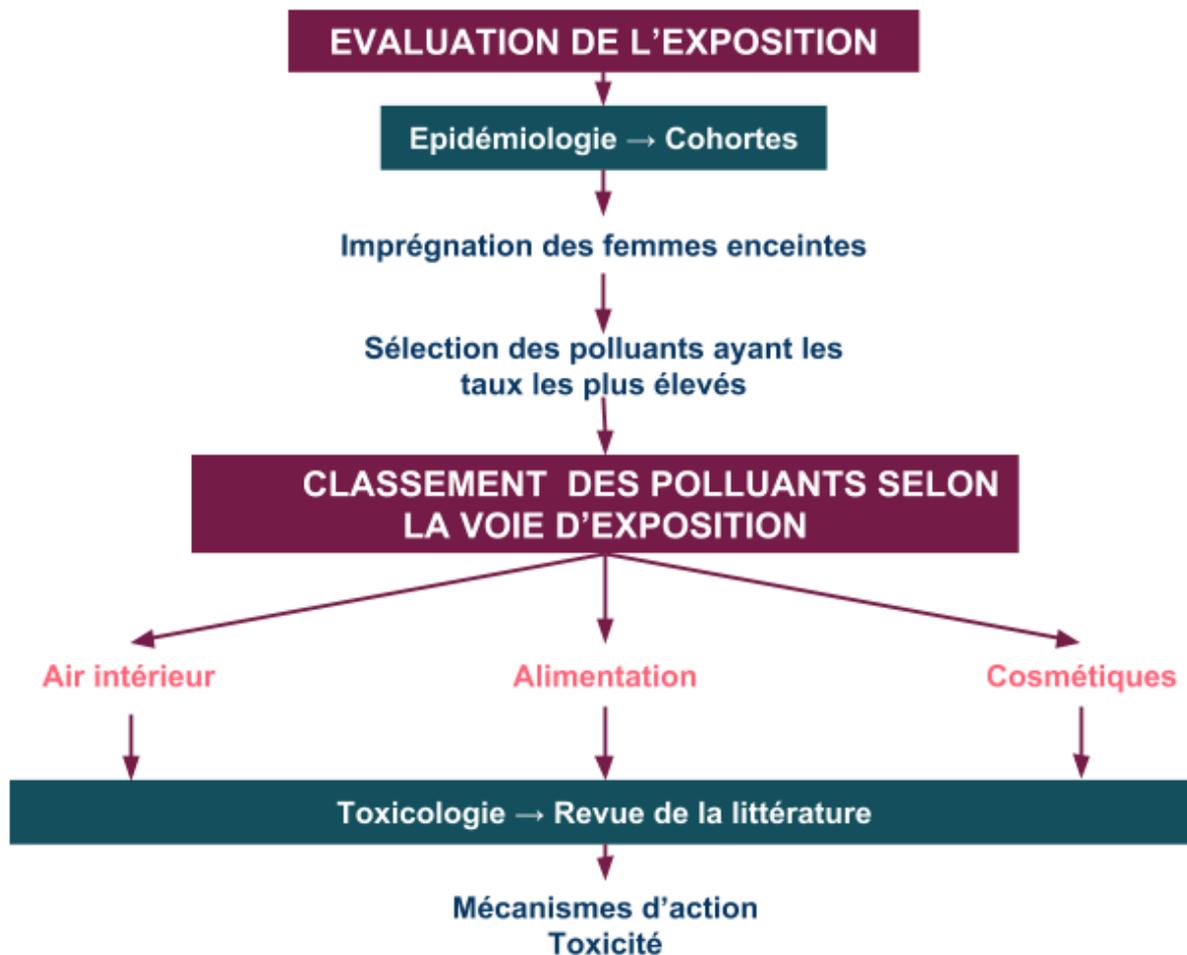


Figure 8: Méthodologie globale du mémoire

### ❖ Méthodologie de l'évaluation de l'exposition

Un travail de synthèse des résultats des cohortes mères-enfants menées sur le territoire français a été réalisé. L'objectif était de sélectionner les polluants les plus présents chez les femmes enceintes. Ainsi, nous obtenons une représentation de l'imprégnation en perturbateurs endocriniens des femmes enceintes et de leur fœtus au niveau national qui pourra être mise en relation avec des stratégies de prévention territoriales.

Les cohortes retenues sont les cohortes françaises de grande puissance statistique menées sur le territoire français par des organismes d'autorités sanitaires (InVS, INSERM). D'autres ont été sélectionnées pour leur caractère plus précis, centrées uniquement sur les pesticides.

Des critères de sélection ont été définis : pour les résultats présentés sous forme de pourcentage de femmes ayant des niveaux quantifiables de polluants analysés, les substances retenues sont celles qui sont retrouvées chez plus de 50% des femmes enceintes. Au total, 10 polluants ont été retenus pour l'étude de toxicologie.

## ❖ Méthodologie de la partie toxicologie

Des avis de l'ANSES ont été rédigés suite à l'évaluation de plusieurs substances ayant un effet perturbateur endocrinien, dans le cadre des directives de la stratégie nationale. Cela a été une base pour identifier les effets des composés ayant été étudiés.

J'ai également consulté les sites spécialisés de publications scientifiques:

- *Pubmed*
- *Google Scholar*
- *Science direct*

J'ai choisi des articles francophones ou anglophones. La limite d'inclusion des articles a été fixée à 2008 dans le but d'actualiser les connaissances concernant ces thématiques, le domaine de la santé environnementale étant en perpétuelle évolution et les avancées et découvertes nombreuses. Les informations sur le lien entre exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse et effets sur la santé de l'enfant à court ou moyen terme sont donc telles qu'elles sont décrites dans la littérature scientifique à ce jour.

Afin de mieux cibler les articles à analyser, j'ai sélectionné des mots-clés, qui ont guidé mes recherches:

- **Perturbateur endocrinien** → *Endocrine disruptor*
- **Nom du polluant**
- **Exposition prénatale** → *Prenatal period*
- **Grossesse** → *Pregnancy*
- **In utero**

Pour être sélectionné, l'article devait contenir dans le titre ou les mots-clés à la fois la notion de **perturbateur endocrinien**, et celui de la **période foétale**.

## 2. Evaluation de l'exposition

### 2.1. Présentation des cohortes sélectionnées

Plusieurs cohortes en France ont suivi des couples femmes enceintes - enfants pendant plusieurs années, ont évalué les imprégnations des femmes enceintes et / ou de leur fœtus en polluants. Nous nous intéressons uniquement aux cohortes françaises, pour avoir un état des lieux des polluants présents dans l'environnement local et ensuite les mettre en lien avec des stratégies de prévention locales. En effet nous savons que les régimes alimentaires et les modes de vie des différents pays influent sur les expositions en polluants.

#### ❖ **ELFE: Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance**

L'étude ELFE (Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance) a pour but de mieux connaître les différents facteurs, notamment l'environnement, qui ont une influence sur le développement physique, psychologique de l'enfant, sa santé et sa sociabilisation (InVS, 2011). Les 4145 femmes incluses dans l'étude sont des femmes enceintes ayant accouché en France continentale en 2011. La cohorte consiste également en un suivi dans le temps de plus de 18000 enfants. Des entretiens par questionnaires ainsi que des prélèvements chez les femmes enceintes et à différents moments de la vie de l'enfant ont été réalisés, afin d'évaluer son développement et de son évolution.

#### ❖ **EDEN: Étude sur les Déterminants pré et postnatals précoces du développement psychomoteur et de la santé de l'ENfant**

Cette cohorte menée par l'INSERM est définie comme l'Étude sur les Déterminants pré et post natals précoces du développement psychomoteur et de la santé de l'Enfant. Son objectif est de déterminer les facteurs déterminants précoces de la santé, et en particulier les expositions à des polluants environnementaux. Les femmes majeures et sachant parler le français ont été incluses dans la cohorte avant leur 24<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Cette cohorte multicentrique française a débuté en 2003 et rassemble 2002 femmes et 1898 nouveau-nés, dans des maternités de niveau 3 à Nancy (Lorraine) et à Poitiers (Poitou-Charentes).

#### ❖ **PELAGIE: Perturbateurs Endocriniens: Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance**

L'étude PELAGIE (Perturbateurs Endocriniens: Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance) a été menée par l'INSERM et repose sur environ 3500 couples mères-enfants suivis depuis 2002 en Bretagne (CHEVRIER C., 2010). Elle a inclus 3421 femmes enceintes, recrutées au cours de leur première visite prénatale (de 2002 à 2005) auprès de gynécologues-obstétriciens ou échographistes de départements bretons. Ces femmes et leurs

bébés ont été suivis à la naissance avec la participation des maternités et leurs personnels sages-femmes et pédiatres. L'environnement et la santé pendant l'enfance ont ensuite été suivis à différents âges, 2 ans (2004-2008) et 6 ans (2008-2012), par auto-questionnaire adressé aux parents. Le suivi à l'âge adolescent est en cours.

❖ **MécoExpo** : évaluation de l'imprégnation des fœtus en pesticides *via* des prélèvements de méconium

Cette cohorte, menée par le laboratoire Pérیتox (Amiens) a rassemblé 993 couples maman-nouveaux né, afin d'analyser l'exposition en pesticides des nouveaux-nés en les dosant dans le méconium. Au total, 462 prélèvements ont été réalisés afin de doser 21 molécules (12 pesticides et 9 métabolites).

Le schéma suivant présente les étapes de l'exploitation des résultats données par ces cohortes.



Figure 9: Exploitation des résultats des cohortes

Ainsi les cohortes ELFE et EDEN apparaissent comme des études assez globales puisque de nombreuses familles de polluants sont recherchées dans les prélèvements. PELAGIE et MécoExpo quant à elles, sont plus ciblées étant donné qu'elles sont focalisées sur les pesticides (et les solvants pour PELAGIE, révélant plutôt une exposition professionnelle), permettant de ce fait de préciser la nature des pesticides auxquels les femmes enceintes sont majoritairement exposées.

## 2.2. Résultats des cohortes sélectionnées

Voici les méthodes d'évaluation de l'exposition mises en place pour le suivi de ces cohortes :

- **Les dosages biologiques des biomarqueurs** (principalement des prélèvements peu invasifs comme des prélèvements d'urine ou de sang de cordon au moment de l'accouchement). Le méconium (premières selles du nouveau-né) est également une matrice intéressante puisqu'il reflète l'exposition chronique in utero et l'accumulation des polluants. Mesurer les biomarqueurs d'exposition permet de connaître la dose interne en polluants, c'est-à-dire la quantité de polluants réellement en contact avec les différents organes. Ces mesures apportent une donnée quantitative de l'exposition.
- **Les questionnaires** des femmes enceintes ou jeunes mères afin de connaître leur mode de vie, et ainsi évaluer les associations entre expositions chroniques et dosages de certaines familles de polluants. Les questionnaires sont plus subjectifs, et donnent une valeur qualitative de l'exposition.

### ❖ Cohorte ELFE

Dans ce cadre de ce programme de biosurveillance, ont été dosés chez les femmes enceintes des biomarqueurs d'exposition: soit les substances chimiques elles-mêmes, soit leurs métabolites.

Les résultats des imprégnations en polluants organiques ayant une activité de perturbation endocrinienne ont été rassemblés dans le tableau suivant:

Tableau 4: Imprégnation des femmes enceintes aux polluants organiques en 2011 (Dereumeaux C. et al., 2016)

Polluants	Dosage	% de femmes imprégnées	Concentrations moyennes
<b>Bisphénol A</b>	Urinaire	74%	0,69 µg/L
<b>Phtalates</b>	Urinaire	99,6%	7,4 µg/L → Métabolites du DEHP 11 µg/L → Métabolites du DINP (utilisé dans le PVC) 35,4µg/L → Métabolites du DEP (utilisé dans les cosmétiques)
<b>Pyréthroïdes*</b>	Urinaire	100%	1,18 µg/L
<b>Pesticides organophosphorés</b>	Urinaire	Au moins 1 femme sur 2	
<b>Dioxines, furanes, PCB dioxin-like</b>	Sérum maternel	Résultats non représentatifs et non pondérés	9,1 ng/g de lipides
<b>PCB totaux</b>	Sérum maternel	Résultats non représentatifs et non pondérés	82,5 ng/g de lipides
<b>PBDE</b>	Sérum maternel	Résultats non pondérés La quasi-totalité des femmes exposée à au moins 1 retardateur de flamme bromé	2,8 ng/g de lipides BDE 209 → métabolite le plus retrouvé
<b>Composés perfluorés</b>	Sérum maternel	100% (résultats non pondérés)	7,7 µg/L

\* Les autres substances pesticides (herbicides, insecticides et antiparasitaires) ont été rarement mesurés à un niveau de concentration quantifiable.

Nous constatons que des pyrétroïdes (qui sont des pesticides) ont été retrouvés chez l'ensemble des femmes dépistées, ce qui est également le cas pour les composés perfluorés. L'atrazine, elle est très peu retrouvée chez les femmes enceintes (moins de 1% des échantillons urinaires contiennent de l'atrazine), ce qui est cohérent avec son interdiction en 2003.

Des phtalates sont retrouvés chez la quasi-totalité des femmes testées. Néanmoins, il apparaît que les concentrations en phtalates sont inférieures à celles retrouvées lors des études précédentes.

En ce qui concerne le bisphénol A, plus de 3 femmes sur 4 sont imprégnées.

Pour les PCB, dioxines et furanes, aucune femme ne dépasse le seuil de 50 pg TEQ<sub>98</sub>/g de lipides (AFSSA, 2006) au-delà duquel il existe des risques reprotoxiques, neurotoxiques et immunotoxiques lors d'une exposition prénatale. De même, pour les PCB totaux, aucune femme ne dépasse le seuil de 700 ng/g de lipide (ANSES, 2011) au-delà duquel il existe un effet néfaste pour le développement neurologique et psychologique pour l'enfant à naître.

### ❖ Cohorte EDEN

Cette étude s'est davantage intéressée aux contaminants de l'alimentation, ingérés par la femme enceinte. Néanmoins les résultats des prélèvements biologiques nous indiquent un niveau d'imprégnation de la femme enceinte, quel que soit la voie d'exposition.

**Tableau 5: Imprégnation des femmes enceintes - Cohorte EDEN via l'alimentation (Chen-Hon-Tong et al., 2013)**

Substances		Dosage avant la grossesse (moyenne) n = 1861	Dosage après la grossesse (moyenne) n = 1775
POP	Furanes	0,235 pg/kg pc/j	0,209 pg/kg pc/j
	PCB dioxin-like	0,408 pg/kg pc/j	0,363 pg/kg pc/j
	PCB non dioxin-like	2842 pg/kg pc/j	2458 pg/kg pc/j
Composés perfluorés	PFOA	0,826 ng/kg pc/j	0,821 ng/kg pc/j
	PFOS	0,780 ng/kg pc/j	0,767 ng/kg pc/j
Retardateurs de flamme bromés	BDE 47	0,107 ng/kg pc/j	0,089 ng/kg pc/j
	BDE 99	0,051 ng/kg pc/j	0,042 ng/kg pc/j
	BDE 153	0,014 ng/kg pc/j	0,011 ng/kg pc/j
	BDE 209	0,354 ng/kg pc/j	0,301 ng/kg pc/j

Nous constatons que l'ensemble des polluants testés pour évaluer l'imprégnation des femmes enceintes voient leur concentration diminuer.

Pour les contaminants inorganiques et minéraux, l'imprégnation avant la grossesse était 1,2 à 1,5 fois plus élevée qu'au 3e trimestre. Ceci peut être expliqué par une consommation augmentée de lait durant la grossesse (en suivant les recommandations du Plan National Nutrition Santé de 2007).

Malgré les recommandations d'augmenter les apports en acides gras Oméga 3, les résultats ne montrent pas d'augmentation significative dans la consommation de poisson durant la grossesse.

**Tableau 6: Concentrations urinaires des femmes enceintes de la cohorte EDEN (Source: Nikiwala et al., 2018)**

<b>Substances</b>		<b>Dosage urinaire (valeur médiane) n = 452</b>	<b>Dosage urinaire (95<sup>e</sup> percentile) n = 452</b>
<b>Phénols</b>	Bisphénol A	2,4 µg/L	9,3 µg/L
	Benzophénone 3	2,2 µg/L	63,7 µg/L
	Triclosan	25,6 µg/L	691 µg/L
<b>Parabènes</b>	Méthyl paraben	101 µg/L	1529 µg/L
	Ethyl paraben	3,4 µg/L	689 µg/L
	Propyl paraben	13,4 µg/L	255 µg/L
	Butyl paraben	2 µg/L	57,7 µg/L
<b>Phtalates</b>	MEP	100 µg/L	591 µg/L
	MBP	44,6 µg/L	444 µg/L
	MiBP	38,8 µg/L	168 µg/L
	MECPP	39,2 µg/L	176 µg/L
	MEHHP	29 µg/L	106 µg/L
	MEOHP	23,3 µg/L	87 µg/L
	MEHP	7,6 µg/L	37 µg/L

	MBzP	18,9 µg/L	114 µg/L
	MCOP	4 µg/L	19 µg/L
	MCPP	2 µg/L	9,4 µg/L
	MCNP	1,3 µg/L	9,7 µg/L

### ❖ Etude PELAGIE

Voici les résultats des imprégnations des femmes enceintes en solvants et pesticides, en relation avec les expositions obtenues grâce aux réponses aux questionnaires et aux prélèvements:

Tableau 7: Résultats de l'imprégnation des femmes enceintes dans la cohorte PELAGIE

Polluants	Dosages	Résultats
<b>Solvants</b>	Questionnaires + Matrice emploi- exposition	Exposition professionnelle associée à un doublement du risque de malformations congénitales
<b>Herbicides triazines</b> (atrazine et simazine)	Urinaire	Rares traces de ces molécules mais plus fréquemment leur forme dégradée
<b>Pesticides organophosphorés</b>	Urinaire	Traces de ces molécules et de leurs formes dégradées retrouvées chez la majorité des femmes

Des pesticides sont retrouvés dans la majorité des urines des femmes enceintes, certaines molécules sont des produits de dégradation présents dans l'environnement.

### ❖ Cohorte MécoExpo

Le méconium correspond aux premières selles du nouveau-né après l'accouchement. Il est le réceptacle aux xénobiotiques passant dans le sang et par le placenta durant les 2 et 3èmes trimestres de grossesse. Contrairement aux matrices biologiques classiquement prélevées comme le sang ou les urines, le méconium est le marqueur de l'exposition chronique du nouveau-né *in utero*.

Au total, ce sont 21 composés (12 pesticides et 9 métabolites) qui ont été recherchés dans 462 prélèvements. Un questionnaire a également été distribué aux femmes enceintes afin d'évaluer l'exposition, et les mettre en lien avec les résultats des analyses.

Tableau 8: Part des échantillons testés positifs aux pesticides dans la cohorte Méco-expo (Source: Pérیتox)

Pesticides	Métabolites	% d'échantillons contenant le métabolite
<b>Organophosphorés</b>	DMTP Diméthylthiophosphate	59%
	DEP Diéthylphosphate	38%
<b>Mancozèbe</b>	EU Ethylène urée (métabolite non spécifique)	27%
	ETU Ethylène thio urée (métabolite non spécifique)	26%

Dans cette étude, seuls 15% des échantillons testés ne présentent aucun des pesticides ou métabolites recherchés (Pérیتox).

#### ❖ Synthèse des cohortes et sélections des polluants retenus pour l'étude de toxicologie

Une étude de 2018 (Traoré T. *et al.*, 2018) a comparé les résultats des cohortes ELFE et EDEN, mettant en avant les diverses imprégnations en polluants des femmes enceintes. Il s'avère que les femmes enceintes des deux études sont imprégnées principalement des mêmes types de polluants. Ainsi nous retrouvons des concentrations chez les femmes enceintes des deux sous populations pour les substances ci-dessous:

- **Des Eléments Traces Métalliques (ETM)**
- **Des furanes**
- **Des HAP**
- **Des PCB**
- **Des PCB dioxin-like**
- **Des retardateurs de flamme bromés**

- **Des composés perfluorés**
- **Des pesticides** (carbammates, organophosphorés, pyréthriinoïdes...)

La synthèse des études EDEN, ELFE et PELAGIE nous amène à mettre en lumière les substances les plus présentes chez les femmes enceintes, pouvant ainsi altérer le développement du fœtus *in utero* mais aussi avoir des conséquences à plus long terme. La cohorte MécoExpo nous a permis de cibler quelle famille de pesticides était la plus présente chez le fœtus. Cette étape est le point de départ de cette étude, qui nous permet de cibler les substances pour la suite des recherches.

De plus, une étude menée chez 27 femmes enceintes en bonne santé entre novembre 2016 et janvier 2017 a dosé les taux de parabènes et bisphénols dans le sang maternel et le sang de cordon. Ainsi, le bisphénol A a été détecté dans 85,2% des échantillons (tandis que les bisphénols F et S ont été détecté dans un seul échantillon et le bisphénol AF dans aucun). En ce qui concerne les parabènes, le méthylparabène, l'éthylparabène et le propylparabène ont été détectés chez 59,3%, 22,2% et 81,5% des échantillons de sang maternel prélevés. Dans le sang de cordon, le bisphénol A est détecté dans 75,1% des échantillons. Le méthylparabène et le propylparabène ont également été détectés dans respectivement 63% et 55,6% des échantillons de sang de cordons (Kolatorova *et al.*, 2018).

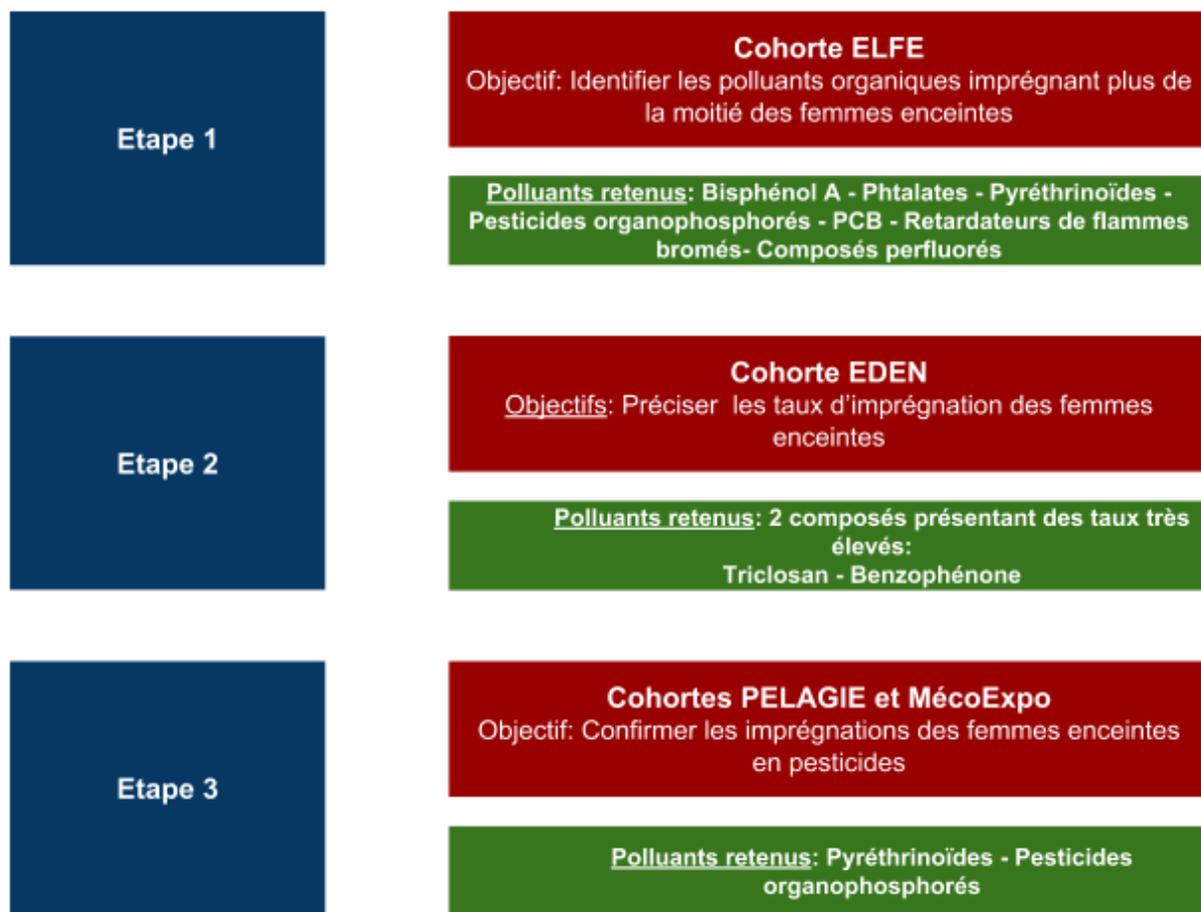


Figure 10: Exploitation des résultats des imprégnations des femmes enceintes

Voici les substances retrouvées chez les femmes enceintes et identifiées comme perturbateurs endocriniens possibles ou avérés, qui feront l'objet d'une étude plus approfondie:

**Le bisphénol A**  
**Les parabènes**  
**Les phtalates**  
**Les PCB**  
**Les retardateurs de flamme bromés**  
**Les composés perfluorés**  
**Les pesticides organophosphorés**  
**Les pyréthriinoïdes**  
**La benzophénone-3**  
**Le triclosan**

### 3. Les risques associés à une exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens

#### Présentation des substances retenues :

##### ❖ Le Bisphénol A

Le bisphénol A est utilisé comme monomère pour la fabrication des polycarbonates et des résines époxydes. La production mondiale est estimée à plusieurs milliers de tonnes par an (Bertrand N. & Lafon D., 2013).

Le bisphénol A s'accumule dans le tissu adipeux. De plus, il a été montré qu'il passe la barrière placentaire et peut ainsi affecter le fœtus.

Devant le caractère perturbateur endocrinien, il a été recommandé en 2011 de réduire les expositions à cette substance. Cette mesure a été renforcée au 1<sup>er</sup> janvier 2015 puisqu'il a été interdit dans la fabrication des contenants alimentaires (ANSES, 2018)

##### ❖ Les polybromodiphényléther (PBDE)

Ces molécules semi-volatiles largement utilisées comme retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés et textiles de l'habitat mais aussi dans les plastiques et équipements électriques/électroniques afin de retarder les éventuels incendies. De ce fait, elles sont retrouvées dans les poussières de maison et sont donc inhalées.

##### ❖ Les polychlorobiphényles (PCB)

Les PCB sont des polluants organiques persistants très stables chimiquement et qui s'accumulent dans les graisses. Il existe deux types de PCB (Dereumeaux C. *et al.*, 2016):

- **“dioxin-like”**: agissent comme les dioxines et les furanes et sont classés comme cancérogènes pour l'Homme
- **“non dioxin-like”**: suspectés d'avoir des effets délétères notamment sur le système endocrinien et sur la reproduction

Leur utilisation a été largement réduite dans les années 1970 puis leur production a été interdite en 1987.

Du fait de leur caractère lipophile et s'accumulant dans les graisses des animaux (notamment les poissons en haut de la chaîne alimentaire), l'alimentation constitue la voie majeure d'absorption (plus de 90% de l'exposition totale) (ANSES, 2016).

### ❖ Les composés perfluorés

Les composés perfluorés sont des polluants organiques persistants utilisés pour leurs propriétés chimiques (composés à la fois hydrophiles et hydrophobes). Ils entrent notamment dans la composition des ustensiles de cuisine pour leurs propriétés antiadhésives. L'alimentation semble être la voie d'exposition majeure, mais ils peuvent également être présents dans l'air intérieur et être inhalés (Dereumeaux, 2016).

### ❖ Les parabènes

Les parabènes peuvent être absorbés via différentes voies: ingestion, inhalation et cutanée. Les plus utilisés en cosmétiques sont les méthyl- ethyl- butyl- et propyl-parabènes. Lorsqu'ils sont appliqués sur la peau, les parabènes à courtes chaînes traversent plus facilement l'épiderme que ceux à chaîne longue. Néanmoins, ce sont ceux à chaîne longue qui ont une activité oestrogénique supérieure. Durant la grossesse, les pratiques sont modifiées et la surface de la peau sur laquelle sont appliqués les cosmétiques augmentent. Des produits comme des crèmes anti-vergetures sont ajoutés aux habitudes de soin des femmes. Ces diverses applications entraînent une bioaccumulation des parabènes dans le corps. Il a été prouvé que les parabènes peuvent passer la barrière placentaire et affecter le fœtus (Kolatorova L. *et al.* 2018).

### ❖ Les phtalates

Les substances phtalates à chaîne longue sont considérées comme moins toxique que les celles à chaînes courte (inférieures à 8 atomes de carbone) (ANSES, 2015). L'alimentation est considérée comme la principale source d'exposition aux phtalates de haut poids moléculaire tels que le di-2-éthylhexylphtalate (DEHP), le di-isononylphtalate (DiNP) et le di-isodécylphtalate (DiDP) utilisés comme plastifiants. (Serrano S. *et al.*, 2015).

### ❖ Les pesticides organophosphorés

L'exposition aux pesticides organophosphorés peut se faire par l'ingestion, l'inhalation, ou le contact cutané. La population générale est exposée durant l'utilisation domestique ou le jardinage, que ce soit par inhalation ou à travers la peau. L'apport peut se faire également via l'alimentation (InVS, 2011).

### ❖ Les pyréthriinoïdes

Les pyréthriinoïdes sont des insecticides largement utilisés, y compris pour un usage domestique. Ils sont utilisés contre une grande variété d'insectes (en agriculture, horticulture, en santé publique dans les hôpitaux, ...). Dans les maisons, ils ne sont

pas seulement utilisés pour la lutte anti-moustique, mais aussi pour éloigner poux, mites et autres arthropodes. Ces composés sont absorbés majoritairement par voie digestive provenant de l'alimentation, et lors de l'utilisation domestique, par inhalation. La voie cutanée est très marginale puisque l'absorption à travers la peau est limitée (sauf sur une peau lésée). Néanmoins, les pyréthriinoïdes ne se bioaccumulent pas dans le corps car ils sont rapidement éliminés dans les urines (quelques heures) (Santé Publique France, 2011).

### ❖ La benzophénone-3

Cette substance, utilisée comme filtre anti-UV fait donc l'objet d'une absorption cutanée. En 2011, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a émis un avis visant à limiter l'utilisation de benzophénone-3 dans les produits cosmétiques

### ❖ Le triclosan

Le triclosan est largement utilisé dans les produits de soins personnels, en particulier le dentifrice. Les voies d'absorption principales sont donc les voies cutanée et l'alimentation. En 2016, la FDA a interdit les produits contenant du triclosan dans les produits de soin en vente libre.

Tableau 9: Effets des perturbateurs endocriniens: mécanismes d'action et impacts sur la santé

Polluants	Propriétés	Sources d'exposition principales	Mécanisme d'action	Impacts		Sources
				Sur les issues de la grossesse	A long terme	
<b>Cosmétiques: exposition par voie cutanée</b>						
<b>Parabènes</b> Butylparabène Propylparabène	Conservateur antibactérien	Cosmétiques	* Activité oestrogénique * Activité anti-androgénique: se lie sur les récepteurs androgéniques et inhibent la synthèse de la testostérone	<b>Effet sur le poids de naissance:</b> Risque de poids de naissance plus faible chez les fœtus les plus exposés in utéro  <b>Augmentation du risque d'accouchement prématuré</b>	* atteinte de l'appareil reproducteur mâle (anomalie des testicules et ↘ qualité du sperme)	Kolatorova L. et al., 2018 Sotirios Maipas & Polyxeni Nicolopoulou-Stamati, 2015.
<b>Phtalates</b>	Solvants Fixateurs	Cosmétiques + (Alimentation: plastiques)	* effet anti-androgénique: se lie aux récepteurs à androgènes * effet faiblement oestrogénique	<b>Effet sur le poids de naissance:</b> Risque de poids de naissance plus faible chez les fœtus les plus exposés in utéro <b>Toxicité embryofœtale:</b> ↗ mortalité intra-utérine	* atteinte de l'appareil reproducteur mâle	Cravedi J-P. et al., 2007 E.Chen Zee et al., 2013 Rouiller-Fabre V. et al, 2011 Sotirios Maipas & Polyxeni Nicolopoulou-Stamati, 2015.
<b>Benzophénone-3</b>	Filtres anti-UV	Cosmétiques	Etudes <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i> : * Activité anti-oestrogénique * Activité anti-androgénique	↘ poids <i>in utero</i> chez les filles	* endométriose (exposition au métabolite: benzophénone-1)	Sotirios Maipas & Polyxeni Nicolopoulou-Stamati, 2015

<b>Triclosan</b>	Anti-microbienne	Cosmétiques (dentifrices, savons...) + (Ustensiles de cuisine)	* Action sur l'axe hypothalamo-surréno-thyroïde * ↘ concentration en thyroxine	↗ <b>risque petit poids de naissance</b> ↗ <b>risque d'accouchement prématuré</b> ↗ <b>risque enfant nés petits pour l'âge gestationnel</b> ↘ <b>perimètre crânien</b>	* <b>altération du développement des fonctions reproductives</b>	Etzel T. <i>et al.</i> , 2017 Wang C. <i>et al.</i> , 2018
<b>Alimentation: exposition par ingestion</b>						
<b>Composés perfluorés</b>	Propriétés amphiphiles (hydrophile et hydrophobe): traitements anti-tâche, revêtement anti-adhésif	Ustensiles de cuisine Poissons, mollusques, crustacés	* Miment l'action de l'oestrogène * Miment l'action des hormones thyroïdiennes	<u>Effet sur le poids de naissance:</u> Risque de poids de naissance plus faible chez les fœtus les plus exposés <i>in utero</i>	* <b>Altération du développement SNC du fœtus</b> * <b>Augmentation du taux de cholestérol</b> * <b>Modification de la réponse au stress</b>	E.Chen Zee <i>et al.</i> , 2013
<b>Bisphénol A</b>	Résines Matières plastiques	Transfert du contenant vers la nourriture ou l'eau	* Composé oestrogénique: mime l'action des oestrogènes * Effet épigénétiques: ↘ méthylation de l'ADN * Affectation des mécanismes anti-oxydants cellulaires et de la différenciation cellulaire	<u>Effet sur le poids de naissance:</u> Risque de poids de naissance plus faible chez les fœtus les plus exposés <i>in utero</i>  Risque d'accouchement prématuré	* <b>Obésité</b> * <b>Diabète</b> * <b>Malformations génitales chez les garçons</b> * <b>Puberté précoce</b> * <b>Augmentation de l'incidence des cancers du sein et de la prostate</b> * <b>Baisse de la qualité du sperme</b> * <b>Effets sur le comportement: anxiété, dépression</b>	E.Chen Zee <i>et al.</i> , 2013 Fudvoye J. <i>et al.</i> , 2014 Kolatorova L. <i>et al.</i> , 2018
<b>Pesticides organophosphorés</b>	Insecticides	Résidus sur les fruits et légumes traités + (Air intérieur)	<i>Pas de données retrouvées</i>	↘ <b>croissance fœtale</b>	* <b>Atteinte du neurodéveloppement (déficit cognitif, troubles du comportement, ↘ QI global)</b>	INSERM, 2013

<b>Pyrethrynoïdes</b>	Insecticides	Résidus sur les fruits et légumes traités + (Air intérieur)	Résultats contradictoires: * Composés oestrogéniques: miment l'action des oestrogènes ou interaction directe avec les récepteurs à oestrogènes * Activités anti-androgénique	<b>Foetotoxique</b>	* Atteinte des organes reproducteurs femelles * Dégénérescence folliculaire et du corps jaune (perméthrine)	Maretta E. et al., 2017
<b>PCB</b>	Plastifiants Lubrifiants	Produits d'origine animale riches en matières grasses (poissons gras, beurre...)	* Effets oestrogéniques et anti-androgénique * <u>↘ le taux circulant de thyroxine</u> : ↘ la synthèse des hormones thyroïdiennes et ↗ leur catabolisme	<b>Avortements spontanés</b> <b>Effet sur le poids de naissance:</b> Risque de poids de naissance plus faible pour les filles exposées <i>in utero</i>	* <u>↘ Quotien intellectuel (apprentissage et mémoire)</u>	Dereumeaux C. et al., 2016 Fudvoye J. et al., 2014 Patel F. et al., 2018
<b>Air intérieur: exposition par inhalation</b>						
<b>PBDE</b>	Retardateurs de flamme	Mobilier / Textiles de l'habitat	* <u>↘</u> taux sérique de la thyroxine	<b>Effet sur le poids de naissance:</b> Risque de poids de naissance plus faible chez les fœtus les plus exposés <i>in utero</i>	* <b>Déficits cognitifs (attention, coordination motrice)</b>	E.Chen Zee et al., 2013 Fudvoye J. et al., 2014

Cette synthèse regroupe des effets de ces polluants, mais devant le grand nombre d'effets rapportés, la liste n'est pas exhaustive.

## **Partie 3: Discussion**

### **1. Analyse de l'étude réalisée**

Ce travail de synthèse s'est appliqué à évaluer l'exposition des femmes enceintes aux perturbateurs endocriniens de l'environnement, et à identifier les impacts chez le nouveau-né à court et à long terme.

Néanmoins, il est possible d'identifier quelques limites dans la méthodologie de cette étude. Tout d'abord, le choix de restreindre l'évaluation de l'exposition à la grossesse apparaît comme un biais important. En effet, la période périnatale telle qu'elle est pensée dans la DOHaD s'étend sur les 1000 premiers jours de l'enfant, c'est à dire de sa conception jusqu'à ces deux ans. Les nourrissons représentent des populations vulnérables, du fait de l'immaturation de leurs organes et donc de leurs systèmes de détoxification, de leur fréquence respiratoire augmentée, du rapport surface de peau / masse corporelle élevée. Les expositions pendant cette période de développement viennent s'ajouter à celles de la grossesse et peuvent influencer sur la santé à l'âge adulte. De plus, la période pré-conceptionnelle est désormais identifiée comme étant également une période critique et importante pour le développement futur de l'enfant.

Ensuite, il convient de rappeler que l'évaluation de l'exposition par les cohortes amène également des incertitudes en raison du recrutement des femmes lorsque la grossesse est déjà débutée d'une part, en shuntant les fausses couches précoces. D'autre part, les perturbateurs endocriniens ne sont pas recherchés de manière exhaustive dans les prélèvements. L'exposition globale est, de ce fait, difficilement évaluable. De plus, les métaux n'ont pas été pris en compte dans cette étude, en raison de la quantité de substances à évaluer. Néanmoins le cadmium, le mercure et le plomb ont des effets perturbateur endocrinien (Jobert M. & Veillerette F., 2015). De plus, certains résultats des imprégnations des femmes enceintes obtenus grâce aux prélèvements dans le cadre des cohortes ne sont pas communiqués systématiquement de manière exhaustive. Il a donc été nécessaire de rechercher les publications scientifiques faisant état d'une partie ou de la totalité des résultats des imprégnations pour chaque cohorte. Cette méthode peut être la source de biais, dans le cas où des résultats d'imprégnation n'auraient pas été pris en compte dans la revue de la littérature.

Ce travail s'est attaché à synthétiser les connaissances actuelles concernant les perturbateurs endocriniens pendant la grossesse. Il a été fait un parallèle avec la démarche d'évaluation des risques sanitaires, afin de structurer et d'articuler les étapes de l'étude, ce qui peut être souligné comme une robustesse scientifique.

La plus-value de ce travail réside dans l'évaluation de l'exposition des femmes enceintes aux perturbateurs endocriniens, par la synthèse des cohortes menées. Cette connaissance de l'imprégnation des femmes enceintes a permis de cibler les substances incriminées dans le but de hiérarchiser les conseils à transmettre afin de diminuer cette exposition. Ceci permettra à terme d'améliorer les connaissances des professionnels de santé afin de renforcer leur discours concernant la santé environnementale des femmes enceintes.

Tableau 10: Synthèse des limites de la méthodologie et apports de l'étude

Limites	Apports
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Période d'étude restreinte à la grossesse</li> <li>❖ Cohortes: manque certaines informations sur le déroulement précoce de la grossesse</li> <li>❖ Certaines substances identifiées comme PE ne font pas partie de l'étude</li> <li>❖ Revue non exhaustive de la littérature</li> <li>❖ Difficulté d'exploiter les résultats issus de la cohorte EDEN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Fait un parallèle avec la démarche d'une ERS: démarche scientifique approuvée</li> <li>❖ Evaluation de l'exposition par une synthèse des cohortes: identifier l'imprégnation permet ensuite de hiérarchiser les conseils</li> </ul>

## 2. Les limites des études des perturbateurs endocriniens

Il existe quelques outils qui permettent d'identifier une potentielle substance comme perturbateur endocrinien.

Pour une meilleure compréhension et une meilleure lisibilité des risques associés aux perturbateurs endocriniens, trois catégories sont définies afin de faire le parallèle avec les catégories CMR du règlement CLP:

- **“PE avéré”** → **Catégorie 1A** : Les éléments scientifiques indiquent que le potentiel perturbateur endocrinien d'une substance sur l'homme ou des organismes vivants est **avéré**
- **“PE présumé”** → **Catégorie 1B** : Les éléments scientifiques indiquent que le potentiel perturbateur endocrinien d'une substance sur l'homme ou des organismes vivants est **supposé**
- **“PE suspecté”** → **Catégorie 2** : Les éléments scientifiques de **suspicion** potentiel perturbateur endocrinien d'une substance repose sur des résultats d'études mais qu'il est impossible de le classer dans les catégories 1A ou 1B.

Néanmoins, la difficulté de classer un perturbateur endocrinien en tant que tel provient de deux facteurs: l'imprécision des définitions établies et l'absence de

procédures standardisées d'évaluation quantitative et qualitative des risques dus à ces substances.

L'étude des perturbateurs endocriniens se situe à l'interface entre les disciplines de la toxicologie et de l'endocrinologie (Le Magueresse-Battistoni *et al.*, 2016). Ces études comportent encore un grand nombre d'incertitudes. Afin de transmettre les messages clés concernant cette thématique, il est indispensable de connaître au préalable les incertitudes qui persistent dans l'étude de ces composés. Ces limites sont également à prendre en compte dans l'interprétation des données rassemblées dans ce mémoire.

### ❖ Difficultés pour établir une relation dose-réponse

Le nombre d'hormones circulant dans le corps est très important, et de ce fait, les interactions et dysfonctionnement dus aux perturbateurs endocriniens sont nombreux et difficilement prévisibles. De plus, du fait de la nature de la relation dose-réponse qui est non monotone, avec des effets sanitaires importants dès l'exposition à des doses infimes, les relations causales exposition - effet sont difficiles à établir. Les études à ce sujet sont difficiles à mener. Une méta-analyse (Lagarde F. *et al.*, 2015) ayant fait une synthèse de la littérature décrivant des relations dose-réponse non monotones rapporte que les études ne suivaient pas les lignes directrices de l'OCDE ni les Bonnes Pratiques de Laboratoire. Néanmoins elles ont pu être intégrées grâce à leur description détaillée des protocoles, des résultats suffisamment robustes (notamment le nombre de doses testées), et un effort pour limiter la contamination environnementale.

Les effets tératogènes ont été évoqués, notamment ceux des médicaments prescrits pendant la grossesse. Néanmoins, il existe une différence majeure avec les polluants de l'environnement qui sont perturbateurs endocriniens. En effet, concernant les médicaments l'exposition est contrôlée, encadrée et connue. L'ordonnance mentionne la dose prescrite, la fréquence des prises, ainsi que la date. L'exposition connue peut donc être reliée à un effet diagnostiqué à la naissance ou survenant plus tard. Il est donc plus aisé d'établir une relation dose-réponse dans ce cas.

### ❖ Limites de l'épidémiologie et difficultés pour évaluer l'exposition

Les études d'épidémiologie tendent à investiguer ces relations de cause à effet, mais leur mise en œuvre est difficile, d'autant que l'évaluation de l'exposition rétrospective entraîne de nombreux biais. L'exploration du concept DOHaD repose sur des études prospectives, qui présentent des limites liées à la taille des cohortes et à la différence de réponse inter-individuelles. D'autres paramètres sont également à prendre en compte comme les groupes géographiques, en relation avec un "effet

cocktail” des polluants auxquels la population se trouve exposée localement. Certaines habitudes alimentaires influencent également l’exposition. De plus, dans la plupart des études épidémiologiques, les prélèvements sont réalisés dans les urines et dans le sang de cordon afin d’être le moins invasif possible. Ces dosages uniques, ne peuvent pas être réellement le reflet des expositions multiples. Plusieurs prélèvements seraient nécessaires pour caractériser au mieux l’exposition, en particulier pour les polluants à demi-vie courte comme les phtalates ou les bisphénols (La Magueresse-Battistoni B., 2016).

En ce qui concerne les études de cohortes mères-enfants, les résultats présentent certaines tendances à prendre en considération dans les résultats (Chan-Hon-Tong A. *et al.*, 2013). En général, les imprégnations sont supérieures avant la grossesse en comparaison avec le troisième trimestre. Cela peut s’expliquer par une prise de poids durant la grossesse (environ 12 kg), qui n’est pas associée à une augmentation des quantités alimentaires ingérées. Les résultats de la cohorte EDEN ont montré que les taux de polluant diminuaient au cours de la grossesse. En effet, les concentrations en contaminants inorganiques et minéraux étaient 1,2 à 1,5 fois plus élevées avant la grossesse qu’au 3e trimestre. Les polluants étant dosés par masse de poids corporel et la grossesse s’accompagnant d’une prise de poids significative, cela explique des concentrations plus faibles en polluants. De ce fait, il est difficile de connaître la diminution réelle des polluants dans l’organisme des femmes enceintes.

Il existe des différences d’exposition en fonction des saisons, étant donné que les habitudes alimentaires varient et que les polluants présents sont différents d’un aliment à l’autre. De plus, nous pouvons alors supposer que leur habitudes alimentaires et comportementales ont évolué au cours de la grossesse (arrêt du tabac, éviction de certains aliments afin d’inclure certaines infections virales telle que la toxoplasmose). Il est également possible que les femmes enceintes consomment plus de lait contenant des substances lipophiles durant la grossesse, en suivant les recommandations du Plan National Nutrition Santé de 2007.

Il est également important de noter que les cohortes mères-enfant n’intègrent les femmes qu’une fois la grossesse débutée. Un biais peut donc être identifié quant aux fausses couches spontanées qui surviennent en début de grossesse. Or, une fausse couche est une issue de la grossesse et des expositions environnementales peuvent rentrer dans les facteurs de risques.

### ❖ L’effet cocktail

L’étude des perturbateurs endocriniens subit une difficulté bien connue dans le cadre de la santé environnementale : l’effet cocktail. Ceci signifie que nous sommes exposés de manière chronique, à une multitude de polluants. Si l’étude de chaque

polluant est envisageable avec des études *in vitro*, *in vivo* voire épidémiologiques, l'étude de l'exposition réelle à tous les polluants est très difficilement réalisable. Il apparaît compliqué de prévoir les effets synergiques ou antagonistes possibles de 2 polluants entre eux. Or nous sommes exposés à plus de 2 polluants venant de l'air intérieur, l'alimentation ou les cosmétiques, et ceux-ci varient en fonction du lieu dans lequel nous nous trouvons et des sources de pollution présentes à proximité.

Ce travail de synthèse sur les perturbateurs endocriniens s'est limité aux substances fortement présentes dans la population, donnant une imprégnation importante des femmes enceintes et constituant donc une source d'exposition pour le fœtus. Néanmoins, il est établi que des perturbateurs endocriniens peuvent agir à très faible dose: cela signifie que des substances qui n'ont pas été évaluées dans cette étude peuvent avoir des conséquences néfastes importantes, qui peuvent de surcroît s'accumuler avec les autres effets.

Cette partie concernant les limites liées à l'étude des perturbateurs endocriniens nous amène à mettre en avant les nombreuses incertitudes quant à leur mécanisme d'action et aux impacts. Les pathologies qui en découlent ne sont pas spécifiques et le lien exposition - maladie est difficile à établir avec une puissance statistique suffisante. Néanmoins, la gravité des effets potentiels sur les issues de la grossesse et sur la santé à l'âge adulte conduit à appliquer le principe de précaution chez la femme enceinte et son nouveau-né, afin de réduire de manière globale les expositions aux polluants environnementaux.

Les conseils pour limiter l'exposition des populations vulnérables sont l'objet de nombreuses actions dans le domaine de la prévention.

### **3. Comment agir pour limiter les expositions aux perturbateurs endocriniens ?**

Les stratégies nationales ont défini l'étude des perturbateurs endocriniens comme un axe d'action dans les plans santé environnement. Certains projets transforment ces stratégies en actions de sensibilisation auprès des professionnels de santé et de la périnatalité, avec comme cible finale les futurs et jeunes parents.

#### **3.1. Les mesures générales de prévention**

Devant l'ubiquité des perturbateurs endocriniens et les expositions multiples, il apparaît nécessaire de prioriser les conseils de prévention auprès de la femme enceinte, en fonction du risque et du niveau de preuve scientifique. Par exemple,

prioriser les actions concernant la consommation de tabac et d'alcool *in utero* qui sont des sources d'exposition évitables, connue et présentant une toxicité avérée. Il faut également garder à l'esprit que de nombreuses expositions ne peuvent être évitées, soit par méconnaissance des sources, soit parce qu'elles sont ubiquitaires.

Dans ce contexte, il est important de savoir hiérarchiser les conseils à transmettre, afin de promouvoir une diminution globale de l'exposition: il apparaît trop fastidieux et inaccessible à la population générale de connaître les effets toxiques de chaque polluant de l'air intérieur, des cosmétiques, ou de l'alimentation. Il est préférable de donner des conseils compréhensibles et pouvant être facilement appliqués par la population, y compris des populations plus défavorisées. En effet, les populations défavorisées sont souvent surexposées face aux contaminants environnementaux (elles vivent dans des quartiers plus pollués, ont accès à des aliments de moins bonne qualité...).

Ainsi, voici les conseils généraux qui peuvent être transmis sélectionnés et hiérarchisés dans le cadre d'un projet de prévention portant sur la santé et la périnatalité: *Femmes Enceintes Environnement et Santé* (présenté ultérieurement). Ils sont détaillés et vulgarisés dans le cadre de supports de prévention à destination des futurs et jeunes parents. Le but poursuivi est une diminution globale de l'exposition, et pour faire baisser l'imprégnation en polluants de manière significative:

❖ **Qualité de l'air intérieur:**

- Aérer quotidiennement (deux fois 10 minutes),
- Ne pas utiliser de sprays désodorisants, assainissants, de bougies parfumées ou d'encens,
- Faire les travaux dans la chambre de l'enfant environ 3 mois avant sa naissance, la femme enceinte ne devant pas participer aux travaux
- Ne pas fumer à l'intérieur

❖ **Alimentation:**

- Choisir des aliments locaux et de saison pour éviter les traitements supplémentaires permettant de conserver les aliments lors des transports sur de grandes distances
- Limiter les poissons d'eau douce qui sont fortement bio-accumulateurs ainsi que les poissons prédateurs qui bio-amplifient les polluants organiques persistants
- Laver les fruits et légumes
- Privilégier les cuissons douces
- Ne pas utiliser des ustensiles de cuisines abîmés
- Eviter de chauffer les plats en plastiques au micro-ondes

#### ❖ **Cosmétiques:**

- Eviter les produits sans rinçage qui provoquent une exposition plus longue avec la peau et les produits en spray qui engendrent une double exposition (voie cutanée et voie respiratoire)
- Eviter les huiles essentielles lors de la grossesse et chez le jeune enfant

De plus, il faut prendre en compte qu'une femme enceinte utilise en moyenne 18 cosmétiques par jour. Cette variété dans les cosmétiques utilisés ainsi que dans les substances entrant dans leur composition nous laissent à penser que davantage de molécules susceptibles de perturber les hormones sont à rechercher pour caractériser de manière plus précise l'imprégnation des femmes enceintes et ainsi éventuellement établir des liens de cause à effet entre exposition *in utero* et survenue de malformation ou pathologie.

Ces conseils, bien que non exhaustifs, permettent de limiter de manière générale les expositions aux polluants, pas spécifiquement aux perturbateurs endocriniens.

Les risques liés aux perturbateurs endocriniens sont peu visibles par la population générale. Changer de comportement quant à ses habitudes de vies quotidiennes peut apparaître difficile et long à mettre en œuvre. L'énumération des sources d'expositions et des risques qui sont associés sont particulièrement anxiogènes. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que la majorité des femmes enceinte et de leurs enfants restent en bonne santé. Ce paradoxe de la santé environnementale est important: l'impact de l'environnement présente des risques qui sont peu visibles à l'échelle de l'individu mais un risque important à l'échelle de la population avec un impact sanitaire et des coûts économiques importants. De plus, les symptômes des expositions aux polluants de l'environnement ne sont pas spécifiques. En effet, excepté des expositions à l'amiante engendrant des cancers de la plèvre, ou le saturnisme découlant d'une exposition au plomb, les pathologies dues à des expositions environnementales sont dues à une multitude de facteurs.

De plus, des mesures prises pendant la grossesse ne suffisent pas toujours à protéger les femmes et leurs enfants des composés toxiques. En effet, certains de ces composés peuvent être stockés dans les graisses en raison d'une importante lipophilie et être relargués pendant la grossesse qui est une période de fortes perturbations dans le corps de la femme.

D'après une étude, les professionnels de santé sont les premiers interlocuteurs sur cette question des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse, et la réduction des risques associés. Ainsi ces conseils sont donnés dans le milieu médical, et certaines structures ont décliné les plans de stratégies nationaux en projets opérationnels, afin de transmettre des conseils vérifiés et validés aux futurs et jeunes parents.

### 3.2. Des stratégies nationales aux projets opérationnels

La prévention constitue un moyen d'action essentiel dans la réduction de l'exposition à des facteurs de risques environnementaux. Dans le cadre de la lutte contre les cancers, la prévention passe tout d'abord par la prise en compte du poids respectif des différentes causes de survenue de ces maladies. Cela permet de prioriser et d'orienter, à partir de données objectives, les actions des pouvoirs publics et mieux informer les populations sur les risques à considérer (Marant - Micallef C. *et al*, 2018). En ce qui concerne les perturbateurs endocriniens, les incertitudes sont nombreuses. Néanmoins, il est important de connaître les impacts sur la santé, ainsi que la part des maladies dûe à ces substances, afin de mettre en place des stratégies de prévention adaptées et efficaces et d'appliquer au mieux le principe de précaution.

Les professionnels de santé accompagnant les futurs et jeunes parents dans la grossesse et le développement de l'enfant sont les interlocuteurs privilégiés en termes de santé environnementale. C'est pourquoi l'APPA (Association pour la Prévention de la Pollution Atmosphérique) en partenariat avec la Mutualité Française Hauts-de-France, s'est mobilisée sur ces questions d'expositions environnementales et leurs impacts sur la santé pour la femme enceinte et le nourrisson au travers du projet FEES, acronyme pour *Femmes Enceintes Environnement et Santé*. Ainsi, les stratégies nationales visant à réduire les expositions aux perturbateurs endocriniens ont été adaptées en projet opérationnel. L'objectif premier du projet est de sensibiliser les futurs et jeunes parents notamment via la formation des professionnels de santé afin qu'ils puissent transmettre les bonnes pratiques aux patients et répondre à leurs interrogations. Le projet s'articule autour de trois thématiques, qui sont les voies d'exposition principales aux polluants environnementaux : l'air (ciblé sur l'air intérieur, pour lequel les leviers d'action sont plus nombreux), l'alimentation et les cosmétiques. Des fiches thématiques reprenant les conseils de prévention sont transmises aux professionnels en formation (Annexes 1, 2 et 3). Le projet FEES s'intéresse à tous les polluants pouvant être absorbés par ces voies d'exposition (allergisants, irritants, cancérigènes), le but étant de diminuer de manière globale les expositions pour les femmes enceintes et les nourrissons. L'annexe 4 présente un exemple d'élément de sensibilisation à destination du grand public présentant les voies d'expositions majoritaires aux perturbateurs endocriniens.

Initialement, les sages-femmes étaient les cibles du projet, de par leur proximité avec les futurs et jeunes parents. Rapidement, les puéricultrices ont été spontanément associées au projet. Ensuite, suite à l'évaluation du projet, les pharmaciens ont également bénéficié de sensibilisation, afin de répondre aux

questions posées par les futurs et jeunes parents au comptoir, notamment pour le choix des cosmétiques.

Cette pluridisciplinarité de professions est justifiée par un besoin de répéter les conseils de la part de plusieurs professionnels de santé, à différentes périodes du suivi médical, pour aboutir à un changement de comportement de la part du grand public. Le but est d'avoir un discours uniforme chez tous les professionnels de santé concernant les conseils à transmettre pour limiter l'exposition aux polluants environnementaux en période périnatale. De plus, l'évaluation du projet a mis en évidence l'impact positif de la transmission du conseil par un professionnel de santé, qui apparaît comme légitime auprès des futurs et jeunes parents en matière de santé environnementale.

Néanmoins, la sage-femme est le premier interlocuteur en termes de santé environnementale pour les futurs et jeunes parents. Dans le cadre du projet FEES se sont les professionnels de santé les plus majoritairement formés. En 2015, une évaluation globale du projet a été effectuée auprès des personnes formées, afin de connaître l'impact des formations dispensées. Ainsi, la majorité (=27) des sages-femmes interrogées (n=46) citent la perturbation hormonale comme une des conséquences de l'exposition à des polluants environnementaux.

Dans le cadre de l'évaluation du projet FEES, des professionnels formés entre 2015 et 2017 ont été interrogés. Un axe de cette évaluation portait sur les conseils transmis aux futurs et jeunes parents. Ainsi les sages-femmes interrogées (n = 8) rapportent que les conseils qui sont transmis systématiquement aux futurs et jeunes parents portent sur l'aération du logement, l'éviction du tabac pendant la grossesse et à proximité de l'enfant et le choix d'une alternative aux lingettes lors du change. Les conseils qui sont transmis souvent sont relatifs à l'aération, l'aménagement de la chambre du nouveau-né, la préparation des aliments, le choix des cosmétiques et la limitation dans le nombre des cosmétiques utilisés pour la femme enceinte et le nouveau-né. Ces résultats ne permettent pas de traiter les données de manière statistiquement significative devant le nombre de répondant, mais elles mettent en évidence des tendances dans les conseils les plus transmis. Nous pouvons constater que ces mesures de préventions sont générales et permettent une limitation de l'exposition globale à tous les polluants. Elles permettent également d'agir en faveur d'une limitation de l'exposition aux perturbateurs endocriniens étudiés.

Tableau 11: Conseils transmis et action sur les polluants

Conseils transmis	Action sur les perturbateurs endocriniens	Action sur d'autres polluants
Aération	Retardateurs de flamme bromés	Allergènes (moisissures, acariens, poils d'animaux) COV
Tabac	Plus de 4000 substances	
Choix des cosmétiques / Limitation du nombre de cosmétiques	Parabènes Triclosan Benzophénone	Irritants, allergisants
Aménagement de la chambre	COV	
Préparation des aliments	Résidus de pesticides Bisphénol A Phtalates	Additifs alimentaires

Cette évaluation à moyen terme du projet FEES a aussi mis en évidence que toutes les sages-femmes interrogées (n = 46) disent transmettre plus de conseils après les formations. Aussi, il apparaît que les situations de transmissions des conseils sont assez variées (cours de préparation à la naissance, suivi de grossesse, entretien du 4e mois...). Les sages-femmes (n = 41) sont 41% à transmettre des conseils lors des cours de préparation à la naissance et 34% lors des suites de naissance, ces circonstances semblent donc être les plus favorables pour faire part des conseils en santé environnementale.

#### ❖ Supplémentations dans l'alimentation de la femme enceinte

Les mécanismes épigénétiques apparaissent comme les capteurs de l'environnement dans lequel évolue le fœtus. Ce sont des réponses à l'exposition environnementale aux perturbateurs endocriniens. Si une exposition fœtale au bisphénol A semble engendrer une diminution de la méthylation de l'ADN, celle-ci peut être supprimée si les mères sont exposées à un régime riche en donneur de méthyle (acide folique, vitamine B12).

De plus, la recherche de diminution de méthylation de l'ADN au niveau des promoteurs de gènes dans le placenta après une exposition au bisphénol A pendant la grossesse pourrait permettre d'identifier des marqueurs précoces d'une exposition du fœtus aux perturbateurs endocriniens. Ces marqueurs précoces d'exposition justifient ainsi la mise en place de mesures préventives chez ces femmes enceintes. (Fudvoye J. *et al.*, 2014).

## ❖ Eviction

Une éviction de certains polluants grâce à des changements dans les habitudes permet de diminuer la concentration urinaire dès les premiers jours. En effet, une étude menée en 2016 chez 100 adolescentes (Kim G *et al.*, 2016) montre que l'utilisation de cosmétiques sans parabènes, sans phtalates, sans triclosan permet une diminution significative des concentrations urinaires pour ces polluants. Les dosages urinaires ont été effectués avant et après intervention (c'est-à-dire le changement de cosmétiques à usage quotidien). En ce qui concerne la benzophenone-3, les analyses pré-intervention ont été réalisées chez les jeunes filles ayant utilisé de la crème solaire dans les 48 heures qui précédaient l'analyse (en considérant que les crèmes solaires sont une source importante d'exposition à cette substance). Pour le triclosan, les analyses pré-intervention ont été effectuées chez les jeunes filles ayant utilisé du dentifrice d'une marque répandue (qui contient du triclosan) dans 48 heures précédant l'intervention.

Quatre parabènes ont été dosés, ainsi que des métabolites urinaires des phtalates. Les résultats principaux sont présentés dans le tableau en annexe 5.

Nous constatons de nettes diminutions dans les concentrations urinaires en polluants. Ainsi:

- la concentration en **phtalate** est diminuée de **27 %**
- la concentration en **parabènes** est diminuée de **44 %**
- la concentration en **triclosan** est diminuée de **36 %**
- la concentration en **benzophénone-3** est diminuée de **52 %**

Ces résultats sont encourageants puisqu'ils prouvent qu'un changement de comportement entraîne une diminution immédiate de l'exposition et de l'imprégnation, pour des polluants ayant une demi-vie courte.

## 4. Les produits de substitution: sont-ils tous inoffensifs?

Le concept de perturbateur endocrinien est maintenant largement documenté et diffusé auprès du grand public, créant une alarme quant à leur utilisation. Les industriels ont donc tenté de les remplacer, et en font une plus-value en termes de marketing et d'image de marque. Les mentions "sans parabènes" ou "sans bisphénol A" sont partout. Cette démarche est positive, si l'innocuité des produits de substitution de ces molécules a été prouvée. Mais ce n'est pas toujours le cas. Nous ne connaissons pas parfaitement les effets des produits utilisés en remplacement, et certains montrent déjà un caractère dangereux à court terme.

### ❖ Substitution des parabènes dans les cosmétiques

La méthylisothiazolinone est une molécule de plus en plus utilisée dans les cosmétiques en remplacement des parabènes pour ses propriétés conservatrices. Cependant, des cas d'eczéma sévères ont été rapportés à la suite de l'utilisation de ce produit. Il est désormais connu pour être un produit allergène assez fort, avec des réactions cutanées sévères.

### ❖ Substitution du Bisphénol A

En terme de prévention, des industriels ont pris le parti d'utiliser le bisphénol S en substitution du bisphénol A notamment dans les tickets de caisse. L'initiative de diminuer l'exposition professionnelle des personnes travaillant en caisse est une avancée, d'autant que 89% des agents de caisse en France sont des femmes (Bertrand N. & Lafon D., 2013). Néanmoins, le bisphénol A a d'abord été substitué par le bisphénol S qui est également soupçonné d'être perturbateur endocrinien. En effet, leurs structures chimiques très proches laissent à penser qu'ils pourraient avoir des effets perturbateurs endocriniens similaires.

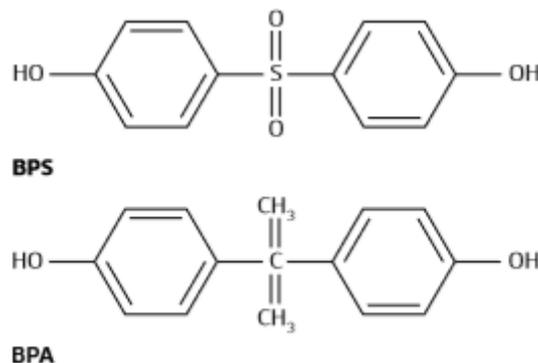


Figure 11: Structures chimiques BPA et BPS (Source : INRS, 2013)

Dans ce contexte, l'INRS déconseille la substitution du BPA par du BPS dans les tickets de caisse, et préconise plutôt des recherches sur un changement de méthode d'impression.

Le BPS n'est pas la seule alternative proposée en substitution du bisphénol A. il existe en effet le bisphénol F (BPF) ou encore le bisphénol AF (BPAF). Ces molécules peuvent substituer le BPA dans les formulations chimiques ou être combinées au BPA pour ne pas atteindre les limites réglementaires. Mais la concentration en bisphénol totaux peut être plus élevée que la concentration en BPA seul. Cet élément complique l'évaluation du risque sanitaire lié au BPA et ces alternatives apportent de nouvelles préoccupations (Kolatorova L. *et al.*, 2018)

## 4. Les expositions professionnelles

Certaines professions ou mode de vie sont susceptibles d'aboutir à une exposition chronique aux perturbateurs endocriniens. C'est pourquoi, la prise en charge de la femme enceinte ne doit pas se limiter à l'exposition domestique à l'air intérieur, son alimentation ou les cosmétiques qu'elle applique sur sa peau.

Au delà des risques d'accidents, certaines expositions professionnelles chroniques peuvent donner lieu à des pathologies. Dans le cadre de ce travail, voici une synthèse des substances pouvant être liées à des expositions professionnelles, ainsi que les secteurs d'activités associés:

Tableau 12: Perturbateurs endocriniens et secteurs d'activités (Pillière F. & Bouslama M., 2016)

Substances	Activités professionnelles associées
<b>Bisphénol A et S</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Commerce et grande distribution: tickets de caisse (papiers thermiques)</li> <li>❖ Imprimerie</li> <li>❖ Transformation de résines époxydiques et de polycarbonates</li> </ul>
<b>Phtalates</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Fabrication et transformation de matériaux plastiques: plastifiants</li> </ul>
<b>Alkylphénols Parabènes Filtres UV Phtalates Parfums</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Secteur de la cosmétique</li> <li>❖ Parfumeries</li> <li>❖ Métiers de la coiffure</li> <li>❖ Métiers de l'esthétique</li> </ul>
<b>Composés perfluorés Retardateurs de flamme bromés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Fabrication ou recyclage de matériels électroniques</li> <li>❖ Textile et ameublement</li> <li>❖ Industrie des plastiques et de la chimie</li> </ul>
<b>Produits phytosanitaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Agriculture</li> <li>❖ Entretien des espaces verts</li> </ul>
<b>Biocides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Fabrication, formulation, utilisation de produits biocides</li> </ul>
<b>Métaux lourds PCB Dioxines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Secteur des déchets: traitement, élimination, recyclage</li> </ul>
<b>HAP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Usinage</li> <li>❖ Nettoyage des fours et tuyauteries</li> </ul>

Les perturbateurs endocriniens cités dans ce contexte d'exposition professionnelle rassemblent les substances dont les femmes enceintes sont les plus imprégnées.

## **Exemples de métiers aboutissant à une exposition professionnelle aux perturbateurs endocriniens :**

Parmi les secteurs d'activités, il apparaît que dans les métiers de la coiffure et de l'esthétique, la part de femmes est très importante. L'INSEE estime qu'en 2014, le taux de féminisation des métiers de la coiffure et de l'esthétique approche 91%. Ce chiffre est en hausse puisqu'il était de 83% en 1990. Les femmes enceintes sont donc particulièrement exposés via ces activités professionnelles, qui se cumulent aux expositions domestiques. C'est pourquoi l'ANSES et INRS ont publié des avis sur l'évaluation des risques professionnels liés à ces métiers, associés de recommandations.

### **❖ Exposition en salon de coiffure**

En ce qui concerne les salons de coiffure, de nombreux cosmétiques sont utilisés: shampoings, colorations, permanentes, produits de défrisages ou de fixation... Chacun de ces produits contient généralement entre 10 et 20 substances.

L'exposition aux produits se fait principalement par la voie cutanée et la voie respiratoire:

- les shampoings sont des produits peu volatils, donc l'absorption se fait principalement par un passage de la barrière épidermique si le lavage est réalisé sans le port des gants. La zone de contact est relativement étendue puisqu'elle concerne les bras et les avant-bras. Ces zones sont souvent lésées chez les coiffeuses du fait d'une humidité prolongée et répétée.
- l'exposition aux colorants peut se faire lors de la préparation des colorations (voie respiratoire et cutanée), lors de l'application (voie respiratoire et cutanée) et lors du rinçage (voie cutanée).
- les produits en spray peuvent être absorbés par voie respiratoire

Les études dans les salons de coiffures ont montré qu'une coiffeuse prend en charge en moyenne 16 clientes par jour. La fréquence d'exposition aux produits capillaires est largement supérieure à celle de la population générale et s'additionne à l'utilisation personnelle des cosmétiques qui n'est pas forcément inférieure chez cette catégorie de femmes (Lafon D. *et al.*, 2014).

### **❖ Métiers de l'onglerie**

Il a été recensé 4739 prothésistes ongulaires en France en 2015, avec une majorité de femmes ayant entre 18 et 35 ans (ANSES, 2017).

Ces activités requièrent un grand nombre de produits. Ainsi, 696 substances ont été identifiées dans la composition des produits utilisés ou dans les atmosphères de

travail. Parmi celles-ci, 60 substances figurent dans la classe de danger la plus élevée (CMR, sensibilisant et/ou inscrits sur une liste PE).

Certains éléments favorisent l'absence de prévention des expositions professionnelles dans ce corps de métier:

- Certaines professionnelles maîtrisent mal la langue française, ceci pouvant nuire à la compréhension des messages de prévention leur étant destinés.
- Aucune formation diplômante n'est obligatoire pour exercer ce métier: il n'y a donc pas d'harmonisation des éléments de sécurité à mettre en place au cours des soins qui pourraient être dispensés lors de l'apprentissage du métier.
- Une partie de ces professionnelles se rendent au domicile des clients pour réaliser leur prestation, ce qui rend plus compliqué la mise en place d'équipements de protection collective comme les tables aspirantes et certains logements ne disposent pas d'une ventilation adaptée.

## Conclusion

Devant l'augmentation des pathologies métaboliques, la diminution de la fertilité et les cancers hormonaux-dépendants, des stratégies orientées vers la recherche et la prévention face aux perturbateurs endocriniens sont déployées au niveau national par les autorités sanitaires.

C'est à partir de ces constats que ce travail de synthèse a été réalisé. La méthodologie d'évaluation des risques sanitaires a permis de structurer les grands axes de ce mémoire, avec pour objectif principal d'évaluer l'impact des perturbateurs endocriniens sur la santé du nouveau-né et de l'adulte après une exposition *in utero*. Ainsi, une évaluation de l'exposition prénatale a pu être réalisée grâce aux résultats obtenus dans les cohortes mères-enfants menées en épidémiologie, permettant de cibler les polluants organiques imprégnant la majorité des femmes enceintes. Les études de toxicologie concernant les polluants incriminés ont permis de définir leurs modes d'actions et les impacts d'une exposition prénatale.

En ce qui concerne l'imprégnation des femmes enceintes, la cohorte ELFE a mis en évidence plusieurs polluants organiques imprégnant plus de 50% des femmes enceintes : bisphénol A, parabènes, phtalates, PCB, retardateurs de flamme bromés, composés perfluorés. La cohorte EDEN a précisé les taux des imprégnations, et mis en lumière deux polluants pour lesquels les taux étaient très élevés : le triclosan et la benzophénone-3. En ce qui concerne les pesticides, ce sont les composés organophosphorés et les pyréthrinoïdes qui sont majoritairement retrouvés chez les femmes enceintes.

Cinq catégories d'impacts sanitaires ont pu être identifiées suite à l'étude de toxicologie de ces perturbateurs endocriniens :

- Des anomalies des systèmes reproducteurs mâles : parabènes, phtalates, triclosan, bisphénol A
- Des anomalies des systèmes reproducteurs femelles : pyréthrinoïdes
- Des cancers hormonaux-dépendants (comme le cancer du sein ou le cancer de la prostate) : bisphénol A
- Des anomalies de développement : PCB, PBDE, pesticides organophosphorés (notamment en ce qui concerne le développement neurologique)
- Des pathologies métaboliques non transmissibles (obésité, diabète...): composés perfluorés, bisphénol A,

Bien que cette liste ne soit pas exhaustive, elle démontre les effets sanitaires variés des perturbateurs endocriniens, qui s'expliquent en partie par la variété des fonctions physiologiques contrôlées par les hormones.

Les perturbateurs endocriniens font l'objet de nombreuses stratégies nationales en termes de recherche et de prévention. Ces stratégies nationales sont déclinées au niveau territorial en projets opérationnels, tel que le projet Femmes Enceinte Environnement et Santé, ayant pour objectif l'information des futurs et jeunes parents quant aux expositions environnementales. Dans ce cadre, les conseils de prévention dispensés visent une réduction globale de l'exposition, d'autres polluants que les perturbateurs endocriniens étant présents dans l'environnement de la femme enceinte et du nourrisson.

Certaines incertitudes persistent lors des études concernant les perturbateurs endocriniens : l'effet cocktail des polluants, la difficulté dans l'évaluation de l'exposition, ou le caractère non monotone de la relation dose-réponse. Devant ces incertitudes, le principe de précaution reste la règle d'or pour une femme enceinte et son fœtus. Néanmoins, certaines exposition professionnelles sont difficilement évitables et constituent une exposition supplémentaire aux expositions domestiques. C'est le cas des métiers de la coiffure et de l'onglerie, qui sont majoritairement exercés par des femmes. La prévention des femmes enceintes au poste de travail concernant l'exposition professionnelle sera de la responsabilité des toxicologues de l'industrie, en lien avec le médecin du travail.

## Références Bibliographiques

ANSES, 2010. Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques présentent-ils un risque de neurotoxicité développementale ?, Bulletin Hebdomadaire de veille scientifique, pp. 83 – 88.

ANSES, 2016. PCB, carte d'identité. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/pcb-carte-d%E2%80%99identit%C3%A9> (page consultée le 30 août 2018)

ANSES, 2017. Evaluation des risques des professionnels exposés aux produits utilisés donc les activités de soin et de décoration de l'ongle, *Rapport de l'expertise collective*, 21p.

ANSES, 2018. Bisphénol A. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/bisph%C3%A9nol> (page consultée le 29 août 2018)

APPA – Mutualité Française, Rapport sur l'évaluation projet femmes enceintes environnement et santé 2015 – 2017.

Béranger R., 2017. L'impact de l'environnement sur la grossesse et le développement: données de la littérature, *La Revue Sage-Femme*, Vol.16, pp. 259 - 263.

Bertrand N. & Lafon D., 2013. Bisphénol A : Des risques pour la santé du fœtus ?, *Hygiène et sécurité au travail*, Vol. 231, pp. 6 – 9.

Cancer Environnement, 2016. Diethylstilbestrol (DES) [En ligne], Disponible sur : <http://www.cancer-environnement.fr/546-Diethylstilbestrol-DES.ce.aspx> (page consultée le 17 août 2018 ).

Chan-Hon-Tong A. *et al.*, 2013. Exposure to food contaminants during pregnancy, *Science of the Total Environment*, Vol. 458 - 460. pp. 27 - 35.

Chevrier C., 2010. La cohorte PELAGIE: un suivi de mères et d'enfants en Bretagne depuis 2002, *Air Pur*, Vol. 79, pp. 33 - 38.

Coumoul X., 2016. Contaminants alimentaires et le risque de cancer, *Cahiers de nutrition et de diététique*, Vol.51, pp. 104 - 110.

Cravedi J.P. *et al.*, 2007. Le concept de perturbation endocrinienne et la santé humaine, *Médecine/Sciences*, Vol.23, pp. 198 - 204.

Dereumeaux C. *et al.*, 2016. Imprégnation des femmes enceintes par des polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de surveillance mis en oeuvre au sein de la cohorte Elfe. Tome 1: polluants organiques, 12 p.

Elefant E. *et al.*, 2010. Médicaments et grossesse, *Médecine thérapeutique*, Vol.16, pp. 223 - 230.

Etzel T. *et al.*, 2017. Urinary triclosan concentration during pregnancy and birth outcomes, *Environmental Research*, Vol. 156, pp. 505 – 511.

Fudvoye J. *et al.*, 2014. La perturbation endocrinienne : entre enjeux de recherche, enjeux de santé publique et enjeux de pratique quotidienne, *Revue de Médecine de Liège*, Vol. 69, pp. 25 – 30.

Gailly-Fabre E. *et al.*, 2015. Hormones, grossesse et relation materno-foetale, *Annales d'endocrinologie*, Vol. 79, pp. 39 - 50.

HAS, 2013. Troubles causés par l'alcoolisation foetale. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1710823/fr/troubles-causes-par-l-alcoolisation-foetale](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1710823/fr/troubles-causes-par-l-alcoolisation-foetale) (page consultée le 03 juillet 2018).

Herbest A., 1971. Adenocarcinoma of the Vagina - Association of Maternal Stilbestrol Therapy with Tumor Appearance in Young Women, *New England Journal of Medicine*.  
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197104222841604>

INRS, 2016. Dossier: Perturbateurs endocriniens. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/effets-sur-la-sante.html> (page consultée le 04 mai 2018).

INSEE, 2017. La féminisation gagne les métiers les plus qualifiés, à dominance masculine. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3281466#titre-bloc-13> (page consultée le 24 juillet 2018).

INSERM, 2013. Pesticides: Effets sur la santé, *Expertise collective*, 146 p.

INSERM, 2015. Perturbateurs endocriniens un enjeu d'envergure de la recherche. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/perturbateurs-endocriniens> (page consultée le 16 mai 2018).

INSERM, 2018. Etude PELAGIE. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.pelagie-inserm.fr/index.php> (page consultée le 29 août 2018).

InVS, 2011. Cohorte Elfe. [En ligne]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Cohorte-Elfe> (page consultée le 03 mai 2018).

InVS, 2011. Pesticides organophosphorés. [En ligne]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Biosurveillance/Index-de-A-a-Z/P/Pesticides-organophosphores> (page consultée le 30 mai 2018).

Jobert M. & Veillerette F., 2015. Perturbateurs endocriniens La menace invisible, Edition Buchet Chastel. 122p.

Kim G *et al.*, 2016. Reducing phthalate, paraben and phenol exposure from personal care products in adolescents girls: findings from HERMOSA intervention study, *Environmental Health Perspectives*, 35p.

Kolatorova L. *et al.*, 2018. Exposure to bisphenols and parabens during pregnancy and relations to steroid changes, *Environmental Research*, Vol. 163, pp. 115 - 122.

Lafon D. *et al.*, 2014. Exposition aux produits cosmétiques et risques pour la grossesse chez les professionnelles de la coiffure, *Références en santé au travail*, Vol. 138, pp. 23 - 45.

Lagarde F. *et al.*, 2015. Nonmonotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment, *Environmental Health*, Vol. 14, pp. 13.

Le Magueresse-Battistoni *et al.*, 2016. Exposition maternelle aux polluants et altération de la santé métabolique à l'âge adulte, *Médecine/Sciences*, Vol.32, pp. 51 - 56.

Marant-Micallef C. *et al.*, 2018. Nombre et fractions de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015: résultats principaux, *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, numéro 21, pp.442 - 448.

Maretta E. *et al.*, 2017. Effect of pyrethroids on femal genital system, *Animal Reproduction Sciences*, Vol. 184, pp. 132 – 138.

Ministère de la transition écologique et solidaire, 2014. Perturbateurs endocriniens [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/perturbateurs-endocriniens#e2> (page consultée le 24 mai 2018).

Multigner L., 2008, Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité, *Archives des Maladies Professionnelles et de l'environnement*, Vol. 69, pp. 710 - 717.

Nikawala *et al.*, 2018. In utero exposure to phenol and phthalates and the intelligence quotient of boys at 5 years, *Environmental Health*, Vol 17, 11p.

Patel F. *et al.*, 2018. Prenatal exposure to polychlorobiphenyls and fetal growth in British girls, *Environment International*, Vol. 116, pp. 116 - 121.

Péritox. Le méconium, un nouvel outil pour estimer l'exposition chronique aux pesticides. [En ligne]. Disponible sur: <https://peritox.u-picardie.fr/laboratoire/presentation/sous-theme-pesticides-450102.kjsp> (page consultée le 17 juillet 2018)

Pillièrre F. & Bouzlama M., 2016. Perturbateurs endocriniens: contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel, *Références en santé au travail*, Vol 148, pp. 25 - 43.

Rial-Sebbag *et al.*, 2016. DOHaD et information épigénétique, *Médecine/sciences*, Vol. 32, pp. 100 - 105.

Rouiller-Favre V. *et al.*, 2011. Polluants environnementaux et troubles de la reproduction masculine: les phtalates au coeur du débat, *Cahiers de nutrition et de diététique*, Vol. 46, pp. 75 - 81.

Santé Publique France, 2011. Pesticides pyréthriinoïdes. [En ligne], Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Biosurveillance/Index-de-A-a-Z/P/Pesticides-pyrethrinoides> (page consultée le 27 août 2018).

Santé Publique France, 2017. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en 2011, *Volet périnatal du programme de biosurveillance, Tome 3 : Synthèse et conclusions*, 58p.

Serrano S. *et al.*, 2015. Exposition aux phtalates : quels aliments y contribuent le plus ?, *Polluants et santé*, Vol. 14.

Simeoni U. *et al.*, 2016. L'origine précoce des maladies chroniques de l'adulte, *Archives de Pédiatrie*, Vol. 23, pp. 443 - 446.

Sotirios Maipas & Polyxeni Nicolopoulou-Stamati, 2015. Sun lotion chemicals as endocrine disruptors, *Hormones*, Vol.14, pp. 32 – 46.

Traoré T. *et al.*, 2018. To which mixtures are French pregnant women mainly exposed? A combination of the second French total diet study with the EDEN and ELFE cohort studies, *Food and Chemical Toxicology*, Vol.111, pp. 310 - 328.

UFC Que Choisir, 2017. Produits cosmétiques : Une utilisation réelle très supérieure à celle estimée. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.quechoisir.org/actualite-produits-cosmetiques-une-utilisation-reelle-tres-superieure-a-celle-estimee-n49596/> (page consultée le 29 août 2018)

Wang C. *et al.*, 2018. Impacts of prenatal triclosan exposure on foetal reproductive hormones and its potential mechanism, *Environment International*, Vol. 111, pp. 279 – 286.

# Annexes

## Annexe 1 : Fiche Perinat' – Qualité de l'air intérieur (Source : Projet FEES)



**HABITAT ET SANTÉ :  
LIMITER LES POLLUANTS DANS LA CHAMBRE DE BÉBÉ**

Durant la grossesse, le fœtus, en plein développement, est plus vulnérable aux polluants présents dans l'environnement, y compris à l'intérieur des logements.

Pour veiller à une bonne qualité de l'air intérieur, deux pistes sont à suivre : préparez la chambre du bébé le plus tôt possible, et surtout aérez régulièrement le logement.

**Puis-je peindre la chambre de mon bébé ?**

La peinture peut émettre plus ou moins de substances chimiques nocives pour la santé du bébé. Il est donc fortement **déconseillé à la future maman** de peindre elle-même la chambre de son futur enfant. Et si vous passez le pinceau à un membre de votre entourage ? Attention tout de même à bien se **protéger** (gants, masque...).

C'est durant les premières semaines après la pose que les émissions de polluants sont les plus importantes... N'hésitez donc pas à **aérer beaucoup** plus pendant cette période !

Les produits de construction et de décoration (peintures, vernis, colles...) sont munis d'une étiquette qui indique leur niveau d'émission en polluants volatils.

**Comment choisir des produits de bricolage moins polluants ?**

Préférez les produits étiquetés **A+**, ce qui garantira une plus faible émission de polluants. Dans tous les cas, veillez à **aérer de façon plus importante pendant et après les travaux** !

Quelque soit les produits et matériaux utilisés, attendre au moins 3 mois avant de mettre bébé dans une chambre renouvelée !

**Quelle température idéale pour la chambre de bébé ?**

Pour le confort et la santé de votre nourrisson, il est recommandé de surveiller la température de la pièce (**environ 18 et 20°C**). L'hygrométrie (% d'humidité dans l'air) doit se situer entre **40 % et 60 %** pour un confort optimal.

**Dois-je prendre des précautions lorsque je fais le ménage ?**

Certains produits que l'on trouve dans le commerce sont agressifs avec la saleté mais aussi sur nos bronches ! Pour vous protéger ainsi que votre enfant :

- Limitez le nombre de produits et préférez un produit multi-usages
- Évitez les produits comportants de nombreux pictogrammes de danger
- Privilégiez les produits labellisés

Si vous en avez le temps et l'envie, vous pouvez même vous lancer dans la confection de vos propres produits ménagers « naturels », à base de produits peu chers comme le vinaigre blanc et le bicarbonate de soude.

Découvrez de nombreuses recettes sur : <http://raffa.grandmenage.info/>

Il y a beaucoup d'interrogations sur les effets des ondes sur la santé. Par précaution, il est donc préférable de limiter l'utilisation de ce type de produit dans la chambre de votre enfant. Si vous souhaitez utiliser un baby-phone, placez-le de préférence à **plus d'1m50 de bébé** et préférez un modèle qui se déclenche automatiquement à la voix.

**J'hésite à acheter un baby-phone ? Que me conseillez-vous ?**

Le premier polluant de l'air intérieur, et peut-être le plus facile à éviter dans la chambre de bébé, c'est le **tabac** : éloignez toute cigarette de sa chambre et ne fumez jamais en sa présence. Méfiez-vous des produits anti-moustiques, surtout sous forme de prise diffusant en continu... Certains de ces produits peuvent être agressifs pour votre enfant... préférez si vous le pouvez une bonne moustiquaire !

Les bougies et parfums d'ambiance sont également à éviter en présence de bébé !

**Une règle d'or pour une bonne qualité de l'air dans le logement**  
Pensez à **aérer tous les jours 2 fois 10 minutes** avec un petit « plus » pendant les activités de bricolage et de ménage

Créé en 2014 avec le soutien de :  En partenariat avec : 

En savoir plus : [www.projetfees.fr](http://www.projetfees.fr) @projetfees

Contact : Association pour la Prévention de la Pollution Atmosphérique [poissimw@appa.asso.fr](mailto:poissimw@appa.asso.fr) Mutualité Française Hauts-de-France [contact@mutualite-hdf.fr](mailto:contact@mutualite-hdf.fr)

Mise à jour : mars 2018

## Annexe 2 : Fiche Perinat' – Cosmétiques (Source : Projet FEES)



**COSMÉTIQUES ET SANTÉ :  
LIMITER LES POLLUANTS EN CHOISISANT VOS PRODUITS COSMÉTIQUES**

Durant la grossesse, quelques précautions doivent être prises concernant les produits cosmétiques, car les substances qu'ils contiennent ne sont pas toujours compatibles avec la santé de maman et bébé.

**Prendre soin de soi quand on est enceinte**

**Dois-je arrêter de me maquiller durant ma grossesse ?**

Utilisez le maquillage avec modération, préférez-le naturel ou labellisé (attention toutefois aux allergies possibles). Limitez aussi l'utilisation de parfum, ou évitez de le mettre directement au contact de votre peau.

De manière générale, évitez les produits sans rinçage, plus facilement absorbés par le corps, ainsi que les produits en spray, qui peuvent irriter les poumons. Pour hydrater votre peau, portez votre choix sur une huile végétale ou une crème labellisée, naturelle ou biologique (Ecoert, BDH, Nature ou Nature et Progrès).

**Comment bien choisir ses cosmétiques ?**

Bien se laver les mains. Mélangez l'huile de jojoba, l'huile de germe de blé et l'huile de rose. Versez le tout dans un flacon en verre propre et stérilisé. Appliquez la préparation matin et soir. Préparation à conserver au frais et au sec, à l'abri de l'air et de la lumière, pas plus de 3 mois.

**Quels sont les produits à éviter ?**

Limitez les colorations pour cheveux ! Évitez également les huiles essentielles durant la grossesse. Elles contiennent des produits qui passent la barrière placentaire et peuvent être néfastes pour le fœtus.

**RÉCETTE : HUILE CONTRE LES VERGETURES À LA ROSE**

- 100ml d'huile de jojoba
- 50ml d'huile de germe de blé
- 50ml d'huile de rose musquée

Ne dépassez pas la date de conservation indiquée sur l'emballage. Ce petit sigle vous indique combien de mois votre produit sera efficace et sans risque après ouverture (ici : 36 mois).

**Prendre soin de bébé**

L'hygiène de bébé est essentielle. Le bain est souvent un moment privilégié, un rituel entre les parents et l'enfant. Voici quelques conseils pour respecter la santé et la peau de votre bébé !

**Quels produits utiliser pour la toilette de bébé ?**

La peau de bébé est fragile. Il est préférable de ne pas recourir de produits cosmétiques en tout genre. De plus certains composés peuvent traverser la peau et sont susceptibles d'être toxiques. De même, deux bains par semaine, à l'eau claire et au savon d'Alep, sont amplement suffisants. Le reste du temps vous pouvez laver votre tout-petit avec un peu d'eau claire : ces moments sont aussi des prétextes au jeu avec lui.

Choisissez une huile végétale biologique, labellisée (olive, jojoba, amande douce en prenant garde aux allergies possibles).

**Que puis-je utiliser pour masser bébé ?**

Les lingettes jetables, bien que très pratiques, ne sont pas indispensables. Elles peuvent contenir des substances agissant et irritantes pour l'enfant.

Quand cela est possible, préférez leur l'eau et le savon d'Alep. Le liniment oléo-calcaire est également une bonne alternative pour la toilette.

**Évitez les produits contenant des parfums, l'odeur de bébé et celle de sa maman lui suffisent amplement. Évitez les produits sans rinçage.**

Créé en 2014 avec le soutien de :  En partenariat avec : 

En savoir plus : [www.projetfees.fr](http://www.projetfees.fr) @projetfees

Contact : Association pour la Prévention de la Pollution Atmosphérique [poissimw@appa.asso.fr](mailto:poissimw@appa.asso.fr) Mutualité Française Hauts-de-France [contact@mutualite-hdf.fr](mailto:contact@mutualite-hdf.fr)

Mise à jour : mars 2018

## Annexe 3 : Fiche Perinat' – Alimentation (Source : Projet FEES)



**ALIMENTATION ET SANTÉ :  
LIMITER LES POLLUANTS DANS L'ALIMENTATION**

Ce que mange la future maman influe directement sur ce que va absorber le bébé, d'où la nécessité d'adopter une alimentation équilibrée. Or les aliments peuvent aussi contenir des substances potentiellement dangereuses pour la santé, cela dépendra de leur nature, de leur lieu de production ou encore des méthodes de transformation et de préparation. En adoptant quelques gestes simples, la future maman peut modifier son alimentation pour le rendre la plus saine possible et sans résidus dangereux pour le bébé.

**Comment bien les préparer ?**

Il est **conseillé de laver les fruits et légumes**. En les rinçant ou en les épluchant, vous éliminerez une grande partie des résidus des pesticides de surface.

Attention à ne pas faire brûler vos aliments, les résidus noirâtres sont cancérigènes. Privilégiez les **cuissons douces** types vapeur, bain marie ou mijoté.

**Choisissez les bons ustensiles de cuisine** : Certains récipients sont susceptibles de contaminer les aliments lorsqu'ils sont chauffés ou abîmés, c'est le cas des plastiques ou matériaux anti-adhésifs.

**Évitez de réchauffer vos plats ou ceux de votre bébé dans des contenants en plastique** et pour la cuisson préférez des matériaux plus sûrs comme l'inox, le verre ou la fonte par exemple.

Vous avez choisi de nourrir votre bébé avec du lait artificiel ou vous commencez à sevrer votre enfant, et vous vous posez la question du choix du biberon ? Sachez, que depuis 2015, **le Bisphénol A est interdit dans les produits de puériculture** (biberons, tétines...).

La plupart des fabricants ont opté pour un plastique considéré plus sûr pour fabriquer leurs biberons. Cependant, en raison du manque de recul sur les substitués utilisés et par mesure de précaution, voici quelques réflexes à avoir :

- Évitez de réutiliser d'anciens biberons (qui pourraient eux contenir du BPA).
- Évitez de réchauffer les biberons en plastique.
- Privilégiez si possible des biberons en verre.

Quels biberons choisir ?

En France, nous avons très majoritairement accès à une eau potable de bonne qualité, celle-ci peut donc être utilisée pendant la grossesse ou pour la préparation des biberons. Cependant, cela nécessite quelques précautions :

- Vérifiez les **taux de nitrates et de perchlorates** (sur votre facture d'eau ou auprès de votre mairie ou de l'Agence Régionale de Santé) et renseignez-vous sur l'absence de plomb dans les canalisations.
- Pensez à **laisser couler l'eau** avant de remplir le biberon et à **toujours utiliser de l'eau froide**.

Si vous choisissez l'eau en bouteille :  
Assurez-vous de la présence de la mention « **convient à l'alimentation du nourrisson** ».

Quelle eau privilégier ?

Quels poissons privilégier ?

Quelles réflexes à adopter ?

- Évitez les « plats préparés »
- Lisez les étiquettes. Bien souvent, plus la liste est longue plus il y a d'ajouts de substances dont on ignore parfois les effets sur la santé.

Quand c'est possible, **préparez vous-même les repas** en préférant les **aliments locaux et de saison**. Au moins, vous serez certaine que votre plat contient peu d'additifs.

Quelques réflexes à adopter :

- Évitez les « plats préparés »
- Lisez les étiquettes. Bien souvent, plus la liste est longue plus il y a d'ajouts de substances dont on ignore parfois les effets sur la santé.

Lorsque cela est possible, préférez le **label biologique**. Ces filières utilisent moins de produits chimiques, vous en retrouverez donc moins dans votre assiette.

Les apports de la consommation de poisson (notamment en acides gras) sont très intéressants sur le plan nutritionnel pendant la grossesse et l'enfance, néanmoins cette consommation peut exposer à des polluants.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) recommande aux femmes enceintes, allaitantes et aux enfants de moins de 3 ans :

- De **consommer 2 portions de poisson par semaine** dont 1 riche en oméga 3 (saumon, sardine, hareng, truite fumée...).
- De **limiter les poissons d'eau douce fortement bio-accumulateurs** (anguille, barbeau, brème, carpe, silure) et **les poissons prédateurs sauvages** (thon, bar, lotte, dorade...).
- D'**éviter le requin, l'espadon et la lamproie**.

Retrouvez toutes les informations sur : [www.anses.fr](http://www.anses.fr)

**PAS DE PANIQUE !**  
Vous n'allez pas vous intoxiquer si vous achetez des plats préparés ou si vous mangez pas la peau des pommes et des poires. D'ailleurs, certains produits du commerce sont très soignés comme les préparations pour les enfants de moins de 3 ans qui sont très contrôlées en termes de pesticides.

En variant son alimentation, ses lieux d'approvisionnement et en cuisinant un peu, vous permettez à votre bébé de grandir dans de bonnes conditions.

Créé en 2014 avec le soutien de :



Et partenaire avec :



Mise à jour : mars 2018

En savoir plus :  
[www.projetfees.fr](http://www.projetfees.fr)

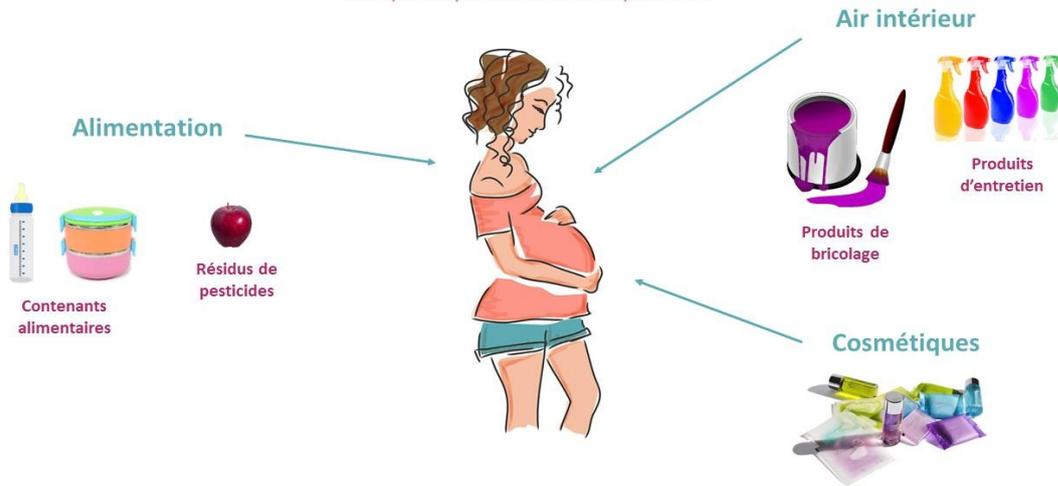
Facebook  
[@projetfees](https://www.facebook.com/projetfees)

Contact :  
Association pour la Prévention de la Pollution Atmosphérique  
projetfees@appp.fr  
Mutualité Française Haute-Normandie  
contact@mutualite-hn.fr

## Annexe 4: Présentation des voies d'exposition de manière vulgarisée (APPA, 2018)



### Perturbateurs endocriniens: Les principales voies d'exposition



## Annexe 5: Dosages urinaires pré et post intervention (Source: Kim G et al., 2016)

Analyte	Pre-Intervention		Post-Intervention		% Change (95% CI) <sup>a</sup>	Girls with Decrease (%)
	DF (%)	GM (SE)	DF (%)	GM (SE)		
<b>Phthalates:</b>						
MEP	100	78.2 (1.1)	99	56.4 (1.1)	-27.4 (-39.3, -13.2)	68
MnBP	97	28.3 (1.1)	98	25.1 (1.1)	-11.3 (-22.2, 1.1)	58
MiBP	99	15.2 (1.1)	99	15.2 (2.3)	-0.5 (-12.6, 13.3)	55
<b>Parabens:</b>						
Methyl paraben	93	77.4 (1.2)	87	43.2 (1.2)	-43.9 (-61.3, -18.8)	61
Ethyl paraben	55	2.9 (1.2)	63	4.2 (1.2)	47.3 (-0.7, 118.4)	45
Butyl paraben	49	0.8 (1.2)	62	1.7 (1.2)	101.7 (35.5, 203.2)	39
Propyl paraben	90	22.6 (1.3)	87	12.3 (1.2)	-45.4 (-63.7, -17.9)	63
<b>Phenols:</b>						
Triclosan	93	9.5 (1.3)	90	6.1 (1.2)	-35.7 (-53.3, -11.6)	65
BP-3	97	173.8 (1.2)	97	113.4 (1.2)	-36.0 (-51.0, -16.4)	65

<sup>a</sup>From mixed effects model adjusting for time of urine collection (using 24-hour clock hours and minutes).

Abbreviations: DF = Detection Frequency, GM = Geometric Mean, SE = Standard Error

## **L'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse : impacts et stratégies de prévention**

**Introduction** : Les perturbateurs endocriniens sont un enjeu de santé public majeur. Ils sont ubiquitaires, les voies d'expositions sont multiples et leurs impacts potentiellement importants. S'ajoute à ces paramètres, le fait qu'ils soient caractérisés par une relation dose-réponse non monotone, remettant en cause les lois de la toxicologie classique et rendant leurs impacts difficilement prévisibles. La grossesse, période de formation et de développement du fœtus est une fenêtre d'exposition critique.

**Méthodologie** : L'étude a été faite en deux étapes : évaluation de l'exposition (synthèse des cohortes mères-enfants menées en France (ELFE, EDEN, PELAGIE, Méco-expo)) et données de toxicologie : revue non exhaustive de la littérature des articles postérieurs à 2008.

**Résultats** : Les femmes enceintes en France sont majoritairement imprégnées en bisphénol A, phtalates, PCB, composés perfluorés, PBDE et pesticides. Les impacts des perturbateurs endocriniens sont variés : anomalies des systèmes reproducteurs, cancers hormonaux-dépendants, pathologies métaboliques, atteinte de la fertilité.

**Discussion** : Le principe de précaution est la règle d'or en termes de prévention auprès de la femme enceinte, la grossesse étant une fenêtre d'exposition critique. Les mesures générales de prévention visent une réduction globale de l'exposition. Néanmoins, il ne faut pas négliger les expositions professionnelles qui constituent une exposition supplémentaire à l'exposition domestique.

**Mots clés** : **Perturbateurs endocriniens – Grossesse – Prévention – Environnement**

---

## **Exposure to endocrine disrupting chemicals during pregnancy : impacts and strategy of prevention**

**Introduction** : Endocrine disruptors are a major issue of public health. They are ubiquitous, the ways of exposures are multiple and their impacts are potentially important. Moreover, they are characterized by a non monotonous dose-response and their effects are hard to predict. Pregnancy, period of formation and development of the fœtus is a critical exposure moment.

**Methodology** : The etude was made in two states. For exposure evaluation: synthesis of the cohorts mothers-children carried out in France (ELFE, EDEN, PELAGIE, Méco-expo). For toxicology data : not exhaustive literature rewiw of post-2008 articles.

**Results** : Pregnant women in France are soaked in bisphenol A, Phtalates, PCB, brominated flame retardant, perfluorinated compounds, PBDE and pesticides. The impacts of endocrine disruptors are varied: anomalies of the reproductive systems, the hormonal-dependent cancers, the metabolic pathologies, decreased fertility.

**Discussion** : The precautionary principle is the first rule in terms of prevention with the pregnant woman. The general measures of prevention aim at a global reduction of exposure. Nevertheless, you should not ignore the professional exposure which are an additional exposure in the domestic exposure.

**Key words** : **Endocrine disruptors – Pregnancy – Prevention – Environment**