

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 26 avril 2017
Par M^{elle} Marion FERON**

Exposition aux perturbateurs endocriniens et Conseils à l'officine

Membres du jury :

Président : Monsieur CUNY Damien,
Doyen et Professeur des Universités,
Laboratoire des Sciences végétales et fongiques, Université Lille II

Assesseur : Madame GRAVE Béatrice,
Maître de conférences des Universités,
Laboratoire de Toxicologie, Santé Publique et Environnement, Université
Lille II

Membre extérieur : Madame COINT Odile,
Docteur en Pharmacie,
Pharmacien Titulaire à Noyelles-Godault



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques

M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

J'adresse tous mes remerciements à Madame Béatrice Grave, pour la confiance qu'elle m'a accordée en me proposant cette thèse. Merci pour ses précieux conseils et son soutien tout au long de son élaboration.

Je remercie également Monsieur le Doyen Damien Cuny pour l'honneur qu'il me fait et le temps qu'il m'accorde en acceptant de présider mon jury. Merci de votre investissement auprès de cette faculté.

Je suis très reconnaissante envers Madame Odile Coint pour m'avoir intégrée à son équipe et accompagnée au cours de mon apprentissage du métier de pharmacien. Merci d'être présente à mes côtés aujourd'hui en ce jour si important pour moi.

Je remercie de tout mon cœur mes parents et ma sœur pour tout l'amour qu'ils m'ont porté et leur soutien de chaque instant. Ils sont mes piliers dans chacun de mes projets et j'espère sincèrement qu'ils sont fiers de la personne que je suis devenue.

Je remercie Juliette, Gabrielle, Manon, Charles, Sandra et Elodie de faire partie de ma vie et de partager avec moi les bons et les mauvais moments tout au long des étapes de mon accomplissement.

Et enfin, je remercie mes collègues de la pharmacie pour leurs encouragements et pour l'enrichissement personnel et professionnel qu'ils m'ont apporté.

ABRÉVIATIONS	11
INTRODUCTION	12
PARTIE 1 : QUELLES EXPOSITIONS CHEZ L'HOMME ?	13
I. PERTURBATEUR ENDOCRINIEN : QUELLE DÉFINITION ?	13
II. SOURCES ET SUBSTANCES INCRIMINÉES	15
A. LES SUBSTANCES D'ORIGINE NATURELLE	17
B. LES SUBSTANCES D'ORIGINE ANTHROPIQUE	18
B. 1) Les produits chimiques industriels	19
B. 2) Les conservateurs et autres additifs	22
B. 3) Les pesticides	23
3. a) Pesticides organochlorés	24
3. b) Autres pesticides	27
B. 4) Les plastifiants et composants des matières plastiques	28
B. 5) Les principes actifs en thérapeutique et autres substances utilisées dans le domaine de la santé	31
III. VOIES D'EXPOSITION	33
A. EXPOSITION ORALE	34
A. 1) Contamination aquatique	35
A. 2) Contamination des aliments	36
B. EXPOSITION CUTANÉE	37
C. EXPOSITION PAR LES VOIES RESPIRATOIRES	37
D. EXPOSITION DU FŒTUS ET DU NOUVEAU-NÉ	39
IV. MÉCANISME D'ACTION GÉNÉRAL DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	43
V. PARTICULARITÉS DE L'ANALYSE DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	49
A. 1) Les études in vitro	52
A. 2) Les études animales	52
A. 3) Les études épidémiologiques humaines	53
3. a) Évaluation de l'exposition des populations	53
3. b) Évaluation de la corrélation entre l'exposition et le développement de troubles	55
PARTIE 2 : QUELS IMPACTS POUR LA SANTÉ ?	56
I. EFFETS SUR LA REPRODUCTION	56
A. DÉROULEMENT ET ISSUES DE LA GROSSESSE	57
A. 1) Déroulement de la grossesse	57

A. 2) Issues de la grossesse	59
B. ANOMALIES DE LA REPRODUCTION MASCULINE	61
B. 1) Anomalies du spermogramme	63
B. 2) Malformations de l'appareil génital masculin	64
C. ANOMALIES DE LA REPRODUCTION FÉMININE	67
C. 1) Puberté précoce	68
C. 2) Anomalies et malformations de l'appareil génital féminin	69
II. EFFETS SUR LA CANCÉROGÉNÈSE	72
A. CANCER DU SEIN	73
B. CANCER DE LA PROSTATE	73
C. AUTRES TYPES DE CANCERS HORMONO-DÉPENDANTS	74
III. EFFETS SUR LES MALADIES MÉTABOLIQUES	76
A. OBÉSITÉ ET DIABÈTE DE TYPE 2	76
B. DYSFONCTIONNEMENTS THYROÏDIENS	80
IV. EFFETS DIGESTIFS	83
V. EFFETS CÉRÉBRAUX	87
VI. EFFETS SUR L'ÉMAIL DENTAIRE	90
<u>PARTIE 3 : QUELLES MESURES PRÉVENTIVES POUR LIMITER L'EXPOSITION ?</u>	92
I. LÉGISLATION EUROPÉENNE ET PRÉVENTION COLLECTIVE	92
A. ACTIONS SUR LES REJETS INDUSTRIELS	93
B. ACTIONS SUR LES PRODUITS AGROALIMENTAIRES	95
B. 1) Pesticides	95
B. 2) Autres perturbateurs endocriniens utilisés dans l'industrie agroalimentaire	97
C. ACTIONS SUR LES PRODUITS PHARMACEUTIQUES ET L'ENVIRONNEMENT HOSPITALIER	98
D. ACTION SUR LES PRODUITS COSMÉTIQUES	101
E. ACTIONS SUR LES AUTRES PRODUITS ET ENVIRONNEMENTS DU QUOTIDIEN	102
II. CONSEILS ET MESURES PRÉVENTIVES INDIVIDUELLES	104
A. ALIMENTATION	105
A. 1) Aliments et Eaux	105
A. 2) Contenants et Modes de préparations	108
2. a) Chauffage	108
2. b) Stockage	109
B. LOGEMENT	112
B. 1) Air intérieur	112
1. a) Comportements	112
1. b) Aménagement	113

1. c) Travaux	114
B. 2) Ménage et produits ménagers	115
C. OBJETS DU QUOTIDIEN	116
C. 1) Textiles	116
C. 2) Jouets	117
C. 3) Cosmétiques	118
D. AUTRES MESURES DE PRÉVENTION INDIVIDUELLE	120
CONCLUSION	122
BIBLIOGRAPHIE	123
ANNEXES	135
ANNEXE 1	135
ANNEXE 2	143

Abréviations

ACC	adénocarcinome du vagin à cellules claires
AMPA	acide amino méthyl phosphorique
ANSES	agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BPA	bisphénol A
DBCP	dibromo-chloropropane
DDT	dichlorodiphényl-trichloroéthane
DEHP	diéthylhexylphtalate
DES	diéthylstilbestrol
DiBP	diisobutylphtalate
DTQD	déchets toxiques en quantités dispersées
EAT	étude de l'alimentation totale
ECHA	agence européenne des produits chimiques
EFSA	european food safety authority
EFSA	autorité européenne de sécurité des aliments
ELFE	étude longitudinale française depuis l'enfance
ETBE	éthyl tert-butyl éther
HSP	heat shock protein
ICPP	pubertés précoces centrales idiopathiques
MEHP	mono(2-ethylhexyl) phtalate
MOF	multiples follicules ovariens
MTBE	méthyl tert-butyl éther
OBSEFF	observatoire épidémiologique de la fertilité en France
OMC	octyl méthoxycinnamate
OMS	organisation mondiale de la santé
OPP	o-phénylphénol
OQAI	observatoire de la qualité de l'air intérieur
PBB	polybromobiphényles
PBDE	polybromodiphényléthers
PCB	polychlorobiphényles
PCDD	polychlorobenzodioxines
PCDF	polychlorobenzofuranes
PE	perturbateur endocrinien
PFOS	sulfonate de perfluorooctane
PNRPE	programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens
PNSE	plans nationaux santé environnement
SOPK	syndrome des ovaires poly kystiques
TSA	troubles du spectre autistique

Introduction

Nous sommes exposés au quotidien à des centaines de substances chimiques de synthèse, dont la production mondiale a augmenté de façon exponentielle avec l'industrialisation depuis les années 1950. Leur présence est principalement liée à la modernisation de notre société et aux objets du quotidien qui en découlent.

Parallèlement, les études épidémiologiques mettent en évidence une augmentation de l'incidence de certaines pathologies chroniques pour lesquelles l'étiologie présenterait une part environnementale : anomalies de la reproduction, cancers, maladies métaboliques, troubles digestifs etc.

Les perturbateurs endocriniens sont de plus en plus suspectés comme contribuant à ces constats de santé. Leurs impacts pourraient résulter d'une exposition dès la vie fœtale et néonatale.

Dans une première partie, nous identifierons donc les sources d'exposition aux substances susceptibles de perturber notre système endocrinien et définirons les caractéristiques communes de ces dernières. En second lieu, sera abordé l'état des connaissances actuelles portant sur les impacts qu'ont ces expositions sur notre état de santé. Enfin, dans une troisième partie, nous présenterons les différents moyens de prévention collectifs ou individuels et les conseils pouvant être prodigués par les professionnels de santé, notamment le pharmacien d'officine, pour limiter les expositions aux perturbateurs endocriniens et les risques sanitaires qui pourraient en découler.

Partie 1 : Quelles expositions chez l'Homme ?

Afin de voir à quoi nous sommes exposés, il est important de connaître à quoi correspond la notion de perturbateur endocrinien et l'historique qui a amené à son apparition dans le monde scientifique, puis de voir les sources qui ont conduit à une exposition chez l'Homme au sein de notre environnement.

I. Perturbateur endocrinien : Quelle définition ?

La première étape dans l'étude des perturbateurs endocriniens est l'établissement de leur définition. Bien que des effets étaient déjà suspectés depuis les années 1950, la notion de perturbateurs endocriniens n'est apparue qu'en juillet 1991 lors d'une conférence scientifique qui a donné lieu à la déclaration du consensus de Wingspread ([Annexe 1](#)).

Cette notion fait suite à une prise de conscience dans les années 1990 d'un éventuel lien entre l'exposition à de multiples substances et des effets néfastes observés à l'échelle de la population dans les pays industrialisés et en développement. Certaines observations faites chez l'animal ont fait soupçonner un mécanisme hormonal via une contamination environnementale de la chaîne alimentaire.

Puis en 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini les perturbateurs endocriniens comme « des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement des systèmes endocriniens et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants. »

En juin 2016, la Commission Européenne a repris et validé cette définition et demandé à l'autorité européenne de sécurité des aliments et l'agence européenne des produits chimiques de caractériser les substances suspectées par des critères d'exigences définis (mise en évidence par des preuves scientifiques solides et fiables en application à des fondements concrets).

Notre système endocrinien régule le fonctionnement de notre organisme par la production d'hormones à faibles doses. Les principales fonctions physiologiques endocriniennes sont la maturation sexuelle, le métabolisme (thyroïde, pancréas), la fertilité, le développement cognitif et la digestion.

Des observations cliniques ont été corrélées à des expositions massives liées aux activités professionnelles notamment dans le domaine agricole ou liées à l'exposition des femmes enceintes au distilbène (œstrogène d'origine artificielle indiqué dans la prévention des avortements spontanés, retiré du marché par la suite).

L'agence américaine de protection environnementale (EPA, US Environmental Protection Agency) a précisé le mécanisme de toxicité en définissant dans un premier temps les perturbateurs endocriniens comme « des agents exogènes interférant avec la synthèse, la sécrétion, le transport, le métabolisme, les mécanismes de liaison ou d'élimination des hormones naturellement sécrétées dans l'organisme ». Puis plus récemment en 2012 comme « toute substance ou mélange de substances chimiques exogènes pouvant interférer avec l'action d'une hormone ».

Les perturbateurs endocriniens sont donc des substances présentes de façon ubiquitaire dans notre environnement quotidien (air, eau, objet, alimentation). L'exposition chronique et multiple par le nombre de substances présentes à faibles doses causerait des effets nocifs sur notre organisme par exemple sur l'axe reproducteur ou sur le développement de cancers hormono-dépendants. En effet, de faibles variations peuvent entraîner des effets délétères du fait de l'équilibre fragile de ces systèmes, en particulier lors de certaines périodes de la vie humaine. Néanmoins, il ne faut pas faire d'amalgame, toute substance toxique sur la reproduction n'est pas forcément perturbateur endocrinien car leur toxicité n'intervient pas sur le système endocrinien mais par exemple par toxicité directe.

Nous sommes ici face à une problématique de caractérisation précise par le monde scientifique du critère « perturbateurs endocriniens » que peut éventuellement avoir une substance, révélant bien là la difficulté de leur étude et de leur identification.

II. Sources et Substances incriminées

La liste des substances dont on suspecte une activité perturbatrice endocrinienne englobe des centaines de substances. En effet, la production mondiale de substances chimiques a beaucoup augmenté dans la deuxième partie du 20^{ème} siècle, passant de 1 million de tonnes en 1930 à 384 millions de tonnes en 2014.(1)

En plus de la quantité, une grande diversité de substances a vu le jour avec l'industrialisation, dont on connaît peu les effets de leur exposition sur l'Homme à long terme.

Ces substances peuvent être d'origine naturelle ou d'origine anthropique.

Nous allons en présenter quelques exemples, la liste n'étant pas exhaustive, de nouvelles substances sont constamment suspectées d'être perturbateur endocrinien, là où d'autres suspectées sont écartées.

Voici l'illustration de la structure chimique de certains composés suspectés d'être perturbateur endocrinien (figure 1) : (2)

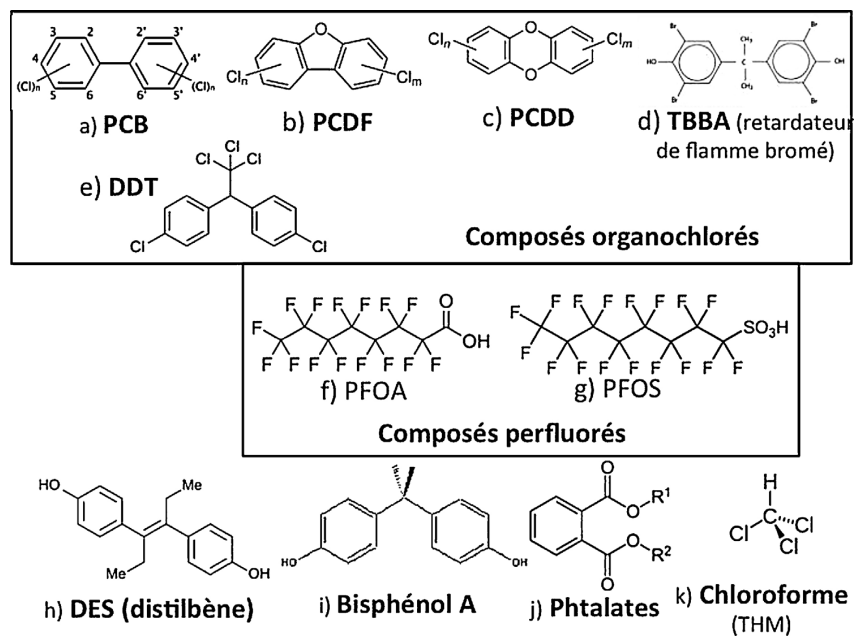


Figure 1 : Structure chimique de certains composés potentiellement perturbateurs endocriniens (2)

Les composés les plus fréquemment incriminés par les différentes organisations environnementales comme étant perturbateurs endocriniens sont cités ci-dessous en figure 2.

Chemicals	Environmental agency			
	UKEA	USEPA	OSPAR	JEA
Steroids				
Ethinylestradiol	X		X	
17 β -Estradiol	X		X	
Estrone	X		X	
Mestranol	X		X	
Diethylstilbestrol	X		X	
Alkylphenols				
Nonylphenol	X	X	X	X
Nonylphenol ethoxylate	X		X	
Octylphenol	X	X	X	X
Octylphenol ethoxylate	X			
Polyaromatic hydrocarbons				
Polychlorinated biphenyls	X	X	X	X
Flame retardants			X	X
PAH		X	X	
Oxygenated compounds				
Phthalates	X	X	X	X
Bisphenol A	X	X		X
Pesticides				
Atrazine	X	X	X	X
Endosulfan	X	X	X	X
Lindane	X	X	X	
Hexachlorobenzene	X		X	X
Pentachlorophenol	X	X		X
Other				
Dioxins and furans	X		X	X

PAH: polycyclic aromatic hydrocarbons, UKEA: UK Environmental Agency, USEPA: Environmental Protection Agency of the United States, OSPAR: Oslo and Paris Commission, JEA: Environmental Agency of Japan. Adapted from Costa and cols. (49).

Figure 2 : Liste de certaines substances reconnus comme perturbateurs endocriniens (3)

Des listes de perturbateurs endocriniens tenues à jour sont aussi disponibles sur internet :

- La liste SIN (Substitute it Now !) est une base de données concernant les substances chimiques susceptibles d'être interdites dans les années à venir selon les critères REACH (règlement européen n°1907/2006 en vigueur depuis 2007) d'appréciation des substances chimiques sur le marché.
- La liste TEDX est plus spécifique puisqu'elle recense les substances chimiques susceptibles d'être perturbateurs endocriniens selon les publications scientifiques.

A. Les substances d'origine naturelle

- Il s'agit des hormones naturelles sécrétées et excrétées par les animaux et les hommes : estrogènes, androgènes, progestérones.

Les animaux et les êtres humains produisent des hormones stéroïdiennes, synthétisées à partir du cholestérol (figure 3).

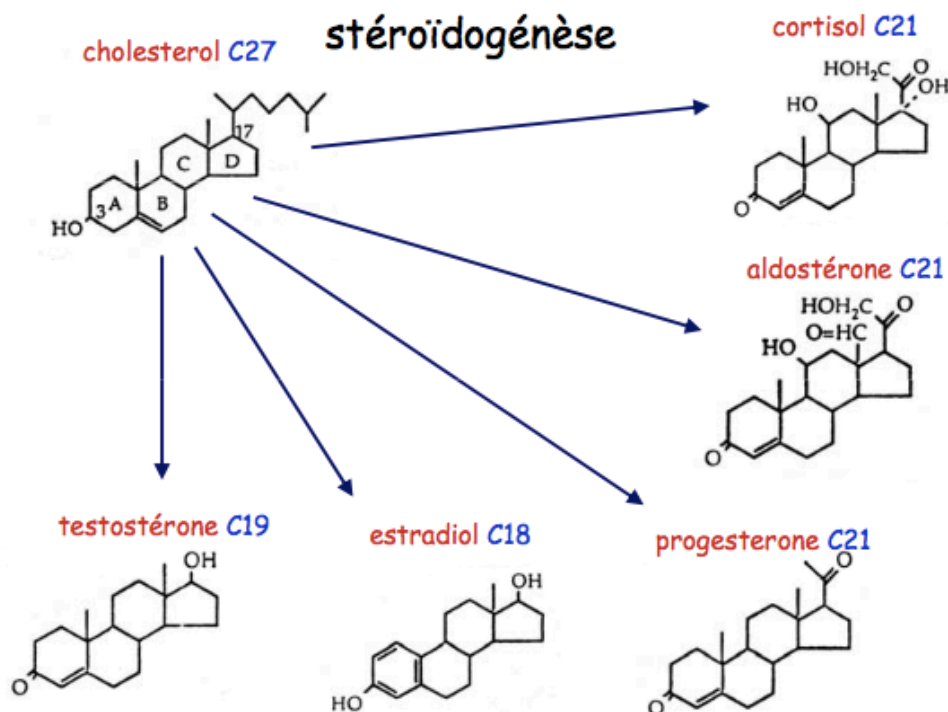


Figure 3 : Synthèse des hormones stéroïdiennes, Université de Médecine Montpellier 1, Dr Lumbroso, 2010

- Il y a aussi les substances d'origine végétale : les phyto-estrogènes comme le génistéine, le daidzéine, le coumestrol (figure 4). Elles sont notamment contenues dans le soja, le trèfle, le pois, le lupin ou la graine de lin. On observe actuellement une forte augmentation de la consommation des compléments alimentaires en contenant, mais aussi de leur consommation en tant que denrée alimentaire.

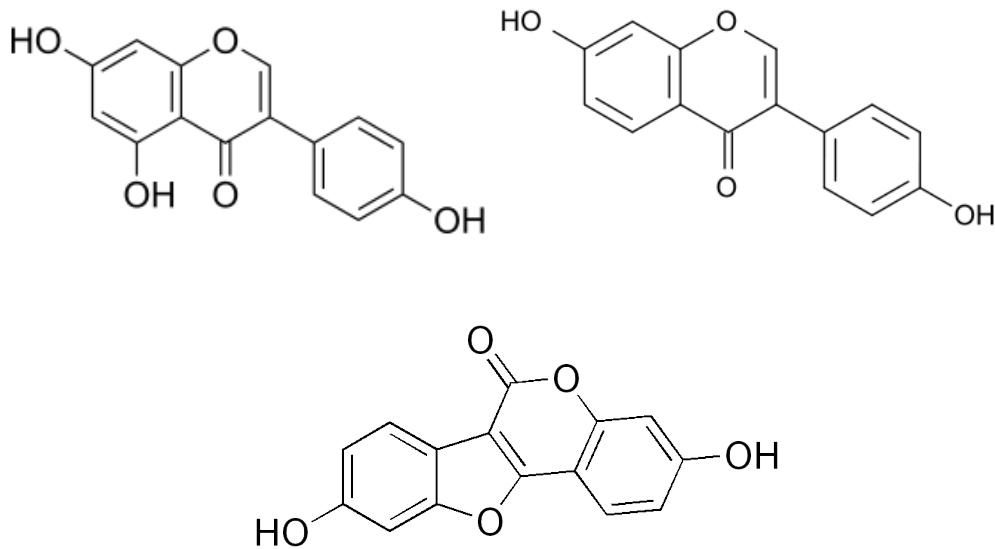


Figure 4 : Structures chimiques du génistéine, du daidzéine et du coumestrol

- Le zéaralénone (figure 5) en tant que myco-estrogène est présent dans les champignons du genre *fusarium* ou *graminearum*. Il est retrouvé dans l'alimentation lors de mauvaises conditions de conservation (humidité). La présence et concentration en mycotoxines est réglementée et limitée dans les produits de l'agro-alimentaire.

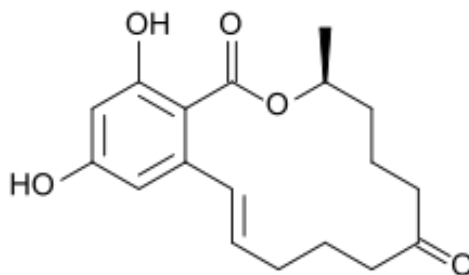


Figure 5 : Structure chimique du zéaralénone

B. Les substances d'origine anthropique

Il n'existe pas de classification officielle des substances d'origine anthropique suspectées d'être des perturbateurs endocriniens. Nous avons ici choisi de les classer selon des catégories d'usage qui en est fait, formant ainsi 5 sous-groupes : les produits des activités industrielles, les conservateurs et autres additifs, les pesticides, les plastifiants et composants des matières plastiques et les principes actifs utilisés en thérapeutique.

B. 1) Les produits chimiques industriels

Ces substances sont liées aux activités industrielles de l'Homme, elles sont utilisées dans la synthèse de composés, dans des procédés d'élimination des déchets, dans les matériaux de construction, dans la production d'objets issus de l'industrialisation ou lors de leur utilisation etc. Les principales substances suspectées pour leur activité perturbatrice endocrinienne ainsi que leurs usages sont présentés ci-après.

- Les dioxines et les furanes (figure 6) sont un groupe de substances rejetées dans l'environnement en tant sous-produits non intentionnels lors de procédés industriels. Elles proviennent par exemple d'une oxydation lors d'une combustion incomplète dans les incinérateurs d'ordures ménagères, des éruptions volcaniques, dans la métallurgie, la cimenterie ou lors de procédés de blanchiment au chlore ou de production de pesticides. Elles sont très résistantes à toute dégradation et s'accumulent au décours de la chaîne alimentaire par laquelle elles sont transmises à l'Homme. (4) Elles renferment environ une vingtaine de molécules suspectées d'être toxiques, classées selon leur structure parmi les PCDD (polychlorobenzodioxines) et les PCDF (polychlorobenzofuranes).

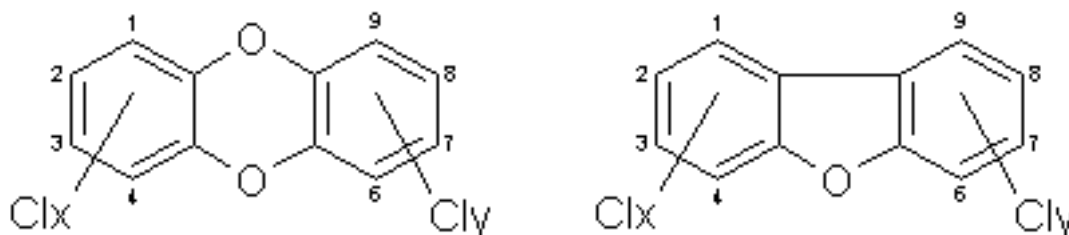


Figure 6 : Structures chimiques des PCDD et des PCDF

- Les PCB (polychlorobiphényles) (figure 7) et les composés poly bromés sont émis par les équipements électriques et électroniques ou lors de la production d'isolants électriques. La production de PCB n'est plus autorisée depuis 1987, mais ceux-ci sont très persistants dans l'environnement (demi-vie de 10 ans) et ont une forte bioaccumulation (augmentation des taux au décours de la vie de l'organisme par défaut d'élimination) ainsi qu'une biomagnification (augmentation des taux au décours de la chaîne alimentaire). (4)

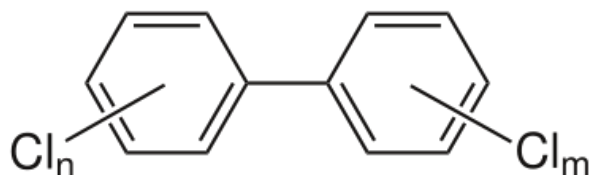


Figure 7 : Structure chimique des polychlorobiphényles

- Les perchlorates dont les sources d'émission sont les appareils à propulsion tels que les munitions, les airbags, les feux d'artifices, entraînent une contamination alimentaire notamment des cours d'eaux. (4) Le perchlorate étant un anion (figure 8), il est présent sous forme de sels : perchlorate de potassium, d'ammonium, de sodium etc.

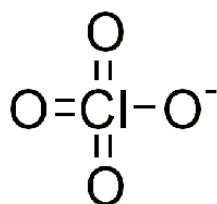


Figure 8 : Structure chimique du perchlorate

- Certains métaux lourds sont suspectés d'être perturbateurs endocriniens tels que le cadmium et l'arsenic. Tous les deux présents naturellement, ils sont aussi produits par l'homme pour une utilisation industrielle (batterie au nickel-cadmium, pigments, protection du bois). (5)
- Utilisés pour imperméabiliser les emballages alimentaires et fibres textiles et isoler électriquement les ordinateurs et téléviseurs, les composés perfluorés sont aussi sources de contamination avec notamment l'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS), de même que les dérivés polybromés (polybromobiphényles (PBB) et polybromodiphényléthers (PBDE)) utilisés comme retardateurs de flamme (figure 9). Tous sont très persistants dans l'environnement. Les composés perfluorés sont notamment retrouvés à des concentrations supérieures à la limite de quantification (0,4ng/L) dans certaines eaux destinées à la consommation humaine. (6)

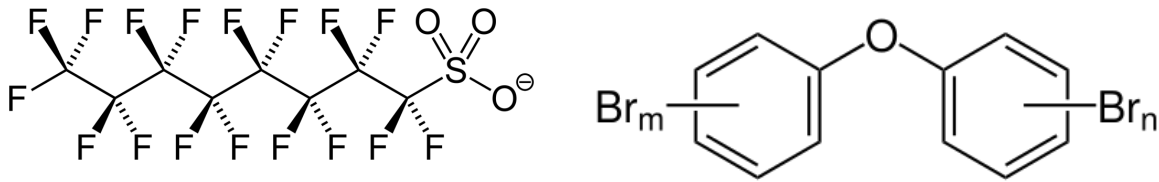


Figure 9 : Structures chimiques du PFOS et des PBDE

- L'hexachlorobenzène (figure 10) est quant à lui utilisé comme matière première dans la synthèse du PVCou dans la fabrication des feux d'artifice.

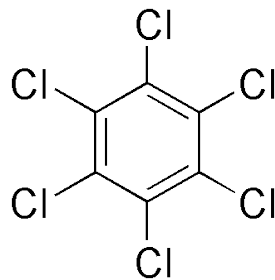


Figure 10 : Structure chimique de l'hexachlorobenzène

- Le toluène et le N-hexane (figure 11) sont retrouvés dans nos logements par leur présence dans les colles, les diluants pour peintures, les produits dégraissants pour métaux, les produits rénovateurs de plastiques, les décapants etc.

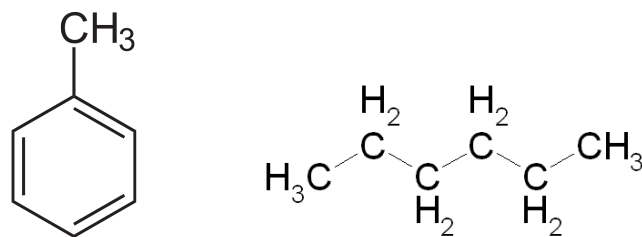


Figure 11 : Structures chimiques du toluène et du N-hexane

- Certains additifs d'essence se sont aussi révélés perturbateurs endocriniens comme le MTBE (méthyl tert-butyl éther) et le ETBE (éthyl tert-butyl éther) (figure 12). (7)

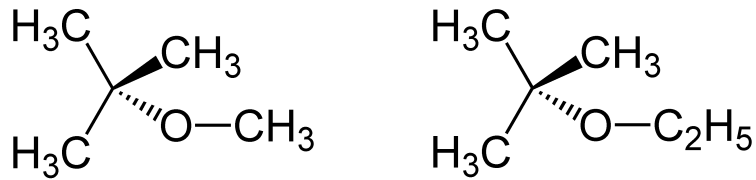


Figure 12 : Structures chimiques du MTBE et ETBE

- Le quadrosilane (figure 13) est présent dans les graisses des roulements à bille ainsi que dans les implants mammaires. (8)

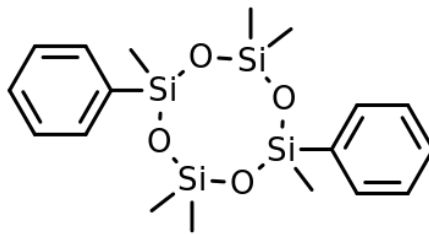
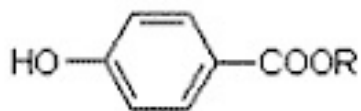


Figure 13 : Structure chimique du quadrosilane

B. 2) Les conservateurs et autres additifs

Certaines substances sont ajoutées à des produits en tant qu'excipient dans un but de conservation. Les produits finis concernés vont du domaine de la cosmétique, de l'agro-alimentaire, à celui du médicament.

- Les principaux perturbateurs endocriniens de cette classe sont les parabènes qui par leurs propriétés antibactériennes et fongicides sont utilisés comme conservateurs dans la grande majorité des produits cosmétiques et certains médicaments. Mais leur utilisation est controversée depuis 2010 et l'on a vu émerger de nombreux cosmétiques portant la mention « sans parabens ». Les plus utilisés sont : le méthylparabène, l'éthylparabène, le propylparabène, l'isopropylparabène, le butylparabène et l'isobutylparabène. Le mot parabène correspond à l'abréviation de parahydroxybenzoate. (figure 14)



R: CH ₃	Methyl para-hydroxybenzoate
C ₂ H ₅	Ethyl para-hydroxybenzoate
C ₃ H ₇	Propyl para-hydroxybenzoate
CH(CH ₃) ₂	Isopropyl para-hydroxybenzoate
C ₄ H ₉	Butyl para-hydroxybenzoate

Figure 14 : Structure chimique générale des parabènes ainsi que leurs différents groupements

- Nous sommes aussi exposées via l'industrie agro-alimentaire aux perturbateurs endocriniens par l'ajout d'additifs alimentaires anti-oxydants comme avec l'hydroxytoluène butylé (BHT, E321). (figure 15)

Le tert-butylhydroxyanisole (E320) est utilisé comme antioxydant et conservateur alimentaire, et même dans certains médicaments.

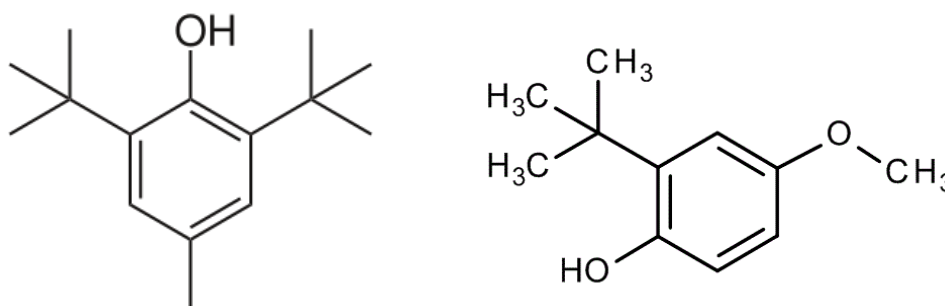


Figure 15 : Structures chimiques de l'E321 et de l'E320

B. 3) Les pesticides

Cette catégorie rassemble toutes les substances utilisées et diffusées dans l'environnement par l'Homme dans un but d'élimination des organismes nuisibles. Elle englobe donc les insecticides, herbicides, fongicides et parasiticides.

Certains des composés que nous citerons ne sont plus autorisés mais sont toujours retrouvés dans l'environnement du fait de leur persistance.

De plus, la très forte consommation française de pesticides (premier mondial en ratio consommation/surface) est responsable d'une contamination du milieu aquatique par ces substances.

3. a) Pesticides organochlorés

Parmi les pesticides, ceux suspectés d'être perturbateur endocrinien présentent majoritairement une structure organochlorée (composé organique de synthèse auquel on a remplacé un ou plusieurs atomes d'hydrogène par un atome de chlore). On peut citer :

- Le DDT (dichlorodiphényl-trichloroéthane), qui est un insecticide organochloré (figure 16), a été très largement utilisé dès la fin des années 1930 (figure 17) pour lutter contre divers insectes tels que les mouches, cafards, moustiques dont *Plasmodium falciparum* permettant ainsi de faire chuter l'incidence du paludisme. (4) Cependant son usage abusif et sa stabilité dans l'environnement (demi-vie estimée à 15 ans) ont entraîné des résistances chez les moustiques vecteurs du paludisme ainsi que la disparition de certaines espèces animales dans certaines régions. De plus, son métabolite, le DDE, lui persisterait durant toute la vie de l'individu ayant été en contact. (9) Il a donc été interdit en 1971 en France. Cependant, il persiste encore dans notre environnement aujourd'hui.

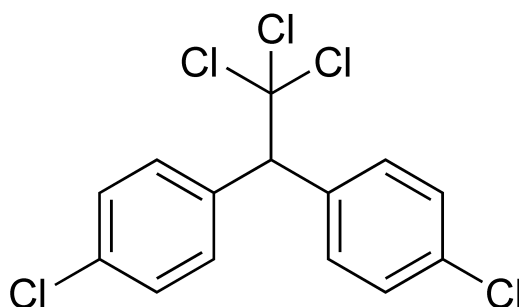


Figure 16 : Structure chimique du DDT



Figure 17 : Affiches publicitaires vantant les bienfaits du DDT commercialisé sous les noms Néocide® et Flytox® entre 1945 et 1970

- Le lindane (figure 18), insecticide utilisé auparavant en agriculture et dans le traitement de la gale et des poux, est interdit en France depuis 1994, de même que le dieldrine, interdit dans l'agriculture en France depuis 1972.(1)

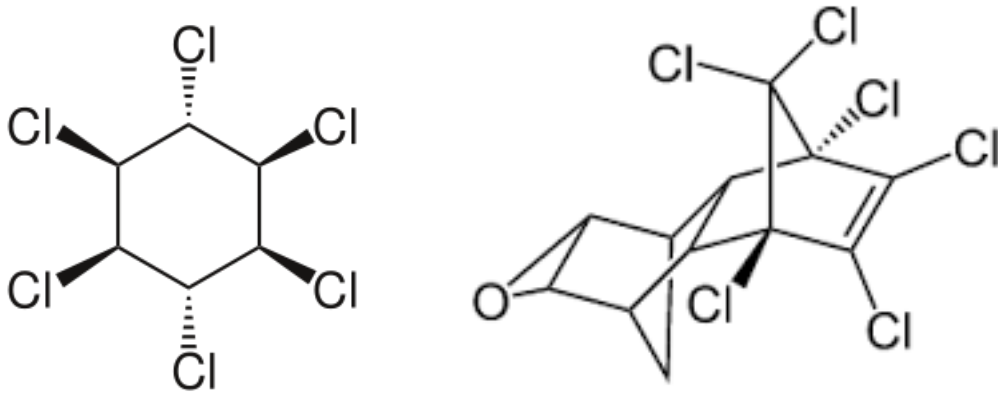


Figure 18 : Structures chimiques du lindane et du dieldrine

- L'endosulfan (figure 19) est un insecticide utilisé dans de nombreuses cultures agricoles, il est interdit à la commercialisation en France depuis 2006. (1)

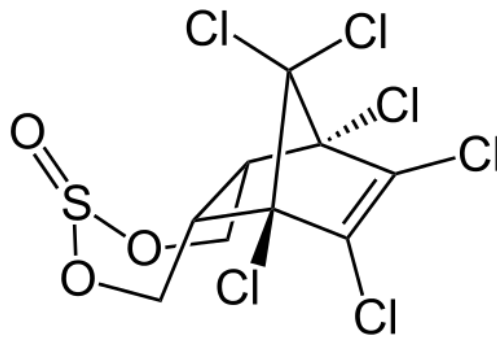


Figure 19 : Structure chimique de l'endosulfan

- Historiquement, la chlordécone (figure 20) était utilisée afin de protéger les cultures de bananes des charançons (10). On la retrouve dans l'environnement au niveau des Antilles Françaises (Martinique et Guadeloupe), même après son interdiction en 1993.

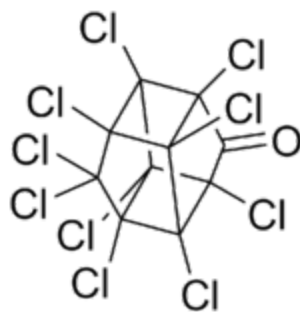


Figure 20 : Structure chimique de la chlordécone

- Le triclosan (figure 21) aussi évoqué parmi les substances perturbatrices endocriniennes entre dans la composition de certains antiseptiques (solutions hydro-alcooliques), déodorants et dentifrices etc. (7)

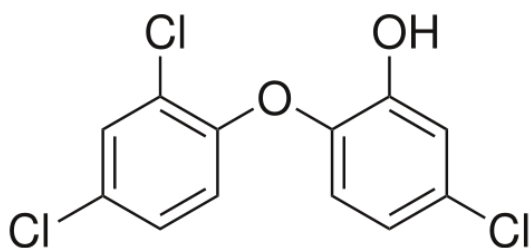


Figure 21 : Structure chimique du triclosan

3. b) Autres pesticides

- D'autres insecticides organophosphorés tel que le chlorpyrifos (figure 22) sont utilisés en agriculture pour lutter contre les pucerons ou les chenilles. (5)

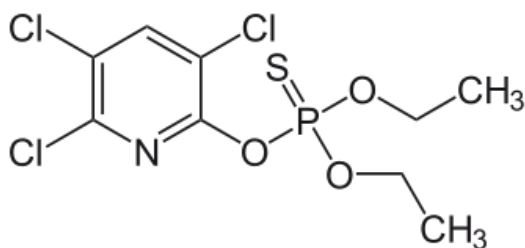


Figure 22 : Structure chimique du chlorpyrifos-éther

- La vinclozoline (figure 23) est utilisée comme antifongique en viticulture. (11)

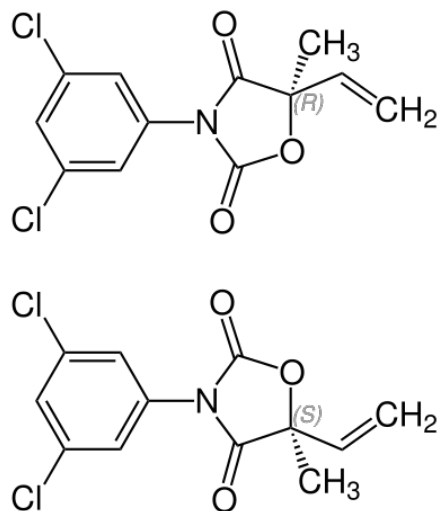


Figure 23 : Structure chimique de la vinclozoline

B. 4) Les plastifiants et composants des matières plastiques

De nombreuses substances entrent dans la composition des matières plastiques afin de leur conférer leurs propriétés de souplesse, résistance aux chocs, transparence, faible densité etc. L'utilisation de ces matières plastiques a connu un fort essor au cours du 20^{ème} siècle et est toujours d'actualité avec une production mondiale à 311 millions de tonnes en 2014. Les matières plastiques sont présentes dans de nombreux domaines dont la plupart de nos objets du quotidien. Cependant certaines de ces substances ont montré un caractère perturbateur endocrinien.

- Parmi les perturbateurs endocriniens les mieux étudiés, il y a le bisphénol A (BPA) (figure 24) qui est présent comme plastifiant dans des nombreux objets. Il existe sous différentes formes :
 - ✓ Sous forme de polycarbonates dans les bonbonnes à eau, l'électroménager, mais aussi dans les CD et DVD, les lunettes, les pare-chocs automobiles, etc.
 - ✓ Sous forme libre comme révélateur de coloration dans les tickets thermiques des caisses enregistreuses et de carte bancaire.

- ✓ Sous forme de résines époxydes dans la peinture, l'encre, dans le revêtement de certaines cuves et canalisations, dans les canettes et boites de conserve.
- ✓ Sous forme de résines époxydes et polyacrylates dans le ciment dentaire notamment.
- ✓ Sous forme de polyétherimides dans les récipients alimentaires ou autres plastiques et les films alimentaires transparents.(12)
- ✓ Le bisphénol A est aussi généralement utilisé dans le processus de polymérisation afin de former des polysulfones (figure 25), polymères présents dans les matériaux retardateurs de flamme, dans le mobilier (en PVC), les sols en vinyle, le textile, la filière des déchets.

Il est interdit depuis 2010 dans les biberons et tétine, ainsi que dans tout contenant en contact avec les denrées alimentaires depuis 2015.

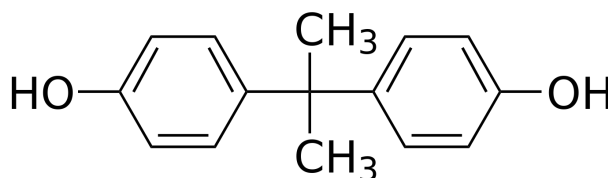


Figure 24 : Structure chimique du Bisphénol A

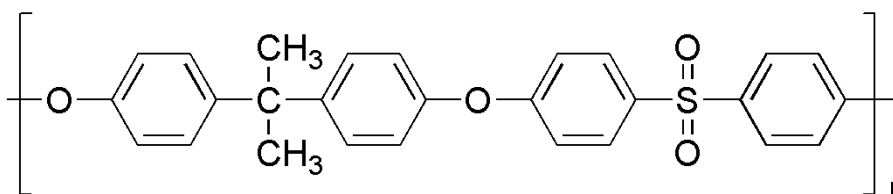


Figure 25 : Structure chimique des polysulfones

- Les phtalates sont très présents comme plastifiants dans les PVC des revêtements d'intérieur (meubles et sols), laques, vernis, parfums, dispositifs médicaux (poches, gants, cathéters), jouets, colles, encres, dans les produits pharmaceutiques et cosmétiques, les adhésifs ou les câbles électriques. Nous

sommes donc très exposés et de façon diverse à celui-ci, avec une production mondiale de plus de 3 millions de tonnes par an. (4)

Parmi eux, le DEHP (phtalate de bis(2-éthylhexyle)) est le plus fréquent, mais on trouve aussi le phtalate de diéthyle, le phtalate de dihexyle ou le phtalate de dicyclohexyle etc. (figure 26)

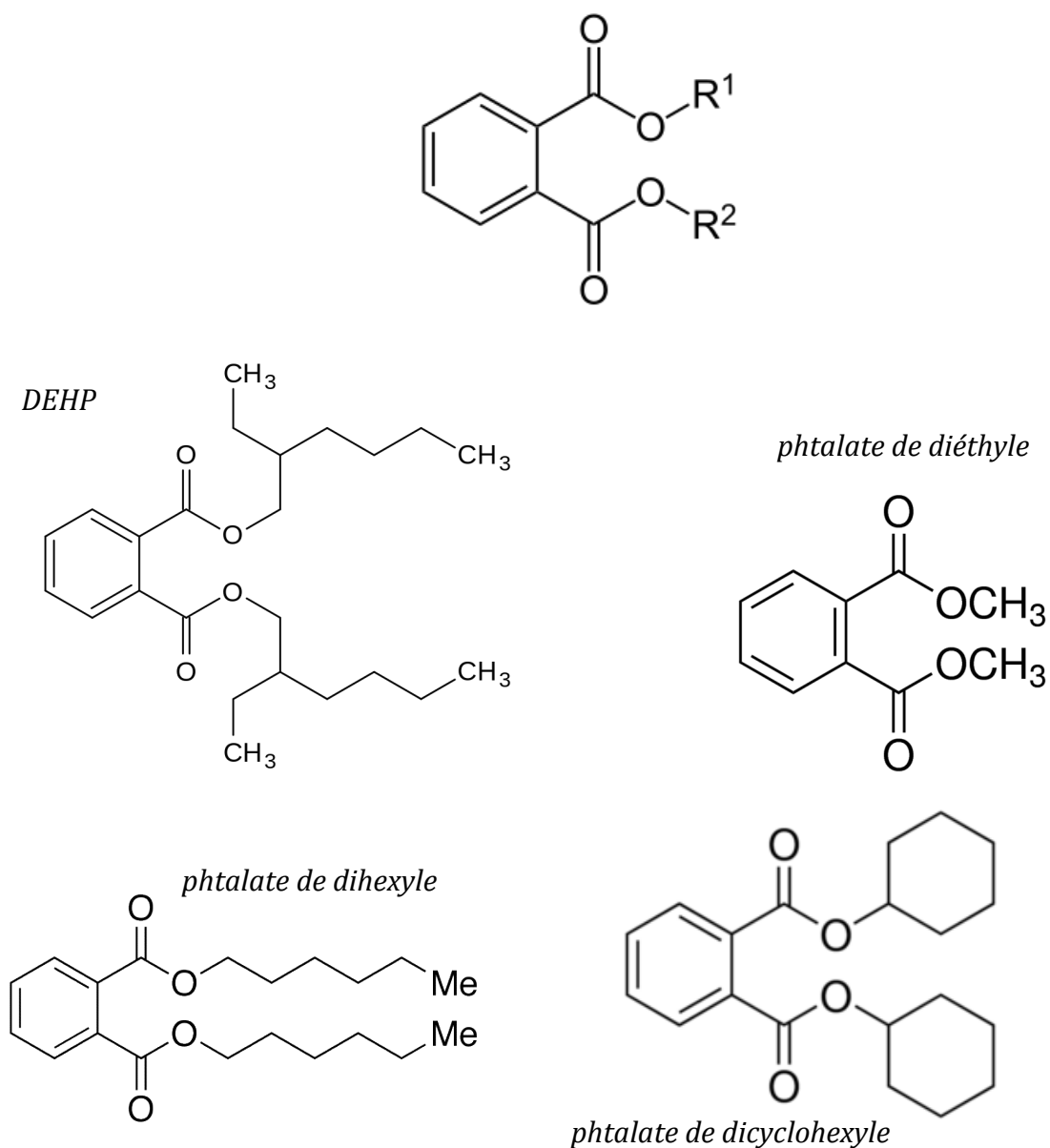


Figure 26 Structure générale des phtalates et de certains composés

- Les émissions des alkylphénols et autres dérivés phénoliques proviennent quant à elles des polystyrènes, des résines plastiques et des détergents et produits

d'hygiène dans lesquels ils sont utilisés comme tensioactifs. (13) Parmi eux, le principal composé suspecté est le nonylphénol (figure 27).

En période hivernale et milieu urbain, on remarque une hausse des HAP (hydrocarbures aromatiques polycycliques) par rapport aux alkylphénols liée aux chauffages domestiques. (13)

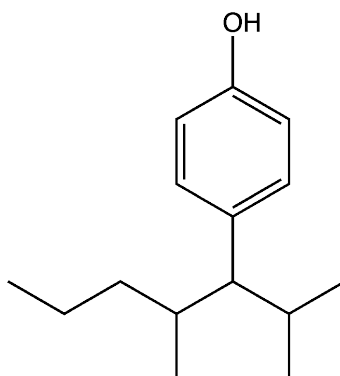


Figure 27 : Structure chimique du nonylphénol

B. 5) Les principes actifs en thérapeutique et autres substances utilisées dans le domaine de la santé

- Le diéthylstilbestrol (DES) (figure 28) est l'exemple le plus marquant des effets d'une exposition aux perturbateurs endocriniens lors d'une période de vulnérabilité dans le développement humain. Il a été commercialisé et prescrit dans la prévention des fausses couches spontanées et menaces d'accouchements prématurés de 1947 à 1971 avant d'être retiré du marché. (4) Il est toujours commercialisé dans le traitement du cancer de la prostate.

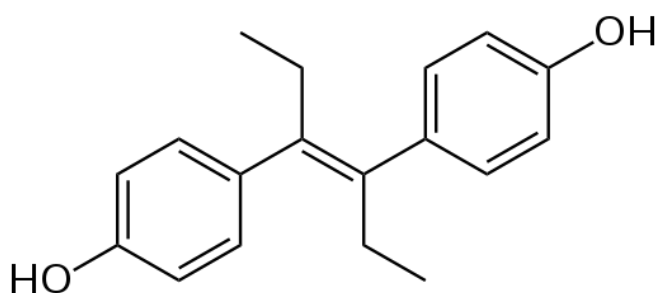


Figure 28 : Structure chimique du distilbène

- Les contraceptifs oraux et traitements hormonaux de l'infertilité avec l'éthinylestradiol (figure 29) font bien sûr partie des perturbateurs endocriniens de par leur action pharmacologique, bien que cet effet ne soit pas celui escompté.

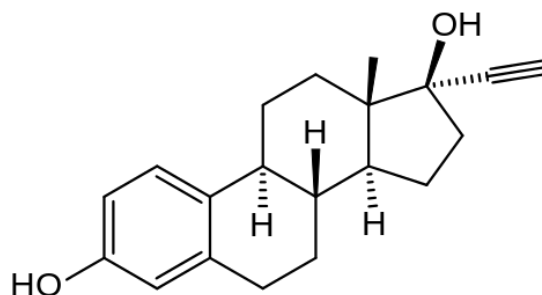


Figure 29 : Structure chimique de l'éthinylestradiol

- Certains filtres UV utilisés dans les formulations des cosmétiques sont suspectés d'être perturbateur endocrinien, tel que le 2-ethyl-hexyl-5-méthocinnamate ou le benzophénone-1 à -3 etc (figure 30), ou encore des parfums (méthylsalicylate).

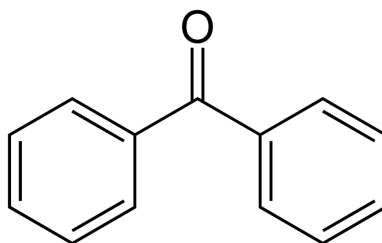


Figure 30 : Structure chimique des benzophénone

- Les traitements des cancers hormono-dépendants sont aussi considérés comme perturbateurs endocriniens, par exemple le tamoxifène (figure 31) qui par son mécanisme d'action agit sur les récepteurs aux estrogènes dans le traitement du cancer du sein.

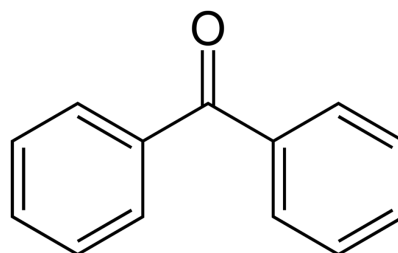


Figure 31 : Structure chimique du tamoxifène

III. Voies d'exposition

Les perturbateurs endocriniens sont présents de façon ubiquitaire dans l'environnement, l'Homme peut y être exposé par diverses voies : voie orale, voie aérienne, voie cutanée ou durant son développement par passage trans-placentaire.

Ces substances passent dans le tissu adipeux, la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire si elles sont lipophiles ou circulent dans le sang liées à des protéines de transport. Leur élimination est soit urinaire soit fécale suite à une détoxification hépatique généralement par oxydation. Ces mécanismes d'élimination font l'objet d'une variabilité interindividuelle et d'une évolution selon l'état physiologique de l'individu et son stade de développement notamment avec une exposition *in utero* du fœtus.(5)

En plus de cette exposition aux perturbateurs endocriniens en population générale, il existe une exposition additionnelle par le contexte professionnel : agriculture et produits phytosanitaires, industrie pharmaceutique et dérivés hormonaux, industrie chimique et plastifiants. Cette population doit être formée et informée du risque auquel elle est exposée afin d'avoir les gestes et moyens de protection adaptés.

Nous allons décrire ci-après les différentes voies d'exposition, bien que celles-ci ne soient exclusives l'une de l'autre, en effet pour le bisphénol A par exemple nous sommes exposés à la fois par voies orale, cutanée et respiratoire comme on peut le voir en figure 32.

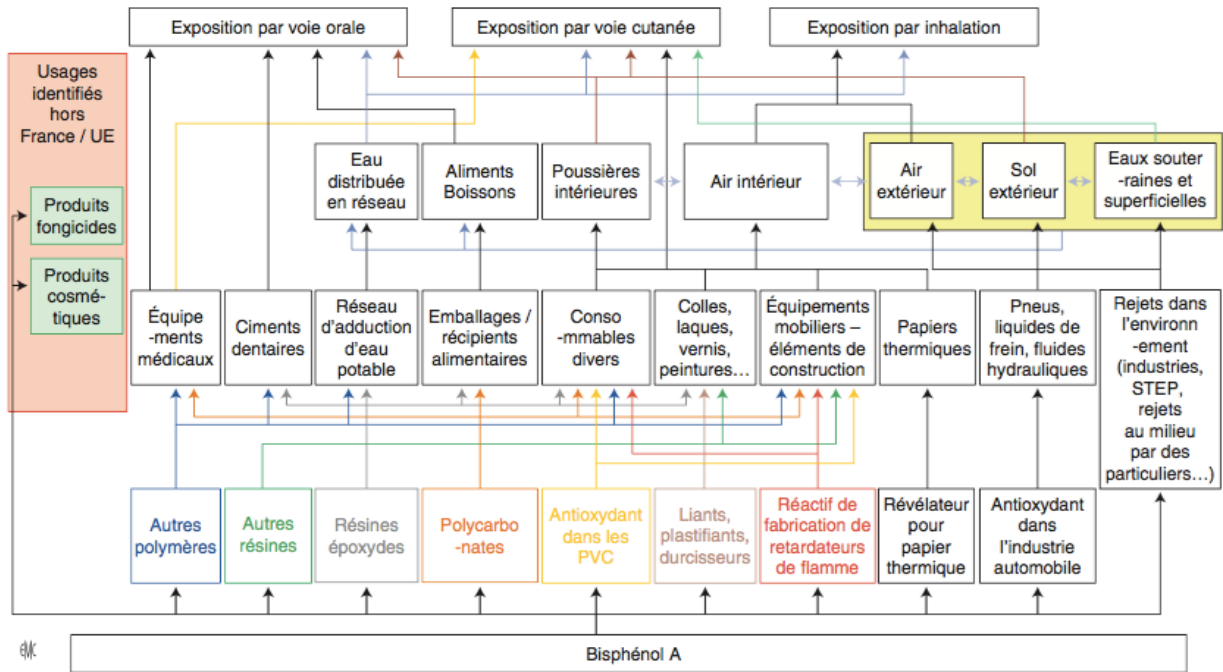


Figure 32 : Schéma conceptuel d'exposition au bisphénol A (14)

A. Exposition orale

Notre alimentation est composée de nombreuses molécules de grande taille, qui seront dégradées par la digestion en nutriments. Le risque ici réside dans les molécules de bas poids moléculaires capables de diffuser facilement et ayant des analogies structurales avec nos stéroïdes naturels qui seront donc susceptibles de perturber notre physiologie endocrinienne.

L'exposition par voie orale provient de notre alimentation via l'ingestion des aliments et des boissons. Cette exposition provient de deux sources, directe ou indirecte :

- contamination directe liée au mode de culture, à la composition de l'aliment en lui-même,
- contamination indirecte liée aux emballages alimentaires et aux procédés de cuisson et de préparation.

A. 1) Contamination aquatique

La contamination aquatique a des sources diverses : eaux pluviales, rejets industriels, épandages sur culture, eaux usées, stations d'épuration, ruissellement. (13) Ainsi les phtalates, le BPA, les parabènes, des cyanures et de l'AMPA (acide amino méthyl phosphorique) sous le terme général de micropolluants ont été décelé à des concentrations supérieures au seuil de préoccupation (0,1µg/l) dans les eaux de surfaces et les eaux souterraines. (6) (15)

Cette contamination aquatique est fréquemment évoquée. Elle concerne à la fois une contamination directe de l'Homme par la consommation d'eau potable issue de notre environnement mais aussi indirecte notamment par la déversement des eaux usées ou l'épandage des boues qui ressortent de nos stations d'épuration et contaminent ainsi potentiellement notre environnement.

- La contamination de l'eau potable a été étudiée par l'ARS dans les Deux-Sèvres chez les femmes enceintes. Les résultats ont révélé que 37% des 11 446 couples mère-enfant étaient exposées aux pesticides par le biais de l'eau potable. (16)
- La contamination des eaux usées est quant à elle dépendante des traitements d'épuration réalisés sur celles-ci. Cette contamination aquatique transparait lors de son usage en agriculture et au sein de notre environnement. Pour cela, des études ont été réalisées afin d'évaluer l'action des traitements d'épuration des eaux usées par l'étude de la contamination des effluents urbains en PCB, DDT et lindane. Des prélèvements et analyses ont été réalisés avant et après traitement d'épuration à Toulon et Morlaix. La station d'épuration de Toulon procède par traitement de décantation, alors que dans celle de Morlaix sont appliqués des traitements biologiques par boues activées (dégradation bactérienne), permettant ainsi de comparer les taux d'abattement selon la méthode.

Les fourchettes de concentrations pour les PCB allaient de 0,05 à 0,44 µg/l et de ≤0,02 à 0,24 µg/l pour le DDT et le lindane. Les résultats de cette étude ont montré des taux d'abattelements différents selon les substances. En effet, les substances présentes préférentiellement dans les particules comme le PCB et le DDT sont éliminées de 33 à 78% lors d'un traitement épuratif primaire, et à plus

de 90% lors d'un traitement secondaire. Alors que les concentrations en lindane, qui est un composé plus soluble, peu volatil et non-adsorbé par les particules, semblent être peu affectées par les traitements d'épuration avec un taux d'abattement de 12% quel que soit le type de traitement épuratif. (17)

Notre traitement épuratif est donc efficace sur certaines substances mais pas sur toutes selon leurs caractéristiques physico-chimiques.

A. 2) Contamination des aliments

Concernant la contamination des aliments, des plans de contrôles et de surveillance dont les EAT (études de l'alimentation totale) sont régulièrement réalisés selon une méthode standardisée de l'OMS et de l'EFSA (European Food Safety Authority). Les EAT détectent les substances présentes dans l'alimentation à l'état fini, afin d'être au plus proche de la consommation effective. Certaines sont effectuées chez la femme enceinte telle la cohorte EDEN. (6) Deux grandes campagnes ont pour l'instant été réalisées : EAT1 en 2000 et EAT2 en 2006. Les résultats de l'EAT2 dans la cohorte EDEN ont été comparés à ceux de l'EAT1 et ont montré une bonne maîtrise globale du risque sanitaire par la mise en place de mesures visant à la diminution de la consommation en grande quantité d'un petit nombre d'aliments (notamment les aliments riches en matières grasses ayant été en contact avec des matériaux contenant des phtalates et/ou du BPA). (18) La contamination de l'alimentation des enfants de moins de 3 ans est elle aussi à l'étude à travers la troisième campagne de mesure menée par l'ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) : EATi. Celle-ci a étudié l'exposition à près de 670 substances, 16 substances ont montré des taux inquiétants par rapport aux valeurs toxicologiques de référence parmi elles certains perturbateurs endocriniens. (19) Il s'agit notamment des furanes, de l'acrylamide, des PCB, de certaines mycotoxines ou de la dioxine PCDD. (20)

Dans le domaine de la périnatalité, des études sont aussi réalisées sur des prélèvements de lait maternel auprès des lactariums.

B. Exposition cutanée

Cette exposition concerne les substances en contact avec notre peau et nos muqueuses (urogénitale et oculaire, la muqueuse digestive se référant à l'exposition orale et la muqueuse pulmonaire à l'exposition respiratoire).

L'une des expositions par cette voie percutanée est celle au BPA. Elle est liée au contact avec les tickets thermiques et concerne particulièrement une exposition professionnelle. Une inquiétude est donc présente concernant les femmes enceintes parmi les professions concernées telles que les hôtesses de caisse. C'est pourquoi une étude a été demandée par l'ANSES pour réaliser des dosages urinaires de BPA sur les femmes en âge de procréer, dans le but de confirmer ou d'infirmer une exposition effective interne. Néanmoins, le niveau de confiance des résultats de cette étude a été jugé « limité » par les experts. (21)

Il y a aussi contamination cutanée notamment avec le contact avec des nombreux cosmétiques. L'industrialisation a exponentiellement augmenté l'offre des produits en contact avec notre peau : produits d'hygiène, hydratants, parfums, masques, maquillage, vernis etc.

C. Exposition par les voies respiratoires

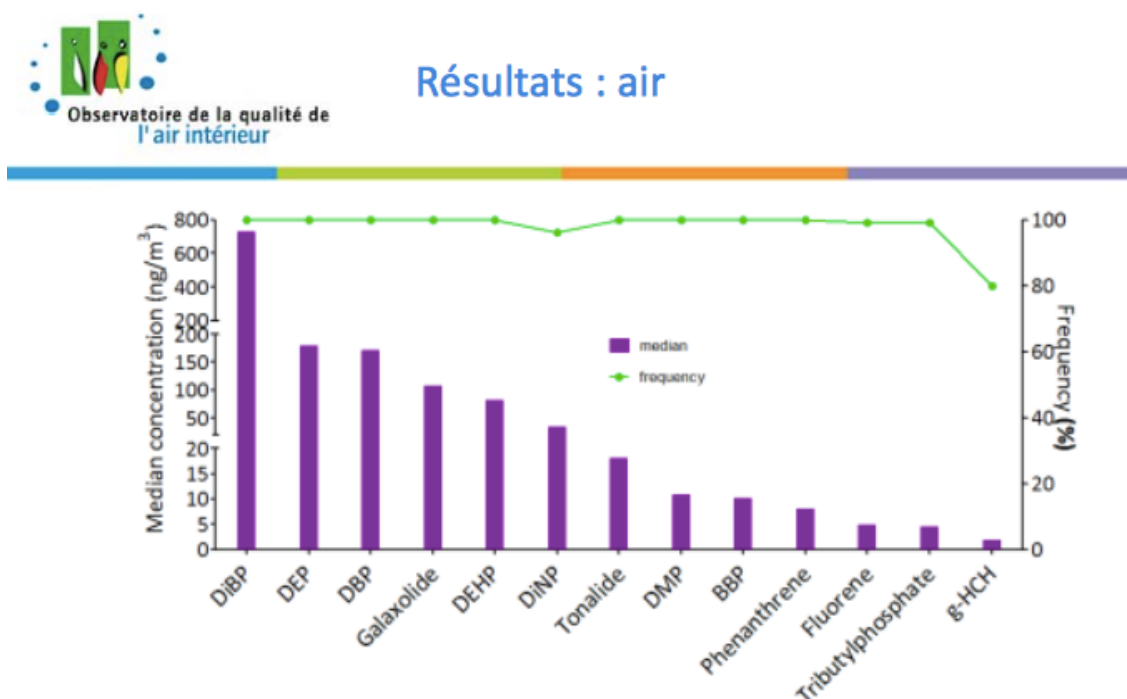
De nombreux composés volatils sont émis dans l'air ambiant notamment suite aux activités industrielles humaines, aux produits de consommation courante (cosmétiques, produits ménagers, matériaux de construction, peintures etc).

La voie de contamination respiratoire n'est pas à négliger face à celle orale, elle résulte de phénomènes de combustion ou de volatilisation passive.

On retrouve ces substances à plus de 90% à l'état gazeux au sein de notre air intérieur. L'inhalation, de même que l'ingestion de particules en suspension, est quant à elle plus minoritaire, en particulier dans l'air intérieur par rapport à l'air extérieur.

Pour les phtalates, c'est le DEHP qui est retrouvé fréquemment et en forte concentration dans les poussières sédimentées, alors qu'il s'agit du DiBP qui est présent dans la phase gazeuse de l'air des logements. (6)

Des études ont été réalisées par l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) dans lesquelles des prélèvements ont été effectués dans 30 écoles maternelles et élémentaires autour de Rennes afin de doser les concentrations en polluants, dont certains sont perturbateurs endocriniens. Les résultats chiffrés sont détaillés figures 33 et 34. Ceux-ci révèlent une forte contamination de l'air et des poussières en phtalates avec notamment un taux élevé en DiBP (diisobutyl phthalate) comme mentionné précédemment mais aussi dans les poussières en DEHP, principal métabolite des phtalates.

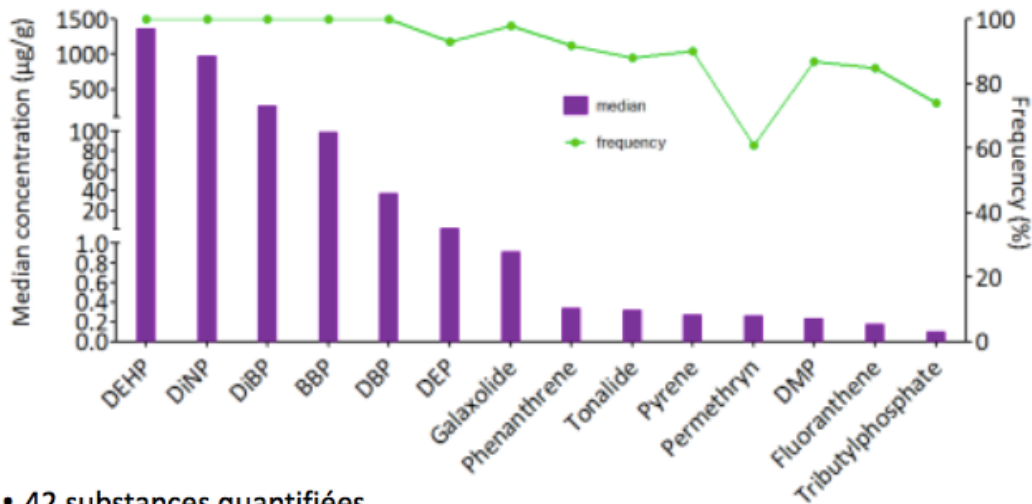


- 38 substances quantifiées
- 13 substances avec une concentration médiane > 1 ng/m³ (fréquence de détection > 80 %)
- DiBP, DEP, DBP, galaxolide, DEHP et DiNP: médiane > 50 ng/m³
- DiBP : médiane > 700ng/m³

Figure 33 : Concentrations médianes par polluants au sein des prélèvements d'air (22)



Résultats : poussières (aspirateur)



- 42 substances quantifiées
- 14 substances avec une concentration médiane > 0,1 µg/g
- DEHP, DiNP, DiBP, BBP et DBP : médiane > 5µg/g
- DEHP : médiane > 1mg/g

Figure 34 : Concentrations médianes par polluants au sein des prélèvements de poussières (22)

Les concentrations sont 10 à 20 fois supérieures dans l'air intérieur que dans l'air extérieur par manque d'aération et par la multiplicité des sources présentes. On note une variation selon les saisons de leurs concentrations en milieu urbain liée notamment au chauffage en hiver pour l'air intérieur. En revanche, l'air extérieur est plus sensible aux variations de la température ambiante, les volatilisations passives étant plus importantes en période estivale. (13)

En plus de la contamination par les émissions des matériaux dans l'air intérieur de l'habitation, il faut aussi incriminer certains composants de la fumée du tabac : le benzopyrène, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et le cadmium. (5)

D. Exposition du fœtus et du nouveau-né

Une des voies d'expositions aux perturbateurs endocriniens fait appel au passage à travers la barrière placentaire. Le fœtus est potentiellement exposé *in utero* aux substances de l'environnement maternel. Ce placenta est l'interface entre la mère et le

foetus, il joue pour le fœtus un rôle protecteur, nutritif, immunologique, endocrine, excréteur etc. Néanmoins, malgré son rôle protecteur, il existe un passage des xénobiotiques à travers le placenta qui peut avoir lieu selon différents mécanismes de transport membranaire :

- Diffusion passive : sans spécificité de substrat, non saturable → molécule non ionisée, libre, de bas poids moléculaire,
- Diffusion facilitée : transporteur spécifique, saturable, sans consommation d'énergie,
- Transport actif : transporteur spécifique, saturable, consommation d'énergie,
- Pinocytose : repli membranaire sur le domaine extracellulaire.

Selon les caractéristiques physico-chimiques d'une substance, celle-ci peut passer la barrière placentaire par le biais d'un ou plusieurs de ces mécanismes.

Par exemple, certaines de ces substances perturbatrices endocriniennes sont lipophiles et sont donc retrouvées dans le lait maternel, le liquide amniotique ou le sang de cordon par diffusion passive à partir de la circulation sanguine maternelle. De plus, certaines substances sont persistantes et s'accumulent dans le tissu adipeux, pouvant être relâchées par la femme enceinte lors de la grossesse ou de l'allaitement lorsque ce tissu est mobilisé. (1)

Le fœtus est particulièrement sensible à cette exposition trans-placentaire. En effet, c'est entre la 7^{ème} et 13^{ème} semaine de grossesse qu'a lieu l'organogénèse de l'appareil reproducteur, une exposition *in utero* dans ce laps de temps représente une vulnérabilité plus importante pour le développement et la régulation des différents systèmes endocriniens.

- Une étude nommée Hibiscus a été réalisée en Guadeloupe entre 2003 et 2004. Elle a suivi 115 femmes enceintes afin d'évaluer leur exposition à la chlordécone. Celle-ci a été retrouvée dans 90% des prélèvements de sang maternel et dans 40% de prélèvements de lait maternel, ainsi que dans plusieurs prélèvements de sang de cordon (figure 35). (23)

	Concentration en chlordécone
Sang maternel	3,4 µg/L
Sang de cordon	2,1 µg/L
Graisse sous-cutanée abdominale maternelle	43,4 ng/g de lipide
Lait maternel	24,1 ng/g de lipide

Figure 35 : Concentration en chlordécone selon la matrice biologique (23)

- Le BPA est lui aussi retrouvé dans les tissus fœtaux (liquide amniotique, sang de cordon ombilical) à des concentrations similaires à celles présentes chez la mère. (24) Des concentrations importantes ont été détectées dans le liquide amniotique, avec des prélèvements entre la 15 et 18^{ème} semaine de gestation, à 8,3 ng/mL contre 2,2 ng/mL dans le sérum fœtal (figure 36). (25)

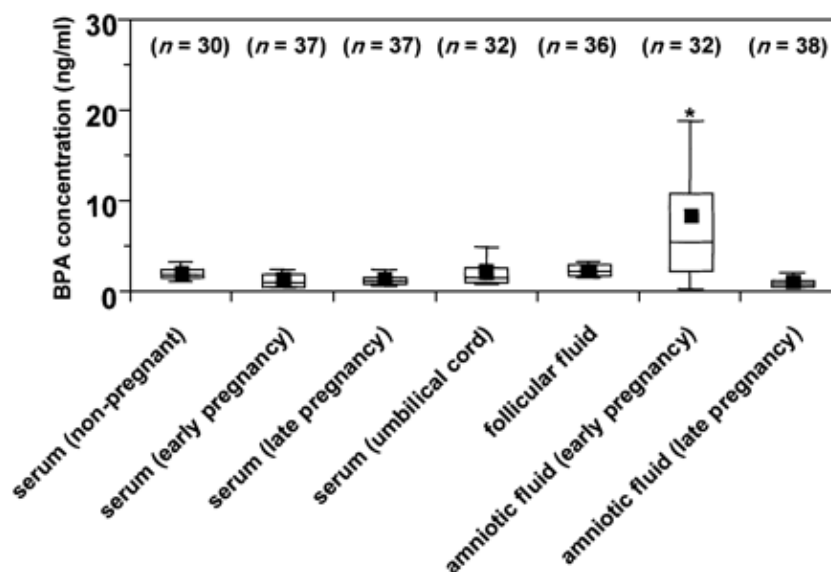


Figure 36 : Dosages du BPA dans les fluides corporels maternels et fœtaux (25)

- C'est aussi le cas des polychlorobiphényles et des polychlorobenzodioxines qui passent la barrière placentaire et s'accumulent au niveau sanguin chez le fœtus du fait d'un déficit métabolique. (24)

- Les retardateurs de flamme polybromés font aussi l'objet d'une contamination mère-enfant par passage de la barrière placentaire mais aussi par passage dans le lait maternel du fait de leur importante lipophilie. Ceux-ci s'accumulent dans le tissu

adipeux puis sont excrétés lors de la mobilisation du tissu notamment lors de l'allaitement maternel. (24)

Il n'y a pas que le lait maternel qui est source d'exposition, les laits infantiles sont aussi contaminés via les expositions de la vache mais aussi via les procédés de production industrielle et l'emballage qui les contiennent. (26)

De plus, dans le cas des enfants nés prématurés, l'utilisation importante de perfuseurs et de dispositifs de nutrition dans leurs premières semaines de vie est une forte source d'exposition aux phtalates. (27)

IV. Mécanisme d'action général des perturbateurs endocriniens

Le système endocrinien de l'organisme humain est constitué de glandes : les ovaires, les testicules, le pancréas, la thyroïde, l'hypophyse etc.

Ces glandes sécrètent des hormones qui se retrouvent dans le sang puis atteignent leur(s) organe(s) cible(s) et se fixent au niveau cellulaire à des récepteurs spécifiques, déclenchant ainsi la transcription de gènes cibles et régulant de multiples systèmes : l'appareil reproducteur, le sein, le cerveau, l'axe hypothalamo-hypophysaire, l'os, le muscle, la peau ...

Les perturbateurs endocriniens peuvent agir à chaque étape de ce processus de la biosynthèse des hormones à l'effet de transcription et traduction génomiques (figure 37).

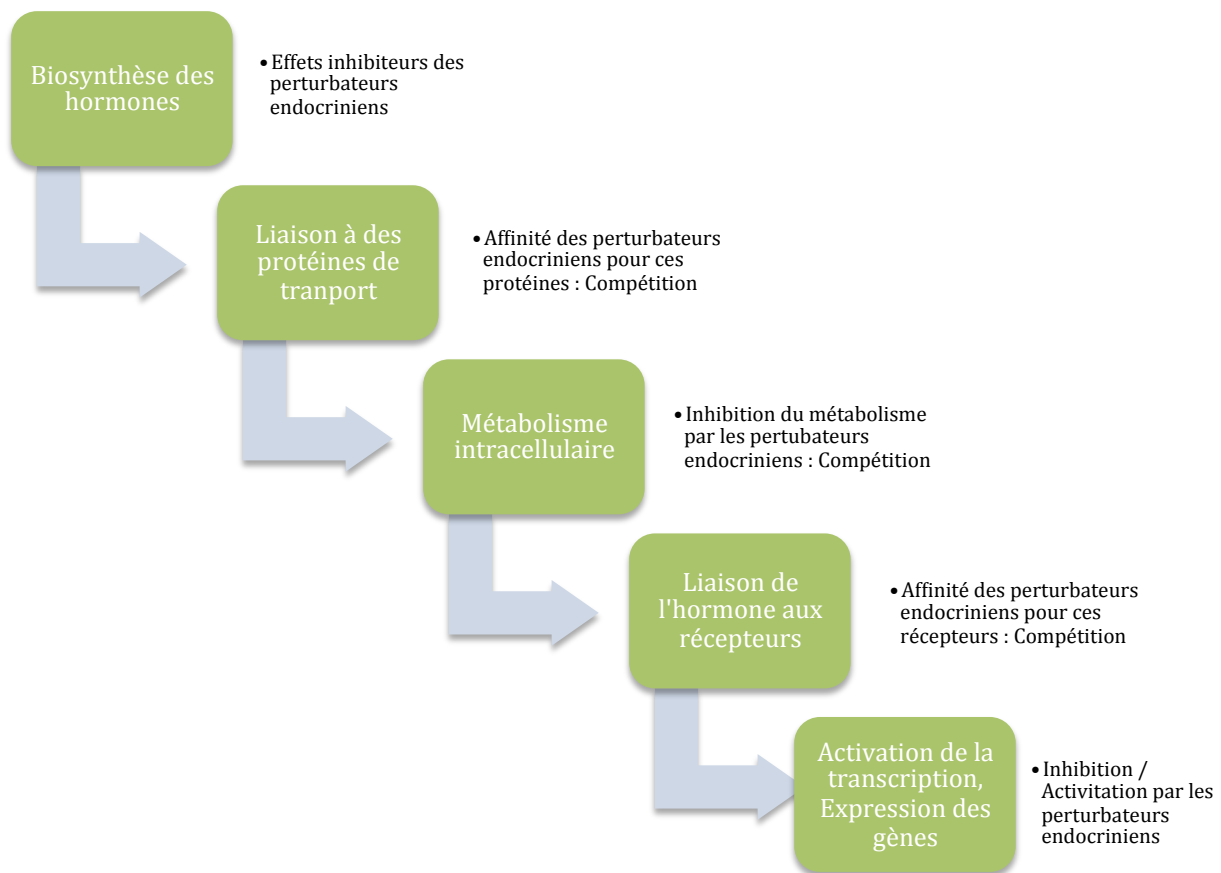


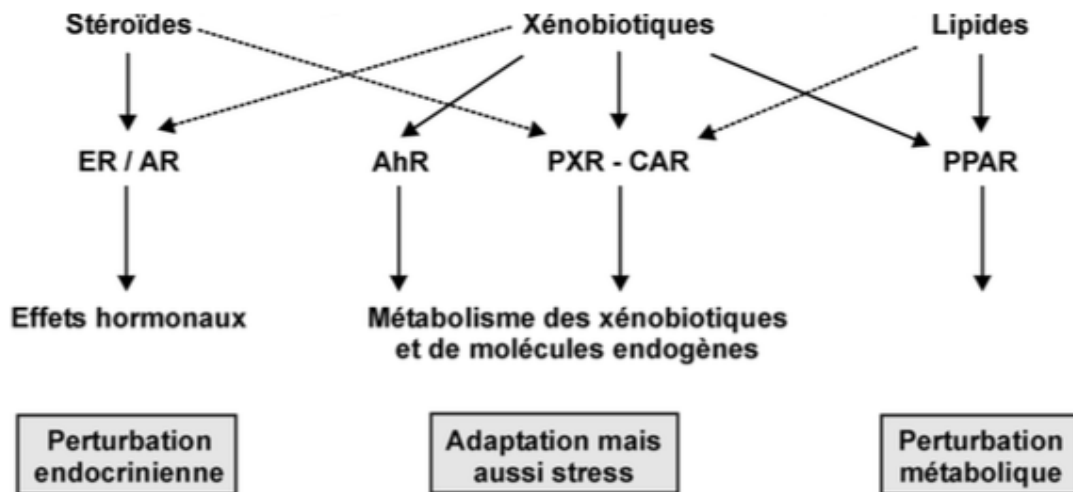
Figure 37 : Mode d'action général des perturbateurs endocriniens

L'action des perturbateurs endocriniens se fait :

- soit directement par leur **liaison aux récepteurs du système de régulation physiologique** (récepteurs stéroïdiens, non stéroïdiens ou PPAR γ). Ils induisent donc une activation par mimétisme de l'hormone ou un blocage par antagonisme ou par compétition. Bien qu'ils se fixent sur les récepteurs aux hormones naturelles, ils peuvent avoir des effets totalement différents de celles-ci. En effet, leur affinité peut être différente selon les isoformes de l'hormone et de ses récepteurs. Par exemple, le BPA se liera préférentiellement aux récepteurs alpha aux estrogènes alors que les phyto-estrogènes plutôt aux récepteurs bêta. (28)
- Soit ils agissent indirectement **en impactant l'action de nos propres hormones** naturelles via une modification de leur production, de leur transport, de leur élimination ou de leur régulation : inhibition de l'enzyme entrant en jeu dans la synthèse, inhibition du catabolisme, compétition avec le transporteur hormonal (SHBG, transthyrétrine) etc. (1)

L'action la plus fréquente des perturbateurs endocriniens semblent être celle passant par l'intermédiaire de la fixation à un récepteur nucléaire. Les récepteurs nucléaires sont des éléments centraux dans les systèmes de régulation de l'organisme notamment dans la prolifération cellulaire, l'apoptose, la différenciation, l'homéostasie, le métabolisme etc. Leur activation déclenche la mise en route de la machinerie cellulaire de transcription et traduction des gènes en protéines.

Les récepteurs sur lesquels les perturbateurs endocriniens peuvent se fixer sont de deux types : les récepteurs aux substances endogènes et les récepteurs aux xénobiotiques. Un même perturbateur endocrinien peut interagir avec plusieurs récepteurs (figure 38).



ER : récepteur aux œstrogènes ; AR : récepteur aux androgènes ; PPAR : récepteur au proliférateur de peroxydase activé ; AhR : récepteur à l'aryl hydrocarbure ; PXR : *pregnan X receptor* ; CAR : *constitutive androstane receptor*

Figure 38 : Les différents récepteurs sur lesquels peuvent se lier les perturbateurs endocriniens (29)

Les deux types de récepteurs impliqués dans la perturbation endocrinienne sont :

- a) soit ceux connus pour coder des éléments responsables de la régulation de l'expression d'un ou de plusieurs gènes de la même manière que les hormones naturelles endogènes. On y trouve les récepteurs aux estrogènes ER α et ER β , aux androgènes AR, les récepteurs activés par les inducteurs de la prolifération des peroxydases PPAR α , β , et γ , les récepteurs aux glucocorticoïdes, les récepteurs aux hormones thyroïdiennes TR α et TR β , etc. (30)

Ce type de mode d'action est présenté en figure 39 pour les phtalates lors de leur action sur les récepteurs PPAR α et en figure 40 pour les pesticides organochlorés lors de leur action sur les ER. (9)

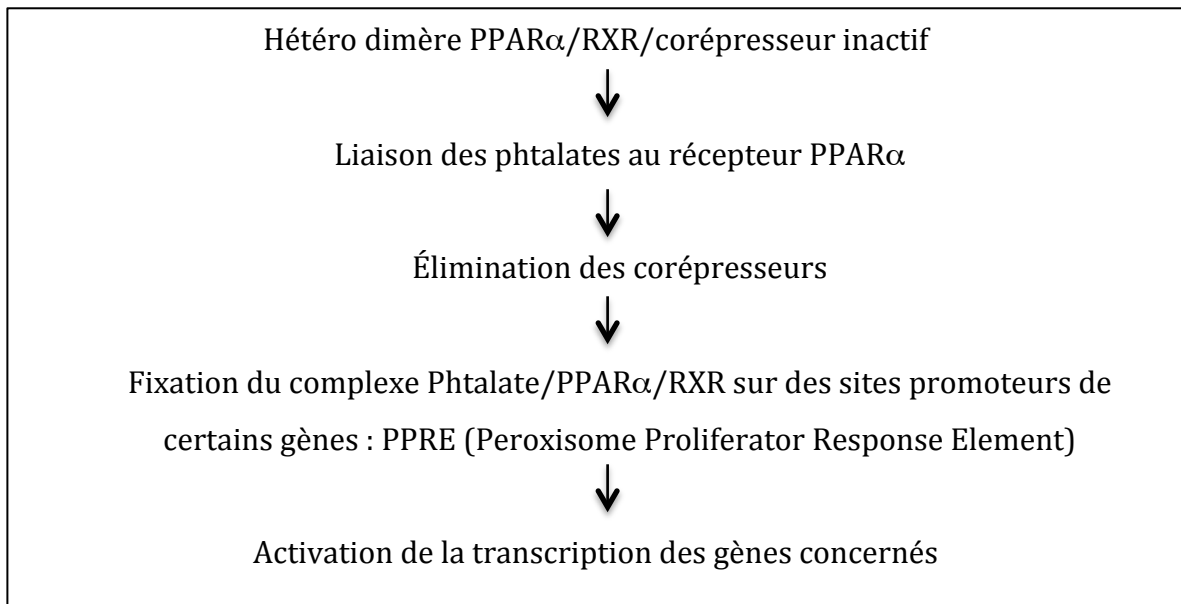


Figure 39 : Mode d'action des phtalates sur les PPAR α

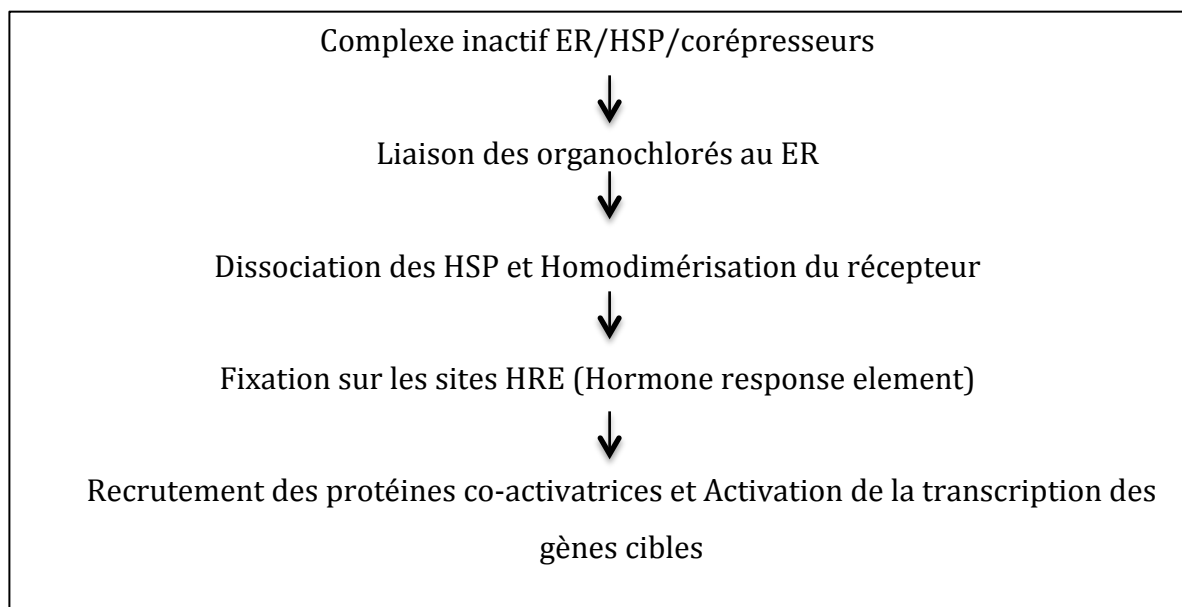


Figure 40 : Mode d'action des pesticides organochlorés sur les ER (HSP : protéine chaperon de choc thermique)

- b) soit ceux dits « orphelins » ou aux xénobiotiques car ils n'ont pas d'action ni de ligand naturel spécifique connu à ce jour. Leur nombre est très important, certains ont été identifiés comme interagissant avec les perturbateurs endocriniens : le récepteur aryl hydrocarbon AhR à la dioxine, le récepteur assimilé aux estrogènes ERR, le récepteur aux androstanes CAR, le récepteur aux xénobiotiques PXR, etc.

Le Ahr a été bien étudié et est souvent décrit dans l'action des perturbateurs endocriniens. Il a historiquement été décrit comme récepteur de « détoxification » permettant l'élimination des xénobiotiques, néanmoins il a été montré par la suite que certains métabolites étaient d'autant plus réactifs et toxiques. La toxicité de la liaison au AhR dépend donc de la nature du ligand. (31)

Le mode d'action des dioxines par fixation sur le AhR est décrit en figure 41 et figure 42.

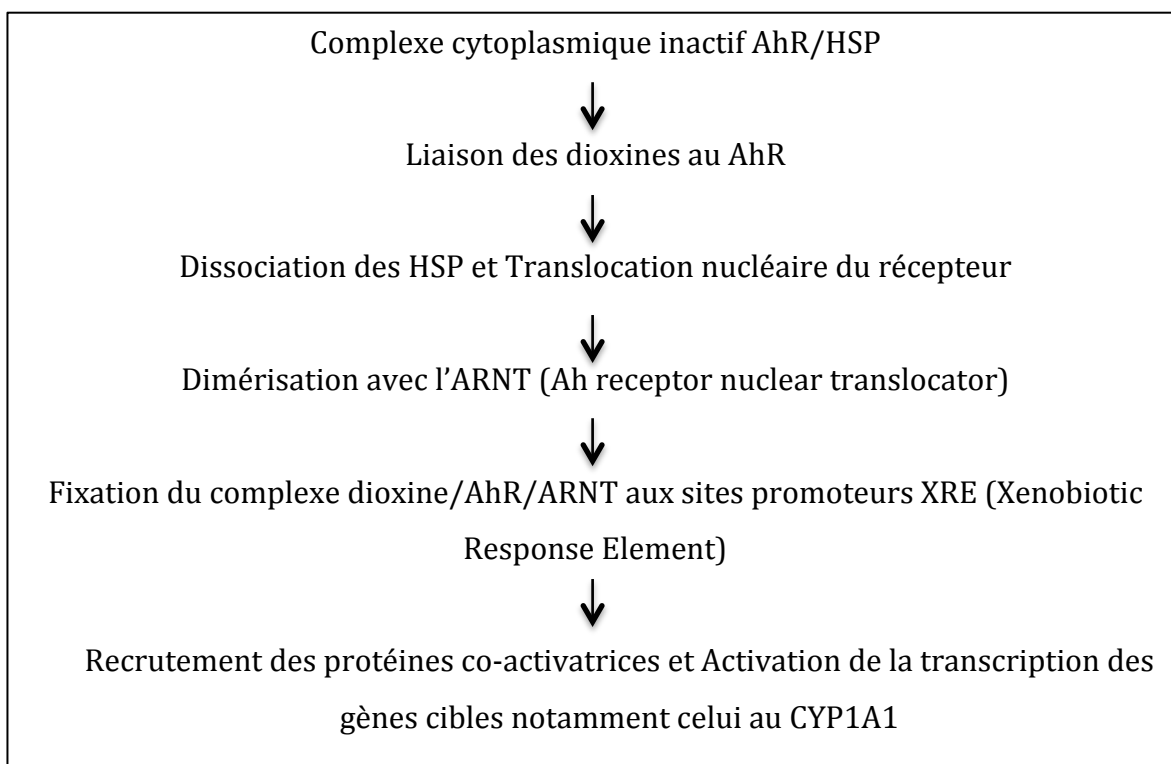


Figure 41 : Mode d'action des dioxines sur le AhR (9)

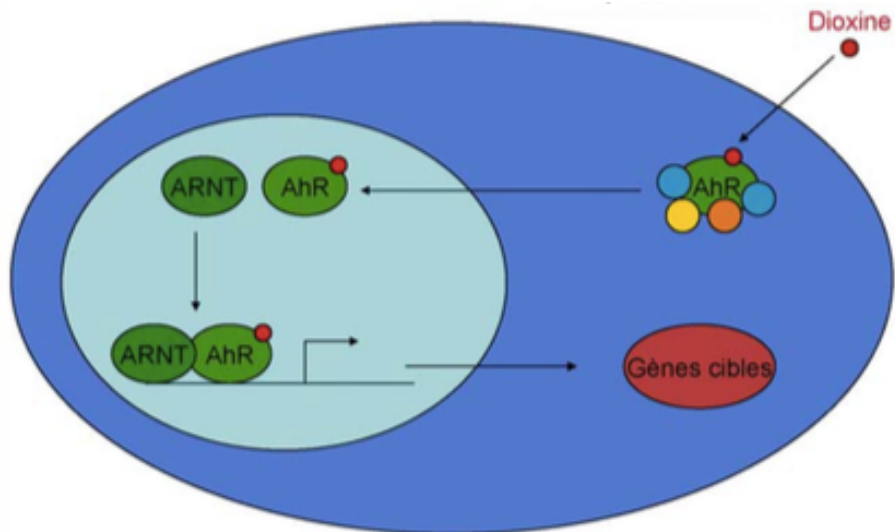


Figure 42 : Schématisation de la voie de signalisation du AhR (31)

Concernant cette action par liaison avec des récepteurs, il a été démontré que leur simple affinité *in vitro* aux récepteurs n'est pas transposable pour prédire leurs effets avérés. Leur interaction avec le récepteur peut ne pas avoir un effet signalétique direct mais une modification conformationnelle du récepteur changeant son fonctionnement (modification du co-récepteurs, du signal intracellulaire) et que leur action peut être différente selon la cellule et son type. (4)

V. Particularités de l'analyse des perturbateurs endocriniens

La recherche sur les perturbateurs endocriniens est en plein essor depuis une dizaine d'années. Néanmoins, l'état des connaissances sur ceux-ci est encore loin d'être satisfaisant car le monde scientifique fait face à des difficultés analytiques. En effet, la découverte des perturbateurs endocriniens a amené à un changement du paradigme sur les effets toxiques d'une molécule.

Ces difficultés sont liées à plusieurs facteurs dans l'analyse des effets perturbateurs endocriniens :

- **Multiplicité des sources d'expositions** : Tout d'abord, un individu est exposé à une même substance par le biais de multiples sources. Une substance étant présente à différentes concentrations dans différents milieux (alimentaires, objets, air, etc), l'identification et la caractérisation de l'exposition en sont compliquées. C'est pourquoi afin de pallier aux difficultés liées aux sources diverses, le plus pertinent est d'avoir recours au dosage de bio-marqueurs d'imprégnation. (6)
- **Impact clinique sur le long terme** : De plus, cette exposition à bas bruit s'étend sur de nombreuses années, tout au long de la vie de l'individu. Il est donc difficile de reproduire ce long terme lors des études car il peut y avoir un temps de latence élevé : leurs effets sur le système endocrinien ne sont pas forcément immédiats et les impacts moléculaires et cliniques ne sont parfois quantifiables que de nombreuses années après l'exposition.
- **Modifications épigénétiques** : Les effets peuvent parfois ne pas se déceler sur l'individu exposé mais sur ses descendants. Il s'agit là d'effets trans-générationnels par un mécanisme suspecté de modifications épigénétiques de l'ADN. Ces modifications épigénétiques font appel à la régulation de l'expression des gènes, sans modification de la séquence en elle-même. Celles-ci ont un caractère héréditaire (par mitose ou par méiose). Elles impliquent notamment une modification de la structure de la chromatine, une action sur l'acétylation des histones et de la chromatine, une

hyperméthylation de l'ADN (entraînant une suppression de l'expression du gène) ou inversement une hypométhylation de l'ADN, une action par les microARN régulant la traduction des ARN en protéines etc. (11) Lorsque ces modifications concernent les cellules de la lignée germinale, celles-ci ont alors un caractère héréditaire sans exposition additionnelle nécessaire.

- **Relations dose-effet non monotoniques :** De plus, les effets d'une même substance sont différents selon son taux de concentration. En effet, les perturbateurs endocriniens n'ont pas des effets qui évoluent de façon linéaire en fonction de leurs concentrations. C'est pourquoi les études toxicologiques classiques de toxicité aiguë ne sont pas significatives. Les concentrations sont infimes de l'ordre du nano grammes/L, et ce sont à ces concentrations que les impacts néfastes sur la santé humaine sont suspectés. Pour le système endocrinien, ce n'est pas forcément la dose qui fait le poison, la réponse n'étant pas monotone. Les effets à faibles doses peuvent être supérieurs à ceux observés à fortes doses. Les courbes dose-effet observées *in vitro* sont dites « non-monotoniques » et présentent différents profils : en U, en U inversé, à plusieurs U, etc. (figure 43) (4) De ce fait, les effets de la molécule ne peuvent pas être anticipés à partir de données collectées sur une concentration précise.

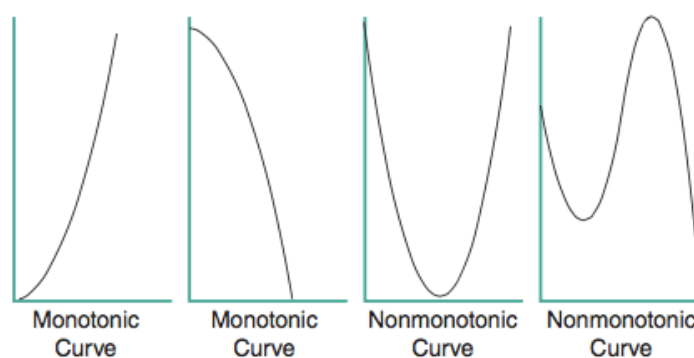


Figure 43 : Exemples de courbes monotoniques et non monotoniques (4)

- **Effet cocktail :** Puis chaque personne est exposée à de nombreuses substances au sein de son environnement. Celles-ci peuvent avoir le même effet et agir de façon synergique ou agir totalement différemment lorsqu'elles sont mélangées, on parle « d'effet cocktail ». Chaque individu possède son exposome, conditionné par la

somme des expositions environnementales auxquelles il a été exposé depuis sa conception jusqu'à la fin de sa vie, cet exposome déterminera en partie son état de santé. Même lorsque l'on connaît les effets d'une substance déterminée, ceux-ci peuvent différer lorsque cette même substance est en présence d'autres, par effet de mélange.

- **Fenêtre de vulnérabilité** : Enfin, pour une même exposition, l'impact sur la santé humaine peut être différent en fonction du moment d'exposition à la substance dans le développement physiologique de l'organisme. En effet, nous avons mis en évidence des « fenêtres d'exposition ou de sensibilité » où l'on est plus sensible à l'action des perturbateurs endocriniens, principalement durant la périnatalité (de la conception jusqu'aux 2 ans de l'enfant) mais aussi durant la puberté. Ces fenêtres font appel à une plus grande sensibilité car l'impact d'une exposition sera plus grand lors de toutes les phases du développement de l'organisme qui sont régulées de façon endocrinienne. Les doses toxiques sont plus facilement atteignables durant la petite enfance que durant l'âge adulte.

La recherche des risques sanitaires engendrés par les perturbateurs endocriniens est donc complexe et sujette à controverses de par son caractère multifactoriel (doses d'exposition, multiplicité des substances, chronicité de l'exposition, variabilité des effets).

Pour cela, on s'appuie à la fois sur des études sur le monde animal, mais aussi sur des études épidémiologiques descriptives et analytiques afin d'établir un lien net entre certains troubles observés dans nos populations actuelles et l'exposition à ces substances.

Pour chaque substance, on cherche à définir le « danger » lié à celle-ci comme sa propriété intrinsèque potentiellement responsable d'un effet délétère sur la santé, et le « risque » comme la probabilité de réalisation de ces dangers selon les circonstances d'exposition. Le risque est donc caractérisé par le niveau d'exposition au danger. (6)

Des harmonisations sont en cours afin de caractériser les effets des perturbateurs endocriniens. Des tests et essais sont validés par la TASK Force depuis 1996 (Endocrine

Disruptors Testing and Assessment) pour être réalisés chez le mammifère ou via des alternatives *in vitro*. (6)

Il est important de mettre en place des tests prédictifs et fiables permettant d'évaluer une substance que ce soit d'un point de vue préventif avant sa mise sur le marché, ou d'un point de vue curatif afin de remplacer les substances les plus nocives par d'autres substances.

A. 1) Les études *in vitro*

Il s'agit d'approches mécanistiques dans la recherche sur les perturbateurs endocriniens.

Étant donné que les perturbateurs endocriniens agissent généralement selon le même mode d'action que les hormones, des outils de tests *in vitro* ont été mis en place par l'analyse de l'action sur les récepteurs.

Pour cela, on réalise :

- soit un test de liaison au niveau du récepteur afin d'identifier les ligands de celui-ci, de connaître son affinité et donc de déduire leur potentiel de perturbateur endocrinien : la liaison étant quantifiée par fluorescence ou radioactivité.
- soit un test d'activation au niveau cellulaire rapportée par une luciférase provoquant une bioluminescence. (30) Ce procédé d'analyse est plus fiable car il permet de prendre en compte tous les modes d'actions potentiels du perturbateur endocrinien tels que la liaison à un co-activateur, le caractère agoniste ou antagoniste du perturbateur endocrinien lors de sa liaison au récepteur, l'induction d'une prolifération cellulaire, l'expression de gènes etc.

Ces procédés *in vitro* permettent d'avancer des hypothèses, de déterminer le champ possible d'actions d'une substance. Par la suite, il est nécessaire d'évaluer les conséquences *in vivo* de ces résultats.

A. 2) Les études animales

Les études sur l'animal résultent généralement soit d'expositions environnementales et de constatations faites sur les espèces exposées accidentellement, soit

d'expérimentations en laboratoire sur des espèces animales. Concernant l'étude des perturbateurs endocriniens, il s'agit le plus souvent de la première option, suite à une constatation d'altération de l'état de santé d'une espèce dans une zone géographique donnée, on cherche à en identifier la cause. Parmi ces espèces, celles du milieu aquatique se sont révélées plus sensibles aux perturbateurs endocriniens.

Ces constatations ont fait partie des premiers signes d'alerte faisant émerger l'hypothèse de substances perturbatrices endocriniennes :

- diminution de la fertilité des visons du lac Michigan et exposition aux PCB
- baisse de la masculinisation et stérilité chez les bébés panthères de Floride et expositions au DDT et PCB
- reproduction altérée et malformation sexuelle chez les phoques et les poissons à proximité des effluents industriels, etc. (1)

L'analyse chez l'animal permet d'améliorer les connaissances issues de l'étude *in vitro* en apportant des résultats sur un organisme complet prenant ainsi mieux en compte les paramètres pharmacocinétiques (métabolisme, liaison aux protéines plasmatiques, etc) et les effets lors de la gestation.

Néanmoins, une substance peut ne pas agir de la même façon et avoir le même impact chez l'Homme que chez l'animal, c'est pourquoi il est nécessaire de rechercher ces impacts chez l'Homme par le biais d'études épidémiologiques.

A. 3) Les études épidémiologiques humaines

Le but de la surveillance épidémiologique des perturbateurs endocriniens est de :

- mesurer à quels niveaux de pollutions nous sommes exposés à ces substances,
- apporter des hypothèses de corrélation à valider selon les tendances d'évolution des troubles observés en population,
- caractériser ce danger, en estimer le niveau de dangerosité, contribuer à une gestion anticipée des impacts et établir une politique de santé publique.

3. a) Évaluation de l'exposition des populations

Un réseau HURGENT (HUman Reproductive health and General Environment NeTwork) a été créé au niveau international afin de sélectionner les indicateurs pertinents à suivre, d'identifier les sources potentielles de données sur ces indicateurs, de voir comment les exploiter et d'harmoniser les modes de surveillance par pays. Il a défini les thématiques touchant à la reproduction comme étant prioritaires.

Nous allons présenter ici des exemples des méthodologies utilisées dans certaines études afin de quantifier les expositions :

L'étude ESTEBAN (Environnement, SanTé, Biosurveillance, Activité Physique, Nutrition) a été réalisée par l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) et exploitée dans le cadre du « Rapport au parlement relatif aux perturbateurs endocriniens ». Elle a recueilli des données d'exposition, par plusieurs visites aux domiciles des sujets, sur des substances dont certaines suspectées d'être perturbateur endocrinien (BPA, pyréthriinoïdes, dioxines, PCB, phtalates, métaux, PBDE, perfluorés, etc). Ces données ont ensuite été comparées à celles d'une précédente étude de 2006 (étude EENS) afin de suivre l'évolution de l'exposition. L'interprétation de cette évolution vise à mesurer l'impact des mesures préventives prises. Il s'agit d'une étude rétrospective transversale incluant de nombreux facteurs. Elle a pour but de déterminer les niveaux d'imprégnations aux polluants et d'en établir les valeurs de référence. Les résultats ne sont pas encore connus à l'heure actuelle et devront être rendus durant l'année 2017. (6)

Une Étude Longitudinale Français depuis l'Enfance, appelée aussi cohorte ELFE, a été débutée en avril 2011 par l'InVS (18 322 naissances incluses après accord des parents). Elle a pour objectif de suivre ces enfants de leur naissance jusqu'à leurs 20 ans afin de mesurer l'influence de l'environnement sur leur développement, notamment via l'exposition aux polluants environnementaux potentiellement perturbateurs endocriniens. Pour cela, des prélèvements et dosages ont été faits, lors de l'accouchement, dans les urines, le lait, le sang de cordon et les cheveux maternels afin d'en extraire des bio marqueurs d'exposition. L'étude de 296 grossesses en 2007 a permis de mettre en évidence une exposition à 90% des femmes à certains PE (bisphénol A, phtalates, retardateurs de flamme, dioxines, furanes etc). (6)

Les premiers résultats des relevés de 2011 montrent une baisse des concentrations urinaires en BPA (moyenne géométrique à 0,69µg/L) par rapport aux relevés de 2007,

faisant espérer un impact positif des mesures de substitution de celui-ci par les bisphénols S ou F dans les matières en contact avec l'alimentation. Pour les phtalates, les dosages urinaires chez 989 femmes enceintes ont révélés une présence dans 99,6% des cas d'au moins un métabolite de phtalates à un niveau de concentration quantifiable. Il en est de même pour les dioxines, furanes et PCB. (32) (24)

Des relevés ciblés sur l'alimentation des femmes enceintes et des analyses de contamination des laits maternels collectés par les lactariums sont aussi réalisés afin d'estimer l'exposition du nouveau-né. Des composés per fluorés (PFOS et PFOA) ont ainsi été retrouvés à des concentrations détectables dans le lait maternel durant l'étude pilote Elfe menée en 2007 sur 296 grossesses. (24)

Une fois ces expositions connues, il faut estimer leur impact sur la santé que ce soit en population générale mais aussi sur les populations les plus sensibles.

3. b) Évaluation de la corrélation entre l'exposition et le développement de troubles

L'étude de cohorte de TIMOUN a tenté de faire le lien entre l'exposition prénatale et périnatale au chlordécone (organochlorés) et la durée de grossesse et le développement cognitif à 7 mois, 18 mois et 7 ans en Martinique et en Guadeloupe. (6) Ses résultats seront détaillés en partie 2.

Certains programmes tels que MATPHYTO et COSET surveillent quant à eux les expositions spécifiques aux milieux professionnels en particulier dans le domaine agricole.

De multiples projets sont en cours sur les perturbateurs endocriniens, permettant une avancée au jour le jour de nos connaissances, ainsi le Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE) soutient et finance nombre d'entre eux. ([Annexe 2](#))

Partie 2 : Quels impacts pour la santé ?

Après avoir évalué les multiples sources d'exposition aux substances chimiques susceptibles d'être perturbatrices endocriniennes, l'enjeu est d'en déterminer les impacts potentiels sur la santé humaine ou à défaut animale : identification des troubles potentialisés par les perturbateurs endocriniens et évaluation du niveau de sur-risque auquel nous exposent ces substances. En résumé, que risque-t-on et à quel point le risque-t-on ?

Les troubles potentiels identifiés sont ceux sur le système reproducteur avec des impacts sur le déroulement de la grossesse et sur la fertilité masculine et féminine, puis sur les processus de développement des cancers hormono-dépendants, sur la survenue d'obésité, de diabète de type 2 ou de dysfonctionnements dans la régulation de la fonction thyroïdienne, sur l'homéostasie du système digestif, sur le développement cognitif et intellectuel ou encore sur la minéralisation de l'émail dentaire.

I. Effets sur la reproduction

L'étude OBSEFF (Observatoire épidémiologique de la fertilité en France) a réalisé une observation sur la population masculine et féminine durant les années 2007 et 2008. On a constaté que 24% des couples n'avaient pas eu d'enfants en 12 mois sans moyen de contraception et 11% en 24 mois. La comparaison avec des données d'autres études antérieures n'est pas suffisamment pertinente scientifiquement pour être réalisée du fait des différences entre les méthodes de mesure. Néanmoins, une baisse de la fertilité humaine dans le temps est suspectée et surveillée lors des études épidémiologiques dans le monde scientifique, qui cherche à en déceler les potentiels facteurs de causalité. Parmi eux, l'exposition aux perturbateurs endocriniens influençant la maturation sexuelle est étudiée. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, certaines substances perturbatrices endocriniennes ont notamment révélé une action par le biais des récepteurs aux estrogènes et aux androgènes. Cette action peut ainsi impacter le système reproducteur humain, que ce soit sur sa fertilité mais aussi sur le déroulement de la grossesse.

A. Déroulement et issues de la grossesse

Comme nous l'avons vu précédemment, l'embryon et le fœtus sont exposés aux différentes substances de l'environnement parental notamment par passage à travers le placenta. Le futur nouveau-né est d'autant plus susceptible de développer des troubles par cette exposition que ses fonctions et systèmes endocriniens sont en cours de formation et de développement. En effet, l'organogénèse a lieu durant les 8 premières semaines de vie de l'embryon, les organes se développant ensuite jusqu'à la naissance (figure 44).

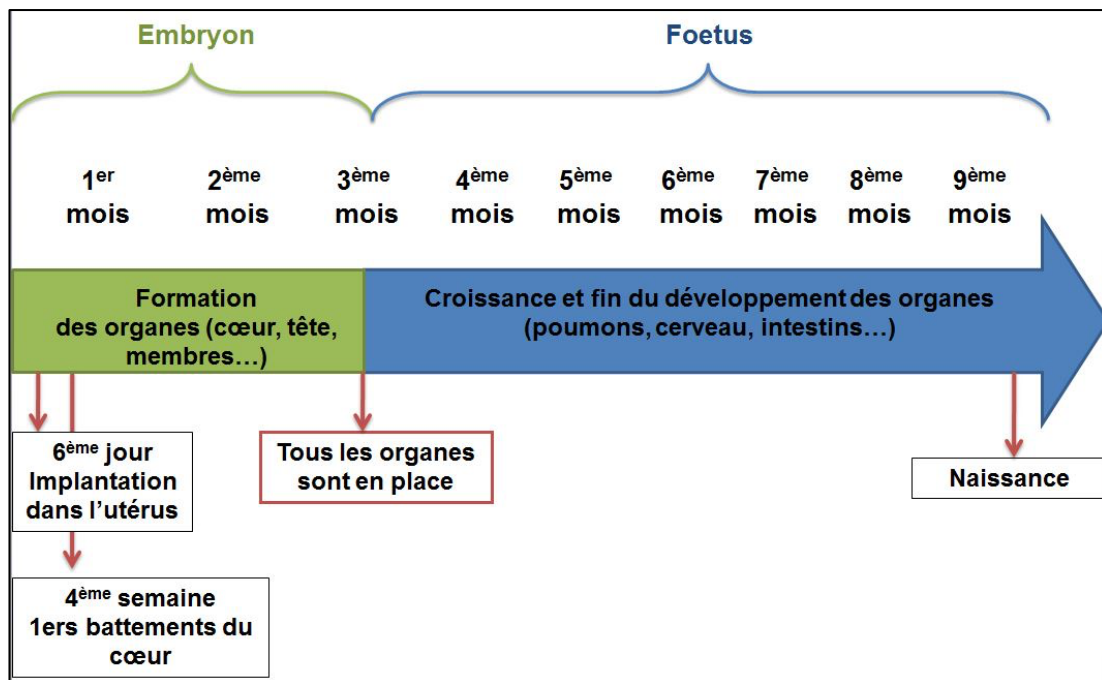


Figure 44 : Schéma du développement embryonnaire et fœtal (33)

Nous verrons donc ici les substances pour lesquelles des impacts sur le déroulement de la grossesse et la santé du nouveau-né ont été observés, en excluant les effets ultérieurs sur la santé qui seront détaillés dans les chapitres suivants.

A. 1) Déroulement de la grossesse

- Un plus grand nombre de fausses couches a été observé chez l'animal lors d'une exposition *in utero* à l'OPP (o-phénylphénol). (6)

C'est aussi le cas pour les dérivés polybromés pour lesquels le suivi d'une cohorte de femmes accidentellement exposées *in utero* a montré qu'à l'âge adulte, elles présentaient un taux plus élevé de fausses couches spontanées par rapport au taux moyen en population générale. (34)

- Le distilbène, contrairement à son effet thérapeutique escompté, (figure 45) a provoqué chez la descendance des femmes enceintes exposées un sur-risque d'évolution défavorable de la grossesse : fausses couches spontanées précoces et tardives (risque multiplié par 2), grossesse-extra-utérine (risque multiplié par 6), naissance prématurée etc. (2) (35)

Une étude (Poncelet, 2007) a quantifié ces impacts avec un risque de grossesse extra-utérine augmenté : 3,4% lors de procréation spontanée et de 15 à 29% lors de procréation médicalement assistée. (36)

Il en est de même pour les risques de rupture prématurée des membranes à 7,3% au lieu de 2,3% en population générale. (36)

Concernant les fausses couches en particulier tardives (4 et 5^{ème} mois) et les accouchements prématurés, le distilbène mène le nombre de grossesse à terme à 50% pour les femmes exposées *in utero* au DES, contre 85% en cas non-exposition. (37)

Les niveaux de prescriptions dans la prévention des fausses couches spontanées en France et aux États-Unis sont présentés en figure 46.



Figure 45 : Affiche promouvant l'utilisation de la spécialité desPLEX chez la femme enceinte

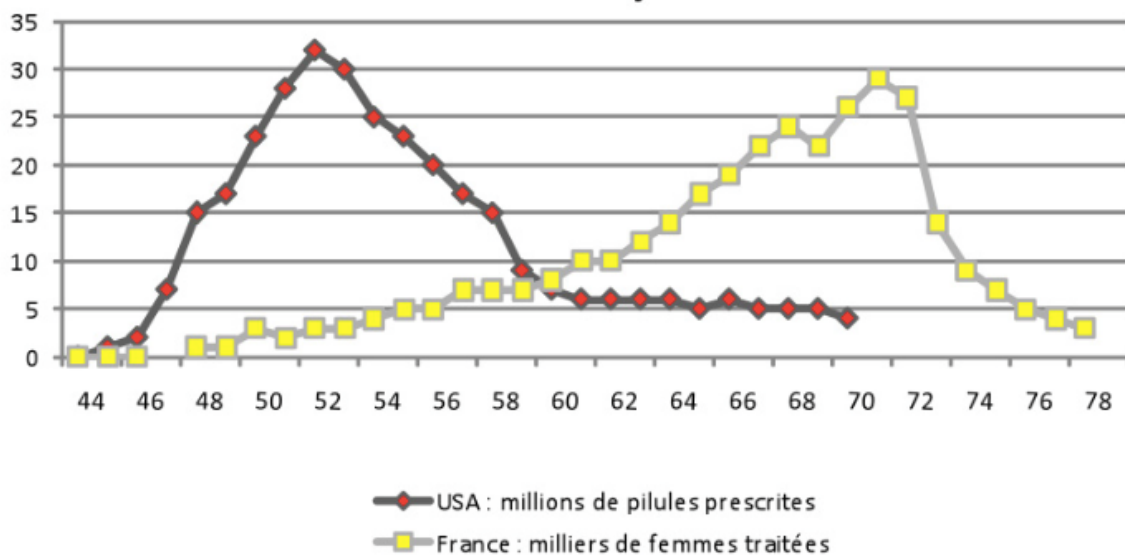


Figure 46 : Prescriptions obstétricales du DES aux États-Unis et en France selon les années (37)

- Une étude américaine (Slama *et al.*, 2013) a également évoqué une augmentation du risque de pré-éclampsie lors de l'exposition aux composés per fluorés : OR=1,13 (IC 95% = 1,00-1,28) pour les PFOA et OR=1,3 (IC 95%= 1,1-1,7) pour les PFOS. (2) (38) (39)

A. 2) Issues de la grossesse

Au delà du déroulement de la grossesse, les différents paramètres de naissance à l'issue de la grossesse et l'impact sur la santé du nouveau-né exposé ont été étudiés :

- Lors de l'accident de Seveso, il y a eu exposition de toute la population environnante aux dioxines. Celle-ci a été quantifiée par dosages sanguins. Les effets ont été observés pour des concentrations sanguines inférieures à 20ng/kg de poids corporel. Les hommes ayant été les plus exposés à la dioxine ont présenté dans leur descendance une proportion plus faible de naissance d'enfant de sexe masculin par rapport au sexe féminin : sex ratio à 0,38 pour les hommes de moins de 19 ans au moment de l'exposition [IC 95% 0,30-0,47]. (2) (40)
- Une méta-analyse (Hertz-Picciotto *et al.*, 2005) a rapporté une influence de l'exposition aux PCB sur le poids de naissance tendant à une diminution, ainsi

que sur le périmètre crânien et la durée de gestation. Ces effets ont été étudiés à partir de prélèvements sanguins chez la femme enceinte, 290g de poids de naissance en moins et un périmètre crânien diminué de 0,7cm. (2) (41)

C'est aussi le cas pour le benzophénone-3, filtre UV aux propriétés oestrogéniques, qui lorsqu'il est retrouvé à des fortes concentrations dans les urines durant la grossesse induit un poids de naissance plus bas chez les filles et plus haut chez les garçons. (8)

Dans une étude portant sur l'impact de perturbateurs endocriniens sur le poids de naissance (Chen Zee *et al.*, 2013), les auteurs ont conclu qu'il y avait un sur-risque de poids de naissance plus faible lors d'exposition *in utero* au BPA, aux retardateurs de flamme polybromés et aux composés perfluorés notamment le PFOS (sulfonate de perfluorooctane). (42)

- L'étude Mécoexpo, réalisée par le laboratoire Pérیتox de l'université de Picardie Jules Vernes, a étudié la corrélation entre l'exposition aux pesticides et le développement fœtal via un questionnaire d'exposition et un suivi clinique à la naissance chez 993 couples (notamment par prélèvements du méconium et d'une mèche de cheveux de la maman).

L'exposition aux organophosphorés a été avérée chez 65% de sujets.

Elle a montré après prise en compte des facteurs confondants un sur-risque de prématurité de l'enfant (-2,3 semaines de terme) chez les mères exposées professionnellement aux pesticides et un sur risque de restriction de croissance fœtale (-0,7cm de taille à la naissance) chez les pères exposés professionnellement. (43)

- La cohorte Timoun, citée précédemment, a établi un lien entre exposition chronique à la chlordécone chez la femme enceinte et diminution de la durée de gestation via des prélèvements sanguins réalisés lors de l'accouchement : diminution statistiquement significative du terme de 3 à 4 jours. Le mécanisme suspecté serait une action sur les récepteurs hormonaux aux oestrogènes et à la progestérone influant sur le déclenchement de l'accouchement. (44)

Après ces constatations sur le déroulement de la grossesse et l'état de santé du nouveau-né à la naissance, nous allons étudier les impacts sur la reproduction, à la fois sur l'appareil reproducteur mâle mais aussi chez l'appareil reproducteur femelle.

B. Anomalies de la reproduction masculine

La différenciation de l'urètre pénien a lieu chez le fœtus entre la 9^{ème} et 12^{ème} semaine de grossesse, selon les hormones sécrétées. La différenciation de l'appareil reproducteur indifférencié en appareil reproducteur mâle est liée à l'action de deux hormones : la testostérone pour la différenciation des canaux de Wolff et l'hormone antimüllérienne (AMH) pour la régression des canaux de Müller (figures 47 et 48). C'est sous le contrôle de ces deux hormones, testostérone et AMH, qu'a lieu le développement de l'appareil reproducteur mâle avec notamment : l'ouverture du méat urinaire et la migration des testicules à partir de la 20^{ème} semaine de grossesse qui peuvent faire l'objet de malformations en lien avec une exposition environnementale.

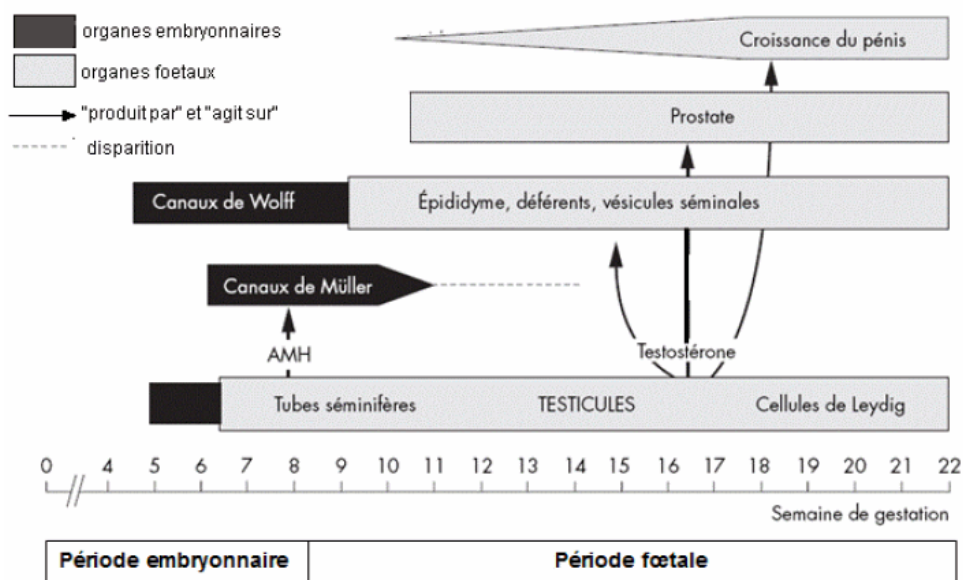


Figure 47 : Développement embryonnaire et fœtal de l'appareil reproducteur mâle

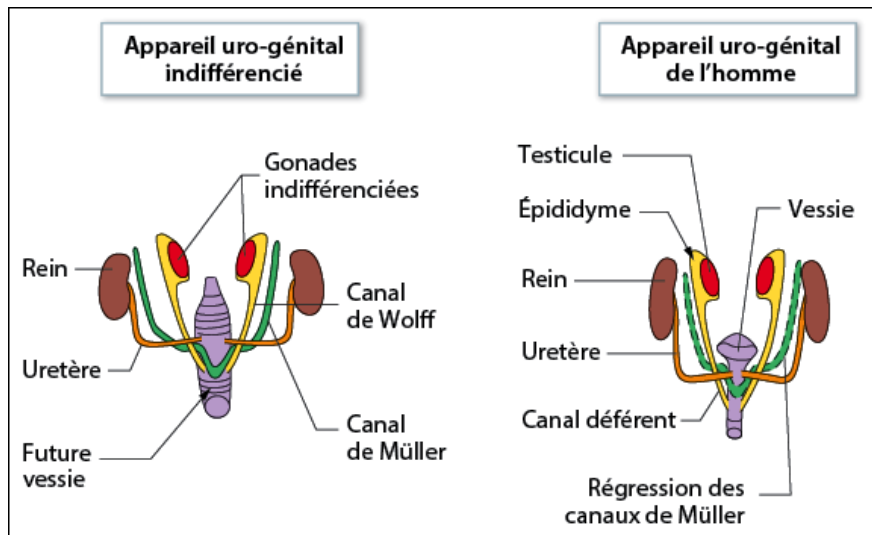


Figure 48 : Différenciation de l'appareil uro-génital chez l'homme

Enfin, la seconde étape du développement de l'appareil reproducteur chez l'homme a lieu lors de la puberté avec l'apparition de caractères sexuels secondaires (mue de la voix, développement de la pilosité, augmentation du volume de l'appareil reproducteur, pic de croissance, premières éjaculations).

Une exposition à des perturbateurs endocriniens estrogéno-mimétiques à ces périodes de développement peut être responsable de nombreuses anomalies chez l'appareil reproducteur masculin.

L'hypothèse proposée par Shakkebaek (figure 49) est que ces anomalies auraient une source commune consistant en une altération du développement du testicule durant la vie fœtale responsable d'un syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT), entité sous-jacente à ces troubles. (45)

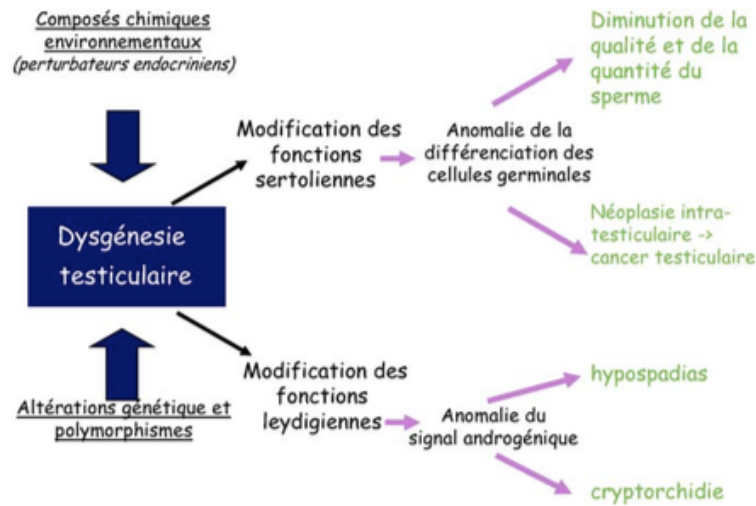


Figure 49 : Syndrome de dysgénésie testiculaire d'après Shakkebaek (45)

B. 1) Anomalies du spermogramme

Depuis plusieurs années, on constate une baisse de la qualité du sperme chez l'homme. La qualité spermatique est évaluée par le spermogramme et prend en compte la concentration, la mobilité, la vitalité, le pH, le volume et la morphologie des spermatozoïdes.

Les principaux critères affectés sont une moindre concentration de spermatozoïdes dits « normaux » et une diminution du volume séminal : diminution de 50% de la spermatogénèse en 50 ans.

Cette évolution du spermogramme est néanmoins multifactorielle et dépend aussi de facteurs étrangers aux perturbateurs endocriniens (âge, tabac, abstinence sexuelle, stress, obésité, radiations etc).

La concentration spermatique a diminué de 1,9%/an entre 1989 et 2005 : passant de 73 à 50 millions de spermatozoïdes/mL. (6)

Cette hypospermatogénèse a été reliée chez l'animal à une exposition fœtale aux perturbateurs endocriniens anti androgéniques, via une modification épigénétique héréditaire. (45)

Chez l'Homme, le DBCP (dibromo-chloropropane) est connu pour avoir causé de nombreux cas de stérilité chez des ouvriers agricoles exposés. (5)

Des tests *in vitro* ont été réalisés sur le développement testiculaire à partir de cultures de testicules embryonnaires humains et ont montré que le MEHP (mono (2-ethylhexyl) phtalate) à la dose de 10^{-4} M, métabolite du principal phtalate le DEHP, provoquait une apoptose accrue des cellules souches germinales. (46) (47)

Selon la même méthodologie, le BPA a montré une réduction de la production de testostérone par le tissu testiculaire *in vitro*. (46)

B. 2) Malformations de l'appareil génital masculin

Des expositions aux perturbateurs endocriniens durant les stades de maturation de l'appareil reproducteur peuvent donner lieu à des malformations dans son développement : cryptorchidies, hypospadias et anomalies de la distance anogénitale.

- Un lien entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et les cas de cryptorchidies (mauvaise migration testiculaire), augmentant le risque de cancer des testicules, est suspecté. C'est la malformation sexuelle la plus fréquente chez l'homme, son incidence est en augmentation depuis 20 ans et sa répartition n'est pas homogène géographiquement, faisant suspecter une dépendance à des facteurs environnementaux.

L'étude de Mauduit *et al.* (45) a montré qu'une exposition *in utero* à un anti androgène suspecté d'être perturbateur endocrinien, la flutamide, chez le rongeur donnait une cryptorchidie uni- ou bilatérale pour la descendance mâle exposée.

De plus, l'exposition au distilbène, de par son action oestrogénique, au cours de la grossesse altère la transcription des gènes codant pour l'Insl-3 (insulin-like hormon 3) par les cellules de Leydig, alors que l'Insl-3 est une hormone qui participe au processus de migration trans-abdominale du testicule entre la 10^{ème} et 15^{ème} semaine de grossesse. Ce mécanisme peut donc être un lien entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et la survenue d'une cryptorchidie (figure 50). (48)

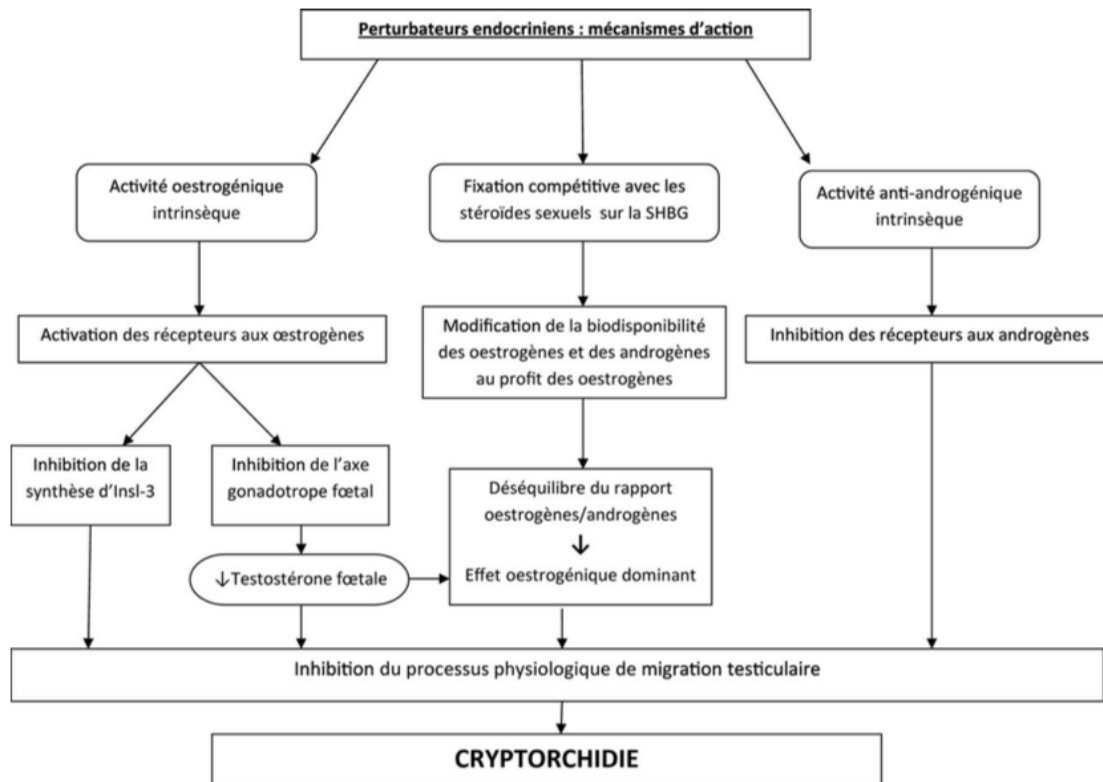
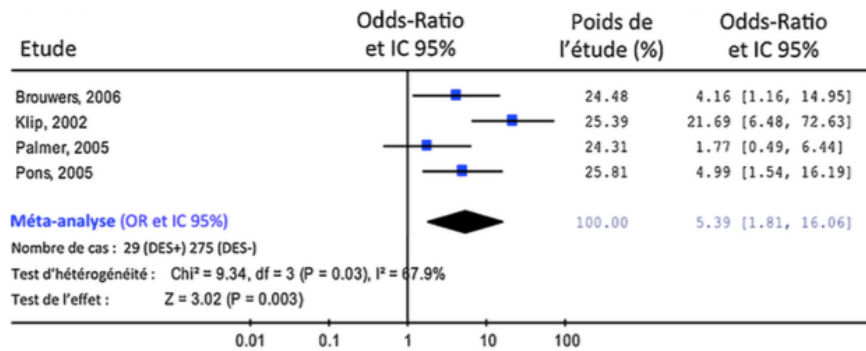


Figure 50 : Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens impliqués dans la cryptorchidie (48)

- L'hypospadias (ou abouchement ectopique) est quant à elle une anomalie de la fermeture du méat urétral. Elle a été mise en relation avec des expositions professionnelles aux pesticides dans le domaine de l'agriculture et avec le DES chez les fils des femmes enceintes exposées. (5)

L'exposition au benzophénone-2 est elle aussi corrélée à un sur-risque d'hypospadias avec un mauvais positionnement de l'ouverture de l'urètre présente sur le côté inférieur au lieu du bout de la verge. (8)

Pour le DES une méta-analyse a fait ressortir un lien entre l'exposition à celui-ci et l'hypospadias (figure 51). (49)



Note : une étude n'ayant pas rapporté d'Odds-Ratio[260] n'a pas été prise en compte.

Figure 51 : méta-analyse sur le lien entre exposition in utero au DES et hypospadias dans la descendance. Odds-Ratio global à 5,4 (IC 95%) (49)

Une étude cas-témoins française a mis en relation les cas d'hypospadias et de cryptorchidies congénitales avec le total des expositions en PCB dosés dans le colostrum. (50) Il en est de même pour le PBDE présent dans le lait maternel avec une augmentation de la cryptorchidie congénitale. (51)

- L'exposition aux phtalates durant la vie fœtale a été mesurée grâce aux concentrations urinaires maternelles en métabolites. Elle a montré un lien avec le développement des anomalies de la distance anogénitale chez le garçon de 13 mois en moyenne, ainsi que des hypospadias et des cryptorchidies. (2) Cette distance est plus importante chez l'homme que chez la femme et est le marqueur de l'imprégnation aux androgènes. L'étude (Swan *et al.*, 2005) a ici révélé une distance anogénitale moins importante chez l'homme, en lien avec des concentrations urinaires maternelles mesurées au 3^{ème} trimestre plus importantes en phtalates et en ses métabolites (p -value à 0,009). (52) Néanmoins, ce lien n'est pas encore complètement établi, du fait d'imprécisions quant aux périodes de prélèvements urinaires chez la femme enceinte et le moment de mesure de la distance anogénitale chez le nouveau-né.

Suite à des expositions aux perturbateurs endocriniens, on constate aussi des anomalies de la reproduction chez le sexe féminin. En effet, tout comme l'appareil reproducteur masculin, celui-ci se différencie au stade embryonnaire et mature au stade fœtal grâce à l'action d'hormones sexuelles susceptible d'être impactée par les perturbateurs endocriniens.

C. Anomalies de la reproduction féminine

Chez la femme, la différenciation sexuelle embryonnaire se fait sous le contrôle de l'œstradiol provoquant le maintien et la différenciation des canaux de Müller et l'absence de testostérone provoquant la régression des canaux de Wolff (figure 52). Puis à la puberté, l'œstradiol et la progestérone sont responsables de l'apparition des caractères sexuels secondaires (augmentation de la pilosité, développement des seins, premières règles).

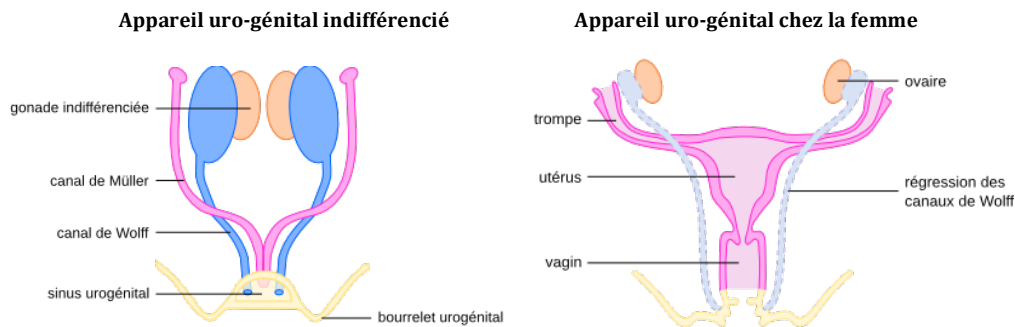


Figure 52 : Différenciation de l'appareil uro-génital chez la femme

Des perturbations endocriniennes durant ces stades de développement peuvent engendrer des anomalies liées à la reproduction chez la femme : puberté précoce, malformations utérines, des ovaires ou du col de l'utérus etc. Ces perturbations sont majoritairement liées à une action oestrogéno-mimétique de certaines substances.

Initialement, il a été observé sur la faune, un phénomène de féminisation et d'ambiguïté sexuelle en particulier chez les poissons qui seraient plus sensibles aux polluants. On a aussi observé par exemple une augmentation du poids de l'utérus chez les femelles rates et une augmentation de l'expression de l'ARNm des récepteurs ostrogéniques alpha chez le poisson en lien avec l'exposition au OMC (octyl méthoxycinnamate), filtre UV classé comme perturbateur endocrinien de catégorie 1 par le Comité Scientifique Européen pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC) en se basant sur un rapport de la Danish Hydraulic Institute (DHI). (6)

Chez l'Homme, on constate deux types d'anomalies : des pubertés précoces et des anomalies et malformations de l'appareil génital.

C. 1) Puberté précoce

Le déclenchement de la puberté se fait par la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus, celle-ci stimule la synthèse de FSH et de LH par l'hypophyse. Ce sont ces deux hormones qui sont sécrétées dans le sang et provoquent l'apparition des caractères sexuels secondaires via l'œstradiol et la progestérone comme vue précédemment.

Les pubertés précoces sont de deux types :

- les pubertés précoces centrales idiopathiques (ICPP) qui présentent les mêmes caractéristiques qu'une puberté normale à l'exception de l'âge de réalisation,
- les pubertés précoces périphériques qui sont l'apparition des caractères sexuels secondaires par une stimulation hormonale autre que centrale.

Dans le cas des perturbateurs endocriniens, les pubertés constatées sont des pubertés précoces centrales idiopathiques.

La puberté est dite précoce lorsqu'elle a lieu avant l'âge de 8 ans.

En France, il a été constaté une avancée du début de la puberté de 0,20 an par décennie. Cette puberté précoce est notamment observée dans la descendance féminine des femmes enceintes traitées par le DES (4), mais aussi pour les dérivés polybromés, le DDT et les phtalates. (3)

Ces composés en cause agissent par liaison au récepteur ER β et des études suggèrent une action par stimulation de l'hypothalamus accélérant la maturation sexuelle suivant l'axe de rétrocontrôle positif (figure 53). (3)

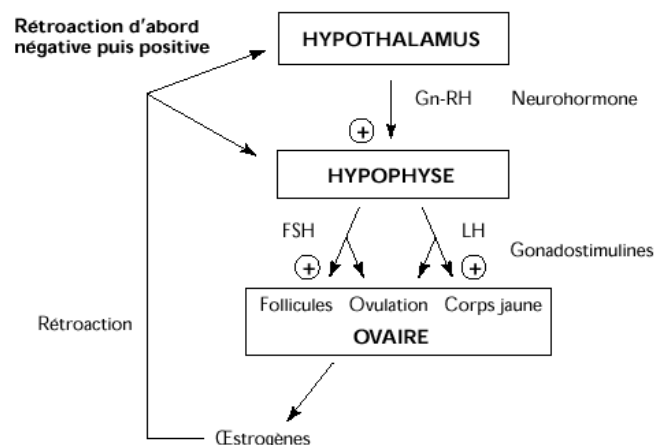


Figure 53 : Régulation hormonale par l'axe hypothalamo-hypophysaire chez la femme

L'étude épidémiologique rétrospective de Bulus *et al.* (2016) a également montré un lien statistiquement significatif entre les taux plasmatiques en phtalates et les cas de puberté précoce, notamment les pubertés précoces centrales idiopathiques (ICPP). (53) Il en est de même pour le BPA avec des concentrations urinaires significativement supérieures chez le groupe de fillettes entre 4 et 8 ans diagnostiquées avec une ICPP qu'avec le groupe de contrôle : 8,34 μ g de BPA/g de créatinine en moyenne dans le groupe ICPP et 1,62 μ g de BPA/g de créatinine dans le groupe de contrôle [OR=8,68, IC 95% : 2,03-32,72, ρ =0,001]. (54)

C. 2) Anomalies et malformations de l'appareil génital féminin

De plus, en dehors de ces pubertés précoces, certains perturbateurs endocriniens ont un impact sur l'appareil reproducteur présent à l'âge adulte (malformations et pathologies gynécologiques).

- **Syndrome des ovaires poly kystiques :** Le BPA est soupçonné de provoquer des syndromes des ovaires poly kystiques (SOPK) dus principalement à une affinité avec les récepteurs aux estrogènes. Ce syndrome consiste en une anovulation chronique et une sécrétion accrue d'androgènes chez la femme. Celui-ci est associé à un sur-risque cardiovasculaire. Les concentrations sanguines en BPA étaient significativement plus importantes chez les femmes présentant soit une anovulation soit le syndrome des ovaires poly kystiques que chez les femmes témoins : 0,71 \pm 0,09 ng/mL chez les femmes sans malformations ovariennes et 1,05 \pm 0,10 ng/mL chez les femmes avec un syndrome des ovaires poly kystiques (ρ <0,05). (3) (55)
- **L'insuffisance ovarienne primaire :** L'insuffisance ovarienne primaire est influençable par l'environnement, notamment par le tabac, néanmoins aucune étude n'a déterminé si cette exposition dépend de la nicotine ou des hydrocarbures aromatiques polycycliques (benzopyrène, dioxines, toluène). (5) Les parabènes (propyl- et butyl-parabènes) ont aussi montré un effet délétère sur la genèse du follicule par stimulation de l'expression de l'ARNm codant pour

l'hormone antimüllérienne (AMH), qui comme on l'a vu précédemment, joue un rôle dans la différenciation sexuelle au stade embryonnaire. Cet effet a été démontré chez le rat par une exposition sous-cutanée durant les 7 premiers jours de vie. (3) (56)

- **Endométriose** : Chez le singe, il a été établi expérimentalement un lien entre expositions à certains perturbateurs endocriniens et endométriose. En effet, chez l'Homme la descendance féminine exposée *in utero* au DES présente un risque relatif égal à 2 de développer une endométriose par rapport à la population générale. Dans certains cas d'endométrioses sévères, on a également retrouvé des taux plus élevés de dioxines, mais le lien causal n'est pas encore été établi. (5)
- **Syndrome de multiples follicules ovariens** : Une exposition durant le premier trimestre de la vie fœtale serait aussi liée au développement du syndrome de multiples follicules ovariens (MOF). Cela a été le cas chez les alligators de Californie qui étaient exposés *in utero* à des composants ayant des propriétés oestrogéniques, bien que le mécanisme précis ne soit pas encore connu. (3) Aucune étude n'a été pour l'instant réalisée chez l'Homme.

Le DES a quant à lui montré divers effets sur la reproduction de la descendance des femmes enceintes exposées.

- L'étude de l'exposition au DES a mis en évidence une augmentation des **malformations du col de l'utérus et de l'utérus** (utérus en forme T ou utérus hypoplasiques : cavité de petite taille, diverticules de l'utérus, diminution du relief du col). (2) Ces anomalies posent la question de difficultés augmentées à la conception avec une baisse de la fertilité, un passage des spermatozoïdes plus difficile. En effet, le taux d'infertilité des filles DES est de 30% lié à ces malformations, ce qui correspond à une prévalence trois fois plus importante qu'en population générale. (37)

La descendance féminine des femmes enceintes traitées par le DES a montré un taux de fécondité abaissé avec un taux de grossesse à 18% au lieu 33% en population générale. Du fait des malformations précédemment décrites, les taux de réussite de la procréation médicalement assistée sont plus bas : 15,9% pour

les transferts contre 22% et 8,8% pour les grossesses évolutives contre 15,9%.
(36)

On estime à 200 000 le nombre de femmes enceintes exposées en France entre 1950 et 1977, donnant lieu à la naissance de 80 000 filles et 80 000 garçons.

(37) Cette descendance, parfois nommée « filles DES » fait l'objet d'une surveillance gynécologique renforcée dont certains résultats sont présentés en figure 54. Certaines malformations de l'utérus font parfois l'objet d'une chirurgie d'agrandissement.

ANOMALIES	COMMENTAIRES
Appareil génital	
Adénose : présence de muqueuse glandulaire à l'extérieur du col et sur le vagin	Fréquente, bénigne
Utérus : malformations	Hypoplasie Utérus en forme de T Hypoplasie col de l'utérus
« Trompes »	Trompes de taille réduite
Problèmes de fertilité	
Chez environ 1/3 des « filles DES »	Causes : anomalies de la glaire cervicale, de l'utérus, des trompes
Accidents de grossesse	
Grossesses extra-utérines	Risques relatifs X 10
Fausses-couches précoces	X 1,6 à 2,5 (1 ^{er} trimestre)
Fausses-couches tardives	X 6 à 14 (16-24 semaines)
Prématurité	X 2,2 à 3,2

Figure 54 : Anomalies de la reproduction observées chez les femmes exposées au DES in utero (37)

Ces troubles portant sur la reproduction de l'Homme sont principalement liés à l'action des perturbateurs endocriniens sur les récepteurs aux hormones sexuelles. Néanmoins, d'autres troubles sont constatés en épidémiologie et corrélés aux perturbateurs endocriniens, comme l'augmentation du nombre de cancers.

II. Effets sur la cancérogénèse

L'incidence des cancers est en augmentation, 14 millions de nouveaux cas ont été comptabilisés dans le monde en 2012. Selon l'OMS, le cancer est responsable de 170 500 décès en France en 2014, tout type de cancers confondus. (57) (58)

Le phénomène de cancérogénèse est celui d'une prolifération de cellules anormales ayant des caractéristiques communes (insensibilité vis-à-vis des signaux inhibiteurs, indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération cellulaire, capacité proliférative accrue, abolition de l'apoptose, capacité à l'angiogenèse et capacité de diffusion « invasive »). La cellule ayant ces caractéristiques est ensuite responsable du développement de la tumeur (figure 55). Différents facteurs sont suspectés d'être responsable de l'initiation de la cancérogénèse, parmi eux une influence de l'environnement de l'individu et des substances auxquelles il est exposé.

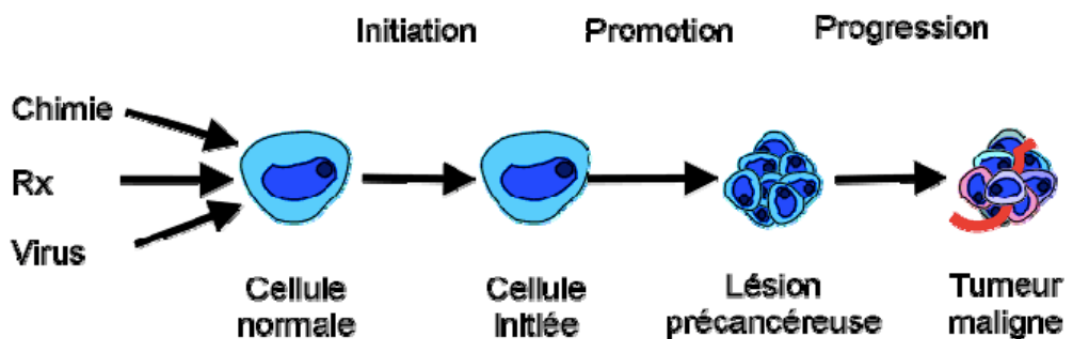


Figure 55 : Modèle général de la cancérogénèse

Le cancer du sein, celui de la prostate et celui des testicules ressortent le plus lorsque l'on étudie l'éventuel lien entre cancérogénèse et exposition aux perturbateurs endocriniens.

En effet, ceux-ci sont des cancers dits hormono-dépendants, l'action des substances hormono-mimétiques est donc soupçonnée. Néanmoins, il ne faut pas faire le raccourci trop facile entre l'augmentation de notre exposition et l'incidence de ces cancers, celle-ci étant aussi liée à des nombreux autres facteurs, notamment l'amélioration des moyens de dépistage, l'augmentation de l'espérance de vie ou l'exposition accrue à d'autres polluants.

A. Cancer du sein

Des inquiétudes existent concernant le cancer du sein, avec une fenêtre de sensibilité dans l'enfance lors de l'engagement des fillettes dans la puberté. C'est à ce moment là que les cellules mammaires sont en pleine multiplication, une exposition à des xéno-estrogènes pourrait avoir une action persistante. (1)

Des études prospectives ont été réalisées avec le DDT et les PCB avec des prélèvements sanguins durant des périodes charnières (péri pubertaire et grossesse) de ces substances permettant de corrélérer fortement ces concentrations plasmatiques au développement d'un cancer du sein par la suite. Néanmoins, bien que cette corrélation existe, ces études épidémiologiques n'ont pas permis d'établir de lien de causalité. (5)

Au niveau mécanistique, une exposition au BPA durant la grossesse peut induire une modification du tissu de la glande mammaire, avec une augmentation du nombre de cellules épithéliales non différenciées assimilées à des foyers précancéreux. Ce nombre plus important de cellules épithéliales non différenciées rend la glande mammaire plus instable et plus sensible à une cancérisation. Ce risque concerne les 2 sexes. (6)

Ces effets ont été retrouvés expérimentalement chez l'animal où de faibles taux de BPA chez la souris, durant la période prénatale, ont montré un développement anormal chez les mâles de glandes mammaires. (28)

Des études chez l'animal ont également montré que les isoflavones de soja peuvent par leur action oestrogénique stimuler la croissance des acini mammaires et donc favoriser les cancers du sein et même bloquer l'action des médicaments anti-cancéreux tel que le tamoxifène. (28)

B. Cancer de la prostate

La prostate est un organe masculin sensible à l'action des hormones sexuelles. Ainsi le cancer de la prostate est corrélé à un taux plus élevé en œstradiol et plus bas en testostérone. (5)

Les garçons des femmes enceintes exposées au DES ont ainsi révélé une hypertrophie prostatique, révélant la sensibilité de l'organe aux perturbateurs endocriniens. (5)

L'étude Karuprostate menée en Guadeloupe a permis d'établir un lien entre l'incidence du cancer de la prostate et une exposition à la chlordécone chez les patients présentant des facteurs de risques : taux de survenue et agressivité tumorale plus importants (*odds ratio*, 1,77 ; IC à 95%, 1,21 à 2,58 ; $p=0,002$). (28) (59) Chez les antillais d'origine africaine, la corrélation a été plus forte du fait d'une susceptibilité génétique avec l'existence d'un polymorphisme pour l'enzyme hépatique de détoxification de la chlordécone. (5)

Une méta-analyse réalisée aux États-Unis a recherché un lien entre exposition aux pesticides et cancer de la prostate. Celle-ci a révélé un excès de risque de 7 à 12% concernant la survenue du cancer de la prostate chez les hommes résidants en zone rurale et/ou agricole par rapport à la population générale. Néanmoins, de nombreuses méta-analyses ont été faites et n'ont pas permis de conclure de façon significative sur le sujet (nombre de participants insuffisant, absence de dosages biologiques d'exposition, imprécision sur l'exposition avec absence de substance précise identifiée, études contradictoires etc). (60)

Nous sommes donc encore dans l'attente de recherches rigoureuses et significatives afin d'établir une réelle corrélation forte entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et le cancer de la prostate.

Enfin d'autres types de cancers, moins fréquents, ont été corrélés à une exposition environnementale aux substances perturbatrices endocriniennes.

C. Autres types de cancers hormono-dépendants

- Le cancer testiculaire a été caractérisé comme sensible aux estrogènes *in vitro*. Il est notamment l'une des complications de la cryptorchidie évoquées précédemment. Son incidence est en augmentation en passant de 3,17 en 1978 à 4,82 pour 100 000 en 2000 en France. (45) La physiopathologie de ce cancer est effectivement liée au développement embryonnaire et donc sensible aux expositions aux polluants durant cette période car les cellules souches germinales appelées gonocytes sont à l'origine de sa cancérogénèse. (5) Chez l'Homme, des analyses de sang ont été réalisées chez les mères des garçons ayant un cancer des testicules et il a été démontré un lien effectif entre le taux de

chlordane, pesticide organochloré, chez la femme enceinte et l'incidence de ce cancer chez les enfants masculins de celle-ci. (61)

- Il a aussi été établi que la descendance féminine des femmes enceintes traitées par le DES présente un risque accru de développer un adénocarcinome du vagin à cellules claires (ACC) (incidence normalisée = 24,23, IC 95% = 8,89, 52,74). (62) Celui-ci se déclare chez les filles DES en moyenne à 24 ans, contre 71 ans en population générale. (37)

Ce sur-risque est transgénérationnel, il a aussi été retrouvé chez les filles de la deuxième génération, bien que celles-ci n'aient jamais été exposées directement au DES. (2)

Pour conclure, la figure 56 reprend le travail de Fenichel *et al* (2016) sur le lien entre troubles hormono-dépendants et expositions aux perturbateurs endocriniens.

	Pathologie	Exposition in utero au DES	Expérimentation animale	Expositions professionnelles ou accidentelles	Étude cas-témoins
Reproduction féminine	Prémature thélarche		+		++
	SOPK		++		++
	Infertilité	++	++		++
	Insuffisance ovarienne précoce	+	++	++	++
	Endométriose	++	++	++	+
Reproduction masculine	Cryptorchidie	++	+++		++
	Hypospadias	++			++
	Réduction de la distance urogénitale		++		++
	Hypofertilité	++	+++	+++	++
Cancers hormonodépendants	Cancer du sein	++	+++	+	++
	Cancer de la prostate	+	+++	+++	
	Cancer du testicule	+	/	++	+++

Figure 56 : Pathologies de la reproduction pour lesquelles un facteur environnemental via l'exposition aux perturbateurs endocriniens a été impliqué via des arguments expérimentaux ou épidémiologiques (5)

III. Effets sur les Maladies Métaboliques

Après avoir vu les potentiels impacts des perturbateurs endocriniens sur les fonctions de reproduction et sur la cancérogénèse des organes sexuels, nous verrons maintenant leur impact sur d'autres systèmes endocriniens régulant notre métabolisme (régulation lipidique et glycémique).

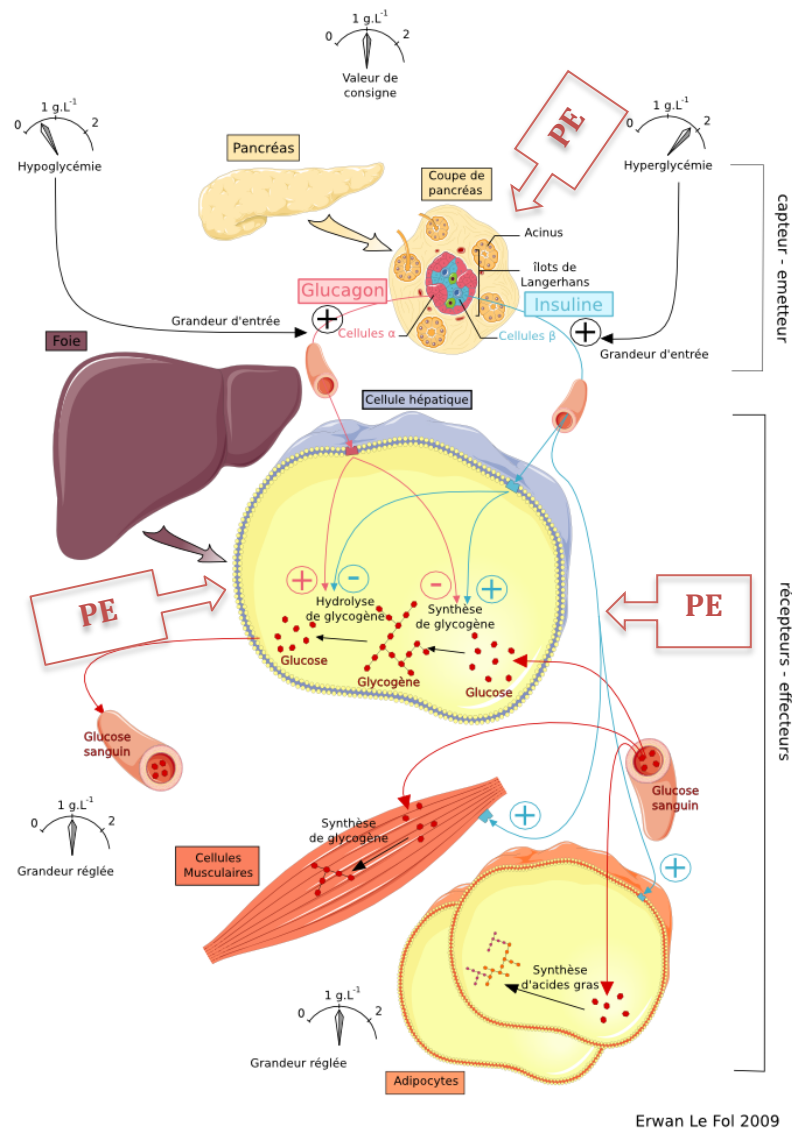
Une corrélation entre perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques est suspectée, certains d'entre eux auraient un effet adipogène, favorisant l'obésité, la survenue de diabète ou de dysfonctionnements thyroïdiens.

Les hormones sexuelles et thyroïdiennes sont impliquées car elles entrent en jeu dans la régulation du métabolisme énergétique. En effet, le foie et le pancréas sont tous les deux sensibles aux actions de ces deux groupes d'hormones par la présence de récepteurs.

A. Obésité et Diabète de type 2

Les données de l'OMS montrent que l'évolution dans le temps de l'incidence des maladies métaboliques dans le monde évoque celle d'une véritable « épidémie ». L'augmentation de l'incidence des maladies métaboliques est principalement liée au mode de vie devenue de plus en plus sédentaire au fil des années et à une alimentation de plus en plus riche et hyperlipidique.

Des stimulations et rétrocontrôles hormonaux entrent en jeu dans l'homéostasie lipido-glycémique (figure 57), les substances perturbatrices endocriniennes sont susceptibles d'agir à différents niveaux dans cette régulation : sensibilité à l'insuline, sécrétion pancréatique, activité de l'hépatocyte, synthèse d'adipocytes, etc.



Erwan Le Fol 2009

Figure 57 : Homéostasie lipido-glycémique humaine (63)

Néanmoins, vu l'importance de l'augmentation, on cherche à étudier d'autres facteurs tels que l'exposition aux polluants présentant des propriétés de perturbateur endocrinien. Ceux-ci impactent potentiellement cet équilibre par une action sur le pancréas, le foie, dans la régulation de la tension artérielle ou par des modifications épigénétiques.

Les études de corrélation révèlent une augmentation conjointe entre l'incidence du diabète de type 2 et la production de produits chimiques, bien qu'il existe des facteurs confondants étant donné que cette production est liée à l'industrialisation mondiale et la modification de notre mode de vie (figure 58).

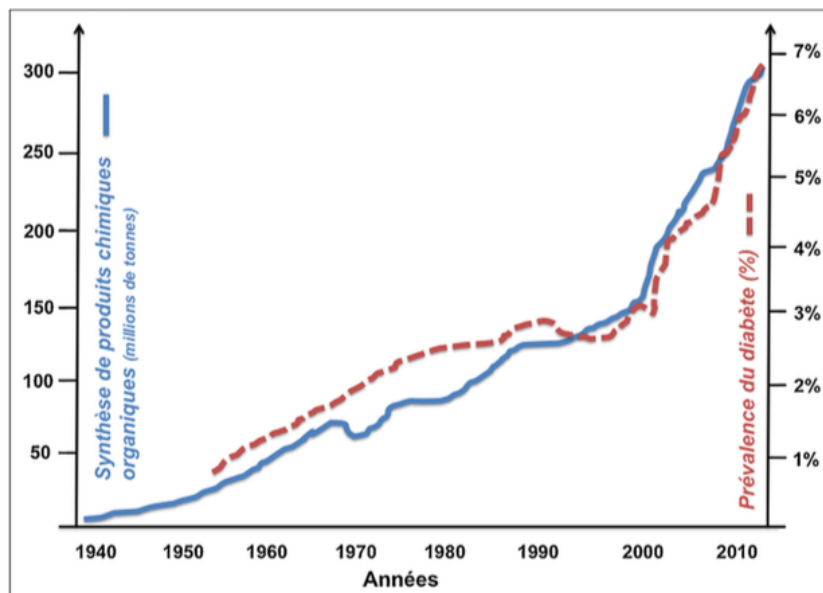


Figure 58 : Évolution de la prévalence du diabète de type 2 et de la synthèse des produits chimiques aux États-Unis depuis les années 1940 (64)

- L'étude Chevalier *et al* (2016) a corrélé les taux urinaires en BPA et la survenue d'une hyper insulinémie suivie d'une résistance à l'insuline lors d'une exposition chronique chez les rongeurs, dès 4 jours d'exposition à 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$. (64) (65)

In vitro, les adipocytes soumis à une exposition au BPA montrent une moins bonne signalisation dans l'activation du récepteur à l'insuline par diminution de la phosphorylation de la tyrosine provoquant une augmentation du taux de triglycérides de 73 à 97%. (66) (67)

Cette action passerait par une interaction avec des récepteurs nucléaires régulant l'homéostasie énergétique et l'adipogénèse : les récepteurs RXR, PPAR γ et EER γ . (68)

Lors de la transposition *in vivo* chez la souris, la descendance des femelles gestantes exposées a été soumise à un régime hyper lipidique et les poids corporels ont été comparés à des témoins. Seuls les descendants mâles ont montré une augmentation significative du poids par rapport aux témoins, liée à une augmentation de la masse grasse : de l'ordre de +30% de poids corporel pour une dose de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel/jour. (66)

On note ici que c'est la dose médiane à 20µg /kg de poids corporel/jour qui a le plus d'impact, caractérisant une relation dose-effet en « U inversé » ici pour le BPA (figure 59).

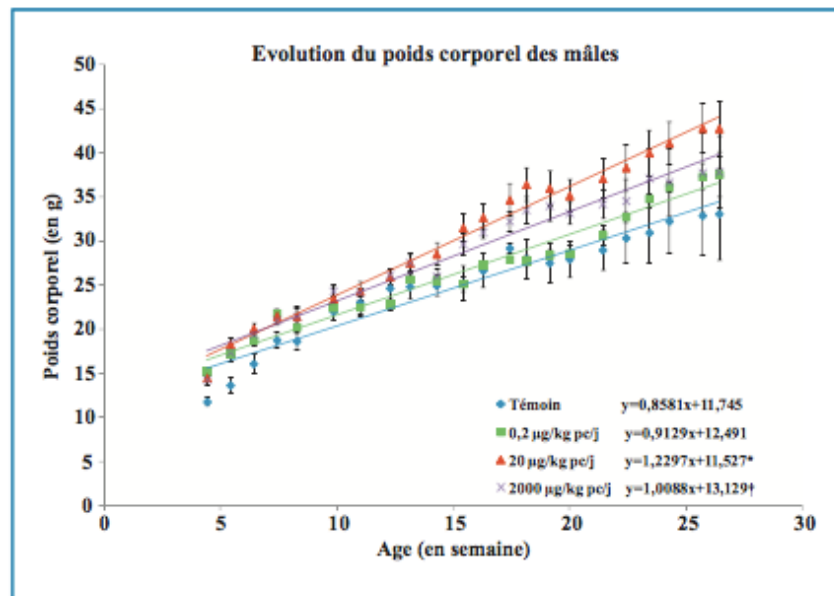


Figure 59 : Évolution du poids des souris mâles exposées à différentes doses de BPA dès la gestation et soumis à un régime hyper lipidique dès l'âge de huit semaines. (66)

Cette exposition ayant des impacts aurait lieu précocement durant la vie périnatale puis se révélerait par la suite à l'âge adulte. (28)

Chez l'homme, une étude épidémiologique a été réalisée aux États Unis avec des dosages urinaires en BPA chez l'adulte et il en est sorti que les individus excréant le plus de BPA présentaient un plus fort taux d'obésité (*odds ratio*, OR 1,76 [IC à 95% : 1,06-2,94]. (68)

Pour l'effet obésogène, le BPA a été corrélé *in vivo* à une diminution de la libération de l'adiponectine (hormone de la sensibilité à l'insuline) [R= -0,48 ; $\rho < 0,0001$] lors de prélèvements sanguins chez des enfants obèses. (69)

Les mécanismes de diminution de l'adiponectine et d'augmentation de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux viscéral mis en évidence *in vitro* sur des cultures d'adipocytes humains ont eux aussi été démontrés chez l'Homme. (68) De faibles taux de BPA entraînent un hyperinsulinisme postprandiale qui, sur le long terme, engendre une insulino-

résistance des tissus périphériques menant à l'état d'hyperglycémie et de diabète. (64)

Le BPA a donc été admis comme facteur obésogène à prendre en compte dans la lutte contre l'augmentation de l'obésité et du diabète de type 2 au niveau mondial.

Concernant les autres molécules, les impacts ont été moins étayés que pour le BPA (études *in vitro* ou chez l'animal, corrélations statistiques uniques ou peu significatives etc.) :

- Le phtalate de diéthyle a été corrélé à une résistance à l'insuline et une obésité grâce à des prélèvements urinaires humains. Le thirame, biocide et répulsif, interagit lui avec le métabolisme des graisses. (8)

Cette action passerait via une perturbation de l'équilibre glucido-lipidique.

Chez les animaux, il a été démontré que les phtalates, les organochlorés et les perfluorés étaient la cause d'une augmentation de la masse grasse et de l'installation de la résistance à l'insuline et ceux même après exclusion des facteurs confondants (tabagisme, éducation etc). (70)

L'exposition *in utero* des rats au chlorpyrifos a montré des impacts significatifs avec une diminution du poids de naissance, une augmentation de la glycémie, de l'insulinémie, de l'insulino-résistance et du taux de triglycérides, faisant penser à l'établissement d'un pré-diabète. (43)

En dehors de ces effets directs sur l'homéostasie entre glycémie et adipogénèse, la régulation par la fonction thyroïdienne joue aussi un rôle dans le métabolisme de notre organisme et la survenue de maladies métaboliques.

B. Dysfonctionnements thyroïdiens

La glande thyroïde est un organe situé au niveau de la face antérieure du cou sécrétant 2 hormones : la T3 (triiodothyronine) et la T4 (thyroxine), nécessitant un apport en

iode. Leur production est stimulée par la TSH synthétisée par l'hypophyse et fait l'objet d'un rétrocontrôle (figure 60).

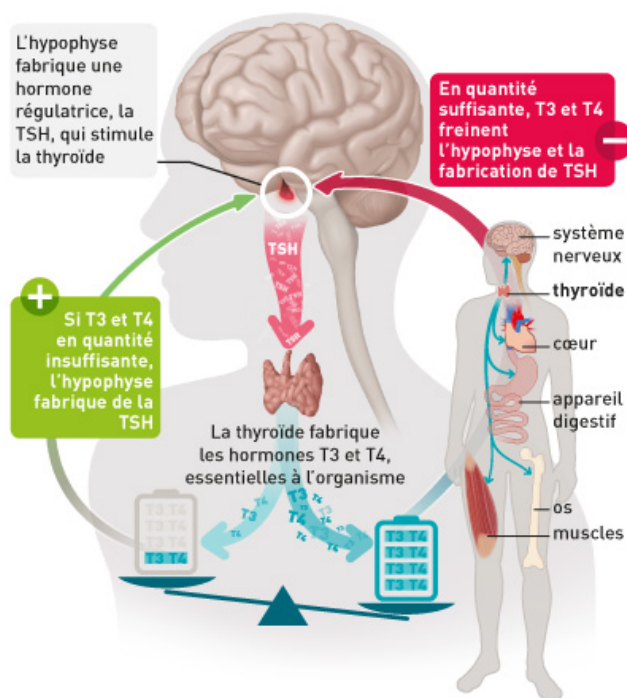


Figure 60 : Régulation et action de la thyroïde (71)

De nombreuses substances sont reconnues comme interférant avec les hormones thyroïdiennes ou comme étant goitrogènes. Les impacts d'une mauvaise régulation des hormones thyroïdiennes sont multiples du fait de leurs actions, notamment cérébraux et métaboliques.

- L'incidence des hypothyroïdies congénitales est en augmentation aux États-Unis, en Australie et au Royaume-Uni, de même que les dysthyroïdies biologiques sans impact clinique. L'étude américaine « National Health and Nutrition Examination Survey » (NHANES) montre une corrélation inverse entre les taux d'hormones thyroïdiennes et ceux de perturbateurs endocriniens tels que le cadmium au niveau urinaire, les parabènes, le BPA et les per fluorés au niveau sanguin. (6) (72)
- Certaines de ces substances impactant le fonctionnement thyroïdien sont d'origine naturelle tels que le thiocyanate et l'isothiocyanate retrouvés dans le

chou, le navet, le manioc, le brocoli, le radis, la patate douce, la noix ou le soja. (4)
(73)

Ces substances sont des inhibiteurs très puissants de peroxydase (TPO), enzyme catalysant la synthèse des hormones thyroïdiennes. (74) En effet, ces phytoestrogènes ont une action « goitrogène ». Celle-ci a été constatée chez les bébés ayant été alimentés par le lait de soja. (4)

- Les PCB agissent à plusieurs niveaux sur la régulation thyroïdienne. Ils auraient une affinité plus importante que la T4L pour certaines protéines sériques de transport (AhR) du fait de sa similarité structurelle, diminuant ainsi son action. Ils interféreraient aussi sur la fonction thyroïdienne en étant des analogues aux hormones provoquant une hypothyroïdie cérébrale et donc une diminution des capacités cérébrales. (4)

De plus, des études expérimentales révèlent aussi une action par inhibition du récepteur à la TSH et par induction enzymatique du métabolisme des hormones thyroïdiennes, bien que ces effets expérimentaux n'aient pas encore été démontrés *in vivo* chez l'Homme. (73) (75)

- Le BPA a, quant à lui, montré des effets antithyroïdiens chez le rat en ayant une action antagoniste vis-à-vis des effets de la T3. Les rats exposés expérimentalement ont montré des signes de déficits comportementaux de type hyperactivité et déficit de l'attention. (4)

En plus de ces effets directs de dysfonctionnements thyroïdiens causés par les perturbateurs endocriniens, nous verrons par la suite les effets indirects de ces dérégulations principalement des troubles du développement périnatal du système nerveux central (NB : chapitre 5 de cette partie).

Nous allons maintenant voir les effets que peuvent avoir les perturbateurs endocriniens sur le tube digestif notamment dans son rôle immunitaire.

IV. Effets Digestifs

20% de la population est touché par des réactions d'intolérances alimentaires que ce soit de réelles allergies alimentaires ou des intolérances sources de troubles fonctionnels. Les perturbateurs endocriniens sont suspectés d'augmenter le risque de survenu de ces réactions par diminution de la tolérance de la barrière intestinale aux allergènes (par excès de réactivité du système immunitaire muqueux).

En effet, la principale voie d'exposition aux perturbateurs endocriniens est la voie orale, l'intestin est donc l'un des premiers organes en contact avec ceux-ci.

Le mécanisme mis en cause est lié à la présence des deux sous-types de récepteurs aux estrogènes au niveau des cellules épithéliales et immunitaires de l'intestin : ER α et ER β . Ces récepteurs jouent ici un rôle dans le développement de la barrière intestinale, son renouvellement cellulaire, ainsi que dans la régulation de sa réponse immunitaire et inflammatoire (système GALT). (76)

Notre tube digestif joue un effet barrière protecteur à 2 niveaux :

- Barrière mécanique via un renouvellement cellulaire épithélial rapide, la formation de jonctions serrées, une production du glycocalyx et la synthèse de peptides antimicrobiens,
- Barrière immunitaire via des lymphocytes diffus et l'organisation des plaques de Peyer.

Ce sont notamment ces plaques de Peyer qui induisent la mise en place de la tolérance alimentaire potentiellement perturbée par les perturbateurs endocriniens. Celles-ci sont formées de nombreuses cellules dendritiques présentant l'antigène au système immunitaire des ganglions mésentériques avoisinants (figure 61). Leur développement durant la périnatalité permet à l'organisme de différencier les antigènes commensaux (flore bactérienne et aliments) des antigènes pathogènes. (77)

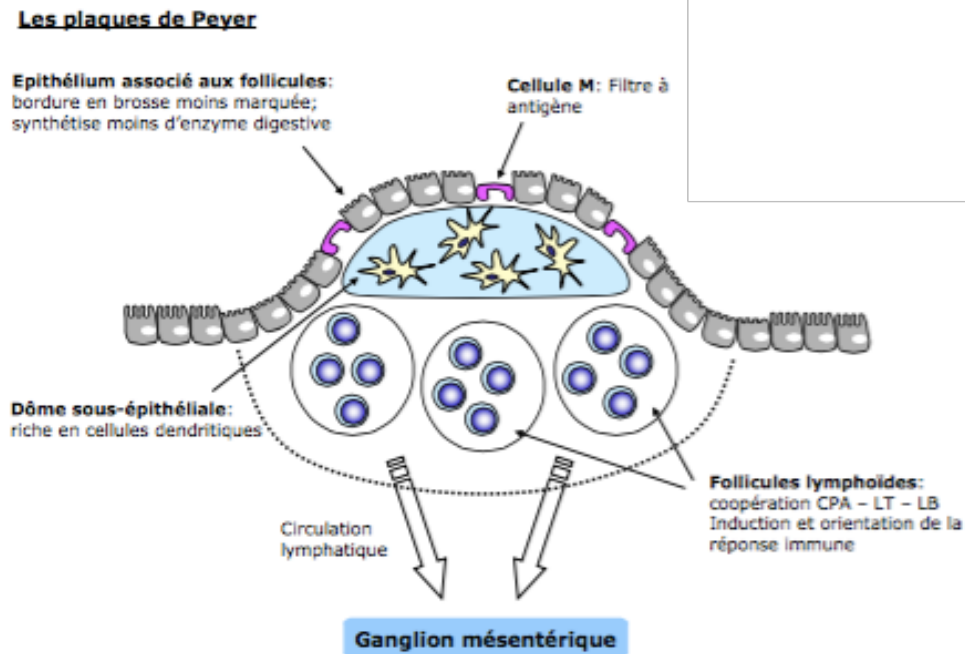


Figure 61 : Organisation des Plaques de Peyer et système immunitaire intestinal (77)

Peu d'études ont été réalisées sur cet impact, nous décrivons donc ici les données disponibles, qui portent principalement sur une exposition animale au BPA et aux isoflavones de soja reconnus pour leurs actions œstrogène-mimétiques. Ces résultats doivent être pris avec prudence, en effet les mécanismes responsables de ces impacts n'ont pas été caractérisés comme étant « perturbateur endocrinien ».

- L'exposition *in utero* au BPA augmente chez le rat l'incidence des maladies inflammatoires intestinales sévères. Cette action serait liée à une diminution de la perméabilité de l'intestin et donc un dysfonctionnement dans la maturation du système immunitaire. (1)

Des études ont été faites chez le rat afin de rechercher l'impact du BPA sur le système immunitaire intestinal. La tolérance alimentaire par le système immunitaire est en maturation lors des premiers mois de vie et dépend de l'environnement alimentaire auquel l'intestin est exposé. Le BPA a montré un fort potentiel d'impact délétère dans l'élaboration de ces réponses immunitaires intestinales en pré et post-natale. (78)

En effet, les descendants des rates exposées à des faibles doses de BPA (5µg/kg de poids corporel/jour) ont développé une sensibilité plus accrue à l'ovalbumine avec une production d'IgG contre cet antigène et une surproduction de Th1

causant une inflammation de la muqueuse intestinale. Chez les souris, une dose de 50µg/kg de poids corporel/jour chez les femelles gestantes a conduit à une production moins importante en acide rétinoïque et une activité antimicrobienne du lysozyme plus faible chez la descendance, engendrant une moins bonne efficacité de la barrière intestinale dans son rôle protecteur et régulateur.

Concernant l'absorption des nutriments, il a été relevé, lors de l'administration orale de BPA chez des rates adultes, une diminution significative de la perméabilité paracellulaire au niveau colique. Cette perméabilité paracellulaire régule les échanges en électrolytes et la charge hydrique de l'organisme, mais aussi conditionne les échanges entre le lumen intestinal et le système immunitaire pour la mise en place de la tolérance vis à vis des antigènes alimentaires et de la flore commensale. (76) et (79)

L'exposition au BPA en périnatale chez la femme enceinte induit aussi chez la descendance une plus forte infiltration en neutrophiles ainsi qu'un terrain inflammatoire avec une production accrue en cytokines pro-inflammatoires IL1β et TNFα. (76)

- La génistéine et la daidzéine, isoflavones de soja auxquels nous sommes exposés par voie orale, ont montré une très forte affinité pour le récepteur ERβ. Leur exposition engendre donc un déséquilibre entre les deux sous-types de récepteurs ER au niveau intestinal vers un effet freinateur du renouvellement cellulaire de l'épithélium du côlon. (76)

Cet effet est à craindre en particulier par sa présence dans les aliments infantiles à base de soja utilisés en cas d'allergie aux protéines du lait de vache ou d'intolérance au lactose.

Chez le rat, une inflammation chimiquement induite du côlon est observée chez les individus exposés précocement à ces deux phytoestrogènes. En effet, la génistéine a notamment montré une action de diminution de la prolifération, parallèlement à une augmentation de l'apoptose des cellules épithéliales iléales et coliques. (79)

- Le cadmium, métallo-hormone étudiée pour son action perturbatrice endocrinienne, a de la même façon que le BPA montré *in vitro* une augmentation

de la perméabilité para cellulaire intestinale par modification de l'organisation des protéines au sein des jonctions serrées. (79)

Chez la rate ovariectomisée, le cadmium a diminué le nombre de récepteurs ER β présents au niveau de l'intestin et ainsi diminué la prolifération épithéliale. (79)

- L'exposition *in utero* au chlorpyrifos a montré chez le nouveau-né une dégradation de la fonction du microbiote avec une dysbiose et une augmentation du nombre de bactéries pathogènes. (43)

Ces études démontrent donc les potentielles actions des perturbateurs endocriniens sur le développement et la physiologie de notre système intestinal. Néanmoins, ce domaine demande à être approfondi par des études plus nombreuses et par l'analyse des effets chez l'espèce humaine.

V. Effets Cérébraux

Notre cerveau se développe au cours de notre vie fœtale en prenant sa source à partir des cellules de l'épiblaste. Sa formation et sa différenciation cellulaire commencent à partir de la 7^{ème} semaine de grossesse, après la fermeture du tube neural et se poursuivent jusqu'à la naissance (figure 62). Les substances auxquelles le fœtus est exposé peuvent perturber sa genèse. Puis, une fois les structures histologiques mises en place, l'environnement de l'enfant impactera son développement cognitif.

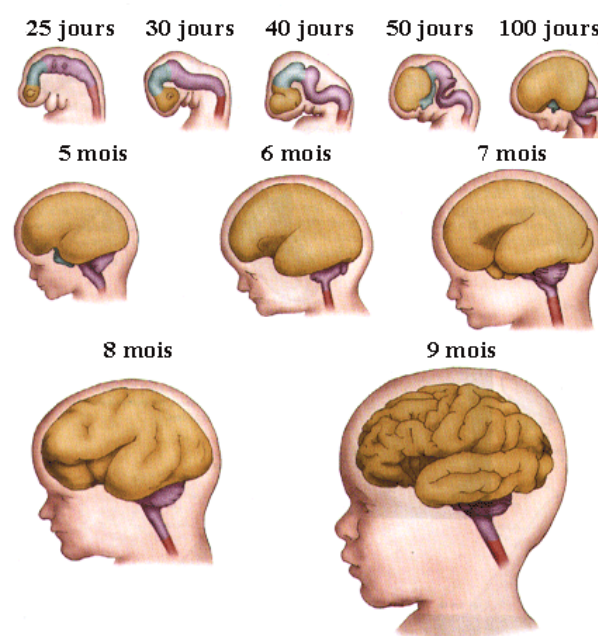


Figure 62 : Développement in utero du système nerveux central (80)

Les mécanismes suspectés menant à des troubles du comportement sont multiples, car plusieurs systèmes hormonaux régulent le développement cérébral. Les deux principaux étudiés concernant la perturbation endocrinienne sont la régulation par les hormones sexuelles et celles par les hormones thyroïdiennes.

- Les effets des dysfonctionnements thyroïdiens sur le neuro-développement font notamment l'objet de nombreuses recherches. Il a été mis en évidence que la thyroxine conditionne le développement fœtal des fonctions cognitives telles que l'attention, la mémoire et l'intégration visuelle.

Cet effet des hormones thyroïdiennes est aussi à prendre en compte dans la cognition chez les personnes âgées. (73)

- Les hormones sexuelles quant à elle agissent sur la synthèse des neuromédiateurs avec la présence au niveau cérébral de récepteurs aux androgènes et aux estrogènes. Les fonctions cognitives concernées sont la perception sensorielle, les émotions, les préférences olfacto-gustatives. (28)

Certaines substances sont incriminées :

- L'étude américaine Factor-Litvak *et al.* (2014) a montré que les enfants les plus exposés aux perturbateurs endocriniens, notamment les phtalates, possédaient un Quotient Intellectuel (QI) inférieur de 7 points en moyenne par rapport aux enfants les moins exposés. (81) (82)
- Une étude réalisée par Braun *et al.* en 2009 a fait le lien entre des concentrations urinaires en BPA à la 16^{ème} semaine de grossesse et le développement de troubles du comportement (déficits moteurs, de l'attention, de la mémoire, agressivité) montrant un effet du BPA sur la neurotransmission. (83)
Le BPA à faibles doses a aussi montré *in utero* des effets tels qu'une hyperactivité et une plus forte agressivité. (68)

Un lien entre BPA et le développement des troubles du spectre autistique (TSA) est aussi suspecté. Une étude américaine a révélé que les enfants atteints de TSA présentaient une métabolisation imparfaite du BPA avec des taux urinaires de BPA plus importants. Cet effet passerait par une modification de la neurotransmission sérotoninergique avec une hypersérotinémie.

Chez le rongeur, on a démontré que le BPA a une action cérébrale avec une augmentation du turn over de la sérotonine au niveau de l'hippocampe via une augmentation de l'expression des gènes codant pour son métabolisme et son transport. (84)

- Des tests réalisés vingt ans après une contamination accidentelle par des huiles contaminées par des PCB et des dioxines ont montré une incidence statistique

significative sur la mémoire mais uniquement chez les femmes, pas chez les hommes. (74)

À partir des études épidémiologiques, l'exposition aux pesticides, PCB, phtalates, retardateurs de flamme *in utero* (mesurée par prises de sang sériques et à l'ombilic à la naissance) a montré chez ces enfants un taux plus élevé de retard à l'apprentissage mesuré à l'âge de 3 ans. (28)

- De la même manière, les thiocyanates par leur perturbation thyroïdienne ont montré chez les souris, exposés *in utero* et durant l'allaitement, une concentration en protéines du cerveau et du cervelet plus faible que les souris non exposées. (74)
- Le méthoxycinnamate d'éthylhexyle ainsi que le MTBE ont eu pour effet chez la descendance des femelles rates exposées durant la gestation des troubles du comportement et de l'apprentissage. (8)
- Les personnes exposées professionnellement au zineb, pesticide entrant dans la composition des peintures, ont montré un risque plus important de développer une maladie de Parkinson. (8)
- Le perchloroéthylène, de par son utilisation professionnelle dans le nettoyage à sec, a été corrélé à des troubles neurologiques chez l'homme. Il interagit notamment avec les voies de signalisation faisant intervenir l'acétylcholine. (8)

Les études sur cet impact des perturbateurs endocriniens manquent encore au monde scientifique pour renforcer les hypothèses naissantes suspectées chez l'animal et lors des études épidémiologiques afin d'établir un lien de causalité fort entre l'exposition périnatale aux perturbateurs endocriniens et la survenue de troubles cognitifs et du comportement.

VI. Effets sur l'émail dentaire

Depuis les années 1980, notre santé bucco-dentaire s'est largement améliorée grâce notamment aux dentifrices au fluor et à une meilleure hygiène bucco-dentaire.

Néanmoins, une pathologie dentaire est actuellement en augmentation, il s'agit de l'hypo minéralisation molaires-incisives. C'est un défaut de la structure de l'émail donnant des anomalies de colorations sur la dent (figure 63) qui touche 15 à 18% des enfants de 6 à 9 ans. Cette pathologie engendre une hypersensibilité dentaire et un plus grand risque de caries. (85)



Figure 63 : Photographie de l'hypo minéralisation molaire des incisives

Parmi les origines suspectées de cette hypo minéralisation se trouve l'exposition environnementale à certaines substances chimiques. Celle principalement étudiée concernant cet impact est le BPA. Cet effet est étudié par les chirurgiens dentistes du fait de la présence du BPA dans les résines dentaires qui est donc retrouvé dans la salive.(85)

Le BPA a effectivement montré une action sur l'amélogénèse (formation de l'émail dentaire). Une exposition quotidienne chez le rat a révélé un développement de taches opaques jaunes/blanches sur la dent. Le mécanisme suspecté de cette action est une action hormonale sur les cellules productrices de l'émail, les améloblastes. (85) (86) (87) Le BPA influencerait l'élimination des protéines de la matrice dentaire. (88)

De plus, le BPA a également montré un impact sur la glande salivaire en modifiant ses sécrétions et induisant une sécheresse buccale. (85)

Bien que les impacts des perturbateurs endocriniens sur la santé ne soient pas encore tous sûrs et avérés pour l'espèce humaine, le principe de précaution nous pousse à mettre en place des mesures et consignes de préventions afin de s'en prémunir.

Partie 3 : Quelles mesures préventives pour limiter l'exposition ?

Après avoir abordé les sources d'expositions aux perturbateurs endocriniens, leur mode d'action et leur potentiel délétère sur la santé humaine, nous allons voir les actions qui sont et peuvent être menées à l'échelle communautaire mais aussi à l'échelle individuelle afin de prévenir ces multiples expositions.

En effet, afin de diminuer l'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens, il est possible d'agir à 2 niveaux :

- niveau collectif par l'application de limites d'exposition ou d'interdictions, d'un point de vue législatif,
- niveau individuel par l'éducation des individus aux mesures de prévention au sein de leur environnement.

I. Législation européenne et Prévention collective

Étant donné la contamination diffuse et générale de notre environnement aux substances perturbatrices endocriniennes, l'aspect réglementaire et législatif des états et communautés d'états joue un rôle important dans la limitation de la pollution des territoires. Cette prévention fait notamment l'objet d'engagements au sein du Grenelle de l'environnement repris dans les Plans Nationaux Santé Environnement (PNSE). Nous allons citer certaines de ces politiques et actions de santé mises en place pour la prévention de l'exposition aux substances chimiques dont les perturbateurs endocriniens.

Sur le plan national, un plan d'études sur la fertilité a été lancé depuis 2009 dans lequel l'INSERM est chargé d'établir une liste de substances ayant potentiellement des effets

sur la fertilité et pouvant être retrouvées dans la composition de produits destinés au grand public. L'ANSM et l'ANSES ont ensuite, à partir de cette liste, évalué le niveau d'exposition effectif à ces substances selon l'usage de ces produits et ainsi identifié les substances pour lesquelles le risque lié à l'effet et l'usage est particulièrement préoccupant. Parallèlement à ces études, l'InVS a lui aussi été saisi afin de quantifier l'évolution épidémiologique des troubles de la fertilité masculine (qualité de sperme, malformations urogénitales, cancer du testicule). (6)

Au niveau européen, a été mis en place en juin 2007 le règlement REACH (« enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques »). Celui-ci impose aux entreprises de l'industrie chimique de fournir un dossier d'évaluation des risques et dangers liés à une substance à l'agence européenne des produits chimiques (ECHA), son contenu étant dépendant du tonnage mis sur le marché de cette substance.

Au niveau international, plusieurs ONG (Women in Europe for a Common Future WECF, Réseau Environnement Santé RES, Chemsec, Health & Environnement Alliance) se sont rassemblées afin d'établir une liste de substances jugées dangereuses et prioritaires en santé publique. Cette liste SIN (Substitution Immédiate Nécessaire) est mise à jour au fur et mesure des études (version 1 en 2008, version 2 en 2011, version 2.1 en 2013). Son but est à la fois d'alerter les autorités sur les substances les plus préoccupantes mais aussi de fournir aux industriels le souhaitant une liste de substances controversées, leur permettant d'en éviter l'utilisation et la substitution par d'autres substances en amont. (8)

A. Actions sur les rejets industriels

Les entreprises susceptibles de rejeter des substances perturbatrices endocriniennes dans le cadre de leurs activités doivent suivre et répondre aux normes législatives établies. Nous allons en citer une partie d'entre elles afin de rendre compte des mesures prises pour légiférer et limiter cette pollution.

Un des principaux textes législatifs concernant les rejets industriels est l'arrêté du 2 février 1998, modifié par l'arrêté du 11 mai 2015. Il vise à définir les règles applicables aux prélèvements et consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des

installations classées (équipements requis, fréquence et méthodes de contrôles, valeurs limites etc), dans un but de protection de l'environnement.

- Les rejets en toluène ne doivent pas dépasser 4 mg/L, la substance étant classée comme nocive pour l'environnement (arrêté du 2 février 1998 modifié par l'arrêté du 11 mai 2015) (89) (90). Tout rejet doit faire l'objet d'une déclaration annuelle des émissions polluantes et des déchets dès lors que ceux-ci sont de plus de 200 kg/an dans le sol et dès 0 kg/an dans l'eau (arrêté du 31 janvier 2008).

Les émissions de composés organiques volatils (COV) dont le toluène lors des opérations de stockage et de distribution d'essence sont limitées à 10 g de COV/Nm³.

- Les rejets en arsenic font eux aussi l'objet de normes fixées par cet arrêté, ainsi la valeur limite de concentration est de 1mg/m³ pour le total arsenic, sélénium, tellure avec un flux horaire de rejets totaux à 5g/h concernant les efflux gazeux. Concernant les rejets dans les eaux de surface, des contrôles doivent être effectués en aval à fréquence mensuelle minimale afin de contrôler du respect de la valeur limite fixée à 0,1 kg/j d'arsenic, de cadmium et mercure, et leurs composés (exprimés en As + Cd + Hg). (89)
- Les rejets dans l'atmosphère en dioxines et en furanes des unités d'incinération sont réglementés avec des valeurs limites : 1 à 10ng/m³ (arrêté ministériel du 25 janvier 1991). Des mesures de contrôle sont effectuées annuellement sur chaque four pour les unités d'une capacité supérieure ou égale à 6 tonnes par heure et sur au moins un des fours pour les unités d'une capacité inférieure à 6 tonnes par heure (circulaire du 30/05/97 relative aux dioxines et furanes).
- Le perchlorate d'ammonium est rejeté dans l'environnement lors de la production de munition, d'airbags ou de feux d'artifices. Sa présence dans les eaux destinées à la consommation humaine a fait l'objet d'avis de l'ANSES le 18 juillet 2011 et le 20 juillet 2012 donnant lieu à une restriction de consommation pour les nourrissons de moins de 6 mois lorsque les taux dépassent 4 µg/L et pour les femmes enceintes et allaitantes lorsqu'ils dépassent 15 µg/L.

- La norme d'émission de cadmium dans les eaux résiduelles des entreprises de métallurgie (fabrication des composés de cadmium, fabrication de pigments, traitements de déchets etc) est de 0,2 mg/L, applicable depuis le 1^{er} janvier 1989 (arrêté du 26 septembre 1985).

Bien que cette réglementation des rejets industriels soit continuellement en cours de réévaluation, celle-ci ne traite que des polluants au sens large du terme et manque de spécialisations et d'actualisation des données concernant les caractéristiques des perturbateurs endocriniens.

L'industrie agroalimentaire a quant à elle en partie prise en considération les dangers des substances perturbatrices endocriniennes, particulièrement concernant les pesticides, le BPA et les phtalates.

B. Actions sur les produits agroalimentaires

Les autorités législatives ont mis en place des mesures afin de diminuer notre exposition aux perturbateurs endocriniens présents au sein de notre alimentation, celle-ci étant en effet une source majeure de notre exposition. Ces mesures concernent principalement les pesticides utilisés lors des cultures ou lors de la conservation et du stockage des denrées alimentaires, mais aussi les conditionnements utilisés pour leur commercialisation.

B. 1) Pesticides

La France est actuellement le quatrième pays mondial en termes de volume d'utilisation de produits phytosanitaires. Un rapport de l'INSERM a évalué à près de 80 000 tonnes le volume de pesticides vendu en France durant l'année 2013. (91) Néanmoins, une volonté est en place afin de diminuer cette utilisation des pesticides, notamment au niveau européen avec le plan Écophyto lancé en 2008 à l'occasion du Grenelle de l'environnement et mis à jour au printemps 2016. Celui-ci a pour but de diminuer de 50% la nécessité de recourir aux pesticides au sein des exploitations d'ici à l'horizon 2025 et d'interdire l'usage et la détention des pesticides par les particuliers pour le 1^{er} janvier 2019.

Au niveau européen, la mise sur le marché des produits phytosanitaires dépend du règlement CE/1107/2009 (appliqué en juin 2011) qui approuve la substance active puis passe le relai aux autorités nationales compétentes pour une approbation de ces pesticides dans un contexte d'utilisation donné. Ce règlement exclue toute substance active « intrinsèquement capable de provoquer des effets perturbateurs sur le système endocrinien », néanmoins le terme perturbateur endocrinien manque encore de définition légale à ce niveau pour sa mise en application. Dans l'attente de l'adoption de critère spécifique, les substances sont assimilés à celles cancérigènes de classe 2 et toxiques pour la reproduction. (92)

La présence de ces pesticides dans notre alimentation est quant à elle régie par le règlement sur les résidus 396/2005 avec des limites maximales de résidus (LMR) que l'on peut retrouver dans les aliments humains et animaux. Ces LMR ont été harmonisées en 2008 au niveau européen. (92) Des LMR sont établis spécifiquement à certaines denrées alimentaires destinées à la consommation humaine ou animale, sinon s'appliquent les LMR générales par défaut. Malheureusement, ces valeurs ne prennent pas en compte l'effet cumulatif du cocktail de substances.

Sur le plan national, un des axes prônés en santé-environnement est celui de « parfaire les connaissances liées aux expositions aux pesticides » au sein du Plan National Santé Environnement (PNSE) n°3 2015-2019 avec par exemple les actions 64 « mettre en œuvre le troisième plan chlordécone » et 65 « mettre en œuvre des actions visant à ce que les pesticides distribués et utilisés dans les départements d'Outre-mer soit des produits autorisés ». (93)

Ainsi, depuis le 1^{er} janvier 2017, l'usage des pesticides est interdit dans les espaces publics (parc, jardins, rues, cours de récréation des établissements scolaires, crèches, centre de loisirs, etc.), mise à part les produits de bio contrôle et produits autorisés pour l'agriculture biologique (arrêté du 27 juin 2011). (91) (94) De plus, concernant les établissements accueillant les personnes dites vulnérables (centres hospitaliers ou établissements de santé privés, hébergement des personnes handicapées ou des personnes âgées, etc), leur usage est lui aussi interdit à moins de 50 mètres de ceux-ci. (94)

Par ailleurs, les industriels stockant plus de 200 tonnes de substances toxiques dont les composés organophosphorés et les biocides (liste des substances concernées en annexe II, arrêté du 2 février 1998) sont dans l'obligation de disposer de bassin de confinement capable de recueillir l'ensemble des eaux susceptibles d'être polluées lors d'un incident

ou d'un incendie, y compris les eaux utilisées pour l'extinction. Ce confinement donnant ainsi la possibilité de procéder à des contrôles avant le rejet de celles-ci. (89)

Pour les travailleurs exposés, l'utilisation des équipements de protection individuels (EPI) ne doit pas être un recours suffisant et ne doit pas entrer en jeu en première intention dans la prévention de l'exposition aux pesticides. En effet, la directive 89/391 du 12 juin 1989 prévoit que la sécurité et la santé au travail doivent d'abord chercher à éviter le risque, à remplacer le risque par un risque moins dangereux et à favoriser la prévention collective avant de prévoir l'usage des EPI. (7)

Les professionnels manipulant les pesticides se doivent de suivre la réglementation en vigueur afin de limiter l'exposition (périodes d'épandage, bandes enherbées, distances etc). Les excédents de traitements et effluents de rinçage doivent suivre les règles d'élimination (interdiction d'écoulement dans le réseau d'assainissement, filière des déchets toxiques en quantités dispersées (DTQD) etc). (95)

B. 2) Autres perturbateurs endocriniens utilisés dans l'industrie agroalimentaire

En dehors des résidus des pesticides présents sur les aliments en eux-mêmes, des réglementations sont aussi en places afin de limiter l'exposition par le biais des emballages alimentaires. Celles-ci concernent principalement les phtalates et le bisphénol A présents dans les plastiques, certaines sont citées ci-dessous :

- Certains phtalates (DEHP et DBP) sont interdits dans les emballages alimentaires destinés aux aliments gras du fait d'une plus forte migration vers ces aliments. (96)
- Depuis la loi n°2010-729 du 30 juin 2010, le BPA est interdit dans les matériaux pour biberons et contenants alimentaires destinés aux nourrissons et enfants en bas âge. Son interdiction a été étendue à tout contenant, conditionnement ou ustensile destiné à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires, quelque soit la population pour lesquelles ils sont destinés. Celle-ci a aussi été étendue aux collerettes de tétine, sucettes et anneaux de dentition (loi n°2012-1422 du 24 décembre 2012, applicable à partir du 1^{er} janvier 2015). (14) (12)

C. Actions sur les produits pharmaceutiques et l'environnement hospitalier

L'exposition aux perturbateurs endocriniens dans le domaine de la santé se réfère majoritairement à deux niveaux : les produits de santé (spécialités médicamenteuses et dispositifs médicaux) et l'environnement dans lequel se déroulent les soins. L'individu exposé dans ces circonstances étant plus vulnérable du fait d'une éventuelle pathologie, de la porte d'entrée potentiellement systémique du perturbateur endocrinien ou du fait de la période d'exposition notamment dans le contexte des maternités, il est d'autant plus important d'en limiter la contamination.

Cette exposition dans le domaine de la santé amène les professionnels de santé et les établissements hospitaliers à inclure la problématique de l'exposition aux perturbateurs endocriniens dans la mise en place de leurs pratiques et protocoles de soins. Certaines structures s'organisent afin de mettre en place des politiques de santé et des mesures nécessaires pour limiter la présence des perturbateurs endocriniens dans l'environnement hospitalier.

C'est notamment le cas de « l'Organisation sans PE » qui s'engage pour soigner sans perturbateurs endocriniens ou des chartes « écodial », maternité éco-responsable, ou « engagement objectif établissement sans perturbateurs endocriniens » mise en place par le comité développement durable santé (C2DS) (figure 64). (97) Cette dernière charte a été communiquée auprès de 475 établissements afin de les sensibiliser à cette démarche.

engagements objectif établissement sans perturbateurs endocriniens



Adopter les 10 éco-gestes aux côtés du C2DS,
c'est contribuer à un monde plus citoyen et plus écologique.



1. S'engager à informer le personnel féminin en âge de procréer des risques liés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens.



6. Aérer autant que possible les locaux et privilégier les ventilations à double flux correctement réglées et régulièrement contrôlées.



2. Solliciter les fournisseurs pour l'identification des perturbateurs endocriniens dans les matériaux de construction et de décoration et préférer les produits alternatifs.



7. Privilégier les produits de nettoyage écolabellisés et les procédés alternatifs comme la vapeur.



3. Préférer les aliments produits sans recours aux pesticides.



8. Eviter les molécules et/ou les excipients présents dans les médicaments à effet de perturbateur endocrinien non souhaité.



4. Substituer les dispositifs médicaux en plastiques contenant des substances à effet de perturbateur endocrinien.



9. Eviter les perturbateurs endocriniens dans l'alimentation (produits, contenants...).



5. Éviter les produits phytosanitaires à l'intérieur et à l'extérieur.



10. Privilégier les produits de soin et d'hygiène corporelle écolabellisés.

En signant la charte Engagements objectif établissement sans perturbateurs endocriniens, nous nous engageons à respecter ces 10 éco-gestes, et pourrons ainsi utiliser le logo sur nos différents supports de communication, tout au long de l'année.

signature: responsable.etablissement

c2ds comité
développement
durable
santé

avec le soutien du
Réseau Environnement Santé

Figure 64 : Charte « engagements objectif établissement sans perturbateurs endocriniens » du C2DS

Pour maîtriser l'exposition aux perturbateurs endocriniens dans l'environnement hospitalier, il faut, en plus des mesures communes à toute la population concernant l'aménagement, les matériaux, l'aération ou l'alimentation, porter une attention plus particulière sur les mesures spécifiques aux usages dans le domaine de la santé tels que par exemple :

- Limiter autant que possible la pose de perfusion et de sonde urinaire contenant des phtalates, en particulier chez la femme enceinte, et privilégier les dispositifs sans DEHP ou même sans phtalate (470 produits en PVC sur

3150 références de la Centrale d'Achat de l'Hospitalisation Privée et Publique sont sans DEHP et 70 sans phtalates). (24) (98)

La loi n°2012-1442, article 3 prévoyait une interdiction du DEHP dans les tubulures au sein des services de pédiatrie, néonatalogie et de maternité dès le 1^{er} juillet 2015. Cette interdiction visait des procédures médicales à haut risque (« échange transfusionnel en néonatalogie, oxygénation membranaire extra-corporelle (ECMO) en néonatalogie, soins multiples dans les maladies du nouveau-né, nutrition parentérale totale en néonatalogie, hémodialyse chez le garçon pré pubère et chez la femme enceinte ou allaitante, nutrition entérale chez le nouveau-né et l'adulte, transplantation cardiaque et greffe artérielle coronaire, perfusion massive de sang chez le patient traumatique, transfusion de l'adulte sous ECMO ») (6)

Néanmoins, la mise en application de cette interdiction a été reportée par l'instruction DGS/PP3/DGOS/PF2 du 17 juillet 2015 du fait de difficultés de substitutions pour certains dispositifs médicaux dans l'attente de la mise sur le marché de solution thérapeutique alternative et du fait de l'absence d'obligation d'étiquetage mentionnant la présence de DEHP.

- Préférer l'utilisation de savons antibactériens ne contenant pas de triclosan.
- Prendre en compte le potentiel polluant d'un médicament et l'éventuelle présence de perturbateurs endocriniens au sein de sa composition lorsque plusieurs alternatives existent. C'est ce qui a été mis en place en Suède avec la création d'un classement selon les critères PBT (persistance, bioaccumulation, transmission) donnant un indice de 0 à 9. Bien que cet indice ne soit pas spécifique et exclusif aux perturbateurs endocriniens, celui-ci prend en compte la présence de certains d'entre eux et permet de limiter la pollution environnementale. (43) (99)

C'est dans ce contexte qu'intervient l'action n°14 du PNSE 3 : « évaluer de manière plus précise et ciblée, le danger et l'exposition des populations et de l'environnement à certaines substances perturbatrices endocriniennes pour mieux les gérer ». Par cette action, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été chargée d'expertiser 3 substances par an.

- Favoriser le développement de formulations alternatives à celles utilisant les parabènes lorsque cela est possible.

- Solliciter les fournisseurs à donner les informations sur la teneur en perturbateurs endocriniens et adapter ses critères d'achats en fonction. (98)
- Limiter l'exposition des nouveau-nés notamment par la suppression de la mallette-cadeau offerte à la maternité, source de cosmétiques contenant des perturbateurs endocriniens. (100)

D. Action sur les produits cosmétiques

La réglementation des cosmétiques en France est gérée au niveau européen selon le « règlement des cosmétiques ». Celui-ci définit les substances interdites, les limites de concentrations autorisées ainsi que les obligations d'étiquetages. (101) Ainsi, certains perturbateurs endocriniens font l'objet d'une réglementation spécifique à leur utilisation au sein des produits cosmétiques :

- Le BPA est inscrit dans la liste des substances interdites au sein de la composition des cosmétiques (annexe II de la directive 76/768/CEE) que ce soit en tant qu'ajout volontaire, trace ou même migration via le contenant. (14) (6)
- Le benzophénone-3 est lui interdit en France par l'AFSSAPS (ex ANSM) depuis le 24 août 2011 à plus de 10% en tant que filtre UV dans les produits cosmétiques destinés aux adultes, avis confirmé par la Commission Européenne dans son règlement 1223/2009 du 30 novembre 2009. De plus, son utilisation est déconseillée chez les enfants de moins de 10 ans. (6)
- La présence des parabènes dans les cosmétiques était limitée à maximum 0,4% lorsque la substance est utilisée seule et 0,8% pour les mélanges de substances (règlement cosmétique 1223/2009). (6) Ces taux ont été réduits à 0,14% seul ou en mélange à partir du 16 avril 2015 pour le propylparabène et le butylparabène, après que leur présence ait été interdite en 2014 par l'Union Européenne dans les produits pour le soin du siège sans rinçage des enfants de moins de 3 ans. (102)

Parallèlement, 5 autres parabènes ont été interdits totalement de tout produit cosmétique : l'isopropylparabène, isobutylparabène, le phénylparabène, le benzylparabène et le pentylparabène, par le règlement européen 358/2014.

- Trois phtalates sont interdits dans les cosmétiques en raison de leur classement comme CMR de catégorie 1 ou 2 : DEHP (di(2éthylhexylphtalate)), BBP (dibutyl phtalate) et DMEP (bi-2-méthoxyéthyle), hormis à l'état de traces dans la limite de 100ppm par le règlement (CE) n°1223/2009 du parlement européen. (6)

E. Actions sur les autres produits et environnements du quotidien

Après ces exemples de réglementation des perturbateurs endocriniens pour les industriels, les produits agro-alimentaires, l'environnement hospitalier et les cosmétiques, voici d'autres réglementations régissant la présence de ces substances ainsi que des initiatives mises en place afin de réduire l'exposition pour les autres objets du quotidien qui nous entourent.

- Les retardateurs de flamme, PBB et PBDE, ont été interdits successivement dans les textiles contact avec la peau dès 1983 (directive 76/769/CEE) et dans les équipements électriques et électroniques (directive 2002/95/CE). (24) Le règlement REACH au chapitre « restriction » limite lui aussi la présence des retardateurs de flammes dans les textiles. (103)
- Les composants des matériaux de construction et de rénovation sont régis par la réglementation REACH 1907/2006/CE et CLP 1272/2008/CE, permettant de surveiller les limites et autorisations de chaque substance chimique et de régir leur étiquetage. (104)
- Les ministères de l'environnement et de la santé ont missionné l'ANSES pour identifier les substances qui nécessitent d'être mentionnées sur l'étiquette des meubles : « 41 substances ont été identifiées comme substances d'intérêt, dont 31 prioritaires », afin de faire suite à cette obligation déjà existante pour les produits de construction et de décoration (article L. 221-10 du Code de l'Environnement). Cet élargissement de l'obligation d'étiquetage est prévu pour être effective en 2020. (105)
- Un programme « éco-école » a été mis en place avec le soutien de la MGEN depuis 2005 en France, il est aussi développé dans 60 autres pays et touche

ainsi 1800 établissements. Ce programme inclut tout d'abord des relevés de contamination puis un plan d'action faisant intervenir les collectivités locales, enseignants, associations et autres intervenants avec un accompagnement pour sa mise en œuvre. (106)

- Le dossier de restriction du BPA dans les papiers thermiques déposé par la France en janvier 2014 auprès de l'agence européenne des produits chimiques (ECHA) a reçu un avis favorable de la part du comité d'évaluation des risques (RAC) le 11 juin 2015. (14) Celui-ci a validé et acté cette interdiction en juillet 2016, elle sera applicable en 2019.

Parallèlement, au sein du PNSE 3 et de la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens, un label « Tickets sans bisphénol A » a été mis en place permettant aux commerçants concernés d'avoir accès à cette information.

- L'annexe II de la directive 2009/48/CE relative à la sécurité des jouets a été modifiée afin de rabaisser la valeur limite du bisphénol A présents dans les jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans et pour tous les jouets destinés à être en contact avec la bouche des enfants : la limite de migration passant de 0,1mg/L à 0,04mg/L.
- Les phtalates font eux aussi l'objet d'une réglementation pour les jouets et articles de puériculture avec des restrictions de concentrations pour le DEHP, DBP, BBP, DINP DIBP, DNOP. (96)

Les actions et réglementations existantes limitant la présence des perturbateurs endocriniens sont donc très nombreuses et en constante évolution.

Néanmoins, celles-ci peuvent être combinées à des actions individuelles de prévention.

II. Conseils et Mesures préventives individuelles

En effet, en dehors de ces aspects législatifs qui régulent et limitent la production de sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens à l'échelle de la population, des conseils et mesures individuels peuvent aussi être appliqués afin de corriger certains comportements à risques et certaines consommations responsable de taux plus élevés en perturbateurs endocriniens au sein de notre environnement.

Pour cela, les professionnels de santé doivent être sensibilisés et formés à ces notions de polluants environnementaux, notamment ceux les plus au contact des futurs et jeunes parents, moment clé d'exposition pour la santé futur du nouveau-né : sage-femme, gynécologue-obstétricien, pédiatre, médecin traitant et pharmacien d'officine.

Au sein de la région Nord-Pas de Calais, plus de 300 professionnels ont suivi une formation par l'organisme « Femme enceintes, Environnement et Santé », principalement des sages-femmes. En collaboration avec les réseaux de périnatalité, les PMI et l'Association pour la Prévention de la Pollution Atmosphérique (APPA), d'autres actions ont aussi été menées avec notamment l'existence d'une page « santé environnement » au sein du carnet de maternité de la PMI du Pas de Calais et du carnet de santé de l'enfant, ou encore le projet « Bulles d'air » avec des interventions et animations auprès des 9-11 ans, enseignants et animateurs périscolaires. (107)

Le Centre Hospitalier Régionale Universitaire (CHRU) de Lille a quant à lui organisé un colloque « 1000 jours pour la santé » dans le cadre d'un projet fédératif hospitalo-universitaire (figure 65) afin notamment d'informer les professionnels de santé hospitaliers sur la problématique des perturbateurs endocriniens mais aussi de mettre en place des actions limitant l'exposition au sein du CHRU.



Figure 65 : Logo du projet fédératif hospitalo-universitaire lillois "1000 jours pour la santé"

Néanmoins, le pharmacien d'officine est à l'heure actuelle un acteur négligé dans cette prévention. Pourtant, celui-ci est présent dès les premières étapes de la grossesse auprès de la femme enceinte : délivrance de tests de grossesse, arrêt de la contraception, accompagnement lors d'un désir de grossesse (procréation médicalement assistée, prise de compléments en fer et acide folique etc), traitements de petits maux de la grossesse, produits d'hygiène et de soins du nouveau-né, éventuelle délivrance d'ordonnance de pathologies du nouveau-né, accompagnement dans l'allaitement maternel et/ou le choix du lait infantile etc.

Nous allons donc passer en revue les différents domaines d'exposition qui peuvent donner lieu à des mesures préventives pour diminuer le niveau d'imprégnation des populations, dont les femmes enceintes, aux perturbateurs endocriniens. Ces différents conseils pouvant être prodigués pour les perturbateurs endocriniens sont aussi applicables pour une diminution de notre exposition aux polluants de manière générale. En effet, en ciblant nos sources de contamination en perturbateurs endocriniens, l'exposition à tout type de substance polluante peut aussi être affectée et ainsi favoriser d'autant plus un bon état de santé.

A. Alimentation

Le secteur de l'alimentation est un secteur clé dans la diminution de notre exposition aux perturbateurs endocriniens, non seulement parce que celle-ci est impactée par l'utilisation massive de produits chimiques afin d'en améliorer son attractivité commerciale mais aussi parce que comme nous l'avons vu précédemment, il s'agit de la principale voie d'exposition de l'espèce humaine.

A. 1) Aliments et Eaux

La direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) a observé en 2002 en France que 53% de nos fruits, légumes et céréales contenaient des résidus des pesticides dont 8,9% à des seuils dépassant les valeurs limites européennes. (108)

Pour cela, des conseils simples et généraux peuvent être donnés et appliqués au quotidien dans le but de limiter les facteurs d'exposition aux perturbateurs endocriniens. Chacune de ces mesures et conseils n'est ni obligatoire, ni suffisante séparément et leur liste n'est pas exhaustive, mais cette dernière réunit les éléments à prendre en compte afin de se sensibiliser aux facteurs augmentant l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

- Privilégier les produits frais non transformés (fruits et légumes frais et locaux, non emballés) aux produits industriels riches en additifs. (109)
- Diversifier l'alimentation et favoriser le « fait maison » par rapport aux aliments transformés industriellement. (110)
- Limiter la consommation de parabènes, leur présence dans les produits alimentaires transformés peut être décelée sur l'étiquette par les termes E214 à E219. (102)
- Réduire la consommation de viandes et de produits laitiers riches en matières grasses concentrant les polluants, surtout ceux ayant été en contact durant leur stockage avec des matériaux contenant des phtalates en particulier le DEHP et DBP (ex : crème fraîche, glace, abats etc). (24)
- Favoriser la consommation de produits issus de l'agriculture biologique (figure 66) ou cultivés localement (fruits, légumes, produits laitiers etc). (28) Leur teneur en additifs est limitée et leur culture a très peu recours aux pesticides (circuits courts). (109)

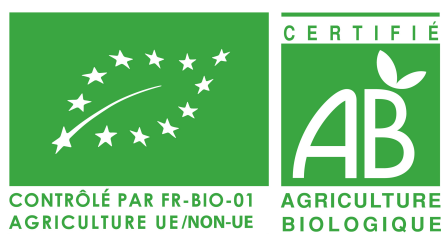


Figure 66 : Logos présents sur les denrées issues de l'agriculture biologique

- Choisir des aliments spécifiques bébé pour l'alimentation des nouveau-nés plutôt que des aliments « standards » car ceux-ci répondent à des limites réglementaires de résidus plus strictes. (92)

- Laver et/ou peler les fruits et légumes afin d'éliminer la majorité des résidus des traitements en pesticides présents à la surface. (111)

Le programme WECF (Women in Europe for A Common Future) à travers des guides et fiches mémos a classé les fruits et légumes « non bio » selon leur risque d'exposition aux pesticides (figure 67).

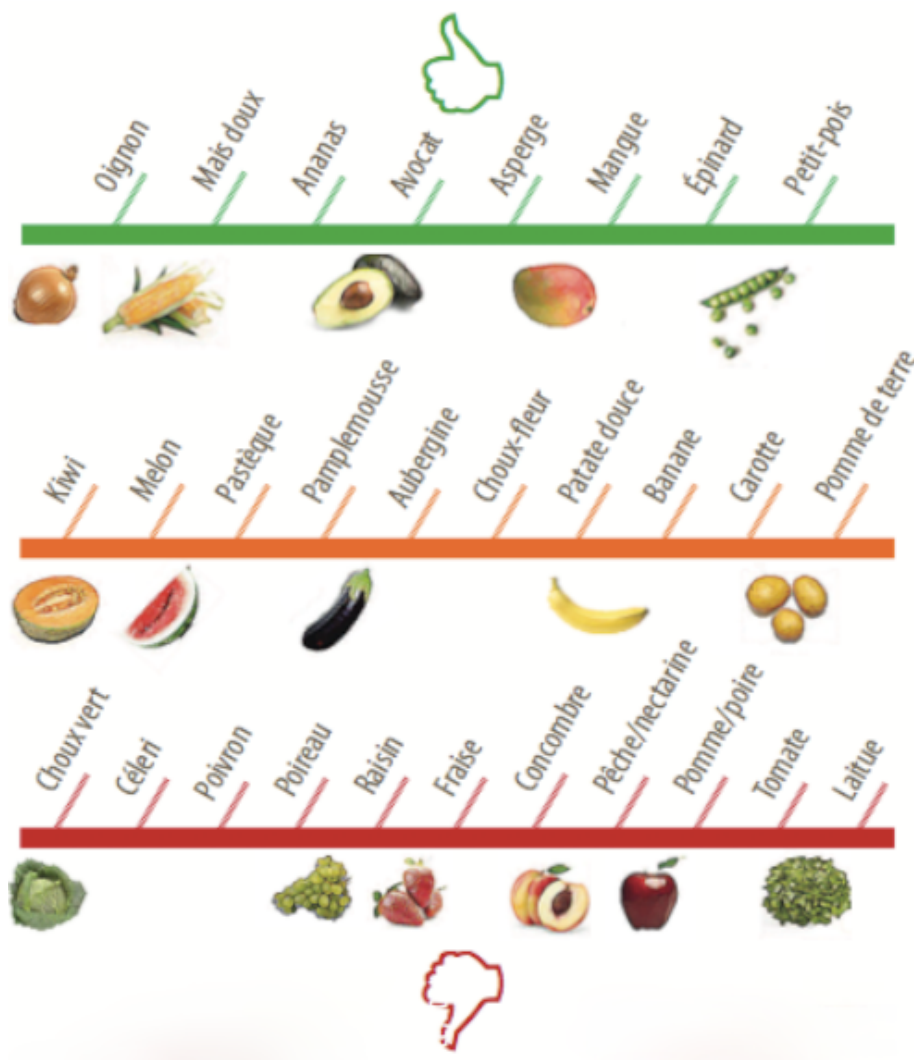


Figure 67 : Classement WECF des fruits et légumes "non bio" selon leur risque de contamination en pesticides (109)

- Privilégier les pains « tradition » utilisant la farine label rouge pour lesquels il existe un cahier des charges limitant les ingrédients et excluant les additifs. (109)
- Limiter la consommation des eaux et autres boissons contenues dans des bonbonnes en polycarbonate ou dans des canettes ou cuves à vin aux revêtements en résines époxy, sources de BPA. (24) La présence de BPA y est

désormais interdit dans la législation française mais cette interdiction n'est pas encore présente dans les autres pays.

- Limiter la consommation des poissons gras dits « en bout de chaîne alimentaire » accumulant les polluants notamment les PCB et dioxines (anguille, barbeau, saumon, sardine, maquereau), surtout pour la femme enceinte. (24)
- Limiter la consommation des tissus graisseux animaux accumulant les retardateurs de flammes, PBDE et PBB (beurre, poissons gras, mollusques, crustacés, charcuterie). (24)
- Éviter les laits de soja pour nourrissons et les femmes enceintes, riches en phyto-oestrogènes : 20-50 mg/L (soit pour la consommation d'un litre, 4 à 10 fois plus de phyto-oestrogènes que pour les traitements des troubles du climatère de la femme ménopausée en phytothérapie). (28)

A. 2) Contenants et Modes de préparations

En dehors des perturbateurs endocriniens présents directement au sein des aliments, les contenants de stockage, ustensiles de cuisine et modes de préparation peuvent eux aussi en être la source. Ainsi, de la même manière que pour le choix des denrées alimentaires, certaines mesures simples appliquées les unes avec les autres peuvent diminuer la présence de ces substances.

2. a) Chauffage

- Limiter le chauffage ou le nettoyage répété des récipients contenant des phtalates perturbateurs endocriniens, favorisant leur migration vers les aliments. (24)
- Éviter le chauffage aux micro-ondes des aliments contenus dans des bacs en plastiques ou en polystyrène ou des aliments recouverts d'un film plastique mou et transparent. (23) (5) En effet, le chauffage aux micro-ondes altère la structure du plastique. (109)
- Privilégier les poêles portant la mention « sans PFOA » pour les cuissons à haute température. (112)

- Concernant le mode de préparation, il est préférable de réaliser une cuisson par mijotage à basse température ou à la vapeur à haute pression. (109)

2. b) Stockage

- Limiter le temps de stockage des aliments dans des contenants susceptibles de relarguer des perturbateurs, en particulier les aliments acides (beurre, crème, poireau, agrume etc) et alcalins (concombre, laitue, oignon, framboise, pomme etc).
- Privilégier les contenants et ustensiles en verre, en inox, en céramique, en porcelaine, en faïence, en terre cuite, en fonte émaillée, en bois non traité, en acier inoxydable, en plastiques n°2 (HDPE) et n°4 (LDPE) ainsi qu'en polypropylène n°5 (PP) qui contiennent moins de substances susceptibles d'être relarguées. (5) (109)
- Éviter les ustensiles avec des revêtements en téflon, en aluminium ou en plastique portant les symboles 1 (polyéthylène téréphtalate PET), 3 (polychlorure de vinyle PVC), 6 (polystyrène PS) ou 7 (polycarbonate PC) et en silicone très coloré bon marché (figure 68). (109)












Figure 68 : Classification des différents types de matériaux à préférer ou éviter pour la cuisson des aliments (109)

En effet, les plastiques sont classés en 7 catégories. Cette classification fait l'objet d'un marquage apposé sur l'objet. Ce marquage reprend un symbole notifiant du potentiel de recyclage de ces matériaux, il s'agit du ruban de Möbius (figure 69). En revanche, si ce symbole est accompagné d'un pourcentage, cela indique que l'objet est lui issu du recyclage. Celui-ci permet dans le cadre de la prévention contre l'exposition aux perturbateurs endocriniens d'identifier les plastiques à éviter ou privilégier comme cités précédemment (figure 70). (109)



Figure 69 : Ruban de Möbius

Symbole Möbius	Matériau en présence	Utilisations possibles
 <p>01 PET</p>	<p>Polyéthylène téréphtalate</p> 	<p>Bouteilles de boissons gazeuses, câbles, ...</p>
 <p>02 PE-HD</p>	<p>Polyéthylène haute densité</p>	<p>Bouchons vissés, poubelles, tuyaux, gaines, ...</p>
 <p>03 PVC</p>	<p>Polychlorure de vinyle</p> 	<p>Films alimentaires étirables, jouets de bains souples, bouteilles d'eau minérale, ...</p>
 <p>04 PE-LD</p>	<p>Polyéthylène basse densité</p>	<p>Barquettes, sacs congélation, sacs poubelles, ...</p>
 <p>05 PP</p>	<p>Polypropylène</p>	<p>Pots de yaourt, gobelets en plastique, textiles, ...</p>
 <p>06 PS</p>	<p>Polystyrène</p> 	<p>Pots de yaourt, couverts et gobelets jetables, boîtes de congélation, ...</p>



	<p style="color: red;">Autres, Polycarbonate</p> 	<p>Bonbonnes d'eau, gobelet en plastique rigide et transparent, intérieur des canettes métalliques, ...</p>
---	--	---

Figure 70 : Classification et symboles des différents plastiques (109)

B. Logement

Nous passons la majorité de notre temps à l'intérieur : environ 19 heures par jour en moyenne, ainsi l'environnement de nos lieux de vie intérieur est très important. (113) Cependant, notre environnement intérieur est souvent beaucoup plus pollué que l'extérieur du fait de multiples sources de contaminations : mobilier, sols, décorations, peintures, textiles d'ameublement, cuissons, utilisation de produits ménagers etc. (104) Néanmoins, il est possible d'en diminuer la contamination par les perturbateurs endocriniens que ce soit par des gestes au quotidien ou des critères à prendre en compte lors de travaux d'aménagement.

B. 1) Air intérieur

De nombreux facteurs peuvent influencer la qualité de notre air intérieur et donc notre exposition au niveau pulmonaire. Par conséquent, la maîtrise de ces facteurs permet de diminuer le niveau de pollution. Ils renvoient à différentes catégories d'actions : celle liée à des comportements qui peuvent être adoptés, celle liée à la réalisation de travaux et celle liée au choix d'aménagement.

1. a) Comportements

- Aérer le lieu de vie 10 min 2 fois par jour.
- En cas de pic de pollution et/ou de chaleur, préférer l'aération en début de matinée et de soirée. (114)

- Limiter les appareils électroniques. Il est ainsi préférable d'éviter de s'endormir avec la télévision allumée. En effet, leur utilisation trop intensive nous expose aux retardateurs de flamme polybromés présents dans les boîtiers électroniques, les plaques de circuits imprimés et les câbles. (115) (116)
- Éviter les aérosols, encens, bougies parfumées et autres parfums d'intérieurs. (117)
- Éviter l'accumulation de poussières sur les meubles, privilégier les surfaces lisses. Nettoyer régulièrement les rideaux ou leur préférer les stores. (104)
- Diminuer l'exposition aux insecticides (spray, diffuseur etc) et favoriser au contraire les moyens de protection mécanique (ex : moustiquaire, rideau), (28)
- Entretien sa VMC (ventilation mécanique contrôlée) en la dépoussiérant régulièrement et en la faisant vérifier tous les 3 ans par un spécialiste. Ne pas boucher les grilles d'aération et faire fonctionner sa hotte lors de la cuisson des aliments. (117) (113)
- Sortir les matelas neufs de leur emballage et les laisser s'aérer plusieurs jours avant leur utilisation. (102) Puis le retourner une fois par mois et privilégier les alèses sans PVC. (104)
- Limiter l'exposition au tabac, de façon passive ou active (les filtres des cigarettes contenant du BPA). Ne jamais fumer à l'intérieur, même fenêtres ouvertes (les polluants potentiellement perturbateurs endocriniens sont absorbés par les rideaux, tissus ou moquettes). (43) (117) (113)

1. b) Aménagement

- Favoriser les matériaux « sains » tel que le bois brut par rapport à la moquette, les textiles synthétiques, le bois aggloméré, le polystyrène, les revêtements plastiques. (118) (104)
- Pour cela, un étiquetage classant les taux d'émission dans l'air intérieur existe (figure 71) et est obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2012. Cette mesure a été accompagné d'une campagne de communication menée par le ministère du développement durable « Respirez mieux, l'étiquette vous guide. ». (119)

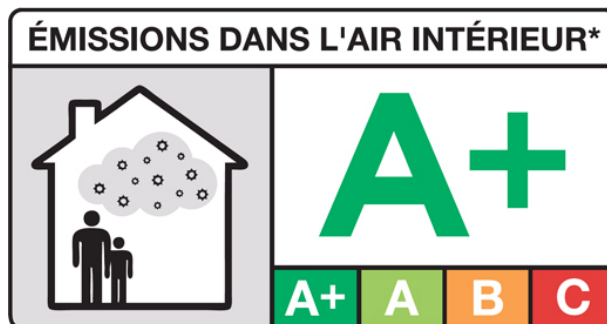


Figure 71 : Information sur le niveau d'émission de substances volatiles dans l'air intérieur, présentant un risque de toxicité par inhalation, sur une échelle de classe allant de A+ (très faibles émissions) à C (forte émissions)

- Éviter la moquette en particulier pour les chambres d'enfants car elle accumule les poussières et les polluants dans leurs fibres. (23) (120)
- Éviter les sols en PVC stratifié ou recouverts d'une couche de PVC. Leur préférer les parquets d'origine européenne, le bambou, le véritable linoléum, le liège ou le caoutchouc naturel. (104)

1. c) Travaux

- Choisir des peintures ayant un label (NF environnement, écolabel européen, ange bleu, nature plus, GUT etc) avec un taux faible d'émission de polluants dans l'air. (24) (104) Celles-ci répondent à la décision 2009/544/CE de la commission du 13 août 2008, par exemple à 15 g de COV/L pour les peintures intérieures à base d'eau.

Ou choisir des peintures « naturelles » pour lesquelles certaines substances chimiques ont été remplacées par de l'huile de lin, de la caséine ou de la chaux. (114)

De façon générale, les produits « sans solvants » se diluant à l'eau contiennent moins de composés organiques volatils dont certains perturbateurs endocriniens, ils sont donc à privilégier.

- Aérer d'avantage lorsque l'on réalise des travaux, du bricolage, de la cuisine, le séchage du linge à l'intérieur, mais aussi dans les semaines suivant l'achat d'un nouveau meuble notamment en bois aggloméré. (117) (113)
- Porter des protections adaptées (masque, lunette, gant) lors des travaux et refermer les récipients pour limiter leur évaporation et diffusion dans l'air ambiant. (113)

- La femme enceinte doit éviter de réaliser elle-même les travaux d'aménagement de la chambre du nouveau-né et les laisser faire par des proches. (43)
- La chambre du nouveau-né doit être faite le plus tôt possible, de préférence au moins 3 mois avant la naissance afin d'avoir éliminé l'émission des particules, des composés organiques volatils (COV) provenant des meubles neufs et des peintures lorsque le nouveau-né arrivera dans la chambre. (43)
En effet, c'est dans les premières semaines après leur installation que ceux-ci émettent le plus de polluants, il est donc important d'aérer encore plus durant cette période. (120)

B. 2) Ménage et produits ménagers

Outre les matériaux présents dans notre logement, certaines pratiques et certains usages de produits sont sources de contamination par les perturbateurs endocriniens. C'est notamment le cas du ménage et des produits ménagers utilisés.

- Limiter l'usage excessif des produits ménagers à ce qui est réellement nécessaire, en particulier pour la femme enceinte et allaitante. (24)
- Respecter les dilutions et les modes d'emplois des produits. Ne pas les mélanger. (117)
- Favoriser les produits d'entretien écologiques (vinaigre blanc, savon noir, jus de citron, bicarbonate de soude etc). (114)
- Rincer les surfaces à l'eau après les avoir nettoyées afin d'éviter la stagnation du produit sur la surface ainsi que sa diffusion dans l'air. (114)
- Se questionner sur l'intérêt d'un produit ménager avant son achat (COV, labels, pictogrammes etc), consulter les étiquettes (figure 72). (43) (121)
- Préférer l'aspirateur au balai, car il émet moins de particules en suspension dans l'air. (122)

Eviter les produits qui portent les symboles suivants :



Préférer les labels fiables qui garantissent le respect de l'environnement et de la santé



On préfère 

Figure 72 : Pictogrammes à surveiller et labels à rechercher sur les emballages des produits ménagers (121)

C. Objets du quotidien

Après l'exposition par l'alimentation et par les éléments relatifs au logement, des mesures de prévention peuvent aussi être mises en place concernant les autres objets et produits de consommation courante : vêtements, cosmétiques, jouets etc.

C. 1) Textiles

Nos vêtements peuvent être une source d'exposition aux perturbateurs endocriniens. En effet, ceux-ci font l'objet de nombreux traitements (culture de la matière première, traitement de la fibre, colorations etc.) et sont en contact direct avec notre peau.

- Pour les nouveau-nés, préférer les couches en coton naturel labélisé à celles synthétiques susceptibles de contenir des perturbateurs endocriniens. (123)
- Toujours laver un vêtement neuf avant de le porter afin de diminuer les taux de résidus toxiques. (103) (102)
- Se référer à des labels fiables écologiques pour lesquels les tissus contiennent moins de substances chimiques. (figure 73). Les textiles « classiques »

manquent de transparence quant à leurs traitements (aucune obligation d'étiquetage). (103)

- Pour les vêtements des enfants, privilégier le coton doux et absorbant bio, le lin ou le chanvre labellisés, d'autant plus que ceux-ci sont susceptibles de mettre le vêtement à la bouche. (103) (102)
- Pour les manteaux et vêtements d'hiver, limiter les tissus contenant des composés perfluorés, utilisés pour imperméabiliser. (103)
- Éviter les imprimés et motifs en PVC assouplis par l'adjonction de phtalates si le vêtement n'est pas labellisé. (103)
- Éviter les traitements antibactériens des textiles utilisant des biocides pour les vêtements de sport, chaussettes, sous-vêtements, de plus ces traitements ne présenteraient aucun intérêt réel. (103) (102)



Figure 73 : Labels d'engagement concernant les textiles (103)

C. 2) Jouets

Compte tenu de la susceptibilité de l'exposition chez les jeunes enfants comme nous l'avons vu précédemment, il est important d'apporter une attention particulière aux éléments en contact avec eux. C'est pourquoi des critères peuvent être pris en compte

lors du choix du matériau de leurs jouets, d'autant plus que ceux-ci sont susceptibles d'être mis à la bouche.

- Privilégier les jouets en bois ou en tissus non traités, avec un marquage CE par rapport à ceux en PVC.
- Préférer les poupées en tissu, laine ou coton aux poupées en matières synthétiques, d'autant que plus celles-ci répondent parfois à la réglementation des objets de décoration moins stricte plutôt qu'à celle des jouets pour enfants.
- Éviter les jouets parfumés. (124)
- Aérer les jouets neufs quelques jours à quelques semaines avant leur utilisation et les laver lorsque cela est possible. (124)
- Préférer les jouets en bois bruts et/ou sans vernis. Rechercher les mentions « sans phtalates » ou « sans PVC ». (124)
- Pour les jouets en plastique, appliquer les mêmes règles et préférences que pour les contenants alimentaires selon la classification du type de plastique.
- Préférer la pâte à sel maison aux pâtes à modeler du commerce. (124)
- Limiter les appareils électroniques pour les plus jeunes enfants. (124)

C. 3) Cosmétiques

Enfin, parmi nos produits de consommation courante, les cosmétiques prennent une place de plus en plus importante avec le développement du marketing et la multitude de produits proposés (produits d'hygiène, désodorisants, crèmes hydratantes, crèmes traitantes, maquillage etc), augmentant ainsi notre exposition aux substances qu'ils renferment. Ainsi, la prévention dans ce domaine relève à la fois de la quantité que de la qualité.

- Utiliser le moins de cosmétiques possibles en particulier lors de la grossesse et de l'allaitement en suivant le principe : « le moins est le mieux ».
- Éviter les produits contenant des phtalates, du triclosan (dentifrice), des muscs synthétiques, des parabènes, du BHA (butylated hydroxyanisole), du

benzophénone. Être d'autant plus vigilant pour les crèmes anti-vergetures chez la femme enceinte. (23) (125)

- Préférer les plus petits conditionnements permettant une durée de conservation suffisante sans la présence de parabènes. (126)

Ne pas dépasser la période après ouverture indiquée sur l'emballage (figure 74). (101)



Figure 74 : Symbole indiquant la durée de conservation (mois) d'un cosmétique après ouverture (101)

- Pour la toilette du nouveau-né, préférer l'eau et le savon et réserver les lingettes aux situations de dépannage. (127)
- Préférer les filtres UV minéraux aux filtres chimiques présents à l'état de nanoparticules (suffixe [nano] sur l'étiquette obligatoire depuis juillet 2013). (102) (101)
- Favoriser les crèmes à base d'huiles végétales (olive, bourrache, amande douce, argan, jojoba etc) pour l'hydratation de la peau. (101) (125)
- Privilégier le maquillage à base de pigments naturels. (125)
- Éviter la pose de faux ongles et l'usage systématiques de vernis, surtout pendant la grossesse. (125)
- 40% des cosmétiques « non bio » contiennent des perturbateurs endocriniens. C'est pourquoi il est favorable de privilégier les cosmétiques labélisés avec une charte naturelle ou biologique comme cosmebio, ecocert, BDIH, nature et progrès etc (figure 75). (127)



Figure 75 : Logos de différentes chartes biologiques cosmétiques

- Éviter les produits « sans rinçage » ayant un temps de contact plus long avec notre peau. (127)
- Être d'autant plus vigilant sur le choix du produit lorsque celui-ci concerne une grande surface corporelle, lorsqu'on l'utilise plusieurs fois par jour ou sur une zone sensible (zones rasées, muqueuses). (122)
- Privilégier les pains de savons aux gels et savons liquides (formulation moins riche), les sticks aux sprays déodorisant (moins d'inhalations). (122)
- Limiter les colorations capillaires, surtout chez la femme enceinte lors des deux premiers trimestres de la grossesse. (23)
Éviter les colorations permanentes, préférer les colorations temporaires. (125)
- Redoubler de prudence pour les gels intimes car ils concernent une zone particulièrement sensible. (125)
- Ne pas se fier uniquement à la mention « hypoallergénique » qui ne suit aucune réglementation précise mais informe de l'absence d'allergènes notoires. (125)
- Choisir des déodorants sans parfums. Privilégier le fait maison : huile ou lait avec une pincée de bicarbonate. (125)

D. Autres mesures de prévention individuelle

Enfin, certaines mesures de prévention ne répondent à aucune des catégories précédemment détaillées et peuvent être mises en place afin de diminuer l'exposition d'un individu aux perturbateurs endocriniens.

- Éviter l'inhalation des gouttelettes, vapeurs et brouillards émis lors de l'épandage de pesticides dans les cultures. (95)
- Pour les professionnels en contact régulier avec les pesticides, mettre en place des mesures de prudence limitant l'exposition et porter les protections nécessaires (EPI, gants, lunettes, masques à cartouche filtrante) lors de leur manipulation. (95)
- Limiter l'exposition au BPA par contact cutanée avec les papiers thermiques, notamment au niveau professionnel ou chez les jeunes enfants.
Favoriser les tickets « sans BPA ». (92)

Les mesures de prévention sont donc nombreuses et leurs champs d'application très vastes. En coordination avec l'action des pouvoirs publics en termes de réglementation, les professionnels de santé doivent être des acteurs pour promouvoir et relayer ces conseils à la population.

Conclusion

Pour répondre à notre problématique, nous avons donc vu qu'il existerait un lien entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et l'existence d'un sur-risque de développement de pathologies dépendantes du système endocrinien.

Les sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens sont multiples et touchent de nombreux domaines d'activités. Celles-ci englobent à la fois les pesticides présents dans nos denrées alimentaires, les composés présents dans l'air émanant de notre mobilier, de nos peintures, de nos produits d'entretien, les conservateurs au sein de nos cosmétiques, les agents de traitement pour nos textiles ou encore les substances rejetées par les industries polluant nos ressources environnementales.

Des réglementations légiférant sur des valeurs-limites concernant ces substances mais aussi des gestes de prévention à l'échelle de l'individu peuvent donc être mises en place afin de limiter les expositions et donc améliorer l'état de santé de la population. Ces mesures de prévention trouvant particulièrement leur place pour ce qui concerne l'exposition du fœtus et du nouveau-né afin d'impacter l'incidence des malformations sexuelles et autres troubles de la reproduction, de la survenue de diabète de type 2 et d'obésité ainsi que des dysfonctionnements thyroïdiens, digestifs et comportementaux.

La population n'étant pas suffisamment au courant de cette problématique des perturbateurs endocriniens, les professionnels de santé doivent être des acteurs de cette prise de conscience et des relais d'informations. Le pharmacien d'officine a donc là un rôle important à jouer de part sa proximité avec la population et en particulier avec les futurs et jeunes parents, susceptibles d'impacter l'exposition périnatale des générations à venir. Pour cela, il est primordial de faire de la prévention un enjeu de santé publique et d'aider aux changements des habitudes de vie.

Néanmoins, de nombreux points ne sont pas encore suffisamment documentés. Certains impacts sur la santé ne bénéficient que d'études animales, les effets de mélange ne sont pas suffisamment étudiés, de même que le niveau de bénéfices des actions de prévention pouvant être mises en place. Ces zones d'incertitudes sont un frein aux avancées dans la prévention contre les perturbateurs endocriniens et doivent faire l'objet de davantage de recherches scientifiques afin de permettre à la réglementation d'avancer.

Bibliographie

1. Duval G, Simonot B. Les perturbateurs endocriniens : un enjeu sanitaire pour le XXIème siècle. *Air Pur*. 2010;(79):9-17.
2. Slama R, Cordier S. Impact des facteurs environnementaux physiques et chimiques sur le déroulement et les issues de grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2013;42(5):413-44.
3. Costa EMF, Spritzer PM, Hohl A, Bachega TASS. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arq Bras Endocrinol Amp Metabol*. 2014;58(2):153-61.
4. Nassouri AS, Archambeaud F, Desailoud R. Perturbateurs endocriniens : échos des congrès d'Endocrinologie 2012. *Ann Endocrinol*. 2012;73:S36-44.
5. Fenichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. Perturbateurs endocriniens – Reproduction et cancers hormono-dépendants. *Presse Médicale*. 2016;45(1):63-72.
6. Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie. Rapport au Parlement relatif aux perturbateurs endocriniens [Internet]. [cité 8 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/144000689/>
7. INRS, Dossier Perturbateurs Endocriniens [Internet]. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles; 2016 [cité 21 sept 2016]. Disponible sur: www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens.html
8. Vicaire Y, Ruffinengo E, Rosander P, Van Vliet L. Liste SIN : Substitution Immédiate Nécessaire. [cité 10 août 2016]; Disponible sur: <http://www.projetnesting.fr/IMG/pdf/RFBfTGldGVfU0lOLnBkZg==.pdf>
9. Barra Y. Mécanismes moléculaires de l'altération du métabolisme cellulaire par les polluants de la chaîne alimentaire. *Cah Nutr Diététique*. 2008;41(3):147-50.
10. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Dossier sur les perturbateurs endocriniens [Internet]. 2015 [cité 21 sept 2016]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/article/perturbateurs-endocriniens>
11. Vaiman D. Contamination alimentaire et effets épigénétiques. *Cah Nutr Diététique*. 2013;48(3):137-41.

12. Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie. Rapport du gouvernement au Parlement relatif aux substituts du BisPhénol A [Internet]. france: gouvernemental; 2012 [cité 21 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/Substituts-BPA-Rapport-Parlement-Loi-24122012.pdf>
13. Moreau-Guigon E, Chevreuil M. L'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens via l'air ambiant : un risque sanitaire méconnu. Arch Mal Prof Environ. 2014;75(1):74-81.
14. Rousselle C, Rivière G, Pernelet-Joly V. Bisphénols d'intérêt environnemental et alimentaire. Pathol Prof Environ. 2015;10(4).
15. Levi Y. Contamination des eaux et santé publique. Pathol Prof Environ [Internet]. 2013 [cité 31 déc 2016];8(4). Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/es/article/832969/contamination-des-eaux-et-sante-publique>
16. Albouy-Llaty M, Carles C, Limousi F, Rabouan S, Dupuis A, Migeot V. Mélange de pesticides et nitrates dans l'eau potable et petit-poids-pour-l'âge-gestationnel. Rev Epidémiologie Santé Publique. 2012;60(S2):73.
17. Marchand M, Caprais JC, Pignet P, Porot V. Les polluants organiques dans les effluents urbains et apports polluants dans milieu marin. cas du littoral Français. Water Res. 1989;23(4):461-70.
18. Chan-Hon-Tong A, Charles M-A, Forhan A, Heude B, Sirot V. Exposure to food contaminants during pregnancy. Sci Total Environ. 2013;458-460:27-35.
19. Toma O. L'alimentation infantile sous la loupe de l'Anses qui a mené une enquête [Internet]. Politique de Santé. 2016 [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: <http://politiquedesante.fr/l'alimentation-infantile-sous-la-loupe-de-lanses/>
20. ANSES. Etude de l'Alimentation Totale Infantile [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l'alimentation-totale-infantile>
21. ANSES. Evaluation des risques sanitaires liés au bisphénol A [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/evaluation-des-risques-sanitaires-liés-au-bisphénol>
22. Le Bot B. Des nouvelles substances mesurées dans l'air et les poussières des écoles - Résultats de la phase pilote de la campagne nationale de l'OQAI pour la mesure des composés organiques semi-volatils [Internet]. Ateliers de l'OQAI; 2013 [cité 18 nov 2016]; Paris. Disponible sur: http://www.oqai.fr/userdata/documents/424_2_Barbara_LeBot_COSV.pdf

23. Buhler M. La femme enceinte et son enfant face au principe de précaution. *Rev Sage-Femme*. 2009;8(4):220-25.
24. Dereumeaux C, Guldner L, Abdessattar A, Pecheux M, de Crouy-Chanel P, Bérat B, et al. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. *SANTÉ PUBLIQUE France*; 2016. Report No.: Volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en oeuvre au sein de la cohorte Elfe. Tome 1 : polluants organiques.
25. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2002;17(11):2839-41.
26. Ljung K, Palm B, Grandér M, Vahter M. High concentrations of essential and toxic elements in infant formula and infant foods – A matter of concern. *Food Chem*. 2011;127(3):943-51.
27. Richard CAUSSE, Thierry SIRDEY. Recommandations portant sur les phtalates dans les dispositifs médicaux [Internet]. 2009. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a71e772b5ecc88a7162758b5375e1bf.pdf
28. Canivenc-Lavier M-C. Les perturbateurs endocriniens, quels enjeux pour la santé ? Point sur l'exposition alimentaire. *Air Pur*. 2016;(11):4-26.
29. INSERM. Reproduction et environnement - Effets et mécanismes d'action [Internet]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=24>
30. Balaguer P. Perturbateurs endocriniens. Enjeux industriels, de santé et d'environnement. In: lignées cellulaires rapporteurs et récepteur nucléaire recombinant : deux outils complémentaires pour l'étude des perturbateurs endocriniens. INSERM; 2014. p. 8.
31. Chevallier A, Bui L-C, Coumoul X. Le récepteur de la dioxine : rôle endogène et médiateur de la toxicité de la dioxine. *Cah Nutr Diététique*. 2011;46(2):67-74.
32. Guldner L, Dereumeaux C, Saoudi A, Pecheux M, Berat B, Wagner V, et al. Exposition aux polluants de l'environnement des femmes enceintes et de leurs enfants in utero: premiers résultats obtenus dans le cadre du volet périnatal du programme national de biosurveillance (mères incluses dans la cohorte ELFE). *Arch Pédiatrie*. 2015;22(5, Supplement 1):35-6.
33. Évolution de l'embryon, puis du fœtus, au cours de la grossesse [Internet]. [cité 1

- déc 2016]. Disponible sur:
<https://sciencesdelavieetdelaterre93.wordpress.com/category/cours-4eme/partie-3-la-transmission-de-la-vie-chez-lhomme/chapitre-2-la-formation-dun-nouvel-etre-humain/>
34. Small CM, Murray D, Terrell ML, Marcus M. Reproductive outcomes among women exposed to a brominated flame retardant in utero. *Arch Environ Occup Health*. 2011;66(4):201-8.
 35. Cabau A. Exposition au distilbéne. *Rev Fr Lab*. 2001;2001(330):16.
 36. Poncelet C, Aissaoui F. Malformations utérines et reproduction. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2007;35(9):821-5.
 37. Tournaire M, Epelboin S, Devouche E. Histoire du diéthylstilbestrol. *Thérapie*. 2014;69(1):101-14.
 38. Savitz DA, Stein CR, Bartell SM, Elston B, Gong J, Shin H-M, et al. Perfluorooctanoic acid exposure and pregnancy outcome in a highly exposed community. *Epidemiol Camb Mass*. 2012;23(3):386-92.
 39. Stein CR, Savitz DA, Dougan M. Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol*. 2009;170(7):837-46.
 40. Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG, Kieszak SM, Brambilla P, et al. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet Lond Engl*. 2000;355(9218):1858-63.
 41. Hertz-Picciotto I, Charles MJ, James RA, Keller JA, Willman E, Teplin S. In utero polychlorinated biphenyl exposures in relation to fetal and early childhood growth. *Epidemiol Camb Mass*. 2005;16(5):648-56.
 42. Chen Zee E, Cornet P, Lazimi G, Rondet C, Lochard M, Magnier AM, et al. Effets des perturbateurs endocriniens sur les marqueurs de la périnatalité. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2013;41(10):601-10.
 43. Bach V, Toma O, Cicolella A, Cuny MA. Les pesticides : quels risques pour le fœtus ? journée « 1000 jours pour la santé ». 2016 nov 10; CHRU de Lille.
 44. Cordier S, Kadhel P, Rouget F, Multigner L. Facteurs de risque de prématurité en Guadeloupe : résultats de la cohorte Timoun [Internet]. 2014. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2014/34-35/2014_34-35_2.html
 45. Mauduit C, Florin A, Amara S, Bozec A, Siddeek B, Cunha S, et al. Effets à long terme des perturbateurs endocriniens environnementaux sur la fertilité

- masculine. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2006;34(10):978-84.
46. Rouiller-Fabre V, Habert R, Livera G. Effects of endocrine disruptors on the human fetal testis. *Ann Endocrinol.* 2014;75(2):54-7.
 47. Rouiller-Fabre V, Muczynski V, Lécureuil C, Livera G, Moison D, Frydman R, et al. Polluants environnementaux et troubles de la reproduction masculine : les phtalates au cœur du débat. *Cah Nutr Diététique.* 2011;46(2):75-81.
 48. Robin G, Boitrelle F, Marcelli F, Colin P, Leroy-Martin B, Mitchell V, et al. Cryptorchidie : de la physiopathologie à l'infertilité. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2010;38(10):588-99.
 49. Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard M-O, Daures J-P, Sultan C. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2574-7.
 50. Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, Ducot B, Ferrari P, Bongain A, et al. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2008;23(8):1708-18.
 51. Main KM, Kiviranta H, Virtanen HE, Sundqvist E, Tuomisto JT, Tuomisto J, et al. Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys. *Environ Health Perspect.* 2007;115(10):1519-26.
 52. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al. Decrease in Anogenital Distance among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure. *Environ Health Perspect.* 2005;113(8):1056-61.
 53. Buluş AD, Aşci A, Erkekoglu P, Balci A, Andiran N, Koçer-Gümüşel B. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. *Toxicol Mech Methods.* 2016;26(7):493-500.
 54. Durmaz E, Aşçı A, Erkekoğlu P, Akçurum S, Gümüşel BK, Bircan I. Urinary bisphenol a levels in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(1):16-21.
 55. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J.* 2004;51(2):165-9.
 56. Ahn H-J, An B-S, Jung E-M, Yang H, Choi K-C, Jeung E-B. Parabens inhibit the early phase of folliculogenesis and steroidogenesis in the ovaries of neonatal rats. *Mol*

- Reprod Dev. 2012;79(9):626-36.
57. OMS | Cancer [Internet]. WHO. [cité 3 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>
 58. OMS | Cancer: profils des pays en 2014 [Internet]. WHO. [cité 25 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/cancer/country-profiles/fr/>
 59. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(21):3457-62.
 60. Multigner L, Ndong J-R, Oliva A, Blanchet P. Polluants environnementaux et cancer de la prostate : données épidémiologiques. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2008;36(9):848-56.
 61. Hardell L, van Bavel B, Lindström G, Carlberg M, Dreifaldt AC, Wijkström H, et al. Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect*. 2003;111(7):930-4.
 62. Verloop J, van Leeuwen FE, Helmerhorst TJM, van Boven HH, Rookus MA. Cancer risk in DES daughters. *Cancer Causes Control*. 2010;21(7):999-1007.
 63. TPE- Le diabète et la cannelle [Internet]. [cité 5 déc 2016]. Disponible sur: <https://prezi.com/glpu3cp-hgzp/tpe-le-diabete-et-la-cannelle/>
 64. Chevalier N, Fénichel P. Obésité, diabète de type 2 et perturbateurs endocriniens. *Presse Médicale*. 2016;45(1):88-97.
 65. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The Estrogenic Effect of Bisphenol A Disrupts Pancreatic β -Cell Function In Vivo and Induces Insulin Resistance. *Environ Health Perspect*. 2006;114(1):106-12.
 66. Le Corre L, Ivry-Del Moral L, Besnard P, Chagnon M-C. Effet obésogène du bisphénol A sur des souris C57Bl/6 sous régime hyperlipidique. *Cah Nutr Diététique*. 2013;48(3):129-36.
 67. Masuno H, Iwanami J, Kidani T, Sakayama K, Honda K. Bisphenol a accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2005;84(2):319-27.
 68. Schlienger J-L. Impact métabolique de l'exposition au bisphénol A : état des lieux. *Médecine Mal Métaboliques*. 2014;8(3):340-5.
 69. Menale C, Grandone A, Nicolucci C, Cirillo G, Crispi S, Di Sessa A, et al. Bisphenol A

- is associated with insulin resistance and modulates adiponectin and resistin gene expression in obese children. *Pediatr Obes*. 2016;
70. Nalbone G, Cicolella A, Laot-Cabon S. Endocrine disruptors and metabolic diseases: a major public health challenge. *Sante Publique (Bucur)*. 2013;25(1):45-9.
 71. La régulation des hormones thyroïdiennes [Internet]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-thyroïde/La-thyroïde/La-regulation-des-hormones-thyroidiennes>
 72. Chen A, Kim SS, Chung E, Dietrich KN. Thyroid hormones in relation to lead, mercury, and cadmium exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2008. *Environ Health Perspect*. 2013;121(2):181-6.
 73. Brucker-Davis F, Hiéronimus S, Fénichel P. Thyroïde et environnement. *Presse Médicale*. 2016;45(1):78-87.
 74. Ben Hamida F., Soussia L., Guerhazi F., Zeghal N. Effets du thiocyanate sur la fonction thyroïdienne et la maturation du système nerveux central de la jeune souris. *Ann Endocrinol*. 2008;64(4):268-76.
 75. Zoeller TR. Environmental chemicals targeting thyroid. *Horm Athens Greece*. 2010;9(1):28-40.
 76. Braniste V, Houdeau E. L'intestin – une nouvelle cible des perturbateurs endocriniens. *Cah Nutr Diététique*. 2012;47(4):193-200.
 77. Bertin B. Tolérance et réponse immunitaire mucoale - Cours Universitaire - Université Lille 2 - Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. Lille; 2012.
 78. Guzylack-Piriou L, Malaise Y, Cartier C, Lencina C, Sommer C, Gaultier E, et al. Dérégulation des réponses immunitaires intestinales et systémiques à l'âge adulte après exposition périnatale au bisphénol A (BPA): possible implication dans les réactions d'intolérance alimentaire. *Rev Fr Allergol*. 2016;56(3):135-6.
 79. Lallès J-P. Effets à long terme de la nutrition et de l'environnement précoces sur la physiologie intestinale. *Cah Nutr Diététique*. 2013;48(4):191-200.
 80. TPE sur la neuroplasticité: La mise en place des neurones et leur différenciation à la naissance [Internet]. [cité 8 déc 2016]. Disponible sur: <http://plasticitetpe.blogspot.fr/2006/01/la-mise-en-place-des-neurones-et-leur.html>
 81. Toma O. Les phtalates attaquent le QI des enfants [Internet]. *Politique de Santé*.

- 2015 [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: <http://politiquedesante.fr/quand-en-finirons-nous-avec-ces-phtalates-qui-attaquent-le-cerveau-de-nos-enfants/>
82. Factor-Litvak P, Insel B, Calafat AM, Liu X, Perera F, Rauh VA, et al. Persistent Associations between Maternal Prenatal Exposure to Phthalates on Child IQ at Age 7 Years. *PLOS ONE*. 2014;9(12):e114003.
 83. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect*. 2009;117(12):1945-52.
 84. Sarrouilhe D, Dejean C. Les relations entre le bisphénol A et les troubles du spectre autistique se précisent : la sérotonine est-elle le lien manquant ? *L'Encéphale*. 2016;
 85. Canivenc-Lavier M-C, Jedeon K, Babajko S. Vers une dentisterie sans perturbateurs endocriniens. In Paris: Réseau Environnement Santé; 2016 [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2016/05/dossier-de-presse-colloque-dentisterie-sans-PE.pdf>
 86. Goldberg M. Perturbateur endocrinien : le bisphénol A. *Médecine Buccale*. 2016;
 87. Dure-Molla M de la, Berdal A. Odontogénétique : cytodifférenciation dentaire et maladies rares associées. *Médecine Buccale*. 2015;28(20):10.
 88. Jedeon K, De la Dure-Molla M, Brookes SJ, Loiodice S, Marciano C, Kirkham J, et al. Enamel Defects Reflect Perinatal Exposure to Bisphenol A. *Am J Pathol*. 2013;183(1):108-18.
 89. Arrêté du 2 février 1998 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation.
 90. Arrêté du 11 mai 2015 modifiant une série d'arrêtés ministériels pour prendre en compte la nouvelle nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement entrant en vigueur au 1er juin 2015 dans le cadre de la transposition de la directive n° 2012/18/UE du 4 juillet 2012.
 91. Pesticides : à partir de janvier 2017, c'est « 0 phyto » pour les villes en France - WECF - Projet Nesting [Internet]. 2017 [cité 11 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.projetnesting.fr/Pesticides-a-partir-de-janvier.html>
 92. HALTE A LA PERTURBATION DANS LES ASSIETTES! - PAN Germany [Internet]. [cité 11 janv 2017]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/2652674-Halte-a-la-perturbation-dans-les-assiettes.html>

93. Thebault N. Retentissement foetal d'une exposition in utero aux insecticides organophosphorés. *Vocat Sage-Femme*. 2014;13(108):20-23.
94. Arrêté du 27 juin 2011 relatif à l'interdiction d'utilisation de certains produits mentionnés à l'article L. 253-1 du code rural et de la pêche maritime dans des lieux fréquentés par le grand public ou des groupes de personnes vulnérables.
95. WECF. Fiche Technique Pesticides - Projet Nesting [Internet]. [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.projetnesting.fr/-Fiches-techniques-et-conseils,50-.html>
96. Saillenfait A-M. Les phtalates. Point sur la réglementation en vigueur. *Arch Mal Prof Environ*. 2015;76(1):32-35.
97. Winkler W. La Clinique Saint-Roch de Cambrai se lance dans la campagne C2DS « Engagements objectif établissement sans perturbateurs endocriniens » [Internet]. C2DS. 2016 [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.c2ds.eu/clinique-saint-roch-de-cambrai-se-lance-campagne-c2ds-engagements-objectif-etablissement-perturbateurs-endocriniens/>
98. Clerc C. Haro sur les perturbateurs endocriniens à l'hôpital - Actusoins [Internet]. Toute l'actualité infirmière avec Actusoins. 2015 [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.actusoins.com/264289/haro-sur-les-perturbateurs-endocriniens-a-lhopital.html>
99. Fabrégat S. Comment réduire les impacts environnementaux des médicaments ? [Internet]. *Actu-Environnement*. 2012 [cité 11 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.actu-environnement.com/ae/news/impact-environnemental-medicament-industrie-pharmaceutique-15936.php4>
100. Toma O. Béziers, ville sans Perturbateurs Endocriniens, un nouveau défi [Internet]. *Politique de Santé*. 2014 [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: <http://politiquedesante.fr/beziers-ville-sans-pe/>
101. Guide Cosmétiques Bébé - WECF - Projet Nesting [Internet]. 2017 [cité 28 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.projetnesting.fr/Guide-Cosmetiques-Bebes.html>
102. Guide Perturbateurs Endocriniens - WECF - Projet Nesting [Internet]. 2017 [cité 28 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.projetnesting.fr/Guide-Perturbateurs-Endocriniens.html>
103. Guide Vêtements enfants - WECF - Projet Nesting [Internet]. 2017 [cité 28 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.projetnesting.fr/Guide-Vetements->

- enfants.html
104. Guide Rénovation Décoration - WECF - Projet Nesting [Internet]. 2017 [cité 28 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.projetnesting.fr/Guide-Renovation-Decoration.html>
 105. Toma O. Certains meubles détruisent notre santé et...nous coûtent cher! [Internet]. Politique de Santé. 2015 [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: <http://politiquedesante.fr/certains-meubles-detruisent-notre-sante-etnous-content-cher/>
 106. Toma O. Le programme ECO-ECOLE s'allie à la MGEN. [Internet]. Politique de Santé. 2015 [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: <http://politiquedesante.fr/le-programme-eco-ecole-sallie-a-la-mgen/>
 107. Langlois G. Projet FEES (Femmes Enceintes Environnement et Santé) éloigne les polluants des bébés [Internet]. Hubsante – Promotion de la santé en Nord Pas de Calais. 2015 [cité 5 févr 2017]. Disponible sur: http://www.hubsante.org/sam/1641_fees-%C3%A9loigne-les-polluants-des-b%C3%A9b%C3%A9s
 108. de Jaeger C, Voronska E, Fraoucene N, Cherin P. Exposition chronique aux pesticides, santé et longévité. Rôle de notre alimentation. Médecine Longévité. 2012;4(2):75-92.
 109. WECF. Guides quand on fait ses courses, quand on cuisine, quand on stocke et conserve - mamaisonmasanté - Projet Nesting. 2014.
 110. Toma O. Des médecins partent en guerre contre les perturbateurs endocriniens. [Internet]. Politique de Santé. 2015 [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: <http://politiquedesante.fr/des-medecins-partent-en-guerre-contre-les-perturbateurs-endocriniens/>
 111. APPA Nord Pas de Calais. Choisir ses aliments et bien les préparer pour éviter les substances dangereuses - Projet Fees (Femmes Enceintes Environnement et Santé) [Internet]. 2012 [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: <http://projetfees.fr/pages/professionnels/outils.php>
 112. WECF. Fiche Technique PFOS et PFOA - Projet Nesting [Internet]. [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.projetnesting.fr/-Fiches-techniques-et-conseils,50-.html>
 113. ADEME, ANAH, OQAI. Guide de la pollution de l'air intérieur [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://www.developpement->

- durable.gouv.fr/IMG/pdf/DGALN_Guide_Pollution_Air_interieur_0409.pdf
114. Frydman R. Environnement et grossesse. hachette; 2011.
 115. Toma O. Les perturbateurs endocriniens nous empoisonnent...et nous coûtent cher. [Internet]. Politique de Santé. 2015 [cité 16 janv 2017]. Disponible sur: <http://politiquedesante.fr/les-perturbateurs-endocriniens-nous-empoisonnent-et-nous-coutent-cher/>
 116. WECF. Fiche Technique Les retardateurs de flammes bromés - Projet Nesting [Internet]. [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.projetnesting.fr/-Fiches-techniques-et-conseils,50-.html>
 117. APPA Nord Pas de Calais. Principales sources de pollution de l'air intérieur - 10 sources, 10 conseils pour préserver la qualité de l'air intérieur [Internet]. 2009. Disponible sur: <http://www.appa.asso.fr/national/Pages/article.php?art=967>
 118. WECF. Fiche Technique Composés organiques volatils - Projet Nesting [Internet]. [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.projetnesting.fr/-Fiches-techniques-et-conseils,50-.html>
 119. Une nouvelle étiquette dans les rayons pour un air intérieur plus sain [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.developpement-durable.gouv.fr/Une-nouvelle-etiquette-dans-les>
 120. APPA Nord Pas de Calais. Qualité de vie, comment aménager la chambre de bébé ? - Projet FEES (Femmes Enceintes Environnement et Santé) [Internet]. 2012 [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: <http://projetfees.fr/pages/professionnels/outils.php>
 121. WECF. Guide Les produits ménagers - mamaisonmasanté - Projet Nesting [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.projetnesting.fr/-Fiches-pratiques-MA-maison-MA-.html>
 122. Perrin P. Guides conseils cosmétiques - mamaisonmasanté - WECF - Projet Nesting [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.projetnesting.fr/-Fiches-pratiques-MA-maison-MA-.html>
 123. Toma O. Nos garçons : croissance freinée par phénols et parabènes ? [Internet]. Politique de Santé. 2014 [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: <http://politiquedesante.fr/nos-garcons-freines-dans-leur-croissance-par-les-phenols-et-les-parabenes/>
 124. Guide Jouets - WECF - Projet Nesting [Internet]. 2017 [cité 28 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.projetnesting.fr/Guide-Jouets-protoger-les->

enfants.html

125. Guide Cosmétiques Femme Enceinte - WECF - Projet Nesting [Internet]. 2017 [cité 28 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.projetnesting.fr/Guide-Cosmetiques-Femme-Enceinte.html>
126. WECF. Fiche Technique Les parabènes - Projet Nesting [Internet]. [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.projetnesting.fr/-Fiches-techniques-et-conseils,50-.html>
127. APPA Nord Pas de Calais. Cosmétiques : conseils pour maman et bébé - Projet FEES (Femmes Enceintes Environnement et Santé) [Internet]. 2012 [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: <http://projetfees.fr/pages/professionnels/outils.php>

Annexes

Annexe 1

LA DECLARATION DE WINGSPREAD

Altérations du développement sexuel induites par les produits chimiques : le sort commun des animaux et des hommes

Énoncé du problème

De nombreux composés libérés dans l'environnement par les activités humaines sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris l'homme. Les conséquences de tels dérèglements peuvent être graves, en raison du rôle de premier plan que les hormones jouent dans le développement de l'organisme. Face à la contamination croissante et omniprésente de notre environnement par des composés susceptibles de produire de tels effets, un groupe de spécialistes de toutes disciplines s'est réuni à Wingspread (Wisconsin, États-Unis), du 26 au 28 juillet 1991, afin de faire le point sur les connaissances à ce sujet. Les participants provenaient de diverses disciplines : anthropologie, écologie, endocrinologie comparée, histopathologie, immunologie, mammalogie, médecine, psychiatrie, psychoneuroendocrinologie, physiologie de la reproduction, toxicologie, gestion de la faune, biologie des tumeurs, zoologie et droit.

Les objectifs de cette rencontre étaient :

1. De mettre en commun les découvertes de chacun et d'évaluer l'ampleur du problème ;
2. De tirer des conclusions fiables des données existantes ;
3. De proposer un programme de recherches afin de dissiper les incertitudes qui subsistent.

Déclaration commune

La déclaration suivante est le fruit d'un consensus entre les participants.

1. Nous savons avec certitude que :

· Un grand nombre de produits chimiques de synthèse libérés dans la nature, ainsi que quelques composés naturels, sont capables de dérégler le système endocrinien des

animaux, y compris l'homme. Il s'agit notamment des composés organochlorés, qui, du fait de leur persistance, s'accumulent dans les chaînes alimentaires. Ceux-ci comprennent certains pesticides (fongicides, herbicides et insecticides) et produits chimiques, ainsi que d'autres produits synthétiques et certains métaux [1].

- De nombreuses populations d'animaux sauvages sont d'ores et déjà affectées par ces composés. Les effets incluent le mauvais fonctionnement de la thyroïde chez les oiseaux et les poissons ; une baisse de fertilité chez les oiseaux, les poissons, les coquillages et les mammifères ; une diminution des éclosions chez les oiseaux, les poissons et les tortues ; des malformations grossières à la naissance chez les oiseaux, les poissons et les tortues ; des anomalies du métabolisme chez les oiseaux, les poissons et les mammifères; la féminisation des mâles chez les poissons, les oiseaux et les mammifères ; des anomalies de comportement chez les oiseaux : la masculinisation des femelles chez les poissons et les oiseaux ; des déficits immunitaires chez les oiseaux et les mammifères.

- Les effets varient selon les espèces et les composés. Toutefois, on peut faire quatre remarques : a. les composés concernés peuvent avoir des effets très différents sur l'embryon et sur l'adulte; b. les effets se manifestent surtout sur la génération suivante, et non chez les parents exposés ; c. la période d'exposition au cours du développement de l'organisme est cruciale, déterminant l'ampleur et la nature des effets ; d. la période d'exposition la plus critique correspond à la vie embryonnaire, mais les effets peuvent ne pas se manifester avant l'âge adulte.

- Les études en laboratoire confirment les développements sexuels anormaux observés dans la nature et permettent de comprendre les mécanismes biologiques mis en jeu.

- Les humains sont également affectés par ces composés. Le distilbène, un médicament de synthèse, et beaucoup de composés cités en note ont des effets oestrogéniques. Les femmes dont les mères ont ingéré du distilbène sont particulièrement touchées par le cancer du vagin, par diverses malformations de l'appareil reproducteur, par des grossesses anormales et des modifications de la réponse immunitaire. Les hommes et les femmes exposés pendant leur vie prénatale présentent des anomalies congénitales de l'appareil reproducteur et une baisse de fertilité. Les effets observés chez les victimes

du distilbène sont semblables à ce que l'on observe chez les animaux contaminés, dans la nature et en laboratoire. Cela suggère que les humains partagent les mêmes risques.

2. Nous estimons extrêmement probable que :

- Certaines anomalies du développement constatées aujourd'hui chez les humains concernent des enfants adultes de personnes ayant été exposées à des perturbateurs hormonaux présents dans notre environnement. Les concentrations de plusieurs perturbateurs des hormones sexuelles mesurées dans la population américaine actuelle correspondent aux doses qui provoquent des effets chez les animaux sauvages.

- À moins que la contamination de l'environnement par les perturbateurs hormonaux soit rapidement contrôlée et réduite, des dysfonctionnements généralisés à l'échelle de la population sont possibles. Les dangers potentiels, tant pour les animaux que pour l'homme, sont nombreux, en raison de la probabilité d'une exposition répétée ou constante à de nombreux produits chimiques connus pour dérégler le système endocrinien.

- En approfondissant la question, de nombreux parallèles nouveaux devraient surgir entre les études portant sur la faune sauvage, celles effectuées en laboratoire et celles concernant l'homme.

3. Les modèles actuels prévoient que :

- Les mécanismes d'action de ces composés sont variables, mais d'une manière générale : a. ils imitent les hormones naturelles en se liant à leurs récepteurs ; b. ils inhibent les hormones en les empêchant de se lier à leurs récepteurs ; c. ils réagissent directement ou indirectement avec les hormones elles-mêmes, d. soit en perturbant leur synthèse, e. soit en modifiant le nombre de récepteurs dans les organes.

- Les hormones mâles et femelles peuvent altérer le développement cérébral, qu'elles soient exogènes (source externe) ou endogènes (source interne).

- Toute perturbation du système endocrinien d'un organisme en formation peut altérer son développement : ces effets sont habituellement irréversibles. Ainsi, de nombreux caractères liés au sexe sont déterminés par les hormones pendant une courte période de

temps au début du développement et peuvent alors être influencés par de faibles variations de l'équilibre hormonal. Les faits suggèrent que ces effets sont alors irréversibles.

- Les effets constatés sur la reproduction des animaux sauvages devraient préoccuper les humains qui exploitent les mêmes sources de nourriture, le poisson contaminé par exemple. Le poisson est une source majeure de contamination chez les oiseaux. Les mécanismes de dérèglement hormonal par les organochlorés chez les oiseaux sont les mieux connus à ce jour. Ils nous aident à comprendre comment l'homme pourrait partager le sort des animaux, car le développement du système endocrinien des oiseaux est très semblable à celui des mammifères.

4. Nos prévisions comportent de nombreuses incertitudes parce que :

- La nature et l'ampleur des effets sur l'homme sont mal connues. Nous possédons peu d'informations sur la contamination des humains, en particulier sur les concentrations de polluants chez l'embryon. Cela est dû au manque d'effets réellement mesurables et d'études portant sur plusieurs générations et simulant la contamination ambiante.

- Alors que nous possédons de nombreuses données sur la diminution de l'aptitude des animaux à se reproduire, les données sur les modifications du comportement sont moins étayées. Mais les faits sont suffisamment pressants pour que l'on cherche à combler rapidement ces lacunes.

- Le pouvoir de nombreux composés oestrogéniques, comparé à celui des oestrogènes naturels, est inconnu. Ce point est important, car les concentrations sanguines en certains composés dépassent celles des oestrogènes du corps.

5. Nous estimons que :

- Les tests de toxicité devraient être élargis pour prendre en compte une éventuelle activité hormonale.

- Il existe déjà des méthodes pour analyser les effets oestrogéniques ou androgéniques des composés à effet hormonal direct. La réglementation devrait étendre ces analyses à tous les nouveaux composés ou produits secondaires. Si les tests sont positifs, des effets

fonctionnels devraient être recherchés au moyen d'études sur plusieurs générations, et ne pas porter seulement sur les malformations congénitales. Ces procédures devraient s'appliquer aussi aux produits persistants libérés dans le passé.

- Il est urgent de donner la priorité aux effets reproducteurs ou fonctionnels lorsque l'on évalue les risques pour la santé. La recherche d'effets cancérogènes ne suffit pas.

- Il est nécessaire de réaliser un inventaire complet des composés chimiques lorsqu'ils sont mis en vente et libérés dans l'environnement. Ces informations doivent être plus facilement accessibles. Elles nous permettront de réduire la contamination. Plutôt qu'établir des normes de pollution séparées pour l'air, l'eau et le sol, il est nécessaire d'envisager les écosystèmes dans leur ensemble.

- L'interdiction de la production et de l'emploi des produits chimiques persistants n'a pas résolu le problème de la contamination. De nouvelles approches sont nécessaires pour réduire celle-ci et pour empêcher de nouvelles contaminations par des produits nouveaux aux caractéristiques similaires.

- L'impact sur les animaux sauvages et les animaux de laboratoire est si profond et si insidieux qu'il est nécessaire de lancer un vaste programme de recherche sur l'homme.

- Il faut remédier au manque d'information des communautés scientifiques et médicales concernant les perturbateurs hormonaux dans l'environnement, leurs effets fonctionnels et la notion d'exposition se transmettant d'une génération à l'autre. Les déficits fonctionnels ne se manifestant pas à la naissance et parfois pas avant l'âge adulte, ils passent souvent inaperçus des médecins, des parents et des organismes de contrôle, et la cause n'est jamais identifiée.

6. Pour améliorer notre aptitude à prévoir :

- Il faut entreprendre des recherches fondamentales supplémentaires sur le développement des organes sensibles aux hormones. Par exemple, nous devons connaître la quantité d'une hormone donnée requise pour provoquer une réponse normale. Nous avons besoin de marqueurs biologiques du développement normal pour chaque espèce, chaque organe et chaque étape du développement. Avec ces

renseignements, nous pourrions déterminer les concentrations qui provoquent des altérations pathologiques.

- Des collaborations interdisciplinaires sont nécessaires pour établir des modèles animaux, dans la nature ou en laboratoire, afin d'extrapoler les risques encourus par les humains,

- Il faut sélectionner une espèce « sentinelle » à chaque niveau de la chaîne alimentaire, espèce qui nous permettra d'étudier les déficits fonctionnels. Cela nous permettra également de mieux comprendre la circulation des contaminants dans les écosystèmes.

- Des phénomènes mesurables (marqueurs biologiques) dus à l'exposition à des perturbateurs hormonaux doivent être trouvés, aux niveaux de la molécule, de la cellule, de l'organisme et de la population. Les marqueurs moléculaires et cellulaires sont très importants pour une prise en compte précoce du dérèglement. Il est important de déterminer les concentrations normales d'isoenzymes et d'hormones.

- Pour évaluer l'exposition des mammifères, il est nécessaire de connaître les concentrations de produits chimiques dans l'organisme et dans l'ovule fécondé, afin d'extrapoler la dose de ces produits chez l'embryon, le fœtus, le nouveau-né et l'adulte. Il faut également évaluer le danger en répétant en laboratoire les faits observés dans la nature. À la suite de cela, il faudra déterminer en laboratoire les effets de doses différentes. Ces doses seront ensuite comparées à la contamination mesurée dans les populations sauvages.

- Il faut entreprendre de nouvelles études de terrain, afin d'expliquer l'afflux annuel dans des régions polluées d'espèces migratrices dont les populations semblent stables, malgré la vulnérabilité relative de leurs petits.

- Pour de nombreuses raisons, il faudrait réétudier les victimes du distilbène. D'abord, l'emploi du distilbène correspond à une époque où l'on relâchait de grandes quantités de produits chimiques, en l'absence de toute norme légale. Les résultats des études sur le distilbène ont donc peut-être été influencés par la contamination générale par d'autres perturbateurs endocriniens. Deuxièmement, l'exposition à une hormone

pendant la vie foetale peut augmenter la sensibilité de l'organisme à cette hormone plus tard dans la vie. De ce fait, les premières victimes du distilbène atteignent seulement l'âge où divers cancers pourraient commencer à se manifester, en conséquence d'une exposition ultérieure à des substances oestrogéniques (cancers du vagin, de l'endomètre, du sein et de la prostate). Il est important d'établir un seuil de risque. Même les doses les plus faibles connues ont produit des cancers du vagin. Le distilbène pourrait fournir le modèle le plus extrême pour rechercher les effets de substances oestrogéniques moins puissantes. Ainsi, les marqueurs biologiques déterminés chez les victimes de cet oestrogène synthétique permettront d'étudier les effets résultant de la contamination ambiante.

· Les effets des perturbateurs endocriniens sur l'homme, qui vit plus longtemps que la plupart des animaux, sont peut-être plus difficiles à percevoir. C'est pourquoi nous avons besoin de méthodes de dépistage précoce, afin de déterminer si l'aptitude reproductrice de l'homme est en train de décliner. Ce dépistage précoce est aussi important pour l'individu que pour la population, car la stérilité est un problème inquiétant qui a des impacts psychologiques et économiques. Il existe maintenant des méthodes de détermination des taux de fertilité chez l'homme. Il faudrait élaborer de nouvelles méthodes impliquant la mesure de l'activité enzymatique du foie, le comptage des spermatozoïdes, l'analyse des anomalies de développement et l'examen des lésions histopathologiques. Ces analyses devraient être complétées par des marqueurs biologiques plus nombreux et plus fiables du développement social et comportemental de l'individu, par les antécédents familiaux des patients et de leurs enfants, et par l'analyse chimique des tissus et produits liés à la reproduction, notamment le lait.

Dr Howard A. Bern, Université de Californie. Berkeley

Dr Phyllis Blair, Université de Californie, Berkeley

Sophie Brasseur, Institut de recherche pour la gestion de la nature, Pays-Bas

Dr Theo Colborn, Fonds mondial pour la nature (WWF) et Fondation W. Alton Jones

Dr Gerald R. Cunha, Université de Californie. San Francisco,

Dr William Davis, Agence américaine de protection de l'environnement

Dr Klaus D. Döhler, Développement et production Pharma Bissendorf Peptide SA, Hanovre, Allemagne

Glen Fox, Centre national de recherche sur la faune sauvage, Environnement Canada

Dr Michael Fry, Université de Californie, Davis

Dr Earl Gray [2], Directeur du département de toxicologie du développement et de la reproduction

[1] Les produits chimiques connus pour leurs effets sur le système endocrinien comprennent : le DDT et ses produits de dégradation, le DHEP ou di-2-éthyl-hexyl-phtalate, le HCB (hexachlorobenzène), le dicofol, la chlordécone, le lindane et autres hexachlorocyclohexanes, le méthoxychlore, l'octachlorostyrène, les pyréthroïdes de synthèse, des herbicides (triazines), des fongicides (carbamates, triazoles), certains PCB, le 2,3,7,8 TCDD et autres dioxines, le 2,3,7,8 TCDF et autres furanes, le cadmium, le plomb, le mercure, la tributyltine et autres composés de la même famille les alkylphénols (détergents non biodégradables et anti-oxydants présents dans les polystyrènes modifiés et les PVC), les produits à base de styrène, les aliments à base de soja et des produits pour animaux de laboratoire et animaux domestiques.

[2] Bien que les recherches décrites ici aient été financées par l'Agence américaine de protection de l'environnement, elles ne reflètent pas nécessairement ses vues et n'ont pas valeur d'approbation officielle. De même, la mention de certaines entreprises ne signifie pas leur approbation et ne constitue pas une publicité.

Annexe 2

Issue du Rapport au Parlement relatif aux Perturbateurs endocriniens de Juin 2014 (6)

ANNEXE VIII LISTE DES PROJETS SOUTENUS DANS LE CADRE DU PROGRAMME NATIONAL DE RECHERCHE SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (PNRPE)

www.pnrpe.fr

1. PROJETS REALISES SUITE A L'APPEL A PROPOSITION DE RECHERCHE 2005 (COLLOQUE RENNES 2008)

Intitulé des projets	Coordinateur
Fipronil et retardeurs de flamme polybromés : exposition et altération des fonctions thyroïdienne et corticosurrénalienne	INRA, Toulouse
Développement d'un test physiologique « in vitro » rapide sur embryons amphibiens pour mesurer les effets de perturbations thyroïdiennes	MNHN, Paris
Evaluation des effets endocrines des oestrogènes mimétiques et des composés à activité dioxine sur l'expression de gènes cibles et impacts fonctionnels sur la reproduction chez le poisson	INERIS, Verneuil en Halatte
Expositions gestationnelles et postnatales à la génistéine et à la vinclozoline, seules et en association, à des doses compatibles avec l'exposition alimentaire humaine chez le rongeur : effets à différents stades du développement, identification des mécanismes d'action au niveau de plusieurs tissus et organes cibles, devenir des substances dans l'organisme	INSERM, Paris
Identification de biomarqueurs protéiques de la perturbation endocrinienne, aux différents stades du développement du poisson Médaka- Mise au point d'un test de criblage corrélé aux essais réglementaires en voie de développement	INSERM, Rennes
Impact des expositions au chlordécone sur le développement intra-utérin et postnatal	INSERM, Rennes
Evaluation de l'impact des perturbateurs endocriniens sur les milieux aquatiques	INERIS, Verneuil en Halatte

2. PROJETS TERMINES POUR LA PLUPART DANS LE CADRE DE L'APPEL A PROPOSITION DE RECHERCHE 2008 (COLLOQUE PARIS 2012)

Intitulé des projets	Coordinateur
Caractérisation des voies de signalisation impliquées dans les effets estrogéniques/anti-estrogéniques des hydrocarbures aromatiques	INSERM - Université de Rennes1
Savoirs, expertise, régulation : comment les « perturbateurs endocriniens » sont-ils devenus des objets de gouvernement ? Une comparaison France – Etats-Unis	INSERM, Villejuif
Perturbateurs endocriniens et augmentation du risque de Diabète de l'enfant. Analyse à l'échelle du territoire national.	Hôpital St-Antoine
Modulateurs environnementaux de l'activité de l'hétérodimère RXR-PPAR gamma. Etude de leur mécanisme d'action en lien avec les effets endocrines, de leur métabolisme et de leur présence dans des matrices environnementales et alimentaires.	INSERM, Montpellier
Exposition continue à des mélanges de Perturbateurs Endocriniens à doses environnementales : Impact sur la Reproduction, le Développement et le Comportement Alimentaire	INRA, Dijon
Réponses individuelles et populationnelles des abeilles aux perturbateurs endocriniens xénobiotiques	CTIS, Rillieux la Pape
La vitellogénine comme biomarqueur d'exposition et d'effet aux perturbateurs endocriniens chez Gammarus fossarum et Eurytemora affinis : développement et application in situ.	Cemagref, Lyon

109

Détection et évaluation des effets endocrines de composés médicamenteux anti-inflammatoires sur les récepteurs aux corticostéroïdes chez le medaka.	INRA, Rennes
Contamination de l'air ambiant par les perturbateurs endocriniens en Ile-de-France et caractérisation d'effets toxiques associés	Université Pierre et Marie Curie, Paris
Les interactions Perturbateurs EndoCriniens-MICroorganismes et Matière OrGaniques, moteurs de l'écodynamique et de l'impact des polluants au sein d'écosystèmes épuratoires – PecMicMog	INRA, Narbonne
approches cellulaire, moléculaire et expérimentale de l'effet des polychlorobiphényles sur la biologie de l'adipocyte et de la plaquette : implications dans l'obésité, le diabète et la thrombose	INSERM, Marseille
Développement d'outils analytiques et biologiques pour l'étude de l'exposition, des effets et du devenir de perturbateurs endocriniens dans le milieu aquatique (eau, sédiment, organisme)	CNRS, Lyon
Modèles Intégrés pour déceler la perturbation thyroïdienne à faibles doses.	MNHN, Paris
Distilbène® : quelles leçons sociologiques ?, Une expérience médicale et sociale des perturbateurs endocriniens	INRA, Ivry/Seine
Effets à long terme de la mycotoxine zearalenone sur le développement pathologique de tissus homo-dépendants : testicule, prostate, glande mammaire	INSERM, Nice

3. PROJETS EN COURS DANS LE CADRE DE L'APPEL A PROPOSITION DE RECHERCHE 2010

Intitulé des projets	Coordinateur
Les miRNAs comme biomarqueurs dans un modèle d'hypoospermatogénèse induite par une exposition à des perturbateurs endocriniens environnementaux. (NUREMIR)	INSERM Montpellier
Modèle intégré de la perturbation endocrinienne chez le poisson zèbre à différents niveaux biologiques (MOZAIC)	INERIS
Bénéfices sanitaires et économiques des Actions de Réduction d'Expositions aux Perturbateurs Endocriniens (BAREPE)	VNC
Effet d'un mélange de perturbateurs endocriniens sur le poisson zèbre (MIXEZ)	INERIS
METAPOP	Université Paris Descartes INSERM
Développement d'une boîte à outils pour l'analyse de l'incertitude et de la qualité de la connaissance, dans les évaluations des risques des perturbateurs endocriniens : application à l'étude de cas du Bisphénol-A	ISCC (Institut des Sciences de la Communication du CNRS)
ECOS -Habitat- Expositions cumulées aux composés organiques semi-volatils dans l'habitat: contamination des logements en substances perturbatrices endocriniennes. (ECOS)	EHESP LERES
Impact des Perturbateurs Endocriniens sur les profils de méthylation de l'ADN dans la lignée germinale. (METHYL – ED)	CNRS, Strasbourg
Obesity-linked metabolic disturbances in mice exposed to low doses of bisphenol A or its substitute bisphenol S : multi-organs study - Role of the nuclear receptor ERRα. (MELBA Metabolic Effect of Low-dose of Bisphenol A)	Université de Bourgogne DERTTECH PACKTOX INSERM

4. PROJETS EN COURS DE LANCEMENT SUITE A L'APPEL A PROPOSITION DE RECHERCHE 2013

Intitulé des projets	Coordinateur
X-SLIMS, Criblage de perturbateurs endocriniens des récepteurs nucléaires des oxystéroïdes LXR α	Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand
ADIPOTOX, Interaction des substituts du bisphénol A avec la physiologie des adipocytes humains	CNRS Lille
GONABIS, Effets du Bisphénol A et de ses substituts sur le développement des gonades	INSERM, Université Paris-Diderot
BPADIA : Etude de la relation entre l'exposition au bisphénol A et le risque de développer un diabète de type 2 ou une obésité dans la cohorte prospective D.E.S.I.R.	INSERM Paris
BPA / BPA substitutes effects in the human fetal testis and the species-specific issue	INSERM Nantes
THYDIS : Thyroid disrupting mixtures and embryonic neurodevelopment – Mélanges de perturbateurs thyroïdiens : effets sur le développement neuronal embryonnaire	CNRS Paris
MULTIPEST, Caractérisation des multi-expositions environnementales aux pesticides chez la femme enceinte	EHESP Rennes, INRA Toulouse
PLAYLYST : Properties and ligand affinity of endocrine disruptorbinding receptors in <i>Lymnaea stagnalis</i> (Mollusc, Gastropod) ^o	INRA Rennes, INSERM Paris

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : Féron
Prénom : Marion

Titre de la thèse :
Exposition aux perturbateurs endocriniens et Conseils à l'officine

Mots-clés : perturbateurs endocriniens - source d'exposition - pollution – mécanisme d'action - effets sur la santé - prévention - législation - santé publique

Résumé :

Les perturbateurs endocriniens sont une classe de substances définie par leurs actions en tant qu'agents exogènes interférant avec la synthèse, la sécrétion, le transport, le métabolisme, les mécanismes de liaison ou d'élimination des hormones naturellement sécrétées dans l'organisme.

Nous aborderons dans cette thèse leur présence à faibles doses dans notre environnement à tous ses niveaux (air, eau, objets, aliments, ...) et ce du fait de leurs nombreux domaines d'utilisation.

Puis nous verrons que leurs impacts sur la santé humaine sont multiples : troubles de la reproduction, maladies métaboliques (dysthyroïdies, diabète de type II, obésité), troubles du comportement, anomalies de la minéralisation de l'émail dentaire, troubles digestifs, issues de la grossesse etc.

Enfin nous traiterons de la nécessité pour la communauté scientifique mais aussi pour les autorités et instances compétentes de faire de la problématique des perturbateurs endocriniens un réel enjeu de santé publique afin d'appliquer des mesures préventives collectives et individuelles limitant cette exposition. Le pharmacien d'officine doit dans ce cadre prendre son rôle de professionnel de santé de proximité par le relais des moyens de prévention dans le domaine de la périnatalité.

Membres du jury :

Président : Monsieur CUNY Damien,
Doyen et Professeur des Universités,
Laboratoire des Sciences végétales et fongiques, Université Lille II

Assesseur : Madame GRAVE Béatrice,
Maître de conférences des Universités,
Laboratoire de Toxicologie, Santé Publique et Environnement, Université Lille II

Membre extérieur : Madame COINT Odile,
Docteur en Pharmacie,
Pharmacien Titulaire à Noyelles-Godault