

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

**Soutenue publiquement le 23 octobre 2017  
Par Mme NOYELLE Aurélie**

---

**Perturbateurs endocriniens et puberté précoce**

---

**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 NACHTEGAELE Aurélie  
Docteur en Pharmacie  
Responsable Pharmacovigilance, MacoPharma



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

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



### 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 Iona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> 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	El 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
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

**A Madame Béatrice Grave,**

Pour avoir accepté de m'accompagner dans l'élaboration de cette thèse, et pour vos conseils tout au long de sa rédaction.

**A Monsieur le Doyen Damien Cuny,**

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ma thèse.

**A Madame Nachtegaele Aurélie,**

Pour m'avoir fait confiance et m'avoir intégrée à ton équipe mais également pour ta présence dans le jury de ma thèse.

**A ma famille et mes amis,**

Avec cette question angoissante, « quand est-ce que tu la soutiens ta thèse ? » vous m'avez permis d'avancer dans ce travail.

**A mes grands parents,**

Par votre aide et votre discrétion, vous m'avez aidé à franchir pas à pas les difficultés rencontrées lors des premières années d'études.

**A mes sœurs et mes parents,**

Pour m'avoir permis de mener à bien mes études, pour avoir toujours été à mes côtés en m'encourageant et m'aidant quelque soient mes choix tout au long de mon parcours universitaire.

**A Lucie,**

Ma binôme, sans toi le cursus universitaire aurait été bien différent, dès la première année tu as été une source de soutien de d'encouragement sans faille. Merci pour nos confidences, notre confiance partagée et ta présence durant ces années.

**A toutes les personnes avec qui j'ai partagé mes études de pharmacie.**

Merci entre autre à Camille, Marie, Marion, Valentine et Clément d'avoir partagé avec moi les bons et les mauvais moments et d'avoir permis de m'évader de la routine des cours.

**A la MacoTeam,**

Pour votre bonne humeur quotidienne, vous êtes une belle rencontre dans le nouveau chapitre de la vie professionnelle,

**A Benjamin,**

Tu me supportes, m'écoutes, me pousses, me soutiens et m'encourages à ta façon depuis plus de dix ans. Tu as su, tout au long de mes études et de ce travail, me pousser afin de donner le meilleur de moi-même. Merci pour ce moment... et les suivants.



# Sommaire

<b>Abréviation</b>	<b>18</b>
<b>Introduction</b>	<b>20</b>
<b>I Le système endocrinien et la puberté</b>	<b>24</b>
<b>1 Le système endocrinien</b>	<b>25</b>
1 Les hormones . . . . .	25
2 Les principales glandes endocrines . . . . .	26
2.1 Le complexe hypothalamo-hypophysaire . . . . .	27
2.2 La thyroïde . . . . .	28
2.3 Les glandes parathyroïdes . . . . .	29
2.4 Les glandes surrénales . . . . .	29
2.5 Le pancréas . . . . .	29
2.6 Les ovaires . . . . .	30
2.7 Les testicules . . . . .	32
<b>2 Implication du système endocrinien dans la puberté</b>	<b>33</b>
1 Physiologie humaine . . . . .	33
1.1 <i>In utero</i> . . . . .	33
1.2 A la naissance . . . . .	33
1.3 La phase pré-pubertaire . . . . .	33
1.4 La puberté . . . . .	34
2 Facteurs de régulation de la puberté . . . . .	37
2.1 Hormones et neurotransmetteurs . . . . .	37
2.2 Facteurs génétiques . . . . .	40
<b>3 Pubertés pathologiques</b>	<b>41</b>
1 Puberté tardive . . . . .	41
2 Puberté précoce . . . . .	41
2.1 Définition et signes cliniques . . . . .	41
2.2 Conséquences d'une puberté précoce . . . . .	42
2.3 Données épidémiologiques sur l'évolution de la puberté . . . . .	43

<b>II</b>	<b>La perturbation du système endocrinien</b>	<b>46</b>
<b>1</b>	<b>Dérèglement du système endocrinien</b>	<b>47</b>
1	Présentation de différents mécanismes . . . . .	47
2	Les différentes cibles . . . . .	48
2.1	Les récepteurs nucléaires . . . . .	48
2.2	Les protéines de transport . . . . .	49
2.3	Les enzymes intervenant dans la synthèse d'hormone . . . . .	49
<b>2</b>	<b>Changement de paradigme</b>	<b>50</b>
1	Faible dose . . . . .	50
2	Relation dose-réponse . . . . .	50
3	Fenêtre d'exposition . . . . .	51
4	Effet retard . . . . .	52
5	Effets épigénétiques transgénérationnels . . . . .	52
6	Effet cocktail . . . . .	53
<b>3</b>	<b>Perturbateurs endocriniens suspectés</b>	<b>54</b>
1	Substances naturelles . . . . .	55
1.1	Les hormones d'origine animale/humaine . . . . .	55
1.2	Les hormones d'origine végétale . . . . .	56
1.3	Les hormones d'origine fongique . . . . .	56
2	Substances anthropiques . . . . .	57
2.1	Les oestrogènes synthétiques . . . . .	57
2.2	Les constituants des plastiques . . . . .	58
2.3	Les pesticides . . . . .	59
2.4	Les dioxines et les furanes . . . . .	61
2.5	Les PCB . . . . .	62
2.6	Les métaux lourds . . . . .	62
2.7	Les produits cosmétiques . . . . .	63
<b>4</b>	<b>Impacts des perturbateurs endocriniens suspectés chez l'Homme</b>	<b>65</b>
1	Cryptorchidie . . . . .	65
2	Hypospadias . . . . .	66
3	Anomalie de l'ovaire . . . . .	67
4	Cancers hormono-dépendants . . . . .	67
4.1	Cancer du sein . . . . .	67
4.2	Cancer des testicules . . . . .	68
4.3	Cancer de la prostate . . . . .	68
5	Dysfonctionnements métaboliques . . . . .	68

<b>III</b>	<b>Puberté précoce et perturbateurs endocriniens</b>	<b>70</b>
<b>1</b>	<b>Aspect méthodologique</b>	<b>71</b>
1	Type d'étude . . . . .	71
2	Populations étudiées . . . . .	72
3	Exposition . . . . .	72
4	Variables sanitaires étudiées . . . . .	72
5	Évaluation de l'exposition . . . . .	73
<b>2</b>	<b>Résultats</b>	<b>75</b>
1	Exposition aux pesticides . . . . .	76
2	Exposition aux PCB, dioxines et retardateurs de flammes bromés . . . . .	81
3	Exposition aux substances d'origine végétale et fongique . . . . .	86
4	Exposition aux constituants du plastique . . . . .	91
5	Exposition aux métaux lourds . . . . .	95
<b>3</b>	<b>Discussion</b>	<b>96</b>
1	Limites des données épidémiologiques . . . . .	96
2	Exposition aux pesticides . . . . .	98
3	Exposition aux PCB, dioxines et retardateurs de flammes bromés . . . . .	99
4	Exposition aux substances d'origine végétale et fongique . . . . .	100
5	Exposition aux constituants du plastique . . . . .	100
6	Exposition aux métaux lourds . . . . .	101
<b>IV</b>	<b>Le rôle du pharmacien d'officine</b>	<b>102</b>
<b>1</b>	<b>Prise en charge thérapeutique de la puberté précoce</b>	<b>103</b>
1	Puberté précoce centrale . . . . .	103
1.1	Mécanisme d'action des analogues de la GnRH . . . . .	103
1.2	Mode d'administration . . . . .	104
1.3	Spécialités disponibles . . . . .	104
1.4	Effets à court et long terme du traitement . . . . .	109
2	Puberté précoce périphérique . . . . .	110
<b>2</b>	<b>Conseils et mesures préventives</b>	<b>111</b>
1	Réglementation . . . . .	111
2	Prévention individuelle . . . . .	112
2.1	Alimentation et perturbateurs endocriniens . . . . .	113
2.2	Produits d'hygiène et de cosmétique, et perturbateurs endocriniens . . . . .	115
2.3	Produits ménagers et perturbateurs endocriniens . . . . .	116
2.4	Médicaments et perturbateurs endocriniens . . . . .	116
2.5	Jeunes enfants et perturbateurs endocriniens . . . . .	117

2.6	Logement et perturbateurs endocriniens . . . . .	117
<b>Conclusion</b>		<b>120</b>

# Table des figures

1	Chronologie de l'intérêt porté aux perturbateurs endocriniens . . . . .	21
2	Schéma des principales glandes endocrines et hormones du corps humain, illustrées chez la femme (à gauche) et chez l'homme (à droite). . . . .	26
3	Schéma du complexe hypothalamo-hypophysaire . . . . .	27
4	Evolution des concentrations hormonales durant le cycle ovarien . . . . .	31
5	Développement des seins selon Tanner (stades S1 à S5) . . . . .	34
6	Développement de la pilosité pubienne selon Tanner (stades P1 à P5) . . .	34
7	Activation de l'axe gonadotrope . . . . .	36
8	Changements séculaires de l'âge à la ménarche en Europe de 1795 à 1985 .	43
9	Relation dose-réponse des perturbateurs endocriniens. . . . .	51
10	Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'Homme. . . . .	52
11	Noyau cyclopentanophenanthrene : structure chimique . . . . .	55
12	Estradiol : structure chimique . . . . .	55
13	Estrone : structure chimique . . . . .	55
14	Génistéine : structure chimique . . . . .	56
15	Daïdzéine : structure chimique . . . . .	56
16	Coumestrol : structure chimique . . . . .	56
17	Zéaralénone : structure chimique . . . . .	57
18	Ethinylestradiol : structure chimique . . . . .	57
19	Raloxifène® : structure chimique . . . . .	57
20	Phtalates : formule topologique . . . . .	58
21	Bisphénol A : structure chimique . . . . .	59
22	DDT : structure chimique . . . . .	60
23	Endosulfan : structure chimique . . . . .	60
24	Glyphosate : structure chimique . . . . .	60
25	TCDD : structure chimique . . . . .	61
26	PCDF : structure chimique . . . . .	61
27	PCB : structure chimique . . . . .	62
28	Parabènes : structure chimique . . . . .	63

29	Les différentes formes d'hypospadias . . . . .	67
30	Symbole Mobius présents sur les boîtes de conserves et emballages plas- tiques à éviter . . . . .	114
31	Symbole indiquant la durée de conservation après ouverture d'un cosmétique	115
32	Labels à privilégier sur les emballages des produits ménagers . . . . .	116
33	Étiquette "émissions dans l'air intérieur" . . . . .	118

# Liste des tableaux

1	Classes de perturbateurs endocriniens. . . . .	54
2	Sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens . . . . .	64
3	Fréquence de la cryptorchidie à Berlin-Ouest et Berlin-Est . . . . .	66
4	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux pesticides (1) . . . . .	76
5	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux pesticides (2) . . . . .	77
6	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux pesticides (3) . . . . .	78
7	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux pesticides (4) . . . . .	79
8	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux pesticides (5) . . . . .	80
9	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux PCB, dioxines et retardateurs de flammes (1) . . . . .	81
10	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux PCB, dioxines et retardateurs de flammes (2) . . . . .	82
11	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux PCB, dioxines et retardateurs de flammes (3) . . . . .	83
12	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux PCB, dioxines et retardateurs de flammes (4) . . . . .	84
13	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux PCB, dioxines et retardateurs de flammes (5) . . . . .	85
14	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux substances d'origine végétale et fongique (1) . . . . .	86
15	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux substances d'origine végétale et fongique (2) . . . . .	87
16	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux substances d'origine végétale et fongique (3) . . . . .	88
17	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux substances d'origine végétale et fongique (4) . . . . .	89

18	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux substances d'origine végétale et fongique (5) . . . . .	90
19	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux constituants du plastique (1) . . . . .	91
20	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux constituants du plastique (2) . . . . .	92
21	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux constituants du plastique (3) . . . . .	93
22	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux constituants du plastique (4) . . . . .	94
23	Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux métaux lourds . . . . .	95
24	Tableau de correspondance des symboles Mobius . . . . .	114



# Abréviations

ADH : Hormone antidiurétique

4-MBC : 4-methylbenzylidene camphor

AhR : Aryl Hydrocarbon Receptor

AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

BP-3 : Benzophénone

COV : Composés organiques volatils

CPP : Puberté précoce centrale

DDE : Dichloro-diphényl-dichloroéthylène

DDT : Dichloro-diphényl-trichloroéthane

DEHP : Di (2-éthylhexyl) phtalate

DES : Diéthylstilbestrol

DHEA : Déhydroépiandrostérole

DHT : Dihydrotestostérone

ECHA : Agence européenne des produits chimiques

FSH : Hormone folliculostimulante

GnRH : Gonadotropin-releasing hormone

HAP : Hydrocarbures aromatique polycyclique

HR : Hazard Ratio

INSL3 : Insulin like peptide 3

LH : Hormone lutéinisante

LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

LP : Libération prolongée

MEHP : Mono (2-éthylhexyl) phtalate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd ratio

PBB : Polybromobiphényle

PBDE : Polybromobiphényl éthers

PCB : Polychlorobiphényles

PCDD : Polychlorodibenzo-para-dioxines

PCDF : Polychlorodibenzo-furane  
PEBD ou LDPE : Polyéthylène basse densité  
PEHD ou HDPE : Polyéthylène haute densité  
PET ou PETE : Polyéthylène téréphtalate  
PFOA : Acide perfluorooctanoïque  
PNSE3 : Plan national santé-environnement 3  
PP : Polypropylène  
PPAR : Peroxisome proliferator-activated receptor  
PPP : Puberté précoce périphérique  
PS : Polystyrène  
PTH : Parathormone  
PVC : Polychlorure de vinyle  
REACH : Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals  
RXR : Retinoid X receptor  
SHBG : Sex hormone binding globulin  
T3 : Tri-iodothyronine  
T4 : Tétrai-iodothyronine  
TCDD : 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin  
TRH : Hormone thyroïdienne  
TSH : Thyroïdostimuline

# Introduction

L'être humain est exposé quotidiennement à de nombreuses substances chimiques, notamment des substances chimiques de synthèse dont la production mondiale ne cesse d'augmenter depuis l'industrialisation.

Parallèlement à cette augmentation, des études mettent en évidence un lien entre la présence de polluants industriels dans l'environnement et certains faits cliniques. Ces observations ont été évoquées pour la première fois à partir d'études réalisées dans le monde animal.

Par exemple, [1]

- Au milieu des années 60, une baisse de la fertilité des visons du lac du Michigan a été observée. Un lien a été établi avec la contamination des poissons par les polychlorobiphényles (PCB).
- Dans les années 80, des malformations chez les bébés alligators du lac Apopka ont été observées. Les scientifiques ont rapporté une démasculinisation et une stérilité des animaux reliées à un accident survenu dans une usine chimique produisant du Dicofol (acaricide organochloré).
- Durant les années 90, il a été observé les mêmes constatations chez les panthères de Floride. Ces observations sont corrélées à l'utilisation exagérée de Dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) et de PCB.
- D'autres observations ont montré chez les oiseaux marins, les poissons de mer, les ours polaires des troubles de la reproduction et une diminution de la taille des organes génitaux, ce qui a entraîné un déclin de la population.

Des études expérimentales *in vivo* ont également montré que certaines substances chimiques anthropiques ou naturelles pouvaient altérer des fonctions physiologiques dépendantes d'une régulation hormonale.

Ces différentes observations sensibilisent la communauté scientifique aux risques face à l'utilisation de substances chimiques dotées de propriétés hormonales (Figure 1).

	<b>1905</b>	Apparition du mot « hormone » [58]
Premières inquiétudes quant à l'impact des pesticides sur les écosystèmes et la santé [1]	<b>1945</b>	
	<b>1962</b>	Livre « <i>Silent Spring</i> » : signal d'alarme quant à un lien possible entre exposition aux polluants et déclin de populations animales [59]
Effet estrogénique du DDT confirmé chez les mammifères et les oiseaux [2]	<b>1968</b>	
Description du premier cas de cancer vaginal imputable à l'exposition <i>in utero</i> au DES [11]	<b>1971</b>	La FDA demande la suspension de prescription du DES chez les femmes enceintes [60]
	<b>1991</b>	Première conférence sur la perturbation endocrinienne (Wingspread Conference) [61]
Constats de diminutions du nombre de spermatozoïdes à travers le monde [7,8]	<b>1992</b>	
Constat d'augmentation d'incidence des cancers du sein [10]	<b>1993</b>	
Constat d'anomalies du développement dans la faune sauvage [3]	<b>1995</b>	
Confirmation de l'augmentation de l'occurrence du cancer des testicules [9]	<b>1996</b>	Livre « <i>Our Stolen Future</i> » : dénonciation de la présence et des effets des PE [62] L'OCDE définit un cadre spécifique pour les PE [13]
Début des études sur les effets à faible dose : BPA et dommages prostatiques [15]	<b>1997</b>	
	<b>2001</b>	Signature de la convention de Stockholm visant à interdire certains PE [63]
	<b>2002</b>	Rapport sur l'état des connaissances sur les PE (OMS) [14]
	<b>2005</b>	Lancement du programme national de recherche sur les PE en France : PNRPE
	<b>2006</b>	Mise en place de l'observatoire de la fertilité par l'Inserm en France Entrée en vigueur de Reach (1 <sup>er</sup> juin)
	<b>2007</b>	Liste préliminaire de substances « prioritaires » pour la perturbation du système endocrinien humain (Commission européenne) [64]
Une étude montre qu'une femme sur huit est susceptible de développer un cancer du sein [65]	<b>2008</b>	
	<b>2009</b>	La directive pesticides est modifiée [18]

[2] FIGURE 1 – Chronologie de l'intérêt porté aux perturbateurs endocriniens

Lors de la déclaration de Wingspread aux USA en Juillet 1991, il est mentionné qu'« un grand nombre de substances chimiques produites par l'Homme, certaines substances naturelles et disséminées dans l'environnement, possèdent la capacité de perturber les systèmes endocriniens des mammifères y compris l'espèce humaine ».

A ce jour, il existe diverses définitions concernant les perturbateurs endocriniens :

- La définition de l'Union Européenne proposée en 1996 lors d'un atelier européen à Weybridge, définit un perturbateur endocrinien comme étant « une substance exogène qui entraîne des effets délétères sur un organisme vivant ou sa descendance résultant de changements dans la fonction endocrine. »
- En 1997, un atelier de travail sponsorisé par l'Agence de protection de l'environnement des Etats-Unis les définit comme « agents exogènes qui interfèrent avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme. »
- Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2002, un perturbateur endocrinien est « une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant de ce fait des effets indésirables sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au niveau des (sous)-populations.»

En juin 2016, la Commission Européenne a validé la définition de l'OMS et a présenté les critères définissant les perturbateurs endocriniens, fondés sur la définition de l'OMS. Les différents critères approuvés par la Commission Européenne précisent également de quelle manière un perturbateur endocrinien doit être identifié :

- En mettant en évidence des preuves scientifiques pertinentes,
- En utilisant la pondération d'une approche fondée sur des éléments concrets,
- En procédant à un examen systématique et solide.

La Commission Européenne propose 2 textes réglementaires pour appliquer ces critères et ainsi identifier les perturbateurs endocriniens [3].

Le 4 juillet 2017, la Commission Européenne a soumis au vote sa proposition de définition des perturbateurs endocriniens qui se fonde principalement sur la définition de l'OMS de 2002. Contrairement à la proposition de juin 2016, la définition adoptée concerne aussi les perturbateurs endocriniens "présumés" et non plus seulement les "avérés" mais ne prend pas en compte les perturbateurs endocriniens "suspectés". La Commission Européenne a également modifié le fait d'attendre des preuves scientifiques chez l'Homme

avant de légiférer. En effet, dorénavant, l'identification d'un perturbateur endocrinien prendra en compte "toutes les données scientifiques pertinentes, y compris les études menées sur les animaux et les études *in vitro* ou *in silico*, et en recourant à une démarche fondée sur la force probante."

Ce nouveau texte permettra de retirer du marché "toute substance active utilisée dans les pesticides et reconnue comme un perturbateur endocrinien pour les humains et les animaux" selon Vytenis Andriukaitis, commissaire pour la santé et la sécurité alimentaire. Différentes substances sont à ce jour identifiées comme étant des perturbateurs endocriniens, par exemple : certains pesticides, certains plastifiants (le bisphénol A et les phtalates), certains métaux lourds mais aussi des substances naturelles qui peuvent être d'origine animale, végétale ou fongique, etc...

Les observations historiques des effets des perturbateurs endocriniens sur la faune et la flore, mais aussi les données expérimentales en laboratoire concernant les effets des perturbateurs endocriniens, amènent à la question des possibles effets des perturbateurs endocriniens sur l'espèce humaine, notamment sur l'avancement de l'âge d'entrée en puberté.

Durant ce travail, l'objectif sera de voir s'il est possible d'établir un lien entre l'augmentation de l'incidence des cas de puberté précoce chez les filles et l'exposition aux perturbateurs endocriniens, mais également quels conseils peuvent être donnés par le pharmacien d'officine. La première partie présentera le système endocrinien chez l'Homme ainsi que son implication dans le déclenchement de la puberté. La deuxième partie traitera des différentes perturbations que le système endocrinien peut subir par le biais de perturbateurs endocriniens. La troisième partie proposera une revue de la littérature afin de pouvoir établir un lien entre la survenue de la puberté précoce et l'exposition aux perturbateurs endocriniens. La quatrième partie détaillera la prise en charge thérapeutique des patients atteints de puberté précoce mais également le rôle de conseil du pharmacien d'officine.

## Première partie

### Le système endocrinien et la puberté

# Chapitre 1

## Le système endocrinien

Le corps humain est composé de différents organes en relation les uns avec les autres. Ces organes doivent travailler ensemble afin de fonctionner correctement. Le système endocrinien est un élément central pour le fonctionnement du corps humain. Il s'agit d'un système de régulation de l'organisme, travaillant en association étroite avec le système nerveux. Il est constitué d'un ensemble de glandes et de cellules assurant la synthèse d'hormones qui sont diffusées à l'ensemble de l'organisme. (Figure 2).

### 1 Les hormones

Le système endocrinien communique grâce à des molécules particulières, les hormones. Ces hormones sont des messagers chimiques. Il existe trois grands groupes d'hormones selon leur structure chimique :

- les hormones polypeptidiques, formées de plusieurs acides aminés. Il s'agit de petites protéines sécrétées dans le sang qui agissent par l'intermédiaire de récepteurs protéiques qui traversent la membrane plasmique (ex : vasopressine, insuline...);
- les hormones stéroïdes, dérivées du cholestérol, sont produites essentiellement par le cortex surrénal, les gonades ainsi que le corps jaune et le placenta durant la grossesse, en fonction des besoins (ex : testostérone);
- les hormones dérivées d'un acide aminé, la tyrosine (ex : adrénaline, noradrénaline, dopamine, hormones thyroïdiennes).

Il est à noter que les hormones thyroïdiennes et stéroïdiennes ont un transport actif pour entrer dans les cellules.

Les hormones sont sécrétées par une glande endocrine ou un organe/tissu exerçant une fonction endocrine et circulent dans le sang vers les cellules-cibles possédant des récepteurs auxquels l'hormone peut se fixer de façon complémentaire (hormones endocrines), certaines ne passent pas dans la circulation sanguine et agissent sur des cellules



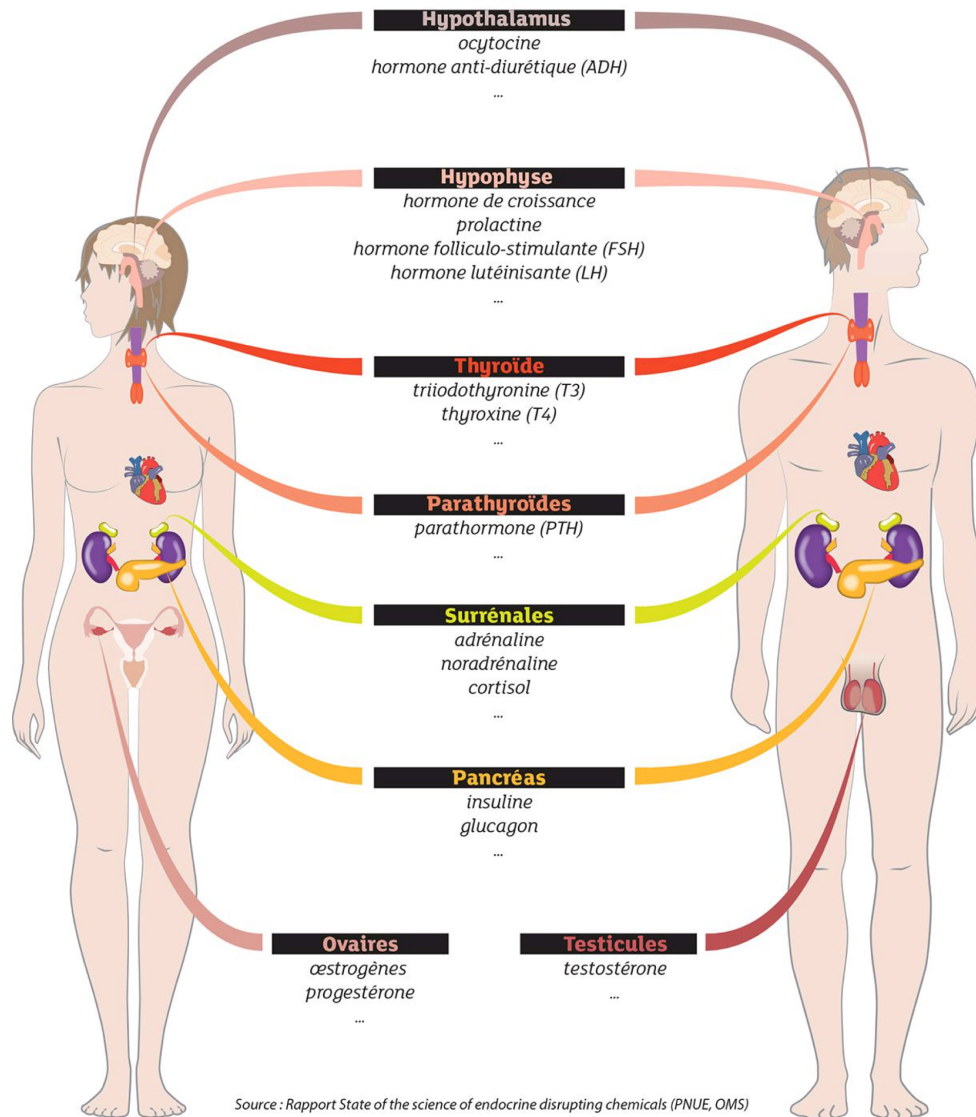


FIGURE 2 – Schéma des principales glandes endocrines et hormones du corps humain, illustrées chez la femme (à gauche) et chez l’homme (à droite). [4]

situées à proximité des cellules les ayant produites (hormones paracrines). D’autres cellules produisent des hormones dont elles sont directement la cible (hormones autocrines). Les glandes endocrines sont en permanence régulées par leur propre sécrétion pour garder un état d’équilibre ou par des facteurs externes pour répondre à des besoins. Cette rétro-action permet le maintien de l’homéostasie de notre organisme.

## 2 Les principales glandes endocrines

Le système endocrinien se constitue d’une dizaine de glandes, auxquelles il convient d’ajouter des tissus ou des organes capables de produire des hormones. Les principales glandes endocrines sont présentées ci-dessous.

## 2.1 Le complexe hypothalamo-hypophysaire

Le complexe hypothalamo-hypophysaire se compose de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

L'hypothalamus se situe au centre de l'encéphale dans la selle turcique emplie de liquide céphalorachidien. Cette glande intervient dans le contrôle de nombreuses fonctions physiologiques. L'hypothalamus contient les noyaux des neurones qui sécrètent les neurohormones. Ces neurohormones activent l'hypophyse, certaines possèdent une action simulatrice et d'autres une action inhibitrice.

L'hypophyse se situe sous l'hypothalamus dans la selle turcique, elle y est rattachée via la tige vertébrale ou également appelée la tige pituitaire.

Elle se compose de deux parties (figure 3) :

- l'adénohypophyse ou antéhypophyse qui produit essentiellement des hormones,
- la neurohypophyse ou posthypophyse qui libère des neurohormones (ocytocine et ADH) en réaction à des influx nerveux provenant de l'hypothalamus.

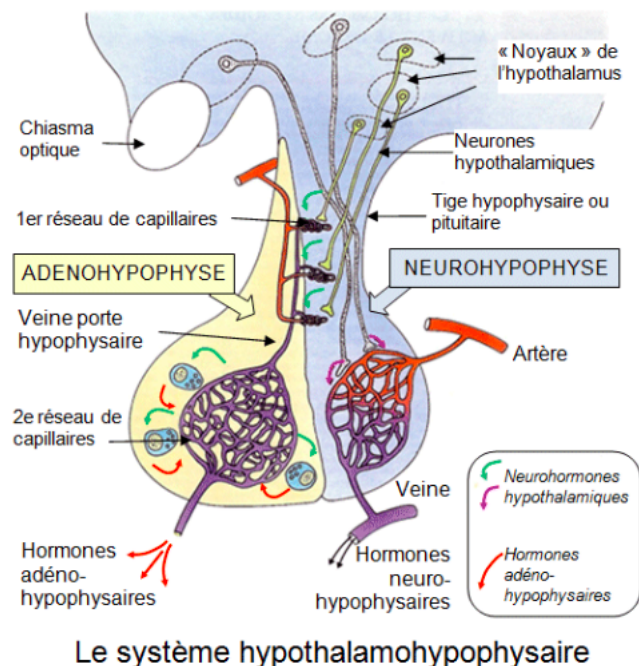


FIGURE 3 – Schéma du complexe hypothalamo-hypophysaire

[5]

L'hypothalamus intervient dans différentes régulations hormonales par l'intermédiaire de l'hypophyse, avec qui il forme deux complexes neurosécrétoires :

- le système hypothalamo-posthypophysaire qui associe les neurones hypothalamiques aux capillaires sanguins de la neurohypophyse. Les neurones hypothalamiques élaborent les neurohormones qu'ils véhiculent jusqu'au niveau de capillaires situés dans l'hypophyse postérieure. Ces neurohormones sont stockées et gagnent la circulation générale lorsque des potentiels d'action envahissent la terminaison nerveuse. Ce mode de libération permet aux hormones d'avoir une action directe sur leurs organes cibles, par exemple, l'ocytocine a une action sur l'utérus gravide et stimule la contraction du myomètre utérin.
- le système hypothalamo-antéhypophysaire qui associe indirectement les neurones hypothalamiques aux cellules glandulaires de l'adénohypophyse. Les neurones hypothalamiques élaborent des substances chimiques ayant pour cible les cellules glandulaires du lobe antérieur de l'hypophyse : soit des releasing factors (RF) stimulant l'activité des cellules antéhypophysaires, soit des inhibiting factors (IF) inhibant l'activité de ces mêmes cellules.

## 2.2 La thyroïde

La thyroïde est constituée de deux lobes reliés par un isthme. Elle se situe dans la partie antérieure du cou en avant du cartilage thyroïde, en dessous du larynx. Chaque lobe thyroïdien est composé de nombreux follicules dont les parois sont formées par un épithélium de cellules folliculaires ou thyrocytes. Les thyrocytes délimitent une cavité, l'espace folliculaire, contenant la substance colloïde riche en thyroglobuline. A partir de cette substance dérivent deux hormones : la Tétraiodothyronine (thyroxine ou T4) et la Triiodothyronine (T3). Les hormones T3 et T4 ont un rôle anabolisant, c'est-à-dire qu'elles augmentent le métabolisme de base. Ces deux hormones ont également un rôle important dans la vie fœtale. La synthèse et la libération des hormones T3 et T4 sont régulées par l'intermédiaire d'une hormone hypophysaire, la thyrostimuline (TSH), elle-même sous la dépendance de l'hormone thyrotrope (TRH), dont la synthèse est stimulée par un faible taux de T4 et de T3.

Une autre hormone est également produite par la thyroïde, il s'agit de la calcitonine qui est sécrétée par les cellules C. Elle possède une activité hypocalcémiant car elle empêche la réabsorption de calcium et augmente la minéralisation de la bordure ostéoïde. La sécrétion de la calcitonine est stimulée par une augmentation du taux plasmatique de calcium ionisé.

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Il est apporté par l'alimentation sous forme d'iodure ou d'iodate qui sont absorbés par le tube digestif.

## 2.3 Les glandes parathyroïdes

Les glandes parathyroïdes sont quatre glandes elliptiques situées dans la face postérieure de la thyroïde. Chaque glande est entourée d'une capsule conjonctive mal individualisée et est alimentée par un riche réseau de capillaires.

Les glandes parathyroïdiennes sont composées de deux types de cellules : les cellules principales de petites tailles qui sécrètent la parathormone (PTH) et les cellules oxyphiles, plus volumineuses, dont le rôle n'est pour le moment pas connu, qui ne possèdent pas de grain de sécrétion.

Les glandes parathyroïdiennes participent, avec la calcitonine à l'équilibre phosphocalcique grâce à la PTH, qui est une hormone hypercalcémiant, par mobilisation du calcium à partir de la substance osseuse. Les principaux organes cibles de la PTH sont l'os et le tubule rénal. Dans le rein, la PTH diminue l'élimination rénale et la synthèse de calcitriol et diminue la réabsorption tubulaire de phosphate. Dans l'os, la PTH augmente, à court terme, la libération de calcium vers le liquide extracellulaire, et à long terme, le remodelage osseux.

La sécrétion de PTH est stimulée par une diminution du taux plasmatique de calcium ionisé (hypocalcémie).

## 2.4 Les glandes surrénales

Les glandes surrénales sont des glandes de formes triangulaires, au nombre de deux, situées au pôle supérieur des reins, dans l'espace rétropéritonéal.

Deux systèmes endocriniens distincts sont présents :

- Une partie périphérique, la corticosurrénale, elle-même constituée de trois zones, la zone glomérulée qui synthétise les minéralocorticoïdes (aldostérone), la zone fasciculée qui synthétise les glucocorticoïdes (cortisol) et la zone réticulée qui synthétise les glucocorticoïdes et les androgènes. La corticosurrénale possède de multiples rôles, elle participe à la régulation de la glycémie, augmente la quantité de graisse dans l'organisme, participe à la défense de l'organisme contre les infections et lutte contre le stress.
- Une partie centrale, la médullosurrénale, qui synthétise et stocke les catécholamines (adrénaline et noradrénaline), par exemple lors d'un stress, ce qui entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle.

## 2.5 Le pancréas

Le pancréas est un organe situé dans le cadre duodénal, entre le duodénum et la rate, en arrière de l'estomac.

Ils se composent de trois parties : la tête, le corps et la queue. C'est une glande amphicrine, c'est à dire à la fois endocrine et exocrine. L'estomac est connecté au niveau du duodénum par l'ampoule de Vater, dans laquelle le suc pancréatique est déversé via deux canaux excréteurs : le canal de Wirsung et le canal de Santorini.

Le tissu exocrine est constitué d'acini, c'est à dire un amas de cellules acinaires centrées autour d'un espace luminal formé par les cellules centroacinaires, et de canaux excréteurs. Le tissu exocrine représente plus de 90% du pancréas. Son rôle est de synthétiser et de sécréter les enzymes pancréatiques.

Le tissu endocrine est quant à lui, constitué d'îlots de Langerhans. Son rôle est de réguler l'homéostasie glucidique en synthétisant l'insuline, le glucagon et la somatostatine.

## 2.6 Les ovaires

Les ovaires, au nombre de deux, sont les glandes sexuelles féminines. Ils sont situés dans le petit bassin, de part et d'autre de l'utérus.

Les ovaires exercent une double fonction :

- Une fonction exocrine, correspondant à la maturation et la libération de façon cyclique d'un ovocyte,
- Une fonction endocrine, correspondant à la production d'hormones stéroïdes indispensables à la fonction de reproduction : oestrogènes, progestérone et androgènes.

Ces deux fonctions sont assurées chez la femme du début de la puberté à la ménopause.

Le cycle menstruel (28 jours en moyenne) se compose de 3 phases, la figure 4 permet de visualiser l'évolution des concentrations hormonales tout au long du cycle :

- Une phase folliculaire : elle débute le premier jour des menstruations et se termine vers le quatorzième jour du cycle qui correspond à l'ovulation.

Sous l'influence d'une hormone sécrétée par l'hypophyse, l'hormone folliculostimulante (FSH), les follicules préantraux, situés au niveau des ovaires, vont entamer leur croissance et leur développement. Dès que les follicules sont assez gros, ils commencent à sécréter des oestrogènes, grâce aux cellules thécales, pour présenter un pic préovulatoire.

Ces oestrogènes vont alors diminuer la synthèse de la FSH par l'hypophyse grâce à un mécanisme de rétro-contrôle négatif. La plupart des follicules, qui ne sont plus stimulés par la FSH vont commencer à dégénérer (c'est le phénomène d'atrésie folliculaire). Seul un follicule (en général), le plus sensible à la FSH, va poursuivre sa croissance et arriver à maturation à la fin de cette phase. C'est le follicule dominant, le follicule de De Graaf.

- Une phase ovulatoire : au 14ème jour du cycle menstruel, le taux d'oestrogène atteint un seuil et stimule la sécrétion d'hormone lutéinisante (LH) dont le taux augmente et déclenche l'ovulation, le follicule mûr ou follicule de De Graaf se rompt et il y a expulsion de l'ovocyte.

Lors de l'ovulation, il est observé une sécrétion de progestérone quelques heures après le pic de LH mais avant la rupture folliculaire, ce qui témoigne du début de lutéinisation induit par la LH. Cependant le taux croissant de progestérone présente un rétro-contrôle négatif sur le taux de LH.

- Une phase lutéale : qui s'étend jusqu'au menstruation, en cas d'absence de grossesse. Le taux de LH augmente, ce qui permet le développement du corps jaune qui sécrète simultanément de la progestérone (via les cellules lutéales) et dans une moindre mesure des œstrogènes (via les cellules para-lutéales). Sous l'action de la progestérone, l'endomètre se développe pour une éventuelle nidation.

Lorsque l'ovule est fécondé et implanté, il y a sécrétion de bêta-HCG qui mime les effets de la LH, le corps jaune sécrète des quantités importantes d'œstrogènes et de progestérone.

En l'absence de fécondation, le corps jaune régresse et les taux de progestérone et d'œstrogène s'effondrent.

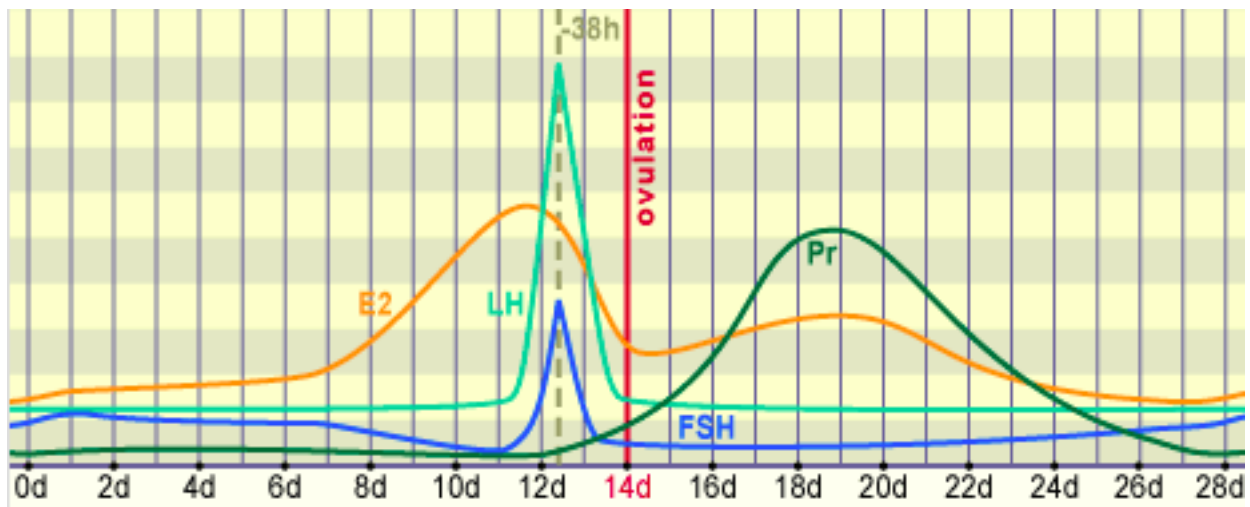


FIGURE 4 – Evolution des concentrations hormonales durant le cycle ovarien [6]

Le fonctionnement des ovaires est contrôlé par l'axe hypothalamo-hypophysaire : l'hypothalamus sécrète de façon pulsatile une hormone, la GnRH (Gonadotropin-releasing hormone), qui agit sur l'hypothalamus et qui va venir stimuler la sécrétion des hormones hypophysaires LH et FSH. Le complexe hypothalamo-hypophysaire détecte à tout moment les taux sanguins d'hormones ovariennes et modifie son activité en fonction des taux détectés par un mécanisme de rétro-contrôle positif ou négatif.

## 2.7 Les testicules

Les testicules font parti de l'appareil reproducteur masculin. Les testicules sont des organes pairs situés dans le scrotum, à l'extérieur de la cavité abdominale.

Il s'agit de glandes mixtes :

- Une fonction endocrine avec la sécrétion d'androgènes par les cellules de Leydig ;
- Une fonction exocrine avec l'élaboration des spermatozoïdes via les tubes séminifères qui se composent des cellules de Sertoli (cellule de soutien) et des gonocytes (cellules germinales). Les spermatozoïdes adultes sont évacués dans la lumière des tubes séminifères.

Le chef de file des hormones testiculaires est la testostérone. Dans la plupart des organes androgéno-dépendants la testostérone est convertie en dihydrotestostérone (DHT) par la 5-alpha-réductase. Dans d'autres tissus, tels que les tissus adipeux et osseux, la testostérone est convertie en oestrogènes par une aromatasase.

La testostérone est une hormone multifonctionnelle, responsable des modifications qui caractérisent la puberté (développement des organes génitaux et de la masse musculaire, poussée de croissance, apparition de la pilosité, modification de la voix et modifications psychiques qui induisent le comportement sexuel et l'apparition de la libido). A l'âge adulte, la testostérone assure la trophicité des organes génitaux, entretient la spermatogenèse et maintient les caractères sexuels secondaires.

Outres les effets sexuels, les androgènes possèdent également des effets métaboliques : ils stimulent la synthèse des protéines et diminuent leurs catabolismes, ils ont un effet lipolytique ; ils favorisent le stockage du glycogène au niveau des muscles, la rétention du sodium et le maintien du calcium dans le squelette et ils stimulent l'érythropoïèse.

Comme les ovaires, la sécrétion des hormones dépend de la FSH et la LH libérées par l'adénohypophyse.

# Chapitre 2

## Implication du système endocrinien dans la puberté

### 1 Physiologie humaine

#### 1.1 *In utero*

*In utero*, l'axe gonadotrope subit une activation très importante. Les neurones à GnRH apparaissent en dehors de l'hypothalamus et doivent migrer dans le cerveau durant les premières semaines de gestation.

Pendant la deuxième partie de la grossesse, la régulation de l'axe se met en place, avec tout d'abord une très forte activation puis dans un second temps une inhibition.

L'axe hypothalamo-hypophysaire est fonctionnel à partir de la 20ème semaine de gestation, il est responsable du développement des organes génitaux externes et du capital folliculaire [7].

#### 1.2 A la naissance

A la naissance, la disparition des œstrogènes maternels lève le rétro-contrôle, il y a une poussée d'activité de l'axe gonadotrope qui est suivie d'une période de quiescence.

Ensuite, dans les trois premiers mois de la vie néo-natale, il y a une activation de l'axe gonadotrope qui correspond à une « mini-puberté », il s'agit de la crise génitale du nouveau-né. Chez les nouveau-nés, il y a une sécrétion de LH et FSH à des taux proches de ceux observés chez l'adulte, mais pas d'oestradiol car les ovaires ne fonctionnent pas encore. Ensuite, l'axe gonadotrope est quiescent à partir de 2 ans chez la fille et jusqu'à la puberté [8].

#### 1.3 La phase pré-pubertaire

En phase pré-pubère il existe une activité très faible de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La sécrétion de LH et de FSH est très fortement inhibée mais le rythme pulsatile est



présent avec une très faible amplitude.

Il existe une régulation différente du taux de LH entre le jour et la nuit : le taux de LH est très faible pendant la journée, puis il augmente de façon importante juste après l'endormissement. C'est l'absence de sécrétion pulsatile de GnRH qui empêche le déclenchement de la puberté.

## 1.4 La puberté

La puberté est évaluée cliniquement par la méthode de Tanner. Cette méthode permet d'évaluer le degré de maturation, de suivre l'évolution d'un adolescent et de vérifier le bon déroulement chronologique de la puberté. Cette classification décompose le développement des seins et de la pilosité pubienne allant du stade 1 (infantile) au stade 5 (adulte).

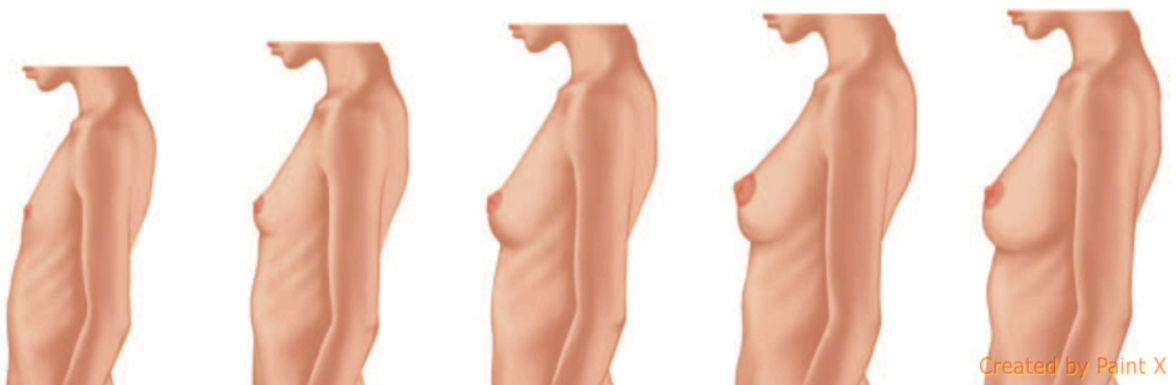


FIGURE 5 – Développement des seins selon Tanner (stades S1 à S5)



FIGURE 6 – Développement de la pilosité pubienne selon Tanner (stades P1 à P5)

La lettre P correspond à la pilosité (figure 5) [9] :

- P1 : infantile, absence de poils,
- P2 : quelques poils longs, légèrement pigmentés le long des grandes lèvres,
- P3 : poils longs, noirs, bouclés, s'étendant sur le pubis,
- P4 : poils longs, noirs, bouclés, plus denses, distribution triangulaire sur le pubis, mais surface restreinte,

- P5 : poils longs, noirs, bouclés, à quantité et distribution adulte,
- (P6) : distribution losangique des poils par extension vers le pubis et face interne des cuisses, témoin d'hyperandrogénie chez la fille.

La lettre S correspond au développement mammaire (figure 6) [9] :

- S1 : pré-pubère,
- S2 : bourgeon mammaire, élargissement de l'aréole,
- S3 : élargissement du sein et de l'aréole,
- S4 : élargissement additionnel du sein et aréole au dessus du plan du sein,
- S5 : seins de type adulte, aréole et sein sur le même plan.

Deux processus contribuent aux manifestations physiques de la puberté :

- l'adrénarchie : correspond à une phase de sécrétion d'androgènes par les surrénales.
- la gonadarchie : correspond aux changements gonadiques.

La puberté surrénalienne (adrénarchie) est le premier signe avant l'activation ovarienne, elle survient généralement entre 6 et 8 ans chez la fille. Elle peut se produire de manière distincte et sans autres signes de développement sexuel, elle est indépendante de la maturation hypophysio-gonadique. Durant cette phase, la sécrétion des androgènes surrénaux (dihydroandrostérone (DHA) et delta-4 androsténone) est augmentée.

Les signes physiques de l'adrénarchie correspondent au développement des odeurs corporelles adultes, la croissance de la pilosité axillaire, du développement de la pilosité pubienne (pubarchie) et de l'apparition de l'acné.

Le rôle de cette puberté surrénalienne est mal connu.

La gonadarchie débute en moyenne vers l'âge de 11 ans chez la fille, ce phénomène correspond à une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elle est initiée par les cellules de l'hypothalamus qui sécrètent la GnRH ou gonadolibérine. La levée de l'inhibition de la fonction gonadotrope, permet la sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus qui stimule l'hypophyse qui elle même augmente la sécrétion des gonadotrophines (FSH et LH). [10]

Précédant les signes cliniques de la puberté, les taux de FSH et LH augmentent. Il est également observé une élévation de la fréquence et de l'amplitude des pics de LH, cette augmentation de sécrétion de LH peut être mise en évidence par un test au LHRH ou

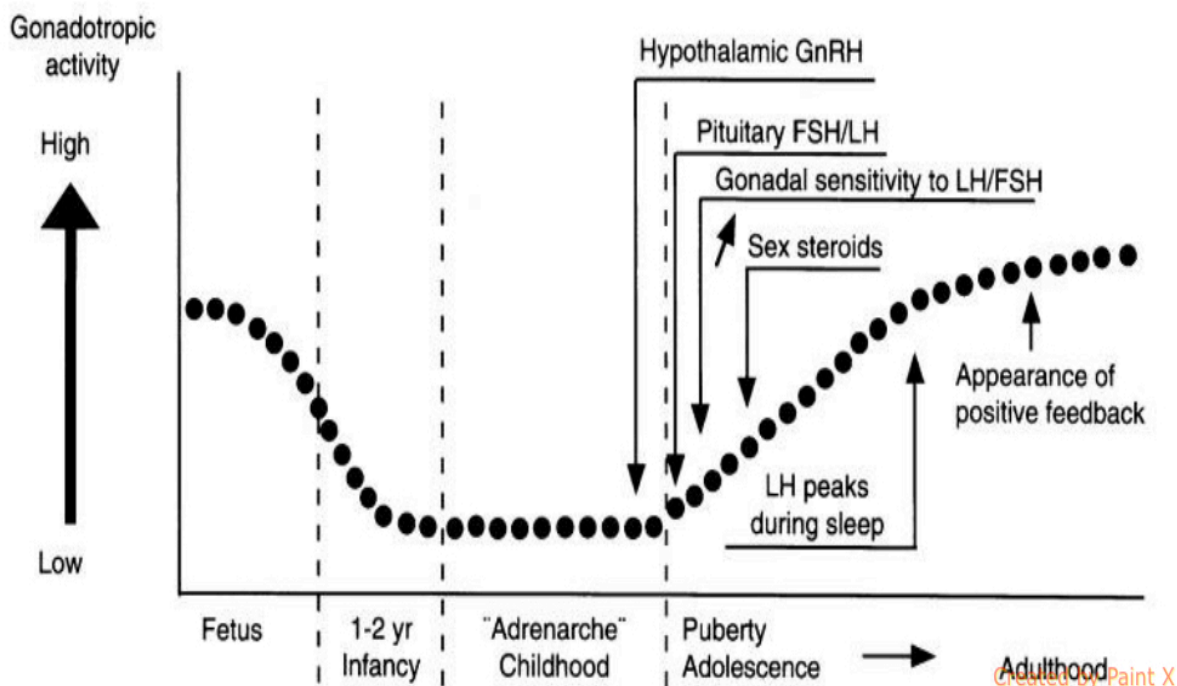


FIGURE 7 – Activation de l'axe gonadotrope

GnRH. Contrairement à la phase pré-pubertaire le taux de LH augmente aussi bien pendant la journée que durant la nuit. La LH et la FSH vont circuler puis se lier sur les gonades. La LH se lie sur son récepteur situé sur la membrane des cellules de la thèque dans le follicule ovarien, et la FSH, elle, se lie sur son récepteur situé sur la membrane des cellules de la granulosa dans le follicule. Dans l'ovaire, la LH induit la production de Delta-4 androstènedione qui traverse ensuite la membrane basale des cellules de la thèque. La Delta-4 androstènedione pénètre dans les cellules de la granulosa puis est aromatisée en estrogènes sous l'effet de la FSH.

La sécrétion des stéroïdes sexuels va entraîner le développement des caractères sexuels secondaires (développement des seins, de l'utérus, de la pilosité sexuelle...).

La progestérone plasmatique reste à des niveaux bas même si les caractéristiques sexuelles secondaires sont apparues. Une élévation de la progestérone après la ménarche indique en général que l'ovulation s'est produite. La première ovulation n'a pas lieu avant 6 à 9 mois après la ménarche parce que le mécanisme de rétro-contrôle positif des œstrogènes n'est pas encore développé.

Une régulation très fine de l'axe gonadotrope se met en place au moment de la puberté (figure 7) [11].

Il y a également la mise en place des systèmes hormonaux responsables de la croissance. L'hypothalamus sécrète la somatostatine qui stimule l'hypophyse, celle-ci produit alors l'hormone de croissance. Cette hormone de croissance hypophysaire provoque l'élaboration

par le foie de différentes somatomédines, responsables de la croissance.

## 2 Facteurs de régulation de la puberté

### 2.1 Hormones et neurotransmetteurs

#### La GnRH

Comme vu précédemment la puberté est déclenchée par une sécrétion pulsatile d'hormones (GnRH ou LH-RH) par les neurones à GnRH hypothalamiques. Cependant le mécanisme en amont des neurones à GnRH n'est pas clairement identifié.

Deux théories s'opposent pour certains l'axe gonadotrope est arrêté durant la période précédant la puberté, alors que pour d'autres cet axe serait en dormance.

Certains chercheurs ont formulé l'hypothèse du "gonadostat", d'après ce modèle de faibles doses d'oestrogènes supprimeraient la sécrétion des gonadotrophines et l'échappement à ce feedback négatif déclencherait la puberté [12]. Une autre hypothèse a été formulée, selon laquelle la période quiescente avant le début de la puberté serait due à l'inhibition centrale de la sécrétion de GnRH indépendante des stéroïdes sexuels et la levée de cette inhibition permettrait la sécrétion pulsatile de GnRH puis le démarrage pubertaire [13].

#### La leptine

Il s'agit d'une hormone peptidique qui régule la prise alimentaire et la dépense énergétique au niveau hypothalamique (facteur de satiété). Elle est synthétisée par le tissu adipeux. Découverte en 1994, le rôle de la leptine est de diminuer la prise alimentaire grâce à sa fixation sur l'hypothalamus. Lorsqu'elle est présente en quantité importante elle augmente la dépense énergétique en majorant la thermogénèse.

Son taux reflète la masse grasse, or il a été montré que le rapport masse grasse/masse maigre participe à l'initiation de la puberté. Cependant, la leptine ne peut pas déclencher la puberté à elle seule. En effet, le taux de leptine n'augmente pas de façon spectaculaire au début de la puberté chez la fille, et les neurones à GnRH sont situés dans une zone de l'hypothalamus différente des cellules exprimant les récepteurs de la leptine. Il a été estimé que des taux faibles de leptine pourraient servir de signal afin de retarder la puberté dans des circonstances particulières comme le manque de nourriture [14].

Quand la masse adipeuse est normale, un taux élevé de leptine entraîne une inhibition de la synthèse de neuropeptides orexigènes et une activation de la synthèse des neuropeptides anorexigènes ce qui entraîne une stimulation des neurones à GnRH. Si la masse adipeuse et le taux de leptine sont faibles, le taux de neuropeptides orexigènes s'élève et inhibe la sécrétion de GnRH. Autrement dit, une fois que la leptine a atteint un certain seuil et que d'autres signaux sont en place, il peut y avoir déclenchement de la puberté [15].

D'autres études ont mis en évidence que la leptine joue un rôle important dans la mise

en place de la fonction de reproduction. Par exemple, le traitement à la leptine pendant 18 mois chez un jeune homme adulte impubère déficient en leptine a permis d'induire une puberté complète, démontrant que la leptine joue un rôle permissif très important. Cependant, des enfants obèses traités à la leptine ne font pas de puberté précoce, indiquant que le signal «leptine», n'est pas, par lui-même, suffisant pour déclencher la puberté à un âge pré-pubertaire [16]. Une autre étude chez des souris ayant un déficit sélectif du récepteur de la leptine dans les neurones à kisspeptines a montré que ces souris ont un développement pubertaire normal, ce qui montre que l'action de la leptine sur les neurones à kisspeptines est indirecte [17].

## **Les kisspeptines et neurokinine B**

Parmi les différents régulateurs des neurones à GnRH, les kisspeptines jouent un rôle essentiel. Les kisspeptines sont des neuropeptides synthétisés par des neurones hypothalamiques, elles se lient aux récepteurs présents sur les neurones à GnRH dans l'hypothalamus, ce qui stimule la libération pulsatile de GnRH. En effet, dans l'hypothalamus, les neurones à kisspeptines émettent des prolongements vers les neurones à GnRH qui expriment à leur surface les récepteurs aux kisspeptines GPR4 codé par le gène KISS1R [18]. Des études chez le rat ont montré qu'au cours de la maturation sexuelle il y a une augmentation de l'expression de KISS1 et KISS1R dans l'hypothalamus [19] et une augmentation de la sensibilité des neurones à GnRH aux kisspeptines [20]. Par ailleurs, les neurones à kisspeptine expriment à leur surface le récepteur de la leptine vu précédemment, ils sont l'un des facteurs expliquant le lien entre balance énergétique et reproduction.

Les neurones à kisspeptines sont le principal relais des rétro-contrôles négatifs et positifs des hormones stéroïdes sur l'axe gonadotrope au moment de la puberté et à l'âge adulte [21]. Tous les facteurs neuroendocriniens participant à l'initiation de la puberté contrôlent ou agissent en synergie avec le système des kisspeptines. Les mécanismes responsables de l'augmentation de l'expression des kisspeptines sont inconnus.

Mais, il a été montré que la neurokinine B stimule la sécrétion des kisspeptines et non pas directement la sécrétion de GnRH [22].

## **La mélatonine**

Il s'agit de l'hormone centrale de régulation des rythmes chronobiologiques synthétisée principalement la nuit. La mélatonine semble avoir une influence sur le développement de la puberté mais son rôle n'est pas encore complètement connu. Il a été remarqué que les taux de mélatonine restent très élevés pendant l'enfance, puis chutent rapidement lors de la puberté et restent faibles tout au long de l'âge adulte. Ces résultats suggèrent que la mélatonine agit comme un signal d'inhibition de la puberté [23].

Les taux élevés de mélatonine dans l'enfance permettraient de maintenir l'axe gonadotrope en dormance, puis la baisse progressive des taux de mélatonine servirait de signal d'activation pour le déclenchement de la puberté.

## **Le GABA et le glutamate**

La neurosécrétion de GnRH est modulable par des dizaines de neurotransmetteurs ou neuropeptides différents qui agissent en cascade. Parmi ceux-ci, deux acides aminés semblent avoir une action dominante : le GABA et le glutamate.

Les neurones à GnRH expriment les récepteurs au GABA et au glutamate. Le GABA est plutôt inhibiteur sur les neurones à GnRH, alors que le glutamate est excitateur.

L'équilibre entre inhibition GABAergique et activation glutamatergique du réseau GnRH est modifié au cours de la puberté en faveur de l'activation. En phase pré-pubère, il existe un tonus GABA inhibiteur prédominant, ainsi les neurones à GnRH ont une activité minimale. La puberté est précédée par une augmentation de l'action du glutamate et une réduction conjointe de l'action du GABA, les neurones à glutamate sont activés, ils ont une action directe sur l'activation des neurones à GnRH [24].

## **Les stéroïdes sexuels**

Les stéroïdes modulent la régulation gonadotrope dès la période anténatale via leurs récepteurs. Le niveau de testostérone en période néonatale pourrait être un facteur déterminant.

Des régulations indépendantes des hormones sexuelles sont également possibles.

Les stéroïdes sexuels ont un rôle essentiel dans l'organisation du système kisspeptine. L'action des stéroïdes sur le système kisspeptines se fait via le récepteur aux oestrogènes qui est exprimé dans les neurones à kisspeptines. Les stéroïdes sexuelles inhibent l'expression de KISS1 dans certains noyaux hypothalamiques et participent donc au rétro-contrôle négatif sur la sécrétion des gonadotrophines. Au contraire, les oestrogènes activent l'expression de KISS1 dans d'autres noyaux hypothalamiques ce qui permet le rétro-contrôle positif de l'oestradiol sur l'axe gonadotrope [25].

## **Les autres signaux**

À côté des neurones sécrétant les acides aminés excitateurs ou inhibiteurs, les cellules astrogliales, en contact étroit avec les neurones à GnRH, produisent de nombreux facteurs de croissance capables de stimuler la sécrétion de GnRH, dont le TGF alpha. D'autres travaux ont identifié des gènes impliqués dans le début de la puberté comme OCT-2 qui est également impliqué dans l'expression du TGF alpha [26].

Parmi les autres signaux il y a notamment la ghréline qui est une hormone produite principalement par les cellules endocrines de la muqueuse gastrique selon un rythme pulsatile et nyctéméral. Schématiquement, elle a des fonctions inverses à celles de la leptine. C'est un signal de déficience énergétique et elle a un effet orexigène, sa sécrétion est stimulée par la carence d'apport alimentaire. Selon des études réalisées chez des modèles animaux et humain, la ghréline participerait à l'inhibition gonadotrope physiologique entre la naissance et la puberté en inhibant la sécrétion pulsatile de GnRH et de LH/FSH

[27]. Sa diminution favoriserait le développement pubertaire.

## 2.2 Facteurs génétiques

Le déterminisme génétique de l'âge de la puberté a été démontré dans plusieurs études dont les premières datent de 1928. Des études réalisées chez les jumelles homozygotes montrent que pour 75% des cas l'âge de début de la puberté peut être attribué à des facteurs génétiques contre seulement 25% pour les facteurs environnementaux. Il a également été montré qu'il existe une forte corrélation de l'âge de la ménarche entre les mères et les filles [28].

Les neurones à GnRH, identifiables dès la sixième semaine de gestation, migrent pour atteindre l'hypothalamus vers la 19ème semaine. Les effecteurs moléculaires de la migration ont été identifiés grâce à l'étude du modèle humain d'hypogonadisme hypogonadotrope.

Ces effecteurs sont :

- l'anosmine-1 (gène KAL1)
- le récepteur de type 1 du FGF (FGFR1) et son ligand FGF8
- la prokinétine 2 (PKR2) et son récepteur (PKR2R)
- la sémaphorine 3A (SEMA3A) [29, 30]

Précédemment il a été vu que les kisspeptines jouent un rôle important dans le déclenchement de la puberté, en effet le couple KISS1/GPR4 est impliqué dans le maintien et le développement de la fonction gonadotrope. Cependant, les mécanismes responsables de l'augmentation de l'expression des kisspeptines sont inconnus mais il a été émis l'hypothèse qu'un réseau transcriptionnel comprenant OCT2, TTF1, EAP1 et LIN28B participe à cette augmentation [31]. Ce réseau pourrait dépendre de gènes soumis à l'empreinte parentale.

Dans une étude plus récente, un autre gène a été identifié comme impliqué dans l'initiation de la puberté : le gène MKRN3, ce gène est soumis à une empreinte maternelle, seuls les enfants ayant hérité de la mutation du père sont malades. Le gène MKRN3 pourrait avoir un effet inhibiteur sur le réseau GnRH [32].

# Chapitre 3

## Pubertés pathologiques

La puberté représente l'ensemble des phénomènes physiques, psychiques, mentaux et affectifs permettant de caractériser le passage de l'état d'enfant à l'état adulte, et aboutissant à la fonction de reproduction. La puberté peut être perturbée. Elle peut soit être retardée, il s'agit de la puberté tardive, soit être avancée, il s'agit de la puberté précoce.

### 1 Puberté tardive

Le retard pubertaire se caractérise :

- chez le garçon, par l'absence de l'augmentation du volume du testicule après l'âge de 14 ans,
- chez la fille, par l'absence de développement mammaire après l'âge de 13 ans.

### 2 Puberté précoce

#### 2.1 Définition et signes cliniques

La puberté précoce, quant à elle, se définit comme l'apparition des caractères sexuels secondaires avant 9 ans chez le garçon et avant 8 ans chez la fille.

Il existe différents types de puberté précoce :

- La puberté précoce centrale idiopathique, qui possède un processus identique à la puberté "normale" mais celui-ci débute plus tôt dû à une activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique.

Il s'agit du type de puberté précoce le plus répandu. Les facteurs déclenchants ne sont pas bien connus, cependant plusieurs causes sont supposées : des interactions entre la génétique, des neurotransmetteurs du système nerveux central et des facteurs hormonaux.



- La puberté précoce périphérique : cette forme est plus rare et les facteurs déclenchants sont : l'oestrogène et la testostérone. Ce type de puberté est dues à une sécrétion de stéroïdes sexuels indépendante de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. Il peut s'agir notamment d'un problème lié aux ovaires, aux testicules, à la glande adrénale ou une sous activité sévère de la glande thyroïde [33].
- Les pubertés dissociées, il s'agit d'un type de puberté où une apparition isolée d'un seul caractère sexuel secondaire est observée.

Cliniquement, chez la fille, il est essentiellement observé un développement des seins et de la pilosité pubienne. L'apparition des premières règles est rarement le motif de la première consultation.

## 2.2 Conséquences d'une puberté précoce

La puberté précoce est associée chez les filles à un certains nombres de problèmes de santé mais également à des comportements à risque.

En effet, il a été constaté que l'avancée de la puberté affecte l'activité sexuelle des adolescentes, celles-ci auraient une activité sexuelle plus tôt [34], le risque de grossesse plus jeunes est alors plus élevé [35].

Il a également été remarqué que les filles ayant une puberté précoce sont plus enclin à des troubles du comportement. Notamment un risque plus élevé de criminalité, de problèmes liés à l'usage de certaines substances, de fugues, de délinquance [36] ; [37] et de troubles de la conduite [34] ; [36] ; [38].

La puberté précoce a aussi été identifiée comme un facteur de risque de troubles dépressifs chez les filles, elles souffrent généralement plus souvent d'anxiété et de troubles psychosomatiques. Elle accentue le risque qu'elles soient insatisfaites de leur corps, les filles font plus de régimes et présentent des troubles boulimiques [39] ; [40].

Ces effets tendent à s'atténuer avec le temps chez la jeune adulte, sauf pour les troubles dépressifs [34].

Cependant la préoccupation majeure reste la taille de l'enfant à l'âge adulte. En effet, en cas de puberté précoce les adolescents grandissent plus tôt mais leur croissance s'arrête de façon plus précoce, ce qui peut conduire à une petite taille à l'âge adulte. Le traitement mis en place permet d'augmenter la taille finale par rapport à la taille prédite au moment du diagnostic mais il est nécessaire que le diagnostic soit posé rapidement [41].

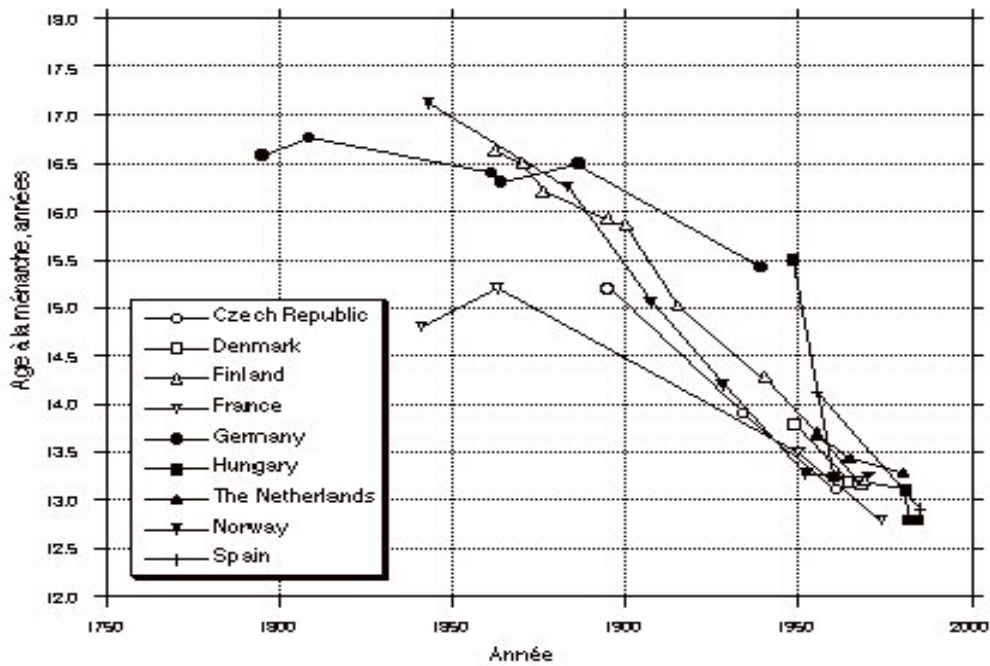


FIGURE 8 – Changements séculaires de l'âge à la ménarche en Europe de 1795 à 1985

## 2.3 Données épidémiologiques sur l'évolution de la puberté

### Avancée de l'âge de la puberté

L'âge normal de développement pubertaire a été défini par les études de Tanner et Marshall effectuées dans les années 1950 et 1960. Selon ces études la puberté débutait entre 8 et 13 ans chez la fille. Il a été vu précédemment que la puberté précoce est définie comme étant l'apparition des caractères sexuels secondaires (stade II de Tanner) avant l'âge de 8 ans chez la fille.

Ces dernières années, une avance importante de l'âge de début de la puberté a été observé dans plusieurs pays industrialisés, plus particulièrement chez les filles. Différentes études américaines et européennes ont notamment observé une avance séculaire de l'âge d'apparition des premières règles (figure 8)[42]. Il s'agit notamment des études PROS (Pediatric Research in Office Settings) et NHANES III. Ces études ont montré que l'âge du développement mammaire (stade II de Tanner) était plus précoce de 0,6 à 1,2 ans comparé aux données historiques. Une autre étude plus récente [43] réalisée chez les filles américaines montre que la thélarche (développement des seins) apparaît plus tôt chez les filles (9,7 ans en moyenne), en revanche l'âge de la ménarche a très peu changé (16,8 ans en moyenne) par rapport aux données historiques.

Cependant le mode d'évaluation de la thélarche dans l'étude NHANES III a été controversé. En effet les auteurs se basaient uniquement sur un examen visuel des seins sans palpation ce qui entraîne un biais important dû au fait qu'il était possible d'avoir un

dépôt de graisse autour de la glande mammaire qui pouvait être interprété comme du tissu mammaire. En revanche l'étude PROS, pour ce paramètre, se basait à la fois sur un examen visuel et la palpation.

Plusieurs études ont confirmé l'avancée de l'âge de la puberté en Europe, notamment en Grande-Bretagne [44] et au Danemark [45] où l'âge de la thélarche débute à 10,1 et 9,9 ans respectivement.

Les études récentes tentent à montrer une stabilisation de l'évolution de l'âge de la ménarche dans les pays développés. Cependant dans les pays en cours de développement, l'évolution est toujours aussi importante et tend à rejoindre les valeurs des pays industrialisés. Notamment en Asie, plus précisément dans le sud de la Thaïlande, où l'âge de début de la thélarche et de la ménarche chez les filles étaient de 9,6 ans et 12,2 ans, ce qui représente une diminution de 0,2 et 0,3 ans respectivement sur les 20 dernières années [46].

### **Incidence des cas de puberté précoce en France**

Récemment, en France, des indicateurs sanitaires ont permis de suivre l'incidence des cas de puberté précoce centrale idiopathique. Selon cette étude, les filles sont 10 fois plus touchées que les garçons. En effet, le taux d'incidence a été évalué à 2,68/10 000 moyenné sur trois années (2011 à 2013), soit 1 173 cas par an, moyenné sur ces même trois années chez les filles, contre un taux d'incidence de 0,24/10 000 soit 117 cas par an chez les garçons [47]. Dans cette même étude, des variations géographiques marquées ont également été observées. Il a été mis en évidence que l'incidence des cas était plus élevée dans le sud-ouest et le centre-est de la France.

Selon le Docteur Moal, médecin épidémiologiste ayant dirigé cette étude, le rôle des perturbateurs endocriniens est scientifiquement "plausible", même si d'autres hypothèses sont discutées comme l'obésité ou le rôle du rayonnement ultra-violet.

### **Facteurs de risques avec notamment les facteurs environnementaux**

Parmi les facteurs de risques pouvant avoir une influence sur le développement pubertaire il y a notamment [48] :

- Le niveau socio-économique : les études récentes montrent une stabilisation de l'âge de la ménarche chez les pays développés. Dans les milieux dits "privilegiés" dans les pays en voie de développement, l'âge de début des premières règles est comparable aux pays développés.

L'âge de la ménarche a également été utilisé comme paramètre de mesure de la santé dans différentes populations. Ces études ont montré que l'âge des règles est plus tardif si le niveau socio-économique est faible, et à l'inverse dans les milieux favorisés l'âge des règles est plus précoce [49].

- Le poids : des études ont montré un lien entre le poids corporel et l'âge de survenu de la puberté. Il a été remarqué que dans la plupart des pays occidentaux l'obésité chez l'enfant est en augmentation constante et que parallèlement, une diminution de l'âge de la puberté chez la fille est observée [50].
- La nutrition : Par exemple, chez les enfants adoptés souffrant de malnutrition, lorsqu'ils retrouvent des conditions nutritionnelles favorables, une croissance rapide est observée. Plus ce rattrapage est important plus le risque de puberté précoce augmente.
- Le stress peut également influencer l'âge de la puberté et ceci en le retardant ou en l'avancant selon les composants de la situation de stress.
- Les substances chimiques : d'autres études se sont penchées sur le lien existant entre l'exposition à des substances chimiques, présentes dans l'environnement pendant la grossesse, l'enfance, l'adolescence et pouvant perturber le système endocrinien. Ces études seront présentées dans la partie 3 "Puberté précoce et perturbateurs endocriniens".
- d'autres facteurs peuvent influencer l'âge de la puberté comme la situation géographique mais aussi l'activité physique.

Durant cette partie, il a été vu que le système endocrinien est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques notamment la mise en place de la puberté. Cette mise en place de la puberté commence *in utero*, dès la deuxième partie de la grossesse. Il est possible de formuler l'hypothèse selon laquelle les conditions dans lesquelles un individu débute sa vie, dès la période intra-utérine, voire pré-conceptionnelle peut influencer la santé de cet individu au long terme. La puberté précoce représente un problème de santé publique, notamment à cause des différentes conséquences qu'elle peut engendrer.

Parmi les conditions pouvant influer sur la santé des individus, il y a notamment la perturbation du système endocrinien par différents facteurs, dont les perturbateurs endocriniens.

## Deuxième partie

# La perturbation du système endocrinien

# Chapitre 1

## Dérèglement du système endocrinien

La partie précédente permet d'appréhender l'importance du système endocrinien. En effet, le système endocrinien régule de nombreuses fonctions de l'organisme qui sont stabilisées ou équilibrées par les hormones. Les concentrations hormonales sont quant à elles influencées par les stimuli auxquels l'organisme est exposé et sont régies par des mécanismes complexes de rétro-contrôle. Toute perturbation de cet équilibre peut occasionner des changements dans le développement, la croissance, la reproduction ou le comportement qui peuvent avoir des conséquences sur l'être humain. Le système endocrinien est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques telles que : le métabolisme, la régulation de la température corporelle, les réactions au stress, le développement, la croissance et la reproduction... Toute perturbation de ce système peut donc avoir un effet néfaste sur la santé de l'être humain.

### 1 Présentation de différents mécanismes

Lorsqu'une hormone se fixe à son récepteur, il y a une internalisation du complexe hormone-récepteur dans le noyau de la cellule. Ce complexe va se fixer sur une région spécifique du promoteur du gène hormono-dépendant, ce qui entraîne par exemple l'expression du gène.

Une substance peut perturber le fonctionnement du système endocrinien de différentes façons [51]; [52] :

- en mimant l'action des hormones naturelles (effet agoniste) et en se fixant sur le récepteur cellulaire pour entrer en compétition avec une hormone endogène. La substance perturbatrice peut alors, après fixation, émettre un signal qui induit des effets similaires ou tromper l'organisme en entraînant une réponse excessive au stimulus ou se manifester au "mauvais" moment,
- en bloquant l'action des hormones naturelles (effet antagoniste) au niveau de leurs récepteurs. Il est possible d'observer deux types d'inhibition : une inhibition compétitive

(compétition entre la substance perturbatrice et l'hormone endogène pour le même site actif d'un récepteur), ou une inhibition non compétitive (la substance perturbatrice du système endocrinien peut se lier au récepteur sans directement affecter le site actif du récepteur),

- En altérant les concentrations naturelles des hormones naturelles :
  - par action sur la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion,
  - par action sur le taux et le développement des récepteurs hormonaux ainsi que leurs fonctions.

En activant les enzymes du métabolisme (exemple : CYP1A1, gène cible des récepteur de la dioxine) les perturbateurs endocriniens modifient la clairance des ligands des récepteurs nucléaires [53].
  - par action sur la fonction de l'hormone.

## 2 Les différentes cibles

Les perturbateurs endocriniens peuvent agir sur différentes cibles.

### 2.1 Les récepteurs nucléaires

Les récepteurs nucléaires sont présents dans les noyaux des cellules, ils régulent la transcription des gènes (excepté le récepteur des androgènes et des glucocorticoïdes qui se situe dans le cytoplasme et ne migre vers le noyau que lorsqu'un ligand est venu se fixer). Les perturbateurs endocriniens agissent principalement en se fixant sur ces récepteurs ce qui perturbe la fixation des ligands naturels. Ils peuvent mimer l'action des hormones naturelles et agir comme agoniste ou antagoniste. Cette interaction est possible grâce à la ressemblance structurelle des perturbateurs endocriniens avec les ligands naturels, mais aussi grâce à des modifications de conformations que les perturbateurs endocriniens sont capables de faire subir aux récepteurs. Ces modifications conformationnelles permettent la liaison à des corécepteurs différents avec un signal intracellulaire qui peut être différent de celui provoqué par le ligand naturel.

Les perturbateurs endocriniens agissent notamment sur [54] :

- les récepteurs stéroïdiens,
- les récepteurs non stéroïdiens, comme les récepteurs aux neurotransmetteurs,
- l'*Aryl Hydrocarbon Receptor* (AhR) : il s'agit d'un récepteur ubiquitaire soumis à l'action de multiples ligands comme le TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin). L'activation de ce récepteur conduit à la stimulation des facteurs de transcription.

- les PPAR (*Peroxisome proliferator-activated receptor*) et le complexe RXR (*Retinoid X receptor*) qui jouent un rôle dans l'adipogenèse.

## 2.2 Les protéines de transport

Les protéines de transport constituent également une cible des perturbateurs endocriniens. En effet, les perturbateurs endocriniens peuvent altérer la liaison aux protéines de transport comme la SHBG (*sex hormone binding globulin*) ou la transthyréine qui est la protéine de transport de la thyroxine [53].

## 2.3 Les enzymes intervenant dans la synthèse d'hormone

Les perturbateurs endocriniens peuvent également perturber la synthèse des ligands des récepteurs nucléaires. Par exemple, l'aromatase, qui est une enzyme catalysant la conversion des androgènes en oestrogènes. Lorsque les perturbateurs endocriniens se fixent sur cette enzyme, ils empêchent la synthèse des hormones stéroïdiennes [53].

Il a ainsi été montré dans ce chapitre que les perturbateurs endocriniens ne se caractérisent pas par un effet toxique mais par une modification du système endocrinien qui est susceptible d'entraîner un effet toxique lorsque le système endocrinien est perturbé. [55].



# Chapitre 2

## Changement de paradigme

”C’est la dose qui fait le poison” (Paracelse), cette formule résume le paradigme classique de la toxicologie. Autrement dit selon ce principe, tout produit peut devenir nocif s’il est consommé en excès. De cette phrase ressort une relation dose-effet : il existe une progression linéaire de l’effet selon la dose. Cependant l’étude des perturbateurs endocriniens a entraîné une remise en cause de plusieurs notions en toxicologie.

### 1 Faible dose

Contrairement au paradigme de Paracelse, tout niveau d’exposition, même très faible, peut entraîner des anomalies endocriniennes. Des doses très faibles de perturbateurs endocriniens peuvent avoir des effets plus significatifs que des doses élevées [56].

### 2 Relation dose-réponse

La relation dose-réponse n’est pas toujours monotone, les effets engendrés par les perturbateurs endocriniens ne semblent pas nécessairement liés à la dose reçue par les individus. Les perturbateurs endocriniens peuvent donner des courbes effet-dose non monotones (exemple : courbe en U ou en cloche) (Figure 9).

Les perturbateurs endocriniens sont susceptibles d’agir à de faibles doses. Ils présentent un mode de fonctionnement propre qui ne répond pas toujours aux règles de la toxicologie classique. Cette logique du tout ou rien a été décrite dans différents travaux. Ainsi par exemple, il a été observé le développement de lésions précancéreuses du sein chez des rongeurs exposés à des doses de Bisphénol A inférieures à la dose journalière admissible [57].

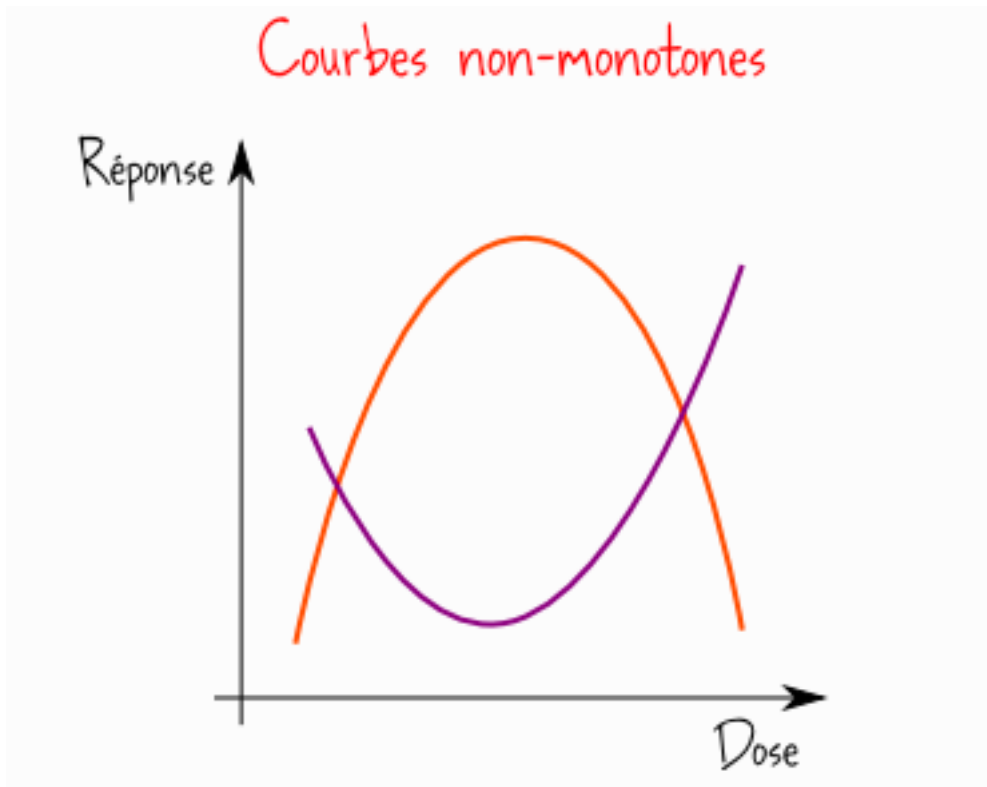


FIGURE 9 – Relation dose-réponse des perturbateurs endocriniens.

### 3 Fenêtre d'exposition

Ce n'est plus la dose mais le moment d'exposition qui devient crucial, il s'agit de la notion de "fenêtre d'exposition". Certaines périodes du développement sont plus sensibles que d'autres aux effets des perturbateurs endocriniens (Figure 10). Durant certaines périodes du développement, les perturbateurs endocriniens sont toxiques à des doses plus faibles que chez l'adulte. Cette sensibilité accrue est due à une immaturité de certains mécanismes de protection chez le fœtus et le nourrisson, les rendant ainsi plus vulnérables aux agents chimiques. La période fœtale est extrêmement vulnérable puisqu'il s'agit de la période durant laquelle les organes se mettent en place. Les perturbateurs endocriniens vont engendrer des altérations de l'expression des gènes ou des modifications épigénétiques.

Un chercheur français en santé environnementale, André Cicoella a tout particulièrement étudié la toxicité du Bisphénol A. Lors d'une présentation le chercheur a repris les études de différents collègues (Diamanti-Kandarakis *et al* (2009) et Vandenberg *et al* (2009), qui ont remarqué que les pathologies chez l'enfant et l'adulte dépendent de la période d'exposition ou fenêtre d'exposition dans le temps, avec une vulnérabilité particulière chez les foetus et le jeune enfant. Si le foetus est exposé entre la 7ème et 13ème semaine de grossesse, ce qui correspond à la période de développement des organes génitaux, il pourrait présenter des anomalies du développement (cryptorchidie, hypospadias...). Les effets pourront survenir sur la durée entière de la vie du sujet exposé [1].

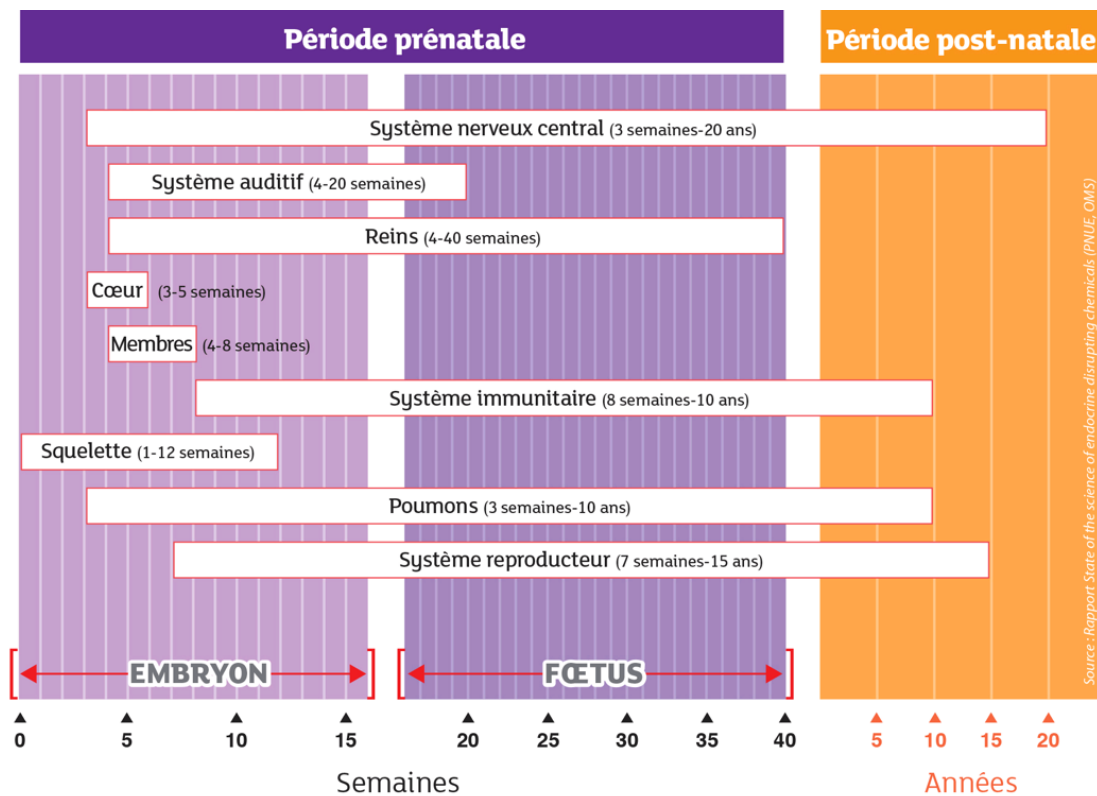


FIGURE 10 – Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'Homme. [4]

## 4 Effet retard

Le délai de latence entre l'exposition et l'apparition de l'effet peut être important. En d'autres termes, les conséquences de l'exposition peuvent ne pas être immédiatement apparentes au début de la vie mais peuvent se manifester à l'âge adulte ou pendant le vieillissement [58].

## 5 Effets épigénétiques transgénérationnels

Les effets peuvent affecter l'individu exposé mais peuvent également être transmis à plusieurs générations. L'exemple le plus parlant reste le Distilbène, ce médicament a été prescrit aux femmes afin de prévenir les risques d'avortements spontanés ou les accouchements prématurés dans les années 1940. En 2011, Kalfa *et al* ont montré que chez les petits-enfants des femmes traitées avec le Distilbène, la prévalence des hypospadias était plus élevée que chez les petits-enfants des femmes n'ayant pas été traitées avec le Dystilbène [59].

Des études laissent supposer que les effets pourraient être transmis par le biais de modifications apportées aux facteurs qui régulent l'expression des gènes (la méthylation de l'ADN et l'acétylation de l'histone) [56]. En effet, il a été étudié la possibilité d'un ef-

fet épigénétique de la vinclozoline via une perturbation de la méthylation. L'étude a été réalisée chez des souris exposées en période de gestation. Lors des résultats, il est apparu que la vinclozoline pouvait causer des altérations de méthylation de l'ADN du sperme des descendants de la première génération. Des anomalies de méthylation ont également été retrouvées dans l'ADN du sperme des descendant de la deuxième génération, mais dans une moindre mesure que dans la première génération [60].

Une autre étude a été réalisée chez des souris exposées à la vinclozoline dès le début de la gestation à de fortes et faibles doses. Les auteurs ont analysé les modifications phénotypiques et moléculaires sur trois générations de souris successives. Il a été observé, chez les générations F1 à F3, une réduction du nombre de cellules germinales primordiales embryonnaires et une augmentation du taux de cellules apoptotiques avec une diminution de la fertilité chez les mâles adultes. Les données suggèrent que l'exposition embryonnaire aux perturbateurs endocriniens environnementaux induit une dérégulation épigénétique transgénérationnelle de l'expression de micro-ARNs affectant des voies de signalisation cruciales pour la différenciation des cellules germinales [61].

## 6 Effet cocktail

Les individus se retrouvent exposés à une multitude de perturbateurs endocriniens, ce mélange pourrait avoir des effets très différents de l'exposition aux différentes substances de manière isolée. Il s'agit de "l'effet cocktail". L'homme est ainsi multi-exposé, une molécule pouvant avoir des effets différents, sur des récepteurs différents, le problème se démultiplie [62].

Dans une études, des chercheurs découvrent un mécanisme qui pourrait contribuer à cet "effet cocktail". Ils indiquent que certains oestrogènes tel que l'éthinylestradiol (principe actif de nombreuses pilules contraceptives) et des pesticides organochlorés (exemple : le trans-nonachlor), qui sont faiblement actifs séparément, ont la capacité de se fixer simultanément à un récepteur situé dans le noyau des cellules et de l'activer de façon synergique. Les chercheurs montrent que ces deux substances se lient coopérativement au récepteur, ce qui signifie que la fixation du premier favorise la fixation du second. Ce mécanisme est du à de fortes interactions au niveau du site de liaison du récepteur. Le mélange de ces substances induit un effet toxique à des concentrations largement plus faibles que les molécules individuelles [63].

# Chapitre 3

## Perturbateurs endocriniens suspectés

Les perturbateurs endocriniens peuvent être divisés en 2 groupes selon leur origine :

- Les substances naturelles
- Les substances anthropiques

Le tableau 1 ci-dessous permet d'avoir un aperçu de certaines classes des perturbateurs endocriniens, et montre l'hétérogénéité des produits.

Hormones stéroïdes naturelles	Oestrone, 17-oestradiol, oestriol (hormones sexuelles)
Produits pharmaceutiques	DES (Distilbène), 17-éthynil-oestradiol (contraceptif), kétokonazole (traitement du pityriasis), Tamoxifène (traitement de certains cancers du sein), etc
Produits dentaires	Bisphénol A
Produits vétérinaires	DES, trenbolones (augmentent la masse musculaire), etc
Produits de combustion	Dioxines, furanes, HAP (hydrocarbures aromatique polycyclique), etc
Produits à usage industriel ou domestique	Phtalates, Bisphénol A, styrène (polystyrène), Polybromobiphényl éthers (PBDE), polychlorobiphényles, organoétains, alkylphénols, parabènes (conservateurs dans les produits de beauté), arsenic, cadmium, etc
Produits phytosanitaires	Organochlorés (DDT, chlordécone), vinchlozoline (retirée en avril 2007), linuron (herbicide), atrazine, simazine, etc
Phytoestrogènes	Isoflavones, etc
Mycotoxines	Zéaralénone, ochratoxine A, etc

TABLE 1 – Classes de perturbateurs endocriniens.

[64]

# 1 Substances naturelles

## 1.1 Les hormones d'origine animale/humaine

L'Homme et les animaux synthétisent naturellement différentes hormones, notamment les œstrogènes (comme l'œstrone, l'œstradiol et l'œstriol) et les androgènes (comme les déhydroépiandrostéroïde (DHEA), dihydrotestostérone (DHT) et la testostérone).

Les œstrogènes sont des hormones stéroïdiennes ayant comme composé parent le cholestérol. Ils ont une structure hydrocarbonée polycyclique de 18 atomes de carbone appelé le noyau cyclopentanophenanthrène (Figure 11), constitué de 3 cycles hexagonaux et d'un cycle pentagonal. Les œstrogènes sont caractérisés par leur cycle phénolique (cycle A) essentiel à l'activité biologique. Différentes fonctions peuvent ensuite venir se greffer sur la structure de base afin de former différentes molécules naturelles comme l'œstradiol (Figure 12), l'œstrone (Figure 13) et l'œstriol.

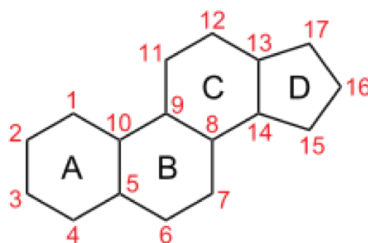


FIGURE 11 – Noyau cyclopentanophenanthrene : structure chimique

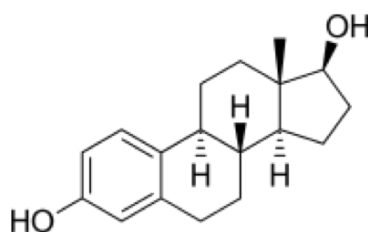


FIGURE 12 – Estradiol : structure chimique

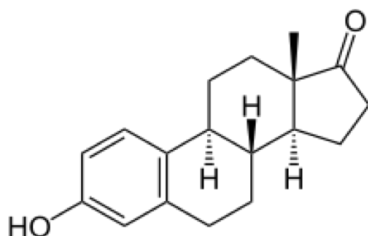


FIGURE 13 – Estrone : structure chimique

Ces hormones agissent sur des sites variables pour la régulation de nombreuses fonctions physiologiques. Elles sont ensuite retrouvées dans l'environnement via les urines et

les fèces, elles peuvent y constituer une source de pollution.

## 1.2 Les hormones d'origine végétale

Les phytoestrogènes (exemple : la génistéine, la daïdzéine et le coumestrol (Figure 14, 15, 16)) possèdent des structures chimiques similaires aux œstrogènes, ils sont présents chez certaines plantes telles que le soja, le germe de luzerne, le froment ou encore le pois chiche.

L'activité androgénique ou anti-androgénique des phytoestrogènes a été découverte en 1940 chez des moutons ayant des problèmes de fertilité suite à la consommation de trèfles rouges. [65]

Il convient de noter qu'il est également possible de les retrouver dans les produits animaux, mais leur présence résulte soit de l'alimentation végétale de l'animale, soit de l'ajout d'un ingrédient à base de soja dans la recette.

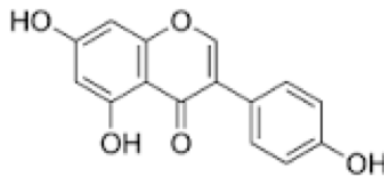


FIGURE 14 – Génistéine : structure chimique

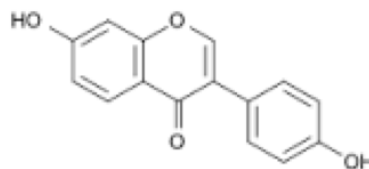


FIGURE 15 – Daïdzéine : structure chimique

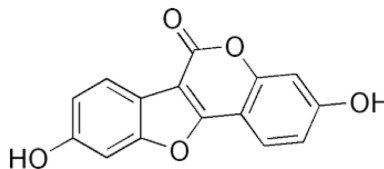


FIGURE 16 – Coumestrol : structure chimique

## 1.3 Les hormones d'origine fongique

Les mycoestrogènes (exemple : le zéaralénone (Figure 17)) sont des oestrogènes produits par les champignons, en particulier le *fusarium*. Ils sont retrouvés principalement

après la récolte du maïs ou de l'orge, mais également dans les graines de céréales et dans l'huile végétale. Cependant, la réglementation européenne 1126/2007 fixe des limites pour les mycotoxines en alimentation humaine pour le maïs [66]. Par exemple, pour le zéaralénone la limite est de 350 g/kg pour le grain brut et de 100 g/kg pour les céréales du petit-déjeuner à base de maïs.

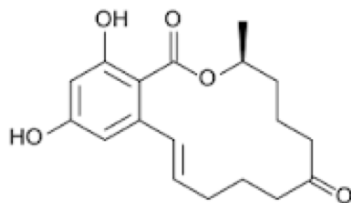


FIGURE 17 – Zéaralénone : structure chimique

## 2 Substances anthropiques

### 2.1 Les oestrogènes synthétiques

Les œstrogènes synthétiques sont utilisés comme contraceptifs (Ethinylestradiol (Figure 18)), mais également dans le traitement des pathologies reproductives ou les cancers hormonodépendants (Raloxifène<sup>®</sup> (Figure 19)). Ces produits issus de l'industrie pharmaceutique ont une activité œstrogénique, ils agissent par compétition avec les hormones endogènes, en bloquant ou en activant certaines voies métaboliques, ou en remplaçant des œstrogènes endogènes, ils sont qualifiés de xœnoestrogènes.

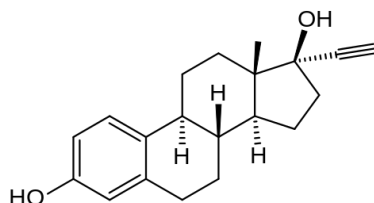


FIGURE 18 – Ethinylestradiol : structure chimique

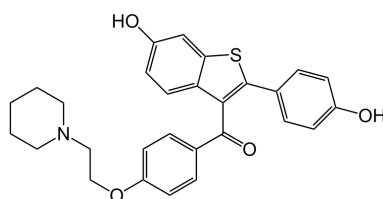


FIGURE 19 – Raloxifène<sup>®</sup> : structure chimique



D'autres substances chimiques d'origine industrielle peuvent être également considérées comme des xénoestrogènes.

## 2.2 Les constituants des plastiques

La famille des constituants plastiques est notamment composée des phtalates et du bisphénol A.

### Les phtalates

Les phtalates (Figure 20) sont constitués d'un noyau aromatique et de deux groupes carboxylates dont la taille des chaînes alkyles est variable, entraînant une structure de type diester.

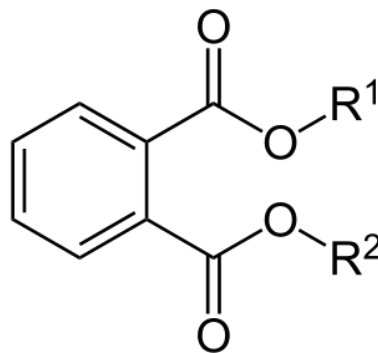


FIGURE 20 – Phtalates : formule topologique

En général,

- les phtalates C1 et C2 ne sont pas utilisés en tant que plastifiants,
- les phtalates C3 à C7 sont utilisés pour les arrangements rapides (vêtements en cuir, mousse, revêtements de sol...),
- les phtalates C8 à C10 sont les plastifiants les plus largement utilisés pour les revêtements de sol ou muraux mais aussi pour le matériel médical,
- les phtalates C11 à C13 sont utilisés lorsqu'une stabilité à haute température est requise.

Les composés les plus fréquemment rencontrés dans la fabrication et la composition de nombreux matériaux et produits sont les phtalates de di-n-butyle, de butylbenzyle, de di-n-octyle, de di-isononyle et de di-isodécyle. Ils sont notamment retrouvés dans les solvants, les câbles électriques, les films plastiques, les emballages, les encres, les colles et les adhésifs, les peintures, les revêtements de sol, les matériaux d'isolation, les cosmétiques,

etc...

Entre les années 1976 et 2016, la production mondiale de phtalates a augmenté de façon très importante, en passant de 1,6 millions de tonnes à 4,3 millions de tonnes produites [67].

Il convient cependant de noter que diverses directives européennes interdisent l'utilisation de certains phtalates pour les jouets et articles de puériculture, pour les isolants des câbles et fils électriques, pour les matériaux en contact avec les denrées alimentaires mais également pour les dispositifs médicaux et les cosmétiques.

## Le Bisphénol A

Le Bisphénol A (Figure 21) est un produit industriel utilisé comme monomère dans la synthèse des matières plastiques et des résines époxy. Il est retrouvé au niveau des canettes et des boîtes de conserve, mais aussi dans les contenants en plastiques.

En France, depuis juin 2010, les biberons produits à partir de Bisphénol A sont interdits de fabrication et d'importation. En décembre 2012, l'assemblée nationale a adopté une loi interdisant le Bisphénol A dans les conditionnements contenant ou les ustensiles destinés à entrer en contact avec les aliments. Depuis la mise en place de la réglementation du bisphénol A, des substituts sont apparus cependant la dangerosité des substituts comme le bisphénol S et le bisphénol F n'a jamais été testée chez l'Homme, et il n'y a actuellement aucune réglementation les concernant.

En 2011, selon les données de l'INSERM [67], la production mondiale de Bisphénol A est supérieure à 3 millions de tonnes. Il n'est pas produit en France mais dans l'Union Européenne à hauteur de 700 000 tonnes par an pour une consommation totale à l'intérieur de l'Union Européenne.

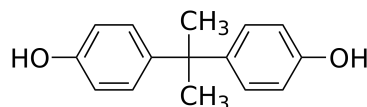


FIGURE 21 – Bisphénol A : structure chimique

## 2.3 Les pesticides

Les pesticides regroupent différents types de substances : les insecticides, les herbicides et les fongicides.

### Insecticides

Parmi les insecticides il y a notamment, le dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT) (Figure 22) et l'endosulfan (Figure 23).

Le DDT est un insecticide/acaricide organochloré utilisé comme insecticide agricole mais

aussi dans la lutte contre les anophèles (moustiques vecteurs du paludisme). Son utilisation a été interdite en 1970 à la suite de la publication du livre de Rachel Carson en 1962 (Silent Spring) qui atteste que le DDT met en danger la vie humaine et empoisonne la faune et l'environnement. Cependant l'utilisation du DDT dans la lutte contre le paludisme n'a jamais cessé dans certains pays.

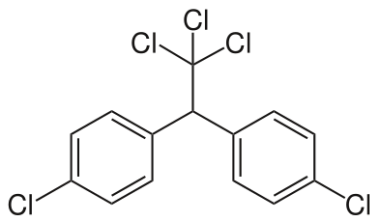


FIGURE 22 – DDT : structure chimique

L'endosulfan est également un insecticide/acaricide organochloré, il était utilisé en France pour les grandes cultures, les arbres fruitiers, les sols, les cultures légumières et ornementales, etc... Cependant depuis 2012, l'endosulfan a été totalement interdit. Cette décision a été prise lors de la convention de Stockholm.

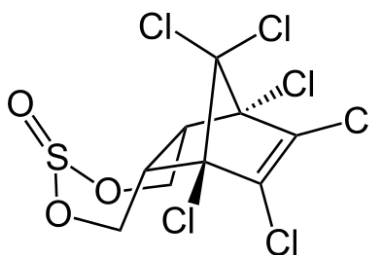


FIGURE 23 – Endosulfan : structure chimique

## Herbicides

Concernant les herbicides, il peut être cité le nitrofène, qui a été interdit depuis la directive 87/181/CE ; l'atrazine et l'alachlore qui ne sont pas autorisés dans la composition des préparations bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché.

Il peut également être cité le glyphosate (Figure 24). Il s'agit d'un organophosphoré non inhibiteur des cholinestérases, il agit comme herbicide systémique non sélectif.

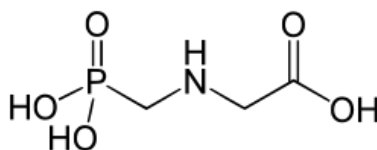


FIGURE 24 – Glyphosate : structure chimique

En France, cette substance est toujours autorisée dans la composition de préparation bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché. En Mars 2017, l'agence européenne des produits chimiques maintient le glyphosate comme substance non cancérigène car les données scientifiques sont insuffisantes. Cependant à la mi-octobre 2017, la Commission européenne proposera une réhomologation du glyphosate pour dix ans aux états membres.

## Fongicides

Parmi les fongicides de nombreuses substances ont également été interdites en France, notamment le bénomyl et la vinclozoline.

## 2.4 Les dioxines et les furanes

Les dioxines ou les polychlorodibenzo-para-dioxines (PCDD) sont produites de manière involontaire au cours de processus de combustions naturelles (feux de forêts, activité volcanique) et industrielles, en particulier pour des procédés à fortes température comme les procédés métallurgiques, l'incinération des déchets (ménagers, industriels ou médicaux) ou la production de chaleur. Leur présence est également observée dans l'industrie du chlore et de la pâte à papier associée au blanchiment utilisant du chlore.

Il a été dénombré 75 PCDD, la dioxine la plus connue restant la dioxine de Seveso ou la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD) (Figure 25).

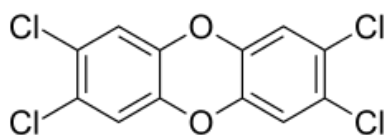


FIGURE 25 – TCDD : structure chimique

Les furanes ou les polychlorodibenzo-furane (PCDF) (Figure 26) se différencient des PCDD par la présence d'un seul atome de chlore dans le cycle central qui est entouré de deux cycles benzéniques. Il existe 135 congénères de PCDF. Tout comme les PCDD, ils résultent de réactions de condensation ou de réarrangement moléculaire au cours de processus thermique.

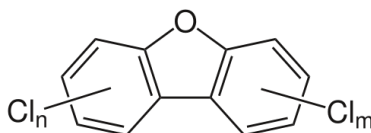


FIGURE 26 – PCDF : structure chimique

Parmi l'ensemble de ces substances 17 congénères sont considérés comme toxiques dont la TCDD.

## 2.5 Les PCB

Les PCB ou polychlorobiphényles sont des composés aromatiques organochlorés (Figure 27) également connus sous le nom de pyralène. Il existe plus de 200 molécules chimiques qui appartiennent à cette famille.

Deux types de PCB peuvent se distinguer sur la base de leur mécanisme d'action :

- Les PCB dioxin-like possèdent un mécanisme d'action similaire aux dioxines. Ils sont capables de se lier au même récepteur cellulaire que les dioxines, c'est à dire le récepteur Ah (AhR).
- Les PCB non dioxin-like, quant à eux possèdent un mécanisme d'action différent des dioxines. Ils sont retrouvés en quantité plus importante, c'est pour cela que sept congénères (PCB 28, 55, 101, 118, 138, 153 et 180) sont utilisés afin de quantifier la contamination d'un produit par les PCB.

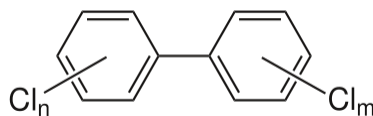


FIGURE 27 – PCB : structure chimique

Les PCB sont des substances de synthèse produites à partir de benzène et de chlore, principalement utilisées dans les transformateurs et les condensateurs de puissance. Actuellement, suite à la mise en place de différentes réglementations françaises et européennes, la production de PCB est nulle.

## 2.6 Les métaux lourds

Les perturbateurs endocriniens regroupent certains métaux lourds comme le cadmium. Le cadmium est naturellement présent dans les minerais de zinc, il s'agit d'un sous-produit de la métallurgie du zinc. Le cadmium est principalement utilisé pour la métallisation des surfaces et dans la fabrication de pigments, de stabilisants pour les matières plastiques mais également pour la fabrication des alliages.

D'après différentes études, chez certaines espèces d'autres métaux lourds peuvent aussi être des perturbateurs endocriniens :

- le chrome chez les crustacés [68],
- le manganèse chez les crustacés [68],
- le plomb, qui pourrait réduire la qualité du sperme humain [69],

- le mercure, qui serait responsable d'une sous-fertilité chez des hommes en Chine suite à la consommation élevée de poissons avec un taux important de mercure [70].

## 2.7 Les produits cosmétiques

Certaines substances entrant dans la formulation de cosmétiques sont suspectées d'être des perturbateurs endocriniens, notamment les parabènes.

Les parabènes sont des esters résultant de la condensation de l'acide parahydroxybenzoïque avec un alcool (Figure 28). Il existe un grand nombre de parabènes car le groupement R peut correspondre à n'importe quel groupe alkyle, allant du méthyl à l'isobutyl au cycle benzénique.

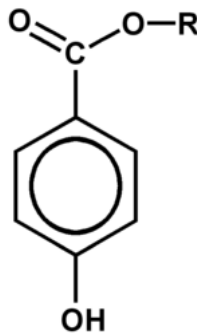


FIGURE 28 – Parabènes : structure chimique

Les parabènes possèdent notamment des propriétés antimicrobiennes et antifongiques, ce qui fait d'eux les conservateurs les plus utilisés dans les produits cosmétiques.

La réglementation concernant les parabènes a beaucoup évolué ces dernières années :

- L'ethyl-parabène et le méthyl-parabène doivent avoir une concentration maximale de 0,4% en acide pour un ester et de 0,8% pour un mélange d'esters.
- Le butyl- et propyl-parabènes doivent avoir une concentration maximale de 0,14% pour la somme des concentrations individuelles depuis le 16 avril 2015.
- Le butyl- et propyl-parabènes ne doivent pas être utilisés dans les produits sans rinçage destinés à être appliqués sur la zone du siège des enfants de moins de trois ans.
- Les isopropylparabène, isobutylparabène, phénylparabène, pentylparabène et le benzylparabène sont interdits dans les cosmétiques.

Ce chapitre permet de montrer que les perturbateurs endocriniens sont des contaminants ubiquitaires de notre environnement.

En effet ces différentes substances peuvent être retrouvées dans l'industrie, l'agriculture ou même dans les biens de consommations (Tableau 2). L'Homme se retrouve ainsi exposé à différentes sources via de multiples voies d'exposition, notamment via l'eau et l'alimentation mais également via l'air et les cosmétiques, ce qui peut potentiellement entraîner le développement de certaines pathologies.

<b>Familles chimiques</b>	<b>Sources</b>	<b>Exemples de substances</b>
Phtalates	Plastiques : PVC ; Cosmétiques : vernis à ongle, laques, déodorants, savons, shampoings	Phtalate de dibutyle, Phtalate de di-2-éthylhexyle
Alkyphénols	Détergents, plastiques, pesticides	Nonylphénol, Octylphénol
HAP	Sources de combustion : fumée de cigarette, émissions de moteurs diesels, incendie, etc	Benzo(a)pyrène
Polychlorobihényle	Transformateurs électriques	PCB
Pesticides	Agriculture, nettoyage urbains, jardins des particuliers	Anciens : DDT, Dieldrine, Chlordane ; Actuels : Atrazine, Ethylène thiourée, Heptachlor, Lindane, Malathion
Retardateurs de flamme	Mousse pour les mobiliers, tapis, équipements électroniques	Polybromodiphényles
Dérivés phénoliques	Désinfectants, plastiques, cosmétiques	Bisphénol A, Parabens, Halogéno-phénols

TABLE 2 – Sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens  
[71]

# Chapitre 4

## Impacts des perturbateurs endocriniens suspectés chez l'Homme

Les perturbateurs endocriniens sont présents dans les différents compartiments de l'environnement, l'Homme y est ainsi exposé quotidiennement. Les perturbateurs endocriniens sont suspectés, grâce aux parallèles réalisés avec la faune sauvage ou les études animales, comme pouvant contribuer au développement de certaines pathologies ou à l'apparition de certains troubles chez l'Homme. Parmi les pathologies constatées il est notamment retrouvé : des anomalies touchant les organes sexuels, l'augmentation de l'incidence des cancers et de certaines maladies métaboliques mais aussi des troubles cognitifs et psychomoteurs.

Au cours des 50 dernières années, plusieurs études ont fait état d'une augmentation des malformations de l'appareil reproducteur chez les garçons (hypospadias, cryptorchidie et mal position des testicules) mais aussi chez les filles (anomalies de l'ovaire). Divers arguments suggèrent que les perturbateurs endocriniens pourraient être responsables de ces anomalies.

### 1 Cryptorchidie

La cryptorchidie correspond à une anomalie de la migration testitulaire, elle peut être uni ou bilatérale. Cette anomalie favorise l'apparition du cancer des testicules mais aussi l'hypofertilité. Il s'agit de la malformation génitale masculine la plus fréquente. Elle touche 2 à 5% des garçons nés à terme [72]. Cependant plusieurs études suggèrent une augmentation de son incidence lors des dernières décennies. Cette augmentation varie fortement au niveau géographique, ce qui suggère le rôle de facteurs environnementaux. Plusieurs études ont notamment été menées afin de comparer les concentrations de plusieurs perturbateurs endocriniens dans le sang de cordon ou le lait maternel. Le paramètre suivi était le taux d'insulin like peptide 3 (INSL3), il s'agit d'une des deux hormones (l'autre étant la testostérone) contrôlant la descente testiculaire. Le taux d'INSL3 était signifi-



tivement plus bas chez les enfants atteints de cryptorchidies idiopathiques comparé aux contrôles et inversement corrélé au taux de Bisphénol A. [73]

Une étude menée en Allemagne renforce l'hypothèse selon laquelle des facteurs environnementaux pourraient avoir un lien avec l'incidence de la cryptorchidie [74]. L'étude avait pour but de comparer l'incidence de la cryptorchidie chez les nouveaux nés dans les maternités de Berlin-Est et Berlin-Ouest au cours des années 1965 à 1997 (Tableau 3).

Fréquence de la cryptorchidie	1965-1971	1972-1983	1987-1997
Berlin-Ouest	3-4%	1%	inférieur à 0.5%
Berlin-Est	3-4%	3-4%	inférieur à 1%

TABLE 3 – Fréquence de la cryptorchidie à Berlin-Ouest et Berlin-Est

La fréquence de la cryptorchidie est de 3-4% durant la période de 1965 à 1971 dans les deux parties de la ville. L'incidence reste constante à Berlin-Est durant la décennie suivante (1972 à 1983), alors qu'elle chute à 1% durant la même période à Berlin-Ouest. Lors de la décennie suivante (1987 à 1997), l'incidence décroît dans les 2 parties de la ville (0,5% à Berlin-Ouest et moins de 1% à Berlin-Est).

Durant les années 1960-1970, le DDT, un puissant insecticide était utilisé dans les deux parties de la ville. Cependant son utilisation a été arrêtée en 1972 à Berlin-Ouest, alors que le produit était toujours utilisé à Berlin-Est. L'utilisation du DDT n'a été arrêtée qu'en 1980 lors de la réunification de l'Allemagne.

En Norvège, une augmentation de la fréquence des anomalies génitales comme la cryptorchidie ou l'hypospadias a été rapportée chez les personnes nées dans les fermes utilisant des pesticides [75]. Une observation similaire a été faite en Espagne, dans les zones agricoles qui utilisent les pesticides de façon intensive [76].

## 2 Hypospadias

L'hypospadias est une anomalie de localisation de l'urètre. Il existe différentes formes d'hypospadias (figure 29) [77]

- l'hypospadias balanique : ouverture du méat urétral sous le gland (A)
- l'hypospadias pénien : ouverture de l'urètre au milieu du pénis (B)
- l'hypospadias pénoscrotal : fusion incomplète des plis labio scrotaux (C)

Elle touche 0,3% des garçons à la naissance. Cette malformation a été reliée à l'exposition professionnelle des parents aux pesticides utilisés dans l'agriculture. L'hypospadias

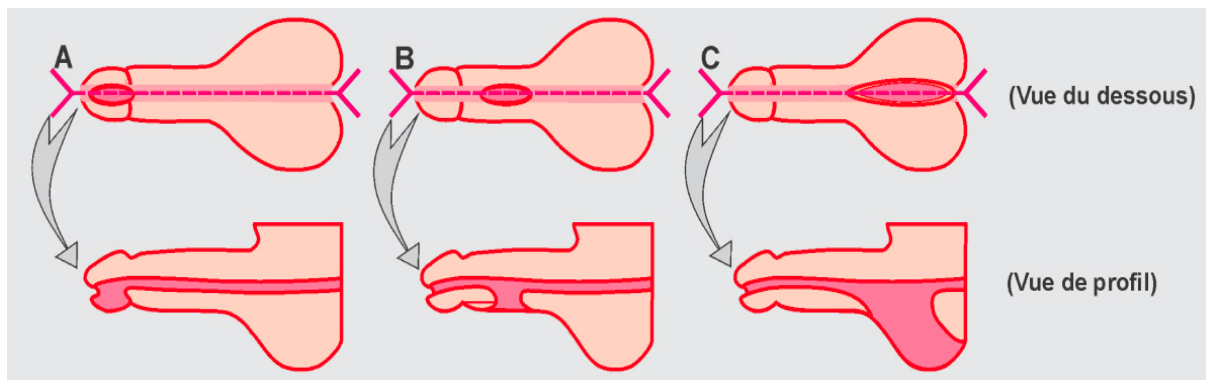


FIGURE 29 – Les différentes formes d'hypospadias

est également retrouvé plus fréquemment chez les enfants, petits-enfants et même arrière-petits-enfants des femmes ayant pris du dystillbène pendant leur grossesse [72]

Il a également été noté une hausse de l'incidence d'hypospadias chez les enfants dont les parents ont été exposés à d'importantes quantités de dioxines lors de l'accident de Seveso en 1976 [78].

### 3 Anomalie de l'ovaire

Les perturbateurs endocriniens semblent jouer un rôle dans la survenue d'anomalies de l'ovaire [72]. Le syndrome des ovaires polykystiques est l'endocrinopathie gynécologique la plus fréquente (5 à 10% des femmes). Il s'associe à une augmentation inhabituelle de la production d'androgène ce qui perturbe le cycle ovulatoire. Les ovules se transforment en kystes qui s'accumulent dans les ovaires. Dans 50% des cas ce syndrome est associé à un syndrome métabolique avec insulino-résistance.

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques présentaient des concentrations sériques de Bisphénol A augmentées par rapport à celles de la population témoin [79] [80].

Dans une autre étude, l'exposition fœtale des singes aux androgènes induisait un syndrome des ovaires polykystiques [81]. Ces observations rendent plausibles les hypothèses environnementales de cette anomalie ovarienne.

### 4 Cancers hormono-dépendants

Il a également été noté une augmentation de l'incidence des cancers hormono-dépendants.

#### 4.1 Cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, il s'agit d'un cancer estrogénodépendant. En France, 48 763 nouveaux cas ont été estimés en 2012. L'incidence de ce cancer est très élevée, un doublement des cas de cancer du sein dans le monde a

été observé [82]. Malgré une amélioration du dépistage et une plus grande efficacité des traitements, ce cancer est responsable chaque année de plus de 410 000 décès.

Plusieurs études ont été publiées concernant le possible lien entre perturbateurs endocriniens et cancer du sein :

- L'exposition prépubertal, périnatal et *in utero* au bisphénol A a montré que le bisphénol A augmentait le risque de développer un cancer du sein en déclenchant la prolifération des glandes mammaires chez les souris adultes [83].
- Le suivi des cohortes de femmes ayant été exposées *in utero* au diéthylstilbestrol montrent qu'elles présentent un risque majoré de développer un cancer du sein [84].

## 4.2 Cancer des testicules

Le cancer des testicules, est un cancer rare mais il s'agit du cancer le plus répandu chez l'homme jeune entre 15 et 35 ans. Depuis plusieurs décennies, il a été montré que son incidence était en augmentation dans la plupart des pays [85]. De plus, son estrogénosensibilité a été mise en évidence *in vitro* [72].

Une étude a montré que le bisphénol A modifie la prolifération des cellules humaines séminomateuses *in vitro*. Le séminome est le cancer du testicule le plus fréquent [86].

## 4.3 Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est quant à lui le cancer le plus fréquent chez l'homme après 50 ans. Une augmentation de son incidence est observée depuis plusieurs années, notamment chez les hommes plus jeunes. Son androgénodépendance est classique mais son estrogénodépendance commence à être envisagée [72].

Une étude menée aux Antilles françaises a montré que le taux sanguin en chlordécone (pesticide organochloré utilisé dans les bananeraies) était fortement corrélé à la survenue d'un cancer de la prostate [87].

Pour ces trois cancers, l'exposition à des perturbateurs endocriniens est susceptible d'être un facteur de risque car ces cancers ont une incidence élevée, qui continue même de croître pour certains alors que la production de polluants chimiques augmente de façon exponentielle depuis plusieurs années. De plus ces cancers ont une répartition géographique non homogène avec une modification des incidences lorsque les populations initialement à faible risque migrent. Et surtout, il s'agit de cancers estrodépendants ou estrogénosensibles.

# 5 Dysfonctionnements métaboliques

Depuis de nombreuses années, la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 continue d'augmenter. Cette prévalence dépasse largement les prédictions des années 2000 de

l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Cette augmentation est sans aucun doute liée au mode de vie sédentaire de l'Homme et à la suralimentation. Cependant, ces deux causes n'expliquent pas à elles seules, l'augmentation de ces maladies.

Une étude chez les rongeurs a mis en évidence qu'une exposition au Bisphénol A est responsable d'anomalies de régulation de la sécrétion d'insuline. Il a également été observé une différenciation adipocytaire capable de déterminer un état d'insulinorésistance.

Chez l'Homme, des études épidémiologiques ont établi un lien entre l'exposition à certains perturbateurs endocriniens et la survenue d'un syndrome métabolique ou d'un diabète de type 2 quelques années après des expositions aiguës accidentelles (accident de Seveso, guerre du Vietnam...). Ces données ont également été confirmées par des études épidémiologiques longitudinales montrant l'influence des perturbateurs endocriniens sur ces maladies [88].

Ainsi durant cette partie, il a été vu que le rôle des perturbateurs endocriniens est fortement suspecté pour de nombreuses pathologies.

L'action des perturbateurs endocriniens sur les récepteurs aux hormones sexuelles peut entraîner des troubles des organes reproducteurs de l'Homme. Mais les données épidémiologiques suspectent également une corrélation entre les perturbateurs endocriniens et l'augmentation de l'incidence des cancers mais aussi entre perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques. En dehors de ces effets, la mise en place de la puberté pourrait également être touchée, ce qui peut entraîner divers troubles chez les enfants.

## Troisième partie

# Puberté précoce et perturbateurs endocriniens

# Chapitre 1

## Aspect méthodologique

La puberté est régulée par le système endocrinien. Une perturbation de ce système par une exposition à des facteurs environnementaux, comme les perturbateurs endocriniens, pourrait affecter son développement.

### 1 Type d'étude

Différentes études réalisées chez l'homme tentent de montrer l'implication des perturbateurs endocriniens dans la survenue de la puberté précoce.

Le travail de cette partie a consisté à extraire les informations de différents articles scientifiques afin d'analyser et interpréter les résultats d'études portant sur le lien entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et la puberté précoce. A ce jour, différents types d'études ont été menés.

Parmi les études sélectionnées il y a notamment,

- Six études transversales [89] ; [90] ; [46] ; [91] ; [92] ; [93]. Le principe de ces études est de recueillir simultanément des informations sur l'exposition et la survenue d'un événement, ici la puberté précoce, dans un échantillon représentative de la population cible.
- Douze études de cohortes [94] ; [95] ; [96] ; [97] ; [98] ; [99] ; [100] ; [101] ; [102] ; [103] ; [104] ; [105]. Dans ces études le groupe de sujet est suivi dans le temps. En général, deux groupes sont établis, les sujets exposés au facteur de risque et ceux non exposés. Les deux groupes sont suivis (études longitudinales) puis comparés entre eux.
- Sept études cas-témoins [106] ; [107] ; [108] ; [109] ; [110] ; [111] ; [33]. Dans ces études deux groupes de sujets sont comparés : les sujets malades ("cas") et les sujets non malades ("témoins"). Le recueil des informations est rétrospectif.
- un article rapportant quatre cas [112]. Il s'agit de cas intéressants et inhabituels.

## 2 Populations étudiées

Parmi les études sélectionnées, seules les données provenant des filles ou des couples mères-filles ont été extraites. Les effectifs des différentes études sélectionnés est compris entre 17 et 811 participants, excepté pour l'article décrivant précisément quatre cas.

## 3 Exposition

Les données épidémiologiques concernant la survenue de la puberté précoce et le possible lien avec les perturbateurs endocriniens peuvent être divisées en deux grandes catégories :

- les données d'exposition périnatale [89] ; [94] ; [95] ; [96] ; [97] ; [98] ; [99] ; [100] ; [101] ; [106],
- les données d'exposition pubertaire [33] ; [46] ; [90] ; [91] ; [92] ; [93] ; [102] ; [103] ; [104] ; [105] ; [107] ; [108] ; [109] ; [110] ; [111].

Les données périnatales concernent les données d'exposition *in utero* ainsi que les données d'exposition dans la petite enfance. Les données *in utero* visent à chercher une corrélation entre la présence de certains signes cliniques ou biologiques marquant le début d'une puberté précoce et le niveau d'imprégnation de la mère en perturbateur endocrinien au moment de la grossesse. Tandis que les données de la petite enfance cherchent à montrer un possible lien entre l'allaitement ou l'alimentation des premiers mois de la vie, et la survenue d'une puberté précoce.

Les données pubertaires, quant à elles, tentent d'établir un lien de causalité entre certains signes cliniques et/ou biologiques présents chez l'enfant, marquant le début de la puberté et le niveau d'imprégnation de l'enfant en perturbateur endocrinien.

## 4 Variables sanitaires étudiées

Quelque soit l'origine des données l'évaluation de la puberté précoce est faite via un examen physique et/ou clinique.

La variable sanitaire la plus souvent étudiée est l'âge de la survenue de la ménarche [92] ; [93] ; [94] ; [95] ; [97] ; [100] ; [101] ; [102] ; [104] ; [106]. L'information est obtenue par l'intermédiaire d'un questionnaire ou d'un entretien.

D'autres variables sont également suivies selon les études :

- le développement des seins, via un examen physique (examen visuel et/ou palpation) et/ou un questionnaire [99] ; [101],

- le développement des poils pubiens, via un examen physique et/ou un questionnaire [101],
- dosage sanguins des hormones sexuelles [91] ; [93] ; [107] ; [112], kisspeptine [110], ou d'autres marqueurs de puberté précoce (dosage des taux sériques de phosphatase alcaline osseuse, d'ostéocalcine) [96].

## 5 Évaluation de l'exposition

Selon le perturbateur endocrinien mais également le moment de l'exposition étudié, l'évaluation de l'exposition est différente :

- Pour les substances d'origine végétale :
  - dosage urinaire du O-desmethylangolensine et de l'entérodiol chez les mères pendant la grossesse [106],
  - dosage urinaire chez les filles en entérolactone, daïdzéine et génistéine [90],
  - dosage sérique chez les filles en daïdzéine, génistéine et isoflavones [107],
  - pour les produits à base de soja, l'exposition est évaluée via un questionnaire concernant l'alimentation [94] ; [95].
- Pour les substances d'origine fongique :
  - dosage sérique en zéaralénone [108] ; [109].
- Pour les pesticides :
  - dosage sanguin du DDE chez les mères [97], mais également dans le lait, le sang de cordon et le placenta [98],
  - dosage sanguin et pour certaines études [91], dans les tissus adipeux du DDE [89] ; [91] ; [91] ; [93] ; [90] ; [102] ; [109], du DDT [92] , de l'endosulfan [91], du methoxychlore [91], de la vinclozoline [91] chez les filles.
- Pour le bisphénol A :
  - dosage urinaire chez les filles [33] ; [46] ; [90] ; [110] ; [111].
- Pour les phtalates :
  - dosage plasmatique du DEHP et son métabolite MEHP chez les filles [33],
  - dosage urinaire du MEHP chez les filles [103].
- Pour les PCB (mélange de PCB) :
  - dosage sanguin chez la mère [97] ; [100] ; [101], mais également dans le lait, le sang de cordon et le placenta [98],



- dosage sanguin chez les filles [90] ; [93] ; [102],

- Pour les dioxines :

- dosage du PCDD dans le lait maternel pendant la grossesse,

- dosage sanguin du TCDD [104] et dosage du PCDD dans le tissu adipeux chez les filles [99].

- Pour les retardateurs de flammes bromés :

- dosage dans le lait maternel du PBDE pendant la grossesse et dosage sérique du PBB chez les mères [101],

- dosage sanguin et dans le tissu adipeux du PBDE chez les filles [99] ; [105].

- Pour les métaux lourds :

- dosage sérique du plomb, du mercure chez les filles [90] ; [102].

Certaines études montrent effectivement un effet de ces perturbateurs endocriniens, tandis que d'autres n'établissent pas de lien de causalité.

Dans le chapitre suivant les données sont résumées sous forme de tableau afin de présenter la population étudiée, la méthode de l'étude (type d'étude, exposition, évaluation), les résultats synthétisés avec les données statistiques lorsqu'elles sont présentes, et enfin la référence et le lieu de l'étude.

# Chapitre 2

## Résultats

# 1 Exposition aux pesticides

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
151 filles et mères piscivores	<p><b>Type d'étude</b> : Cohorte sur deux générations</p> <p><b>Exposition</b> : Prénatale</p> <p><b>Evaluation</b> : recherche d'une corrélation entre l'exposition <i>in utero</i> au dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) et l'âge de la ménarche chez les descendants.</p> <p>Entretien téléphonique. Exposition <i>in utero</i> calculée à partir des taux sériques maternels lors de la grossesse</p>	<p><b>DDE</b></p> <p>Association positive - Âge de la ménarche apparaît avancé d'un an lors d'une exposition <i>in utero</i> de DDE de 15 µg/L (<i>P</i>value : 0,038)</p>	<p>[97] Vasiliiu <i>et al</i> (2004) Michigan</p>
466 femmes jeunes mariées âgées de 20 à 34 ans, nullipare Travaillent dans une usine textile	<p><b>Type d'étude</b> : Transversale</p> <p><b>Exposition</b> : Pubertaire</p> <p><b>Evaluation</b> : Recherche d'une corrélation entre l'exposition au DDT et l'âge de la ménarche.</p> <p>Questionnaire.</p> <p>Dosage sérique du DDT et ses métabolites</p>	<p><b>DDT</b></p> <p>Concentration sanguine totale moyenne : 32,0 ng/g</p> <p>Augmentation de la concentration sérique de 10 ng/g associée à une réduction ajustée de l'âge de la ménarche de 0,20 ans - OR = 1,21 [1,04; 1,40]</p>	<p>[92] Ouyang <i>et al</i> (2005) China</p>

TABLE 4 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux pesticides (1)

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
<p>28 filles immigrées adoptées</p> <p>12 filles d'origine belge non adoptées</p> <p>Toutes sont atteintes de puberté précoce</p>	<p><b>Type d'étude</b> : Transversale</p> <p><b>Exposition</b> : Périnatale</p> <p><b>Evaluation</b> : Recherche d'un lien entre l'exposition au DDE pendant la petite enfance et la survenue de puberté précoce</p> <p>Entretien des patients, examen physique.</p> <p>Dosage des taux plasmatiques de DDE.</p>	<p>Patients autochtones belges atteints de puberté précoce idiopathique : 0,01% de la population d'enfant sur 9 ans</p> <p>Patients étrangers adoptés atteints de puberté précoce représentent 0,8% de la population d'enfant sur 9 ans</p> <p><b>DDE</b></p> <p>Concentrations médianes chez les filles étrangères adoptées : 1,20 ng/ml</p> <p>Concentrations médianes chez les filles étrangères non adoptées 1,04 ng/ml</p> <p>Concentrations médianes chez les filles belges : 0,13 ng/ml</p> <p>Développement plus précoce des seins chez les filles avec un taux plasmatique de DDE élevé.</p>	<p>[89]</p> <p>Krstevska-Konstantinova <i>et al</i> (2001)</p> <p>Belgique</p>
<p>138 filles (âgées de 10 à 16,9 ans)</p>	<p><b>Type d'étude</b> : Cohorte</p> <p><b>Exposition</b> : Pubertaire</p> <p><b>Evaluation</b> : Recherche d'une relation entre l'âge de la ménarche et l'exposition au DDE</p> <p>Questionnaire.</p> <p>Dosage sanguin du DDE.</p>	<p><b>DDE</b></p> <p>Concentration moyenne : 0,35 ppb</p> <p>Pas d'association trouvée.</p>	<p>[102]</p> <p>Denham <i>et al</i> (2005)</p> <p>Nation Mohawk</p>

TABLE 5 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux pesticides (2)

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
78 enfants atteints de puberté précoce idiopathique 100 enfants utilisés comme témoins	<b>Type d'étude</b> : Cas témoin <b>Exposition</b> : Pubertaire <b>Evaluation</b> : Recherche d'un lien entre l'exposition au 1,1-dichloro-2,2 biséthylène (DDE) et la puberté précoce idiopathique. Questionnaire. Dosage sanguin du DDE	<b>DDE</b> Concentration moyenne chez les filles atteintes de puberté précoce idiopathique : 2,35 ng/mL Concentration moyenne chez les témoins : 2,28 ng/mL Pas de différence de concentration entre les deux groupes.	[109] Deng <i>et al</i> (2012) Chine
316 filles 278 garçons	<b>Type d'étude</b> : Cohorte <b>Exposition</b> : Prénatales ou lors de l'allaitement <b>Evaluation</b> : Recherche d'une corrélation entre l'exposition prénatales ou durant l'allaitement au DDE et un développement pubertaire altéré. Questionnaire. Dosage des concentrations de DDE dans le lait, le sang maternel, le sang de cordon et le placenta	<b>DDE</b> Indice d'exposition médian au DDE par voie transplacentaire : 2,4 ppm Indice d'exposition médian au DDE via l'allaitement : 6,2 mg Aucune association retrouvée	[98] Gladen <i>et al</i> (2000) Caroline du nord

TABLE 6 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux pesticides (3)

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
<p>45 filles : développement prématuré des seins (groupe 1)  16 filles : puberté normale (groupe 2)  33 filles : sans signes de puberté (groupe 3)</p>	<p><b>Type d'étude</b> : Transversale  <b>Exposition</b> : Pubertaire  <b>Evaluation</b> : Recherche d'un lien entre l'augmentation des cas de puberté précoce et l'exposition aux pesticides utilisés dans l'agriculture.  Dosage des pesticides dans le sang et les tissus adipeux (endosulfan 1 et 2, endosulfan sulphate, le methoxychlore, la vinclozoline, le DDE et le DDT).  Dosage des hormones sexuelles</p>	<p><b>Endosulfan</b>  Non détecté  <b>DDE</b>  Groupe 1 - Concentration sanguine : 0,07 mg/L (n=1); Concentration moyenne tissus adipeux : 0,129 mg/kg (n=2)  Groupe 2 - Concentration sanguine : non détectée; Concentration moyenne tissus adipeux : 0,129 (n=3)  Groupe 3 - Concentration sanguine moyenne : 0,006 (n=9)  Niveau de LH "basal", LH et FSH stimulées plus élevé. Augmentation du volume de l'utérus et de l'ovaire  <b>DDT</b>  Non détecté  <b>Methoxychlore</b>  Non détecté  <b>Vinclozoline</b>  Non détecté</p>	<p>[91]  Ozen <i>et al</i> (2012)  Turquie</p>

TABLE 7 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux pesticides (4)

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
792 filles	<p><b>Type d'étude</b> : Transversale</p> <p><b>Exposition</b> : Pubertaire</p> <p><b>Evaluation</b> : Recherche d'une relation entre l'exposition au DDE et la maturation sexuelle.</p> <p>Questionnaire.</p> <p>Dosage sérique des du DDE et des hormones sexuelles</p>	<p><b>DDE</b></p> <p>Concentration sérique moyenne : 84 ng/g (<math>P</math>value &lt;0,001)</p> <p>Pas d'association significative</p>	<p>[93]</p> <p>Den Hond <i>et al</i> (2011)</p> <p>Belgique</p>
186 filles de 9 ans	<p><b>Type d'étude</b> : Transversale</p> <p><b>Exposition</b> : Pubertaire</p> <p><b>Evaluation</b> : Recherche d'une corrélation entre le statut pubertaire des filles et l'exposition au DDE.</p> <p>Questionnaire, examen physique.</p> <p>Dosage des concentrations plasmatiques en DDE</p>	<p><b>DDE</b></p> <p>Concentration plasmatique faible</p> <p>Pas d'association statistiquement significative</p>	<p>[90]</p> <p>Wolff <i>et al</i> (2008)</p> <p>New-York</p>

TABLE 8 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux pesticides (5)

## 2 Exposition aux PCB, dioxines et retardateurs de flammes bromés

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
151 filles et mères piscivores	<p><b>Type d'étude</b> : Cohorte sur deux générations</p> <p><b>Exposition</b> : Prénatale</p> <p><b>Evaluation</b> : recherche d'une corrélation entre l'exposition <i>in utero</i> aux biphényles polychlorés (PCB) et l'âge de la ménarche chez les descendants.</p> <p>Entretien téléphonique. Exposition <i>in utero</i> calculée à partir des taux sériques maternels lors de la grossesse</p>	<p><b>PCB</b></p> <p>Pas d'association statistique significative</p> <p>Estimation -0,01an par <math>\mu\text{g/L}</math> de concentration sérique (<math>P</math>value : 0,76)</p>	<p>[97] Vasiliu <i>et al</i> (2004)</p> <p>Michigan</p>
316 filles 278 garçons	<p><b>Type d'étude</b> : Cohorte</p> <p><b>Exposition</b> : Prénatales ou lors de l'allaitement</p> <p><b>Evaluation</b> : Recherche d'une corrélation entre l'exposition prénatales ou durant l'allaitement aux PCB et un développement perturbé altéré.</p> <p>Questionnaire. Dosage des concentrations de PCB dans le lait, le sang maternel, le sang de cordon et le placenta</p>	<p><b>PCB</b></p> <p>Indice d'exposition médian au PCB par voie transplacentaire : 1,7 ppm</p> <p>Indice médian d'exposition au PCB via l'allaitement : 5,0 mg</p> <p>Aucune association retrouvée</p>	<p>[98] Gladen <i>et al</i> (2000)</p> <p>Caroline du nord</p>

TABLE 9 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux PCB, dioxines et retardateurs de flammes (1)



Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
33 enfants nés entre 1986 et 1991 18 filles et 15 garçons	<p><b>Type d'étude</b> : Cohorte longitudinale</p> <p><b>Exposition</b> : Prénatale, via l'allaitement et actuelle</p> <p><b>Evaluation</b> : Recherche d'une corrélation entre les expositions au PCDD/F, dl-PCB et PBDE prénatale, via l'allaitement mais également le niveau d'exposition actuelle et le développement des seins.</p> <p>Examen physique des enfants.</p> <p>Dosage des concentrations sériques en PCDD/F, dl-PCB et PBDE chez les adolescentes.</p> <p>Exposition prénatale mesurée dans le lait des mères 3 à 4 semaines après l'accouchement.</p> <p>Exposition via l'allaitement calculée à partir des concentrations trouvées dans le lait 3 à 4 mois après l'accouchement multipliées par la prise totale de lait.</p>	<p><b>PCDD/F</b> : Concentration sérique moyenne chez l'adolescente : 1,6 pg/g de lipide.</p> <p>Association inverse - <math>p</math>value = 0,023 lors d'une exposition prénatale</p> <p>Association inverse - <math>p</math>value = 0,048 lors d'une exposition via l'allaitement</p> <p>Pas d'association significative trouvée avec l'exposition actuelle - <math>p</math>value = 0,303</p> <p>Pas d'association trouvée avec le début de l'âge de la ménarche</p> <p><b>dl-PCB</b> : Concentration sérique moyenne chez l'adolescente : 1,8 pg/g de lipide</p> <p>Pas d'association significative trouvée - <math>p</math>value = 0,154</p> <p>Pas d'association trouvée avec le début de l'âge de la ménarche</p> <p><b>PBDE</b> : Concentration sérique moyenne chez l'adolescente : 9,9 ng/g de lipide</p> <p>Pas d'association significative trouvée - <math>p</math>value = 0,431</p> <p>Pas d'association trouvée avec le début de l'âge de la ménarche</p>	<p>[99]</p> <p>Leijs <i>et al.</i>(2008)</p> <p>Amsterdam</p>

TABLE 10 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux PCB, dioxines et retardateurs de flammes (2)

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
27 filles nées entre 1997 et 1999 de mères exposées aux PCB 21 filles non exposées	<b>Type d'étude</b> : Cohorte sur deux générations <b>Exposition</b> : Prénatale <b>Evaluation</b> : Recherche d'une corrélation entre l'exposition <i>in utero</i> aux PCB et l'âge de la ménarche. Questionnaire, dosage sérique des mères.	<b>PCB</b> Niveau moyen d'exposition des mères pendant leur grossesse : 47,5 ppb sur le sérum entier. Pas de différence entre les deux groupes	[100] Yang <i>et al</i> (2005) Taiwan
327 filles Mères accidentellement exposées à des biphényles polybromés lors de la contamination de la chaîne alimentaire	<b>Type d'étude</b> : Cohorte prospective <b>Exposition</b> : <i>In utero</i> et durant la petite enfance <b>Evaluation</b> : Recherche d'une corrélation entre l'exposition <i>in utero</i> , durant la petite enfance et l'âge de la ménarche, le développement des seins et des poils pubiens. Questionnaires. <i>Exposition in utero</i> extrapolée à partir des taux sériques maternels au moment de l'incident	<b>PBB</b> - Niveau moyen d'exposition <i>in utero</i> estimé : 17,3 ppb. Association positive pour l'âge de la ménarche chez les enfants ayant été allaités avec un niveau d'exposition <i>in utero</i> estimé important (supérieur à 7ng/L) - hazard ratio = 3,40 [1,27-9,04] Pas de résultat statistiquement significatif concernant l'âge de développement des seins et des poils pubiens. <b>PCB</b> - Niveau moyen d'exposition <i>in utero</i> estimé : 15,6 ppb Pas d'association avec l'âge de la ménarche, le développement des poils pubiens	[101] Blanc <i>et al</i> (2000) Michigan

TABLE 11 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux PCB, dioxines et retardateurs de flammes (3)

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
283 filles Âge moyen lors de l'accident SEVESO : 6,9 ans	<b>Type d'étude</b> : Cohorte rétrospective <b>Exposition</b> : Enfance <b>Evaluation</b> : Recherche d'une corrélation entre l'exposition au TCDD et l'âge de la ménarche Questionnaire, examen physique et clinique. Dosage du TCDD sanguin	<b>TCDD</b> Concentration sérique moyenne pour toutes les femmes en période préménarche : 140,3 ppt Concentration sérique moyenne pour les personnes de moins de 8 ans au moment de l'exposition : 205,0 ppt. Pas d'association significative (données non présentées)	[104] Warner <i>et al</i> (2004) Italie
792 filles	<b>Type d'étude</b> : Transversale <b>Exposition</b> : Pubertaire <b>Evaluation</b> : Recherche d'une relation entre l'exposition aux PCB et l'âge de la ménarche Questionnaire. Dosage sérique des PCB et des hormones sexuelles	<b>PCB</b> Concentration sérique moyenne : 53,1 ng/g ( $P$ value <0,001) Association inverse - OR pour le doublement de l'exposition = 1,41 [1,07-1,86]	[93] Den Hond <i>et al</i> (2011) Belgique
31 filles atteintes de puberté précoce centrale idiopathique	<b>Type d'étude</b> : Cohorte <b>Exposition</b> : Pubertaire <b>Evaluation</b> : Recherche d'un lien entre la concentration sanguine en PBDE et la puberté précoce. Examen physique. Dosage sérique de PBDE	<b>PBDE</b> Concentration médiane : 59 ng/g de lipides. Taux plus élevé que chez les filles en bonne santé dans des études comparables.	[105] Tassinari <i>et al</i> (2015) Italie

TABLE 12 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux PCB, dioxines et retardateurs de flammes (4)

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
186 filles de 9 ans	<p><b>Type d'étude</b> : Transversale</p> <p><b>Exposition</b> : Pubertaire</p> <p><b>Evaluation</b> : Recherche d'une corrélation entre le statut pubertaire des filles et l'exposition au PCB</p> <p>Questionnaire, examen physique.</p> <p>Dosage des concentrations plasmatiques en PCB.</p>	<p><b>PCB</b></p> <p>Concentration plasmatique faible</p> <p>Pas d'association statistiquement significative</p>	<p>[90]</p> <p>Wolff <i>et al</i> (2008)</p> <p>New-York</p>
138 filles (âgées de 10 à 16,9 ans)	<p><b>Type d'étude</b> : Cohorte</p> <p><b>Exposition</b> : Pubertaire</p> <p><b>Evaluation</b> : Recherche d'une relation entre l'âge de la ménarche et l'exposition aux PCB.</p> <p>Questionnaire.</p> <p>Dosage sanguin des PCB.</p>	<p><b>PCB</b></p> <p>Concentration moyenne : 0,12 ppb</p> <p>Association positive - Beta = 2,13 (Pvalue = 0,04)</p>	<p>[102]</p> <p>Denham <i>et al</i> (2005)</p> <p>Nation Mohawk</p>

TABLE 13 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux PCB, dioxines et retardateurs de flammes (5)

### 3 Exposition aux substances d'origine végétale et fongique

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
172 filles : âge de la ménarche inférieur à 11,5 ans 195 filles : âge de la ménarche supérieur à 11,5 ans	<b>Type d'étude</b> : Cas témoins <b>Exposition</b> : Périnatale <b>Évaluation</b> : Recherche d'une corrélation entre l'exposition <i>in utero</i> aux phytoestrogènes et l'âge de la ménarche. Dosage urinaire en phytoestrogènes chez les mères pendant la grossesse	<b>O-desmethylangolensine</b> Concentration maternelle médiane : 13,0 µg/g creatinine Association positive - OR = 1,89 [1,04-3,42] <b>Entérodiol</b> Concentration maternelle médiane : 76,1 µg/g creatinine. Association inverse - OR = 0,47 [0,26-0,83]	[106] Marks <i>et al.</i> (2017) Angleterre
54 filles consommant des produits à base de soja avant 4 mois 2866 filles non exposées	<b>Type d'étude</b> : Cohorte <b>Exposition</b> : Périnatale (petite enfance) <b>Évaluation</b> : Recherche d'une corrélation entre l'alimentation des nourrissons et l'âge de la ménarche. Envoi d'un questionnaire concernant les habitudes alimentaires à 1, 6, 15 et 24 mois mais également lorsque l'enfant avait entre 8 et 14,5 ans afin de connaître l'âge de la ménarche.	<b>Produits à base de soja</b> Association positive - HR = 1,25 [0,92-1,71]	[94] Adgent <i>et al.</i> (2012) Angleterre

TABLE 14 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux substances d'origine végétale et fongique (1)

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
563 enfants consommant du lait de vache 248 enfants consommant du soja	<b>Type d'étude</b> : Cohorte rétrospective <b>Exposition</b> : Périnatale (enfance) <b>Évaluation</b> : Recherche d'une association entre l'exposition des enfants au soja et l'âge de la ménarche Entretien téléphonique	<b>Produits à base de soja</b> Pas d'association retrouvée - Différence moyenne ajustée : -0,02 an [0,31-0,28]	[95] Strom <i>et al</i> (2001) États-Unis
21 filles âgées de 7 à 96 mois Enfants nourris pendant au moins 6 mois avec des protéines de soja 18 enfants non exposés (contrôles)	<b>Type d'étude</b> : Cohorte <b>Exposition</b> : Périnatale (enfance) <b>Évaluation</b> : Recherche d'une corrélation entre la prise de protéines de soja durant l'enfance et des effets hormonaux et métaboliques. Examen physique et clinique : âge osseux, marqueurs urinaires du métabolisme osseux Dosage des taux sériques de phosphatase alcaline osseuse, d'ostéocalcine, de 17-béta-œstradiol et d'hormone parathyroïdienne	<b>Soja</b> Pas de signes cliniques de puberté précoce chez les filles	[96] Giampietro <i>et al</i> (2004) Italie

TABLE 15 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux substances d'origine végétale et fongique (2)

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
186 filles de 9 ans	<p><b>Type d'étude</b> : Transversale</p> <p><b>Exposition</b> : Pubertaire</p> <p><b>Evaluation</b> : Recherche d'une corrélation entre le statut pubertaire des filles et l'exposition aux phytoestrogènes.</p> <p>Questionnaire, examen physique.</p> <p>Dosage des concentrations urinaires en phytoestrogènes (Daidzeine, Enterolactone, Genistéine)</p>	<p><b>Enterolactone</b></p> <p>Concentration urinaire médiane en enterolactone : 173 µg/L</p> <p>Pas d'association statistiquement significative</p> <p><b>Daidzéine</b></p> <p>Concentration urinaire médiane en daidzéine : 70 µg/L</p> <p>Association inverse pour la daidzéine - PR (prevalence ratio) <math>\log_e \mu\text{g/gC urine} = 0,89 [0,83-0,96]</math></p> <p><b>Genistéine</b></p> <p>Concentration urinaire médiane en genistéine : 25 µg/L</p> <p>Pas d'association statistiquement significative</p>	<p>[90]</p> <p>Wolff <i>et al</i> (2008)</p> <p>New-York</p>

TABLE 16 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux substances d'origine végétale et fongique (3)

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
108 filles atteintes de puberté précoce centrale 91 contrôles	<p><b>Type d'étude :</b> Cas témoin</p> <p><b>Exposition :</b> Pubertaire</p> <p><b>Evaluation :</b> Recherche d'une corrélation entre l'exposition à différents phytoestrogènes (daïdzéine, génistéine et isoflavones total) et la survenue de puberté précoce centrale. Examen physique.</p> <p>Dosage des taux sériques de différents phytoestrogènes.</p> <p>Dosage de l'estradiol, LH et FSH</p>	<p><b>Daïdzéine</b> Concentration sérique médiane chez les enfants atteints de puberté précoce : 50,1 nmol/L Concentration sérique médiane chez les enfants non-atteints de puberté précoce : 41,3 nmol/L Concentration sérique supérieure chez les filles atteintes de puberté précoce (<math>P=0,0202</math>)</p> <p><b>Genistéine</b> Concentration sérique médiane chez les enfants atteints de puberté précoce : 27,8 nmol/L Concentration sérique médiane chez les enfants non-atteints de puberté précoce : 21,6 nmol/L Concentration sérique supérieure chez les filles atteintes de puberté précoce (<math>P=0,0021</math>)</p> <p><b>Isoflavones total</b> Concentration sérique médiane chez les enfants atteints de puberté précoce : 77,9 nmol/L Concentration sérique médiane chez les enfants non-atteints de puberté précoce : 62,9 nmol/L Association positive - OR = 5,22 [2,07-13,20]</p>	[107] Kim <i>et al</i> (2011) Corée

TABLE 17 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux substances d'origine végétale et fongique (4)



Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
32 cas de puberté précoce centrale 31 témoins	<b>Type d'étude :</b> Cas témoin <b>Exposition :</b> Pubertaire <b>Evaluation :</b> Voir si l'exposition à la zéaralénone est un facteur de risque de puberté précoce centrale Examen clinique. Dosage sanguins en zéaralénone	<b>Zéaralénone</b> Concentration moyenne sérique chez 6 filles atteintes de puberté précoce centrale : 933,7 pg/mL [104,5-108,5] Auteurs suggèrent que la zéaralénone est un facteur déclencheur de puberté précoce chez les filles.	[108] Massart <i>et al</i> (2008) Toscane
78 enfants atteints de puberté précoce idiopathique 100 enfants utilisés comme témoins	<b>Type d'étude :</b> Cas témoin <b>Exposition :</b> Pubertaire <b>Evaluation :</b> Recherche d'un lien entre l'exposition à la zéaralénone et la puberté précoce idiopathique. Questionnaire. Dosage sanguin zéaralénone	<b>Zéaralénone</b> L'absorbance est inversement proportionnelle à la concentration de l'échantillon Absorbance moyenne chez les filles atteintes de puberté précoce idiopathique : 1,81 Absorbance moyenne chez les témoins : 1,96 Association positive - OR = 8,833 [2,281-34,208]	[109] Deng <i>et al</i> (2012) Chine
4 filles : 5 mois, 5 ans, 3 ans et 5 ans	<b>Type d'étude :</b> Description de cas <b>Exposition :</b> Enfance <b>Evaluation :</b> Description de 4 cas d'exposition au <i>Foeniculum vulgare</i> et l'apparition d'une tétarache précoce. Examen physique. Mesure du taux d'estradiol	<b><i>Foeniculum vulgare</i></b> Taux d'estradiol : compris entre 18 et 30 ng/dL (valeur normale : moins de 1,5 ng/dL). Utilisation de <i>Foeniculum vulgare</i> associée à une tétarache prématurée.	[112] Turkyilmaz <i>et al</i> (2008) Turquie

TABLE 18 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux substances d'origine végétale et fongique (5)

## 4 Exposition aux constituants du plastique

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
186 filles de 9 ans	<p><b>Type d'étude</b> : Transversale</p> <p><b>Exposition</b> : Pubertaire</p> <p><b>Evaluation</b> : Recherche d'une corrélation entre le statut pubertaire des filles et l'exposition au Bisphénol A.</p> <p>Questionnaire, examen physique.</p> <p>Dosage des concentrations urinaires en Bisphénol A.</p>	<p><b>Bisphénol A</b></p> <p>Concentration urinaire faible</p> <p>Pas d'association statistiquement significative</p>	<p>[90]</p> <p>Wolff <i>et al</i> (2008)</p> <p>New-York</p>
29 filles atteintes de puberté précoce 12 filles ayant une puberté avancée 47 témoins	<p><b>Type d'étude</b> : Transversale</p> <p><b>Exposition</b> : Pubertaire</p> <p><b>Evaluation</b> : Recherche d'une association entre le niveau d'exposition au Bisphénol A et les filles atteintes de puberté précoce.</p> <p>Dosage de la concentration urinaire en Bisphénol A</p>	<p><b>Bisphénol A</b></p> <p>Concentration médiane dans le groupe des enfants atteints de puberté précoce et de puberté avancée : 1,44 <math>\mu\text{g/g}</math> de créatinine (Cr) (<math>p &lt; 0,05</math>)</p> <p>Concentration médiane chez les témoins : 0,59 <math>\mu\text{g/g}</math> de créatinine (Cr) (<math>p &lt; 0,05</math>)</p> <p>Exposition médiane dans le groupe des enfants atteints de puberté précoce et de puberté avancée : 0,61 <math>\mu\text{g/jour}</math> (<math>p &lt; 0,05</math>)</p> <p>Exposition médiane chez les témoins : 0,34 <math>\mu\text{g/jour}</math> (<math>p &lt; 0,05</math>)</p>	<p>[46]</p> <p>Supornsilchain <i>et al</i> (2016)</p> <p>Thaïlande</p>

TABLE 19 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux constituants du plastique (1)

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
28 filles atteintes de puberté précoce centrale (groupe CPP) 28 filles avec une thélarche prématurée (groupe PT) 22 témoins	<b>Type d'étude</b> : Cas témoin <b>Exposition</b> : Pubertaire <b>Evaluation</b> : Recherche d'une relation possible entre les niveaux d'exposition au Bisphénol A avec la puberté précoce centrale, la thélarche prématurée et les taux sériques de kisspeptine. Dosage urinaire de bisphénol A. Dosage concentration sérique de kisspeptine.	<b>Bisphénol A</b> Concentration urinaire moyenne groupe CPP : 5,03 µg/g de créatinine Concentration urinaire moyenne groupe PT : 4,95 µg/g de créatinine Concentration urinaire moyenne groupe témoin : 4,13 µg/g de créatinine Taux sérique de kisspeptine plus élevé chez patients atteints de puberté précoce centrale que chez les témoins Aucune association trouvée entre Bisphénol A et kisspeptine ( $r : 0.088, p : 0.391$ ).	[110] Özgen <i>et al</i> (2016) Turquie
28 filles non-obèses atteintes de puberté précoce centrale idiopathique (4 à 8 ans) 25 témoins	<b>Type d'étude</b> : Cas témoin <b>Exposition</b> : Enfance <b>Evaluation</b> : Recherche d'une relation entre le niveau d'exposition au Bisphénol A et la puberté précoce centrale idiopathique. Dosage des concentrations urinaires de bisphénol A	<b>Bisphénol A</b> Concentration urinaire médiane groupe puberté précoce centrale idiopathique : 8,34 µg/g de créatinine Concentration urinaire médiane groupe témoin : 1,62 µg/g de créatinine Association positive - OR = 8,69 [2,03-32,72]	[111] Durmaz <i>et al</i> (2014) Turquie

TABLE 20 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux constituants du plastique (2)

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
42 cas de puberté précoce centrale (CPP) 42 cas de puberté précoce périphérique (PPP) 50 témoins non-obèses	<p><b>Type d'étude</b> : Cas témoin ; rétrospective</p> <p><b>Exposition</b> : Pubertaire</p> <p><b>Evaluation</b> : Explorer le possible rôle du Bisphénol A et des phtalates dans la pathogénèse de la puberté précoce chez les filles.</p> <p>Questionnaire.</p> <p>Dosage plasmatique de (di (2-éthylhexyl) phtalate [DEHP] et son métabolite le mono (2-éthylhexyl) phtalate [MEHP])</p> <p>Dosage urinaire du bisphénol A</p>	<p><b>Bisphénol A</b> - Concentration urinaire médiane groupe CPP : 10,15 µg/g de créatinine</p> <p>Concentration urinaire médiane groupe PPP : 10,63 µg/g de créatinine</p> <p>Concentration urinaire médiane groupe témoin : 10,91 µg/g de créatinine</p> <p>Pas de différences de concentrations significatives.</p> <p><b>Phtalates</b> - Concentration plasmatique médiane groupe CPP : DEHP = 0,141 ppm et MEHP = 0,202 ppm</p> <p>Concentration plasmatique médiane groupe PPP : DEHP = 0,109 ppm et MEHP = 0,130 ppm</p> <p>Concentration plasmatique médiane groupe témoin : DEHP = 0,095 ppm et MEHP = 0,134 ppm</p> <p>Taux plasmatique plus élevé dans le groupe CPP par rapport aux groupes PPP et témoins (p&lt;0,05)</p> <p>Pas de corrélation significative avec les concentrations de FSH, LH, estradiol, le volume unique des ovaires et la taille moyenne de l'utérus des groupes CPP et PPP pour le Bisphénol A et les phtalates.</p>	<p>[33]</p> <p>Buluş <i>et al</i> (2016)</p> <p>Turquie</p>

TABLE 21 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux constituants du plastique (3)

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
208 filles âgées en moyenne de 9,7 ans	<p><b>Type d'étude :</b> Cohorte</p> <p><b>Exposition :</b> Pubertaire</p> <p><b>Evaluation :</b> Recherche d'une association entre la progression pubertaire et les concentrations urinaires en métabolites de phtalates</p> <p>Questionnaire. Examen physique.</p> <p>Dosage des concentrations urinaires en phtalates (MEHP)</p>	<p><b>Phtalates</b></p> <p>Concentration urinaire moyenne initiale des métabolites du MEHP : 23,85 µg/L</p> <p>Concentration urinaire moyenne de "suivi" des métabolites du MEHP : 14,57 µg/L</p> <p><i>Information issue du suivi :</i></p> <p>Association positive (développement des seins) - OR = 1,62 [1,07;2,45]</p> <p>Association positive (ménarche) - OR = 1,67 [0,90;3,09]</p>	[103] Zhang <i>et al</i> (2015) Chine

TABLE 22 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux constituants du plastique (4)

## 5 Exposition aux métaux lourds

Population étudiée	Méthodes	Principaux résultats	Références et lieux d'étude
186 filles de 9 ans	<p><b>Type d'étude</b> : Transversale</p> <p><b>Exposition</b> : Pubertaire</p> <p><b>Evaluation</b> : Recherche d'une corrélation entre le statut pubertaire des filles et l'exposition au plomb.</p> <p>Questionnaire, examen physique.</p> <p>Dosage des concentrations plasmatiques en plomb.</p>	<p><b>Plomb</b></p> <p>Concentration médiane : 2,4 µg/dL.</p> <p>Pas d'association statistiquement significative</p>	<p>[90]</p> <p>Wolff <i>et al</i> (2008)</p> <p>New-York</p>
138 filles (âgées de 10 à 16,9 ans)	<p><b>Type d'étude</b> : Cohorte</p> <p><b>Exposition</b> : Pubertaire</p> <p><b>Evaluation</b> : Recherche d'une relation entre l'âge de la ménarche et l'exposition au plomb et au mercure.</p> <p>Questionnaire.</p> <p>Dosage sanguin du plomb et du mercure.</p>	<p><b>Plomb</b></p> <p>Concentration moyenne 0,49 µg/dL</p> <p>Association inverse - Beta = -1,29 (<i>P</i>value = 0,01)</p> <p><b>Mercure</b></p> <p>Concentration moyenne 0,09 µg/dL</p> <p>Pas d'association trouvée</p>	<p>[102]</p> <p>Denham <i>et al</i> (2005)</p> <p>Nation Mohawk</p>

TABLE 23 – Résultat des données épidémiologiques concernant l'exposition aux métaux lourds

# Chapitre 3

## Discussion

### 1 Limites des données épidémiologiques

Il est difficile de montrer l'implication des mécanismes neuroendocriniens dans la puberté précoce après l'exposition aux perturbateurs endocriniens pour plusieurs raisons [113] :

- Les perturbateurs endocriniens peuvent interférer avec l'ensemble des sites où les hormones agissent, ce qui inclut également les tissus cibles périphériques des stéroïdes sexuels. Ainsi, les troubles de la puberté tels que l'apparition d'effets œstrogéniques ou anti-androgéniques hors des limites normales de synchronisation pourraient résulter des effets périphériques des perturbateurs endocriniens.
- Les perturbateurs endocriniens peuvent également interférer avec les mécanismes de rétroaction physiologiques des stéroïdes sexuels sur la fonction hypothalamique-hypophysaire alors qu'ils peuvent également stimuler la maturation neuroendocrine.
- Des difficultés supplémentaires proviennent de l'exposition probable aux mélanges de perturbateurs endocriniens, car généralement les auteurs isolent un ou quelques perturbateurs endocriniens détectés dans le sang et/ou l'urine. En outre, les perturbateurs endocriniens persistant dans l'environnement et les tissus corporels (POP ou polluants organiques persistants) sont plus susceptibles d'être détectés.
- L'exposition concomitante à d'autres polluants peut également jouer un rôle lors des études.
- Le manque de connaissance sur le mécanisme exacte qui déclenche la puberté normale et la susceptibilité génétique aux hormones de chaque individu sont également des raisons qui empêchent les scientifiques de pouvoir précisément étudier le rôle des perturbateurs endocriniens dans la survenue de la puberté précoce.

Des difficultés supplémentaires surviennent lorsque les études sont réalisées chez l'Homme. En effet, les études humaines évaluent généralement la maturation neuroendocrine en mesurant indirectement la LH, il n'y a pas d'aperçu direct des changements neuroendocriniens impliqués dans l'apparition du début de la puberté.

Les études présentées ci-dessus présentent également certaines limites notamment :

- une petite taille d'échantillon [33] ; [46] ; [90] ; [91] ; [93] ; [94] ; [95] ; [96] ; [99] ; [109] ; [101] ; [102] ; [103] ; [104] ; [105] ; [110] ; [111].
- lors des études cas témoins, certains témoins n'ont pas été suivi dans le temps [110].
- dans certaines études l'évaluation du développement des seins est visuelle, ce qui ne permet pas la distinction avec l'augmentation de l'adiposité et le développement des bourgeons mammaires [103].
- concernant les phtalates, les métabolites possèdent une demie-vie courte, une seule mesure ne permet pas de représenter une exposition à long terme [103], une seule mesure est également insuffisante pour les phytoestrogènes [106].
- l'utilisation d'un questionnaire ou l'évaluation rétrospective dans de nombreuses études entraîne un biais de mémorisation [33] ; [92] ; [101] ; [104] ; [109] ; [106].
- la présence de facteurs de confusion potentiels peuvent entraîner un biais dans la mesure de l'association entre l'exposition et la survenue de la puberté précoce [90] ; [95] ; [107].
- l'absence de suivi dans le temps [99] ; [110].

De plus les études cas témoins mais également les études de cohortes peuvent présenter un biais de sélection.

Les études transversales présentent également des biais de sélection car certains "sujets" peuvent être absent au moment de l'enquête. Il convient de noter également que les études épidémiologiques sont des études descriptives, de ce fait, les mécanismes permettant d'expliquer le possible lien de causalité entre l'exposition à un perturbateur endocrinien et la survenue de la puberté précoce ne peut pas être expliqué.

Il est également très difficile de déterminer chez l'Homme si l'exposition aux perturbateurs endocriniens a eu lieu pendant la vie prénatale, la vie post-natale tardive ou plus tard pendant la période pré-pubertaire. Pour les études pubertaires, seuls les résultats des dosages des perturbateurs endocrinien à l'âge de l'étude sont disponibles, il n'y a pas d'information concernant d'autres fenêtre d'exposition susceptible d'être sensible. La démonstration de l'exposition pendant la période de prépuberté n'exclut pas l'exposition antérieure dans la vie foetale ou la petite enfance.



## 2 Exposition aux pesticides

Dans cette recherche bibliographique (Tableaux 4 à 8), 4 études montrent une association positive entre l'exposition aux pesticides (DDT et DDE principalement) [97]; [89]; [91] et les paramètres étudiés dont une étude portant sur le DDT avec un odd ratio de 1,21 [92]. Parmi ces études, deux ont étudié l'exposition périnatale [89]; [97] alors que les deux autres [91]; [92] portaient sur l'exposition pubertaire. Cinq autres études n'ont pas trouvé d'association quelque soit le moment d'exposition.

L'interprétation des données est complexe car le DDT possède des propriétés œstrogéniques proéminentes alors que le DDE est considéré comme anti-androgénique [113]. En outre, le DDE est présent en tant que constituant mineur dans les préparations commerciales de DDT et résulte également de la dégradation du DDT dans le corps.

Selon l'étude de Krstevska-Konstantinova *et al* [89], environ un quart des patients traités pour la précocité sexuelle en Belgique sont des enfants adoptés issus de pays où le paludisme est endémique. Le risque de précocité pubertaire a été estimé 80 fois plus élevé chez ces enfants que chez les enfants autochtones belges. Dans cette étude, en fonction de l'âge de l'enfant au moment de l'adoption, la plupart des enfants avaient été exposés au DDT pendant la vie prénatale et la petite enfance. Sur la base des taux sériques de DDE qui sont positivement liés à l'âge à l'immigration et négativement liés au temps écoulé depuis l'immigration, les auteurs supposent l'implication du DDT dans la survenue précoce du développement des seins. Il convient de noter que les observations faites dans la présente étude impliquent de nombreux pays mais les auteurs ne soutiennent pas le concept selon lequel un groupe ethnique particulier présente un risque accru de puberté précoce en raison de facteurs génétiques.

A l'inverse, dans l'étude de Wolff *et al* [90] les auteurs ne trouvent aucun changement dans le calendrier du développement des seins par rapport aux taux sérique de DDE chez les filles de la ville de New York.

Les données sur le début de la ménarche après l'exposition prépubertaire au DDE ou DDT sont également discordantes car l'âge de la ménarche apparaît avancé selon certaines études [109]; [92] ou normal selon d'autres études [98]; [102]; [93] quelque soit la période d'exposition. Dans l'étude Ozen *et al* [91], il est observé une augmentation du volume de l'utérus et de l'ovaire avec le DDE. Cependant, en raison de la persistance des pesticides dans les liquides organiques, une exposition plus précoce que lors de la prépuberté ne peut pas être exclue dans ces études. Vasiliu *et al* [97] ont signalé une apparition précoce de la ménarche après une exposition péri-natale présumée, avec une avancée de la puberté d'un an lors d'une exposition *in utero* à 15 µg/L.

### 3 Exposition aux PCB, dioxines et retardateurs de flammes bromés

D'autres articles scientifiques se sont intéressés au rôle des PCB, des dioxines et des retardateurs de flammes (Tableaux 9 à 13).

Concernant les études sur l'exposition aux PCB et l'âge d'entrée en puberté, une étude sur huit a montré une association positive [102] lors d'une exposition pubertaire. Une étude a également trouvé une association inverse avec un odd ratio égal à 1,41 [93].

Les deux études concernant l'exposition aux dioxines et l'âge d'entrée en puberté n'ont pas montré d'association significative [99]; [104].

Trois études concernent l'exposition aux retardateurs de flammes bromés et l'âge d'entrée en puberté. Une étude a trouvé une association significative avec un hazard ratio à 3,40 entre l'exposition *in utero* au PBB et l'âge de la ménarche [101]. Cette même étude n'a pas trouvé d'association significative entre l'exposition au PBB et l'âge de développement des seins et des poils pubiens. L'étude de Tassinari *et al* [105] a trouvé des concentrations plus importantes en PBDE chez les filles atteintes de puberté précoce centrale idiopathique. La dernière étude n'a pas trouvé d'association [99].

La grande majorité des études après l'exposition prénatale et/ou post-natale précoce se sont traduites par une chronologie de la puberté normale chez les filles après une exposition pré-natale [97]; [100] et pubertaire [104]; [93]. Il est à noter que dans l'étude initiale de Warner *et al* aucune relation n'a été observée entre l'âge à la ménarche et le sérum 2-3-7-8-TCDD dans la cohorte. Dans une réévaluation par Wolff et Britton, il a été suggéré que les enfants de moins de 5 ans au moment de l'explosion étaient plus sensibles aux effets hormonaux des contaminants environnementaux. Lorsque Warner et Eskenazi ont réévalué l'étude en utilisant une stratification par âge, ils ont constaté que les enfants exposés avant l'âge de 5 ans pouvaient avoir un risque accru de ménarche antérieure. Cependant, cette relation n'était pas significative.

Une étude néerlandaise a cependant trouvé un développement tardif des seins chez les filles avec une exposition pré-natale et lactationnelle plus élevée en PCDD/F [99]. Lors d'une exposition prépubertaire Den Hond *et al* [93] observe un retard du développement des seins mais une apparition normale de la ménarche.

Dans les études mentionnées ci-dessus, des résultats variés sont observés. Il faut garder à l'esprit que l'exposition aux PCB chez l'Homme représente une exposition à un mélange de différents congénères, avec différents mécanismes d'action : certains congénères présentent des effets œstrogéniques tandis que d'autres ont des effets anti-œstrogéniques. Les différents congénères de PCB montrent différents effets via différents mécanismes d'action, que ce soit par inhibition, stimulation ou synergie.

## 4 Exposition aux substances d'origine végétale et fongique

L'exposition humaine aux phytoestrogènes dépend fortement de la consommation d'aliments à base de soja. Le régime asiatique traditionnel comprend une plus grande quantité de produits à base soja tels que le tofu, la sauce de soja et le tempeh que le régime occidental typique. Comme les phytoestrogènes traversent le placenta, le fœtus se retrouve exposé via la consommation maternelle. Après la naissance, les nourrissons sont également exposés via l'allaitement puis l'exposition peut se faire directement par l'alimentation.

Au total huit études concernent l'exposition aux substances d'origine végétale et fongique (Tableaux 14 à 18). Les résultats des études sont également discordants : pour certaines études, il est observé une chronologie normale avec une exposition *in utero* aux protéines de soja [95]; [96]; [90] voire retardée avec l'entérodiol après une exposition *in utero* [106] alors que dans d'autres études il est observé un âge avancé de la puberté après une exposition *in utero* au O-desmethyangolensine (OR = 1,89) [106] et au soja (HR = 1,25) [94], mais églament avec une exposition durant l'enfance au *Foeniculum vulgare* [112], à la daïdzéine, à la génistéine, aux isoflavones totales (OR = 5,22) [107], et à la zéaralénone [108] et [109] (OR = 8,833) indépendamment de la période présumée d'exposition.

Ces résultats contradictoires reflètent l'influence complexe des phytoestrogènes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique. Les effets des isoflavones sur la puberté semblent dépendre de plusieurs facteurs, tels que la quantité d'isoflavone consommée, le moment de l'exposition aux isoflavones et l'état des œstrogènes endogènes des individus. L'exposition à la génistéine modifie l'activation de la GnRH et la réactivité hypophysaire. Une faible dose de génistéine augmente la libération de LH induite par la GnRH, alors qu'une dose élevée de génistéine diminue la libération de LH induite par la GnRH [114]. Dans la période peripubertaire où les niveaux d'œstradiol endogènes sont faibles, l'exposition aux phytoestrogènes pourrait induire une sensibilité accrue de la glande pituitaire, alors que l'exposition après l'apparition pubertaire pourrait interférer avec la libération de gonadotrophine.

## 5 Exposition aux constituants du plastique

Mueller *et al* ont démontré que le bisphénol A peut supprimer l'inhibition et peut activer les composants stimulants du réseau GnRH [115]. Une autre étude a montré que le bisphénol A augmente les neurones marqués par les récepteurs des œstrogènes dans la région préoptique médiane chez les rats femelles. Ce résultat a été interprété comme

le fait que le bisphénol A peut modifier les circuits neuronaux reproducteurs pendant la puberté [116].

Les principaux résultats de la recherche bibliographique sont présentés dans les tableaux 19 à 22. Trois études épidémiologiques ont montré une association entre l'exposition au bisphénol A [46]; [111], l'exposition aux phtalates [103]; [33] et l'âge d'entrée en puberté avec un odd ratio compris entre 1,62 et 8,69. Cependant, d'autres n'ont trouvé aucune relation entre le bisphénol A [33]; [90]; [110] et le moment de l'apparition pubertaire.

## 6 Exposition aux métaux lourds

Deux études ont étudié l'association entre l'exposition aux métaux lourds et l'âge d'entrée en puberté [90]; [102] (Tableau 23).

Aucune association positive n'a été trouvée pour le plomb et le mercure. L'étude de Denham *et al* [102] suggère même une association inverse.

Une nouvelle notion est apparue dans les années 80, il s'agit de l'hypothèse des origines développementales de la santé et des maladies de l'adulte. En effet, David Barker (épidémiologiste britannique) a montré que le poids d'un individu à sa naissance peut avoir des conséquences sur le risque de décès par une maladie coronarienne à l'âge adulte, et ce lien est plus important que les autres facteurs de risques comportementaux connus. Par ce constat, un premier lien a été établi entre l'environnement d'un individu lors de la première phase de vie et les conséquences importantes pour sa santé au cours de sa vie adulte.

Depuis, d'autres études épidémiologiques chez l'Homme mais aussi d'autres études expérimentales chez l'animal ont confirmé cette notion de programmation fœtale. Elles ont également montré le rôle crucial de l'environnement dès les premières périodes de développement, c'est à dire les périodes *in utero* et post-natale précoce, mais également lors de la période pré-conceptionnelle. Pendant les deux premières périodes citées ci-dessus, la plasticité du génome permet à l'environnement de façonner les tissus mais aussi les organes, et de conférer un capital fonctionnel plus ou moins bon. Ce capital fonctionnel diminue au cours de la vie sous l'influence de l'environnement plus ou moins favorable. Il s'agit donc d'un concept malléable, sur lequel il est possible d'agir [117].

## Quatrième partie

### Le rôle du pharmacien d'officine

# Chapitre 1

## Prise en charge thérapeutique de la puberté précoce

Lors des parties précédentes, il a été vu que l'incidence de la puberté précoce est en augmentation et que selon certaines études les perturbateurs endocriniens pourraient jouer un rôle dans la survenue de cette pathologie. Cette dernière partie présentera la prise en charge thérapeutique des enfants atteints de puberté précoce mais également le rôle de prévention contre les perturbateurs endocriniens du pharmacien d'officine.

### 1 Puberté précoce centrale

La puberté précoce centrale correspond à une activation précoce de la production de GnRH hypothalamique de façon pulsatile.

L'activation prématurée peut avoir diverses origines : des lésions au niveau hypothalamiques, il peut s'agir de puberté précoce centrale organique d'origine tumorale ou d'une autre origine. Mais le plus souvent l'origine est inconnue, il s'agit de puberté précoce centrale idiopathique.

La prise en charge thérapeutique de la puberté précoce centrale repose essentiellement sur l'utilisation d'analogues de la GnRH.

A noter, dans le cas des pubertés précoces centrales organique d'origine tumorale, la tumeur devra être traitée par chimiothérapie et/ou radiothérapie, selon une stratégie thérapeutique propre à chaque type de tumeur.

#### 1.1 Mécanisme d'action des analogues de la GnRH

L'ensemble des analogues de la GnRH agissent via le même mécanisme d'action.

Le but du traitement est de freiner l'axe gonadotrope.

Les analogues de la GnRH possèdent une affinité dix fois supérieure aux récepteurs hypophysaires de la GnRH que la GnRH endogène. Ces molécules entraînent une activation initiale de l'antéhypophyse avec sécrétion des gonadotrophines, il s'agit de l'effet *flare*

*up*. Puis les analogues de la GnRH entraînent une internalisation du complexe agoniste-récepteur, du fait de la fixation continue, c'est la *down régulation*. Pendant cette phase, le complexe agoniste-récepteur est transféré dans l'appareil de golgi et les lysosomes où il est dégradé, ce qui entraîne une altération de l'expression des gènes codant pour la LH et une désensibilisation des récepteurs hypophysaires aux gonadotrophines et donc la suppression de la sécrétion de LH puis de la FSH. Il y a alors un arrêt du développement pubertaire. Il convient de noter que les analogues de la GnRH ne ralentissent pas la sécrétion pulsatile de GnRH endogène [118].

## 1.2 Mode d'administration

Les analogues de la GnRH peuvent être administrés soit par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Aux États-Unis, il existe un implant efficace pendant 1 à 2 ans.

## 1.3 Spécialités disponibles

Les analogues de la GnRH existent sous différentes formes :

- la forme soluble qui nécessite une administration quotidienne (forme encore utilisée aux États-Unis)
- la forme retard ou à libération prolongée qui permet une administration mensuelle ou trimestrielle, avec une sécrétion progressive du principe actif

Plusieurs spécialités sont disponibles en France et aux États-Unis : DECAPEPTYL<sup>®</sup> LP 3mg [119], GONAPEPTYL<sup>®</sup> 3,75mg [120], ENANTONE<sup>®</sup> LP 3,75 et 11,25mg [121]; [122] et SUPPRELIN<sup>®</sup> LA [123]. Chacune de ces spécialités est détaillée ci-dessous.

**DECAPEPTYL® LP 3 mg**

<b>Substance active</b>	Triporéline sous forme de pamoate de triptoréline
<b>Pays de commercialisation</b>	France
<b>Forme galénique</b>	Poudre et solvant pour suspension injectable en intramusculaire à libération prolongée
<b>Conservation</b>	3 ans à une température ne dépassant pas les 25°C. Après reconstitution : le produit doit être injecter immédiatement
<b>Posologie et administration</b>	Enfant de moins de 20kg : injection en intramusculaire toutes les 4 semaines d'une demie-dose. Enfant de 20 à 30kg : injection en intramusculaire toutes les 4 semaines de deux tiers de la dose. Enfant de plus de 30 kg injection en intramusculaire toutes les 4 semaines de toute la dose.
<b>Reconstitution</b>	La reconstitution doit se faire en milieu aseptique, le manipulateur doit utiliser le solvant fourni. La totalité du solvant doit être aspiré dans la seringue fournie en utilisant une des aiguilles fournies pour la reconstitution et transféré dans le flacon contenant la poudre. Le flacon doit être agité doucement d'un mouvement circulaire, assez longtemps pour bien disperser les particules et obtenir une suspension laiteuse et homogène, attention à ne pas retourner le flacon. La suspension obtenue doit être aspirée dans la seringue, l'aiguille doit être remplacée par l'aiguille pour injection. L'injection doit être réalisée en intramusculaire dans le muscle fessier immédiatement après la reconstitution.
<b>Effets indésirables chez l'enfant</b>	Bouffées de chaleur, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, céphalées, prise de poids, hypertension artérielle, troubles de l'humeur, fièvre, anomalies visuelles, réactions au site d'injection, malaise, acné, réactions allergiques à types urticaires, de rash cutanés, de prurit, œdème angioneurotique, cervicalgie, myalgie, saignement génital, douleur mammaire
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité connue aux analogues de la GnRH ou à l'un des excipients, grossesse et allaitement
<b>Statut</b>	Liste I



**GONAPEPTYL® 3,75mg**

<b>Substance active</b>	Triptoréline sous forme d'acétate de triptoréline
<b>Pays de commercialisation</b>	France
<b>Forme galénique</b>	Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringues pré-remplies
<b>Conservation</b>	Avant reconstitution : 3 ans à une température comprise entre +2 °C et 8 °C (au réfrigérateur). Après reconstitution : 3 minutes maximum
<b>Posologie et administration</b>	Poids inférieur à 20kg : 1,875 mg. Poids entre 20 et 30kg : 2,5 mg. Poids supérieur à 30kg : dose complète. Lors de l'initiation du traitement une injection doit être faite à J0, J14 et J28 puis une injection intramusculaire profonde ou sous-cutanée toutes les 4 semaines.
<b>Reconstitution</b>	Retirer le capuchon de la seringue jetable contenant la poudre. Tenir verticalement la seringue pour éviter de répandre la poudre, ouvrir l'emballage contenant le connecteur, sans retirer celui-ci. Il faut ensuite visser la seringue contenant la poudre (microcapsules à libération prolongée) sur le connecteur encore dans son emballage, puis retirer l'emballage. Puis visser fortement la seringue contenant le diluant pour suspension injectable sur l'extrémité libre du connecteur et vérifier que l'ensemble est parfaitement fixé. Pour la reconstitution de la suspension injectable, le manipulateur doit injecter le liquide dans la seringue contenant la poudre, puis pratiquer des aller-retours dans la première seringue - les deux ou trois premières fois sans pousser complètement le piston de la seringue. Répéter cette manœuvre une dizaine de fois ou jusqu'à ce que la suspension ait un aspect homogène et laiteux. Pendant la préparation de la suspension injectable, il est possible qu'une certaine quantité de mousse se forme. Il est important de dissoudre cette mousse ou de l'éliminer de la seringue avant injection. Pour injecter la préparation, il faut retirer le connecteur en même temps que la seringue vide, monter l'aiguille d'injection sur la seringue contenant la suspension injectable préparée. La suspension doit être administrée immédiatement après la reconstitution par voie intramusculaire profonde ou sous-cutanée.

<b>Effets indésirables chez l'enfant</b>	Réactions allergiques à types urticaires, de rashes cutanés, érythème, alopecie et d'exceptionnels œdèmes de Quincke, céphalées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, prise de poids, hémorragie vaginale, augmentation de la tension artérielle, troubles de l'humeur, anomalies visuelles, bouffées de chaleur, réactions au site d'injection et quelques cas d'épiphysiolyse de la tête fémorale.
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité connue aux analogues de la GnRH ou à l'un des excipients, grossesse et allaitement
<b>Statut</b>	Liste I

**ENANTONE<sup>®</sup> LP 3,75 et 11,25mg**

<b>Substance active</b>	Leuproréline
<b>Pays de commercialisation</b>	France
<b>Forme galénique</b>	3,75 mg : poudre et solvant pour suspension injectable intramusculaire ou sous-cutanée à libération prolongée. 11,25 mg : microsphères et solution pour usage parentérale par voie intramusculaire ou sous-cutanée à libération prolongée.
<b>Conservation</b>	3 ans à température ambiante et à l'abri de la chaleur
<b>Posologie et administration</b>	Poids supérieur ou égale à 20 kg : la dose administrée sera de 2 mL de suspension reconstituée à partir des microcapsules (44,1 mg pour ENANTONE <sup>®</sup> LP 3,75 mg et 130 mg pour ENANTONE <sup>®</sup> LP 11,25 mg). Chez les enfants de moins de 20 kg, la dose sera administrée en fonction de l'activité clinique de la puberté précoce centrale. 1 mL, soit la moitié du volume. Injection en sous-cutanée une fois par mois pour le flacon de 3,75 mg et toutes les 3 mois pour le flacon de 11,25 mg.
<b>Reconstitution</b>	Pour la reconstitution, le manipulateur doit utiliser le solvant fourni. La totalité du solvant pour suspension doit être aspiré dans la seringue en utilisant une des aiguilles fournies et transféré dans le flacon contenant la poudre. Le flacon doit être agité doucement pour bien disperser les particules et obtenir une suspension laiteuse et homogène. La suspension obtenue doit être aspirée dans la seringue. L'aiguille doit être changée et la suspension doit être injectée immédiatement. L'injection doit être réalisée en sous-cutanée ou intramusculaire.
<b>Effets indésirables chez l'enfant</b>	Bouffées de chaleur, nausées, vomissements, céphalées, réactions au point d'injection, réactions allergiques générales (fièvre, rash, démangeaisons, réactions anaphylactiques), convulsions, acné, vaginite, métrorragies, sécrétion vaginales, leucorrhées, très rares cas d'apoplexie au cours de la première administration chez les malades porteurs d'un adénome hypophysaire, très rares cas d'adénomes hypophysaires, instabilité émotionnelle, altération de l'humeur, dépression lors de traitement à long terme.

<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité connue aux analogues de la GnRH, hémorragie génitale de cause non déterminée
<b>Statut</b>	Liste I

## SUPPRELIN® LA

<b>Substance active</b>	Acétate d'histréline
<b>Pays de commercialisation</b>	États-Unis
<b>Forme galénique</b>	Implant sous-cutané
<b>Conservation</b>	Implant à conserver à température comprise entre +2 °C et 8 °C. à l'abri de la lumière. Le kit d'implantation est à conserver à température ambiante (inférieure à 25°C
<b>Posologie et administration</b>	50 mg avec une libération de 65µg/j. Pose d'un implant au niveau du bras dans le sillon, entre le triceps et le biceps, après une anesthésie locale ou générale tous les ans.
<b>Reconstitution</b>	La pose de l'implant se fait en sous-cutanée au niveau du sillon entre le triceps et le biceps, après une anesthésie locale ou générale. Une petite incision est réalisée au point d'insertion et l'implant est injecté à l'aide d'une aiguille spécifique. Le retrait de l'implant peut nécessiter la réalisation d'une échographie quand l'implant s'est déplacé. Ce dernier peut se briser lors de l'extraction.
<b>Effets indésirables chez l'enfant</b>	Liés au principe actif : nausées, vomissements, céphalées, fatigue. Liés à la pose de l'implant : réaction inflammatoire, douleur, blessure, érythème modéré au point d'insertion, déplacement de l'implant ou expulsion de l'implant 6 semaines après sa mise en place
<b>Contre-indications</b>	/
<b>Statut</b>	Commercialisé aux États-Unis

### 1.4 Effets à court et long terme du traitement

Durant son traitement l'enfant sera vu en consultation tous les 3 à 6 mois. Dès le premier mois de traitement, une baisse des concentrations plasmatiques des stéroïdes sexuels et des gonadotrophines est observée. Le traitement par les analogues de la GnRH entraîne un arrêt de la progression des seins et un ralentissement de la croissance. La pilosité pubienne d'origine surrénalienne ne sera pas surveillée.

Lors de la première injection des métrorragies peuvent survenir dû à l'effet initialement stimulant du traitement.

Au long terme, lors de l'âge adulte une amélioration de la taille est observée, le gain de

taille varie entre +2,9 cm et 9,8 cm.

Le traitement est généralement arrêté lorsque l'enfant a atteint l'âge de la puberté. Quelques semaines après l'arrêt du traitement, le développement pubertaire reprend.

## **2 Puberté précoce périphérique**

Lorsque la puberté précoce est dite périphérique le traitement sera étiologique. Il peut s'agir de l'ablation d'une tumeur, ou l'interruption de l'exposition à des stéroïdes sexuels. Dans le cadre d'un syndrome de McCune-Albright, le traitement repose sur l'utilisation de molécule ne disposant pas d'AMM à ce jour dans le traitement de la puberté précoce il s'agit du létrozole (FEMARA<sup>®</sup>) et de l'anastrozole (ARIMIDEX<sup>®</sup>)

# Chapitre 2

## Conseils et mesures préventives

Dans les parties précédentes il a été vu qu'il est possible d'être exposé aux perturbateurs endocriniens via différentes sources, mais aussi que ces perturbateurs endocriniens peuvent entraîner des effets délétères chez l'Homme. Il est donc important de prévenir ces différentes expositions que ce soit par une réglementation, ou par la prévention individuelle, qui passe par l'éducation des individus aux mesures préventives.

### 1 Réglementation

En France, depuis 2014, une nouvelle stratégie sur les perturbateurs endocriniens a été adoptée, elle s'inscrit dans le troisième plan national santé-environnement (PNSE3). Cette nouvelle stratégie comporte quatre axes principaux :

- l'information des citoyens,
- le soutien à la recherche sur les perturbateurs endocriniens mais aussi afin de pouvoir développer des alternatives non toxiques,
- la programmation d'expertises conduites par les institutions en charge de la sécurité sanitaire (ANSES et ANSM), afin de statuer sur plusieurs substances suspectées à risque de manière annuelle,
- la mise en place d'une réglementation spécifique, exemples : contrôle des phtalates dans les jouets et suppression du Bisphénol A des tickets de caisse.

Différents instituts nationaux mènent également des études afin de connaître le rôle des perturbateurs endocriniens sur certaines pathologies :

- En 2011 a été lancée la cohorte ELFE (Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance) qui suit 20 000 enfants depuis leur naissance. L'objectif de cette cohorte est d'étudier les déterminants environnementaux et sociétaux pouvant impacter le développement et la santé des enfants, de la période intra-utérine à l'adolescence.

- Depuis 2002, 3500 couples mères-enfants vivant en Bretagne font partis de la cohorte PELAGIE (Perturbateurs Endocriniens : étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance). Le but est d'étudier l'impact de contaminants environnementaux sur le développement intra-utérin puis sur l'enfance.

D'autres études sont en cours, notamment grâce au Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens, créé en 2005, qui soutient et finance de nombreux autres projets de recherches fondamentales et appliquées sur les perturbateurs endocriniens.

Au niveau européen, il existe depuis 2007 le règlement REACH. Il s'agit d'un règlement adopté pour mieux protéger la santé humaine et l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques, tout en favorisant la compétitivité de l'industrie chimique de l'Union Européenne. Il encourage également des méthodes alternatives pour l'évaluation des dangers liés aux substances afin de réduire le nombre d'essais sur animaux. REACH impose aux différentes entreprises chimiques de déposer un dossier d'évaluation des risques et des dangers liés à la substance de l'entreprise à l'ECHA (Agence européenne des produits chimiques).

Diverses réglementations nationales et européennes limite l'exposition voire interdisent l'utilisation de certaines substances définies comme perturbateur endocrinien. Certaines de ces réglementations ont été citées dans la première partie de ce travail.

Concernant les produits de santé, il été prévu le 1er juillet 2015, l'interdiction du DEHP (phtalate de di-2-éthylhexyle) dans les tubulures utilisées dans les services de pédiatrie, néonatalogie et de maternité, selon la loi n°2012-1442 article 3. Mais la mise en application de cet article a été reporté le 17 juillet 2015 par l'instruction DGS/PP3/DGOS/PF2 car les industriels rencontrent des problèmes de substitution pour certains dispositifs médicaux et actuellement, il n'y a aucune obligation d'étiquetage mentionnant la présence du DEHP.

## 2 Prévention individuelle

Le pharmacien d'officine possède un rôle de conseil. Les perturbateurs endocriniens étant un problème de santé publique, le pharmacien d'officine se doit de conseiller et d'accompagner sa patientèle dans les mesures individuelles afin de corriger certains comportements qui peuvent être considérés comme des comportements à risques et limiter l'utilisation de perturbateurs endocriniens au quotidien. Il est notamment important d'informer la femme en âge de procréer, la femme enceinte mais aussi les jeunes parents de l'intérêt de la prévention contre les perturbateurs endocriniens.

Le Réseau Environnement Santé et l'équipe NESTING ont élaboré des brochures explicatives afin de donner quelques conseils pour le quotidien pour minimiser l'exposition aux

perturbateurs endocriniens. Dans les différents paragraphes ci-dessous différents conseils seront listés selon l'exposition. Cette liste est non-exhaustive mais permet de sensibiliser la population aux facteurs qui augmentent son exposition aux perturbateurs endocriniens.

## 2.1 Alimentation et perturbateurs endocriniens

L'alimentation est une voie majeure d'exposition aux perturbateurs endocriniens. En effet, l'alimentation est impactée par l'utilisation massive de produits chimiques pour le rendement mais aussi car les éléments de l'alimentation sont en contact avec divers emballages dont les emballages plastiques.

Divers conseils généraux peuvent être donnés afin de limiter les facteurs d'exposition aux perturbateurs endocriniens :

- Privilégier les aliments issus de l'agriculture biologique, locaux et non emballés,
- Bien laver les fruits et légumes pour éliminer les résidus des traitements pesticides présents à leurs surfaces,
- Varier les fruits et les légumes pour éviter l'accumulation d'un même pesticide,
- Privilégier les plats "fait-maison" aux produits industriels,
- Éviter la consommation de soja chez la femme enceinte et le jeune enfant car il s'agit d'un aliment riche en phyto-œstrogènes,
- Éviter de consommer les poissons gras, accumulateurs de PCB et de dioxines tels que la sardine, le saumon, le maquereau et l'anguille,
- Éviter la consommation des tissus gras animaux, comme le beurre, la charcuterie, les crustacés, etc, qui peuvent accumuler les retardateurs de flamme, PBDE et PBB, qui sont des polluants organiques persistants qui se localisent au niveau du tissu gras,
- Éviter la consommation de produits contenant des parabènes cachés : de E214 à E219,
- Pour la femme en surpoids/obèse avec un projet de grossesse, enceinte ou allaitante : il faut limiter les pertes de poids importantes car il y a un relargage dans l'organisme (pour le fœtus) et dans le lait des perturbateurs endocriniens lipophiles initialement stockés dans les graisses.

Il faut également faire attention à la présence des perturbateurs endocriniens dans la cuisine, c'est à dire de la phase de conservation de l'alimentation à la phase de chauffage. Pour la conservation des aliments le plastique est très largement utilisé. Les différents plastiques ont été classés en 7 catégories, chaque catégorie dispose d'un marquage qui est



apposé sur les objets. Ce marquage permet d'identifier les plastiques à éviter, et ceux à privilégier :



FIGURE 30 – Symbole Mobius présents sur les boîtes de conserves et emballages plastiques à éviter

Chacun de ces symboles comporte un numéro et correspond à un type de substance (tableau 24) :

Numéros	Abréviations	Matériaux
1	PET ou PETE	Polyéthylène téréphtalate
2	PEHD ou HDPE	Polyéthylène haute densité
3	PVC ou V	Polychlorure de vinyle
4	PEBD ou LDPE	Polyéthylène basse densité
5	PP	Polypropylène
6	PS	Polystyrène
7	OTHER	Autre (plastique)

TABLE 24 – Tableau de correspondance des symboles Mobius

- Éviter les conserves et les contenants en plastique composés de PVC, polystyrène ou polycarbonate,
- Éviter la réutilisation des bouteilles en plastiques car le plastique utilisé rejette davantage ses plastifiants,
- Éviter le contact des aliments chauds avec du plastique (par exemple : les aliments chauffés au micro-onde dans des contenants en plastique, les bouteilles plastiques laissées en plein soleil, les boissons chaudes consommées dans un gobelet en plastique...). Les emballages plastiques doivent être utilisés de préférence pour les aliments frais qui se consomment rapidement. En effet, plus le temps de contact sera réduit plus le relargage sera faible,

- Éviter les ustensiles traités au téflon, en aluminium, en polyéthylène tétraphthalate, en polychlorure de vinyle, en polystyrène, en polycarbonate et en silicone.

Il vaut mieux privilégier les poêles portant la mention "sans PFOA" pour les cuissons à haute température, mais également les ustensiles en verre, en inox, en céramique, en polyéthylène haute densité et polyéthylène basse densité qui sont des substances moins susceptibles d'être relarguées.

Concernant les mondes de cuisson, il est préférable de cuire à la vapeur haute pression ou à basse température par mijotage.

## 2.2 Produits d'hygiène et de cosmétique, et perturbateurs endocriniens

Outre l'alimentation, des mesures de préventions peuvent aussi être mises en place pour d'autres produits de consommation courante, les produits d'hygiène et les cosmétiques :

- Éviter l'utilisation de certains produits contenant des phtalates, alkylphénols, parabènes, phénoxyéthanol, triclosan, BHA (butylated hydroxyanisole)...
- Éviter l'utilisation de certains filtres solaires contenant benzophénone (BP-3), 4-méthylbenzylidène camphor (4-MBC) qui sont soupçonnés d'activité hormonale et privilégier les filtres minéraux,
- Ne pas dépasser les périodes d'ouvertures inscrites sur l'emballage (Figure 31)

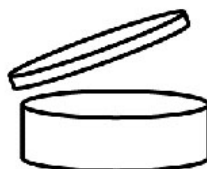


FIGURE 31 – Symbole indiquant la durée de conservation après ouverture d'un cosmétique

De façon générale, il faut éviter les produits non rinçables, qui sont en contact prolongé avec la peau (fond de teint, vernis, crème, rouge à lèvres), les produits mis après la douche (perméabilité cutanée), surtout chez la femme enceinte ou allaitante.

Le mieux étant d'utiliser le moins de cosmétique possible. Et de privilégier les produits à base d'huiles végétales (olive, amande, jojoba...), le maquillage à base de pigments naturels et les cosmétiques labellisés : cosmebio, ecocert, BDIH...

## 2.3 Produits ménagers et perturbateurs endocriniens

Les produits ménagers sont également des sources de perturbateurs endocriniens.

Il convient de :

- Privilégier l'utilisation de produits d'entretien écologiques comme le vinaigre blanc, le bicarbonate de soude, le savon noir, etc... Il est préférable d'utiliser des produits sans parfum et sans colorants qui permettent d'éviter les émanations de phtalates utilisés en tant qu'agent fixateur,
- Il est important de rincer les surfaces nettoyées à l'eau claire afin d'éviter la stagnation du produit et sa diffusion dans l'air,
- Aspirer régulièrement pour éviter l'accumulation de poussière,
- Regarder l'étiquette des produits ménagers avant de les acheter et privilégier ceux portant les labels :



FIGURE 32 – Labels à privilégier sur les emballages des produits ménagers

Au quotidien, il faut donc surveiller les produits utilisés pour le ménage, et limiter leurs usages excessifs en utilisant notamment les produits selon leur mode d'emploi.

## 2.4 Médicaments et perturbateurs endocriniens

Les médicaments sont également des facteurs de risques d'exposition aux perturbateurs endocriniens, notamment via leur mécanisme d'action mais aussi par leur composition :

- Lors d'un traitement avec un Inhibiteur de la 5-alpha réductase, alprostadil, il est nécessaire d'utiliser le préservatif lors de rapport sexuel pour limiter la transmission du traitement chez la femme en âge de procréer, enceinte ou allaitante,
- Lors de l'utilisation de crème vaginale à base d'œstrogènes, il faut éviter le rapport sexuel juste après l'application de la crème pour limiter la transmission du traitement chez l'homme. Ne pas appliquer ces crèmes en cas de grossesse

- Limiter les traitements contenant des perturbateurs endocriniens tels que les parabènes dans les excipients (exemples : des antibiotiques tels que la Josacine<sup>®</sup>, certains génériques du Paracétamol ou même le Sargenor<sup>®</sup>...),
- Limiter l'utilisation de dispositifs médicaux ou de contenants de médicaments comportant des phtalates notamment chez les enfants et la femme enceinte.

Il est important également d'assurer un recyclage sécuritaire des médicaments non utilisés et des contenants qui en gardent des traces en les retournant à la pharmacie.

## 2.5 Jeunes enfants et perturbateurs endocriniens

Les enfants représentent une population à risque, certaines mesures sont nécessaires afin de limiter leur exposition, mais ces mesures sont applicables à l'ensemble de la famille :

- Privilégier les produits sans bisphénol A, sans phtalates, sans polybromés,
- Utiliser des couches de préférence en coton naturel labellisé,
- Limiter les produits cosmétiques pour bébé avec de nombreux parfums, conservateurs,
- Limiter l'utilisation des lingettes, privilégier l'eau et le savon,
- Utiliser des biberons en verre. Ne pas chauffer les aliments dans des contenants/biberons en plastique,
- Privilégier les textiles labellisés Oeko-Tex 100/100, label EKO, Naturtextil, en matières naturelles non traitées, car les vêtements neufs peuvent contenir des retardateurs de flamme, à défaut laver et aérer les vêtements neufs mais les polluants libérés lors du lavage contaminent l'environnement. Il faut également éviter le PVC et préférer l'EVA (éthylène vinyle acétate) ou le caoutchouc naturel pour les vêtements de pluie, bottes ou tongs,
- Laver les jouets lavables, sortir les jouets de leur emballage plusieurs jours avant de les présenter à l'enfant,
- Préférer les jouets en tissus non traités ou en bois avec un marquage CE, avec une mention "sans phtalates" ou "sans PVC".

## 2.6 Logement et perturbateurs endocriniens

Au quotidien, il est également important de faire attention à l'environnement de toute la famille. L'environnement intérieur est une source importante d'exposition, du fait de ses multiples sources : le mobilier, le sol, les peintures etc...

Des gestes simples au quotidien permettent de diminuer le niveau d'exposition :

- Aérer le logement pendant 10 minutes, deux fois par jour,
- Limiter l'utilisation des insecticides en spray ou les diffuseurs, et préférer l'utilisation de protections mécaniques telles que des moustiquaires.
- Éviter l'exposition à la cigarette, certains filtres contiennent du bisphénol A. Il ne faut jamais fumer à l'intérieur car les constituants qui sont potentiellement des perturbateurs endocriniens peuvent être absorbés par les moquettes, tissus, rideaux).

Lors de l'aménagement mieux vaut privilégier l'ameublement en bois brut plutôt que le bois aggloméré, car ces derniers sont souvent imprégnés de formaldéhyde ou de benzène. Pour le sol, éviter le PVC stratifié et privilégier les parquets d'origine européenne, le liège ou le caoutchouc naturel. Pour la décoration éviter les textiles synthétiques, le polystyrène et les revêtements plastiques.

Depuis le 1er janvier 2012, une étiquette "émissions dans l'air intérieur" (figure 33) est mise en place pour les produits de constructions et de décoration afin d'informer le public sur les émissions de polluants volatils dans l'air de l'habitat.



FIGURE 33 – Étiquette "émissions dans l'air intérieur"

Lors des travaux il faut également prendre certaines précautions :

- Prendre des peintures avec un faible taux d'émission de polluants dans l'air (peintures avec le label NF environnement, ecolabel européen, ange bleu etc...) ou privilégier les enduits ou les peintures "naturelles", c'est à dire des peintures où certaines substances chimiques ont été remplacées par de l'huile de lin, de la caséine ou de la chaux.
- Porter les protections adaptées : masque, lunettes, gants ; et aérer davantage.

Concernant l'aménagement de la chambre du nouveau-né, il est préférable de commencer 3 mois avant la naissance afin d'éliminer l'émission des particules, des composés

organiques volatils (COV) qui peuvent provenir des meubles ou des peintures. La femme enceinte doit éviter de réaliser ces travaux d'aménagement et laisser faire les proches.

Les mesures préventives individuelles sont nombreuses, elles touchent l'ensemble de nos gestes quotidiens. Le pharmacien d'officine se doit d'être un acteur de ces mesures de prévention afin de les promouvoir et conseiller sa patientèle.

# Conclusion

Le corps humain est composé de différents organes devant travailler ensemble. C'est le système endocrinien qui permet son bon fonctionnement. Parmi les fonctions physiologiques régulées par le système endocrinien il y a notamment la mise en place de la puberté. Il a été vu que la mise en place de la puberté commence dès la deuxième partie de la grossesse.

L'âge normal de développement pubertaire selon Tanner et Marshall se situe entre 8 et 13 ans chez la fille. Actuellement, l'âge de mise en place de la puberté avance de façon plus ou moins rapide selon les pays. Ce phénomène touche plus particulièrement les filles. Sur les dernières décennies les différentes études ont montré une avancé de l'âge de la ménarche, de la pubarche et de la thélarche. Récemment en France, une étude a évalué le taux d'incidence à 2,68/10 000 moyenné sur trois années, ce qui équivaut à 1 173 cas par an. Il s'agit donc d'un problème de santé publique.

Les modes de consommation, le stress, le rayonnement ultra-violet, le niveau socio-économique mais également l'environnement ne seraient pas étrangers à l'apparition de ce phénomène. Parmi les facteurs de risque environnementaux il est notamment évoquer le rôle des perturbateurs endocriniens. Les perturbateurs endocriniens possèdent différents mécanismes d'actions, en effet ils peuvent mimer l'action des hormones naturelles, à l'inverse bloquer l'action de ces hormones ou même altérer les concentrations des hormones naturelles.

Les perturbateurs endocriniens sont divisés en deux groupes selon leur origine : les substances naturelles (exemple : hormones stéroïdes naturelles, phytoestrogènes...) et les substances anthropiques (exemples : certains plastifiants, pesticides...).

Les sources d'exposition sont multiples et touchent de nombreux domaines d'activité (produits issus de l'activité industrielle, produits en contact avec l'alimentation, produits d'entretiens, produits cosmétiques, etc...)

De nombreuses études ont étudié le lien entre l'exposition à des perturbateurs endocriniens et différentes pathologies. Selon les données épidémiologiques les perturbateurs endocriniens sont suspectés d'entraîner des troubles des organes reproducteurs chez l'Homme, mais aussi des cancers et des troubles métaboliques.

Durant ce travail, le possible lien entre la puberté précoce chez les filles et les perturbateurs endocriniens a été étudié de manière plus approfondies grâce à l'analyse et l'interprétation de différentes études épidémiologiques (études de cohortes, études cas-témoins et études transversales) réalisées chez l'Homme. Différentes expositions ont été mesurées, il y a notamment des données d'exposition périnatale mais également des données d'exposition pubertaire.

Au total 26 études ont été analysées. Parmi ces études, sans distinctions des substances étudiées, deux études ont trouvé une association inverse, neuf études n'ont pas trouvé d'association et quinze études ont trouvé une association positive pour au moins un des perturbateurs endocriniens étudié.

Cependant, le rôle significatif de ces produits sur l'augmentation des cas de puberté précoce reste à confirmer car même s'il existe de nombreuses études, les données se contredisent quelque soit le perturbateur endocrinien étudié et le moment de mesure de l'exposition.

Il convient de noter qu'il est difficile d'étudier l'implication des perturbateurs endocriniens dans une pathologie car l'Homme est exposé à de multiples perturbateurs endocriniens, il est donc difficile d'étudier le rôle d'un perturbateur endocrinien isolé.

Il est également difficile de mettre en évidence les effets sur l'Homme du fait de l'incertitude entre la période d'exposition et l'apparition de la pathologie. Cependant selon l'hypothèse des origines développementales de la santé et des maladies de l'adulte, l'environnement d'un individu dès les premières phases de la vie (ce qui inclut l'exposition in utero) peut entraîner des conséquences importantes pour la santé au cours des différents stades de sa vie.

L'établissement d'un lien de causalité entre la puberté précoce et un perturbateur endocrinien est également difficile à étudier du fait que le nombre de molécule qualifiée de perturbateur endocrinien ne cesse d'augmenter.

Il est donc indispensable de continuer les études concernant les perturbateurs endocriniens, quelles soient *in vivo*, *in vitro*, des études épidémiologique chez l'Homme mais également sur la faune, afin de déterminer l'impact des perturbateurs endocriniens et permettre de prendre plus facile des décisions vis à vis de ces molécules.

Afin de protéger la population différentes réglementations imposent des valeurs-limites concernant des substances définies comme perturbateur endocrinien. Mais il est également important de mettre en place des gestes de prévention au niveau individuel afin de protéger les populations les plus à risques comme les femmes enceintes, les nouveau-nés, les jeunes enfants et les adolescents.

Même si les perturbateurs endocriniens font parti du débat publique depuis de nombreuses



années, la population générale n'est pas suffisamment informée sur la problématique des perturbateurs endocriniens.

# Bibliographie

- [1] Duval G and Simonot B. Les perturbateurs endocriniens : un enjeu sanitaire pour le xxième siècle. *Air Pur*, 79 :9–17, Avr 2011.
- [2] Quignot N, Barouki R, and Lemazurier E. Perturbation endocrinienne et évaluation du risque pour la reproduction humaine : entre défis scientifiques d’aujourd’hui et enjeux de demain. *Environnement, Risques et Santé*, 10 :454–68, Nov 2011.
- [3] Commission européenne. La commission présente des critères scientifiques permettant d’identifier les perturbateurs endocriniens dans le domaine des pesticides et biocides. [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-16-2152\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-16-2152_fr.htm), Juin 2016. [Consulté le 4 octobre 2016].
- [4] INRS. Dossier : Perturbateurs endocriniens. <http://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/preventions-des-risques.html>, Mai 2016. [Consulté le 4 octobre 2016].
- [5] BioTop. Le système hypothalamohypophysaire. [http://www.bio-top.net/Transmission\\_vie/6\\_determinisme.htm](http://www.bio-top.net/Transmission_vie/6_determinisme.htm), May 2017. [Consulté le 3 octobre 2017].
- [6] Embryologie humaine. Ovogenèse. <http://www.embryology.ch/francais/cgametogen/oogenese04.html>. [Consulté le 3 octobre 2017].
- [7] Guimiot F and Chevrier L. Negative fetal fsh/lh regulation in late pregnancy is associated with declined kisspeptin/kiss1r expression in the tubular hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(12) :E2221–2229, Dec 2012.
- [8] Bouvattier C and Pienkowski C. *Puberté précoce*. Springer, 2014.
- [9] Bouvattier C and Toublanc JE. Puberté féminine normale. *EMC Gynécologie*, 800-A-10 :1–9, 2006.
- [10] Grumabach MM and Styne DM. *Puberty : Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology, and Disorders*. Williams’Textbook of Endocrinology, 2003.
- [11] Schwitzgebel V. Puberté. [http://www.gfmer.ch/Formation\\_Fr/Pdf/Puberte.pdf](http://www.gfmer.ch/Formation_Fr/Pdf/Puberte.pdf), 2004. [Consulté le 10 novembre 2016].

- [12] Dohrn M and Hohlweg W. In proceedings of the second international congress on sex research. edinburgh : Olivier and boyd. pages 436–42, 1931.
- [13] Reiter EO and Grumbach MM. Neuroendocrine control mechanisms and the onset of puberty. *Annu Rev Physiol*, 44 :595–613, 1982.
- [14] Ebling FJP. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction*, 129 :675–83, 2005.
- [15] Papathanasiou A and Hadjiathanasiou C. Precocious puberty. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 3(suppl. 1) :182–187, Jan 2006.
- [16] Strobel A, Isaad T, et al. A leptine missiions mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet*, 18(3) :213–5, Mar 1998.
- [17] Louis GW, Greenwald-Yarnell M, et al. Molecular mapping of the neural pathways linking leptin to the neuroendocrine reproductive axis. *Endocrinology*, 152(6) : 2302–10, Jun 2011.
- [18] Irwig MS, Fraley GS, and Smith JT et al. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of kiss1 encodes peptide ligand of a gprotein coupled receptor. *Nature*, 80 :264–72, 2005.
- [19] Navarro VM, Fernandez-Fernadez R, and Castellano JM et al. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by kiss1 peptide, the endogenous ligand of gpr54. *Physiol*, 561(Pt 2) :379–86, Dec 2004.
- [20] Castellano JM, Navarro VM, and Fernandez-Fernadez R et al. Ontogeny and mechanisms of action for the stimulatory effect of kisspeptine on gonadotropin-releasing hormone system of the rat. *Mol Cell Endocrinol*, 257-258 :75–83, Sep 2006.
- [21] Pinilla L, Aguilar E, and Dieguez C et al. Kisspeptins and reproduction : physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev*, 92(3) :1235–1316, Jul 2012.
- [22] Topaloglu AK, Reimann F, and Guclu M et al. Tac3 and tacr3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for neurokinin b in the central control of reproduction. *Nat Genet*, 41(3) :354–8, Mar 2009.
- [23] Murcia Garcia J, Munoz Hoyos A, and Molina Carballo A et al. Puberty and melatonin. *An Esp Pediatr*, 57(2) :121–26, Aug 2002.
- [24] Bourguignon JP, Jaeken J, and Purnelle G et al. Duality of glutamatergic and gabaergic control control of pulsatele gnrh secretion by rat hypothalamic explant. *J Neuroendocrinol*, 9(3) :1183–99, Mar 1997.

- [25] de Roux N, Genin E, and Carel JC et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the kiss1 derived peptide receptor gpr54. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(19) :10972–6, Sep 2003.
- [26] Ojeda SR, Hill J, and Hill DF et al. The oct-2 pou-domain gene in the neuroendocrine brain : a transcriptional regulator of mammalian puberty. *Endocrinology*, 140(8) :3774–89, Aug 1999.
- [27] Soriano-Guillen L, Barrios V, and Chowen JA et al. Gherkin levels from fetal life through early adulthood : relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *Endocrinology*, 144(1) :30–5, Jan 2004.
- [28] Towne B, Czerwinski SA, and Demerath EW et al. Heritability of age at menarche in girls from the fels longitudinal study. *Am J Phys Anthropol*, 128(1) :210–219, Sep 2005.
- [29] Legouis R, Hardline JP, and Levilliers J et al. The candidate gene for the x-linked kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell*, 67(2) :423–435, Oct 1991.
- [30] Bouligand G, Gherkin C, and Tello JA et al. Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism : a gnrh1 mutation. *N Engl J Med*, 360(26) :2742–8, Jun 2009.
- [31] Ojeda SR, Lomniczi A, and Mastronardi C et al. Minireview : the neuroendocrine regulation of puberty : is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology*, 147(3) :1166–74, Mar 2006.
- [32] Abreu AP, Dauber A, and Macedo DB et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene mkrn3. *New Engl J Med*, 368(26) :2467–75, Jun 2013.
- [33] Buluş AD, Aşci A, and Erkekoglu P et al. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. *Toxicol Mech Methods*, 26(7) :493–500, Sep 2016.
- [34] Copeland W, Shanahan L, and Miller S et al. Outcomes of early pubertal timing in young women : a prospective population-based study. *Am J Psychiatry*, 167(10) :1218–25, Oct 2010.
- [35] Copeland W, Shanahan L, and Miller S et al. Early puberty and adolescent pregnancy : the influence of alcohol use. *Pediatrics*, 116(6) :1451–6, Dec 2005.
- [36] Celio M, Karnik NS, and Steiner H. Early maturation as a risk factor for aggression and delinquency in adolescent girls : A review. *Int J Clin Pract*, 60(10) :1254–62, Oct 2006.

- [37] Johansson T and Ritzén EM. Very long-term follow-up of girls with early and late menarche. *Endocr Dev*, pages 126–36, 2005.
- [38] Burt SA, McGue M, DeMarte JA, Krueger RF, and Iacono WG. Timing of menarche and the origins of conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63(8) :890–6, Aug 2006.
- [39] Mendle J, Turkheimer E, and Emery RE. Detrimental psychological outcomes associated with early pubertal timing in adolescent girls. *Dev Rev*, 27(2) :151–71, Jun 2007.
- [40] Graber JA, Lewinsohn PM, Seeley JR, and Brooks-Gunn J. Is psychopathology associated with the timing of pubertal development? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(12) :1768–76, Dec 1997.
- [41] Neely EK and Crossen SS. Precocious puberty. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 26(5) : 332–8, Oct 2014.
- [42] Susanne C, Bodzsar E, and Bielicki T et al. Changements séculaires de la croissance et du développement en europe. *Antropo*, 0 :71–90, 2001.
- [43] Cabrera SM, Bright GM, Frane JW, Blethen SN, and Lee PA. Age of thelarche and menarche in contemporary us females : a cross-sectional analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 27(1-2), Jan 2014.
- [44] Rubin C, Maisonet M, and Kieszak S et al. Timing of maturation and predictors of menarche in girls enrolled in a contemporary british cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 23(5) :492–504, Sep 2009.
- [45] Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, and Juul A. Recent decline in age at breast development : the copenhagen puberty study. *Pediatrics*, 123(5) : e932–9, May 2009.
- [46] Supornsilchain V, Jantararat C, and Nosoognoen W et al. Increased levels of bisphenol a (bpa) in thai girls with precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 29(11) : 1233–39, Nov 2016.
- [47] Institut de veille sanitaire. Puberté précoce centrale idiopathique. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Reproduction-humaine-et-environnement/Indicateurs-sanitaires-Incidence-et-analyses-epidemiologiques/Puberte-precoce-centrale-idiopathique>, Mai 2017. [Consulté le 16 juin 2017].
- [48] Steingraber S. *The falling age of puberty in US girls : what we know, what we need to know*. Breast Cancer Fund (US), 2007.

- [49] Parent AS, Teilmann G, and Juul A et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity : variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*, 24(5) :668–693, Oct 2003.
- [50] Davison KK, Susman EJ, and Birch LL. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9. *Pediatrics*, 111 :815–21, Apr 2003.
- [51] Lintelmann J, Katayama A, Kurihara N, Shore L, and Wenzel A. Endocrine disruptors in the environment. *Pure Appl. Chem.*, 75 :631–81, Mai 2003.
- [52] Desmots S, Brulez C, and Lemazurier E. Perturbateurs de la fonction endocrinienne et santé : un point non exhaustif sur les connaissances. *Environnement, risques et santé*, 4 :195–204, Mai 2005.
- [53] INSERM. Effets et mécanismes d’action. [www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=24](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=24), 2011. [Consulté le 06 août 2017].
- [54] Nassouri AS, Archambeaud F, and Desaillood R. Endocrine disruptors : echoes of congress of endocrinology in 2012. *Annales d’Endocrinologie*, 73 :S36–S44, 2012.
- [55] Barbier G. Rapport sur les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution. <https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-7651.pdf>, Juil 2011. [Consulté le 11 novembre 2016].
- [56] Soto AM. The change of paradigm of endocrine disrupters. *Medecine et Longevite*, 3(3) :104–107, 2011.
- [57] Munoz de Toro M, Markey CM, and Wadia PR et al. Perinatal exposure to bisphenol-a alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology*, 146(9) :4138–47, Mai 2005.
- [58] Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, and Giudice LC et al. Endocrine-disrupting chemicals : An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*, 30 (4) :293–342, Jun 2009.
- [59] Kalfa N, Paris F, Soyer-Gollibard MO, Daures JP, and Sultan C. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy : a multigenerational national cohort study. *Fertility and sterility*, 95(8) :2574–7, Juin 2011.
- [60] Stouder C and Paoloni-Giacobino A. Transgenerational effects of the endocrine disruptor vinclozolin on the methylation pattern of imprinted genes in the mouse sperm. *Reproduction*, 139(2) :373–9, Feb 2010.
- [61] Briño-Enríquez MA, García-López J, and Cárdenas DB et al. Exposure to endocrine disruptor induces transgenerational epigenetic deregulation of micrnas in primordial germ cells. *PLoS One*, 10(4) :e0124296, Apr 2015.

- [62] Casals-Casas C and Desvergne B. Endocrine disruptors : from endocrine to metabolic disruption. *Annual review of physiology*, 73 :135–62, Dec 2011.
- [63] Delfosse V, Dendele B, and Huet T et al. Synergistic activation of human pregnane x receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. *Nat Commun*, 6 :8089, Sep 2015.
- [64] Multigner L and Kadhel P. Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité. *Archives des maladies professionnelles et de l'environnement*, 69 :710–17, Sept 2008.
- [65] Nef S. Perturbateurs endocriniens, phytoestrogènes et métabolisme. [http://www.sulm.ch/PDF/SML/Handouts\\_Mittwoch/2\\_1-Nef\\_Phytoestrogene.pdf](http://www.sulm.ch/PDF/SML/Handouts_Mittwoch/2_1-Nef_Phytoestrogene.pdf), Juin 2012. [Consulté le 4 octobre 2016].
- [66] Commission européenne. Règlement (ce) n 1126/2007 de la commission. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:255:0014:0017:FR:PDF>, Sept 2007. [Consulté le 6 octobre 2016].
- [67] INSERM. Reproduction et environnement. [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Intro\\_Partie\\_6.html](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Intro_Partie_6.html), 2011. [Consulté le 19 février 2017].
- [68] Corrêa JD Jr, da Silva MR, and da Silva AC et al. Tissue distribution, subcellular localization and endocrine disruption patterns induced by cr and mn in the crab *ucides cordatus*. *Aquat Toxicol*, 73(2) :139–54, Jun 2005.
- [69] Telisman S, Cvitković P, and Jurasović J et al. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect*, 108(1) :45–53, Jan 2000.
- [70] Zhanga L and Wong MH. Environmental mercury contamination in china : Sources and impacts. *Environment International*, 33(1) :108–121, Jan 2007.
- [71] Unité Cancer et Environnement. Perturbateurs endocriniens et risques de cancer. [http://www.cancer-environnement.fr/274-Perturbateurs-endocriniens.ce.aspx#Expositions\\_aux\\_perturbateurs\\_endocriniens](http://www.cancer-environnement.fr/274-Perturbateurs-endocriniens.ce.aspx#Expositions_aux_perturbateurs_endocriniens), Déc 2015. [Consulté le 8 octobre 2016].
- [72] Fenichel P, Brucker-Davis F, and Chevalier N. Perturbateurs endocriniens – reproduction et cancers hormono-dépendants. *La Presse Médicale*, 45(1) :63–72, Déc 2015.
- [73] Chevalier N, Brucker-Davis F, and Lahlou N et al. A negative correlation between insulin-like peptide 3 and bisphenol a in human cord blood suggests an effect of endocrine disruptors on testicular descent during fetal development. *Hum Reprod*, 30(2) :447–53, Feb 2015.

- [74] Ivell R and Hartung S. The molecular basis of cryptorchidism. *Mol Hum Reprod*, 9 (4) :175–81, Apr 2003.
- [75] Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, and Sundheim L. Birth defects among offspring of norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology*, 8(5) :537–44, Sep 1997.
- [76] García-Rodríguez J, García-Martín M, and Nogueras-Ocaña M et al. Exposure to pesticides and cryptorchidism : geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspec*, 104(10) :1090–5, Oct 1996.
- [77] INSERM. Fonction de reproduction et différences entre espèces. [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Chapitre\\_8.html](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Chapitre_8.html), 2011. [Consulté le 7 août 2017].
- [78] Mastroiacovo P, Spagnolo A, and Marni E et al. Birth defects in the seveso area after tcdd contamination. *JAMA*, 259(11) :1668–72, Mar 1988.
- [79] Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, and Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol a, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J*, 51(2) :165–9, Apr 2004.
- [80] Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, and Livadas S et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (pcos) : Elevated serum levels of bisphenol a in women with pcso. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(3) :E480–4, Mar 2011.
- [81] Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, and Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction : a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update*, 11(4) :357–74, Jul-Aug 2005.
- [82] INVS. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en france entre 1980 et 2012. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-ent> [Consulté le 11 août 2017].
- [83] Wang J, Jenkins S, and Lamartiniere CA. Cell proliferation and apoptosis in rat mammary glands following combinational exposure to bisphenol a and genistein. *BMC Cancer*, 14 :379, May 2014.
- [84] Palmer JR, Wise LA, and Hatch EE et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(8) :1509–14, Aug 2006.



- [85] Mauduit C, Florin A, and Amara S et al. Effet à long terme des perturbateurs endocriniens environnementaux sur la fertilité masculine. *Gynécol obstét fertil*, 34 (10) :978–84, Oct 2006.
- [86] Chevalier N, Bouskine A, and Fenichel P. Bisphenol a promotes testicular seminoma cell proliferation through gper/gpr30. *Int J Cancer*, 130(1) :241–2, Jan 2012.
- [87] Multigner L, Ndong JR, and Giusti A et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol*, 28(21) :3457–62, Jul 2010.
- [88] Chevalier N and Fenichel P. Perturbateurs endocriniens : responsabilités dans l’obésité et le diabète de type 2. *EMC-Endocrinologie-Nutrition*, 11(4) :341–6, Nov 2016.
- [89] Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, and Craen M et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to belgium : evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod*, 16(5) :1020–6, May 2001.
- [90] Wolff MS, Britton JA, and Boguski L et al. Environmental exposures and puberty in inner-city girls. *Environ Res*, 107(3) :393–400, Jul 2008.
- [91] Ozen S, Darcan S, and Bayindir P et al. Effects of pesticides used in agriculture on the development of precocious puberty. *Environ Monit Assess*, 184(7) :4223–32, Jul 2012.
- [92] Ouyang F, Perry MJ, and Venners SA et al. Serum ddt, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occup Environ Med*, 62(12) :878–84, Dec 2005.
- [93] Den Hond E, Dhooge W, and Bruckers L et al. Internal exposure to pollutants and sexual maturation in flemish adolescents. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 21(3) : 224–33, May-Jun 2011.
- [94] Adgent MA, Daniels JL, and Rogan WJ et al. Early-life soy exposure and age at menarche. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 26(2) :163–75, Mar 2012.
- [95] Strom BL, Schinnar R, and Ziegler EE et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *JAMA*, 286(7) :807–14, Aug 2001.
- [96] Giampietro PG, Bruno G, and Furcolo G et al. Soy protein formulas in children : no hormonal effects in long-term feeding. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 17(2) :191–6, Feb 2004.
- [97] Vasiliu O, Muttineni J, and Karmaus W. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Hum Reprod*, 19(7) :1506–12, Jul 2004.

- [98] Gladen BC, Ragan NB, and Rogan WJ et al. Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *J Pediatr*, 136(4) :490–6, Apr 2000.
- [99] Leijds MM, Koppe JG, and Olie K et al. Delayed initiation of breast development in girls with higher prenatal dioxin exposure; a longitudinal cohort study. *Chemosphere*, 73(6) :999–1004, Oct 2008.
- [100] Yang CY, Yu ML, and Guo HR et al. The endocrine and reproductive function of the female yucheng adolescents prenatally exposed to pcbs/pcdfs. *Chemosphere*, 61(3) :355–60, Oct 2005.
- [101] Blanck HM, Marcus M, and Tolbert PE et al. Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiology*, 11(6) :641–7, Nov 2000.
- [102] Denham M, Schell LM, and Deane G. Relationship of lead, mercury, mirex, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and polychlorinated biphenyls to timing of menarche among akwesasne mohawk girls. *Pediatrics*, 115(2) :e127–34, Feb 2005.
- [103] Zhang Y, Cao Y, and Shi H et al. Could exposure to phthalates speed up or delay pubertal onset and development? a 1.5-year follow-up of a school-based population. *Environ Int*, 83 :41–9, Oct 2015.
- [104] Warner M, Samuels S, and Mocarelli P et al. Serum dioxin concentrations and age at menarche. *Environ Health Perspect*, 112(13) :1289–92, Sep 2004.
- [105] Tassinari R, Mancini FR, Mantovani A, Busani L, and Maranghi F. Pilot study on the dietary habits and lifestyles of girls with idiopathic precocious puberty from the city of rome : potential impact of exposure to flame retardant polybrominated diphenyl ethers. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 28(11-12) :1369–72, Nov 2015.
- [106] Marks KJ, Hartman TJ, and Taylor EV et al. Exposure to phytoestrogens in utero and age at menarche in a contemporary british cohort. *Environ Res*, 155 :287–93, May 2017.
- [107] Kim J, Kim S, and Huh K et al. High serum isoflavone concentrations are associated with the risk of precocious puberty in korean girls. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 75(6) : 831–5, Dec 2011.
- [108] Massart F, Meucci V, Saggese G, and Soldani G. High growth rate of girls with precocious puberty exposed to estrogenic mycotoxins. *J Pediatr*, 152(5) :690–5, May 2008.

- [109] Deng F, Tao FB, and Liu DY et al. Effects of growth environments and two environmental endocrine disruptors on children with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol*, 166(5) :803–9, May 2012.
- [110] Ozgen IT, Torun E, and Bayraktar-Tanyeri B et al. The relation of urinary bisphenol a with kisspeptin in girls diagnosed with central precocious puberty and premature thelarche. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 29(3) :337–41, Mar 2016.
- [111] Durmaz E, Aşçı A, and Erkekoğlu P et al. Urinary bisphenol a levels in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 6(1) :16–21, 2014.
- [112] Türkyılmaz Z, Karabulut R, Sönmez K, and Can Başaklar A. A striking and frequent cause of premature thelarche in children : Foeniculum vulgare. *J Pediatr Surg*, 43(11) :2109–11, month = Nov., 2008.
- [113] Parent AS, Franssen D, Fudvoye J, Gérard A, and Bourguignon JP. Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control : Revision of human observations and mechanistic insight from rodents. *Front Neuroendocrinol*, 38 :112–36, Jul 2015.
- [114] Faber KA and Hughes CL Jr. Dose-response characteristics of neonatal exposure to genistein on pituitary responsiveness to gonadotropin releasing hormone and volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area (sdn-poa) in postpubertal castrated female rats. *Reprod Toxicol*, 7(1) :35–9, 1993.
- [115] Mueller JK and Heger S. Endocrine disrupting chemicals affect the gonadotropin releasing hormone neuronal network. *Reprod Toxicol*, 44 :73–84, Apr 2014.
- [116] Ceccarelli I, Della Seta D, Fiorenzani P, Farabollini F, and Aloisi AM. Estrogenic chemicals at puberty change eralpha in the hypothalamus of male and female rats. *Neurotoxicol Teratol*, 29(1) :108–15, Jan-Feb 2007.
- [117] Junien D and Simeoni U. L’initiative des 1000 jours de l’oms et l’origine développementale de la santé et des maladies (dohad). [http://www.sf-dohad.fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=136:1-initiative-des-1000-jours-de-l-oms&catid=91&Itemid=582](http://www.sf-dohad.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=136:1-initiative-des-1000-jours-de-l-oms&catid=91&Itemid=582). [Consulté le 10 juillet 2017].
- [118] Ndigo M, Blanc A, and Bourdon O et al. [http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/PDF%202010/Dossier\\_CNHIM\\_XXXI\\_6\\_PUBERTE\\_V6.pdf](http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/PDF%202010/Dossier_CNHIM_XXXI_6_PUBERTE_V6.pdf), 2010. [Consulté le 22 août 2017].
- [119] Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit : Decapeptyl l.p. 3 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (i.m.)

- forme à libération prolongée sur 28 jours. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67699931&typedoc=R>, Jul 2017. [Consulté le 26 août 2017].
- [120] Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit : Gonapeptyl 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringues pré-remplies - résumé des caractéristiques du produit. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68628809&typedoc=R>, Mar 2016. [Consulté le 26 août 2017].
- [121] Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit : Enantone l.p. 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (s.c. ou i.m.) à libération prolongée. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69230270&typedoc=R>, Dec 2016. [Consulté le 26 août 2017].
- [122] Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit : Enantone l.p. 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (sc ou im) à libération prolongée. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63558417&typedoc=R>, Dec 2016. [Consulté le 26 août 2017].
- [123] FDA. Highlights of prescribing information. supprelin la. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/022058s0031b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/022058s0031b1.pdf), Jul 2008. [Consulté le 26 août 2017].



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : ...NOYELLE... Amélie.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 23 | 11 | 2017 à 18 h 15. Amphithéâtre ou salle : Pauling.....  
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ...GLAYE..... Prénom : ...Beatrice.....

- Favorable  
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 11/9/17  
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : ...CUNY..... Prénom : ...Damien.....

- Favorable  
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 11 09 2017  
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable  
 Défavorable

Le Doyen  
  
D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

**Nom : NOYELLE**  
**Prénom : Aurélie**

**Titre de la thèse : Perturbateurs endocriniens et puberté précoce**

**Mots-clés :** perturbateurs endocriniens – système endocrinien – puberté – effets sur la santé – puberté précoce – prise en charge thérapeutique – prévention – conseils officinaux

---

**Résumé :**

Depuis plusieurs décennies, il est observé une augmentation du nombre de cas de puberté précoce. Il s'agit de l'apparition des caractères sexuels secondaires avant l'âge de 8 ans chez la fille et de 9 ans chez les garçons. Différentes raisons de l'avancée de l'âge de la puberté sont évoquées, notamment les perturbateurs endocriniens.

Selon la définition de l'OMS, sont considérés comme perturbateurs endocriniens, toutes « substances ou mélanges exogènes altérant les fonctions du système endocrinien et induisant de ce fait des effets indésirables sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au niveau des (sous)-populations. »

Nous aborderons dans cette thèse les différents organes faisant partis du système endocrinien et l'implication de ce système dans le déclenchement de la puberté. Puis, nous verrons que les perturbateurs endocriniens sont omniprésents dans notre environnement et que leurs impacts sur la santé humaine sont multiples. Nous traiterons particulièrement le possible lien entre la puberté précoce et les perturbateurs endocriniens. Enfin, nous verrons le rôle de conseil du pharmacien d'officine qui se doit de relayer les moyens de prévention à sa patientèle.

---

**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 NACHTEGAELE Aurélie  
Docteur en Pharmacie  
Responsable Pharmacovigilance, MacoPharma