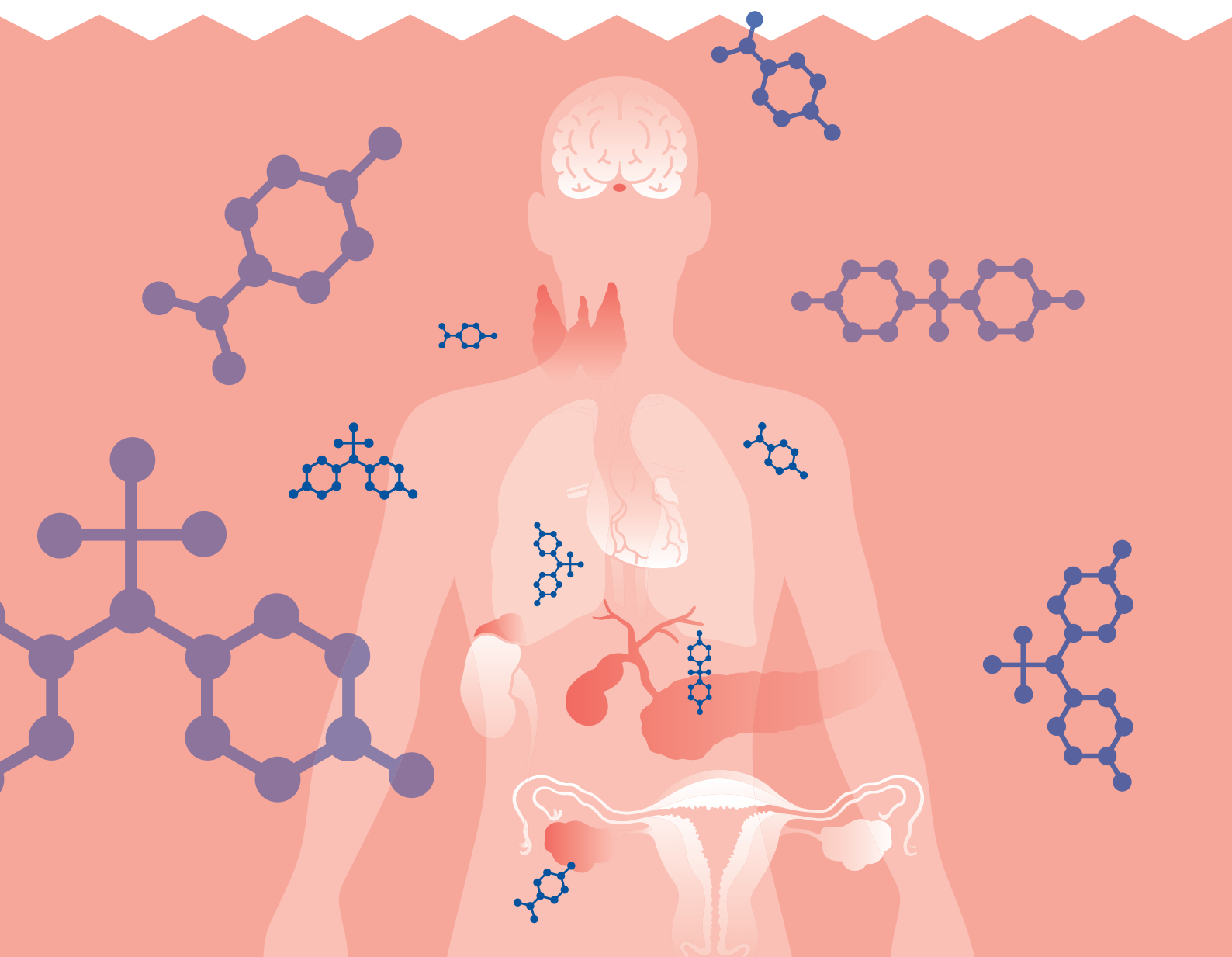


LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (PE)



INFORMATIONS POUR MÉDECINS,
SAGES-FEMMES, PROFESSIONNELS DE SANTÉ
ACCOMPAGNANT LES FUTURS ET JEUNES PARENTS



Dossier réalisé par **Objectif Santé Environnement (OSE)**
avec le soutien de l'Agence Régionale de Santé Nouvelle-Aquitaine

Rédacteurs :

Docteur Laurent Chevallier (Attaché CHRU de Montpellier),
Docteur Nicolas Nocart (Gynécologue Obstétricien),
Ragnar Weissmann (Docteur ès Sciences microbiologie, toxicologie).

Relecture :

Docteur Claire Bouvattier (médecin en endocrinologie pédiatrique,
MCU-PH, université Paris-Saclay et AP-HP)
Docteur Hervé Laborde-Castérot (centre antipoison de Paris, centre Reprotoxif,
AP-HP Nord Université de Paris)
Docteur Fleur Delva (médecin de santé publique, centre Artemis,
CHU de Bordeaux)
Docteur Virginie Migeot (professeur de santé publique, université de Poitiers et
CHU de Poitiers, chef du service santé publique)



Citation :

Ragnar Weissmann, Laurent Chevallier, Nicolas Nocart.
**Les perturbateurs endocriniens. Informations pour médecins, sages-femmes,
professionnels de santé accompagnant les futurs et jeunes parents.**
OSE, ARS N-A, Global Life, 2021/06, 17 p.

LE RÔLE DES MÉDECINS DANS LE CONSEIL VIS À VIS DES PE



Le sujet de PE est entré dans le domaine public et les interrogations de certains patients sont nombreuses. S'il est tout à fait légitime que le débat soit ouvert, l'approche vis-à-vis de ces substances qui interfèrent avec les hormones du corps humain est souvent insuffisamment abordée de manière scientifique, mais volontiers « émotionnelle ». Les réseaux sociaux diffusent une multiplicité d'informations en recourant parfois à des simplifications et raccourcis propres à alimenter des polémiques et des sentiments anxiogènes.

DÉFINITION DE L'OMS :

« Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations » (1).

Le médecin se doit d'avoir une attitude pragmatique vis-à-vis de son patient en délivrant des conseils dépassionnés et ainsi refléter l'état des connaissances scientifiques. Le discours du médecin se doit aussi d'être adapté, à chaque type de prévention concernant l'exposition à un certain nombre de substances chimiques. Les médecins ont déjà, depuis longtemps, mis en place des stratégies de prévention vis-à-vis de multiples microorganismes à type de virus, bactéries, mycoses, etc. D'une hygiène contre « les microbes », il convient désormais de tendre vers une hygiène chimique, et en priorité pour les femmes enceintes, les jeunes enfants, et les jeunes parents. Probablement plus efficace que n'importe quelle campagne d'information, le médecin est capable d'adapter la communication à chacun de ses patients, il a donc un rôle essentiel dans la prévention vis-à-vis des risques chroniques liés aux PE, à condition qu'il ait lui-même les informations nécessaires pour délivrer les messages adaptés de prévention.

LES PE DANS LES POLITIQUES NATIONALES ET RÉGIONALES



La problématique des PE est intégrée dans divers plans d'action nationaux par le biais, entre autres, de la Stratégie Nationale de Santé (SNS, 2018-2022), la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE 2, 2019-2022), du Plan National Santé Environnement (PNSE 4, 2021-2025) et du Plan Santé Travail (PST 3, 2016-2020). Ces derniers sont déclinés au niveau régional (PRSE et PRST) sous la responsabilité de l'Agence Régionale de Santé (ARS), de la préfecture et de la Région. L'objectif est de proposer des mesures permettant d'obtenir un environnement favorable à la santé, notamment vis-à-vis des femmes enceintes et des enfants, ainsi que dans les cadres familiaux et professionnels.

L'ÉMERGENCE PROGRESSIVE DE LA NOTION DE PE



La capacité de certaines substances d'agir sur le fonctionnement du système hormonal est connue depuis les années 1960. Le terme « Perturbateur Endocrinien » commence à être utilisé à partir de 1991 à l'occasion de la conférence de Wingspread, qui a conduit à l'émergence progressive de cette préoccu-

pation environnementale puis de santé publique. Les conséquences sanitaires directes et indirectes de l'exposition des populations aux PE ont été estimées à 157 milliards d'euros par an de coût en matière de santé, soit 1,2 % du PIB en Europe (2) et à 340 milliards de dollars ou 2,33 % du PIB aux États-Unis (3).

Une des substances les plus médiatisées dans le contexte de PE est le bisphénol A (BPA). Inscrite à la liste européenne des Substances Extrêmement Préoccupantes (SVHC) pour ses propriétés reprotoxiques (2016) et PE (2017), le BPA est interdit en Europe dans les biberons depuis 2011 et dans tous les plastiques en contact direct avec les aliments depuis 2015 pour la France et depuis 2018 pour l'Europe. Il s'agit d'une molécule mimant les œstrogènes et créant, lorsqu'elle est absorbée, un « climat » d'hyperœstrogénie propre à favoriser, entre autres, les cancers du sein.

Les principaux effets néfastes sur la santé reproductive du BPA ont fait l'objet de plusieurs études au niveau moléculaire et sur modèle animal. L'exposition in utéro au BPA est suspectée de favoriser diverses complications lors de la grossesse et du développement du fœtus ou de l'enfant : faible poids à la naissance, obésité infantile et diabète type 2 (4), mais également à un risque plus élevé de malformations urogénitales (hypospadias, distance anogénitale réduite, altérations histopathologiques des testicules, etc.) baisse de la qualité de sperme à l'âge adulte (5). D'autres molécules dont certains phtalates semblent agir également de façon proche.

Les médecins utilisent de façon courante des molécules pharmaceutiques modifiant l'homéostasie hormonale, que ce soit par la prescription de la pilule contraceptive, de certains traitements anti-cancéreux comme le tamoxifène par exemple. Le paracétamol, pouvant traverser la barrière placentaire, est lui-même aussi fortement suspecté d'affecter le fonctionnement testiculaire, de provoquer des cryptorchidies et une réduction de la distance anogénitale, selon plusieurs études toxicologiques ainsi que des études réalisées sur modèle animal (6). Certains excipients et dispositifs médicaux sont composés de substances présentant des effets de PE (7). Il faut donc bien distinguer une approche pharmacologique avec des effets, à priori, maîtrisés par la prescription de médicaments et des expositions involontaires et incontrôlées issues de polluants et contaminants environnementaux. Historiquement, il est arrivé que les effets secondaires de certains médicaments n'aient pas été totalement appréhendés. Un des exemples parmi les plus frappants concerne le distilbène R ou diéthylstilbestrol (DES) une molécule « œstrogène-like », prescrite à partir des années 30 et jusque dans les années 70 pour prévenir les fausses-couches (8). Malheureusement, le DES favorise, l'apparition des cancers du sein chez les femmes ayant été traitées et, entre autre le cancer de vagin de filles exposées in utéro (2^o génération) ainsi que chez les petites filles (3^o génération). L'histoire du DES met en évidence, pour la première fois, une perturbation endocrinienne et un risque d'effets transgénérationnel chez l'homme.

VOIES D'EXPOSITION AUX PE



Les populations sont constamment exposées à des cocktails de substances chimiques, dont certaines ont des mécanismes d'action de perturbation endocrinienne, de façon directe (via l'air intérieur, les poussières, etc.) ou indirecte (via la chaîne alimentaire ou l'eau). De nombreux articles et produits de consommation courante contiennent et émettent des PE. Ils sont détectés de façon systématique dans l'urine, le sérum, le lait maternel et le liquide amniotique (9).

ON PEUT DISTINGUER CINQ VOIES DE CONTAMINATION :

→ Voie digestive :

eau, alimentation, emballages et contenants alimentaires, produits pharmaceutiques, etc.

→ Voie respiratoire :

particules, émissions de peintures, matériaux, produits d'entretien, cosmétiques, pesticides, etc.

→ Voie cutanée : produits cosmétiques, pharmaceutiques, pesticides, textiles, etc.

→ Voie parentérale : dispositifs médicaux, etc.

→ Voie fœto-placentaire et l'allaitement

MÉCANISMES D'ACTION DES PE

Les PE peuvent interférer avec la synthèse, le transport, le métabolisme, la fixation, l'action ou l'élimination des hormones naturelles (**Fig. 1**), principalement de trois façons :

En se fixant sur les récepteurs hormonaux et **en imitant** l'action des hormones naturelles (effet mimétique ou agoniste), tout dépendant du degré d'affinité entre le ligand et le récepteur.

En bloquant les récepteurs hormonaux et en empêchant l'action des hormones naturelles (effet antagoniste).

En modulant (altérant ou bloquant) le métabolisme (synthèse, excrétion), la régulation (stockage, libération, sécrétion) ou le transport des hormones.

Un PE peut interagir selon plusieurs mécanismes d'action à la fois en utilisant des voies de signalisation génomique (récepteurs nucléaires) ou membranaires (récepteurs membranaires).

De nombreux PE agissent par les biais de **mécanismes épigénétiques**, c'est-à-dire en modulant le moment et la façon dont les gènes s'expriment dans les tissus sans faire appel à des mutations de l'ADN. Cela implique le plus souvent la méthylation de l'ADN ou le changement de la structure de chromatine par la modification des histones (6 et 10).

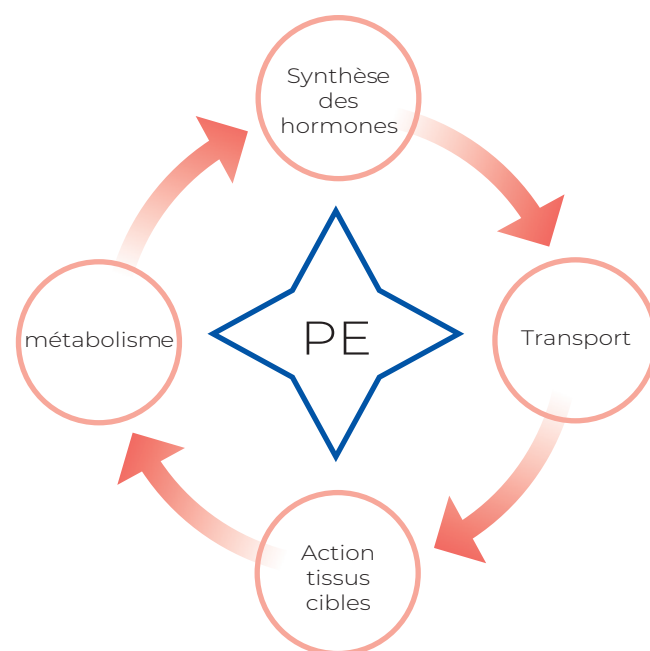


Figure 1 : Mécanismes d'interactions des PE : liaison à des récepteurs cellulaires dans les tissus cibles ou à des protéines de transport dans le sang, perturbation des processus métaboliques et de la synthèse ou dégradation des hormones naturelles

CONTEXTES D'EXPOSITIONS



Deux contextes d'exposition sont à considérer conjointement pour limiter l'imprégnation aux PE :

→ EXPOSITION DOMESTIQUE :

L'exposition est généralement continue voire chronique, souvent avec des expositions multiples à des doses faibles et à des degrés variables.

→ EXPOSITION PROFESSIONNELLE :

L'exposition peut être identifiée avec la possibilité de mettre en place des mesures de protection collective et individuelle. Le code du travail prévoit notamment des dispositions spécifiques pour réduire l'exposition des femmes enceintes et allaitantes aux substances chimiques, qu'elles soient PE ou non, classés mutagènes ou toxiques pour la reproduction.

L'action synergique entre le médecin de travail, le médecin traitant, la sage-femme, le praticien gynécologue-obstétricien s'avère importante lors d'un projet de grossesse, notamment dès la période périconceptionnelle et durant toute la durée de la grossesse. La vigilance doit être renforcée en cas d'antécédents de fausses couches spontanées, mort fœtale in utero et prématurité.

COMPLEXITÉS AUTOUR DES PE ET PRIORITÉS DE PRÉVENTION



→ L'INCERTITUDE SCIENTIFIQUE

Les travaux portant sur les PE et leurs impacts ont pris une importance considérable. Le niveau de preuve est très variable selon les substances incriminées et les études expérimentales se réalisent le plus souvent sur des souris de laboratoire. Chez l'homme, les études comparatives sont dif-

ficiles sans une exposition délibérée d'un groupe témoin indemne et en l'absence des populations non-exposées à de nombreux polluants environnementaux et PE. Les études épidémiologiques sont généralement basées sur des approches de type cohorte mère-enfants et l'utilisation de bioamarqueurs. Mais des conclusions issues d'études épidémiologiques, des données toxicologiques et mécanistiques ont permis de mettre en évidence des associations majeures entre les expositions, par exemple, au chlordécone et au DDT et, respectivement, le risque de survenu de cancer de la prostate et du cancer de sein (11 et 12). Actuellement, des nouvelles méthodes scientifiques et techniques, notamment des approches « omiques » (génomique, métabolomique...), sont en cours d'être incorporées à l'épidémiologie classique pour appréhender de façon plus globale le sujet complexe des PE. Malgré l'insuffisance de données cliniques chez l'humain, les effets sont bien documentés et avérés sur le monde animal pour différentes pathologies induites par les PE, d'où de légitimes recommandations de prévention afin de réduire les risques de troubles de la reproduction et de stérilité, de puberté précoce, d'obésité, de cancers, de diabète de type 2, etc.

→ LES EFFETS À FAIBLE DOSES / DOSE-RÉPONSE NON-MONOTONE

Les PE peuvent occasionner des perturbations du système hormonal à des doses de l'ordre du nanogramme ou picogramme. De plus, certains PE comme le BPA et le phtalate de type Di (2-EthylHexyl) Phtalate (DEHP), suivent des doses-réponses non-monotones (13, 14, 15, 16, 17), dessinant une courbe en « U » ou en « U inversé » (10) avec des effets à faibles doses plus forts qu'à dose moyenne (Fig. 2). Cela s'oppose aux toxiques « classiques » exprimant les effets proportionnels à la dose de la substance absorbée dans l'organisme et suivant une courbe dose-réponse linéaire. Au regard des courbes plus complexes, la variabilité des réponses et la multiplicité des cibles, l'interprétation par certains scientifiques du célèbre principe de Paracelse « c'est la dose qui fait le poison » les conduit à interroger la pertinence d'effet de dose et de toxicité à seuil. S'ils manquent de données épidémiologiques chez l'homme, le mode de fonctionnement des hormones, les différentes études in vitro ainsi que celles réalisées sur modèle animal renforcent la

plausibilité d'effets à faibles doses.

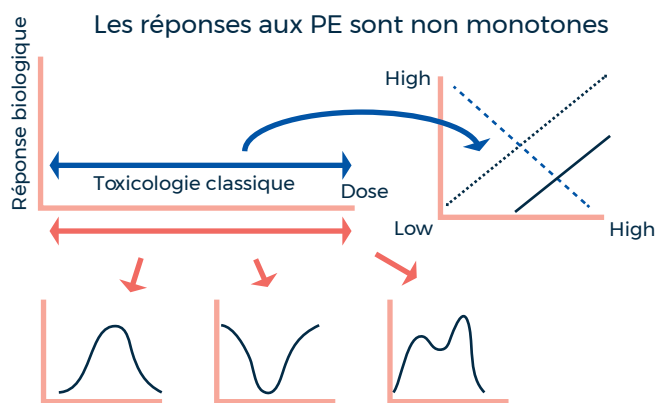


Figure 2 : Dose-réponses non-monotones, exprimées par certains PE (source : diaporama Gilles Nalbone, Directeur de recherche INSERM, avec son aimable autorisation).

→ LE TEMPS DE LATENCE / LA TOXICITÉ DIFFÉRÉE

Contrairement à des produits toxiques « classiques » agissant de façon aiguë ou généralement à assez court terme, les effets d'une exposition à des PE, peuvent ne pas s'exprimer dans l'immédiat mais engendrer des effets qu'après une ou plusieurs dizaines d'années. Ils peuvent se transmettre également de manière transgénérationnelle, comme le cas du distillbène le montre. Les effets peuvent être transmis sans modification du séquençage de l'ADN mais en altérant l'expression des gènes, c'est-à-dire via des mécanismes épigénétiques (18 et 19). Bien que confirmés par les études chez l'animal, ces mécanismes sont compliqués à étudier et encore difficiles à confirmer chez l'homme.

→ LES EFFETS COCKTAILS / LA MULTI-EXPOSITION

Les effets combinés potentiels sur la santé dus à l'exposition à un ensemble de substances agissant comme PE et leurs interactions, sont multipliés d'une manière cumulative ou synergique (6 et 20). Les recherches actuelles s'orientent vers l'évaluation de l'exposome (21), concept prometteur introduit dans le code de la santé publique en 2016 et qui définit « l'ensemble des expositions à des facteurs non génétiques favorisant l'apparition de maladies chroniques, auxquelles un individu est soumis de sa conception in utero à sa mort ». Mais appréhender l'influence sur la santé des multi-expositions à faible dose chez l'homme reste un véritable défi scientifique.

→ LA PÉRIODE D'EXPOSITION / LA FENÊTRE DE VULNÉRABILITÉ

Les effets de PE peuvent être plus importants lors des périodes de vie à vulnérabilité accrue : période prénatale, périnatale, petite enfance, l'adolescence et la puberté. Une exposition durant le développement fœtal (Fig. 3), même courte et ciblée, conditionnerait la santé de l'individu et l'apparition de maladies durant le reste de sa vie et celle des générations suivantes (22) via des mécanismes épigénétiques (« programmation fœtale »). C'est le « concept d'origines développementales de la santé et des maladies », appelé l'hypothèse de DOHaD, (23). L'impact négatif des substances se manifeste aussi par des expositions de la mère, mais également du père, avant la conception (22).

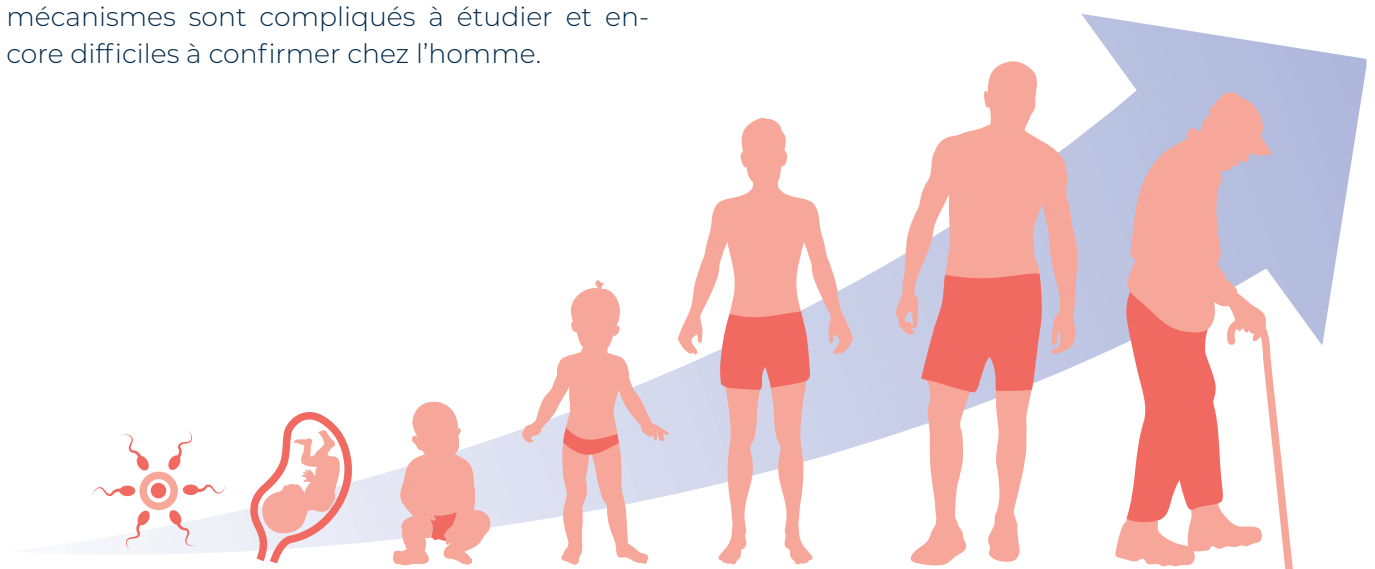


Fig 3 : L'environnement in utero conditionne la santé et le bien-être de l'individu tout au long de sa vie (Concept de DOHaD, origines développementales de la santé et des maladies)

LES PRIORITÉS :

Dans la pratique quotidienne tout doit être mis en œuvre pour limiter l'exposition et par conséquent l'imprégnation aux perturbateurs endocriniens et en priorité pour :

→ Les femmes enceintes et les jeunes enfants < 3 ans

Durant la grossesse et principalement durant les trois premiers mois, le futur enfant est en pleine phase de croissance allant d'une seule cellule à l'organisme complet. De nombreux processus de développement, notamment cérébraux, dépendent des régulations hormonales (hormones thyroïdiennes par exemple) rendant cette période de vie particulièrement sensible aux PE. De plus, l'expression génétique pourrait être modifiée de manière durable. Il est donc indispensable que la femme enceinte soit le plus possible à l'abri de toute pollution et contamination, idéalement dès le désir de grossesse. Les gestes de prévention sont à prolonger durant la petite enfance, selon le concept des « 1000 premiers jours » (voir encadré).

→ Les adolescents à la puberté

La puberté, période de profondes modifications hormonales, peut être influencée par l'exposition aux PE.

→ Les personnes polymédiquées

→ Les personnes prenant plusieurs médicaments peuvent voir leur métabolisme modifié par la présence de perturbateurs endocriniens, soit dans le sens d'une plus grande toxicité des médicaments prescrits soit d'une moindre efficacité.

LES « 1000 PREMIERS JOURS » – FENÊTRE D'OPPORTUNITÉ UNIQUE

La sensibilité particulière du fœtus et du jeune enfant, ainsi que l'importance de cette période pour construire le capital santé durant toute la vie, ont conduit l'OMS à développer le concept des « 1000 Jours Pour La Santé » (<https://thousanddays.org/>).

Plus l'intervention est précoce, plus elle est efficace pour optimiser le capital santé (24). La période des 1000 jours (Fig. 4) qui s'écoulent entre le début d'une grossesse et le deuxième anniversaire de l'enfant, doit donc être une période stratégique en termes de prévention en matière de santé publique (25 et 26).

Santé Publique France a saisi cet enjeu essentiel d'accompagner les futurs et jeunes parents en leur proposant un site d'information « Agir pour bébé » (<https://www.agir-pour-bebe.fr/>).

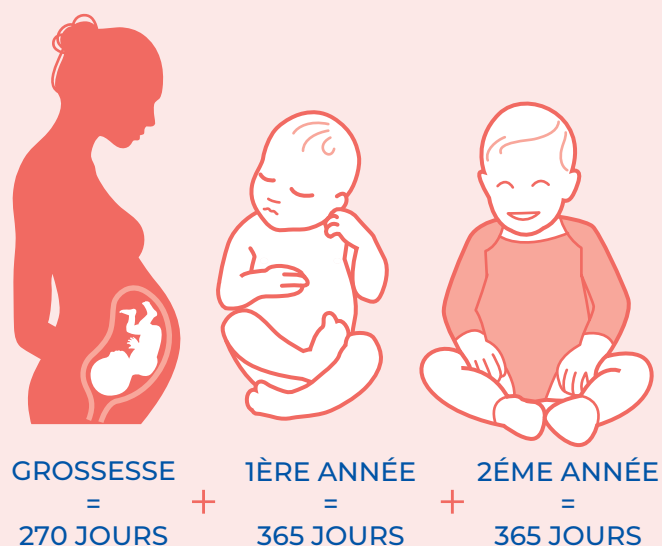


Fig 4 : La période des 1000 jours

LES PATHOLOGIES ASSOCIÉES AUX PE



Les connaissances scientifiques actuelles indiquent que l'exposition à des substances chimiques, en particulier l'exposition précoce, pourrait être impliquée dans l'augmentation récente de maladies non-transmissibles (MNT) au niveau mondial. Le Tableau 1 synthétise certains des effets reconnus ou suspectés des PE sur la santé. De plus en plus de données probantes sur la force de l'association entre pathologies et l'exposition aux PE chez l'humain sont disponibles (27). Une synthèse des données actuelles est disponible dans le rapport rédigé pour l'Assemblée Nationale (10).

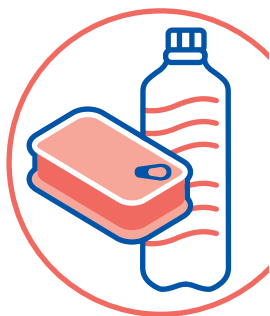
Tableau 1 : Pathologies ou troubles reconnus ou suspectés d'être associés aux PE

Santé reproductive / troubles génitaux	Cancers hormono-dépendants	Troubles métaboliques
► Chez l'homme : cryptorchidies, hypospadias, qualité de sperme, fertilité (altération et / ou baisse), cancers ► Chez la femme : puberté précoce, endométriose, ovaires polykystiques, fertilité, cancers	► Cancer des ovaires ► Cancer des testicules ► Cancer de la prostate ► Cancer du sein	► Obésité / BMI ► Diabète Type 2
Effets sur le système cardio-vasculaire	Atteinte du système neuropsychique	Autres effets
► Pathologies coronariennes ► Hypertension, pression artérielle	► Déficit cognitif, baisse de QI ► Déficit d'attention, hyperactivité ► Autisme ► Alzheimer, Parkinson	► Asthme ► Désordre immunitaire ► Perturbations du système hormonal thyroïdien

ZOOM SUR HUIT FAMILLES DE PE DE L'ENVIRONNEMENT QUOTIDIEN



Sont cités ci-dessous certaines familles des PE les plus étudiées et les plus courantes de notre environnement familial et leurs effets reconnus ou suspectés sur la santé.



BISPHÉNOLS

L'activité oestrogénomimétique du Bisphénol A (BPA) a été mise en évidence dans les années 1930 au cours de la recherche d'oestrogènes de synthèse, mais le BPA ne fut jamais utilisé comme tel due à sa plus faible activité oestrogénique et la découverte d'une molécule de structure proche, le distilbène (DES). Le BPA est interdit en France depuis 2015 dans tous les contenants destinés au contact alimentaire direct. Mais la mention «sans BPA» ne signifie pas sans bisphénols. Il est souvent substitué par le bisphénol S (BPS) ou le bisphénol F (BPF) de structure très proche chimiquement.

Où les trouve-t-on ?

Ils sont utilisés comme durcisseurs dans la fabrication de plastiques à base de polycarbonate et résines époxy et ils entrent dans la composition de certains emballages alimentaires, boîtes de conserve et canettes, vaisselle, bonbonnes d'eau, tickets de caisse, revêtements en plastique, matériaux de bricolage et de construction etc.). L'alimentation est une source majeure d'exposition aux PE en raison de la migration de molécules des emballages et contenants vers les contenus.

Effets sur la santé

Le BPA a été le premier perturbateur endocrinien reconnu par l'Europe qui affecte les hormones sexuelles et la thyroïde. Le niveau de preuve chez l'homme est suffisant pour parler d'une association fort probable entre l'exposition au bisphénol et l'obésité, l'anxiété et l'hyperactivité. On observe également des effets sur la performance cognitive et la fonction cardiaque, ainsi qu'une susceptibilité plus élevée aux cancers de la prostate et du sein (6). Les effets œstrogéniques du BPS apparaissent expérimentalement comparables, voire supérieurs à ceux du BPA (10) et celle-ci pourrait avoir une persistance dans l'organisme 3,5 fois plus longue que le BPA (28).



PHTALATES

Tous les phtalates ne sont pas à considérer de la même manière sur le plan toxicologique (phtalates à chaîne courte, à chaîne moyenne ou à chaîne longue) et certains sont déjà interdits ou d'utilisation restreinte (<0,1%) en Europe dans les biens de consommation courante, notamment le Di(2-EthylHexyl) Phtalate (DEHP), Benzyle Butyle Phtalate (BBP), DiButyl Phthalate (DBP), et DiIsoButyl Phthalate (DIBP).

Où les trouve-t-on ?

Ils sont destinés à assouplir les plastiques, notamment le PVC, fluidifier les peintures et les encres d'imprimerie, ou fixer les parfums. On les trouve dans divers matériaux de bricolage et de construction, des cosmétiques et produits de soins corporels, des textiles, films alimentaires, jouets en PVC souple et dans certains dispositifs médicaux. Comme ils ne sont pas liés chimiquement avec leur support mais simplement dissous, ils ont une tendance à la longue à se volatiliser dans l'air ambiant et à se retrouver adsorbés dans les poussières domestiques. Ils se libèrent aussi au contact avec des aliments gras (migration à partir des emballages).

Effets sur la santé

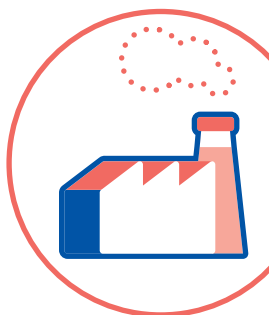
Les effets néfastes sur la fertilité et le développement fœtal sont les préoccupations principales. La majorité des données disponibles concerne le DEHP, qui a été associé à des perturbations du fonctionnement de la thyroïde, une baisse du QI, des cryptorchidies et des effets sur la fonction testiculaire (6). D'autres phtalates, notamment le DBP, ont également été associés aux perturbations de l'axe thyroïdien (29).



COMPOSÉS PERFLUORÉS (PFC)

Les PFC constituent une vaste famille de composés. Le PFOS (acide de perfluoro-octane) et le PFOA (perfluoro-octane sulfonate), sont des « Polluants Organiques Persistants » (POPs), toxiques et bioaccumulables et fortement répandus dans l'environnement. Le PFOS est interdit en UE pour certains usages depuis 2006 et des restrictions d'utilisation sont en cours d'être édictées pour le PFOA et les PFOS. Certains fabricants ont arrêté leur utilisation. Cependant, ils sont souvent remplacés par des variantes à chaînes de carbones plus courtes (PFBS, PFHxA ...) très stables avec des effets sanitaires et environnementaux encore mal connus.

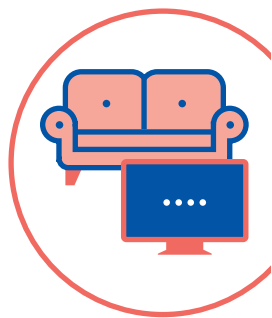
Où les trouve-t-on ?	Ils sont utilisés depuis la fin des années 1940 pour leur résistance à la friction, à la chaleur et pour leurs propriétés hydrophobes et lipophobes. L'exposition de la population est généralisée (alimentation, eau, air, poussière). On les trouve dans des ustensiles de cuisine anti-adhésifs (certaines poêles), des textiles et emballages imperméabilisés (cartons de pizza, etc.), des mousses anti-incendie, des protections anti taches et certains cosmétiques.
Effets sur la santé	Le PFOA et le PFOS sont classés toxiques pour la reproduction en Europe. Ils ont été associés, notamment, à des effets sur la croissance et la fonction thyroïdienne. Le PFOA est également incriminé dans l'émergence des cancers des testicules et des reins (6). Leurs effets sur le taux des hormones thyroïdiennes pendant la grossesse et la petite enfance sont bien documentés (30).



POLYCHLOROBIPHÉNYLES (PCB)

Les PCB sont une grande famille de composés aromatiques organochlorés issus de l'industrie. Faiblement biodégradables, avec une longue durée de vie, ils sont classés comme « Polluants Organiques Persistants » (POPs). En raison de leur grande stabilité chimique et physique et de leur caractère rémanent et lipophile, ils s'accumulent dans la chaîne alimentaire et sont bioaccumulables. Ils sont encore présents dans l'environnement mais leur concentration est heureusement en fort déclin. et environnementaux encore mal connus.

Où les trouve-t-on ?	Les PCB (parfois appelés pyralènes) ont été utilisés entre 1930 et 1970 comme lubrifiants dans la fabrication de transformateurs électriques et condensateurs, comme isolants et fluides caloporteurs, également comme adjuvants dans les adhésifs, mastics d'étanchéité, peintures, vernis, huiles, papiers carbonés, encres. Bien qu'interdits en France depuis 1987, ils sont toujours présents dans l'air, les sols, les tissus et liquides biologiques (sang, lait maternel, ...) et les aliments riches en graisses tels que certains poissons. Ils peuvent encore être émis par des joints d'étanchéité utilisés jusqu'au milieu des années 1970 et toujours en place dans les bâtiments, ou en tant que sous-produits de la fabrication de pigments. Des « PCB de type dioxine », peuvent être dégagés dans certaines conditions, aux cours de processus de combustion (incinération, feux domestiques, etc.).
Effets sur la santé	L'impact des PCB sur la croissance et le développement est bien documenté. Ils sont associés à des perturbations de fonctionnement de la thyroïde, une baisse du QI et également une baisse de fertilité (6). L'exposition prénatale aux PCB (produits animaliers gras contaminés) a été associée à des effets délétères entraînant un dysfonctionnement thyroïdien, avec un indice de masse corporelle (IMC) élevé. Des déficits cognitifs, de l'autisme, ou des troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ont également été observés (31).



RETARDATEURS DE FLAMME (RDF)

Les RDF sont une grande famille de composés (bromés, chlorés, phosphorés) utilisés depuis les années 1970, en remplacement des PCB, pour éviter les risques d'embrasement trop rapide en cas d'incendie. Les retardateurs de flamme bromés (RFB), bioaccumulables, sont classés comme « Polluants Organiques Persistants » (POPs). D'après le rapport de l'ANSES (2015), les PBDE (polybromodiphényléthers), ignifugeants les plus utilisés, sont des perturbateurs endocriniens, qui ont des effets neurotoxiques mis en évidence chez la femme enceinte. Les RFB sont fréquemment remplacés par des retardateurs de flamme organophosphorés (RFP) dont on connaît mal leur impact sur la santé (32) alors que les études montrent déjà leur présence dans les différents compartiments de l'environnement. Mais certains RDF ont été bannis en Europe, et certains labels écologiques limitent l'utilisation des RFB.

Où les trouve-t-on ?	Ils sont présents dans divers tissus et textiles, mobilier rembourré domestique et professionnel, matériaux de construction comme les mousses d'isolation et appareils électriques (télévision, ordinateurs). Ils peuvent se libérer dans les logements et bureaux plus en moins vite en fonction des matériaux. Ils sont ainsi présents à des concentrations variables dans la poussière domestique et professionnelle (33), ce qui implique une potentielle exposition chronique. L'ingestion de poussière par contact main/bouche serait une voie d'exposition importante chez les enfants. Le projet de recherche EMIFLAME, lancé par l'ANSES, en cours depuis 2018, vise à mieux comprendre l'exposition aux RDF liés aux émissions de meubles et literies. Mais les RDF sont également présents dans certains aliments, principalement d'origine animale, le sang humain, le lait maternel, les tissus graisseux.
Effets sur la santé	Les retardateurs de flamme bromés (PBDE) ont été associés à une baisse du QI, un risque plus élevé de déficit d'attention, ainsi que des perturbations thyroïdiennes (6). Les retardateurs de flamme phosphorés ont été également associés à une perturbation de l'homéostasie de la fonction thyroïdienne et une baisse de fertilité chez l'homme (6). L'Agence européenne des produits chimiques (34) a identifié un risque d'exposition des enfants à 3 retardateurs de flamme phosphorés, potentiellement cancérigènes et reprotoxiques (TCEP, TCPP, TDCP) pouvant être présent dans les mousses de polyuréthane souples (PUR), des articles de puériculture et des meubles rembourrés.



PESTICIDES

Insecticides, herbicides, fongicides, tous les pesticides ne sont pas à considérer de la même manière. Les organochlorés tels que le DDT, classés comme POPs, sont aujourd'hui pour la plupart interdits d'emploi. Les critères pour l'identification des perturbateurs endocriniens en Europe ont été à ce jour appliqués exclusivement dans le contexte du règlement sur les produits phytosanitaires et du règlement sur les produits biocides. L'ECHA (Agence Européenne des produits Chimiques) a classé plus d'une dizaine de pesticides comme ayant des propriétés perturbant le système endocrinien à ce jour. D'autres intégreront cette liste.

Où les trouve-t-on ?	Le DDT, molécule la plus emblématique, a une rémanence dans les sols. On en trouve ainsi toujours des traces dans l'environnement et dans divers aliments, mais essentiellement d'importation. Des pesticides se trouvent également dans l'environnement domestique via l'utilisation des pesticides ménagers destinés à éliminer les nuisibles (insectes, acariens, rongeurs, etc.), à traiter les plantes (insectes, champignons, mauvaises herbes) et les parasites des animaux de compagnie (puces, poux, tiques...). L'étude Pesti'home de l'ANSES (2019) met en évidence que 75% des ménages ont utilisé au moins un produit pesticide dans les 12 mois précédant la date de l'enquête. L'étude PELAGIE constate que 83% des femmes utilisent des pesticides pendant leur grossesse, notamment des pyréthrinoides.
----------------------	--

	Ces insecticides ont été mesurés chez près de la totalité des femmes enceintes dans l'étude cohorte ELFE.
Effets sur la santé	La période critique d'exposition aux pesticides se situe dans les trois premiers mois de grossesse et ceux qui la précèdent, selon l'expertise collective d'INSERM « pesticides et santé » (35). Certains pesticides perturbent l'homéostasie de la fonction thyroïdienne et du cycle menstruel. Ils favoriseraient certains cancers du sein et provoqueraient des avortements spontanés (6). Les pesticides organophosphorés ont été associés à des effets sur le développement neurologique, une baisse du QI et auraient un impact sur l'épaisseur du cortex (6).



CONSERVATEURS

Parmi les conservateurs les plus connus, on trouve les parabènes. Ceux-ci, dont l'usage est limité pour certains produits, sont souvent substitués par des molécules « alternatives » mais parfois fortement allergisantes comme les isothiazolinones.

Où les trouve-t-on ?	Ils sont utilisés dans certaines préparations cuisinées (sauces, crèmes...) et des cosmétiques. Les médicaments sont une autre source possibles (36). L'emploi de certains parabènes a été interdit ou limité, notamment le butyl et le propylparabène. Le triclosan, un autre antibactérien, est de nos jours d'utilisation très réglementée en Europe et son usage limité dans les cosmétiques. Certains dentifrices et bains de bouche en renferment encore, sa présence est mentionnée sur l'étiquette.
Effets sur la santé	Les parabènes sont associés à des effets œstrogéniques et anti-androgéniques. Ils pourraient impacter la fécondité et altérer le fonctionnement thyroïdien selon des études expérimentales (6). Le triclosan a été associé à un Indice de Masse Corporel (IMC) élevé, ainsi qu'à des effets neuropsychologiques (6). Un niveau d'imprégnation élevé de triclosan a été associé à des taux des hormones thyroïdiens abaissés (37).



ISOFLAVONES DE SOJA

L'exposition de la population française aux isoflavones, notamment à la génistéine et à la daidzéine, était jusqu'à présent négligeable. Actuellement elle l'est plus liée au changement des habitudes alimentaires (végétarisme et véganisme) et à certains modes de préparations culinaires.

Où les trouve-t-on ?	Il s'agit de substances naturelles présents exclusivement dans les légumineuses telles que le soja. On les trouve dans de nombreux produits se substituant à la viande (tofus, galettes ou steaks, boulettes diverses, certaines charcuteries).
Effets sur la santé	Les effets phytoœstrogéniques peuvent aller jusqu'à prolonger le cycle menstruel chez des grandes consommatrices (>50 mg/j) de soja (38), mais l'impact est peu documenté chez les personnes à la consommation modérée. Chez les femmes enceintes, la consommation excessive de soja pourrait entraîner la naissance de bébés de faible poids et des durées de gestation plus courte. Attention à l'étiquetage parfois peu clair de certains compléments alimentaires.

INTÉGRER LES ENJEUX AUTOUR DES PE DANS LA PRATIQUE MÉDICALE



Il est essentiel de prendre en compte l'impact possible des PE dans les observations médicales. Contrairement à d'autres substances comme les irritants respiratoires, allergènes, ou substances ayant une toxicité rénale, il n'est pas possible de caractériser des PE avec une symptomatologie clairement déterminée mais la suspecter. Le médecin doit être conscient de la multiplicité des niveaux d'actions possibles des PE et de la variété de réponses biologiques pouvant être engendrée, en particulier, en fonction des fenêtres d'exposition.

Le site « ED Lists » (<http://www.edlists.org/>) répertorie la liste de substances reconnues PE par la réglementation européenne et ceux en cours d'évaluation. L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail) est chargée d'élaborer pour 2021 une méthodologie de priorisation et de catégorisation des substances permettant de discriminer les PE « avérés », « présumés » ou « suspectés » au même titre que les substances cancérogènes, et, à moyen terme, de produire des valeurs de référence sanitaires et des valeurs critiques d'imprégnation biologique. Compte tenu de la complexité des mécanismes des PE, il semble illusoire pour les prochaines années d'espérer une réglementation suffisamment protectrice ce qui n'empêche pas de prendre des mesures de prévention et de précaution générales vis-à-vis des patients.

Le rôle du médecin comme référent scientifique est essentiel. Il doit agir en fonction des données scientifiques disponibles et relayer des informations fiables. Les médecins peuvent s'informer auprès de sources dont l'ANSES et l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale). En Nouvelle-Aquitaine, il existe des formations de qualité pour les médecins sur le sujet de la santé environnementale et les PE, par exemple un Diplôme Inter-Université (DIU) en enseignement mixte consacré à la Santé Environnementale (Universités de Bordeaux, Poitiers et Limoges), un MOOC santé environnementale (Universités de Bordeaux et Poitiers, ARS, URPS des médecins et pharmaciens), et un catalogue des formations initiales et continues en santé-environnement (39). Le centre ARTEMIS (Aquitaine Reproduction Enfance Maternité et Impact en Santé environnement), créé au CHU de Bordeaux en partenariat avec l'ARS et l'ANSES, vient en appui des professionnels de santé pour l'évaluation des expositions environnementales chez des patients présentant des troubles de la fertilité, des pathologies de la grossesse et des malformations congénitales. L'EHESP, l'Ecole des Hautes Études en Santé Publique, propose une formation courte (6 heures) en e-Learning sur les thèmes des perturbateurs endocriniens et du risque chimique autour de la périnatalité et la petite enfance.

LES ÉTUDES D'IMPRÉGNATION DE LA POPULATION



En France, plusieurs cohortes ont été réalisées pour étudier l'imprégnation de la population et les effets des PE sur la santé. Pour permettre de mieux relier les expositions aux effets sur la santé (effet causal), il est nécessaire de renforcer ces études de bio-surveillance et d'améliorer les techniques de mesure et d'analyse.

Quelques conclusions de quatre cohortes principales :

➔ **ELFE** - Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance : près de la totalité des femmes enceintes est imprégnée de bisphénol A, parabènes, phtalates, PCB, retardateurs de flamme bromés, composés perfluorés, pyréthrinoides.

→ **EDEN** - Étude sur les déterminants pré et post natals précoces du développement psychomoteur et de la santé de l'Enfant : les taux d'imprégnation des femmes enceintes sont très élevés pour le triclosan et la benzophénone-3.

→ **PELAGIE** - Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance : 91 à 100 % des femmes sont exposées à l'éther de glycols à travers les produits d'entretien et cosmétiques (risques de malformations) et 83% des femmes utilisent des pesticides domestiques pendant leur grossesse.

→ **ESTEBAN** - Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition : l'ensemble de la population française est imprégné de bisphénols (A, F et S), de phtalates, de parabènes, d'éthers de glycol, de retardateurs de flamme et de composés perfluorés. Les enfants sont encore davantage impactés.

RELAYER LES INFORMATIONS AUPRÈS DES PATIENTS



Le médecin doit privilégier les conseils pragmatiques et compréhensibles pour réduire l'exposition aux PE des patients. Il existe des gestes simples et efficaces permettant de limiter l'imprégnation de certains polluants : consommer bio, éviter certains produits d'entretien, comprendre la lecture des étiquettes...

L'étude HERMOSA (40) menée sur 100 adolescents démontre que l'utilisation de cosmétiques sans parabènes, sans phtalates, sans triclosan et sans benzophénone-3, contaminants ayant une demi-vie courte, permet une diminution significative des concentrations urinaires pour ces polluants dès les premiers jours. L'étude Estéban a également permis d'établir des associations entre taux d'imprégnations, comportements et l'utilisation de certains produits de consommation courante, notamment :

→ **Cosmétiques** : l'utilisation de produits cosmétiques et de soins augmente les niveaux d'imprégnation des parabènes et des éthers de glycol.

→ **Emballages alimentaires** : les taux élevés en bisphénol S et bisphénol F sont associés à l'achat et à la consommation de certains aliments emballés industriellement.

→ **Produits ménagers et jeux** : les enfants présentent des niveaux d'imprégnation plus élevés, vraisemblablement due aux contacts cutanés et de type « main-bouche » avec des produits du quotidien (jouets, peintures...), à leur plus forte exposition aux poussières domestiques et/ou à un poids corporel proportionnellement plus faible que chez l'adulte.

→ **Air intérieur** : plus le logement est aéré, plus les niveaux d'imprégnation de perfluorés, de retardateurs de flamme bromés et de bisphénols sont bas.

Les stratégies de prévention, même limitées, permettent de réduire le risque. Le médecin peut apporter des conseils simples aux futurs et jeunes parents en s'appuyant sur des nombreuses ressources pédagogiques et pratiques, par exemple :

→ La Fiche Repère « Perturbateurs endocriniens » : (<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Environnement/Perturbateurs-endocriniens>) de l'Institut National du Cancer (INCA).

→ Le site institutionnel de référence en promotion de la santé périnatale de Santé Publique France « agir pour bébé » (<https://www.agir-pour-bebe.fr/>)

→ Les vidéos de sensibilisation à diffuser dans les salles d'attente (<https://bit.ly/2JO4SVK>) développé avec le soutien de l'Agence Régionale de Santé Nouvelle-Aquitaine (ARS N-A)

- ➔ Le flyer « les bons gestes à adopter pour un enfant » et nombreuses ressources en ligne sur le site internet de l'ARS N-A dédiée à la « Stratégie régionale en santé environnementale autour de la petite enfance » (<https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/strategie-regionale-en-sante-environnementale-autour-de-la-petite-enfance>)
- ➔ Le projet fédératif hospitalo-universitaire du CHRU de Lille dédié aux 1 000 premiers jours (<https://1000journspourlasante.fr/>)
- ➔ Le « Guide à l'usage des médecins libéraux : Comment protéger mes patients de la contamination chimique & des perturbateurs endocriniens » publié par l'URPS ML PACA (<https://www.urps-ml-paca.org>)

BIBLIOGRAPHIE

1. Damstra T., Barlow S. et al. (2013). Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors, in *State of the Science of Endocrine disrupting chemicals 2012*, WHO, pp.11-32.
2. Trasande L., Zoeller R.T. et al. (2015). Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 100, pp.1245-55.
3. Attina T. M., Hauser R. et al. (2016). Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: a population-based disease burden and cost analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*.
4. Filardi T., Panimolle, F. et al. (2020). Bisphenol A and Phthalates in Diet: An Emerging Link with Pregnancy Complications. *Nutrients* 12 : 525.
5. Pallotti F., Pelloni M. et al. (2020). Mechanisms of Testicular Disruption from Exposure to Bisphenol A and Phthalates. *J Clin Med.* 9(2):471.
6. Demeneix B. & Slama R. (2019). *Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection*. Policy Department for Citizens' Rights and Constitutional Affairs, Directorate General for Internal Policies of the Union.
7. Genco M., Anderson-Shaw L., Sargis R.M. (2020). Unwitting Accomplices: Endocrine Disruptors Confounding Clinical Care. *J Clin Endocrinol Metab.* 105(10):1-6
8. Fénelon P., Brucker-Davis F. et Chevalier N. (2015). The history of Diethylstilbestrol (DES) told to grandchildren—the transgenerational effect, in *Annales d'endocrinologie* 76, pp.253-259.
9. Faniband M., Lindh C.H., Jonsson B.A. (2014). Human biological monitoring of suspected endocrine-disrupting compounds. *Asian J Androl.* 16(1), pp. 5-16.
10. Pitollat C. & Rosssi (2019). Les perturbateurs endocriniens présents dans les contenants plastiques, Assemblée nationale. Rapport d'information N° 2483.
11. Cohn B.A., La Merrill M. et al. (2015). DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 100(8), pp. 2865-72.
12. INSERM (2019). Expertise collective : Exposition aux pesticides et au chlordécone. Risque de survenue d'un cancer de la prostate.
13. Do R. P., Stahlhut R. W. et al. (2012). Non-monotonic dose effects of in utero exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on testicular and serum testosterone and anogenital distance in male mouse fetuses. *Reproductive toxicology* (Elmsford, N.Y.) 34(4), pp.614-621.
14. Lagarde F. et al., 2015. Nonmonotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment, *Environ Health* 14, p.13.
15. Hill, C.E., Myers, J.P., & Vandenberg, L.N. (2018). Nonmonotonic Dose-Response Curves Occur in Dose Ranges That Are Relevant to Regulatory Decision-Making. Dose-response : a publication of International Hormesis Society 16(3).
16. NTP - National Toxicology Program (2018). Draft research report on the CLARITY-BPA core study: a perinatal and chronic extended-dose-range study of bisphenol A in rats.
17. Montévil M., Acevedo N. et al. (2020). A Combined Morphometric and Statistical Approach to Assess Nonmonotonicity in the Developing Mammary Gland of Rats in the CLARITY-BPA Study. *Env Health Persp* 128 (5).
18. Moore, D.S. (2015). *The Developing Genome: An Introduction to Behavioral Epigenetics*. New York: Oxford University Press.
19. Skinner M.K. et al. (2011). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Reprod.toxicol.* 31(3), pp. 337-43.
20. Kortenkamp A. (2014). « Low dose mixture effects of endocrine disruptors and their implications for regulatory thresholds in chemical risk assessment », *Curr. Opin. Pharmacol.* 19, pp.105-111
21. Vrijheid M., Slama R. et al. (2014). The human early-life exposome (HELIX): project rationale and design. *Environ Health Perspect.* 122, pp. 535-544.
22. Chavatte-Palmer P., Vialard F. et al. (2016). DOHaD and

pre- or peri-conceptual programming. *Médecine Sciences*, 32 (1), pp.57-65.

23 Barouki, R., Gluckman P.D. et al. (2012). Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health. *Environ Health* 11, p.42.

24. Hanson M.A., Gluckman P.D. (2014). Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology ? *Physiol Rev*. 94(4), pp.1027-76.

25. CIS, 2018, Comité interministériel de la santé : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_de_sante_publique__psnp.pdf

26. Moore T.G., Arefadib N. et al. (2017). The First Thousand Days: An Evidence Paper. Parkville, Victoria; Centre for Community Child Health, Murdoch Children's Research Institute.

27. Kahn L.G., Philippat C. et al. (2020). Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8(8), 703-718.

28. Gayrard V., Lacroix M.Z. et al. (2019). Oral Systemique Bioavailability of Bisphenol A and Bisphenol S in pigs. *Environ Health Perspect*. 127(7), 77005.

29. Nassan, F.L., Korevaar T.I.M. et al. (2019). Dibutyl-phthalate exposure from mesalamine medications and serum thyroid hormones in men. *Int. J. Hyg Environ Health* 222(1), pp. 101-110.

30 .Shah-Kulkarni S., Kim B.M. et al., (2016). Prenatal exposure to perfluorinated compounds affects thyroid hormone levels in newborn girls. *Environ Int*. 94, pp. 607-613.

31. Mughal B.B., Fini J-B., Demeneix B.A. (2018). Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocrine Connections* 7(4), pp. 160-186.

32. Anses (2015), Évaluation des risques liés à l'exposition aux retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés, Édition scientifique, septembre 2015.

33. Krol, S., Namiesnik J., Zabiegala B. (2014). Occurrence and levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in house dust and hair samples from Northern Poland; an assessment of human exposure. *Chemosphere* 110, pp. 91-6.

34. ECHA (2018). ECHA Screening report : an assessment of whether the use of TCEP, TCPP and TDCP in articles should be restricted. 5 April 2018.

35. Inserm (2013). Pesticides : effets sur la santé. Une expertise collective de l'Inserm. Rapport. Paris : Inserm, 2013, XII-1001

36. Binson G., Cariot A. et al. (2020). Exposition des nouveau-nés aux parabènes via les médicaments administrés durant leur hospitalisation. *Ann Pharm Fr*. 78(4), pp. 343-350.

37. Wang J., Pan L., Wu S. et al. (2016). Recent Advances on Endocrine Disrupting Effects of UV Filters. *Int. J. Environ Res*

Public Health 13, p.782.

38. Lee et al. (2019). New Evaluation of Isoflavone Exposure in the French Population. *Nutrients* 11(10), p. E2308.

39. RecenSE (2018). Recensement des formations santé environnementale à destination des professionnels de santé : http://www.nouvelle-aquitaine.prse.fr/IMG/pdf/catalogue_formation_se_2017-2018.pdf

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