



HAL
open science

Perturbateurs endocriniens pendant la grossesse : quels impacts chez les générations futures ?

Mathilde Druelle

► **To cite this version:**

Mathilde Druelle. Perturbateurs endocriniens pendant la grossesse : quels impacts chez les générations futures ?. Gynécologie et obstétrique. 2016. dumas-01365740

HAL Id: dumas-01365740

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01365740>

Submitted on 19 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE ET MAIEUTIQUE
FILIERE MAIEUTIQUE

Perturbateurs endocriniens pendant la grossesse : quels impacts chez les générations futures ?

Mémoire pour l'obtention du diplôme d'Etat de sage-femme.

Présenté et soutenu par

Mathilde DRUELLE

Sous la direction de Docteur Nisse Catherine, Pathologie Professionnelle et
Environnement.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015-2016.

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE ET MAIEUTIQUE
FILIERE MAIEUTIQUE

Perturbateurs endocriniens pendant la grossesse : quels impacts chez les générations futures ?

Mémoire pour l'obtention du diplôme d'Etat de sage-femme.

Présenté et soutenu par

Mathilde DRUELLE

Sous la direction de Docteur Nisse Catherine, Pathologie Professionnelle et
Environnement.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015-2016.

REMERCIEMENTS

Je remercie le Docteur Nisse Catherine pour son aide et son expertise.

Je remercie Sylvie Henrard, sage femme enseignante, pour ses conseils.

Je remercie M. Antoine Kalawski pour son soutien logistique et linguistique.

Sommaire :

1. <u>Introduction</u> :	2
1.1. <u>Contexte</u> :	2
1.1.1. <u>Définitions des perturbateurs endocriniens</u> :	2
1.1.2. <u>Exposition aux perturbateurs endocriniens</u> :	2
1.2. <u>Les substances perturbatrices du système endocrine</u> :	3
1.2.1. <u>Les perturbateurs endocriniens historiques</u> :	3
1.2.2. <u>Substances suspectées d'être des perturbateurs endocriniens</u> :	5
1.3. <u>Effets suspectés des perturbateurs endocriniens</u> :	6
1.4. <u>Problématique</u> :	7
1.5. <u>Objectif</u> :	7
2. <u>Matériel et méthode</u> :	7
2.1. <u>Critères de sélection des études</u> :	7
2.2. <u>Critères d'exclusion des études</u> :	7
2.3. <u>Critères de jugements</u> :	7
2.4. <u>Les sources de données</u> :	8
2.5. <u>Méthodes d'analyse</u> :	8
3. <u>Résultats, analyse, et discussion</u> :	9
3.1. <u>Atteintes du système reproducteur et cancer masculin</u> :	9
3.2. <u>Troubles du métabolisme</u> :	14
3.3. <u>Désordre du développement neuronal</u> :	18
3.4. <u>Modification du sexe ratio secondaire</u> :	23
3.5. <u>Atteintes du système reproducteur et cancer féminin</u> :	26
3.6. <u>Risques de cancer</u> :	30
3.7. <u>Risques thyroïdiens</u> :	30
3.8. <u>Discussion</u> :	33
4. <u>Conclusion</u> :	34
<u>Références Bibliographiques</u> :	36
Annexe I	

1. Introduction :

1.1. Contexte :

1.1.1. Définitions des perturbateurs endocriniens :

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances naturelles ou de synthèse susceptibles d'interférer avec le système endocrinien et qui peuvent produire des effets néfastes sur le développement reproductif, neurologique et immunitaire chez les humains comme dans la faune animale (1). Ces agents exogènes 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 (2). La définition proposée par l'OMS est la suivante : « Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène qui altère la fonction du système endocrinien, et par conséquent provoque des effets néfastes sur la santé dans un organisme intact, ou ses descendants. Un perturbateur endocrinien potentiel est une substance exogène ou mélange qui possède des propriétés qui pourraient mener à la perturbation endocrinienne dans un organisme intact, ou sa descendance (2).»

Un perturbateur endocrinien peut interférer avec le système hormonal de trois manières. La substance peut imiter ou partiellement imiter l'hormone naturelle et se fixer sur les récepteurs cellulaires. Elle va alors entraîner, soit une réponse normale des cellules cibles, soit entraîner un signal plus fort que l'hormone naturelle ou produire ce signal à un autre moment (1)(3)(4)(6). La substance peut aussi se lier au récepteur cellulaire et bloquer la liaison de l'hormone naturelle. Le signal normal n'est pas émis, et le corps ne réagit donc pas de la bonne manière (1)(3)(4)(5). La substance peut enfin gêner et bloquer le mécanisme de production ou de régulation des hormones ou de leurs récepteurs, par exemple en altérant leur métabolisme dans le foie. Cela modifie donc le signal hormonal. Cela intervient principalement à une dose élevée de substance (1)(3)(4)(5).

1.1.2. Exposition aux perturbateurs endocriniens :

Les perturbateurs ont différentes origines. Ils peuvent être d'origine naturelle. C'est le cas par exemple des phytoestrogènes contenus dans les plantes (4)(6). Ils sont souvent la conséquence des activités humaines, c'est à dire issus de l'industrie chimique (4). Pour certaines substances, l'effet hormonal est recherché comme l'utilisation de la pilule contraceptive pour la régulation des naissances, les traitements du cancer (corticostéroïdes), les traitements psychiatriques. Mais le plus souvent l'effet hormonal est non recherché. C'est le cas des substances chimiques entrant dans la composition par exemple des plastiques, cosmétiques, produits d'hygiène les produits nettoyants parfumés, pesticides ... (3). Certains métaux peuvent aussi perturber le système endocrinien (3). Ainsi ces différentes substances peuvent être présentes, par le biais d'une contamination ou alors de manière naturelle dans l'eau, les aliments, l'air. De fait, nous y sommes exposés dans notre vie de tous les jours (4). L'exposition peut aussi être professionnelle et concerne de nombreux secteurs d'activités, tant au niveau de l'utilisation que de la production (6).

Les PE sont ainsi présents dans différents milieux et l'exposition peut intervenir par différentes voies. Pour la population générale, les voies d'exposition sont généralement l'ingestion et l'inhalation (4). La voie cutanée est aussi non négligeable du fait des cosmétiques notamment. Pour l'ingestion, la contamination se fait par la migration des PE de l'emballage vers les denrées alimentaires (conserves, barquettes en plastiques, bouteilles), des résidus hormonaux et de pesticides présents dans les aliments et la contamination des sols et cultures (4). Pour l'inhalation la contamination est due à la présence dans l'air de certains produits industriels (pesticides, produits de consommation courante, produits cosmétiques, etc.)(4).

Dans les milieux professionnels (tels que l'agriculture, l'industrie pharmaceutique, la chimie ...) le personnel est généralement exposé à des doses plus fortes de perturbateurs endocriniens que dans la population générale (4). La population exposée à ces substances est, de fait, difficile à définir (6).

1.2. Les substances perturbatrices du système endocrine :

Les perturbateurs endocriniens sont omniprésents dans la vie de tous les jours. Nous allons en analyser quelques-uns.

1.2.1. Les perturbateurs endocriniens historiques :

Certains perturbateurs sont assez connus, on en connaît même assez bien les effets.

1.2.1.1. Distilbène :

Le diéthylstilbestrol (DES), de son nom commercial Distilbène, est une hormone de synthèse, un estrogène, utilisé dans la prévention des menaces d'avortement et hémorragie gravidique. Il a été utilisé de 1950 à 1977. Les premiers effets ont été identifiés en 1971 sur la descendance (fils et filles) au moment de la puberté : adénocarcinome vaginal (0,1 %), baisse de fertilité (anomalie spermogramme, stérilité féminine), anomalie de développement des organes reproducteurs (jusqu'à 30 % pour le tractus vaginal, et augmentation des cryptorchidies et hypospadias). Chez ces « filles DES » (nées de mères ayant consommé du Distilbène) étaient aussi plus fréquentes les malformations génitales pouvant entraîner des problèmes d'infertilité et des accidents obstétricaux graves. Il a même été décrit chez les « petit-fils Distilbène » une affectation typique d'un effet des perturbateurs endocriniens : les hypospadias.

On peut ainsi considérer le Distilbène comme le premier perturbateur endocrinien (7).

1.2.1.2. Bisphénol A :

Le bisphénol A (BPA) est un composant chimique utilisé dans la fabrication des matières plastiques dans les polycarbonates. Ils rendent les plastiques rigides et difficilement cassables. On les utilise notamment dans les vaisselles, biberons, bouilloires, carafes et bonbonnes d'eau, phares de voiture, lunette... Le BPA est aussi présent dans les résines époxy-phénoliques. Elles sont surtout présentes dans les revêtements de surface interne de couvercles, réservoirs et canalisations d'eau courante, de contenants métalliques (conserves, canettes, cuves à vins). Leur but est de préserver le goût et d'éviter une contamination biologique. C'est le chauffage des contenants qui va favoriser la libération des BPA dans l'eau et les aliments (8). En 2011, l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) grâce à un rapport relatif aux effets sanitaires du bisphénol A, a conclu à l'existence d'effets avérés chez l'animal (effets sur la reproduction, sur la glande mammaire, sur le métabolisme, le cerveau et le comportement) et d'effets suspectés chez l'Homme (effets sur la reproduction, sur le métabolisme et pathologies cardiovasculaires). Ces effets pourraient être observés mêmes à de faibles niveaux d'exposition, au cours des phases sensibles du développement de l'individu (9). La part prépondérante de l'exposition au cours de la grossesse serait liée à la manipulation de papiers thermique et la consommation d'eaux conditionnée en bonbonnes de polycarbonates. Ce serait notamment la manipulation de tickets de caisse contenant du BPA comme révélateur chimique qui conduirait à des situations risqués pour la glande mammaire, le cerveau et le comportement, l'appareil reproducteur féminin, le métabolisme et l'obésité. Au niveau de la glande mammaire le risque pour l'enfant à naître serait l'augmentation du nombre de cellules épithéliales indifférenciées dans la glande, associée à l'augmentation de la sensibilité de la glande mammaire à la transformation tumorale, et ce pour les deux sexes (9).

Depuis le 1er janvier 2013, le bisphénol A est interdit dans les conditionnements alimentaires destinés aux enfants de moins de 3 ans. En 2015 il l'est devenu pour tous les conditionnements (7).

1.2.1.3. Phtalates :

Les phtalates constituent une famille de plusieurs molécules utilisées comme principal plastifiant du polychlorure de vinyle (PVC), lui donnant sa flexibilité. Ils ont ainsi été utilisés dans la fabrication de nombreux produits notamment dans les anneaux de dentition, les ballons, les tuyaux, fils et câbles, les rideaux de douches, colles, lubrifiants, dispositifs médicaux, mais surtout dans les containers et emballages alimentaires. Ainsi on les retrouve par migration dans les aliments (10). Il a été décrit chez les rats exposés aux phtalates le développement de tumeurs hépatiques. Cependant cela n'a pas été décrit chez les primates ou chez l'homme. Il a encore été décrit chez le rat et la souris des effets sur la reproduction : baisse de la fertilité, atrophies testiculaires, morts fœtales, poids fœtaux réduits, malformations génitales (cryptorchidie, hypospadias, agénésie testiculaire) (10).

Dès 1999 des restrictions d'usages ont été prescrites pour certains phtalates dans les jouets et articles de puériculture, les dispositifs médicaux, les contenants alimentaires, les cosmétiques (10).

1.2.1.4. Parabènes

Ils sont utilisés dans la plupart des produits cosmétiques comme conservateurs. On les retrouve aussi dans les médicaments, les vernis, colles, adhésifs, cirage, conservateurs des produits de tabac, certains produits ménagers (lessives) et comme additifs alimentaires. Ils ont des propriétés antibactérienne et antifongique. Nous sommes donc exposés aux parabènes par les voies cutanées, alimentaires mais aussi par inhalation (tabac, vapeurs des colles et vernis) (5)(11)(12). On a décrit chez des rongeurs exposés des effets sur l'appareil reproducteur mâle et femelle (production et qualité du sperme, fertilité). En 2011, une étude réalisée chez l'homme n'a pas retrouvé d'associations entre concentrations de parabènes urinaires et les taux d'hormones ou la qualité du sperme. Certaines études tendent à prouver que l'exposition prénatale aux parabènes pourrait se traduire par une probabilité plus forte d'être en surpoids à l'âge adulte. Néanmoins, ces résultats doivent être confirmés par d'autres études épidémiologiques. Un effet toxique est cependant reconnu par l'ANSM, le risque d'allergies cutanées. Les effets cancérogènes des parabènes sont controversés, notamment par le manque de données scientifiques chez l'Homme (11)(12).

A ce jour, il n'y a pas de réglementation applicable à la France qui interdise l'utilisation des parabènes. A l'échelle de l'union européenne, certains parabènes ont été interdits d'utilisation dans les cosmétiques (isopropylparabène ; isobutylparabène ; phenylparabène ; benzylparabène et pentylparabène), et pour d'autres ils ne doivent pas dépasser un certain seuil de concentration dans les cosmétiques (11).

1.2.2. Substances suspectées d'être des perturbateurs endocriniens :

Bisphénol A et Parabène sont des perturbateurs endocriniens dont on a tous entendu parler et dont les effets sont relativement bien connus aujourd'hui. Cependant il existe bien d'autres substances, dont les effets ont été moins étudiés. Nous allons en présenter certaines.

1.2.2.1. Alkylphénols :

Les alkylphénols sont utilisés dans la fabrication d'adhésifs, de peintures, d'émulsions de cires de parquets, de nettoyants ménagers, dans l'industrie du cuir, dans les composés de polissage, les joints de feutre dans l'automobile, dans les matériaux de construction, dans les pâtes et papiers, dans l'industrie des textiles, dans les plâtres chirurgicaux, dans l'industrie du bois ainsi que comme agents conservateurs dans l'amidon de blanchisserie. Ce sont également des principes actifs entrant dans la formulation de désinfectants industriels ou ménagers (sprays, lingettes) et pour le secteur médical (13). Les alkylphénols sont utilisés comme surfactants, émulsifiants, dispersants et/ou agents mouillants dans une grande variété d'applications commerciales et industrielles. La plus grande part des alkylphénols est incorporée dans des produits de nettoyage industriels ou à destination des collectivités (détergents) ; on les retrouve également comme émulsifiants dans la finition des textiles et du cuir, comme ingrédients de pesticides et autres produits agricoles et dans les peintures à l'eau. Une certaine proportion est utilisée dans des ingrédients de cosmétiques, de shampoings, et autres produits de soin corporel (14).

1.2.2.2. Composés perfluorés (PFC) :

Ils sont notamment utilisés dans les traitements anti tâches et imperméabilisants des textiles, des enduits résistants aux matières grasses pour les emballages en papier et carton alimentaire autorisés pour le contact alimentaire. Ils sont très persistants dans l'environnement (5). On les utilise aussi pour les revêtements antiadhésifs, les mousses anti-incendie, les tensioactifs utilisés dans l'exploitation minière et les puits de pétrole, les cires à parquet, ou encore certaines formulations d'insecticides. En conséquence, les consommateurs des pays industrialisés sont aujourd'hui en contact avec ces composés dans leur vie quotidienne, à travers un grand nombre de produits manufacturés. Les PFC peuvent être cependant aussi rejetés dans l'environnement à chaque étape de leur cycle de vie, puis retrouvés dans la chaîne alimentaire et in fine dans les organismes vivants.(15).

1.2.2.3. Les retardateurs de flamme bromés (RFB) :

Ce sont des mélanges de produits chimiques produits par l'homme, qui sont ajoutés à une grande variété de produits, notamment pour une utilisation industrielle (16). Ils sont utilisés pour rendre certains produits moins inflammables : plastiques, textiles (rideaux, sièges, mousses, capitonnages, etc.), équipements électriques/électroniques (circuits imprimés, câbles, téléviseurs, ordinateurs, etc.). ils sont très persistants dans l'environnement (5). Il existe cinq catégories principales de RFB, dont la liste figure ci-dessous, avec leurs usages courants (16):

- polybromodiphényléthers (PBDE) – plastiques, textiles, moulages électroniques, circuits
- hexabromocyclododécane (HBCDD) – isolation thermique dans l'industrie du bâtiment
- tétrabromobisphénol A (TBBPA) et autres phénols – cartes de circuits imprimés, thermoplastiques (principalement dans les téléviseurs)
- polybromobiphényles (PBB) – appareils ménagers, textiles, mousses plastiques
- autres retardateurs de flamme bromés.

1.2.2.4. Dioxines et furanes :

Les dioxines et furanes sont des polluants chimiques organiques générés à l'état de traces au cours de processus thermiques, industriels ou naturels. L'exposition professionnelle est prépondérante. Pour la population générale reste principalement alimentaire (17). Les dioxines et les substances de type dioxine, dont les polychlorobiphényles (PCB) sont des sous-produits de la combustion et de plusieurs processus industriels, par exemple le blanchiment au chlore de la pâte à papier et la fusion des métaux. Si la fabrication de PCB a en principe été abandonnée, les rejets de PCB continuent en raison de l'élimination de gros appareils électriques et de déchets. Chez l'homme, l'exposition aux dioxines et aux substances de type dioxine survient principalement du fait de la consommation de denrées contaminées (18).

1.2.2.5. Polychlorobiphényles (PCB) :

Les composés polychlorés résultent de la production industrielle ou de sous-produits et substances interdites. Leur principale source est l'incinération et la mise en décharge (3). Ils étaient massivement utilisés entre 1930 et 1970 comme lubrifiants (turbines, pompes...) et dans la fabrication de transformateurs électriques et de condensateurs. On les a également utilisés dans certains adhésifs, peintures, huiles... La production et l'utilisation des PCB sont interdites depuis 1987. Depuis 2003, un plan national prévoit la décontamination et l'élimination des appareils en contenant, avec échéance à fin 2010 pour l'élimination de ceux recensés et dépassant un seuil de PCB. Ils sont aussi connus en France sous le nom de pyralène, nom commercial d'un produit à base de PCB très utilisé autrefois dans les transformateurs électriques(19).

1.2.2.6. Cadmium :

L'usage du cadmium est très réglementé. Il est autorisé dans la fabrication d'accumulateurs électriques rechargeables au nickel-cadmium, de revêtements anticorrosion des métaux, pigments pour peintures, plastiques, encres, émaux (sulfure, sulfoséléniure), utilisations en nette diminution, de nombreux matériels électriques : batteries (CdO), cellules solaires ou photoélectriques, redresseurs, contacteurs, semi-conducteurs.(20)

1.3. Effets suspectés des perturbateurs endocriniens.

Chez l'homme une relation de cause à effet entre exposition à une substance et des effets sur la santé humaine via un mécanisme de perturbation endocrinienne n'a pas encore été établie. Les conséquences potentielles des PE peuvent être assez variées (6).

Les effets les plus connus liés à l'exposition de PE concernent la reproduction. Chez les animaux, on a pu mettre en évidence les troubles suivants : oligospermie (faible quantité de spermatozoïdes), cancer des testicules et hyperplasie de la prostate chez les mâles adultes; adénocarcinome du vagin, troubles de l'ovulation, cancer du sein et fibromes utérins chez les femelles adultes (3). Chez l'homme on suspecte donc aussi des altérations des fonctions de reproduction : baisse de la qualité du sperme, malformations du système reproducteur (cryptorchidie, hypospadias), naissance d'un plus grand nombre de filles dans les populations exposées à certaines substances, augmentation de fréquence de certaines tumeurs hormonodépendante (cancers des testicules, du sein), problèmes de fertilité féminine (6). Les risques associés à l'exposition professionnelle à des perturbateurs endocriniens ont été documentés lors d'études limitées. Pour les phtalates, lors d'exposition pendant la grossesse on a retrouvé des hypospadias (anomalies urogénitales) chez les nouveau nés garçons (3). Chez les femmes les PE sont susceptibles d'anomalies de la différenciation sexuelle, de la fonction ovarienne, de l'implantation, de la gestation. Ils peuvent aussi avoir des actions sur les tumeurs sensibles aux œstrogènes comme les cancers du sein, de l'ovaire (21) ... Certains PE vont altérer le taux des hormones thyroïdiennes. Les polychlorobiphényles et polybromobiphényles peuvent provoquer des hypothyroïdies chez les sujets exposés, et les enfants de mères exposées (6).

Les perturbateurs endocriniens ont donc bien des effets sur le système hormonal humain. Mais un organisme ne subit pas les mêmes effets lorsque le contact avec un perturbateur endocrinien a lieu in utero, avant ou après la puberté. L'effet trans-générationnel de certains d'entre eux montre aussi que le risque sanitaire ne concerne pas uniquement la personne qui est exposée, mais aussi sa descendance (22).

1.4. Problématique :

A travers cette introduction, nous nous sommes rendu compte que les perturbateurs endocriniens sont depuis quelques temps suspectés de nombreux effets sur le système hormonal animal mais aussi humain, avec des conséquences sur la santé humaine parfois importantes. La plupart de ces substances vont agir de manière directe sur la santé de la personne qui s'y expose, par la dérégulation du système hormonal. Les femmes enceintes sont bien évidemment exposées aux perturbateurs endocriniens pendant leur grossesse. Ceux-ci peuvent agir sur le développement de l'enfant in utero, ce qui risque d'avoir des conséquences sur sa vie future. La problématique de ce mémoire est donc : quels sont les effets causés par une exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse sur les générations futures ?

1.5. Objectif :

L'objectif de ce mémoire bibliographique est de faire un point sur les connaissances scientifiques des effets de l'exposition in utero aux perturbateurs endocriniens sur l'enfant et son avenir.

2. Matériel et méthode :

2.1. Critères de sélection des études :

Pour ce travail de recherche, je me suis tout particulièrement intéressée aux revues de la littérature, analysant déjà elles-mêmes un ensemble d'études. Je me suis aussi basée sur les rapports de l'OMS concernant les perturbateurs endocriniens. Pour le choix des études, j'ai voulu privilégier les études françaises, anglo-saxonnes, américaines, canadiennes et celles faites dans des pays ayant sensiblement le même mode de vie. Les études faites chez l'homme ont été privilégiées au maximum, mais je n'ai pas exclu les études faites chez l'animal ou in vitro. Il était primordial que la période d'exposition au PE soit la grossesse, mais que dans les résultats soient décrits des effets chez l'enfant ou l'adulte ayant subi cette exposition in utero.

2.2. Critères d'exclusion des études :

Je n'ai pas étudié les effets des pesticides. Un mémoire a été déjà fait récemment sur le sujet [10], et j'ai voulu concentrer le mien sur des substances susceptibles d'être rencontrées par les femmes au cours leur vie quotidienne et par le biais de produits de consommation courante (alimentation, eau, cosmétiques, médicaments ...). J'ai volontairement exclu les études dont les résultats se concentrent uniquement sur les effets des PE sur le déroulement de la grossesse et sur son issue.

2.3. Critères de jugements :

Les critères de jugements des études ont été : la date où a été publié l'étude ou la revue de la littérature, l'effectif de l'étude, ou le nombre d'études analysées dans la revue, la période de la grossesse où le fœtus a été exposé aux PE, l'âge de l'apparition de la pathologie, du désordre hormonal ...

2.4. Les sources de données :

Pour mes recherches, j'ai utilisé Google et Google Scholar. Les banques de données utilisées sont celles qui m'ont été accessibles depuis la bibliothèque en ligne de la faculté : sciencedirect, cairn, pubmed, biomed ... J'ai aussi consulté les sites gouvernementaux et scientifiques, et les banques de données tels que OMS, HAS, ANSES, SANTE.GOUV , INSERM, ECHA, INRS, MESH, cochrane library, CDC, EPA, NIH, CCHST... et enfin quelques sites et associations spécialisées type APPA (= association pour la prévention de la pollution atmosphérique) ...

2.5. Méthodes d'analyse :

Mes recherches m'ont amenée à m'intéresser à 55 documents. Pour les sélectionner j'ai utilisé un tableau de sélection (annexe I) me permettant de consigner : le titre du document, le nom des auteurs, la date de publication, la source (revue, site) d'où est tirée l'étude, le(s) PE concerné(s), l'effet principal du PE décrit, si l'étude est faite in vitro, in vivo, chez l'humain ou l'animal, si les données sont des données originales, le nombre de patients si renseigné, si le protocole de l'étude semble adéquat, la validité et l'utilité des résultats. J'ai élaboré ce tableau grâce aux recommandations de l'HAS sur l'analyse de la littérature (23). Les 55 documents ne sont pas référencés dans ce tableau, j'en ai évincé certaines très rapidement car ne correspondant pas à mes recherches. J'ai décidé à partir de ce tableau d'inclure ou non l'étude ou la revue à mon analyse. J'ai finalement retenu pour mon travail 19 documents, principalement des revues de la littérature.

Pour l'analyse des études j'ai utilisé des grilles de lecture de l'HAS (23) et ai établi un tableau de résultats qui me permet de définir les PE, la période pendant laquelle il agit (prénatale, post-natale), si l'étude se déroule chez l'homme, l'animal, en expérimentation, si c'est une étude simple ou une revue de la littérature, les effets décrits, et les discussions par rapport à la validité des résultats.

Ce mémoire est ainsi structuré selon le plan suivant : introduction, matériel et méthode, résultats, analyse, et discussion, conclusion.

3. Résultats, analyse, et discussion :

3.1. Atteintes du système reproducteur et cancer masculin :

L'OMS en 2012 avait mis en évidence des preuves épidémiologiques d'un faible lien entre l'exposition maternelle au Diéthylstilbestrol, au Paracétamol, au Polybromodiphényléther et une cryptorchidie ou un hypospadias chez les fils. Cependant, ce lien n'était pas retrouvé pour une exposition maternelle au Dichlorodiphényltrichloroéthane. Une exposition accidentelle à de hauts taux de Polychlorobiphényle pendant le développement fœtal augmente le risque d'une qualité réduite du sperme à l'âge adulte. Les données épidémiologiques de l'OMS rapportent aussi une preuve fondée qu'une exposition maternelle aux phtalates réduit la qualité du sperme, tandis que les preuves sont plus limitées pour une réduction de la distance ano-génitale. Chez l'homme, on trouve quelques preuves d'un léger risque augmenté d'un hypospadias dû à une exposition aux PE pendant la grossesse. Il n'y a pas de preuve d'une association entre une exposition aux stéroïdes sexuels (en excluant le DES) au premier trimestre de grossesse et les malformations génitales externes. Chez les animaux, et notamment l'expérimentation chez le rat, l'exposition fœtale à certains PE a établi un lien certain avec le syndrome de dysgénésie testiculaire. Le syndrome de dysgénésie testiculaire réunit les symptômes suivants : hypospadias, cryptorchidie, cancer des cellules germinales des testiculaires, mauvaise qualité du sperme (24)(25).

Cependant, l'OMS précise dans son rapport que pour beaucoup de substances la potentielle association entre exposition fœtale et la reproduction masculine n'est pas assez étudiée. Elle précise aussi qu'il n'y a pas assez d'études performantes pour explorer le lien potentiel entre une exposition fœtale aux perturbateurs endocriniens et le risque de cancer testiculaire. Enfin, elle signifie que les effets induits chez les rats ne sont pas toujours transposables aux autres espèces. Pour le Bisphénol A, les modèles avec des cellules testiculaires sont plus sensibles aux toxiques que ceux avec des rats.

Le tableau suivant regroupe les autres résultats que l'on peut retrouver dans la littérature scientifique (la période d'exposition est forcément antérieure à la naissance).

Référence	Type d'étude	PE	Type de modèle	Effets	Discussion
(26)	Revue de la littérature	Xénoestrogène anti-androgène Bisphénol A	Modèles animaux Modèle animaux et cellules humaines	Syndrome de dysgénésie testiculaire. L'exposition au BPA pendant le développement de la prostate favoriserait la survenue de cancer.	Ces PE étant en constante augmentation, il reste à établir avec précision lesquels d'entre eux peuvent contribuer à des problèmes de procréation.
(27)	Revue de la littérature	Diéthylstilbestrol Phytoestrogènes	Etude humaine comparative double aveugle prospective n = 615 Etude humaine comparative de cohorte n = 221	Sténose du méat urinaire, hypospadias, hypotrophie testiculaire cryptorchidie, induration de l'albuginée, micro-pénis Diminution de la concentration en spermatozoïde voir azoospermie. Pourcentage de spermatozoïde mobile et de ceux à la morphologie normale moindre. Régime végétarien pendant la grossesse conduit à plus d'hypospadias chez les Nné.	Effets pas forcément retrouvés dans toutes les études : différence dans les protocoles (doses moins importantes, exposition plus tardive) Les hommes exposés avant 11 SG ont une fréquence d'anomalies plus importante que ceux exposés après 11 SG. Il faut déterminer si l'activité nette des œstrogènes environnementaux est suffisante pour entraîner un effet E2 in utero sur la descendance. Toutes les études ne retrouvent pas ces effets (dose plus faible d'exposition)

		Dichlorodip hényltrichlo roéthane	Etude de cohorte n = 20754	Taux sérique élevé de DDT/DDE non forcément associé à hypospadias	
		Polychlorob iphényle	Etude cas témoins	Exposition accidentelle à Taiwan de femmes enceintes : RCIU et malformations cutanées et unguéales des Nnés. Réduction de la mobilité et du pourcentage des spermatozoides de taille normale, de la capacité à pénétrer l'ovocyte des Nnés mâles.	
(28)	Revue d'études épidémiologiques	Polychlorob iphényle	Etude épidémiologique	Adolescents nés avec taux élevé de PCB dans sang de cordon montrent des taux plus bas d'hormones lutéinisantes et de testostérone (donc interaction avec l'axe hypothalamo-hypophysaire)	Cependant lien entre PCB et cancer testiculaire incertain
		Bisphénol A	Etude humaine	Taux significativement plus élevé dans le sérum des mères d'hommes ayant un cancer testiculaire	
		Diéthylstilb estrol	Etude sur les rongeurs	Lésions hyperplasiques sur la prostate ventrale même pour de faibles doses, nombre plus important de cellules de Leydig, altération des sécrétions d'androgènes, niveau plus bas de testostérone, réduction distance ano-génitale.	
			Etude humaine	Exposition professionnelle pendant la G induit réduction de la distance ano-génitale chez les NNés	
			Etude sur les rongeurs	Prostate plus petite, malformations analogues à l'hypospadias, retard à la descente testiculaire, altération cellules de Sertoli	

		Phtalates	Etude humaine	Risque accru de cancer des testicules Par accentuation des risques accrus des facteurs de risques en lien le cancer des testicules tels que : défauts de l'appareil génital masculin et de la qualité du sperme	MAIS non significatif
		Phtalate (DEPH) N-nonyphénol Bisphénol A	Etude humaine (Corée)	Distance ano-génitale réduite et testicules incomplets	
		Phtalate de dibutyle	Etude sur les rongeurs	Syndrome de dysgénésie testiculaire	
			Etude humaine	Taux élevés de DEPH chez les NNés associés à hypospadias	
			Etude sur les rongeurs	Réduction de la distance ano-génitale	
		Dioxine	Etude sur les rongeurs	Poids réduit de l'épididyme, retard à la descente testiculaire, distance ano-génitale réduite, réduction de la quantité et de la qualité des spermatozoïdes	
		Genistein	Etude sur les rongeurs	Hyperplasie et hypertrophie des glandes mammaires mâles	

D'autres recherches sont nécessaires pour établir le lien entre les défauts du système reproducteur mâle (incluant les cancers) et les PE. Une des sources les plus importantes de confusion entre les études est dans le choix des modèles des études. Les modèles ne sont pas toujours adaptés pour représenter comment les PE affectent le système hormonal humain. Les études cancérologiques sont généralement faites avec des doses élevées, on ne peut donc pas connaître les effets à faibles doses. Dans les études sur les rongeurs, on s'aperçoit que les différentes lignées de rongeurs réagissent différemment aux PE, ce qui peut expliquer les résultats discordants entre les études. Le déroulement des études diffère souvent : voie d'administration, durée d'exposition ... ce qui peut influencer l'issue de l'étude. Les études sur les rongeurs nous apprennent des choses chez les humains, mais les résultats ne sont pas superposables à l'espèce humaine. A noter aussi que les études animales se concentrent sur un seul produit et une seule fenêtre d'exposition alors que l'exposition humaine dans la vraie vie est plus complexe. Enfin, la plupart des produits chimiques ne sont pas traçables et leurs effets ne peuvent donc être étudiés avec les méthodes classiques (20).

Atteintes du système reproducteur et cancer masculin : que retenir ?

Quand la mère s'expose à des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse, ses enfants de sexe masculin sont exposés à de nombreux troubles au niveau de leur système reproducteur. Le Diéthylstilbestrol est vraisemblablement responsable de cryptorchidie, hypospadias, une distance ano-génitale réduite et une qualité réduite du sperme. D'autres substances sont responsables d'anomalies, alors qu'elles persistent encore dans l'environnement des femmes enceintes. Les dioxines (y compris les polychlorobiphényles), les phtalates et le bisphénol A sont de grands perturbateurs du système génital masculin. Les effets de l'exposition in utero à ces substances sont principalement : qualité réduite de sperme, distance ano-génitale réduite, taux d'hormones perturbé et cancer testiculaire. Cependant, les études humaines et épidémiologiques sont rarement concluantes.

Les preuves les plus importantes sont retrouvées dans les études animales, bien qu'elles nécessitent des modèles précis et reproductibles. Beaucoup d'études ne se basent pas sur les mêmes protocoles et trouvent des résultats divergents. Les mécanismes d'action n'étant pas connus, les modèles sont aussi mal adaptés et les résultats non significatifs. Il est donc important de poursuivre les recherches sur les mécanismes d'actions des nombreuses substances pouvant altérer l'appareil génital masculin.

3.2. Troubles du métabolisme :

Dans son rapport de 2012, l'OMS décrit que l'exposition à divers PE pendant la grossesse peut être à l'origine d'une prise de poids et d'obésité, notamment chez l'enfant et les nourrissons. Les PE causant de l'obésité chez les animaux causent aussi des altérations de la tolérance au glucose et de la résistance à l'insuline. Les preuves sont à fois épidémiologiques et expérimentales (animales) (24).

Voici d'autres résultats retrouvés dans la littérature scientifique :

Référence	Type d'étude	PE	Type de modèle	Effets	Discussion
(26)	Revue de la littérature	Bisphénol A	Modèles cellulaires et animaux	<p>Gain de poids, dépendant de la dose et de la période d'exposition (périnatale ++); augmentation du tissu adipeux blanc</p> <p>Le BPA pourrait affecter la production de l'insuline des cellules du pancréas</p>	<p>Peu de données dans la revue de la littérature cependant.</p> <p>Mais il y a peu de données pour prouver que l'exposition prénatale au PE conduit au diabète de type 1.</p>
(30)	Revue de la littérature	<p>Phtalates</p> <p>Phtalate de dibutyle</p>	<p>Etude sur les rongeurs</p> <p>Etude sur les rongeurs</p>	<p>Les fœtus mâles exposés à de faibles doses augmenteraient de manière significative leurs poids à J60,</p> <p>Une sous-alimentation maternelle et donc fœtale associée à une exposition aux phtalates favoriserait l'obésité : les changements épigénétiques induits par l'environnement fœtal non optimal favoriserait l'augmentation de l'absorption et conservation des nutriments et donc de l'obésité et des troubles métaboliques.</p> <p>L'exposition au DPH pendant la grossesse diminue le poids à la naissance ce qui favorise apparemment l'obésité plus tard dans la vie.</p>	<p>Ces résultats sont non retrouvés chez les femelles.</p>

(31)	Revue de la littérature	Bisphénol A	In vivo et animaux Epidémiologie prospective	<p>L'exposition prénatale et néonatale à de faibles doses de BPA, copiant l'exposition humaine entraîne une augmentation du poids corporel de la progéniture, surtout les femelles</p> <p>Le BPA n'a pas été associé à une obésité à un âge précoce. Il a été associé à 4 ans à un tour de taille et IMC plus élevé.</p> <p>Des concentrations élevées de BPA urinaires chez les mères ont été associées à une diminution de l'IMC et de la graisse du corps chez les filles de 9 ans. Tandis que des concentrations urinaires élevées en BPA des enfants à 9 ans ont été associées positivement à un surpoids/obésité chez les garçons et les filles.</p> <p>Cela suggère que la durée de l'exposition au BPA peut être un facteur important.</p>	<p>L'effet reste dépendant du moment de l'exposition et de la dose reçue</p> <p>Les études humaines transversales chez les enfants, adolescents et adultes suggèrent que les concentrations en BPA urinaires sont associées à une augmentation de l'IMC, la graisse corporelle, et l'obésité. Cependant ces résultats sont parfois contradictoires. Ils pourraient résulter d'une confusion avec le facteur régime alimentaire. Le régime alimentaire est une source importante d'exposition au BPA, mais l'obésité est d'abord liée à de mauvaises habitudes alimentaires. Et si elles ne sont pas corrigées dans les études, elles peuvent être un facteur de confusion. Les études prospectives ont rapporté des résultats contrastés et ne parviennent pas à faire un lien entre exposition précoce et risque d'obésité à l'âge adulte. Le principal souci de ces études prospectives est une période de suivi trop court. Plus de connaissances sont nécessaires pour évaluer l'exposition au BPA, par des mesures d'excrétion urinaire mais aussi par l'évaluation de l'apport alimentaire (il faudrait savoir quantifier l'apport quotidien de BPA). Au mieux, les échantillons urinaires ou de plasma individuels pourraient refléter l'apport d'un seul jour, mais certainement pas l'exposition habituelle et cumulative BPA au fil du temps.</p>
------	-------------------------	-------------	---	--	---

(32)	Revue de la littérature	Divers PE	In vivo In vitro Transgénérationnelle	L'exposition aux PE pendant la vie précoce induit des altérations persistantes de l'épigénôme et l'augmentation de l'adipogénèse, de l'adiposité, du poids corporel sur plusieurs générations.	Certaines concentrations de PE testées ne sont pas pertinentes à des niveaux d'exposition humains. Le nombre d'études est limité et les études publiées concernent surtout le PPAR γ (régulateur principal de l'adipogénèse). L'analyse épigénétique à l'échelle du génome est clairement la voie à suivre pour fournir une identification plus impartiale des gènes et sites de modification épigénétique.
(33)	Revue de la littérature	Bisphénol A	Humains et animaux	<p>Or les modèles animaux prénataux et périnataux in utero ont prouvé que le BPA dérégule les mécanismes du contrôle du poids ce qui augmente le stockage des graisses dans le post natal précoce et la vie adulte.</p> <p>Les modèles expérimentaux ont montré que l'exposition prénatale et périnatale est reliée à une mauvaise tolérance au glucose et augmente la résistance à l'insuline chez les descendants mâles tandis que des anomalies du poids de l'adiposité et des lipides ont aussi été rapportées.</p> <p>Le tissu adipeux et le pancréas sont expérimentalement déréglés par le bpa.</p>	

La période foetale semble être une période critique pour l'exposition et des effets différentiels sont observés en fonction de la dose de phtalates reçue et le sexe du fœtus (30).

Troubles du métabolisme : que retenir ?

L'état nutritionnel de la mère semble être un critère important dans l'action des PE et prédictif de leurs effets sur le poids de l'enfant au cours de sa vie future. L'exposition in utero aux phtalates semble responsable d'une obésité chez les enfants. Le bisphénol A aurait pour conséquence dans les générations futures : obésité, intolérance au glucose, altération de la production de l'insuline et résistance à celle-ci. Il pourrait exercer ces effets par le biais d'altération de l'épigénôme.

Cependant peu de résultats épidémiologiques sont disponibles, et les autres données de la littérature ne permettent pas vraiment de conclure sur les effets des PE sur l'obésité et le diabète quand l'exposition est prénatale. Les effets semblent dépendre de la dose de perturbateurs, de la période d'exposition. Les résultats diffèrent aussi selon le sexe de l'enfant et peuvent parfois être contradictoires. Les habitudes alimentaires de la mère, quand elles sont mauvaises, sont aussi susceptible d'être un facteur de confusion important pour les études. Les résultats chez les animaux ne sont souvent pas extrapolables vers l'homme (dose d'exposition différente à celle que la femme enceinte pourrait subir).

3.3. Désordre du développement neuronal :

L'OMS en 2012 signifiait que les études animales rapportaient assez de données pour prouver que l'exposition in utero aux PE causait des problèmes cognitifs. Cependant il n'y a pas assez de données pour prouver qu'ils provoqueraient des troubles du comportement sexuel. Les preuves épidémiologiques et les données de la vie sauvage rapportent une augmentation des preuves de l'implication des PE lors du développement embryonnaire dans l'action des hormones thyroïdiennes et donc dans les désordres neuro-développementaux. Or de sévères déficiences en hormones thyroïdiennes causent de sérieux dommages cérébraux : des insuffisances modérées ou transitoires en thyroxine pendant la grossesse sont associées à une réduction du QI, à des troubles et déficits de l'attention, à l'hyperactivité et parfois à l'autisme (24).

Référence	Type d'étude	Type de modèle	PE	Effets	Discussion
(26)	Revue de la littérature	Etude animale Données épidémiologiques Etude animale	PE divers	<p>Le développement neuronal est altéré par des perturbations de la thyroïde et peut résulter de déficiences cognitives et comportementales.</p> <p>Certains perturbateurs thyroïdiens pendant la G provoquent des déficits cognitifs et un QI diminué.</p> <p>La structure du système neuroendocrine est altérée par des expositions in utero.</p>	<p>Les recherches futures devront se concentrer sur les différences sexuelles dans la perturbation endocrinienne du cerveau et de considérer à la fois l'âge de l'exposition et l'âge lors de l'évaluation dans l'interprétation des résultats.</p> <p>Les effets des PE sur le cerveau diffèrent selon le sexe.</p>
(25)	Revue de la littérature	Données animales et épidémiologiques	Polychlorobiphényle	Le PCB peut altérer la fonction thyroïdienne de la mère ce qui cause des problèmes de développement neuronal chez le fœtus et un retard du développement neurocognitif	

(34)	Etude épidémiologique	Etude exposé - non exposé, période d'exposition : pendant la G et jusqu'aux 2 ans	Styrène et chrome Hydrocarbure aromatique polycyclique et chlorure de méthylène Arsenic, plomb et cyanure	Risque accru de troubles du spectre autistique. Leurs effets sont limités. Pour des naissances d'enfant unique l'association avec des troubles neurocognitifs est significative.	Deux types de populations ont été recruté afin de lisser les FR présumés des troubles du spectre autistique tel que : âge de la mère, tabac, éducation maternelle ... Ces composés nécessitent un examen plus approfondi pour déterminer les risques individuels des produits. Il faudrait pouvoir étudier la présence de ces composés en différents lieux et à différents moments pour obtenir des estimations spatio-temporelles de l'exposition. Et ainsi tenir compte dans les études de la dynamique des individus dans la vie quotidienne.
(35)	Revue des effets connus	Etude épidémiologique (Michingan)	Polychlorobiphényle Divers PE	Les mères consommant du poisson, avec des PCB plus élevés dans leur lait, ont des enfants avec des concentrations plus élevées de PCB, des scores de QI plus faibles et des déficits de la mémoire et de l'attention. L'exposition pendant la G a été associée à des modifications des histones dans le cerveau et sont en corrélation avec les modifications des comportements à l'âge adulte.	La taille des échantillons dans les études examinées est, dans certains cas assez faible de même que la preuve. L'autisme est assez hétérogène avec de multiples sources qui contribuent à sa manifestation et sa prévalence. Cette relation est retrouvée chez les garçons mais pas chez les filles. Effets différents selon les sexes.

		<p>Etude épidémiologique (Corée n = 460)</p>	<p>Bisphénol A</p>	<p>Du BPA dans les urines au troisième trimestre de grossesse est lié :</p> <p>A la performance à 6 mois du développement mental et de la fonction psychomotrice.</p> <p>A des changements de comportements tels qu'hyperactivité et anxiété.</p> <p>Potentiellement à l'autisme.</p>	
		<p>Etudes animales</p>	<p>Bisphénol A</p>	<p>L'exposition pendant la G a été liée à des modifications de la méthylation de l'ADN et donc de l'expression altérée des gènes spécifiques de la progéniture.</p>	

(36)	Etude épidémiologique	Humaine	Contraception orale	<p>L'ERβ est le récepteur d'œstrogène principal du cortex, de l'hippocampe, du cervelet et facilite les effets des estrogènes sur l'anxiété, la peur des réponses, le comportement d'apprentissage et la locomotion. L'expression de ce récepteur avec des capacités affaiblies due à la CO a été associée à des réponses émotionnelles altérées, dépression, troubles de l'humeur, dysfonctionnements cognitifs, dégénérescence du cerveau.</p> <p>Les effets délétères de l'exposition aux OC pourraient perpétuer ou même augmenter au fil des générations en raison à la fois la transmission transgénérationnelle de la programmation épigénétique altérée. Mais aussi par l'exposition continue à travers les générations conférant une sensibilité à la maladie plus tard dans la vie.</p> <p>La durée d'utilisation de la CO est un facteur de risque pour les TSA.</p>	
------	-----------------------	---------	---------------------	---	--

Il n'y a pas de preuves qu'une exposition prénatale aux stéroïdes provoque des troubles du spectre autistique. L'incidence accrue des troubles neurocomportementaux et des troubles cognitifs, troubles du spectre autistique, et d'autres états pathologiques présente une trajectoire similaire à la hausse des produits chimiques détectables dans l'environnement. Cependant, l'exposition prénatale n'est pas la seule explication à ces troubles, mais semble un facteur contributif (35).

Désordre du développement neuronal : que retenir ?

Polychlorobiphényles et bisphénol A semble provoquer des désordres du développement neuronal. Les preuves sont à la fois animales et épidémiologiques. L'exposition pendant la grossesse aux polychlorobiphényles provoquerait des désordres thyroïdiens et donc des désordres cérébraux se manifestant plus tard dans la vie par des retards au développement neurocognitif et un QI plus faible. Le bisphénol A pendant la grossesse serait lui responsable de retards au développement neurocognitif, de troubles du spectre autistique, d'hyperactivité et d'anxiété chez les descendants. Il a été suggéré que la contraception orale en altérant l'expression de récepteurs à estrogènes peut favoriser les troubles du spectre autistique. Il faut savoir que ces effets diffèrent selon le sexe.

3.4. Modification du sexe ratio secondaire:

L'OMS a décrit que l'exposition humaine et à l'âge adulte à certains PE (dioxine, 1,2dibromo3chloropropane) des hommes et des femmes induit l'existence d'un sexe-ratio déséquilibré chez leurs descendants. Chez les poissons et mollusques, ces PE donnent aussi un déséquilibre du sexe-ratio reproductible en laboratoire. Chez la souris, les effets sur le sexe-ratio de la dioxine sont établis (24).

Référence	Type d'étude	Type de modèle	PE	Effets	Discussion
(37)	Etude épidémiologique	Etude cas témoin de cohorte, naissance singleton viable (n=220)	Bisphénol A Phtalates	<p>Cette étude de cohorte suggère que l'exposition paternelle avant la conception va diminuer le sexe ratio secondaire (c'est-à-dire un excès de naissance féminine)</p> <p>Tandis que l'exposition maternelle va plutôt augmenter le nombre de naissance masculine et donc augmenter le sexe ratio secondaire.</p>	<p>Certains résultats de cette étude ne sont pas significatifs (fragilité des modèles, petite taille des échantillons).</p> <p>Selon les méthodes utilisées, les résultats ont été significatifs, puis ne l'ont plus été.</p> <p>On n'avait qu'une mesure du BPA dans l'environnement, alors que sa demi-vie est courte : ainsi la variabilité temporelle de ce produit peut donner un résultat erroné de l'exposition réelle au BPA</p> <p>A noter que les taux de polluants détectés chez les participants à l'étude étaient plus bas que dans la population générale des États-Unis.</p> <p>Il y a un manque de robustesse évident dans les conclusions. Une recherche complémentaire semble donc nécessaire, notamment en incorporant les profils hormonaux des deux partenaires.</p>

(38)	Revue des effets connus	Données épidémiologique	Dioxine Polychlorobiphényle PE divers	<p>Il a été prouvé qu'une exposition parentale à ces PE a été associée à des altérations du sexe ratio secondaire.</p> <p>L'exposition à la dioxine est associée à un plus faible sexe-ratio homme/femme dans la progéniture des hommes exposés.</p>	<p>Il existe des limites dans la conception et la méthodologie de l'étude : il est donc difficile d'avoir des conclusions.</p> <p>Peu d'études sont conçues pour tenir compte de toutes les combinaisons possibles de l'exposition. Le moment de l'exposition est aussi souvent mal évalué dans une partie des études.</p> <p>Ces études sont aussi souvent de faibles puissances : taille limitée des échantillons etc ...</p>
------	-------------------------	-------------------------	---------------------------------------	--	---

Modification du sexe ratio secondaire : que retenir ?

Le Bisphénol A, les phtalates et les dioxines (dont les polychlorobiphényles) semblent pouvoir modifier le sex-ratio secondaire. Cependant les études humaines ne sont généralement pas assez bien conçues pour prendre en compte toute la complexité de l'exposition aux perturbateurs endocriniens, ce qui empêche d'avoir des preuves suffisantes d'une responsabilité des PE dans l'altération du sexe ratio secondaire.

3.5. Atteintes du système reproducteur et cancer féminin :

En 2012, le rapport de l'OMS rapportait qu'il n'existait pas de preuves (expérimentales ou épidémiologiques) du rôle des PE dans la puberté précoce, le développement mammaire, le syndrome des ovaires poly-kystiques et l'infertilité. De même, on ne retrouvait pas de preuves du rôle des phtalates dans l'apparition de fibromes ; des polychlorobiphényles, phtalates et dioxines dans l'endométriose ; des polychlorobiphényles, tributyrine et dioxines dans une reproduction féminine diminuée. Alors que les données issues de l'expérimentation elles, montrent que l'exposition chimique interfère avec les signaux hormonaux de la puberté, de la fécondité, de la fertilité, et de la ménopause. Ce manque de preuves serait dû à un trop petit nombre de substances étudiées, des mécanismes encore trop peu connus, des lacunes sur nos connaissances des PE perturbateurs du système endocrinien femelle ; tout cela rend nos tests méthodologiques inadéquats (24).

Référence	Type d'étude	Type de modèle	PE	Effets	Discussion
(24)	Revue des effets connus	Données épidémiologique Modèle animaux Etude sur les rongeurs	Bisphénol A PE divers Produits chimiques industriel Dioxine Dioxines	<p>L'exposition prénatale altérerait la fonction de l'ovaire et perturbe le niveau d'hormones stéroïdes (stéroïdogénèse).</p> <p>L'exposition prénatale altérerait les processus-clés du développement de l'ovaire, ce qui inhibe la croissance folliculaire, augmentant l'atrésie et l'apoptose. Tout cela altère évidemment la structure et la fonction de l'ovaire.</p> <p>L'exposition prénatale provoque une altération du développement du tissu mammaire, ce qui provoquerait une susceptibilité aux tumeurs, et des difficultés à l'allaitement.</p> <p>L'exposition prénatale à la dioxine serait à l'origine d'un développement du tissu mammaire retardé, avec des effets sur la lactation, le développement de cancers de l'ovaire.</p> <p>L'exposition prénatale donne le développement d'un tissu mammaire avec des facultés affaiblies</p>	Entre les données épidémiologiques et animales, les résultats ne sont pas toujours concordants.

(25)	Revue de la littérature	Données épidémiologique	Polychlorobiphényle	Certaines études suggèrent une association entre PCB et âge de la puberté.	Mais pas de preuves concrètes pour les filles.
(39)	Revue de la littérature	Humain in vitro Etude sur les rongeurs	Polychlorobiphényles Bisphénol A	Les PCB se lient aux récepteurs des estrogènes et induisent la prolifération des cellules mammaires malignes humaines. L'exposition prénatale au BPA augmente la susceptibilité à développer un cancer.	
(33)	Revue de la littérature	Humains et animaux	Bisphénol A	Apparition plus précoce de la puberté (critère= ouverture du vagin) chez des rats exposés in utero à des taux environnementaux élevés mais ont aussi été décrit des effets néfastes sur la physiologie de l'ovaire depuis le stade de l'ovogenèse jusque la maturation de l'ovocyte et la fécondation. Chez les animaux : le BPA en prénatal dérègle l'ovogénèse et la méiose précoce. Tous les tissus sensibles aux hormones impliqués dans la reproduction telle que l'hypothalamus hypophyse l'ovaire et dans le métabolisme comme le tissu adipeux et le pancréas sont expérimentalement déréglés par le bpa.	Les mécanismes exacts reliant les PE (surtout le BPA) avec le SOPK ne sont pas totalement compris, ce qui rend les études futures essentielles pour déterminer la base moléculaire pour les altérations de la reproduction et métaboliques observés en réponse au BPA. Il faut aussi déterminer comment ces effets pourraient influencer les générations futures grâce à des mécanismes épigénétiques.

				<p>Or le SOPK a été associé à des désordres métaboliques comme l'obésité, la résistance à l'insuline, l'hyperinsulinisme, le diabète de type 2, la dyslipidémie, l'hypertension.</p> <p>Ces aberrations métaboliques exacerbe aussi la fonction reproductive et notamment le SOPK ce qui crée un cercle vicieux dans lequel la résistance à l'insuline joue un rôle primordial.</p> <p>Des preuves considérables animales et in vitro ont incriminé les PE (BPA ++) dans l'induction d'aberrations de la reproduction et métaboliques ressemblant à des caractéristiques du SOPK.</p>	<p>Importance de garder à l'esprit que ces études ont des paramètres importants à prendre en compte dans leur conception expérimentale pour être valables et extrapolables à l'homme : la dose d'exposition (plusieurs études utilisent des doses supérieures à celle de l'environnement) l'exposition à des mélanges de polluants (et non pas à un seul polluant comme dans les expériences) et le temps d'exposition (l'exposition au début de la vie pourrait modifier de façon permanente la réglementation en matière de reproduction et métaboliques favorisant le développement du SOPK plus tard dans la vie adulte , alors que l'exposition postnatale pourrait modifier l'expression SOPK phénotypique en exacerbant ses symptômes). Par-dessus tout, il faut toujours se rappeler que l'extrapolation des données obtenues à partir des études animales à l'homme a le principal obstacle des différences entre les espèces à surmonter.</p>
--	--	--	--	---	---

Les preuves d'une altération de la fonction reproductive féminine par une exposition prénatale aux PE sont très limitées. Certaines études parlent de la possibilité d'atteintes de l'ovaire, altérant les taux d'hormones et l'âge de la puberté. D'autres effets comme des atteintes morphologiques ne sont eux pas retrouvés. Au niveau des cancers, il existe des preuves animales que les PE altèrent la glande mammaire et peuvent favoriser le développement de cancer. Cependant les données animales ne sont pas toujours reproductibles chez l'homme. Il est maintenant admis que l'histoire naturelle du SOPK pourrait être modifiée par l'interaction avec des facteurs tels que l'obésité et l'alimentation. Les produits chimiques avec des effets perturbateurs endocriniens et en particulier BPA peuvent représenter un facteur aggravant supplémentaire (32).

Atteintes du système reproducteur et cancer féminin : que retenir ?

L'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse est susceptible de perturber la vie génitale future des enfants filles. Le bisphénol A est le principal incriminé avec comme effets suspectés : altération de la fonction de l'ovaire, perturbations des niveaux de l'hormone, puberté précoce, développement de cancers génitaux, et le syndrome des ovaires poly-kystiques, en lien avec les troubles du métabolisme. Les dioxines (dont les polychlorobiphényles) peuvent altérer le tissu mammaire (ce qui provoque des difficultés à l'allaitement et des cancers du sein). Cependant les preuves scientifiques chez l'humain sont limitées : les données animales ne sont pas reproductibles chez l'homme et les mécanismes chez l'homme étant encore mal compris, d'autres recherches semblent nécessaires.

3.6. Risques de cancer :

Pour l'OMS, les PE jouent un rôle important dans la survenue des cancers. Les œstrogènes endogènes et thérapeutiques, les xénoestrogènes ont tendance à donner des cancers du sein, des ovaires, de l'endomètre et de la prostate. Les dioxines, polychlorobiphényles et solvants auraient tendance à provoquer des cancers du sein mais ces produits chimiques n'ont pas un potentiel œstrogénique important ou sont non spécifiques. Les polychlorobiphényles, cadmium et arsenic seraient impliqués dans les cancers de la prostate et les dioxines dans les cancers de la thyroïde. Mais dans ce rapport de 2012, il n'est pas précisé à quelle période de la vie se fait l'exposition à ces substances (24). Nous ne reviendrons pas plus sur le sujet des cancers, les PE ayant tendance à provoquer plutôt des cancers génitaux, sujet déjà détaillé dans les précédentes parties de ce mémoire.

3.7. Risques thyroïdiens :

Le rapport de l'OMS de 2012 trouvait dans certaines études une association entre les PE (notamment les Polychlorobiphényle, Polychlorobiphényle, Phtalates, Bisphénol A, composés perfluorés) et la fonction thyroïdienne. Cependant il n'y a pas assez d'études qui rapportent ce lien (24).

Référence	Type d'étude	Type de modèle	PE	Effets	Discussion
(25)	Revue des effets connus	Etude épidémiologique n = 270 femmes enceintes Etude épidémiologique n = 76 femmes enceintes	Polybromo-diphényléther Perfluorates Phtalates	Le niveau d'hormones thyroïdiennes et le taux de PBDE dans le sang de cordon ne serait pas corrélé, mais il y a parfois des preuves d'une association négative entre les niveaux sériques de TSH et de PBDE. Pas d'études identifiées chez les femmes enceintes. Association significative négative entre niveau élevé de phtalates urinaires et T4 e T4 libre	Bisphénol A : pas d'études identifiées chez l'humain.

(40)	Etude épidémiologique	Etude prospective de cohorte	Dichlorodiphényldichloroéthylène et phtalates Polychlorobiphényles et phtalates	<p>Les filles dans le quartile de l'exposition prénatale le plus élevé ont montrées une augmentation des niveaux de T4, par rapport au quartile le plus bas, la différence est significative après ajustement entier pour les covariables. Chez les garçons les résultats retrouvés ne sont plus significatifs après l'ajustement des covariables.</p> <p>L'exposition prénatale aux PCB et DEPH n'est pas associée avec les taux de T4 chez les garçons et les filles.</p>	<p>Ces résultats sont non retrouvés dans les autres études : pour eux pas d'association ou association inverse ; petite population de cette étude (moins de 40% de filles) : interpréter les résultats avec prudence. Les données disponibles sur l'effet de l'exposition intra utérine sont limitées et les résultats jusqu'ici équivoques. D'autres recherches sont justifiées pour clarifier les associations dose-réponse entre l'exposition prénatale entre DDE et T4 chez le Nné. Les niveaux de phtalates observés dans cette population sont faibles par rapport à ceux retrouvés pour d'autres cohortes de naissance. Ainsi la puissance de l'étude est réduite par la division en quartiles et la stratification des résultats pour tenir compte des facteurs de confusion. La difficulté de recueil des échantillons de sang de cordon et de lait maternel fait que l'étude regroupe un petit échantillon. Plus de recherche est nécessaire, le moindre petit changement de thyroïde peut avoir un effet sur la santé des enfants.</p>
------	-----------------------	------------------------------	--	---	---

Risque thyroïdiens : que retenir ?

Il y a assez peu de preuves littéraires d'une association entre exposition prénatale aux PE et une altération thyroïdienne. S'il y en a, elles ne sont pas très significatives.

3.8. Discussion :

Pour ce travail, j'ai donc recherché principalement des revues de la littérature et des études, la plupart des sources sont des revues spécialisées en endocrinologie. J'ai aussi pu trouver des références récentes, ce qui est évidemment un atout pour ce mémoire. En analysant ces travaux avec les fiches de lecture de la HAS, il m'est apparu que certains documents pouvaient manquer de pertinence. La plupart des revues de la littérature ne décrivent pas leurs procédures de sélection des études, ne précisent pas leurs critères d'inclusion, d'exclusion etc ... J'avais initialement une cinquantaine d'œuvres potentiellement utilisables. Après la procédure de sélection il m'en restait 19. Les principales raisons qui ont fait que je n'ai pu inclure ces documents, sont que la période d'exposition n'était pas la grossesse ou que les résultats portaient sur les effets directs sur les individus exposés, et non pas leurs descendants. Ce gros travail de sélection me permet de présenter des résultats tout à fait en cohérence avec mon objectif de mémoire. Enfin, il y a aussi certaines sources que j'avais sélectionnées sur résumé et auxquelles je n'ai pu avoir accès : j'ai donc du renoncer à les inclure également. Cependant, du fait de l'éviction d'une grosse partie de mes lectures, j'ai pu dans certaines parties de ce mémoire ne pas avoir beaucoup de preuves scientifiques, ce qui peut évidemment fausser mes conclusions. Enfin les études les plus nombreuses et que j'ai donc utilisées dans mon travail concernent les substances connues comme le bisphénol A et les phtalates ; tandis qu'il existe encore assez peu de travaux sur les autres perturbateurs endocriniens, ne me permettant pas de répondre totalement à ma problématique.

A l'issue de ce mémoire, il me semble qu'il faut donc être prudent pendant la grossesse face aux PE. Il y a peu de preuves certaines pour le moment, mais les effets suspectés sont importants. Pour améliorer ce travail, il faudrait le poursuivre d'ici quelques années, et pouvoir ajouter plus de références. Il est nécessaire d'attendre que de nouveaux travaux soient faits et que ceux-ci soient en capacité de conclure de manière plus certaine sur l'effet des perturbateurs endocriniens sur les générations futures, et qu'ils étudient de manière plus exhaustive l'ensemble des substances susceptibles de perturber le système endocrinien.

Devant autant de questions restées sans réponse, il apparaît que de nouvelles études de grande ampleur doivent être menées sur du long terme pour affirmer et infirmer les effets néfastes des PE sur les générations futures. En l'attente de ces nouvelles recherches et éventuellement législations qui pourraient en découler, et en présence de ces nombreux risques pour la santé de leurs enfants, il semblerait logique et d'intérêt public qu'une information et mise en garde à destination des femmes enceintes soit mise en place. Il est évident que dans cette perspective, les professionnels rencontrés par la femme pendant sa grossesse joueraient un rôle important. Il faudrait penser à plus de formation (initiale ou continue) dans le parcours des médecins et sages-femmes sur le sujet des polluants environnementaux. Ils seraient ainsi capables d'informer et de mettre en garde les femmes enceintes des dangers potentiels pour l'avenir de leurs enfants, au décours des consultations par exemple. Il peut aussi être intéressant de se pencher sur la conception de plaquette d'information à mettre à disposition des femmes enceintes dans les salles d'attente de cabinet ou d'hôpitaux, comme on en trouve déjà sur le tabagisme, l'alcool pendant la grossesse ...

4. Conclusion :

Les perturbateurs endocriniens sont depuis quelques années suspectés de nombreuses affections. Le mécanisme d'action de ces substances est principalement la perturbation du système hormonal. Le dérèglement du système endocrine peut induire de nombreuses pathologies : infertilité, cancers, obésité, diabète, déficits neurocomportementaux, maladies thyroïdienne ... Les effets des perturbateurs endocriniens peuvent toucher directement les individus exposés. Mais une des problématiques importantes est que ces substances chimiques peuvent aussi avoir des conséquences sur la santé des descendants des individus exposés.

Au vu de ces conséquences potentielles, et bien que les preuves d'un lien entre PE et pathologies humaines soient minces, les autorités en santé nationales et internationales légifèrent régulièrement sur des restrictions ou interdictions d'utilisation des substances suspectes. Certaines sont bien connues comme le bisphénol A, les phtalates, les parabènes. Mais il en existe bien d'autres, qui elles n'ont pas été aussi bien étudiées, et qui n'ont donc pas bénéficié d'une législation. De plus, une des propriétés des substances chimiques est d'être persistante dans l'environnement, et bien que l'on ait interdit l'utilisation de certaines substances, elles peuvent encore être présentes dans les eaux, l'air, les sols

La femme enceinte est donc loin d'être protégée de ces substances chimiques, et cela peut avoir des conséquences sur son enfant à naître et son avenir.

Le but de ce mémoire était donc de faire un point des connaissances actuelles sur les effets qu'une exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse peut avoir sur les générations futures.

Les recherches initiales ont permis de rassembler une cinquantaine de travaux sur le sujet des perturbateurs endocriniens et de leurs effets chez l'homme. Le processus de sélection a permis d'inclure dans ce travail 19 documents dans l'analyse. Ceux-ci sont majoritairement représentés par des revues de la littérature, mais aussi par des rapports de l'OMS et des études simples.

Les travaux étudiés retrouvent donc quasiment tous des effets des perturbateurs endocriniens sur les enfants qui y sont exposés pendant la grossesse. Les perturbateurs endocriniens les plus souvent cités sont : le bisphénol A, les phtalates, les dioxines (dont les polychlorobiphényles), bien que d'autres soient aussi capables de causer des pathologies aux générations futures.

Un des organes les plus sensibles aux substances chimiques semble être l'appareil génital humain. Les PE semblent responsables de malformations, d'altération de la qualité du sperme, perturbations des taux d'hormones. L'autre organe très sensible aux PE est le cerveau. Cet organe au cours du développement est d'ailleurs sensible au taux d'hormones thyroïdiennes. Or la thyroïde est aussi altérée par les PE in utero. Cela implique chez l'enfant des troubles (retards) du développement neurocognitifs, avec potentiellement un QI plus faible ou le développement de troubles du spectre autistique, d'hyperactivité, d'anxiété.

Sur le plan métabolique les PE in utero provoqueraient de l'obésité, de l'intolérance au glucose, l'altération de la production de l'insuline et la résistance à celle-ci, notamment par le biais de l'altération de l'épigénôme.

L'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse peut causer sur les descendantes filles : altérations de la structure et/ou fonction de l'ovaire, de la poitrine, avec comme conséquence des soucis de fertilité et d'allaitement. Enfin les PE sont suspectés d'altérer le sexe-ratio secondaire. Je n'ai pas retrouvé assez d'études pour pouvoir conclure sur d'éventuels effets thyroïdiens.

Dans la plupart des travaux analysés, les preuves certaines étaient issues de données animales. Cependant ces résultats sont généralement non-extrapolables à l'Homme. Les protocoles utilisés peinent à imiter l'exposition humaine : problèmes de dose, utilisation d'un seul produit, problèmes de date d'exposition. Pour les études épidémiologiques, les principales limites sont : le nombre insuffisant de ce genre d'étude, la trop courte période de suivi, des protocoles d'étude pas toujours adaptés pour le suivi. Ainsi que ce soit chez les animaux et les humains, les résultats sont souvent non significatifs, notamment de par une méconnaissance des mécanismes d'action. Enfin on ne connaît pas encore toutes les substances susceptibles d'être des PE, et donc on n'a pas encore pu en étudier les effets.

Il semble donc fort intéressant de pouvoir poursuivre ce travail de recherche quand nous aurons plus de connaissance et de recul sur les perturbateurs endocriniens et leurs mécanismes d'action. On pourra alors conclure de manière plus certaine sur les potentiels effets néfastes de l'exposition aux perturbateurs endocriniens sur l'avenir des générations futures. Cela permettrait de pouvoir sensibiliser les médecins et les sages-femmes sur le sujet, et qu'eux-mêmes mettent en garde les femmes pendant leur grossesse.

Références Bibliographiques :

1. National Institute of Environmental Health Sciences. Endocrine Disruptors [En ligne]. 2016 Juillet [Consulté le 2/09/2015]. Consultable à l'URL : <http://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/>
2. International Programme on Chemical Safety. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. [En ligne]. 2002 [Consulté le 21/03/2016]. Consultable à l'URL : <http://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/endocrine.html>
3. Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail. Perturbateurs du système endocrinien : Réponses SST [En ligne]. 2016 Mars [Consulté le 02/09/2015]. Consultable à l'URL : <http://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/endocrine.html>
4. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Perturbateurs endocriniens. [En ligne]. 2014 Mai [Consulté le 02/09/2015]. Consultable à l'URL : <https://www.anses.fr/fr/content/perturbateurs-endocriniens-1>
5. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Perturbateurs endocriniens. [En ligne]. Publié le 23.02.15 et mise à jour 05.01.16 [Consulté le 02/09/2015]. Consultable à l'URL: <http://www.sante.gouv.fr/perturbateurs-endocriniens,15882.html>
6. INRS. Les perturbateurs endocriniens - Brochure. [En ligne]. 2000 Janvier [Consulté le 02/09/2015]. Consultable à l'URL: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%205008>
7. Fillion E, Klinger C, Torny D, Perturbateurs endocriniens : comment ils menacent notre santé La recherche, Volume 476, Juin 2013, Pages 38–54.
8. Ministère de la Santé. Bisphénol A [En ligne]. Publié le 17.11.14 mise à jour le 06.01.16 [Consulté le 15/01/2015]. Consultable à l'URL : <http://social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/article/bisphenol-a>
9. ANSES. Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. Rapport d'expertise collective. [En ligne]. Mars 2013 Tome 1 : [282 pages]. (ANSES). Consultable à l'URL : <https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/CHIM2009sa0331Ra-0.pdf>
10. INRS. Les phtalates - Brochure [En ligne]. Janvier 2004 [Consulté le 14/09/2015]. consultable à l'URL : <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%205010>
11. Cancer et environnement. Les Parabènes [En ligne]. Septembre 2015 [Consulté le 18/09/15]. Consultable à l'URL: <http://www.cancer-environnement.fr/420-Parabenes.ce.aspx>
12. ANSM. Médicaments et Parabènes - Point d'information [En ligne]. Mai 2011 [Consulté le 18/09/2015]. Consultable à l'URL : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-et-Parabenes-Point-d-information>
13. ANSES. Phtalates, parabènes, alkylphénols : quatre questions à Marc Mortureux [En ligne]. Mai 2015 [Consulté le 23/03/16]. Consultable à l'URL: <https://www.anses.fr/fr/content/phtalates-parab%C3%A8nes-alkylph%C3%A9nols-quatre-questions-%C3%A0-marc-mortureux>
14. Lachaud Y. Rapport fait au nom de la commission des affaires sociales sur la proposition de la loi visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols. [En ligne]. Avril 2011 [Consulté le 23/03/16]. Consultable à l'URL : <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rapports/r3306.asp>

15. Inserm(dir.). Reproduction et environnement. Rapport. [En ligne]. Paris : Les éditions Inserm, 2011(Expertise collective). [Consulté le 23/03/16] ; XXI-713 p. Consultable à l'URL : <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/222>
16. Autorité européenne de sécurité des aliments. Les retardateurs de flamme bromés [En ligne]. [Consulté le 23/03/2016]. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/bfr>
17. INRS. Dioxines et furanes [En ligne]. Janvier 2004 [Consulté le 05/11/15]. Consultable à l'URL from: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%205024>
18. OMS. Dioxines et substances de type dioxine [En ligne]. [Consulté le 24/03/16]. Consultable à l'URL : http://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/dioxins/fr/
19. Cancer et environnement. Risques polychlorobiphényles, polluants organiques persistants, contamination des aliments, cancers digestifs [En ligne]. Septembre 2015 [Consulté le 24/03/16]. Consultable à l'URL : <http://www.cancer-environnement.fr/90-Polychlorobiphenyles-PCB.ce.aspx>
20. INRS. Cadmium et composés minéraux - Fiche toxicologique [En ligne]. 2013 [Consulté le 05/11/15]. Consultable à l'URL : <http://www.inrs.fr/publications/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%2060>
21. INRS. Brochure - Les perturbateurs endocriniens [En ligne]. Janvier 2000 [Consulté le 24/03/16]. Consultable à l'URL : <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%205008>
22. INSERM. Barouki R. Les perturbateurs endocriniens [En ligne]. Octobre 2015 [Consulté le 24/03/16]. Consultable à l'URL : <http://www.inserm.fr/layout/set/print/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/les-perturbateurs-endocriniens>
23. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. [En ligne]. Janvier 2000 [Consulté le 10/03/2015]. Consultable à l'URL : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations
24. WHO. State of the science of endocrine disrupting chemicals. [En ligne] 2002. [Consulté le 06/10/15]. Consultable à l'URL : <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
25. WHO. Possible developmental early effects of endocrine disrupters on child health [En ligne] ; 2012 [consulté le 05/11/15]. Consultable à l'URL: <http://www.who.int/iris/handle/10665/75342>
26. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et autres. Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocrine Reviews. 2015 Septembre.
27. Mieusset R. Impact des xénoestrogènes sur la reproduction. Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction. 2006 Mars ; 8(2).
28. Sweeney MF, Hasan N, Soto AM, et al. Environmental endocrine disruptors: Effects on the human male reproductive system. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2016 Février 4 ; 16(4) : 341-357
29. Rouiller-Fabre V, Habert R, Livera G. Effects of endocrine disruptors on the human fetal testis. Annales d'Endocrinologie. 2014 Mai ; 75(2) : 54–57.
30. Kim SH, Park MJ. Phthalate exposure and childhood obesity. Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2014 Juin ; 19(2) : 69–75.
31. Bertoli S, Leone A, Battezzati A. Human Bisphenol A Exposure and the "Diabesity Phenotype". Dose Response. 2015 Septembre ; 13(3).

32. Stel J, Legler J. The Role of Epigenetics in the Latent Effects of Early Life Exposure to Obesogenic Endocrine Disrupting Chemicals. *Endocrinology*. 2015 Août ;156(10):3466–3472.
33. Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and endocrine disrupting chemicals (EDCs). *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2016 Janvier.
34. Talbott EO, Marshall LP, Rager JR, et al. Air toxics and the risk of autism spectrum disorder: the results of a population based case–control study in southwestern Pennsylvania. *Environmental Health*. 2015 Décembre ; 14(1).
35. Gore AC, Martien KM, Gagnidze K et al. Implications of Prenatal Steroid Perturbations for Neurodevelopment, Behavior, and Autism. *Endocrine Reviews*. 2014 Septembre ; 35(6) : 961–991.
36. Strifert K. An epigenetic basis for autism spectrum disorder risk and oral contraceptive use. *Medical Hypotheses*. 2015 Décembre ; 5(6):1006–1011.
37. Bae J, Kim S, Kannan K, et al. Couples' urinary bisphenol A and phthalate metabolite concentrations and the secondary sex ratio. *Environmental Research*. 2015 Février ;137: 450–457.
38. Terrell ML, Hartnett KP, Marcus M. Can environmental or occupational hazards alter the sex ratio at birth? A systematic review. *Emerging Health Threats Journal*. 2011 Avril ; 4.
39. Fénichel P, Brucker-Davis F. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancer du sein : de nouveaux facteurs de risque ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2008 Octobre ; 36(10) : 969–977.
40. De Cock M, de Boer MR, Lamoree M, et al. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to thyroid hormone levels in infants – a Dutch prospective cohort study. *Environmental Health*. 2014 ; 13(1) : 106.

Annexe I : Tableau de sélection

TITRE	AUTEUR	DATE	SOURCE	ACCESSIBLE	TYPE DE DOCUMENT	TYPE D'ETUDE	RESUME			RESULTATS	SELECTION
					Revue, rapport etc	Cohorte, synthèse, comparatives etc	Humaine ou animale	Données originales	Population cible	Concluants ou non	
Effects of endocrine disruptors on the human fetal testis	Rouiller Fabre etc	May 2014	Annales d'endocrinologie	Oui	Revue	Comparatives	entre testis humain foetal et rongeur	comparaison données littérature, et expérimentation	human et Mise testis	effets chez rongeur pas chez humain	regarder sur quoi il se base
Executive Summary to EDC-2	Gore A C etc	September 2015	Endocrine Rewiew	Oui	résumé à la deuxième déclaration scientifique de l'Endocrine Society	examen exhaustif de la littérature	épidémiologie et expérimentation animale	littérature pré-existence	,	plus de connaissances sur le fonctionnement	si explicitation des effets dus à l'exposition in utero
FIGO opinion on reproductive health impacts	Di Renzo etc	September 2015	International Federation of Gynecology and Obstetrics	Oui	Recommandations	un peu d'examen de la littérature	,	recommandations basés sur de la littérature	,	protection indispensable	regarder leur littérature
Perturbateurs endocriniens environnementaux et K sein	Fénichel P	oct-08	Gynécologie Obstétrique & Fertilité	Oui	Revue	examen de la littérature	,	basé sur de la littérature existantes pour prouver qcch	sein	à confirmer	oui si exposition in utero et regarder la littérature correspondante
State of the science of endocrine disrupting chemicals	WHO	2012	WHO	Oui	Une évaluation de l'état de la science	Une évaluation de l'état de la science	,	,	tous effets	,	oui
L'intestin – une nouvelle cible des perturbateurs endocriniens	Houdeau E	sept-12	Cahiers de Nutrition et de Diététique	NON	Revue	revue des effets connus	,	,	barrière intestinale	,	oui

Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancers hormonodépendants. De nouveaux facteurs de risque ?	Fénichel P	juin-11	Médecine & Longévité	NON	Article issus de colloques	revue des effets connus	,	,	,	,	?
Perturbateurs endocriniens environnementaux et maladies endocriniennes de l'enfant	Sultan	sept-11	Médecine & Longévité	NON	Article issus de colloques	revue des effets connus	,	,	,	,	si in utero ??
Possible developmental early effects of endocrine disrupters on child health	OMS	2012 ,,,,	OMS	Oui	summary of the current knowledge endocrine disrupters child health	revue des effets connus	humain	,	enfants	,	oui
Perturbateurs de la fonction endocrinienne et santé : un point non exhaustif sur les connaissances	Desmots Sophie etc	01/05/05	environnement risques et santé	Oui	Point sur les connaissances	revue des effets connus	humain	,	,	,	oui si exposition in utero
Impact des xénoestrogènes sur la reproduction	Roger Mieusset	01/03/06	Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction	NON	Evaluation du CICR	Evaluation	,	,	,	,	Oui, si accessible et in utero
Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls	Lauy-secret etc	avr-13	The Lancet Oncology	Oui	étude	études épidémiologique exposé-non exposé	humaine	oui	enfants atteints de TSA	concluants, correspondant à d'autres études	oui
Air toxics and the risk of autism	Talbot etc	01/12/05	Environmental Health	Oui	étude	étude épidémiologique	humain	réutilise personnes	couples voulant une	concluant	oui

spectrum disorder						e cas-témoins		d'une autre étude	G		
Couples' urinary bisphenol A and phthalate metabolite concentrations and the secondary sex ratio	bae etc	feb 2015	Environmental Research	Oui	Article issus de colloques	étude épidémiologique et animaux	humain et animaux	,	parle de fœtus	recommandations ?	oui si étude intéressante et psaque des reco
Food safety involving ingestion of foods and beverages prepared with phthalate-plasticizer-containing clouding agents	yen etc	nov-11	Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi	NON	Article	non explicité sur le résumé	non explicité sur le résumé	non explicité sur le site	résumé parle utero	paraissent concluants	oui si accessible et intéressante
Identification of hot spots of DNA methylation in the adult male adrenal in response to in utero exposure to the ubiquitous endocrine disruptor plasticizer di-(2-ethylhexyl) phthalate	martinez etc	janv,2015	Endocrinology	Oui	Article	revue des effets connus	humain	,	,	,	oui
Impact des xénoestrogènes sur la reproduction	mieusset	01/03/06	Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction	NON	Article	non explicité sur le résumé	rongeurs	non explicité sur le site	souris	paraissent concluants	non
Perinatal exposure to diethyl-hexyl-	hao etc	2013	Frontiers in Bioscience (Elite Edition)	Oui	Article	revue des effets connus	humain	,	humain	concluants sur cette étude mais à	oui

phthalate induces obesity in mice										confirmer	
Phthalate exposure and childhood obesity	kim etc	juin-14	Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism	Oui	Article	études essais cliniques	rongeurs	oui	souris	concluant sur cette étude	oui
Endocrine disruptors alter social behaviors and indirectly influence social hierarchies via changes in body weight.	kim benjamin	15 08 2015	Environmental Health	Oui	Revue	revue des effets connus	dna	,	dna	aucune étude n'est concluante	oui
Environmental chemicals and DNA methylation in adults: a systematic review of the epidemiologic evidence	Ruiz-Hernandez	déc-15	Clinical Epigenetics	Oui	Article	étude prospective de cohorte	humaine	utilise enfants d'une utre étude	nné	pas assez de sujets pour conclure	oui
Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to thyroid hormone levels in infants – a Dutch prospective cohort study	de Cock etc	10-déc-14	Environmental Health	Oui	Article	étude cas cohorte	humaine	donnée pelagie	femme enceinte et leurs enfants	Cette étude est la première à évaluer les associations de résultats à la naissance avec de multiples biomarqueurs urinaires d'exposition aux triazines et chloroacétanilide herbicides	non (pesticides et effets à la naissance)

Urinary Biomarkers of Prenatal Atrazine Exposure and Adverse Birth Outcomes in the PELAGIE Birth Cohort	Chevrier etc	2011 07 01	INSERM	Oui	revue des études	revue des effets connus	humaine	,	,		oui
Can environmental or occupational hazards alter the sex ratio at birth ? A systematic review	Metrecia L Terrel etc	20/04/11	Emerging Health Threats Journal	Oui	revue des études	revue des effets connus	plutôt animaux	,	aussi in utero	concluants chez le animaux difficile à prouver chez les humains	oui
Review: Endocrine disrupting chemicals and immune responses: A focus on bisphenol-A and its potential mechanisms	Rogers, James etc	avr-13	molecular immunology	NON	revue des études	revue des effets connus	plutôt humaine		aussi in utero	ont l'air concluants	oui
Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: a review	Andersen etc	août-11	obesity reviews	oui	article	étude siple	humaine ?	,	agit sur l'ovaire/ovoyte	doit être approfondie	oui
An epigenetic basis for autism spectrum disorder risk and oral contraceptive use	Strifert	dec 2015	médical hypotheses	NON	article	revue des effets connus	?	attention styme de ve : parle aussi des PE ??	explicite les effets épigénomique		oui si parle de PE
Life style, pregnancy and epigenetic effetc	Barua	2015	épigenomics	NON	article	revue des effets connus	humaine ?	différentes étapes de la vie	aussi in utero ?		oui si in utero

Elucidating the links between endocrine disruptors and neurodevelopment	schug etc	juin-15	endocrinology	OUI	article	revue des effets connus	humaine ?	prénatal	prénatal		oui
Implications of Prenatal Steroid Perturbations for Neurodevelopment, Behavior, and Autism	gore etc	sept-14	endocrine reviews	OUI	article	revue de deux études épidémi	humaine ?	prénatal	prénatal		oui
Environmental endocrine disruptors: Effects on the human male reproductive system	sweeney etc	04-févr-16	Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders	oui	article	étude	in vitro	??	??	la façon de présenter l'étude n'est pas IMRAD	non
The Effects of the Organic Flame-Retardant 1,2-Dibromo-4-(1,2-dibromoethyl) Cyclohexane (TBECH) on Androgen Signaling in Human Prostate Cancer Cell Lines	wong	05-janv-16	Journal of Biochemical and Molecular Toxicology	oui	article	étude	in vitro	pas l'air d'être en prénatal	??	les résultats doivent être approfondi	non
The Flame-Retardant Tris(1,3-dichloro-2-propyl) Phosphate Represses Androgen Signaling in Human Prostate Cancer Cell Lines	reers	28/12/15	Journal of Biochemical and Molecular Toxicology	oui	article	revue des effets connus	huamin			résultats peu conclunats	oui si prénatal

Human Bisphenol A Exposure and the "Diabetes Phenotype"	bertoli	2015	Dose-Response: A Publication of International Hormesis Society	oui	article	revue des effets connus	in vitro, vivo, humain	aussi prénatal	humain	concluants sur vitro et animaux, moins sur humains	oui
Polycystic ovary syndrome (PCOS) and endocrine disrupting chemicals (EDCs)	palioura	29/01/16	Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders	oui	article	étude	humaine	exposition prénatale pour effets chez l'enfant	humain	semblent concluants , à reproduire	oui
Prenatal polybrominated diphenyl ether and perfluoroalkyl substance exposures and executive function in school-age children	vuong	2016	Environmental Research	oui	articld	étude	humaine	exposition prénatale pour effets chez l'enfant	humain	première à examiner les liens semblent concluants et confirme d'autres	oui
Prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and child attention problems at 3–7years	cowell	2015	Neurotoxicology and Teratology	oui	article	étude	humaine	exposition prénatale pour effets chez l'enfant	humain	semblent concluants et correspondant à d'autre résultats	oui
Prenatal and childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposure and attention and executive function at 9–12years of age	sagiv	2015	Neurotoxicology and Teratology								

MEMOIRE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME

ANNEE : 2016

TITRE : Perturbateurs endocriniens pendant la grossesse : quels impacts chez les générations futures ?
AUTEUR : Mathilde Druelle. Sous la direction de : Catherine Nisse.

MOTS-CLES : Perturbateurs endocriniens, produits chimiques, polluants, persistants, environnement, exposition fœtale, enceinte, grossesse, perturbations système hormonal, générations futures, enfants, avenir.
RESUME : <p>Introduction : Simple paranoïa médicale ou véritable sujet d'inquiétude ? Les perturbateurs endocriniens ont envahi nos vies sans que l'on sache pour autant évaluer précisément leur influence sur celles-ci. Les femmes enceintes sont bien évidemment exposées aux perturbateurs endocriniens pendant leur grossesse. Ceux-ci peuvent agir sur le développement de l'enfant in utero, ce qui risque d'avoir des conséquences sur sa vie future. La problématique de ce mémoire est donc : quels sont les effets causés par une exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse sur les générations futures ?</p> <p>Matériel et Méthode : Ce mémoire bibliographique se base sur les recommandations de lecture de la littérature scientifique de la HAS pour analyser les revues de la littérature et études sur ce sujet.</p> <p>Résultats : malformations, dysfonctionnements de l'appareil génital masculin, féminin, les cancers, l'obésité, le diabète, le retard au développement neuro-comportemental, autisme, retard mental, hyperactivité, anxiété, perturbations de la thyroïde, altération du sexe-ratio sont autant d'effets capables d'être produits par l'exposition prénatale à divers perturbateurs endocriniens. Les preuves sont principalement animales, les preuves chez l'Homme sont limitées, Bisphénol A, phtalates, dioxines, perfluorates, sont les substances principalement incriminées.</p> <p>Conclusion : La prudence est de mise pendant la grossesse face aux perturbations endocriniennes. Les effets suspectés sont importants. Il serait intéressant de poursuivre ce travail quand les recherches sur le sujet seront plus approfondies et les mécanismes mieux connus.</p>

Mémoire disponible et consultable à :

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE VAUBAN

60 rue du Port - 59040 Lille Cedex

Téléphone : 03-59-56-69-79

Email : contact-bibliothèque@univ-catholique.fr