



HAL
open science

Les interventions réalisées par les professionnels de santé auprès des femmes enceintes à propos des perturbateurs endocriniens : revue systématique de la littérature

Alice Richard Dumoulin

► To cite this version:

Alice Richard Dumoulin. Les interventions réalisées par les professionnels de santé auprès des femmes enceintes à propos des perturbateurs endocriniens : revue systématique de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02368298

HAL Id: dumas-02368298

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02368298>

Submitted on 18 Nov 2019

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.

Université de Rouen

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018-2019

N° :

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme D'état)

PAR

RICHARD DUMOULIN Alice

Née le 27/08/1987 à Creil

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 17 octobre 2019

Les interventions réalisées par les professionnels de santé auprès des femmes enceintes à propos des perturbateurs endocriniens: revue systématique de la littérature

PRESIDENT DE JURY :

Monsieur le Professeur Gaëtan Prevost

Directrice de thèse:

Madame le Docteur Lucille Pellerin

Membres du jury:

Madame le Docteur Dagmara Feray

Madame le Professeur Elisabeth Mauviard

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoît VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfán DARMONI communication	HCN Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	HCH-CB Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN Dermato - Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre Pneumologie

Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie

Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition

Mr Serge **JACQUOT** UFR Immunologie
Mr Joël **LADNER** HCN Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE** UFR Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ** (*détachement*) HCN Virologie
Mr Gaël **NICOLAS** HCN Génétique
Mme Muriel **QUILLARD** HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN** HCN Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN** HCN Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER** HCN Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN** HCN Anatomie
Mr David **WALLON** HCN Neurologie
Mr Julien **WILS** HCN Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique

Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** (MCA) UFR Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propre à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

Au président du jury

A monsieur le Professeur Gaëtan Prevost,

Vous me faites l'honneur de présider et de juger mon travail de thèse,
Veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

A la directrice de thèse

A madame le Docteur Lucille Pellerin,

Merci d'avoir accepté de m'accompagner sur ce sujet si sensible et de m'avoir orienté tout au long de ce travail et lors du sprint final. Ton écoute, ta bienveillance et tes conseils avisés m'ont été précieux.

A madame le Docteur Dagmara Feray,

Vous me faites l'honneur d'être présente et de juger cette thèse,
Veuillez trouver ici mes sincères remerciements

A madame le professeur Elisabeth Mauviard,

Vous me faites l'honneur d'être présente et de juger cette thèse, merci pour votre implication dans notre formation de médecine générale.
Veuillez trouver ici mes sincères remerciements

A madame Claire Leboeuf, bibliothécaire assistante spécialisée de la Bibliothèque universitaire de santé de Rouen, pour son aide dans la constitution d'une bibliographie concernant les perturbateurs endocriniens et pour son aide dans l'élaboration de l'équation de recherche sur Pubmed.

A madame Catherine Weill, de l'équipe du service des périodiques et ressources électroniques de la Bibliothèque universitaire de santé Paris Descartes pour son aide dans l'élaboration des équations de recherche dans la base de données Embase.

Au groupe recherche du département de médecine générale de Rouen pour leur contribution à ce travail.

A toutes les équipes des services dans lesquels j'ai été formée, les services de gastro-entérologie et pneumologie de l'hôpital de Vernon, le service des urgences de l'hôpital de Dieppe, aux équipes du service des urgences pédiatriques et à celles des urgences gynécologiques du CHU de Rouen, merci pour votre accueil et votre formation.

A mes premiers maîtres de stage, les docteurs Paul et Lejeal de la maison médicale de la plaine à Val de Reuil, merci de m'avoir offert un premier regard sur la médecine générale et d'avoir conforté mon choix pour cette spécialité.

Merci au docteur Alain Houchard pour m'avoir fait découvrir la pratique de la médecine générale au sein du milieu carcéral.

Merci à mes derniers maîtres de stage les docteurs Armangau-Turck et Favey pour votre formation pointue et votre bienveillance.

Merci également à tous les médecins et secrétaires du cabinet César Franck qui m'ont si bien accueilli pour ce dernier stage qu'ils m'ont donné envie d'y rester.

Marie-Françoise, merci de m'accorder ta confiance et de me laisser accompagner tes patients après près de quarante ans passés à leurs côtés, j'espère en être digne.

A Angèle,

Merci pour ton implication dans ce travail, ta gentillesse et tes conseils avisés au quotidien.

A Amandine, Lætitia et Tiphaine,

Mes premières cointernes, vous avez donné une saveur particulière à ce premier stage, je suis heureuse de vous avoir à mes côtés.

A Pauline,

Merci pour ton écoute et ta présence quotidienne. Nos échanges me nourrissent, avec toi j'ai trouvé du répondant à mon sarcasme et la partenaire idéale pour tester tous les nouveaux lieux gastronomiques de Rouen!

A Alexandra, Antoine, Mathilde et Victoria,

Merci d'avoir rendu l'externat le plus doux et le plus drôle possible, rendez vous à 8h30 avant dernière table au fond à droite du dernier étage de la BU!

A mes amis rouennais, Mélanie et Geoffroy, Alexandre et Justine, Siham et Antoine,

Merci pour votre présence et votre soutien tout au long de mon internat. Plus que des amis vous êtes un roc sur lequel je sais que je peux compter. Longue vie à nos soirées du vendredi!

A Amélie et Marion,

Notre trio était inattendu mais si bien assorti dans cette classe de première année de BCPST...quatorze ans que l'on se suit de près ou de loin! Je suis heureuse de voir le chemin parcouru et de vous savoir à mes côtés.

A mes grands parents,

Papy, mamie, merci de m'avoir soutenu pendant toutes ces années, de m'avoir accueilli pendant les vacances scolaires pour faciliter mes révisions et de m'avoir rendu la vie plus facile en allégeant mon quotidien.

A ma belle famille, Michel, Pierre et François

Merci pour votre présence ces quinze dernières années! Je suis fière de faire partie de votre famille si unie. C'est promis, vous ne me verrez plus réquisitionner la moitié de la table de la salle à manger le dimanche matin...

A ma mère,

Merci pour ton soutien sans faille tout au long de mes études, merci d'y avoir cru lorsque moi même je doutais. Mais plus encore merci d'avoir toujours pris les bonnes décisions pour nous et d'avoir été un tel modèle de réussite et d'indépendance pour tes filles.

A mon père,

Je crois que tu as vécu toutes ces années d'études avec parfois autant de stress que moi! Merci pour ton soutien, ça y est papa, tu peux arrêter de t'en faire maintenant!

A Gilles,

Merci d'avoir cru en moi et en mes capacités. Mon parcours, je te le dois en parti, sans ta confiance, tes cours particuliers de mathématique et de physique, ta persévérance et surtout ta patience, je ne suis pas sûre que je serai arrivée à ce point aujourd'hui.

Tu es bien plus qu'un beau père pour moi.

A Guilaine,

Merci pour ta présence malgré la distance qu'il y a maintenant entre nous. Après toutes ces années à prendre soin des autres tu prends enfin soin de toi. Je sais que nous serons toujours accueillis à bras ouverts sur l'île de Ré!

A Marion ma sœur, à Hugo, Théo et Raphaël mes frères,

Quelle fierté d'être l'aînée d'une telle fratrie! Vous m'avez tous à votre manière accompagné sur ce chemin. Nos parcours de vie sont si différents mais je sais que je peux compter sur chacun d'entre vous.

A Renaud,

Mon amour, mon pilier depuis quinze ans, ces quelques lignes sont bien insuffisantes pour te remercier d'avoir supporté ces études interminables (surtout lorsque ta compagne joue les prolongations...). Merci d'avoir tout géré ces derniers mois quand je n'avais la tête qu'à ce travail. Cette étape était la dernière et nous allons enfin retrouver notre vie normale que j'aime tant et profiter ensemble!

Je t'aime

A Céleste,

Ma fille, mon étoile, ma fritouille, c'est toi qui m'as inspiré ce travail et m'a ouvert les yeux sur ce monde invisible. Merci de me pousser chaque jour à être meilleure, j'apprends tellement à tes côtés. Je t'aime si fort.

Et à toi qui es là et que je ne connais pas encore, je t'aime déjà

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Sommaire

Contexte	24
1) Historique.....	25
a) La naissance d'une idée.....	25
i. Rachel Carson et le printemps silencieux.....	25
ii. des perturbations du système reproducteur observées dans la faune sauvage.....	26
iii. les scandales du Diethylstilbestrol et du Chlordécone : deux exemples chez l'homme.	28
b) De la déclaration de Wingspread au concept de perturbation endocrinienne.....	30
i. Theo Colborn.....	30
ii. diminution de la qualité du sperme et syndrome de dysgénésie testiculaire	32
iii. les effets des perturbateurs endocriniens sur les humains.....	33
2) Caractéristiques des Perturbateurs endocriniens.....	37
a) Définition :	37
b) Mécanisme d'action	37
c) Toxicologie	38
i. relation inédite entre la dose et l'effet.....	38
ii. effet fenêtre.....	39
iii. effet cocktail.....	40
iiii. effets transgénérationnels.....	40
3) Les principaux perturbateurs endocriniens.....	43
a) Le bisphénol A.....	43
b) Les phtalates.....	48
c) Les parabènes.....	56
d) Les retardateurs de flammes bromés.....	60
e) Les composés perfluorés.....	65
f) Les pesticides.....	68
g) Autres perturbateurs endocriniens.....	71
4) Réglementation et actions des organismes publics	74
a) Au sein de l'Union européenne.....	74
b) L'action des organismes publics en France.....	78

c) Les sources d'informations accessibles au public.....	79
Bibliographie.....	81
Introduction.....	92
1) Stratégie de recherche.....	97
2) Critères de sélection.....	98
a) Les critères d'inclusion :.....	98
b) les critères d'exclusion :.....	99
c) les critères de qualité de la sélection :.....	99
3) Extraction des données.....	99
Résultats.....	101
1) Sélection des articles.....	102
2) Articles inclus.....	104
a) Type d'étude.....	104
b) Description des populations de professionnels.....	104
c) Description des population de patientes.....	104
d) Description des perturbateurs endocriniens.....	105
3) Description des études.....	105
a) Stotland et al	105
b) Grindler et al	106
c) Marie et al	106
d) Marie et al	107
e) Burger et al (15).....	108
f) Barrett et al (16).....	109
g) Kirk et al (17).....	109
4) Les interventions réalisées en médecine générale.....	110
Discussion.....	114
1) Les interventions.....	115
a) Types d'interventions.....	115
b) cadre de l'intervention.....	116
c) évaluation des interventions.....	116
2) Quelle action des médecins généralistes dans le champs des perturbateurs endocriniens : Perspectives.....	118
3) Forces et limites de l'étude:.....	121

Conclusion	123
Annexes	125
Bibliographie	134
Résumé	136

Index des illustrations

Figure 1 : Les principaux perturbateurs endocriniens	41
Tableau 1 : Les différents phtalates et leurs métabolites :	48
Tableau 2 : Évaluations des risques pour la reproduction humaine	53
Tableau 3 : Evaluation des risques pour la santé humaine	53
Figure 2 : Diagramme de flux.....	102
Tableau 3 : Description des articles sélectionnés	111

Sigles et abréviations

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	
AR : Récepteur aux androgènes	
BPA : Bisphénol A	
DBP : Di-butyl-phtalate	
DDE : Dichloro-diphényl-dichloroéthylène	
DDT : Dichloro-diphényl-trichloroéthane	
DEHP : Di(2-éthylhexyl)phtalate	
DES : Diethylstilbestrol	
DJA : Dose journalière acceptable	
DJT : Dose journalière tolérable	
ECHA : Agence européenne des substances chimiques	
EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments	
EPA : Environmental Protection Agency	
ER : récepteurs aux œstrogènes	
HBCD : Hexabromocyclododécane	
INERIS : Institut national de l'environnement industriel et des risques	
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale	
MBP : Mono-benzyl-phtalate	
MCPP : Mono-3carboxypropyl-phtalate	
MEHP : Mono(2-éthylhexyl)phtalate	
OMS : Organisation mondiale de la santé	
PBB : Polybromobiphényl	
PBDE : Polybromodiphénylether	
PCB : Polychlorobiphényle	
PE : Perturbateur endocrinien	
PFC : composés perfluorés	
PFOA : Acide perfluorooctanoïque	
PFOS : Sulfonate de perfluorooctane	
POP : polluants organiques persistants	
PPAR : Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes	
PVC : polychlorure de vinyle	
RAR : Récepteur aux rétinoïdes	
REACH : Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals	
TBBPA : TetrabromobisphénolA	
TBT : tributylétain	
TR : Récepteurs aux hormones thyroïdiennes	VTG : vitellogénine

CONTEXTE

1) Historique

a) La naissance d'une idée

i. Rachel Carson et le printemps silencieux

«Par un beau matin de printemps, vous marchez dans la campagne le nez au vent à l'affût de sensations nouvelles. De fines feuilles, vert tendre, remplacent peu à peu les bourgeons; la nature s'éveille, mais aucun chant d'oiseau ne vient chatouiller vos tympanes. Les oiseaux ne sont pas atteints de mutisme, ni n'ont perdu le goût de chanter. Chanter est leur façon de marquer leur territoire pour la recherche de nourriture et pour la reproduction. Ils ont tout bonnement disparu.»

Voici ce qu'écrivait Rachel Carson, biologiste américaine en 1962 dans son ouvrage: « Silent Spring» . (1)

Dans ce livre devenu un best-seller aux États Unis, elle met en cause l'utilisation des pesticides organochlorés et plus particulièrement le dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT) qui entraînerait un trouble de la reproduction chez les oiseaux en amincissant la coquille des œufs des femelles les plus exposées. (2)

Des résidus de pesticides synthétiques ont été mesurés dans les sols, rivières, faune et dans l'espèce humaine. A l'image d'un:» volcan assoupi», elle estimait que ces substances liposolubles, susceptibles de s'accumuler chez les êtres vivants représentaient une menace latente. (3)

Le DDT a été interdit en 1972, il fait parti des polluants organiques persistants (POP). Ces composés se dégradent lentement et subsistent très longtemps dans l'environnement .

Les études épidémiologiques mettent en évidence des associations positives entre l'exposition au DDT et le lymphome non hodgkinien, le cancer des testicules et le cancer du foie. (4)

Le livre de Rachel Carson a été à l'origine de la création de l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA).

ii. des perturbations du système reproducteur observées dans la faune sauvage

Depuis plusieurs décennies, les cas d'animaux présentant une anomalie du tractus génital se sont multipliés. Cela a conduit à la recherche d'un facteur commun déclenchant. (5)

- Les alligators du lac d'Apopka

En Floride, dans les années 1980, le lac d'Apopka a été contaminé par des effluents agricoles et des polluants chimiques rejetés accidentellement.

3 ans plus tard, le nombre de jeunes alligators avait diminué. Le zoologiste Louis Guillette et son équipe constatèrent chez les mâles un nombre anormalement élevé de micro pénis et d'anomalies testiculaires ainsi qu'une diminution du taux de testostérone. Chez la femelle ils constatèrent que la concentration d'estradiol était multipliée par 2. (3) (6)

L'analyse des sédiments du lac montrera une contamination des eaux par des pesticides organochlorés et notamment de DDT et son métabolite le dichloro-diphényl-dichloroéthylène (DDE).

Les alligators du lac avaient des taux de DDE dans le sang 10 à 20 fois plus élevés que les animaux des lacs voisins. Ce taux était 100 fois plus élevé dans les œufs. (5)

- La masculinisation des femelles gastéropodes

A partir de 1971 et dans les eaux côtières de différentes parties du globe, on a observé des femelles gastéropodes présentant des caractères sexuels masculins appelés imposex.

Selon les stades de cette atteinte, les femelles développaient un pénis et devenaient inapte à la reproduction. (2)

Ce phénomène a été imputé au tributylétain (TBT), utilisé dans les peintures anti salissures destinées à empêcher les organismes aquatiques de se fixer sur la coque des bateaux, et présentant des propriétés anti œstrogéniques. (3)

L'imposex a été reproduit en laboratoire chez des gastéropodes exposés aux doses de TBT mesurés dans la vie sauvage. (7)

Le TBT a été interdit dans les années 1980 mais 20 ans après il persistait encore des effets sur les gastéropodes marins puisque le taux de femelles infertiles était de 60% en 2003. (5)

- L'impact sur les poissons

De nombreuses observations ont été faites sur les poissons notamment via la production par les mâles d'une hormone femelle ovarienne: la vitellogénine (VTG). (5)

Dans une étude en 1995, Sumpler et Jobling ont montré que la production de VTG était multipliée par 100 000 après trois semaines d'exposition dans une station d'épuration (exposition aux DDT, polychlorobiphényles (PCB), bisphénol A (BPA)...) (8)

Au Canada, une série d'études réalisées dans l'experimental lake area consistait à exposer les poissons à différents polluants et à leurs combinaisons.

Ces travaux aujourd'hui arrêtés ont permis de mettre en évidence qu'une pollution du milieu pouvait entraîner une augmentation de la production de VTG et l'apparition d'ovocytes dans les testicules. (5)

- L'impact sur les autres espèces

Parmi les oiseaux, on a pu observer une féminisation des mouettes sur la côte ouest des États Unis. Cette féminisation a été imputée au DDT et à son métabolite le DDE.

En injectant du DDT dans des œufs de mouettes à des doses comparables à celles retrouvées dans leur environnement, les chercheurs ont reproduit la féminisation observée dans la nature. (6)

En Europe et aux États Unis entre les années 1960 et 1970, comme pour faire écho au livre de Rachel Carson, plusieurs populations d'oiseaux ont décliné. Plusieurs études ont montré que le DDE retrouvé chez ses oiseaux rendait la coquille des œufs très fragile en entraînant une réduction du transport du calcium via l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. (9)

Les mammifères sont également touchés, en Europe et dans la région des grands lacs d'Amérique du nord, entre les années 1960 et 1980, la population des loutres a largement chuté. Ce phénomène a été attribué à la pollution des eaux par les PCB. Les PCB ont été commercialisés dans les années 30, on les trouvaient dans les transformateurs et condensateurs électriques. (4)

Au Canada et en Europe du Nord, une masculinisation des femelles ours a été observée. Les ours polaires arctiques, situé en haut de la chaîne alimentaire sont fortement contaminés par des produits

organochlorés dont le PCB aux propriétés lipophiles et au pouvoir de bioaccumulation fait parti. (3)

Enfin, les PCB et le DDT sont également impliqués dans la diminution de la population de phoques de la mer Baltique. Ces polluants ont été retrouvés dans leur alimentation et leur tissu adipeux. L'incapacité des phoques à se reproduire s'expliquait par des malformations du système reproducteur: sténoses et occlusions utérines. (9)

iii. les scandales du Diethylstilbestrol et du Chlordécone : deux exemples chez l'homme

Deux scandales au cours des années 1970 ont amené à découvrir que l'utilisation de substances chimiques dotées de propriétés hormonales étaient susceptibles d'entraîner des maladies chez les hommes, femmes et leurs enfants et d'altérer la fonction de reproduction.

- Le Diethylstilbestrol

Le Diethylstilbestrol (DES) est un œstrogène de synthèse prescrit à partir des années 1940 dans plusieurs indications: diminuer la fréquence des fausses couches, traitement de l'acné, pilule du lendemain, stopper la croissance des jeunes filles, traitement du cancer de la prostate. (3)

Il est commercialisé sous le nom de Distilbène.

Il a été retiré du marché en 1971 aux États Unis puis en 1977 en France.

En 1971 une équipe de gynécologues d' Harvard dirigée par le professeur Arthur L. Herbst émet l'hypothèse d'un lien entre la prise de DES pendant la grossesse et la survenue d'adénocarcinome du vagin à cellules claires chez les filles issues de ces grossesses. (10)

Par la suite plusieurs études ont montré que les filles exposées in utero présentaient une fréquence élevée d'anomalies morphologiques utérines: utérus en T, béance cervicale. (11)

En plus d'un trouble de la fertilité, on assiste à un risque de complications obstétricales augmenté: grossesse extra utérine (risque multiplié par 6), fausses couches tardives (risque multiplié par 10) et accouchements prématurés. (12) (3)

Dans une étude prospective concernant une cohorte de femmes de plus de 40 ans, *Palmer et al* montre que la deuxième génération des filles exposée au DES a 1,83 plus de risque de développer

un cancer du sein. (13)

Chez les garçons de la deuxième génération, un accroissement de certaines anomalies génitales a été mis en évidence: kystes epididymaires, hypotrophies testiculaires, cryptorchidie et hypospadias. (14)

Concernant les femmes de la première génération, soit celle des mères ayant absorbé du DES au cours de leur grossesse, il existe un risque accru de développer un cancer du sein. (15)

Les effets du DES sont également constatés chez les petits enfants des femmes ayant pris du DES durant leur grossesse, il s'agit de la 3ème génération. Cela illustre parfaitement l'effet transgénérationnel des perturbateurs endocriniens.

Ainsi, il est apparu que les petits enfants présentaient un risque accru d'atrésie de l'œsophage (16), d'infirmité motrice cérébrale lié au risque accru de prématurité (16).

Chez les garçons, il a été rapporté un risque accru d'hypospadias de l'ordre de 4 (17). Dans son étude, l'équipe de *Tournaire et al* a rapporté un risque accru de cryptorchidie. (16)

Concernant les filles, il n'a pas été observé d'augmentation des anomalies génitales. Les recherches doivent être poursuivies concernant les troubles de la fertilité et les tumeurs gynécologiques. (12)

Pour la 4ème génération, des anomalies ont été observées chez l'animal, la question d'une transmission pour l'espèce humaine se pose. Elle est considérée comme possible par les spécialistes de la transmission transgénérationnelle d'altérations épigénétiques. (12)

- Le Chlordécone

Le Chlordécone est un pesticide organochloré employé jusqu'en 1993 aux Antilles pour lutter contre le charançon dans les plantations de tabac, d'agrumes et de bananes. (4)

Le scandale du Chlordécone éclate en 1975 dans une usine de l'état de Virginie aux États Unis. Une inspection menée par le département de la santé de l'état de Virginie révèle une intoxication des locaux et des travailleurs se traduisant chez certains par une perte de poids, des tremblements des membres, une incoordination motrice, des troubles de l'humeur et de la mémoire récente et des troubles de la reproduction: oligospermie, diminution de la mobilité des spermatozoïdes, anomalie

morphologique. (18)

In vitro et in vivo, des études ont mis en évidence les propriétés anti œstrogénique du Chlordécone. (3)

En 1977, L'EPA interdit son utilisation sur le sol américain. En France, il faudra attendre 1993.

30 ans après l'alerte américaine l'étude de *Multigner et al.* en 2010 montre que le Chlordécone est responsable d'une augmentation significative du nombre de cancer de la prostate. (19)

L'étude Ti-Moun étudie l'impact de l'exposition au chlordécone sur le déroulement de la grossesse et le développement de l'enfant. Elle suggère un lien entre le risque de naissance prématurée , un trouble du développement cognitif et une exposition in utero et post natale au Chlordécone. (20)

Ces scandales sanitaires ainsi que les observations faites sur les animaux sauvages et celles faites en laboratoire ont été à l'origine de l'apparition du concept de perturbateur endocrinien (PE).

b) De la déclaration de Wingspread au concept de perturbation endocrinienne

i. Theo Colborn

En 1991, Theo Colborn, environnementaliste, réunit à Wingspread aux États-Unis, une vingtaine de scientifiques afin de mettre en commun leurs connaissances concernant ces substances capables de dérégler les systèmes hormonaux des hommes et des animaux.

C'est elle qui proposera le terme d'endocrine disruptors ou perturbateurs endocriniens pour désigner ces substances. (2)

A la fin de la conférence, ils publient une déclaration et attestent être certain des faits suivants (21)

(4)

- Un grand nombre de substances chimiques produites par l'homme et relâchées dans l'environnement ont la capacité d'interférer avec le système endocrinien des êtres vivants (animaux et humains).
- De nombreuses espèces de la faune sauvage sont déjà affectées par ces substances chimiques qui provoquent divers effets: dysfonctionnement de la thyroïde, diminution de la fertilité, et du nombre de couvées, malformations, féminisation, masculinisation, déficiences du système immunitaires.
- Les effets varient suivant les espèces touchées et le type de substance chimique, mais ont des points communs: les effets sont différents sur l'embryon ou le fœtus et sur les adultes; ces effets sont plus fréquents chez les descendants que chez leurs parents; le moment de l'exposition détermine le caractère de l'effet et son potentiel futur; bien que l'exposition ait lieu dans la période du développement embryonnaire, l'effet peut ne se manifester qu'à l'âge adulte.
- Les études en laboratoires confirment les observations faites dans la nature et permettent de comprendre les mécanismes biologiques qui expliquent les phénomènes observés dans la nature.
- Les humains peuvent être impactés par les mêmes substances chimiques, comme l'a montré l'exemple du DES.
- Les concentrations des mêmes substances chimiques mesurées chez les humains sont à des niveaux comparables à ceux mesurés dans la faune sauvage.
- Les effets observés dans la faune sauvage concernent aussi les humains qui partagent avec certaines espèces animales, notamment les oiseaux, les mêmes ressources alimentaires comme les poissons potentiellement contaminés.
- Pour les scientifiques réunis à Wingspread, la question d'un danger commun à la faune et aux humains se pose: « le lien entre les humains et la faune» ou «wildlife human connection.

Theo Colborn publie en 1996 son livre intitulé: «Our stolen future» qui aura un retentissement mondial et qui permettra de faire connaître au grand public le concept de perturbation endocrinienne. (5)

En 1996, la commission européenne réunit à son tour chercheurs et responsables politiques, afin de discuter de la nécessité de réguler ces substances à partir du constat des conséquences sanitaires graves attribuables à celles ci.

En France, la première conférence sur les perturbateurs endocriniens a été organisée par l' institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) à Aix-les-Bains en 1996. (2)

ii. diminution de la qualité du sperme et syndrome de dysgénésie testiculaire

En 1992, Elisabeth Carlsen, chercheuse danoise, publie une meta-analyse portant sur 61 études entre 1938 et 1990 incluant 14 947 hommes.

Elle fait état d'une détérioration de la qualité du sperme au cours des 50 années précédentes.

Pour Elisabeth Carlsen et son équipe, cette détérioration était principalement en lien avec le mode de vie et des facteurs environnementaux. Ils évoquent une cause commune, intervenant dans la période néonatale et qui pourrait expliquer la baisse de la qualité du sperme et l'augmentation en parallèle des anomalies du tractus génital masculin (hypospadias, cryptorchidie) et du cancer testiculaire. (22)

En 1993, des chercheurs danois proposent « l'hypothèse œstrogène » en se basant sur les effets du DES.

Une exposition même faible à des substances à activité œstrogénique notamment durant la période pré natale, peut être liée aux troubles constatés. (23)

En 1995, le ministère danois de l'environnement et de l'énergie demande à Niels -Erik Skakkebaek et Jorma Toppari un rapport concernant le rôle des produits chimiques retrouvés dans l'environnement ayant des effets œstrogéniques et altérant la reproduction masculine.

Ce rapport, ainsi que le livre de Theo Colborn, vont mettre en lumière les PE. (5) (24)

En 2001, Skakkebaek avance l'hypothèse d'un « testicular dysgenesis syndrome » ou syndrome de dysgénésie testiculaire regroupant : la diminution de la qualité du sperme, le cancer testiculaire, l'hypospadias et la cryptorchidie.

Les différentes expressions du syndrome testiculaire trouveraient leur origine lors de la période pré natale et seraient imputables à des causes environnementale associées à des causes génétiques. (25)

Suite à des critiques de la part de la communauté scientifique, Skakkebaek et son équipe affirment que les hommes touchés par des troubles du développement des testicules in utero ne vont pas tous être touchés par les 4 troubles. (26)

iii. les effets des perturbateurs endocriniens sur les humains

Les premières recherches ont d'abord concerné le système reproducteur masculin :

Les données de l'étude d'Élisabeth Carlsen ont été réexaminées et de nombreux travaux tentant de vérifier auprès de différentes populations le déclin de la **qualité spermatique** ont été réalisés.

Les avis divergent ; en effet, il apparaît que la concentration en spermatozoïdes a chuté en moyenne de 1,5% par an entre 1938 et 1988 aux États Unis et de 2,6% par an (après ajustement) entre 1971 et 1990 en France. (27) Néanmoins, ce déclin n'est pas retrouvé partout et différents facteurs sont évoqués pour expliquer ces différences géographiques ou temporelles : facteurs génétiques, ethniques, environnementaux et mode de vie. (28)

Au début des années 2000, plusieurs études ont fait le lien entre la baisse de la qualité du sperme et la contamination par les PCB et certains pesticides. (26)

Le sex-ratio à la naissance se mesure en divisant le nombre des naissances masculines par le nombre des naissances féminines. Il est physiologiquement de 1,05 soit 105 naissances de garçons pour 100 naissances de filles.

Dans plusieurs pays européens, aux États-Unis et au Japon , on assiste à un **déséquilibre du sex-ratio à la naissance au détriment des garçons** entre les années 1970 et 2000. (29)

Les auteurs de cette étude évoquent le rôle possible de certains PE dans les pays industrialisés. (26)

Concernant **les malformations génitales masculines**, plusieurs études réalisées en Europe et aux États- Unis suggèrent une association entre l'exposition à certains pesticides, PCB, DDE et certains phtalates, et l'augmentation des malformations génitales. Selon plusieurs auteurs, cela rendrait plausible l'hypothèse de contaminants environnementaux qui contribueraient à en augmenter la fréquence. (26)

Enfin, on observe également depuis des dizaines d'années une augmentation des cancers masculins. D'après des données recueillies dans 9 pays du nord de l'Europe, il existe une augmentation de

l'incidence du **cancer testiculaire** depuis les années 1960. (27)

Néanmoins, un lien entre le cancer des testicules et les facteurs environnementaux ou PE restent incertain. (30)

De la même façon, on assiste à une augmentation de l'incidence du **cancer de la prostate**. Cela s'explique en partie par le vieillissement de la population, le développement du dépistage et des méthodes diagnostiques. (26)

D'après plusieurs auteurs, des troubles de la régulation hormonale stéroïdienne au stade fœtal serait un facteur de prédisposition au cancer de la prostate à l'âge adulte. (4)

Une étude étasunienne réalisée auprès d'agriculteur montre qu'une exposition à certains pesticides augmente le risque de survenue d'un cancer de la prostate, d'autant plus si ceux ci ont des antécédents familiaux de cancer de la prostate. (27) (31)

Une autre étude étasunienne auprès de travailleurs exerçant dans le secteur de la fabrication des condensateurs électriques fait le lien entre une exposition au PCB et la mortalité par cancer de la prostate. (32)

Enfin, rappelons que le Chlordécone est associé à une augmentation du risque de survenue du cancer de la prostate. (19)

Du côté du système reproducteur féminin, il existe moins d'études, et celles ci ont été plus tardives.

Chez les femmes, l'âge de la puberté s'est abaissé au cours de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle dans les pays industrialisés. (4)

Une étude Belge fait le lien entre la présence du métabolite du DDT, le DDE chez les enfants migrants par rapport aux enfants belges et la survenue d'une **puberté précoce**. (33)

Aux États unis, *Wolff MS et al.* ont suivi 1151 fillettes âgées de 6 à 8 ans et ont dosé plusieurs substances chimiques considérées comme des PE dans leurs urines. Une association faible a été faite entre le stade de développement pubertaire et certaines de ces substances testées. (26) (34)

Concernant le **cancer du sein**, dans les dernières décennies du XX^{ème} siècle, son incidence a fortement progressé partout dans le monde mais de manière géographiquement inégale. (26)

En 2007, aux États-Unis, une étude a mesuré l'exposition au DDT de jeunes femmes incluses de 1959 à 1967 dans un programme d'étude concernant la santé reproductive. Cette étude a fait le lien entre l'exposition de ces femmes au DDT avant l'âge de 14 ans et l'augmentation du risque de développer un cancer du sein ou de décéder de la maladie avant l'âge de 50 ans. (35)

En 2015, les auteurs de cette étude ont étudié le risque de survenue du cancer du sein en rapport avec une exposition in utero du DDT parmi 9300 femmes dont les mères avaient participé au programme.

Il en ressort que chez les 25% des femmes dont les mères ont été les plus exposées, le risque de survenue du cancer du sein est multiplié par 3,7%. (36)

Enfin, des spécialistes ont établi un lien entre **l'infertilité** des jeunes femmes et leur exposition aux DES, fumée de cigarette, DDT, PCB et pollution atmosphérique. Néanmoins, le lien entre perturbation endocrinienne et l'impact sur la fertilité et la fécondité est plausible, même s'il n'a pas été clairement établi. (4) (37)

Les effets des PE sur les systèmes de reproduction ont été les plus étudiés. Néanmoins, ils peuvent agir à d'autres niveaux, notamment au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, **la thyroïde** et les hormones thyroïdiennes.

La thyroïde contrôle plusieurs fonctions de l'organisme : régulation du métabolisme, neurodéveloppement, croissance osseuse et fonction cardiaque. Lors de la grossesse, le bon fonctionnement thyroïdien de la future mère est important pour la croissance et le neurodéveloppement du fœtus. Les mécanismes régulant l'homéostasie thyroïdienne sont complexes et les polluants environnementaux peuvent interférer à plusieurs niveaux. (38)

Certains présentent une structure similaire à celle des hormones thyroïdiennes (PCB, dioxines), d'autres appartiennent comme l'iode à la famille des halogénés et peuvent interférer avec la captation de l'iode par la thyroïde. (38)

Les PCB font parti des perturbateurs endocriniens les plus étudiés quant à leurs actions sur l'homéostasie thyroïdienne. Ainsi, 1994, une équipe néerlandaise établit une corrélation entre des taux élevés de PCB et dioxines dans le sang maternel et un plus faible taux d'hormones thyroïdiennes chez les mères et leurs bébés (39) . De la même façon, en 2008, *Chevrier et al*, montraient une corrélation négative entre les taux de PCB dans le sang maternel avant la naissance et les taux de thyroxine libre. (40)

En dehors des PCB et des dioxines, certains pesticides, les retardateurs de flammes polybromés et les composés perfluorés sont connus pour interférer avec le métabolisme de la thyroïde.

Des études montrent qu'un taux bas d'hormones thyroïdiennes est associé à une baisse de quotient intellectuel. (38)

Enfin, depuis quelques années, on assiste à une augmentation des troubles du spectre autiste, et des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité. Une Revue systématique de la littérature

conduite par l'équipe de *Cock et al.* en 2012 retrouve un lien entre troubles du spectre autistique, hyperactivité et une exposition pendant la grossesse à certains PE. La perturbation de la fonction thyroïdienne pourrait être en cause. (41)

Les PE pourraient jouer un rôle dans les **maladies métaboliques chroniques** comme le diabète de type 2 et l'obésité.

Concernant le diabète de type 2, l'équipe de *lee et al.* a montré une forte corrélation positive entre la prévalence du diabète de type 2 et les concentrations sériques de 6 polluants organiques persistants (dioxines, furanes, PCB et pesticides organochlorés).(42)

Un groupe de recherche de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a publié une revue systématique de la littérature à propos des effets obésogènes du BPA et conclue que ce dernier pourrait contribuer à l'augmentation des désordres métaboliques et mener au diabète de type 2. (43)

Enfin certains PE comme les PCB ou le BPA sont suspectés dans l'apparition de **troubles cardiovasculaires**. (44) (45)

En 2009, la société d'endocrinologie qui regroupe plusieurs milliers de membres à travers le monde a affirmé que les données accumulées concernant les PE étaient suffisantes pour appliquer le principe de précaution notamment pendant la période entourant la grossesse.

En 2015, elle affirme que l'activité des PE ne se limite pas au système reproducteur mais qu'ils contribuent à l'augmentation des maladies chroniques liés à l'obésité, au diabète, et à divers troubles des fonctions thyroïdiennes et neurologiques.

Les membres insistent sur le fait qu'avant qu'une nouvelle substance ne soit mise sur le marché, son activité hormonale à faibles doses devrait être testée. (4)

2) Caractéristiques des Perturbateurs endocriniens

a) Définition :

Theo Colborn est la première via la déclaration de Wingspread en 1991 à utiliser le terme de PE. Il s'agit alors d'un produit chimique de synthèse ou d'un composé naturel capable de dérégler le système endocrinien des animaux y compris l'homme.

Une dizaine d'année plus tard, l'OMS définit en 2002 les PE comme : substance ou mélange exogène qui modifie la ou les fonction(s) du système endocrinien et qui, en conséquence, a des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou des (sous) populations.

Fin 2017, une définition pour les PE pour les substances contenues dans les produits phytopharmaceutiques ou biocides est adoptée par la commission européenne (règlement UE 2017/2100 et UE 2018/605).

Une substance phytopharmaceutique ou biocide est considérée comme un perturbateur endocrinien si :

- la substance a un mode d'action qui altère le système endocrinien
- elle produit un effet indésirable chez un organisme intact ou ses descendants
- l'effet indésirable est une conséquence de ce mode d'action.

b) Mécanisme d'action

Le PE peut interférer avec le système hormonal de plusieurs façons (5):

- En imitant l'action de l'hormone naturelle en se fixant sur son récepteur. C'est l'effet **agoniste**, il active ainsi une réponse normale.
- Il peut se lier au récepteur et empêcher la transmission du signal hormonal. C'est l'effet **antagoniste**.
- Enfin, il peut modifier les concentrations d'hormones présentes dans l'organisme en gênant ou bloquant sa production, son transport ou sa dégradation.

c) Toxicologie

i. relation inédite entre la dose et l'effet

Selon les principes de la toxicologie classique plus la dose d'une substance augmente, plus ses effets sont marqués. C'est la relation dose-effet linéaire, dite « monotone ». (4)

Ceci s'illustre par cette citation de Paracelse (médecin suisse du 16^{ème} siècle) : « Rien n'est poison, tout est poison : seule la dose fait le poison ».

Ce principe ne s'applique pas aux PE, puisque certains composés chimiques peuvent à faibles doses favoriser l'action de perturbation endocrinienne et l'inhiber à plus fortes doses. (4)

En 2012, *Vandenberg et al*, fait la synthèse d' études rapportant un effet « non monotone » (courbe en U inversé) des PE. (47)

L'équipe prend l'exemple du BPA, dont les effets à faibles doses ont été rapportés dans de multiples études utilisant des modèles animaux.

En effet, chez la souris, une exposition fœtale à de faibles doses de BPA provoque une augmentation du poids de la prostate, une diminution du poids de l'épididyme ainsi qu'une augmentation de l'activité des récepteurs aux androgènes. (48)

Chez la femelle, l'exposition à de faibles doses de BPA est associée à des modifications de la glande mammaire. (49) (50)

Les effets des PE sont aussi paradoxaux, dans certains cas, les PE ont des effets à faibles doses mais pas à fortes doses. In vitro et in vivo, l'Hexachlorobenzène (POP), à de faibles concentrations, aurait un lien avec le développement de cellules cancéreuses prostatiques. Ce lien n'est pas retrouvé pour de fortes doses. (5) (51)

Cela pose le problème du calcul de la dose journalière acceptable (DJA) puisque son calcul ne prend pas en compte les effets à faibles doses pour certaines substances. De plus cela ne prend pas en compte l'exposition chronique qui par le biais de l'accumulation devient une dose toxique pour l'organisme. (5)

ii. effet fenêtre

L'impact d'un PE est aussi lié à son moment d'exposition, on parle de fenêtre de susceptibilité. Ces moments de vulnérabilité correspondent à la vie intra-utérine, la petite enfance et la puberté. (2)

L'effet fenêtre de certaines substances a été mis en évidence à la fin des années 50 par le drame de la Thalidomide. Ce médicament était prescrit contre les nausées des femmes enceintes. Il apparut que la prise de ce médicament par les mères entre la 5ème et la 8ème semaine de grossesse, même à très faibles doses, était responsable de malformations des membres (phocomélie). On estime qu'à cause de cette prise, 8000 enfants ont été atteints de phocomélie. (5)

Le même constat a été fait avec le Distilbène, car les malformations et les conséquences délétères sur l'appareil génital touchaient les enfants des mères ayant pris le médicament entre la 6ème et la 17ème semaine de grossesse. (5)

L'accident à la dioxine de Seveso en 1976 illustre aussi l'importance du moment d'exposition. En effet, le suivi des populations contaminées par la dioxine a montré que les hommes exposés entre 1 et 9 ans avaient à l'âge adulte une baisse de la concentration du sperme et de sa mobilité. L'effet inverse était observé si l'exposition avait eu lieu entre 10 et 17 ans. (4)

Une deuxième étude a porté sur les effets d'une exposition à la dioxine pendant la période périnatale (in utero et in utero+ allaitement) sur la qualité du sperme à l'âge adulte. On observe une réduction d'environ 50% de la quantité de spermatozoïdes chez les fils allaités par rapport aux témoins. (52)

Ces études vont dans le sens d'un lien entre l'exposition à la dioxine et la baisse de la qualité du sperme dans plusieurs pays industrialisés chez les jeunes hommes nés dans les années 1970 à 1980 de mères nées entre 1950 et 1960 (période où la pollution par les dioxines a été maximale). (4)

Enfin, citons aussi l'exemple de l'équipe de *Cohn et al* qui a eu accès à des prélèvements sanguins effectués chez des femmes enceintes ou venant d'accoucher de 1959 à 1967. Ils ont montré une corrélation entre une exposition au DDT avant l'âge de 14 ans et la survenue d'un cancer du sein avant l'âge de 50 ans (risque multiplié par 5).

Ce risque n'était pas retrouvé pour une exposition ultérieure. (53) (35)

iii. effet cocktail

Les PE sont omniprésents dans notre environnement et peuvent exercer entre eux des effets synergiques et cumulatifs. (54)

Plusieurs études réalisées in vivo ou in vitro montrent que l'administration de plusieurs produits à des rongeurs à des doses sans effet individuellement provoque un effet marqué si ils sont administrés conjointement. (5) (55)

Dans une étude parue en 2009, l'équipe de *Eustache et al.* s'est intéressée aux effets de l'exposition simultanée à la génistéine (isoflavone) et à la vinclozoline (pesticide) durant la gestation chez le rat. Cette exposition était responsable de la division par 2 de la production spermatique chez le rat, alors que l'exposition à chacun des deux produits séparément ne produisait aucun effet notable. (56)

Plus récemment, une étude de 2015 illustre aussi cet effet cocktail, ainsi, le pesticide trans-nonachlore et le 17 α -éthinyloestradiol utilisés de manière concomitante forment un assemblage moléculaire pouvant activer le récepteur PXR présent au niveau du noyau des cellules humaines. Le mélange des deux substances permet d'activer le récepteur à des concentrations 10 à 100 fois plus faibles que si l'on prend les deux substances séparément. (57)

Dans le futur, se posera la question de déterminer quelles sont les combinaisons toxiques ? Sont elles sensibles aux facteurs extérieurs physiques et à la particularité de chaque individu (prédisposition génétique, stress...) ? (5)

iiii. effets transgénérationnels

Enfin, depuis plusieurs années, les scientifiques s'interrogent sur les effets des PE via des modifications épigénétiques.

L'épigénétique désigne l'étude des influences de l'environnement cellulaire ou physiologique sur l'expression des gènes sans qu'il y ait altération de l'ADN. L'épigénétique s'est enrichie d'un nouveau paramètre : celui de l'action des polluants dès le développement dans l'utérus et dont les conséquences apparaissent à l'adolescence ou à l'âge adulte. Il s'agit de la DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) soit les origines toxiques développementales des pathologies chez l'adulte. (58)

Plusieurs études montrent que certaines modifications épigénétiques acquises pendant la gestation peuvent se transmettre aux générations suivantes.

Ainsi, en 2005, *Anway et al* montre qu'une exposition de rates gestantes à la vinclozoline a un impact négatif sur la production de spermatozoïdes sur quatre générations. (59)

Chez l'homme, l'exemple du Distilbène illustre cet effet transgénérationnel. Ainsi des études ont montré que les petits enfants masculins dont les grands mères avaient été exposées au Distilbène, avaient plus de risque de souffrir de cryptorchidie et d'hypospadias. (16) (17)

Enfin, en 2015, l'équipe de *Cohn et al* qui avait fait le lien entre une exposition au DDT avant l'âge de 14 ans et la survenue d'un cancer du sein avant l'âge de 50 ans s'intéresse au risque de développer un cancer du sein chez les filles de ces femmes exposées dans les années 60.

Il apparaît ainsi que le risque de cancer du sein est multiplié par 3,7 chez les femmes exposées in utero dont les mères avaient les taux sanguins de DDT les plus élevés par rapport à celles dont les mères avaient les taux les plus faibles. (53) (36)

Figure 1 : Principaux perturbateurs endocriniens (28)

**PRINCIPALES SOURCES DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS
CONFIRMÉS OU POTENTIELS**

Produits pharmaceutiques

DES (Distilbène), éthinil-oestradiol (contraceptif), kétoconazole (traitement du pityriasis, pommade)...

Produits dentaires

Bisphénol A

Produits vétérinaires

DES, trenbolones (augmentent la masse musculaire)...

Produits de combustion

Dioxines, furanes, HAP (hydrocarbure aromatique polycyclique)...

Produits à usage industriel ou domestique

Phtalates, bisphénol A, styrène (polystyrène)...

Polybromodiphényl éthers (PBDE), polychlorobiphényles, organoétains...

Alkylphénols, **parabens** (conservateurs dans les produits de beauté)...

Arsenic, cadmium...

Produits phytosanitaires

Organochlorés (DDT, chlordécone...)

Vinchlozoline (retirée en avril 2007), linuron (herbicide)...

Phytoestrogènes

Isoflavones (soja, trèfle)...

Mycotoxines

Zéaralénone...

3) Les principaux perturbateurs endocriniens

a) Le bisphénol A

Définition : Le BPA est un composé organique de la famille des phénols synthétisé à la fin du XIX^{ème} siècle (60) .

Il fut d'abord utilisé à visée anti abortive avant d'être délaissé au profit du distilbène.

Depuis les années 60, l'industrie du plastique l'emploi principalement sous forme de polycarbonates (70%) et résines d'époxy (30%). (61)

En 2015, sa production mondiale était estimée à 5 millions de tonnes par an. (62)

-Le polycarbonate est utilisé pour fabriquer des produits en plastique rigide pouvant se déformer sans se rompre: Bouteilles recyclables, biberons, récipients alimentaires, les conteneurs destinés au stockage, les CD, DVD, verres de lunettes, lentilles de contact, boîtiers électroniques et équipements médicaux.

-Les résines époxydes sont utilisées pour protéger de l'oxydation les objets qu'elles recouvrent ou peuvent servir de colles : revêtements isolants, revêtements intérieurs de canettes et boites de conserve, cartes électroniques et circuits imprimés, matériaux composites, encre d'imprimerie.

-On retrouve également du Bisphénol A dans certains composites dentaires ainsi que dans la composition de certains papiers thermosensibles : étiquettes, tickets de caisse et dans la fabrication d'un ignifugeant le tétrabromobisphénol qui est un retardateur de flamme (63)

Mode d'action :

C'est un agoniste faible des œstrogènes pouvant se lier aux récepteurs nucléaires des œstrogènes α et β (E α et β). Il présente plusieurs milliers de fois moins d'affinité pour E α et β que l'œstradiol.

Cette faible affinité ne permet pas d'expliquer les résultats obtenus à faible dose à la fois in vivo et in vitro.

Des études suggèrent que le BPA pourrait avoir des effets à des concentrations plus faibles que celles auxquelles il se lit à E α et β et ont identifié d'autres médiateurs des effets du BPA.

Il pourrait agir via des récepteurs de la membrane cytoplasmique, via des récepteurs mitochondriaux ou localisés dans le cytoplasme. Cela expliquerait certains effets rapides et non génomique du BPA. (64)

Par ailleurs, le BPA pourrait se lier au récepteur trans-membranaire couplé aux protéines G situé dans le réticulum endoplasmique (GPR30). Son rôle n'est pas admis par l'ensemble de la communauté scientifiques.

Certaines études in vivo ont montré que le BPA a des effets anti androgéniques et peut se lier aux récepteurs des androgènes. (65)

Des synergies d'action entre récepteurs peuvent donc expliquer des effets à faible doses.

Son effet de PE a été découvert fortuitement par Anna Soto et Carlos Sonnenschein, deux chercheurs de la Tufts University (Massachusetts). Elle s'est produite en 1987 alors que travaillant sur des inhibiteurs de cellules cancéreuses, ils ont constaté une prolifération anormale des cellules s'expliquant par une contamination aux œstrogènes. Après enquête, seule la formulation chimique des tubes plastiques avait changé. Elle contenait du nonylphénol pour les rendre plus stables et moins friables.(5)

Dans la lignée de cette découverte, Anna Soto et d'autres équipes ont mis en lumière le rôle du BPA potentiellement promoteur du cancer du sein chez les rongeurs, notamment à la suite de l'observation de la multiplication anormale des canaux galactophores chez la jeune souris exposée au BPA.(49)

Voie d'exposition :

Le BPA imprègne toute la population, il a été détecté dans l'urine, le sang, le lait maternel et le tissu adipeux. (66) (63)

Aux États Unis, dans l'étude nutritionnelle National Health and Nutrition Examination Survey (Nhanes) les urines de 2517 enfants âgés de 6 ans ont été analysées. On retrouve du BPA dans 93% des échantillons. (67)

L'alimentation est la principale source d'exposition au BPA. La contamination résulte du passage du BPA dans la boisson ou l'aliment à partir des polymères plastiques ou résines d'époxy utilisés pour les emballer ou les contenir. (68)

Par ailleurs, du BPA est également libéré lors du chauffage du polycarbonate. Cette migration est

plus importante si le récipient est usagé ou en contact avec des solutions alcalines. (63)

La deuxième source d'exposition est la voie **cutanée**, notamment pour les personnes travaillant dans le secteur du commerce et de la distribution.

Chaque ticket de caisse peut contenir jusqu'à 2% de BPA (69), ainsi une étude étasunienne a montré que l'imprégnation au BPA de caissières était plus élevée que celle d'autres travailleurs ou de la population générale. (70)

Les résultats d'une étude suisse montrent que la manipulation répétée de papier thermosensible 10h durant était susceptible d'entraîner une contamination trans cutanée par environ 70µg de BPA par jour. (71)

L'exposition par **inhalation** de poussières contaminées par le BPA a été peu étudiée. Au Canada, une étude a analysé des poussières de 260 maisons et a décelé la présence de BPA dans 99% d'entre elles (72).

Une étude Belge portant sur 18 logements et 2 bureaux choisis au hasard rapporte que les poussières domestiques contiennent parfois plus de 15mg de BPA par kg de poussières. Ce chiffre peut être multiplié par 5 dans les poussières collectées dans les bureaux. (4)

Pour finir, le BPA traverse la **barrière placentaire**, il a été détecté dans les tissus, le liquide amniotique et le plasma des fœtus. (68) (73)

Effets (73) (74)

Synthèse des effets prouvés chez le rongeur :

Exposition in utero ou postnatale

Chez le mâle :

- hyperplasie, lésions pré cancéreuses de la prostate (75)
- Altération de la production spermatique suite à l'exposition à l'âge adulte (76) (77)

Chez les femelles :

- accélération de la maturation architecturale de la glande mammaire et développement d'hyperplasie intra canalaire . (78) (50)
- Anomalies ovariennes : augmentation du nombre de kystes ovariens lors de l'exposition pré

- ou post natale. (79) (80)
- Hyperplasie de l'endomètre (81)
- Avancement de l'âge de la puberté (avancement de l'âge de l'ouverture vaginale) (82) (83)
- Variation des taux d'hormones sexuelles et modifications de l'expression des récepteurs des hormones sexuelles (84)
- Développement neurologique (85) (86)

Lors d'une exposition pré ou post natale ou à l'âge adulte des effets sur le métabolisme des lipides ont été rapportés :

- augmentation de la lipémie (87)
- tendance à la surcharge pondérale et activation de la lipogenèse (88)

Aucune étude n'a à ce jour réussi à démontrer un effet avéré chez l'homme.

En 2011, L'ANSES publie un rapport d'expertise collective concernant les effets sanitaires du BPA (73), voici ses conclusions :

Les effets suspectés chez l'homme sont :

- un effet néfaste sur la maturation des ovocytes dans un contexte de procréation médicale assistée (89)
- Corrélation entre concentrations urinaires élevées en BPA et maladies cardiovasculaires et diabète (45)

En 2012, l'équipe de René Habert a explanté et cultivé des cellules de Leydig fœtales humaines et de rongeurs en utilisant un modèle de culture organotypique et les a exposé à des doses de BPA allant de 1pM à 10 µg. L'exposition du BPA à la dose de 10nM sur les cellules de Leydig humaines réduisait de 20% la sécrétion de testostérone et de l'insuline like 3 produite également par les cellules de Leydig et responsable de la descente des testicules dans le scrotum.

Par ailleurs dans cette étude ces effets étaient retrouvés chez les rongeurs pour les concentrations plus fortes (10µM), ce qui pose question sur l'extrapolation des données collectées chez les rongeurs à l'évaluation des risques chez l'homme. (90) (91)

Réglementation :

La dose journalière admissible (DJA) est de 50 µg de BPA par kg de poids corporel. Cette dose a été défini dans un premier temps aux États Unis par l'Agence étasunienne de l'environnement (EPA) en 1988.

En 2006, L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a défini une DJA identique mais a abaissé cette dose à 5µg par kg de poids corporel en 2018. (46)

Ces valeurs toxicologiques ont été établi sur la base d'études de toxicologie animale. (74)

Suite à un vote des états membres en 2016, le BPA est classé comme toxique pour la reproduction de catégorie 1B. C'est à dire qu'il est assimilé à une substance possédant un effet suspecté sur la reproduction chez l'espèce humaine.

En France, Le BPA est interdit dans les biberons depuis le 30 juin 2010 (92)

Cette loi a été étendue aux conditionnements à usage alimentaire destinés aux enfants âgés de 0 à 3 ans depuis le 1er janvier 2013. (93)

Depuis janvier 2015, le BPA est interdit dans tous les contenants alimentaires.

Prévention :

Dans son rapport de septembre 2011 sur les effets sanitaires du BPA sur la santé, l'ANSES estime que les femmes enceintes, les fœtus et les nouveaux nés pouvaient « être considérés comme des sous populations sensibles » malgré les incertitudes sur la toxicocinétique du BPA. (73) (63)

Aux États unis, 2 études montrent qu'une modification des habitudes alimentaires peut diminuer l'imprégnation en BPA. Ainsi, l'arrêt de la consommation de boissons en canette et la consommation de produits frais ont montré une diminution significative de la moyenne des concentrations urinaires en BPA. (94) (95)

Enfin, on retrouve des substances à action œstrogénique dans la plupart des contenants alimentaires, et leur relargage augmente si les contenants sont exposés à de l'eau bouillante, des ultra violets ou aux micro ondes. Certains contenant sans BPA relâchaient plus de substances à action œstrogénique que des emballages contenant du BPA. (4) (96)

Conseils pratiques :

- Ne pas chauffer la nourriture et les boissons dans des récipients en plastique contenant du BPA . Privilégier les contenants en verre ou en céramique.
- Préférer les biberons en verre
- Réduire la consommation d'aliments ou de boissons en canettes ou en conserve
- Consommer des produits frais

b) Les phtalates

Définition :

Les phtalates sont des composés chimiques synthétisés depuis 1930. Ils sont obtenus par réaction entre l'acide orthophtalique (1,2-benzene dicarboxylique) et divers alcools. On distingue les phtalates de bas poids moléculaire et les phtalates de haut poids moléculaire. (97)

La production mondiale est de 3 millions de tonnes par an, dont près de 100 000 tonnes pour la France. (98)

Les phtalates ont 2 utilisations principales (97) :

- Comme plastifiants pour assouplir les plastiques comme le polychlorure de vinyle (PVC) : ils lui confèrent toute la flexibilité voulue et facilitent sa mise en forme.
On les retrouvent dans les emballages, les films alimentaires, les bouteilles en plastiques, les dispositifs médicaux, les gants, les jouets, les isolants pour câbles et fils souples, les revêtements pour sol et murs, les joints, les rideaux de douche, les peintures, les colles...
- Comme solvants et fixateurs dans les produits d'hygiène corporelle : crème hydratante, vernis à ongles, parfum...

On les retrouve également dans les produits ménagers, de bricolage, de jardinage, dans certains médicaments et compléments alimentaires.

Tableau 1 : Les différents phtalates et leurs métabolites :

Phtalates		Poids moléculaire	Métabolites primaires	Métabolites secondaires
Haut poids moléculaire	DIDP : diisodecyl-phtalate	447	MiDP : monoisodecyl-phtalate	MHIDP : mono(hydroxyisodecyl)-phtalate MOIDP : mono(oxoisodecyl)-phtalate MCINP : mono(carboxyisononyl)-phtalate
	DINP : diisononyl- phtalate Produits flexibles en plastiques (jouets, revêtements de sol, gants, pailles, colles...)	419	MiNP : monoisononyl-phtalate	MHINP : mono(hydroxyisononyl)-phtalate MOINP : mono(oxoisononyl)-phtalate MCIOP : mono(carboxyisooctyl)-phtalate
	DEHP : di-2 (ethylhexyl)-phtalates Fragrances, produits flexibles en PVC (rideau de douches, dispositifs médicaux, couches...)	391	MEHP : mono(2-ethylhexyl)-phtalate	MEOHP : mono(2-ethyl-5-oxohexyl)-phtalate MEHHP : mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)-phtalate MECPP : mono(2-ethyl-5-carboxypentyl)-phtalate
	BBP : butyl-benzyl-phtalate (Fragrances, fixatifs pour cheveux, adhésifs et colles, produits pour l'automobile...)	312	MbzP : monobenzyl-phtalate	MCPP : mono-3-carboxypropyl-phtalate
Bas poids moléculaire	DIBP : di-iso-butyl-phtalate (Fragrances, déodorants, vernis à ongles, fixatifs pour cheveux...)	278	MiBP : mono-iso-butyl-phtalate	
	DnBP : di-n-butyl-phtalate	278	MnBP : mono-n-butyl-phtalate	
	DEP : diethyl-phtalate (Fragrances, déodorants, vernis à ongles, gel douche, shampoings...)	222	MEP : monoethyl-phtalate	
	DMP : dimethyl-phtalate (Déodorants)	194	MMP : monomethyl-phtalate	

Mode d'action (64):

Les principaux récepteurs cibles des phtalates sont les récepteurs PPAR α et γ . Le di(2-ethylhexyl)phtalate (DEHP) et le mono(2-éthylhexyl)phtalate (MEHP) ont été les plus étudiés.

L'action de ces phtalates sur ces récepteurs a d'abord été étudié sur le foie. Certaines études montrent qu'ils agissent de façon agoniste, en induisant une augmentation du nombre d'hépatocytes et une inhibition de leur apoptose.

Ils pourraient également entraîner via ces récepteurs, une inhibition de l'expression de l'aromatase qui permet la conversion de la testostérone en œstradiol et avoir ainsi une activité plutôt anti œstrogénique.

Parmi les récepteurs nucléaires, les récepteurs aux œstrogènes (faible affinité) et aux androgènes (très faible affinité) sont également une cible des phtalates.

Exposition :

L'exposition des phtalates est ubiquitaire, ainsi, on retrouve des métabolites des phtalates dans plus de 90% des urines de la population générale. (99)

- **via les produits de consommation et le milieu intérieur :**

Les phtalates sont facilement libérés dans l'environnement car ils ne sont pas liés de manière covalente aux polymères auxquels ils confèrent leur souplesse. Ce phénomène est facilité par l'exposition des plastiques à des températures élevées ou s'ils sont mis en contact avec des liquides ou des graisses. (64)

L'ingestion d'aliments ayant été en contact avec des emballages contenant des phtalates est la principale source d'exposition humaine.

Deux études retrouvent la présence de phtalates dans l'eau en bouteille. (98) (100)

De nombreuses études retrouvent la présence des phtalates au sein de l'air et des poussières domestiques (101) (102). Leur présence proviendrait essentiellement de leur libération à partir des matériaux synthétiques utilisés dans la vie quotidienne (sol en PVC, emballages plastiques meubles...).

Les jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans fabriqués avant la directive de l'union européenne visant à limiter la présence de phtalates ou ne possédant pas la norme CE sont également une source d'exposition non négligeable.

Concernant les cosmétiques, il semblerait que la peau soit une barrière suffisante pour que l'exposition soit considérée comme négligeable mais l'exposition par voie cutanée est peu documentée.

- **via l'environnement :**

Les phtalates sont retrouvés dans l'environnement suite à des émissions dans l'air et les pertes par lessivages à partir de certaines applications.

Les sources de rejet sont dues aux émissions aux cours de la fabrication, l'utilisation des phtalates et la combustion incomplète des matières plastiques. On les retrouve dans l'eau, les sols et les

sédiments. (98)

- **via le matériel médical :**

Le DEHP entrainé en 2009 dans la composition de plus de 50% du plastique du matériel médical : seringues, dispositif de dialyse, nutrition parentérale, entérale, perfusion...

Les populations les plus exposées sont : les nouveaux nés hospitalisés en néonatalogie, les prématurés, les enfants et adolescents en soins intensifs, en hémodialyse ou suivant un traitement à l'hôpital au long cours. (103)

L'étude pilote ELFE (Étude longitudinale française depuis l'enfance) en 2007 retrouvait dans les urines des femmes qui venaient d'accoucher une concentration importante de MEHP, métabolite du DEHP à demi-vie courte, suggérant une exposition récente au DEHP à l'hôpital. (104)

L'étude de *Calafat et al*, en mesurant les taux de DEHP et de ses différents métabolites, montre que les nouveaux nés prématurés hospitalisés en néonatalogie sont exposés à des concentrations de DEHP plus élevées que la population générale. (105)

Effets :

Effets chez le rat : (106)

Ce sont les études réalisées chez le rat qui ont permis de déterminer la DJT (dose journalière tolérable) pour le DEHP et le di-butyl-phtalate (DBP).

Les principaux effets sur **le système reproducteur mâle** sont les suivants:

atteinte testiculaire, pathologies des organes sexuels mâles accessoires, diminution du poids de la prostate, diminution de la distance ano génitale, hypospadias, cryptorchidie, diminution de la longueur du pénis, rétention d'aréoles mammaire ou mamelons.

Chez **la femelle**, on retrouve une avancée de l'âge pubertaire et une diminution de la fertilité.

Effets suspectés chez l'Homme

Effets sur le système reproducteur masculin :

Plusieurs études montrent que chez l'homme, certains phtalates sont retrouvés dans les urines, le plasma, le sperme et le liquide séminal. (106)

- Une atteinte de la fonction Leydigienne lors de l'exposition pré et périnatale aux phtalates a été décrite par l'équipe de *Main et coll (107)*
- Association entre la concentration en phtalates et une altération des paramètres du sperme (concentration et morphologie des spermatozoïdes) ainsi qu'une augmentation de la fragmentation de l'ADN du gamète mâle. (108) (109)
- Une diminution de la distance ano-génitale en cas d'exposition prénatale à certains métabolites oxydés des phtalates (110).

Le lien entre cryptorchidie et hypospadias a pu être observé dans différentes études, mais elles présentaient parfois des faiblesses méthodologiques.

Effets sur le système reproducteur féminin :

Peu d'études ont étudié le lien entre phtalates et la santé reproductive chez la femme.

Les résultats concernant l'exposition aux phtalates durant la gestation et lors des premiers mois de vie et une puberté précoce chez la petite fille sont peu concluants.

Seul le risque d'endométriose a été spécifiquement évalué, les preuves apportées de l'existence d'un lien entre phtalates et endométriose sont insuffisantes. (106)

Effets sur les marqueurs de la périnatalité : (111)

- raccourcissement de l'âge gestationnel. (112)

Effets sur le métabolisme, l'obésité :

Les phtalates sont des activateurs des récepteurs PPAR. In vitro, le MEHP est un activateur de la lipogenèse dans les cellules adipocytaires ce qui in vivo souligne un potentiel obésogène. (106)

Effets sur le neurodéveloppement :

L'influence des phtalates est décrite dans l'étude de *Téllez-Rojo et al.* Cette étude démontre que le sexe de l'enfant joue un rôle de modificateur d'effet sur l'association entre l'exposition prénatale aux phtalates et le développement neurologique. Chez les filles, il y avait une association négative entre les indices de développement mental et les métabolites du DEHP, non retrouvée chez les garçons. L'indice de développement psychomoteur était positivement associé au MBP et au MCPP chez les garçons uniquement. (113)

Les deux tableaux ci dessous sont tirés d'un document produit par l'INRS (institut national de recherche et de sécurité)

Tableau 2 : Évaluations des risques pour la reproduction humaine (114)

Tableau 3 - Évaluations qualitatives des risques pour la reproduction humaine par un groupe d'experts du NTP <i>Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, octobre 2000.</i>	
DEHP	<p>« <i>Préoccupation sérieuse</i> » d'atteinte éventuelle du système reproducteur en cours de développement chez les enfants mâles exposés à des niveaux élevés de DEHP associés aux soins intensifs sur enfants gravement malades. Le bénéfice de ces traitements étant néanmoins reconnu.</p> <p>« <i>Préoccupation</i> » d'atteinte du développement de l'enfant chez des femmes enceintes ou en période d'allaitement, exposées à des niveaux estimés habituels; d'atteinte du système reproducteur chez des enfants mâles en bas âge exposés.</p> <p>« <i>Préoccupation minimale</i> » d'effets sur le système reproducteur d'adultes exposés à des niveaux habituels.</p>
DINP	<p>« <i>Préoccupation minimale</i> » d'effets sur le développement de l'enfant suite à une exposition de la femme enceinte, et sur le système reproducteur d'adultes exposés.</p> <p>« <i>Préoccupation faible</i> » d'effets potentiels sur le développement et le système reproducteur d'enfants éventuellement exposés par voie orale (jouets ou autres objets contenant du DINP portés à la bouche).</p>
DIDP	<p>« <i>Préoccupation minimale</i> » d'effets potentiels sur le développement suite à l'exposition de femmes enceintes ou d'enfants exposés, et sur le système reproducteur d'adultes exposés.</p>
DBP	<p>« <i>Préoccupation minimale</i> » d'effets potentiels sur le développement du fœtus, y compris sur le système reproducteur mâle.</p> <p>« <i>Préoccupation négligeable</i> » d'effets sur le système reproducteur d'adultes exposés.</p>
BBP	<p>« <i>Préoccupation négligeable</i> » d'effets sur le système reproducteur mâle adulte. Des effets sur le développement ont été notés, mais n'ont pu être évalués.</p>

Tableau 3 : Evaluation des risques pour la santé humaine (114)

Tableau 2 - Conclusions des évaluations de risques pour la santé humaine (UE)	
Substances (pays rapporteur)	Conclusions
BBP (Norvège)	<p><i>Pas de risque d'effets sur la santé humaine identifié pour :</i> les travailleurs</p> <p>Rapport provisoire février 2002</p>
DEHP (Suède)	<p><i>Risque d'effets sur la santé humaine identifiés pour :</i> les travailleurs ; les consommateurs via équipements médicaux ; les enfants via jouets et articles de puéricultures ; l'homme exposé via l'environnement ; et toute exposition combinée. En raison notamment d'effets testiculaires et d'effets sur la fertilité. Allaitement maternel : aucune conclusion définitive adoptée.</p> <p>Rapport provisoire août 2003</p>
DBP (Pays Bas)	<p><i>Risque d'effets sur la santé humaine identifiés pour :</i> les travailleurs. Basé sur une toxicité générale et locale sur le tractus respiratoire.</p> <p>Publication 2003</p>
DINP (France)	<p><i>Pas de risque dérivant des propriétés physico-chimiques ni de risque d'effets sur la santé humaine identifiés :</i></p> <p>Publication 2003</p>
DIDP (France)	<p><i>Pas de risque dérivant des propriétés physico-chimiques ni de risque d'effets sur la santé humaine identifiés sauf dans le cas d'un scénario hypothétique où cette substance serait utilisée comme substitut d'un autre phtalate dans les jouets pour :</i> les consommateurs ; une exposition combinée. Basé sur des effets hépatiques</p> <p>Publication 2003</p>

Réglementation :

Les évaluations de risque effectuées par les autorités sanitaires : L'EFSA en Europe sur le DEHP, le DBP, le DIDP, le BBP et le DNID ont abouti à des doses journalières tolérables de respectivement : 50, 10, 150, 500 et 150µg par kg de poids corporel et par jour.

L'exposition chez l'adulte au DEHP est estimée en moyenne à environ 2µg/kg de poids corporel par jour d'après les données de concentrations urinaires en DEHP ou des ses métabolites dans les populations occidentales. (64)

Parmi les phtalates, DEHP, BBP, DIPP, DIBP, DMEP, DnPP et DBP sont classés repro2 (substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine) selon la directive **67/548/CEE** et repro1B (substances présumées toxiques pour la reproduction humaine) selon le règlement **1272/2008**. (98)

En 1999, la commission européenne avait interdit temporairement l'utilisation de certains phtalates dans les jouets et objets de puériculture pouvant être portés à la bouche par les enfants de moins de 3 ans.

Depuis 2005, via la directive **2005/84/CE** du parlement européen et du conseil portant sur la 22ème modification de la directive **76/769/CEE**, l'utilisation de certains phtalates (DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP) est réglementée dans la fabrication de jouets destinés à être mis en bouche par des enfants de moins de 3 ans et dans des objets de puériculture : (114)

-Interdiction des jouets ou articles de puériculture contenant plus de 0,1% en masse de matière plastifiée de DEHP, DBP et BBP

-Interdiction des jouets et articles de puériculture pouvant être mis en bouche par les enfants et contenant plus de 0,1% en masse de matière plastifiée de DINP et DIDP.

Concernant les matériaux en contact avec les denrées alimentaires, la directive européenne **2007/19/CE** fixe des limites de migration pour le DEHP, BBP, DBP, DINP et DIDP contenus dans les emballages alimentaires. (97)

Concernant les dispositifs médicaux, la directive **2007/47/CE**, transposée en France en 2010 a rendu obligatoire l'étiquetage des dispositifs contenant des phtalates classés comme certainement ou probablement cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. Cette directive vise à

informer et sensibiliser les professionnels de santé. Cette directive a ouvert le marché à des dispositifs où le DEHP est remplacé par d'autres plastifiants. (103)

En 2012 la France interdit via la loi 2012-1442 (93) l'utilisation de tubulures contenant du DEHP dans les services de pédiatrie, néonatalogie et de maternité. Cette loi est applicable à partir de juillet 2015.

Concernant les cosmétiques, le règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 interdit l'utilisation de DBP, DEHP et du DMEP dans les cosmétiques. (98)

Prévention :

- Privilégier les produits alimentaires frais à ceux déjà emballés.
- Ne pas utiliser de film alimentaire pour conserver les aliments
- Éviter de réchauffer les plats dans des contenants en plastique au micro onde
- Préférer les produits d'hygiène biologique
- Utiliser des produits naturels pour faire le ménage
- Ne pas entreprendre de gros travaux de bricolage pendant la grossesse

c) Les parabènes

Définition

Les parabènes sont des esters de l'acide parahydroxybenzoïque. Ils sont utilisés depuis les années 1920 comme conservateurs en raison de leurs propriétés antifongiques et antibactériennes.

Les structures les plus courantes sont : le méthyl, l'éthyl, le propyl, le butyl, l'isobutyl, l'isopropyl et le benzyl parabène. (64)

On les retrouve comme additifs dans les aliments : le méthyl parabène (E218), et son sel de sodium (E219), l'éthyl parabène (E214) et son sel de sodium (E 215). (5)

Ils sont utilisés depuis une dizaine d'années comme conservateurs dans les cosmétiques (méthyl, éthyl, propyl et butyl parabène) et les produits pharmaceutiques (principalement le propyl

parabène). (115)

D'autres utilisations des parabènes existent mais sont plus rares : conservateurs dans les produits du tabac, dans la lessive, vernis, colles, adhésifs et cirage. (115)

A noter que certains parabènes comme le méthyl parabène existent à l'état naturel, on le retrouve dans la mûre, l'oignon, la vanille, l'orge, la fraise, le cassis et la carotte. Ils existent également naturellement dans le corps humain comme précurseur du Coenzyme Q10.

Mécanisme d'action

Des études in vitro chez le rat ont attribué aux parabènes une faible activité œstrogénique (10 000 à 2 500 000 fois plus faible que le ligand naturel). L'intensité de la l'activité œstrogénique, augmente avec la longueur de la chaîne (méthyl< ethyl<propyl<butyl parabène). (64)

De faibles effets antiandrogénique ont également été rapportés in vitro. (116)

Voie d'exposition

L'exposition aux parabènes est ubiquitaire , en 2010, l'équipe de *Calafat et al*, a analysé 2 548 échantillons urinaires d'américains et a retrouvé du méthyl parabène et du propyl parabène dans respectivement 99,1% et 92,7% des échantillons. Les adolescentes et les femmes adultes avaient des concentrations urinaires de méthyl et propyl parabène significativement plus élevées que les hommes. (117)

Les études convergent vers une exposition moyenne de l'ordre de 75,78mg/j pour une personne de 60kg. (2/3 via les cosmétiques).

La voie cutanée est la voie d'exposition principale aux parabènes via les cosmétiques. Ils sont présents dans 80% des produits d'hygiène et de toilette tels que les shampoings, crèmes hydratantes, mousses à raser, gels nettoyant, déodorants, crèmes solaires. (115)

La voie digestive est la seconde voie d'exposition, soit via la consommation d'aliment dans lesquels

les parabènes sont utilisés comme conservateurs: sauce salade, pâtisserie, moutarde, conserve de poisson, crème, gelée, produits lactés surgelés, sirops, mayonnaise, jambon... soit via l'utilisation de produits pharmaceutiques.

En 2011 l' Afssaps a recensé 400 médicaments contenant des parabènes dont 306 contenant du propyl parabène. (118)

Effets

Il existe peu d'études concernant les parabènes.

Chez l'homme, une étude a mis en évidence la présence de parabènes sur des tissus mammaires sains ainsi que sur des biopsies de tumeurs mammaires. (119)

Le cancer du sein étant un cancer hormono dépendant, un débat scientifique et sociétal s'est développé autour de la présence des parabènes dans les déodorants et le risque de cancer du sein. (120)

Les études menées par la suite apportent peu d'éléments concernant l'impact possible des parabènes présents dans les déodorants et la survenue d'un cancer du sein. (64)

Une étude chez l'homme retrouve une association significative entre la présence de butyl parabène dans le sérum et des dommages de l'ADN des spermatozoïdes. (121)

Concernant les effets des PE sur les marqueurs de la périnatalité, une revue de la littérature (111) n'a retrouvé qu'une seule étude ayant analysé les parabènes. Celle-ci ne retrouvait pas de lien entre une exposition aux parabènes et l'âge gestationnel ou le poids de naissance. (122)

L' Afssaps reconnaît un rôle allergisant de ces conservateurs. (118)

Chez le rat, les études ont montré l'absence d'effet des méthyl et ethyl parabène sur les organes sexuels masculins et les hormones sexuelles. (64)

Concernant les parabènes à chaînes longues, une seule équipe, a montré des effets délétères du propyl et du butyl parabène sur la quantité de spermatozoïdes et la production de testostérone. (123) (124)

Par la suite, une autre étude a retrouvé des résultats contradictoires, les données sont pour le

moment insuffisantes.

Chez les femelles, *Vo et al* montre qu'une exposition en période pré pubertaire à de fortes doses de méthyl et d'isopropyl-parabène entraîne un retard pubertaire, une diminution de la longueur de l'œstrus, une diminution du poids des ovaires, un manque du corps jaune et une augmentation du nombre de follicules kystiques. (125)

Réglementation(115)

Les producteurs et importateurs d'éthyl, méthyl et propyl parabène en quantité supérieure à 1 tonne doivent se soumettre à une demande d'enregistrement dans le cadre de la réglementation européenne REACH. Aucun parabène n'est présent sur la liste des substances extrêmement préoccupantes, la liste des substances nécessitant une autorisation ou la liste des restrictions.

Depuis le 11 juillet 2013, **les cosmétiques** vendus sur le marché européen doivent répondre au règlement n° **1223/2009 (126)**. L'éthyl et le méthyl parabène sont autorisés à des concentrations maximales de l'ordre de 0,4% en acide pour un ester et de 0,8% pour un mélange d'esters.

Depuis 2014, en Europe, les isopropylparabènes, isobutylparabènes, phénylparabènes, pentylparabènes et benzylparabènes, ont été inscrit dans la liste des substances interdites dans les cosmétiques par le règlement n° **358/2014**.

En 2015, les concentrations de butyl et propyl parabènes ont été ramenées à 0,14% pour la somme des concentrations individuelles. (règlement n° **1004/2014**)

Le butyl et le propyl parabène ne doivent pas être utilisés dans des cosmétiques destinés à être appliqués sur la zone du siège des enfants de moins de 3 ans.

L'emploi en tant qu'**additif alimentaire** est régi par le règlement n° **1129/2011** de l'union européenne.

Il autorise l'emploi des éthyl et méthyl parabène (E214 et E218) et de leurs sels (E215 et E219) comme additif alimentaire.

Une dose journalière admissible allant de 0 à 10 mg/kg de poids corporel/ jour a été établit par l'EFSA pour l'éthyl, le méthyl parabène et leurs sels utilisés en tant qu'additif.

En 2006, les conclusions de l'EFSA indiquant des effets sur les hormones sexuelles et les organes reproducteurs mâles des rats du propyl parabène (E216 et E217) ont entraîné son exclusion de la

liste des substances autorisées comme additif alimentaire. Il est toujours autorisé comme additif dans l'alimentation des animaux.

Prévention

- limiter l'utilisation de cosmétiques pendant la grossesse et préférer des cosmétiques biologiques
- Utilisation d'application type clean beauté, 60 millions de consommateurs pour évaluer les produits cosmétiques
- Être vigilants concernant l'étiquetage des aliments transformés consommés.

d) Les retardateurs de flammes bromés

Définition

Les retardateurs de flamme bromés représentent 30% des retardateurs de flamme utilisés en Europe. Ils appartiennent à la famille des retardateurs de flamme halogénés (brome, chlore). Ils sont incorporés aux matériaux pour réduire les risques de démarrage d'un feu et sa propagation.

On les retrouve dans les textiles, rideaux, vêtements, sièges, plastiques, mousses, tapis, capitonnage, ameublement, voiture et autres moyens de transports contenant des garnitures intérieurs en tissu et plastique ainsi que dans des composants électriques et dans les appareils électriques et électroniques. (64)

Il existe plusieurs classes de retardateurs de flamme polybromés (127):

- **Les Polybromodiphényléthers (PBDE)** qui sont les plus étudiés. On les retrouve dans les plastiques, textiles, circuits imprimés et les moulages électroniques.
- **Les Polybromobiphényles (PBB)** , utilisés dans les appareils ménagers, textiles et mousses plastiques.
- **Le Tétrabromobisphénol A (TBBPA)** dérivé du bisphénol A, utilisé dans les cartes de circuits imprimés et dans les thermoplastiques des téléviseurs.
- **l'Hexabromocyclododécane (HBCD)**, isolant thermique dans l'industrie du bâtiment retrouvé aussi dans les textiles et les équipements électriques.

Ce sont des polluants organiques persistants lipophiles et bioaccumulables, la demie vie est comprise entre plusieurs jours et plusieurs années. (5)

Les PBDE les plus étudiés sont les penta-BDE, octa-BDE et le déca-BDE. Depuis 2004, la réglementation européenne interdit l'utilisation du penta et de l'octa-BDE via la directive **2003/11/CE** du 6 février 2003.

Aux États Unis, citons également la chimiste Arlene Blum qui dénonça en 1978 la présence d'un retardateur de flamme bromé le Tris-BP aux propriétés mutagènes dans les pyjamas des enfants américains. (128)

Ces recherches contribueront à l'interdiction de plusieurs retardateurs de flamme bromés aux États Unis. (38)

Mécanisme d'action :

In vitro, les études ont montré (64):

- Une activité œstrogénique associée à une faible bromation des PBDE
- Une activité anti œstrogénique déterminée par un degré élevé de bromation.
- Une activité anti androgénique ou androgénique selon les composés
- L' inhibition d'une enzyme de la stéroïdogénèse

Plusieurs études sur des modèles animaux ont montré que les retardateurs de flamme bromés sont des perturbateurs de la thyroïde :

- Ils interfèrent avec le métabolisme et la distribution de l'hormone thyroïdienne
- Ils inhibent l'absorption de l'iode par la thyroïde réduisant ainsi la synthèse de l'hormone thyroïdienne.

Les cibles des retardateurs de flammes bromés au niveau des récepteurs nucléaires ne sont pas encore clairement identifiées.

Voie d'exposition :

Depuis le début des années 2000, on note une diminution de l'imprégnation de la population pour les penta et octa-BDE correspondant à un arrêt de la production et de l'utilisation de ces deux mélanges. Cette diminution n'est pas constatée pour le deca-BDE, le TBBPA et le HBCD. (64)

Les PBDE sont retrouvés dans le sérum , le sang, le lait maternel et le tissu adipeux.

Les PBDE sont liés aux matériaux par un phénomène physique et peuvent être relargués sous certaines conditions. Ainsi , une partie des PBDE se volatilise durant le cycle de vie d'un produit peut s'absorber dans les particules de poussière. (129)

Plusieurs études réalisées au Canada et aux États-Unis ont retrouvé dans l'air et dans les poussières domestiques des constituants du c-pentaBDE émis par les textiles, les meubles et les appareils électroniques. (130) (131)

La principale voie d'exposition est **digestive**. Soit par l'ingestion d'aliments contaminés (aliments riches en graisse comme le poisson, la viande et le lait), soit par l'ingestion de poussières présentes dans les habitations. Les enfants sont particulièrement exposés à ce type de contamination soit par l'ingestion d'aliments ou de lait maternel, soit par l'ingestion de poussières. (64) (132)

La voie **respiratoire** est également source d'exposition au PBDE et autres retardateurs de flamme bromés. D'une part par l'inhalation de particules présentes dans l'air intérieur dégagées par les produits contenant des PBDE, d'autre part, par le rejet industriel de ces particules lors de la fabrication de produits comportant des PBDE et lors de la destruction et de l'incinération des déchets de produits renfermant des PBDE (129).

Enfin, la voie **cutanée** est une voie d'exposition par contact direct avec les articles et produits contenant des retardateurs de flamme bromés. (64)

Dans la population générale, les niveaux d'exposition au PBDE estimés sont de l'ordre de 1ng/kg de poids corporel/jour. (64)

Effets :

Chez l'animal:

Chez le rat mâle, on peut observer une diminution de la distance ano-génitale, une diminution des taux de testostérone et de la production spermatique après une exposition à certains composés polybromés in utero. (55)

Chez la femelle, on retrouve une diminution du nombre de follicules ovariens après exposition in utero à ces mêmes composés. (55)

Chez le rat et la souris des études retrouvent une association entre une exposition périnatale et pendant la lactation aux polybromés et des anomalies neuro développementales: déficit de mémorisation et d'apprentissage, troubles du comportement. (133)

Chez l'homme :

Les études épidémiologiques sont encore trop peu nombreuses pour conclure à un effet des PBDE sur la santé reproductives des hommes et des femmes mais certains résultats sont préoccupants .

Ainsi, une étude danoise fait le lien entre la présence de 7 PBDE dans le lait maternel à 1 et 3 mois et la présence d'une cryptorchidie. (134)

La présence de ces congénères est également associée à l'augmentation du taux de LH chez le nouveau né de sexe masculin.

L'étude californienne de *Harley and coll.* en 2010 a montré que plus les femmes étaient imprégnées en PBDE plus le délai pour concevoir était augmenté. (135)

Concernant les marqueurs de la périnatalité, 4 études retrouvent un lien entre les retardateurs de flamme bromés et un plus faible poids à la naissance. (111)

En 2012, une étude suggère une association entre l'augmentation des concentrations de PBDE (en particulier le BDE-209) dans le colostrum et un moindre développement neuropsychologique chez le nourrisson. (133) (136)

Ces résultats devront être confirmés par des études sur un plus grand nombre de sujets.

Réglementation (129):

La directive 2011/65/UE relative à la limitation de l'utilisation de certaines substances dangereuses dans les équipements électriques et électroniques interdit la mise sur le marché de matériaux contenant des PBDE à une concentration supérieure à 0,1% en masse.

On retrouve également les différentes restrictions d'utilisation des PBDE dans REACH et le penta-BDE est sur la liste des substances prioritaires de la directive-cadre eau.

La production de PBDE a cessé en Europe et en France en 1997. Ils sont donc peu présents en 2019 en France. Reste néanmoins le problème de l'importation de produits contenant du PBDE en provenance d'autres pays qui ne sont pas soumis aux mêmes réglementations.

Prévention :

Dans un rapport publié en 2015, L'ANSES soulignait le fait que le traitement des meubles rembourrés domestiques aux retardateurs de flamme n'avait pas fait la preuve de son efficacité. Elle ajoutait qu'au vue des conséquences sanitaires et environnementales liées à l'utilisation de ces substances, il serait préférable d'insister sur une série de mesures alternatives pour prévenir les incendies. (137)

- Éviter les objets fabriqués hors de l'union européenne
- Proscrire les jouets en plastiques et les peluches fabriqués en Chine
- Consommation de sel iodé durant la grossesse
- Ne pas acheter de meubles neufs, voitures neuves durant la grossesse
- Aérer quotidiennement son lieu d'habitation
- Laver systématiquement les vêtements neufs avant de les porter

e) Les composés perfluorés

Définition :

Les composés perfluorés (PFC) représentent une vaste famille de molécules chimiques halogénées. Ce sont des éléments tensio-actifs, neutres ou anioniques.

Les composés les plus étudiés sont le sulfonate de perfluorooctane (PFOS) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA).

Contrairement à beaucoup de PE, les composés perfluorés sont hydrophobes et lipophobes et ne s'accumulent pas dans le tissu adipeux. Néanmoins, la demie vie d'élimination du PFOS et du PFOA est de plusieurs années chez l'homme et le PFOS a été inscrit dans la liste des polluants organiques persistants couverts par la convention de Stockholm sur les POP. (138) (64)

Ils sont utilisés (138) (139) :

- Dans les traitements anti-tâches et imperméabilisants de textiles (vêtements, tissus, moquettes, canapés, couettes...)
- Dans les revêtements anti-adhésifs (poêles et casseroles en teflon par exemple)
- Dans les emballages papier ou carton : effet « anti gras »
- Dans les mousses anti incendie
- Dans certains insecticides et pesticides
- Dans l'industrie de la photographie et des semi-conducteurs
- Dans les fluides hydrauliques des avions
- Dans certains appareils médicaux

Mécanisme d'action :

Plusieurs études ont montré que chez l'homme, la cible principale du PFOS et du PFOA était le récepteur nucléaire PPAR α et dans une moindre mesure le PPAR γ .

Néanmoins, les relations « structure activité » de ces molécules ne sont pas encore connues. (64)

Voie d'exposition :

D'une manière générale, les valeurs d'exposition aux composés perfluorés varient de quelques ng à quelques dizaines de ng/kg/jour et sont en dessous des limites tolérées pour l'adulte.

La principale voie d'exposition aux PFC est l'**alimentation**, ceci incluant l'eau de boisson.

Les jeunes enfants sont plus concernés par cette voie d'exposition d'une part en raison d'un rapport exposition/poids corporel plus grand, et d'autre part par contact direct avec certains revêtements traités aux PFC comme la moquette, les tapis... (64) (140)

Il existe également une exposition fœtale aux PFC via le sang du cordon . Néanmoins, les taux mesurés au niveau du sang de cordon sont inférieurs à ceux relevés dans le sang de la mère (facteur 105 à 3,5). (64)

Enfin, il existe également une exposition du nourrisson via le lait maternel.

Cette exposition apparaît plus limitée que pour d'autres polluants halogénés comme les dioxines, les PCB et les retardateurs de flamme polybromés. (64)

Depuis 2002, aux États-Unis, on note une diminution des niveaux d'imprégnation de la population depuis l'arrêt de production d'une des principale sociétés productrices. (64) C'est la conséquence de l' « US EPA 2010/2015 PFOA stewardship program » (USEPA, 2006), un accord volontaire signé entre les principaux producteurs (USA, Japon, Europe) visant à réduire les émissions de PFOA. (139)

Effets :

Chez l'animal (64):

Plusieurs études s'accordent à montrer que le PFOA et le PFOS n'agissent pas sur la fertilité des rats.

Néanmoins, on observe chez la souris femelle exposée un retard de la maturité sexuelle et une altération du développement de la glande mammaire.

Chez certaines espèces de poissons, des altérations histologiques des ovaires ont été observées chez les femelles exposées ainsi qu'une modification du métabolisme et du transport des lipides et des réponses immunitaires.

Chez l'homme :

Concernant les marqueurs de la périnatalité, plusieurs études suggèrent un lien entre les concentrations sériques de PFOS et de PFOA et un risque accru de poids de naissance plus faible. (111)

Le nombre d'études concernant les effets des PFC sur la reproduction humaine est limité.

L'étude de *Joensen et coll* établit un lien prudent entre une exposition aux PFC et une atteinte de la morphologie spermatique. (141)

Une étude réalisée entre 1996 et 2002 auprès de 1240 couples à partir de la cohorte danoise (Danish National Birth Cohort) montrait une augmentation du délai pour concevoir selon l'exposition aux PFOS et PFOA. (142)

Enfin, d'autres études rapportent une association possible entre le PFOA et le cancer de la prostate, les maladies cérébro-vasculaires et le diabète. (64)

Réglementation :

L'EFSA a établi la dose journalière tolérable pour le **PFOS** à 0,15µg/kg/j.

L'utilisation du PFOS est régit par la **directive n° 552/2009 de la commission européenne** : le PFOS et ses dérivés ne peuvent être mis sur le marché, ni utilisés en tant que substances ou dans des mélanges, à des concentrations égales ou supérieures à 50mg/kg (0,005% en poids).

Il existe des dérogations pour les résines photosensibles ou revêtements antireflets, pour le matériel photographique, pour les traitements attribués pour le chromage dur (VI), pour les agents tensio-actifs utilisés dans des systèmes contrôlés de certains dépôts électrolytiques et dans les fluides hydrauliques pour l'aviation. (143)

Pour le **PFOA**, l'EFSA a établi la dose journalière tolérable à 1,5µg/kg/j.

Il est considéré comme une substance préoccupante dans le cadre du règlement REACH.

Le règlement 2017/1000 de la commission du 13 juin 2017 fixe des restrictions à la fabrication, la

mise sur le marché et l'utilisation du PFOA et ses sels à partir de 2020. (144)

Comme pour le PFOS, il existe des dérogations à ce règlement.

Prévention (145):

- Choisir des vêtements non traités aux PFC (vêtements anti-tâche et anti-humidité), préférer lorsque cela est possible, des vêtements en coton ou en laine non traitée.
- Éviter les poêles anti-adhésives et les ustensiles de cuisine de même catégorie : utiliser plutôt de l'inox ou des matériaux en fonte.
- Éviter les nouveaux matériaux traités aux PFC (se référer aux étiquettes) : moquette, mobilier de salon, literie et accessoires.
- Choisir des cosmétiques sans ingrédients « PFTE » ou « perfluoro »
- Éviter la vaisselle en carton et les emballages de Fast Food qui sont traités aux PFC afin d'obtenir un effet anti-gras.

f) Les pesticides

Définition :

Il s'agit d'un groupe hétérogène de substances ou mélange de substances destinés à lutter, détruire les organismes considérés comme nuisibles.

On peut les regrouper selon plusieurs critères :

- Leur cible principale : herbicides ou désherbants, fongicides, insecticides, nématicides...
- La réglementation européenne : Les produits phytosanitaires, les biocides, les médicaments à usage humain ou vétérinaire.
- Leur structure moléculaire : organochlorés (DDT, Chlordane, Lindane...), organophosphates (Malathion, Parathion, Diazinon), carbamates, pyréthroides, triazines, pyridines...

Ils se présentent sous plusieurs formes : liquides, granulés, gels de contact, fumigènes, poudres...

En France, la majorité des pesticides utilisés sont des produits phytosanitaires surtout utilisés en milieu agricole. Ils sont aussi employés pour l'entretien des espaces verts et des jardins.

Mode d'action : (146)

Certains pesticides peuvent exercer une fonction de PE en se fixant sur les récepteurs aux œstrogènes (ER), le récepteur aux androgènes (AR), le récepteur aux rétinoïdes (RAR), les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) et le récepteur aux hormones thyroïdiennes (TR). Ils peuvent agir de façon agoniste ou antagoniste.

D'autres pesticides comme l'Atrazine sont capables d'interagir avec les enzymes impliquées dans le métabolisme hormonal comme l'aromatase et de modifier ainsi les concentrations locales ou systémiques de certaines hormones sexuelles.

Les pesticides sont utilisés pour perturber la physiologie des organismes nuisibles et perturbent de nombreux processus cellulaires dont certains sont impliqués en cancérologie chez l'homme.

Voie d'exposition : (146)

En plus de l'exposition de la population générale, il convient d'évoquer celle des personnes travaillant dans le milieu agricole et qui peuvent être exposées à plusieurs moments lors de l'utilisation des pesticides (dès l'achat, le transport, le stockage, la préparation ou l'utilisation du produit).

Dans la population générale, la principale voie d'exposition est la voie **digestive** via la consommation d'aliments et d'eau contenant des résidus de pesticides.

La voie **respiratoire** est également un vecteur d'exposition, notamment via l'utilisation d'aérosols pulvérisés en intérieur par les particuliers. L'exposition à proximité des lieux d'épandage est également considérée comme non négligeable.

La principale voie d'exposition en milieu professionnel agricole est la voie **cutanée**.

Des pesticides aujourd'hui interdits comme les insecticides organochlorés (DDT) persistent et sont retrouvés dans l'environnement plusieurs dizaines d'années après leurs utilisations. Ils sont considérés comme des polluants organiques persistants.

Effets : (146) (147)

Les pesticides sont par définition des substances destinés à lutter contre des organismes considérés comme nuisibles. Ils perturbent la signalisation nerveuse ou hormonale, la division cellulaire, la respiration cellulaire ou la synthèse des protéines.

En 2013, un groupe de travail de l'Inserm, après analyse des données de la littérature, publie un rapport concernant les risques liés à une exposition chronique aux pesticides (en particulier dans le milieu agricole) et sur les effets in utero et dans l'enfance.

Concernant la grossesse et le développement de l'enfant , les résultats de plusieurs études réalisées en milieu professionnel (agricole, entretien des jardins, travail en serre, travail en clinique vétérinaire) font état d'une présomption forte entre une exposition maternelle aux pesticides et l'apparition de malformations congénitales (fentes orales, hypospadias). La présomption est moyenne concernant l'augmentation du risque de mort fœtale in utero.

Pour la population générale, la présomption d'un lien entre une exposition aux pesticides résidentiels ou par usage domestique est considérée comme forte pour les troubles du développement neurologique (en cas d'exposition à des pesticides organophosphorés) et moyenne pour le risque de malformations congénitales : malformations cardiaques, malformations de la paroi abdominale, des membres et des anomalies du tube neural et hypospadias.

Concernant la fertilité et la fécondabilité, le groupe de travail de l'Inserm a conclu à une présomption moyenne de lien entre une exposition professionnelle à des pesticides et une baisse de la qualité du sperme chez les hommes et troubles de la fertilité et de la fécondabilité chez la femme.

Par ailleurs, il existe selon l'Inserm, une présomption forte de lien entre une exposition professionnelle aux pesticides et les lymphomes non hodgkiniens, les myélomes multiples, les cancers de la prostate et la maladie de Parkinson.

Que l'exposition pendant la grossesse soit professionnelle ou résidentielle, il existe de nombreuses données montrant un risque accru d'apparition de leucémies aiguës myéloïdes ou lymphoïdes et de tumeurs cérébrales chez les enfants.

La présomption est moyenne concernant le lien entre une exposition professionnelle aux pesticides et les leucémies, la maladie d'Alzheimer et les troubles cognitifs chez les adultes.

Réglementation :

voir paragraphe réglementation et actions des pouvoirs publics

A noter qu'en France, le plan Ecophyto de 2008 avait pour objectif de réduire de 50% l'utilisation des pesticides d'ici 2018. Ce plan est un échec puisqu'en juillet 2018, les chiffres avancés par le gouvernement rapportent une augmentation de 12,4% de leur utilisation dans le milieu agricole.

Prevention :

- Privilégier les produits issus de l'agriculture biologique
- Laver et peler les fruits et les légumes avant de les consommer
- Bannir l'utilisation de ce type de produit pour l'entretien de son jardin ou le jardinage
- Ne pas utiliser d'insecticides

g) Autres perturbateurs endocriniens

Les Alkylphénols, sont des composés chimiques obtenus par la réaction entre un phénols et un radical alkyl.

Le 4-tert-octylphénol, le 4-n-octylphenol et le 4-n-nonylphenol sont les 3 composés les plus étudiés. On les retrouve dans des produits du quotidien : cosmétiques, crèmes spermicides, produits coiffants, colorants capillaires et dans l'industrie : pesticides, PVC, détergents et peintures.

Ils ont des propriétés lipophiles et s'accumulent dans l'organisme humain.

Ils sont ubiquitaires dans l'environnement , en 2012, l'institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) rapporte que la présence d'alkylphénols a été détectée dans l'air, l'eau, les sédiments et le sol.

L'équipe de *Chen et al.* a montré de manière significative que l'exposition à ces 3 alkylphénols était associée à l'infertilité masculine idiopathique. D'autres résultats montrent qu'une modification des paramètres du sperme est liée à une exposition au 4-tert-octylphenol et au 4-n-nonylphenol. (148)

Les nonylphenols, sont interdits dans l'union européenne dans les cosmétiques et dans le traitement du cuir.

En 2021, ils seront normalement interdits dans les textiles destinés à être lavés et importés dans l'Union européenne.

Le triclosan

Le triclosan est une substance organochlorée utilisée principalement pour ses propriétés anti bactérienne et anti fongique dans les cosmétiques (savon, déodorant, dentifrice...). il agit comme un conservateur. On le retrouve également dans des produits de consommation courante où il sert d'antimicrobien : vêtements , tapis, jouets, ustensiles de cuisines. On le retrouve aussi dans les détergents et certaines peintures.

En juin 2017, 200 scientifiques et professionnels médicaux signent : « the Florence Statement on Triclosan and Triclocarban ». (149)

Ils font état des risques et du manque de bénéfice à l'utilisation du Triclosan.

Chez le rat, des études rapportent un effet du Triclosan sur le métabolisme de la thyroxine lors d'une exposition in utero (150)

Il a également été associé à une diminution de la concentration en testostérone et en hormone lutéinisante et à une diminution de la spermatogenèse chez les rongeurs. (151)

Les filtres solaires

On distingue deux types de filtres solaires : les filtres solaires chimiques constitués de molécules synthétiques qui réagissent avec les UV en absorbant les rayonnements à la place de la peau, et les filtres minéraux qui diffractent la lumière et la réfléchissent à la manière d'un miroir.

Certains filtres solaires chimiques sont suspectés d'être des PE. En 2001, l'équipe de *Schlumpf et al.* met en évidence l'activité œstrogénique in vitro et in vivo de 5 filtres solaires chimiques : Le Benzophénone-3, l'Homosalate (HMS), le 4-méthylbenzylidène camphre (4-MBC), l'octylméthoxycinnamate (OMC) et l'octyldiméthyl (PABA). (152)

BHA/BHT

L'hydroxyanisole butylé (BHA) et le butylhydroxytoluène (BHT) sont utilisés en tant qu'additifs dans les denrées alimentaires où ils servent d'antioxydants. On les retrouve principalement aussi dans les cosmétiques.

En avril 2016, l'ANSES rend un avis concernant 6 substances dont le BHT. Celui-ci est suspecté d'avoir une activité de PE. Deux études *in vitro* mettent en évidence une activité œstrogène-like et anti androgène du BHT. D'autres études indiquent une perturbation du métabolisme de la thyroïde .
(153)

hydrocarbures aromatiques polycycliques

Ces composés sont des constituants naturels du charbon et du pétrole ou sont générés par la combustion incomplète de matières organiques telles que le carburant, le bois et le tabac. Ils sont présents dans l'air, l'eau et l'alimentation et sont considérés comme étant des polluants organiques persistants. (154)

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que certains hydrocarbures aromatiques polycycliques pouvaient avoir une activité œstrogénique ou anti-œstrogène.

Certains sont également classés dans les cancérogènes avérés.

Le mercure

Le mercure est un élément présent dans la nature et que l'on retrouve dans l'air, l'eau et les sols. Il existe sous plusieurs formes (mercure élémentaire, organique : méthylmercure et inorganique).

Le rejet du mercure dans l'environnement est principalement le fait de l'activité humaine : combustion du charbon, incinérateur de déchets, extraction et fonte des métaux, production de piles et lampes fluorescentes...

Le mercure est un composant de certains amalgames dentaires.

Le méthylmercure pénètre la chaîne alimentaire en s'accumulant biologiquement dans les poissons et les mammifères vivants dans les eaux douces ou salées. Plus le poisson ou le mammifère est vieux et situé en haut de la chaîne alimentaire, plus la concentration en méthylmercure est élevée.

Dans certaines régions polluées, les autorités sanitaires recommandent aux femmes enceintes et aux jeunes enfants de limiter leur consommation de poisson à une fois par semaine.

Le méthylmercure affecte le développement neuromoteur des enfants exposés pendant ou après la grossesse : effets sur la motricité fine, la coordination des mouvements, l'attention, la mémoire et la vision dans l'espace. (38)

Le méthylmercure semble affecter certaines fonctions thyroïdiennes pendant la grossesse. En effet, il chélate le sélénium, qui participe au métabolisme des hormones thyroïdiennes, et forme ainsi un complexe chimique qui le rend inapte à jouer son rôle biologique. (38)

Le plomb

Le plomb est un métal lourd, principalement utilisé dans l'industrie automobile. On le retrouve également dans la fabrication d'objets divers (tuyaux, soudures, écrans de protection contre les radiations, pigments dans les peintures, poids, munitions, équipements électroniques, certains objets en PVC). Ainsi, on trouve du plomb dans tous les milieux environnementaux : air, eau, sol, aliments et bâtiments.

Selon la plombémie, divers effets sont observés dont certains sont liés à ses propriétés de PE : augmentation du délai nécessaire pour concevoir chez les hommes exposés, altération du spermogramme, troubles cognitifs chez l'enfant et augmentation du risque de retard pubertaire. (155)

A l'instar du mercure, le plomb est un chélateur du sélénium, oligo-élément activateur de l'hormone thyroïdienne.

4) Réglementation et actions des organismes publics

a) Au sein de l'Union européenne

Les prémices d'une régulation apparaissent en 1996, à Weybridge en Angleterre. Responsables politiques et scientifiques se retrouvent autour de la nécessité de réguler les substances chimiques à partir du constat des conséquences sanitaires graves attribuables à celles-ci.

En 1999, lors de l'adoption d'une stratégie communautaire sur les PE, la direction générale de l'environnement confie à une entreprise Néerlandaise la tâche d'établir la liste des substances suspectées comme étant des PE : 553 substances vont ainsi être identifiées.

L' Union européenne établit par la suite une classification des substances chimiques dangereuses dotées d'effets cancérigènes (C), mutagènes (M) ou toxiques pour la reproduction (R). C'est la classification dite « CMR » directive **67/548/CEE**:

- 1A pour les substances dont les effets CMR sont avérés
- 1B pour les substances dont les effets CMR sont présumés
- 2 pour les substances dont les effets sont suspectés

Les substances de catégorie 1A et 1B doivent être spécifiquement étiquetées et sont interdites au grand public.

Certaines substances CMR sont également des PE mais le terme de perturbation endocrinienne n'apparaît pas encore dans la classification des substances chimiques.

En 2007, le règlement REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) entre en vigueur. Comme son nom l'indique, il porte sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions de substances chimiques produites ou commercialisées dans l'Union européenne. (156) REACH impose aux fabricants et importateurs de produits chimiques en quantité supérieure à une tonne par an d'évaluer les risques des substances chimiques qu'ils mettent sur le marché. Ces substances sont enregistrées auprès de l'agence européenne des substances chimiques (ECHA) et selon un calendrier s'étalant jusqu'en 2018.

Ce règlement prévoit également que les substances classées comme « extrêmement préoccupantes » peuvent être soumises à une procédure d'autorisation.

Ces substances sont :

- les substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B
- Les substances persistantes, bioaccumulables et toxiques
- Les substances très persistantes et très bioaccumulables
- Les substances possédant des propriétés perturbant le système endocrinien
- Les substances dont il est prouvé qu'elles peuvent avoir des effets graves sur la santé humaine ou l'environnement.

Lorsqu'une substance est identifiée comme « extrêmement préoccupantes », elle est inscrite dans l'annexe XIV de REACH et les industriels doivent demander une autorisation pour continuer à l'utiliser.

En 2016, Seulement cinq substances ont été identifiées à cause de leurs effets de perturbations endocriniennes dont le le DEPH. (4)

En 2011, à la demande de la direction générale de l'environnement de la Commission européenne, paraît le rapport Kortenkamp rédigé sous la direction d'Andrea Kortenkamp. Il s'agit d'un rapport de synthèse et d'évaluation des connaissances concernant les PE. (157)

Il insiste sur la nécessité de mettre en place une réglementation spécifique pour les perturbateurs endocriniens. (5)

Cela renvoi au problème de définition des PE au sein de l'Union européenne.

En 2012, la Commission européenne s'était engagée à définir au plus tard le 13/12/13 les critères retenus pour identifier les substances ayant des propriétés de perturbation endocrinienne.

Ces critères d'identification n'ont été rendu qu'en juin 2016, ainsi , une substance active est considérée comme perturbateur endocrinien si les trois conditions suivantes sont réunies :

- Il est avéré qu'elle a un effet néfaste pour la santé humaine et l'environnement
- Elle a un mode d'action endocrinien
- L'effet néfaste pour la santé humaine ou l'environnement est une conséquence du mode d'action endocrinien

Cette définition a été fortement critiquée par la communauté scientifique et les politiques car le niveau de preuve exigé est presque inatteignable.

En Europe, les PE ne sont donc pas réglementés par une législation unique, mais par différents textes contenant des mesures particulières pour cette catégorie de substances :

- Concernant **les produits phytopharmaceutiques , règlement (CE) n° 1107/2009 du 21 octobre 2009** (158):

Les produits sont évalués par L'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) et approuvés par la commission européenne. Le règlement stipule qu'une substance active ne peut être approuvée

que si elle ne présente pas un caractère CMR 1A ou 1B, un effet de perturbation endocrinienne pouvant être néfaste, ou si il existe des effets de types : persistance, bioaccumulable et toxique ou de perturbation endocrinienne sur l'environnement.

Il existe deux dérogations à ces critères d'exclusion : en cas d'exposition négligeable pour l'homme, et lorsqu'une substance active est nécessaire pour contrôler un danger phytosanitaire grave qui ne peut pas être maîtrisé par d'autres moyens disponibles. (4)

L'approbation d'une substance active est généralement donnée pour 10 ans. Elle est également renouvelable.

Dans un second temps, chaque état membre évalue et autorise ou non l'utilisation de la substance sur son territoire.

- Concernant les **biocides**, règlement n° 528/2012 du 22 mai 2012 (120) :

Comme les produits phytopharmaceutiques, les produits biocides doivent d'abord être évalués par un organisme européen l' ECHA (l'agence européenne des produits chimiques) puis approuvés par la Commission européenne avant d'être mis sur le marché.

De la même façon, l'approbation d'une substance est donnée pour une période pouvant aller jusqu'à 10 ans et renouvelable.

Les critères d'exclusion pour l'approbation des biocides sont les mêmes que pour les produits phytopharmaceutiques.

Par la suite, l'autorisation des produits biocides se fait au niveau des états membres. (4)

A compter du 10/11/18, date de l'entrée en vigueur de la définition des perturbateurs endocriniens par le règlement UE 2018/605 (160), toutes les substances phytopharmaceutiques ou biocides demandant leur renouvellement ou une approbation avant mise sur le marché devront se soumettre à ces nouveaux critères scientifiques. Ainsi, les produits phytopharmaceutiques ou biocides qui remplissent les critères de PE, ne pourront pas être mis sur le marché.

- Concernant les **cosmétiques**, règlement CE n° 1223/2009 (126) :

L'annexe I du règlement oblige chaque fabricant à élaborer un rapport d'évaluation de la sécurité pour chaque produit cosmétique mis sur le marché.

L'annexe II est une liste de substances dont l'utilisation est interdite.

L'annexe III est une liste de substances dont l'utilisation est restreinte.

Les annexes IV, V et VI dressent la liste des colorants, des conservateurs et des filtres solaires qui sont autorisés dans les cosmétiques.

Si les substances CMR sont normalement interdites via ce règlement, les substances de catégorie 2 voir 1A et 1B peuvent être autorisées si elles sont considérées comme sûres par le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs.

Ce règlement ne donne aucune indication concernant les PE qui sont nombreux à entrer dans la composition des produits cosmétiques. (4)

- Concernant la **directive-cadre sur l'eau , directive 2000/60/CE du parlement européen et du conseil du 23 octobre 2000 (161) :**

Il s'agit d'un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau. Elle visait à garantir le bon état de toutes les eaux européennes en 2015. (5)

L'annexe II de la directive fixe des normes de qualité environnementale pour les substances dans les eaux de surface. Elle contient 33 substances ou groupe de substances. Parmi elles on retrouve des produits phytopharmaceutiques, des biocides , des métaux, des retardateurs de flamme bromés, le DEHP ou encore le nonyphénol. (4)

b) L'action des organismes publics en France

En France, la question des PE a été prise en compte à partir du début des années 2000.

Ainsi , se sont succédés trois programmes nationaux de recherche et d'action (2) :

- 2005/2009 PNRPE, programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens.
- 2009/2013 PNSE2, plan national santé environnement 2
- 2013/2019 PNSE3, plan national santé environnement 3 et adoption en 2014 de la stratégie nationale sur les PE. La France est le premier pays européen à adopter une stratégie nationale sur les PE.
- En 2019 une nouvelle stratégie nationale autour des PE est mise en place, elle s'articule autour de 3 axes : protéger la population, former et informer/ Prévenir l'imprégnation de l'environnement/ Améliorer la connaissance concernant les perturbateurs endocriniens.

(162)

Comme dans d'autres pays , il existe en France une vaste étude de biosurveillance portant sur les femmes enceintes, les enfants et les adultes :

- L'étude **ELFE** (étude longitudinale française depuis l'enfance) regroupe des femmes venant d'accoucher et leurs nouveaux nés. Des prélèvements ont été effectués chez les mères à la maternité (phtalates, métaux, BPA, PBDE , composés perfluorés etc...) (163) pour mesurer leurs imprégnation. Depuis 2011, 18 000 enfants sont ainsi suivis et le seront jusqu' à l'âge adulte.
- L'étude **ESTEBAN** (Environnement, santé, biosurveillance, activité physique, nutrition) s'intéresse à la tranche d'âge entre 6 et 74 ans. Parmi ces objectifs, elle doit mesurer l'exposition de la population générale à des polluants environnementaux.

c) Les sources d'informations accessibles au public

Différents rapports d'expertises et synthèses effectués par des agences et instituts gouvernementaux sont à disposition sur internet (site de l'Inserm, ANSES, Ineris etc...). Leurs contenus sont néanmoins peu accessibles au grand public.

Plusieurs associations ou ONG se consacrent au problème des PE et cherchent à transmettre les informations auprès du grand public et à interpeller les politiques.

C'est le cas par exemple du Réseau Santé Environnement (RES), crée en 2009 qui vulgarise les données scientifiques et mène des campagnes d'informations sur tout le territoire. Ces créateurs sont à l'origine de l'interdiction du BPA dans les biberons et de la mise en œuvre de la Stratégie Nationale autour des Perturbateurs Endocriniens. On peut trouver sur leur site internet des brochures informatives telles que : « Perturbateurs endocriniens, comment agir pour demain » ou encore : « notre environnement c'est notre santé- un guide pour faire le point ». (164)

Women Engage for a Common Future (WECF) est une ONG fondée en 1994, il s'agit d'un réseau international d'organisations féminines et environnementales. Cette organisation développe avec son programme Nesting, l'information aux patientes via son site internet, des ateliers informatifs (ma maison, ma santé), des guides thématiques et fiches pratiques. Elle forme également des professionnels de santé et de la petite enfance. (165)

En France, il existe une association de médecins : « Alerte médecins contre les pesticides » fondée en mars 2013 en lançant : « l'appel des médecins limousins pour une réduction de l'usage des pesticides ». Depuis mai 2016, l'association a élargi son champs d'action aux PE, en proposant sur

son site de la documentation à l'intention des médecins généralistes et de leurs patientes : une affiche pour les salles d'attentes et une fiche conseils. (166)

Il existe de nombreuses autres associations ou ONG engagées dans la lutte contre les PE comme : Stop aux Perturbateurs endocriniens, Agit pour l'environnement, Ensemble contre les perturbateurs endocriniens...

BIBLIOGRAPHIE

1. Carson R. *Silent spring*. London 2000. 323 p. (Penguin Classics).
2. Caro D. *Les perturbateurs Endocriniens comment affectent-ils notre santé au quotidien*. Quae. 238 p.
3. *Les perturbateurs endocriniens Première partie: l'hypothèse d'un danger commun à la faune et à l'espèce humaine*. La revue Prescrire. mars 2011;31(329):222-8.
4. Mengeot M-A. *Perturbateurs endocriniens: un risque professionnel à (re)connaître*. european trade union institute; 2016.
5. Barbier G, France. *Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, France. Assemblée nationale, France. Sénat. Rapport sur les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution*. Paris, France: Assemblée Nationale : Sénat; 2011. 131 p.
6. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ, et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect*. août 1996;104 Suppl 4:741-803.
7. Harremoës P, European Environment Agency, éditeurs. « 13. Tributyltin (TBT) antifoulants: a tale of ships, snail and imposex » in *Late lessons from early warnings: the precautionary principle, 1896-2000*. Copenhagen, Denmark: European Environment Agency; 2001. 135-148 p. (Environmental issue report).
8. Sumpter JP, Jobling S. Vitellogenesis as a biomarker for estrogenic contamination of the aquatic environment. *Environ Health Perspect*. oct 1995;103 Suppl 7:173-8.
9. « CSTE opinion on human and wildlife health effects of endocrine disrupting chemicals, with emphasis on wildlife and on ecotoxicology test methods » Report of the working group on endocrine disrupters of the scientific committee on toxicity, ecotoxicity and the environment (CSTE), Consumer policy and Consumer Health Protection, DG XXIV, 96 pages.
10. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 15 avr 1971;284(15):878-81.
11. Kaufman RH, Binder GL, Gray PM, Adam E. Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol*. 1 mai 1977;128(1):51-9.
12. « Guide pratique DES » reseau D.E.S France Edition 2018: 26 pages.
13. Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Strohsnitter W, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. août 2006;15(8):1509-14.
14. Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, et al. Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Environ Health*. 18 août 2009;8:37.
15. Colton T, Greenberg ER, Noller K, Resseguie L, Van Bennekom C, Heeren T, et al. Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy. Further follow-up. *JAMA*. 28 avr 1993;269(16):2096-100.
16. Tournaire M, Epelboin S, Devouche E, Viot G, Le Bidois J, Cabau A, et al. Adverse health effects in children of women exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). *Thérapie*. sept 2016;71(4):395-404.
17. Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard M-O, Daures J-P, Sultan C. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril*. 30 juin 2011;95(8):2574-7.

18. Multigner L, Cordier S, Kadhel P, Huc-Terki F, Blanchet P, Bataille H, et al. Pollution par le chlordécone aux Antilles Quel impact sur la santé de la population ? *Environnement, Risques & Santé*. 1 nov 2007;6(6):405-7.
19. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol*. 20 juill 2010;28(21):3457-62.
20. Dallaire R, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Guldner L, et al. Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. *Environmental Research*. 1 oct 2012;118:79-85.
21. La déclaration de Wingspread, Réseau Environnement Santé. 1991.
22. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 12 sept 1992;305(6854):609-13.
23. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*. 29 mai 1993;341(8857):1392-5.
24. Jensen TK, Toppari J, Keiding N, Skakkebaek NE. Do environmental estrogens contribute to the decline in male reproductive health? *Clin Chem*. déc 1995;41(12 Pt 2):1896-901.
25. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. mai 2001;16(5):972-8.
26. Les perturbateurs endocriniens Deuxième partie : une hypothèse plausible, pas encore vérifiée. *La revue Prescrire*. mai 2011;31(331):378-95.
27. « Global assesment of The State-of-the-Science of Endocrine Disruptors » International programme on Chemical Safety WHO 2002: 180 pages.
28. Multigner L, Kadhel P. Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 1 déc 2008;69(5):710-7.
29. Davis DL, Webster P, Stainthorpe H, Chilton J, Jones L, Doi R. Declines in Sex Ratio at Birth and Fetal Deaths in Japan, and in U.S. Whites but Not African Americans. *Environ Health Perspect*. juin 2007;115(6):941-6.
30. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. juin 2009;30(4):293-342.
31. Alavanja MCR, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, et al. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol*. 1 mai 2003;157(9):800-14.
32. Prince MM, Ruder AM, Hein MJ, Waters MA, Whelan EA, Nilsen N, et al. Mortality and Exposure Response among 14,458 Electrical Capacitor Manufacturing Workers Exposed to Polychlorinated Biphenyls (PCBs). *Environ Health Perspect*. oct 2006;114(10):1508-14.
33. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod*. mai 2001;16(5):1020-6.
34. Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM, Windham G, Liao L, Biro F, et al. Investigation of Relationships between Urinary Biomarkers of Phytoestrogens, Phthalates, and Phenols and Pubertal Stages in Girls. *Environ Health Perspect*. juill 2010;118(7):1039-46.

35. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and Breast Cancer in Young Women: New Data on the Significance of Age at Exposure. *Environ Health Perspect.* oct 2007;115(10):1406-14.
36. Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park J-S, Zimmermann L, et al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2015;100(8):2865-72.
37. Barrett J, Gonzalez S, Sarantis H, Atelier Environnement et santé reproductive des femmes. Menace sur la santé des femmes: expositions aux perturbateurs endocriniens et dangers pour la santé reproductive féminine : synthèse des conclusions de l'atelier Environnement et santé reproductive des femmes, janvier 2008, Bolinas, CA. Collaborative on health and the environment, éditeur. Gap, France: Y. Michel, impr. 2012; 2012. 133 p.
38. Demeneix B. Cocktail toxique: comment les perturbateurs endocriniens empoisonnent notre cerveau. Paris, France: Odile Jacob; 2017. 308 p.
39. Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, et al. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res.* oct 1994;36(4):468-73.
40. Chevrier J, Eskenazi B, Holland N, Bradman A, Barr DB. Effects of exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides on thyroid function during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 1 août 2008;168(3):298-310.
41. de Cock M, Maas YGH, van de Bor M. Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? Review. *Acta Paediatr.* août 2012;101(8):811-8.
42. Lee D-H, Lee I-K, Song K, Steffes M, Toscano W, Baker BA, et al. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care.* juill 2006;29(7):1638-44.
43. Le Magueresse-Battistoni B, Multigner L, Beausoleil C, Rousselle C. Effects of bisphenol A on metabolism and evidences of a mode of action mediated through endocrine disruption. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 5 nov 2018;475:74-91.
44. Lind PM, van Bavel B, Salihovic S, Lind L. Circulating levels of persistent organic pollutants (POPs) and carotid atherosclerosis in the elderly. *Environ Health Perspect.* janv 2012;120(1):38-43.
45. Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of Urinary Bisphenol A Concentration with Heart Disease: Evidence from NHANES 2003/06. *PLoS One* [Internet]. 13 janv 2010 [cité 12 nov 2018];5(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2800195/>
46. Demeneix B, Slama R. Endocrine Disruptors: From scientific evidence to human health protection. 2019.
47. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee D-H, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev.* juin 2012;33(3):378-455.
48. Gupta C. Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. *Proc Soc Exp Biol Med.* juin 2000;224(2):61-8.
49. Vandenberg LN, Maffini MV, Wadia PR, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland. *Endocrinology.* janv 2007;148(1):116-27.

50. Markey CM, Luque EH, Munoz De Toro M, Sonnenschein C, Soto AM. In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod.* oct 2001;65(4):1215-23.
51. Ralph JL, Orgebin-Crist M-C, Lareyre J-J, Nelson CC. Disruption of androgen regulation in the prostate by the environmental contaminant hexachlorobenzene. *Environ Health Perspect.* avr 2003;111(4):461-6.
52. Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham LL, Patterson DG, Limonta G, Falbo R, et al. Perinatal Exposure to Low Doses of Dioxin Can Permanently Impair Human Semen Quality. *Environ Health Perspect.* mai 2011;119(5):713-8.
53. Cancers du sein liés aux expositions in utero au DDT. *La revue Prescrire.* mars 2017;37(401):221-4.
54. Duval G. Contenu_AirPur-79.indd. 2010;(79):9.
55. Kortenkamp A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect.* déc 2007;115 Suppl 1:98-105.
56. Eustache F, Mondon F, Canivenc-Lavier MC, Lesaffre C, Fulla Y, Berges R, et al. Chronic dietary exposure to a low-dose mixture of genistein and vinclozolin modifies the reproductive axis, testis transcriptome, and fertility. *Environ Health Perspect.* août 2009;117(8):1272-9.
57. Delfosse V, Dendele B, Huet T, Grimaldi M, Boulahtouf A, Gerbal-Chaloin S, et al. Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. *Nat Commun.* 3 sept 2015;6:8089.
58. Protéger notre environnement et notre santé des perturbateurs endocriniens. réseau environnement santé;
59. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science.* 3 juin 2005;308(5727):1466-9.
60. Bisphénol A (FT 279). Généralités - Fiche toxicologique - INRS
61. Bisphénol A et risque de cancer | Cancer et environnement
62. Le Magueresse-Battistoni B. Médecine Clinique endocrinologie & diabète | Perturbateurs endocriniens et perturbations métaboliques
63. Le bisphénol A imprègne toute la population. *La revue Prescrire.* avr 2013;33(354):294-300.
64. Institut national de la santé et de la recherche. Reproduction et environnement
65. Sun H, Xu L-C, Chen J-F, Song L, Wang X-R. Effect of bisphenol A, tetrachlorobisphenol A and pentachlorophenol on the transcriptional activities of androgen receptor-mediated reporter gene. *Food Chem Toxicol.* nov 2006;44(11):1916-21.
66. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJR, Schoenfelder G. Urinary, Circulating, and Tissue Biomonitoring Studies Indicate Widespread Exposure to Bisphenol A. *Environ Health Perspect.* août 2010;118(8):1055-70.
67. Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-tertiary-Octylphenol: 2003–2004. *Environ Health Perspect.* janv 2008;116(1):39-44.
68. Institut national de la santé et de la recherche médicale « Bisphénol A. Effets sur la reproduction »Rapport préliminaire. 2010.

69. BPA Coats Cash Register Receipts. EWG.
70. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Bernert JT, Ye X, Silva MJ, et al. Variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations during pregnancy. *Environ Health Perspect.* janv 2011;119(1):131-7.
71. Biedermann S, Tschudin P, Grob K. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Anal Bioanal Chem.* sept 2010;398(1):571-6.
72. Environnement Canada, santé Canada « Evaluation préalable finale pour le défi concernant le phénol, 4,4'-(1-méthyléthylidène)bis (bisphénol A) Numéro de registre du Chemical Abstract Service 80-05-7 ». 2008.
73. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation et de l'environnement et du travail (ANSES) « Effets sanitaires du bisphénol A » Rapport d'expertise collective, « connaissances relatives aux usages du bisphénol A » rapport d'étude. 2011.
74. Bisphénol A: un faisceau d'arguments pour réduire l'exposition. *La revue Prescrire.* mai 2013;33(355):375-9.
75. Prins GS, Ye S-H, Birch L, Zhang X, Cheong A, Lin H, et al. Prostate Cancer Risk and DNA Methylation Signatures in Aging Rats following Developmental BPA Exposure: A Dose-Response Analysis. *Environ Health Perspect.* 11 2017;125(7):077007.
76. Chitra KC, Latchoumycandane C, Mathur PP. Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicology.* 14 mars 2003;185(1-2):119-27.
77. Herath CB, Jin W, Watanabe G, Arai K, Suzuki AK, Taya K. Adverse effects of environmental toxicants, octylphenol and bisphenol A, on male reproductive functions in pubertal rats. *Endocrine.* nov 2004;25(2):163-72.
78. Vandenberg LN, Maffini MV, Schaeberle CM, Ucci AA, Sonnenschein C, Rubin BS, et al. Perinatal exposure to the xenoestrogen bisphenol-A induces mammary intraductal hyperplasias in adult CD-1 mice. *Reproductive Toxicology.* 1 nov 2008;26(3):210-9.
79. Fernández M, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Libertun C. Neonatal Exposure to Bisphenol A and Reproductive and Endocrine Alterations Resembling the Polycystic Ovarian Syndrome in Adult Rats. *Environ Health Perspect.* sept 2010;118(9):1217-22.
80. Adewale HB, Jefferson WN, Newbold RR, Patisaul HB. Neonatal Bisphenol-A Exposure Alters Rat Reproductive Development and Ovarian Morphology Without Impairing Activation of Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons. *Biol Reprod.* oct 2009;81(4):690-9.
81. Signorile PG, Spugnini EP, Mita L, Mellone P, D'Avino A, Bianco M, et al. Pre-natal exposure of mice to bisphenol A elicits an endometriosis-like phenotype in female offspring. *General and Comparative Endocrinology.* 15 sept 2010;168(3):318-25.
82. Fernández M, Bianchi M, Lux-Lantos V, Libertun C. Neonatal Exposure to Bisphenol A Alters Reproductive Parameters and Gonadotropin Releasing Hormone Signaling in Female Rats. *Environ Health Perspect.* mai 2009;117(5):757-62.
83. Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, et al. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reprod Toxicol.* sept 2004;18(6):803-11.

84. Berger RG, Foster WG, deCatanzaro D. Bisphenol-A exposure during the period of blastocyst implantation alters uterine morphology and perturbs measures of estrogen and progesterone receptor expression in mice. *Reproductive Toxicology*. 1 nov 2010;30(3):393-400.
85. Poimenova A, Markaki E, Rahiotis C, Kittraki E. Corticosterone-regulated actions in the rat brain are affected by perinatal exposure to low dose of bisphenol A. *Neuroscience*. 19 mai 2010;167(3):741-9.
86. Nakagami A, Negishi T, Kawasaki K, Imai N, Nishida Y, Ihara T, et al. Alterations in male infant behaviors towards its mother by prenatal exposure to bisphenol A in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) during early suckling period. *Psychoneuroendocrinology*. sept 2009;34(8):1189-97.
87. Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, Burks D, Quesada I, et al. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environ Health Perspect*. sept 2010;118(9):1243-50.
88. Ryan KK, Haller AM, Sorrell JE, Woods SC, Jandacek RJ, Seeley RJ. Perinatal exposure to bisphenol-a and the development of metabolic syndrome in CD-1 mice. *Endocrinology*. juin 2010;151(6):2603-12.
89. Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams PL, Petrozza J, Wright DL, Calafat AM, et al. Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *Int J Androl*. avr 2010;33(2):385-93.
90. N'Tumba-Byn T, Moison D, Lacroix M, Lecureuil C, Lesage L, Prud'homme SM, et al. Differential Effects of Bisphenol A and Diethylstilbestrol on Human, Rat and Mouse Fetal Leydig Cell Function. *PLOS ONE*. 17 déc 2012;7(12):e51579.
91. Robin M-A. Effets des faibles doses de bisphénol A sur la fonction testiculaire et les anomalies génitales chez l'homme : difficulté de l'extrapolation des résultats des études animales à l'homme et influence des variations génétiques. 2013;5.
92. LOI n° 2010-729 du 30 juin 2010 tendant à suspendre la commercialisation de biberons produits à base de bisphénol A. 2010-729 juin 30, 2010.
93. LOI n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A. 2012-1442 déc 24, 2012.
94. Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, et al. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect*. sept 2009;117(9):1368-72.
95. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, et al. Food Packaging and Bisphenol A and Bis(2-Ethyhexyl) Phthalate Exposure: Findings from a Dietary Intervention. *Environ Health Perspect*. 1 juill 2011;119(7):914-20.
96. Yang CZ, Yaniger SI, Jordan VC, Klein DJ, Bittner GD. Most Plastic Products Release Estrogenic Chemicals: A Potential Health Problem That Can Be Solved. *Environ Health Perspect*. 1 juill 2011;119(7):989-96.
97. Marie C, Lémery D, Sauvart-Rochat M-P, Vendittelli F. Les enjeux de la prévention de l'exposition des femmes enceintes aux phtalates. <http://www.em-premium.com/data/revues/16340760/v15i123/S1634076016301184/> [Internet]. 15 nov 2016 [cité 19 mars 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1095257/resultatrecherche/4>

98. Les phtalates: source d'exposition et imprégnation humaine. Réseau environnement santé; 2012.
99. Chou K, Wright RO. Phthalates in food and medical devices. *J Med Toxicol.* sept 2006;2(3):126-35.
100. Amiridou D, Voutsas D. Alkylphenols and phthalates in bottled waters. *J Hazard Mater.* 15 janv 2011;185(1):281-6.
101. Bornehag C-G, Lundgren B, Weschler CJ, Sigsgaard T, Hagerhed-Engman L, Sundell J. Phthalates in indoor dust and their association with building characteristics. *Environ Health Perspect.* oct 2005;113(10):1399-404.
102. Fromme H, Lahrz T, Piloty M, Gebhart H, Oddoy A, Rüden H. Occurrence of phthalates and musk fragrances in indoor air and dust from apartments and kindergartens in Berlin (Germany). *Indoor Air.* juin 2004;14(3):188-95.
103. Dispositifs médicaux: la présence de phtalates mentionnée sur l'étiquette. *La revue Prescrire.* tome 31(327):62-3.
104. Vandertorren S, Zeman F, Oleko A, Sarter H, Bidondo M-L, Tack K, et al. Dosages du bisphénol A et des phtalates chez les femmes enceintes: résultats de l'étude pilote ELFE 2007. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire institut de veille sanitaire.*
105. Calafat AM, Needham LL, Silva MJ, Lambert G. Exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate among premature neonates in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* mai 2004;113(5):e429-434.
106. Anses. Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des phtalates (tome 3) Rapport d'étude.
107. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect.* févr 2006;114(2):270-6.
108. Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology.* nov 2006;17(6):682-91.
109. Hauser R, Meeker JD, Singh NP, Silva MJ, Ryan L, Duty S, et al. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod.* mars 2007;22(3):688-95.
110. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al. Decrease in Anogenital Distance among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure. *Environ Health Perspect.* août 2005;113(8):1056-61.
111. Zee EC, Cornet P, Lazimi G, Rondet C, Locharde M, Magnier AM, et al. Effets des perturbateurs endocriniens sur les marqueurs de la périnatalité.
112. Whyatt RM, Adibi JJ, Calafat AM, Camann DE, Rauh V, Bhat HK, et al. Prenatal di(2-ethylhexyl)phthalate exposure and length of gestation among an inner-city cohort. *Pediatrics.* déc 2009;124(6):e1213-1220.
113. Téllez-Rojo MM, Cantoral A, Cantonwine DE, Schnaas L, Peterson K, Hu H, et al. Prenatal urinary phthalate metabolites levels and neurodevelopment in children at two and three years of age. *Sci Total Environ.* 1 sept 2013;461-462:386-90.
114. Institut National de Recherche et de Sécurité: le point des connaissances sur les phtalates. 2004.

115. INERIS, 2015. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France: Parabènes.
116. Chen J, Ahn KC, Gee NA, Gee SJ, Hammock BD, Lasley BL. Antiandrogenic properties of parabens and other phenolic containing small molecules in personal care products. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15 juin 2007;221(3):278-84.
117. Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Bishop AM, Needham LL. Urinary concentrations of four parabens in the U.S. population: NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect.* mai 2010;118(5):679-85.
118. Afssaps. parabènes et médicaments: question/réponse, 2011.
119. Barr L, Metaxas G, Harbach C a. J, Savoy LA, Darbre PD. Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum. *J Appl Toxicol.* mars 2012;32(3):219-32.
120. Harvey PW, Darbre P. Endocrine disrupters and human health: could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women? *J Appl Toxicol.* juin 2004;24(3):167-76.
121. Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect.* févr 2011;119(2):252-7.
122. Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, et al. Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ Health Perspect.* mars 2012;120(3):464-70.
123. Oishi S. Effects of butyl paraben on the male reproductive system in mice. *Arch Toxicol.* juill 2002;76(7):423-9.
124. Oishi S. Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food Chem Toxicol.* déc 2002;40(12):1807-13.
125. Vo TTB, Yoo Y-M, Choi K-C, Jeung E-B. Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reprod Toxicol.* juin 2010;29(3):306-16.
126. Règlement (CE) n o 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. *OJ L, 32009R1223* déc 22, 2009.
127. Cancer environnement, les retardateurs de flamme.
128. Blum A, Gold MD, Ames BN, Jones FR, Hett EA, Dougherty RC, et al. Children absorb tris-BP flame retardant from sleepwear: urine contains the mutagenic metabolite, 2,3-dibromopropanol. *Science.* 15 sept 1978;201(4360):1020-3.
129. INERIS, 2013, Données technico-économiques sur les substances chimiques en France: Pentabromodiphényléthers.
130. al SH et. Polybrominated diphenyl ethers in house dust and clothes dryer lint.
131. al WB et. Polybrominated diphenyl ethers in indoor dust in Ottawa, Canada: implications for sources and exposure.
132. Frederiksen M, Vorkamp K, Thomsen M, Knudsen LE. Human internal and external exposure to

- PBDEs--a review of levels and sources. *Int J Hyg Environ Health*. mars 2009;212(2):109-34.
133. Polybromés: bulletins de veille scientifique. RES 2012.
 134. Main KM, Kiviranta H, Virtanen HE, Sundqvist E, Tuomisto JT, Tuomisto J, et al. Flame Retardants in Placenta and Breast Milk and Cryptorchidism in Newborn Boys. *Environ Health Perspect*. oct 2007;115(10):1519-26.
 135. Harley KG, Marks AR, Chevrier J, Bradman A, Sjödin A, Eskenazi B. PBDE Concentrations in Women's Serum and Fecundability. *Environ Health Perspect*. mai 2010;118(5):699-704.
 136. Gascon M, Fort M, Martínez D, Carsin A-E, Forn J, Grimalt JO, et al. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk and neuropsychological development in infants. *Environ Health Perspect*. déc 2012;120(12):1760-5.
 137. ANSES, Evaluation des risques liés à l'exposition aux retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés. Partie 2 - Evaluation des effets sur la santé et sur l'environnement, et estimation qualitative du rapport bénéfices/risques. 2015.
 138. Brignon, Gouzy. INERIS, 2012. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France: PFOS, acide, sels et dérivés".
 139. Brignon. INERIS, 2015. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France: PFOA, acide, sels et dérivés.
 140. Trudel D, Horowitz L, Wormuth M, Scheringer M, Cousins IT, Hungerbühler K. Estimating consumer exposure to PFOS and PFOA. *Risk Anal*. avr 2008;28(2):251-69.
 141. Joensen UN, Bossi R, Leffers H, Jensen AA, Skakkebaek NE, Jørgensen N. Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environ Health Perspect*. juin 2009;117(6):923-7.
 142. Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Hum Reprod*. mai 2009;24(5):1200-5.
 143. Règlement (CE) n o 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant le règlement (CE) n o 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), en ce qui concerne l'annexe XVII. OJ L, 32009R0552 juin 26, 2009.
 144. Règlement (UE) 2017/1000 de la Commission du 13 juin 2017 modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) n o 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), en ce qui concerne l'acide pentadécafluorooctanoïque (PFOA), ses sels et les substances apparentées au PFOA. OJ L, 32017R1000 juin 14, 2017.
 145. Réseau environnement santé: guide PFC.
 146. Pesticides: Effets sur la santé. Inserm; 2013.
 147. Exposition aux pesticides: forte présomption d'effets néfastes sur la santé humaine. *Prescrire*. déc 2014;34(374):938-42.
 148. Chen M, Tang R, Fu G, Xu B, Zhu P, Qiao S, et al. Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility. *Journal of Hazardous Materials*. 15 avr 2013;250-251:115-21.
 149. Halden Rolf U., Lindeman Avery E., Aiello Allison E., Andrews David, Arnold William A., Fair

Patricia, et al. The Florence Statement on Triclosan and Triclocarban. *Environmental Health Perspectives*. 125(6):064501.

150. Paul KB, Hedge JM, Bansal R, Zoeller RT, Peter R, DeVito MJ, et al. Developmental Triclosan Exposure Decreases Maternal, Fetal, and Early Neonatal Thyroxine: Dynamic and Kinetic Evaluation of a Putative Mode-of-Action. *Toxicology*. 9 oct 2012;300(1-2):31-45.
151. Kumar V, Chakraborty A, Kural MR, Roy P. Alteration of testicular steroidogenesis and histopathology of reproductive system in male rats treated with triclosan. *Reprod Toxicol*. avr 2009;27(2):177-85.
152. Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect*. mars 2001;109(3):239-44.
153. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation de 6 substances dans le cadre de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. 2016.
154. Hydrocarbures aromatiques polycycliques et risque de cancer | Cancer et environnement
155. Effets du plomb sur la santé. ministère des solidarités et de la santé; juillet 2018.
156. Règlement Reach sur les substances chimiques: bilan d'étape mitigé. *La revue Prescrire*. juill 2012;32(345):541-3.
157. Kortenkamp A. State of the Art Assessment of Endocrine Disruptors.
158. Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil. *OJ L*, 32009R1107 nov 24, 2009.
159. Règlement (UE) n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides. *OJ L*, 32012R0528 juin 27, 2012.
160. Règlement (UE) 2018/605 de la Commission du 19 avril 2018 modifiant l'annexe II du règlement (CE) n° 1107/2009 en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien. *OJ L*, 32018R0605 avr 20, 2018.
161. Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau [Internet]. 327, 32000L0060 déc 22, 2000.
162. Ministère de la transition écologique et solidaire, consultations publiques, Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 2.
163. Dereumeaux C, Saoudi A, Oleko A, Pecheux M, Vandentorren S, Fillol C, et al. Surveillance biologique de l'exposition des femmes enceintes françaises aux polluants de l'environnement : résultats du volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe.
164. site du réseau environnement santé (RES) <http://www.reseau-environnement-sante.fr/guides/>.
165. site de WECF wecf-france.org/sante-environnement/decouvrir-le-projet-nesting/.
166. site de l'association « Alerte médecins contre les pesticides » <https://www.alerte-medecins-pesticides.fr/>.

INTRODUCTION

Les Perturbateurs endocriniens (PE) regroupent une vaste famille de composés d'origine chimique ou naturelle. En 2002, l'Organisation mondiale de la santé proposait la définition suivante : « un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien. Les PE induisent des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-population. »

Ils sont capables d'interagir avec la synthèse, la dégradation, le transport, et le mode d'action des hormones. Ils sont présents dans notre environnement domestique quotidien où ils entrent en contact avec l'homme via l'alimentation, l'inhalation et la pénétration cutanée. Une exposition via la barrière placentaire est également décrite. (1)

Ce sont des composés dont l'étude est laborieuse car leurs mécanismes d'action ne répondent pas aux lois de la toxicologie classique pour laquelle : « la dose fait le poison ». Il s'agit là d'une relation inédite entre la dose et l'effet. Pour certains composés, les effets néfastes sont observés lors d'une exposition à faibles doses. Il existe un effet cocktail complexe difficile à mettre en évidence se traduisant par une exposition quotidienne à une combinaison de substances pouvant être délétère pour notre organisme. Il faut également prendre en compte « l'effet fenêtre » des PE dont les effets dépendent du moment de l'exposition. Ces périodes de vulnérabilité correspondent à la vie intra utérine, la petite enfance et l'adolescence. Enfin, l'affaire du Distilbène dans les années 70 a permis de mettre en évidence leurs effets transgénérationnels. Les effets de l'exposition à ce médicament ont été relevés chez la deuxième mais également la troisième génération de femmes exposées à ce composé. (1)

Plusieurs études rapportent des liens entre une exposition à ces substances et un certain nombre de conséquences potentielles pour l'organisme : cancers hormonaux dépendants, troubles de la reproduction, malformations des organes génitaux, perturbation du fonctionnement de la thyroïde, troubles métaboliques, perturbation du système nerveux et du développement cognitif. (2)

Cette accumulation de preuve concernant un effet délétère sur la santé humaine est un sujet de préoccupation mondial. Aux États-Unis, la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique reconnaît les effets néfastes sur la santé liés à une exposition prénatale et appuie le rôle essentiel des professionnels de la périnatalité auprès des femmes enceintes en terme de prévention primaire aux expositions. (3)

En France, les recommandations officielles de bonnes pratiques n'existent pas encore, néanmoins, plusieurs plans et stratégies nationales ont été adoptés depuis 2005 concernant les PE. Le 3^{ème}

plan national santé-environnement (2015-2019) comporte 4 axes principaux : l'information des citoyens, le soutien à la recherche, la programmation d'expertise afin de statuer sur plusieurs substances suspectées à risque et la mise en place d'une réglementation spécifique.

Cette réglementation se heurte aux enjeux économiques de l'industrie chimique et le positionnement politique. Les professionnels de santé ont donc un rôle majeur à jouer dans la sensibilisation du public.

En 2009, Grason et Misra (4) rapportent la rareté des études concernant la perception des risques par les professionnels de santé concernant l'exposition des femmes enceintes aux polluants environnementaux.

Une étude de l'Inpes réalisée en 2012 interroge 752 médecins sur leur perception des risques environnementaux. 5% des médecins interrogés évoquent en première citation la pollution intérieur, les pesticides ou les risques liés à l'utilisation de produits chimiques. (5)

Des études montrent que les connaissances des femmes concernant les PE sont assez faibles (6) (7). Néanmoins, les femmes souhaitent s'informer et accorderaient plus facilement leur confiance à un professionnel de santé plutôt qu'à un autre moyen d'information tel que les médias ou l'avis d'un proche (7) (8).

Le rapport de l'enquête périnatale nationale de 2016, indique que 6,5% de grossesses sont suivies par le médecin généraliste et qu'ils sont consultés par 19,3% des femmes au moins une fois après les trois premiers mois. 87% des médecins généralistes déclaraient avoir reçu en consultation au moins une fois par trimestre une patiente pour la confirmation d'une grossesse (9). Ces consultations en début de grossesse pourraient être des moments propices à la discussion autour des perturbateurs endocriniens d'autant plus si une relation de confiance est déjà établie entre le médecin traitant et sa patiente. Par le temps dont ils disposent et par leur rôle de prévention, ils sont en première ligne pour agir auprès des patientes.

Nous avons choisi de nous intéresser aux femmes enceintes car la grossesse fait partie de ces périodes sensibles où l'exposition aux PE peut être délétère. Des interventions existent au sein des cabinets des praticiens libéraux ou dans les hôpitaux. Elles sont diverses, mises en place par et pour différentes populations de soignants et de patients, avec des résultats variés. Notre travail consistait à mettre en évidence des études pertinentes de manière exhaustive afin de réaliser un bilan de ce qui est proposé en pratique. La recherche est étendue à tous les professionnels de santé en contact avec

les femmes enceintes dans l'optique d'obtenir le plus d'interventions possibles. Pour cela, la revue systématique de la littérature apparaît la méthode de recherche la plus appropriée.

Dans ce contexte, l'objectif principal de notre étude est de réaliser une description des interventions réalisées par les professionnels de santé auprès des femmes enceintes à propos des perturbateurs endocriniens, à l'aide d'une revue systématique de la littérature.

L'objectif secondaire est d'identifier les interventions adaptées à la pratique de la médecine générale.

METHODE

1) Stratégie de recherche

La revue systématique de la littérature a été réalisée entre le 07/02/19 et le 17/06/19.

Les moteurs de recherche Pubmed, Embase, Cochrane Library et Web of science ont été interrogés.

Une veille bibliographique a été établie tout au long de la recherche.

Pour la base de données Pubmed l'équation suivante a été élaborée :

("Endocrine Disruptors"[Mesh] OR "Environmental Exposure"[Mesh] OR "Environmental Pollution"[Mesh] OR "Parabens"[Mesh] OR "Phenols"[Mesh] OR "Phthalic Acids"[Mesh] OR "bisphénol A"[Supplementary Concept]) AND ("Preventive Health Services"[Mesh] OR "Health Education"[Mesh] OR "Counseling"[Mesh] OR "Primary Health Care"[Mesh] OR "Primary Prevention"[Mesh] OR "General Practitioners"[Mesh] OR "General Practice"[Mesh] OR (preventive[All Fields] AND ("attitude"[MeSH Terms] OR "attitude"[All Fields])) OR (("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]) AND ("perception"[MeSH Terms] OR "perception"[All Fields])) OR (exposure[All Fields] AND reduction[All Fields]) OR ("primary prevention"[MeSH Terms] OR ("primary"[All Fields] AND "prevention"[All Fields]) OR "primary prevention"[All Fields])) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR "Pregnant Women"[Mesh] OR "Reproductive Health"[Mesh] OR "Preconception Care"[Mesh] OR ("pregnant women"[MeSH Terms] OR ("pregnant"[All Fields] AND "women"[All Fields]) OR "pregnant women"[All Fields]) OR (("parents"[MeSH Terms] OR "parents"[All Fields] OR "parental"[All Fields]) AND exposures[All Fields]))

La recherche dans la base de données Embase a été réalisée avec l'aide des documentalistes de la bibliothèque Paris Descartes.

Deux équations de recherche supplémentaires ont été ajoutées afin d'élargir le champ d'analyse car la première équation ne retrouvait que 33 articles dans cette base de données.

Équation 1 : (« Endocrine Disruptors ») AND (« Pregnant Women » OR « Parents ») AND (« Primary Prevention »)

Équation 2 : (« Endocrine Disruptors ») AND (« Pregnant Women » OR « Parents ») AND (« Intervention OR Counseling OR Prevention »)

Équation 3 : (« Endocrine Disruptors ») AND (« Pregnant Women » OR « Parents ») AND (« Health Education »)

D'autres ressources ont également été interrogées : Google, Google Scholar et la bibliographie des articles sélectionnés.

2) Critères de sélection

a) Les critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Population de professionnels de santé incluant les médecins généralistes, les gynécologues obstétriciens, les sages-femmes, les médecins du travail, les infirmières et les médecins ou chercheurs en santé publique. Les articles avec une population mixte étaient inclus si les résultats étaient individualisables par catégories professionnelles. Le panel le plus large de professionnels de santé en contact avec les femmes enceintes a été choisi afin de recenser le plus d'interventions possibles
- Population de patientes : les femmes enceintes ou les femmes en consultation préconceptionnelle.
- Identification et description d'une intervention au sujet des PE sous la forme d'une intervention orale, écrite ou comportant un prélèvement biologique : attitude de prévention, dépistage d'exposition, conseils, remise de documents écrits (guide, brochure), atelier de groupe, visionnage de vidéo, affichage de posters éducatifs dans les salles d'attente en lien avec les polluants environnementaux, régime alimentaire, prélèvements sanguins, urinaires ou de cheveux.
- Identification de perturbateur endocrinien : tous les composés possédant une activité de perturbation endocrinienne suspectée ou avérée.

Il n'y avait pas de limites de publication dans le temps. Seuls les articles en langue française ou anglaise ont été inclus.

b) les critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

Les population de professionnels travaillant dans des laboratoires ou exerçant dans les milieux des dispositifs médicaux ont été exclus.

c) les critères de qualité de la sélection :

Les recommandations PRISMA ont été suivies (10). Il s'agit de lignes directives pour l'écriture et la lecture des revues systématiques de la littérature et des méta-analyses. PRISMA expose les critères pour la rédaction des différentes parties composant la revue systématique de la littérature et la réalisation du diagramme de flux.

Un deuxième lecteur a relu 10% des titres, des résumés et des articles. Les discordances ont été résolues après concertation entre les deux lecteurs. Un coefficient de kappa a été établi afin de comparer chaque sélection.

Les auteurs des articles dont les textes complets n'ont pas pu être récupérés ont été contactés lorsque leurs courriels étaient disponibles. Les articles non obtenus avant le 17/06/19 ont été exclus.

3) Extraction des données

Pour les étapes de sélection au stade des titres, résumés et article en lecture intégrale les données des articles ont été extraites via des tableaux excel dans lesquels apparaissaient les caractéristiques des références (auteurs, année de publication, langue, revue d'origine) et les critères suivants : population, polluants environnementaux, interventions et professionnels de santé.

Nous avons réalisé cette analyse à chaque étape de sélection.

Pour les articles inclus en texte intégral nous avons réalisé des fiches de lecture collectant les informations suivantes :

- Caractéristiques de l'étude : (titre, auteurs, année de publication, revue d'origine)
- Le type d'étude

- Le contexte de l'étude
- Les objectifs primaires et secondaires
- La population de professionnels de santé étudiée (grade médical, taille de l'échantillon, critères d'inclusion et d'exclusion)
- La population de patientes incluses dans l'étude
- Le ou les perturbateur(s) endocrinien(s) étudiés
- Les interventions (type, cadre, mesure, durée)
- La conclusion des auteurs et les limites de l'étude

RESULTATS

1) Sélection des articles

La recherche a été effectuée pendant 5 mois entre février 2019 et juin 2019. Elle a permis d'obtenir 2532 références publiées de 1963 à 2018.

L'interrogation des bases de données Cochrane library et Web of science n'a pas donné de résultats exploitables.

Soixante deux doublons ont été exclus.

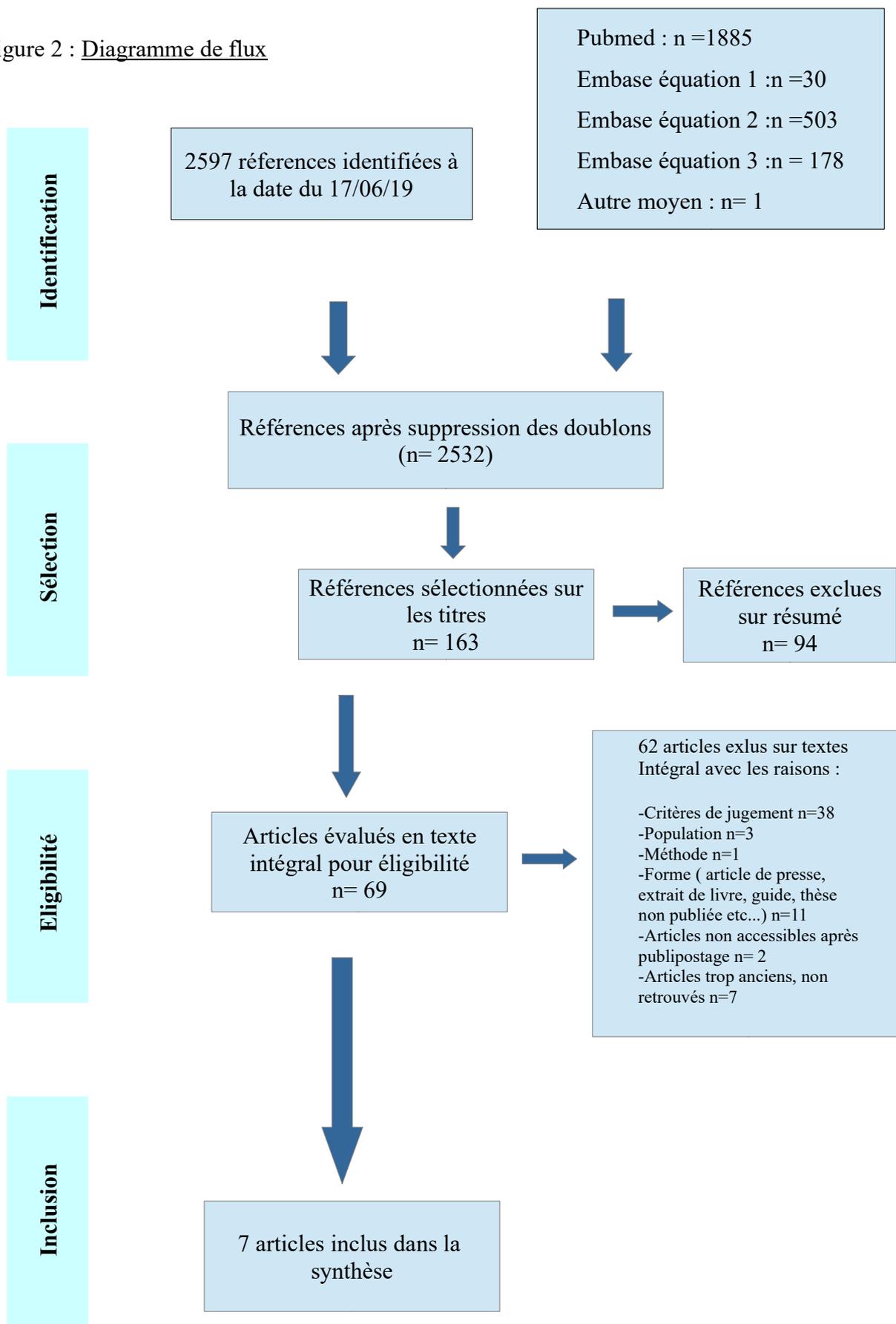
Un total de 2369 références ont été exclues après l'analyse du titre et 94 références ont été exclues après l'analyse du résumé.

Soixante-neuf articles ont été analysés en texte intégral.

Sept articles ont été retenus à l'issue de la dernière étape d'analyse :

- Stotland NE, Sutton P, Trowbridge J, Atchley DS, Conry J, Trasande L, et al. Counseling Patients on Preventing Prenatal Environmental Exposures - A Mixed-Methods Study of Obstetricians. PLoS One. 25 juin 2014
- Grindler NM, Allshouse AA, Jungheim E, Powell TL, Jansson T, Polotsky AJ. OBGYN screening for environmental exposures: A call for action. PLoS One. 16 mai 2018;13(5).
- Marie C, Lémery D, Vendittelli F, Sauvart-Rochat M-P. Perception of Environmental Risks and Health Promotion Attitudes of French Perinatal Health Professionals. Int J Environ Res Public Health. 18 2016;13(12).
- Marie C. Phthalate Exposure in Pregnant Women: Risk Perception and Preventive Advice of Perinatal Health Professionals. Maternal and Child Health Journal.
- Burger J, McDermott MH, Chess C, Bochenek E, Perez-Lugo M, Pflugh KK. Evaluating risk communication about fish consumption advisories: efficacy of a brochure versus a classroom lesson in Spanish and English. Risk Anal. août 2003;23(4):791-803.
- Barrett ES, Velez M, Qiu X, Chen S-R. Reducing prenatal phthalate exposure through maternal dietary changes: results from a pilot study. Matern Child Health J. sept 2015;19(9):1936-42.
- Kirk LE, Jørgensen JS, Nielsen F, Grandjean P. Public health benefits of hair-mercury analysis and dietary advice in lowering methylmercury exposure in pregnant women. Scand J Public Health. juin 2017;45(4):444-51.

Figure 2 : Diagramme de flux



2) Articles inclus

Les articles retenus ont été publiés entre 2003 et 2018.

a) Type d'étude

Trois articles (42,8%) décrivaient une étude observationnelle transversale. Deux articles (28,5%) décrivaient des études interventionnelles avec mesure avant/après. Un article (14,2%) décrivait une étude interventionnelle par un essai randomisé unicentrique et un article (14,2%) comportait deux types d'études : une étude exploratoire qualitative par focus group et une étude observationnelle avec questionnaire auto administré.

b) Description des populations de professionnels

Deux études (28,5%) comportaient une population mixte de soignants (gynécologues obstétriciens, internes de gynécologie, médecins généralistes, sages-femmes). Une étude (14,2%) comportait une population mixte en lien avec la gynécologie (gynécologues obstétriciens, gynécologues médicaux, obstétriciens, médecins en médecine fœtale et maternelle, médecins au planning familial, oncogynécologues, médecins de PMA, uro-gynécologues, internes). Une étude (14,2%) comportait des gynécologues obstétriciens. Trois études (42,8%) étaient à l'initiative de professionnels en santé publique.

Parmi les sept études incluses, deux études étaient élaborées avec la participation des médecins généralistes.

c) Description des populations de patientes

Dans trois études (42,8%), les populations se composaient de femmes enceintes, sans que le terme de la grossesse ne soit précisé. Deux études (28,5%) portaient sur des femmes enceintes ou en âge de procréer. Une étude (14,2%) incluait les femmes enceintes jusqu'à sept mois de grossesse. Une étude (14,2%) se composait de femmes enceintes entre la onzième et la quatorzième semaine de grossesse.

d) Description des perturbateurs endocriniens

Deux études (28,5%) portaient sur les phtalates, une (14,2%) sur le mercure, une (14,2%) sur le mercure et les PCB.

Trois études (42,8%) portaient sur plusieurs perturbateurs endocriniens (Phtalates, BPA, PCB, Pesticides, Parabens, mercure, plomb, insecticides, composés volatiles...).

Le résumé des principales caractéristiques des études retenues sont présentées en annexe 1.

3) Description des études

a) *Stotland et al* (11)

Ils publiaient en 2014 une étude dont l'objectif était d'évaluer les attitudes, les croyances et les pratiques des gynécologues obstétriciens concernant les expositions prénatales aux polluants environnementaux. Deux moyens d'évaluation étaient utilisés : un questionnaire auquel ont répondu 2514 médecins et l'organisation de 3 focus group regroupant 22 médecins qui exploraient les interventions concernant les expositions aux polluants environnementaux.

L'intervention réalisée dans la première partie de l'étude consistait en des conseils donnés au cours d'une consultation par des gynécologues obstétriciens auprès des femmes enceintes à propos des PE.

Parmi les 2514 médecins interrogés par le questionnaire, moins de 20% déclaraient conseiller les femmes enceintes à propos des pesticides (18%), des phtalates (5%), du BPA (8%) et des PCB (9%).

Les médecins participant aux Focus Group intervenaient en orientant les patientes vers des médecins spécialisés ou vers des ateliers éducatifs en groupe si ils ne se sentaient pas en mesure d'informer eux mêmes leurs patientes.

Les interventions n'étaient pas évaluées.

Cette étude était la première à examiner la pratique des gynécologues obstétriciens à propos de l'exposition des femmes enceintes aux PE. Les participants reconnaissaient l'importance de l'exposition aux PE durant la période prénatale pourtant, cela ne se traduisait pas dans leurs pratiques cliniques. Les auteurs souhaitaient la création d'un guide de recommandations officielles de bonnes pratiques pour accompagner au mieux les praticiens dans leur rôle de prévention.

b) *Grindler et al* (12)

Ils publiaient en 2018, une étude dont l'objectif principal était d'évaluer la fréquence de dépistage aux expositions environnementales réalisée par les gynécologues obstétriciens auprès des femmes enceintes.

Cette évaluation était effectuée à l'aide d'un questionnaire diffusé auprès du Département de gynécologie obstétrique de l'université du Colorado et via un groupe de médecins formés en gynécologie obstétricale appartenant à un réseau social.

Le taux de réponse au questionnaire était de 12%.

L'intervention relevée dans cette étude était le dépistage, au cours d'une consultation, d'une exposition environnementale ou professionnelle des femmes enceintes ou en âge de procréer aux PE.

Parmi les 312 praticiens interrogés, moins de 30% déclaraient effectuer un dépistage systématique en interrogeant les patientes à propos d'une exposition environnementale ou professionnelle éventuelle. 10% effectuaient un dépistage de l'exposition au plomb et au mercure et moins de 10% recherchaient une exposition aux pesticides et aux polluants environnementaux via les produits de soins, les produits d'entretien, l'eau et le plastique des contenants alimentaires.

Cette intervention n'était pas évaluée.

La majorité des participants au questionnaire n'effectuait pas de dépistage de l'exposition aux PE de leurs patientes au cours de la consultation. Les auteurs proposaient plusieurs solutions pour augmenter la fréquence de ce dépistage : une meilleure formation des gynécologues à la santé environnementale, la réunion de groupe de pairs pour discuter de ce sujet et la création d'un document universel donnant des recommandations pour le dépistage d'une exposition environnementale ou professionnelle au cours d'une consultation.

c) *Marie et al* (13)

Ils publiaient en 2016 l'étude (PERI-HELPE study) dans la région auvergnate auprès des professionnels de la périnatalité. L'objectif secondaire de cette étude était de décrire les attitudes des professionnels de santé en matière de promotion de la santé à l'égard de l'exposition des femmes enceintes aux polluants environnementaux.

Un questionnaire était envoyé à 1768 professionnels de santé. Le taux de participation était de 11%

(n=189).

Dans cette étude, deux interventions étaient relevées : le dépistage d'une exposition aux PE et des conseils spécifiques délivrés au cours d'une consultation.

Le dépistage d'une exposition aux polluants environnementaux à proximité du domicile, via les produits de consommation (produits d'entretien, bricolage, jardinage) et via les produits de soins était réalisé « systématiquement » ou « souvent » respectivement par 9,2%, 16,9% et 21,3% des professionnels de santé.

Les conseils donnés le plus souvent par les praticiens concernant l'alimentation étaient : le lavage des fruits et des légumes avant consommation (94,1%), varier son alimentation (91,4%) et bien cuire la viande (89,3%). Moins de 12% conseillaient « systématiquement » ou « souvent » d'éviter l'utilisation de film plastique alimentaire ou d'aluminium.

Moins de 10% des professionnels de santé recommandaient « systématiquement » ou « souvent » aux femmes enceintes de porter des protections ou de choisir des produits moins nocifs lors de l'utilisation de produits de consommation.

4% des praticiens conseillaient « systématiquement » ou « souvent » aux femmes enceintes de diminuer leurs utilisations de produits cosmétiques. 44% recommandaient des soins sans paraben et 29% des soins sans phtalates.

Les interventions n'étaient pas évaluées. Le dépistage et les conseils concernant l'exposition des femmes enceintes aux PE ne faisaient pas parti des habitudes des praticiens. Pour les auteurs cela démontrait l'importance d'un accompagnement des professionnels de la périnatalité pour les former à prévenir au mieux les expositions environnementales de leurs patientes.

Le détail des conseils donnés aux femmes enceintes par les professionnels de santé est retranscrit en annexe 2

d) *Marie et al* (14)

Ils publiaient en 2018 la suite de l'étude PERI-HELPE à propos des phtalates. L'objectif principal de cette étude était de décrire les connaissances des professionnels de santé en périnatalité concernant les phtalates et les conseils de prévention donnés aux femmes enceintes à propos de l'exposition à ces molécules.

L'intervention des professionnels de santé dans cette étude était la transmission de conseils spécifiques oraux au cours d'une consultation pour limiter l'exposition des patientes aux phtalates.

Les conseils donnés concernaient l'alimentation, les produits de soins personnels et les produits de consommation (cf annexe 2).

Concernant l'alimentation, le conseil le plus souvent donné était de favoriser les plats faits maison (75%). 23% recommandaient d'éviter le film plastique alimentaire. Des conseils à propos de l'utilisation des produits de soins personnels étaient énoncés par moins de 42% des praticiens. Enfin, moins de 25% des professionnels de santé en périnatalité conseillaient les femmes quant à l'utilisation des produits de consommation.

L'intervention n'était pas évaluée dans cette étude. Des conseils pour limiter l'exposition des femmes enceintes aux phtalates étaient peu donnés par les praticiens. Pour les auteurs, cela traduisait le manque de connaissance et de formation des professionnels de la périnatalité à propos des phtalates. Ils suggéraient l'écriture de recommandations officielles de bonnes pratiques pour guider les consultations. Ils recommandaient aussi la création et la distribution d'outils concernant la prévention de l'exposition aux phtalates à transmettre aux femmes enceintes.

e) *Burger et al* (15)

Ils publiaient en 2003 un essai randomisé unicentrique auprès de femmes enceintes et/ou mères de jeunes enfants (n=96) issues de la communauté hispanique et vivants dans la baie de Newark dans le New Jersey. L'objectif principal de cette étude était de concevoir et de conduire un programme d'éducation communautaire afin de réduire la consommation de poissons et de crabes contaminés par l'environnement (Mercure, PCB) pêchés dans la baie de Newark et de fournir aux communautés les informations dont elles ont besoin afin de réaliser des choix nutritionnels éclairés. Deux supports d'informations établis à l'aide de médecins en santé publique et de nutritionnistes étaient proposés de façon randomisée aux femmes : une brochure informative ou une intervention orale en groupe durant laquelle l'éducateur s'appuyait sur un document Powerpoint. L'efficacité de l'intervention était ensuite évaluée par un entretien individuel au cours duquel des questions étaient posées afin d'évaluer la compréhension et la restitution des informations reçues. De manière général, Celles qui avaient assisté à la présentation orale ont mieux répondu aux questions que celles qui ont lu la brochure pour 18 questions sur 20 ($p < 0,05$).

Pour les auteurs, ces résultats montraient qu'une présentation orale était plus appropriée qu'une brochure pour transmettre les informations pour réduire la consommation de produits de la mer contaminés. Les participantes disposaient de plus de temps d'information, recevaient le même message de manière renforcée (transmission orale, écrite et visuelle) et pouvaient interagir entre

elles et avec l'éducateur.

f) *Barrett et al* (16)

Ils publiaient en 2015, une étude interventionnelle visant à déterminer si un régime alimentaire pouvait diminuer la concentration urinaire en métabolites de phtalates. 10 femmes enceintes étaient incluses dans l'étude.

L'intervention se déroulait sur une semaine. Du 2^{ème} au 4^{ème} jour, les participantes suivaient un régime alimentaire pauvre en phtalates établi par des nutritionnistes du centre médical de Rochester puis reprenaient leur régime habituel. L'efficacité de l'intervention était évaluée par le prélèvement d'échantillon d'urines le 1^{er}, 4^{ème} et dernier jour de l'intervention. La concentration urinaire de 11 métabolites des phtalates était mesurée.

Les auteurs n'ont observé aucune diminution significative des concentrations de métabolites de phtalates au cours de l'intervention alimentaire.

Ce résultat contrastait avec d'autres études dans lesquelles une diminution de la concentration urinaire en métabolites des phtalates était observée suite à un régime alimentaire. Ils suggéraient qu'un régime alimentaire à base de produits issus de l'agriculture biologique et frais était intéressant mais pas suffisant pour réduire l'exposition des femmes enceintes aux phtalates.

g) *Kirk et al* (17)

Ils publiaient en 2017 une étude danoise dont l'objectif principal était d'évaluer si une intervention en santé publique utilisant des conseils diététiques et une analyse de cheveux pouvait diminuer l'exposition des femmes enceintes au mercure présent dans les produits de la mer. Les femmes enceintes incluses dans l'étude recevaient une information orale et écrite concernant le bénéfice apporté par la consommation de poisson et des conseils pour prévenir une exposition au mercure notamment via l'ingestion de poissons prédateurs. La mesure de l'efficacité de l'intervention était réalisée par le prélèvement d'un échantillon de cheveux lors de l'inclusion puis 4 mois après pour analyse de la concentration en méthylmercure. Les participantes étaient interrogées sur leurs consommations hebdomadaires de poissons et produits de la mer lors de l'inclusion (n = 146) et 4 mois (n= 86) après via un questionnaire. La concentration moyenne en mercure pour le groupe de femmes qui avait poursuivi l'étude jusqu'au bout est passée de 0,38 µg/g à 0,34µg/g (p< 0,001).

Après régression linéaire multiple, seule la consommation de poissons de mer montrait une association significative avec la concentration en méthylmercure des cheveux ($p=0,001$).

Les auteurs recommandaient la mise en pratique au niveau national de leur intervention associant des conseils diététiques concernant la consommation des produits de la mer et l'analyse de cheveux à différents temps de la grossesse. Ils avançaient que le bénéfice en terme de santé publique serait important en diminuant le niveau d'exposition prénatal au méthylmercure puissant neurotoxique.

4) Les interventions réalisées en médecine générale

Deux études décrivaient les attitudes d'une population de professionnels de santé envers les femmes enceintes à propos des polluants environnementaux. Parmi cette population, on retrouvait des médecins généralistes et des internes en médecine générale. Il s'agissait en réalité de la même population de médecin généralistes et d'étudiants issue des deux études de l'équipe de *Marie et al.* (13) (14)

Parmi une population de 189 professionnels de santé en périnatalité (Peri-HELPE study), les médecins généralistes et les internes en médecine générale représentaient respectivement 12,7% ($n=24$) et 13,7% ($n=26$) de la population.

Dans l'étude de *Marie et al* (13) publiée en 2016, l'objectif secondaire était de décrire les attitudes des professionnels de santé en matière de promotion de la santé à l'égard de l'exposition des femmes enceintes aux polluants environnementaux.

Les auteurs ne faisaient pas de distinction entre les différents professionnels de santé à propos des acteurs du dépistage des expositions.

En ce qui concerne les conseils donnés autour de l'alimentation, des produits de consommation et des cosmétiques les résultats pour chaque catégorie de professionnels de santé étaient donnés :

- Pour l'alimentation, 92% des médecins généralistes et internes de médecine générale conseillaient le lavage des fruits et des légumes. Ils étaient 13% à recommander une alimentation issue de l'agriculture biologique et d'éviter les produits pré emballés. 8% conseillaient d'éviter le film alimentaire plastique et l'aluminium.
- Pour les produits de bricolage et de jardinage, ils étaient 8% à recommander l'utilisation de produits moins nocifs et le port d'une protection. Pour les produits d'entretien 14% des

praticiens donnaient ces mêmes conseils.

- Pour les cosmétiques, ils conseillaient l'utilisation de produits sans parabens et sans phtalates à respectivement 30 et 22%.

Dans l'étude de *Marie et al* publiée en 2018, les résultats n'étaient pas exploités en fonction des catégories de professionnels de santé.

Tableau 3 : Description des articles sélectionnés

Articles identifiés	Population de patientes	Population de professionnels de santé	Description de l'intervention
n= 4 (11) (13) (14) (17)	- Femmes enceintes sans précision quant-au terme de la grossesse - Femmes enceintes entre la 11 ^{ème} et la 14 ^{ème} semaine de grossesse (n=146)	Professionnels de santé ambulatoire et hospitalier (11) (13) (14) <ul style="list-style-type: none"> • gynécologues obstétriciens : 94,1% • médecins généralistes : 1,8% • sages-femmes : 3,9% n=2703 : 2514 (11) + 189 (13) (14) Professionnels en santé publique	Conseils délivrés au cours d'une consultation pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens dans la vie quotidienne ou professionnelle.
n= 2 (12) (13)	- Femmes enceintes sans précision quant-au terme de la grossesses - Femmes enceintes ou en âge de procréer	Professionnels de santé ambulatoire et hospitalier (12) (13) <ul style="list-style-type: none"> -Gynécologues obstétriciens (12) (13) : 49,7% -Médecins généralistes (13) : 9,9% -Sages-femmes (13) : 21,3% -Praticiens formés en gynécologie obstétricale (12) : 18,9% n= 501 (n= 312 (12) + n= 189 (13))	Dépistage de l'exposition des patientes à des polluants environnementaux au travail ou dans la vie quotidienne au cours d'une consultation
n=1 (11)	Femmes enceintes ou en âge de procréer	Gynécologues obstétriciens	Orientation vers un confrère compétent en médecine environnementale

n=1 (11)	Femmes enceintes ou en âge de procréer	Gynécologues obstétriciens	Orientation vers un atelier éducatif
n=1 (15)	Femmes enceintes ou en âge de procréer (n=45)	Professionnels de santé publique	Brochure sur une seule page divisée en 6 encarts différents
n=1 (15)	Femmes enceintes ou en âge de procréer (n=51)	Professionnels de santé publique	Présentation de 15 à 25min via un support power point de 44 diapositives
n=1 (16)	Femmes enceintes de sept mois ou moins, grossesse simple, sans complications, sans régime particulier ou allergies (n=10)	Professionnels de santé publique	Régime alimentaire pauvre en phtalates (aliments frais et préférentiellement issus de l'agriculture biologique)

DISCUSSION

1) Les interventions

Cette revue systématique de la littérature a été consacrée à identifier, décrire et évaluer les interventions réalisées par les professionnels de santé auprès des femmes enceintes concernant les perturbateurs endocriniens.

Sept articles ont été inclus dans l'étude. Les articles sélectionnés ont permis de mettre en évidence plusieurs types, cadres et résultats d'interventions.

a) Types d'interventions

Après analyses des types d'interventions décrites, trois types d'interventions se dessinent :

- Les interventions orales :

Elles se faisaient sous la forme de dépistage oral d'une exposition à des PE via la vie quotidienne ou professionnelle des patientes ou de présentation orale à visée éducative en groupe à l'aide d'un support Powerpoint (12) (13) (15). Elles comportaient des conseils donnés concernant une catégorie de polluants environnementaux ou des conseils précis à appliquer dans la vie quotidienne au sujet de l'alimentation, les produits de consommation et les produits de soins personnels sans forcément nommer les perturbateurs endocriniens auxquels ils se réfèrent. (11) (12) (13) (17). Elles orientaient les patientes vers des professionnels de santé compétents et/ou vers des ateliers éducatifs si les professionnels de santé ne se sentaient pas en mesure d'informer leurs patientes (11).

Dans la littérature, on retrouve plusieurs articles écrits pour guider les professionnels de santé donnant des conseils oraux à transmettre aux femmes enceintes pour limiter leurs expositions aux PE (18) (19)

- Les interventions réalisées sous forme de support écrit :

Il s'agissait dans cette étude des brochures informatives que les patientes lisaient en autonomie (15) (17). Des interventions de ce type sont retrouvées dans la littérature. Le travail de thèse d'Anne-Sophie Cardin (20) a permis l'élaboration en 2016 d'un guide de conseils préventifs contre les PE qu'elle a ensuite fait évaluer à l'échelle nationale par 420 médecins généralistes. Elle a retrouvé que 62,4% des médecins interrogés déclaraient être prêts à utiliser ce guide en consultation. Ce guide est à disposition des professionnels de santé sur internet et pourrait être utilisé comme support lors des consultations des praticiens avec les femmes enceintes.

- Une intervention diététique :

Il s'agissait d'un régime alimentaire sans phtalates établi par des nutritionnistes (16)

b) cadre de l'intervention

Deux de cadres organisationnels apparaissent. Les interventions peuvent s'inscrire dans le cadre habituel du parcours de soin des patientes ou être réalisées en dehors du cadre classique de consultation.

Ainsi, le dépistage d'une exposition à des polluants environnementaux dans la vie quotidienne ou professionnelle, les conseils à appliquer dans la vie quotidienne, l'orientation vers un professionnel de santé compétent ou vers un atelier éducatif, la transmission d'une brochure et l'accompagnement à la réalisation d'un régime pauvre en phtalates s'inscrivent dans le cadre d'une consultation classique.

En revanche, la participation à des ateliers éducatifs ou à des formations de groupe avec présentation orale grâce à un support informatique ne peuvent avoir lieu dans le cadre du parcours de soin classique. Elles sont plutôt réalisées dans le cadre hospitalier ou en ambulatoire mais en dehors du schéma d'une consultation classique.

A l'image de la présentation de groupe proposée par *Burger et al* (15), on retrouve dans la littérature que certaines maternités proposent désormais des ateliers éducatifs de groupe mensuels.

c) évaluation des interventions

Trois études ont évalué l'efficacité de leurs interventions. Dans l'étude de *Burger et al* (15), l'efficacité des deux interventions (brochure et présentation Powerpoint) était mesurée à l'aide d'un questionnaire proposé par un des intervenants de l'étude à l'issue des deux interventions. Ce questionnaire comportait une vingtaine de questions sur la consommation de poissons et de produits de la mer durant la grossesse. Si les deux supports ont été appréciés par les patientes, les femmes qui avaient reçu la présentation orale avaient une meilleure compréhension des risques liés à la consommation des produits de la mer. Le questionnaire semble être un bon moyen d'évaluer l'efficacité d'une intervention.

Dans l'étude de *Barrett et al* (16), l'efficacité de l'intervention était mesurée par la concentration

urinaire en métabolites des phtalates à l'issue du régime suivi par les participantes. Ce régime ne montrait pas d'efficacité puisque pour certains métabolites des phtalates, les concentrations urinaires étaient plus élevées à la fin qu'au début de l'intervention. Ces résultats contrastent avec d'autres études qui retrouvaient une diminution de la concentration urinaire en métabolites des phtalates grâce à un régime alimentaire (21). La mesure de la concentration urinaire en métabolites des phtalates ne semble pas être un bon outil pour évaluer l'efficacité d'un régime pauvre en phtalates. En effet, même si ce résultat diffère par rapport à d'autres études, les phtalates sont ubiquitaires et l'alimentation n'est pas la seule source d'exposition aux phtalates. En revanche, conseiller aux patientes de privilégier une alimentation issue de l'agriculture biologique et la consommation de produits frais ne peut être que bénéfique car cela permettrait une diminution de l'exposition à d'autres PE (BPA, PCB...) (21) (22).

Dans l'étude de *Kirk et al* (17), la mesure de l'efficacité de l'intervention était réalisée par la comparaison entre la concentration en méthylmercure d'un prélèvement de cheveux effectué à l'inclusion dans l'étude et quatre mois après l'intervention. Les résultats de cette étude indiquaient une diminution de la concentration en méthylmercure dans l'échantillon de cheveux des femmes enceintes ayant poursuivi l'étude jusqu'au bout. Cette mesure est un bon outil pour mesurer l'efficacité d'une intervention orale concernant la consommation des produits de la mer. Les auteurs recommandent la généralisation de cette pratique à l'échelle nationale en s'appuyant sur les conséquences économiques pour le pays de la neurotoxicité du mercure (23). Néanmoins, cela apparaît peu réalisable en pratique devant le coût que demanderait une telle opération.

Dans les études de *Stotland et al* (11), *Grindler et al* (12) et *Marie et al* (13) (14), l'impact du dépistage d'une exposition à des polluants environnementaux, les conseils préventifs pour limiter l'exposition aux PE dans la vie quotidienne et l'orientation vers des professionnels de santé compétents ou des ateliers éducatifs n'étaient pas évalués. Il n'existe pas d'étude ayant évalué l'impact de conseils concernant les expositions quotidiennes aux PE sur les changements d'habitudes des patientes enceintes.

2) Quelle action des médecins généralistes dans le champs des perturbateurs endocriniens : Perspectives

Parmi les articles retenus après analyse en texte entier, les médecins généralistes faisaient partie des populations de professionnels dans 2 études sur 7 mais leur population n'était individualisée que dans seulement une étude.

Quasiment toutes les interventions recensées pourraient être réalisées en médecine générale.

En effet, la consultation pré-conceptionnelle ou la première consultation de grossesse sont des moments propices au dépistage d'une exposition aux PE, notamment parce que le médecin généraliste a un accès facilité aux informations relatives au travail et à la vie quotidienne de patientes qu'il connaît. De la même façon, des conseils simples et pratiques pourraient être délivrés pour réduire l'exposition aux PE dans la vie courante.

Il n'existe pas encore de recommandations officielles de la Haute Autorité de santé concernant les PE pouvant servir de guide. Les dernières recommandations de la Haute Autorité de santé datent de 2005 (24) et les perturbateurs endocriniens n'y sont pas mentionnés.

Néanmoins, des documents téléchargeables en ligne, proposés par le « Réseau Santé Environnement »(25) , « Alerte médecins contre les pesticides »(26) et le site du projet Nesting de WECF (27) existent et peuvent servir de support lors de la consultation. Ces documents se présentent sous la forme de guide, brochure ou fiches explicatives. Ils reprennent le concept des PE, expliquent leurs modes d'action et délivrent des conseils simples pour limiter l'exposition quotidienne aux PE (conseils concernant l'alimentation, les produits de soins corporels, les produits d'entretien, de bricolage, de jardinage etc...). Le guide proposé par le docteur Cardin (20) peut également servir de support lors d'une consultation de médecine générale.

L'organisation d'atelier éducatif sur le modèle proposé par l'équipe de *Burger et al (15)* pourrait également être réalisée par des médecins généralistes dans le cadre de sessions d'éducation thérapeutique du patient proposées dans certaines maisons de santé. Un médecin formé en médecine environnementale pourrait organiser une fois par trimestre dans la maison de santé dans laquelle il exerce une réunion à visée informative et éducative concernant les PE. Cette session d'éducation thérapeutique pourrait être proposée à toutes les femmes enceintes suivies au sein de la maison de santé. Les avantages de ce type d'intervention sont nombreux : il permet d'offrir aux patientes plus

de temps pour leurs interrogations et de transmettre le même message via plusieurs supports (texte, image, commentaire oral) pour qu'il soit mieux assimilé comme le suggère l'étude de *Burger et al* (15).

Enfin, l'orientation vers un professionnel de santé compétent ou un atelier thérapeutique sont deux interventions que le médecin généraliste peut réaliser au cours de sa consultation s'il a connaissance de tels intervenants dans le secteur dans lequel il exerce.

La mesure de PE comme le mercure par l'analyse des urines ou des cheveux ne peut être retenue car elle n'est pas adaptée à la pratique de la médecine générale. Cependant, pour les auteurs Danois les résultats obtenus avec leur étude pilote mettaient en évidence la faisabilité et l'efficacité d'une telle intervention. En effet, ils avancent que les résultats de l'analyse des cheveux des participantes pourraient motiver les femmes enceintes à ajuster leur régime alimentaire. Même si selon eux, leurs résultats doivent être validés par des essais contrôlés et randomisés, ils justifient et appellent les pouvoirs publics à généraliser cette pratique devant l'effet neurotoxique précoce du mercure qui entraîne une baisse du quotient intellectuel et les conséquences économiques qui en découlent pour un pays.(23)

Plusieurs études dans la littérature montrent à quel point le sujet des PE est peu abordé lors des consultations de routine alors que les professionnels de santé se sentent concernés par le sujet et estiment qu'ils ont un rôle à jouer dans l'information de leurs patientes. Plusieurs raisons ont été évoquées par les médecins interrogés (11) (12) (13) (28) :

Tout d'abord la plupart estiment ne pas avoir les connaissances suffisantes pour répondre aux questions des patientes. Les praticiens se sentent peu informés et ils sont peu à avoir suivi une formation en santé environnementale. Ils citent les revues scientifiques et les médias comme étant leurs principales sources d'informations (11) (13) (28). En 2017, *Ménard et al* (5) publie pour l'Inpes une étude nommée : Médecins généralistes et santé environnement. Cette enquête a été réalisée auprès de 752 médecins généralistes. Seulement 24% d'entre eux déclarent avoir reçu une formation en santé environnementale (en formation initiale ou en formation continue) mais ils sont 93% à partager l'idée que le médecin généraliste a un rôle important à jouer dans l'information de ses patients sur les problèmes de santé environnementale.

Un frein important des interventions des professionnels au sujet des PE est l'insuffisance de preuve concernant les effets des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine. Certains professionnels de santé avancent que les effets de perturbateurs endocriniens sont pour la plupart incertains et qu'il

existe des études aux résultats contradictoires. Dans l'étude de *Ménard et al* (5), 87% des médecins interrogés déclaraient qu'il fallait d'abord être certain de l'avis des experts scientifiques avant d'informer les patientes sur les effets des PE. Néanmoins, sur ce sujet controversé, le principe de précaution s'impose. Les études n'en sont qu'à leurs balbutiements et il est difficile à l'échelle humaine d'individualiser l'exposition aux PE tant nous sommes exposés chaque jour à un cocktail de substances dont les effets se font sentir pour la plupart à long terme. De plus, les lobbies de l'industrie chimique sont puissants et ont contribué à retarder l'adoption d'une définition des PE par l'Union-européenne. Ils freinent aussi l'avancée de la législation en ce qui concerne les PE, ce qui participe à rendre ce sujet compliqué et obscur au premier abord.

Parmi les freins évoqués, certains professionnels estiment que la prévention des femmes enceintes envers les polluants environnementaux n'est pas une priorité et qu'il y a déjà beaucoup de sujets à traiter en un temps de consultation limité. Ils choisissent donc de ne pas l'aborder en consultation pour se concentrer sur d'autres sujets: consommation et exposition au tabac, consommation d'alcool, conseils de prévention envers la toxoplasmose et la listériose...

Le manque d'outils à disposition des praticiens apparaît aussi comme une limitation à l'information. En France, si on peut trouver des supports sur les sites des organisations non gouvernementales, il n'existe pas de recommandations officielles concernant l'information des femmes enceintes vis à vis des perturbateurs endocriniens. Au Danemark, les femmes enceintes reçoivent un document officiel du ministère de l'environnement leur délivrant des conseils pour réduire leurs expositions quotidiennes aux perturbateurs endocriniens (29). Au Royaume Uni, The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists fournit sur son site internet un guide préventif afin d'informer les femmes enceintes (30). De la même façon, la Fédération internationale des gynécologues obstétriciens et the American Collège of Obstetricians and Gynecologist appellent à la prévention des femmes enceintes envers les polluants environnementaux (3).

Des supports tels que des brochures, tracts ou poster à afficher en salle d'attente pourraient être de bons outils pour amorcer le dialogue avec les patientes et délivrer des conseils simples avant une consultation de médecine générale.

Enfin, la peur de générer de l'anxiété chez les patientes, de créer un sentiment de culpabilité et le manque de solution à fournir aux patientes sont également cités comme étant des freins à l'information. (11)

Enfin, pour apporter des pistes concernant la meilleure manière d'intervenir auprès des patientes en médecine générale, citons l'étude PREVED (Pregnancy, Prevention, Endocrine Disruptors) réalisée par le CHU de Poitiers (31). Un des volets de l'étude est d'évaluer l'impact d'une intervention

concernant les perturbateurs endocrinien auprès des femmes enceintes. Deux types d'interventions sont proposées aux femmes: une brochure ou une brochure et une intervention d'éducation pour la santé environnementale réalisée soit dans un lieu neutre, soit dans un «logement pédagogique» (atelier 29). Ce lieu a été aménagé comme un appartement familial avec des matériaux de rénovations sains et respectueux de l'environnement. Il permet d'aborder les principales thématiques concernant la santé environnement au sein du logement. Des prélèvements biologiques (urines et colostrum) sont effectués au cours de la grossesse et après l'accouchement chez les participantes (dosage du bisphénol A et des parabènes). Cette étude est inédite car contrairement à l'étude de *Burger et al* (15) elle évalue et compare l'efficacité de trois interventions différentes. La mesure de l'efficacité des interventions par un prélèvement urinaire semble adaptée. Plusieurs études ont montré la réduction des concentrations urinaires de BPA suite à la modification des habitudes alimentaires (22) (32). Cela va dans le sens d'une diminution de l'exposition des patientes à ce PE suite à l'adaptation de leurs habitudes alimentaires. Les résultats de cette étude ne sont pas encore connus. On peut se poser la question de la pertinence des interventions évaluées ci-dessus en médecine générale. En effet, si la brochure et l'intervention d'éducation pour la santé environnementale peuvent s'inscrire dans le cadre de la médecine générale via une consultation simple ou l'organisation de sessions d'éducation thérapeutiques, la formation dans un «logement pédagogique» n'est pas adapté à la pratique de la médecine générale.

3) Forces et limites de l'étude:

- Les forces de l'étude:

Il s'agit à notre connaissance de la première revue systématique de la littérature réalisée avec pour objectif de décrire les interventions proposées par les professionnels de santé auprès des femmes enceintes concernant les PE. L'équation de recherche a été élaborée, testée et améliorée à l'aide d'une équipe universitaire compétente. La veille bibliographique a permis l'inclusion d'articles en continu. La sélection des articles a reposé sur des critères de qualité PRISMA.

Une double lecture a été réalisée à chaque étape de la sélection. Les scores de Kappa s'échelonnaient entre bon et très bon: K1= 0,70, K2= 0,74 et K3= 0,84 soulignant la validité interne de notre recherche.

- Les limites de l'étude :

Cette étude présente plusieurs limites. Seulement sept études ont été incluses à la fin de notre recherche. Ce chiffre apparaît faible dans le contexte de la recherche actuelle. Cela peut s'expliquer par les critères d'inclusion précis concernant la population de patientes qui devaient être enceintes ou consulter pour un entretien préconceptionnel au moment de l'intervention. Il apparaissait nécessaire de cibler une population homogène pour pouvoir comparer différentes interventions avec des problématiques similaires. Il s'agissait aussi de sélectionner les études de plus grande qualité méthodologique. Certaines études étaient de faibles effectifs et monocentriques. La plupart des études comportaient des biais de sélection: dans les études pour lesquelles les professionnels de santé devaient répondre à un questionnaire, ceux ci étaient volontaires et peut être mieux informés que la population générale de professionnels de santé. De plus, pour certaines études, une indemnisation était offerte aux femmes ou aux professionnels de santé pour leur participation.

CONCLUSION

Les perturbateurs endocriniens sont présents à différents niveaux dans notre quotidien, invisibles la plupart du temps, ils représentent une menace latente. Les études suggérant leurs effets délétères sur l'homme sont de plus en plus nombreuses et beaucoup de voix s'élèvent pour faire prendre conscience aux pouvoirs publics et aux citoyens de l'urgence de la situation. La période préconceptionnelle et la grossesse constituent des périodes de vulnérabilité quant-à l'exposition aux PE et doit être encadrée.

Malgré le faible nombre d'étude que comporte notre synthèse, notre revue systématique de la littérature a mis en évidence des interventions de types, de cadre et d'efficacité variée. La plupart paraissent adaptées à la pratique de la médecine générale mais mériteraient d'être protocolisées pour être ensuite intégrées dans les recommandations officielles de bonne pratique.

La mise en place en médecine générale d'une intervention idéale pour limiter l'impact des PE n'est pas simple. En effet, en médecine générale le temps de consultation est restreint et beaucoup d'informations doivent être délivrées à la patiente enceinte en début de grossesse. De plus, la transmission des informations se heurte aussi au défaut de connaissance des médecins généralistes qui sont peu formés sur le sujet. Enfin, la peur de délivrer des informations erronées et non prouvées scientifiquement participe à compliquer la diffusion de messages clairs et simples concernant les PE lors des consultations.

Cependant, le sujet des PE peut être abordé en consultation pré-conceptionnelle en effectuant au préalable un dépistage pendant l'entretien à des PE dans la vie quotidienne ou professionnelle et des conseils simples peuvent être délivrés lors de cet échange. Le sujet serait abordé de nouveau lors de la première consultation de grossesse à l'aide d'un support écrit commenté et transmis à la patiente qui pourrait le consulter et échanger librement avec son médecin généraliste. Enfin, le praticien pourrait orienter ses patientes vers des ateliers éducatifs de groupe s'il a connaissance de telles organisations dans la région dans laquelle il exerce.

Pour avancer dans la recherche de «l'intervention idéale» en médecine générale, une étude pilote pourrait être mise en place pour explorer la faisabilité en médecine de ville. Beaucoup de questions se posent. Quel serait le contenu de cette intervention? Comment serait-elle organisée? Quel serait son cadre? En consultation simple ou en groupe? Les résultats de l'étude PREVED (31) pourront aiguiller sur la meilleure manière de procéder.

ANNEXES

Annexe 1 : Articles sélectionnés comportant une intervention.

Références des articles et pays	Type d'étude	Population	Perturbateurs endocriniens	objectifs	Interventions	Limites
Naomi E. Stotland, juin 2014, PLOS one university of California San Francisco, USA (11)	Partie 1 : étude observationnelle avec questionnaire auto administré Partie 2 : étude exploratoire qualitative avec Focus Group	Partie 1 : gynécologue obstétriciens appartenant à l'AGOG Partie 2 : gynécologues de la baie de San Francisco	- phtalates - BPA - PCB - Composés -Volatiles organiques - Pesticides - Insecticides - Plomb - Mercure	Évaluer les attitudes, les croyances et les pratiques des gynécologues obstétriciens en ce qui concerne les expositions prénatales aux polluants environnementaux.	- Conseils concernant l'exposition aux polluants environnementaux -Orientation de la patiente vers un spécialiste en santé environnementale -Orientation de la patiente vers un atelier éducatif de groupe	- Taux de réponse au questionnaire bas (14%) - Biais de sélection - Petite taille de l'échantillon du focus group et provenant d'une seule zone géographique
N.M. Grindler, mai 2018, Plos one University of Colorado, USA (12)	Étude observationnelle transversale	Gynécologues obstétriciens et praticiens formés en gynécologie obstétricale : gynécologie	- Mercure -Plomb - Pesticides - Polluants environnementaux contenus dans :	Évaluer la fréquence de dépistage de l'exposition environnementale par les	Dépistage des expositions environnementales (professionnelles et quotidiennes) au cours de la	- Taux de réponse au questionnaire bas (12%) - Biais de sélection - Échantillon essentiellement

		médicale, obstétriciens, médecins de médecine fœtale et maternelle, de planning familial, de PMA, d'oncologie gynécologique, de petite chirurgie gynécologique, d'uro gynécologie et les internes en gynécologie	<ul style="list-style-type: none"> • Les produits de soin • Les produits d'entretien • L'eau • Les plastiques utilisés dans les contenants alimentaires. 	gynécologues obstétriciens lors de la première visite des patientes et lors de leurs pratiques quotidiennes.	consultation	féminin - Inexistence d'un modèle de sondage standardisé pour évaluer le dépistage des expositions.
Emily S. Barrett, septembre 2015, Matern Child Health journal, University of Rochester Medical Center, USA (16)	Étude interventionnelle avec mesure avant/après	Professionnels de santé publique	Phtalates et ses métabolites	Déterminer si un régime alimentaire peut diminuer la concentration urinaire de métabolites de phtalates chez la femme enceinte	-Proposition d'un régime pauvre en phtalates établi par des nutritionnistes (produits frais et préférentiellement issus de l'agriculture biologique) pendant 3 jours puis reprise	-Petite taille de l'échantillon (10 femmes enceintes) - Unicentrique

					<p>du régime habituel.</p> <p>- Mesure de la concentration urinaire de métabolites de phtalate à J1, J4 et J7</p>	
<p>Joanna Burger, août 2003, Risk Analysis, Women, Infants, and Children center in Elizabeth, New Jersey, USA (15)</p>	<p>Étude interventionnelle par un essai randomisé unicentrique</p>	<p>Professionnels de santé publique</p>	<p>-Mercure - PCB</p>	<p>Concevoir et conduire un programme d'éducation communautaire afin de réduire la consommation de crabe et de poissons contaminés par l'environnement dans la baie de Newark et de fournir aux communautés les informations dont</p>	<p>- Brochure informative d'une page divisée en 6 vignettes.</p> <p>- Présentation orale en groupe à l'aide d'un support power point composé de 44 diapositives.</p> <p>La compréhension et la restitution des informations étaient évaluées par une</p>	<p>- Petite taille de l'échantillon - Unicentrique</p>

				elles ont besoin pour réaliser des choix nutritionnels éclairés.	série de questions posées au cours d'un entretien individuel suivant directement l'intervention.	
Cécile Marie, novembre 2016, International Journal of Environmental Research and Public Health Auvergne, France (13)	Étude observationnelle transversale	Médecins généralistes et internes en médecine générale Gynécologues obstétriciens et interne en gynécologie Sages-femmes et étudiants sages-femmes	-Phtalates - Parabens -BPA -Pesticides -Pollution intérieure et extérieure -Produits de consommation (produits ménagers, de bricolage, de jardin) - Produits de soins personnels - Plomb	- Primaire : évaluer la perception du risque par les professionnels de santé de l'exposition des femmes enceintes aux polluants environnementaux. -Secondaires : Décrire les attitudes des professionnels de santé à l'égard de l'exposition des femmes enceintes aux polluants et d'identifier les facteurs qui	- Dépistage des expositions : polluants environnementaux à proximité du domicile, produits de consommation, produits de soin. - Conseils précis (annexe 2) concernant l'alimentation, l'utilisation de produits de soins, l'utilisation de produits d'entretiens, de	-Taux de réponse au questionnaire bas : 11% -Biais de sélection - Biais de désirabilité sociale possible

				pourraient freiner un comportement préventif	bricolage, de jardinage.	
Cécile Marie, décembre 2018, Maternal and Child Health Journal, Auvergne, France (14)	Étude observationnelle transversale	Médecins généralistes et internes en médecine générale Gynécologues obstétriciens et interne en gynécologie Sages-femmes et étudiants sages-femmes	Phtalates	<p>Primaire : Décrire les connaissances des professionnels de santé en périnatalité à propos des phtalates et les conseils de prévention qu'ils donnent aux femmes enceintes à propos des phtalates.</p> <p>Secondaire : Déterminer si le fait de donner un conseil préventif est associé à la perception de l'exposition aux</p>	-Conseils précis (annexe 2) concernant l'alimentation, l'utilisation de produits de soins, l'utilisation de produits d'entretiens, de bricolage, de jardinage.	-Faible puissance de l'étude en raison d'un échantillon limité -Biais de sélection

				phtalates (exposition quotidienne probable et sévérité de l'exposition)		
Line E. Kirk, juin 2017, Scandinavian Journal of Public Health, Antenatal clinic at Odense University Hospital, Danemark (17)	Étude interventionnelle avec mesure avant/après	Professionnels de santé publique	Mercure	Évaluer si une intervention en santé publique utilisant des conseils diététiques et une analyse de cheveux peut diminuer l'exposition des femmes enceintes au mercure présent dans les produits de la mer.	-Conseils concernant la consommation de poissons et produits de la mer au cours de la grossesse et prévention envers l'exposition au mercure. - Prélèvement et analyse de la concentration en mercure dans un échantillon de cheveux réalisés lors de l'inclusion et à 4 mois du début	- Petit échantillon - Étude unicentrique -Concentration initiale en mercure plus élevé chez les femmes ayant choisi de poursuivre l'étude que chez les femmes ayant choisi de ne pas poursuivre l'étude

					<p>de l'étude.</p> <p>- Questionnaire concernant la consommation de différents types de poissons et fruits de mer lors de l'inclusion et à 4 mois du début de l'étude.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

Annexes 2 : conseils donnés aux femmes enceintes par les professionnels de santé en périnatalité.

Conseils à propos des habitudes alimentaires
<ul style="list-style-type: none">- Laver les fruits et les légumes- Peler les fruits et les légumes- Bien cuire la viande- Alimentation variée- Préférer les plats fait maison- Éviter la nourriture pré emballée- Consommer des produits bio- Éviter de faire réchauffer des plats contenant du plastique au micro ondes- Éviter le film plastique alimentaire- Éviter le papier aluminium
Conseils à propos des produits de soins
<p>Modification d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none">- En utiliser plus souvent- Arrêter ou diminuer leur utilisation- Utiliser des produits moins nocifs <p>Types de produits recommandés :</p> <ul style="list-style-type: none">- Biologique- Sans fragrances synthétiques- Sans parabens- Sans phtalates
Conseils à propos des produits d'entretien
<ul style="list-style-type: none">- Arrêter ou diminuer leur utilisation- Utiliser des produits moins nocifs- Porter une protection lors de l'utilisation de ces produits
Conseils à propos des produits de bricolage
<ul style="list-style-type: none">- Arrêter ou diminuer leur utilisation- Utiliser des produits moins nocifs- Porter une protection lors de l'utilisation de ces produits
Conseils à propos des produits de jardinage
<ul style="list-style-type: none">- Arrêter ou diminuer leur utilisation- Utiliser des produits moins nocifs- Porter une protection lors de l'utilisation de ces produits

Bibliographie

1. Perturbateurs endocriniens. Inserm - La science pour la santé.
2. SUTTON P, WOODRUFF TJ, PERRON J, STOTLAND N, CONRY JA, MILLER MD, et al. Toxic Environmental Chemicals: The Role of Reproductive Health Professionals In Preventing Harmful Exposures. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2012;207(3):164-73.
3. Di Renzo GC, Conry JA, Blake J, DeFrancesco MS, DeNicola N, Martin JN, et al. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. *Int J Gynaecol Obstet.* déc 2015;131(3):219-25.
4. Grason HA, Misra DP. Reducing exposure to environmental toxicants before birth: moving from risk perception to risk reduction. *Public Health Rep.* oct 2009;124(5):629-41.
5. Ménard C, Léon C, Benmarhnia T. *Médecins généralistes et santé environnement.* (26):6.
6. al RS et. Endocrine Disruptors and Pregnancy: Knowledge, Attitudes and Prevention Behaviors of French Women. -
7. Marie C, Cabut S, Vendittelli F, Sauviant-Rochat M-P. Changes in Cosmetics Use during Pregnancy and Risk Perception by Women. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. avr 2016 ;13(4).
8. Ashley JM, Hodgson A, Sharma S, Nisker J. Pregnant women's navigation of information on everyday household chemicals: phthalates as a case study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 25 nov 2015;15:312.
9. Inserm. Enquête nationale périnatale, rapport 2016:les naissances et les établissements, situation et évolution depuis 2010. 2017.
10. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie, la Revue.* 1 janv 2015;15(157):39-44.
11. Stotland NE, Sutton P, Trowbridge J, Atchley DS, Conry J, Trasande L, et al. Counseling Patients on Preventing Prenatal Environmental Exposures - A Mixed-Methods Study of Obstetricians. *PLoS One.* 25 juin 2014
12. Grindler NM, Allshouse AA, Jungheim E, Powell TL, Jansson T, Polotsky AJ. OBGYN screening for environmental exposures: A call for action. *PLoS One.* 16 mai 2018;13(5).
13. Marie C, Lémery D, Vendittelli F, Sauviant-Rochat M-P. Perception of Environmental Risks and Health Promotion Attitudes of French Perinatal Health Professionals. *Int J Environ Res Public Health.* 18 2016;13(12).
14. Marie C. Phthalate Exposure in Pregnant Women: Risk Perception and Preventive Advice of Perinatal Health Professionals. *Maternal and Child Health Journal.*
15. Burger J, McDermott MH, Chess C, Bochenek E, Perez-Lugo M, Pflugh KK. Evaluating risk communication about fish consumption advisories: efficacy of a brochure versus a classroom lesson in Spanish and English. *Risk Anal.* août 2003;23(4):791-803.
16. Barrett ES, Velez M, Qiu X, Chen S-R. Reducing prenatal phthalate exposure through maternal dietary changes: results from a pilot study. *Matern Child Health J.* sept 2015;19(9):1936-42.

17. Kirk LE, Jørgensen JS, Nielsen F, Grandjean P. Public health benefits of hair-mercury analysis and dietary advice in lowering methylmercury exposure in pregnant women. *Scand J Public Health*. juin 2017;45(4):444-51.
18. Sathyanarayana S, Focareta J, Dailey T, Buchanan S. Environmental exposures: how to counsel preconception and prenatal patients in the clinical setting. *Am J Obstet Gynecol*. Déc 2012;207(6):463-70.
19. Haruty B, Friedman J, Hopp S, Daniels R, Pregler J. Reproductive health and the environment: Counseling patients about risks. *Cleve Clin J Med*. mai 2016;83(5):367-72.
20. Cardin A-S, Cosserrat D. Elaboration d'un guide de conseils préventifs contre les risques liés aux perturbateurs endocriniens à l'usage des médecins généralistes: évaluation nationale de ce guide par 420 médecins généralistes. [Nice, France]: Université de Nice Sophia Antipolis; 2016.
21. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, et al. Food Packaging and Bisphenol A and Bis(2-Ethyhexyl) Phthalate Exposure: Findings from a Dietary Intervention. *Environ Health Perspect*. 1 juill 2011;119(7):914-
22. Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, et al. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect*. sept 2009;117(9):1368-72. 27
23. Bellanger M, Pichery C, Aerts D, Berglund M, Castaño A, Cejchanová M, et al. Economic benefits of methylmercury exposure control in Europe: monetary value of neurotoxicity prevention. *Environ Health*. 7 janv 2013;12:3.
24. Haute Autorité de santé Comment mieux informer les femmes enceintes. 2005.
25. site du réseau environnement santé (RES) <http://www.reseau-environnement-sante.fr/guides/>.
26. site de l'association « Alerte médecins contre les pesticides » <https://www.alerte-medecins-pesticides.fr/>.
27. site de WECF wecf-france.org/sante-environnement/decouvrir-le-projet-nesting/.
28. Sunyach C, Antonelli B, Tardieu S, Marcot M, Perrin J, Bretelle F. Environmental Health in Perinatal and Early Childhood: Awareness, Representation, Knowledge and Practice of Southern France Perinatal Health Professionals. *Int J Environ Res Public Health*. 15 2018;15(10).
29. Expecting a baby? Advice about chemicals and pregnancy. Danish ministry of the environment. Environmental Protection Agency.
30. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Chemical exposures during pregnancy: dealing with potential but unproven risks to child health.
31. Rouillon S. Outils d'évaluation d'une intervention d'éducation pour la santé environnementale périnatale [Thèse de doctorat]. [France]: Université de Poitiers; 2018.
32. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, et al. Food Packaging and Bisphenol A and Bis(2-Ethyhexyl) Phthalate Exposure: Findings from a Dietary Intervention. *Environ Health Perspect*. 1 juill 2011;119(7):914-20.

Résumé

Titre: Les interventions réalisées par les professionnels de santé auprès des femmes enceintes à propos des perturbateurs endocriniens: revue systématique de la littérature.

Introduction: Les perturbateurs endocriniens regroupent une vaste famille de composés d'origine chimique ou naturelle. Une exposition lors de la vie fœtale expose à des effets immédiats comme des malformations congénitales ou à des effets à plus long terme comme des troubles de la fertilité, des troubles métaboliques ou des cancers hormono-dépendants. Les professionnels de santé ont un rôle d'information et de prévention important à jouer dans ce domaine. L'objectif principal de cette étude était de réaliser une description des interventions réalisées par les professionnels de santé auprès des femmes enceintes concernant les perturbateurs endocriniens. L'objectif secondaire était d'identifier les interventions adaptées à la pratique de la médecine générale.

Méthode: Cette revue de la littérature a été conduite de février à juin 2019. Les bases de données utilisées étaient Medline (Pubmed) et Embase. 2532 articles ont été sélectionnés via l'équation de recherche et leur inclusion s'est faite selon les critères PRISMA.

Résultats: Sept articles ont été identifiés. Les interventions étaient de type, de cadre et d'efficacité variés. Il s'agissait du dépistage d'une exposition aux PE dans la vie quotidienne ou professionnelle, de conseils, de l'orientation vers un professionnel compétent ou un atelier éducatif, d'un régime alimentaire, de la distribution de brochures informatives et d'un atelier éducatif de groupe avec support informatique.

Discussion: La plupart des interventions relevées dans cette étude sont adaptées à la pratique de la médecine générale. Ce sujet est peu abordé en consultation pour plusieurs raisons : le manque de connaissance des praticiens, le manque de supports informatifs, le manque de temps, l'incertitude scientifique et l'anxiété générée pour la patiente. Une meilleure formation des professionnels de santé ainsi qu'un document de recommandations officielles sont nécessaires.

Mots clés: Perturbateur endocrinien, femme enceinte, professionnels de santé, médecin généraliste, intervention.