HAL open science

Perturbateurs endocriniens : prévention et conseils pratiques concernant les produits de consommation courante

Caroline Gaucher

To cite this version:

Caroline Gaucher. Perturbateurs endocriniens : prévention et conseils pratiques concernant les produits de consommation courante. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03283095

HAL Id: dumas-03283095

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03283095v1

Submitted on 9 Jul 2021

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 BORDEAUX

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021 Thèse n° 77

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 1er juillet 2021

Par Caroline GAUCHER

Née le 2 décembre 1993 à Pau

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : PRÉVENTION ET CONSEILS PRATIQUES CONCERNANT LES PRODUITS DE CONSOMMATION COURANTE

Sous la direction de Isabelle PASSAGNE

Membres du jury :

Mme L'AZOU Béatrice	Président
Mme PASSAGNE Isabelle	Examinateur
Mme SALY Marion	Examinateur

REMERCIEMENTS

À mon jury,

Madame Isabelle Passagne, Docteur en Pharmacie.
Merci d'avoir accepté d'être la directrice de ce travail, de l'avoir encadré avec bienveillance et sympathie. Je tiens à vous remercier chaleureusement pour le temps que vous y avez accordé, pour vos précieux conseils et votre soutien.

Madame Béatrice l'Azou, Docteur en Pharmacie.
Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury et pour le temps que vous m'accordez. J'espère que la lecture vous plaira. Merci également pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Madame Marion Saly, Docteur en Pharmacie.
C'est une réelle joie et une chance de t'avoir parmi les membres de ce jury. Merci pour ta bonne humeur et ta gaieté, pour les encouragements et pour toute l'aide que tu as su m'apporter au cours des derniers mois. Merci d'être montée dans mon train.

À ma famille,

Merci Maman, merci Papa, pour votre soutien dont vous faites preuve depuis toujours. Votre présence a été sans faille pour chacun de vos trois enfants, merci de nous avoir toujours soutenu et ce quelques soient nos choix… même les plus bizarres. Merci également de nous avoir transmis des valeurs, une éducation, une gaieté et une générosité qui nous caractérise tous les trois. Enfin ! Vous pouvez respirer, la petite dernière vient de terminer ses études… ! Merci de m'avoir fait confiance.

Merci Hélène, ma grande sœur, merci d'avoir participé grandement à l'écriture de ma thèse, ton accompagnement aura été sans relâche. Merci pour toutes ces heures passées à la relecture. J'espère que tu n'oublieras jamais tout ce que tu as appris sur les perturbateurs endocriniens.

Merci également d'avoir fait entrer Edouard dans notre famille sans qui Arthur et Joseph ne seraient pas là. Merci à vous quatre.

Merci Pierre, mon grand frère, merci d'avoir été si chiant avec moi tout au long de notre enfance mais surtout merci d'avoir su me secouer au moment où j'en avais vraiment besoin. Merci d'avoir été derrière moi et de l'être toujours quoiqu'il arrive.

Merci Mamichou, ma grand-mère, la meilleure de toutes, ma reine des choux. Si j'ai pu souvent douter de ma place en Pharmacie, tu m'as toujours fait ressentir que j'exerce le meilleur métier du monde. Pour cette reconnaissance, je te remercie du fond du cœur. Et surtout, le plus important, je te remercie de toujours veiller à ce que je ne manque jamais de bons petits plats dont tu as le secret.

Merci mon Papichou, mon grand père, tu me manques beaucoup.

Merci Mamie Gaucher, tu as je pense inconsciemment influencé le choix de mon sujet de thèse. Merci d'avoir été si précurseur sur les notions de santé environnementale et d'avoir essayé de nous les inculquer.

Merci Sophie et Jean Jacques, ma marraine et mon parrain. Vous êtes là aujourd'hui à mes côtés comme toujours et je vous en remercie profondément.

À tout le reste de ma famille, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, un grand merci.

À mes amis,

À mes Prunettes, Claire, Fanny, Manon et Mathilde. Les femmes de ma vie, mon socle, mes compagnons de rigolades, de moments partagés, de vacances, d'aventures, de weekends au bout du monde ou bien simplement dans le Lot et Garonne … Je vous remercie, vous faites partie de mon voyage et j'espère que ça durera le plus longtemps possible. Et évidemment merci à Henri et Vincent, très chères pièces rapportées, pour votre indulgence et patience.

À mon amie d'enfance, Perrine. Mon colchique, tu es la seule et unique sans qui nos dernières années n'auraient jamais été aussi drôles. C'est une grande chance de vous avoir avec Edou à mes côtés.

À mes amies de fac, Alexiane, Alice, Angee, Célia, Diana, Lucile, Margaux, Marion, Maya, Morgane, Océane et Ornella, de belles rencontres. Je suis heureuse d'avoir partagé ces années avec vous toutes, ces moments de joies, de fêtes et d'aventures.

Et enfin à mes amis, Basile, Charlotte, Constance, Marion, Thomas et Zoé, amis de longue date ou plus récemment à mes côtés, ça me réjouit de vous connaître et de partager avec vous ces bons moments et tous les autres qui restent à venir !

À toutes ces belles personnes merci.

À André,

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES
LISTE DES ABREVIATIONS
INTRODUCTION

I. Notions générales sur les perturbateurs endocriniens
   A. Rappels d'endocrinologie
      1. Les rôles du système endocrinien
      2. Les constituants du système endocrinien
      3. La liaison ligand-récepteur
   B. Qu'est ce qu'un perturbateur endocrinien
      1. Définition
      2. Historique
      3. Origines des perturbateurs endocriniens
      4. Caractéristiques
      5. Mode d'action
      6. Changement de paradigme des perturbateurs endocriniens
         a) Effet à faible dose
         b) Effet cocktail
         c) Période de vulnérabilité
         d) Effet retardé
         e) Effet transgénérationnel
         f) Mécanisme du double choc
      7. DOHaD
      8. Modifications épigénétiques

II. Molécules perturbatrices du système endocrinien et les effets sur la santé de l'Homme
   A. Familles de perturbateurs endocriniens
      1. Les phénols
      2. Les phtalates
      3. Les parabènes
      4. Les perfluorés

5. Les retardateurs de flammes polybromés
6. Les pesticides
7. Les autres

B. Effets des perturbateurs endocriniens sur la santé
1. Troubles de la reproduction masculine
a) Syndrome de dysgénésie testiculaire
b) Baisse de la qualité du sperme
2. Troubles de la reproduction féminine
a) Anomalie et malformation de l'appareil génital féminin - Cas de l'endométriose
b) Puberté précoce
3. Infertilité
4. Cancers
a) Cancer de la prostate
b) Cancer des testicules
c) Cancer du sein
5. Troubles métaboliques
6. Troubles neurodéveloppementaux

III. Exposition et prévention
A. Exposition
1. Notion d'exposome
2. Voies d'exposition
a) Air
b) Eau
c) Alimentation
d) Contact cutané
B. Préventions nationales et internationales
1. En France
a) Charte Villes et Territoires sans PE
b) Engagement des crèches
c) "Eco maternités"
d) Ateliers de sensibilisation - Projet Nesting
e) Opération zéro phtalates

2. A l'international
    a) Réseau NonHazcity
    b) Mi ciudad cuida mis hormonas
C. Prévention et conseils pratiques vers une pollution zéro
    1. Dans la cuisine
        a) Alimentation
        b) Eau
        c) Contenants alimentaires et mode de cuisson
    2. Dans la salle de bain
        a) Cosmétiques féminins
        b) Les applications mobiles
        c) Focus sur les crèmes solaires
        d) Toilette de l'enfant
        e) Hygiène féminine
    3. Dans la chambre des enfants
        a) Les jouets
        b) Les vêtements
    4. Dans l'air intérieur
        a) Produits ménagers
        b) Mobilier - Décoration - Matériaux de construction
        c) Equipements électroniques
        d) Produits d'ambiance et insecticides

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Processus physiologiques dépendant du système endocrinien
Figure 2 : Les glandes du système endocrinien
Figure 3 : Mécanisme d'action d'une hormone sur un récepteur nucléaire
Figure 4 : le rôle des cofacteurs dans le processus de transcription
Figure 5 : Reproduction moyenne du pygargue à tête blanche aux États-Unis de 1966 à 1981
Figure 6 : Molécules naturelles à activité oestrogénique reconnue
Figure 7 : Courbes dose-effet
Figure 8 : Courbe dose-effet linéaire
Figure 9 : Courbes dose-effet non monotones
Figure 10 : Prolifération cellulaire en fonction de la concentration en BPA
Figure 11 : Fenêtres de développement
Figure 12 : Actions des composés œstrogéniques sur les cellules souches de la prostate et développement de cancers
Figure 13 : Le concept de la DOHaD
Figure 14 : Les différentes classes de PE, principales sources et voies d'exposition
Figure 15 : Structure chimique du BPA
Figure 16 : Structure de base des phtalates
Figure 17 : Usages des principaux phtalates
Figure 18 : Structure chimique de base des parabènes
Figure 19 : Structure chimique du PFOS et du PFOA
Figure 20 : Structures chimiques des principaux composés polybromés
Figure 21 : Effets observés suite à une exposition précoce aux PE
Figure 22 : Évolution de la concentration en spermatozoïdes en France entre 1989 et 2005
Figure 23 : Affiche du Colloque organisé en juin 2018 à Toulouse
Figure 24 : Étiologie des maladies métaboliques
Figure 25 : Les résidus de BPA quantifiés dans l'alimentation
Figure 26 : Les résidus de DEHP quantifiés dans l'alimentation
Figure 27 : Carte des signataires de la charte VTSPE
Figure 28 : Guides de recommandation de ARS-NA
Figure 29 : Exemples des guides thématiques du projet Nesting
Figure 30 : Les diverses sources de PE

Figure 31 : Les labels de l'agriculture biologique
Figure 32 : Classement des fruits et légumes "non bio" en fonction des résidus de pesticides
Figure 33 : Contribution des différents aliments à l'exposition au PCB
Figure 34 : Recommandations spécifiques en fonction des populations sensibles
Figure 35 : Exemple de colonne à gravité (Berkey®) en acier inoxydable
Figure 36 : Les matières plastiques à privilégier
Figure 37 : Les matières plastiques à éviter
Figure 38 : Les alternatives aux perturbateurs endocriniens
Figure 39 : Pictogrammes et codes couleurs utilisés par l'application "QuelCosmétic"
Figure 40 : Code couleur utilisé par l'application "INCI Beauty"
Figure 41 : Étiquette indiquant les émissions de COV dans l'air intérieur

LISTE DES ABREVIATIONS

- AFENA : association pour la filière de l'endométriose en nouvelle aquitaine
- AhR : récepteur de l'hydrocarbure aryle
- ALD : affection de longue durée
- ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail
- AR : récepteur aux androgènes
- ARS : agence régionale de santé
- BAMP : blog assistance médicale à la procréation
- BBP : butylbenzyl-phtalate
- BPA : bisphénol A
- CHARGE : childhood autism risks from genetics and environment
- CHDS : *child health and development study*
- CLP : *classification, labelling and packaging*
- CMR : cancérigène, mutagène, toxique pour la reproduction
- CO : monoxyde de carbone
- COV : composé organique volatil
- CSSCT : commission santé sécurité et conditions de travail
- DBP : dibutyl-phtalate
- DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane
- deca-BDE : décabromodiphényléther
- DEHP : di(2-éthyl-hexyl)-phtalate
- DEP : diéthyl-phtalate
- DES : distilbène
- DHT : dihydrotestostérone
- DiBP : diisobutyl phtalate
- DINP : diisononyl-phtalate
- DJA : dose journalière admissible
- DL50 : dose létale 50
- DOHaD : *developmental origins of health and disease*
- EAT : étude de l'alimentation totale infantile
- ELFE : étude longitudinale française depuis l'enfance
- ER : récepteur aux oestrogènes

- ERα : récepteurs œstrogèniques α
- ERβ : récepteurs œstrogèniques β
- Ers : récepteur membranaire des oestrogènes
- ESTEBAN : étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition
- EXPPERT : exposition aux pesticides perturbateurs endocriniens
- HAP : hydrocarbure aromatique polycyclique
- HBCDD : hexabromocyclododécane
- HELIX : *human early life exposome*
- HEPA : *high efficiency particulate air*
- Hhorages : halte aux hormones artificielles pour les grossesses
- INRS : institut national de recherche et de sécurité
- INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale
- NOAEL : *no observed adverse effect level*
- NOx : oxyde d'azote
- NTP : programme national de toxicologie des États Unis
- OCDE : organisation pour la coopération et le développement économique
- octa-BDE : octabromodiphényléther
- parabène : parahydroxybenzoate
- PBB : polybromobiphényles
- PBDE : polybromodiphényléthers
- PCB : polychlorobiphényles
- PE : perturbateurs endocriniens
- PÉLAGIE : étude longitudinale sur les anomalies de la grossesse et de l'infertilité et de l'enfance
- penta-BDE : pentabromodiphényléther
- PFC : composés perfluorés
- PFOA : acide perfluorooctanoïque
- PFOS : sulfonate de perfluorooctane
- PMA : procréation médicalement assistée
- PNSE : plan national de santé environnement
- POPs : polluants organiques persistants
- PPAR : récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes
- PR : récepteur à la progestérone

- PVC : polychlorure de vinyle
- QI : quotient intellectuel
- RAR : récepteurs aux rétinoïdes
- REACH : *registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals*
- RES : réseau santé environnement
- RFP : retardateurs de flammes polybromés
- SDT : syndrome de dysgénésie testiculaire
- SIN : *substitute it now*
- SNPE : stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens
- TBBPA : tétrabromobisphénol A
- TDAH : trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
- TR : récepteur thyroïdiens
- TSA : trouble du spectre autistique
- VLEP : valeur limite d’exposition professionnelle
- VTSPE : villes et territoires sans perturbateurs endocriniens
- WECF : women engage for a common future

INTRODUCTION

Infertilité, endométriose, micropénis, non descente testiculaire, cancers, baisse de QI, etc., autant de maux qu'aucun d'entre nous ne pense courir alors que chaque jour il consomme des aliments en apparence sans danger et utilise des ustensiles et des cosmétiques d'usage courant, contenant parfois des substances toxiques. Et pourtant, ces maux sont à bien à nos portes. À nos portes pas vraiment, mais à côté de nous, en nous, sur nous, dans nos assiettes, dans nos placards, dans nos oreillers, dans nos produits de beauté, partout.

A la fin de la seconde guerre mondiale, l'industrie chimique connaît son apogée. Les chimistes produisent toujours plus de nouvelles molécules afin de répondre aux nouveaux besoins de la société. Ce développement industriel et technologique a conduit à une augmentation de l'exposition aux produits chimiques. Or, ces substances chimiques contenues dans des produits de consommation courante sont capables d'interagir avec le système hormonal des êtres vivants, et sont dès lors susceptibles d'entraîner des effets néfastes sur la santé et sur l'environnement, on les appelle les perturbateurs endocriniens (PE).

Parallèlement, de nombreuses études épidémiologiques montrent une augmentation du nombre de maladies chroniques dont on ne connaît pas bien l'origine, en particulier chez les jeunes adultes. De plus en plus d'études ciblent les facteurs environnementaux comme origine de ces maladies, dont les substances perturbatrices endocriniennes font partie. Les perturbateurs endocriniens sont alors suspectés, même lorsque l'exposition a lieu au tout premier stade de développement, pendant la vie foetale et néonatale.

Devant ce constat, il apparaît capital d'agir pour protéger chacun d'entre nous et en particulier les plus vulnérables. En attendant des prises de décision des autorités publiques, l'application du principe de précaution apparaît alors comme une première mesure de protection. Il ne s'agit pas d'être alarmiste, découragé ou excessif, ni de prôner un retour à un mode de vie archaïque. Il s'agit plutôt d'être informé, conseillé et de faire de son mieux pour aider chacun à mener une vie de pleine santé. En effet, même si l'individu ne peut à lui seul créer de démarche de prévention collective sur les PE, il reste maître de son mode de vie et de ses choix de consommation. "Le XXème siècle fut le siècle de l'hygiène bactériologique, le XXIème siècle doit immédiatement devenir celui de l'hygiène chimique."

Dans ce contexte, ce travail tient tout d'abord à définir les perturbateurs endocriniens et à expliquer leurs modes d'actions particuliers dans le périmètre des produits de consommation courante.

Par la suite, pour mieux préciser l'ambition de prévention et de conseil qui nous anime, nous spécifions les principales familles de molécules perturbatrices ainsi que leurs effets néfastes sur la santé de l'Homme. L'ensemble des molécules n'a pas pu être traitée en raison de leur grand nombre. Ont uniquement été étudiées celles dont l'effet négatif est avéré.

La dernière partie s'attache à expliquer comment reconnaître et identifier dans son alimentation la présence de perturbateurs endocriniens. Elle propose également des conseils pratiques à introduire dans son mode de vie et dans ses choix de consommation.

I. Notions générales sur les perturbateurs endocriniens

Depuis quelques années, les perturbateurs endocriniens ont fait irruption dans nos sociétés modernes. Diverses définitions leur sont attribuées. Ils composent un groupe hétérogène de substances ayant des modes d'action particuliers sur le système endocrinien.

A. Rappels d'endocrinologie

Dans ce chapitre, nous rappelons quelques notions d'endocrinologie en décrivant les différentes glandes composant le système endocrinien et leurs fonctions. Ensuite, nous évoquons le rôle des hormones, leur fonctionnement, leur transport, et leur liaison aux différents récepteurs. Sont également abordés la différenciation sexuelle et quelques exemples de perturbation du système endocrinien.

1. Les rôles du système endocrinien

Le système endocrinien contrôle les principales fonctions physiologiques d'un organisme dès sa conception. Il est essentiel à la vie. Il contrôle notamment la croissance, le développement, le comportement, la reproduction y compris la puberté, l'énergie, l'immunité, le développement cérébral ainsi que les grandes constantes physiologiques de température corporelle, de glycémie et de pression artérielle (1).

Processus	Hormones	Réponses
Reproduction	Androgènes, œstrogènes, progestérone, hormones hypophysaires (LH, FSH, prolactine) prostaglandines et facteurs de croissance	Croissance, reproduction production de gamètes, gestation, lactation, instauration des caractéristiques sexuelles secondaires et du comportement sexuel
Croissance et développement	Hormone de croissance, hormones thyroïdiennes, insuline, glucocorticoïdes, androgènes, œstrogènes, progestérone	Large action sur la croissance et le développement
Maintien de l'environnement interne	Vasopressine, aldostérone, hormone parathyroïdienne, vitamine D3, prostaglandines	Cotrôle du volume des fluides et de la pression sanguine Contrôle de la balance des électrolytes Contrôle des os, des muscles et de la graisse
Disponibilité énergétique	Insuline, glucagone, hormones thyroïdiennes, catécholamines	Regulation anabolisme/catabolisme

Figure 1 : Les processus physiologiques dépendant du système endocrinien (d'après Spano L., FDUNP).

Le système endocrinien coordonne donc le fonctionnement de différents organes et ceci par le biais des hormones libérées. En effet, les hormones libérées dans la circulation sanguine vont réguler la fonction de leur cible, provoquant ainsi une réponse adaptée de l'organisme. Les hormones libérées exercent le plus souvent une action à distance de leur lieu d'excrétion. On parle d'effet paracrine. Néanmoins certaines peuvent avoir un impact au niveau des cellules qui les ont produites : c'est l'effet autocrine. Pour exemple, l'hypothalamus a un rôle central dans le système endocrinien en agissant sur toutes les autres glandes, sachant qu'il est contrôlé par les centres cérébraux. Il existe notamment une interaction importante entre l'hypothalamus et l'hypophyse. En fonction du taux d'hormones libérés par l'hypophyse, l'hypothalamus va réduire ou augmenter, la stimulation de celle-ci, afin de maintenir l'homéostasie. Ce système intervient dans des boucles de régulation de l'organisme.

En conséquence, une perturbation de ce système peut être responsable d'un large éventail de maladies comme des malformations, des troubles de la croissance, des troubles métaboliques (surpoids, obésité, diabète de type 2), des troubles de la fertilité, des troubles neurologiques ainsi que des maladies cardiovasculaires et les cancers hormonodépendants (testicules, ovaires, seins, prostate).

Il existe trois grands systèmes de régulation de l'organisme (2) :

- Le système nerveux
- Le système immunitaire
- Le système endocrinien

Le système endocrinien est en interaction constante avec les deux autres principaux systèmes de régulation de notre corps, de sorte que toute perturbation du système endocrinien peut également impacter le système nerveux et le système immunitaire.

2. Les constituants du système endocrinien

Le système endocrinien est composé de différents organes qui libèrent des hormones. On parle de glandes endocrines (elles-mêmes constituées de cellules endocrines).

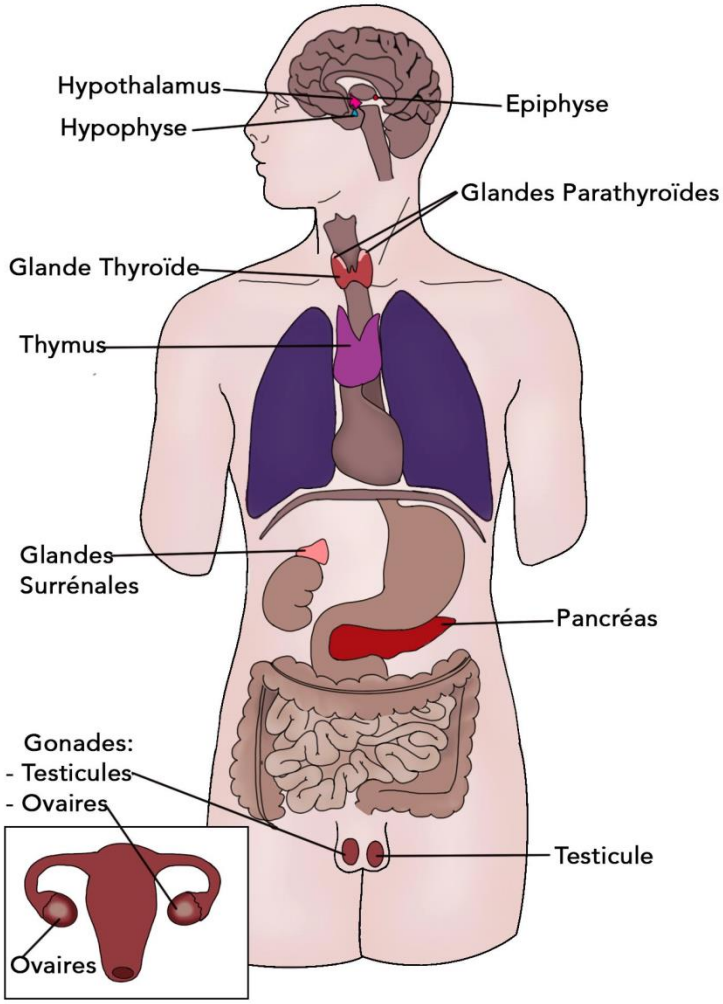

Figure 2 : Les glandes du système endocrinien (3).

Il comprend l'ensemble des glandes épiphyse, hypophyse et hypothalamus au niveau du cerveau, la glande thyroïde au niveau du cou, le thymus dans le thorax, les glandes surrénales et le pancréas dans l'abdomen et les ovaires ou les testicules (4). Toutes ces glandes sécrètent à faible concentration des messagers chimiques appelés hormones dans la circulation sanguine. Ainsi, les hormones voyagent dans tout l'organisme jusqu'à ce qu'elles soient au niveau de la cellule cible et agissent via des récepteurs afin de leur transmettre des informations (5).

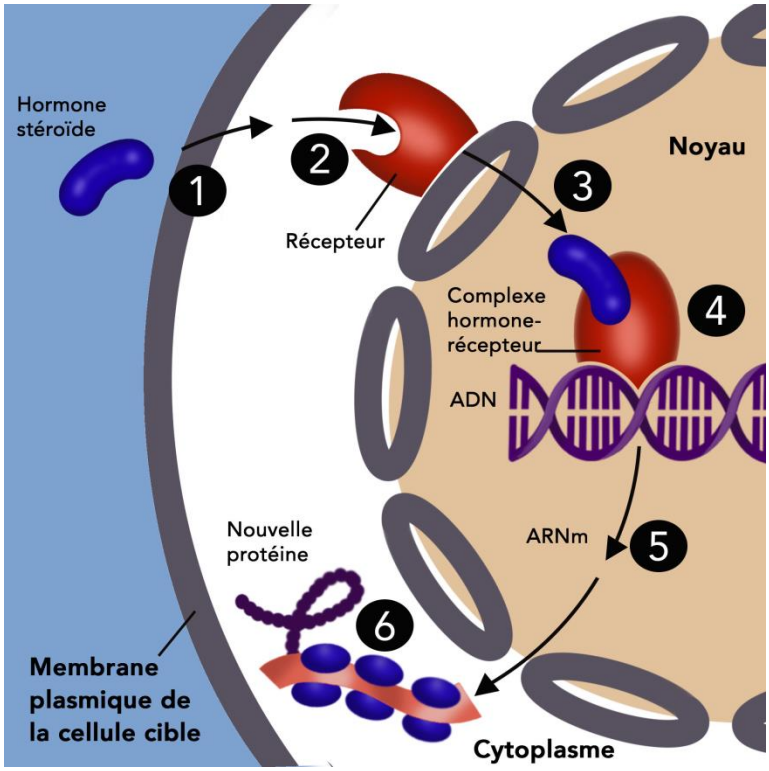

Figure 3 : Mécanisme d'action d'une hormone sur un récepteur nucléaire (3).

Ces récepteurs sont en grande majorité des récepteurs nucléaires. Une fois liés à l'hormone, les couples hormone/récepteur agissent comme des facteurs de transcription contrôlant l'expression des gènes. Les facteurs de transcription sont peu actifs par eux-mêmes, ils ont besoin de toute une équipe de cofacteurs. Ces derniers sont des protéines qui régulent l'activité transcriptionnelle des récepteurs en leur permettant d'activer ou de réprimer l'expression d'un gène (6). Les cofacteurs sont variables d'un individu à l'autre mais également d'un tissu à un autre. Ainsi, les variations de signes cliniques ne dépendent pas seulement de la quantité d'hormones sécrétées mais aussi des quantités de cofacteurs et de leur expression.

Par exemple, la figure 4 ci-dessous illustre l'amont de la transcription d'un gène. En rouge apparaît un récepteur hormonal qui joue le rôle de facteur de transcription. Au niveau du tissu A, les cofacteurs bleus induisent une transcription du gène dans le tissu A. Toutefois un même récepteur associé aux cofacteurs rouges peut aussi induire une activité transcriptionnelle différente au niveau du tissu B, par exemple un effet répresseur.

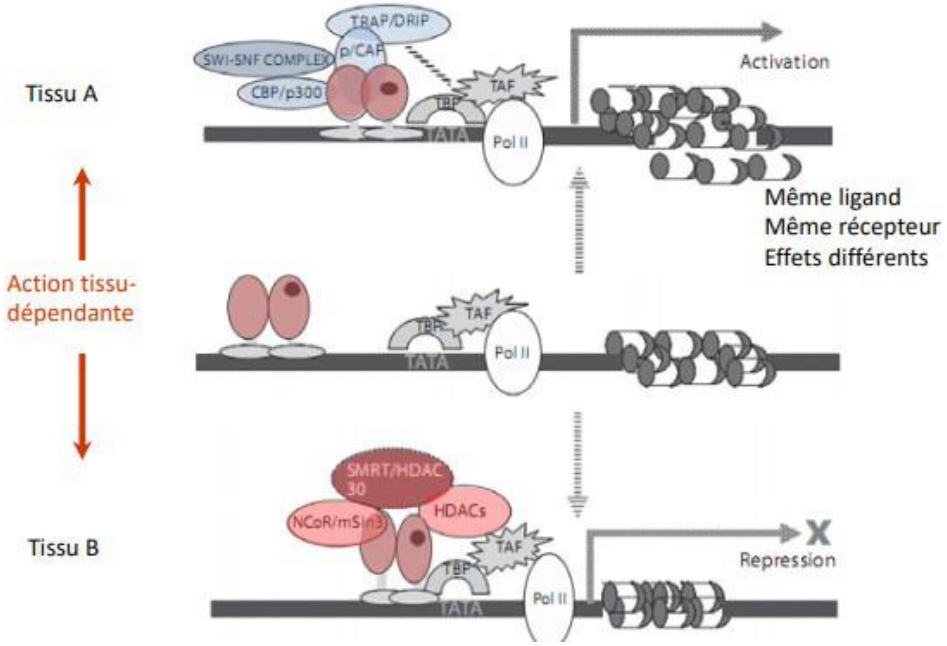

Figure 4 : le rôle des cofacteurs dans le processus de transcription (6).

Le système endocrinien comprend également les protéines de transport des hormones dans le sang, les enzymes impliquées dans la synthèse, l'activation et l'inactivation des hormones, les transporteurs membranaires permettant l'entrée des hormones dans les cellules cibles et les récepteurs hormonaux eux-mêmes (récepteurs membranaires, cytosoliques ou nucléaires). La perturbation du système endocrinien peut affecter négativement chacun de ces niveaux.

De nombreux mécanismes de régulation existent au sein du système endocrinien afin de maintenir un équilibre fonctionnel. Par exemple, le rétrocontrôle permet à l'hormone de réguler sa propre sécrétion. Ainsi, lorsque le taux de l'hormone dans la circulation sanguine atteint un certain seuil, elle exerce une action de rétrocontrôle négatif sur l'organe sécréteur.

3. La liaison ligand-récepteur

Le ligand est une molécule qui se fixe sur le récepteur, il peut être par exemple une hormone. La liaison se produit entre une hormone à une concentration donnée et un récepteur à une quantité donnée. Cette liaison présente plusieurs caractéristiques :

- Elle est spécifique : un seul effet est exercé. L'agoniste active le récepteur, l'antagoniste l'inhibe ;

- Elle est réversible : le ligand s'associe à son récepteur puis s'en sépare après un certain temps ;
- Elle a une capacité de fixation du ligand pour son récepteur : l'affinité. Celle-ci est caractérisée par la concentration de ligand occupant 50 % des récepteurs, aussi appelé Kd. Plus le Kd est faible, plus l'affinité augmente. Au contraire, plus le Kd est élevé, plus l'affinité est mauvaise ;
- Elle est saturable : la liaison est limitée par le nombre de récepteurs présents.

En général, les hormones n'ont pas besoin d'atteindre des concentrations élevées pour émettre des effets cellulaires importants. Même à des concentrations d'hormones faibles, on observe une production du second messager.

Un certain niveau d'hormones est nécessaire pour le développement normal du fœtus et du nourrisson. Un excès ou au contraire une insuffisance d'hormones peut entraîner des troubles. Par exemple, une carence en hormones thyroïdiennes peut entraîner des anomalies neurologiques. De même, des taux anormaux d'androgènes et d'œstrogènes peuvent engendrer des troubles du développement sexuel. Ainsi, l'exposition à des molécules exogènes perturbatrices endocriniennes, capables d'imiter ou d'inhiber les hormones naturelles, peuvent avoir de lourdes conséquences pathologiques.

Le système endocrinien joue un rôle important au cours de la différenciation sexuelle. Chaque embryon a le potentiel de devenir une femme ou un homme selon la présence ou l'absence du gène SRY sur le chromosome Y. Ce gène, s'il est présent, permet de fabriquer la testostérone. La testostérone est une hormone androgène. En l'absence du gène SRY et en présence de deux chromosomes X, la gonade se différencie en ovaire (par absence d'androgènes).

Dès lors, les androgènes sont essentiels pour la différenciation sexuelle masculine, le développement pubertaire, la spermatogenèse et le maintien des caractères sexuels secondaires de l'adulte (7). Elle permet notamment la différenciation des gonades en testicules et une distance ano-génitale longue. Cette distance est plus courte chez les femmes. Une perturbation de l'action de ces hormones pendant la grossesse entraîne des troubles de la reproduction masculine, comme le syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT) longuement étudié par le professeur Niels Skakkebaek (2).

B. Qu’est ce qu’un perturbateur endocrinien

1. Définition

Le concept de perturbateurs endocriniens a tardé à faire l'objet d'une définition consensuelle.

Une première définition est d’abord énoncée en 1996 lors du colloque de Weybridge organisé par la Commission européenne, l'Organisation pour la coopération et le développement économique (OCDE), l'OMS et l'industrie chimique européenne. Un perturbateur endocrinien est alors défini comme “une substance étrangère à l’organisme qui produit des effets délétères sur l’organisme ou sa descendance à la suite d’une modification de la fonction hormonale” (8).

En 2002, l’OMS retient une définition officielle “Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène qui altère les fonctions du système endocrinien et par conséquent entraîne des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou de ses (sous-) populations.” (3)

En d’autres termes, les perturbateurs endocriniens sont des substances qui dérèglent le fonctionnement hormonal des organismes vivants et peuvent ainsi entraîner des effets néfastes sur la santé et sur l’environnement. Deux exigences sont nécessaires pour qu'une substance soit définie comme un perturbateur endocrinien, d’une part la démonstration d'un effet nocif sur l’organisme et d’autre part un mode d'action de perturbation endocrinienne.

C’est cette définition de l’OMS que la Commission européenne finit par adopter tardivement en juin 2016 après avoir été condamnée par la Cour de justice de l’Union Européenne en 2013 pour manquement à ses obligations dans l'encadrement des perturbateurs endocriniens. Les acteurs industriels avaient remis en question la qualité des études scientifiques menées par le professeur de toxicologie Kortenkamp mandaté par la Commission afin de semer le doute et retarder la mise en place de critères de définition.

2. Historique

Au milieu du XXème siècle, nous sommes en pleine expansion de l’industrie chimique. Les molécules de synthèse nous accompagnent partout et tout le temps. Alimentation industrielle, produits d’hygiène, objets du quotidien, autant de domaines où la

pollution chimique s'infiltre. La multiplication de ces substances chimiques est la conséquence de la modernisation de la société. Société qui voit également apparaître une épidémie de maladies chroniques.

Des observations de la faune sauvage ont permis de mettre en évidence un lien entre des anomalies du monde sauvage et les polluants industriels de l'environnement. En effet, en 1962, la biologiste Rachel Carson dénonce dans son ouvrage *A silent spring* (9) (le printemps silencieux) l'effet des pesticides sur la santé des animaux. Elle fait le lien entre l'exposition à ces produits chimiques et le déclin de la population. Par exemple, elle dénonce l'utilisation massive du DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) sur la destruction des écosystèmes de la planète.

Le DDT est un insecticide utilisé massivement à cette époque aux Etats-Unis pour l'agriculture et pollue les grands lacs américains (1). Cette pollution contamine les oiseaux et les poissons. Rachel Carson observe notamment une diminution de la population de l'aigle pygargue à tête blanche en raison de troubles de la reproduction (retard de reproduction, œufs friables, perte d'intérêt). Il semblerait que le DDT ainsi que son métabolite le DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène) entraînent la diminution du taux circulant de l'hormone sexuelle l'oestradiol chez les oiseaux (10).

Ce produit a été interdit aux Etats-Unis en 1972. La figure suivante illustre que l'interdiction de l'utilisation du DDT a permis à cette population d'aigles de recouvrer leurs capacités de reproduction.

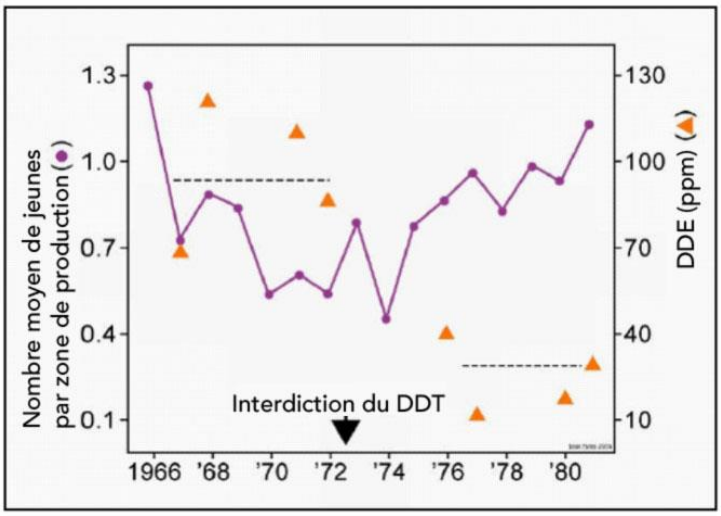

Figure 5 : Reproduction moyenne du pygargue à tête blanche aux États-Unis de 1966 à 1981 (11).

En 1980, les alligators du lac Apopka en Floride ont été exposés au dicofol, au DDT et à ses métabolites (DDD et DDE), un ensemble de pesticides organochlorés (12). L'équipe de Louis Guillette, de l'université de Floride a observé dans ce lac une diminution du nombre d'alligators, une augmentation du nombre de mâles avec des phallus anormalement petits et diverses anomalies testiculaires. Le DDE est retrouvé à des concentrations plus élevées dans le sang des alligators de ce lac que dans celui des animaux des lacs voisins et également en concentration plus importante dans les œufs (8). Or le DDE exerce des activités oestrogénique et anti androgénique qui perturbent le système endocrinien des spécimens du lac et ont entraîné les anomalies observées (8).

Théodora Colborn, une autre pionnière dans le domaine, est reconnue pour ses travaux précurseurs sur les effets des produits chimiques sur la santé. Elle est pharmacienne de profession puis a passé une thèse de zoologie, elle est également responsable scientifique du WWF (World Wild Fund) où elle coordonne un programme sur les grands lacs américains. Du 26 au 28 juillet 1991, Théodora Colborn réunit vingt et un scientifiques à Wingspread, une petite ville du Wisconsin aux Etats Unis. L'objectif de la conférence de Wingspread est de comprendre le lien entre les perturbations de la santé humaine et celles de la santé de la faune sauvage (baisse de fertilité, diminution des éclosions, malformations, féminisation des mâles). A la fin des ces discussions émerge un nouveau concept, “les perturbateurs endocriniens” ou “*endocrine disruptors*”. D'après leur déclaration commune, “Nous savons avec certitude qu’un grand nombre de produits chimiques de synthèse libérés dans la nature, ainsi que quelques composés naturels, sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris celui de l'homme. Les conséquences de tels dérèglements peuvent être graves, en raison du rôle de premier plan que les hormones jouent dans le développement de l’organisme”[1]. Selon les scientifiques de Wingspread, dès 1991, il y a urgence à agir.

Quelques années suivantes, Théodora Colborn développe le concept de perturbateur endocrinien dans son livre *Our Stolen Future*, (L’homme en voie de disparition) (13) en 1996.

Enfin, pour citer un dernier exemple d’exposition mais chez l’homme, le distilbène (DES) est un œstrogène de synthèse. Il a été découvert en 1938 par un médecin anglais Charles Dodds et fait son apparition en France en 1940 (14). Il est alors largement prescrit

[1]*Our Stolen Future*, Théodora Colborn, 1996.

aux femmes enceintes pour prévenir les avortements spontanés. Il est considéré comme une pilule miracle pour éviter les fausses couches par un apport d'œstrogènes. En 1970, Arthur L Herbst observe des cas d'adénocarcinome du vagin chez les jeunes femmes exposées in utero au distilbène. Il fait alors le lien entre l'exposition du fœtus à ce médicament et l'altération des organes reproducteurs telle que des anomalies des organes génitaux, une hypofertilité et un risque augmenté de cancers génitaux (15). En ce qui concerne la toxicocinétique du DES, ce produit est rapidement éliminé par l'organisme. Néanmoins, bien que le DES ait disparu de l'organisme, il peut tout de même produire des effets nocifs sur la population exposée longtemps après son élimination (1). Le DES est alors interdit dans le cadre de la grossesse depuis 1971 aux Etats-Unis et depuis 1977 en France (16). On estime qu'il a été utilisé par 200 000 femmes enceintes en France, et le nombre d'enfants nés de ces grossesses est d'environ 160 000. Le DES est devenu l'un des premiers exemples de toxique transplacentaire chez l'homme (17). L'exposition prénatale à cette molécule peut engendrer des maladies chez le fœtus mais également à l'âge adulte, et sur plusieurs générations. A la suite de cette contamination massive, l'association Hhorages (Halte aux hormones artificielles pour les grossesses) a été créée en 2002 par des familles d'enfants DES.

En conclusion, les observations ci-dessus démontrent que la contamination d'une population par un composé œstrogénique a le potentiel de modifier considérablement le développement sexuel embryonnaire et ainsi de conduire à la disparition des espèces.

3. Origines des perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens sont d'origine naturelle ou le plus souvent anthropique. En effet, on les retrouve dans beaucoup d'objets du quotidien.

"D'après le rapport de l'OMS-PNUE (8), environ 800 substances chimiques ont des propriétés perturbatrices endocriniennes avérées ou suspectées"[2]. Ces substances chimiques peuvent avoir diverses origines :

- Les substances chimiques produites pour leurs propriétés de modification hormonale comme par exemple les hormones de synthèse utilisées dans les pilules contraceptives ou dans les traitements de stérilité, les traitements de la ménopause ou certains additifs alimentaires pour les animaux ;

[2] D'après le dossier thématique *Que sont les perturbateurs endocriniens* de Santé Publique France, 2019.

- Les substances chimiques de synthèse sans effet hormonal recherché. Par exemple, les plastifiants (bisphénol A, phtalates), les revêtements (perfluorés), les pesticides (organochlorés, fongicides, herbicides), les retardateurs de flammes (PBDE), les conservateurs (parabènes) et certains médicaments (distilbène) ;

- Les produits émis par les combustions de déchets industriels ou domestiques incomplètes provenant des incinérateurs, de l'industrie métallurgique et sidérurgique et par la pratique de l'écobuage des végétaux (dioxines, furanes, PCB) ;

- Les composés naturels comme les phytoestrogènes. Ce sont des molécules issues du monde végétal (isoflavones, isoflavanes, stilbènes, coumestanes, flavanones, chalcones et lignanes). On les retrouve dans différentes plantes comme le soja et ses dérivés, les haricots, les pois chiches, les lentilles, le houblon, le trèfle, la réglisse, la luzerne, les graines de lin, de tournesol et de sésame, etc. Les phytoestrogènes ont des propriétés oestrogéniques et sont capables de se lier aux récepteurs des œstrogènes. Leur structure chimique après métabolisation présente des similitudes avec celle de l'oestradiol (18).

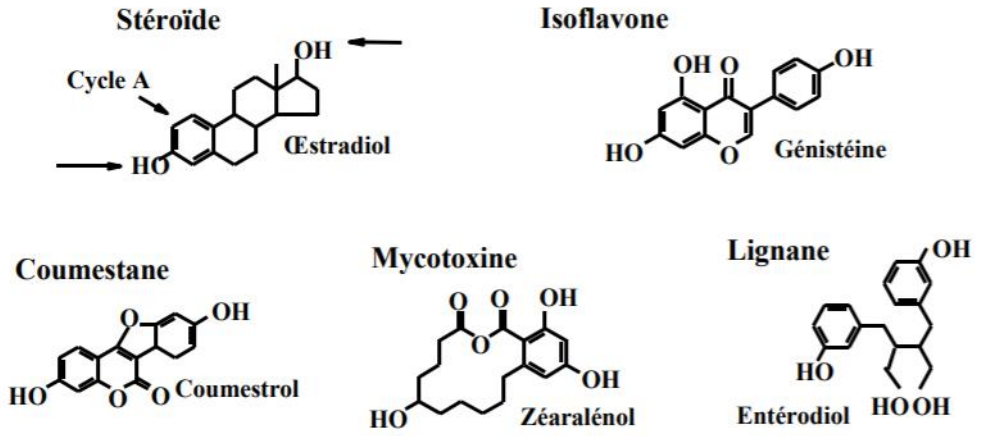

Figure 6 : Molécules naturelles à activité oestrogénique reconnue (19).

4. Caractéristiques

Les PE sont présents partout dans l'environnement. Ces substances sont retrouvées dans l'eau, l'air, les sols et donc l'alimentation. L'exposition de la population générale, peut se faire par les différentes voies : orale, inhalée, cutanée.

De plus, ces substances sont en grande majorité lipophiles et persistantes. En effet, leur biodégradation est très lente et leur effet rémanent peut être responsable d'un niveau de contamination faible mais permanent dans l'environnement. Par ailleurs, elles sont bioamplifiées le long de la chaîne alimentaire, c'est-à-dire que les concentrations de ces substances augmentent à chaque étape de la chaîne alimentaire, et on observe donc un effet d'amplification, avec des concentrations plus importantes chez les prédateurs en bout de chaîne.

Leur caractère lipophile contribue également à une absorption facile par diffusion simple et favorise ainsi la contamination. Cette lipophilie va conduire à une accumulation notamment dans les graisses. Si un individu maigrit vite, la graisse va libérer les polluants dans la circulation sanguine.

De même, le passage de la barrière placentaire est possible du fait de la lipophilie. Lors de dosage chez l'homme, on retrouve notamment ces substances dans le sang de cordon ou le liquide amniotique et plus de 80 % de ces substances se retrouvent dans le lait maternel favorisant l'exposition du nouveau-né.

Voici en résumé, quelques caractéristiques concernant les PE :

- Produits persistants dans les milieux biologiques ;
- Capacité de stockage dans le tissu adipeux ;
- Accumulation tout au long de la vie ;
- Capacité de passage à travers le placenta chez la femme enceinte entrainant une exposition du fœtus ;
- Excrétion dans le lait maternel entraînant une exposition du nouveau-né.

5. Mode d'action

Comme indiqué ci-dessus, le système endocrinien est complexe et impacte de nombreuses fonctions de l'organisme. De plus, les molécules qui parviennent à perturber son fonctionnement peuvent intervenir de différentes façons.

Les PE peuvent agir directement, via une interaction avec les récepteurs, en prenant la place de l'hormone naturelle. Dans ce cas, selon ses propriétés, ils peuvent provoquer différents effets dits agonistes ou antagonistes :

- Effet agoniste ou effet mimétique : le PE mime l'action de l'hormone naturelle. Il active le récepteur et provoque une réponse hormonale à un moment inapproprié (par exemple, l'effet *oestrogen-like*) ;
- Effet antagoniste ou effet de blocage: le PE se lie au récepteur mais ne l'active pas et empêche l'hormone naturelle de se fixer car il y a une saturation des sites de fixation ; ceci enraye la transmission du signal hormonal (par exemple, dans l'action anti-androgénique) (11).

Les PE peuvent interagir au niveau de différents récepteurs hormonaux selon la nature de l'hormone en jeu, rendant leur mécanisme d'action complexe :

- Les récepteurs membranaires et les voies de signalisation intracellulaires des hormones peptidiques ;
- Les récepteurs nucléaires et les facteurs de transcription pour les hormones à ligands nucléaires, perturbant ainsi la liaison des ligands naturels. Il s'agit du mécanisme le plus fréquent ;
- L'aromatase, une cible bien connue des PE. C'est l'enzyme clé de la synthèse de l'oestradiol à partir de la testostérone.

Ainsi, les PE ciblent les récepteurs hormonaux nucléaires (les récepteurs aux oestrogènes (ER), les récepteurs aux androgènes (AR), les récepteurs à la progestérone (PR), les récepteurs thyroïdiens (TR), les récepteurs hormonaux non nucléaires (à savoir les récepteurs membranaires des oestrogènes (Ers)), les récepteurs aux neurotransmetteurs (récepteurs à la dopamine, à la sérotonine, à la noradrénaline), les récepteurs orphelins comme le récepteur de l'hydrocarbure aryle (AhR) et les voies enzymatiques impliquées dans le métabolisme des hormones (12).

Les PE peuvent ainsi agir sur l'expression de gènes essentiels pour le développement ou participer aux modifications épigénétiques du génome, par exemple via des mécanismes de méthylation des gènes ou d'acétylation des histones (14).

Les PE peuvent agir également indirectement, en interférant dans toutes les étapes de vie d'une hormone. Ils peuvent modifier la production, le stockage, le transport, la régulation ou encore l'élimination des hormones naturelles (10). On parle de modulateurs.

6. Changement de paradigme des perturbateurs endocriniens

Au 16ème siècle, le paradigme classique de la toxicologie repose sur la théorie de Paracelse, un médecin suisse, selon laquelle "rien n'est poison, tout est poison : seule la dose fait le poison" (15).

Selon ce principe, toute substance peut devenir nocive si elle est prise en grande quantité. On observe alors une relation linéaire entre la dose et l'effet. Plus la dose augmente, plus l'effet sera important. Ce principe est utilisé pour définir les normes toxicologiques d'évaluation des substances chimiques.

Il existe différents indicateurs de la toxicité d'une substance :

- DL50 (Dose Létale 50) : dose qui entraîne la mort de 50% de l'échantillon exposé ;
- NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) : dose à partir de laquelle aucun effet n'est observé ;
- DJA (Dose Journalière Admissible) : dose obtenue après avoir appliqué un facteur de sécurité de 100 sur la dose NOAEL. C'est le résultat d'une double précaution appliquant (i) un facteur de 10 pour tenir compte des différences entre l'animal et l'homme et (ii) un second facteur de 10 pour tenir compte de la variabilité de sensibilité entre les différents individus (8).

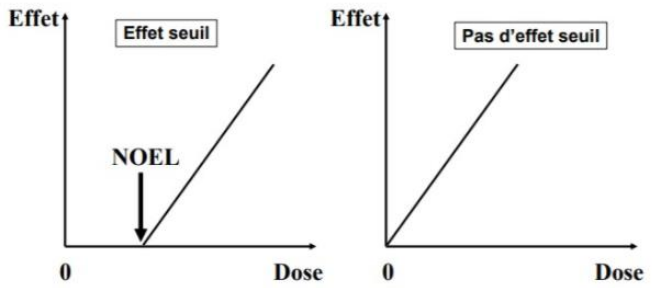

Figure 7 : Courbes dose-effet (16).

Les PE sont des substances chimiques originales avec des modes d'action particuliers. Dans l'Appel de Prague de 2005 (17) signé par près de 200 experts internationaux de diverses disciplines, les scientifiques ont remis en cause la théorie de Paracelse. Ils optent pour un nouveau paradigme des PE.

Dans un rapport de 2009, l'Endocrine Society énonce ces cinq différents modes d'action (20), (21) :

1. La période d'exposition fait le poison : cela signifie que certaines périodes de la vie comme la gestation, la petite enfance et la puberté sont plus vulnérables face à ces substances. Ainsi, "la dose fait le poison" devient "la période fait le poison";
2. La relation dose-effet n'est pas linéaire : les effets peuvent être plus importants à faible dose qu'à forte dose. On parle de courbe non monotonique en U ou en U inversé ; c'est-à-dire par exemple dans le cas d'une réponse en U, on peut avoir un effet toxique aussi important à très forte dose qu'à très faible dose ;
3. L'effet est différé : il peut exister un long temps d'attente entre l'exposition au PE et l'effet observé sur l'organisme ;
4. L'effet est cocktail : l'organisme est exposé à une multitude de substances dans l'environnement qui peuvent interagir entre elles ; elles provoquent alors un effet nocif sachant qu'individuellement aucun effet n'aurait été observé ;
5. L'effet est transgénérationnel : lorsqu'une femme enceinte est exposée, son foetus l'est aussi. On peut alors observer un impact sur le bébé pendant son enfance ou à l'âge adulte mais également sur sa descendance. L'exposition a un impact sur plusieurs générations (12).

Dès lors, ces nouveaux modes d'action des PE rendent les étapes de Gestion des Risques qui leur sont associées plus complexes. L'être vivant se retrouve sans cesse exposé à des molécules PE qui sont omniprésentes dans son quotidien. Cela se produit par différentes voies, à faible dose et tout au long de sa vie. Il faut regarder l'être humain dans son intégralité, avec l'environnement qui l'entoure pendant de longues années, les diverses substances qui se mélangent et qui provoquent de multiples effets (4).

a) Effet à faible dose

L'évaluation de la sécurité des substances chimiques mises sur le marché repose sur un élément précis, le seuil. C'est à dire qu'au-dessous d'une certaine concentration de substance nous n'observons pas d'effet. L'effet augmente linéairement en fonction de la dose.

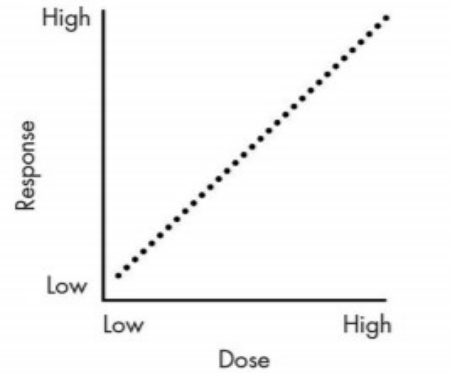

Figure 8 : Courbe dose-effet linéaire (22).

Cependant, en 2001, le NTP (Programme National de Toxicologie des États Unis) apporte des preuves sur les effets à faible dose du DES sur la taille de la prostate, de la génistéine sur le dimorphisme sexuel du cerveau et du méthoxychlore sur le système immunitaire (22). On entend faible dose, les doses correspondantes à des expositions humaines typiques ou les doses inférieures aux doses utilisées dans les tests standards de toxicologie. Autrement dit, la plupart des PE sont susceptibles d'avoir des effets à faible dose. La relation entre la dose de ces substances et l'effet produit n'est pas linéaire. Et l'effet peut même être plus fort à faible dose qu'à dose élevée. Par ailleurs, de nombreuses études ont démontré la capacité des substances PE à produire des effets à faible dose. Dès lors, la notion de seuil devient inutile et inappropriée pour réglementer des substances perturbatrices endocriniennes.

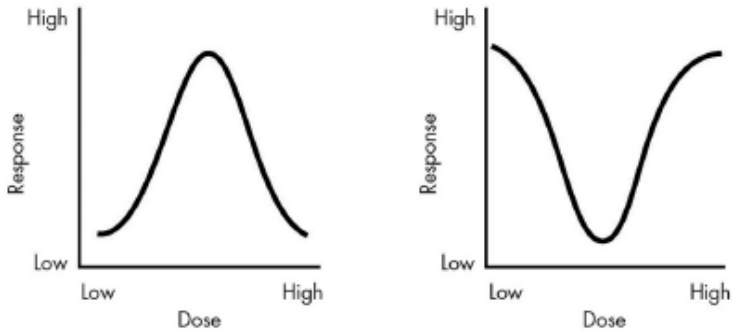

Figure 9 : Courbes dose-effet non monotones (22).

Par exemple, dans une étude sur des cellules testiculaires JKT1 (23), la prolifération cellulaire semble stimulée par le bisphénol A (BPA). Cependant la courbe dose-réponse est en U inversé. Une concentration faible (par exemple de 10^{-9} mol/L) induit une prolifération cellulaire d'un peu plus de 30%. Prolifération plus importante qu'à une concentration de 10^{-5}mol/L où elle est d'un peu moins de 20% de prolifération.

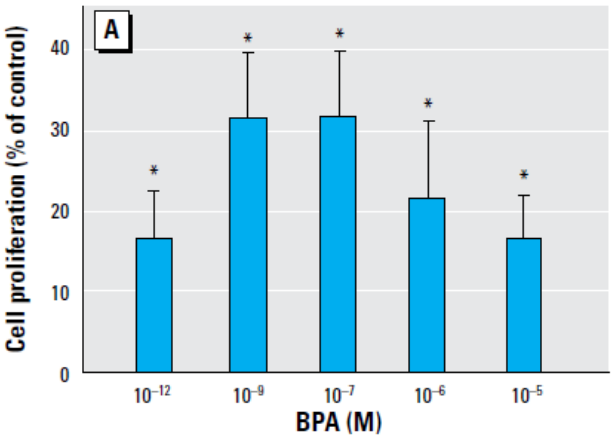

Figure 10 : Prolifération cellulaire en fonction de la concentration en BPA (23).

Autre exemple dans une étude sur des agneaux exposés aux PBDE (du BDE47 dans l'étude) pendant la vie fœtale (24). Il s'agit d'un composé polybromé utilisé comme retardateur de flamme retrouvé dans le mobilier, les textiles ou le matériel électronique pour empêcher la propagation du feu. L'auteur conclut en expliquant "que l'exposition prénatale aux PBDE à faible dose entraîne un stockage des PBDE dans la graisse de la progéniture et peut affecter le métabolisme thyroïdien chez le fœtus en développement"[3].

b) Effet cocktail

Dans le rapport de 2011 sur les perturbateurs endocriniens, nous apprenons que "nos concitoyens ne sont pas exposés à un seul produit mais à une multitude, à des doses plus ou moins fortes, de manière chronique." (8)

On appelle effet cocktail, les interactions qui se produisent entre les différentes substances chimiques auxquelles le corps est exposé. Les substances, individuellement, ne produisent pas d'effet. Mais dans un mélange, les mêmes substances aux mêmes concentrations peuvent en induire dès lors qu'elles sont ensemble dans l'organisme. Et on

[3] Thyroid Disruption by Low-Dose BDE-47 in Prenatally Exposed Lambs, Abdelouahab et al., 2009.

remarque que notre environnement correspond tout à fait à ce genre de mélange. Ainsi en ce qui concerne les PE, on ne peut pas juste prendre en compte la substance toute seule. Il apparaît important de pouvoir évaluer les effets des mélanges. Cependant, l'évaluation des risques est généralement effectuée sur des produits chimiques individuels.

L'effet cocktail a été observé dans une étude sur les rats (7). Ils ont été exposés à des mélanges binaires de substances à des doses qui individuellement ne présentent aucun effet. Les mélanges binaires comprenaient des phtalates (DBP et BBP), vinclozoline, procymidone, linuron et une dioxine. Et tout mélange binaire avait conduit à 50% de malformations chez les mâles exposés. Or, chaque produit en lui-même n'aurait pas induit de malformations.

Dans une autre étude (25), au total 30 produits chimiques ont été combinés. Des pesticides, du bisphénol A, des parabènes, des perfluorés, des phtalates, des filtres anti UV, des retardateurs de flammes, des antioxydants.... Ce sont toutes des substances anti androgéniques présentes dans notre environnement. Ils ont observé que chacune de ces substances entraînent une faible inhibition de la DHT (dihydrotestostérone) allant de 1 à 20% d'inhibition. La DHT est le métabolite actif de la testostérone. Or le mélange des 30 produits chimiques entraîne une inhibition complète de la DHT. Il semblerait que les effets de ces substances soient cumulatifs. Cette expérience prouve ainsi qu'un grand nombre de produits chimiques antagonistes des récepteurs androgéniques AR peuvent agir conjointement au niveau des récepteurs lorsqu'ils sont présents même à très faible concentration.

De plus, depuis 2009, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) mène un projet sur l'effet cocktail des pesticides, le projet Périclès (26). Son objectif est de développer des méthodes afin de déterminer les principaux mélanges de polluants auxquels la population française est exposée par son alimentation. Le projet permet également d'envisager les potentiels effets de ces mélanges de substances. A partir de l'évaluation de l'exposition de la population, sept mélanges de pesticides ont été identifiés. Le programme montre que les effets toxiques observés sur les cellules humaines ne sont pas facilement prévisibles en fonction du potentiel toxique de chaque composé ; des études supplémentaires devraient être menées (27).

c) Période de vulnérabilité

Dans le paragraphe sur les modes d'action, nous avons commencé à aborder la notion expliquant que "la période fait le poison". En effet, la sensibilité aux substances PE peut varier au cours de la vie. Les périodes les plus fragiles sont le développement de l'embryon et du fœtus pendant une grossesse, la période de la petite enfance (les trois premières années de vie) et la période pré pubertaire (28). Ce sont les phases pendant lesquelles les tissus et les organes sont en cours de développement et on a vu que les hormones y étaient indispensables. On parle de "fenêtres d'exposition" ou de "périodes de vulnérabilité". Il est alors important de se protéger en mettant en place des moyens de prévention de l'exposition aux substances toxiques dont les PE font partie. Autrement dit, l'exposition d'un adulte ou d'un nourrisson n'aura pas du tout les mêmes conséquences.

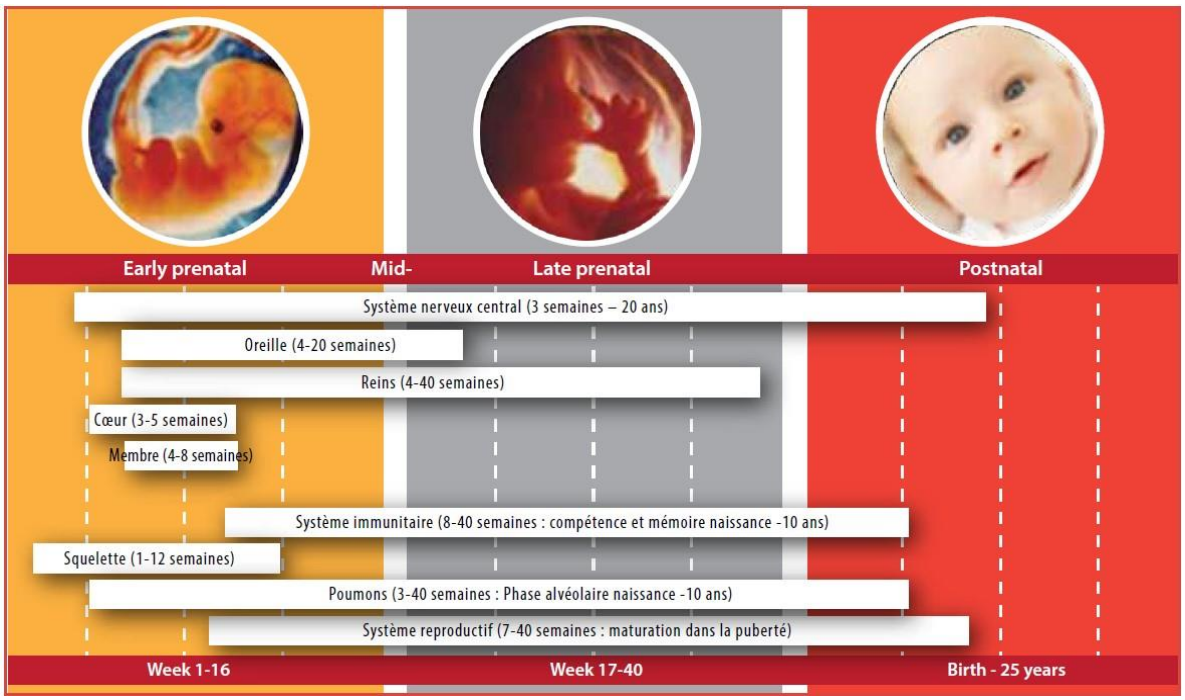

Figure 11 : Fenêtres de développement (3).

Par exemple, dans l'organisme de la femme enceinte, il y a une fenêtre de temps où le foetus doit être exposé à des androgènes. Dans le cas contraire, il peut développer des troubles au niveau de la terminaison du canal de l'urètre qui ne se fera pas au bon endroit (29). De ce fait, on comprend l'importance qu'une grossesse puisse se poursuivre sans être exposé aux substances chimiques.

d) Effet retardé

Lorsque l'exposition pendant la grossesse a un impact sur le développement d'une maladie à l'âge adulte, on parle alors d'effet retardé (9). L'effet sur l'organisme se produit longtemps après la fin de l'exposition et ne se produit que si cette exposition a eu lieu à ce moment précieux de la grossesse.

Entre les années 1959 et 1967, des données ont été rassemblées sur environ 20 000 grossesses survenues dans l'hôpital de la Kaiser Foundation d'Oakland, en Californie, ainsi que sur le suivi des enfants jusqu'à l'adolescence. Il s'agit de la cohorte CHDS *(Child Health and Development Study*). Ces données ont permis à Barbara Cohn d'établir un lien entre l'exposition au DDT pendant la grossesse et le développement de cancers à l'âge adulte (30), (31). Dans ces études on observe une augmentation du taux de cancer du sein et de cancer des testicules chez la progéniture.

e) Effet transgénérationnel

Quand un organisme est exposé in utero à un PE, on peut observer le développement d'effets néfastes lors de son enfance ou à l'âge adulte. Cependant le PE touche également sa descendance, bien qu'elle n'y soit pas elle-même directement exposée. Il s'agit de l'effet transgénérationnel. L'exposition va ainsi avoir un impact sur plusieurs générations.

L'Endocrine Society estime que l'effet transgénérationnel des PE implique les cellules de la lignée germinale (32). Pour pouvoir être transmis aux générations successives, certains PE seraient capables de produire soit des modifications épigénétiques (cf section "Modifications épigénétiques") moléculaires au niveau des cellules de la lignée germinale, soit une altération chromosomique.

Le DES est un parfait exemple de cet effet transgénérationnel. Dans une étude faite à partir de la cohorte Hhorages, des chercheurs étudient la prévalence de l'hypospadias chez les petits-fils de femmes traitées et non traitées au DES (33). Cette étude met en évidence une prévalence élevée à la troisième génération chez les garçons nés de filles DES avec un taux de malformations génitales de 8,2%. Les auteurs suggèrent que le DES serait responsable de lésions des cellules germinales du fœtus entraînant les effets transgénérationnels. Les auteurs concluent que "L'exposition de la mère enceinte au DES au moment de la détermination du sexe du fœtus semble être suffisante pour modifier la reméthylation de la lignée germinale

chez le fœtus de sexe masculin et reprogrammer de manière permanente le schéma imprimé de méthylation de l'ADN”[4].

De même, en 2005, Michael Skinner et son équipe mettent en évidence l’effet transgénérationnel en prenant comme exemple la vinclozoline (34). La vinclozoline était utilisée comme pesticide dans le milieu viticole. Elle est aujourd'hui interdite en France pour ses propriétés anti-androgènes. Dans cette étude, seule la mère gestante d'origine (F0) de la génération (F1) a été exposée à un perturbateur endocrinien. Un groupe témoin a été constitué et les générations (F1) à (F4) ont été étudiées. Dans les résultats de l’étude, pour les générations provenant de la mère exposée, on constate une augmentation de l'apoptose des cellules spermatogènes, une réduction du taux de spermatozoïdes et une réduction de leur mobilité. Ils démontrent que, “Par conséquent, la vinclozoline induit des défauts transgénérationnels de la capacité spermatogène et de la viabilité des spermatozoïdes”[5].

f) Mécanisme du double choc

Un premier choc pendant le développement in utéro (par exemple une exposition au BPA) favorise l’impact d’un second choc (une augmentation physiologique des œstrogènes avec l'âge) à l'âge adulte. Dans une étude publiée en 2014 (35), les auteurs décrivent comment l’exposition au BPA pendant le développement du fœtus peut modifier le devenir des cellules à l'âge adulte sous l’effet des œstrogènes. Ils prennent comme exemple un tissu de cellules souches prostatiques de souris. Ils démontrent qu’une exposition environnementale à faible dose à un composé oestrogénique comme le BPA modifie les cellules souches ; celles-ci sont rendues plus sensibles à l’action ultérieure des œstrogènes et plus susceptibles de développer un cancer de la prostate. Ainsi d'après l'étude, ces expositions augmentent la carcinogénèse du tissu prostatique.

[4] Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study, Kalfa et al., 2011.
[5] Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors and Male Fertility, Anway et al., 2005.

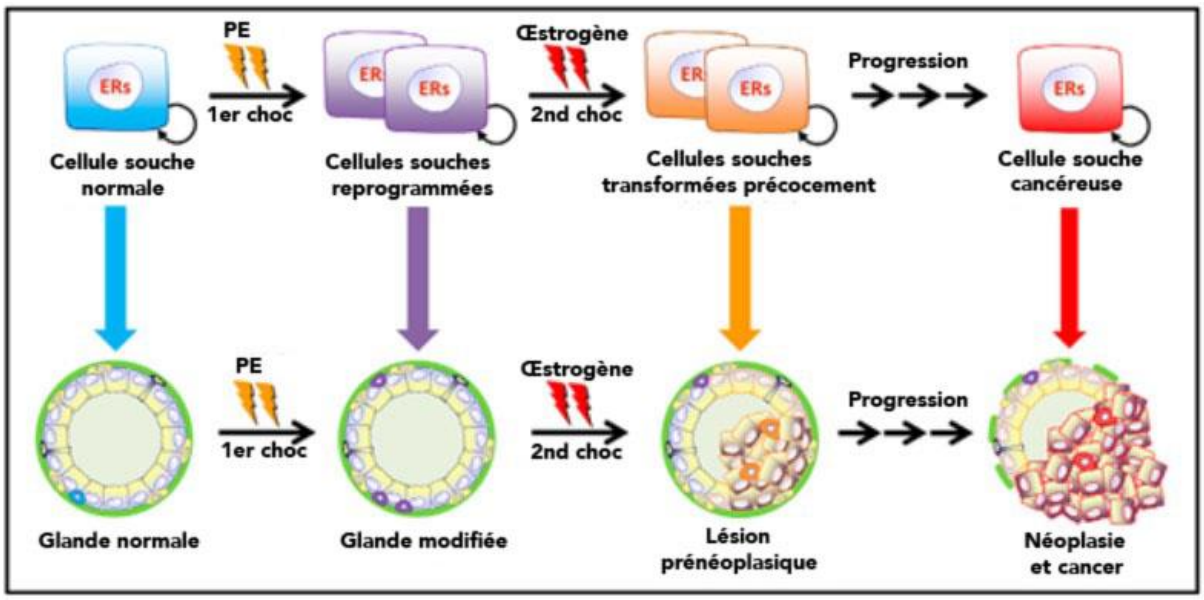

Figure 12 : Actions des composés œstrogéniques sur les cellules souches de la prostate et développement de cancers (36).

Dans la figure 12, on observe que l'exposition à un PE oestrogénique pendant le développement augmente le nombre de cellules souches reprogrammées produisant une glande modifiée (36). Puis, la possibilité d'être soumis à d'autres expositions aux œstrogènes au fil du temps, peut entraîner des lésions prénéoplasiques qui peuvent évoluer vers un cancer.

7. DOHaD

Dans les années 1980, une nouvelle approche des origines fœtales des maladies de l'adulte apparaît. Ce concept a ensuite évolué vers celui des origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD), *Developmental Origins of Health and Disease* (37).

Ainsi, Pascale Chavatte-Palmer et ses co-auteurs (38) expliquent dans leur article que "La programmation du phénotype d'un individu commence dès la fécondation et se poursuit pendant au moins 1000 jours, c'est-à-dire jusqu'aux deux ans de l'enfant [...]"[6]. Dès lors, tout événement (par exemple une exposition aux PE) depuis la fécondation jusqu'aux deux ans de l'enfant, joue un rôle capital sur le bon état de santé du futur adulte.

Une autre période joue aussi un rôle important, la gamétogenèse. Il s'agit de la période de formation des gamètes pendant la vie fœtale des parents, soit pendant la grossesse

[6] DOHaD et programmation pré- et péri-conceptionnelle, Chavatte-Palmer et Al., 2016.

des grands parents. Ainsi, la période des 1000 jours (cf section “1000 jours pour la santé”) s’étend à l’environnement des grands parents lors de la conception et durant la grossesse (39). L'origine de développement des maladies dépend des 1000 jours d’une part, mais également de l’environnement des grands parents au moment de la mise en place de la grossesse. On comprend ainsi l'importance de la notion de transmission intergénérationnelle des stress environnementaux, dont font partie les PE, subis pendant la grossesse et la petite enfance.

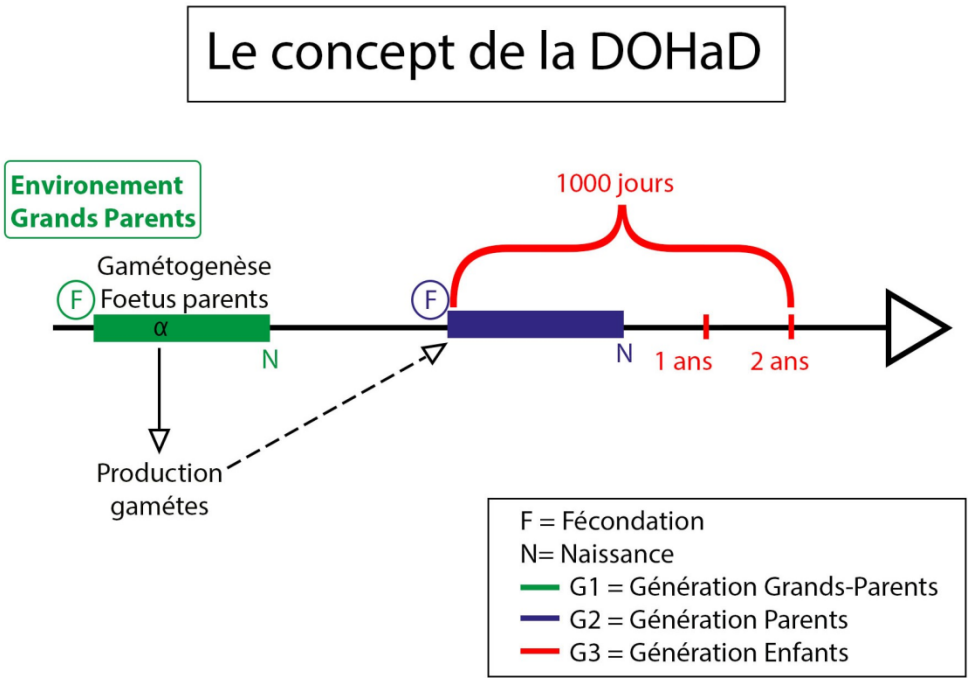

Figure 13 : Le concept de la DOHaD (40).

En 2003, une société internationale DOHaD a été fondée. Elle regroupe divers scientifiques travaillant sur les origines développementales de la santé et des maladies et organise des congrès internationaux. Puis en 2012, Claudine Junien fonde la société francophone de DOHaD (41). Selon elle, “les impacts environnementaux liés à l’alimentation, au stress, aux produits chimiques, [...] peuvent affecter trois générations”[7] (39).

De ce fait, une grande partie des maladies émanent des stress environnementaux subis pendant la grossesse ou la petite enfance. Au niveau biologique, ces stress engendrent des modifications épigénétiques.

[7] Épigénétique et réponses transgénérationnelles aux impacts de l’environnement - Des faits aux lacunes, Junien, 2016.

8. Modifications épigénétiques

Le génome correspond à l'ensemble des gènes de l'individu acquis dès la conception. L'épigénome constitue la partie périphérique du génome. L'épigénétique désigne l'influence de l'environnement sur l'activité du génome sans pour autant produire des changements dans la séquence d'ADN. Il est héritable au cours des divisions cellulaires (42). Les mécanismes épigénétiques peuvent contrôler par exemple la lecture des gènes, la modulation de l'activité des gènes (actif ou inactif) et aussi l'accessibilité d'un gène dans une cellule spécifique par modification de la compaction de la chromatine.

Chacune des cellules du corps contient l'ensemble du patrimoine génétique. Bien que toutes les cellules soient composées de la même information, elles n'en font pas toutes le même usage. Ainsi les cellules n'expriment pas tous les gènes de la même façon selon les différents types cellulaires et selon le sexe ou l'âge (43).

L'environnement, suite à un événement (stress, alimentation, exposition à un PE), laisse des traces sur notre épigénome qui sont conservées longtemps après l'exposition (44). En effet, la cellule reçoit en continu toutes sortes de signaux l'informant sur son environnement pour qu'elle se spécialise ou ajuste son activité à la situation. Les traces sur l'épigénome sont des marques biochimiques apposées, soit sur la séquence d'ADN soit sur les histones (les protéines de structure de l'ADN) (43). Les histones jouent sur le degré de compaction de la chromatine.

En effet, pour parvenir à la transcription d'un gène, les séquences de nucléotides doivent être accessibles aux facteurs de transcription et aux ARN polymérases. Leur accessibilité dépend du remodelage de la chromatine. On peut rencontrer la chromatine sous différentes formes, l'euchromatine et l'hétérochromatine.

Tout d'abord, l'euchromatine est une structure d'ADN ouverte permettant aux facteurs de transcription d'accéder aux gènes. Les gènes accessibles sont alors transcrits en ARNm puis traduits en protéines.

Ensuite, au niveau de l'hétérochromatine on observe une structure très condensée inaccessible à la machinerie de transcription. Ce sont des gènes inactifs. Le remodelage de la chromatine dépend d'un complexe de remodelage et d'enzymes de modification des histones (45).

Les marques les plus caractérisées sont les groupements méthyle (CH3) sur l'ADN, ainsi que diverses modifications chimiques des histones, par exemple (43) :

- Méthylation ou désacétylation des histones : cela augmente les charges (+) des histones qui interagissent alors plus fortement avec la molécule d'ADN (chargée (-) par son groupement phosphate (PO3 -)). L'expression génique est alors inhibée ;
- Phosphorylation ou acétylation des histones : cela neutralise les charges (+) de ces protéines. L'interaction avec l'ADN diminue ainsi et permet le remodelage de la chromatine. L'expression génique est activée ;
- Méthylation de l'ADN : cette modification a généralement un effet répresseur de l'expression génique.

Les marques épigénétiques sont réversibles (43), (44), contrairement aux marques génétiques qui sont irréversibles. Toutefois, les conséquences des changements pendant la morphogenèse peuvent être irréversibles. Lors des périodes critiques de conception, grossesse, petite enfance et adolescence les modifications épigénétiques peuvent être responsables de maladies à l'âge adulte. Ces différentes périodes de vie sont particulièrement vulnérables. En effet, lors de la mise en place des tissus et organes, les marqueurs épigénétiques sont considérablement modifiés. Des perturbations épigénétiques ont donc des conséquences accentuées au moment du développement plutôt qu'à l'âge adulte où les marqueurs sont stables (46).

D'après une étude écrite par M. Susiarjo et son équipe, une exposition précoce à des doses physiologiques de PE tel que le Bisphénol A (BPA) perturbe l'expression et la méthylation des gènes. Les éventuelles modifications épigénétiques de l'embryon entraînent un développement anormal (47).

Ces modifications épigénétiques contribueraient notamment à la survenue de l'obésité en modifiant la différenciation adipocytaire, le stockage des lipides ou encore en favorisant la survenue d'une insulino-résistance via une action notamment sur RXR. On constate également un risque plus important de stéatose hépatique. Les enfants exposés in utero développeraient une obésité infantile. Certains marqueurs épigénétiques pourraient servir à diagnostiquer précocement les enfants programmés pour devenir obèse.

En conclusion, l’impact des substances PE et de l'environnement sur le développement, via des mécanismes épigénétiques, justifie la mise en place d’une politique de prévention plutôt qu’un traitement a posteriori. L’action préventive devrait porter en priorité sur la protection pendant la période des 1000 jours.

II. Molécules perturbatrices du système endocrinien et les effets sur la santé de l'Homme

Le système endocrinien est soumis à des perturbations d'origines variées dont les effets de portée et de gravité différentes affectent les individus tout au long de leur vie et même avant leur naissance. D'où l'intérêt d'une politique de prévention en ce domaine. Nous aborderons dans cette partie, les différents impacts des perturbateurs endocriniens sur la santé.

A. Familles de perturbateurs endocriniens

Les molécules présentant des propriétés PE forment un groupe très hétérogène qui s'organise en différentes familles de substances. Devant leur nombre, nous détaillerons ci-dessous les principales familles de PE. Il s'agit des phénols avec notamment le Bisphénol A (BPA), l'un des PE le plus médiatisé. Nous évoquerons également les phtalates, les parabènes, les perfluorés, les polybromés, les polluants organiques persistants (POPs) et quelques pesticides.

La figure 14 ci-dessous présente une classification de ces différentes molécules selon leur classe et leur voie d'exposition.

Origine	Classe	Molécule	Environnement domestique	Voie d'exposition
Naturelle	Phyto-estrogènes	Genestine	Plantes/épices/chaine alimentaire	Voie alimentaire
	Myco-estrogènes	Zéaralenone	Céréales	Voie alimentaire
De synthèse	Estrogènes de synthèse	DES	Thérapeutique	
		Éthinyl-estradiol	Contraception	Voie alimentaire
Polluants chimiques		Zeranol	Usage vétérinaire	Voie alimentaire
Agricoles	Pesticides	DDT/DDE	Nappes fréatiques	Voie alimentaire
	Organochlorés	Méthoxychlore Chlordane, chlordécone, etc...	Légumes/fruits	Voie alimentaire
	Organophosphorés	Chlorpyrifos	Légumes/fruits	Voie alimentaire
Industriels	Plastiques	Bisphenyls polychlorés (PCB)	Isolant électrique	Voie alimentaire
		Bisphénol A (BPA)	Plastiques, contenant, résines dentaires, PVC	Voie aérienne, cutanée et alimentaire/perfusion
		Phtalates	Plastiques	Voie alimentaire/perfusion
	Retardateurs de flamme	Bisphényls polybromés (PBB, PBDE)	Jouets, tapis, textile	Voie alimentaire, percutanée
	Solvants	Hexachlorobenzène (HCH)	Produits ménagers	Voie alimentaire/percutanée
	Conservateurs	Parabène	Cosmétiques	Voie alimentaire, percutanée
	Déchets industriels	Dioxine	Incinérateur	Voie aérienne
		Benzopyrène	Fumée/tabac	Voie aérienne
		Hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAH)		Voie aérienne
	Métaux lourds	Cadmium	Tabac	Voie aérienne

Figure 14 : Les différentes classes de PE, principales sources et voies d'exposition (48).

Sur le plan réglementaire, les substances chimiques sont encadrées dans l'Union Européenne par le règlement REACH, *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of CHemicals* (Enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques) depuis 2007. Ce règlement a pour objectif de sécuriser la fabrication et l'utilisation des substances chimiques dans l'industrie européenne (49).

Il prévoit que les substances possédant des propriétés perturbant le système endocrinien et présentant un niveau de préoccupation équivalent aux substances CMR (cancérigène, mutagène et toxique pour la reproduction), puissent être identifiées comme des substances extrêmement préoccupantes, et ainsi être inscrites sur la liste des substances soumises à autorisation (50).

1. Les phénols

Le BPA est une substance chimique de synthèse appartenant à la famille des phénols. En 1936, elle est d'abord testée comme hormone de synthèse en concurrence avec le distilbène. Ensuite, à partir des années 1950, le BPA est de plus en plus largement utilisé car il entre dans la composition de matières plastiques comme le polycarbonate (un polymère de BPA) et dans les résines polyépoxydes (51).

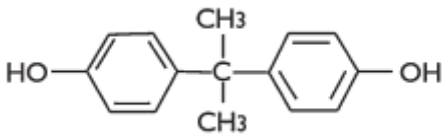

Figure 15 : Structure chimique du BPA (48).

Le BPA possède une activité œstrogèno-mimétique par sa capacité à se lier aux récepteurs œstrogèniques α et β (ERα et ERβ). Il a également des effets anti androgéniques. C'est un agoniste faible des oestrogènes qui possède une plus faible affinité pour le récepteur par rapport au 17β-oestradiol (ligand naturel). Cependant, des synergies d'action entre récepteurs nucléaires (récepteurs ERα, Erβ et AR) pourraient expliquer des effets du BPA même à faible dose (14).

En ce qui concerne sa toxicocinétique, la demi-vie du BPA varie de 4 à 6 heures une fois absorbée par voie digestive. Il est donc rapidement éliminé dans les urines.

En 2011, l'Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance ("ELFE") a mesuré les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par certains polluants environnementaux en France. Le BPA a été quantifié chez plus de 70% des femmes de l'étude (52). Une autre enquête effectuée au Canada de 2007 à 2009 montre le BPA présent dans l'urine de 91% de la population canadienne (35). Ainsi, malgré la courte demi-vie du BPA, sa fréquence de détection reste très importante. Les auteurs en déduisent que les populations étudiées sont exposées de façon continue et généralisée.

Comme précédemment mentionné, le BPA entre dans la fabrication des polycarbonates et de certaines résines qui composent de nombreux objets du quotidien. Citons par exemple les bouteilles en plastiques, les emballages alimentaires, les biberons, le revêtement intérieur des boîtes de conserve, les amalgames dentaires. On retrouve également le BPA dans l'air, évaporé par le mobilier ou les équipements électroniques (53). Il est aussi présent dans les dispositifs médicaux comme les sondes urinaires et outils de perfusion. Ainsi un accouchement par césarienne présente une imprégnation plus forte au BPA qu'un accouchement par voie basse (54).

Dans le polycarbonate et les résines, les molécules de BPA sont reliées entre elles par des liaisons esters facilement hydrolysables. Dans les contenants alimentaires, cette réaction d'hydrolyse entraîne la libération du BPA libre dans les aliments ou boissons en contact (35). De ce fait, la source principale d'exposition au BPA est l'alimentation et sa migration s'accentue sous l'effet de la chaleur et d'utilisations répétées.

Concernant les impacts sanitaires de cette substance, nous observons des troubles de l'attention et de l'hyperactivité chez l'enfant exposé in utero. Chez l'adulte, des troubles métaboliques sont constatés comme une obésité, un syndrome métabolique et de l'hypertension. On observe également des troubles de la fertilité (2).

En France, cette molécule est interdite dans les biberons depuis l'année 2010 (55). Cette interdiction est adoptée par l'Union européenne l'année suivante. Ensuite en 2013, la réglementation française étend son interdiction aux contenants alimentaires destinés aux enfants de moins de 3 ans, puis à l'ensemble des contenants destinés à être au contact de denrées alimentaires en 2015 (56).

Suite à ces interdictions successives, de nouvelles molécules de substitution ont été développées comme les bisphénols B, F, M, S, AF, AP et BADGE. Celles-ci ont une

structure proche de celle du BPA avec potentiellement les mêmes effets œstrogéniques (57). En particulier, les bisphénols F et S ont fait l'objet de recherches qui soulignent la dangerosité de ces molécules. Ainsi les contenants alimentaires doivent être utilisés avec toutes les précautions d'usage. La mention "sans BPA" ne semble donc pas suffisante pour se préserver des nouvelles molécules de substitution dont on ne connaît pas encore l'innocuité (54).

2. Les phtalates

Les phtalates sont une famille de substances produites par estérification d'un acide phtalique avec des alcools. La figure 16 ci-dessous illustre leur structure de base où les radicaux R1 et R2 sont variables en fonction du phtalate considéré.

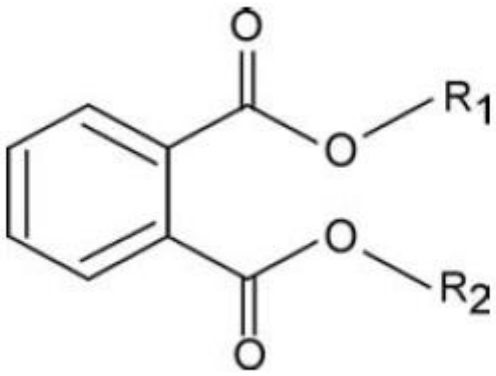

Figure 16 : Structure de base des phtalates (14).

Les produits les plus répandus sont le DEP (Diéthyl-phtalate), le DEHP (Di(2-éthyl-hexyl)-phtalate), le DBP (Dibutyl-phtalate), le DINP (Diisononyl-phtalate) et le BBP (Butylbenzyl-phtalate). La production mondiale de phtalates est de 3 millions de tonnes par an. Il sont utilisés depuis les années 1930 comme plastifiants destinés à assouplir les matériaux à base de PVC (polychlorure de vinyle). Ils entrent dans la composition de nombreux produits de consommation quotidienne.

La perturbation endocrinienne des phtalates est principalement causée par leur action sur les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR α, β et γ). Ces derniers sont des récepteurs nucléaires qui agissent comme des facteurs de transcription. Il est intéressant de noter que les différents phtalates n'exercent pas tous les mêmes interactions avec les récepteurs nucléaires. Ainsi, le MEHP est préférentiellement actif sur PPAR γ mais n'interagit pas avec les récepteurs ER. A l'inverse, le BBP et le DBP sont actifs sur ER et interagissent peu avec PPAR γ (14).

Ces molécules ne sont pas bioaccumulables. En d'autres termes, les phtalates n'ont pas la capacité de s'accumuler dans l'organisme. En effet, leur demi-vie plasmatique varie de 8 à 48 heures selon le phtalate (58). Cependant, l'exposition de l'organisme aux phtalates est continue du fait de la grande diversité de sources de contamination. Certains phtalates sont retrouvés dans les urines, le sang, le liquide séminal, le lait maternel, le liquide amniotique et le sang du cordon (59).

Certains produits du quotidien contiennent des phtalates, en particulier les emballages alimentaires (par exemple les phtalates du PVC sont relargués quand il est chauffé ou au contact des corps gras), les ustensiles de cuisine, les produits cosmétiques (parfums dont le principal fixateur est le DEP, déodorants, lotions, shampoings, vernis à ongle), les produits d'entretien ménagers, les peintures et les jouets. Ils sont également présents dans les revêtements de sols, les poussières, les fils et câbles électriques (52). De plus, les dispositifs médicaux sont chargés de phtalates (par exemple le DEHP) exposant largement des personnes vulnérables comme les prématurés et les patients en soins intensifs.

CATEGORIE DE PHTALATES	ABREVIATION	EXEMPLES D'UTILISATION
Phtalate de benzylbutyle	BBP	Fragrances, fixatifs pour cheveux, adhésifs et colles, produits pour l'automobile, revêtement de sol en vinyle
Phtalate de dibutyle	DBP	Fragrances, déodorants, fixatifs pour cheveux, vernis à ongle, encres pour imprimante, insecticides, produits pharmaceutiques…
Phtalate de diéthyle	DEP	Fragrances, déodorants, gels et mousses pour les cheveux, shampooings, savons, fixatifs pour cheveux, vernis à ongle, lotions pour le corps
Phtalate de di-2-éthylhexyle	DEHP	Fragrances, produits flexibles en PVC (rideau de douche, tuyau d'arrosage, couche, revêtements de sols et toitures, contenant pour la nourriture, film d'emballage alimentaire, sac pour unités de sang, cathéter, tubulure pour soluté, gants, etc.)
Phtalate de di-isononyle	DINP	Produits flexibles en plastiques (utilisé pour remplacer le DEHP dans : les jouets, revêtements de sol, gants, produits d'emballage alimentaires, pailles à breuvage, tuyaux d'arrosag) encres, pigments, peintures, colles,…
Phtalate de di-cyclohexyle	DCHP	Laboratoires de recherche
Phtalate de di-n-octyle	DNOP	Produits flexibles à base de plastique (revêtements de sols, tuyaux d'arrosage, jouets, gants, chaussures, produits d'emballage alimentaire,…)
Phtalate de diméthyle	DMP	Déodorants

Figure 17 : Usages des principaux phtalates (60).

L'étude EAT (Etude de l'Alimentation Totale infantile) menée par l'ANSES permet d'évaluer l'exposition des enfants de moins de 3 ans aux molécules chimiques présentes dans l'alimentation (61). Les résultats de cette étude montrent une contamination généralisée au DEHP, dont les plus fortes concentrations sont retrouvées dans les biscuits et petits pots pour bébé (58).

Concernant les femmes enceintes, leur contamination est aussi très élevée. Les résultats de la cohorte ELFE indiquent que 99,6% des femmes enceintes étudiées sont exposées à au moins un phtalate à un niveau de concentration quantifiable. Ainsi ces différentes substances sont omniprésentes dans notre environnement (52).

Selon une étude de SH Swan et ses co-auteurs, l'exposition environnementale au DEHP pourrait être responsable de troubles de la reproduction masculine. Ils affectent le développement génital masculin et entraînent des modifications de l'appareil reproducteur. De même, l'étude montre que l'exposition au DEHP pendant le premier trimestre de grossesse est associée à une diminution de la distance anogénitale, signe de féminisation (62).

Au niveau réglementaire, certains phtalates sont classés comme substance reprotoxique. Notamment, les DEHP, BBP, DIPP, DIBP, DMEP, DnPP et DBP sont reprotoxiques de catégorie 1B (60). L'utilisation de certaines de ces substances a fait l'objet d'une réglementation dans la fabrication des jouets et articles de puériculture, cosmétiques, dispositifs médicaux et matériaux destinés à être au contact de denrées alimentaires.

3. Les parabènes

En ce qui concerne les produits d'hygiène et les cosmétiques, les parabènes (abréviation de parahydroxybenzoate) constituent une famille de substances bien connue du grand public. Ce sont des molécules de synthèse fabriquées à partir d'esters de l'acide parahydroxybenzoïque. Les principales molécules sont le méthyl parabène, l'éthyl parabène, le propyl parabène, le butyl parabène et le benzyl parabène (14).

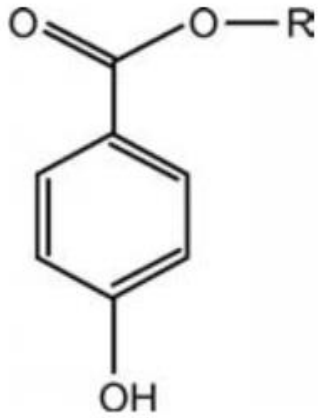

Figure 18 : structure chimique de base des parabènes (14).

Ces produits sont très souvent utilisés comme agents conservateurs dans une large gamme de produits cosmétiques, produits pour enfants et dans certains aliments car ils présentent des propriétés antibactériennes et antifongiques.

Dans la liste de composants du produit, les parabènes sont inscrits sous la forme d'un code composé d'un E suivi d'un nombre de 214 à 219 (par exemple, E214 = Ethyl parabène) (63).

Les parabènes ont la capacité de se lier aux récepteurs des œstrogènes, mais leur activité oestrogénique est faible comparée au ligand naturel (17βoestradiol) (64). Ces substances possèdent aussi des propriétés anti androgéniques. De plus, les capacités œstrogéniques des parabènes sont extrapolées par l'augmentation de la longueur ou de la ramification de la chaîne alkyl. Ainsi plus la molécule est courte, moins elle est absorbée par la peau et plus son activité est faible (65).

Les propriétés antibactériennes et antifongiques des parabènes expliquent leur utilisation comme conservateurs dans les cosmétiques. On les retrouve dans les crèmes, les shampoings, les déodorants, les autobronzants, les produits d'hygiène bucco dentaire, les produits de soin pour bébé, le maquillage, les vernis à ongles, etc. Ils sont également présents dans certains aliments, soit à l'état naturel, soit ajoutés comme conservateur (par exemple dans les produits industriels tels que les sauces, les jus de fruits, les pâtisseries, les viandes hachées, etc.). Les parabènes entrent aussi dans la composition de certains médicaments, produits ménagers (la lessive), produits du tabac, vernis, colles, adhésifs, et cirages (63), (66), (67).

En France, l'étude transversale ESTEBAN (Etude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) réalisée par Santé Publique France mesure les taux d'imprégnation de la population française par les parabènes (66). D'après les résultats de l'étude, le méthyl parabène est quantifié chez plus de 90 % des adultes et des enfants avec des taux plus élevés chez les enfants. Il est aussi intéressant de noter que l'exposition aux parabènes augmente avec l'âge, la fréquence d'utilisation de produits pour le corps et l'utilisation de cosmétiques ou de vernis à ongles (66).

Ces différents produits exposent l'homme par voie cutanée (cosmétiques) et par voie orale (aliments, médicaments). Il existe aussi une exposition professionnelle aux parabènes. Les métiers les plus exposés sont les métiers de la coiffure et de l'esthétique, les métiers de la production cosmétique ainsi que les métiers de la santé (68).

Sur le plan européen, la réglementation autorise une utilisation restreinte des parabènes dans les cosmétiques. Leur concentration maximale ne doit pas dépasser 0,4% pour un parabène seul et 0,8% pour un mélange de parabènes. S'agissant du butyl parabène et propyl parabène, leur somme ne doit pas dépasser 0,14%. Cependant certaines molécules sont placées sur la liste des substances interdites dans les produits cosmétiques: Isopropyl parabène, isobutyl parabène, phényl parabène, pentyl parabène et benzyl parabène (69).

Enfin, en ce qui concerne les parabènes utilisés comme additifs alimentaires, seuls les additifs E 214, E 215, E 218 et E 219 sont autorisés par la Commission Européenne (70). L'additif alimentaire E 216 et son sel de sodium E 217 sont exclus du marché de l'Union Européenne depuis l'année 2006.

4. Les perfluorés

Les composés perfluorés (PFC) constituent une vaste famille de molécules chimiques fluorées fabriquées depuis les années 1950. Ils sont composés d'une chaîne hydrophobe (extrémité carbonée perfluorée apolaire) et d'un groupement hydrophile (extrémité polaire) leur conférant une propriété amphiphile. Cette caractéristique est intéressante car elle leur permet d'être un tensioactif (14), (71). C'est pourquoi ils sont couramment utilisés dans l'industrie comme agent de surface, émulsifiant, produits anti-taches ou imperméabilisants pour textiles.

Parmi ces substances, l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) et le sulfonate de perfluorooctane (PFOS) sont les plus étudiés dans la mesure où ce sont les produits de dégradation finaux de la plupart des composés perfluorés. Ils sont bioaccumulables et persistants dans l'environnement (72).

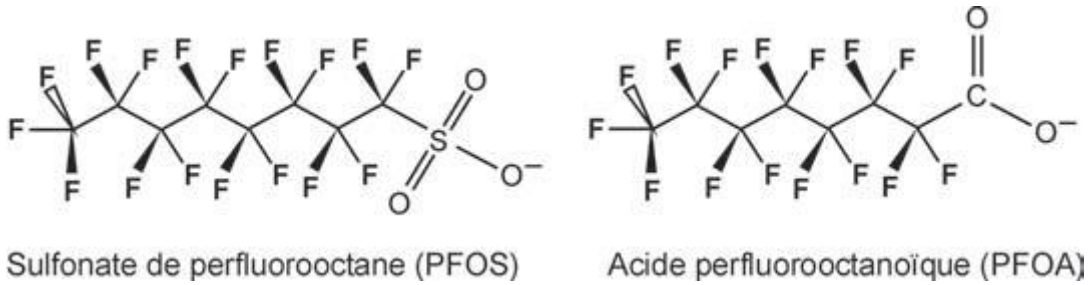

Figure 19 : Structure chimique du PFOS et du PFOA (14).

Sur le plan pharmacologique, les études montrent que les cibles principales des composés perfluorés sont les récepteurs PPARα et PPARγ (14). Leur élimination de l'organisme est lente. Par exemple, la demi-vie plasmatique du PFOS est estimée à environ 4 ans (73).

D'après les résultats de l'étude ESTEBAN, l'exposition de la population aux perfluorés est généralisée. L'exposition se fait principalement par voie alimentaire (eau de boisson, produits de la mer, emballages en papier et carton) et par voie cutanée (contact avec les textiles, en particulier les vêtements pour la pratique du ski) (71).

Comme précédemment mentionné, les composés perfluorés sont couramment utilisés dans l'industrie et dans les produits de consommation courante. En particulier, on les trouve dans les traitements antitaches et imperméabilisants (vêtements, tapis, cuir, chaussures, etc.), les enduits résistants aux matières grasses (emballages alimentaires), revêtements antiadhésifs (téflon), les mousses anti incendie, les produits phytosanitaires, les fluides hydrauliques pour l'aviation, les agents tensio-actifs pour les puits de pétrole et les mines, etc. (74), (52).

Chez l'adulte exposé in utero, certaines études montrent une baisse de la qualité du sperme et de la fertilité des hommes. Par exemple, dans une étude menée au Danemark sur 105 hommes âgés de 19 à 21 ans, les résultats annoncent une association entre l'exposition aux perfluorés et une diminution du nombre de spermatozoïdes contribuant à une faible qualité du sperme (75), (76).

Certains composés perfluorés figurent dans la liste de la Convention de Stockholm en tant que polluants organiques persistants (POP). Les POP sont des substances chimiques toxiques qui se répandent dans l'environnement et y restent intacts pendant de nombreuses années. Ils ont également une forte affinité pour les graisses d'où leur accumulation dans les organismes (gros poissons) et le long de la chaîne alimentaire, c'est la bioaccumulation (77). Ainsi les substances concernées sont soumises à des restrictions d'utilisation (interdiction du PFOA et restrictions du PFOS). Toutefois, ces composés perfluorés sont généralement remplacés par des molécules de la même famille dont l'innocuité est remise en cause.

En 2015, 200 scientifiques ont signé la déclaration de Madrid sur les substances perfluorées. D'une part, la déclaration dénonce l'accumulation de ces substances dans l'environnement ainsi que leurs effets toxiques. D'autre part les signataires proposent des mesures radicales pour limiter la production et l'utilisation des perfluorés, et d'augmenter leur substitution par des alternatives plus sûres (78).

En France, l'usage des composés perfluorés (PFOS et PFOA) est encadré depuis 2009 par le règlement REACH relatif aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses. Le PFOS est classé comme substance hautement préoccupante (79) et comme substance toxique pour la reproduction de catégorie 1B. Le PFOA est classé cancérogène de catégorie 2 et toxique pour la reproduction de catégorie 1B (80).

5. Les retardateurs de flammes polybromés

Les retardateurs de flammes polybromés (RFP) sont des composés utilisés dans de nombreux matériaux depuis les années 1970 pour ralentir leur inflammation en cas d'incendie. Ils sont ignifuges. On les retrouve notamment dans les textiles, les mousses et matériaux de capitonnage et les équipements électroniques (81).

Les RFP les plus fréquemment rencontrés sont (82), (83) :

- Les polybromodiphényléthers (PBDE), utilisés dans les plastiques, textiles, mousses, moulages et circuits électroniques. Par exemple, ils sont commercialisés sous la forme de pentabromodiphényléther (penta-BDE), d'octabromodiphényléther (octa-BDE) et de décabromodiphényléther (deca-BDE) ;

- L'hexabromocyclododécane (HBCDD), utilisé principalement dans les équipements électriques et les textiles mais aussi comme isolant thermique des bâtiments ;
- Le tétrabromobisphénol A (TBBPA), utilisé dans les thermoplastiques des téléviseurs et dans les cartes de circuits imprimés ;
- Les polybromobiphényles (PBB) utilisés dans les appareils ménagers, textiles, et mousses plastiques.

En définitive, les RFP sont présents dans la plupart de nos objets du quotidien. Ils sont couramment incorporés dans les appareils électroniques (téléviseurs, ordinateurs), les textiles (vêtements, rideaux), les voitures (sièges, plastiques), les matelas et les meubles rembourrés (mousses, capitonnages) et les matériaux de construction (résines, câbles) (52).

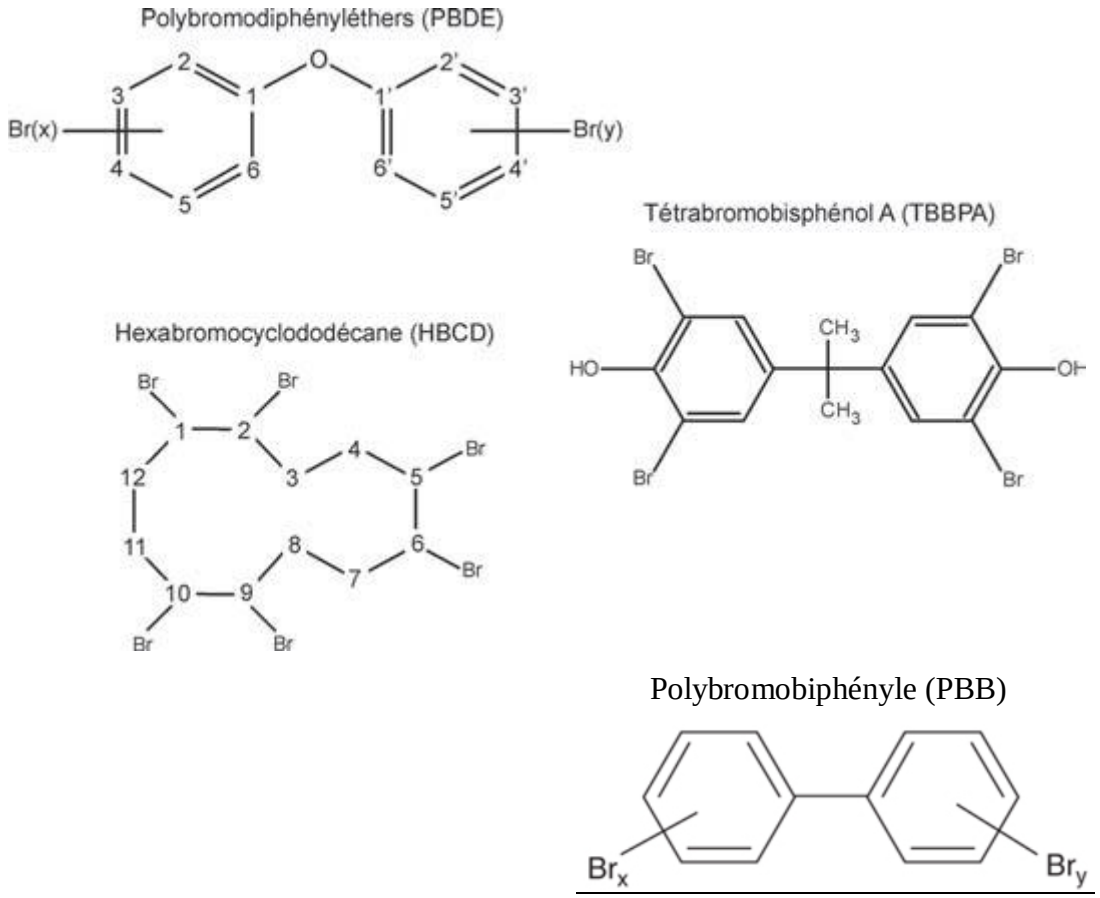

Figure 20 : Structures chimiques des principaux composés polybromés (14).

Les RFP ont des propriétés lipophiles et bioaccumulables. Ainsi ils font partie des polluants organiques persistants (POP) tels que définis dans la convention de Stockholm et font donc l'objet de précautions d'utilisation particulières (82).

Tous les produits traités par ces composés les relarguent dans l'environnement. Ils contaminent l'air, les sols, l'eau et la nourriture et s'accumulent ainsi dans l'environnement et dans les organismes. En raison de leur caractère lipophile, ce sont les produits alimentaires riches en lipides comme la viande, le poisson et les produits laitiers qui constituent la plus grande source d'exposition aux RFP (14), (81). De plus, les retardateurs de flamme sont retrouvés dans l'air et dans les poussières de l'habitat. L'homme est alors exposé par inhalation ou ingestion des poussières ou par contact direct de la peau avec les meubles et tissus imprégnés.

Le volet périnatal de la cohorte ELFE a étudié plusieurs RFP dont les PBDE, les HBCDD et les PBB dans le sérum de 277 femmes enceintes. Presque la totalité de cet échantillon a été exposé à au moins un retardateur de flamme qui présente un niveau de concentration quantifiable (52). De même, l'étude ESTEBAN a analysé l'exposition de la population aux RFP et conclut que l'imprégnation au PBDE augmente en fonction du temps passé en voiture et diminue avec une bonne aération de son logement (82).

Concernant l'impact sanitaire de ces substances, nous observons chez l'enfant exposé in utero des troubles de la différenciation sexuelle entraînant une altération du fonctionnement de l'hormone thyroïdienne et des troubles neuro développementaux (baisse du QI et trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)) (84), (85).Chez l'adulte, on retrouve aussi des problèmes thyroïdiens (86).

Par ailleurs, l'efficacité réelle des retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés à usage domestique contre le risque d'incendie est remise en cause. Fort de ce constat, le rapport bénéfice risque semble défavorable (4).

Sur le plan réglementaire, l'Union Européenne interdit la vente de deux mélanges de PBDE (PentaBDE et OctaBDE) à des concentrations supérieures à 0,1 % de masse (87). Depuis 2006, les nouveaux équipements électriques et électroniques ne peuvent plus contenir de PBB et de PBDE (88). Enfin, le decaPBE (un mélange de PBDE) a également été interdit par la Cour de justice.

6. Les pesticides

Comme l'illustre la citation reprise par le rapport du sénat sur les pesticides (89) : " Si les pesticides étaient dangereux pour la santé, je le saurais : je suis d'une famille d'agriculteurs où il n'y a eu que trois décès dus à des lymphomes non-hodgkiniens.".

Les pesticides sont des produits naturels ou chimiques destinés à détruire les nuisibles (parasites et autres vecteurs de maladies) pendant la production, le stockage et la commercialisation des produits agricoles (89). Leur utilisation est au cœur du développement agricole des dernières années.

Ils sont aussi employés pour l'entretien des voiries, des voies ferrées, des espaces verts, des terrains de sports, pour la désinsectisation des locaux (hygiène hospitalière) et pour le traitement du bois. Au niveau domestique, ils sont principalement utilisés en tant que insecticides pour le traitement des plantes, des jardins et des potagers, et comme antiparasitaires sur les humains et sur les animaux domestiques (52).

Il existe deux catégories de pesticides (89) :

(i) les produits phytosanitaires à usage agricole pour éliminer les organismes vivants indésirables ;

(ii) les produits biocides à usage non agricole pour détruire les nuisibles dans d'autres domaines (milieu hospitalier, milieu domestique et pour la conservation du bois).

Les pesticides organophosphorés et les pyréthrinoïdes sont les plus couramment utilisés. Les pesticides organophosphorés se sont développés comme alternatives aux organochlorés dans les domaines agricoles et domestiques. Cependant ils sont de plus en plus réglementés en raison de leur toxicité (52). Ainsi, les pyréthrinoïdes tendent à les remplacer car ils sont moins rémanents et moins toxiques. Toutefois, ces pesticides ont la capacité de passer la barrière placentaire et se retrouvent dans le lait maternel.

Les pesticides exercent des effets de perturbation endocrinienne en agissant comme agoniste ou antagoniste de certains récepteurs. Ils se fixent sur les récepteurs aux œstrogènes (ER), aux androgènes (AR), aux rétinoïdes (RAR), aux hormones thyroïdiennes (TR) et sur les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR) (90).

Les sources d'exposition de la population sont multiples (91) :

- L'alimentation (fruits et légumes, viandes et poissons, œufs, produits laitiers). D'après l'étude EAT2 conduite par l'ANSES sur les résidus de pesticides, parmi les 194 aliments analysés, 100 présentent au moins un résidu détecté (92) ;
- L'eau de consommation ;
- L'air extérieur (la proximité du lieu de vie avec les zones traitées est un facteur déterminant de l'exposition aux pesticides (93)) ;
- L'air intérieur ;
- Les sols ;
- Les poussières dans les habitations (exposition par ingestion non alimentaire surtout chez les enfants (90)) ;
- Les jardins ou les animaux domestiques.

Les résultats de la cohorte ELFE de Santé Publique France montrent que la totalité des femmes enceintes étudiées sont imprégnées par les pyréthrinoïdes (52). Une femme sur deux présente des organophosphorés à un niveau quantifiable. Certains facteurs peuvent expliquer un taux d'imprégnation plus ou moins important. Par exemple, l'usage domestique d'insecticides, d'anti-poux ou anti puces mais également la proximité de son habitat avec des cultures agricoles.

Dans une étude sur les pesticides organophosphorés, les auteurs ont démontré que l'exposition in utero à un métabolite organophosphoré peut impliquer une diminution du développement intellectuel. En effet, ces enfants exposés montrent une diminution de mémoire, de compréhension, de raisonnement et un quotient intellectuel (QI) abaissé de 7 points pour les sujets les plus exposés (94).

Par ailleurs, l'étude épidémiologique CHARGE (*Childhood Autism Risks from Genetics and Environment*) porte sur les facteurs génétiques et environnementaux liés à l'autisme. Cette enquête révèle que la proximité de l'application de pesticides agricoles pendant la grossesse augmente les risques de troubles autistiques et de retard de développement chez les enfants (95).

Sur le plan réglementaire, l'utilisation des pesticides est encadrée par des règlements européens qui s'appliquent en France. Certains d'entre eux prévoient d'exclure les substances présentant des effets perturbateurs endocriniens :

- Le règlement concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques entré en vigueur en 2009 (96) ;
- Le règlement concernant la mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides entré en vigueur en 2012 (97).

7. Les autres

Nous avons évoqué ci-dessus les principales familles de PE. D'autres molécules perturbatrices peuvent se trouver dans des produits du quotidien. Les plus couramment utilisés sont les filtres UV dans les crèmes solaires, ou encore le médicament numéro 1 des ventes en France et dans le monde, le paracétamol. Une équipe de l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) a mis en évidence un lien entre la prise d'antalgiques pendant la grossesse et la cryptorchidie chez le fœtus (absence de descente d'un ou deux testicules dans le scrotum) (98).

B. Effets des perturbateurs endocriniens sur la santé

On constate une augmentation d'un grand nombre de maladies chroniques, en particulier chez les jeunes adultes. Il s'agit par exemple d'obésité, de maladies cardiovasculaires, de diabète, de cancers, de troubles autistiques ou d'hyperactivité. Leur origine n'est pas encore totalement élucidée. De plus en plus d'études ciblent les facteurs environnementaux comme origine de ces maladies, dont les substances perturbatrices endocriniennes font partie, en particulier si l'exposition à ces substances a lieu pendant la grossesse ou la petite enfance.

En France il existe un indicateur de l'évolution des maladies chroniques appelé affections de longue durée (ALD). Il permet la prise en charge à 100 % par l'assurance maladie des patients ayant une maladie chronique (99). Il y avait 3,7 millions de personnes en ALD en 1994 contre 8,6 millions en 2009 et dernièrement 11,4 millions en 2019 (100), (101). Une telle évolution peut s'expliquer par un changement de nomenclature des ALD, le vieillissement de la population mais aussi par une origine environnementale de ces maladies chroniques.

Ces dernières années ont également connu une hausse des troubles de la fertilité. L'incidence des pathologies hormono dépendantes ne fait qu'augmenter comme les cancers du sein, des testicules et de la prostate.

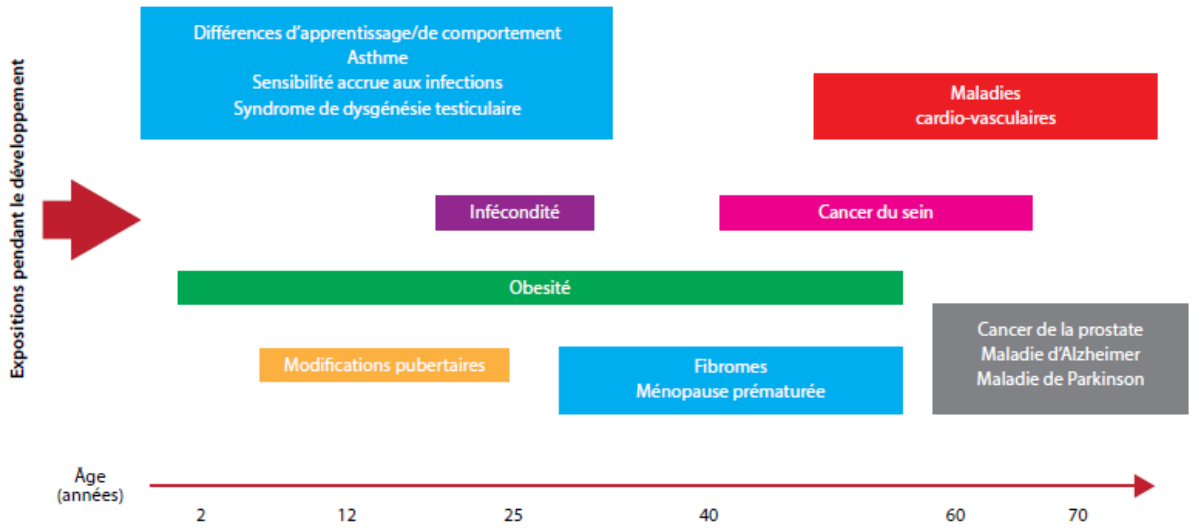

Figure 21 : Effets observés suite à une exposition précoce aux PE (3).

1. Troubles de la reproduction masculine

a) Syndrome de dysgénésie testiculaire

Comme vu précédemment dans la section sur les rappels en endocrinologie, le développement normal des gonades masculines se déroule tôt pendant la vie embryonnaire. Le gène SRY du chromosome masculin Y permet la production de testostérone. Cette hormone androgène est essentielle pour la différenciation sexuelle masculine, le développement pubertaire, la spermatogenèse et le maintien des caractères sexuels secondaires de l'adulte (7). Ainsi une perturbation de l'action de ces hormones pendant la grossesse entraîne des troubles de la reproduction masculine, comme par exemple le syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT).

Le SDT a été introduit par Niels Skakkebaek en 2001 pour qualifier un trouble du développement des testicules pouvant conduire à des malformations congénitales (hypospadias, cryptorchidies) chez les garçons, une augmentation du risque de cancer des testicules et une mauvaise qualité du sperme à l'âge adulte (102). L'hypospadias est une anomalie congénitale chez les garçons dont l'ouverture de l'urètre ne se trouve pas à

l'extrémité du pénis mais sur la face ventrale de la verge (103). La cryptorchidie est une des anomalies congénitales les plus courantes. C'est une absence de descente des testicules dans le scrotum. Un acte chirurgical permet de repositionner les testicules afin de préserver leur capacité spermatogène (103). Le SDT pourrait être favorisé par une exposition précoce, pendant la vie intra-utérine, aux perturbateurs endocriniens.

Ces malformations sont en augmentation ces dernières années. Entre 2002 et 2014 en France, il y eu une augmentation de 2,64% par an de cryptorchidies chez les garçons de moins 7 ans, en particulier en Bretagne, en Auvergne et en Franche-Comté (102). Une augmentation de l'incidence des cryptorchidies a également été observée au Royaume Uni et au Danemark. Concernant l'hypospadias, le taux augmente de 1,2% par an en France (104).

Ces malformations congénitales seraient la conséquence d'une baisse des androgènes pendant le développement fœtal. Les études montrent que cette diminution peut provenir soit d'une exposition aux PE pendant la vie fœtale soit de mécanismes épigénétiques (103).

Une étude cas-témoins a été effectuée à Nice pour évaluer l'incidence de la cryptorchidie à la suite d'une exposition fœtale aux produits chimiques. L'observation de plus de 6000 enfants pendant 3 ans montre une association entre la cryptorchidie et l'exposition fœtale aux PCB et au DDE (105). De plus, concernant l'hypospadias, une étude menée en 2015 conclut que les PE représentent un facteur de risque en cas d'exposition pendant la vie fœtale (106).

b) Baisse de la qualité du sperme

Entre 1980 et 2015, la concentration en spermatozoïdes du sperme a baissé de 57% (107). Ce déclin touche tous les continents, y compris l'Asie et l'Afrique. L'homme est en voie de disparition, comme l'annonçait déjà en 1996 Théodora Colborn dans son ouvrage *Our Stolen Future,* (L'homme en voie de disparition) (13).

En France, l'institut de veille sanitaire (InVS) a mené une étude auprès d'un large échantillon d'hommes entre 1989 et 2005. Ils ont utilisé la base de données Fivnat. C'est un registre national regroupant toutes les tentatives de procréation médicalement assistée (PMA) en France. Les résultats montrent que la concentration de spermatozoïdes a diminué dans presque toutes les régions de France (108). La baisse la plus importante est observée en Aquitaine et en Midi-Pyrénées. A l'inverse, le nombre de spermatozoïdes mal formés augmentent.

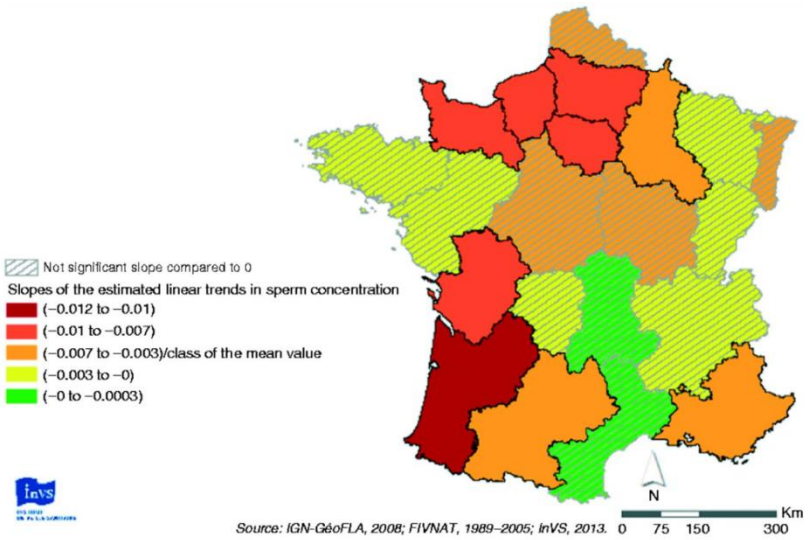

Figure 22 : Évolution de la concentration en spermatozoïdes en France entre 1989 et 2005 (108).

D'après les auteurs, ces variations semblent être la conséquence de changements d'exposition environnementale (une exposition aux PE notamment) et de mode de vie. En effet, Aquitaine et Midi-Pyrénées sont deux régions à forte densité agricole, en particulier les activités viticoles qui demandent une forte utilisation de pesticides (109).

Une autre étude publiée en 2017 par Shanna Swan attire aussi l'attention sur la baisse de la qualité du sperme (110). Cette analyse révèle que le nombre de spermatozoïdes a diminué de manière significative de 50% à 60% entre 1973 et 2011, principalement en Amérique du Nord, Europe, Australie et Nouvelle Zélande. En 2021, le même auteur publie un ouvrage *Count Down* (Compte à rebours) sur la manière dont les produits chimiques perturbateurs endocriniens, en particulier contenus dans les plastiques, mettent en danger la fertilité (111).

2. Troubles de la reproduction féminine

Chez la femme, les gonades indifférenciées commencent à se développer en ovaires pendant la 8ème semaine de développement. La différenciation des voies sexuelles interne dépend ensuite des hormones sécrétées par les gonades différenciées. L'absence de testostérone entraîne la disparition des canaux de Wolff. A l'inverse, l'absence de l'hormone anti-mullérienne permet la persistance des canaux de Müller. Ces derniers se développeront ensuite en trompes et utérus. De même, la différenciation des organes génitaux externes est déterminée par l'absence d'androgène pour le sexe féminin. A la puberté, l'œstradiol et la

progestérone sont responsables de l'apparition des caractères sexuels secondaires (augmentation de la pilosité, développement des seins, premières règles).

Des perturbations endocriniennes pendant ces périodes de développement peuvent entraîner deux types d'anomalies :

- Des anomalies et malformations de l'appareil génital féminin ;
- Des pubertés précoces.

a) Anomalie et malformation de l'appareil génital féminin - Cas de l'endométriose

Les femmes sont aussi très impactées par les polluants environnementaux. De plus en plus de preuves suggèrent que les perturbateurs endocriniens contribuent aux troubles de la reproduction chez la femme.

D'après un rapport de l'OMS, des études animales révèlent que les expositions aux PE pendant les stades précoces de développement peuvent perturber les cycles de fécondité, retarder ou accélérer la puberté, perturber le développement des glandes mammaires et de l'utérus, et entraîner des anomalies telles que des fibromes ou des endométrioses (3).

L'endométriose est une maladie gynécologique œstrogéno-dépendante. Elle peut être associée à des douleurs pelviennes et à une infertilité. Elle survient chez 6 à 10% des femmes (12). Cette pathologie crée une présence anormale de tissu utérin (endomètre) en dehors de l'utérus. Elle peut toucher différents organes comme les ovaires, les ligaments utéro sacrés, le rectum, la vessie, ou le vagin (112).

L'endométriose pose des questions quant à son étiologie. Une origine environnementale de l'endométriose est apparue au cours des dernières décennies (113). Par exemple, une association existe entre l'exposition au DES et l'apparition d'endométriose à l'âge adulte. Des observations de développement d'endométriose ont également été faites sur des singes exposés à différentes doses d'une dioxine (TCDD).

Sur le plan biologique, certains PE se lient au récepteur α des œstrogènes, l'activent et présentent alors des effets agonistes ou antagonistes sur la signalisation de ces récepteurs œstrogéniques. Cette modulation peut ensuite perturber la signalisation angiogénique et la

signalisation inflammatoire conduisant au développement de lésions de type endométriose (113).

Cette affection est aujourd'hui reconnue en France. Le ministre de la santé, Olivier Véran, a lancé en mars 2021 les travaux de la stratégie nationale contre l'endométriose, devenue un enjeu de santé publique. Depuis, l'ARS Nouvelle Aquitaine mobilise les professionnels de santé et les associations de patientes au sein d'une filière régionale AFENA (Association pour la filière de l'Endométriose en Nouvelle Aquitaine) (114), (115).

b) Puberté précoce

La puberté précoce est une manifestation avancée des signes de la puberté, avant huit ans pour les filles et neuf ans pour les garçons. On observe chez les filles un développement des seins, de la pilosité et l'arrivée des règles. Pour les garçons, le volume des testicules augmente, la pilosité se développe et la voix mue (116).

Cette affection touche dix fois plus les filles que les garçons (117). Son incidence est en augmentation et dans la majorité des cas la cause reste inconnue. Il s'agit de la puberté précoce centrale idiopathique qui représente plus de 90% des cas féminins (121). L'exposition aux PE est soupçonnée de favoriser la puberté précoce.

Une étude a été réalisée sur l'incidence de la puberté précoce en France entre les années 2011 et 2013. Les auteurs observent que 3519 filles et 352 garçons sont concernés par ce trouble à cette période et constatent une forte disparité géographique. En effet, le taux d'incidence est fortement augmenté en Midi Pyrénées et Rhône Alpes par rapport aux autres régions de France (116). L'exposition environnementale aux substances PE est alors soupçonnée de jouer un rôle. En effet, les deux régions concernées sont riches en surfaces agricoles. Toutefois il importe de prendre ces résultats avec précaution car l'étude est fondée sur les prescriptions du traitement hormonal contre cette pathologie. Or il existe des structures hospitalières importantes dans ces régions, notamment à Lyon et Toulouse, qui sont en mesure de dépister cette pathologie et la traiter.

Une autre étude souligne que les taux de phtalates (DEHP et MEHP) dans le sang sont plus élevés chez les patients atteints de puberté précoce centrale idiopathique (118). Ainsi les pubertés précoces constatées pourraient avoir pour origine l'environnement, et plus précisément l'exposition aux phtalates.

De même dans l'étude de Durmaz et al. sur le bisphénol A, les concentrations urinaires sont nettement plus élevées chez les filles atteintes de puberté précoce centrale idiopathique que dans le groupe témoin (119). Ainsi le BPA pourrait être un facteur déclencheur de puberté précoce centrale idiopathique.

3. Infertilité

Devant l'ampleur de ces troubles de la fertilité, en particulier dans le sud-ouest de la France, les scientifiques posent la question : "Y aura-t'il encore des petits occitans en 2040?".

Figure 23 : Affiche du Colloque organisé en juin 2018 à Toulouse (120).

C'est un colloque organisé par le Réseau Environnement Santé (RES) et le collectif Blog Assistance Médicale à la Procréation (BAMP) afin de débattre sur les problèmes de fertilité, leurs causes, et les moyens de prévention à mettre en œuvre (121).

En France, l'infertilité (infécondité involontaire après 12 mois sans contraception) touche en moyenne un couple sur cinq (122). Les taux d'infertilité augmentent en parallèle avec la hausse des recours à la PMA. En 2018, 148 711 tentatives de PMA et 25 120 naissances sont recensées (123). Face à l'ampleur du problème, une association de patients, d'anciens patients de PMA, de parents et futurs parents d'enfants nés via la PMA a été créée en 2013, le collectif BAMP. Aussi, des semaines de sensibilisation à l'infertilité sont organisées chaque année (124).

4. Cancers

Le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde après les maladies cardiovasculaires. En 2018, on estime à 18,1 millions le nombre de nouveaux cas et à 9,6 millions le nombre de décès suite à un cancer. Les perturbateurs endocriniens sont suspectés d'être à l'origine de la forte augmentation de ces maladies, particulièrement les cancers hormono-dépendants comme les cancers du sein et de la prostate, des testicules, des ovaires et de la thyroïde (8).

a) Cancer de la prostate

A l'échelle mondiale, le cancer de la prostate est devenu le premier cancer masculin (125). Son incidence a beaucoup augmenté ces dernières années. En effet, le nombre de cas de cancer de la prostate était de 454 000 en 1990 jusqu'à atteindre 1,4 million en 2013. Ces chiffres montrent que le nombre de cas de cancer de la prostate a été multiplié par plus de 3 en près de 25 ans (126).

La répartition géographique des cas de cancer de la prostate est très inégale. Les pays riches sont les plus touchés. En France, la Guadeloupe a l'un des taux d'incidence de cancer de la prostate les plus élevés au monde (127).

Les causes de ce cancer sont généralement inconnues. Toutefois, plusieurs facteurs de risques sont identifiés pour ce type de cancer comme l'âge mais aussi des facteurs génétiques, des facteurs ethno-géographiques, des facteurs nutritionnels et des facteurs environnementaux parmi lesquels les pesticides (exposition au chlordécone aux Antilles) (128). En effet, le chlordécone est un insecticide aux propriétés œstrogéniques qui a été employé dans les bananeraies aux Antilles françaises entre 1973 et 1993. Il a entraîné une pollution des sols et des eaux et une vaste contamination de la population (129).

Une étude cas-témoins Karuprostate a été menée en Guadeloupe pour identifier les facteurs de risques environnementaux de survenue du cancer de la prostate. L'étude établit une relation linéaire dose-effet positive et significative entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue d'un cancer de la prostate (130). Ainsi, il ressort de cette étude que le chlordécone, une molécule aux propriétés PE, pourrait impliquer la survenue du cancer de la prostate.

En outre, une autre étude de la cohorte AGRICAN réalisée en France fait état d'un accroissement des risques de cancer de la prostate dans certaines professions agricoles pour des raisons liées à l'usage régulier de pesticides (131).

b) Cancer des testicules

Le cancer des testicules est une forme de cancer relativement rare qui survient le plus souvent chez les hommes jeunes (entre 20 et 35 ans). On constate une forte augmentation de l'incidence de ce cancer en France au cours des dernières années. Le taux d'incidence a augmenté de 2,5% par an entre 1980 et 2005 (passant de 3,4 pour 100 000 en 1980 à 6,4 pour 100 000 en 2005) (132).

L'accroissement des cas de cancer des testicules, une inégalité dans leur répartition géographique et son évolution chez les populations migrantes favorisent l'hypothèse d'une origine environnementale du cancer du testicule (12).

En effet, une étude de grande ampleur réalisée en Suède a analysé les risques de cancers chez les personnes migrantes. Les auteurs ont procédé à des comparaisons entre les données concernant les natifs suédois, les migrants de première génération (l'âge médian à l'immigration était de 24 ans pour les hommes et de 22 ans pour les femmes), les migrants de deuxième génération (enfants des migrants de première génération) et les personnes de leur pays d'origine (133) ,(134), (135). Ainsi, il apparaît que l'origine de développement d'un cancer se joue avant l'âge de 20 ans. Les hommes ayant vécu dans un pays à risque faible jusqu'à l'âge adulte ont moins de chance de développer un cancer par rapport aux jeunes d'un pays à risque élevé. Cette conclusion est très pertinente pour la prévention du cancer, qui devrait cibler les premières années de vie".

c) Cancer du sein

Le cancer du sein est le premier cancer féminin à l'échelle mondiale. En 2020, le nombre de cas de cancer du sein recensé est de 2,26 million. Il est responsable de 685 000 décès par cancer (136) ce qui le place au premier rang des cancers les plus mortels chez les femmes.

En France, il est également le cancer le plus fréquent et représente la première cause de décès par cancer chez la femme (137). Le nombre de nouveaux cas de cancer du sein est

en constante augmentation. Entre 1990 et 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme a presque doublé, passant de 29 970 à 58 400 cas par an (138). Les principaux facteurs de risque connus sont certains facteurs hormonaux et reproductifs, la puberté précoce, la ménopause tardive, l'obésité, le travail de nuit, les perturbateurs endocriniens, certaines expositions professionnelles, l'alcool et le tabagisme.

Le DES est l'un des premiers exemples de toxique transplacentaire. Il a été prescrit dans les années 1950-1960 pour éviter les avortements spontanés. Le DES a ensuite été interdit en France en 1977 car il provoquait des cancers (sein, vagin, utérus) chez les filles des mères traitées (139). Les données françaises montrent que le taux est multiplié par 2,1 entre les femmes exposées in utero et les femmes non exposées (140).

Dans les années 1960, de nombreuses personnes ont été exposées au DDT, parmi lesquelles des femmes enceintes ainsi que leurs fœtus. Une étude a analysé pendant plus de 50 ans 9300 femmes dont le degré de contamination au DDT était connu. D'une part, l'étude met en évidence que les femmes dont les mères étaient les plus intoxiquées ont près de quatre fois plus de cancer du sein. D'autre part, leur mère avait un risque cinq fois plus élevé de développer cette pathologie si elles avaient moins de 14 ans en 1945 (avant l'introduction du DDT) (30).

Enfin, d'autres molécules PE sont susceptibles de provoquer la survenue d'un cancer du sein. Par exemple, le BPA peut jouer un rôle dans le développement de ce cancer. En effet, l'exposition fœtale à de faibles doses de BPA altère la prolifération cellulaire, l'apoptose et le moment du développement des glandes mammaires qui prédisposent au cancer (141).

5. Troubles métaboliques

Le diabète et les troubles métaboliques associés sont un problème de santé publique en France. Les facteurs de risque reconnus de ces affections multifactorielles sont une activité physique limitée, un apport énergétique élevé et une mauvaise alimentation. La pollution chimique, en particulier liée aux PE, représente un facteur causal supplémentaire des maladies de type maladies cardiovasculaires, diabète de type II, surpoids et obésité (1).

En effet, certaines molécules chimiques PE comme les phtalates, les bisphénols et les perfluorés peuvent interagir avec et moduler le fonctionnement des récepteurs nucléaires

impliqués dans le développement de l'adipogenèse et des troubles métaboliques comme par exemple la résistance à l'insuline (1).

De nombreuses études montrent que l'exposition in utero aux PE entraîne des altérations du métabolisme glucido-lipidique et une prise de poids plus marquée (142). Les auteurs ont identifié les récepteurs sur lesquels se fixent les PE et les modifications épigénétiques affectant le degré de méthylation de certains gènes de l'adipogenèse. Ces différents résultats permettent d'ajouter la pollution chimique aux facteurs de risques déterminant de l'obésité et du diabète (142).

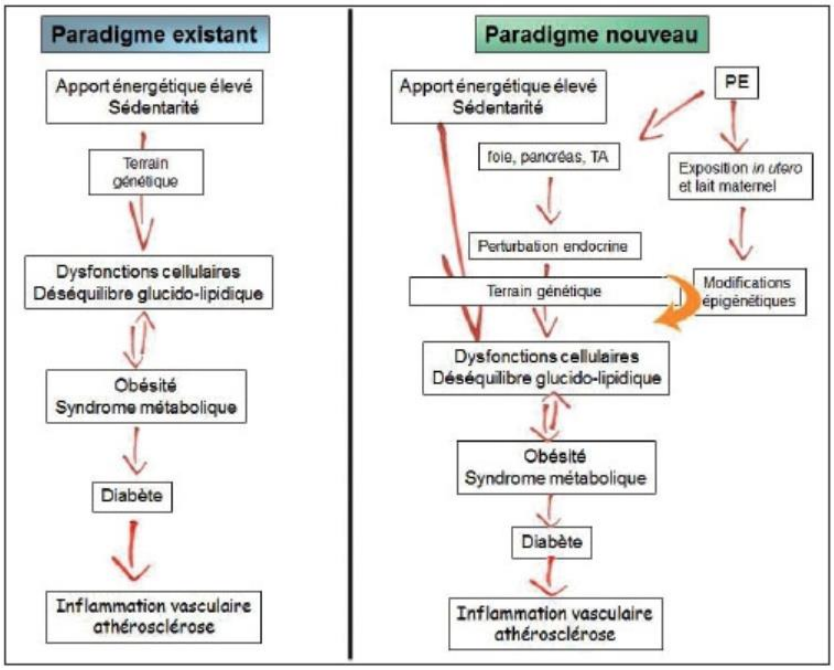

Figure 24 : Étiologie des maladies métaboliques (142).

De plus, une étude réalisée par l'ANSES en 2018 conclut que le BPA est en relation avec le développement de troubles métaboliques évoluant en diabète de type II. Cette molécule modifie la synthèse et la libération d'insuline par les cellules pancréatiques dans la circulation sanguine. Elle provoque aussi une résistance à l'insuline par modification de la signalisation des organes sensibles comme le foie, les muscles et le tissu adipeux (143).

6. Troubles neurodéveloppementaux

Depuis une dizaine d'années, on constate une hausse de l'incidence des troubles thyroïdiens, des troubles du spectre autistique (TSA) et du trouble du déficit de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH). Des études démontrent l'existence d'un lien de causalité entre ces

pathologies et les perturbateurs endocriniens qui interfèrent avec l'action des hormones thyroïdiennes (144).

La biologiste mondialement reconnue Barbara Demeneix dénonce dans son livre *Losing Our Minds,* (Le Cerveau endommagé) (144) et dans de nombreux articles (1), (145), (146) les effets délétères des perturbateurs endocriniens sur le développement du cerveau.

Les hormones thyroïdiennes et leur récepteur jouent un rôle primordial sur les principaux types cellulaires présents dans le cerveau. Ces hormones, quand elles sont liées sur leur récepteur, contrôlent la transcription des gènes qui commandent le développement neuronal (145). De plus, un apport suffisant en iode est nécessaire au bon développement cérébral du fœtus et de l'enfant et au bon fonctionnement du cerveau de l'adulte. En effet l'iode est un élément essentiel dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Une carence peut altérer le développement cérébral (145).

Aux Etats Unis, la prévalence des troubles autistiques a augmenté significativement passant de un pour 5000 en 1975 à un pour 150 en 2002 et à un pour 68 en 2012 (147).

En France, on observe également une augmentation rapide de ces troubles au cours des dernières années. De la génération des enfants nés en 1995-97 à celle des années 2007-09, la prévalence des troubles autistiques est passée de 2,3 à 7,7/1 000 pour le département Haute Garonne et de 3,3 à 5,6/1 000 en Isère, Savoie et Haute Savoie. L'augmentation de l'incidence est plus importante chez les garçons (148).

De nombreuses molécules PE peuvent affecter le développement du cerveau, comme les PCB, les retardateurs de flamme polybromés, les phénols, les phtalates et le mercure. Les perturbateurs endocriniens auraient la capacité de brouiller le bon fonctionnement de la glande thyroïde en raison de leur structure semblable à l'hormone thyroïdienne (1). Par exemple, des diminutions des fonctions cognitives et des baisses de QI ont été observés dans plusieurs études chez des enfants exposés in utero aux PCB (149), (150).

De même, concernant l'exposition aux phtalates, une étude a analysé 328 mères et leurs enfants afin de mettre en évidence un lien entre l'exposition aux polluants atmosphériques et le développement de l'enfant. Les résultats indiquent que les concentrations prénatales de métabolites urinaires en fin de grossesse de phtalates (dibutyl phtalate (DBP) et diisobutyl phtalate (DiBP)) sont associées à des déficits du développement intellectuel des enfants à l'âge de 7 ans (151).

Enfin, certaines études établissent un lien entre les PE et le déclenchement de maladies neurodégénératives. Par exemple, l’usage de pesticides participerait au déclenchement des maladies de parkinson et d'alzheimer (152).

III. Exposition et prévention

On constate une exposition omniprésente, constante qui affecte tout un chacun dans sa vie quotidienne, dans ses modes de consommation. Cela rend indispensable une prévention qui est l'unique solution à ce jour et doit à ce titre se développer par un engagement éclairé des professionnels de santé et des pouvoirs politiques.

A. Exposition

1. Notion d'exposome

L'état de santé résulte de deux composantes :

- Le génome est l'ensemble des gènes de l'individu acquis dès la conception. Le génome est connu et constant ;
- L'exposome est lié à l'environnement dans lequel l'individu vit et a vécu au long de sa vie. Il est dépendant des conditions de vie et de travail de la personne. C'est une composante variable, dynamique et évolutive au long de la vie.

Le concept d'exposome a été créé en 2005 par l'épidémiologiste Christopher Wild (153). D'après lui, "l'exposome est composé de chaque exposition à laquelle un individu est soumis de la conception à la mort"[8]. Il s'agit de la totalité des expositions à des facteurs environnementaux auxquels est soumis un organisme de sa conception jusqu'à la fin de sa vie. Il met en avant le rôle de l'environnement comme un déterminant important de la santé de l'homme et notamment prend en compte les expositions à des substances de nature physique, chimique ou biologique. Cette approche insiste sur le fait d'évaluer les expositions durant la vie entière et ce dès la conception.

Il englobe différents types de facteurs (153) :

- Les facteurs internes. Ce sont les paramètres biologiques de l'individu comme par exemple, le métabolisme, les hormones endogènes, l'état inflammatoire, le stress oxydatif, le vieillissement ;
- Les facteurs externes spécifiques. Ils comprennent les rayonnements, la pollution chimique, les agents infectieux, la pollution environnementale, le régime alimentaire, la consommation de tabac ou d'alcool, etc. ;

[8] Wild CP. The exposome: from concept to utility. Int J Epidemiol. 1 févr 2012;41(1):24-32.

- Les facteurs externes généraux. On y retrouve le capital social, le capital financier, le niveau de stress, l'éducation, le climat, l'environnement urbain ou rural.

Ces facteurs s'imbriquent les uns les autres et ont des conséquences sur le génome. Ainsi l'environnement au sens large peut entraîner des modifications épigénétiques qui vont à leur tour moduler l'expression des gènes. Cela impactera alors le phénotype des individus et la capacité de leur organisme à fonctionner normalement.

Le concept d'exposome a été introduit afin de fournir une description plus complète de l'environnement qui influence l'état de santé de la population. Dans les études épidémiologiques, il permet une évaluation globale des facteurs environnementaux.

Par exemple, le projet HELIX (Human Early Life Exposome) a débuté en 2013 (154). Suite aux nombreux et récents bouleversements de nos habitudes et de notre mode de vie, l'objectif d'HELIX est de prendre en compte l'ensemble des risques auxquels les duos mère-enfant sont exposés et de faire des liens avec leur état de santé.

Pour cela, les chercheurs exploitent les données de six cohortes prospectives constituées en Europe, la cohorte espagnole INMA, la cohorte française EDEN, la cohorte BiB au Royaume-Uni, la cohorte MoBa en Norvège, la cohorte KANC en Lituanie et la cohorte RHEA en Grèce (155).

La France a été un leader en Europe sur la question des perturbateurs endocriniens. Ainsi, une première stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 1), a vu le jour en 2014. L'objectif premier de cette stratégie est de réduire l'exposition de la population avec notamment un axe "surveillance" et un axe "substitution". De même un axe "formation et information" fait partie de ce plan, formation notamment des professionnels de santé ou dans les lycées agricoles. En effet, il s'agit d'un point d'inquiétude de la population française. Selon le baromètre IRSN 2019, 50% des Français considèrent que le risque lié à une exposition aux perturbateurs endocriniens est fort. Le lien étant fait entre la contamination des écosystèmes et l'impact sur la santé, un axe sur les moyens de protéger et détoxifier l'environnement a été inclus dans la SNPE 2.

2. Voies d'exposition

Comme mentionné précédemment, les PE sont présents dans de nombreux objets du quotidien et également dans l'environnement via la contamination des différents milieux (eaux, sols, air).

Il existe trois principales voies d'exposition :

- Respiratoire par inhalation (air extérieur, air intérieur)
- Orale par ingestion (alimentation, eau, médicaments, poussières)
- Cutanée par les contacts sur la peau (cosmétiques)

L'exposition aux PE de la population générale se fait à de faibles doses mais de façon continue et ceci à de multiples substances. Pour les professionnels exposés, les risques sont d'après l'INRS plus importants à des doses plus importantes. Parmi les professionnels les plus exposés, on retrouve les agriculteurs avec notamment les pesticides mais également les professionnels de l'industrie pharmaceutique avec différents médicaments comme les hormones et ceux travaillant dans la chimie (fabrication de matières plastique, etc.) ou les coiffeurs avec les produits cosmétiques. En 2016, le lancement de l'étude SIGEXPOSOME a eu pour objectif d'améliorer la caractérisation de l'exposition aux pesticides de la population générale, en ciblant des personnes vivant à proximité d'exploitations viticoles.

Après pénétration dans l'organisme, les PE, s'ils sont lipophiles, passent dans le tissu adipeux, la barrière hémato encéphalique et la barrière transplacentaire ou circulent dans le sang grâce aux protéines de transport. Leur métabolisation se fait par oxydation et conjugaison et comme pour tout médicament, il existe une variabilité interindividuelle due au polymorphisme génétique des enzymes de métabolisation avant élimination. Leur élimination se fait soit par voie urinaire soit par voie fécale (48). Ainsi, le dosage de biomarqueurs d'exposition dans des matrices biologiques comme l'urine, est pertinent.

a) Air

D'après le rapport de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur, les concentrations de nombreux polluants sont plus importantes à l'intérieur d'un espace plutôt qu'à l'extérieur (156). Les principaux polluants chimiques de l'air intérieur sont les composés organiques volatils (COV), les oxydes d'azote (NOx), le monoxyde de carbone (CO), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les polybromés, les phtalates, etc. Certains de ces polluants sont des substances PE.

D'après l'étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse de l'Infertilité et de l'Enfance (PELAGIE) les individus évoluent dans des espaces clos 70 à 90 % du temps (157). La pollution de l'air provient d'émissions de composés chimiques par notre mobilier, par les matériaux de construction et également par nos habitudes de vie courante comme par exemple :

- Une mauvaise aération entraînant une accumulation des polluants de l'air extérieur ;
- La combustion de matières organiques (tabac, encens, bougies, chauffages mal entretenus) ;
- L'utilisation de désodorisants d'intérieur ;
- L'utilisation de produits ménagers et de matériaux de construction (vernis, colles, peinture) (156).

Dans ces derniers cas, il est important de faire les bons choix quant à ses produits de consommation. Par exemple, il est conseillé de favoriser des produits labellisés.

Dans le projet ECOS-Per portant sur la cohorte PELAGIE, les substances suivantes ont été mesurées dans des prélèvements de poussières déposées ou d'air : bisphénols, phtalates, polybromés, PCB, pesticides. Les résultats obtenus sur les prélèvements de poussière ou dans les sacs d'aspirateurs ont permis de montrer que les phtalates sont ceux présents aux concentrations les plus fortes et parmi eux, c'est le DEHP qui se trouve aux plus fortes concentrations parmi les 6 phtalates recherchés. Il en est de même dans l'air des habitations, avec des concentrations importantes pour les phtalates (DiBP) alors que les autres substances sont sous les limites de quantification.

D'après le rapport INERIS (158), concernant les désodorisants d'intérieur, les formes classées selon les risques croissants sont la bougie parfumée, le spray, le diffuseur électrique, le diffuseur lent et en dernier recours l'encens. Dans la formulation de ces produits, on peut retrouver une addition de phtalates. Ils sont utilisés pour fluidifier les liquides et fixer le parfum dans les bougies. De la même façon, dans la catégorie des nettoyants multi-usages, il est préférable d'utiliser des lingettes plutôt qu'un spray.

b) Eau

Des molécules PE comme les pesticides sont présentes dans l'environnement (rivières, nappes phréatiques) et par conséquent dans l'eau du robinet que nous consommons.

Parmi les molécules les plus quantifiées, on retrouve des substances qui sont aujourd'hui interdites par la réglementation. Cette persistance s'explique car certaines molécules sont fortement rémanentes dans l'environnement. C'est par exemple le cas de l'atrazine.

En 2020, l'association Générations Futures a publié un rapport sur la présence de pesticides PE dans l'eau du robinet en France. Cette étude est fondée sur les analyses des Agences Régionales de Santé (ARS). Les pollutions agricoles constituent les premières causes de contamination de l'eau du robinet et les principales zones où l'eau est contaminée correspondent aux zones de cultures intensives (les Hauts de France, le Bassin Parisien, le Sud-Ouest et le Languedoc) (159).

D'après l'agence de l'eau, le DEHP est présent à une concentration supérieure à 1 nmol/l dans plus de 50% des prélèvements effectuées et le BPA dans un tiers des prélèvements effectués dans des cours d'eau ou des lacs. Dans les eaux souterraines, on trouve également une part importante de DEHP (40%).

La France a mis en place un plan micropolluants 2016-2021 dont l'objectif est de lutter contre la pollution de l'eau. Les molécules PE sont prises en compte. Ce plan cherche à réduire les émissions de polluants déjà identifiés, améliorer la recherche sur l'identification des autres polluants et les dangers associés et à dresser les listes de micropolluants sur lesquels il reste à agir (160).

De plus, il ne faut pas oublier la problématique des eaux embouteillées avec un éventuel transfert de substances dans l'eau à partir du contenant.

c) Alimentation

Les PE sont très présents dans notre alimentation. Certains aliments comme le soja en contiennent naturellement. L'exposition peut être directe via les additifs alimentaires et les résidus de pesticides ou indirecte via les contenants alimentaires en plastique, les ustensiles de cuisine, les revêtements de boîtes de conserve et les poêles anti-adhésives.

Comme vu précédemment, la principale source d'exposition au BPA est l'alimentation. En effet, il existe un phénomène de migration du BPA présent dans les emballages et contenants vers les aliments consommés. De plus, ce phénomène est accentué sous l'effet de la chaleur et des réutilisations successives (52). Ainsi, la consommation

d'aliments susceptibles d'avoir été en contact avec des matières plastiques contenant du BPA comme les aliments pré-emballés dans du plastique, les boîtes de conserve, l'eau en bouteille ou les pots de yaourt doit être limitée.

L'étude de l'Anses réalisée en 2016, a permis de mesurer des teneurs élevées de BPA dans les conserves d'aliments courants. Également, des traces de DEHP ont été retrouvées dans des plats cuisinés pour bébés, ayant un contenant en plastique. D'après le site notre-environnement.gouv, l'alimentation serait la principale source d'exposition de la population au BPA et au DEHP.

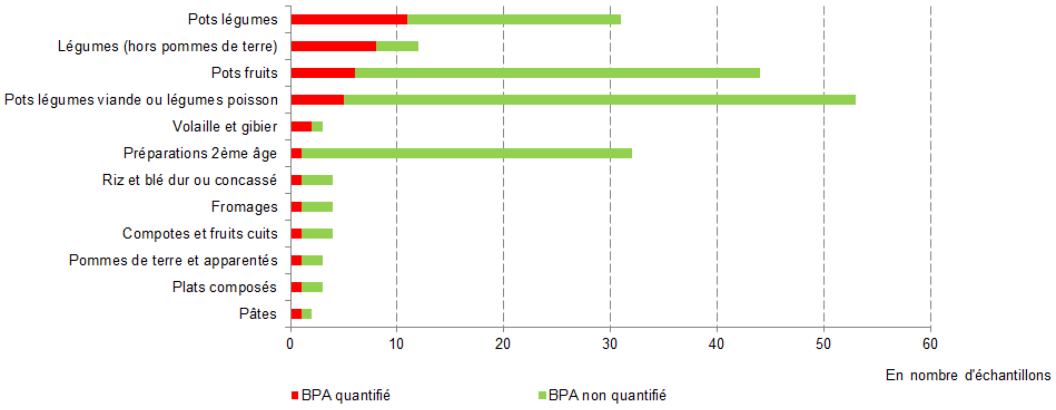

Figure 25 : Les résidus de BPA quantifiés dans l'alimentation en 2016 (161).

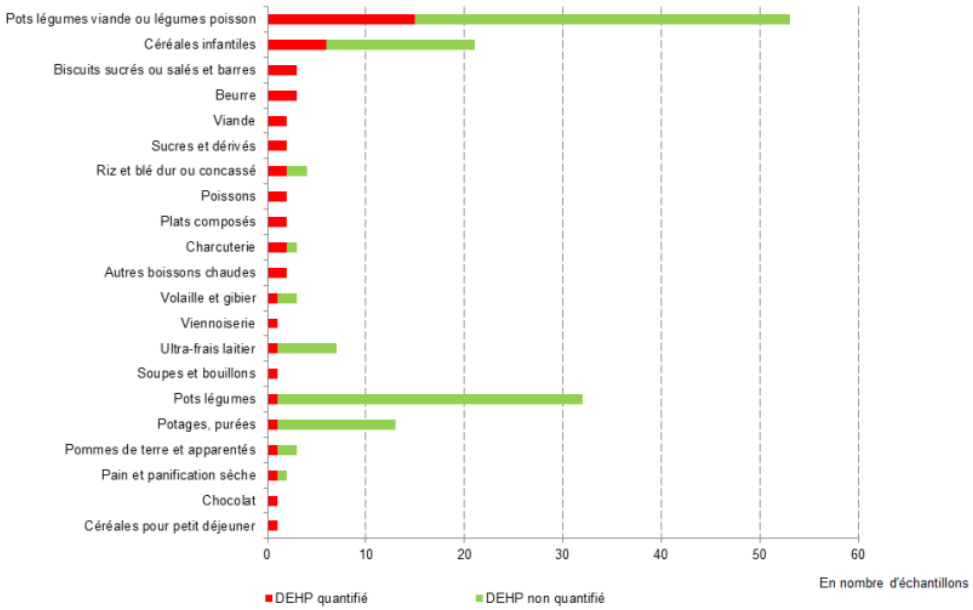

Figure 26 : Les résidus de DEHP quantifiés dans l'alimentation en 2016 (161).

Par ailleurs, les aliments gras sont des sources d'exposition aux PE. En effet, les résultats de la cohorte ELFE dévoilent que l'imprégnation des femmes enceintes par les phtalates augmente si elles consomment des aliments riches en matières grasses (poissons gras, crème fraîche, glaces, lait, viandes, etc.) et d'autant plus si les denrées ont été en contact avec des matériaux composés de phtalates (52).

De même, les aliments ultra transformés peuvent contenir des additifs, des colorants et des parfums.

Les fruits et légumes peuvent aussi être contaminés par les POPs présents dans les sols de culture et contiennent également des résidus de pesticides. Un rapport de Générations Futures a révélé que sur les 50 types d'échantillons de fruits et légumes analysés, 72% des échantillons de fruits et 41% des échantillons de légumes contenaient des résidus de pesticides quantifiables (162).

De même concernant les céréales, l'enquête "Exposition aux Pesticides PERTurbateurs Endocriniens" (EXPPERT 1) de Générations Futures a étudié des produits industriels transformés à base de céréales dont la consommation est courante. Les résultats montrent que 75% des échantillons analysés contiennent des résidus de pesticides et tous contiennent une ou plusieurs substances suspectées d'être un PE (163).

En France, l'ANSES mène des études sur l'alimentation totale (EAT) des Français en mesurant leur exposition à des substances chimiques présentes dans les aliments (61). Les résultats de EAT 2 présentent un bilan des apports nutritionnels et des expositions alimentaires aux contaminants chimiques à long terme de la population française notamment sur les PCB, les composés bromés, les composés perfluorés, les additifs, les phytoestrogènes et les résidus de pesticides (164). Cette étude conclut que les risques chimiques peuvent être minimisés en évitant de consommer régulièrement un certain nombre d'aliments.

d) Contact cutané

L'exposition par contact cutané peut provenir d'exposition professionnelle mais aussi des produits d'hygiène corporelle, des cosmétiques, des textiles et des dispositifs médicaux (DM). Certains de ces produits contiennent des conservateurs (comme les parabènes), des colorants, des parfums, des filtres ultraviolets. Par exemple (cf section molécules

perturbatrices endocriniennes), les DM sont chargés en phtalates et certains contiennent aussi du BPA (52).

Certaines études soulignent que l'utilisation de lotions, de cosmétiques et de parfums est associée à des augmentations des concentrations de métabolites de phtalates et de parabènes (165), (166). Ces expositions peuvent être particulièrement préoccupantes pour le fœtus en développement, plus sensible aux effets des PE.

D'après les résultats de l'étude ESTEBAN sur les parabènes, le méthyl-parabène est quantifié chez plus de 90 % des adultes et des enfants. Les auteurs observent que l'imprégnation par les parabènes augmente avec la fréquence d'utilisation de crèmes ou de soins pour le corps (utilisation quotidienne par rapport à une utilisation une fois par mois) et aussi avec l'utilisation de cosmétiques ou de vernis à ongles (66).

Concernant les mesures à mettre en place pour lutter contre ces expositions, les personnes les plus vulnérables peuvent jouer un rôle par leur choix de consommation. C'est par exemple en favorisant certains labels pour les cosmétiques et produits d'hygiène et aussi par une utilisation la plus sobre possible, c'est-à-dire réduire au strict minimum les produits qui accompagnent notre quotidien. Il est recommandé de ne garder que l'essentiel. Il existe des labels environnementaux et biologiques, par exemple Cosmebio et Natrue pour les cosmétiques ou Oeko - Tex et Gots pour les textiles (167).

B. Préventions nationales et internationales

Nous avons évoqué les principales substances chimiques PE impliquées dans de nombreux effets pathologiques sur l'homme et sur l'environnement causant une épidémie de maladies chroniques. Les PE n'ayant pas d'effet de seuil mais présentant des effets transgénérationnels, la seule façon de limiter les risques liés à ces substances est de supprimer leur source. Dans les paragraphes suivants nous allons étudier les différentes actions mises en place à cet effet ainsi que les moyens de prévention à instaurer dans notre foyer, dans notre alimentation et dans nos habitudes. En effet, même si l'individu ne peut à lui seul créer de démarche de prévention collective sur les PE, il reste maître de son mode de vie et de ses choix de consommation.

1. En France

La France est le premier pays à avoir interdit les biberons composés de Bisphénol A (BPA) en 2010. Puis cette interdiction s'est étendue aux contenants au contact de denrées alimentaires (168).

Comme dit précédemment, la France est également l'un des premiers pays à adopter une Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE) au cours de l'année 2014. Cette stratégie a pour objectif de réduire l'exposition de la population et de l'environnement aux PE. Les points importants sont de former et informer, de protéger l'environnement et les populations, de réglementer et substituer les substances, d'améliorer les connaissances et d'accélérer la recherche (169).

La SNPE est intégrée au Plan National de Santé Environnement (PNSE 4, 2020-2024), il s'agit du 4ème plan intitulé "Mon environnement, ma santé". Ce plan propose des actions concrètes pour mieux comprendre et réduire les risques liés aux substances chimiques et aux agents physiques et infectieux (170).

a) Charte Villes et Territoires sans PE

Un premier colloque européen " Villes et Territoires sans PE " organisé par le RES s'est tenu à Paris en octobre 2017. Par la suite, la Charte " Villes et Territoires sans PE " a été proposée aux collectivités locales afin de développer des bonnes pratiques pour réduire l'exposition aux PE et protéger la population et les écosystèmes. Elle engage les collectivités à agir. On la retrouve également dans les établissements de santé, les établissements de petite enfance et les établissements scolaires (171), (172).

Dans cette Charte, les collectivités s'engagent à :

- Interdire l'usage des produits phytosanitaires et biocides contenant des PE ;
- Réduire l'exposition aux PE dans l'alimentation en favorisant l'agriculture biologique et l'utilisation de matériaux sains ;
- Favoriser l'information de la population, des professionnels de santé, de la petite enfance et des collectivités territoriales ;
- mettre en place des critères d'éco conditionnalité interdisant les PE dans les contrats et les achats publics ;
- informer tous les ans les citoyens sur l'avancement des engagements pris (173).

Aujourd'hui la Charte est signée par plus de 200 villes françaises. Parmi les premières villes engagées, on retrouve Paris qui s'est lancée dans une démarche "sans perturbateurs endocriniens". Par exemple, la ville de Grande-Synthe s'engage à remplacer ses produits d'entretien par des produits biodégradables et naturels et souhaite que les crèches suivent la même démarche.

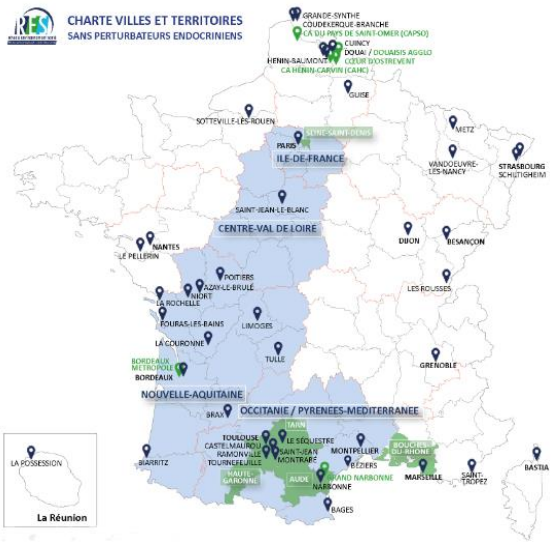

Figure 27 : Carte des signataires de la charte VTSPE (171).

b) Engagement des crèches

De même, la ville de Limoges a signé la charte VTSPE en 2018 et s'engage à diminuer l'exposition des enfants aux PE. Par exemple, ils ont remplacé les assiettes incassables en mélanine par des plateaux en porcelaine, matière non porteur de perturbateurs endocriniens dans les crèches municipales (174).

En Nouvelle Aquitaine, l'Agence Régionale de Santé (ARS), dans le cadre de la stratégie Santé, environnement, petite enfance, a élaboré plusieurs guides de recommandations dédiées aux structures de la petite enfance afin de créer des environnements sains et favorables à la bonne santé des enfants (175), (176).

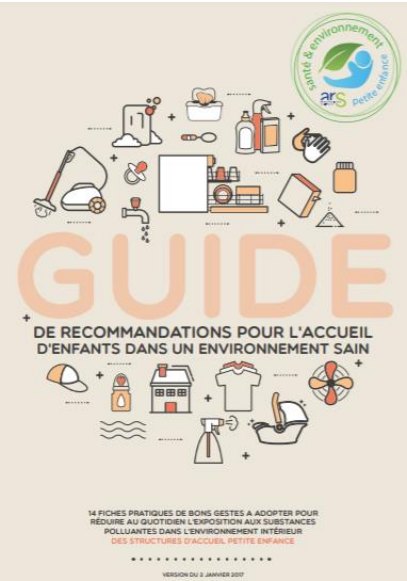

Figure 28 : Guides de recommandation de ARS-NA (175), (176).

Ces guides s'attachent à donner des conseils et explications sur l'alimentation, les choix de consommation concernant les produits d'hygiène corporelle pour le change ou la toilette, les produits d'entretien mais aussi sur les loisirs et activités proposés aux enfants au sein de structures de petite enfance. Le deuxième guide s'adresse plutôt aux acteurs du bâtiment et de la rénovation.

c) "Eco maternités"

Les établissements de santé se mobilisent également dans la lutte contre les PE.

Par exemple à Guéret, le centre hospitalier est entré dans une démarche éco responsable et a mis en place une "écomaternité" avec la création d'un livret de maternité riche en conseils pratiques "Vers un environnement sain pour mon bébé" (177).

L'équipe de la maternité propose également des ateliers pour sensibiliser les parents aux bonnes pratiques de santé environnementale. Les produits cosmétiques problématiques des coffrets cadeaux pour les patients ont été supprimés. Par ailleurs, afin d'améliorer la qualité de l'air, ils ont instauré un nettoyage écologique des sols, sans aucun produits chimiques (178), par balayage à sec en utilisant un bandeau microfibre à action électrostatique puis un lavage à l'eau.

d) Atelier de sensibilisation - Projet Nesting

Le réseau *Women engage for a common future* (WECF) a été créé en 1994 à la suite du sommet de la Terre de 1992 à Rio de Janeiro. C'est un réseau international d'organisations féminines et environnementales. L'antenne française se situe proche de la Suisse à Annemasse. Leur mission est de lutter pour un monde plus sain, équitable et durable. Parmi leurs principales actions on retrouve la promotion d'un environnement sans substances chimiques (179).

Pour la protection des nouveaux nés, le réseau WECF a créé en 2008 le projet Nesting dans plusieurs pays d'Europe. L'objectif principal est de former et d'informer les populations sur les risques de la pollution intérieure dans laquelle s'inscrit l'exposition aux PE et de créer un environnement le plus sain possible. Pour cela, le projet Nesting organise des formations destinées aux professionnels de santé, des ateliers et met à disposition des guides thématiques (produits ménagers, alimentation et contenants, perturbateurs endocriniens, cosmétiques pour bébé, etc.) (180).

Figure 29 : Exemples des guides thématiques du projet Nesting (181).

e) Opération zéro phtalates

L'opération zéro phtalates a été initialement proposée aux collectivités signataires de la charte VTSPE en 2018. Le personnel de santé et de la petite enfance peut maintenant également y participer. Cette opération vise à mobiliser tous les citoyens sur les dangers que représente l'exposition continue aux phtalates. Pour cela, des analyses de cheveux sont conduites afin de mesurer la contamination de la population (182).

Cette opération vise une prise de conscience de l'imprégnation totale en phtalate de la population sans pour autant être anxiogène et fataliste mais en encourageant à prendre des

mesures et à changer les choses. En effet, les phtalates sont des polluants à courte demi vie que le corps humain élimine rapidement. Ainsi, la suppression des sources de ces polluants suffirait à diminuer fortement la contamination de la population.

Il est utile de rappeler que les phtalates sont des substances utilisées comme plastifiants. On les retrouve dans l'alimentation, l'environnement intérieur, les sols en PVC, les cosmétiques, les dispositifs médicaux et les médicaments, les vieux jouets en plastique, etc. (183).

Les premiers résultats montrent que la contamination est généralisée, elle touche tous les sujets. De plus, les résultats sont très variables (allant de 1 à 200 pg/mg pour le MEHP). La variabilité des concentrations de phtalate observées est un signe positif qui montre qu'il est possible d'agir pour obtenir de faibles taux de contamination.

La clé consiste alors à identifier les sources d'exposition aux phtalates et à les supprimer. Il s'agit par exemple de consommer moins de produits ultra transformés, de supprimer les sols en PVC, d'utiliser moins de produits cosmétiques ou alors de choisir des produits de qualité et d'informer le personnel de santé et de la petite enfance ainsi que le grand public. Dans cette perspective, l'agence Santé Publique France a créé le site internet Agir pour bébé (184). Il donne des conseils pour un environnement sain et fait la promotion de la bonne santé.

2. A l'international

a) Réseau NonHazcity

NonHazCity est un réseau international animé par la ville de Stockholm depuis 2016 qui regroupe différents partenaires comme des villes (Riga, Vasteras, etc.), des universités, des ONG, des stations d'épurations, etc. Le but de cette coopération est d'identifier les substances chimiques dangereuses, déterminer leurs sources, puis les réduire ou les éliminer (172). Le mouvement souhaite également sensibiliser la population grâce à divers outils tels que des vidéos "réfléchissez avant d'acheter" sur des thèmes variés comme les cosmétiques ou les produits d'entretien. Leur site internet propose également de nombreux supports d'information décrivant les bonnes pratiques à suivre pour limiter les expositions aux substances chimiques dangereuses (185).

b) Mi ciudad cuida mis hormonas

En Espagne, les fondations *Alborada* et *Ecologistas en Acción* ont créé l'initiative "*Mi ciudad cuida mis Hormonas*" (Ma ville prend soin de mes hormones) afin de faire de la ville de Madrid une ville sans perturbateurs endocriniens. Depuis, d'autres villes espagnoles ont rejoint cet engagement comme Séville, Saragosse, Barcelone, etc. (186). Ce réseau vise à réduire l'exposition aux PE au travail, à la maison, dans les écoles en trouvant des alternatives et en sensibilisant la population.

C. Prévention et conseils pratiques vers une pollution zéro

Figure 30 : Les diverses sources de PE (187).

1. Dans la cuisine

Des substances chimiques sont présentes dans l'alimentation moderne, notamment des additifs dans les aliments industriels transformés, des résidus de pesticides PE dans les fruits, les légumes et les céréales mais également des substances PE émanantes des matériaux de contact alimentaire.

Toutefois, de simples ajustements des comportements et habitudes alimentaires peuvent avoir des effets significatifs sur la charge en substances chimiques de notre organisme.

a) Alimentation

L'objectif est de tendre vers une alimentation la plus saine possible afin de maintenir un bon état de santé général tout en protégeant la planète. Une alimentation saine est une alimentation diversifiée, végétale, peu transformée et dans la mesure du possible bio, locale et de saison en limitant les produits ultra transformés et les produits gras et animaliers (188).

S'inscrivant dans cet objectif, voici ci-dessous quelques conseils à appliquer pour tendre vers du zéro - perturbateurs endocriniens :

* Privilégier le fait maison.
* A défaut, préférer les produits comprenant peu d'ingrédients et surtout éviter les produits ultra-transformés (riches en contaminants chimiques et pauvres en nutriments). Ce sont par exemple les plats préparés, les charcuteries industrielles, les encas sucrés ou salés, les sodas, etc. (188)
* Poser des questions et lire les étiquettes (au-delà de 5 ingrédients, il existe plus de 3 chances sur 4 que l'aliment soit ultra-transformé (188)).
* Varier son alimentation et augmenter la part du végétal. En effet, le fait de varier diminue l'exposition répétée aux mêmes substances PE.
* Privilégier les aliments issus de l'agriculture biologique labellisée pour les fruits et légumes et les céréales complètes. Peu d'additifs sont autorisés et leur consommation réduit de manière significative l'exposition à certains pesticides (144). L'agriculture biologique est un système de production agricole qui interdit l'utilisation de produits chimiques de synthèse. Sa pratique est soumise à un cahier des charges contraignant

permettant l'apposition d'un label sur le produit et assurant une qualité certaine pour le consommateur (167).

Label bio français "AB" (1985)	Label bio de l'Union Européenne "Eurofeuille" (2009)
→ Garantissent une non utilisation de pesticides et d'organismes génétiquement modifiés (OGM) ainsi qu'une rotation des cultures et des critères de bien-être animal. Ce sont des labels alimentaires.	

Figure 31 : Les labels de l'agriculture biologique (167).

* A défaut, bien laver les fruits et légumes avant de les éplucher ou de les consommer, cela permet d'éliminer certains résidus (189).

Pour plus de précisions, le réseau WECF met à disposition des guides et fiches mémos comprenant le classement des fruits et légumes « non bio » selon leur risque de contenir des résidus de pesticides.

Figure 32 : Classement des fruits et légumes "non bio" en fonction des résidus de pesticides (190).

Globalement, il convient d'être vigilant pour la plupart des aliments que nous consommons et suivre certaines recommandations :

* Privilégier le pain « tradition » fait à partir de farines label rouge pour lesquels il existe un cahier des charges limitant les ingrédients au minimum et excluant les additifs (190).
* Réduire la consommation de produits riches en matières grasses (viandes, produits laitiers) concentrant les polluants et d'autant plus si les denrées ont été en contact avec des matériaux composés de phtalates (52)
* Pour les poissons, réduire la consommation de poissons gras prédateurs riches en oméga 3 mais pouvant accumuler dans leur graisse des PCB et des métaux lourds. Il s'agit par exemple de saumon, hareng, sardine, maquereau, truite, etc. (191)
* Varier les espèces et les lieux d'approvisionnement, et alterner entre poissons gras et poissons maigres (anchois, bar, brochet, cabillaud, colin, daurade, espadon, lotte, cabillaud, rouget, sole, etc.) (191)
* Préférer une huile végétale non raffinée, de première pression à froid conditionnée en bouteille de verre colorée.
* Il est recommandé d'éviter la consommation de produits à base de soja, (contenant des phytoestrogènes), car ayant une action de perturbateur endocrinien importante (192).

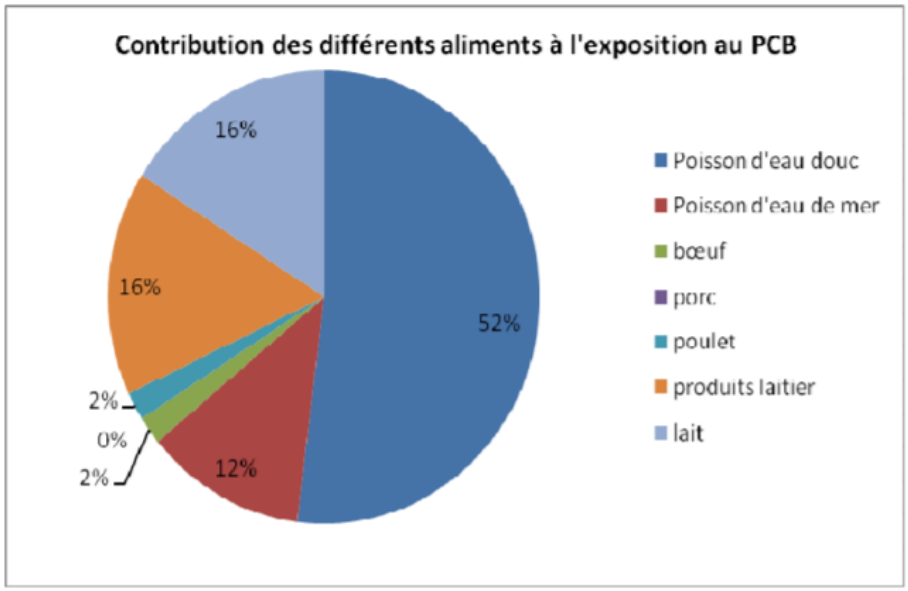

Figure 33 : Contribution des différents aliments à l'exposition au PCB (Laurent et al, 2005 - 2007).

	Enfants de moins de 3 ans	Fillettes et adolescentes	Femmes en âge de procréer	Femmes enceintes et allaitantes
Poissons fortement bio-accumulateurs de PCB : anguille, barbeau, brème, carpe, silure...	Éviter de les consommer	Éviter de les consommer	Éviter de les consommer	Éviter de les consommer
Poissons susceptibles de présenter de fortes teneurs en méthyl-mercure : lotte (baudroie), loup (bar), bonite, empereur, grenadier, flétan, brochet, dorade, raie, sabre, thon...	Limiter leur consommation			Limiter leur consommation
Espadon, marlin, siki, requins et lamproies	Éviter de les consommer			Éviter de les consommer

Figure 34 : Recommandations spécifiques en fonction des populations sensibles (193).

b) L'eau

En ce qui concerne l'eau, ni l'eau en bouteille ni l'eau du robinet ne donnent pleine satisfaction. Il convient de privilégier les bouteilles ou carafes en verre et d'éviter les bouteilles en plastique ou du moins ne pas les laisser en plein soleil (144), (191). Du reste, lors d'un déplacement, il est conseillé d'éviter les petites bouteilles en plastique et de privilégier une gourde en inox ou en verre.

Il existe des systèmes de filtration de l'eau du robinet comme les filtres à céramique et charbon actif ou les filtres à membrane d'osmose inverse. Par exemple, il est possible de filtrer l'eau du robinet grâce à une colonne à gravité en acier inoxydable munie d'un filtre à céramique et charbon actif.

Figure 35 : Exemple de colonne à gravité (Berkey®) en acier inoxydable.

Des analyses en ligne sur la qualité de l'eau potable dans chaque commune sont disponibles sur les sites des ARS. Il est également possible de vérifier la qualité de l'eau de sa commune grâce à la carte interactive de la qualité de l'eau sur le site du ministère de la santé et aussi sur le site de l'UFC - Que choisir (194), (195).

c) Contenants alimentaires et mode de cuisson

Une source importante d'exposition aux PE provient des emballages alimentaires en plastique, des ustensiles de cuisine, des contenants de stockage des aliments et également des techniques de préparation des plats. Le plus évident est de bannir au maximum tous les emballages en plastique de la cuisine et de trier les vieux ustensiles.

* Pour les courses, il est conseillé de recourir au vrac et de choisir des produits sans emballages même si ce sont des aliments issus de l'agriculture biologique.
* A défaut, privilégier les emballages en verre ou certains plastiques comme les plastiques n°2 et n°4.

En effet, les matières plastiques au contact de denrées arborent un pictogramme sur l'emballage. C'est un chiffre allant de 1 à 7 entouré d'un triangle de 3 flèches. Le pictogramme dépend de la composition du plastique (190), (191).

HDPE Polyéthylène haute densité (n°2) → Bouteilles de lait, bouchons vissés	LDPE Polyéthylène basse densité (n°4) → Barquettes, films, sacs de congélation

Figure 36 : Les matières plastiques à privilégier.

Il suffit d'éviter les emballages en plastiques notés 1, 3 et 7, et d'éviter les boîtes de conserve. C'est ainsi qu'on recommande l'utilisation de biberons en verre plutôt que de biberons en plastique. Bien qu'en France le bisphénol A soit interdit dans les matériaux au contact de denrées alimentaires, il est parfois remplacé par d'autres bisphénols (196).

PET Polyéthylène téréphtalate → Bouteilles d'eau	V Polychlorure de vinyle → Boîtes alimentaires, films alimentaires étirables, jouets	OTHER Autres ou Polycarbonate PC → Gobelets rigides, gourdes, vieux biberons

Figure 37 : Les matières plastiques à éviter.

Dans ces conditions, concernant l'achat de produits emballés, il est conseillé de retirer les aliments des barquettes en plastique et de les transférer dans des récipients plus sains (en verre par exemple). Il est recommandé d'éviter de chauffer les aliments dans un récipient en plastique comme il est préférable de le transvaser au préalable dans un autre récipient plus inerte. Ceci est vérifié en particulier si l'aliment est gras ou liquide et s'il y a des traces d'usure sur le récipient. Par ailleurs, il convient d'éviter de chauffer les aliments au micro-ondes qui détériore le plastique (190).

Pour conserver les aliments, il faut privilégier certains matériaux comme le verre, l'inox, la porcelaine ou le papier kraft et ne pas utiliser l'aluminium, les plastiques mous

étirables et les plastiques durs. On évitera de placer les aliments directement au contact de film alimentaire (en privilégiant un film alimentaire n°4) (175), (190).

De même pour cuisiner, il est conseillé de privilégier les matières telles que le verre, l'inox, le bois et le papier cuisson écologique tout en négligeant le papier sulfurisé blanc, les plastiques, l'aluminium et surtout les moules en silicone colorés (190). Il est recommandé d'utiliser des poêles et casseroles en inox, des cocottes en fonte, des plats en céramiques. Il faut se débarrasser des poêles avec revêtement anti adhésifs (Téflon) surtout si elles sont abîmées (199).

Préférer les modes de cuisson doux comme la cuisson vapeur ou le mijotage et éviter d'utiliser le micro-onde et le barbecue au charbon. Pour les bouilloires, on conseille de changer sa bouilloire en plastique pour une en inox (188), (190).

Figure 38 : Les alternatives aux perturbateurs endocriniens (197).

2. Dans la salle de bain

S'agissant des cosmétiques et produits d'hygiène, l'idée principale est de revenir à l'essentiel, utiliser moins plutôt que plus et seulement quand c'est indispensable. En effet, comme vu précédemment, les produits de nos salles de bain peuvent contenir des ingrédients à activité hormonale. Ce sont par exemple les parabènes, les filtres UV des crèmes solaires, les colorants, les fixateurs de parfums, les conservateurs etc.

a) Cosmétiques féminins

Voici ci-dessous quelques bonnes pratiques à appliquer au quotidien. Parvenir à toutes les intégrer peut sembler être un grand bouleversement de ses habitudes de consommation mais en sélectionner quelques-unes et s'y tenir constitue un important progrès.

- En règle générale, préférer le fait maison qui offre une meilleure maîtrise des ingrédients (198).
- A défaut, privilégier les produits du commerce avec des listes d'ingrédients courtes et éviter ceux contenant des phtalates, des parabènes, des parfums, etc. (191) Par ailleurs, se fier à certains labels de confiance (196).
- Limiter le nombre de produits utilisés, consommer le strict nécessaire et en quantité minimale (196).
- Pour le corps, acheter certains conditionnements comme les pains de savon à base végétale bio plutôt que les gels douche liquides. Préférer la forme stick plutôt que le spray. On recommande aussi de choisir des produits naturels comme le savon de Marseille ou le savon d'Alep (191), (199).
- Pour l'hydratation du visage, préférer des huiles végétales (jojoba, amande douce, argan, olive...) et utiliser les crèmes avec modération (198).
- Éviter les produits sans rinçage, et à défaut, si c'est un produit indispensable utilisé quotidiennement, porter attention à sa qualité (191), (198).
- S'abstenir d'utiliser quotidiennement un parfum. A défaut, vaporiser le parfum sur les vêtements plutôt que sur la peau.

Il est utile de rappeler également qu'une bonne hygiène (eau et savon) ainsi qu'un rasage fréquent permet de réduire l'usage des déodorants ou parfums riches en phtalates (199). Comme alternative au déodorant, appliquer un lait ou une huile végétale puis une

pincée de bicarbonate. A défaut, éviter les déodorants composés de sels d'aluminium et de parfums ou même la pierre d'alun dont l'usage est controversé (199).

Dans cette logique, il est conseillé de choisir des produits de maquillage avec des pigments naturels, d'éviter les colorations permanentes pour cheveux et de ne pas vernir ses ongles. A défaut, on privilégiera les gammes bio sans oublier d'aérer pendant et après l'application du vernis (199).

b) Les applications mobiles

Afin d'aller plus loin et d'aider les consommateurs à y voir plus clair, l'utilisation d'applications mobiles apparaît comme une aide précieuse. Elles sont très pratiques car elles donnent accès à la liste des composants indésirables et permettent aux consommateurs de se familiariser avec ces ingrédients et de choisir ou non d'en tenir compte et de les supprimer de leur choix de consommation.

Ce sont des bases de données qui recensent la plupart des cosmétiques et leurs ingrédients. Il existe par exemple l'application "QuelCosmétic" mis à disposition par l'UFC - Que choisir. Le principe est de scanner le code barre d'un produit. Ensuite l'application illustre le risque en fonction du public concerné (bébé, femme enceinte, enfant, adulte) par des pictogrammes de couleurs associés à des lettres (200).

Figure 39 : Pictogrammes et codes couleurs utilisés par l'application "QuelCosmétic" (200).

Pour citer un autre exemple d'application, "INCI Beauty" analyse également les produits cosmétiques. Elle se base sur la liste INCI *International Nomenclature of Cosmetics Ingredients* de chaque produit. Cette liste INCI est une nomenclature qui concerne les ingrédients des produits cosmétiques (201).

De la même façon, l'idée est de scanner le code barre du produit afin d'obtenir le détail de sa composition. Chaque ingrédient est associé à un système de fleurs de couleurs reflétant le risque encouru par le consommateur et aboutissant à une note globale du produit.

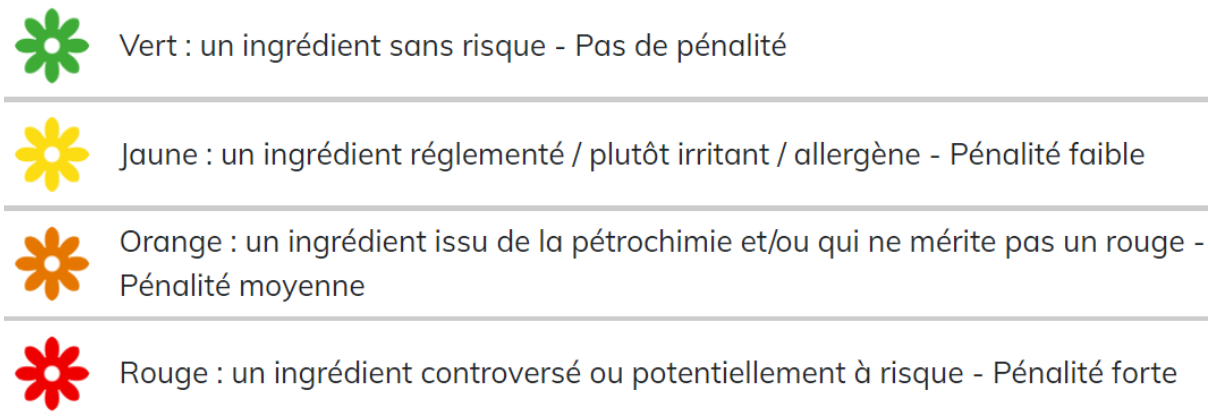

Figure 40 : Code couleur utilisé par l'application "INCI Beauty" (201).

De plus, cette application propose des alternatives au produit recherché potentiellement de meilleure composition ainsi que des informations détaillées sur chaque ingrédient comme par exemple sa fonction dans le produit.

Enfin, une dernière application intéressante pour identifier les PE dans les produits de beauté est l'application "CLEAN beauty". Elle analyse les ingrédients du produit et les identifie par catégories comme par exemple un agent irritant, un ingrédient CMR, un ingrédient soupçonné d'être un PE, etc. (202)

c) Focus crèmes solaires

L'utilisation de crème solaire ne saurait être remise en cause. En effet le soleil est dangereux, des expositions répétées provoquent des coups de soleil, un vieillissement prématuré et augmentent les risques de développer un cancer de la peau.

Les deux associations WECF France et Agir pour l'environnement ont mené une enquête sur les produits solaires pour enfants. Des substances préoccupantes dont des PE ont été identifiés dans ces produits. De plus, aucun produit à l'étude n'est dépourvu de substances préoccupantes (203).

C'est pourquoi, concernant la protection solaire des bébés et des jeunes enfants, il convient de privilégier l'ombre et de les protéger avec des vêtements couvrants, des lunettes de soleil, un chapeau et d'éviter l'exposition aux heures les plus chaudes de la journée. Ce n'est qu'en dernier recours qu'on applique de la crème solaire (203) tout en gardant un regard

critique sur la composition du produit et privilégier les crèmes solaires ayant le moins d'ingrédients problématiques.

En règle générale, il faut privilégier les protections solaires éco-labellisées utilisant des filtres solaires minéraux, qui ne contiennent qu'une protection physique (les filtres chimiques perturbent le système hormonal), et sans nanoparticules (les ingrédients sous forme nano sont suivis de la mention [nano]. Les écrans minéraux à l'état nanoparticulaire (dioxyde de titane, oxyde de zinc) ne laissent pas de traces blanches sur la peau mais pourraient traverser plus facilement la barrière transcutanée, notamment lorsque la peau est lésée (199). D'après l'étude, les marques suivantes comportent un nombre minimum d'ingrédients problématiques : Acorelle, Alphanova (pour bébé), Bioregena, UVbio (203).

d) Toilette de l'enfant

Il est recommandé de limiter l'utilisation de produits cosmétiques chez les enfants. Pour le change et la toilette, on privilégie l'eau et le savon surgras. Il est aussi possible d'utiliser un liniment oléocalcaire labellisé (le liniment fait partie des recommandations car il est composé uniquement d'huile végétale et d'eau de chaux) (189). Pour les couches, il est conseillé de privilégier les couches lavables en coton labellisées. A défaut, préférer les couches jetables écologiques (191).

Il convient d'éviter au maximum l'utilisation de produits sans rinçage, qui restent longtemps en contact avec la peau des enfants et de limiter l'utilisation de lingettes pré-imprégnées (175).

Les produits sans parfum ayant une liste d'ingrédients courte et de préférence apposé d'un label de confiance sont à favoriser (204).

e) Hygiène féminine

La vie d'une femme est rythmée par la période particulière des règles. Chaque femme est confrontée à une importante utilisation de protections périodiques (tampons, serviettes, protèges slip, cup). Toutefois, on peut retrouver dans les protections intimes conventionnelles certaines substances comme des dioxines (ce sont des résidus du processus de blanchiment au chlore), des résidus de pesticides, des parfums, etc. (205).

Il est alors recommandé de choisir de préférence des tampons et serviettes jetables en coton biologique (par exemple Natracare®, Organyc®). En effet, le processus de blanchiment est effectué avec de l'oxygène et non du chlore, garantissant la diminution de substances indésirables.

Le choix de protections lavables (serviettes et culottes) est également une bonne alternative. Elles sont généralement en coton biologique et il est conseillé de privilégier les culottes labellisés Oeko - Tex.

3. Dans la chambre des enfants

a) Les jouets

Les jouets participent à la pollution de l'environnement de l'enfant. En effet, les jouets sont au contact direct des enfants et certains sont composés de molécules chimiques PE comme par exemple les phtalates utilisés dans les jouets en plastique souple (196). De plus, les tout petits sont particulièrement exposés à cette période de développement car ils découvrent le monde en portant les objets à la bouche. Par exemple les composants problématiques sont :

- Le bisphénol A, utilisé dans les jouets en plastiques ;
- Les phtalates, pour leur propriété assouplissante dans les jouets en plastiques mais également comme fixateur de parfum dans les jouets parfumés ;
- Les composés perfluorés utilisés pour résister à la chaleur, comme anti tache et anti adhérent et imperméabilisant ;
- Les retardateurs de flammes bromés retrouvés dans les peluches et jouets électroniques.

Ainsi il est conseillé d'acheter moins de jouets mais de privilégier la qualité. On conseille les poupées en tissu, en laine ou en coton plutôt qu'en matériaux synthétiques (206). On prône la pâte à sel maison ou la pâte à modeler labellisée pour les activités artistiques. On préconise les jouets en bois brut, non traités et non vernis ou en latex naturel et éviter les jouets en plastique en particulier pour les enfants de moins de 3 ans (191). Certains labels de confiance comme par exemple Oeko - Tex, NF Environnement, SpielGut, l'écolabel Nordic Swan et le label FSC pour les jouets en bois sont utiles dans le choix (206).

Pour les peluches, en priorité en fibres naturelles et labellisées (par exemple Oeko - Tex) (206), il ne faut pas oublier de les laver avant usage. En effet, le label Oeko - Tex garantit que chaque composant du produit a été testé sur les substances nocives. De nombreuses restrictions sur les substances chimiques dans le produit fini sont imposées (167). Pour les autres jouets, il est préférable de les débarrasser de leurs emballages et de les aérer à l'air libre plusieurs jours si possible avant de les donner à l'enfant pour évacuer les composés indésirables (196). S'il convient de privilégier les jouets de seconde main, il ne faut pas oublier que ceux-ci peuvent parfois contenir des composés aujourd'hui interdits (196).

b) Les vêtements

L'industrie textile utilise de nombreuses substances chimiques polluant notre environnement comme les composés perfluorés utilisés dans les tissus comme antitaches et dans les vêtements techniques de sport comme imperméabilisants, les phtalates pour fixer les encres et plastifier les imprimés, etc. De ce fait, il est recommandé de laver les vêtements neufs avant leur première utilisation (189). Ces conseils de prévention s'appliquent aux enfants mais concernent également les vêtements des adultes, eux aussi fortement exposés.

Le choix du vêtement suppose le respect de plusieurs recommandations :

* Éviter les imprimés en plastique et les dessins sur les vêtements qui peuvent contenir des phtalates ou du PVC. Ces molécules sont souvent utilisées dans les bottes en caoutchouc et les vêtements imperméables. Pour ces derniers, préférer le caoutchouc naturel (tongs, bottes et vêtements de pluie) (196).
* Prioriser les textiles en fibres naturelles non traitées comme le coton biologique ou le lin, la laine et le chanvre labellisés (191), (196).
* Éviter les textiles aux propriétés anti-bactériennes retrouvés dans certains vêtements de sport, sous-vêtements et chaussettes. Ces derniers peuvent contenir du triclosan ou des nano-particules d'argent (196).
* Privilégier des tenues de ski sans composés perfluorés (207).

Pour ce faire, il est conseillé de se fier à certains labels, par exemple Oeko - Tex, Ange Bleu, Gots, Max havelaar, etc (207).

4. Dans l'air intérieur

L'air intérieur regorge de diverses sources de pollution provenant de l'ameublement, des matériaux de décoration et de construction, des animaux, des plantes et des activités humaines. Cela suppose d'aérer son logement tous les jours pendant au moins 10 minutes afin de renouveler l'air et réduire la concentration des polluants, en particulier au cours des activités de ménage ou des activités artistiques (189). Dans le cas d'un système de ventilation, il faut vérifier le fonctionnement de la VMC et assurer son entretien (175).

Pour éliminer les polluants présents sous forme de poussière, on passera régulièrement l'aspirateur (muni des filtres HEPA (*High Efficiency Particulate Air*)) (191).

a) Produits ménagers

Avant tout, il est important de porter des gants et aérer suffisamment pendant et après le ménage (208).

S'agissant des produits conseillés, il faut en premier lieu limiter le nombre de produits et faire le tri afin de supprimer ceux qui sont obsolètes ou toxiques (175) : produits à base de phosphates, désinfectants, antibactériens, javel et conservateurs (208). On privilégie :

- Les produits d'entretien naturels tels que le savon de Marseille, le vinaigre blanc (fort anticalcaire, adoucisseur de linge, détachant), le bicarbonate de soude (aux propriétés anti acides utilisé pour nettoyer et désincruster les surfaces), le savon noir et le jus de citron (191). A défaut, il est vivement recommandé de choisir des produits dotés de labels assurant la protection de l'environnement et la santé des utilisateurs (Nature et Progrès, Ecocert "Ecodétergent", le Nordic Swan et l'Ecolabel européen, etc) (189), (208).
- Les microfibres et le nettoyage vapeur (éviter l'usage de produits de type aérosol et spray).
- Les lessives en poudre (elles contiennent moins d'agents de surface) et opter pour un cycle de rinçage long (208).

b) Mobilier - Décoration - Matériaux de construction

Il est conseillé d'aérer les meubles à l'extérieur avant de les exposer dans les pièces fermées du domicile afin de libérer les produits appliqués pendant leur fabrication (189). On pensera à utiliser d'abord du mobilier de seconde main et en bois brut non traité. A défaut, on choisira de préférence :

* Du mobilier doté de certains labels : NF Environnement Ameublement, PEFC ainsi que l'Ecolabel européen, le label FSC et l'Ange bleu.
* Des produits étiquetés A+ qui émettent moins de polluants dans l'air intérieur (209). Depuis 2013, tous les produits de construction et de décoration sont soumis à étiquetage obligatoire pour indiquer le niveau d'émission de composés organiques volatils (COV) dans l'air intérieur. L'échelle comporte 4 classes allant de A+ (très faibles émissions) à C (fortes émissions) (210).

Figure 41 : Étiquette indiquant les émissions de COV dans l'air intérieur (210).

Le secteur des travaux n'est pas sans danger, que ce soit au niveau des peintures, des sols ou des revêtements. Les peintures à base minérale à très faible teneur en COV sont conseillées (211) ; certains labels aident à les repérer comme NF Environnement, Ecolabel européen, Ange Bleu, NaturePlus, GUT, etc. (209). Concernant les sols et revêtements, le parquet en bois massif de préférence d'origine française est à privilégier. A défaut, on peut choisir le bambou, le véritable linoléum, le liège et le caoutchouc naturel et éviter les sols en PVC stratifié ou en caoutchouc synthétique (209).

La vigilance s'impose enfin pour les textiles et matelas. Ils sont souvent traités avec des produits biocides (contre les acariens, les mites, etc.), des composés perfluorés pour leur action anti-tâches ou imperméabilisantes et des retardateurs de flammes bromés afin de minimiser le risque d'incendie. Il est recommandé de laver les textiles au moins une fois avant de les utiliser pour évacuer les substances préoccupantes, d'aérer avant le premier usage puis de laver régulièrement rideaux, tissus de canapés, literie et matelas.

L'idéal est de faire le choix de matières naturelles en laine, en coton bio ou en latex naturel, en lin, en chanvre non traités ou certifiés Oeko-Tex (209).

c) Equipements électroniques

L'atmosphère des bureaux est riche en retardateurs de flamme provenant des appareils électroniques allumés. Ainsi, il est important d'éteindre ces équipements la nuit, notamment si les appareils en question se trouvent dans la chambre (144).

d) Produits d'ambiance et insecticides

L'utilisation de produits d'ambiance est déconseillée (189). Comme vu précédemment, les produits d'ambiance classés selon un niveau de risque croissant sont la bougie parfumée, le spray, le diffuseur électrique, le diffuseur lent et en dernier lieu l'encens (158).

Concernant l'utilisation d'insecticides au domicile, il est recommandé d'éviter les bombes anti insectes, les colliers ou produits anti puces pour animaux domestiques, les papiers tue-mouche et les prises anti-moustiques (191). Sont moins néfastes et assurent une protection satisfaisante les moustiquaires non imprégnées ainsi que des solutions naturelles telles qu'un bouquet de lavande, des plantes répulsives (citronnelle, mélisse, verveine, etc.), les boules de cèdre (mites) et la Terre de diatomée (puces) (175), (212).

CONCLUSION

Notre environnement peut constituer un danger pour chacun d'entre nous. En quelques décennies, les études scientifiques ont permis de démontrer l'implication des PE dans l'augmentation de nombreux effets néfastes sur la santé de l'Homme. On a bien vu que les produits de consommation courante étaient très souvent affectés de PE, provoquant un risque d'autant plus étendu que chacun d'entre nous utilise ces produits en toute confiance et de façon répétée avant même sa naissance et jusqu'à sa mort.

De plus, les PE agissent selon un nouveau paradigme qui remet en cause le paradigme classique de la toxicologie. Les réglementations entourant les PE deviennent alors obsolètes et devraient aujourd'hui être fondées sur ce nouveau paradigme.

Il est néanmoins possible d'agir et de contrôler l'exposition aux substances perturbatrices afin de construire un environnement plus sain grâce à la santé environnementale. Rappelons que déjà pendant les épidémies de maladies infectieuses telles que la peste ou le choléra, c'est en agissant sur l'environnement (eau, habitat, alimentation, éducation, etc.) que ces maladies furent éradiquées des pays développés. Aujourd'hui l'enjeu est le même concernant les PE, la solution passe par l'environnement.

Cela implique d'adopter des mesures de protection individuelles et collectives à l'égard de l'exposition aux PE. Les professionnels de santé ont un rôle majeur à jouer pour informer et ainsi protéger leur patient. La prise de conscience progresse mais une communication efficace pour toucher le grand public doit être renforcée avec un engagement fort des pouvoirs politiques.

Le pharmacien d'officine, accompagné des autres acteurs de santé publique ont tout à fait leur place dans ce combat. La proximité avec les patients est un atout de communication et de confiance indéniable et on pourrait imaginer voir apparaître les perturbateurs endocriniens dans les prochains thèmes d'entretiens que proposent les pharmaciens à leurs patients aux côtés des entretiens thérapeutiques et des bilans de médications.

BIBLIOGRAPHIE

1. Demeneix B. Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection. :132.
2. Cicolella A. Les perturbateurs endocriniens en accusation. Les Petits Matins; 2018. 128 p. (Essais).
3. Bergman Å, United Nations Environment Programme, World Health Organization. State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012 an assessment of the state of the science of endocrine disruptors [Internet]. Geneva: WHO : UNEP; 2013 [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html
4. Les cahiers de la recherche : « Perturbateurs endocriniens » - Juillet 2019 | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche-perturbateurs-endocriniens-juillet-2019
5. Définition du système endocrinien [Internet]. Les perturbateurs endocriniens - Parlons en. [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: https://www.perturbateurendocrinien.fr/pour-aller-plus-loin/systeme-endocrinien/
6. Corcuff JB. Généralités en hormonologie. 2019 sept 4; Université de Bordeaux.
7. Marcoccia D, Pellegrini M, Fiocchetti M, Lorenzetti S, Marino M. Food components and contaminants as (anti)androgenic molecules. Genes Nutr. 1 déc 2017;12.
8. Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution [Internet]. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-765.html
9. Carson R. Printemps silencieux. Wildproject; 2020. 400 p. (Petite Bibliotheque D'Ecologie).
10. Roumegas PMJ-L. Rapport d'information sur la stratégie européenne en matière de perturbateurs endocriniens,. :150.
11. Que sont les perturbateurs endocriniens - Environnement - Commission européenne [Internet]. [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/definitions/endodis_en.htm
12. 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. 1 juin 2009;30(4):293- 342.
13. Colborn T, Dumanoski D, Peterson Myers J. L'homme, en voie de disparition ? Terre Vivante; 1998. 316 p. (Société/enjeux de société).
14. expertise collective_2011_reproduction_Synthese_fr_Vc.pdf [Internet]. [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/223/expcol_2011_reproduction_Synthese_fr_Vc.pdf?sequence=4
15. Soto AM. Le changement de paradigme des perturbateurs endocriniens. Médecine Longévité. 1 sept 2011;3(3):104- 7.
16. Saegerman C, Maghuin-Rogister G, Daube G. Concepts spécifiques de l'évaluation des risques chimiques. :61.
17. L'appel-de-Prague-Mai-2005.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: https://www.alerte-medecins-pesticides.fr/wp-content/uploads/2013/09/LAPPEL-DE-PRAGUE-MAI-2005.pdf
18. Comité scientifique de l'AFSCA - Avis 2009 [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2009/
19. Canivenc-Lavier M-C, Bennetau-Pelissero C. Perturbateurs endocriniens et alimentation. 2002.
20. Cicolella A. Évaluation des risques et perturbateurs endocriniens : le changement de paradigme. Environ Res - Env RES. 1 juin 2011;3:53- 5.
21. Perturbateurs endocriniens [Internet]. Réseau Environnement Santé. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: http://www.reseau-environnement-sante.fr/perturbateurs-endocriniens-3/
22. 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. 1 juin 2012;33(3):378- 455.
23. Bouskine Adil, Nebout Marielle, Brücker-Davis Françoise, Benahmed Mohamed, Fenichel Patrick. Low Doses of Bisphenol A Promote Human Seminoma Cell Proliferation by Activating PKA and PKG via a Membrane G-Protein–Coupled Estrogen Receptor. Environ Health Perspect. 1 juill 2009;117(7):1053- 8.
24. Abdelouahab N, Suvorov A, Pasquier J-C, Langlois M-F, Praud J-P, Takser L. Thyroid Disruption by Low-Dose BDE-47 in Prenatally Exposed Lambs. Neonatology. 1 avr 2009;96:120- 4.
25. Orton F, Ermler S, Kugathas S, Rosivatz E, Scholze M, Kortenkamp A. Mixture effects at very low doses with combinations of anti-androgenic pesticides, antioxidants, industrial pollutant and chemicals used in personal care products. Toxicol Appl Pharmacol. 1 août 2014;278(3):201- 8.
26. Les contaminants chimiques de l'alimentation | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/les-contaminants-chimiques-de-l%E2%80%99alimentation
27. Crépet A, Héraud F, Béchaux C, Gouze ME, Pierlot S, Fastier A, et al. The PERICLES research program: an integrated approach to characterize the combined effects of mixtures of pesticide residues to which the French population is exposed. Toxicology. 16 nov 2013;313(2- 3):83- 93.
28. Les perturbateurs endocriniens | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/les-perturbateurs-endocriniens
29. Les malformations congénitales du pénis [Internet]. 2019 [cité 28 janv 2021]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/base-bibliographique/les-malformations-congenitales-du-penis
30. 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.
31. Barbara A. Cohn MPH P MCP, MPH PMC, MA REC. Prenatal DDT Exposure and Testicular Cancer: A Nested Case-Control Study. Arch Environ Occup Health. 30 juill 2010;65(3):127- 34.
32. Gore AC, Crews D, Doan LL, Merrill ML, Patisaul H, Zota A. Introduction aux Pertubations du Systeme Endocrinien par les Substances Chimiques. :88.
33. 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.
34. Anway MD. Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors and Male Fertility. Science. 3 juin 2005;308(5727):1466- 9.
35. Lobaccaro J-MA, Trousson A. Environmental Estrogen Exposure During Fetal Life: A Time Bomb for Prostate Cancer. Endocrinology. 1 mars 2014;155(3):656- 8.
36. Prins GS, Calderon-Gierszal EL, Hu W-Y. Stem Cells as Hormone Targets That Lead to Increased Cancer Susceptibility. Endocrinology. 1 oct 2015;156(10):3451- 7.
37. Charles M-A, Delpierre C, Bréant B. Le concept des origines développementales de la santé - Évolution sur trois décennies. médecine/sciences. 1 janv 2016;32(1):15- 20.
38. Chavatte-Palmer P, Vialard F, Tarrade A, Dupont C, Duranthon V, Lévy R. DOHaD et programmation pré- et péri-conceptionnelle. médecine/sciences. janv 2016;32(1):57- 65.
39. Junien C, Panchenko P, Fneich S, Pirola L, Chriett S, Amarger V, et al. Épigénétique et réponses transgénérationnelles aux impacts de l'environnement - Des faits aux lacunes. médecine/sciences. 1 janv 2016;32(1):35- 44.
40. Sauveroche D. Le concept de la DOHaD. 2021.
41. SF-DOHAD - Qui sommes nous ? [Internet]. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: https://www.sf-dohad.fr/
42. Science&Santé n°11 - Épigénétique -Comment se joue la partition du génome ?

[Internet]. calameo.com. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: https://www.calameo.com/read/005154450735fdcb3e0ce
43. Epigénétique [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epigenetique
44. Junien C, Panchenko P, Pirola L, Amarger V, Kaeffer B, Parnet P, et al. Le nouveau paradigme de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD): Épigénétique, environnement : preuves et chaînons manquants. médecine/sciences. janv 2016;32(1):27- 34.
45. Peronnet F. Chromatine et Mécanismes Epigénétiques. :76.
46. Nationale A. Rapport d'information déposé en application de l'article 145 du règlement en conclusion des travaux de la mission d'information commune sur les perturbateurs endocriniens présents dans les contenants en plastique (Mme Laurianne Rossi et Mme Claire Pitollat) [Internet]. Assemblée nationale. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/micendocri/l15b2483_rapport-information
47. Susiarjo M, Sasson I, Mesaros C, Bartolomei MS. Bisphenol A Exposure Disrupts Genomic Imprinting in the Mouse. PLoS Genet [Internet]. 4 avr 2013 [cité 17 févr 2021];9(4). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3616904/
48. Fenichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. Perturbateurs endocriniens – Reproduction et cancers hormono-dépendants. Presse Médicale. 1 janv 2016;45(1):63- 72.
49. La réglementation REACH [Internet]. Ministère de la Transition écologique. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: https://www.ecologie.gouv.fr/reglementation-reach
50. Accélérer l'évaluation des perturbateurs endocriniens | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/acc%C3%A9l%C3%A9rer-l%E2%80%99%C3%A9valuation-des-perturbateurs-endocriniens
51. Bisphénol A | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/bisph%C3%A9nol
52. SPF. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en oeuvre au sein de la cohorte Elfe - Tome 1 : polluants organiques [Internet]. [cité 11 déc 2020]. Disponible sur: /determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/impregnation-des-femmes-enceintes-par-les-polluants-de-l-environnement-en-france-en-2011.-volet-perinatal-du-programme-national-de-biosurveillance
53. Richard_admin P. Plaquette - Parents : Comment éviter le BPA ? [Internet]. Réseau Environnement Santé. 2010 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: http://www.reseau-environnement-sante.fr/parents-comment-eviter-le-bpa/
54. Guide-PE-Dossier-scientifique.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: https://www.medecin-occitanie.org/wp-content/uploads/2020/02/Guide-PE-Dossier-scientifique.pdf
55. LOI n° 2010-729 du 30 juin 2010 tendant à suspendre la commercialisation de tout conditionnement comportant du bisphénol A et destiné à recevoir des produits alimentaires. 2010-729 juin 30, 2010.
56. 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 (1) - Légifrance [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026830015?r=FfAoXd4R4u
57. Qiu W, Zhan H, Hu J, Zhang T, Xu H, Wong M, et al. The occurrence, potential toxicity, and toxicity mechanism of bisphenol S, a substitute of bisphenol A: A critical review of recent progress. Ecotoxicol Environ Saf. 30 mai 2019;173:192- 202.
58. ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part3.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part3.pdf

59. SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf
60. Phtalates_Sources_Impregnation_A4_15p.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: http://reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2012/04/Phtalates_Sources_Impregnation_A4_15p.pdf
61. Etude de l'Alimentation Totale Infantile | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-infantile
62. Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RHN, et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. Hum Reprod Oxf Engl. avr 2015;30(4):963- 72.
63. Parabènes et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: https://www.cancer-environnement.fr/420-Parabenes.ce.aspx
64. Universalis E. PARABÈNES [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/parabenes/
65. PARABENES | FEBEA [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: https://www.febea.fr/fr/parabenes
66. SPF. Imprégnation de la population française par les parabènes : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: /import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-parabenes-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016
67. Phtalates, parabènes, alkylphénols : quatre questions à Marc Mortureux | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/phtalates-parab%C3%A8nes-alkylph%C3%A9nols-quatre-questions-%C3%A0-marc-mortureux
68. Perturbateurs endocriniens : contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TC%20156
69. RÈGLEMENT (UE) No 1004/•2014 DE LA COMMISSION - du 18 septembre 2014 - modifiant l'annexe V du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques -. :4.
70. Règlement (UE) no 1129/2011 de la Commission du 11 novembre 2011 modifiant l'annexe II du règlement (CE) no 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil en vue d'y inclure une liste de l'Union des additifs alimentairesTexte présentant de l'intérêt pour l'EEE. :177.
71. SPF. Imprégnation de la population française par les composés perfluorés : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: /import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-composes-perfluores-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016
72. Composés perfluorés : une première campagne nationale de mesure dans les eaux | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/compos%C3%A9s-perfluor%C3%A9s-une-premi%C3%A8re-campagne-nationale-de-mesure-dans-les-eaux
73. Acide perfluorooctanesulfonique et ses sels (PFOS et ses sels) (FT 298). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_298&section=caracteristiques
74. SUBCHIM2009sa0331Ra-102.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-102.pdf
75. Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. Hum Reprod Oxf Engl. mai 2009;24(5):1200- 5.
76. 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.
77. 06a-StockholmConvention-MajorAchievements.French.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: http://www.brsmeas.org/Resources/Shared/scripts/appPubKit/docs/06a-StockholmConvention-MajorAchievements.French.pdf
78. Blum Arlene, Balan Simona A., Scheringer Martin, Trier Xenia, Goldenman Gretta, Cousins Ian T., et al. The Madrid Statement on Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs). Environ Health Perspect. 1 mai 2015;123(5):A107- 11.
79. SUBCHIM2009sa0331Ra-101.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-101.pdf
80. PE-Rapport-Parlement-Loi-2412012-2.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: https://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Texte%20officiel/Minist%C3%A8res/PE-Rapport-Parlement-Loi-2412012-2.pdf
81. Retardateurs de flamme et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: https://www.cancer-environnement.fr/499-Retardateurs-de-flamme.ce.aspx
82. SPF. Imprégnation de la population française par les retardateurs de flamme bromés : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: /import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-retardateurs-de-flamme-bromes-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016
83. Retardateurs de flamme bromés [Internet]. Autorité européenne de sécurité des aliments. [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/brominated-flame-retardants
84. Leonetti C, Butt CM, Hoffman K, Hammel SC, Miranda ML, Stapleton HM. Brominated flame retardants in placental tissues: associations with infant sex and thyroid hormone endpoints. Environ Health Glob Access Sci Source. 25 nov 2016;15(1):113.
85. Chevrier C, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Dardier V, Le Sourn-Bissaoui S, et al. Childhood exposure to polybrominated diphenyl ethers and neurodevelopment at six years of age. Neurotoxicology. mai 2016;54:81- 8.
86. Allen JG, Gale S, Zoeller RT, Spengler JD, Birnbaum L, McNeely E. PBDE flame retardants, thyroid disease, and menopausal status in U.S. women. Environ Health. 24 mai 2016;15(1):60.
87. Union PO of the E. Directive 2003/11/EC of the European Parliament and of the Council of 6 February 2003 amending for the 24th time Council Directive 76/769/EEC relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (pentabromodiphenyl ether, octabromodiphenyl ether) [Internet]. Publications Office of the European Union; 2003 [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: http://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/0a566c4b-75ab-459b-8546-dbae21493f1b/language-en
88. Directive 2002/95/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 relative à la limitation de l'utilisation de certaines substances dangereuses dans les équipements électriques et électroniques - Légifrance [Internet]. [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000331354
89. Pesticides : vers le risque zéro [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: https://www.senat.fr/rap/r12-042-1/r12-042-1.html
90. Baldi I, Cordier S, Coumoul X, Elbaz A, Gamet-Payrastre L, Lebailly P, et al. Pesticides: Effets sur la santé. :162.
91. Pesticides et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: https://www.cancer-environnement.fr/326-Pesticides.ce.aspx#_Toc478032243
92. Etude de l'alimentation totale (EAT 2) : l'Anses met à disposition les données de son analyse interrégionale de l'exposition aux substances | Anses - Agence nationale de

sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-eat-2-l%E2%80%99anses-met-%C3%A0-disposition-les-donn%C3%A9es-de-son-analyse
93. Les riverains de zone viticole sont-ils plus exposés aux pesticides que le reste de la population ? [Internet]. [cité 11 déc 2020]. Disponible sur: /presse/2019/les-riverains-de-zone-viticole-sont-ils-plus-exposes-aux-pesticides-que-le-reste-de-la-population
94. Bouchard MF, Chevrier J, Harley KG, Kogut K, Vedar M, Calderon N, et al. Prenatal Exposure to Organophosphate Pesticides and IQ in 7-Year-Old Children. Environ Health Perspect. août 2011;119(8):1189- 95.
95. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. Environ Health Perspect. oct 2014;122(10):1103- 9.
96. Règlement (CE) no 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. :50.
97. Règlement (UE) no 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 biocidesTexte présentant de l'intérêt pour l'EEE. :123.
98. Mazaud-Guittot S, Nicolas Nicolaz C, Desdoits-Lethimonier C, Coiffec I, Ben Maamar M, Balaguer P, et al. Paracetamol, aspirin, and indomethacin induce endocrine disturbances in the human fetal testis capable of interfering with testicular descent. J Clin Endocrinol Metab. nov 2013;98(11):E1757-1767.
99. Cicolella A. Toxique planète. Le scandale invisible des maladies chroniques. Points. 2017. 288 p. (Points Sciences).
100. ameli.fr - N° 3 - Coût des trente ALD en 2004 [Internet]. [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/points-de-repere/n-3-cout-des-trente-ald-en-2004.php
101. ameli.fr - Prévalence [Internet]. [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2019.php
102. Moal JL. Analyse combinée des quatre indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire en France, dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens : cryptorchidies, hypospadias, cancer du testicule et qualité du sperme / combined analysis of the four indicators of testicular dysgenesis syndrome in France, in the context of exposure to endocrine disruptors : cryptorchidias, hypospadias, testicular cancer and sperm quality. :12.
103. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson A-M, Eisenberg ML, et al. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. Physiol Rev. 18 nov 2015;96(1):55- 97.
104. SPF. Cryptorchidies et hypospadias opérés en France chez le garçon de moins de 7 ans (1998-2008). Numéro thématique. Enjeux environnementaux pour la fertilité humaine [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/cryptorchidies-et-hypospadias-operes-en-france-chez-le-garcon-de-moins-de-7-ans-1998-2008-.-numero-thematique.-enjeux-environnementaux-pour-la-fer
105. Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, Ducot B, Ferrari P, Bongain A, et al. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. Hum Reprod. 1 août 2008;23(8):1708- 18.
106. Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, et al. Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. Eur Urol. 1 déc 2015;68(6):1023- 30.

107. Sengupta P, Dutta S, Krajewska-Kulak E. The Disappearing Sperms: Analysis of Reports Published Between 1980 and 2015. Am J Mens Health. juill 2017;11(4):1279- 304.
108. Moal JL, Rolland M, Goria S, Wagner V, Crouy-Chanel PD, Rigou A, et al. Semen quality trends in French regions are consistent with a global change in environmental exposure. Reproduction. 1 avr 2014;147(4):567- 74.
109. Les Français inégaux devant la baisse de la qualité du sperme. Le Monde.fr [Internet]. 27 févr 2014 [cité 30 mars 2021]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/societe/article/2014/02/27/les-francais-inegaux-devant-la-baisse-de-la-qualite-du-sperme_4374235_3224.html
110. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. Hum Reprod Update. 01 2017;23(6):646- 59.
111. Swan SH. Count Down. SCRIBNER; 2021. 320 p.
112. Endométriose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/endometriose
113. Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. Fertil Steril. 15 sept 2016;106(4):959- 66.
114. A D, A D. Olivier Véran lance les travaux de la stratégie nationale contre l'endométriose [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/olivier-veran-lance-les-travaux-de-la-strategie-nationale-contre-l-endometriose
115. Communiqué de presse - L'ARS Nouvelle-Aquitaine structure la filière régionale « endométriose » en mobilisant les professionnels de santé et les associations de patientes pour une prise en charge plus efficace du 3 mai 2021 [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: http://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/communique-de-presse-lars-nouvelle-aquitaine-structure-la-filiere-regionale-endometriose-en
116. Rigou A. L'incidence de la puberté précoce centrale idiopathique en France révèle une hétérogénéité géographique importante / The incidence of idiopathic central precocious puberty in france indicates a marked geographic patter. :8.
117. Pathologies suspectes des perturbateurs endocriniens [Internet]. Les perturbateurs endocriniens - Parlons en. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: https://www.perturbateurendocrinien.fr/pour-aller-plus-loin/pathologies-provoquees-perturbateurs-endocriniens/
118. Buluş AD, Aşci A, Erkekoglu P, Balci A, Andiran N, Koçer-Gümüşel B. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. Toxicol Mech Methods. sept 2016;26(7):493- 500.
119. Durmaz E, Aşçı A, Erkekoğlu P, Akçurin S, Gümüşel BK, Bircan I. Urinary bisphenol a levels in girls with idiopathic central precocious puberty. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014;6(1):16- 21.
120. Santé Environnementale [Internet]. Réseau Environnement Santé. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: http://www.reseau-environnement-sante.fr/
121. Actes-def-Colloque-RES-infertilite_environnement-1.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: http://www.reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2018/07/Actes-def-Colloque-RES-infertilite_environnement-1.pdf
122. SPF. La fertilité des couples en France. Numéro thématique. Enjeux environnementaux pour la fertilité humaine [Internet]. [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: /notices/la-fertilite-des-couples-en-france.-numero-thematique.-enjeux-environnementaux-pour-la-fertilite-humaine
123. Les chiffres de l'AMP en France [Internet]. Association de patients de l'AMP et de personnes infertiles, stériles. De parents et futurs parents via l'AMP et l'AMP avec don de gamètes. 2020 [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: https://bamp.fr/2020/11/09/les-chiffres-de-lamp-en-france/

124. Association de patients de l'AMP et de personnes infertiles, stériles. De parents et futurs parents via l'AMP et l'AMP avec don de gamètes [Internet]. Association de patients de l'AMP et de personnes infertiles, stériles. De parents et futurs parents via l'AMP et l'AMP avec don de gamètes. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: https://bamp.fr/
125. Evolution de l'épidémiologie du cancer de la prostate depuis 20 ans [Internet]. 2018 [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/base-bibliographique/evolution-de-lepidemiologie-du-cancer-de-la-prostate-depuis-20-ans
126. The Global Burden of Cancer 2013. JAMA Oncol. 1 juill 2015;1(4):505- 27.
127. Deloumeaux J, Bhakkan B, Eyraud R, Braud F, Manip M'Ebobisse N, Blanchet P, et al. Prostate cancer clinical presentation, incidence, mortality and survival in Guadeloupe over the period 2008-2013 from a population-based cancer registry. Cancer Causes Control CCC. nov 2017;28(11):1265- 73.
128. Inserm_RapportExpositionAuxPesticidesEtAuChlordécone_2019.pdf [Internet]. [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2019-06/Inserm_RapportExpositionAuxPesticidesEtAuChlord%C3%A9cone_2019.pdf
129. Perturbateurs endocriniens et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: https://www.cancer-environnement.fr/274-Perturbateurs-endocriniens.ce.aspx
130. SPF. Exposition au chlordécone et risque de survenue d'un cancer de la prostate. Étude Karuprostate, Guadeloupe (France). Numéro thématique. Chlordécone aux Antilles : bilan actualisé des risques sanitaires [Internet]. [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: /determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/exposition-au-chlordecone-et-risque-de-survenue-d-un-cancer-de-la-prostate.-etude-karuprostate-guadeloupe-france-.-numero-thematique.-chlordecone
131. Lemarchand C, Tual S, Boulanger M, Levêque-Morlais N, Perrier S, Clin B, et al. Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort. Scand J Work Environ Health. mars 2016;42(2):144- 52.
132. Facteurs de risque du cancer du testicule | Cancer et environnement [Internet]. [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: https://www.cancer-environnement.fr/180-Cancer-du-testicule.ce.aspx
133. Hemminki K, Li X, Czene K. Cancer risks in first-generation immigrants to Sweden. Int J Cancer. 2002;99(2):218- 28.
134. Hemminki K, Li X. Cancer risks in second-generation immigrants to Sweden. Int J Cancer. 10 mai 2002;99(2):229- 37.
135. Hemminki K, Försti A, Khyatti M, Anwar W, Mousavi M. Cancer in immigrants as a pointer to the causes of cancer. Eur J Public Health. 1 août 2014;24:64- 71.
136. Cancer [Internet]. [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer
137. Cancer du sein [Internet]. [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein
138. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein
139. Diethylstilbestrol et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: https://www.cancer-environnement.fr/546-Diethylstilbestrol-DES.ce.aspx
140. Tournaire M, Devouche E, Espié M, Asselain B, Levadou A, Cabau A, et al. Cancer Risk in Women Exposed to Diethylstilbestrol in Utero. Therapie. oct 2015;70(5):433- 41.
141. Gao H, Yang B-J, Li N, Feng L-M, Shi X-Y, Zhao W-H, et al. Bisphenol A and Hormone-Associated Cancers: Current Progress and Perspectives. Medicine (Baltimore) [Internet]. 9 janv 2015 [cité 10 avr 2021];94(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602822/
142. Nalbone G, Cicolella A, Laot-Cabon S. Perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques : un défi majeur en santé publique. Sante Publique (Bucur). 4 avr

2013;Vol. 25(1):45- 9.
143. 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. Mol Cell Endocrinol. 5 nov 2018;475:74- 91.
144. Demeneix B. Le Cerveau endommagé: Comment la pollution altère notre intelligence et notre santé mentale. Odile Jacob; 2016. 592 p.
145. Barbara Demeneix, chercheuse et citoyenne | Cairn.info [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://www.cairn.info/revue-ecologie-et-politique-2017-1-page-135.htm?try_download=1#no8
146. Fini J-B, Demeneix BA. Les perturbateurs thyro\"idiens et leurs conséquences sur le développement cérébral. Biol Aujourdhui. 2019;213(1- 2):17- 26.
147. Maenner MJ. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. MMWR Surveill Summ [Internet]. 2020 [cité 12 avr 2021];69. Disponible sur: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/ss/ss6904a1.htm
148. SPF. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 10 mars 2020, n°6-7 Prévalence des troubles du spectre de l'autisme [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: /import/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-10-mars-2020-n-6-7-prevalence-des-troubles-du-spectre-de-l-autisme
149. Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. N Engl J Med. 12 sept 1996;335(11):783- 9.
150. Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HE. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. J Pediatr. janv 1990;116(1):38- 45.
151. Factor-Litvak P, Insel B, Calafat AM, Liu X, Perera F, Rauh VA, et al. Persistent Associations between Maternal Prenatal Exposure to Phthalates on Child IQ at Age 7 Years. PLoS ONE [Internet]. 10 déc 2014 [cité 12 avr 2021];9(12). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4262205/
152. Pesticides et santé [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://www.senat.fr/rap/r09-421/r09-421.html
153. Wild CP. The exposome: from concept to utility. Int J Epidemiol. 1 févr 2012;41(1):24- 32.
154. Home - HELIX | Building the early life exposome [Internet]. [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: http://www.projecthelix.eu/index.php/fr
155. L'exposome urbain durant la grossesse et ses déterminants socio-économiques dans neuf villes européennes. Environ Risques Santé. 15 juin 2020;5(1):18.
156. l'Intérieur M de. Observatoire de la qualité de l'air intérieur : Bilan et perspectives [Internet]. https://www.interieur.gouv.fr/Publications/Rapports-de-l-IGA/Rapports-recents/Observatoire-de-la-qualite-de-l-air-interieur-Bilan-et-perspectives. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: https://www.interieur.gouv.fr/Publications/Rapports-de-l-IGA/Rapports-recents/Observatoire-de-la-qualite-de-l-air-interieur-Bilan-et-perspectives
157. La qualité de l'air intérieur des maisons de familles participant à l'étude PÉLAGIE [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: https://www.pelagie-inserm.fr/index.php/principaux-resultats/9-la-qualite-de-l-air-interieur-des-maisons-de-familles-participant-a-l-etude-pelagie
158. drc-10-109458-04047b-rap-meeddm-1391677503.pdf [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/drc-10-109458-04047b-rap-meeddm-1391677503.pdf
159. etude-eau-potable-pesticides.pdf [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2021/04/etude-eau-potable-pesticides.pdf
160. Plan micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et la biodiversité.pdf [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/Plan%20micropolluants%202016-2021%20pour%20pr%C3%A9server%20la%20qualit%C3%A9%20des%20eaux%20et%

20la%20biodiversit%C3%A9.pdf
161. Ministère de la transition écologique et solidaire C général au développement durable. Perturbateurs endocriniens : BPA et DEHP [Internet]. L'environnement en France - Rapport sur l'état de l'environnement. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: https://ree.developpement-durable.gouv.fr//themes/risques-nuisances-pollutions/sante-et-environnement/exposition-aux-substances-chimiques/article/perturbateurs-endocriniens-bpa-et-dehp
162. Etat des lieux des résidus de pesticides dans les fruits et légumes en France – Edition 2019 [Internet]. Générations Futures. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: https://www.generations-futures.fr/publications/residus-pesticides-2019/
163. Futures G. Enquête EXPPERT 1 - Exposition aux Pesticides PERTurbateurs Endocriniens [Internet]. Générations Futures. 2013 [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: https://www.generations-futures.fr/actualites/etude-exppert-1-exposition-aux-pesticides-perturbateurs-endocriniens/
164. Avis et rapport relatifs à l'étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 2 : Résidus de pesticides, additifs, acrylamide,hydrocarbures aromatiques polycycliques | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapport-relatifs-%C3%A0-l%E2%80%99%C3%A9tude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-fran%C3%A7aise-2-eat-2-tome-2-r%C3%A9sidus
165. Braun JM, Just AC, Williams PL, Smith KW, Calafat AM, Hauser R. Personal care product use and urinary phthalate metabolite and paraben concentrations during pregnancy among women from a fertility clinic. J Expo Sci Environ Epidemiol. sept 2014;24(5):459- 66.
166. Meeker JD, Cantonwine DE, Rivera-González LO, Ferguson KK, Mukherjee B, Calafat AM, et al. Distribution, variability and predictors of urinary concentrations of phenols and parabens among pregnant women in Puerto Rico. Environ Sci Technol. 2 avr 2013;47(7):3439- 47.
167. Labels Environnementaux | Particuliers | Agir pour la transition écologique | ADEME [Internet]. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: https://agirpourlatransition.ademe.fr/particuliers/labels-environnementaux
168. Bisphénol A [Internet]. Ministère de la Transition écologique. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ecologie.gouv.fr/bisphenol
169. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens [Internet]. Ministère de la Transition écologique. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ecologie.gouv.fr/strategie-nationale-sur-perturbateurs-endocriniens
170. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Plan national Santé-Environnement 4 (PNSE 4), « Mon environnement, ma santé » (2020-2024) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/plan-national-sante-environnement-4-pnse-4-mon-environnement-ma-sante-2020-2024
171. Campagne VTSPE [Internet]. Réseau Environnement Santé. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: http://www.reseau-environnement-sante.fr/vtspe/
172. RES-Dossier-de-Presse-VTSPE-oct-2020.pdf [Internet]. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: http://www.reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2020/10/RES-Dossier-de-Presse-VTSPE-oct-2020.pdf
173. Charte-d'engagement-VTSPE.pdf [Internet]. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: http://www.reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2018/02/Charte-d%E2%80%99engagement-VTSPE.pdf
174. Remise des plateaux en porcelaine aux crèches municipales | Ville de Limoges [Internet]. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: https://www.limoges.fr/actualites/remise-des-plateaux-en-porcelaine-aux-creches-municipales
175. Guide de recommandations pour l'accueil d'enfants dans un environnement sain du 2 janvier 2017 [Internet]. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: http://www.nouvelle-

aquitaine.ars.sante.fr/guide-de-recommandations-pour-laccueil-denfants-dans-un-environnement-sain-du-2-janvier-2017
176. Un guide pour construire ou rénover des crèches en évitant les « substances indésirables » [Internet]. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: http://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/un-guide-pour-construire-ou-renover-des-creches-en-evitant-les-substances-indesirables
177. Livret_Maternite_Gueret_Petite_Enfance.pdf [Internet]. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2019-12/Livret_Maternite_Gueret_Petite_Enfance.pdf
178. octobre 2019 OT 24. La maternité de Guéret dans une démarche « éco-responsable » [Internet]. Politique de santé. 2019 [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: http://politiquedesante.fr/ch-gueret/
179. Qui sommes-nous ? [Internet]. WECF France. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: https://wecf-france.org/nous-connaitre/qui-sommes-nous/
180. Découvrir le projet Nesting [Internet]. WECF France. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: https://wecf-france.org/sante-environnement/decouvrir-le-projet-nesting/
181. Guides et fiches [Internet]. WECF France. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: https://wecf-france.org/ressources/guides-et-fiches/
182. Présentation de l'opération Zéro Phtalates - Réseau Environnement Santé [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: http://www.reseau-environnement-sante.fr/operation-zero-phtalates/
183. Opération-Zéro-Phtalates-présentation-septembre-2020.pdf [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: http://www.reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2020/10/Op%C3%A9ration-Z%C3%A9ro-Phtalates-pr%C3%A9sentation-septembre-2020.pdf
184. Agir pour bébé – Des clés pour penser son environnement [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: https://www.agir-pour-bebe.fr/
185. Réfléchissez avant d'acheter - Réfléchissez avant d'acheter! [Internet]. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: https://thinkbefore.eu/en/
186. Mi ciudad cuida mis hormonas [Internet]. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: https://miciudadcuidamishormonas.blogspot.com/
187. Une nouvelle fiche repères sur les perturbateurs endocriniens - Actualités [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Une-nouvelle-fiche-reperes-sur-les-perturbateurs-endocriniens
188. WECF_Fiche-alimentaire_09.pdf [Internet]. [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: https://wecf-france.org/wp-content/uploads/2021/01/WECF_FICHE-ALIMENTAIRE_09.pdf
189. Une enquête sur la qualité de l'environnement intérieur des jeunes mamans de Nouvelle-Aquitaine [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: http://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/une-enquete-sur-la-qualite-de-lenvironnement-interieur-des-jeunes-mamans-de-nouvelle-aquitaine
190. France - Les fiches pratiques Santé-environnement WECF Fran.pdf [Internet]. [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: https://wecf-france.org/wp-content/uploads/2018/11/wecf_fiches-web_contenants-aliments.pdf
191. Guide-PE-Dossier-pratique.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: https://www.urps-ml-paca.org/wp-content/uploads/2020/01/Guide-PE-Dossier-pratique.pdf
192. rcd-5-1263309895.pdf [Internet]. [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: http://www.grio.org/documents/page246/rcd-5-1263309895
193. Poissons et produits de la pêche : synthèse des recommandations de l'Agence | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 16 juin 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/poissons-et-produits-de-la-p%C3%AAche-synth%C3%A8se-des-recommandations-de-l%E2%80%99agence
194. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Qualité de l'eau potable [Internet].

Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 4 juin 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/eaux/eau
195. Carte interactive de la qualité de l'eau – Découvrez la qualité de… [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: https://www.quechoisir.org/carte-interactive-qualite-eau-n21241/
196. PE-Guide2019_099.pdf [Internet]. [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: https://wecf-france.org/wp-content/uploads/2020/03/PE-GUIDE2019_099.pdf
197. REGARD SUR… les perturbateurs endocriniens, ces substances qui jettent le trouble dans notre système hormonal - Actualités [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/REGARD-SUR-les-perturbateurs-endocriniens-ces-substances-qui-jettent-le-trouble-dans-notre-systeme-hormonal
198. wecf_fiches-web_cosmetiques.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: https://wecf-france.org/wp-content/uploads/2018/11/wecf_fiches-web_cosmetiques.pdf
199. Cosmétiques-féminins-Guide2019_091.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: https://wecf-france.org/wp-content/uploads/2020/03/COSMETIQUES-FEMININS-GUIDE2019_091.pdf
200. Appli QuelCosmetic – Une application mobile gratuite pour choisir ses… [Internet]. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: https://www.quechoisir.org/application-mobile-quelcosmetic-n52804/
201. INCI Beauty - Analysez la composition de vos cosmétiques [Internet]. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: https://incibeauty.com/
202. Clean Beauty – Applications sur Google Play [Internet]. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: https://play.google.com/store/apps/details?id=fr.officinea.cleanbeauty&hl=fr&gl=US
203. Produits solaires pour enfants : Trop de substances préoccupantes [Internet]. WECF France. [cité 7 mai 2021]. Disponible sur: https://wecf-france.org/fiches/produits-solaires-pour-enfants-trop-de-substances-preoccupantes/
204. Cosmétiques-bébé-Guide2019_092.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: https://wecf-france.org/wp-content/uploads/2020/03/COSMETIQUES-BEBE-GUIDE2019_092.pdf
205. Evaluation de la sécurité des produits de protections intimes | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 4 juin 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/evaluation-de-la-s%C3%A9curit%C3%A9-des-produits-de-protections-intimes
206. Jouets-Guide2019_09.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: https://wecf-france.org/wp-content/uploads/2020/03/JOUETS-GUIDE2019_09.pdf
207. Vêtements-enfants-Guide2019_091.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: https://wecf-france.org/wp-content/uploads/2020/03/VETEMENTS-ENFANTS-GUIDE2019_091.pdf
208. Produits-ménagers-Guide2019_092.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: https://wecf-france.org/wp-content/uploads/2020/03/PRODUITS-MENAGERS-GUIDE2019_092.pdf
209. Rénovation-décoration-Guide2019_09pdf.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: https://wecf-france.org/wp-content/uploads/2020/03/RENOVATION-DECORATION-GUIDE2019_09pdf.pdf
210. Etiquetage des produits de construction et de décoration au regard de l'émission de COV | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/etiquetage-des-produits-de-construction-et-de-d%C3%A9coration-au-regard-de-l%E2%80%99%C3%A9mission-de-cov
211. wecf_fiches-web_bricoler_1_.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: https://wecf-france.org/wp-content/uploads/2018/11/wecf_fiches-web_bricoler_1_.pdf
212. Fiche_Qualite-de-lair-interieur-et-sante.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: https://wecf-france.org/wp-content/uploads/2021/03/Fiche_Qualite-de-lair-interieur-et-sante.pdf

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

TITRE :

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : PRÉVENTION ET CONSEILS PRATIQUES CONCERNANT LES PRODUITS DE CONSOMMATION COURANTE

RÉSUMÉ :

Le concept de “perturbateur endocrinien” a été introduit pour la première fois en 1991. Cette expression fait référence à des molécules capables d'interagir avec le fonctionnement hormonal des organismes vivants et ainsi entraîner des effets néfastes sur la santé et sur l’environnement. Ce ne sont pas des substances comme les autres, elles sont capables d’agir via des modes d’action qui leur sont propres.

En effet, les perturbateurs endocriniens (PE) provoquent des effets plus forts à faible dose qu’à forte dose. Ils sont aussi capables d'interagir entre eux, c’est l’effet cocktail. C'est-à-dire que les substances, individuellement, n'ont pas d’effet mais peuvent en induire si elles sont présentes ensemble dans l’organisme. Les effets des PE sont latents à long terme et peuvent être transgénérationnels. Dès lors lorsqu’une femme enceinte est exposée, son fœtus l’est aussi. Cette exposition a un impact sur le bébé mais également sur sa descendance. Ainsi il apparaît que certaines périodes de la vie comme une grossesse, la petite enfance et la puberté sont plus vulnérables face à ces substances.

Aujourd'hui, nous constatons une augmentation d’un grand nombre de maladies chroniques et les PE sont suspectés de participer à leur développement. Il s’agit par exemple d'obésité, de maladies cardiovasculaires, de diabète, de cancers hormonodépendants, de pathologies de la reproduction et de troubles autistiques ou d'hyperactivité.

Ainsi, il apparaît important d'apprendre à tout un chacun à reconnaître ces substances et de les identifier dans sa vie quotidienne. En effet, ils sont omniprésents : dans l’air, dans l’eau, dans les sols, dans l’alimentation, dans les objets du quotidien, etc.

Il est crucial de proposer des conseils de prévention simples, notamment sur les PE présents dans les produits de consommation courante.

MOTS CLÉS :

perturbateurs endocriniens, substances chimiques, maladies chroniques, prévention

TITLE :

ENDOCRINE DISRUPTORS : PREVENTION AND PRACTICAL ADVICE ON EVERYDAY CONSUMER PRODUCTS

ABSTRACT :

The concept of "endocrine disruptor" was first introduced in 1991 by Theodora Colborn at the Wingspread conference. This expression refers to molecules capable of interacting with the hormonal functioning of living organisms and thus causing harmful effects on health and the environment. They are unlike other substances as they are able to act via their own action mechanisms.

Indeed, endocrine disruptors cause stronger effects at low doses than at high doses. They are also capable of interacting with each other, this is called the cocktail effect. That is to say that the substances, individually, have no effect but can induce it if they are present together in the body. The effects of endocrine disruptors are latent in the long term and can be transgenerational. Therefore, when a pregnant woman is exposed, her fetus is also exposed. This exposure has an impact on the baby but also on its descendants. Thus it appears that certain periods of life such as pregnancy, infancy and puberty are more vulnerable to these substances.

Nowadays, we see an increase in a large number of chronic diseases in which endocrine disruptors are suspected to participate in their development. These include obesity, cardiovascular diseases, diabetes, hormone-dependent cancers, reproductive diseases and autistic or hyperactivity disorders.

Therefore, it seems important to teach anyone to recognize these substances and to identify them in their daily lives. Indeed, they are omnipresent: in the air, water, soils, food, everyday objects, etc.

It is crucial to offer simple prevention advice, especially on PEs in everyday consumer products.

KEYWORDS :

endocrine disruptors, chemicals, chronic diseases, prevention