



HAL
open science

Exposition de la femme enceinte aux perturbateurs endocriniens, conséquences sanitaires et rôle du pharmacien d'officine

Lauren de Vecchy

► **To cite this version:**

Lauren de Vecchy. Exposition de la femme enceinte aux perturbateurs endocriniens, conséquences sanitaires et rôle du pharmacien d'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03578440

HAL Id: dumas-03578440

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03578440>

Submitted on 17 Feb 2022

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.

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2022

Thèse n° 27

THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 janvier 2022

Par DE VECCHY Lauren

Née le 06/02/1995 à Bayonne

**Exposition de la femme enceinte aux perturbateurs
endocriniens, conséquences sanitaires et rôle du pharmacien
d'officine**

Sous la direction de Isabelle PASSAGNE

Membres du jury :

Mme L'AZOU Béatrice

Président

Mme PASSAGNE Isabelle

Examinateur

Mme HOUSTY Brigitte

Examinateur

Remerciements

À mon jury:

Madame L'Azou, Enseignant-chercheur au sein de l'UFR de pharmacie de Bordeaux.

Merci d'avoir accepté de présider ce jury, d'avoir pris le temps de lire et juger ce travail.

Madame Passagne, Enseignant-chercheur au sein de l'UFR de pharmacie de Bordeaux.

Merci pour votre enseignement au cours de mes études, pour votre disponibilité, et pour avoir accepté d'encadrer la réalisation de cette thèse.

Madame Housty, Docteur d'Etat en pharmacie.

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce projet, merci d'avoir lu et jugé ce travail. Merci pour ta patience et ta pédagogie. Tu m'as beaucoup appris et restes pour moi un exemple.

Aux équipes officinales qui m'ont accompagnée dans mes premiers pas de pharmacien:

À l'équipe de la pharmacie du Burck, Thomas, Mme Grandclaude, Julie, Sandrine et Khady, merci pour ces six mois passés à vos côtés, merci de m'avoir tout appris et fait partager vos compétences.

À l'équipe de la pharmacie des Palanques, Anne-Sophie, Bastien, Brigitte, Delphine, Hajar, Manon, Margaux et aux titulaires, merci pour cette année formatrice où j'ai pu énormément évoluer. Merci tous les moments passés ensemble et tous ces fous rires.

A ma famille :

Maman, papa, merci de m'avoir soutenue et encouragée pendant ces années d'études. Merci de m'avoir donné les moyens de réussir et d'en être là aujourd'hui, d'être toujours présents et de me soutenir dans tout ce que j'entreprends.

Jon, même si tu es loin, je sais que je peux toujours compter sur toi, merci pour ça.

Elliot, tu as su me supporter, me consoler, me motiver, merci d'être là pour moi tous les jours et pour tout ce qu'on vit tous les deux.

Gilles, merci d'avoir relu ce travail et merci pour tout le reste.

A mes amis :

Merci à vous tous qui m'avez supportée,

Chloé merci d'avoir été là, mes études auraient eu une autre saveur sans toi.

Victoria, merci pour tout, pour ton soutien, ton écoute, ta patience et ta joie de vivre.

Table des matières

Abréviations	7
Figures	9
Tableaux	10
Introduction	11
Chapitre 1 : Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?	13
A. Le système endocrinien	13
Les glandes	14
Les Hormones	15
2.1. Mécanisme d'action	16
2.2. Les stéroïdes sexuelles	19
2.2.1. Les androgènes	19
2.2.2. Les oestrogènes	19
2.2.3. Les progestagènes	20
2.3. Hormones thyroïdiennes	20
2.4. Système de rétrocontrôle	20
Le placenta	22
B. Les perturbateurs endocriniens	24
Définition	24
Réglementation et encadrement du risque chimique	25
2.1. Le règlement CLP	25
2.2. Classification CMR	26
2.3. Réglementation REACH	27
2.4. Réglementation des PE	28
Mécanismes d'action des PE	29
3.1. Effet non proportionnel à la dose	31
3.2. Effet Cocktail	35
3.3. Effet différé et transgénérationnel	37
Fenêtre de susceptibilité	39
4.1. Exposition maternel et conséquences sur le fœtus	40
4.2. L'exemple historique du diéthylstilbestrol (DES)	42
Voies et sources d'exposition	44
5.1. Inhalation	44
5.2. Ingestion	45
5.3. Voie cutanée	47
Substances incriminées	48

6.1. Les hormones naturelles	48
6.2. Les substances anthropiques	49
6.2.1. Industrie chimique	49
6.2.2. Les produits phytosanitaires (PPS)	54
Chapitre 2 : Femme enceinte, exposition et impacts sanitaires	57
A. Hormones et grossesse	57
Phases de grossesse	57
1.1. Fécondation	57
1.2. Gestation	59
1.3. Parturition	60
Développement in utero	60
2.1. Phases de développement	61
2.1.1. Phase embryonnaire	61
2.1.2. Phase fœtale	62
2.2. Influence hormonal sur le développement	64
B. L'exposition de la femme enceinte	66
Évaluation de l'exposition aux PE	66
1.1. Méthode utilisée	66
1.2. Résultats de l'évaluation de l'exposition	68
Sources d'exposition de la femme enceinte	73
2.1. Bisphénol A	73
2.2. Phtalates	74
2.3. Methylparaben	75
2.4. Pesticides organophosphorés et Pyrèthriinoïdes	76
2.5. Retardateurs de flammes bromés	77
2.6. Composés perfluorés	77
C. Impacts sanitaires	79
Conséquences sur l'appareil reproducteur femelle	79
Puberté précoce	81
Effets sur les marqueurs de périnatalité	82
Effets sur le système reproducteur mâle	85
Anomalie du neurodéveloppement	89
Obésité infantile	90
Cancers hormonodépendants	92
D. Limites rencontrées	94
Chapitre 3 : Les PE enjeux de santé publique	96
A. La situation en France	96
Travaux de l'Anses	96
Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 2	98

L'Agence Régionale de Santé Nouvelle-aquitaine	99
Actions locales	101
B. Conseil en officine par le pharmacien	102
Les conseils pratiques du pharmacien d'officine	104
1.1. Limiter l'exposition par voie inhalée	105
1.2. Limiter la contamination par ingestion	108
1.3. Limiter la contamination par voie cutanée	112
Orienter vers les professionnels de santé	113
Conclusion	114
Bibliographie	117

Abréviations

AB = Agriculture Biologique

AMH = Hormone Antimüllérienne

ANSES = Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARS = Agence Régionale de Santé

BHMT = bétaine-homocystéine méthyltransférase

BPA = Bisphénol A

CLP = Classification, Labelling and Packaging

CMR = Cancérogène, Mutagène ou toxique pour la Reproduction

DBP = Dibutyl phtalate

DDT = Dichlorodiphényltrichloroéthane

DEHP = Di(2-éthylhexyl)phtalate

DES = Diéthylstilbestrol

DJA = Dose Journalière Admissible

DOHaD = Developmental Origin of Health and Disease

EAT = Étude de l'Alimentation Totale

EDDS = Endocrine Disruptors Deux-Sèvres

ELFE = Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance

ER = Estrogen Receptor

FSH = Follicle Stimulating Hormone

GH = Growth hormone

GnRH = Gonadotropin-Releasing Hormone

HAS = Haute Autorité de Santé

HCB = Hexachlorobenzène

HCG = Gonadotrophine Chorionique Humaine

HT = Hormones Thyroïdiennes

IMC = Indice de Masse Corporelle

INRS = Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles

INSL3 = Insulin-like factor 3
INVS = Institut de Veille Sanitaire
INSERM = Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRM = Imagerie par Résonance Magnétique
LH = Luteinizing Hormone
MEHP = Mono(2-éthylhexyl)phtalate
NOAEL = No Observable Adverse Effect Level
OMS = Organisation Mondiale de la Santé
PBDE = Polybromodiphényléthers
PCB = Polychlorobiphényle
PE =Perturbateur endocriniens
PELAGIE = Perturbateurs Endocriniens: Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance
PFOA = Acide perfluorooctanoïque
PFOS = Acide perfluorooctanesulfonique
POP = Polluants Organiques Persistants
PPAR γ = Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor
PPS = Produits Phytosanitaires
REACH = Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
SEPAGES= Suivi de l'Exposition à la Pollution Atmosphérique durant la Grossesse et les Effets sur la Santé
SNPE = Stratégie Nationale sur les perturbateurs endocriniens
SOPK = Syndrome des Ovaires Polykystiques
TRH = Hormone thyroïdienne
TDS = Testicular dysgenesis syndrome
UE = Union Européenne

Figures

Figure 1 : Schéma résumé des glandes endocrines constitutives du système endocrinien

Figure 2 : Mécanisme d'action des hormones liposolubles

Figure 3 : Rétrocontrôle négatif axe hypothalamo-hypophysaire

Figure 4 : Pictogrammes de danger accompagnés de leur mention d'avertissement

Figure 5 : Pictogramme "Danger pour la santé"

Figure 6 : Différents modes d'action des PE

Figure 7 : Exemple de courbes dose-effet

Figure 8 : Concentration en testostérone maternelle en fonction de la dose de DEHP

Figure 9 : Relation dose-réponse en fonction de la pluralité des cibles et de l'affinité des substances à celles-ci.

Figure 10 : Relation non monotone induite par désensibilisation des récepteurs

Figure 11 : Impact des co expositions sur les courbes doses-réponse en comparaison avec une exposition seule.

Figure 12: Effet du DBP sur les cellules de Sertoli

Figure 13 : Représentation schématique du rôle du BHMT et de la bétaïne dans la pathologie de la spermatogenèse des effets transgénérationnels induits par la DBP.

Figure 14 : Schéma du principe de bioaccumulation aquatique

Figure 15 : Structure chimique de la progestérone, testostérone et de l'oestrogène

Figure 16 : Le 4-nonylphénol

Figure 17: Molécule de BPA

Figure 18 : Formule topologique d'un phtalate

Figure 19 : 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine ou TCDD

Figure 20 : Molécule de Formaldéhyde

Figure 21 : Molécule d'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS)

Figure 22 : Molécule de polybromodiphényléthers (PBDE)

Figure 23 : Molécules de différents pesticides organochlorés

Figure 24 : Exemple de pesticides organophosphoré, le Fenthion

Figure 25 : Variation hormonale au cours du cycle menstruel.

Figure 26 : Courbe d'évolution des hormones au cours de la grossesse

Figure 27: Développement embryonnaire du stade zygote à la fin du 1er mois.

Figure 28 : Période de développement des différents systèmes d'organes humain

Figure 29 : Concentration médiane détectées au second et troisième trimestre de grossesse chez la femme enceinte et à 2 mois et 1 an de vie chez l'enfant.

Figure 30 : Différentes formes anatomiques d'hypospadias

Figure 31 : Les différentes localisations des testicules cryptorchides

Figure 32 : Guide de recommandations pour les structures d'accueil petite enfance

Figure 33 : Outils de sensibilisation à la santé environnementale à la disposition des sages-femmes

Figure 34 : Exemple de plaquettes mises à disposition pour les futurs parents

Figure 35 : Plaquette informative à l'attention des futurs parents

Figure 36 : Aperçu du site internet 1000 premiers jours

Figure 37 : Exemple de plaquette explicative disponible dans le guide santé environnement

Figure 38 : Logo EcoCert

Figure 39 : Logo Ecolabel et NF environnement

Figure 40 : Logo Nordic Ecolabel

Figure 41 : Logo Agriculture Biologique

Figure 42 : Identification de la catégorie de bouteilles plastiques

Figure 43 : Exemple de fiche proposée par QUE choisir

Tableaux

Tableau 1 : Conséquences non cancéreuses observées chez les 2ème générations exposées in utero au DES

Tableau 2 : Familles de pesticides incluant des insecticides herbicides et fongicides

Tableau 3 : Imprégnation des femmes enceintes aux polluants selon la cohorte ELFE

Tableau 4 : Résultats étude PELAGIE

Tableau 5 : Résultats étude EDDS

Tableau 6 : Poids de naissance en fonction de l'exposition parentale au BPA

Tableau 7 : Comparaison des concentrations en phtalates urinaires chez les femmes ayant accouché à terme et celles avec un accouchement prématuré

Tableau 8 : Incidence d'hypospadias en fonction de l'exposition aux composés PE.

Introduction

Si l'urbanisation et l'industrialisation ont permis des avancées sociétales et sanitaires, il en résulte cependant une altération de l'environnement incluant une contamination des milieux par différentes molécules d'origines anthropiques. Parmi ces molécules, se trouve une catégorie émergente de substances préoccupantes que sont les perturbateurs endocriniens (PE). Ces molécules, capables de perturber le fonctionnement du système endocrinien, sont très nombreuses et encore mal identifiées. Cette pollution, considérée comme un xénobiotique, c'est-à-dire étrangère à un organisme vivant et considérée comme toxique, affecte l'état de santé humaine à travers différentes voies et notamment durant la grossesse.

La contamination de la femme enceinte par ces polluants perturbateurs endocriniens représente une période critique et une problématique majeure de santé publique car elle entraîne des effets délétères sur le maintien de la grossesse et le développement du fœtus. En effet, si durant cette période le placenta se place en barrière entre l'organisme de la mère et de l'enfant, on sait aujourd'hui qu'il n'est pas imperméable à la totalité des xénobiotiques. La consommation d'alcool en est un exemple largement documenté. Il apparaît que l'alcool et ses métabolites se diffusent rapidement au travers du placenta, agissant comme agents toxiques et tératogènes. Les effets toxiques se traduisent majoritairement au niveau cérébral du fœtus, avec une action délétère sur son développement donnant lieu à un syndrome d'alcoolisation fœtale (1). Un des questionnements actuels est d'évaluer l'ensemble des impacts sur le fœtus de ces substances à activité endocrinienne ayant envahi notre environnement.

Depuis plusieurs années, une augmentation des maladies métaboliques et de différents cancers ainsi qu'une diminution de la fertilité notamment masculine a été observée laissant suspecter une composante hormonale. On peut alors se poser la question de l'incidence de ces perturbateurs endocriniens notamment via une exposition *in utero* sur la santé humaine.

Cependant, les connaissances concernant les relations causales entre l'exposition à un environnement pollué par des substances perturbatrices endocriniennes lors de la grossesse et

du développement du fœtus restent très limitées. Cela peut s'expliquer par la multitude d'expositions à ces substances et la chronicité de celles-ci. La question de l'environnement est donc souvent anxiogène pour la femme enceinte, mais aussi pour les professionnels de santé qui l'accompagne. Le rôle du pharmacien d'officine est donc de conseiller au mieux les patientes et les orienter vers des professionnels de la périnatalité qui restent leurs interlocuteurs privilégiés.

Les constats concernant l'émergence de ces PE et la période de vulnérabilité que représente la grossesse m'ont amenée à m'intéresser à l'impact sanitaire de ces substances au cours d'une exposition foetale. Ce travail sera composé de trois grands chapitres couvrant les différentes problématiques qui constituent ce sujet. La première partie sera consacrée à la caractérisation du perturbateur endocrinien en explorant notamment la relation dose-réponse atypique de ces composés. Cela nous amènera également à établir une liste de substances préoccupantes, présentant de manière avérée ou non des effets perturbateurs endocriniens.

En découlera dans la deuxième partie, la présentation des éléments qui font de la période périnatale, une fenêtre de susceptibilité importante. Une évaluation de l'exposition des femmes enceintes aux perturbateurs endocriniens, par l'analyse de cohortes mères-enfants menée en France, sera faite par rapport à la liste de substances précédemment citées. Ensuite, les impacts connus et suspectés de ces PE seront compilés afin de caractériser les risques sanitaires associés. Les limites et pistes d'amélioration seront discutées en fin de partie.

Enfin une troisième partie sera consacrée à la place du pharmacien d'officine et de son conseil dans cette problématique de santé publique.

Chapitre 1 : Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?

Les PE sont des substances capables d'interférer avec notre système endocrinien, entraînant ainsi de nombreux effets délétères. L'enjeu actuel est de pouvoir comprendre les effets pouvant être induits par ces substances, chez la femme enceinte. En effet, les sources d'exposition à ce type de composés sont nombreuses et pourraient présenter un risque pour le fœtus. L'évaluation de leurs effets sur la santé représente donc un défi aussi bien sur le plan scientifique que sanitaire. Pour permettre une meilleure compréhension du sujet, les bases de la physiologie du système endocrinien vont être rappelées en commençant par les glandes puis les hormones majeures de ce système. Le concept de PE sera ensuite exploré afin de comprendre les enjeux de santé publique que ces derniers représentent.

A. Le système endocrinien

Le système endocrinien est un ensemble de glandes qui régulent la synthèse d'hormones. Après libération dans le sang, ces hormones naturelles vont agir en tant que messagers chimiques pour agir sur un organe cible. En se fixant au niveau de récepteurs spécifiques présents sur la cellule cible, les hormones vont déclencher la réponse biologique. Ces récepteurs hormonaux peuvent être localisés en surface, au niveau de la membrane de la cellule mais également dans le noyau. Ce système permet ainsi la coordination de fonctions physiologiques. Sa régulation est finement orchestrée permettant ainsi de garder une certaine homéostasie et de garantir le bon fonctionnement du corps humain. Il est composé d'un ensemble de glandes ayant chacune une fonction spécifique.

1. Les glandes

Les glandes composant ce système sont multiples et opèrent toutes dans un but particulier. On y retrouve principalement l'hypothalamus et l'hypophyse au niveau cérébral, la thyroïde, le pancréas, les glandes surrénales, les testicules chez l'homme et les ovaires chez la femme (Figure1).

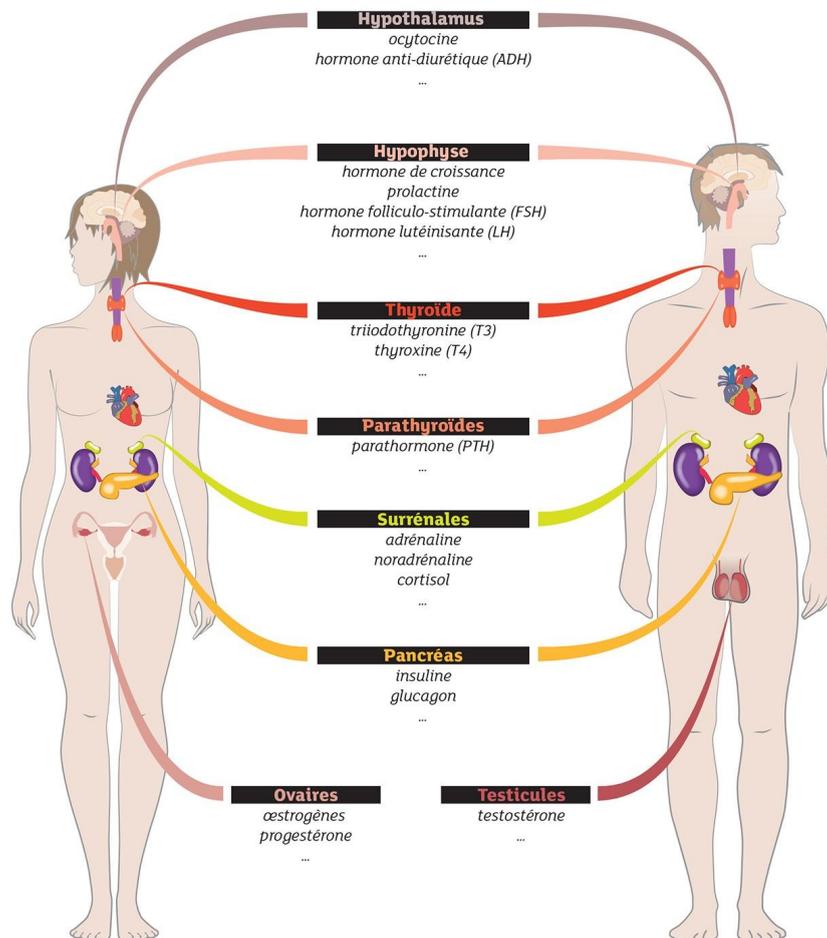


Figure 1 : Schéma résumé des glandes endocrines constitutives du système endocrinien (State of the science of endocrine disrupting chemicals-OMS)

Chacune de ces glandes sécrète des messagers chimiques que sont les hormones et qui remplissent un certain nombre de fonctions en agissant sur des tissus cibles :

- Hypothalamus et hypophyse : l'hypothalamus et l'hypophyse sont liés et forment un complexe interdépendant (3). La libération de certaines hormones hypothalamiques influence ainsi la sécrétion d'hormones hypophysaires qui agissent quant à elles au niveau d'organes cibles. On retrouve entre-autre, l'ocytocine, la Thyroïlibérine qui permet la sécrétion de thyroïstimuline qui agit au niveau de la thyroïde, la Gonadolibérine ou Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) qui stimule la libération d'hormones hypophysaires telles que la Luteinizing Hormone (LH) et la Follicle Stimulating Hormone (FSH) agissant sur les gonades que nous reverrons par la suite.
- La thyroïde : elle permet la production d'hormones à partir d'iode minéral trouvée dans l'alimentation et les eaux de boisson. On retrouve deux types d'hormones : la T4 ou thyroxine inactive et la T3 quant à elle active au niveau des tissus cibles (4).
- Le pancréas : il joue un rôle central dans la digestion et l'absorption ainsi que dans l'utilisation et le stockage des substrats énergétiques. Les hormones synthétisées par celui-ci sont l'insuline hypoglycémiant, le glucagon hyperglycémiant et la somatostatine (5).
- Les surrénales sécrètent différents types d'hormones : les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes et les androgènes.
- Les gonades : chez la femme, les ovaires synthétisent de l'oestrogène et de la progestérone de façon cyclique. Chez l'homme, les testicules sécrètent la testostérone via les cellules de Leydig.

2. Les Hormones

Ces différentes glandes sécrètent donc de multiples hormones ayant toutes une action ciblée. Intéressons-nous à présent à ces différentes hormones ainsi que leurs rôles respectifs. Ces messagers chimiques que sont les hormones présentent des mécanismes d'action variés ainsi qu'une multitude de cellules cibles spécifiques. Les hormones circulent dans tout l'organisme, mais elles n'agissent que sur certains organes, avec une ou deux cibles dans la

majorité des cas. Certaines ont des effets systémiques en agissant dans tout l'organisme. Si on prend l'exemple de la thyroïdostimuline, hormone produite par l'hypophyse, sa cible sera uniquement la thyroïde. Par contre, les hormones thyroïdiennes ont une action sur toutes les cellules de l'organisme, expliquant ainsi la multitude de fonctions de ces hormones (régulation de la croissance, contrôle de la fréquence cardiaque, consommation des calories...).

2.1. Mécanisme d'action

Ces hormones agissent sur des récepteurs spécifiques se trouvant au niveau d'une cellule cible, provoquant une séquence d'événements biochimiques conduisant à une réponse. On retrouve trois types d'hormones (6) :

- Les peptidiques qui sont de petites protéines dont la taille varie entre trois et 191 acides aminés, avec notamment la growth hormone (GH), l'hormone thyroïdienne (TRH), la LH ou l'insuline ;
- Les stéroïdiennes avec les hormones sexuelles, les glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes qui sont synthétisées à partir du cholestérol ;
- Les mono-amines ou catécholamines parmi lesquelles se trouvent l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine. On retrouve également des hormones thyroïdiennes, toutes dérivées de la tyrosine.

Ces hormones entrent dans deux catégories différentes (6) :

- Les hormones hydrosolubles (hormones peptidiques et catécholamines) qui ne traversent pas les membranes lipidiques. Elles ne pénètrent pas directement dans les cellules cibles mais agissent via des récepteurs membranaires spécifiques.
- Les hormones liposolubles (stéroïdes et hormones thyroïdiennes) qui peuvent traverser les membranes lipidiques. Elles pénètrent dans les cellules cibles et se lient à des récepteurs cytoplasmiques ou nucléaires (Figure 2).

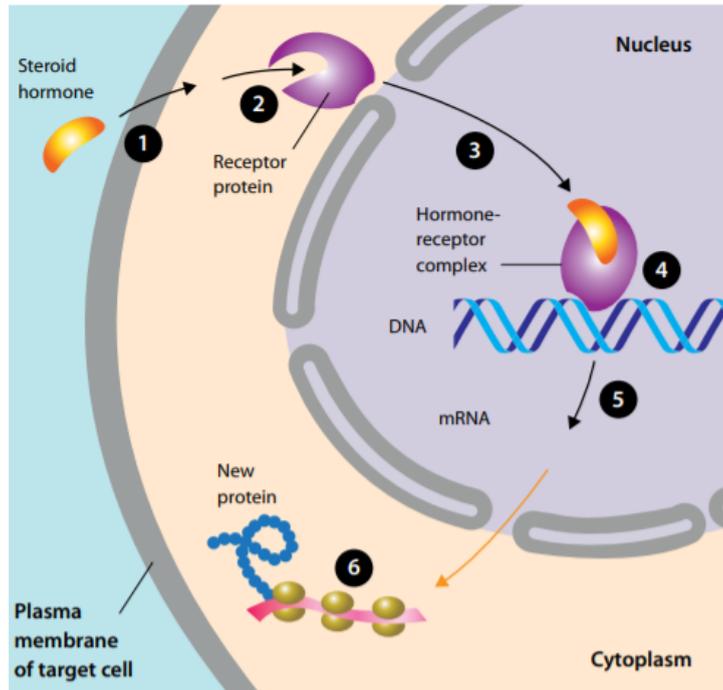


Figure 2 : Mécanisme d'action des hormones liposolubles (OMS - 2013)

Une fois sécrétées dans le sang, ces hormones agissent sur des tissus cibles à basse concentration en se fixant à leurs récepteurs. Cela s'explique par la forte affinité des récepteurs ainsi que des molécules de transport pour leurs hormones. Cette fixation permet la transduction du signal hormonal vers le cytoplasme par l'intermédiaire de messagers secondaires ou d'un courant ionique. Ce message hormonal conduit à l'activation de gènes cibles et à une réponse biologique plus ou moins rapide permettant la coordination de fonctions physiologiques comme la croissance, la reproduction, le contrôle de constantes métaboliques ou l'homéostasie énergétique, le maintien de constante biologique (température corporelle, pression artérielle, etc.) résumées dans le tableau 1.

Tableau 1: Rôle physiologique des différentes hormones (2)

Processus	Hormones	Réponses
Reproduction	Androgènes, oestrogènes, 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, oestrogènes, progestérone	Large action sur la croissance et le développement
Maintien de l'environnement interne	Vasopressine, aldostérone, hormone parathyroïdienne, vitamine D3, prostaglandines	Contrôle 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, glucagon, hormones thyroïdiennes, catécholamines	Régulation anabolisme/catabolisme

Certaines hormones jouent un rôle clé lors de la grossesse et du développement foetal avec entre autres les hormones sexuelles et les hormones thyroïdiennes. Le niveau d'hormones est important pour le bon développement du fœtus et du nourrisson. En effet, un excès ou une déficience d'hormones peut conduire à des troubles. Des taux anormaux d'androgènes et d'œstrogènes conduiront à des troubles du développement sexuel. L'exposition à des xénobiotiques altérant le niveau dans l'organisme d'hormones naturelles, pourrait avoir de lourdes conséquences pathologiques sur le fœtus.

2.2. Les stéroïdes sexuelles

Les hormones stéroïdiennes sont communément divisées en 3 familles (7) : les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes et les stéroïdes sexuels. Les stéroïdes sexuels sont eux-mêmes divisés en 3 sous-types d'hormones : les androgènes, les œstrogènes et les progestagènes. Ces hormones jouent un rôle central dans le fonctionnement de la grossesse et le développement.

2.2.1. Les androgènes

Ce sont les hormones sexuelles mâles qui comprennent la testostérone et ses dérivés (7). Ces hormones sont majoritairement synthétisées au niveau des testicules. Leur action passe par la fixation à des récepteurs spécifiques, les récepteurs aux androgènes. Leur sécrétion est régulée par les hormones provenant du complexe hypothalamo-hypophysaire dont la LH et la FSH. Les androgènes jouent un rôle primordial dans la différenciation sexuelle du fœtus que nous reverrons en détail par la suite, le développement des caractères sexuels secondaires à la puberté (croissance des organes génitaux, pilosité, mue, etc.), la spermatogenèse et la libido chez le mâle. Ces hormones permettent la différenciation des gonades en testicules et jouent un rôle dans la distance ano-génitale longue, distance plus courte chez les femmes.

2.2.2. Les oestrogènes

Les œstrogènes sont constitués de trois types d'hormones, l'œstradiol, l'œstriol et l'œstrone (7). Ils sont principalement synthétisés par l'ovaire et le placenta. Les œstrogènes sont dérivés des androgènes par des réactions enzymatiques via notamment l'aromatase. L'œstriol est présent à des taux élevés au cours de la grossesse puisqu'il est largement produit par le placenta. Les œstrogènes participent au développement des caractères sexuels féminins et interviennent dans le contrôle du cycle menstruel et dans le processus de fécondation. Les

œstrogènes agissent également sur le système squelettique, la peau et les muqueuses, le système cardiovasculaire, le cerveau, ou encore le métabolisme lipidique.

2.2.3. Les progestagènes

Les progestagènes incluent la prégnénolone et la progestérone (7). La progestérone est principalement sécrétée par le corps jaune pendant la phase sécrétoire du cycle menstruel, notion que nous reverrons dans la deuxième partie de cette thèse, et le placenta pendant la grossesse. Cette sécrétion se fait sous le contrôle des hormones gonadotrophines hypophysaires (LH, FSH). La progestérone cible principalement l'utérus et agit via son récepteur, le récepteur à la progestérone. Le rôle principal de la progestérone est de préparer le tractus génital féminin à l'implantation et au développement de l'ovule fécondé et de maintenir la grossesse.

2.3. Hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes jouent sur de nombreuses fonctions du corps en influençant la production d'énergie et de chaleur ou encore à l'utilisation des nutriments issus de l'alimentation (6). Leur production est sous influence de la TSH synthétisée par l'hypophyse suite à la stimulation de cette dernière par la TRH hypothalamique. Elles interviennent dans la croissance de l'enfant et dans le développement du corps par leur action sur le système nerveux et le squelette que nous reverrons par la suite. Chez l'adulte, elles sont impliquées dans le fonctionnement du système nerveux et osseux.

On la retrouve sous deux formes : la tri-iodothyronine ou T3 et la tétra-iodothyronine ou thyroxine, ou T4.

2.4. Système de rétrocontrôle

Les hormones tiennent donc un rôle important dans le bon déroulement de la grossesse et du développement foetal. Nous nous intéresserons plus en détail à leur rôle durant la grossesse dans la deuxième partie de ce travail. Une régulation de leur concentration est donc nécessaire pour assurer la physiologie de la grossesse. Différents moyens de régulation peuvent être mis en place dont le rétrocontrôle.

Le système endocrinien comporte un mécanisme d'autocontrôle appelé rétrocontrôle négatif ou positif permettant de freiner ou augmenter la production d'hormones et en maintenir une concentration constante. Elle se base sur la détection du taux d'hormones disponibles et la modulation de la sécrétion de ces dernières en fonction desdits taux.

On peut citer en exemple la fonction ovarienne qui est contrôlée à deux niveaux. L'hypothalamus sécrète d'abord du GnRH qui va stimuler la sécrétion de LH et FSH par l'hypophyse (8). Ces hormones agissent sur les ovaires qui sécrètent à leur tour de l'oestrogène et de la progestérone. Le complexe hypothalamo-hypophysaire détecte ensuite les variations des taux d'hormones ovariennes et modifie son activité en fonction de la concentration détectée. Une augmentation du taux d'oestrogène entraîne une diminution de la sécrétion de GnRH, FSH et LH (Figure 3) ce qui permet de varier les taux d'hormones au cours du cycle menstruel.

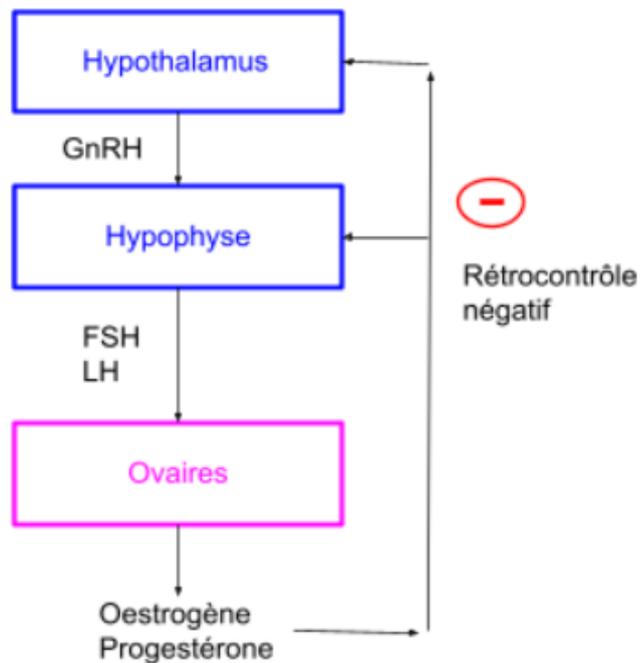


Figure 3 : Rétrocontrôle négatif axe hypothalamo-hypophysaire

La sécrétion de GnRH par l'hypothalamus entraîne une production de FSH et LH par l'hypophyse qui ciblent les ovaires et provoque ainsi la sécrétion d'oestrogène et de progestérone. Cette augmentation de taux d'hormones ovariennes est détectée par l'hypothalamus qui freine alors la sécrétion de GnRH.

Le maintien de l'homéostasie et de la concentration hormonale peut également être régulé par différentes molécules à l'action activante ou inhibante. On peut notamment observer la sécrétion d'inhibine produite par les gonades. En effet la production d'inhibine ovarienne varie au cours du cycle menstruel de la femme car son rôle principal est de diminuer les sécrétions de FSH (8). Le rétrocontrôle exercé par les hormones sexuelles restant le système de régulation majoritaire au moment du cycle.

3. Le placenta

La régulation du développement et de la croissance fœtale implique de nombreuses relations entre la mère, le placenta et le fœtus. Le placenta est le site d'échange entre la mère et le fœtus et régule la croissance fœtale via la production et le métabolisme d'hormones.

Ainsi, le placenta est capable de produire de nombreuses hormones, notamment des œstrogènes et de la progestérone, de l'hormone Gonadotrophine Chorionique Humaine (hCG), une variante de l'hormone de croissance humaine et du lactogène placentaire humain (9). Certaines de ces hormones jouent un rôle dans la régulation de la croissance fœtale. L'insuline fœtale permet notamment la croissance du fœtus. En effet, elle agit comme un signal de disponibilité des nutriments. Une carence en insuline provoque une diminution de la croissance fœtale, car les tissus fœtaux diminuent leur absorption et leur utilisation des nutriments.

Le placenta est également l'organe qui relie le fœtus à sa mère. C'est une structure qui se développe au cours de la grossesse en fonction des besoins nutritionnels indispensables au bon développement embryo-foetal. Il constitue une barrière qui, par l'intermédiaire de son action de filtration, protège le fœtus d'un certain nombre de toxiques. C'est un organe complexe composé de plusieurs compartiments à l'origine de différentes fonctions dont des échanges gazeux et métaboliques entre le sang de la mère et le sang du fœtus (10). Sa fonction principale est donc de transférer les nutriments et l'oxygène de la mère au fœtus et d'aider à l'élimination des déchets du fœtus à la mère.

Le sang fœtal n'est cependant pas en contact direct avec le sang maternel. Les échanges fœto-maternels sont réalisés à travers la membrane placentaire aussi appelée barrière placentaire. Les facteurs impliqués dans le transfert transplacentaire de substances sont les propriétés physico-chimiques du produit chimique. Le poids moléculaire influence la perméabilité du placenta. En général, tout produit chimique avec un poids moléculaire <1000, traverse facilement le placenta (11). La lipophilie, la polarité et le degré d'ionisation peuvent également affecter le taux de transfert placentaire. Des produits présents dans la circulation sanguine maternelle peuvent donc ainsi passer dans la circulation foetale de différentes

façons (12) : la phagocytose, la pinocytose, la diffusion passive ou facilitée et le transport actif. La phagocytose et la pinocytose constituent cependant un type d'échange minoritaire.

La diffusion passive : c'est la forme d'échange prédominante au niveau placentaire. Celle-ci ne nécessite pas d'énergie, n'est pas saturable et n'est pas sujette à l'inhibition compétitive. C'est la concentration dans la circulation maternelle des substances, leurs propriétés physico-chimiques et les propriétés du placenta qui influencent ce type de diffusion. Elle est favorisée pour des molécules à faible poids moléculaire, liposolubles et non ionisées. Elle concerne par exemple le transfert d'oxygène.

La diffusion facilitée : c'est un type de transfert saturable qui se fait par l'intermédiaire de transporteurs placentaires mais qui ne nécessite cependant pas d'énergie. Le glucose est transféré de cette manière de la mère au fœtus via les transporteurs Glut-1 et Glut-3 (12).

Le transport actif : c'est un transfert qui va contre le sens du gradient de concentration d'une molécule et nécessite donc de l'énergie. Cette dernière peut provenir de l'hydrolyse de molécules énergétiques ou d'un gradient électrochimique. Certains de ces transports actifs facilitent l'entrée de substances dans la circulation foetale (transporteurs d'influx) tandis que d'autres limitent l'exposition du fœtus (transporteurs d'efflux). Des molécules ionisées, hydrosolubles ou de poids moléculaire important peuvent ainsi être prises en charge par des transporteurs pour permettre leur transfert à travers la barrière placentaire.

Les hormones sont donc essentielles à la mise en place de la grossesse ainsi que durant le développement *in utero* du fœtus. Nous approfondirons ces notions par la suite pour comprendre les conséquences d'une exposition aux perturbateurs endocriniens. Il est important de comprendre sur quels paramètres ces derniers peuvent agir durant la grossesse. Intéressons-nous maintenant à cette notion de perturbation endocrinienne aussi bien sur le plan toxicologique que chimique.

B. Les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens sont une classe émergente de produits toxiques, récemment considérée comme réellement préoccupante au niveau de la santé publique. Leur définition légale est encore à ce jour à préciser même si plusieurs assemblées scientifiques ont déjà donné une définition à ces derniers.

1. Définition

Le concept de perturbateurs endocriniens est récent car il ne date que des années 1990. L'effet des substances perturbatrices du système endocrinien est cependant suspecté depuis les années 1960 mais n'est évoqué pour la première fois qu'en 1991 dans le cadre de la conférence de Wingspread (13). Plusieurs scientifiques internationaux s'accordent alors sur l'hypothèse d'une « perturbation endocrinienne » affectant la reproduction et la santé de l'espèce humaine en s'appuyant sur les observations animales. Cette hypothèse permettra grâce à plusieurs études, de faire émerger cet enjeu environnemental et de santé publique connu aujourd'hui.

En 1996, l'Environmental Protection Agency définit les PE comme « un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels dans l'organisme responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme ». Cette définition a permis d'inscrire la diversité des mécanismes impliqués.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) établit enfin, en 2002, une définition des PE reprise en 2012 dans *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals* (14). Les PE sont alors décrits comme « une substance ou un mélange de substances exogènes qui altère la ou les fonctions du système endocrinien et, par conséquent, a des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, ou sa progéniture, ou (sous) populations ». Dans cette définition, on précise que les PE peuvent avoir un impact sur la descendance.

Malgré ces différentes définitions, la réglementation encadrant ces PE reste vague. Cela est dû à une inadéquation entre la réglementation actuelle du risque chimique que nous verrons par la suite et le mode d'action spécifique des PE encore non identifié de façon précise. La réglementation est pourtant la base qui permet de protéger les populations et de quantifier les risques relatifs à l'utilisation de différentes substances. Voyons donc quelle est cette réglementation et comment elle pourrait s'appliquer aux PE.

2. Réglementation et encadrement du risque chimique

Dans le cadre de la prévention du risque chimique, différents produits sont classés de façon réglementaire au vu de leur dangerosité. Une prévention adaptée pourra ainsi être mise en place par le biais de leur étiquetage dans le but d'alerter l'utilisateur du danger encouru et des potentielles mesures de protection à mettre en place.

2.1. Le règlement CLP

Le règlement CLP « Classification, Labelling and Packaging » est obligatoire pour toutes les substances chimiques présentes sur le marché depuis le 1er juin 2017 (15). Cet étiquetage se traduit par des pictogrammes représentant chacun une propriété dangereuse de la substance, accompagnés d'une mention d'avertissement (Figure 4). On peut retrouver les substances inflammables, corrosives ou encore polluantes pour l'environnement. Cette nomenclature permet de prévenir les risques chimiques au niveau professionnel, et ainsi de protéger les femmes enceintes travaillant au contact de ces substances.



Figure 4 : Pictogrammes de danger accompagnés de mentions d'avertissement (INRS, 2021)



Figure 5 : Pictogramme “Danger pour la santé”

Le « danger pour la santé » signalé par le pictogramme de la figure 5 fait partie de ces risques chimiques et englobe d’autres sous-classifications notamment la classification Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique.

2.2. Classification CMR

Les produits chimiques seuls ou en mélange représentant un danger pour la santé humaine sont classés comme « CMR » c'est-à-dire Cancérogène, Mutagène ou toxique pour la Reproduction. Ces termes sont définis pour l’article R4411-6 du code du travail (16) :

- Cancérogènes : substances et mélanges qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent provoquer un cancer ou en augmenter la fréquence.
- Mutagènes : substances et mélanges qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire des défauts génétiques héréditaires ou en augmenter la fréquence.
- Toxiques pour la reproduction : substances et mélanges qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire ou augmenter la fréquence d'effets nocifs non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte aux fonctions ou capacités reproductives.”

La réglementation CLP permet donc de mettre en place des catégories de dangers qui se définissent par le niveau de preuve de l'effet CMR observé. On retrouve ainsi la catégorie 1 et la catégorie 2. La catégorie 1 est elle-même divisée en 2 sous catégories (1A et 1B) en fonction de leurs effets avérés, supposés ou suspectés.

Si les reprotoxiques sont bien mis en avant dans cette nouvelle réglementation, le danger lié aux Perturbateurs Endocriniens n'est pas clairement spécifié en tant que tel. Les PE font partie du pictogramme « Danger pour la santé ». Pour les repérer, l'INRS met à disposition une liste non exhaustive de PE avérés ou suspectés.

2.3. Réglementation REACH

Au niveau industriel, l'Europe dispose d'une autre réglementation encadrant l'utilisation de produits chimiques, la réglementation REACH qui signifie « Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals », soit « enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques ». Elle est entrée en vigueur le 1er juin 2007 et permet de mieux protéger contre les risques liés à l'utilisation de substances chimiques, la santé humaine et environnementale (17). Elle préconise notamment des méthodes de test alternatives pour réduire les essais sur les animaux. Cette réglementation s'applique aussi bien aux substances utilisées dans les processus industriels que dans la vie quotidienne (produits de nettoyage,

vêtements, appareils électriques, etc.). Les entreprises, pour se conformer au règlement, doivent analyser et gérer les risques liés aux substances qu'elles fabriquent et commercialisent dans l'UE. Elles doivent montrer de quelle façon la substance peut être utilisée en toute sécurité, et informer les utilisateurs des mesures de gestion des risques. Dans le cadre de cette réglementation, les PE sont identifiés comme des substances dont l'utilisation est préoccupante. Une réduction de leur utilisation et à terme une substitution par des produits plus sûrs est espérée. En effet, les substances actives considérées comme ayant des propriétés perturbatrices endocriniennes, ne sont pas acceptées sauf si, sur la base de preuve, il est démontré qu'une exposition à cette dite substance ne présente pas de danger ou si son utilisation est indispensable dans la prévention d'un risque grave pour la santé humaine ou environnementale (18).

2.4. Réglementation des PE

La notion récente de perturbation endocrinienne a été progressivement intégrée à l'ensemble de la réglementation européenne malgré une absence de définition commune. En France, aucune réglementation n'est applicable en tant que telle aux PE. A ce jour, seule la réglementation REACH permet un encadrement de l'utilisation de substances PE.

Une définition réglementaire européenne a cependant été adoptée en septembre 2017, pour les produits PE utilisés comme principes actifs biocides puis en avril 2018 pour ceux utilisés comme pesticides. Cette définition n'a néanmoins pas encore été reprise dans le cadre des autres règlements européens relatifs aux produits chimiques (REACH et CLP).

Malgré ce manque de réglementation commune, certaines substances ont été renseignées comme présentant des propriétés suspectées perturbatrices endocriniennes. On retrouve notamment deux listes les référençant :

- La liste SIN (Substitute It Now) s'appuyant sur des banques de données publiques ainsi que des publications scientifiques, liste des produits chimiques qui devraient selon la réglementation REACH être remplacées pour protéger la santé humaine et environnementale.

- La liste TEDX (The Endocrine Disruption EXCHANGE) s'intéresse et référence quant à elle les substances considérées comme perturbatrices endocriniennes.

Cette réglementation est encore inadaptée de par le caractère atypique du mécanisme d'action des PE. En effet, la complexité du réseau hormonal rend opportun, une perturbation par un grand nombre de substances à différents niveaux de la signalisation moléculaire et à différents endroits de l'organisme. Cela rend difficile l'identification des PE et complique également la prédiction de leurs effets sur la santé humaine.

3. Mécanismes d'action des PE

Les perturbateurs endocriniens peuvent perturber le fonctionnement du système endocrinien de différentes façons. Ils peuvent agir directement au niveau des récepteurs hormonaux mais également interférer avec la production d'hormones, leur transport ou leur dégradation (Figure 6). Lorsque ces substances prennent la place des hormones naturelles au niveau des récepteurs, elles provoquent ainsi un effet agoniste ou antagoniste. On retrouve donc des substances hormono-mimétiques, structurellement très proches des hormones endogènes, capables de mimer l'action de ces dernières en se liant à leurs récepteurs et en activant la réponse biologique associée (19). La réponse déclenchée est une réponse hormonale mais à un moment inapproprié (par exemple, l'effet oestrogen-like). Les antagonistes, eux, présentent une structure approuvante de l'hormone et se lient à son récepteur cible, mais sans l'activer. Cela va empêcher la fixation des hormones naturelles. En effet, les sites de fixation sont saturés du fait de la présence du PE ; cela va bloquer la signalisation hormonale au niveau des cellules cibles.

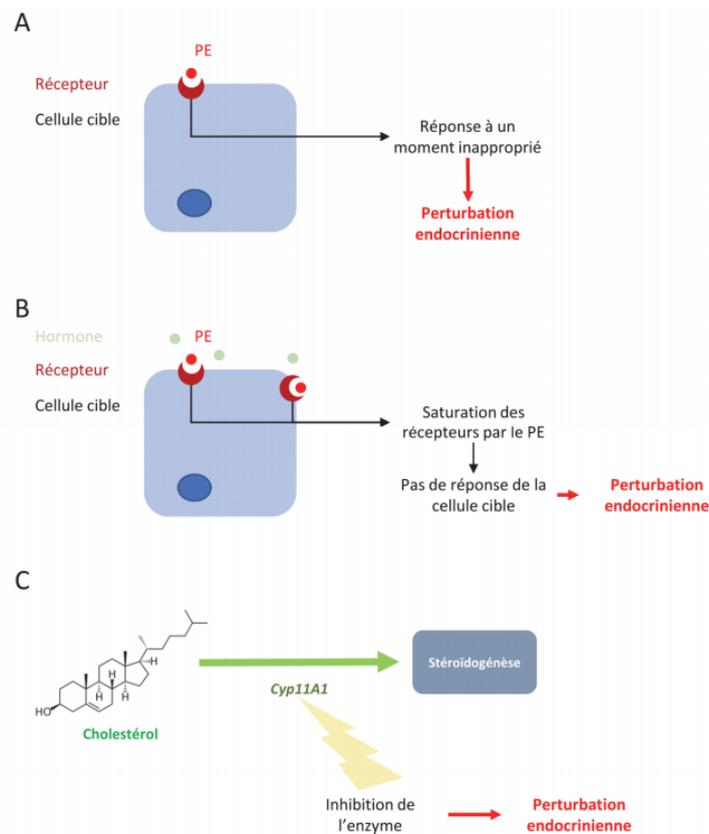


Figure 6 : Différents modes d'action des PE (19)

Les PE peuvent interagir avec différents types de récepteurs hormonaux. Ils agissent au niveau de récepteurs nucléaires perturbant ainsi la liaison des ligands naturels. Les PE ont une action principalement sur les récepteurs hormonaux nucléaires aux oestrogènes (ER), les récepteurs aux androgènes (AR), les récepteurs à la progestérone (PR) et les récepteurs thyroïdiens (TR), et peuvent donc interférer avec la fonction reproductive humaine ainsi qu'avec le bon déroulement du développement foetal (14). Dans une moindre mesure, ils interagissent avec des récepteurs non nucléaires comme les récepteurs membranaires (récepteurs membranaires des oestrogènes Ers), les récepteurs aux neurotransmetteurs (récepteurs à la dopamine, à la sérotonine, à la noradrénaline). Des récepteurs orphelins peuvent aussi être leur cible : le récepteur orphelin Pregnan X Receptor (PXR), le récepteur orphelin Estrogen Related Receptor γ (ERR γ) ou le récepteur de l'hydrocarbure aryle (AhR) impliqués dans le métabolisme des hormones et l'activité des cytochromes (13,20). Ces substances seraient capables d'agir sur un seul ou sur plusieurs types de récepteurs à la fois.

Les PE peuvent aussi, indirectement, interférer sur le « cycle » des hormones en modifiant la production, le stockage, le transport, la régulation ou encore l'élimination des hormones naturelles. Ces PE seront dits modulateurs.

Les substances agissant comme ligands environnementaux des récepteurs nucléaires ont des structures chimiques très hétérogènes qui ne se rapprochent pas forcément de celles de ligands endogènes. Prédire quel sera leur mécanisme d'action en termes d'interaction avec un récepteur reste difficile du fait de leur grande diversité structurale. De plus, il est difficile à identifier en raison de la particularité toxicologique de ces substances. En effet, l'approche toxicologique classique s'appuie sur une notion de réponse proportionnelle à la dose ; ce qui n'est pas applicable pour les PE.

3.1. Effet non proportionnel à la dose

Pour garantir la sécurité du consommateur, la toxicologie classique s'appuie sur la détermination de la NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) qui correspond à la dose la plus élevée d'une substance sans effet délétère observable chez l'animal. A partir de cette NOAEL obtenue après exposition des animaux à différentes doses pendant plusieurs jours, souvent pendant 90 jours, on déterminera la DJA (Dose Journalière Admissible). Pour obtenir la DJA, le NOAEL est divisé par un facteur de sécurité de 100 qui tient compte de la variabilité inter-espèce (différence entre animal et homme) et de la variabilité interindividuelle (différence de sensibilité entre les différents individus). Cette DJA correspond à la dose pouvant être ingérée quotidiennement pendant toute la vie, sans risque appréciable pour la santé pour garantir la sécurité des consommateurs. Ce concept repose sur la notion de dose-effet avec une représentation linéaire des effets en fonction de la dose. En effet, le concept de base de la Toxicologie définie par Paracelse, est que «rien n'est poison, tout est poison. C'est la dose qui fait le poison». Il est donc généralement admis qu'une fois détectable dans l'organisme, la réponse à une substance toxique augmente proportionnellement avec la dose jusqu'à atteindre une limite ou un niveau d'effet maximal au-delà duquel l'augmentation de la dose de toxique n'affectera pas la réponse, ce qui

représente la dose-réponse monotone (21). Pour évaluer cette relation dose-réponse, plusieurs taux de substance sont généralement testés pour définir la dose sans effet nocif observé.

Cependant, tout comme les hormones naturelles, les PE agissent à très faible dose (22). En effet, le système endocrinien est particulièrement adapté pour répondre à de très faibles concentrations d'hormones, ce qui permet à un très grand nombre d'hormones de coexister en circulation. Cela se traduit par une relation non linéaire entre la concentration en PE et l'effet biologique observé. On observe alors une courbe dose-effet en U ou en U inversé (Figure 7).

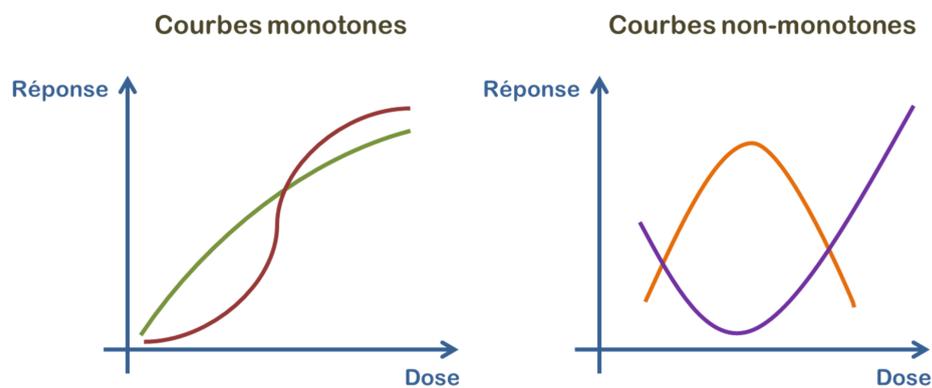


Figure 7 : Exemple de relation dose-effet

Les courbes monotones représentent l'effet proportionnel à la dose et les courbes non-monotones dites en U ou en U inversé représentent l'effet potentiel des PE en fonction de la dose.

Pour les courbes non-monotoniques, notamment celle en U, les effets induits à très faible dose sont aussi importants que ceux à forte dose. On ne peut donc pas garantir l'absence d'effet pour ce type de substance lors d'exposition à de faibles doses.

Pour illustrer ce propos, intéressons-nous à une étude réalisée par Rylee Phuong Do *et al.* en 2012 qui s'intéresse aux conséquences d'une exposition *in utero* au DEHP (di(2-éthylhexyl) phtalate) (23). Ce PE, connu comme pouvant impacter le taux sérique de testostérone maternelle et fœtale, induit ainsi des anomalies comme une modification de la distance anogénitale. Cette étude consiste à faire ingérer à des souris gestantes des doses de DEHP allant de 0,5 à 500 000 µg/kg/jour du 9^{ème} au 18^{ème} jour de grossesse. Les mères et leurs

foetus mâles ont été examinés lors du 18ème jour. Les résultats révèlent une augmentation de la testostérone sérique et de la distance anogénitale pour toutes les doses testées sauf la maximale à 500 000 µg/kg/jour décrivant une courbe non-monotone en forme de U inversé (Figure 8). Les doses moyennes testées sont celles avec le plus d'effets.

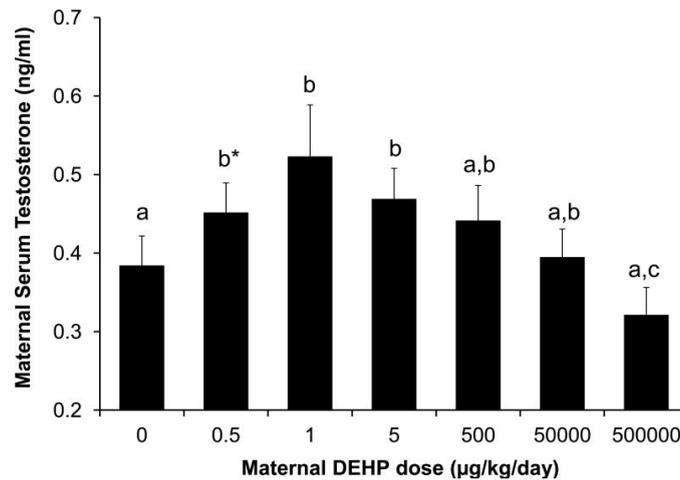


Figure 8 : Concentration en testostérone maternelle en fonction de la dose de DEHP (23)

Avec ce type de réponse non linéaire, il est donc difficile d'établir un NOAEL pour ces substances perturbatrices endocriniennes. La notion de seuil est donc, inappropriée pour réglementer les substances ayant des activités de perturbateurs endocriniens.

Ce phénomène peut s'expliquer de différentes façons examinées par Lagarde F (21) :

- Ces effets pourraient être induits par plusieurs cibles moléculaires, comme des récepteurs, qui pourraient être activés différemment en fonction de l'affinité des substances pour la cible et par conséquent de la concentration des PE (Figure 9).

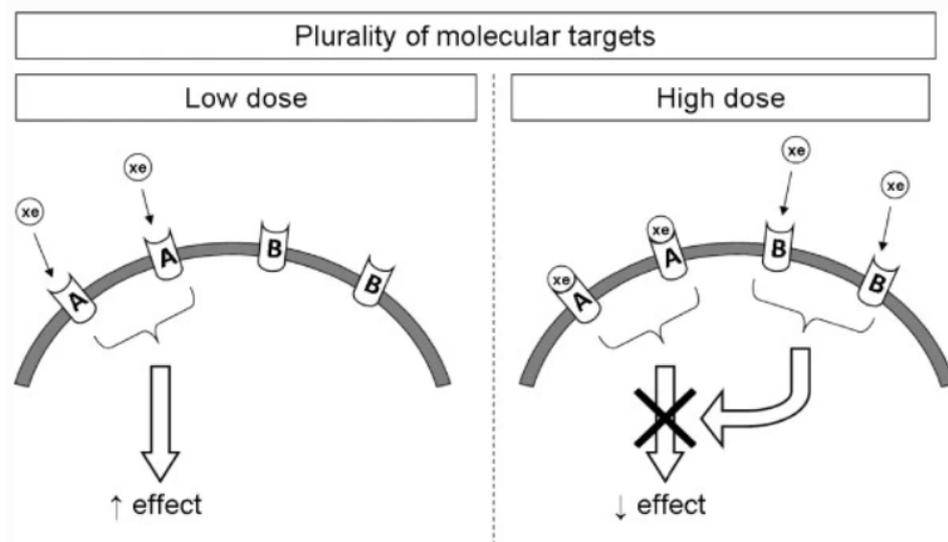


Figure 9 : Relation dose-réponse en fonction de la pluralité des cibles et de l'affinité des substances à celles-ci (21)

- Une désensibilisation des récepteurs liée au phénomène de rétrocontrôle négatif vu précédemment, pourrait expliquer cette relation non monotone. Ainsi, à de faibles doses, la liaison à certains récepteurs induit l'effet biologique. À des concentrations supérieures, de multiples récepteurs sont liés, ce qui entraîne un phénomène de régulation négative entraînant une désensibilisation de ces récepteurs (Figure 10).

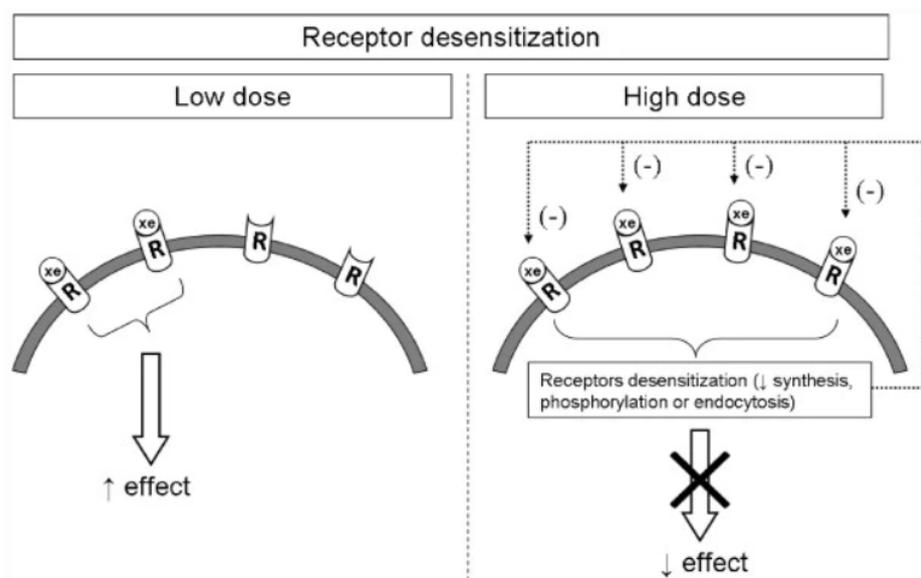


Figure 10 : Relation non monotone induite par désensibilisation des récepteurs (21)

3.2. Effet Cocktail

L'effet des PE reste donc difficile à quantifier d'une part en raison de cette notion de relation non monotone mais d'autre part en raison d'une action variée des PE, impliquant une interaction entre PE, une addition ou une potentialisation des effets appelée effet cocktail. L'effet cocktail peut être défini comme le résultat d'une exposition à plusieurs substances de manière simultanée avec pour conséquence, une toxicité augmentée par rapport à une exposition à un seul produit (24). Cela sous-entend aussi que des substances peuvent provoquer un effet nocif sachant que prises de façon individuelle, aucun effet n'a été observé.

Pour illustrer cette notion, intéressons-nous à l'étude menée par Gaudriault *et al* (25). Elle s'intéresse à la perturbation de la production d'hormones androgènes au niveau des testicules foetaux humains en fonction d'une exposition à un produit seul ou un mélange de substances. Pour cela, 11 substances déterminées comme anti androgéniques ont été testées sous forme de mélanges. Les mélanges sont composés de 4 à 8 composants. On retrouve les substances suivantes : les bisphénols A (BPA) et S, le kétoconazole, le clomiphène, la théophylline, le prochloraze, le propiconazole, l'imazalil, le bitertanol, l'acide valproïque et la chlordécone. Les résultats montrent qu'une co-exposition à plusieurs substances, diminue la production de testostérone de manière plus importante que les substances seules, avec une diminution plus prononcée pour les mélanges de 8 composés plutôt que 4 d'entre eux, se traduisant par un décalage des courbes vers la gauche (Figure 11).

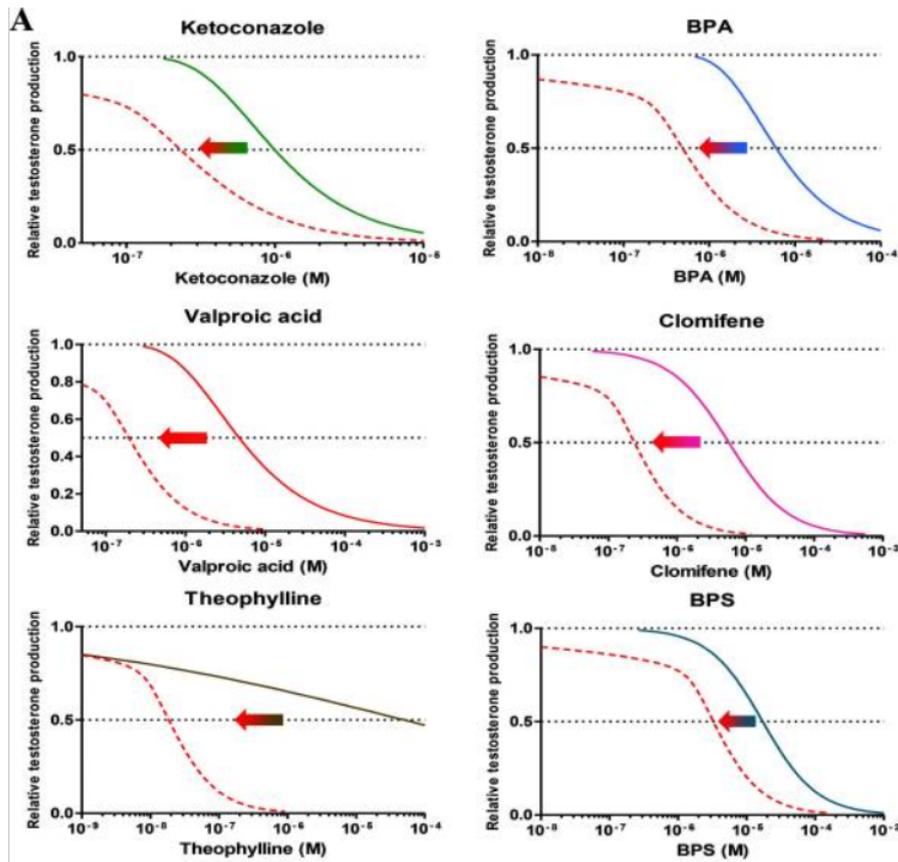


Figure 11 : Impact des co expositions sur les courbes doses-réponse en comparaison avec une exposition seule (25).

Les courbes en trait plein de chaque graphique représentent les réponses pour chaque composé testé seul alors que celles en pointillés montrent la réponse due à une co-exposition.

L'exposition aux PE est de plus chronique, avec une contamination tout au long de la vie. C'est à cause de ce type d'exposition que les effets des PE peuvent être caractérisés de cumulatifs. Il est donc important de considérer au mieux l'exposition des sujets sur la vie entière et au minimum sur de longues périodes. Ainsi lors de l'évaluation de la toxicité de ce type de composé, on ne peut pas prendre en compte la substance toute seule, mais il faut évaluer l'impact biologique des mélanges. Malheureusement, la majorité des tests réglementaires permettant l'évaluation du risque, est généralement effectuée sur des composés chimiques pris de façon individuelle.

3.3. Effet différé et transgénérationnel

Comme avec les produits cancérigènes, l'une des caractéristiques des PE est celle du temps de latence entre l'exposition et les effets induits. Les dommages produits ne s'expriment pas immédiatement après l'exposition mais parfois bien plus tard dans la vie, voire à l'âge adulte. On parlera d'effet différé. C'est le cas notamment lorsque l'exposition a lieu pendant la grossesse avec des apparitions des effets à l'âge adulte de la progéniture.

Des effets transgénérationnels ont pu être observés notamment sur des animaux exposés à des PE. Une étude menée par Yuan *et al* consistait à gaver des rats gravides (F0) par voie orale avec du DBP (500 mg / kg) du jour embryonnaire 8 au 14 (26). Un anticorps anti-Wt1 (Wt1 étant une protéine spécifiquement exprimée au niveau des cellules de Sertoli) a été utilisé pour marquer les cellules de Sertoli chez des témoins non traités au DBP et chez les générations issues des mères traitées au DBP. Ces cellules sont visibles à la périphérie des tubes séminifères. Une diminution du nombre de ces cellules est alors constatée chez la progéniture des mères traitées (Figure 12) aussi bien au niveau de la génération directe (F1) que chez les suivantes (F2 et F3) ce qui suppose que ce phénomène de latence n'est pas restreint à la progéniture directe des mères contaminées.

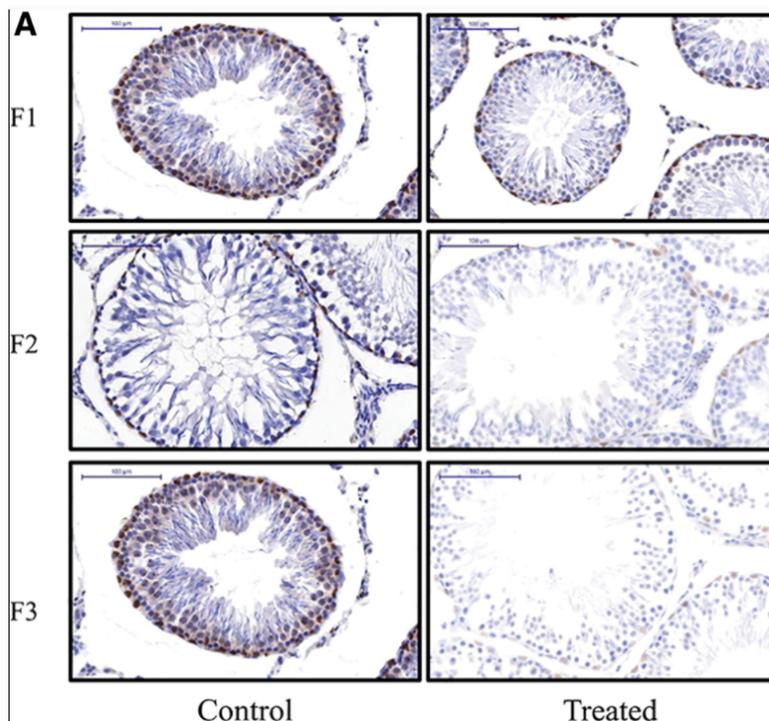


Figure 12 : Effet du DBP sur les cellules de Sertoli (26)

Cellules de sertoli traitées à l'anticorps anti-Wt1 localisées à la périphérie des tubes séminifère chez trois générations (F1, F2 et F3) dans un groupe témoins (control) non traité au DBP et chez des générations issues de mère traitées au DBP (treated)

Comment peut-on expliquer ce phénomène de latence ? Une réponse à cette problématique serait les phénomènes épigénétiques qui agiraient directement au niveau du génome. Les mécanismes épigénétiques sont définis par la modulation de l'expression des gènes sans en altérer la structure. Cette modulation se fait par la méthylation ou l'acétylation des gènes. Ces phénomènes se produisent de façon tout à fait naturelle et expliquent pourquoi et comment les gènes peuvent agir ou rester en dormance (sécrétion de l'insuline, cycle hormonal chez la femme...).

Dans la même étude que vu précédemment menée par Yuan *et al*, des phénomènes épigénétiques sont constatés pouvant ainsi expliquer l'effet transgénérationnel du DBP. En effet, une diminution de 50% environ du nombre de spermatozoïdes a été constaté dans les lignées F1 - F3 exposées au DBP par rapport aux témoins non exposés. L'analyse a révélé que la bétaine, un donneur de méthyle, augmentait dans les testicules des générations F1 et F3. A contrario, le BHMT, un donneur de méthyle et un facilitateur pour la conversion de

l'homocystéine en méthionine a diminué. Une hypométhylation est alors observée au niveau du génome, ainsi que l'hypométhylation du promoteur de *Fstl3*, un gène qui régule la spermatogenèse (Figure 13). Ainsi, le fonctionnement normal du génome serait altéré par cette exposition à la substance perturbatrice endocrinienne provoquant une anomalie de spermatogenèse.

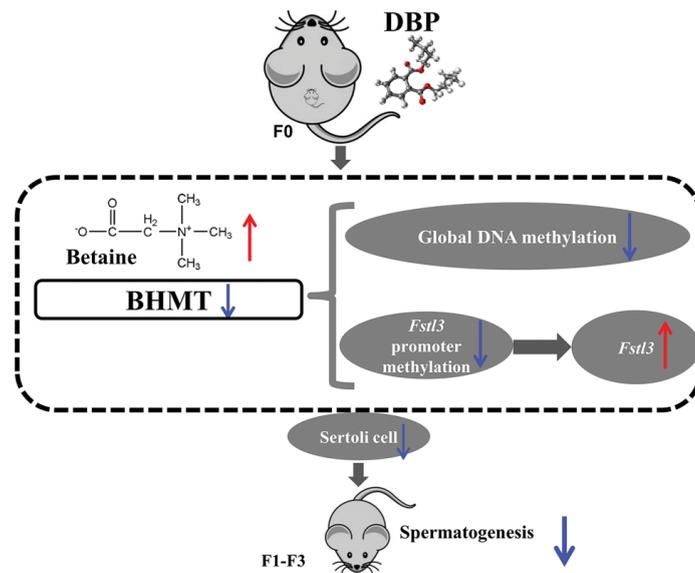


Figure 13 : Représentation schématique du rôle du BHMT et de la bétaine dans la spermatogenèse et des effets transgénérationnels induits par la DBP (26).

Ainsi, l'effet d'une exposition passée aux perturbateurs endocriniens peut avoir un impact sur les prochaines générations avec un temps de latence important des effets.

4. Fenêtre de susceptibilité

L'exposition aux PE est continue durant la vie d'un individu. Cependant, certaines périodes de la vie sont plus à risque. On parle alors de fenêtres de susceptibilité ou de périodes de vulnérabilité durant lesquelles un individu est plus sensible à leurs actions. Ces périodes sont la période embryonnaire, fœtale, petite enfance, grossesse et puberté qui

présentent une sensibilité accrue à certaines de ces substances et dont un dérèglement hormonal peut altérer certaines fonctions de l'organisme. L'activité hormonale est plus importante durant ces périodes. Par exemple, une exposition du fœtus conduit à augmentation du risque de survenue d'anomalies du développement, de naissances prématurées, avec faibles poids à la naissance mais également de diabète ou d'obésité à l'âge adulte. En effet, chez le fœtus, les hormones naturelles régissent la différenciation sexuelle, l'appareil reproducteur, la croissance et le métabolisme. Les effets des PE sur la santé varient donc en fonction de l'état physiologique et de l'âge de la personne exposées. Tout ceci sous-entend qu'un paramètre à prendre en considération n'est pas la dose, mais plus la fenêtre de sensibilité. Une attention particulière, en termes de prévention, doit être portée aux populations potentiellement vulnérables telles que les femmes enceintes, les enfants en bas âge et les adolescents.

De plus, lors d'une exposition pré-conceptionnelle, la transmission intergénérationnelle serait restreinte à la génération F1, c'est-à-dire celle à venir, exposée via notamment les gamètes paternels (F0).

En revanche, une contamination *in utero* par l'intermédiaire de l'exposition aux PE de la mère pendant la grossesse peut affecter aussi bien sa progéniture directe (F1) mais aussi comme vu précédemment plusieurs générations suivantes (F2 et F3).

4.1. Exposition maternel et conséquences sur le fœtus

Pour le fœtus, la contamination se fait par l'intermédiaire de la circulation maternelle au travers du placenta. On considère, qu'avant le 14^{ème} jour de développement, aucune malformation ne peut avoir lieu car une altération aussi précoce conduirait à une fausse couche (loi du "tout ou rien") (27). Le risque malformatif serait plutôt situé au cours du premier trimestre, et les altérations plus fines du fonctionnement de certains organes, seraient plutôt la conséquence d'événements survenant au cours du stade fœtale. Si l'exposition s'effectue par l'intermédiaire de la mère (F0) pendant la grossesse, le fœtus (F1) et ses cellules germinales sont donc exposés indirectement via la circulation et surtout, on aura transmission possible à la descendance (F2).

Plusieurs concepts s'intéressent donc à l'impact de l'environnement sur la santé des enfants, à la fois par une exposition pendant la petite enfance que par une exposition *in utero*. Ces concepts sont la pédiatrie environnementale et le DOHaD (developmental origins of health and disease) avec des périodes pré- et/ou péri-conceptionnelles qui représentent des périodes critiques (28). Une de ces périodes sensibles est donc la gamétogenèse, pendant la vie foetale, et l'autre est une période démarrant de la conception jusqu'à 1000 jours après, c'est-à-dire jusqu'aux deux ans de l'enfant. Dans ce concept, les périodes critiques, où peuvent survenir des modifications épigénétiques, (gamétogenèse, fécondation et 1ères étapes du développement embryonnaire), sont influencées par notre environnement comme la nutrition, ou l'utilisation d'une aide à la procréation.

Concept de pédiatrie environnementale :

La santé environnementale des enfants étudie l'influence de l'environnement sur la santé et le développement des enfants. Elle s'intéresse aux expositions environnementales avant la conception et au cours de la grossesse ainsi qu'aux expositions pendant la petite enfance, l'enfance et l'adolescence. Elle résulte de l'association de trois disciplines autrefois distinctes, la toxicologie, la pédiatrie et l'épidémiologie notamment nutritionnelle. Il en découle le concept de DOHaD.

Concept de (DOHaD) :

Le concept des origines développementales de la santé et de la maladie, lancé par Barker, s'intéresse à la façon dont l'environnement de la petite enfance peut influencer sur le risque de maladies chroniques de l'enfance à l'âge adulte et les mécanismes impliqués (28). Barker et ses collègues ont mis en évidence le rôle de la dénutrition pendant la phase foetale (mauvaise nutrition maternelle) qui entraîne un faible poids à la naissance et des risques associés d'obésité, de diabète et de maladies cardiovasculaires plus tard dans la vie. On parle alors de programmation foetale. Cette programmation aurait lieu au moment des périodes de vulnérabilité, au début du développement, principalement *in utero*, lorsque les systèmes biologiques sont immatures. La modification épigénétique des gènes foetaux par l'intermédiaire de signaux métaboliques reçus de la mère pendant la grossesse, pourrait

expliquer ce principe de programmation foetale. L'action préventive doit porter en priorité sur la protection pendant la période des 1000 jours.

En résumé, le concept de DOHAD regroupe plusieurs hypothèses :

- Le développement est une période de vulnérabilité où les facteurs environnementaux affectent le déroulé du développement.
- La susceptibilité aux maladies au cours du développement peut survenir sans changement physique immédiat, mais peut survenir dans les plages de population normales et résulter de légers changements dans l'expression des gènes, y compris des changements épigénétiques qui conduisent à des anomalies, qui se matérialisent souvent à un moment ultérieur au cours de la vie via la période de latence, que ce soit pendant la puberté, la grossesse, l'âge adulte et le vieillissement.
- Le DOHAD englobe une multiplicité de facteurs incluant la nutrition, le stress et les expositions chimiques environnementales d'origine humaine, mais aussi les infections, le microbiome et les médicaments.

Ainsi, certaines habitudes de vie et expositions *in utero* peuvent avoir des impacts néfastes sur la santé à l'âge adulte.

4.2. L'exemple historique du diéthylstilbestrol (DES)

Un exemple historique d'exposition à un PE pendant cette période de vulnérabilité est l'exposition au diéthylstilbestrol (DES) :

Le diéthylstilbestrol appelé aussi Distilbène® est un oestrogène de synthèse. Il a été prescrit en France à partir de 1948 chez la femme enceinte, pour limiter le risque de fausse couche (29). C'est un parfait exemple d'une exposition à forte dose durant une période vulnérable chez l'humain. Il a ensuite été interdit en France en 1977. On estime que près de 200 000 femmes ont été exposées en France avec 160 000 enfants nés exposés *in utero* au DES.

Le DES a été classé comme cancérogène certain (catégorie 1) car il a été observé chez les mères exposées aux DES une grande augmentation de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein notamment. Chez la deuxième génération, cette exposition qui est donc *in utero* aurait provoqué l'apparition de cancer du vagin et du col de l'utérus même si le DES n'est plus présent dans l'organisme des filles exposées. Des anomalies non cancéreuses ont également été constatés, résumées dans le tableau 1 ci-dessous. L'exposition prénatale au DES peut également conduire à des effets sur plusieurs générations avec une prévalence plus élevée (8,2%) de malformations génitales retrouvées à la troisième génération chez les garçons. Ce sont des altérations au niveau des cellules germinales foetales qui conduiraient à ces effets transgénérationnels.

Tableau 1 : Conséquences non cancéreuses observées chez les 2ème générations exposées in utero au DES.

Deuxième génération	
Filles DES	Garçons DES
Adénose cervico-vaginale*	Kystes épидидymaires*
Anomalies cervico-vaginales (hypoplasie* du col utérin)	Anomalies testiculaires à type d'hypotrophie* testiculaire
Anomalies utérines (utérus en forme de T, hypoplasie utérine...)	Cryptorchidie
Anomalies des trompes	
Troubles de l'ovulation*	
Atteintes du col avec anomalies de la glaire cervicale*	
Grossesses extra-utérines	
Fausses couches précoces et tardives	
Accouchements prématurés	
Hémorragie à la délivrance	

Les conséquences de l'exposition au DES regroupent donc bien les principes de perturbation endocrinienne avec une action oestrogénique qui peut affecter aussi bien le développement fœtal que le déroulé de la grossesse. On observe l'importance de la notion de fenêtre de vulnérabilité avec une exposition aussi bien sur les mères que les générations suivantes, montrant bien une latence entre exposition et impact.

5. Voies et sources d'exposition

Les PE sont aussi multiples que leurs sources d'exposition et nous impactent quotidiennement. Les principales voies d'exposition sont aériennes et alimentaires, mais on retrouve aussi la voie cutanée ou la voie sanguine à travers le matériel de perfusion.

5.1. Inhalation

La voie respiratoire est une source de contamination importante et préoccupante en termes de santé publique. En effet, la qualité de l'air extérieur peut être affectée par des polluants, d'origine humaine ou naturels, engendrant un effet significatif sur la santé humaine. Si les effets à court terme sont largement documentés (irritations oculaires ou respiratoires, crises d'asthme, exacerbation de troubles cardio-vasculaires et respiratoires), les effets d'une exposition chronique à des substances telles que des PE sont encore à explorer (30).

Le milieu intérieur n'est pas exempt de pollution et l'air intérieur constitue l'un des premiers vecteurs de contamination aux PE notamment chez la femme enceinte. Les composés retrouvés dans l'air sont émis par de nombreux produits et objets du quotidien.

Dans un rapport demandé par l'Agence régionale de Santé (ARS) sur la pollution de l'intérieur en 2016, onze polluants ont fait l'objet d'expertise par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (31). Les circonstances d'exposition ont été analysées chez la femme enceinte notamment, ainsi que les principales sources de ces polluants. On trouve par exemple le benzène majoritairement absorbé par voie respiratoire avec passage de la barrière placentaire produit lors de combustions (cuisson des aliments, chauffage). Les autres polluants de l'air intérieur sont les NOx (oxydes d'azote), le CO (monoxyde de carbone), les HAP (hydrocarbures aromatiques polycycliques), les composés polybromés, les phtalates, etc. Bien entendu, certains d'entre eux possèdent une activité perturbatrice endocrinienne. Le perchloroéthylène se retrouve dans les produits de décoration et de consommation (moquette, tapis, vernis..) et est majoritairement absorbé par voie respiratoire. Le problème est qu'un individu reste dans un

espace clos dans 70 à 90 % du temps. Une mauvaise aération entraîne donc une accumulation des polluants de l'air extérieur. Il faut noter que la combustion de matières organiques contenues dans le tabac, les encens, les bougies, contribue à cette pollution. Dans ce type de produits, on retrouve des phtalates utilisés pour fluidifier les liquides et fixer le parfum. Les phtalates sont retrouvés dans des prélèvements de poussière ou dans les sacs d'aspirateurs, montrant la contamination de notre environnement intérieur. Il faut aussi faire attention aux produits ménagers surtout en spray et aux produits comme les colles, ou les peintures. Le conseil du pharmacien pourra donc cibler cette contamination par l'air intérieur.

5.2. Ingestion

L'ingestion par l'alimentation est une voie majoritaire d'exposition aux PE. On retrouve par exemple des résidus de pollution tels que les pesticides dans notre alimentation.

Dans le cadre de l'Étude de l'Alimentation Totale française (EAT2-2006-2010), la description des expositions alimentaires de la population à des substances d'intérêt en termes de santé publique, et la caractérisation des risques sanitaires ont été étudiés (32). Cette étude a inclus 445 substances parmi lesquelles des contaminants inorganiques, des minéraux, des polluants de l'environnement, des résidus de pesticides, des mycotoxines, des composés néoformés, des additifs et des phytoestrogènes. Pour une douzaine d'entre elles, le risque sanitaire, pour la population française, n'avait pu être exclu. Les résultats montrent une exposition quotidienne à ces produits dans toute la France, sans variabilité inter-régionale significative.

L'exposition peut venir de substances naturellement présentes dans l'aliment mais peut également se faire via les additifs alimentaires et les résidus de pesticides. Une source d'exposition aux pesticides est liée à leur présence dans l'environnement (rivières, nappes phréatiques). L'eau du robinet est une source d'exposition. On peut retrouver des molécules interdites mais fortement rémanentes comme l'atrazine. D'après l'agence de l'eau, le BPA est pour exemple, présent dans un tiers des prélèvements effectués dans des cours d'eau. L'exposition peut être indirecte du fait de la présence de PE dans des contenants alimentaires en plastique ou des ustensiles de cuisine (poêles anti-adhésives). Une contamination indirecte

est également possible avec l'eau, du fait que les bouteilles en plastique peuvent contenir des PE.

L'étude Esteban encadrée par Santé Publique France, a permis de mesurer dans la population française les niveaux d'imprégnation à 9 phtalates dont l'origine de la contamination est alimentaire (33). L'étude portait sur 500 enfants et 897 adultes âgés de 6 à 74 ans, entre avril 2014 et mars 2016 et analysait des résultats d'échantillons biologiques notamment urinaires. La plupart des métabolites ont été quantifiés dans 80 à 99% des échantillons des adultes et des enfants.

Pour compléter cette notion de contamination alimentaire, il faut se pencher sur le phénomène de bioaccumulation afin d'identifier les aliments les plus à risques. La bioaccumulation est une augmentation de la concentration interne d'un contaminant dans un organisme exposé à un environnement contaminé au fil de la chaîne alimentaire. Ainsi, l'absorption d'une substance par un organisme est plus élevée que sa vitesse d'élimination ou de métabolisation (34). Ce phénomène se produit notamment au niveau marin chez les prédateurs aquatiques (Figure 14). En effet, le milieu marin est contaminé par de nombreux produits chimiques rejetés par les industries, l'agriculture et les communautés urbaines.

Ce concept de bioaccumulation englobe deux principes :

- La bioconcentration se définit par le passage du contaminant du milieu aquatique à un organisme marin. Le contaminant se trouve donc à une concentration supérieure dans l'organisme vivant à celle de son milieu environnant.
- La bioamplification (Figure 14) qui est le processus par lequel le prédateur concentre une substance à un taux supérieur à celui dans sa proie. Ainsi, plus le prédateur se trouve haut placé dans la chaîne alimentaire, plus sa concentration en contaminant augmente.

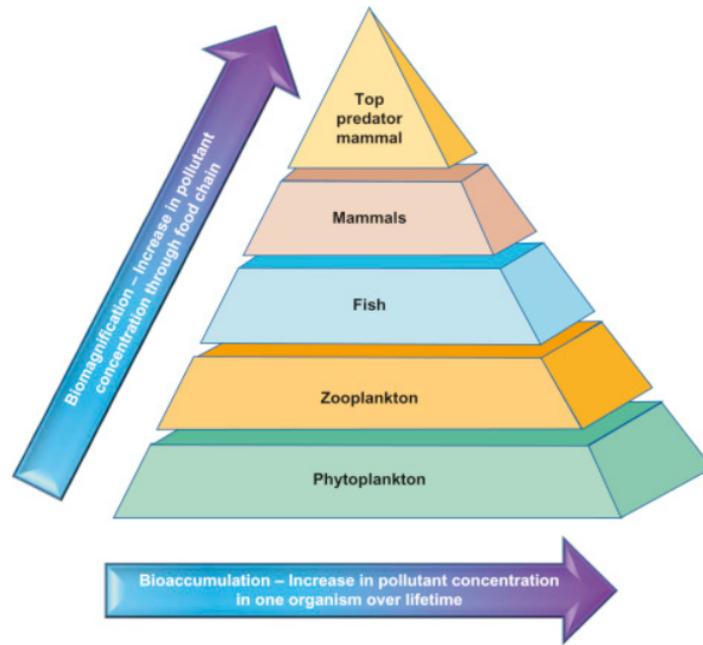


Figure 14 : Schéma du principe de bioaccumulation aquatique (Emma Popek-2018)

La bioaccumulation augmente donc le risque de contamination alimentaire aux polluants notamment les métaux et les pesticides.

5.3. Voie cutanée

On retrouve de nombreuses situations d'exposition cutanée même si celles-ci restent minoritaires. Les produits incriminés sont les produits d'entretien ou de bricolage mais aussi les produits cosmétiques. En effet, de nombreux cosmétiques sont utilisés quotidiennement y compris chez les femmes enceintes. Les formulations de ces cosmétiques sont relativement complexes avec par exemple, l'ajout d'adjuvants dans le but d'assurer la conservation, ou pour avoir une action antibactérienne (35). Certains de ses adjuvants sont préoccupants de par leur potentiel effet perturbateur endocrinien comme les phtalates ou les parabènes. De plus, certains de ses produits sont à utiliser sans rinçage ce qui rallonge la durée de contact avec l'épiderme. Utilisés chez la femme enceinte, ils peuvent passer dans la circulation sanguine et traverser la barrière fœto-placentaire.

Certains exemples de substances ont donc été donnés pour illustrer les différentes voies de contamination. Voyons à présent plus en détails quelles sont les catégories de produits suspectés d'être perturbateurs endocriniens.

6. Substances incriminées

Nous sommes en contact quotidiennement avec de nombreuses substances identifiées comme PE. Comme vu précédemment, on en trouve aussi bien dans nos produits cosmétiques, que dans nos produits ménagers jusque dans nos matériaux de construction et notre alimentation. Ces substances peuvent avoir deux origines différentes : naturelle ou anthropique.

6.1. Les hormones naturelles

Comme vu précédemment, on retrouve plusieurs catégories d'hormones naturellement sécrétées par l'organisme avec l'exemple des oestrogènes, progestérones et testostérone dont la structure chimique est assez similaire (Figure 15) car toutes trois issues du métabolisme du cholestérol. On retrouve pour chacune de ses hormones un noyau stérane composé de plusieurs cycles substitué par différents groupements. Efficaces à faibles doses et restant peu de temps dans l'organisme, elles ne s'accumulent pas dans les tissus. Ces hormones naturelles peuvent être des contaminants de l'environnement lors de rejets humains.

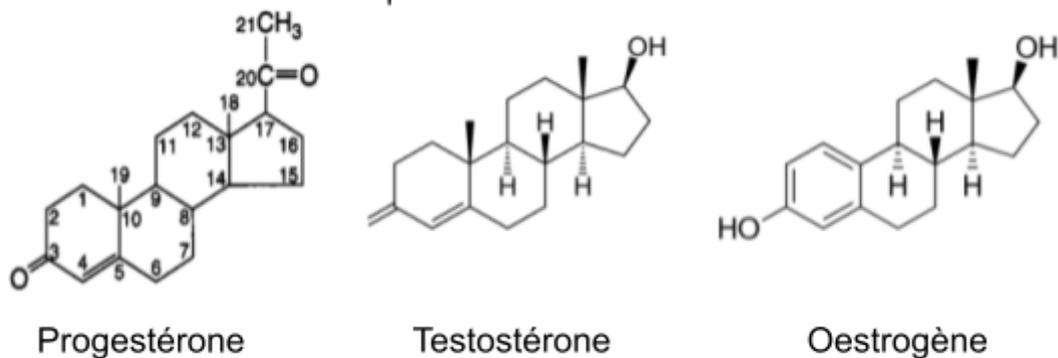


Figure 15 : Structure chimique de la progestérone, testostérone et oestrogène

Dans les sources naturelles, on trouve les phyto-oestrogènes qui sont présents dans certaines plantes comme le soja ou les germes de luzernes ce qui pose question sur une consommation excessive de soja. Ces phyto-estrogènes décrits dans la littérature présentent une similitude structurale avec l'estradiol et sont donc capables de se lier aux récepteurs des œstrogènes. On retiendra les classes des isoflavones, des coumestanes, des flavonoïdes, des stilbènes, des lignanes ou entéro lignanes (36). Il est déconseillé d'en manger de façon excessive, notamment pour le soja.

6.2. Les substances anthropiques

La plupart des PE suspectés sont néanmoins retrouvés dans les produits de fabrication humaine, utilisés dans l'industrie pour leurs propriétés spécifiques. Ces produits sont représentés par milliers notamment dans l'industrie chimique ou dans le domaine phytosanitaire en lien avec l'agriculture. Ils sont ubiquitaires c'est-à-dire présents dans la plupart des composants issus de l'activité industrielle qui nous entoure.

6.2.1. Industrie chimique

Les produits issus de l'industrie chimique peuvent être classés selon leur fonction :

- Les Alkylphénols (Figure 16) sont des tensioactifs utilisés dans la fabrication d'adhésifs, de peintures, de produits ménagers, dans les matériaux de construction, l'industrie des textiles et du bois. Ils sont également présents dans les désinfectants. Ils sont composés d'un groupement phénol substitué par un groupement alkyle (37).

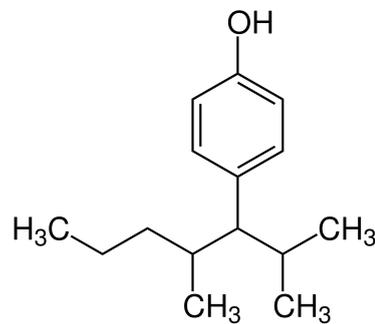


Figure 16 : Le 4-nonylphénol

- Les Bisphénols : en particulier le BPA (Figure 17) ou n2,2-bis(4-hydroxyphényl) propane), est fabriqué en combinant de l'acétone et du phénol. Il a une activité oestrogéno-mimétique et ne s'accumule pas dans l'organisme (38). Son action d'agoniste au niveau des récepteurs œstrogéniques α et β ($ER\alpha$ et $ER\beta$) est faible car il possède une très faible affinité pour le récepteur par rapport au ligand naturel (17β -oestradiol). Il possède également des effets anti androgéniques.

L'exposition à ces substances est quotidienne via les plastiques alimentaires de type polycarbonate, les résines époxy de revêtement de canettes et conserves utilisés pour son action plastifiante.

En France, l'utilisation du BPA dans les biberons est interdite depuis 2010 et depuis 2013 dans les contenants alimentaires destinés aux enfants de moins de trois ans. En 2015,

l'interdiction touchait l'ensemble des contenants alimentaires. En 2020 la présence du BPA à une concentration supérieure ou égale à 0.02% dans les papiers thermiques a été interdite.

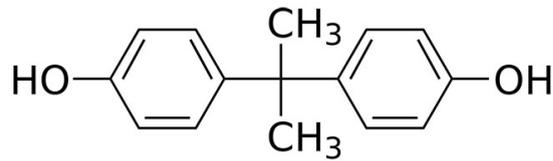


Figure 17 : Molécule de BPAa

Ces deux catégories de molécules contiennent des groupements phénoliques qui peuvent permettre par exemple une interaction avec le métabolisme de l'oestrogène.

- Les phtalates : présents principalement dans les emballages alimentaires, ce sont des agents plastifiants et assouplissants. On les retrouve également dans les jouets ou dans certains produits cosmétiques. Les phtalates sont le produit d'estérification de l'acide phtalique avec un ou plusieurs alcools (Figure 18). 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). Ils exercent une action sur les récepteurs ER et sur les récepteurs nucléaires PPAR α , β et γ , agissant comme des facteurs de transcription. Bien entendu, ils n'exercent pas tous leur action sur le même récepteur. Comme le BPA, ils ne s'accumulent pas dans l'organisme.

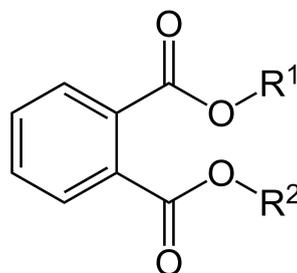


Figure 18 : Formule topologique d'un phtalate

Leur utilisation a été réglementée, ainsi tous les phtalates classés CMR 1 et 2 sont interdits dans les préparations à destination du grand public.

- Les dioxines : formées lors de combustion de matières organiques en présence de chlore (Figure 19), les dioxines sont retrouvées aussi bien dans les processus industriels que dans les éruptions volcaniques. Elles contaminent le sol via leur transport aérien ce qui expose la population à une contamination alimentaire.

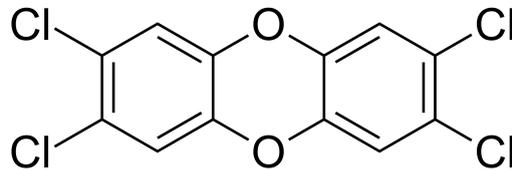


Figure 19 : 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine ou TCDD

- Le formaldéhyde : composé organique volatil (Figure 20), le formaldéhyde se retrouve dans les environnements intérieurs sous forme gazeuse à température ambiante. Il est utilisé comme désinfectant ou biocide, comme liant ou colle dans des résines (produits de bricolage) mais également dans les phénomènes de combustion incluant le tabac, les bougies, les cuisinières à gaz...

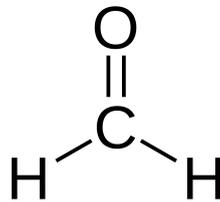


Figure 20 : Molécule de Formaldéhyde

En 2004, le Centre International de Recherche contre le Cancer classe le formaldéhyde comme cancérogène avéré chez l'homme. Il est classé en Europe comme cancérogène de catégorie 3 (cancérogène possible chez l'homme).

- Les métaux lourds : d'origine naturelle mais utilisés massivement dans l'industrie, ils sont émis sous forme de particules fines, transportées par le vent et disséminées dans le sol et les milieux aquatiques. On retrouve par exemple le mercure, le plomb ou le cadmium (24).
- Les composés perfluorés : composés d'atomes de carbones et de fluor (Figure 21), ces substances gazeuses sont utilisées comme anti-adhésifs dans les ustensiles de cuisine notamment. On les retrouve également dans l'imprégnation de tissus, les emballages, la synthèse d'agents tensio actifs, les détergents ou encore dans des composés électroniques. Ce sont des Polluants Organiques Persistants (POP) toxiques pour les organismes aquatiques (39).

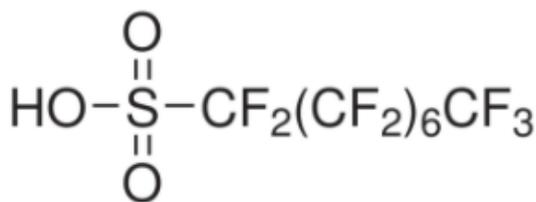


Figure 21 : Molécule d'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS)

- Les composés polybromés : ceux sont des POP, composés d'atomes de brome (Figure 22) utilisés comme retardateur de flamme.

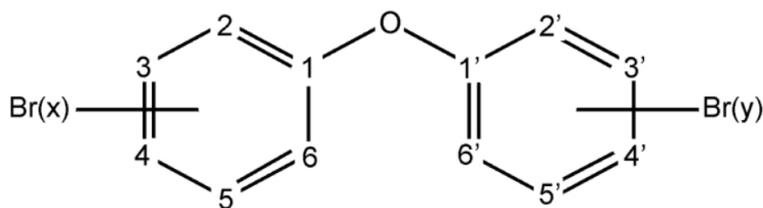


Figure 22 : Molécule de polybromodiphényléthers (PBDE)

Certains polybromés sont aujourd'hui interdits d'utilisation. La réglementation européenne interdit l'utilisation de PBDE dans les équipements électriques et électroniques depuis 2004 en raison de leurs effets préoccupants sur la santé humaine (DIRECTIVE 2002/95/CE du 27 janvier 2003).

6.2.2. Les produits phytosanitaires (PPS)

Les termes produits phytosanitaires, pesticides, produits phytopharmaceutiques et biocides sont souvent employés pour décrire le même sujet.

La directive européenne 91/414/CE du 15 juillet 1991, concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, les définit comme (40) :

"Les substances actives et les préparations contenant une ou plusieurs substances actives qui sont présentées sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur et qui sont destinées à :

- protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou à prévenir leur action ;
- exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, pour autant qu'il ne s'agisse pas de substances nutritives (il s'agit par exemple des régulateurs de croissance) ;
- assurer la conservation des produits végétaux, pour autant que ces substances ou produits ne fassent pas l'objet de dispositions particulières du Conseil ou de la Commission concernant les agents conservateurs ;
- détruire les végétaux indésirables ;

- détruire les parties de végétaux, freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux."

Les PPS sont représentés par de très nombreuses substances ayant des caractéristiques physico-chimiques très diverses (Tableau 2).

Tableau 2 : Familles de pesticides incluant des insecticides herbicides et fongicides (24)

Quelques familles de pesticides et leurs cibles principales		
Familles chimiques	Exemples de substances actives	Classement selon cible
Organochlorés	DDT, Chlordane, Lindane, Dieldrine, Heptachlore	Insecticides
Organophosphorés	Malathion, parathion, Chlorpyrifos, Diazinon	Insecticides
Pyréthrinoïdes	Perméthrine, Deltaméthrine	Insecticides
Carbamates	Aldicarbe, Carbaryl, Carbofuran, Méthomyl	Insecticides
	Asulame, Diallate, Terbutocarbe, Triallate	Herbicides
	Benthiavalicarbe	Fongicides
Dithiocarbamates	Mancozèbe, Manèbe, Thirame, Zinèbe	Fongicides
Phtalimides	Folpel, Captane, Captafol	Fongicides
Triazines	Altrazine, Simazine, Terbutylazine	Herbicides
Phénoxyherbicides	MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T	Herbicides
Chloroacétamides	Alachlore, Métolachlore	Herbicides
Pyridines-bipyridilliums	Paraquat, Diquat	Herbicides
Aminophosphonates glycine	Glyphosate	Herbicides

Exemple de famille de pesticides :

- Les pesticides organochlorés : ceux sont des POP parmi lesquels on trouve le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), l'hexachlorobenzène (HCB) et le chlordane (Figure 23) tous les trois interdits en France mais toujours présent dans l'environnement de par leur propriété rémanente.

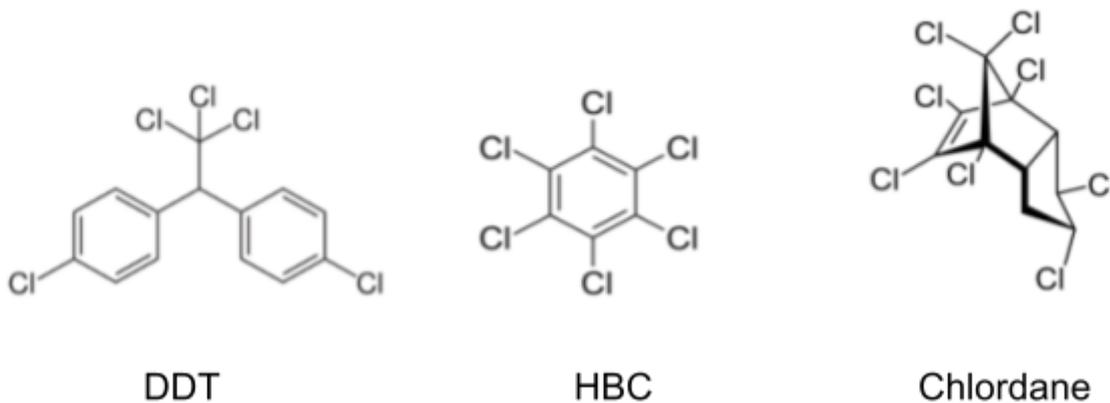


Figure 23 : Molécules de différents pesticides organochlorés

- Les pesticides organophosphorés

Ces substances sont des inhibiteurs de cholinestérases dont l'acétylcholinestérase (Figure 24). Très lipophiles, ces molécules franchissent les barrières biologiques et agissent au niveau de la jonction synaptique des fibres du système nerveux central. En résulte un syndrome muscarinique, nicotinique et central (41).

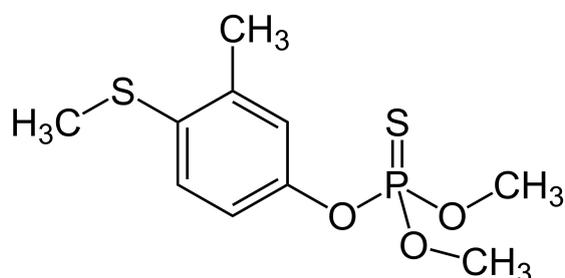


Figure 24 : Exemple de pesticides organophosphorés, le Fenthion

Ces substances sont donc dans l'ensemble de petites molécules présentant une similitude structurale avec une hormone pouvant ainsi interagir avec un récepteur hormonal ou avec les enzymes spécifiques en charge de leur métabolisme.

Les mécanismes d'action des PE, leurs voies d'expositions et les substances potentiellement dangereuses étant à présent identifiés, intéressons-nous à la situation de la femme enceinte et des enjeux de santé publique que cela représente.

Chapitre 2 : Femme enceinte, exposition et impacts sanitaires

L'objectif de ce chapitre est de mesurer l'exposition aux PE pendant la période de grossesse, d'identifier les produits mis en cause et les impacts liés à cette exposition. La grossesse et le développement fœtal, tous deux constitués de plusieurs phases, sont finement régulés notamment par le système hormonal. Le bon déroulement de ceux-ci dépend donc de mécanismes bien précis dont le dysfonctionnement peut en altérer l'issue.

A. Hormones et grossesse

La grossesse accroît les besoins hormonaux et modifie la production et la régulation de ces hormones en fonction de différentes phases qui permettent la survie, le développement et la croissance du fœtus.

1. Phases de grossesse

Ces phases sont au nombre de trois avec la fécondation, la gestation et la parturition. Chacune de ces phases est sous contrôle hormonal, notamment par l'intermédiaire de l'oestrogène et de la progestérone.

1.1. Fécondation

Chez la femme, l'ovaire assure à la fois une fonction exocrine et endocrine (42). La fonction exocrine permet la maturation et l'émission d'un ovocyte de façon cyclique ; c'est

l'ovulation. La fonction endocrine assure l'imprégnation hormonale, nécessaire à la fécondation et à l'implantation de l'œuf fécondé. Le cycle menstruel dure en moyenne 28 jours avec l'ovulation qui se produit au 14^{ème} jour. Cette sécrétion d'hormone est directement liée au complexe hypothalamo-hypophysaire avec la FSH et LH et les hormones sexuelles avec l'oestrogène et la progestérone.

Pendant les 14 premiers jours, de l'oestrogène est sécrété favorisant ainsi la maturation de l'ovocyte. C'est ce que l'on appelle la phase folliculaire. Au 14^e jour du cycle, un pic de LH se produit (Figure 25) : l'ovulation a lieu et l'ovaire commence à sécréter de l'oestrogène et de la progestérone via une structure appelée corps jaune ; c'est alors la phase lutéale. La progestérone prépare la paroi de l'utérus appelée endomètre à accueillir l'œuf en épaisissant cette dernière. Si l'ovocyte n'est pas fécondé, le corps jaune régresse après l'ovulation. La diminution des concentrations d'oestrogène et de progestérone entraîne alors la desquamation de l'endomètre éliminé par le flux menstruel.

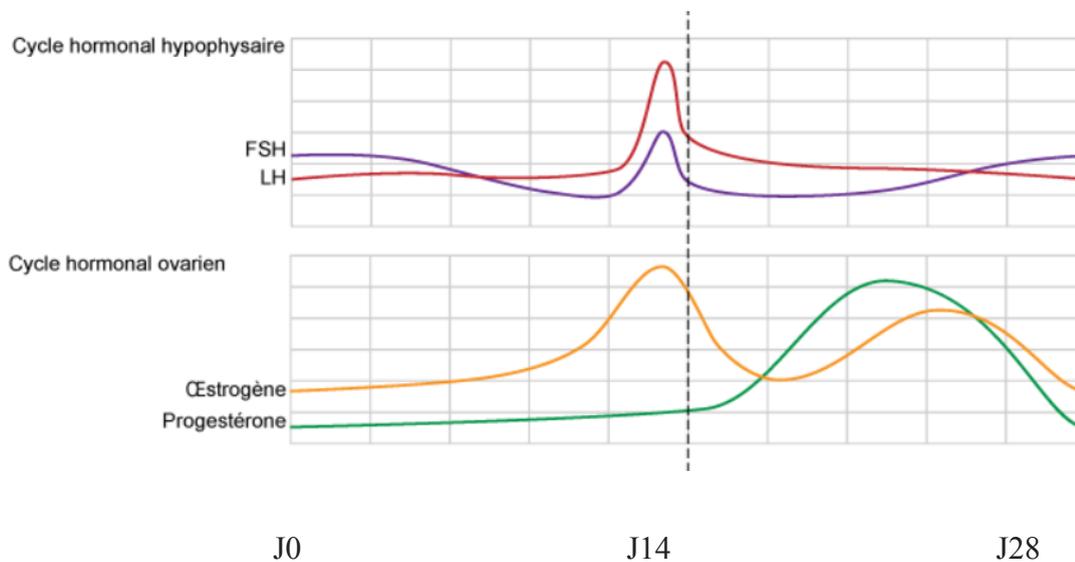


Figure 25 : Variation hormonale au cours du cycle menstruel. (43)

Pic de LH au à J14 provoquant l'ovulation avec augmentation de la progestérone

Lors de la fécondation, le cycle est interrompu avec une involution du corps jaune en corps albicans mais une évolution en corps jaune gravidique. Une nouvelle structure va alors

apparaître, le placenta. Le corps jaune produit donc de la progestérone jusqu'à la 6ème semaine où le placenta prendra le relais (44).

1.2. Gestation

De nombreuses variations hormonales sont constatées au cours de la gestation. Le taux de progestérone s'élève régulièrement jusqu'à environ la 36ème semaine via l'action du placenta (44). Il en est de même pour l'oestrogène (Figure 26). L'HCG augmente très rapidement au moment de la fécondation et forme un pic de concentration en début de grossesse (jusqu'à 3 mois de grossesse).

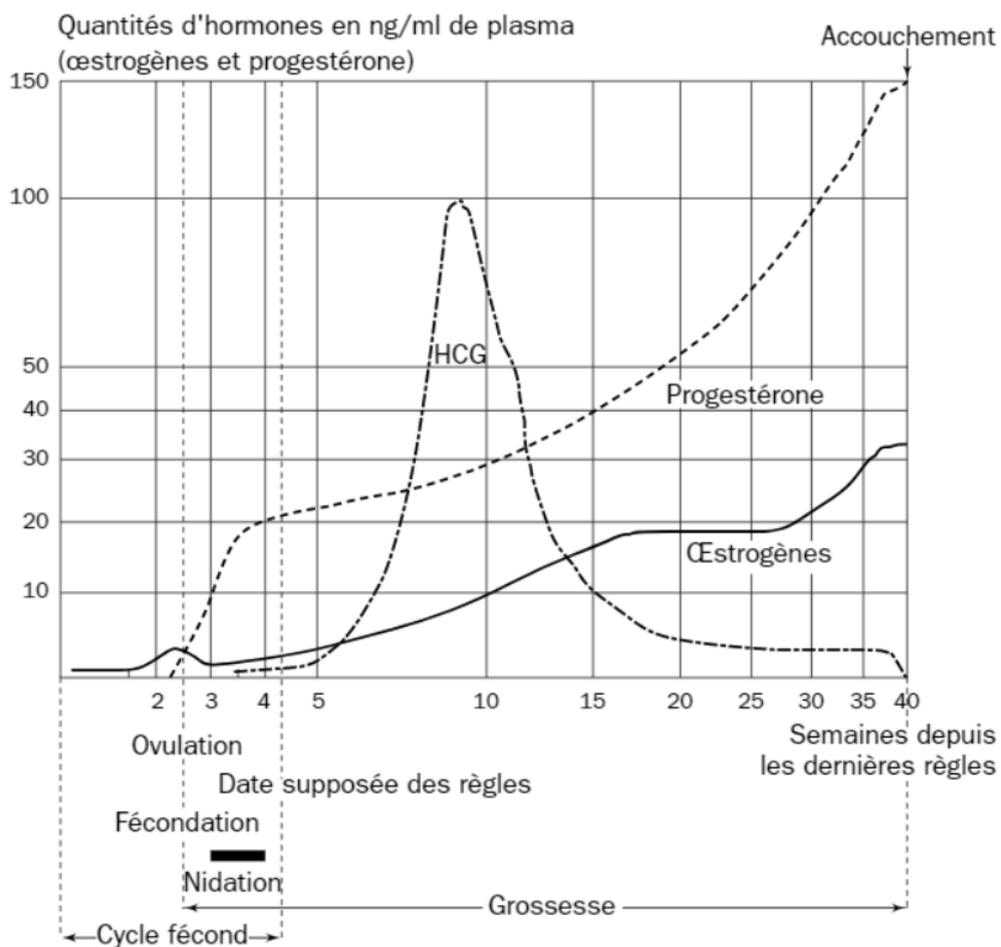


Figure 26 : Courbe d'évolution des hormones au cours de la grossesse (54)

Les oestrogènes et la progestérone agissent en synergie durant la gestation. Ils maintiennent la trophicité de l'endomètre, diminuent la motricité du myomètre et préparent la glande mammaire à la production de lait. Grâce au principe de rétrocontrôle négatif, ils inhibent la production de LH et FSH hypophysaire et bloquent ainsi une nouvelle ovulation.

1.3. Parturition

La parturition correspond à l'expulsion du fœtus à terme ainsi que celle du placenta. A ce stade, le fœtus a suffisamment grandi et mûri pour maintenir par ses propres moyens son équilibre métabolique et respiratoire. Elle se déroule en trois phases : contractions utérines et dilatation cervicale, évacuation du fœtus puis du placenta (44). Les mécanismes de déclenchement ne sont pas vraiment identifiés chez l'humain mais l'ocytocine jouerait un rôle essentiel dans l'initiation de la parturition. Chez la femme, l'ocytocine est une hormone produite de façon pulsative avec un maximum atteint lors de l'expulsion.

Ces hormones jouent donc un rôle déterminant dans le phénomène de nidation (implantation de l'œuf fécondé dans l'endomètre) et tout au long de la grossesse ainsi que lors de l'accouchement.

Durant la gestation, l'embryon puis le fœtus se développent également sous un contrôle hormonal aussi bien maternel que fœtal.

2. Développement *in utero*

Le développement prénatal couvre les 38 semaines nécessaires au développement et à la croissance de l'individu. Elle se compose de deux phases : la phase embryonnaire qui démarre au moment de la fécondation et dure les 8 premières semaines et la phase fœtale qui correspond aux 7 derniers mois de développement.

2.1. Phases de développement

Le développement embryonnaire humain est un processus complexe, tant au niveau cellulaire que moléculaire. En effet, des migrations cellulaires surviennent rapidement au cours du 1er mois du développement. Cette phase est déterminante pour la suite car elle permet la bonne mise en place de tous les organes.

2.1.1. Phase embryonnaire

A partir de la fécondation, l'œuf, aussi appelé zygote résultant de la fusion d'un ovocyte et d'un spermatozoïde, se divise en plusieurs cellules, formant une sphère pleine, la morula puis, une cavité se creuse, séparant la masse embryonnaire du futur placenta (10). L'implantation a alors lieu dans la muqueuse utérine ce qui permet à l'embryon d'être relié à l'organisme maternel, lui assurant ainsi d'avoir des échanges nutritionnels pour poursuivre son développement. L'embryon va passer au fil des jours par plusieurs stades déterminants pour la mise en place de la morphologie du fœtus. A partir du 5ème jour, le blastocyste est formé d'une masse cellulaire divisée en trois feuilletts qui permettront la mise en place des organes.

A la fin de la 8ème semaine, l'embryon présente ces quatre membres (Figure 27). Ses organes génitaux externes existent mais ne permettent pas encore de définir le sexe.

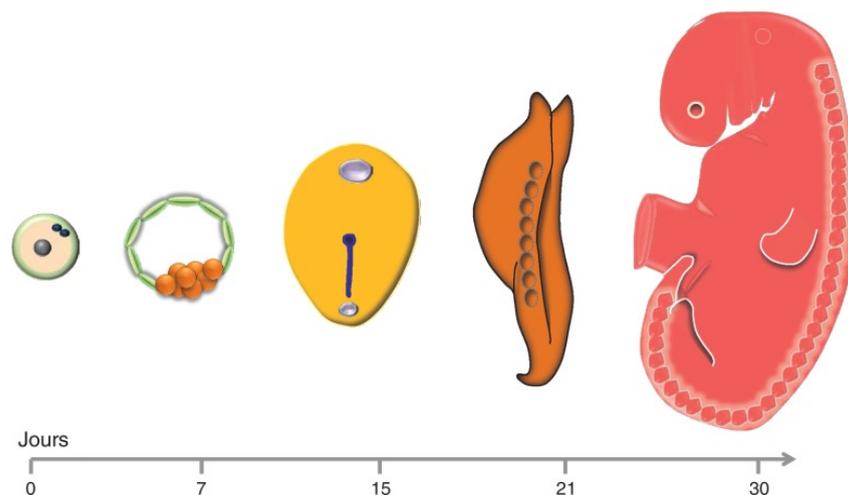


Figure 27 : Développement embryonnaire du stade zygote à la fin du 1er mois (10).

C'est une période de grande vulnérabilité pour l'embryon. Le risque malformatif est très élevé de par la mise en place de tous les types cellulaires qui définissent les différents organes.

2.1.2. Phase fœtale

A partir de la huitième semaine, l'embryon passe au stade de fœtus. Cette phase est surtout marquée par la croissance et la maturation des ébauches des systèmes précédemment formés. La croissance fœtale est exprimée en centimètres ou en grammes. En pratique, la croissance est évaluée par la mesure de la taille et du poids. La croissance fœtale est caractérisée par des échanges en nutriments entre la mère et le fœtus mais également par l'action des facteurs de croissance fœtale et placentaire (45). On retrouvera par exemple la croissance du système nerveux, dont la mise en place commence très tôt au cours du développement embryonnaire (46). En effet, celui-ci provient d'une ébauche dénommée tube neural qui apparaît au cours des stades vus précédemment. Cette ébauche est présente à la fin de la 4^{ème} semaine du développement.

Le risque malformatif appelé risque tératogène est donc moins élevé mais une altération du fonctionnement des systèmes est à craindre. Cette foetotoxicité est décelable durant les échographies prénatales ou à la naissance. Des conséquences peuvent néanmoins être constatées bien plus tard, au moment de la vie adulte, notamment si l'agent a un pouvoir cancérogène. Voici un schéma récapitulatif des différentes périodes de développement des organes en fonction des semaines de développement :

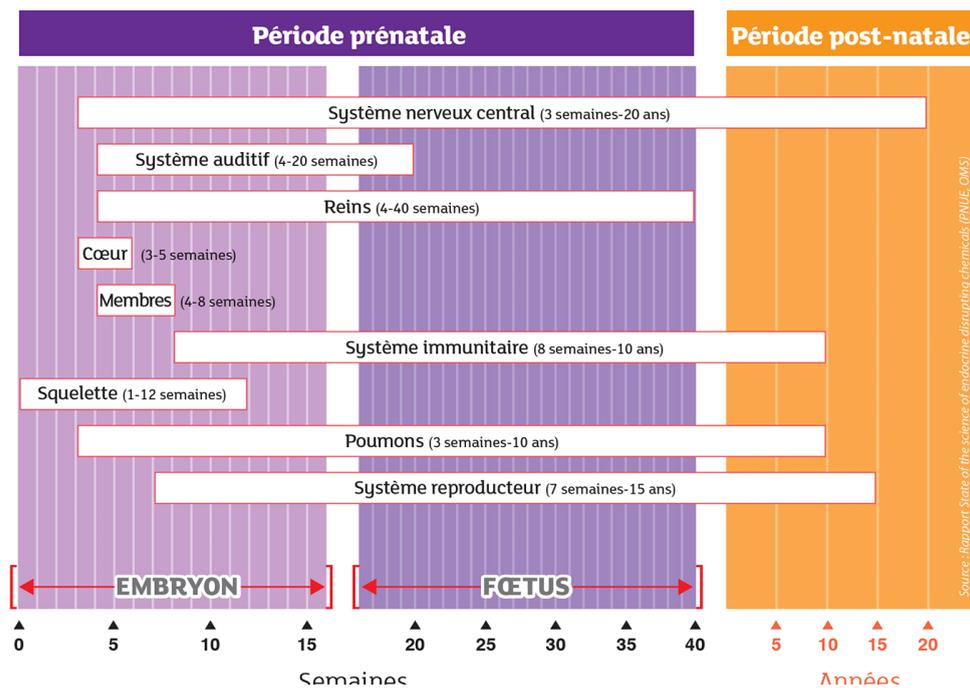


Figure 28 : Période de développement des différents systèmes d'organes humain (INRS)

Cette période de développement est donc une fenêtre critique durant laquelle la mère et son enfant sont particulièrement vulnérables aux contaminants extérieurs. Les perturbateurs endocriniens pourraient donc influencer le déroulé de la grossesse ainsi que le développement du fœtus qui s'opèrent sous l'influence d'hormones.

Un exemple de ce phénomène est illustré par l'étude menée par Brucker-Davis *et al* en 2008 avec un dépistage sur trois ans de tous les foetus de sexe masculin nés au CHU de Nice et Grasse, et une détermination de la fréquence de cryptorchidie (malformation de l'appareil génital avec non descente des testicules) (47). A cette fréquence, est mise en parallèle la concentration de 15 composés perturbateurs endocriniens dans le colostrum des mères. Les résultats montrent que sur 6246 garçons, 102 étaient cryptorchides. Les échantillons disponibles étaient tous contaminés avec une concentration moyenne de DDE, PCB, DBP/mBP et hexachlorobenzène qui tendent à être plus élevées chez les cryptorchides. Les scores d'exposition étaient notamment plus importants pour le DDE et les PCBs chez les cryptorchides. Une association est donc possible entre exposition *in utero* en fin de grossesse aux PE et malformation de l'appareil génital masculin.

2.2. Influence hormonal sur le développement

Comme vu dans la première partie, les facteurs endocriniens interfèrent dans la croissance fœtale de manière complexe. Plusieurs hormones ont été cependant reliées au développement du fœtus : l'insuline, les hormones thyroïdiennes et les stéroïdes sexuels.

- Insuline :

L'insuline maternelle ne traverse pas le placenta de par sa structure polypeptidique. On en retrouve cependant au niveau fœtal à partir de la 10^{ème} semaine de grossesse grâce à la sécrétion par le fœtus de celle-ci. Un retard de croissance intra-utérin peut être observé si le fœtus est déficient ou résistant à l'insuline (agénésie pancréatique, diabète insulino-prive). A l'inverse, l'hyperinsulinémie est associée à un poids et, plus rarement, à une taille de naissance élevée (48). L'insuline joue donc un rôle dans la croissance fœtale avec une action anabolisante.

- Hormones thyroïdiennes :

Elles participent au développement osseux et cérébral du fœtus. En effet, Le nouveau-né atteint d'hypothyroïdie naît avec une taille et un poids normal mais surtout avec un retard majeur de maturation osseuse (45).

Pendant la grossesse, ces hormones permettent notamment le neuro-développement du fœtus (49). Ce dernier reçoit assez précocement ces hormones grâce à la sécrétion maternelle et les échanges transplacentaires. Les récepteurs des hormones thyroïdiennes sont présents dans le placenta et le système nerveux central fœtal au début de la grossesse, permettant ainsi le développement neurologique du fœtus.

L'hormone thyroïdienne joue également un rôle crucial dans la fonction trophoblastique. En effet, un taux élevé d'avortements spontanés, de pré-éclampsie, d'hémorragie du post-partum et des déficits neuropsychologiques à long terme pour l'enfant sont associés à l'hypothyroïdémie maternelle (50).

- Stéroïdes sexuels et l'exemple de la différenciation des systèmes reproducteurs (7) :

Le développement du système reproducteur débute de façon précoce au cours de la grossesse. Le sexe est déterminé génétiquement à la fécondation selon la présence ou non du chromosome Y situé au niveau du spermatozoïde. A ce stade, les gonades sont dites « indifférenciées » ou « bi-potentielles » et ce n'est qu'à partir de la 5ème semaine de grossesse que la différenciation va commencer sous l'influence d'un gène présent seulement sur le chromosome Y. Le testicule va ainsi se former. A l'inverse, en l'absence de ce gène, la gonade indifférenciée évolue en ovaire. Dès les premières étapes de différenciation, la gonade mâle va synthétiser des hormones sexuelles. La production hormonale du testicule fœtal va déterminer le développement des voies reproductrices. L'hormone antimüllérienne (AMH), produite par les cellules de Sertoli dans le testicule fœtal, va entraîner la formation des structures reproductrices mâles (l'épididyme, canal déférent et vésicules séminales), sous l'action de la testostérone, produite par les cellules de Leydig. Chez la femelle, la non production d'AMH et de testostérone va entraîner la formation des trompes de Fallope, de l'utérus et de la partie haute du vagin. A partir de 3 mois, les organes génitaux externes se développent. Chez le garçon, sous l'effet des hormones androgènes, le pénis va se développer pour former l'ébauche du système reproducteur final. L'appareil génital externe est différencié à partir de la 14e semaine de grossesse, mais la croissance du pénis et la descente des testicules dans les bourses vont continuer jusqu'à la fin de la grossesse, notamment sous le contrôle des androgènes. Chez la fille, en l'absence d'androgène, l'appareil reproducteur femelle prend sa forme définitive. Les mécanismes de formation des organes génitaux externes féminins restent encore mal connus mais les niveaux d'œstrogènes pendant la grossesse pourraient y contribuer.

Les hormones jouent donc un rôle majeur dans la fécondation, le maintien de la grossesse et le développement du fœtus. La question de la perturbation endocrinienne sur le déroulement de la grossesse semble ainsi primordiale.

Les femmes enceintes sont-elles exposées aux PE ? si oui, à quelles substances et quelles sont les conséquences de cette exposition ?

B. L'exposition de la femme enceinte

L'exposition des femmes enceintes à des substances PE est une problématique majeure de santé publique, pour laquelle des études et des enquêtes sont en cours d'investigation. Celles-ci sont notamment représentées par des cohortes, qui suivent sur une période donnée l'imprégnation des femmes enceintes à différents polluants.

1. Évaluation de l'exposition aux PE

Dans cette partie, nous étudierons différentes cohortes mère-enfant, réalisées en France afin d'évaluer l'exposition et le taux d'imprégnation des femmes enceintes aux PE. Une cohorte est une population de sujets qui répondent à une définition donnée et qui sont suivis dans le temps. On retrouve deux catégories de cohortes. Les cohortes dites « prospectives » où la période de suivi débute à la date de début de l'enquête. On passe alors par l'utilisation de questionnaires, tests fonctionnels, indicateurs biologiques, etc. Les études de cohortes dites « historiques » dans lesquelles la période de suivi se termine à la date du recueil des données.

1.1. Méthode utilisée

Grâce aux cohortes prospectives mère-enfant réalisées en France, on obtient un panorama de l'imprégnation des femmes enceintes et de leurs fœtus sur le territoire français. Certaines de ces cohortes ont été réalisées par des institutions françaises ayant une fonction d'autorité sanitaire (INSERM ou INVS). D'autres ont été choisis en fonction des produits analysés comme par exemple les pesticides.

Ces cohortes sont :

ELFE : Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance

L'étude ELFE a pour but de mieux appréhender les différents facteurs, dont le facteur environnemental, qui ont une influence sur le développement psychologique et physique de l'enfant, sa santé et sa sociabilisation (51). Elle consiste d'une part en un suivi de 18000 enfants né en 2011 et d'autre part, l'estimation de l'imprégnation des femmes enceintes à diverses substances chimiques. Des questionnaires, ainsi que des prélèvements chez les femmes enceintes et à différents moments de la vie de l'enfant, ont été utilisés.

PELAGIE : Perturbateurs Endocriniens: Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance

Cette étude a été menée par l'institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et repose sur un suivi de 3500 couples mères-enfants depuis 2002 en Bretagne (52). L'étude porte sur 3500 femmes enceintes, recrutées au cours de leur première visite prénatale (de 2002 à 2005). On estime à 3322 le nombre de naissances vivantes et uniques et 39 paires de jumeaux. Des échantillons d'urines ont été recueillis pour l'ensemble des femmes, environ 60% ont eu un prélèvement de cheveux, 55% un prélèvement de sang du cordon et pour 57% d'entre elles un fragment de placenta a été prélevé. Aux 2 ans et 6 ans des enfants, les questionnaires de suivi ont été adressés aux parents participants pour suivre l'environnement et l'état de santé pendant la période de petite enfance.

EDDS: Endocrine Disruptors Deux-Sèvres

Cette cohorte prospective à été menée chez 164 femmes enceintes dans les Deux-Sèvres entre 2011 et 2014 (53). Des prélèvements d'urines ont été effectués au deuxième et troisième trimestre de la grossesse en vue de rechercher et de quantifier les expositions à certains parabènes.

SEPAGES: Suivi de l'Exposition à la Pollution Atmosphérique durant la Grossesse et les Effets sur la Santé

Cette étude grenobloise est coordonnée par l'Inserm et l'Université Joseph Fourier (54). Cette cohorte s'intéresse à l'impact de la pollution atmosphérique, de certains contaminants

chimiques comme certains perturbateurs endocriniens de type phénols (bisphénol A et ses substitués, parabènes, triclosan, benzophénone...) sur la santé des femmes enceintes et celle de leurs enfants. Pour ce faire, 700 trio couple-enfant ont été inclus dans l'étude entre 2014 et 2017. Les couples sont inclus au cours du premier trimestre de grossesse. Le suivi de la grossesse a lieu jusqu'à la naissance de l'enfant puis le suivi de l'enfant se poursuit jusqu'à ses 3 ans.

Pour chacune de ses cohortes, un certain nombre de substances ont été mesurées dans des échantillons biologiques pour comprendre l'imprégnation des femmes enceintes aux polluants. Nous utiliserons ces résultats pour prioriser les substances PE à analyser.

1.2. Résultats de l'évaluation de l'exposition

Les différents dosages biologiques et réponses aux questionnaires proposés lors de ces cohortes ont mis en lumière une exposition à l'échelle nationale aux produits chimiques chez les femmes enceintes.

ELFE: Les biomarqueurs d'exposition ont été mesurés dans des échantillons biologiques recueillis à l'accouchement chez des femmes enceintes sélectionnées parmi les participantes au volet biologique de la cohorte Elfe. De nombreux polluants environnementaux ont été testés mais nous nous intéresserons uniquement aux substances ayant des propriétés perturbatrices endocriniennes.

Tableau 3 : Imprégnation des femmes enceintes aux polluants selon la cohorte ELFE (55)

Substances dosées	Méthode de dosage	Quantité de femmes imprégnées	Concentrations moyennes
Bisphénol A	urinaire	74%	0,69 µg/L
Phtalates	urinaire	99.6%	DEHP = 7,4 µg/L
Pyréthrinoïdes	urinaire	100%	1,18 µg/L

Pesticides organophosphorés	urinaire	Au moins 1 femme sur 2	
dioxines, furanes et PCB dioxin-like	Sérum maternel	100%	9,1 ng/g de lipides
PBDE	Sérum maternel	Quasi totalité des femmes	2,8 ng/g de lipides
Composés perfluorés	Sérum maternel	100%	à 7,7 µg/L

Au vu des résultats, on constate donc une imprégnation des femmes enceintes aux polluants environnementaux (Tableau 3). Cette étude a mis en évidence une large imprégnation par les phtalates, pyréthriinoïdes et composés perfluorés avec des taux d'environ 100%. Le BPA se retrouve chez plus de 70% des femmes de l'étude. L'interprétation des résultats doit cependant tenir compte des spécificités de l'étude et des aspects méthodologiques de la cohorte ELFE. Ainsi, les spécificités régionales non pas été prises en compte et les prélèvements ont été ponctuels et uniques réalisés à la maternité ne prenant pas en considération les variabilités de concentration au cours de la journée.

La comparaison des résultats avec ceux des études similaires conduites précédemment en France permet cependant d'évaluer l'efficacité des réglementations prises pour limiter les expositions à certains polluants. Ainsi on constate une diminution de l'imprégnation aux pesticides organophosphorés remplacés par les pyréthriinoïdes par exemple.

PELAGIE : Les résultats de cette étude sont obtenus grâce aux questionnaires apportant des éléments socio-démographiques, la consultation des dossiers médicaux des femmes participants à la cohorte et la réalisation de dosages biologiques.

Tableau 4 : Résultats étude PELAGIE (52)

Substance dosées	Dosage	Résultat
Solvants	Questionnaires + matrice emploi-exposition	Exposition professionnelle avec doublement du risque de malformations congénitales
Herbicides de la famille des triazines	urinaire	Traces d'exposition à l'atrazine et à la simazine notamment leurs formes dégradées
Insecticides organophosphorés	urinaire	Des traces d'insecticides organophosphorés ont été retrouvées chez la majorité des femmes notamment des formes dégradées

Les résultats indiquent la présence de traces d'insecticides organophosphorés dans la majorité des prélèvements urinaires des femmes enceintes. On retrouve également une imprégnation des femmes enceintes à certains herbicides (famille des triazines) interdits en France depuis 2003. Leur présence persiste donc plusieurs années après leur réglementation. En effet, leurs produits de dégradation se retrouvent dans les eaux sous formes déalkylées ou hydroxylées dans les sols. Il faut souligner que les prélèvements ont été réalisés à différents âges gestationnels et que cet âge gestationnel peut influencer sur les concentrations urinaires. De même, l'étude Pélagie est ciblée sur la population des femmes enceintes bretonnes.

EDDS: Cette étude s'intéresse à l'exposition de femmes enceintes à 4 principaux parabènes dont le méthyl-, l'éthyl, le propyl- et le butyl-parabène, à travers des recueils urinaires au deuxième et troisième trimestre de grossesse (53).

Tableau 5 : résultats étude EDDS

Substance dosée	Concentration moyenne au deuxième trimestre (ng/mL)	Concentration moyenne au troisième trimestre (ng/mL)
Méthyl-parabène	14	36
Ethyl-parabène	0.29	0.5
Propyl-parabène	0.81	0.56
Butyl-parabène	0.03	0.03

Les 4 parabènes sont retrouvés dans les échantillons urinaires avec une concentration en méthyl-parabène supérieure à celles des 3 autres. Cette différence peut s'expliquer par sa plus grande utilisation dans les produits de consommation courante.

SEPAGES : Les données ont été obtenues suite à la réalisation de prélèvements biologiques (urine, cheveux et méconium, sang du cordon et placenta), par l'intermédiaire de données génétiques, par questionnaires et examens cliniques. Ces données ont été analysées par période et par substance. On s'intéresse ici au second et troisième trimestre de grossesse, à la petite enfance (2 mois) et à 1 an. On retrouve en majorité le BPA et le méthylparaben, suivi du triclosan, l'éthyl et propyl-paraben et du benzophénone 3 (Figure 29) (56).

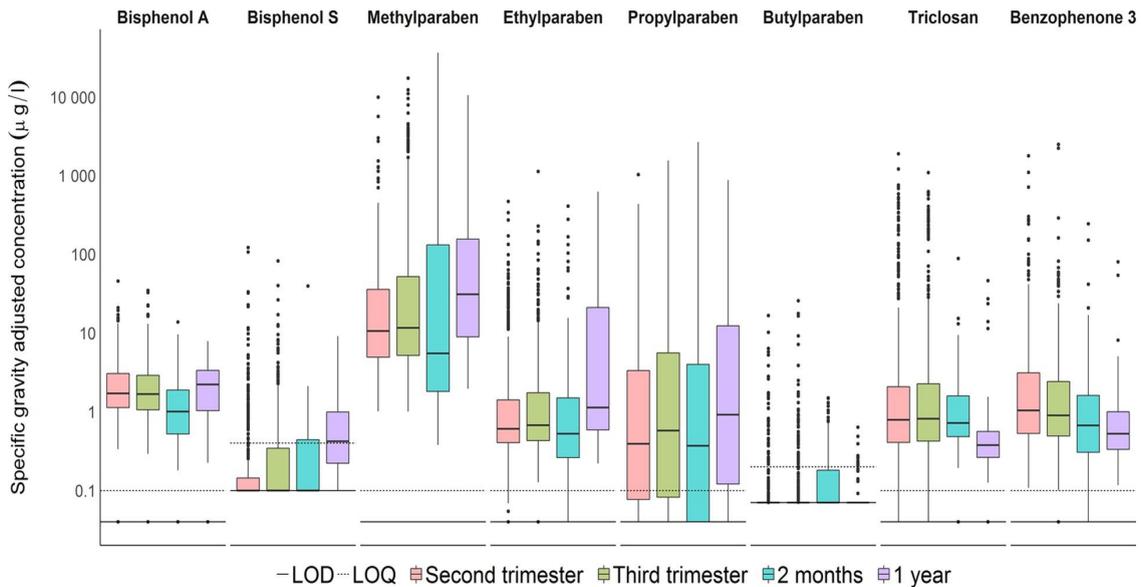


Figure 29 : Concentration médiane détectées au second et troisième trimestre de grossesse chez la femme enceinte et à 2 mois et 1 an de vie chez l'enfant (56).

Ces différentes cohortes ont mis en lumière une exposition multiple des femmes enceintes et de leurs nouveaux nés à divers polluants environnementaux.

Au vu des résultats de ces différentes études, on retiendra les produits les plus fréquemment retrouvés et en quantité la plus importante :

- Bisphénol A
- Phtalates
- Méthyl parabène
- Pesticides organophosphorés et pyréthriinoïdes
- Composés polybromés retardateurs de flamme
- Composés perfluorés

Cette exposition provient donc de l'environnement des femmes enceintes et des nourrissons. Les voies d'expositions sont diverses (inhalation, ingestion ou cutanée) et leurs sources multiples. Nous allons identifier ses sources et les situations à risque de contamination aux PE pour les femmes enceintes.

2. Sources d'exposition de la femme enceinte

Pour chacune des substances retenues précédemment, les sources, voies et circonstances de contaminations vont être analysées.

2.1. Bisphénol A

Le BPA peut être trouvé dans les eaux usées des usines qui le produisent car il n'est pas complètement éliminé lors de leur traitement. Ces eaux usées sont une source de contamination. Le BPA peut être dégradé par des bactéries retrouvées en eau douce avec une demi-vie de 3 à 5 jours. Le BPA persiste cependant plus longtemps dans l'eau de mer (environ 30 jours) ce qui augmente la possibilité de contamination des organismes marins. Ainsi, l'ingestion de poissons ou de fruits de mer contaminés peut représenter une source d'exposition pour l'Homme (38).

On constate donc que l'ingestion par prise alimentaire est la forme majoritaire de contamination au BPA. En effet, les résines époxy produites avec du BPA sont utilisées comme laques pour recouvrir les surfaces des boîtes métalliques en contact avec la nourriture, conduisant à une contamination indirecte. Les plastiques polycarbonates sont utilisés dans les récipients pour aliments et boissons. La contamination alimentaire résulte donc majoritairement de la migration du BPA à partir des conteneurs alimentaires. Cette migration est augmentée par le temps de chauffage et les températures utilisées dans le processus de fabrication. Le temps de stockage peut également influencer la migration du BPA.

La possibilité d'inhalation dans l'air d'un taux élevé de BPA reste faible.

Il semblerait que l'absorption du BPA au niveau maternel puis fœtal soit très rapide et que le BPA traverse facilement le placenta selon une étude expérimentale menée en 2002 (57). Des échantillons de sang de 37 femmes enceintes ont été analysés. Après les naissances, le tissu placentaire et le sang du cordon ombilical des mêmes sujets ont été utilisés. Les concentrations médianes de BPA étaient de 3,1 ng/mL dans le plasma maternel, de 2. 3

ng/mL dans le plasma fœtal et de 12,7 ng/g dans le tissu placentaire. Une accumulation placentaire est donc observée avec passage dans la circulation fœtale.

Pour rappel, le BPA agit sur le fonctionnement des hormones sexuelles et thyroïdiennes notamment au niveau des récepteurs des oestrogènes ER (Estrogen Receptor) alpha et ER bêta. Il intervient également au niveau de la synthèse des stéroïdes endogènes, leur métabolisme et les taux sériques. Il interagit avec d'autres récepteurs stéroïdiens, dont celui des androgènes, et altère les voies de signalisation régulées par les hormones thyroïdiennes (58).

2.2. Phtalates

Les phtalates sont des molécules peu volatiles et peu solubles (59). Principalement utilisés comme plastifiants pour rendre le polychlorure de vinyle souple et flexible, les phtalates sont présents dans de nombreux produits de consommation quotidienne : revêtements de sol, câbles électriques, matériel médical, emballages alimentaires, garnitures de voiture, papeterie, matériaux de construction. Ils peuvent également être présents dans des peintures, des laques, et des adhésifs. Le phtalate de di-*n*-butyle (DBP) est également utilisé en cosmétologie et en parfumerie ce qui peut représenter une contamination cutanée. Tout comme le BPA, les phtalates sont retrouvés dans le milieu aquatique et migrent dans l'alimentation via leur présence dans des contenants alimentaires. Leur principale voie d'exposition est donc l'ingestion.

La probabilité de contamination par inhalation reste faible même s'il existe un risque de génération d'aérosols lors d'une utilisation à chaud et à forte pression. La présence d'encens, de désodorisants d'intérieur, ou de spray détergent sont des sources à réduire.

Les phtalates seraient impliqués dans l'altération de la production de testostérone testiculaire, de la FSH et de l'insuline-like facteur 3 (58). Ces effets seraient donc de nature anti-androgénique.

2.3. Methylparaben

Le méthyl paraben est un ester méthylique de l'acide *p*-hydroxybenzoïque. C'est un composé stable et non volatil (60). Il est utilisé comme conservateur dans l'alimentation, les produits pharmaceutiques et cosmétiques depuis plus de 50 ans. Il peut être utilisé en mélange avec d'autres parabènes particulièrement utiles contre les moisissures et les levures.

En cosmétologies, le methylparaben est largement utilisé dans les crèmes pour le visage, le corps et les mains, les produits de maquillage, les crèmes et lotions de nuit, les produits de nettoyage, les produits capillaires ou déodorants pour les aisselles. Le méthylparabène est le parabène le plus utilisé en cosmétiques par rapport aux autres parabènes, ce qui explique qu'on le retrouve en plus grande quantité dans les échantillons précédents.

Dans l'industrie pharmaceutique, le méthylparabène est utilisé dans de nombreux produits avec entre autres les suppositoires, les anesthésiques, les collyres, les pilules, les sirops, les solutions de prise de poids, les solutions injectables et les contraceptifs.

Ces voies de contamination sont donc principalement l'ingestion via l'alimentation ou la prise de médicaments, et la voie cutanée par l'intermédiaire de produits cosmétiques. Des études animales ont montré que le méthylparabène est complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal, métabolisé et excrété. Ni le composé parent ni ses métabolites ne s'accumulent dans le corps. Cependant, une étude menée en 2015 sur 50 paires mère-enfant qui recherche la présence de méthylparabène chez la mère et chez l'enfant via des échantillons sanguins, montre que, 47 mères avaient du méthylparabène dans leur sang avec un taux moyen de 20,41 ng/l et que 47 échantillons de sang de cordon contenaient également du méthylparaben avec un niveau moyen de 36,54 ng/l (61). Ainsi, on peut en conclure que le méthylparabène peut passer la barrière placentaire et atteindre le fœtus.

2.4. Pesticides organophosphorés et Pyréthriinoïdes

Cette catégorie de pesticides rassemble un grand nombre de molécules, utilisées essentiellement comme insecticides. On retrouve également des acaricides, herbicides antiparasitaires à usage vétérinaire, du traitement et protection des textiles, des additifs dans les produits plastiques et le pétrole et des antipoux ou traitement du glaucome chez l'Homme.

L'exposition aux pesticides peut se produire directement dans le cadre de leur fabrication ou de leur utilisation qu'elle soit professionnelle ou domestique (62). La contamination peut également avoir lieu de façon indirecte par l'air, le contact de surfaces contaminées (transfert main-bouche qui concerne majoritairement les enfants en bas âge et les professionnels) ou l'alimentation avec en particulier les fruits et les légumes. L'exposition se fait donc par trois voies, l'inhalation, l'ingestion et par voie cutanée. Les organophosphorés sont très solubles dans les graisses, modérément solubles dans l'eau et peu volatils. Ils ont donc une faible rémanence dans l'environnement. Les pesticides organophosphorés sont des molécules faisant pour la majorité un poids moléculaire <500 ce qui leur permet en théorie un passage trans-placentaire. En effet, il existe des preuves directs et indirects du transfert placentaire de pesticides obtenues par l'analyse des résidus de ces composés dans le placenta, le cordon ombilical, le fœtus, ou les modifications biochimiques et morphologiques spécifiques induites par cette classe de pesticides dans le placenta ou le fœtus (11). Ainsi, il semble que les pesticides anticholinestérasiques traversent le placenta et peuvent interférer avec le développement foetal.

Les pyréthriinoïdes sont quant à eux des analogues synthétiques des alcaloïdes naturels. Ce sont des molécules lipophiles (63). À ce jour, une quinzaine de molécules bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché en France pour le traitement des grandes cultures (céréales, betterave, colza, maïs...), des cultures légumières, des arbres fruitiers, de la vigne, des cultures forestières et ornementales, ainsi que des plants de tabac. Ils sont également présents dans la sphère domestique à travers les insecticides ménagers, les aérosols, les plaquettes pour diffuseurs électriques ou les spirales à combustion lente, mais aussi dans les antiparasitaires externes (shampoings, lotions et aérosols antipoux ou gale). La biodisponibilité des pyréthriinoïdes est faible quelle que soit la voie d'exposition. La

contamination se fait principalement par les résidus alimentaires dont la teneur maximale est fixée réglementairement, par composé et par type de culture.

2.5. Retardateurs de flammes bromés

Les retardateurs de flamme sont des produits utilisés pour diminuer le risque incendie dans divers produits comme les plastiques, les textiles et la mousse d'ameublement (64). Leur utilisation a permis d'atteindre des niveaux élevés de sécurité incendie. Les retardateurs de flamme bromés sont le moyen le plus économique d'améliorer la résistance au feu. Des alternatives, telles que les composés à base de phosphore et de métal, sont disponibles mais sont plus coûteuses et peuvent poser des problèmes de fabrication.

Ce sont des composés hautement lipophiles cumulables dans le corps humain par le biais de l'alimentation. D'un point de vue toxicologique, les PBDE possèdent une structure chimique similaire à l'hormone thyroïdienne thyroxine (T4) et peuvent donc altérer l'homéostasie des hormones thyroïdiennes et la synthèse d'œstradiol (65). Une étude de 2014 réalisée en Chine par Chen *et al* a permis de mesurer la présence de PBDE dans le lait maternel, le plasma du cordon et l'urine néonatale chez 30 participantes à l'étude. Les résultats montrent la présence de PBDE dans tous les types d'échantillons utilisés, ce qui montre un passage transplacentaire de ces produits.

2.6. Composés perfluorés

Produits depuis les années 1950, les composés perfluorés sont pourvus d'une grande résistance mécanique, thermique et chimique (66). Ils sont répulsifs aussi bien vis-à-vis de l'eau que des corps gras et des impuretés et sont ainsi utilisés comme tensioactifs. Ce sont donc des substances, utilisées dans divers domaines industriels et produits de consommation courante.

En 2009 et 2015, le PFOS et le PFOA sont inclus respectivement dans la liste des substances couvertes par la convention de Stockholm sur les POP, dans le but de protéger la santé humaine et l'environnement. Leur production, mise sur le marché et utilisation soit en tant

que telles, soit dans des préparations, sont interdites. Sa présence dans l'environnement est donc due à d'anciennes productions. En effet, le principal fabricant de cette molécule a mis un terme à sa synthèse en 2002. La production de PFOS est cependant toujours autorisée dans d'autres pays telle que la Chine. Une grande partie des articles présentant des composés perfluorés sont donc d'origine étrangère, fabriqués en dehors du marché européen.

Santé Publique France, a publié en septembre 2019, une enquête sur l'imprégnation de la population française par les composés perfluorés. Il en ressort différentes voies d'exposition :

- L'exposition alimentaire représente la principale voie d'exposition notamment via l'eau et les produits de la mer. On retrouve ces produits également dans les volailles, viandes, gibiers et charcuterie ainsi que dans les légumes et plats préparés.
- L'air et les poussières domestiques sont une source d'exposition avec une inhalation ou ingestion involontaires de poussières. Le PFOS est le composé présent aux concentrations les plus élevées dans l'air intérieur et les poussières, et celui qui contribue le plus à l'exposition par cette voie. Les concentrations en composés perfluorés mesurées dans l'air intérieur des bureaux sont généralement plus élevées que celles retrouvées dans l'air intérieur des habitations. Cela peut s'expliquer par l'utilisation de nombreux équipements en plastiques et textiles contenant des composés perfluorés.
- Contact avec des produits manufacturés par l'intermédiaire de vêtements représente une source d'exposition par l'absorption cutanée et l'ingestion involontaire.
- Des expositions professionnelles peuvent également avoir lieu dans les usines de production comme les industries textiles par exemple.

C. Impacts sanitaires

Les femmes enceintes en France, sont donc exposées à ces substances perturbatrices endocriniennes de façon chronique par l'intermédiaire des objets du quotidien et de l'alimentation. Cette surveillance biologique des femmes enceintes n'a pas encore été compilée avec les données épidémiologiques se rapportant à des événements sanitaires en lien avéré ou supposé avec les PE en France. Nous ferons donc une revue de littérature pour rattacher ces substances à des impacts sanitaires potentiels. Ces études pourront être animales, humaines, françaises comme internationales.

Les expositions à des perturbateurs endocriniens au cours de ces fenêtres de vulnérabilité peuvent être responsables de pathologies et de handicaps chez le nouveau-né, chez l'enfant ou plus tard dans sa vie d'adulte. Les conséquences sanitaires de ces contaminations sont des événements apparaissant pendant la grossesse (avortements spontanés, malformations congénitales, diminution du poids de naissance ou de la durée de gestation), des altérations fonctionnelles survenant après la naissance et affectant entre autres le système reproducteur, le métabolisme et la croissance ainsi que le développement neurologique. A l'âge adulte, des conséquences peuvent également survenir par l'intermédiaire de cancers hormonodépendants.

1. Conséquences sur l'appareil reproducteur femelle

Comme vu précédemment, le cycle menstruel et la mise en place de la grossesse sont régis par une cascade d'hormones. On peut alors imaginer qu'une perturbation de ce cycle hormonal pourrait entraver le bon déroulé de la fécondation.

En 2011, Mendoza-Rodriguez *et al.* publie une étude, dans laquelle l'impact d'une exposition au bisphénol A, est mesuré chez le rat et sa progéniture (67). Pour ce faire, une administration orale de BPA à 10 mg/L dans l'eau de boisson avec un apport estimé à 1,2 mg/kg est réalisée de façon chronique chez des femelles rats gestantes et durant la lactation. On observe chez la progéniture de ces femelles une augmentation de l'épaisseur de l'épithélium de l'utérus, des troubles du cycle œstral (augmentation de la fréquence de cycles irréguliers) et une

diminution de l'expression des récepteurs ER- α dans les cellules épithéliales de l'utérus durant la phase d'oestrus. Ce phénomène de perturbation du cycle menstruel est reconnu comme avéré.

D'autre part, l'anatomie du système reproducteur femelle est également sous influence hormonale. On peut alors se poser la question d'une conséquence éventuelle à une contamination par un perturbateur endocrinien. Une étude menée par Signorile *et al.* en 2010 sur des souris gravides, s'interroge sur un lien entre exposition prénatale au BPA et un phénotype semblable à l'endométriose chez les progénitures femelles (68). Pour se faire, une solution de BPA dosée à 100 ou 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ est administrée en sous cutanée, du jour 1 de la gestation jusqu'au septième jour après l'accouchement. L'analyse histologique faite sur la progéniture montre des ovaires kystiques, après 3 mois, qui étaient plus fréquents chez les souris traitées au BPA, par rapport aux témoins (10 % dans les témoins, 45 % dans le BPA-100 et 50 % dans le BPA- 1000).

Une autre anomalie connue au niveau du système reproducteur femelle est le Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK). C'est un trouble endocrinien associant des signes d'hyperandrogénie tels que l'acné, l'hirsutisme et la chute des cheveux et des irrégularités menstruelles associé à des problèmes de fertilité. En 2019, Akgül *et al* mesure les niveaux de BPA et de phtalates chez les adolescentes atteintes de SOPK (69). Soixante-deux filles atteintes du SOPK et 33 témoins, âgées de 12 à 18 ans ont été incluses dans l'étude. Les résultats montrent que les adolescentes atteintes du SOPK présentaient un taux significativement élevé de BPA (15,89 g/g de créatine) par rapport au groupe témoin (7,30 g/g de créatine). Les patientes atteintes de SOPK et les témoins avaient, par contre, des concentrations sériques de phtalates similaires. On peut donc supposer que le BPA joue un rôle dans la formation de ce syndrome.

L'activité anti-oestrogénique de certains PE pourrait donc affecter directement l'anatomie du système reproducteur femelle et altérer la fonction reproductive de celui-ci. Une grossesse pourrait donc être plus difficile à amorcer.

2. Puberté précoce

La puberté est une période charnière dans la vie d'un individu. C'est un moment de forte croissance qui permet l'acquisition des caractères sexuels secondaires et la maturation des gonades. Elle représente l'ensemble des phénomènes physiques, psychiques, mentaux, affectifs qui caractérisent le passage de l'état d'enfant à l'état d'adulte. La puberté se termine lorsque la fonction de reproduction est complètement acquise. Elle commence pour les filles entre 8 et 14 ans et pour les garçons entre 9 et quatorze ans avec une durée généralement plus longue que pour les filles.

Une transformation du corps s'amorce alors sous l'effet de sécrétion hormonale. Le complexe hypothalamo-hypophysaire sécrète du GnRH qui va stimuler la production d'oestrogènes chez les filles et de testostérone chez les garçons.

Cependant, des facteurs environnementaux peuvent participer au déclenchement de la puberté. En effet, on observe depuis les années 1900, une diminution de l'âge moyen de survenue des premières menstruations de 17 à 13 ans, expliquée par l'industrialisation et l'amélioration des conditions hygiéno-diététiques (70).

Ces dernières années, une forme de précocité sexuelle a été observée chez les enfants d'origine étrangère arrivant en Europe. De façon générale, l'âge moyen de la puberté de ces enfants est avancé. Le facteur ethnique a été éloigné de par la diversité des pays d'origine de ces enfants. L'âge moyen de la puberté est également plus précoce par rapport à l'âge moyen dans les pays d'origine, aussi bien que dans le pays d'accueil. Une étude portant sur 145 enfants vus en Belgique pour le traitement de pubertés précoces montre que 28% semblaient être des enfants étrangers ayant immigrés 4 à 5 ans plus tôt (71). Les enfants étaient soit adoptés soit non adoptés, avec à leur arrivée, un changement de régime alimentaire. Un dosage plasmatique de huit pesticides a détecté du p,p'-DDE, qui est dérivé du pesticide organochloré DDT. Les concentrations médianes de p,p'-DDE étaient significativement plus élevées chez les enfants étrangers adoptés ou non adoptés par rapport à celles des enfants belges.

L'hypothèse retenue ici est l'implication d'une exposition antérieure à des PE via l'alimentation. En effet, ces pesticides, dont l'utilisation est interdite en Europe contrairement aux pays d'origine des enfants étrangers, pourraient induire un rétro-contrôle négatif chez l'enfant prépubère au niveau de l'hypophyse. Cela inhiberait donc les sécrétions hypophyso-gonadiques responsables du déclenchement de la puberté. Le changement de régime alimentaire lors de l'immigration serait responsable de l'interruption de l'exposition aux PE et la puberté résulterait d'une suppression du rétro-contrôle négatif hypothalamo-hypophysaire déclenchant ainsi précocement la puberté.

3. Effets sur les marqueurs de périnatalité

Les marqueurs de périnatalité sont des données indicatrices du bon déroulement de la grossesse et de la bonne santé du fœtus. Nous nous intéresserons ici à la prématurité, au poids de naissance ou au poids de naissance pour l'âge gestationnel et la façon dont ces caractéristiques peuvent varier en fonction d'une exposition aux PE sélectionnés précédemment.

Un enfant est considéré comme prématuré si la naissance a lieu avant 37 semaines d'aménorrhée. Un nouveau-né a été considéré comme ayant un petit poids de naissance s'il avait un poids inférieur à 2500 grammes ou inférieur au 10ème centile indépendamment de son âge gestationnel. Le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel a été défini comme un poids inférieur au 10ème centile pour l'âge gestationnel (72).

- Bisphénol A

Poids de naissance : Une étude menée par Miao *et al.* en 2011 portait sur 587 enfants issues de familles exposées sur leur milieu professionnel au BPA ou de familles non exposées (73). Cette étude montre que l'exposition parentale au BPA sur le lieu de travail pendant la grossesse est associée à une diminution du poids de naissance du nouveau-né (Tableau 6). Une relation dose-réponse a été notée, avec plus de diminution du poids à la naissance chez les enfants dont les mères ont été exposées à des niveaux élevés de BPA pendant la grossesse,

suivis par ceux dont les mères ont été exposées à de faibles niveaux de BPA, puis par ceux dont les expositions paternelles étaient élevées au BPA, et enfin, la moindre diminution du poids à la naissance pour les mères et les pères faiblement exposés au BPA.

Tableau 6 : Poids de naissance en fonction de l'exposition parentale au BPA (73)

	<i>m</i>	Poids de naissance (g) Moyenne (std)
Les deux parents non exposés	288	3464,15 (492,89)
Paternel bas TWA8	40	3417,50 (588,84)
Paternel élevé TWA8	30	3326,67 (398,86)
Maternelle faible TWA8	22	3343,18 (392,28)
Maternelle haute TWA8	16	3329,38 (588,05)

Le TWA8 est une moyenne pondérée dans le temps sur 8 heures d'une exposition au BPA calculée à partir d'échantillons d'air personnels.

- Les Phtalates

Poids de naissance : Une étude menée par Zhang *et al.* entre 2005 et 2006 cherche à évaluer si l'exposition in utero aux phtalates est associée à un faible poids à la naissance (74). 201 couples nouveau-né-mère (88 cas de faible poids de naissance et 113 témoins) résidant à Shanghai ont été inclus dans l'étude. Les phtalates ont été dosés dans le sang maternel, le sang du cordon ombilical et de méconium.

Les résultats montrent des niveaux de phtalates significativement plus élevés dans les cas de faible poids de naissance par rapport aux témoins. Cet effet s'exprime de manière dose-dépendante.

Age gestationnel : Une cohorte menée au Mexique par Meeker s'est intéressée à 30 femmes ayant accouché avant terme ainsi que 30 témoins ayant accouché à terme (75). Ont été comparés les concentrations urinaires de métabolites de phtalates au troisième trimestre de grossesse. 11 métabolites de phtalates ont été étudiés. Les résultats montrent qu'une concentration plus élevée est retrouvée chez les mères ayant accouché avant terme que chez les témoins (Tableau 7). Cette étude est donc en faveur d'un potentiel lien entre exposition de la mère au cours de la grossesse aux phtalates et accouchement prématuré.

Tableau 7 : Comparaison des concentrations en phtalates urinaires chez les femmes ayant accouché à terme et celles avec un accouchement prématuré (75)

Métabolite du phtalate	Moyenne géométrique	
	Terme (<i>n</i> = 30)	Prématurité (<i>n</i> = 30)
Non corrigé (µg/L)		
MEHP	1.9	3.5
MEHHP	13,6	24,0
MEOHP	10.4	18,9
MECPP	29,7	51,2
MBzP	2.3	5.2
MBP	38,1	89,9
MiBP	1.9	3.1
PBCM	1.1	2.4

L'accouchement prématuré reste un phénomène aux causes multiples dont les explications ne sont pas complètement élucidées. Cette association entre l'exposition aux phtalates et la naissance prématurée peut représenter une hypothèse sur le sujet.

- Polybromés retardateurs de flamme

Poids de naissance : En 2011 Harley publie une étude sur la relation entre la concentration de PBDE dans le sérum maternel pendant la grossesse de 286 femmes et le poids, la longueur, le périmètre crânien et à la durée de la gestation du nourrisson à la naissance (76). Les

échantillons de sang ont été prélevés durant la 26ème semaine de grossesse. Est constaté que des concentrations plus élevées de PBDE dans le sérum maternel pendant la grossesse étaient associées à un poids à la naissance plus faible. En effet, on observe notamment qu'une augmentation de 10 fois des concentrations d'un métabolite du PBDE était associée à une diminution d'environ 115 g du poids à la naissance.

- Perfluorés

Une étude menée par Washino entre 2002 et 2005 au Japon, a analysé des échantillons de sérum maternel pour les PFOS et PFOA chez 428 femmes et leurs nourrissons (77). Les échantillons ont été collectés entre la 23ème et la 35ème semaine de grossesse. Les résultats indiquent que l'exposition *in utero* à des niveaux relativement faibles de PFOS était négativement corrélée avec le poids à la naissance. Cependant aucune corrélation n'a été retrouvée pour le PFOA.

4. Effets sur le système reproducteur mâle

De nombreux rapports se sont récemment penchés sur différents aspects des tendances négatives de la fonction reproductive masculine, tels que l'incidence croissante du cancer des testicules, la diminution de la qualité du sperme, la fréquence élevée de testicules non descendus et l'hypospadias accompagné d'une demande croissante de procréation assistée (78). Ces différents symptômes feraient partie d'un même syndrome. On parlera alors de syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS pour « Testicular dysgenesis syndrome »). Cette hypothèse émise par Skakkebak s'interroge sur une origine fœtale commune à tous ces troubles. En effet, la rapidité d'augmentation des troubles de la reproduction suggère une implication de facteurs environnementaux ou du mode de vie, plutôt qu'une cause génétique. C'est la raison pour laquelle la piste de la perturbation endocrinienne *in utero* est explorée. Cette hypothèse est étayée par la découverte d'un modèle animal de TDS impliquant une exposition fœtale aux phtalates, ainsi que par des études cliniques.

- Qualité du sperme

Ainsi, les androgènes jouent un rôle déterminant durant les périodes de prolifération des cellules de sertoli, le nombre de ces dernières étant le principal déterminant de la production de spermatozoïdes chez les hommes à l'âge adulte. Il est donc envisagé dans cette étude que la réduction du taux de testostérone dans les testicules fœtaux, pourrait entraîner une anomalie de genèse des cellules de Sertoli et à terme, une faible numération des spermatozoïdes à l'âge adulte.

Le modèle animal étudié par P.M.D Foster *et al* utilise un phtalate de di- *n*- butyle (DBP) administré via l'alimentation à des doses allant jusqu'à 650 mg/kg/jour chez le rat en gestation (79). Les résultats montrent que les effets sur la reproduction, dans la génération parentale, ont été modestes. Cependant, on observe chez la progéniture mâle F1, des diminutions de la fertilité, avec une réduction du nombre de spermatozoïdes, des testicules ectopiques et des malformations de l'appareil reproducteur à l'âge adulte. Ces différences entre les observations notées dans les générations F0 et F1 indiquent que la période d'exposition ciblée pour les deux générations (c'est-à-dire l'exposition pendant la gestation, la lactation et la pré puberté chez les animaux F1) était cruciale pour l'induction des effets du phtalate.

Ces résultats seraient donc en accord avec l'hypothèse proposée par Skakkebaek du TDS, et donc que l'exposition au cours de cette fenêtre critique du développement à des substances PE pourrait être liée aux changements dans les paramètres de la reproduction masculine. On retrouve donc l'hypospadias, la cryptorchidie et les anomalies de la qualité du sperme.

- Hypospadias

L'hypospadias est une malformation de l'appareil génital masculin caractérisée par l'ouverture de l'urètre à la face inférieure de la verge et non à son extrémité. Il existe plusieurs types d'hypospadias présentés dans la Figure 30.

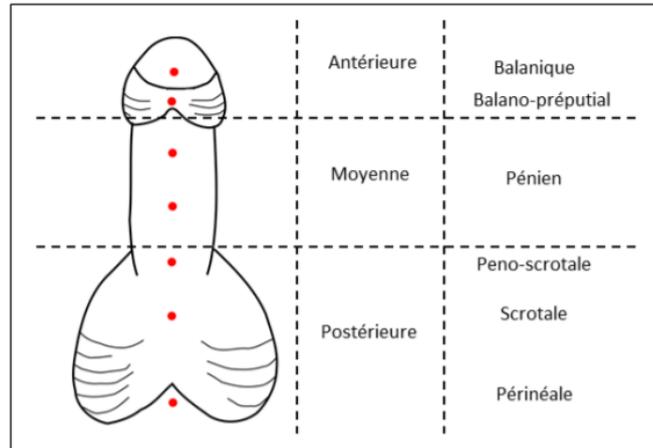


Figure 30 : Différentes formes anatomiques d'hypospadias (7)

Kalfa *et al.* ont étudié en 2015 l'incidence d'une exposition aux PE sur le risque d'hypospadias (80). Cette étude prend en considération l'exposition professionnelle de la mère et du père à différentes substances et compare à un groupe témoin la fréquence d'apparition d'hypospadias. Les résultats montrent une incidence plus élevée chez les parents exposés aux PE dont certains retrouvés chez les femmes enceintes comprises dans les cohortes précédemment étudiées. (Tableau 8).

Tableau 8 : Incidence d'hypospadias en fonction de l'exposition aux composés PE.

	Exposition professionnelle, n (%)			
	Maternel		Paternel	
	Hypospadias	Contrôler	Hypospadias	Contrôler
Hydrocarbures polyaromatiques	-	1 (0,33)	23 (7,67)	21 (7,00)
Composés polychlorés	-	-	-	-
Les pesticides	7 (2,33)	6 (1,99)	24 (8,00)	19 (6,33)
Les phtalates	11 (3,67)	8 (2,65)	33 (11,00)	14 (4,67)
Solvants organiques	47 (15,67)	25 (8,28)	65 (21,67)	39 (13,00)
bisphénol A	-	-	1 (0,33)	-
Composés alkylphénoliques	38 (64,41)	24 (7,95)	26 (8,67)	17 (5,67)
Ignifuges	-	-	2 (0,67)	-
Métaux	7 (12,67)	5 (1,66)	52 (17,33)	44 (14,67)
Divers	10 (3,33)	5 (1,66)	2 (0,67)	-

- Cryptorchidie

La cryptorchidie, appelée aussi "testicule non descendu" est un défaut de la migration d'un testicule (parfois des deux testicules) qui ne descend pas jusque dans la bourse (ou scrotum) lors de la vie fœtale et reste sur le trajet normal de sa migration de l'abdomen vers le scrotum (Figure 31). La descente testiculaire, elle, se déroule en deux phases : la phase trans-abdominale, médiée par un facteur appelé insulín-like factor 3 (INSL3) produit par les cellules de Leydig et une phase inguino-scrotale contrôlée par les androgènes (81). La cryptorchidie touche 20 à 30 % des garçons prématurés et 2 à 4 % des nouveaux nés à terme. La cryptorchidie se corrige le plus souvent spontanément au cours des 3 à 6 premiers mois de vie.

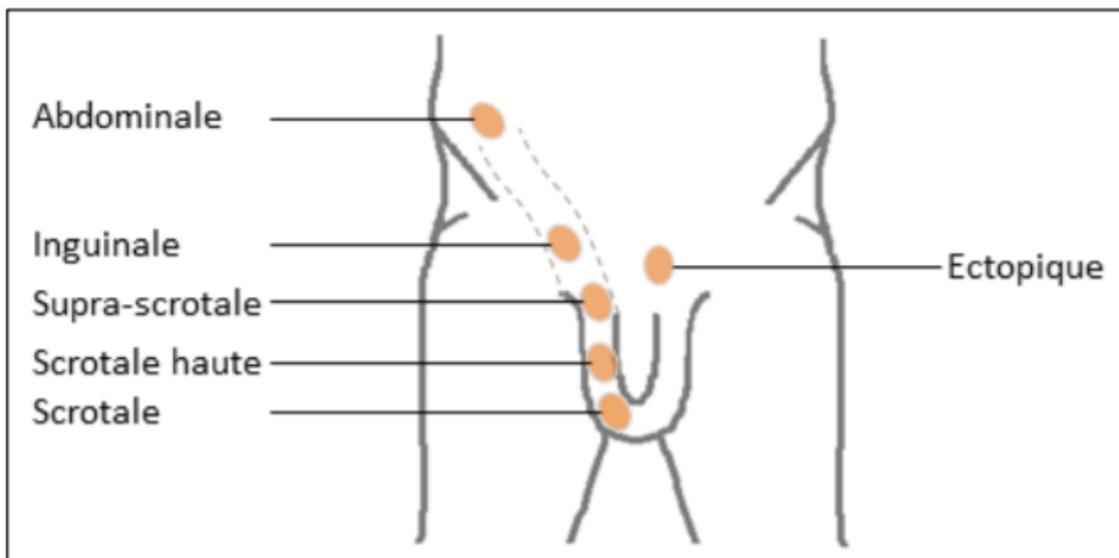


Figure 31 : Les différentes localisations des testicules cryptorchides (7)

L'étude cas-témoin de Damgaard *et al.* (2006) s'intéresse à la possible association entre l'exposition maternelle à certains composés utilisés comme pesticides et la cryptorchidie chez les enfants de sexe masculin (82).

62 échantillons de lait de mères de garçons cryptorchides et 68 de mères de garçons en bonne santé ont été sélectionnés dans la cohorte. Le lait a été recueilli entre 1 et 3 mois après l'accouchement et analysé pour 27 pesticides. La plupart des pesticides persistants ont été trouvés à des concentrations plus élevées chez les garçons atteints de cryptorchidie que chez

les témoins. Cela suggère donc une association entre la cryptorchidie congénitale et certains pesticides persistants présents dans le lait maternel des mères.

5. Anomalie du neurodéveloppement

Les troubles du neurodéveloppement incluent les troubles du spectre autistique, troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité, baisse de quotient intellectuel et troubles de l'apprentissage. Une augmentation de la fréquence de ces troubles chez l'enfant est observée actuellement. Cette augmentation peut être attribuable aux facteurs génétiques, diagnostiques et dépistages mais peut être également reliée à une exposition à des facteurs environnementaux tels que les PE.

- Mécanisme d'action

Ces pathologies pourraient être favorisées par une perturbation des hormones thyroïdiennes (HT). En effet, celles-ci ont une influence importante sur le neurodéveloppement et agissent par le biais de récepteurs nucléaires engendrant ainsi la transcription de gènes spécifiques (83). La concentration en HT doit donc rester dans les normes pour assurer le bon développement du cerveau, mais ces hormones sont très sensibles aux contaminants environnementaux. Les PE interfèrent dans la signalisation des HT à différents niveaux : synthèse, rétro contrôle, transport, activation et dégradation.

- Substances incriminées

Selon un rapport de l'INSERM, certains pesticides peuvent se fixer au niveau des récepteurs aux HT. Leur action passe alors par une activation des récepteurs conduisant à une perturbation endocrinienne (par agonisme ou antagonisme). En effet, il semblerait que le chlorpyrifos, un insecticide de la famille des organophosphorés, aie fait l'objet de nombreuses études expérimentales mais également cliniques montrant qu'une exposition fœtale au chlorpyrifos s'accompagne de modifications des performances cognitives chez le rongeur (84). Les symptômes retrouvés vont de l'hyperactivité motrice à des difficultés d'apprentissage ou de mémorisation. De plus, une étude récente publiée en 2012 réalisées sur

40 enfants de 5 à 11 ans démontre une association entre le niveau d'exposition au chlorpyrifos et la modification de structures cérébrales (85). Les sujets étaient classés en deux groupes, le premier fortement exposé et le second faiblement exposé. La surface cérébrale et l'épaisseur corticale ont été mesurées par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Des différences morphologiques significatives ont été mises en évidence entre les deux groupes.

D'autres études ont d'autre part montré un lien entre exposition à un PE et conséquences neurologiques. Philippat *et al.* en 2017 ont publié une étude qui explore les associations entre l'exposition prénatale aux phtalates et à plusieurs phénols dont le BPA sur le comportement de nouveaux-nés de sexe masculin (86). Pour cela, des métabolites de phtalates et phénols ont été mesurés dans des échantillons d'urine prélevés pendant la grossesse chez les mères de la cohorte EDEN ayant accouché d'un garçon. Les résultats montrent une association positive entre exposition prénatale au BPA et des problèmes relationnels à 3 ans ainsi que d'hyperactivité-inattention à 5 ans. Les phtalates étaient positivement associés au comportement d'intériorisation et aux problèmes relationnels à 3 ans.

6. Obésité infantile

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre des enfants et des adolescents (âgés de 5 à 19 ans) obèses a été multiplié par 10 au cours des 4 dernières décennies, à l'échelle mondiale. En France, malgré une stabilisation depuis 2006, la prévalence du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent reste élevée : 12 % des enfants de grande section de maternelle étaient en surcharge pondérale et 3,5 % étaient obèses en 2013. Ces chiffres augmentent avec l'âge pour atteindre près de 18 % d'enfants en surcharge pondérale en CM2 et près de 4 % obèses. Ce surpoids s'explique en grande partie par les habitudes alimentaires et le manque d'activité physique. Cependant les causes semblent aujourd'hui multifactorielles et des mécanismes impliquant la régulation de l'insuline pourraient participer à l'explication de cette hausse d'incidence depuis ces dernières années.

- Mécanismes impliqués

Le surpoids ou l'obésité se définissent par une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. Son dépistage se fait via l'indice de masse corporelle (IMC) et les courbes de corpulence de l'enfant. Rentre donc en jeu le tissu adipeux dont le développement est soumis au contrôle hormonal (87). C'est un réservoir énergétique dont le développement commence au deuxième trimestre de grossesse à partir de cellules capables de se différencier en adipocyte. Le surdéveloppement de ce tissu peut être dû à une hypertrophie des adipocytes, pouvant être associée à une hyperplasie préalable des cellules précurseurs. La différenciation adipocytaire nécessite un milieu propice, constitué notamment de différentes hormones. Des approches expérimentales ont permis d'identifier certaines hormones adipogéniques. On retrouve deux types d'hormones :

- Les hormones permissives, dont la présence dans le milieu de culture est indispensable à la différenciation adipocytaire. Ainsi, l'hormone somatotrope (GH) et les hormones thyroïdiennes permettraient la différenciation des cellules.
- Les hormones modulatrices qui régissent l'accumulation lipidique. L'insuline et les glucocorticoïdes seraient des modulateurs de cette différenciation adipocytaire.

Ces hormones peuvent agir par l'intermédiaire de PPAR γ (Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor), un récepteur induisant l'activation de facteurs de transcription activés par des ligands hormonaux (88). Ces gènes cibles sont impliqués dans le phénomène d'adipogenèse.

Ce tissu représente donc une cible pour les PE qui pourraient jouer un rôle dans le développement et le maintien du tissu adipeux. Quels sont donc les PE pouvant agir au niveau de ce tissu ?

- Substances retenues

Les phtalates peuvent intervenir dans le phénomène d'obésité par des activités anti-androgéniques, des activités d'hormone anti-thyroïdienne et l'activation des récepteurs spécifiques impliqués dans le contrôle du tissu adipeux (89). En 2012, une étude menée par

Hao et al. sur des cellules murines étudie le Mono(2-éthylhexyl)phtalate (MEHP) (88). Il permet d'activer le PPAR γ ainsi que ses gènes cibles. Ainsi, une exposition périnatale au MEHP induit une augmentation du poids corporel et de la masse grasse chez les descendants mâles. L'exposition périnatale au MEHP pourrait donc augmenter l'incidence de l'obésité chez les enfants de sexe masculin.

Ainsi, de nombreux impacts sanitaires peuvent être reliés à la présence de PE dans l'organisme des femmes enceintes. Ces perturbations touchent aussi bien la fonction reproductrice des femmes que le développement neurologique, métabolique ou sexuel de l'enfant.

7. Cancers hormonodépendants

Selon l'OMS, les cancers représentent la deuxième cause de décès au monde avec 8.8 millions de morts en 2015. Environ un décès sur 6 serait dû au cancer.

En France, le cancer est, selon Santé publique France, la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme. On compte en 2018, un nombre total de nouveaux cas en France estimé à 382 000 et un nombre total de décès par cancer de 157 000. Toujours selon Santé publique France, le cancer de la prostate représente le cancer le plus fréquent chez l'homme (50 000 nouveaux cas en 2015) et celui du sein, le cancer le plus fréquent chez la femme (58 000 nouveaux cas en 2018).

Un cancer peut se définir par l'apparition rapide de cellules anormales entraînant une prolifération anarchique de celles-ci. Leur croissance peut ainsi dépasser leurs limites normales entraînant un envahissement d'autres zones et de se propager aux organes voisins. On définit ainsi la dissémination métastatique, principal risque lié au phénomène de cancérisation. Les tissus dont le développement est soumis à une régulation hormonale, sont à risque de cancérisation hormono-dépendante. On retrouve notamment le cancer du sein, de l'utérus, des ovaires, de la prostate ou des testicules. En effet, le rôle des hormones stéroïdes sexuelles dans le processus de cancérisation est établi par l'efficacité des thérapies hormonales notamment pour le cancer du sein et de la prostate.

On utilise pour le cancer du sein des traitements anti oestrogéniques, inhibiteurs de l'aromatase, progestatifs ou agonistes de GnRH. Il en va de même pour le cancer de la prostate avec des analogues de LH-RH et des antiandrogènes. Par ailleurs, plusieurs études mettent en lumière un risque de cancer du sein plus élevé chez les femmes ayant utilisé un traitement hormonal substitutif au moment de la ménopause que chez les non-utilisatrices (90).

L'augmentation du nombre de cancers hormono dépendants pose donc la question de l'impact possible des PE sur ce phénomène car comme vu précédemment avec l'exemple du DES, une exposition *in utero* à un PE pourrait entraîner à l'âge adulte des pathologies telles que des cancers.

- Cancer du sein

Le sein est une glande estrogéno dépendante dont le développement débute pendant la vie fœtale, se poursuit pendant la puberté mais dont la différenciation ne se complète qu'au cours de la grossesse et l'allaitement.

Les Phtalates ont fait l'objet d'une étude cas-témoins dans laquelle, l'association entre les concentrations urinaires de neuf métabolites de phtalates et le cancer du sein chez les femmes mexicaines a été examinée. Les résultats montrent que l'exposition au diéthyle de phtalate, le composé parent du Monoéthyle phtalate, peut être associée à un risque accru de cancer du sein (91).

Dans une étude menée au Groënland, les taux sériques de perfluorés mesurés chez des femmes ont été associés de manière significative au risque de cancer du sein (92).

- Cancer Prostate

De nombreuses études se sont intéressées au risque de survenue de cancer de la prostate chez les agriculteurs utilisant régulièrement des pesticides (93). Ces différentes recherches épidémiologiques ont en effet montré, la présence d'un excès de risque de cancer de la prostate chez les populations agricoles par rapport à la population générale. Cependant, de

nombreux facteurs de risques sont à prendre en compte tels que les antécédents de cancer de la prostate par exemple.

On remarque donc que les PE peuvent représenter un facteur de risque dans la survenue de cancers hormono dépendants. Ces derniers résultant néanmoins de causes multifactorielles, il est encore difficile de mesurer le réel rôle des PE dans ce phénomène. D'autre part, l'hypothèse de programmation foetale de pathologies telles que des cancers reste à ce jour peu documentée.

On note alors une limite dans l'analyse épidémiologique concernant cette thématique.

D. Limites rencontrées

Si des liens de causalité sont retrouvés de manière significative entre exposition à un PE et conséquence sur la santé, la question de l'identification d'effets à long terme, voire, à travers plusieurs générations, et potentiellement à faibles doses reste actuellement posée.

Les habitudes alimentaires varient au cours des saisons ce qui peut entraîner une différence d'exposition car la présence des polluants diffère d'un aliment à un autre. De plus, les habitudes alimentaires et comportementales des femmes enceintes doivent certainement évoluer au cours de la grossesse avec par exemple l'arrêt du tabac ou l'éviction de certains aliments potentiellement porteurs d'infections.

Il est par ailleurs important de préciser que les cohortes utilisées n'intègrent que les femmes en cours de grossesse. Un biais d'analyse des grossesses peut donc être noté pour les fausses couches spontanées qui peuvent survenir en début de grossesse. Or, une fausse couche est une issue de la grossesse et des expositions environnementales à des substances PE peuvent entrer en compte dans les facteurs de risques de ces fausses couches.

Une différence d'exposition peut également être observée entre les différents niveaux socio-économiques. Un rapport publié par l'OMS en 2019 met en avant les inégalités quant à l'exposition environnementale aux polluants et ses conséquences. Il est montré que les

groupes de population défavorisés peuvent avoir des niveaux d'exposition aux facteurs de risque environnementaux 5 fois plus élevés que les groupes privilégiés. Les populations les plus isolées et les plus vulnérables ne sont donc pas forcément prises en compte dans ces cohortes, ce qui représente un biais dans l'évaluation de l'exposition.

L'exposition professionnelle de femmes enceintes est une source d'exposition à prendre en compte et peut être importante en raison de l'absence d'étiquetage spécifique pour les PE. L'exposition peut se faire lors de la fabrication et l'utilisation de matière première considéré comme PE dans l'industrie (textile, plastifiant...), lors de l'utilisation de produits contenant des PE (vernis, peintures, produits cosmétiques, emballages...), et lors du traitement des déchets émis par certains procédés. Les secteurs les plus touchés sont l'agroalimentaire et l'entretien des espaces verts avec expositions aux produits phytosanitaires, la cosmétique notamment les coiffeuses et le secteur industriel (94).

Cette partie nous amène à mettre en avant les nombreuses incertitudes quant au mécanisme d'action et aux impacts des PE. Les pathologies qui en découlent ne sont pas spécifiques et résultent d'une multitude de facteurs de risques. Un lien d'exposition - maladie est donc difficile à établir avec une signification suffisante. Néanmoins, la gravité des effets potentiels sur les issues de la grossesse et sur la santé de l'enfant, conduit à appliquer le principe de précaution chez la femme enceinte et son nouveau-né, ce qui nous amène au concept de prévention chez la femme enceinte, aussi bien par le biais des organisations en santé que par le conseil du pharmacien.

Chapitre 3 : Les PE enjeux de santé publique

Au vu des précédentes analyses, le conseil pour éviter l'exposition aux PE chez la femme enceinte reste difficile de par l'absence de liste précise de produits incriminés et de par l'exposition mal connue et mal documentée encore à ce jour. Cependant même si l'éviction totale des PE lors de la grossesse semble impossible, des actions et des aides sont proposées pour en éviter un maximum le contact. Intéressons-nous à la situation en France et aux actions mises en place pour améliorer la santé environnementale des femmes enceintes.

A. La situation en France

En France, plusieurs organismes de santé publique comme L'Anses, Santé Publique France et les ARS contribuent à l'avancée des connaissances et à la prévention de l'exposition des femmes enceintes aussi bien sur le plan réglementaire que pratique.

1. Travaux de l'Anses

L'Anses recommande une instance européenne unique dans le but d'harmoniser la classification des PE et d'éviter tout risque de divergence de classification pour une substance donnée. De plus, un guide technique, modifiable en fonction des connaissances scientifiques, pourrait être proposé dans le but de définir les critères d'évaluation et de classification des PE

(niveau de preuve nécessaire à l'inclusion dans chacune des catégories, type d'étude utilisable pour évaluer le niveau de preuve...).

En 2009, L'Anses est saisie par le ministère de la Santé pour caractériser des situations d'exposition à risque liées à l'utilisation d'une trentaine de produits classés comme reprotoxiques de catégorie 2 ou considérés comme perturbateurs endocriniens, utilisés dans la vie courante par le grand public (95). L'Anses publie un avis sur cinq de ces substances.

Trois d'entre elles sont classées reprotoxiques de catégorie 2 :

- le n-hexane
- le toluène
- le *cis*-CTAC

Deux substances identifiées comme potentiellement perturbatrices endocriniennes :

- l'*o*-phénylphénol (OPP)
- le methyl tert-butyl éther (MTBE)

Les conclusions de l'expertise mettent la lumière sur des situations d'exposition possiblement à risque pour le développement feoto-embryonnaire suite à une exposition de la femme enceinte à ces substances.

En 2016, l'Anses est saisie pour proposer des critères permettant de définir les substances PE. Une proposition classe les PE en trois catégories : "avérés", "présumés" ou "suspectés". Cette classification pourra être intégrée à la réglementation CLP. On retrouve comme pour la classification CMR des degrés de l'effet délétère en fonction du niveau de preuve ce qui permet de prendre en compte les niveaux d'incertitude.

En novembre 2018, l'Anses lance une évaluation des alternatives non chimiques au glyphosate dont les résultats sont publiés en octobre 2020. Cette étude s'inscrit dans le plan de sortie du glyphosate engagé par le gouvernement. L'usage de cet herbicide est désormais restreint aux situations où le glyphosate ne peut être substitué à court terme. Ces restrictions permettent selon les conclusions de l'Anses de réduire de 80% la dose annuelle maximale autorisée pour la culture viticole et de 60% celles des secteurs arboricoles fruitiers et des grandes cultures.

Le 19 octobre 2021, l'Anses et Santé Publique France lancent PestiRiv, une étude visant à mieux connaître et comprendre l'exposition aux pesticides des personnes vivant près de cultures viticoles. L'étude prend place dans 6 régions différentes sur 3350 personnes et couvrira deux périodes de l'année distinctes par la fréquence de traitement des vignes. Des échantillons biologiques ainsi que des questionnaires seront utilisés. Cette étude a pour objectif d'identifier les sources qui provoquent le plus d'exposition aux pesticides afin de mettre en place des mesures de prévention.

2. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 2

La France est le premier pays à avoir mis en place une réglementation afin d'interdire le Bisphénol A dans les biberons puis dans certains contenants au contact des denrées alimentaires. La France a été la première à adopter une Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE) en 2014, cette stratégie vise à réduire l'exposition de la population aux PE ainsi que l'exposition de l'environnement. La stratégie SNPE fait partie du Plan National de Santé Environnement.

La deuxième Stratégie Nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE2) se déroulant entre 2019 et 2022 et menée par le ministère de la santé et de la transition écologique et solidaire, a pour objectif de réduire l'exposition des populations et notamment celle des populations sensibles à travers trois axes :

- Former et informer : La SNPE2 permettra d'établir une liste de perturbateurs endocriniens et prévoit le lancement d'un site sur les risques liés à l'utilisation de certains produits chimiques. Un renforcement de la formation des professionnels de santé et de la petite enfance sera mise en place pour favoriser la prévention chez les populations les plus vulnérables. De plus, seront également formés les professionnels pouvant être exposés dans le cadre de leur travail à des substances PE.
- Protéger l'environnement et la population : dans une approche « one health » (une seule santé) liant santé humaine, animale et environnementale, la SNPE2 prévoit la collecte d'informations sur l'imprégnation des différents milieux (air intérieur ou

extérieur, eaux, sols et sous-sols) par les perturbateurs endocriniens. Rentre dans cette catégorie, la notion de substitution, c'est-à-dire un remplacement dans les produits perturbateurs endocriniens par des alternatives non chimiques ou des produits chimiques alternatifs plus sûrs. Un guide méthodologique pratique d'évaluation des solutions de substitutions est d'ores et déjà disponible.

- Amélioration des connaissances : avec un renforcement de l'analyse et de la méthodologie d'évaluation des substances. On retrouve dans cet axe le questionnement de la surveillance sanitaire et environnementale ainsi que le développement de l'approche clinique. Sera donc mis en place une surveillance des imprégnations de la population aux PE ainsi qu'une surveillance épidémiologique visant à décrire des phénomènes en lien avéré ou suspecté avec les PE. La mise en parallèle de ces données de surveillance avec des enquêtes sur les mécanismes d'action des PE, permettra d'identifier au maximum, les événements de santé, délétères possiblement en lien avec des perturbateurs endocriniens, et démontrer in fine l'impact sanitaire.

3. L'Agence Régionale de Santé Nouvelle-aquitaine

L'ARS Nouvelle-Aquitaine encadre de nombreuses actions de sensibilisation dans les crèches, les maternités et les autres structures accueillant futures mamans et jeunes enfants. Cet encadrement entre dans la stratégie régionale de prévention et de promotion de la santé environnementale. Cette stratégie a pour objectif de protéger les femmes enceintes et les jeunes enfants d'une exposition à différents dangers dont les substances chimiques perturbatrices endocriniennes. Les actions proposées aboutissent à des changements de pratiques et de produits utilisés par les professionnels de la petite enfance. Des guides pratiques sont à la disposition des sages-femmes, assistantes maternelles et puéricultrices pour les aider à aborder la problématique de santé environnementale (Figure 32 et 33).

On retrouvera par exemple dans ces guides des conseils sur le nettoyage des structures d'accueil de la petite enfance :

- S'assurer du bon fonctionnement de la ventilation et aérer si c'est possible.
- Limiter le nombre de produits pour éviter les interactions dangereuses.
- Faire le tri parmi les produits (recenser les produits utilisés, éliminer les produits obsolètes ou très toxiques).
- Respecter les dosages et les dilutions.
- Nettoyer en l'absence des enfants et en aérant au maximum les lieux (si possible plutôt le soir).

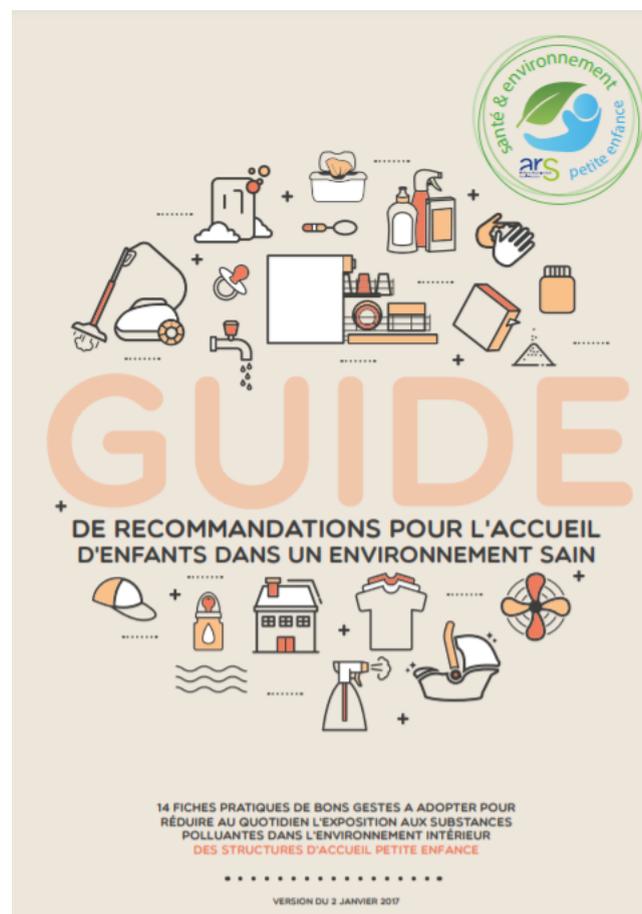


Figure 32 : Guide de recommandations pour les structures d'accueil petite enfance (ARS nouvelle aquitaine)



Figure 33 : Outils de sensibilisation à la santé environnementale à la disposition des sages-femmes (ARS nouvelle aquitaine)

En plus de ces recommandations régionales, des actions locales sont mises en place au niveau des villes et des maternités.

4. Actions locales

La Charte des Villes et Territoires sans Perturbateurs Endocriniens est lancée en octobre 2017 par le Réseau environnement santé, et est constituée de scientifiques, de professionnels de santé, d'associations environnementales et de malades. Cette charte est proposée aux collectivités locales dans le but de développer des bonnes pratiques afin de réduire l'exposition aux PE. Elle se décline aussi dans les établissements de santé, de petite enfance ou scolaires et est aujourd'hui signée par près de 200 villes engagées directement ou

via leur communauté d'agglomération. Son action est concentrée sur les phtalates, PE ubiquitaires, utilisés dans les objets de vie courante.

Le projet Eco maternité permet la formation du personnel de maternité aux problématiques de santé environnementale. Au CHU de Bordeaux, des ateliers Nesting ont été mis en place. Ces ateliers sont un lieu d'échange et d'information sur tout ce qui touche à l'environnement du nouveau-né. Des thématiques telles que l'alimentation, les jouets et vêtements du bébé ou encore les cosmétiques sont abordés. L'objectif est de donner des conseils aux parents pour diminuer l'impact des polluants dès la préparation à la naissance.

Le pharmacien d'officine reste cependant un interlocuteur privilégié pour les futurs parents et peut les conseiller pour réduire un maximum l'exposition aux PE durant et après la grossesse.

B. Conseil en officine par le pharmacien

Comme vu précédemment, l'exposition aux PE est omniprésente et s'opère par une multitude de sources du quotidien, ce qui rend impossible l'élimination totale des facteurs de risques à l'exposition aux PE. Le pharmacien pourra donc conseiller la patiente pour éviter un maximum le contact avec ces substances.

Pour aider les pharmaciens dans leur conseil, des outils sont à la disposition du professionnel. L'ARS a notamment mis en place un guide de santé environnementale (Figure 34 et 35), sous forme de plaquettes claires et simples d'utilisation à l'attention des femmes enceintes pour diminuer l'exposition quotidienne aux produits chimiques.



Figure 34 : Exemple de plaquettes mises à disposition pour les futurs parents (ARS nouvelle aquitaine)

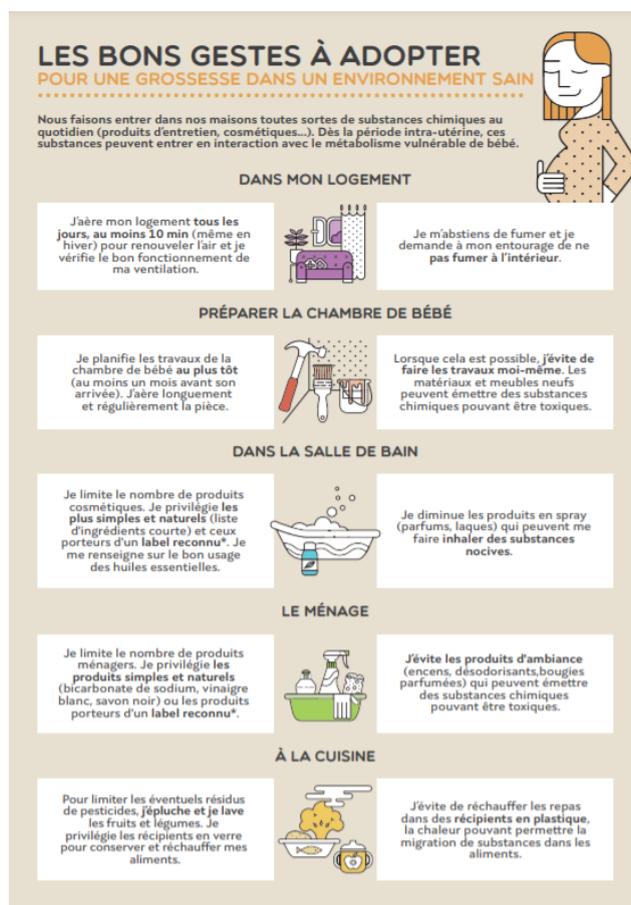


Figure 35 : Plaquette informative à l'attention des futurs parents (ARS nouvelle aquitaine)

De plus, le site internet 1000 premiers jours disponible sur <https://www.1000-premiers-jours.fr/> appuyé par Santé Publique France et le ministère de la santé permet d'identifier les dangers liés à l'environnement pour la femme enceinte et les jeunes enfants du point de vue sanitaire. Il s'intéresse notamment aux facteurs de risques d'exposition aux PE et sensibilise les femmes enceintes par l'intermédiaire d'un guide pratique interactif (Figure 36) reprenant les principales sources d'exposition dans la maison.



Figure 36 : Aperçu du site internet 1000 premiers jours (1000-premiers-jours.fr)

Le conseil du pharmacien peut donc suivre ces lignes directrices.

1. Les conseils pratiques du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine est un interlocuteur de choix pour la femme enceinte et son entourage grâce à son accessibilité et sa proximité. Il représente donc le premier maillon en termes de prévention et doit conseiller au mieux les futurs parents pour limiter un maximum l'exposition aux PE.

1.1. Limiter l'exposition par voie inhalée

L'exposition au PE via l'air reste faible mais des gestes simples peuvent en réduire davantage son impact :

- Aérer l'habitation au minimum 10 minutes tous les jours en éteignant les radiateurs, même par temps froid et même avec un système de ventilation et de préférence le matin en période chaude.
- Aspirer fréquemment pour éliminer les poussières permettant aux PE de s'accumuler dans l'environnement intérieur.
- Arrêter le tabac et éviter de fumer à l'intérieur pour limiter l'exposition à la fumée de cigarette.
- Éviter l'utilisation de bougies d'ambiances parfumées ou de parfums d'ambiances.
- Limiter l'utilisation d'insecticides (anti-moustiques, anti-puces ou acariens) et privilégier les mesures barrières avec le port de vêtements longs ou l'utilisation de moustiquaires.

Une des sources principales de contamination de l'air intérieur est l'utilisation de produits ménagers. Il est donc préférable de limiter le nombre de produits utilisés pour éviter les interactions chimiques et les potentiels effets cocktails.

Dans les activités ménagères, il est important de recommander de porter des gants et d'aérer pendant et après le ménage. Il est préférable d'utiliser des lingettes plutôt qu'un spray. On préférera les produits plus simples comme le vinaigre blanc, le bicarbonate de sodium ou le savon noir ou l'utilisation de microfibre pour nettoyer efficacement sans utiliser de multiples produits.

A défaut, privilégier des labels écologiques (Figure 37) qui sont gages de sûreté en demandant un respect de différentes conditions trouvables sur leur cahier des charges. Ainsi, via des contrôles des certificateurs, la production est garantie conforme aux demandes des labels.

Lire les pictogrammes vus précédemment présents sur les emballages des produits. Porter des gants si utilisation de produit potentiellement dangereux.

j'opte pour un nettoyage "sain"

- je limite le nombre de produits pour éviter des interactions dangereuses et je préfère les produits simples : vinaigre blanc, savon noir, bicarbonate de sodium... de nombreux guides proposent des recettes simples, efficaces et... économiques !
- J'utilise la microfibre pour laver et dépeussier.
- Je privilégie et m'intéresse aux produits labellisés ou bios :

exemples de labels à privilégier :

Retrouvez tous les labels

www.ademe.fr/memo-logos-environnementaux

- Je fais attention aux sigles des produits chimiques et je porte des gants si j'en utilise :

	Bombe explosant (pour les dangers d'explosion ou de réactivité)		Flamme (pour les dangers d'incendie)		Flamme sur un cercle (pour les matières comburantes)
	Bouteille à gaz (pour les gaz sous pression)		Corrosion (peut être corrosif pour les métaux ainsi que la peau ou les yeux)		Tête de mort sur deux tibias (peut être toxique ou mortel après une courte exposition à de petites quantités)
	Danger pour la santé (peut avoir ou est présumé avoir de graves effets sur la santé)		Point d'exclamation (peut entraîner des effets moins sévères sur la santé ou l'environnement)		Environnement* (peut être nocif pour le milieu aquatique)
	Matières infectieuses présentant un danger biologique (pour les organismes ou les toxines susceptibles de causer des maladies chez l'humain ou chez l'animal)				

* Le SGH établit également un groupe de dangers pour l'environnement. Ce groupe et les classes qu'il englobe n'ont pas été adaptés dans le SMEDUT 2015. Cependant, les différents classes liés à l'environnement peuvent figurer sur les étiquettes et les fiches de données de sécurité SDS. Le SMEDUT 2015 permet de fournir des renseignements concernant les dangers pour l'environnement.

VINAIGRE BLANC + EAU

MICROFIBRE

Figure 37 : Exemple de plaquette explicative disponible dans le guide santé environnement

Quels sont les labels à privilégier et pourquoi ?



Figure 38 : Logo EcoCert

Ecocert est un label Français qui permet la certification de produits d'entretien d'origine naturelle ou biologique. Son cahier des charges garantit des procédés de production et de

transformation respectueux de l'environnement, une utilisation d'ingrédients d'origine naturelle ou biologiques et une interdiction de la plupart des ingrédients pétrochimiques potentiellement perturbateurs endocriniens.



Figure 39 : Logo Ecolabel et NF environnement

Ecolabel Européen (EE) est un label utilisable dans tous les pays de l'union européenne. L'EE ne peut pas être accordé “aux produits qui contiennent des substances ou des préparations ou mélanges classés comme toxiques, dangereux pour l'environnement, cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) ni aux produits contenant des substances extrêmement préoccupantes telles que définies à l'article 57 du règlement REACH.” Cet article comprend les substances persistantes et bioaccumulables ainsi que les substances perturbant le système endocrinien.

NF Environnement est un écolabel ayant pour objectif d'attester la conformité de produits aux normes définies dans des cahiers des charges qui portent sur la qualité d'usage et l'impact environnemental des produits.



Figure 40 : Logo Nordic Ecolabel

Basé à Stockholm ce label agit sur une multitude de catégories de produits dont des produits de nettoyage, lessive, peintures... En plus d'une éthique écologique, aucune utilisation de substances classées CMR et de diverses substances problématiques telles que les perturbateurs endocriniens.

Il n'est par ailleurs pas conseillé de faire des travaux et de meubler la chambre du bébé dans les deux mois précédant la naissance afin d'éviter les émissions de produits PE provenant des matériaux et meubles neufs. Il est préconisé d'aérer pendant les travaux et les semaines suivantes.

Il peut être conseillé à la femme enceinte de se faire remplacer en cas de travaux impliquant des substances à risque comme des peintures ou des vernis. Sinon, limiter l'usage de produits au strict nécessaire et utiliser des produits encadrés par les labels précédemment cités. Porter des équipements de protection adéquats tels que des gants, des masques et des lunettes pour éviter un maximum la contamination.

Laisser les meubles neufs à l'extérieur des pièces à vivre pour permettre la diffusion dans l'air de produits préoccupants comme le formaldéhyde, et privilégier les meubles en bois brut plutôt qu'en aggloméré (retardateurs de flamme polybromés, formaldéhyde).

Éviter l'utilisation d'insecticides comme les bombes anti-insectes ou les produits anti-puces pour animaux domestiques, les prises anti-moustiques. Il faut privilégier des solutions naturelles comme une plante répulsive (citronnelle), les boules de cèdre (mites) et la Terre de diatomée (puces).

Il est également conseillé de ne pas utiliser de désodorisants d'intérieur (bougie parfumée, diffuseur électrique, encens...).

1.2. Limiter la contamination par ingestion

L'ingestion représente la voie principale de contamination aux PE chez la femme enceinte. Le conseil du pharmacien à ce sujet est donc primordial. De nombreux PE sont présents dans notre alimentation comme dans le soja qui en contient naturellement mais surtout du fait des

additifs alimentaires et des résidus de pesticides. Pour limiter les pesticides, il faut notamment privilégier le Bio. Il va falloir également faire attention aux contenants alimentaires en plastique, aux revêtements des boîtes de conserve ou les poêles anti-adhésives. `

Différents conseils peuvent donc être apportés :

- Privilégier des produits Bio certifiés par des labels spécifiques comme par exemple le label Ecocert ou Agriculture Biologique (AB)



Figure 41 : Logo Agriculture Biologique

Le label AB est encadré par le gouvernement de l'agriculture et de l'alimentation. Il s'étend à plusieurs types de produits dont des produits agricoles vivants ou non transformés et produits agricoles transformés destinés à l'alimentation humaine et animale.

- Laver systématiquement ses fruits et légumes et les éplucher pour éliminer les résidus de pesticides retrouvés en grande quantité dans l'organisme des femmes enceintes.
- Privilégier le fait-maison pour éviter les additifs. Éviter les produits ultra-transformés.
- Acheter des produits frais pour éviter les conservateurs.
- Réduire la quantité de céréales complètes chargées en pesticides car elles « conservent leur peau ».
- Attention aux gommes à mâcher (hydroxyanisole butylé BHA et butylhydroxytoluène(BHT)).
- Varier son alimentation afin de ne pas avoir une exposition répétée aux mêmes substances PE.

- Trier ces vieux contenants pouvant être composés de bisphénol A et préférer les contenants en verre, surtout lors du chauffage d'aliments pour éviter la migration de produits nocifs tels que le bisphénol ou les phtalates dans l'alimentation.
- Éviter de conserver les aliments à l'aide de films plastiques. Les plastifiants peuvent également migrer dans l'alimentation par ce biais.
- Éviter la consommation de poissons en fin de chaîne qui peuvent accumuler des toxiques environnementaux comme les PCB ou les métaux (saumon, hareng, sardine, maquereau, truite...). Alternier entre poissons gras et poissons maigres. Limiter la consommation de poissons gras une fois par semaine.
- Ne pas consommer de poissons gros prédateurs (requin, espadon, lamproie...).
- Limiter la consommation de poissons d'eau douce une fois tous les 2 mois.
- Éviter la consommation de produits de phytoestrogènes comme le soja.
- Diminuer la consommation de produits riches en matières grasses comme les produits laitiers ou les viandes grasses (PCB, dioxine dans les graisses animales).
- Éviter les emballages en plastique notés 1, 3 et 7 (figure 42), éviter les boîtes de conserve.
- Privilégier pour la conservation des aliments ou pour cuisiner : le verre, l'inox, le bois et le papier de cuisson écologique Attention aux revêtements anti-adhésifs (Téflon).



Figure 42 : Identification de la catégorie de bouteilles plastiques (96)

En 2019, l'Anses a proposé des repères alimentaires pour les populations spécifiques telles que les femmes enceintes et les jeunes enfants (97). Dans cet avis, l'Anses met en avant des catégories d'aliments présentant des bénéfices pour la santé de la mère et de l'enfant pendant la grossesse ou l'allaitement : produits laitiers, fruits et légumes et poissons. Consommer ces aliments permet de couvrir les besoins en certains nutriments indispensables tels que le fer, l'iode, la vitamine B9 ou l'acide folique, et, uniquement pour les femmes allaitantes, les vitamines A et C.

L'Anses recommande aux femmes en âge de procréer une alimentation équilibrée sans attendre d'être enceintes afin d'assurer dès la conception les besoins du fœtus et de la mère.

Chez les enfants à partir de 4 ans, l'Anses alerte sur les apports excessifs en sucre en particulier chez les plus petits. Les aliments mis en cause sont : les boissons sucrées et les pâtisseries données au moment du goûter. En effet, ces aliments sont riches en sucre et présentent un faible apport nutritionnel. Il convient de les remplacer par d'autres aliments tels que les produits laitiers sans sucre ou d'autres aliments riches en calcium ainsi que des fruits frais et des fruits à coque. L'Anses met également en lumière la nécessité de réduire les « sucres ajoutés » présents dans de nombreux produits transformés et souligne l'intérêt des préparations « faites maison ».

Enfin de 0 à 3 ans, d'importants changements dans l'alimentation se produisent avec une diversification progressive à partir du 4ème mois. Cette période est décisive aussi bien en termes de croissance du nouveau né mais aussi par l'acquisition d'habitudes alimentaires qui peuvent perdurer jusqu'à l'âge adulte. La période comprise entre 5 et 18-24 mois représente donc une fenêtre favorable pour faire découvrir à l'enfant un maximum d'aliments. Ainsi, l'Anses a identifié des pratiques de diversification alimentaire favorisant une alimentation saine :

- L'exposition répétée des enfants aux aliments initialement refusés pour permettre leur acceptation.
- L'offre d'une grande variété d'aliments à l'enfant.
- L'introduction d'aliments non lisses à partir de 8 mois et pas après 10 mois, en faisant varier les textures proposées.

- L'identification et le respect des signaux de faim et de rassasiement de l'enfant, quel que soit son âge.
- L'absence d'introduction précoce d'aliments riches en sucres, de type confiseries, boissons sucrées ou gâteaux.

1.3. Limiter la contamination par voie cutanée

La contamination cutanée passe par l'utilisation quotidienne de produits dermo cosmétiques contenant des produits perturbateurs endocriniens. On retrouve parmi ces produits les phtalates utilisés comme plastifiant au niveau des flacons ou comme fixateur dans des colles, des vernis à ongles ou des laques, les parabènes, des filtres UV comme l'octyl methoxycinnamate, le triclosan ou le butylated hydroxyanisole (BHA). Ainsi, certaines recommandations permettent d'en limiter l'exposition :

- Préférer des produits aux compositions les plus simples et courtes possibles sans utiliser de parfum ou possédant peu de conservateurs.
- Privilégier les produits bio et les produits avec rinçage.
- Limiter l'utilisation de maquillage pendant la grossesse et l'allaitement.
- Pulvériser son parfum préférentiellement sur ces vêtements.
- Privilégier les protections solaires utilisant des filtres solaires minéraux et si possible sans nanoparticules.

Des applications sont également à la disposition des consommateurs pour les aider à s'orienter vers le cosmétique le moins dangereux en termes de composition. On retrouve par exemple l'application CLEAN BEAUTY dirigée par un docteur en pharmacie spécialiste, qui permet d'identifier les composés dangereux tels que les PE par l'intermédiaire d'une photo de la liste des ingrédients. Que Choisir propose quant à lui, des fiches de molécules toxiques à éviter dans les cosmétiques (figure 43) recensant ainsi la plupart des produits PE à éviter.

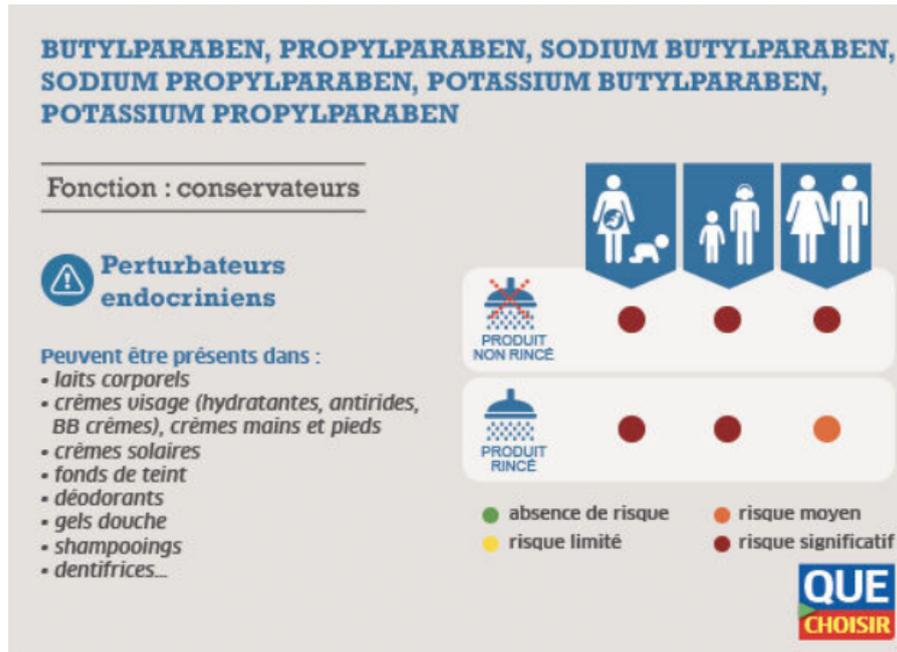


Figure 43 : exemple de fiche proposée par QUE choisir (quechoisir.fr)

Le pharmacien tient donc une place primordiale pour la dispensation de conseils aux futurs parents afin de les aider au mieux à diminuer leur exposition aux perturbateurs endocriniens.

2. Orienter vers les professionnels de santé

Le pharmacien peut inviter les patients à discuter de ces problématiques avec une sage-femme notamment lors des consultations pré-conceptionnelles, des séances de préparation à la naissance ou lors des diverses consultations qui auront lieu au cours de la grossesse.

Le CHU de Bordeaux propose sur inscription, un programme d'information, de prévention et de sensibilisation en ligne pour les patientes ayant des difficultés à accéder aux soins. Des vidéos courtes conçues et validées par des professionnels de santé sont ainsi proposées. Des thèmes en lien avec la naissance et la périnatalité sont explorés dont l'environnement et l'exposition aux toxiques. Ces vidéos sont disponibles en cinq langues avec le français, l'anglais, l'arabe, le turc et la langue des signes.

Conclusion

Devant l'augmentation des pathologies métaboliques et la diminution de la fertilité, des stratégies en faveur de la recherche et de la prévention face aux risques chimiques liés aux perturbateurs endocriniens sont déployées au niveau national par les autorités sanitaires. Cependant, le défi scientifique que représentent les PE est loin d'être résolu.

L'identification et l'analyse du mécanisme d'action des PE restent aujourd'hui difficiles en raison de plusieurs notions. Tout d'abord, l'absence de protocoles normalisés d'évaluation quantitative et qualitative des risques dus à ces produits. L'étude des perturbateurs endocriniens fait intervenir plusieurs disciplines dont la toxicologie et l'endocrinologie.

Comme vu précédemment, la relation dose-effet sur l'organisme des PE est non monotone et déroge ainsi aux règles de toxicologie classiques. L'effet des PE peut donc être important à dose infime, ainsi la relation de causalité entre exposition et conséquence est difficile à établir. Lagarde F *et al* propose une méthode d'évaluation qualitative de la relation dose-réponse non monotone des PE en développant des critères spécifiques (21). Il en ressort un arbre décisionnel pouvant être utilisé comme un outil pour standardiser l'analyse des relations non monotones des PE. Cet arbre fonctionne par étapes qui sont l'évaluation de la qualité de l'étude en utilisant des critères définis, le nombre de doses testées, la disponibilité de données adéquates pour une évaluation statistique spécifique, la procédure d'analyse des critères et la plausibilité biologique. Une mise à jour des procédures d'évaluation pourrait donc être nécessaire afin d'appréhender au mieux les substances PE et leurs effets dans le but d'une identification et d'une réglementation harmonisée de ces dernières.

Les travaux utilisés au cours de cette thèse et notamment les cohortes d'expositions, ne renseignent que sur des taux de produits détectables et significativement présents dans l'organisme. Or au vu de cette notion de relation non monotone un biais de détection peut donc apparaître en omettant des concentrations infimes de PE pouvant tout de même induire un effet. Cette notion remet également en question le concept de NOAEL avec un seuil de toxicité, s'appuyant sur des relations dose-effet linéaires pas vraiment adaptées aux PE. Par

ailleurs, les PE agissent en synergie ce qui représente une limite dans l'évaluation et la réglementation de ceux-ci.

L'exposition aux PE est d'autre part chronique et multiple ce qui représente une réelle difficulté d'analyse pour la santé environnementale. En effet les voies et sources d'exposition étant aussi nombreuses que les substances contaminantes, il paraît compliqué d'analyser les effets synergiques de ces différentes substances. Pourtant, l'effet cocktail semble être un principe important du mécanisme d'action des PE. Les études utilisées lors de ce travail ne s'attardent que sur un seul PE et ne tiennent donc pas compte de cet effet cocktail. Cet effet cocktail est d'autant plus difficile à analyser car il dépend de l'exposition et du mode de vie individuel de chaque sujet (exposition alimentaire, respiratoire, cosmétique, professionnelle...) ainsi qu'à son environnement.

La toxicologie classique ne peut donc pas suffire à définir et réglementer ces substances agissant à dose infime, en synergie avec d'autres PE sur une multitude de cibles, rendant ainsi l'analyse scientifique très difficile. Les effets peuvent être latents ou opérer sur les générations suivantes si l'exposition a lieu au moment de grande vulnérabilité.

La grossesse représente donc une fenêtre de vulnérabilité pour la mère et le développement de l'enfant. En effet, le développement *in utero* est dépendant de multiples facteurs cellulaires et moléculaires qui ne sont pour le moment pas tout à fait élucidés. L'organogenèse est un phénomène complexe pouvant être perturbé par des polluants extérieurs passant la barrière placentaire. L'étude de cohorte nous informe sur l'imprégnation des femmes enceintes aux substances chimiques. Ainsi, il semblerait que les femmes enceintes soient exposées à de nombreux polluants dont des PE avec notamment le bisphénol A, les phtalates, les composés perfluorés et polybromés ainsi que les pesticides. Cette exposition se fait par l'intermédiaire de produits d'usage quotidien tels que les cosmétiques, l'alimentation, les produits d'entretien et de bricolage. Une corrélation peut ensuite être faite avec différents impacts sanitaires retrouvés suite à une exposition durant la grossesse à ces PE. Ces impacts sont principalement des pathologies dont l'origine peut être hormonale et dont l'incidence a augmenté ces dernières années. On retrouve plusieurs catégories d'impacts sanitaires identifiés par le biais d'une revue de littérature ainsi que les substances incriminées:

- Anomalies de l'appareil reproducteur féminin : BPA
- Puberté précoce : pesticides organochlorés
- Anomalies de l'appareil reproducteur masculin : phtalates, BPA et pesticides
- Anomalies des marqueurs de périnatalité : BPA, phtalates, composés polybromés et perfluorés
- Troubles du neurodéveloppement : pesticides organophosphorés, BPA et phtalates
- Apparition d'obésité : phtalates
- Cancers hormonodépendants : phtalates, composés perfluorés, pesticides

Cependant il est encore difficile d'incriminer les PE comme unique agent pathogène de par la complexité que représente leur mécanisme d'action et les difficultés épidémiologiques rencontrées pour analyser globalement l'impact des ces derniers sur la santé humaine. Devant ces incertitudes, le principe de précaution reste la meilleure option pour une femme enceinte et son enfant.

Les perturbateurs endocriniens font donc l'objet de nombreuses stratégies nationales en termes de recherche et de prévention. Ces stratégies sont menées par des instances de santé qui, en parallèle, mettent en place des outils de prévention accessibles pour les parents mais aussi les professionnels de santé tels que les pharmaciens d'officine. Le conseil du pharmacien permet la sensibilisation des futurs parents à ce sujet ainsi que la mise en place de moyens de prévention simples, à appliquer au quotidien pour réduire un maximum l'exposition aux PE.

Bibliographie

1. Lejeune C. Summary. *Devenir*. 2001;13(4):77-94.
2. Hennen G. *Endocrinologie*. De Boeck Supérieur; 2001. 526 p.
3. Dubest C, Pugeat M. Gonadotrophines hypophysaires : physiologie et exploration fonctionnelle. *EMC - Endocrinol*. 1 déc 2005;2(4):231-40.
4. Beck-Peccoz P, Bonomi M, Persani L. Hormone thyroïdienne. *EMC - Endocrinol*. 1 sept 2005;2(3):140-7.
5. Magnan C, Ktorza A. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC - Endocrinol*. 1 déc 2005;2(4):241-64.
6. Abiven G, Raffin-Sanson M-L, Bertherat J. Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action. Généralités et synthèse des hormones polypeptidiques. *EMC - Endocrinol*. 1 avr 2004;1(2):81-92.
7. Warembourg C. Perturbation endocrinienne pendant la grossesse et anomalies précoces du système reproducteur : analyses à partir de cohortes mère-enfant. Rennes 1; 2016.
8. Ducornet B, Abiven G, Raffin-Sanson M-L. Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. *EMC - Endocrinol*. 1 déc 2005;2(4):209-30.
9. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine Regulation of Human Fetal Growth: The Role of the Mother, Placenta, and Fetus. *Endocr Rev*. 1 avr 2006;27(2):141-69.
10. Tachdjian G, Brisset S, Courtot A-M, Schoëvaert D, Tosca L, éditeurs. Chapitre 1 - Développement embryonnaire humain. In: *Embryologie et Histologie Humaines*. Paris: Elsevier Masson; 2016. p. 1-18.
11. Placental Toxicity of Organophosphate and Carbamate Pesticides. *Toxicol Organophosphate Carbamate Compd*. 1 janv 2006;463-79.
12. Corbel T. Mécanismes toxicocinétiques impliqués dans l'exposition foetale au Bisphénol A. Toulouse, INSA; 2013.
13. Hotchkiss AK, Rider CV, Blystone CR, Wilson VS, Hartig PC, Ankley GT, et al. Fifteen Years after "Wingspread"—Environmental Endocrine Disrupters and Human and Wildlife Health: Where We are Today and Where We Need to Go. *Toxicol Sci*. oct 2008;105(2):235-59.
14. 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. Geneva: WHO : UNEP; 2013

15. Application du règlement CLP pour l'étiquetage des produits - Actualité - INRS [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur:
<https://www.inrs.fr/actualites/application-reglement-CLP-etiquetage-produits.html>
16. Section 2 : Définitions et principes de classement (Articles R4411-3 à R4411-6) - Légifrance [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000025739741/2012-04-22/>
17. Comprendre REACH - ECHA [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur:
<https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach>
18. Perturbateurs endocriniens - ECHA [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur:
<https://echa.europa.eu/fr/hot-topics/endocrine-disruptors>
19. Darde T. Identification et classification de composés reprotoxiques par des approches de toxicogénomique prédictive. Rennes 1; 2017
20. Klier SA, Goodwin B, Willson TM. The Nuclear Pregnane X Receptor: A Key Regulator of Xenobiotic Metabolism. *Endocr Rev.* 1 oct 2002;23(5):687-702.
21. Lagarde F, Beausoleil C, Belcher SM, Belzunces LP, Emond C, Guerbet M, et al. Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. *Environ Health.* 11 févr 2015;14(1):13.
22. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, 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. Do RP, Stahlhut RW, Ponzi D, vom Saal FS, Taylor JA. Non-monotonic dose effects of in utero exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on testicular and serum testosterone and anogenital distance in male mouse fetuses. *Reprod Toxicol.* 1 déc 2012;34(4):614-21.
24. URPS ml PACCA. Guide à l'usage des médecins libéraux - Dossier scientifique et pratique. 2018.
25. Gaudriault P, Mazaud -Guittot Séverine, Lavou é V, Coiffec I, Lesn é L, Dejuq -Rainsford Nathalie, et al. Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants. *Environ Health Perspect.* 125(8):087004.
26. Yuan B, Wu W, Chen M, Gu H, Tang Q, Guo D, et al. From the Cover: Metabolomics Reveals a Role of Betaine in Prenatal DBP Exposure-Induced Epigenetic Transgenerational Failure of Spermatogenesis in Rats. *Toxicol Sci.* 1 août 2017;158(2):356-66.
27. Béranger R. L'impact de l'environnement sur la grossesse et le développement : données de la littérature. *Rev Sage-Femme.* 1 sept 2017;16(4):238-42.

28. Heindel JJ, Balbus J, Birnbaum L, Brune-Drisse MN, Grandjean P, Gray K, et al. Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences. *Endocrinology*. 1 oct 2015;156(10):3416-21.
29. Blanc B. Historique. In: Blanc B, Bretelle F, Agostini A, éditeurs. *Le Distilbène® trente ans après*. Paris: Springer; 2007. p. 1-4.
30. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Qualité de l'air : Sources de pollution et effets sur la santé [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/air-exterieur/qualite-de-l-air-exterieur-10984/article/qualite-de-l-air-sources-de-pollution-et-effets-sur-la-sante>
31. Teysseire R. Pollution intérieure : risques sanitaires pour les femmes enceintes et les jeunes enfants. *ARS Nouvelle Aquitaine*; 2016 déc p. 282.
32. Anses. L'étude de l'alimentation totale française 2. Anses; 2011 juin. Report No.: 2006-SA-0361.
33. SPF. Imprégnation de la population française par les phtalates : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.
34. Casas S. Modélisation de la bioaccumulation de métaux traces (Hg, Cd, Pb, Cu et Zn) chez la moule, *Mytilus galloprovincialis*, en milieu méditerranéen. :364.
35. Brazey C. L'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse. [Ambroise paré]: Faculté d'Ingénierie et de Management de la Santé; 2018.
36. Berta-Vanrullen I, Saul C, Thomann C. Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation - Recommandations. mars 2005;440.
37. Laborie S. Exposition humaine aux perturbateurs endocriniens par inhalation : caractérisation de la contamination de l'air intérieur par analyses chimiques et biologiques in vitro. Paris, EPHE; 2015
38. Kang J-H, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology*. 21 sept 2006;226(2):79-89.
39. Acide perfluorooctanesulfonique et ses sels (PFOS et ses sels) (FT 298). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_298
40. Directive 91/414/CEE du Conseil, du 15 juillet 1991, concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.
41. Thabet H, Brahmi N, Kouraïchi N, Elghord H, Amamou M. Intoxications par les pesticides

- organophosphorés : nouveaux concepts. *Réanimation*. 1 oct 2009;18(7):633-9.
42. Young J, Gougeon A, Schaison G. Le cycle ovarien : Endocrinologie de la reproduction. *MS Médecine Sci Rev Pap* ISSN 0767-0974 1999 Vol 15 N° 2 P183-90. 1999
 43. Physiologie de l'appareil reproducteur féminin - Cours soignants [Internet]. EspaceSoignant.com. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.espacesoignant.com/soignant/anatomie-physiologie/physiologie-de-l-appareil-reproducteur-feminin>
 44. Idelman S, Verdetti J. CHAPITRE 14 FÉCONDATION - GESTATION - LACTATION. In: *Endocrinologie et communications cellulaires*. EDP Sciences; 2021 [. p. 453-78.
 45. Lepercq J, Boileau P. Physiologie de la croissance fœtale. *EMC - Gynécologie-Obstétrique*. 1 août 2005;2(3):199-208.
 46. Tachdjian G, Brisset S, Courtot A-M, Schoëvaërt D, Tosca L, éditeurs. Chapitre 7 - Système neurosensoriel. In: *Embryologie et Histologie Humaines*. Paris: Elsevier Masson; 2016. p. 143-93.
 47. Brucker-Davis F, Ducot B, Wagner-Mahler K, Tommasi C, Ferrari P, Pacini P, et al. Polluants environnementaux dans le lait maternel et cryptorchidie. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 sept 2008;36(9):840-7.
 48. Brauner R, Dezegher F. Croissance et maturation fœtales. *médecine/sciences*. 1993;9(3):271.
 49. Ohara N, Tsujino T, Maruo T. The Role of Thyroid Hormone in Trophoblast Function, Early Pregnancy Maintenance, and Fetal Neurodevelopment. *J Obstet Gynaecol Can*. 1 nov 2004;26(11):982-90.
 50. Wémeau J-L, Vaast P. Chapitre 19 - Thyroïde, fonction gonadique et grossesse. In: Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, éditeurs. *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique (Deuxième Édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2019. p. 237-53.
 51. Cohorte Elfe [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/cohorte-elfe>
 52. Chevrier C. LA COHORTE PÉLAGIE : UN SUIVI DE MERES ET D'ENFANTS EN BRETAGNE DEPUIS 2002. *Air Pur*. 2010;(79):6.
 53. Rouillon S, Dupuis A, Albouy-Llaty M, Lelong J, Binson G, Migeot V, et al. Exposition aux parabènes pendant la grossesse : dosage dans les urines de femmes enceintes de la cohorte française EDDS. *Toxicol Anal Clin*. 1 juin 2018;30(2, Supplement):S42.
 54. Lyon-Caen S, Siroux V, Lepeule J, Lorimier P, Hainaut P, Mossuz P, et al. Deciphering the Impact of Early-Life Exposures to Highly Variable Environmental Factors on Foetal and Child

Health: Design of SEPAGES Couple-Child Cohort. *Int J Environ Res Public Health*. janv 2019;16(20):3888.

55. Dereumeaux C, Saoudi A, Oleko A, Pecheux M, Vandentorren S, Fillol C, et al. Surveillance biologique de l'exposition des femmes enceintes françaises aux polluants de l'environnement : résultats du volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe. *Toxicol Anal Clin*. 1 déc 2017;29(4):496-516.
56. Rolland M, Lyon-Caen S, Sakhi AK, Pin I, Sabaredzovic A, Thomsen C, et al. Exposure to phenols during pregnancy and the first year of life in a new type of couple-child cohort relying on repeated urine biospecimens. *Environ Int*. 1 juin 2020;139:105678.
57. Sch önfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul M, Chahoud I. Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environ Health Perspect*. 1 nov 2002;110(11):A703-7.
58. Canivenc-Lavier M-C. Bisphenol A et phtalates : effets biologiques et fenêtres d'exposition à risque. *Percentile*. 2011;16(1):17-20.
59. Saillenfait A-M, Laudet-Hesbert A. Phtalates. *EMC - Toxicol-Pathol*. 1 févr 2005;2(1):1-13.
60. Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA, Burdock GA. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol*. 1 oct 2002;40(10):1335-73.
61. Towers CV, Terry PD, Lewis D, Howard B, Chambers W, Armistead C, et al. Transplacental passage of antimicrobial paraben preservatives. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. nov 2015;25(6):604-7.
62. SPF. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL). Pesticides [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/exposition-de-la-population-francaise-aux-substances-chimiques-de-l-environnement.-tome-2-polychlorobiphenyyles-pcb-ndl.-pesticides>
63. Testud F, Grillet J-P. Insecticides organophosphorés, carbamates, pyrèthrinoïdes de synthèse et divers. *EMC - Pathol Prof Environ*. 1 janv 2007;2:1-24.
64. Rahman F, Langford KH, Scrimshaw MD, Lester JN. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants. *Sci Total Environ*. 25 juill 2001;275(1):1-17.
65. Chen Z-J, Liu H-Y, Cheng Z, Man Y-B, Zhang K-S, Wei W, et al. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in human samples of mother–newborn pairs in South China and their placental transfer characteristics. *Environ Int*. 1 déc 2014;73:77-84.
66. SPF. Imprégnation de la population française par les composés perfluorés : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.

67. Mendoza-Rodríguez CA, García-Guzmán M, Baranda-Avila N, Morimoto S, Perrot-Appianat M, Cerbón M. Administration of bisphenol A to dams during perinatal period modifies molecular and morphological reproductive parameters of the offspring. *Reprod Toxicol*. 1 févr 2011;31(2):177-83.
68. Signorile PG, Spugnini EP, Mita L, Mellone P, D'Avino A, Bianco M, et al. Pre-natal exposure of mice to bisphenol A elicits an endometriosis-like phenotype in female offspring. *Gen Comp Endocrinol*. 15 sept 2010;168(3):318-25.
69. Akgül S, Sur Ü, Düzçeker Y, Balcı A, Kızılkınan MP, Kanbur N, et al. Bisphenol A and phthalate levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2 déc 2019;35(12):1084-7.
70. Lebrethon MC, Bourguignon JP. Aspects récents des mécanismes neuroendocriniens de la puberté. *Arch Pédiatrie*. mai 2002;9:226-8.
71. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod*. 1 mai 2001;16(5):1020-6.
72. Chen Zee E, Cornet P, Lazimi G, Rondet C, Lochard M, Magnier AM, et al. Effets des perturbateurs endocriniens sur les marqueurs de la périnatalité. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 oct 2013;41(10):601-10.
73. Miao M, Yuan W, Zhu G, He X, Li D-K. In utero exposure to bisphenol-A and its effect on birth weight of offspring. *Reprod Toxicol*. 1 juill 2011;32(1):64-8.
74. Zhang Y, Lin L, Cao Y, Chen B, Zheng L, Ge R-S. Phthalate Levels and Low Birth Weight: A Nested Case-Control Study of Chinese Newborns. *J Pediatr*. 1 oct 2009;155(4):500-4.
75. Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, Lamadrid -Figueroa Hector, Calafat AM, Ettinger AS, et al. Urinary Phthalate Metabolites in Relation to Preterm Birth in Mexico City. *Environ Health Perspect*. 1 oct 2009;117(10):1587-92.
76. Harley KG, Chevrier J, Schall RA, Sjödin A, Bradman A, Eskenazi B. Association of Prenatal Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers and Infant Birth Weight. *Am J Epidemiol*. 15 oct 2011;174(8):885-92.
77. Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, et al. Correlations between Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals and Reduced Fetal Growth. *Environ Health Perspect*. 1 avr 2009;117(4):660-7.
78. Skakkebak NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Hum Reprod*. 1 mai 2001;16(5):972-8.

79. Foster PMD, Cattley RC, Mylchreest E. Effects of di-n-butyl phthalate (DBP) on male reproductive development in the rat: implications for human risk assessment. *Food Chem Toxicol.* 1 avr 2000;38:S97-9.
80. 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.
81. Parent A, Bourguignon JP. Effets des perturbateurs endocriniens au cours du développement : interactions précoces et délais variables de manifestation. Service de Pédiatrie, CHU Liège;
82. Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm K-W, et al. Persistent Pesticides in Human Breast Milk and Cryptorchidism. *Environ Health Perspect.* 1 juill 2006;114(7):1133-8.
83. Chatonnet F, Fauquier T, Picou F, Guyot R, Flamant F. Hormone thyroïdienne et développement du cervelet : effets directs ou indirects ? *Ann Endocrinol.* 2011;72(2):99-102.
84. Juricek L, Coumoul X. Alimentation, pesticides et pathologies neurologiques. *Cah Nutr Diététique.* 1 avr 2014;49(2):74-80.
85. Rauh VA, Perera FP, Horton MK, Whyatt RM, Bansal R, Hao X, et al. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proc Natl Acad Sci.* 15 mai 2012;109(20):7871-6.
86. Philippat C, Nakiwala D, Calafat AM, Botton J, De AM, Heude B, et al. Prenatal Exposure to Nonpersistent Endocrine Disruptors and Behavior in Boys at 3 and 5 Years. *Environ Health Perspect.* 125(9):097014.
87. Grimaldi P. Contrôle de l'expression des gènes de différenciation adipocytaire : cycle cellulaire et hormones. *Reprod Nutr Dev.* 1990;(30):281-95.
88. Hao C, Cheng X, Xia H, Ma X. The endocrine disruptor mono-(2-ethylhexyl)phthalate promotes adipocyte differentiation and induces obesity in mice. *Biosci Rep.* 1 déc 2012;32(6):619-29.
89. Shin Hye Kim, Mi Jung Park. Exposition aux phtalates et obésité infantile. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19(2):69-75.
90. Fournier A, Hill C, Clavel-Chapelon F. Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein. *Bull Cancer (Paris).* 1 oct 2003;90.
91. López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Needham LL, et al. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environ Health Perspect.* avr 2010;118(4):539-44.

92. Bonefeld-Jorgensen EC, Long M, Bossi R, Ayotte P, Asmund G, Krüger T, et al. Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in greenlandic inuit: A case control study. *Environ Health*. 6 oct 2011;10(1):88.
93. Multigner L, Ndong J-R, Oliva A, Blanchet P. Polluants environnementaux et cancer de la prostate : données épidémiologiques. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 sept 2008;36(9):848-56.
94. Perturbateurs endocriniens. Sources d'exposition - Risques - INRS [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/sources-exposition.html>
95. L'Anses publie ses recommandations en vue de réduire l'exposition à cinq substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/lanses-publie-ses-recommandations-en-vue-de-r%C3%A9duire-l-exposition-%C3%A0-cinq-substances>
96. Europe SF. Bouteilles plastique : quelles alternatives pour réduire notre consommation ? | Surfrider Foundation Europe [Internet]. <https://surfrider.eu>. [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: <https://surfrider.eu/sinformer/blog/bouteilles-plastique-queelles-alternatives-reduire-notre-conso-mmation-121539675913.html>
97. Anses. Repères alimentaires pour les populations spécifiques. 2019.

Les perturbateurs endocriniens représentent une catégorie de polluants émergents, interférant avec le système hormonal. Face aux multiples sources de contamination, l'enjeu est de pouvoir comprendre le rôle joué par ces substances dans le développement de certaines pathologies, via une exposition foetale due à l'exposition de la mère durant la grossesse. L'étude de cohortes permet de quantifier cette exposition des femmes enceintes et de relier de potentiels impacts sanitaires. L'évaluation de leurs effets sur la santé représente ainsi un défi scientifique et un enjeu important en matière de santé publique. Le pharmacien d'officine tient donc une place primordiale dans la prévention de cette exposition maternelle par l'intermédiaire de conseils applicables dans le quotidien des futurs parents.

Exposure of pregnant women to endocrine disruptors, health consequences and the role of the dispensary pharmacist

Exposure of pregnant women to endocrine disruptors, health consequences and the role of the dispensary pharmacist
Endocrine disruptors represent a category of emerging pollutants that interfere with the hormonal system. Faced with the multiple sources of contamination, the challenge is to be able to understand the role played by these substances in the development of certain pathologies, via fetal exposure due to exposure of the mother during pregnancy. The cohort study makes it possible to quantify this exposure of pregnant women and to link potential health impacts. Evaluating their effects on health thus represents a scientific challenge and a major public health issue. The dispensary pharmacist therefore plays a key role in preventing this maternal exposure through advice that can be applied in the daily life of future parents.

Mots clés :

Perturbateurs endocriniens

Grossesse

Pharmacien d'officine

Conseils

Toxicologie

Epidémiologie