



**HAL**  
open science

# Perturbateurs endocriniens et alimentation moderne. Approche d'une origine environnementale de l'épidémie de maladies chroniques émergentes

Florian Bonnafoux

► **To cite this version:**

Florian Bonnafoux. Perturbateurs endocriniens et alimentation moderne. Approche d'une origine environnementale de l'épidémie de maladies chroniques émergentes. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03982973

**HAL Id: dumas-03982973**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03982973v1>**

Submitted on 21 Feb 2023

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques



# PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET ALIMENTATION MODERNE

*Approche d'une origine environnementale de l'épidémie de maladies chroniques émergentes*

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier  
en vue d'obtenir  
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

*Florian BONNAFOUX.*

soutenue le 29 septembre 2022

Président : Mme **BELLETT Virginie**

fonction Maître de Conférences HDR

Directeur de thèse : Mme **ESCANDE Aurélie**

fonction Maître de Conférences

Assesseurs : Mme **BOUTY-BESSOLES Vanessa**

fonction Docteur en Pharmacie

Mr **MONZIOLS Guillaume**

fonction Docteur en Pharmacie,  
Maître de Conférences



# Avant-propos

*Je tiens personnellement à remercier ceux qui m'ont soutenu durant ce projet, ils sont également ceux qui me soutiennent quotidiennement et professionnellement. Les collègues qui deviennent les amis, les amis qui deviennent la famille : merci pour tout. Une pensée à Martine, Josette, Louloutre, Ludo, Manoune, Isa, Vanoush ainsi que le grand chef ! Des titulaires pareils, ça ne se trouve pas ailleurs...*

*Une pensée spéciale à Moumoune, sans qui ma vie ne serait certainement pas la même aujourd'hui, tu m'as aidé à me relever, ainsi que ta famille (Fred et mon fréro Carlito) et je vous en serais éternellement reconnaissant. Je n'en perds pas une, mais il faut avouer que les protagonistes de ce paragraphe sont tous autant gratinés les uns que les autres, et c'est un vrai bonheur de vous avoir au quotidien, merci pour tous ces fous-rire !*

*Je tiens à remercier ma famille et ma belle-famille, ainsi que mes amis, bien que le chemin fût pour certaines relations compliqué, il n'en reste pas moins évident qu'ils font partis de mon chemin de vie.*

*Merci à ma famille de cœur, aux quatre coins de la France, pour qui j'ai toujours une pensée, mon Pepette, ma Sandra (mère de cœur et cuisinière dévouée pour me donner ses recettes), mon Mathieu, ma Cathou, à tous les autres ainsi qu'à toute ma Damnatorium... Merci pour ces moments partagés, et merci pour ces amitiés dont on ne pouvait prédire la venue.*

*Du côté professionnel je tiens à remercier le Dr. Gal ainsi que son équipe, qui m'a fait découvrir son officine durant mon stage officinal, ainsi que son préparatoire et sa passion pour les alternatives naturelles. J'y ai également rencontré des âmes fantastiques pour lesquelles j'ai une pensée, Chantal, Myriam et Gaby. J'ai également une pensée pour Laurence, avec qui tout a commencé, bien que non disponible, tu feras quand même toujours partie du jury dans mon cœur.*

*A nos beaux souvenirs et à notre amitié, même si nos objectifs professionnels nous ont éclaté aux quatre coins de la France, j'ai une dédicace pour vous Andrew et Alex, sans qui les études n'auraient pas été les mêmes.*

*En parlant d'études, je souhaite également avoir une pensée pour le coup de cœur de ma promo : Lisa. Merci pour tous ces moments, et merci pour tes séances de psychanalyse, je pense que j'en aurai encore besoin longtemps ! J'espère être à la hauteur de la perfection des garçons d'honneur. J'ai également une pensée pour mon binôme Ayoub, sans qui les TP n'auraient pas été les mêmes, et toutes les personnes que j'ai rencontrées là-bas : Mathilde, Laurie, Guilhem, Mégane, Laura, Anne, Coralie, Léa, Cédric, Camille, Thomas, Maëva, et j'en passe...*

*Merci au Pr. Escande d'encadrer cette thèse, et merci à l'ensemble du jury pour leur réactivité. Merci également à l'ensemble des professeurs qui ont participé à mon éveil scientifique et par conséquent à mon devenir professionnel (coucou Mme Libot).*

*Une pensée à toi Damien, dont le cadre professionnel et tes objectifs collent parfaitement au sujet de ce manuscrit : agriculteur investi dans l'agriculture biologique. J'ai hâte de pouvoir goûter toutes vos futures créations.*

*Une pensée à toutes les personnes qui ont croisé mon chemin, que leur rencontre ait été positive ou négative, je sais qu'ils étaient là pour une bonne raison.*

*Merci à Betty, Tosca, Chipie, Bandit, Willow, Rhisis, Axone ainsi que Minuit d'avoir fait partie de ma vie... Vous êtes une vraie source de bonheur au quotidien, je vous aime de tout mon être...*

*Une pensée à mes p'tits chats, Sacha, Aloïs et ceux qui suivront plus tard... Pour qui je ne veux pas laisser un héritage toxique...*

*Et enfin, une pensée à toi, toi qui partages ma vie, toi qui as tout donné pour moi : merci d'être présent à mes côtés, merci de me soutenir, merci de me faire rire et merci d'être la personne que tu es. A nos magnifiques souvenirs et à nos beaux projets, qui prendront lieu, je l'espère, dans un monde meilleur... Je t'aime Loulou.*

*"Voir le monde dans un grain de sable  
et le paradis dans une fleur sauvage,  
Tenir l'infini dans la paume de ma main  
et voir l'éternité durer une heure..."*

*William Blake*

*Aucun rapport avec les perturbateurs, mais... ça claque non ?*

# Sommaire

Avant-propos.....	
Sommaire .....	1
Liste des figures.....	4
Liste des abréviations.....	8
Préface.....	11
Introduction.....	12
Première partie : Le système endocrinien, les perturbateurs endocriniens et l'importance de l'environnement.....	14
I. Le système endocrinien.....	15
1. Définition.....	15
2. Les différentes hormones.....	16
3. Mode d'action des hormones .....	20
II. Les perturbateurs endocriniens .....	24
1. Historique .....	24
2. Définitions des perturbateurs endocrinien .....	28
3. Mode d'action des perturbateurs endocrinien .....	29
4. Caractéristiques des perturbateurs endocriniens.....	30
5. La notion de « double-choc » .....	40
III. La notion environnementale .....	42
1. Une preuve par les inégalités environnementales.....	42
2. Une preuve par les mouvements migratoires des populations .....	46
3. Une preuve par les jumeaux.....	48
4. Espérance de vie et effet dépistage .....	49
Deuxième partie : Perturbateurs mis en cause dans l'alimentation et maladies chroniques associées .....	51
I. Les différents perturbateurs endocriniens présents dans l'alimentation.....	52
1. Le mercure.....	53
2. Les autres métaux .....	55
3. Les PolyChloroBiphényles.....	57
4. Les dioxines .....	61
5. Le BisPhénol A .....	62
6. Les PerFluoroCarbures .....	66

7.	Phtalates.....	68
8.	Moisissures.....	71
9.	Phytoœstrogènes .....	72
10.	Pesticides.....	74
11.	Les additifs alimentaires.....	79
II.	Etat des faits sur les maladies en lien avec l'alimentation.....	80
1.	Cancer du sein .....	80
2.	Cancer de la prostate .....	83
3.	Cancer du testicule.....	86
4.	Cancer de la thyroïde .....	88
5.	Malformations des organes génitaux.....	89
6.	Baisse du Quotient Intellectuel .....	93
7.	Autisme.....	96
8.	Hyperactivité et déficit de l'attention .....	103
9.	Dyslexie.....	104
10.	Diabète .....	104
11.	Obésité .....	105
12.	Fertilité .....	108
13.	Modifications de l'âge de la puberté.....	114
	Troisième partie : Agir pour comprendre, réglementer et protéger .....	117
I.	La surveillance .....	119
1.	Les aliments.....	119
2.	La biosurveillance .....	123
II.	La réglementation .....	124
1.	Les tests en laboratoire et tests normés OCDE.....	124
2.	Le Système Général Harmonisé et le règlement "CLP" .....	125
3.	Evaluation du risque.....	127
4.	Réglementation mondiale.....	129
5.	Réglementation Européenne .....	129
6.	Politique gouvernementale envers les perturbateurs endocriniens .....	133
III.	La controverse sur le lien entre les perturbateurs endocriniens et les maladies chroniques	135
1.	Limitation de la toxicologie réglementaire et changement de paradigme.....	135
2.	Le poids de l'économie.....	137
3.	Le lobbying .....	141
4.	La patience et la réflexion .....	142

IV.	Les actions et axes d'amélioration .....	142
1.	Les scandales sanitaires qui font avancer les actions .....	142
2.	Au niveau International.....	144
3.	Au niveau national.....	146
V.	Au niveau du citoyen Français.....	152
1.	S'informer .....	152
2.	Se protéger .....	155
3.	Agir .....	162
	Conclusion .....	163
	Bibliographie.....	164



## Liste des figures

Figure 1 - Diagramme de quelques glandes endocrines chez l'homme (droite) et la femme (gauche) [2]	15
Figure 2 - Classification de quelques hormones d'après le cours du Pr. Escande	16
Figure 3 - Structure de la L-thyroxine (T <sub>4</sub> )	17
Figure 4 - Les hormones sexuelles stéroïdiennes [8]	20
Figure 5 - Représentation générale des ligands et seconds messagers des RCPGs [9]	22
Figure 6 - Homéostasie des systèmes neuroendocrine [2]	23
Figure 7 – A - Sigmoide typique de la courbe dose-réponse hormonale / B - La dose réponse hormonale dépend de la concentration en récepteur / C - Courbe non monotone dose réponse [11]	23
Figure 8 - Risques cumulés d'effets indésirables chez la femme avec ou sans exposition au DES [14]	27
Figure 9 - Courbe monotone et non monotone [21]	30
Figure 10 - Stimulation de la prolifération de cellules JKT-1 par une exposition de 24h à diverses doses de BPA [22]	31
Figure 11 - Distribution du nombre de substances détectées chez la femme américaine enceinte parmi différentes classes chimiques [26]	33
Figure 12 - L'EE2 et le TNC activent PXR de façon synergique - (A) structures chimiques (B) Courbes doses-réponse de l'activité transcriptionnelle de PXR (C) Quantification du taux de production du cytochrome P450 3A4 et de son activité enzymatique [30]	34
Figure 13 - Evolution du concept des origines développementales de la santé (DOHaD) [32]	35
Figure 14 - Génétique et épigénétique [34]	36
Figure 15 - Le cycle de la vie [34]	36
Figure 16 - Programmation métabolique : 100 ans d'influence familiale pour 1 000 jours de nutrition [35]	37
Figure 17 - Autisme chez les enfants de mère ayant utilisé une monothérapie antiépileptique comparé à des femmes qui n'en avaient pas [36]	37
Figure 18 - La transmission transgénérationnelle des expositions à l'environnement diffère en fonction du sexe des parents et des descendants [37]	38
Figure 19 - Phénotype transgénérationnel après traitement des mères gestantes (F0) à la vinclozoline : (A) apoptose des cellules spermatiques ; (B) quantité de sperme épидидymal, (C) motilité des spermatozoïdes épидидymaux (VOC = Vinclozoline F2 generation male outcross to wild-type control females / RVOC = Vinclozoline F2 generation female outcross to wild-type control males) [38]	39
Figure 20 - Modèle de l'action oestrogénique sur le développement de cellules souches prostatiques [41]	41
Figure 21 - Effets de composants à composante oestrogénique sur le développement de cellules souches prostatiques [42]	41
Figure 22 - Schéma des possibles étiologies et manifestations cliniques dans le syndrome de dysgénésie testiculaire [44]	42
Figure 23 - Estimation des taux de cancers (tous types de cancer, sexes et âges confondus) avec age standardisé, 2020 [45]	43
Figure 24 - Atlas des mortalité par cancer du sein (pour 100 000) [46]	44
Figure 25 - Atlas de la mortalité par cancer de la prostate (pour 100 000) [46]	45
Figure 26 - Taux d'incidences du cancer des testicules (age-standardisé, pour 100 000) and de la prévalence de l'hypospadias(pour 10 000 naissances) dans une sélection de pays [48]	45
Figure 27 - Ratios d'incidence standardisés des cancers chez les immigrants en Suède [49]	47
Figure 28 - Ratios d'incidence standardisés des cancers chez les descendants, en fonction de la région de naissance des parents [50]	47
Figure 29 - Ratios d'incidence standardisés des cancers chez les descendants, en fonction de la région de naissance des parents [50]	48
Figure 30 - Effets entre facteurs génétiques et environnementaux dans divers cancers, selon les données suédoises, danoises, et finlandaises concernant les jumeaux [51]	48
Figure 31 - Taux d'incidence standardisés du cancer de la prostate, par pays, entre 1943 et 2005 [52]	50

Figure 32 - Nombre des substances listés sur la liste COC (Chemicals of concern) et FCM (Food Contact Materials) [53]	52
Figure 33 - Provenance des substances concernées dans les études EAT – ANSES [54]	53
Figure 34 - Bioaccumulation et bioamplification [12]	54
Figure 35 - Teneurs moyennes en arsenic de l'eau, et du lait ( $\mu\text{g/L}$ ) - Teneur nulle signifiant une absence d'analyse [55]	56
Figure 36 - Teneurs moyennes en plomb de l'eau et du lait ( $\mu\text{g/L}$ ) - Teneur nulle signifiant une absence de dosage [55]	57
Figure 37 - Gamme de demi-vies de différents PCB [59]	58
Figure 38 - Teneurs moyennes en PCB + dioxines des viandes (hors charcuteries et volailles) et poissons (hors saumon) en $\text{pg TEQ}_{\text{OMS-05}}/\text{g}$ poids frais - Valeur nulle pour l'absence d'analyse [55]	58
Figure 39 - Teneurs moyennes en PCB + dioxines du saumon frais en $\text{pg TEQ}_{\text{OMS}}/\text{g}$ poids frais [55]	59
Figure 40 - Teneurs moyennes en PCB + dioxines des produits laitiers en $\text{pg TEQ}_{\text{OMS-05}}/\text{g}$ poids frais - Valeur nulle pour l'absence d'analyse [55]	59
Figure 41 - Niveaux de thyroxine dans le sérum de rats traités ou non par PCB [61]	60
Figure 42 - Histogramme de résidus de PCB dans les laits maternels de 1 057 femmes entre 1977 et 1978 au Michigan [64]	61
Figure 43 - Structures similaires du DES et du BPA [69]	62
Figure 44 - Histologie de la glande mammaire femelle après exposition périnatale à différentes doses de BPA (jour 400) [71]	63
Figure 45 - Histologie de la glande mammaire mâle après différentes expositions au BPA (jour 100) [71]	64
Figure 46 - Illustration des voies oestrogéniques ou non par lesquels le BPA possède une action de transformation ou de carcinogenèse [73]	64
Figure 47 - Grade histologique et taille de la tumeur en fonction de l'induction par BPA ou progestérone [75]	65
Figure 48 - Le BPA protège les cellules T47D de multiples agents chimiothérapeutiques - Les cellules ont été traitées par BPA pendant 24h suivi d'une dose croissante de (A) Doxorubicine, (B) Cisplatine ou (C) Vinblastine durant 96h [76]	65
Figure 49 - Insulin-like peptide 3 (INSL3) en rapport au bisphénol A dans la population de garçons étudiée [78]	66
Figure 50 - Concentrations de différents PFC dans le sérum des femmes enceintes ainsi que dans le sérum du cordon foetal [80]	67
Figure 51 - Distribution de la concentration urinaire en BPA, MEHP (phtalate) en fonction du type d'accouchement (étude Elfe, France) [82]	69
Figure 52 - Taux médians urinaires en pré-op (J1), post-op (J1) et jours suivants (J1-4) [83]	69
Figure 53 - Métabolites urinaires pour le BPA et 9 phtalates chez les femmes enceintes Old Order Mennonites et celles de la population générale NHANES 2007-2008 [84]	70
Figure 54 - Diminution de la distance ano-génitale chez les garçons avec l'augmentation de la concentration en métabolites [85]	70
Figure 55 - Scores ajustés des indices de développement mental et psychomoteur (MDI/PDI) en fonction des concentrations urinaires maternelles en métabolites de phtalates [89]	71
Figure 56 - Effet du traitement AFB1 sur l'expression du CYP19A1 dans les cellules JEG-3 [90]	72
Figure 57 - Concentration plasmatique du chlordécone et risque de cancer prostatique [47]	75
Figure 58 - Quantité de pesticides utilisés en Martinique	75
Figure 59 - Evolution des taux d'incidence du cancer de la prostate en Martinique (*) comparé avec les registres de 11 départements métropolitains (o) et de la France métropolitaine totale ( $\Delta$ ) [91]	76
Figure 60 - Odds ratio du cancer de la prostate selon l'exposition au DDE [92]	76
Figure 61 - Odds ratio ajustés pour les troubles du spectre autistique en fonction de la proximité du lieu de résidence de l'application de pesticide en agriculture [94]	77
Figure 62 - Odds ratio ajustés pour les retards de développement en fonction de la proximité du lieu de résidence de l'application de pesticide en agriculture [94]	77
Figure 63 - Pourcentage de décès des cellules TPC-1 après exposition à des concentrations croissantes de Roundup® (24 et 48h) [95]	78

Figure 64 - Effets toxiques du chlorpyrifos et du Roundup® sur les mécanismes cellulaires et résultats sur l'organisme dans le modèle du poisson zèbre [96]	78
Figure 65 - Illustration de l'impact du glyphosate sur la distance ano-génitale des nouveau-nés [98]	79
Figure 66 - Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France métropolitaine selon l'année [101]	80
Figure 67 - Tendances des taux d'incidence (âge standardisé) du cancer du sein féminin (1990-2013) [103]	81
Figure 68 - Cancer du sein associé au DDT selon l'âge de la première exposition et l'âge du diagnostic [109]	83
Figure 69 - Survie nette à 1 et 5 ans selon l'âge au diagnostic (cancer de la prostate) [110]	84
Figure 70 - Risque relatif de cancer dans la catégorie la plus défavorisée par rapport à la catégorie la plus favorisée dans les registres du réseau Francim entre 2006 et 2009 chez les hommes [114]	85
Figure 71 - Risque relatif de cancer dans la catégorie la plus défavorisée par rapport à la catégorie la plus favorisée dans les registres du réseau Francim entre 2006 et 2009 chez les femmes [114]	86
Figure 72 - Taux de mortalité en excès (en nombre de décès par personne-année) (a) et survie nette (b) selon le temps depuis le diagnostic pour différents âges - Testicules, tumeurs germinales séminomateuses [116]	87
Figure 73 - Risque cumulé 0-74 ans (en %) selon la cohorte de naissance - Cancer testicule [101]	87
Figure 74 - Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018 (courbe transversale de l'âge) - Cancer thyroïde [101]	88
Figure 75 - Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année - Cancer thyroïde [101]	88
Figure 76 - L'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire et les signes qui peuvent y être associés [117]	90
Figure 77 - Evolution des taux bruts d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie par an en France (1998-2008) [118]	91
Figure 78 - Evolution des taux bruts d'interventions chirurgicales pour hypospadias par an en France (1998-2008) [118]	91
Figure 79 - Anormalités génitales chez 1 442 garçons né à termes examinés à la naissance (dans les 3 jours) [119]	92
Figure 80 - Analyse multivariée de l'association entre les facteurs de risque des parents et la survenue de malformations génitales masculines dans une étude cas-témoins portant sur 115 paires parents-fils (39 cas et 76 contrôles) [119]	92
Figure 81 - Statut nutritif en iode selon les pays, basé sur l'excrétion urinaire de l'iode ( $\mu\text{g/L}$ ) [127]	95
Figure 82 - Evolutions entre le DSM-IV, le DSM-IV-TR et le DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorder) [131]	97
Figure 83 - Prévalences annuelles estimées à partir du recours aux soins pour TED (troubles envahissants du développement), pour 10 000 habitants, standardisées sur l'âge, France, 2010-2017	98
Figure 84 - L'incidence en hausse constante des troubles du spectre autistique (TSA), quasiment x4, alors que ni les critères diagnostiques, ni le génome humain n'ont changé entre 2001 et 2014 [24]	98
Figure 85 - Hypothyroïdie maternelle en début de grossesse et symptômes autistiques chez l'enfant de 6 ans [135]	99
Figure 86 - Associations entre autisme et expositions estimées aux métaux provenant de l'air, de la profession, des amalgames dentaires et de l'alimentation [139]	100
Figure 87 - Associations entre autisme et expositions estimées aux PCB, retardateurs de flamme, phtalates et BPA [139]	101
Figure 88 - Associations entre autisme et exposition estimée aux pesticides [139]	102
Figure 89 - Odds ratios ajustés pour les troubles du spectre autistique en fonction de la proximité du domicile de l'utilisation de pesticides en agriculture [94]	103
Figure 90 - Taux brut de prévalence du diabète traité pharmacologiquement (en %) selon Santé Publique France [143]	104
Figure 91 - Corpulence selon le sexe et l'âge (INPES) [146]	106
Figure 92 - Schéma conceptuel illustrant les mécanismes généraux de l'action des perturbateurs endocriniens et les exemples de cibles biologiques spécifiques concernant les troubles du développement neurologique ainsi que l'obésité chez l'enfant [150]	108
Figure 93 - Proportion de femmes sans grossesse en fonction du nombre de mois écoulés depuis le début de la période sans contraception [151]	109

Figure 94 - Régression linéaire de la densité spermatique chez les hommes selon 61 publications (cercles représentant le nombre de sujets dans les études) [153]	110
Figure 95 - Déclinaison temporelle de la concentration spermatique (la taille des bulles correspondent au nombre d'homme dans l'étude) [154]	110
Figure 96 - Carte de l'estimation linéaire des tendances en concentration spermatique entre 1989 et 2005, ajusté selon l'âge [155]	111
Figure 97 - Carte de de l'estimation linéaire des tendances régionales de la morphologie spermatique en France de 1989 à 2005 [155]	111
Figure 98 - Associations positives et négatives des facteurs nutritionnels en lien avec l'infertilité masculine [157]	112
Figure 99 - Association entre indice de masse corporel (IMC) et oligo- ou azoospermie [158]	113
Figure 100 - Possibles mécanismes des polluants environnants, facteurs de vie, obésité, et maladies systémiques dans la chute du nombre de spermatozoïdes chez l'homme vieillissant [154]	114
Figure 101 - Classification et causes de la puberté précoce [161]	115
Figure 102 - Répartition des substances recherchées par famille [164]	120
Figure 103 - Evolution de l'indice de présence des pesticides dans les cours d'eau, par sous-secteur hydrographique, de 2008 à 2017 [166]	121
Figure 104 - Concentration totale en pesticides dans les eaux souterraines entre 2015 et 2017 [166]	121
Figure 105 - Evolution du nombre de captages AEP (Alimentation en Eau Potable) abandonnés pour cause de pollution [166]	122
Figure 106 - Les médicaments les plus retrouvés dans les eaux souterraines sur la période 2015-2017 [166]	122
Figure 107 - La fluorescence traduit la réaction naturelle des organismes aux perturbateurs [170]	125
Figure 108 - Détermination de la NOAEL et de la LOAEL selon le cours du Pr. Escande	128
Figure 109 - Date de classification comme substances très préoccupante et date de réglementation par REACH [1]	130
Figure 110 - Plans de gestions découlant de la Directive Cadre Européenne [179]	133
Figure 111 - Distribution du coût annuel des effets des perturbateurs endocriniens sur la santé dans l'U.E : 157 milliards € / an (Trasande L et al., 2015) [1]	138
Figure 112 - Courbes gaussiennes schématisées d'une perte de 5 points de QI à l'échelle d'une population : une telle baisse accroît le nombre de déficients intellectuels de bien plus de 50% tout en réduisant le nombre de doués [24]	139
Figure 113 - Identification des coûts totaux cumulés [192]	139
Figure 114 - Odds ratios des pathologies thyroïdiennes pour des concentrations en PFAA chez des enfants de 1 à 17 ans, Mid-Ohio Valley, 2005-2006 [196]	143
Figure 115 - Campagne de lutte contre les maladies chroniques - Bibliothèque de l'OMS [198]	145
Figure 116 - Recommandation pour la supplémentation en iode durant la grossesse et l'enfance dans les zones où moins de 90% de la population utilise du sel iodé et où la concentration médiane en iode urinaire chez les enfants scolarisés est inférieure à 100 µg/L [201]	145
Figure 117 - Le plan Écophyto en chiffres : réduire et améliorer l'utilisation des phytos [212]	148
Figure 118 - Mécanismes communs des troubles nutritionnels et des substances chimiques de l'environnement [216]	149
Figure 119 - Le changement de paradigme de la santé publique : priorité à la protection de la période sensible de la grossesse et de la petite enfance [17] selon [218]	150
Figure 120 - Le concept de programmation précoce selon la DOHaD [219]	152
Figure 121 - Logo label Bleu-Blanc-Cœur [224]	154
Figure 122 - Mini-guide des labels publics dans l'alimentation [225]	155
Figure 123 - Pictogrammes emballages plastiques [68]	158
Figure 124 - Concentrations en BPA de l'eau provenant de bouteilles en polycarbonate après exposition extérieure [229]	159
Figure 125 - EAT infantile : ce qu'il faut retenir [54]	160

## Liste des abréviations

AB	Agriculture biologique
ADN	Acide désoxyribonucléique
AHR	Récepteur aryl hydrocarbure
AMH	Hormone anti-müllérienne
AMPA	Acide aminométhylphosphonique
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
BHT	Butylhydroxytoluène
BPA	Bisphénol A
BPR	Biocid product regulation
CDC	Centers for disease control and prevention
CHARGE	Childhood autism risk from genetics and environment
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CLP	Classification Labelling Packaging
CMR	Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
DCE	Directive cadre sur l'eau
DDE	Dichlorodiphényldichloroéthylène
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DEHP	Diethylhexyl phthalate
DES	Diéthylstilbestrol, Distilbène®
DGAL	Direction générale de l'alimentation
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DHT	Dihydrotestostérone
DJA / DJT	Dose journalière admissible ou tolérable
DMJ	Dose moyenne journalière d'exposition
DOHaD	Developmental origins of health and disease
DON	Déoxynivalénol
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
E3N	Etude épidémiologique auprès de femmes de la MGEN
EAT	Etude de l'alimentation totale
ECHA	European chemicals agency
EFSA	European food safety authority
EHBMI	European human biomonitoring initiative
ELFE	Etude longitudinale française depuis l'enfance
EPA	Environment protection agency
ERR-γ	Estrogen related receptor gamma
ESTEBAN	Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition
FIGO	Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
GABA	Acide gamma aminobutyrique
GLOBOCAN	Global cancer observatory
GnRH	Gonadotropin releasing hormone

HAP	Hydrocarbure aromatique polycyclique
HAS	Haute autorité de santé
HEAL	Health and environment alliance
IARC	International agency for research on cancer
IGN	Iodine global network
IMC	Indice de masse corporelle
INCO	Information du consommateur
INERIS	Institut national d'environnement industriels et des risques
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
INSL3	Insuline-like 3
INvS	Institut national de veille sanitaire
LD50	Median lethal dose
LH	Luteinizing hormone
FSH	Follicle-stimulating hormone
LOAEL	Lowest observed adverse effect level
mBP	Monobutyl phtalate
MCDA	Matériaux au contact des denrées alimentaires
MDI PDI	Mental and psychomotor developmental indices
MGEN	Mutuelle générale de l'éducation nationale
NHANES	National Health and nutrition examination survey
NIS	Symport sodium/iodure
NOAL	No observable adverse effect level
NQE	Normes de qualité environnementale
NSCH	National survey of children's health
OCDE	Organisation de coopération et développement économiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONG	Organisation non gouvernementale
ONU	Organisation des nations unies
PAN	Pesticide action network
PCB	Polychlorobiphényle
PE	Perturbateur endocrinien
PELAGIE	Perturbateurs endocriniens : étude longitudinale sur les anomalies de la grossesse, l'infertilité et l'enfance
Plastiques	
PET	Polytéréphtalate d'éthylène
PEHD	Polyéthylène haute densité
PVC	Polychlorure de vinyle
PEBD	Polyéthylène basse densité
PP	Polypropylène
PS	Polystyrène
Perfluorés	
PFC	Perfluorocarbure
PFOA	Acide perfluorooctanoïque
PFOS	Acide perfluorooctanesulfonique
PIB	Produit intérieur brut
PISSC	Programme international sur la sécurité des substances chimiques
PMA	Procréation médicalement assistée
PNB	Produit national brut
PNRPE	Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens

PNSE	Plan national santé-environnement
PNUE	Programme des nations unies pour l'environnement
POP	Polluant organique persistant
PPAR- $\gamma$	Peroxisome proliferator activated receptor gamma
PPPR	Plant protection products regulation
PSA	Prostate specific antigen
PXR	Pregnane X receptor
QI	Quotient intellectuel
RCPG	Récepteur couplé aux protéines G
REACH	Registration evaluation authorization and restriction of chemicals
RES	Réseau environnement santé
SGH	Système global harmonisé
SIN LIST	Substitute it now List
SNPE	Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens
SPOK	Syndrome des ovaires polykystiques
SPF	Santé publique france
T4	Thyroxine
T3	Triiodothyronine
TBT	Tributylétain
TCDD	2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine
TDAH	Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TEDX	The endocrine disruption exchange
TRH	Thyrotropin-releasing hormone
TSA	Trouble du spectre autistique
TSH	Thyroid-stimulating hormone
UNICEF	United nations international children's emergency fund
USA	United states of america
VTR	Valeurs toxicologiques de référence
WCRF	World cancer research fund
WECF	Women engage for a common future
WWF	World wildlife fund

# Préface

« Année 2070. Le monde de la santé est en ébullition. Dans divers pays industrialisés, le quotient intellectuel mesuré chez les adolescents a chuté de 15 points en cinq décennies. Les orthophonistes sont débordés : plus d'un enfant sur deux s'avère en difficultés d'apprentissage. Dans les années 1990, un enfant sur 2 000 était reconnu atteint d'autisme ou de troubles apparentés à l'âge de 5 ans. Actuellement, un enfant sur 20 et sa famille se retrouvent confrontés à cette maladie désarmante. Toujours dans les années 1990, les troubles hyperactifs et attentionnels concernaient un enfant sur 30, à l'âge de 10 ans. A présent, ils touchent un enfant sur trois.

La procréation médicalement assistée n'est pas loin de devenir la règle alors qu'elle était l'exception. En effet, la qualité du sperme et son pouvoir fécondant n'ont cessé de diminuer. Les troubles du cycle menstruel et de l'ovulation sont beaucoup plus fréquents. Le cancer du sein aussi bien que celui de la prostate touchent 10 fois plus de personnes qu'en 1990. Le cancer du testicule survient huit fois plus souvent que dans les années 1990.

L'obésité et le diabète de type 2 n'ont cessé d'augmenter en fréquence, en dépit des efforts pour promouvoir une alimentation saine et une activité physique régulière. Quasi un adulte sur deux est obèse et un sur quatre est diabétique.

En conséquence, les coûts des soins de santé ont explosé. C'est sans compter l'impact sur les occupations professionnelles des patients adultes mais aussi des parents contraints de dégager du temps pour encadrer leurs enfants en difficulté. La qualité de vie est en perte de vitesse inquiétante. La productivité économique de l'ensemble de la population est en régression... ». [1]

Tel est le scénario envisagé par le Pr. Bourguignon qu'il sera probable de rencontrer dans quelques années selon de nombreux scientifiques et, fort de la suite de ce propos, force est de constater qu'il semble constituer d'ores et déjà une trajectoire toute tracée si rien n'est fait pour en limiter les causes...



# Introduction

A l'instant présent, nous sommes tous exposés à diverses substances chimiques au sein de notre environnement. Bien que nous ne soyons pas capables de les voir à l'œil nu, les conséquences sur le domaine sanitaire sont, eux, bien présents. Certaines de ces substances ont la capacité de venir perturber les mécanismes physiologiques de notre organisme de manière insidieuse, on les retrouve sous l'appellation de "perturbateurs endocriniens". L'une des notions essentielles est de bien comprendre le concept des fenêtres d'exposition, qui ont un impact bien plus fort sur l'organisme en fonction de la période à laquelle nous sommes exposés : la période foétale et l'enfance notamment. Bien que ces substances soient présentes dans de nombreux domaines (pollution de l'air, décoration intérieure, mobilier, produits ménagers, ...), nous nous attarderons ici à étudier la contribution majeure de notre exposition : l'alimentation.

En effet, Hippocrate disait "Que ton alimentation soit ta première médecine". Ce dernier n'avait pas tort, d'autant plus que nous pourrions y ajouter qu'une mauvaise alimentation serait également notre poison. Nous verrons à travers ce manuscrit, après avoir pris connaissance de l'organisation générale du système endocrinien et de la définition d'un perturbateur, la désastreuse conséquence que peuvent avoir ces derniers sur notre santé avec une multitude de pathologies chroniques émergentes.

Toutefois, la société peine à prendre conscience de cette réalité, il s'agit pourtant bien aujourd'hui d'une épidémie. Le terme peut paraître mal employé, c'est pourtant celui que nous devrions utiliser afin de prendre conscience de l'ampleur du phénomène. Selon l'encyclopédie Larousse : "Le mot épidémie (du grec epi, sur, et dêmos, peuple, littéralement "qui circule dans le peuple") qualifie soit l'apparition d'un grand nombre de cas d'une nouvelle maladie, soit l'accroissement considérable du nombre de cas d'une maladie déjà existante, dans une région donnée, au sein d'une communauté ou d'une collectivité." Ainsi, il a été d'usage de n'associer le terme épidémie qu'aux maladies infectieuses, telle qu'une épidémie de grippe, de gastro-entérites ou encore de Covid-19 de nos jours. Cependant, l'émergence des maladies chroniques dans nos populations, rentre dans le cadre d'une épidémie et il semble nécessaire à l'heure actuelle d'en prendre pleinement conscience, car, comme disait Albert Camus : "Mal nommer un objet, c'est ajouter au malheur de ce monde".

Nous verrons également, dans une troisième partie, qu'une fois les bons termes appliqués aux faits, il en sera d'autant plus simple de pouvoir légiférer sur ce sujet tant épineux. L'Europe et les gouvernements sont, par définition, censés être en première ligne dans la protection des populations et des citoyens, cependant, face à la pression des marchés industriels et au lobbying, il est parfois des décisions hasardeuses quant à la problématique sanitaire des substances utilisées... bien que la France représente un pays pionnier dans la prise de décision concernant ce sujet.

L'impact économique et sociétal qu'engendre cette problématique sera également abordé, car sur la question des coûts engendrés par les perturbations endocriniennes, nous ne sommes pas en reste, autant du point de vue monétaire, que de celui de la santé. D'autant plus que l'une des caractéristiques des perturbateurs endocriniens est son effet à distance de l'exposition, voire des effets transgénérationnels, par le biais de mécanismes épigénétiques que nous détaillerons, ainsi les conséquences de ces substances sont davantage néfastes.

Enfin, nous terminerons ce manuscrit par quelques conseils pratiques, afin de pouvoir au maximum, en tant que citoyen, pouvoir être acteurs de notre santé et ainsi faire les bons choix concernant le domaine alimentaire, ou du moins, étant donné le caractère ubiquitaire des substances dans l'environnement, faire les choix qui nous impacteront le moins négativement possible.

Bonne lecture...

Première partie : Le système endocrinien, les perturbateurs endocriniens et l'importance de l'environnement

## I. Le système endocrinien

### 1. Définition

Le système endocrinien est un chef d'orchestre dans notre organisme, il participe au bon maintien de notre homéostasie : il comprend glandes et organes à l'origine de la fabrication de nos hormones. Les doses d'hormones dans l'organisme sont parfois infimes, et nécessitent donc une fine régulation en permanence afin d'adapter notre corps à l'environnement et à ses besoins, tout en tenant compte de nos apports et de nos dépenses. Cela étant, bien que le système endocrinien soit primordial une fois adulte, il occupe une place importante dans les mécanismes du développement, si ce n'est la plus importante, et ce, avant même la naissance. En effet, nous verrons plus tard que sa mise en place, correcte ou non, durant la vie fœtale, aura des conséquences sur la vie entière de l'organisme. Par exemple, chez le fœtus garçon, la testostérone est nécessaire au développement des organes génitaux ; le cerveau, quant à lui, est sous l'influence des hormones thyroïdiennes. Chez le fœtus, avec des doses aussi faibles qui orchestrent le développement, il y a ainsi une forte sensibilité des tissus et organes cibles, la question se pose donc des effets de possibles perturbateurs endocriniens à cette période critique. En effet, il se pourrait qu'une même substance ne soit pas délétère chez l'adulte, mais provoque des effets négatifs chez le fœtus au moment de son développement, même à des doses bien inférieures.

En termes de glandes endocrines, nous pouvons retrouver la thyroïde et parathyroïde, les surrénales, le pancréas, l'hypophyse et hypothalamus au niveau du cerveau, ainsi que les testicules chez l'homme et les ovaires chez la femme. A cela, se rajoutent les organes endocrines composés de cellules endocrines, qui se trouvent dans un tissu lui-même sensible aux hormones, tout comme les glandes, et qui sont capables d'en sécréter : le tissu adipeux (la graisse), le cœur, les reins ou encore le système digestif.

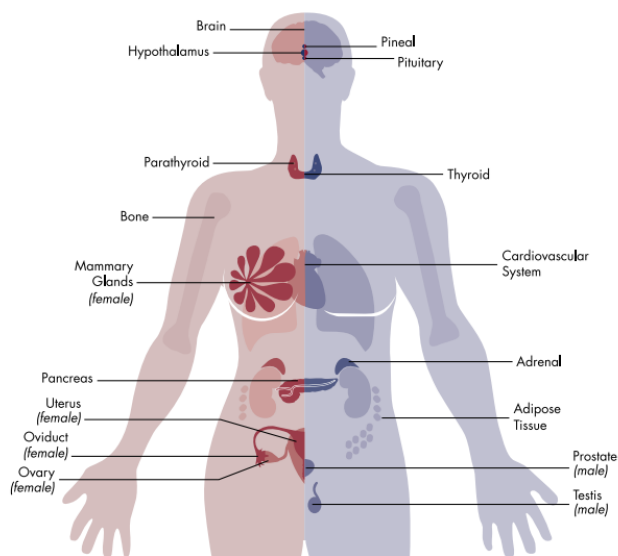


Figure 1 - Diagramme de quelques glandes endocrines chez l'homme (droite) et la femme (gauche) [2]

## 2. Les différentes hormones

Les hormones ont la particularité d'être des substances sécrétées à très faible dose (de l'ordre du micro voire du picogramme), par des cellules ou groupes de cellules en particulier (tissus, glandes, organes), et ayant la capacité d'agir sur un tissu cible composé de récepteurs spécifiques pour ensuite être dégradées, ou du moins inactivées.

Il existe une cinquantaine d'hormones présentes dans le corps humain, nous allons ici en citer les principales, notamment celles qui sont les plus en lien avec les études de perturbations endocriniennes, ceci n'est donc pas une liste exhaustive.

### a. Classification

Les hormones peuvent être catégorisées selon plusieurs méthodes : en fonction de leur nature chimique, ou bien en fonction de leur état, notamment concernant leur transport.

En fonction de leur nature chimique on peut retrouver [3]:

- ✚ Les hormones peptidiques : composées d'acide aminé seul (exemple de la thyroxine) ou bien groupés en peptides, ils sont souvent le résultat de précurseurs (pré-hormones).
- ✚ Les hormones stéroïdes : dérivées du cholestérol le plus souvent et donc par nature lipophiles.

Classe d'hormones	Exemple	Glandes endocrines
Hormones dérivées d'un seul acide aminé	La thyroxine (T4) triiodothyronine, (T3)	Thyroïde
Hormones peptidiques	Ocytocine, Vasopressine	Hypothalamus
	Hormone de croissance	Adénohypophyse
	Insuline	Pancréas
	Gastrine	Estomac
	Erythropoïétine	Reins
Hormones Stéroïdes	Minéralocorticoïdes (aldostérone)	Cortico surrenales
Dérivent du cholestérol		
Dérivent du cholestérol	Glucocorticoïdes (cortisone, cortisol)	
Dérivent du cholestérol	Progestérone	Ovaires
Dérivent du cholestérol	Oestrogènes (oestradiol)	
Dérivent du cholestérol	Androgènes (testostérone)	Testicules
Dérivent du cholestérol	Vitamine D «active» ou calcitriol	reins
Dérive de la vit A	Acide rétinoïque (dérive de vitamine A)	Foie

Figure 2 - Classification de quelques hormones d'après le cours du Pr. Escande

En fonction de leur état :

- ✚ Etat libre (hydrophiles) : il s'agit généralement des hormones peptidiques qui circulent de manière libre dans le sang, leur action aura besoin d'une reconnaissance sur la cellule afin de produire une cascade de réactions internes qui produira *in fine* l'effet biologique.
- ✚ Etat lié (lipophiles) : il s'agit globalement des hormones dérivées du cholestérol ainsi que des hormones thyroïdiennes (monoamine) qui nécessite une protéine de transport sanguine afin de se déplacer dans l'organisme voire dans les cellules. Ces hormones auront une plus grande facilité à pénétrer la membrane des cellules afin d'y agir sur leur cible.

### b. Les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T4) ainsi que triiodothyronine (T3), sont issues de la glande thyroïde qui est le chef d'orchestre du métabolisme énergétique : chaque cellule de la glande a les capacités de contrôler sa quantité d'hormones thyroïdiennes disponibles et les contrôles assurent une libération régulière dans le sang, ce qui est primordial. La glande thyroïde génère en majeure partie de la T4, et une plus faible partie de T3, c'est ensuite dans l'organisme, sous l'action d'enzymes, que la T4 sera transformée en T3. On les retrouve impliquées dans la température corporelle, l'humeur, le poids, mais également dans la formation neurodéveloppementale du fœtus.

L'hormone thyroïdienne, avec l'évolution, n'a jamais été modifiée, elle est la même à l'atome près dans tout le vivant :

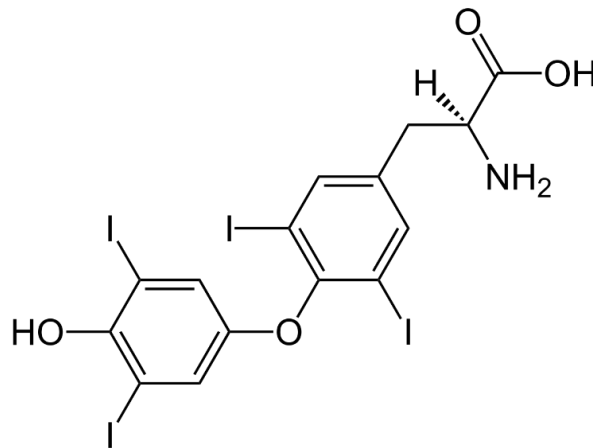


Figure 3 - Structure de la L-thyroxine (T<sub>4</sub>)

Un spécialiste, Jacques Legrand, disait : " Sans un minimum d'hormone thyroïdienne au bon moment, un têtard ne devient pas une grenouille et un bébé humain devient un crétin." C'est en effet l'étude du crétinisme (personnes sourdes, avec un goitre, de petite taille et souvent déficientes mentales) qui a permis de comprendre à quel point l'apport en iode était important pour la thyroïde. Dans les zones montagneuses des Alpes, loin de la mer, le sol était pauvre en iode et c'est en 1915 avec l'introduction du sel iodé en Suisse que le goitre et le crétinisme ont commencé à diminuer [4].

Afin de synthétiser cette hormone T4, la thyroïde a besoin d'un approvisionnement constant en iode et afin de la transformer en molécule plus active (T<sub>3</sub>), les désiodases ont besoin de sélénium. Ces deux éléments sont donc indispensables à une bonne harmonie du corps.

L'hypothalamus libère la thyrotropine qui va agir sur l'hypophyse en induisant la libération de TSH (thyrostimuline). Ainsi libérée, la TSH va soutenir la captation de l'iode au niveau de la glande thyroïde ainsi que sa fixation afin de former l'hormone thyroïdienne. Ainsi formée, cette dernière va pouvoir participer à l'homéostasie du corps et notamment à la formation du système nerveux chez le nouveau-né. En effet, il a été prouvé la participation active de l'hormone thyroïdienne dans la myélinisation. [5] Des chercheurs ont regardé les conséquences d'une ablation de la thyroïde dans les cerveaux de rats nouveau-nés ou nés de mères en déficit d'hormones et ils ont découvert que les cerveaux possédaient moins de neurones, de cellules gliales et de synapses, ils étaient plus légers, et ces différences ne trouvaient aucun retour en arrière possible, même avec une supplémentation d'hormone thyroïdienne. Leur comportement en était par conséquent affecté (ataxie, perte de réflexes).

On retrouve des régions plus ou moins sensibles que d'autres notamment le cortex cérébral, l'hippocampe, ainsi que le cervelet. Lors d'hypothyroïdie, on retrouve, même chez l'adulte, une perte de mémoire (d'où l'importance d'un bon fonctionnement thyroïdien à tout âge) que l'on peut rapporter à deux causes. Premièrement, l'hippocampe est, à titre exceptionnel, une zone de production de neurone perpétuelle pendant toute l'existence, la neurogénèse étant associée à l'hormone thyroïdienne, sa variation peut donc en impacter la mémoire. Deuxièmement, un manque d'hormone thyroïdienne chez le rat fœtus entraîne une chute du nombre d'interneurones dans l'hippocampe, or ces derniers étant le lien de communication entre les différents neurones ou différentes parties du cerveau, la plasticité de ce dernier s'en trouve ainsi affectée. Qui plus est, il a été prouvé après études post-mortem que leur quantité ainsi que leurs liens sont également modifiés dans certains troubles psychiatriques, notamment l'autisme et la schizophrénie [6]. Concernant le cervelet, il est relié aux différentes parties du cerveau par le réseau de Purkinje qui est un immense réseau dendritique et synaptique, ainsi, si l'hormone thyroïdienne vient à manquer lors de sa formation (entre 7 et 8 semaines de grossesse), alors des troubles neurologiques seront présents (équilibre, dextérité, locomotion, ...) et la désorganisation du cervelet a également été retrouvée chez les patients atteints d'autisme [7]. Par conséquent, il n'est pas surprenant d'apprendre que tout élément chimique qui modifie le taux d'hormone engendre des conséquences désastreuses sur le dispositif neurologique.

### *c. La parathormone*

Issue des glandes parathyroïdes, le rôle de la parathormone est de maintenir un taux correct de calcémie dans le sang, ainsi que dans certains organes (rein, os, cœur) et tissus. Son action sur la calcémie est due à sa capacité à agir sur les os, au niveau des ostéoclastes, qui ont pour fonction de les éroder.

### *d. Minéralo et gluco-corticoïdes*

Les minéralocorticoïdes (aldostérone) ainsi que les glucocorticoïdes (cortisol) sont fabriqués dans les glandes surrénales. Le cortisol est responsable de la gestion du stress, en jouant notamment sur la

glycémie, ou le système cardiovasculaire, mais il possède également un rôle anti-inflammatoire et immunosuppresseur bien connu puisque la cortisone, médicament, en est dérivé. L'aldostérone, quant à elle, joue sur la pression sanguine, l'osmolarité, ainsi que l'homéostasie de certains électrolytes en maintenant une dose équilibrée de potassium, de sodium et de glucose dans le sang. Son rôle dans la volémie est bien connu car l'aldostérone est un composant considérable du système rénine-angiotensine-aldostérone.

#### *e. Catécholamines*

Les hormones catécholamines, provenant des glandes surrénales, sont constituées de l'adrénaline, ainsi que de la noradrénaline, leur rôle est connu en tant que neurotransmetteur dans les synapses, cependant elles ont aussi la capacité d'être des hormones, notamment dans la gestion et l'adaptation des situations de stress, par exemple lors de la pratique sportive, en ayant des effets sur la pression sanguine, la fréquence cardiaque ou encore le taux de glycémie.

#### *f. Les hormones de l'équilibre glycémique*

La glycémie, c'est-à-dire le taux de glucose dans le sang, est un paramètre nécessitant une régulation constante dans le corps car elle doit être comprise dans une fourchette de valeurs précises afin de ne pas être préjudiciable pour l'organisme. A cet effet, le corps dispose de l'insuline, ainsi que du glucagon, produits dans le pancréas. Ainsi, le corps est capable de jongler avec l'insuline, permettant l'entrée du glucose dans les cellules via des transporteurs, son effet est donc hypoglycémiant lorsqu'il y a trop de sucre dans le sang, ou bien avec le glucagon qui peut provoquer une glycogénolyse, c'est-à-dire la dégradation du stock de glycogène dans le foie pour en faire augmenter le taux de glucose, processus hyperglycémiant lorsqu'il n'y a pas assez de sucre dans le sang.

#### *g. Les hormones hypophysaires*

Parmi les hormones hypophysaires on va pouvoir retrouver l'hormone de croissance, qui, comme son nom l'indique, possède un rôle dans la croissance ainsi que la reproduction ; la prolactine, utile à la lactation et à bien d'autres fonctions ; la thyroïdostimuline (TSH) qui va stimuler la glande thyroïde dans le but de sécréter les hormones thyroïdiennes ; l'hormone folliculostimulante qui possède un rôle dans la croissance des follicules et l'ovulation chez la femme, ainsi qu'à la spermatogenèse chez l'homme ; ou bien encore l'hormone lutéinisante qui a pour effet de déclencher l'ovulation chez la femme 36 à 48 heures après son pic et qui permet la maturation du follicule en phase lutéale (corps jaune) ce qui entraîne la production de progestérone et d'œstrogène, ainsi que chez l'homme, utile à la production de testostérone et à la spermatogenèse.



#### *h. Les hormones sexuelles : androgènes et œstrogènes*

Les hormones sexuelles regroupent les androgènes, produits par les testicules, ainsi que les œstrogènes et la progestérone produits par les ovaires. Ils sont nécessaires à la formation du fœtus ainsi qu'à la reproduction chez l'adulte. En effet, les androgènes vont par exemple jouer sur la croissance des organes sexuels du fœtus garçon. Ces hormones seront nécessaires, lors de la puberté, à l'établissement des caractères sexuels secondaires (voix, pilosité, sein, ...) et chez l'adulte, ils orchestrent la fabrication des spermatozoïdes ainsi que des ovocytes.

Comme le montre la figure 4, l'hypophyse, sous l'action de l'hormone hypothalamique Gonadotropin releasing hormone (GnRH ou LH-RH), est responsable de la libération des gonadotrophines (LH ou FSH), qui vont ensuite jouer sur les organes sexuels (spermatogenèse ou ovulation). Si les hormones sont libérées au bon moment du cycle (4 semaines), alors la LH aura pour conséquence de déclencher l'ovulation moins de 48 heures après, comme nous l'avons vu dans les hormones hypophysaires.

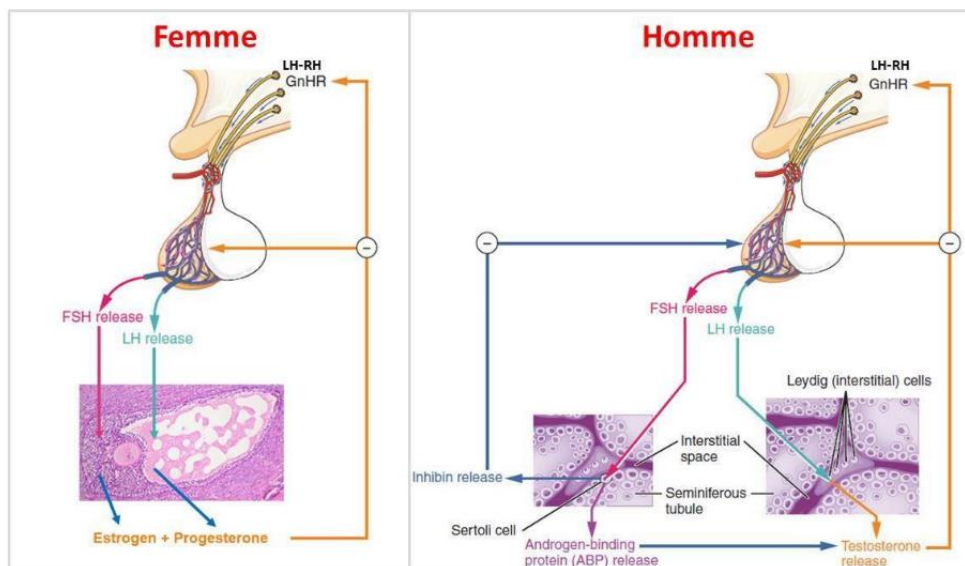


Figure 4 - Les hormones sexuelles stéroïdiennes [8]

### 3. Mode d'action des hormones

#### *a. Mode d'action endocrine*

Une hormone peut être rapportée à une "messagère" dont le but est de délivrer une information, sur un tissu ou un organe, à distance de la cellule ou glande dite "endocrine" qui la déverse dans le sang. Il a été découvert pas moins d'une cinquantaine d'hormones différentes chez l'humain, pas toutes endocrines bien-sûr, qui peuvent agir à des doses très faibles, ce qui nous rend, potentiellement facilement sujets à des désordres liés aux perturbations endocriniennes. Une fois dans le sang, les hormones se déplacent sous forme "libres", ou bien "liées" à un transporteur dans le but d'atteindre leurs "cellules cibles", c'est-à-dire une cellule qui va exprimer le récepteur de l'hormone et

qui va ensuite traduire le signal en actions. Cette spécificité suit le modèle de la clef représentée par l'hormone, et de la serrure représentée par le récepteur. La distance parcourue peut être plus ou moins grande, elle peut être de l'ordre du millimètres au niveau de l'hypophyse (neurohormones), voire dépasser le mètre comme dans le cas des hormones envoyées aux organes génitaux (ovaires, testicules). Certaines hormones ne possèdent qu'une seule cible (exemple des hormones hypophysaires de la reproduction qui ne touchent que l'ovaire ou le testicule) et d'autres présentent des récepteurs de manière ubiquitaire dans le corps (exemple des hormones thyroïdiennes qui peuvent agir sur la peau, le système digestif, le cœur, le cerveau, ...). L'hormone va ensuite être dégradée sur son lieu d'action, ou bien dans un organe émonctoaire tel que le foie : il n'y a pas d'accumulation sanguine ou locale.

Les récepteurs en question peuvent être de trois ordres :

- ✚ Membranaires : souvent le cas des récepteurs des hormones peptidiques. Ils sont souvent couplés à une protéine qui transcrit le signal à l'intérieur de la cellule (récepteurs couplés aux protéines G, récepteurs couplés à un canal ionique, récepteurs liés à une enzyme, ...) qui va induire une cascade de réactions internes comme dans l'exemple de la figure 5. [9]
- ✚ Intracellulaires : il s'agit notamment des récepteurs aux hormones stéroïdes, leur capacité de lipophilie leur permet de facilement traverser les membranes cellulaires et ainsi de venir se lier à un récepteur cytosolique ou intranucléaire, elles sont par conséquent souvent liées à des effets concernant les gènes et l'ADN. On parle dans ce cas de la super famille des récepteurs nucléaires, il en existe au moins une cinquantaine. [10]
- ✚ Récepteurs orphelins : on ne connaît pas encore de ligand naturel à ces récepteurs

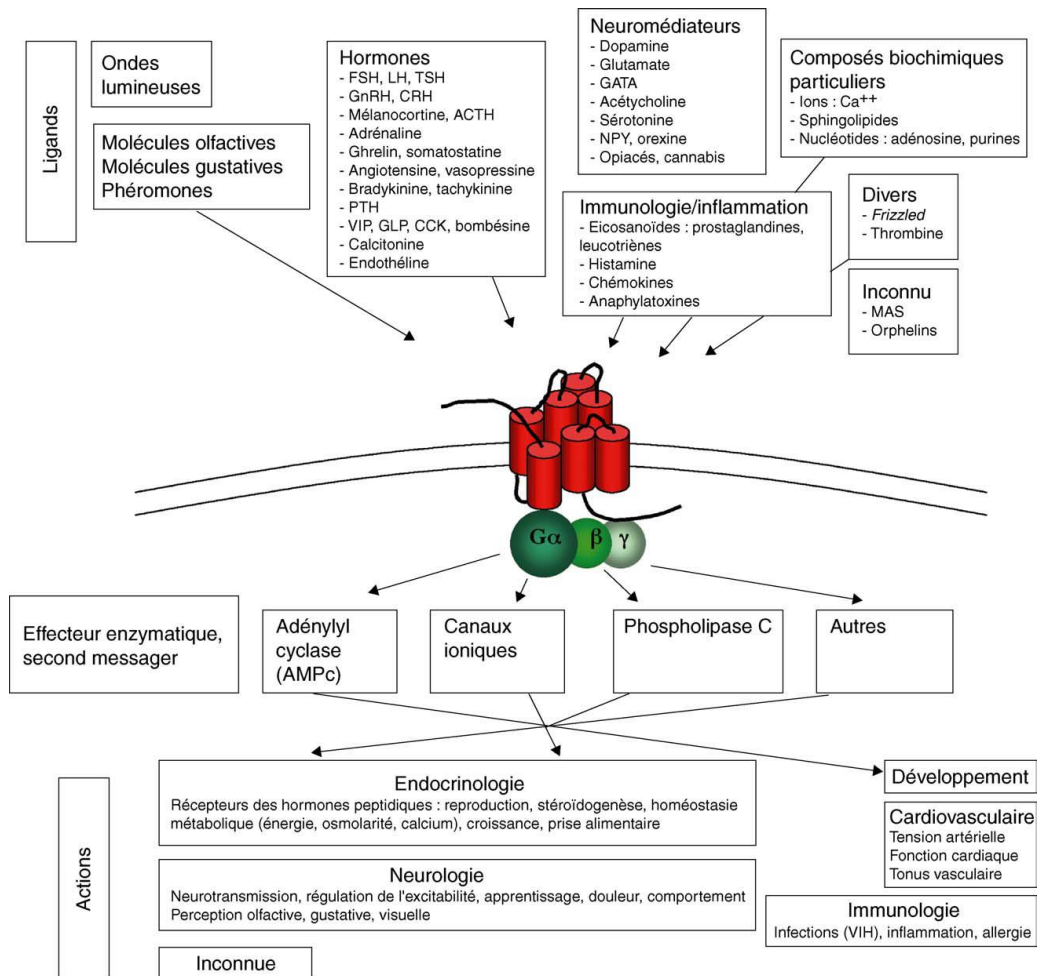


Figure 5 - Représentation générale des ligands et seconds messageurs des RCPGs [9]

Pour l'organisme, un excès ou une insuffisance pourra être potentiellement néfaste. Par exemple, un fort taux d'hormone de croissance pourra entraîner un gigantisme, et à l'inverse un nanisme ; quelqu'un qui manque d'hormones thyroïdienne aura tendance à être fatigué, à prendre du poids, alors qu'à l'inverse la personne sera énergique, insomniaque, et d'allure fine ; chez l'homme, la testostérone va déclencher une hypertrophie de la prostate en excès, tandis qu'en déficience on pourra retrouver une impuissance sexuelle ainsi que de l'ostéoporose.

Le but de l'organisme est donc d'avoir constamment un niveau adéquat en termes d'hormones circulantes, il y aura donc des mécanismes de régulation afin de moduler la dégradation ainsi que la production. Le principal mécanisme étant le "rétrocontrôle" qui agit comme un thermostat : il active la chauffe quand il fait trop froid et la stoppe quand la température est bonne. On peut citer notamment la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) qui est une neurohormone libérée par l'hypothalamus qui va engendrer la libération de LH (Hormone Lutéinisante) et FSH (Hormone Folliculo-stimulante) qui vont-elles mêmes jouer à leur tour sur la libération d'hormones sexuelles (testostérone, œstrogène et progestérone) dont dépend la sécrétion de GnRH. On retrouve le même schéma avec l'hormone thyroïdienne qui, si elle est basse, active la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) qui va agir sur la glande thyroïde, comme le résume la figure 6.

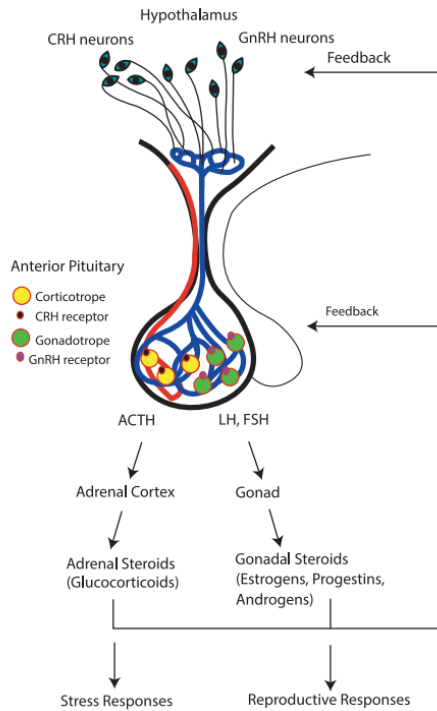


Figure 6 - Homéostasie des systèmes neuroendocrine [2]

Nous retrouvons un deuxième exemple de régulation au niveau même des récepteurs des hormones : il est possible pour le corps de faire croître sa quantité de récepteurs ou bien de la diminuer sous l'influence de la quantité d'hormone ou autre (perturbateurs) qui jouent le rôle de modulateur de sensibilité.

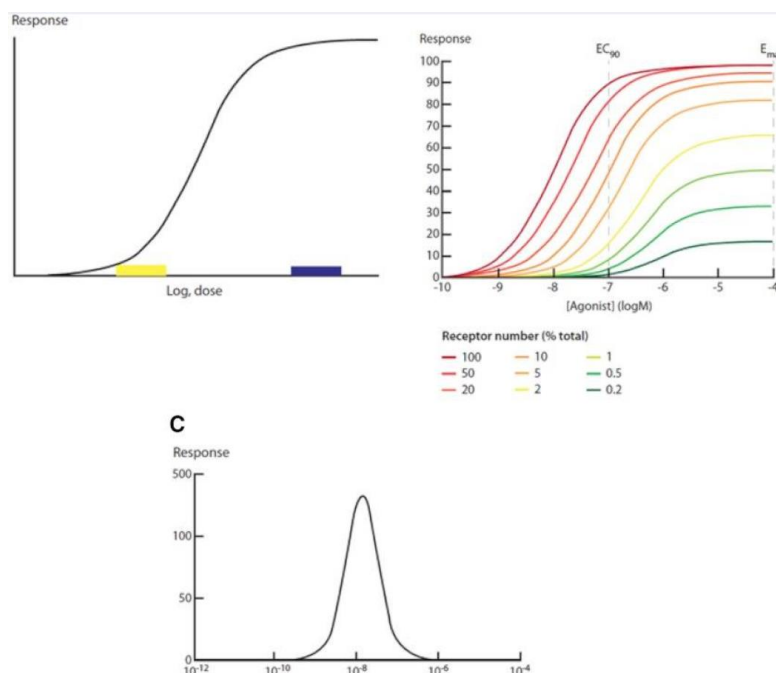


Figure 7 – A - Sigmoide typique de la courbe dose-réponse hormonale / B - La dose réponse hormonale dépend de la concentration en récepteur / C - Courbe non monotone dose réponse [11]

Dans cette étude [11], on peut voir dans le schéma C, qu'à haute concentration, une hormone va engendrer un mécanisme de régulation négative des récepteurs, et donc une moindre réponse. De plus, on remarque sur le schéma B que l'efficacité de l'hormone augmente avec l'augmentation du nombre de récepteurs, il faudra donc moins d'hormones pour produire la même réponse et inversement. En conclusion, plus la concentration d'hormone sera grande, plus le nombre de récepteurs va diminuer, et plus la quantité d'hormone nécessaire à obtenir le même effet va augmenter jusqu'à atteindre un effet presque nul (cela rejoint en quelque sorte le mécanisme d'accoutumance et de dépendance qui nécessite des doses croissantes au fil du temps afin d'obtenir le même effet). Il est donc erroné de visualiser le système endocrinien comme un simple système de dose-réponse en fonction de la quantité. De plus, il paraît évident qu'un perturbateur prenant la place, ou empêchant une hormone d'agir, pourra avoir de fortes modulations sur la réceptivité de l'organisme à ses hormones, ainsi que sur la libération de celles-ci qui vont tenter d'avoir le même effet (exemple du pancréas qui s'épuise à libérer l'insuline lors du diabète de type II).

Il existe également des cellules endocrines au sein des reins, du cœur ou encore du système digestif qui participent à la régulation des prises alimentaires, du métabolisme, de la pression artérielle ou encore des fonctions cardiaques.

#### *b. Mode d'action paracrine*

Dans ce cas précis, l'hormone n'est pas déversée dans le sang, mais agit via la matrice extracellulaire sur les cellules voisines dans le même tissu.

#### *c. Mode d'action autocrine*

L'action autocrine des hormones est le fait que l'hormone va servir de signal pour la même cellule qui l'a produite, ou bien pour les mêmes types de cellules environnantes.

## II. Les perturbateurs endocriniens

### 1. Historique

#### *a. Atteinte chez l'animal*

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

Rachel Carson en 1962, dans son livre lanceur d'alerte *Printemps silencieux*. Ce dernier a été la graine à la genèse de l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA).

Rachel Carson a fait le lien entre le DDT (dichlorodiphényltrichoroéthane) et les troubles de la reproduction chez les oiseaux : il a pour conséquence d'amincir la paroi des œufs pondus dans les nids, entraînant ainsi de fortes quantités de coquilles brisées. Le DDT a fini par impacter l'oiseau symbole américain : le pyrrhologue à tête blanche ; la décision fut alors prise de supprimer le DDT dès 1972. Le DDT se trouve être un Polluant Organique Persistant (POP), inventé en 1939, son interdiction arrive 33 ans plus tard, il a donc eu le temps de faire de nombreux dégâts et continuera certainement à en faire dans l'environnement jusqu'à son élimination totale.

Le DDT, chez les oiseaux, notamment chez les mouettes, diminue la zone du cerveau liée au chant, ainsi les parades amoureuses sont restreintes (il en est de même avec les huards du Canada contaminés au méthylmercure). En outre, on observe une attirance pour un compagnon du même sexe, avec notamment chez les mouettes, albatros et les oies contaminés au DDT ou autres substances, une hausse de ménages féminins. Cet effet est reproduit si l'on donne aux oiseaux en formation des œstrogènes chez le mâle ou bien des anti-œstrogènes chez la femelle.

Dès les années 1970, il a été constaté de nombreuses atteintes chez les animaux, notamment chez les prédateurs en haut de la chaîne alimentaire (cerfs, panthères, ours polaires, phoques), telles qu'une chute de la fertilité ou encore des anomalies des organes sexuels. En effet, ces animaux présentaient, dans le tissu adipeux, une forte concentration de polluants persistants. Parmi eux, nous pouvons citer les alligators du lac Apopka en Floride (années 1970-1980) étudiés par le Dr Guillette car ils étaient atteints de micropénis, de dystrophie au niveau des testicules, de quantité d'hormone masculine faible, ainsi que d'une reproduction en décroissance totale. Il s'est avéré que le lac était pollué par des pesticides dits organochlorés tel que le Dicofol (proche du DDT) et le DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène) qui se trouve être la substance métabolisée du DDT dans le corps et qui était en concentration dix à vingt fois supérieure au niveau sanguin des alligators comparé aux lacs environnants [12].

On retrouve la même chose chez les ours polaire du Groenland car ils sont atteints par les polluants organiques persistants qui atteignent, avec étonnement, leur milieu de vie. En méditerranée, après le naufrage du pétrolier Prestige dans le golfe de Gascogne, un quart des moules étaient atteintes de troubles de la différenciation sexuelle. Il a également été observé la disparition du gastéropode *Nucella lapillus*, dû au fait que les femelles présentaient une masculinisation les rendant stériles : elles avaient un micropénis. Il a été retrouvé le même phénomène chez les bigorneaux et les bulots de la gent féminine. Le coupable a été interdit en France en 1980, il s'agissait du tributylétain (TBT) présent dans les enduits de bateaux afin que les entités marines ne s'y fixent. Le TBT étant également un polluant persistant, il a fallu attendre une vingtaine d'année pour en voir les premiers bénéfices [12].

On a retrouvé la présence de fibromes (tumeurs) utérins chez les phoques gris de la Baltique, ce qui les empêchait de mettre bas, cela est revenu à la normale après assainissement de leur lieu de vie, notamment en diminuant la quantité de pesticides organochlorés liés aux fibromes. Concernant les mammifères marins, nous avons également retrouvé des quantités importantes de polychlorobiphényles (PCB) chez des femelles dauphins stériles.

De plus, il est observé proche des stations de traitements des eaux usées, une féminisation des poissons mâles dû à la présence de substances oestrogéniques provenant des urines, surtout féminines (médicaments).

Si l'on expose une brebis, assez tôt dans le développement, à un androgène, on retrouve ensuite au cours de la vie un syndrome des ovaires polykystique (SOPK), des troubles métaboliques ainsi qu'une diminution de la fertilité. Les primates, quant à eux, contaminés aux dioxines, se retrouvent atteints d'endométriose [12]...

#### *b. Atteintes chez l'Homme*

Dans les années 1950, au Sud du Japon, dans la baie de Minamata, on observa de nombreuses personnes atteintes de troubles de la vision, tremblements, gestes incontrôlés... Même chez les très jeunes, il y avait présence de forts problèmes neurologiques. Les animaux, les chats notamment, présentaient les mêmes comportements, puis finissaient par se suicider en se jetant à la mer ! Or, une usine de substance chimique était présente dans la baie, l'entreprise Chisso, et relarguait ses déchets à base de mercure dans l'eau. Les habitants de la baie se nourrissant essentiellement de la pêche, ils étaient intoxiqués par le mercure et ses dérivés (méthylmercure). Seulement le lien entre la cause et les effets a été long à être établi, notamment car l'usine niait en bloc sa responsabilité jusqu'en 1969, et car il a fallu du temps afin de comprendre le mécanisme mis en jeu. C'est notamment l'étude des cordons ombilicaux, dont la tradition est de le garder séché, par des scientifiques plusieurs années après, qui montra de fort taux de méthylmercure. Nous savons aujourd'hui que ce dernier perturbe le fonctionnement et l'action de l'hormone thyroïdienne [12].

Non loin de là, en 1968, de l'huile de riz a été contaminé par des PCB provenant des transformateurs électriques. Cet accident provoqua la mort de 400 000 volatiles que les fermiers nourrissaient avec, et les mères en ayant absorbé ont donné naissance à des enfants avec des troubles de la croissance et du développement neurologique. La maladie, nommée Yusho ("symptômes de l'huile") a également eu lieu à Taiwan, une dizaine d'années après, cette fois ci nommée Yucheng [12].

L'un des plus gros scandales découverts chez l'homme a été les conséquences de l'utilisation du DES (diéthylstilbestrol) ou Distilbène®, jusqu'en 1977 en France, bien que le Dr Herbst eût lancé l'alerte en 1971 dans le *New England Journal of Medicine* [13]. Il avait découvert que chez 6 filles sur 7 atteintes d'un rare adénocarcinome du vagin, six provenaient de mères traitées au DES auparavant. Il a eu pour conséquence des malformations chez les petites filles (utérus en "T") mais aussi chez les garçons, des risques augmentés de cancer du sein, de ménopause précoce et de problèmes de fertilité, ce que l'on retrouve dans une étude concernant la comparaison entre femme exposées et non-exposées au DES avec de forts risques cumulatifs pour plusieurs pathologies, regroupées dans la figure 8 [14]. Il était alors utilisé en tant qu'oestrogène de synthèse afin d'éviter les fausses couches depuis les années 1940. Cependant, cette molécule a la capacité de toucher également la descendance et a encore des répercussions aujourd'hui, notamment par le biais de l'épigénétique, qui fait l'objet de nombreuses recherches récentes [15].

Adverse Outcome	Exposed Women	Cumulative Risk <sup>†</sup>	Unexposed Women	Cumulative Risk <sup>†</sup>	Excess Risk (95% CI) <sup>‡</sup>
	no./total no.	percent	no./total no.	percent	
Infertility	1144/3769	33.3	252/1654	15.5	17.8 (14.5 to 20.9)
Spontaneous abortion <sup>§</sup>	916/2690	50.3	328/1291	38.6	11.7 (3.3 to 20.1)
Ectopic pregnancy <sup>§</sup>	255/2692	14.6	36/1293	2.9	11.7 (8.9 to 14.5)
Loss of second-trimester pregnancy <sup>§</sup>	201/2692	16.4	35/1293	1.7	14.7 (8.5 to 20.9)
Preterm delivery <sup>¶</sup>	590/2268	53.3	89/1140	17.8	35.4 (27.3 to 43.6)
Preeclampsia <sup>¶</sup>	209/2299	26.4	77/1072	13.7	12.7 (4.5 to 20.9)
Stillbirth <sup>¶</sup>	54/2385	8.9	16/1239	2.6	6.3 (-0.8 to 13.3)
Neonatal death <sup>¶</sup>	57/2383	7.8	7/1238	0.6	7.2 (1.9 to 12.5)
Early menopause	181/3993	5.1	49/1682	1.7	3.4 (2.1 to 4.7)
Cervical intraepithelial neoplasia, grade ≥2	208/4120	6.9	40/1785	3.4	3.5 (1.5 to 5.4)
Breast cancer at ≥40 yr	59/3693	3.9	20/1647	2.2	1.7 (-1.4 to 4.7)

Figure 8 - Risques cumulés d'effets indésirables chez la femme avec ou sans exposition au DES [14]

### c. La notion de Perturbateur Endocrinien

Du 26 au 28 juillet 1991, Theodora Colborn, pharmacienne de métier et responsable du WWF (Word Wildlife Fund, fond mondial pour la nature), décide de réunir à Wingspread (Wisconsin, Etats-Unis) 21 scientifiques spécialistes afin d'y examiner les problèmes de la santé à la fois humaine et de la faune induits par les substances chimiques. C'est de là qu'en est ressorti le terme d'"Endocrine Disrupter" ou Perturbateur Endocrinien. L'idéologie principale est que "le système endocrinien est essentiel à la vie" et ainsi ils avertissent que "sans un contrôle et une réduction rapides de la contamination de l'environnement par les perturbateurs endocriniens, des dysfonctionnements généralisés à l'échelle de la population sont possibles". " Nous savons avec certitude, disent les 21 de Wingspread, qu'un grand nombre de produits chimiques de synthèse libérés dans la nature, ainsi que quelques composés naturels, sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris celui de l'homme." Ils affirment que malheureusement une bonne partie de la faune et de la flore sont déjà touchés par ces substances, et que l'être humain n'y échappe pas [16,17]. Theodora Colborn a laissé derrière elle le site TEDX [18] qui recense les substances en question (plus de 1000 aujourd'hui).

Créée en 1917, la Société d'endocrinologie des Etats-Unis est aujourd'hui un guide international (plus de 15 000 membres dans une centaine de pays). Elle décide d'annoncer à Washington en juin 2009 : " Les preuves de résultats préoccupants en matière de reproduction (infertilité, cancer, malformations) venant de l'exposition aux perturbateurs endocriniens sont fortes, auxquelles il faut ajouter un nombre croissant d'effets, comme des effets thyroïdiens, neuroendocriniens, sur l'obésité et le métabolisme, sur l'insuline et l'homéostasie du glucose." En octobre 2015 elle accentue ses propos : "Il y a une forte preuve au plan mécanistique et expérimental chez l'animal, et épidémiologique chez l'humain, notamment pour les effets suivants : obésité et diabète, reproduction chez la femme et l'homme, cancers hormono-dépendants chez la femme, cancer de la prostate, effets thyroïdiens, neurodéveloppementaux et neuroendocriniens."

En Europe c'est en 1996 que la commission européenne décide également de rassembler des scientifiques (Weybridge, Royaume-Uni) et en France, la même année, l'Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) organise une conférence sur le sujet à Aix-les-Bains. Nous n'en



sommes donc qu'aux prémices, le sujet n'ayant été mis sur le tapis que récemment, il faudra certainement encore du temps pour démêler de nombreux sujets liés aux perturbateurs endocriniens.

## 2. Définitions des perturbateurs endocrinien

Suite à la conférence de Wingspread qui a déclenché la mise en lumière des perturbateurs, c'est en 1997 que l'Environmental Protection Agency (EPA) donne comme définition : "Une substance exogène qui interfère avec la production, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles responsables de la maintenance, de l'homéostasie et de la régulation des processus de développement". [19] Puis, en 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) statue également sur cette définition : "un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène qui modifie la/les fonction(s) du système endocrinien et qui, en conséquence, a des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou des (sous)populations".

La commission européenne, non sans mal, décide d'adopter la même en juin 2016, pour les réglementations biocide et phytosanitaire, après avoir été condamnée par la Cour de justice européenne (plainte de la Suède épaulée par la France) pour "manquement à ses obligations" en décembre 2013, détails sur lesquels nous reviendrons plus tard.

La commission a donc revisité la définition : un perturbateur endocrinien est "...une substance exogène ou un mélange qui a un mode d'action endocrinien c'est-à-dire altère une ou des fonctions du système endocrinien et montre un effet négatif dans un organisme intact, ou sa descendance, ou des (sous-)populations, comme conséquence du mode d'action endocrinien".

Plusieurs amendements ont été fait jusqu'à la version de juin 2017, rejetée par le parlement en octobre mais 18 pays sur 28 ont accepté les critères qui suivent en décembre 2017 :

- ✚ "Un perturbateur endocrinien montre des effets négatifs dans un organisme intact ou sa descendance, à savoir un changement dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, la reproduction ou la durée de vie d'un organisme, un système ou une (sous-)population qui résulte d'une altération de la capacité fonctionnelle, une altération de la capacité de compenser un stress supplémentaire ou une augmentation de susceptibilité à d'autres influences ;
- ✚ Un perturbateur endocrinien a un mode d'action endocrinien, c'est-à-dire qu'il altère une ou des fonctions du système endocrinien ;
- ✚ L'effet négatif est la conséquence du mode d'action endocrinien."

Concernant le dernier critère, à savoir qu'un perturbateur possède mode d'action endocrinien pour éclairer les effets négatifs, il s'agit d'un élément controversé car cela réduit le phénomène des perturbateurs au simple fait qu'une molécule réagit avec son récepteur. En effet, le système endocrinien comporte de nombreux mécanismes et de nombreuses étapes, tous pouvant être altérés par l'action d'un perturbateur (synthèse, libération, diffusion sanguine, connexion au récepteur, et destruction ou recyclage). Par exemple, une substance exogène peut venir corrompre la bonne activité hépatique et ainsi dénaturer des protéines transporteuses d'hormones ou bien des enzymes de dégradation. De ce fait, le mécanisme perturbateur sera considéré comme "indirect", et l'élément en question sera inclus dans la définition des perturbateurs pour l'OMS, mais pas pour la Commission Européenne.

### 3. Mode d'action des perturbateurs endocrinien

En termes de mécanismes, la substance perturbatrice peut agir selon trois niveaux :

- ✚ Modification du taux de l'hormone physiologique par entrave à sa fabrication, son déplacement ou sa dégradation (exemple du méthyl-mercure qui capte le sélénium nécessaire à la conversion de l'hormone thyroïdienne T4 (non active) en T3 (active))
- ✚ Modification de l'effet de l'hormone physiologique soit par action agoniste en reproduisant son action (la clef contrefaite ouvre la serrure), soit par action antagoniste en empêchant son action (la clef contrefaite s'insère dans la serrure sans l'ouvrir et ne permet à aucune autre de rentrer)
- ✚ Dernièrement, la capacité à remanier la quantité de récepteurs consacrés à l'hormone en question

Il a été découvert bien plus tard que les hormones ne communiquent pas uniquement via le système sanguin aux cellules. En effet, comme nous l'avons déjà évoqué, il a été révélé l'existence de la paracrinologie, soit deux espèces de cellules d'un même tissu qui communiquent, ainsi que l'autocrinologie, c'est-à-dire le même phénomène mais entre deux cellules du même type. Les mécanismes de la perturbation endocrinienne s'élargissent donc d'autant plus, avec encore plus de peine à les décrypter comparé au simple modèle endocrinien qu'était la vision d'une hormone agissant uniquement *via* la circulation sanguine [12].

Certains perturbateurs s'avèrent avoir la capacité de se fixer à des récepteurs dont nous ne connaissons pas le ligand physiologique. On parle alors de récepteurs dits "orphelins". Par exemple, des éléments présents dans les crucifères, des flavonoïdes ou encore la dioxine peuvent se fixer au récepteur nommé ArylHydrocarbone (AHR), cependant on ne connaît pas le ligand naturel qui est censé s'y fixer. Ce récepteur est nucléaire, c'est-à-dire situé dans le noyau, mais n'appartient pas à la superfamille des récepteurs nucléaires. On a découvert qu'en plus d'avoir des effets sur la transcription (compétitivité de coactivateurs), ce récepteur possède des cibles telles que les cytochromes P450 utiles à la métabolisation de nombreuses substances. Ainsi, les dioxines, en se fixant aux récepteurs AHR, ont un effet anti-oestrogénique car les cytochromes P450 en sont leurs enzymes de dégradation [20].

Dans le même état d'esprit, il existe des perturbateurs capables d'interagir avec des récepteurs ou des neurotransmetteurs du système neurologique. A titre d'exemple, les néonicotinoïdes (insecticides) ou des pesticides organosphorés agissent sur les récepteurs à l'acétylcholine qui ont un rôle dans la signalisation synaptique entre neurones, il s'agit donc plutôt de perturbateurs neurologiques, dont dépend la neuroendocrinologie, que de perturbateurs endocriniens [12].

De plus, il existe des récepteurs, notamment les PPAR- $\gamma$  (Peroxisome Proliferator Activated Receptor), classés dans la sous-famille des récepteurs nucléaires, non liés par des hormones stéroïdes, mais cependant activés par des acides gras (qui ne sont pas des hormones) et liés à des maladies métaboliques car ils jouent sur le métabolisme lipidique.

Toutes ces interrogations en matière de terminologie sont importantes à prendre en compte car à l'échelle nationale ou européenne, en termes d'application de la législation, cela peut complètement changer la donne et faire rentrer ou non des substances dans une catégorie particulière.

#### 4. Caractéristiques des perturbateurs endocriniens

L'Endocrine Society, lors de sa déclaration à Washington en 2009, annonce : " Un perturbateur endocrinien est une substance naturelle ou de synthèse qui, à travers une exposition environnementale ou une exposition inappropriée durant le développement altère le système hormonal et le système homéostatique, qui permettent à l'organisme de communiquer et de répondre à son environnement". Il est nettement spécifié que les perturbateurs endocriniens bouleversent les représentations usuelles de toxicologie telle que "la dose fait le poison". Elle décline alors un nouveau paradigme concernant les perturbateurs endocriniens en cinq caractéristiques :

##### a. Relation entre dose et effet

Il est commun, depuis l'époque de Paracelse (1493-1541), fondateur de la toxicologie, d'estimer l'effet d'une molécule en fonction de sa quantité, par un schéma linéaire. Autrement dit, plus j'instaure de cette substance et plus l'impact croît (ou la maladie) et inversement. Toutefois, avec les perturbateurs endocriniens, il est nécessaire de repenser tout le modèle, car un trouble du système endocrinien pourra provoquer des effets suivant une courbe en U ou bien en U inversé [1]. C'est-à-dire qu'habituellement, les notions de toxicologie nous donnent une relation linéaire entre la dose et l'effet d'une substance, dans le cas de l'effet réponse à la dose d'hormone : ça ne suit pas le même principe. Par exemple sur la figure 5, on remarque que la génistéine suit une courbe monotonique linéaire en fonction de la dose, cependant le Bisphénol A ainsi que le p-Nonylphénol suivent des courbes en U et U inversés [21]. De plus, il est possible de retrouver des conséquences à des quantités plus faible qu'à des fortes, dû à la capacité de modulation des récepteurs à la baisse en présence de fortes doses, comme on peut le voir avec l'atrazine.

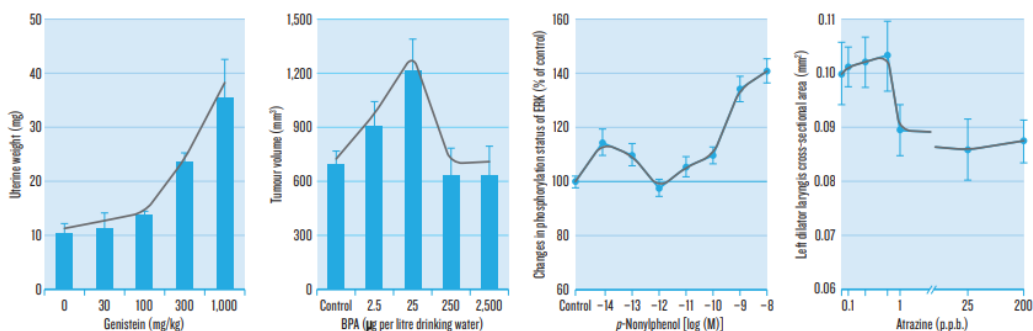


Figure 9 - Courbe monotonique et non monotonique [21]

De plus, nous savons que le corps est facilement vulnérable à des modifications minimales des quantités d'hormones (exemple de la pilule contraceptive qui agit à une concentration de l'ordre du micron) ; ainsi, un perturbateur possédant la capacité de se fixer aux récepteurs physiologiques, pourrait être actif à des quantités très faibles.

Des chercheurs ont testé différentes doses de Bisphénol A (BPA) sur des cellules de testicule, leur résultat est présenté en figure 10 [22]. Tout d'abord on peut voir que pour des doses de  $10^{-6}$  mol/litre et  $10^{-12}$  mol/litre, on obtient la même réponse en termes de prolifération cellulaire, soit un écart de 1 à 10 millions, c'est-à-dire la différence entre 1m et 10 000 km ! Il s'agit donc là à nouveau de la courbe en U inversé. De plus, il s'avère que le plus haut pourcentage de prolifération cellulaire, soit environ 30%, est obtenu avec une quantité de BPA 10 000 fois plus basse que la dose la plus forte.

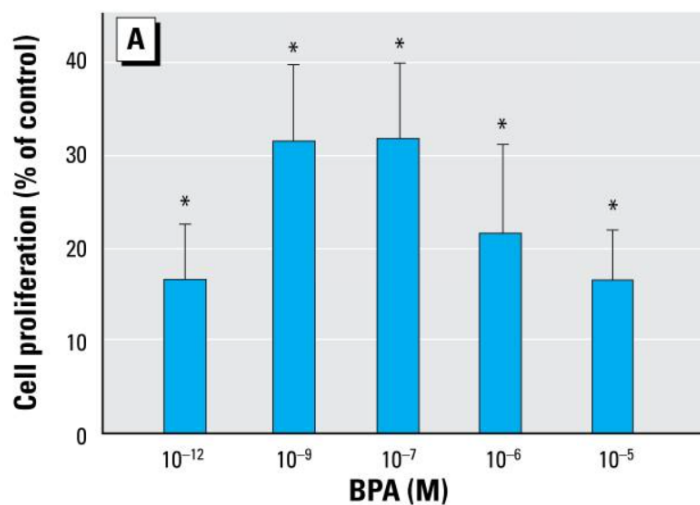


Figure 10 - Stimulation de la prolifération de cellules JKT-1 par une exposition de 24h à diverses doses de BPA [22]

L'Endocrine Society corrobore, en 2015 : " Les perturbateurs endocriniens agissent selon une relation dose-réponse non linéaire, avec des effets à faibles doses principalement pendant la phase de développement".

#### b. La fenêtre d'exposition

Pour contredire à nouveau Paracelse, dont l'adage était "Rien n'est poison, tout est poison : seule la dose fait le poison", il s'avère qu'il est plus juste d'affirmer que c'est la période qui fait le poison, et non la dose : c'est le concept de fenêtres de susceptibilité ou d'exposition. Ces fenêtres correspondent notamment aux moments de pics de machinerie hormonale tel que chez le fœtus, le nouveau-né, ainsi qu'à la puberté. Par exemple, si un déluge s'abat, il aura tendance à avoir plus de conséquences sur une maison en chantier plutôt qu'un logement terminé, c'est la notion de sensibilité.

Il a notamment été trouvé, concernant les femmes exposées au DDT en 1945, que si elles avaient moins de 14 ans à cette période, elles ont subi une proportion multipliée par cinq de cancer

du sein durant leur vie par rapport à la moyenne, tandis que celles qui avaient plus de 14 ans et donc un organisme plus développé n'ont eu aucune conséquences de ce côté-là [23].

Concernant la thyroïde, les médecins avaient vite compris la nécessité de donner au plus tôt un substitut d'hormone thyroïdienne afin de pallier au crétinisme et à un possible retard mental. De ce fait, des prélèvements sont aujourd'hui réalisés sur les bébés dès la naissance pour s'assurer que la glande thyroïde fonctionne correctement [24].

Nous pouvons à nouveau citer l'exemple du Distilbène® (DES), provoquant des malformations de l'organe reproducteur chez le fœtus s'il est utilisé entre la 6<sup>ème</sup> et la 17<sup>ème</sup> semaine de grossesse, tandis qu'il n'a pas de conséquences sur la mère.

Afin d'illustrer les conséquences possibles, on peut se rapporter au monde animal ou végétal, avec notamment l'exemple chez les abeilles, bien que le phénomène soit naturel. En effet, si l'on nourrit une larve avec de la gelée royale, alors elle se métamorphosera en reine avec la capacité de se reproduire, tandis que si elle n'en a pas, elle finira travailleuse et infertile.

Les études concernant les fenêtres d'exposition en lien avec l'hormone thyroïdienne concluent que les facultés mentales perdues par manque d'hormone ne se corrigent par aucun traitement après la fin du développement neurologique. Il existe une corrélation entre un dysfonctionnement thyroïdien et une atteinte du QI qui s'explique par la formation à cette période des organes, dont le cerveau, mais également par une mauvaise formation du placenta qui nécessite un apport nutritionnel optimal avec pour conséquence des effets sur l'évolution du fœtus. C'est en cela qu'il semblerait que les personnes intelligentes vivent plus longtemps, peut-être par leur meilleure capacité de raisonnement qui leur permet de mieux s'adapter à notre société, mais d'autant plus qu'un bon neurodéveloppement *in utero* semble relié à un métabolisme avantageux durant toute la vie [25].

L'Endocrine Society a notamment étudié cette question d'exposition, surtout chez la femme enceinte, et après analyse des liquides biologiques, il a été retrouvé en Amérique que pour 163 substances recherchées classées en 12 catégories, les femmes enceintes sont atteintes par 8 sur les 12. Ces molécules traversent, pour la plupart, le placenta, où l'on a retrouvé parfois de fortes quantités dans les liquide amniotique de ces substances, ce qui, recoupés à de multiples études, nous fait apparaître tristement que nous pouvons considérer à l'heure actuelle tous les nouveau-nés comme contaminés, certes dès leur naissance, mais surtout depuis leur conception, à des molécules capables de miner leur organisme tout entier [24].

Durant la fenêtre d'exposition fœtale, une autre étude évalue l'exposition du bébé aux USA (United States of America) autour de 300 agents chimiques. Le fait est que le placenta ne fait pas office de barrière, on retrouve dans le cordon les mêmes quantités de perturbateurs endocriniens que dans le sang de la mère, on peut donc corréler les valeurs maternelles à celle du fœtus [26].

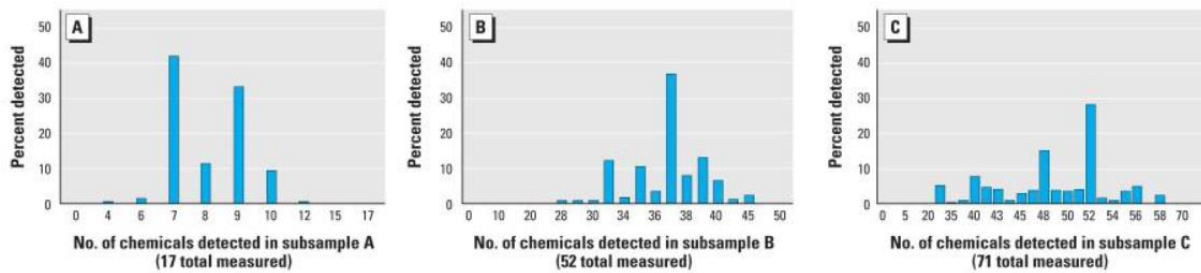


Figure 11 - Distribution du nombre de substances détectées chez la femme américaine enceinte parmi différentes classes chimiques [26]

On remarque ici la détection chez des américaines enceintes, du nombre de substances chimiques dans plusieurs classes chimiques. Par exemple l'échantillon C correspond aux métaux, phénols, PCB, métabolites d'insecticides organophosphorés, perchlorate et cotinine. Par exemple, on remarque que le nombre médian de substances chimiques retrouvé chez les femmes de l'échantillon C est de 50.

C'est face à cette notion d'exposition à de nombreuses substances, dès la conception, que le concept "d'exposome" a été créé afin de rendre les études épidémiologiques plus exhaustives sur le plan de l'analyse de l'exposition environnementale. Celui-ci comprend "toute exposition à laquelle un individu est soumis de la conception jusqu'à la mort" [27].

Cet élément a été intégré au code de la santé publique, voté en 2015 et modifié en 2019, et correspondant à la première notion de l'article L1411-1 : "La surveillance et l'observation de l'état de santé de la population et l'identification de ses principaux déterminants, notamment ceux liés à l'éducation et aux conditions de vie et de travail. L'identification de ces déterminants s'appuie sur le concept d'exposome, entendu comme l'intégration sur la vie entière de l'ensemble des expositions qui peuvent influencer la santé humaine" [28].

On parle régulièrement de la période fœtale en tant que fenêtre d'exposition fragile, cela est vrai, cependant on peut élargir légèrement cette fenêtre. Le concept de l'origine développementale des maladies (DOHAD), que nous verrons plus tard, englobe le concept des 1 000 premiers jours de l'enfant, qui sont une période cruciale pour son développement. Il est précisé : "Pendant cette période, les enfants sont très sensibles aux milieux où ils grandissent et à leurs premières expériences de vie. Cela influence durablement leur développement. C'est pour cela qu'il est important de faire au mieux pour répondre à leurs besoins essentiels. On sait aujourd'hui qu'un enfant a surtout besoin de beaucoup d'attention, d'une bonne alimentation et d'un environnement sain et sûr." [29]

A la lumière de ces nouveaux schémas, il convient donc de repenser l'approche globale dans la recherche des causes des maladies "émergentes".

### c. Effet cocktail

Il s'avère que certaines substances peuvent ne pas avoir d'effet dans l'organisme lorsqu'elles sont seules, mais avoir un impact lorsqu'elles sont mélangées à d'autres, ou bien inversement avoir un effet, seules, mais qui s'annule en présence d'autres agents chimiques. On parle alors du phénomène de synergie ou bien d'antagonisme. Seulement, ces réactions croisées sont très difficiles à étudier du fait que nous sommes constamment en contact avec plusieurs agents chimiques potentiellement perturbateur. Il n'existe pas, comme pour certaines études, de modèle "exposé" et "non exposé", car nous sommes tous exposés.

Toutefois, à Montpellier, les chercheurs Delfosse, Balaguer et Bourguet, ont pu montrer qu'un pesticide, le transnonachlore (composant du chlordane, un organochloré persistant) qui, seul, n'a pas d'effet, s'assemble avec l'éthinylestradiol (présent dans la pilule contraceptive) pour atteindre la "poche active" d'un récepteur nucléaire, c'est-à-dire présent dans le noyau de la cellule. Ainsi, ils découvrent une affinité multipliée par 50 à 100 par rapport aux substances seules, comme le montre la figure 12. Le récepteur en question, PXR (pregnane X receptor), se trouve potentiellement lié à des interactions médicamenteuses, ou à l'expression de cytochromes P450 3A4 qui joue un rôle dans la détoxification, ce qui peut avoir pour effet de faire décroître l'efficacité médicamenteuse ou bien carrément de l'annuler, ainsi que de perturber nos mécanismes endogènes (métabolisation de nos hormones, etc.) [30].

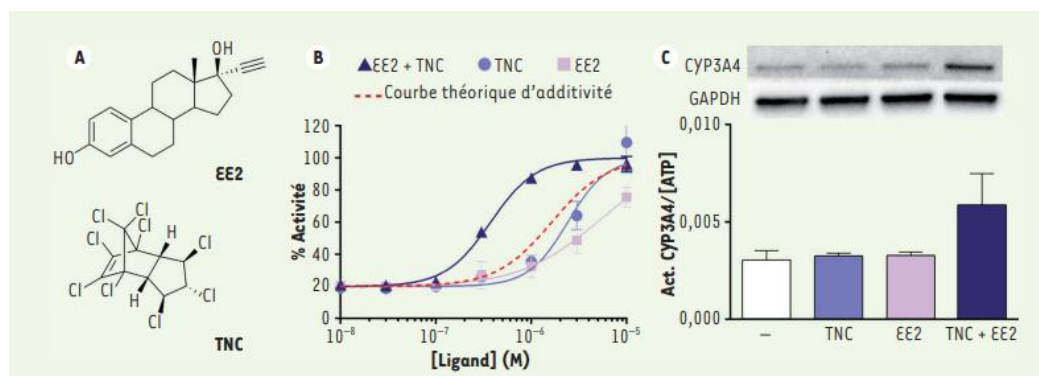


Figure 12 - L'EE2 et le TNC activent PXR de façon synergique - (A) structures chimiques (B) Courbes doses-réponse de l'activité transcriptionnelle de PXR (C) Quantification du taux de production du cytochrome P450 3A4 et de son activité enzymatique [30]

Il a été testé trente agents (pesticides, antioxydants, parabènes, filtres anti-UV, muscs synthétiques, bisphénol A, benzo (a) pyrène, perfluorés et composés bromés) ayant un effet anti-androgénique faible (de l'ordre de 1 à 20%). Or, ensembles, toujours à de faibles doses, ils inhibent totalement la DHT (DiHydroTestostérone), un dérivé de la testostérone [31]. On en déduit donc un effet additif des substances qui pourrait expliquer les augmentations du nombre de cryptorchidies et hypospadias, malformations génitales masculines en lien avec le manque de testostérone.

#### d. Des effets transgénérationnels : épigénétisme

Durant les années 80, des chercheurs Britanniques étudient des données concernant un faible poids de naissance en 1920 et les cas de décès 50 ans plus tard. Il en résulte une relation entre un petit poids de naissance et la survenue de maladies chroniques (diabète de type 2, problèmes cardiovasculaires, bronchopneumopathie chronique, ...). C'est ainsi qu'est né le postulat d'une origine fœtale des maladies de l'adulte, en lien avec l'état de nutrition durant la gestation, que résume la figure 13 [32]. L'article indique, en cas de malnutrition maternelle : "Le fœtus développe, en réponse à ce stress, un phénotype d'épargne qui assure la survie de l'organisme en épargnant les organes vitaux comme le cerveau, aux dépens d'organes comme le foie, le pancréas, les reins et les muscles. Ces adaptations, qui se manifestent par un poids de naissance diminué, entraîneraient par la suite une susceptibilité accrue aux maladies chroniques de l'adulte."

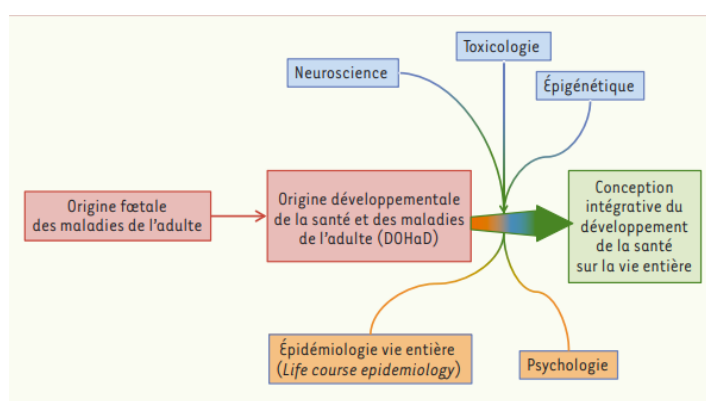


Figure 13 - Evolution du concept des origines développementales de la santé (DOHaD) [32]

Ont vu ensuite le jour une société internationale, ainsi qu'une société française de la DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease soit en France Origines Développementales Environnementales et Epigénétiques de la Santé et des Maladies). Cette dernière annonce : "Contrairement à la théorie de l'évolution selon Darwin qui prévoyait, pour les espèces, une très lente évolution, passant par des mutations dans le génome lui-même, le concept de l'origine développementale permet une évolution, une adaptation rapide, en une seule génération et qui peut perdurer sans changer la séquence de l'ADN, uniquement avec le changement de quelques marques épigénétiques. C'est aussi en cela que la "DOHaD" est un concept révolutionnaire qui permet de comprendre des phénomènes restés jusqu'alors inexplicables." [33]

A une certaine époque, on reliait forcément la cause d'une maladie à une origine génétique pure, ce qui est d'ailleurs parfois encore le cas. En termes de recherche, il est généralement plus simple de séquencer l'ADN plutôt que de réaliser des études à grande échelle concernant l'environnement d'une population. Or, il semble émerger aujourd'hui un modèle tout autre, selon lequel les maladies ne seraient pas codées par l'ADN mais en périphérie (épigénome). Selon la DOHaD, la génétique ne représenterait que 25% du phénotype tandis que le reste serait associé au lien entre les gènes et l'environnement (épigénétique) [34].



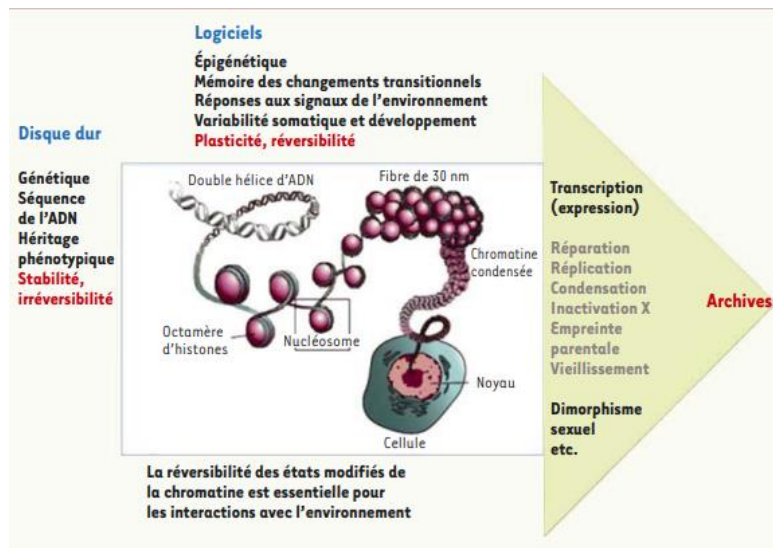


Figure 14 - Génétique et épigénétique [34]

Les mécanismes de l'épigénétique agissent sur l'ADN comme un système d'activation ou de désactivation de la lecture des gènes, comme le montre la figure 14. Cela se fait via les histones ou la méthylation de l'ADN, et permet de contrôler les gènes en les réprimant ou en les exprimant. Cet effet, résultant de l'interaction avec l'environnement, est totalement réversible et plastique, à l'inverse de la séquence d'ADN contenue dans la chromatine qui elle, est stable. L'épigénétique est en quelque sorte le logiciel permettant la lecture du disque dur (ADN) [34].

Nous savons aujourd'hui que nous partageons 98 % de notre génome avec le chimpanzé, ainsi que 99 % entre nous, et les différences sont en parties localisées dans les séquences dites "non codantes", c'est-à-dire les séquences qui régulent l'expression des gènes. L'hétérogénéité qui en découle est donc due en priorité au "quand et où" les gènes vont s'exprimer, plutôt que dans les gènes en eux-mêmes. C'est pour cela qu'un têtard et une grenouille possèdent le même génome, cependant un pic d'hormones thyroïdiennes va modifier la structure épigénétique et transformer l'organisme en activant d'autres gènes, ce qui sera ensuite de nouveau effacé à la reproduction [24].

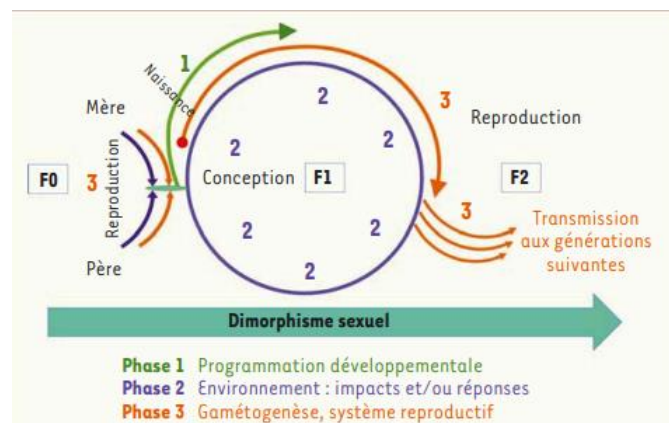


Figure 15 - Le cycle de la vie [34]

Cette étude concernant la péri-conception conclut sur le fait que, certes, la programmation du phénotype débute à la fusion des gamètes pendant une durée minimale de 1 000 jours, toutefois, cela s'étend bien au-delà, jusqu'à la conception des cellules fœtales des parents (dont les gamètes), elles aussi soumise à l'environnement de leurs propres parents durant la gestation. "Ces 1000 jours s'inscrivent donc dans une période de cent ans d'influences familiales", concept représenté par le schéma ci-dessous [35] :

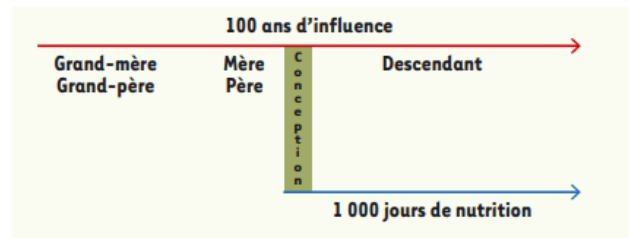


Figure 16 - Programmation métabolique : 100 ans d'influence familiale pour 1 000 jours de nutrition [35]

Comme le montre la figure 17, on associe un risque plus élevé de développer un Trouble du Spectre Autistique (TSA) lorsque le fœtus a été exposé au valproate, médicament utilisé dans l'épilepsie. Or, le mécanisme de ce médicament est de jouer sur l'architecture de la chromatine et ainsi sur l'épigénétique. Ainsi, le risque de développer cette pathologie est multipliée de 3 à 5 fois avec la prise de cette molécule [36].

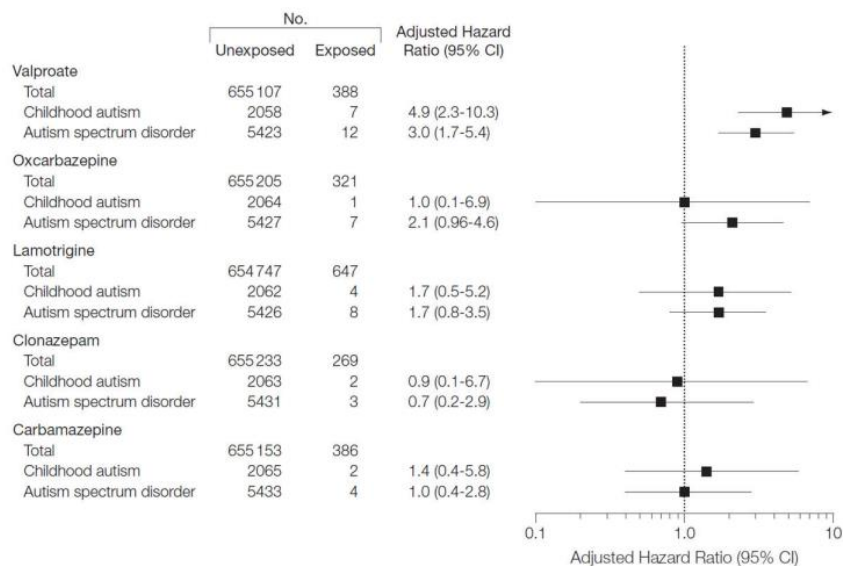


Figure 17 - Autisme chez les enfants de mère ayant utilisé une monothérapie antiépileptique comparé à des femmes qui n'en avaient pas [36]

On ne connaît pas encore tout à fait les mécanismes de sauvegarde des modifications épigénétiques à la descendance, cependant on sait que certaines ne sont pas tout à fait remises à zéro comme on le pensait. Par exemple, les petits enfants de femmes ayant été exposés à la famine

hollandaise se voient avoir une faible taille à la naissance, une hausse de l'indice pondéral ainsi qu'une moins bonne santé en général. Concernant les petits enfants d'homme exposés, ils sont sujets à un poids plus haut et un risque augmenté d'obésité [35].

De ce fait, on remarque une différence dans la transmission intergénérationnelle en fonction du sexe. En effet, si un choc ou une modification *via* l'environnement impacte la génération F0, cela pourra être transmis à la génération F1 via les gamètes. Concernant le lignage paternel, cette exposition multigénérationnelle pourra s'observer sur les générations F0 et F1. Cependant, la mère pendant la gestation, peut, elle, transmettre son exposition aux gamètes de la génération F1, ainsi l'exposition sera observée dans ce cas sur F0, F1 et ainsi que F2 [37], c'est ce que représente la figure 18 :

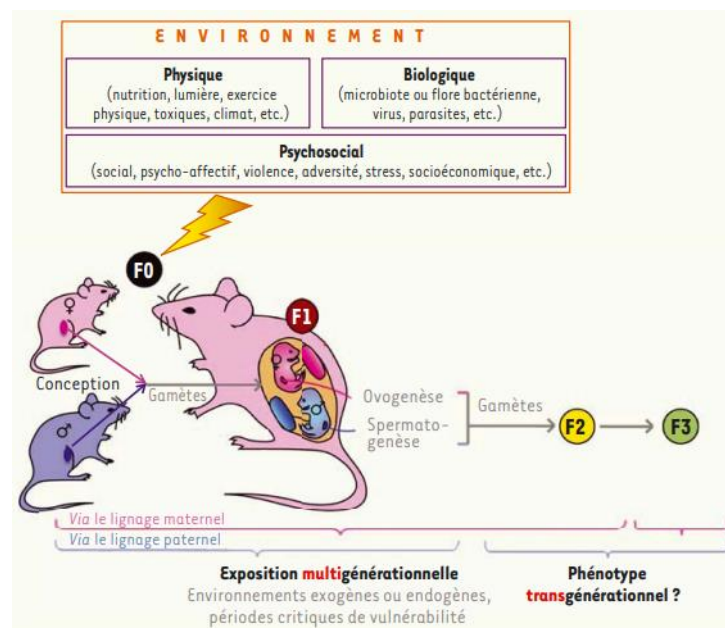


Figure 18 - La transmission transgénérationnelle des expositions à l'environnement diffère en fonction du sexe des parents et des descendants [37]

Lorsque le fœtus est soumis à certaines substances, on observe parfois une transmission sur la descendance. Il existe alors une modification indirecte de l'épigénome (modification de l'épigénétique). A titre d'exemple, des chercheurs ont pu mettre en évidence qu'un pesticide, la vinclozoline, avait des effets sur les spermatozoïdes des rongeurs jusqu'à 4 générations comme nous pouvons le remarquer sur les graphiques ci-dessous [38]. On a également retrouvé cet effet avec le Distilbène® ou le DDT comme nous l'avons déjà vu.

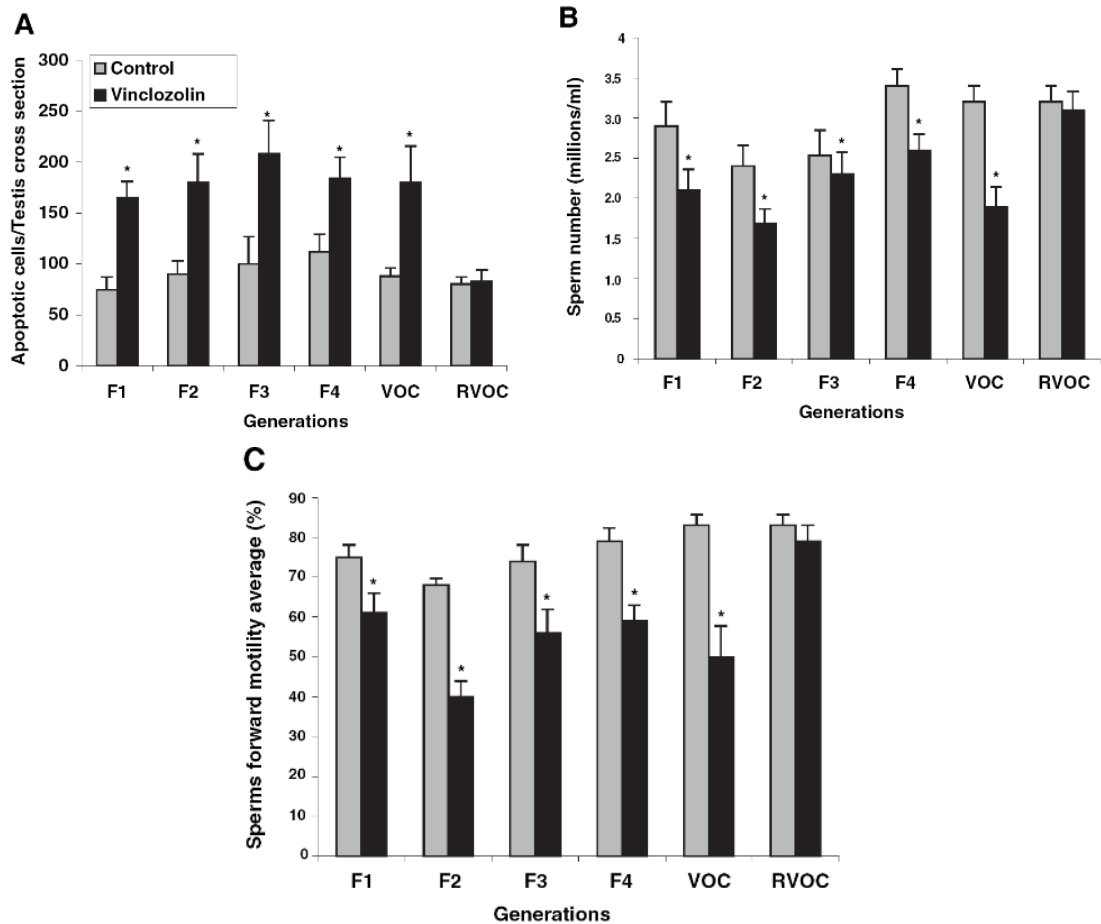


Figure 19 - Phénotype transgénérationnel après traitement des mères gestantes (F0) à la vinclozoline : (A) apoptose des cellules spermatiques ; (B) quantité de sperme épидидymal, (C) motilité des spermatozoïdes épидидymaux (VOC = Vinclozoline F2 generation male outcross to wild-type control females / RVOC = Vinclozoline F2 generation female outcross to wild-type control males) [38]

D'autres recherches ont été menées sur ce composé, avec notamment une position de rats mâles ne pouvant se mobiliser, et les femelles quant à elles pouvant bouger où elles le souhaitent, et il a été observé que les femelles, pouvant donc choisir leur partenaire, alors que l'inverse était impossible, choisissaient les mâles dont leur arrière-génération n'avait pas été exposée à la vinclozoline ! Ainsi, cette étude montre, comme la précédente, un effet transgénérationnel sur 3 générations cette fois-ci, ainsi qu'un effet modificateur de comportement, les mâles ayant perdu leur "sex-appeal" en raison de l'exposition de leurs arrières grands-parents [39] ! *In fine*, même si ce pesticide a été interdit d'utilisation, il se pourrait que dans la population humaine, il puisse encore avoir des impacts par un mécanisme transgénérationnel et puisse modifier nos comportements.

#### e. Effets à distance de l'exposition

La difficulté dans la mise en cause d'un perturbateur avec une conséquence sanitaire est que son effet peut mettre des semaines, des années ou bien encore ne toucher que la descendance. Il est donc quasiment impossible de retrouver la trace du perturbateur incriminé.

De plus, les perturbateurs peuvent être dégradés plus ou moins rapidement dans l'environnement, ainsi que dans les organismes (phénomène de bioaccumulation), c'est pourquoi on retrouve deux sortes de perturbateurs : ceux à dégradation rapide, et ceux à longue persistance. Il se peut que la dégradation de la substance chimique en question soit relativement rapide, cependant, il est également possible que ses métabolites de dégradation soient, eux, persistants dans l'environnement.

Les Polluants Organiques Persistants, "POP"s, comprennent les polluants qui se dégradent très lentement et qui se retrouvent donc, même après interdiction pour leur dangerosité, encore dans notre environnement même des années après, en parti dans l'air, les sols, l'eau, les poussières, les planctons ou autres animaux de la chaîne alimentaire, etc. Il peut s'agir de la molécule en elle-même, ou bien de ses produits de dégradation (métabolites) qui peuvent être actifs eux-aussi. On parle alors de molécules dites "rémanentes". Il s'agit en partie de substances lipophiles, car elles se stockent dans les graisses. On retrouve par exemple le DDT, les PCB, l'atrazine, les pesticides, les dioxines, les perfluorés et bien d'autres encore. Ce phénomène d'accumulation dans l'environnement entraîne une localité des substances sur l'ensemble du globe, notamment à des endroits où l'on ne s'y attendrait pas, tel que chez les ours polaires qui en sont impactés. Il existe donc un phénomène de persistance, de bioaccumulation dans les organismes, de mobilité sur de grandes distances ainsi qu'un effet toxique des POP : voici les quatre critères des POP selon le ministère de la transition écologique [40].

De plus, l'environnement, *via* les bactéries, peut avoir un effet inverse sur la métabolisation en retransformant des molécules en molécules actives (exemple en aval de station d'épuration où l'on peut parfois retrouver des taux de molécules actives issues de pilules en plus grande quantité qu'en amont).

## 5. La notion de « double-choc »

On considère aujourd'hui qu'il existe un mécanisme dit de "double-choc", notamment dans certains cancers. C'est-à-dire qu'un choc initial durant le développement, entrainerait un terrain propice à l'effet d'un autre choc durant la vie.

Afin de mettre en lumière cette notion, il a été injecté des cellules souches de prostate d'origine humaine chez des rongeurs, dans le but de créer un tissu épithélial de prostate humanisé. Les souris gravides ont été soumises à une quantité de bisphénol A équivalente à l'environnement humain. Après quoi, une fois adultes, il a ensuite été injecté, ou non, une dose d'œstradiol. Les résultats montrent que les souris n'ayant pas reçu d'œstradiol ont trois fois moins de cancer de la prostate. Comme on peut le voir sur le schéma de la figure 20, l'exposition à un perturbateur oestrogénique de type BPA (1<sup>er</sup> choc) peut engendrer des cellules souches reprogrammées ainsi qu'une glande modifiée, le tout restant peu visible. Cependant, si l'organisme est ensuite exposé durant la vie à des œstrogènes (ce qui est le cas de manière croissante chez l'homme qui vieillit), c'est-à-dire le second choc, cela génère alors des lésions pré-néoplasiques pouvant se transformer *in fine* en cancer (à partir de l'épithélium modifié ou bien des cellules souches reprogrammées) [41].

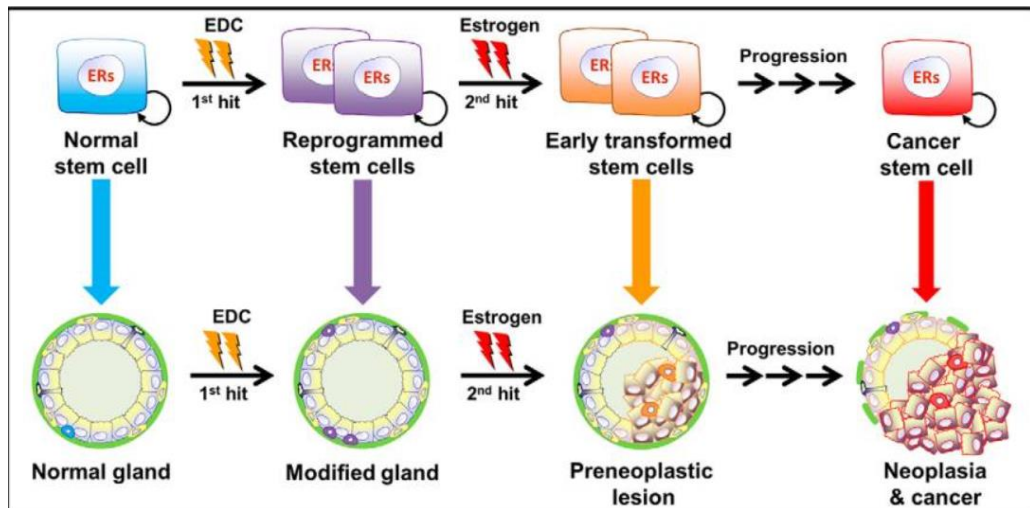


Figure 20 - Modèle de l'action oestrogénique sur le développement de cellules souches prostatiques [41]

Lobaccaro et Trousson, dans un article issu du CNRS ainsi que de l'Inserm de Clermont-Ferrand ont confirmé ces résultats. Des cellules souches exposées à des perturbateurs endocriniens à effet oestrogénique (tel que le BPA) durant le développement fœtal deviennent ensuite plus sensibles, notamment à se multiplier et à proliférer de manière cancéreuse, sous l'action plus tard durant la vie d'œstrogènes ou d'androgène. Ils schématisent (figure 21) de la même façon le mécanisme du double choc et donnent un titre assez poignant en présentant le phénomène comme une "bombe à retardement pour le cancer de la prostate" [42].

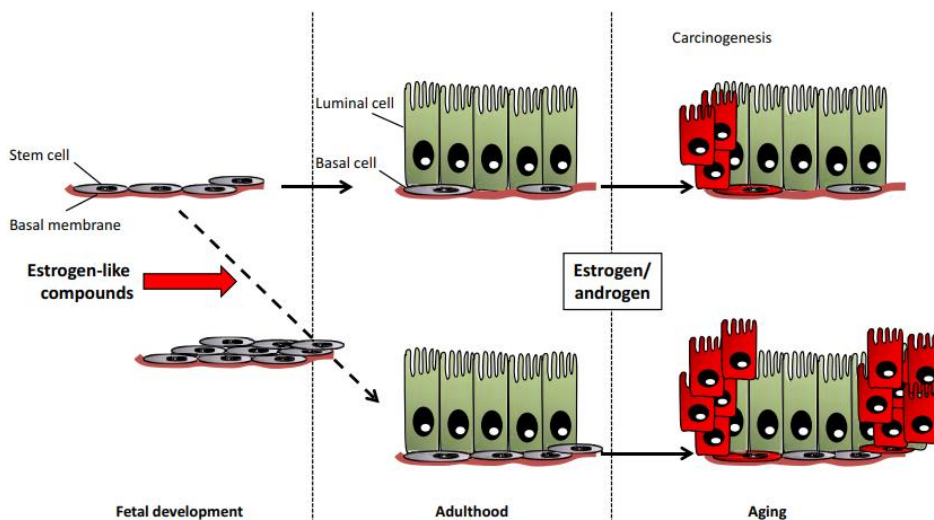


Figure 21 - Effets de composants à composante oestrogénique sur le développement de cellules souches prostatiques [42]

Une étude a été menée en 2020 chez la femme enceinte, soumise à un stress émotionnel ou non. Il en ressort que les événements positifs semblent avoir un effet protecteur et que les événements négatifs semblent associés à un plus fort effet de l'exposition chimique. C'est-à-dire que le stress rendrait l'organisme de la femme enceinte et du fœtus plus vulnérable aux effets de l'exposition aux



perturbateurs, et que des événements positifs sont associés à un effet protecteur, bien que l'étude conclue à la nécessité de continuer des recherches sur le sujet [43].

On retrouve probablement ce processus également au niveau du testicule, qui, exposé à l'environnement ou à un certain mode de vie, pourrait engendrer une dysgénésie testiculaire allant ensuite jusqu'au cancer du testicule. Ce n'est pas le seul mécanisme mis en cause, comme le montre le schéma ci-dessous (figure 22), il y aurait également une combinaison de l'environnement à une susceptibilité génétique. Ce cancer est surtout retrouvé chez les hommes jeunes, ceci étant expliqué par le fait que le deuxième "choc" se déroule durant la puberté [44].

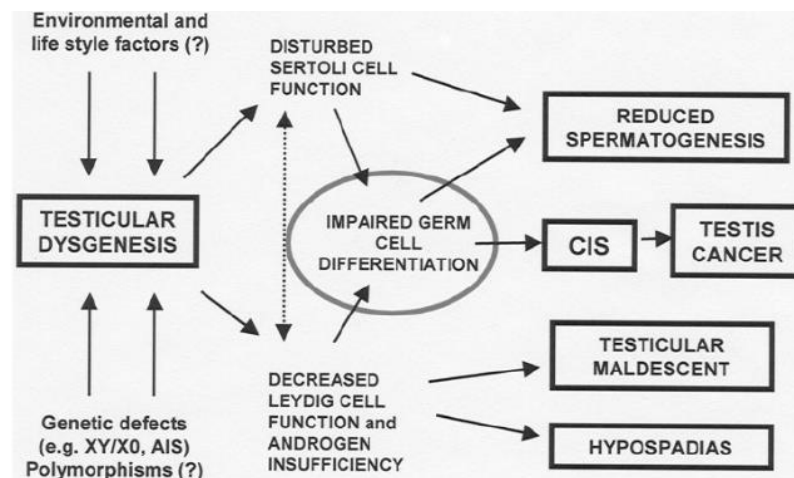


Figure 22 - Schéma des possibles étiologies et manifestations cliniques dans le syndrome de dysgénésie testiculaire [44]

Fort de ce concept, il est intéressant de se demander si les méthodes d'études épidémiologiques sont assez précises pour conclure à des résultats proches de la réalité. En effet, si l'on étudie l'effet d'une substance sur un organisme adulte, on ne va pas jusqu'à chercher individuellement chez chaque personne la possibilité d'un "premier choc" durant le développement. On se retrouve donc avec des individus sensibilisés, et d'autres non, ce qui pourrait potentiellement fausser l'analyse des résultats.

### III. La notion environnementale

#### 1. Une preuve par les inégalités environnementales

Si l'on regarde en détail les instances de veilles sanitaires mondiales, on remarque une répartition inégale des cancers, tous confondus, sur la planète. Par exemple la carte suivante selon le GLOBOCAN de l'OMS (IARC) nous montre des taux plus élevés en moyenne dans les pays les plus développés, qui s'avèrent notamment être les pays les plus exposés aux substances chimiques [45] :

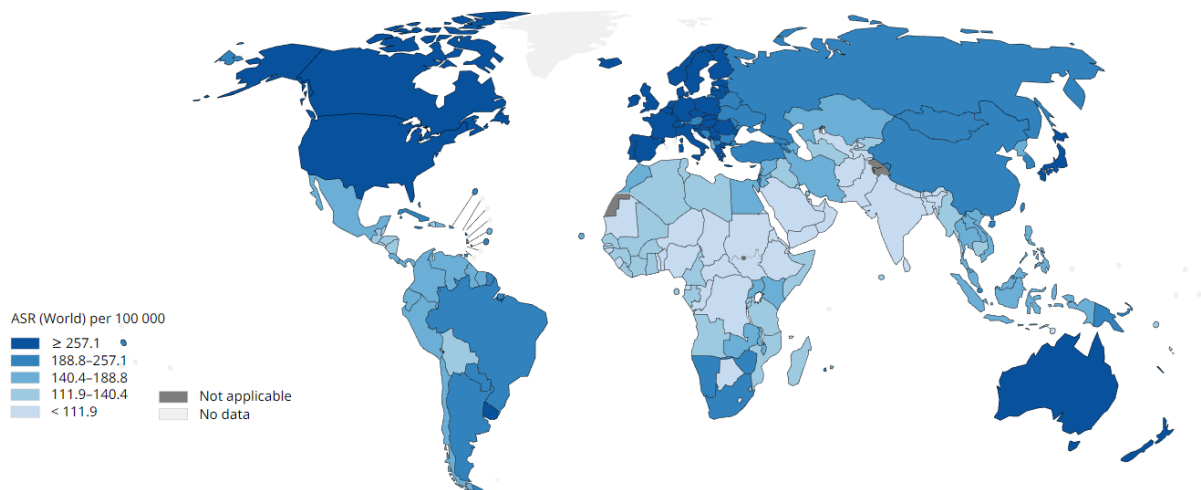


Figure 23 - Estimation des taux de cancers (tous types de cancer, sexes et âges confondus) avec age standardisé, 2020 [45]

#### a. Cancer du sein

On remarque une répartition inégale des cancers du sein sur la planète, comme par exemple le Bhoutan et la Mongolie qui possèdent les taux les plus faibles avec pour le Bhoutan un taux de 5 pour 100 000 femmes contre 113,2 pour la Belgique par exemple, toujours selon le GLOBOCAN concernant les données de 2020 [45]. Le Bhoutan est un pays qui reste en recul, il ne s'est pas ouvert à la colonisation et restreint le tourisme. Il y a encore quelques années, il ne disposait pas de chaussées ni d'électricité, et encore aujourd'hui il n'y a pas de feux rouges. La pollution citadine y est donc faible, il n'y a pas d'industrialisation et les pesticides y sont quasiment absents. A cela se rajoute le taux des femmes en excès pondéral de 24 % contre 40% en France. Le Bhoutan ne calcule pas sa richesse par le Produit Intérieur Brut (PIB), mais par le Bonheur National Brut (BNB) avec comme fondements : une économie responsable, une promotion de la culture nationale, une protection de l'environnement et une favorisation de l'écologie, ainsi que des autorités responsables. Si la France, qui possède elle un taux d'incidence de 99,1 pour 100 000 femmes, réussissait à suivre le même schéma, nous serions face à une diminution d'environ 95% d'incidence et 90% de mortalité, ce qui n'est pas négligeable en termes de santé publique... [16]

Au niveau national, si l'on se base sur le taux de mortalité, on retrouve également des disparités régionales, en faveur d'une origine environnementale : attention cependant à nuancer ces résultats de mortalité, qui peuvent présenter un biais, celui de posséder potentiellement un défaut de prise en charge sur la zone géographique en question et ainsi fausser les résultats d'autres régions [46].



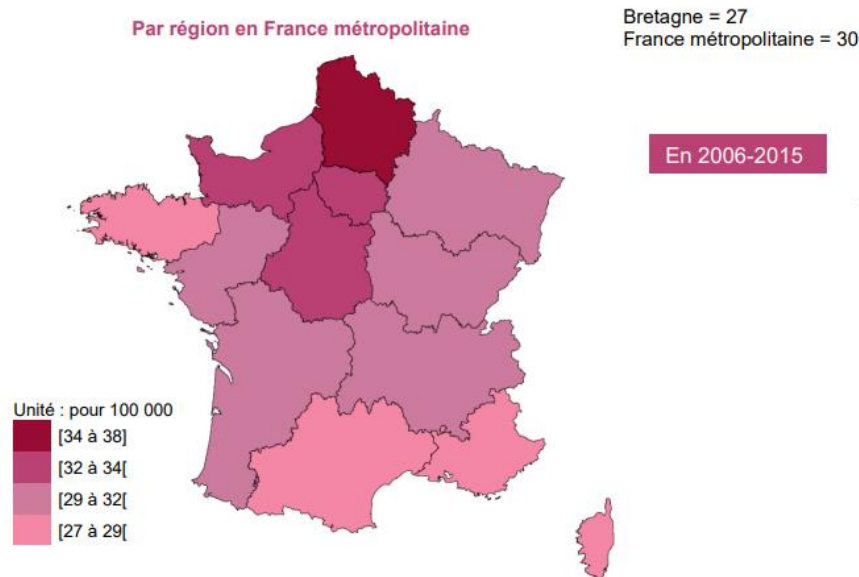


Figure 24 - Atlas des mortalité par cancer du sein (pour 100 000) [46]

La preuve par la disposition irrégulière sur le globe nous montre bien une origine environnementale du cancer du sein, il faut donc sortir du schéma de fatalité qu'impose la vision génétique.

#### b. Cancer de la prostate

Comme pour le cancer du sein, on se retrouve face à des disproportions parfois grandes entre pays, notamment par exemple la Norvège qui possède, selon le Globocan (IARC) 2020, un taux d'incidence de 95,6 pour 100 000 hommes, alors que le Bhoutan est à 0,90, ce qui rejoint le cas du cancer du sein concernant ce pays ayant les taux les plus bas. La France occupe la septième place, cependant si l'on prend en compte les DOM-TOM, alors la Guadeloupe est en première position avec 183.6, et la France métropolitaine passe en neuvième place. De fait, on se retrouve, pour le cas de la Guadeloupe, avec 204 fois plus d'incidence ! Concernant les Antilles, cela est dû au scandale du chlordécone, pouvant doubler le risque d'apparition de ce cancer, autrefois utilisé dans les bananeraies et qui reste encore aujourd'hui dans l'environnement, ainsi qu'à d'autres pesticides organochlorés [47].

De plus, même au sein de la métropole, on retrouve également des disparités régionales dans la mortalité du cancer de la prostate où l'on peut retrouver des taux presque doublés entre la Corse et le Nord-Ouest, ce qui est toujours à nuancer par un possible biais géographique de la prise en charge des soins [46].

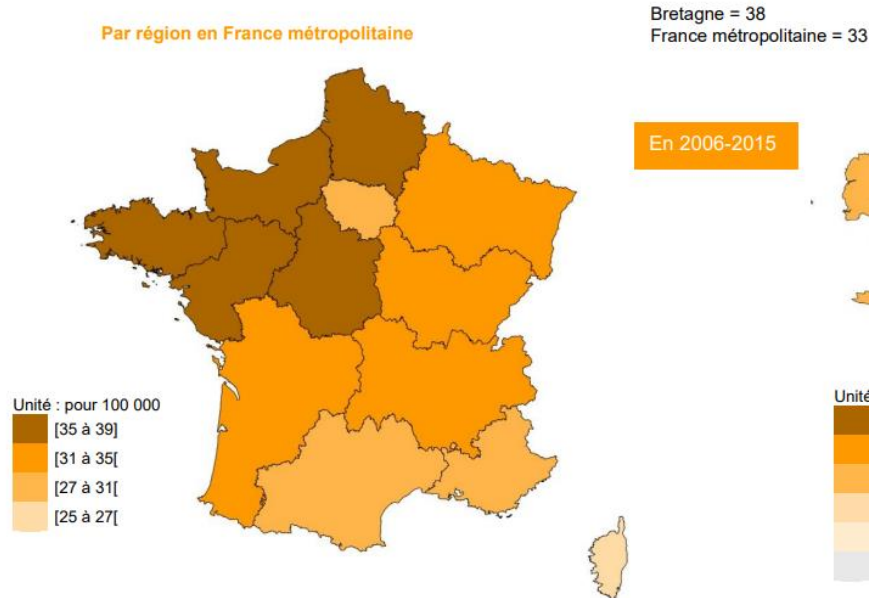


Figure 25 - Atlas de la mortalité par cancer de la prostate (pour 100 000) [46]

c. Cancer du testicule

Au niveau géographique, il a été découvert une similarité de distribution entre cancer du testicule, hypospadias et cryptorchidies. Cette étude évoque même la corrélation avec une moindre qualité spermatique, cependant les chercheurs ne veulent pas établir de lien de cause à effet par les limites de l'étude [48].

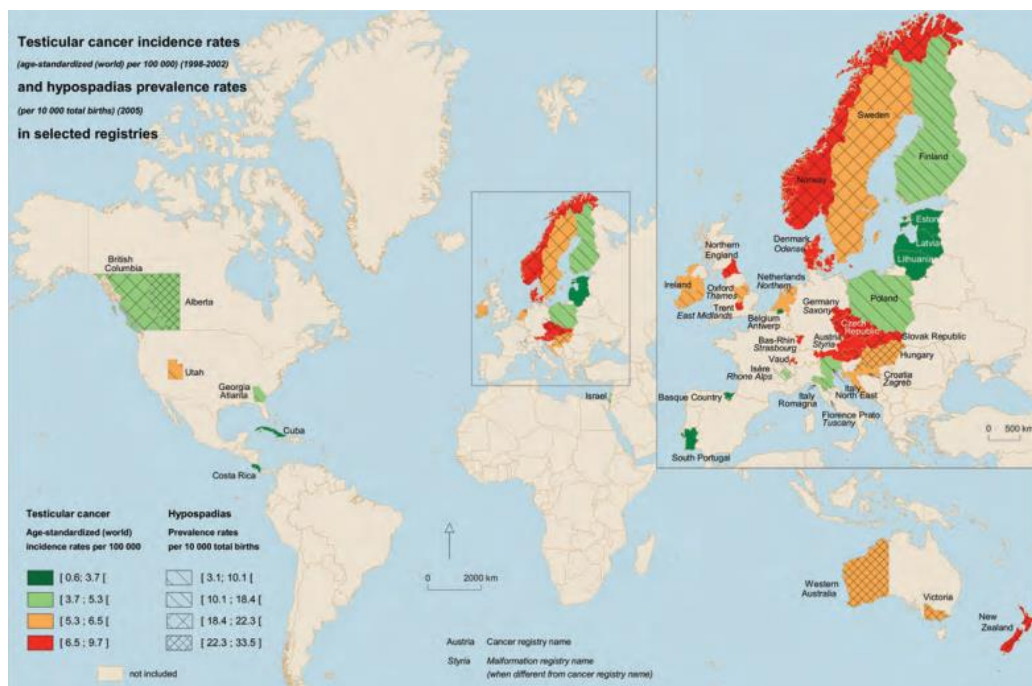


Figure 26 - Taux d'incidences du cancer des testicules (age-standardisé, pour 100 000) and de la prévalence de l'hypospadias (pour 10 000 naissances) dans une sélection de pays [48]

Tout comme les deux derniers cancers, celui des testicules n'est pas présent au Bhoutan. Ainsi, concernant les cancers dits "hormonodépendants" on cartographie une distribution assez équivalente, ce qui défend la cause de l'origine environnementale de ces maladies.

## 2. Une preuve par les mouvements migratoires des populations

### *a. Cancer du sein*

On observe souvent, dans le cas de migrations, une incidence des maladies qui finit par se rapprocher de celui du pays d'adoption, même si les taux de survenus sont complètement différents dans le pays d'origine. Par exemple, les migrantes italiennes en Australie possèdent un taux plus faible de moitié de cancer les premières années, puis 17 ans plus tard, les taux deviennent identiques. Les japonaises qui se sont installées à Hawaï dans les années 1980 ont vu un taux multiplié par quatre de cancer du sein mais ont subi une même diminution du taux de cancers de l'estomac, plus présents au Japon, ainsi chez ces femmes, l'empreinte américaine a pris le pas sur le modèle asiatique, confirmant une origine environnementale du cancer du sein, le patrimoine génétique étant impossible à modifier dans un laps de temps aussi rapide [16].

Ainsi, on remarque qu'une fluctuation rapide est possible, en quelques années, il serait donc possible d'étudier ce qui s'est modifié chez ses femmes lors de leur exode, afin de baisser les taux de cancer.

### *b. Cancer de la prostate et du testicule*

Il a été retrouvé, chez les populations migrantes en Suède, des taux d'abord diminués de cas de cancers de prostate et du testicule, puis à la deuxième génération les probabilités s'équilibrent et deviennent similaires [49,50]. Encore une fois, la rapidité de modification des incidences, même sur plusieurs générations, concordent avec une origine environnementale de la maladie.

Par exemple, sur ces données ci-dessous, on remarque un taux de cancer du testicule diminué de 32% chez les migrants par rapport à la population suédoise, puis à la génération suivante, le taux est équilibré (0,98) :

Birth region	Prostate			Testis		
	O	SIR	95% CI	O	SIR	95% CI
Nordic countries	1,061	<b>0.75</b>	<b>0.71–0.80</b>	111	0.84	0.69–1.01
Denmark	277	<b>0.71</b>	<b>0.63–0.80</b>	44	<b>2.09</b>	<b>1.52–2.80</b>
Finland	433	<b>0.71</b>	<b>0.64–0.77</b>	41	<b>0.44</b>	<b>0.31–0.60</b>
Norway	349	<b>0.87</b>	<b>0.78–0.97</b>	26	<b>1.55</b>	<b>1.01–2.28</b>
Eastern Europe	530	<b>0.76</b>	<b>0.69–0.82</b>	45	<b>0.59</b>	<b>0.43–0.78</b>
Estonia	214	0.94	0.82–1.08	1	0.19	0.00–1.07
Hungary	59	<b>0.71</b>	<b>0.54–0.92</b>	11	1.32	0.66–2.37
Poland	65	<b>0.62</b>	<b>0.48–0.79</b>	7	0.66	0.26–1.37
Rumania	7	0.70	0.28–1.46	0	0.00	0.00–1.69
Soviet	69	<b>0.73</b>	<b>0.57–0.92</b>	1	0.42	0.00–2.38
Yugoslavia	26	<b>0.39</b>	<b>0.26–0.58</b>	17	<b>0.55</b>	<b>0.32–0.88</b>
Western Europe	413	<b>0.69</b>	<b>0.62–0.76</b>	59	1.03	0.78–1.33
Austria	36	<b>0.58</b>	<b>0.40–0.80</b>	6	1.34	0.48–2.93
France	16	0.76	0.43–1.24	2	0.86	0.08–3.15
Germany	233	<b>0.72</b>	<b>0.63–0.82</b>	27	1.46	0.96–2.13
Greece	9	<b>0.40</b>	<b>0.18–0.76</b>	6	0.66	0.24–1.45
Holland	26	0.83	0.54–1.22	6	2.44	0.88–5.34
Italy	27	<b>0.44</b>	<b>0.29–0.64</b>	3	0.54	0.10–1.59
Spain	10	0.60	0.28–1.10	0	0.00	0.00–1.07
UK	33	1.00	0.69–1.40	5	0.66	0.21–1.55
Asia	30	<b>0.47</b>	<b>0.32–0.68</b>	14	<b>0.18</b>	<b>0.10–0.31</b>
Iraq	1	0.36	0.00–2.08	0	0.00	0.00–0.34
Iran	5	1.31	0.41–3.07	2	<b>0.12</b>	<b>0.01–0.46</b>
Lebanon	0	0.00	0.00–1.87	3	0.35	0.07–1.04
Turkey	3	<b>0.16</b>	<b>0.03–0.47</b>	6	<b>0.36</b>	<b>0.13–0.78</b>
North America	177	1.07	0.92–1.24	9	1.29	0.58–2.45
USA	165	1.06	0.90–1.23	8	1.29	0.55–2.55
South America	16	0.95	0.54–1.55	24	1.29	0.83–1.92
Chile	4	1.05	0.27–2.72	21	<b>2.09</b>	<b>1.29–3.20</b>
Africa	15	<b>0.60</b>	<b>0.34–0.99</b>	3	<b>0.12</b>	<b>0.02–0.36</b>
All foreign born	2,244	<b>0.75</b>	<b>0.72–0.78</b>	268	<b>0.68</b>	<b>0.60–0.77</b>

Figure 27 - Ratios d'incidence standardisés des cancers chez les immigrants en Suède [49]

Parental birth country	Breast						Cervix						Testis					
	By father's birth country			By mother's birth country			By father's birth country			By mother's birth country			By father's birth country			By mother's birth country		
	O	SIR	95% CI	O	SIR	95% CI	O	SIR	95% CI	O	SIR	95% CI	O	SIR	95% CI	O	SIR	95% CI
Nordic countries	222	0.91	0.80–1.04	423	<b>0.90</b>	<b>0.81–0.99</b>	99	1.20	0.97–1.46	151	1.06	0.90–1.24	94	0.95	0.77–1.17	134	0.91	0.76–1.07
Denmark	67	1.01	0.78–1.28	64	0.88	0.68–1.13	38	<b>1.75</b>	<b>1.24–2.41</b>	24	1.17	0.75–1.74	27	1.18	0.78–1.72	20	1.00	0.61–1.55
Finland	70	0.83	0.64–1.04	229	0.94	0.82–1.07	32	0.83	0.57–1.18	82	0.98	0.78–1.21	47	0.83	0.61–1.10	85	0.87	0.70–1.08
Norway	85	0.93	0.74–1.15	129	<b>0.83</b>	<b>0.69–0.98</b>	29	1.29	0.86–1.86	44	1.15	0.84–1.55	20	1.06	0.65–1.64	29	0.96	0.64–1.37
Eastern Europe	96	0.96	0.78–1.17	100	1.05	0.86–1.28	29	0.89	0.59–1.27	26	0.96	0.63–1.41	43	1.13	0.82–1.52	28	0.95	0.63–1.37
Estonia	28	0.78	0.52–1.13	36	0.98	0.68–1.36	11	1.02	0.51–1.84	10	1.02	0.48–1.88	9	0.94	0.43–1.79	5	0.61	0.19–1.44
Hungary	10	1.16	0.55–2.14	6	0.89	0.32–1.96	3	0.69	0.13–2.05	3	1.11	0.21–3.30	6	0.99	0.36–2.18	2	0.61	0.06–2.25
Poland	17	1.17	0.68–1.88	17	0.92	0.53–1.47	4	0.91	0.24–2.36	9	1.85	0.84–3.53	7	1.58	0.63–3.27	5	1.03	0.32–2.42
Rumania	4	<b>4.15</b>	<b>1.08–10.72</b>	3	1.87	0.35–5.54	0	0.00	0.00–10.48	0	0.00	0.00–7.63	0	0.00	0.00–7.77	0	0.00	0.00–7.32
Soviet	23	1.03	0.65–1.55	23	1.32	0.83–1.98	5	0.92	0.29–2.17	3	0.75	0.14–2.22	4	1.00	0.26–2.57	7	2.36	0.94–4.89
Yugoslavia	0	0.00	0.34–1.40	1	0.51	0.00–2.95	2	0.80	0.08–2.93	0	0.00	0.00–2.52	9	1.16	0.53–2.21	4	0.75	0.19–1.93
Western Europe	93	1.07	0.86–1.31	113	1.13	0.93–1.35	30	1.02	0.69–1.45	24	0.73	0.47–1.09	38	0.99	0.70–1.35	42	1.15	0.83–1.56
Austria	8	0.90	0.38–1.77	9	1.03	0.47–1.96	4	1.29	0.34–3.34	2	0.79	0.07–2.90	2	0.51	0.05–1.87	3	1.05	0.20–3.10
France	3	0.82	0.15–2.42	5	1.40	0.44–3.29	0	0.00	0.00–3.41	0	0.00	0.00–3.77	3	2.28	0.43–6.75	1	0.99	0.00–5.67
Germany	60	1.13	0.87–1.46	82	1.19	0.94–1.47	14	0.85	0.46–1.43	17	0.74	0.43–1.19	25	1.33	0.86–1.96	32	1.32	0.90–1.86
Greece	1	1.18	0.00–6.74	1	1.82	0.00–10.43	0	0.00	0.00–5.38	0	0.00	0.00–9.37	1	0.41	0.00–2.35	1	0.69	0.00–3.97
Holland	5	1.11	0.35–2.60	2	0.62	0.06–2.29	5	2.87	0.91–6.76	1	0.91	0.00–5.19	3	1.38	0.26–4.09	2	1.64	0.15–6.02
Italy	6	1.02	0.37–2.23	1	0.34	0.00–1.95	4	1.49	0.39–3.86	3	2.65	0.50–7.85	1	0.25	0.00–1.41	1	0.68	0.00–3.92
Spain	4	3.04	0.79–7.86	1	1.15	0.00–6.57	1	1.27	0.00–7.28	0	0.00	0.00–8.24	0	0.00	0.00–2.30	0	0.00	0.00–4.36
UK	5	1.04	0.33–2.45	11	1.36	0.67–2.44	1	0.65	0.00–3.75	0	0.00	0.00–1.83	3	1.36	0.26–4.03	1	0.48	0.00–2.77
North America	46	1.01	0.74–1.35	55	1.09	0.82–1.42	10	1.12	0.53–2.07	11	1.16	0.58–2.09	6	0.95	0.34–2.09	11	1.83	0.91–3.28
USA	45	1.03	0.75–1.38	52	1.09	0.81–1.43	10	1.19	0.57–2.20	10	1.13	0.54–2.09	5	0.86	0.27–2.02	10	1.81	0.86–3.35
Asia	8	1.75	0.75–3.47	4	1.14	0.30–2.94	0	0.00	0.00–2.16	1	0.88	0.00–5.05	5	0.96	0.30–2.27	5	1.41	0.45–3.33
All descendants	470	0.97	0.89–1.06	699	0.96	0.89–1.04	168	1.07	0.91–1.24	214	1.00	0.87–1.14	187	0.98	0.85–1.13	221	0.98	0.85–1.12

Figure 28 - Ratios d'incidence standardisés des cancers chez les descendants, en fonction de la région de naissance des parents [50]

Parents	Birth region	Stomach			Ovary			Prostate		
		O	SIR	95% CI	O	SIR	95% CI	O	SIR	95% CI
Father	Nordic countries	16	1.12	0.64–1.83	45	0.86	0.63–1.16	18	1.07	0.63–1.70
	Denmark	4	1.09	0.28–2.81	20	1.54	0.94–2.38	8	1.83	0.78–3.62
	Finland	8	1.51	0.64–2.99	15	0.66	0.37–1.09	3	0.69	0.13–2.03
	Norway	4	0.76	0.20–1.97	9	0.55	0.25–1.06	7	0.87	0.34–1.80
	Eastern Europe	5	0.91	0.29–2.14	23	1.11	0.70–1.67	7	1.53	0.60–3.16
	Western Europe	6	1.17	0.42–2.56	16	0.85	0.48–1.38	5	0.70	0.22–1.64
	North America	2	0.76	0.07–2.78	7	0.90	0.36–1.86	8	1.33	0.57–2.63
	Asia	0	0.00	0.00–54.53	2	0.95	0.09–3.50	0	0.00	0.00–8.71
	All descendants	29	1.03	0.69–1.48	95	0.92	0.74–1.13	38	1.08	0.76–1.48
	Mother	Nordic countries	27	0.97	0.64–1.41	73	<b>0.78</b>	<b>0.61–0.98</b>	33	0.91
Denmark		5	1.24	0.39–2.91	12	0.90	0.46–1.58	7	1.11	0.44–2.30
Finland		12	0.82	0.42–1.43	37	<b>0.70</b>	<b>0.49–0.97</b>	13	0.86	0.46–1.47
Norway		10	1.11	0.53–2.04	24	0.88	0.56–1.31	13	0.89	0.47–1.52
Eastern Europe		4	0.78	0.20–2.02	15	0.80	0.44–1.32	5	0.91	0.29–2.15
Western Europe		8	1.37	0.59–2.72	15	0.74	0.41–1.23	10	1.11	0.53–2.05
North America		4	1.33	0.35–3.43	13	1.53	0.81–2.62	4	0.53	0.14–1.38
Asia		1	4.37	0.00–25.03	3	1.73	0.33–5.12	0	0.00	0.00–14.56
All descendants		44	1.04	0.76–1.40	119	<b>0.83</b>	<b>0.69–0.99</b>	52	0.88	0.66–1.16

Figure 29 - Ratios d'incidence standardisés des cancers chez les descendants, en fonction de la région de naissance des parents [50]

### 3. Une preuve par les jumeaux

#### a. Cancers

Si l'on part du postulat que les maladies sont exclusivement d'origine génétique, alors les vrais jumeaux, dits monozygotes, devraient être atteints l'un comme l'autre. Or, il apparaît dans une étude regroupant 44 788 paires de jumeaux que la part environnementale (facteurs partagés et non partagés entre jumeaux) est en cause pour 73 % dans le cancer du sein, avec un intervalle de confiance oscillant entre 59 et 96 %. Également, il s'avère que dans cette étude, la part environnementale dans le cancer de la prostate est de 58 %, avec un intervalle de confiance variant entre 0,71 et 0,50. D'ailleurs, pour les autres pathologies étudiées, on remarque bien, sur la figure 30, que la part génétique est mise en cause globalement pour moins de 40 % à chaque fois [51].

SITE OR TYPE	PROPORTION OF VARIANCE (95% CI)*			FIT OF MODEL	
	HERITABLE FACTORS	SHARED ENVIRONMENTAL FACTORS	NONSHARED ENVIRONMENTAL FACTORS	$\chi^2$ (df)	P VALUE
Stomach	0.28 (0–0.51)	0.10 (0–0.34)	0.62 (0.49–0.76)	8.9 (38)	1.0
Colorectum	0.35 (0.10–0.48)	0.05 (0–0.23)	0.60 (0.52–0.70)	25.8 (38)	0.93
Pancreas†	0.36 (0–0.53)	0 (0–0.35)	0.64 (0.47–0.86)	0.5 (3)	0.92
Lung	0.26 (0–0.49)	0.12 (0–0.34)	0.62 (0.51–0.73)	28.1 (38)	0.88
Breast‡	0.27 (0.04–0.41)	0.06 (0–0.22)	0.67 (0.59–0.76)	10.1 (18)	0.93
Cervix uteri††	0 (0–0.42)	0.20 (0–0.35)	0.80 (0.57–0.97)	0.3 (3)	0.96
Corpus uteri‡	0 (0–0.35)	0.17 (0–0.31)	0.82 (0.64–0.98)	6.6 (18)	0.99
Ovary‡	0.22 (0–0.41)	0 (0–0.24)	0.78 (0.59–0.99)	6.0 (18)	1.0
Prostate§	0.42 (0.29–0.50)	0 (0–0.09)	0.58 (0.50–0.67)	26.5 (18)	0.09
Bladder†	0.31 (0–0.45)	0 (0–0.28)	0.69 (0.53–0.86)	1.7 (3)	0.64
Leukemia†	0.21 (0–0.54)	0.12 (0–0.41)	0.66 (0.45–0.88)	0.0 (3)	0.99

\*CI denotes confidence interval.

†Data for all countries and both sexes are pooled because of small numbers.

‡Data are for women only.

§Data are for men only.

Figure 30 - Effets entre facteurs génétiques et environnementaux dans divers cancers, selon les données suédoises, danoises, et finlandaises concernant les jumeaux [51]

### *b. Pathologies neurologiques*

On retrouve, également chez des jumeaux, des disparités concernant le langage ainsi que le QI, prouvant une corrélation non linéaire entre le génome et l'intelligence. On sait finalement qu'en fonction du stade de division en deux, les jumeaux n'auront pas forcément le même milieu de développement, ainsi que l'irrigation sanguine sera différente. Cela va jouer sur l'apport nutritionnel ainsi que sur l'allure de la croissance, et par conséquent sur le poids de naissance, dont on sait qu'il est un facteur de risque pour certaines maladies durant la vie. Les chercheurs ont retrouvé chez ces jumeaux des disparités de marqueurs épigénétiques concernant des gènes du métabolisme ainsi que du système cardio vasculaire, avec des disparités également concernant la croissance ainsi que le développement. On attribue également aujourd'hui une origine génétique à seulement 5 à 15 % des cas dans les troubles du spectre autistique (TSA) [24].

## 4. Espérance de vie et effet dépistage

### *a. Cancer du sein*

L'organisation du dépistage s'est mise en place depuis les années 2000, or la croissance du cancer du sein débute autour du milieu du 20<sup>ème</sup> siècle, cela n'explique donc pas l'augmentation de l'incidence. De plus, la Suède possède un ratio de 1, elle dépiste à plus de 80% pour une incidence du même nombre, tandis qu'en France le ratio est d'environ de moitié, on dépiste aux alentours de 50 % pour un taux supérieur d'incidence d'environ 90, ainsi nous dépistons plus faiblement et nous avons une quantité supérieure de cancers du sein. Il en est de même pour le Japon, qui a un taux d'incidence de moitié, tandis que le ratio incidence/mortalité est le même que nous, étant donné que nous avons un système de soin de même qualité dans les deux pays.

Concernant l'espérance de vie, les taux appliqués sont dits "standardisés", c'est-à-dire qu'ils écartent les biais dus au vieillissement de la population. De plus, on attribue, sur 99 % de croissance de l'incidence depuis les années cinquante, à 38 % la part du vieillissement. Par exemple, à cette époque, la mortalité chez la femme par cancer était surtout due à celui de l'estomac, avec le sein en 3<sup>ème</sup> position, or aujourd'hui ce dernier est passé premier, et celui de l'estomac occupe la douzième place, cette transition ne peut donc être dû au facteur vieillissement [16].

Enfin, nous observons dans la plupart des pays, une augmentation du taux de cancer du sein chez la femme jeune, notamment en lien avec les facteurs de risques qui augmentent tels que le développement mammaire précoce, ce qui met à nouveau de côté la responsabilité du facteur de l'espérance de vie.

### *b. Cancer de la prostate*

Au niveau international, on attribue la hausse de l'incidence dû au vieillissement à 1/6<sup>ème</sup>, et l'American Cancer Society attribue à la génétique uniquement 5 à 10 % des origines. De plus, comme pour le cancer du sein, on se retrouve face à un cancer qui touche les personnes de plus en plus jeune, ce ne peut donc pas être dû au facteur vieillissement.



Quant au facteur dépistage, le contrôle au PSA (Prostate Specific Antigen) est très controversé car la Haute Autorité de Santé (HAS) estime que les surplus de diagnostics auraient pu rester tels quels et ne pas subir de traitements où de dégradation par chirurgie. Cependant, même si les cas augmentent à cause du dépistage, on remarque une nette augmentation chez les 50-59 ans par rapport aux personnes plus âgées alors que le dépistage y est moins pratiqué [17]. De plus, les pays nordiques répertorient depuis de longues années les cas, bien avant les campagnes de dépistages, et on y observe tout de même une nette augmentation depuis au moins les années 45 [52].

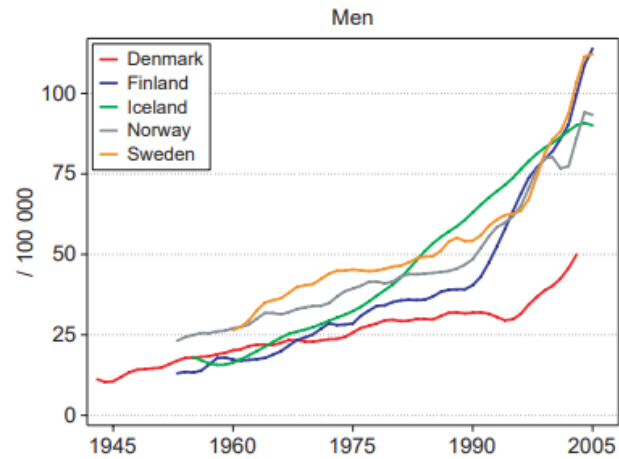


Figure 31 - Taux d'incidence standardisés du cancer de la prostate, par pays, entre 1943 et 2005 [52]

## Deuxième partie : Perturbateurs mis en cause dans l'alimentation et maladies chroniques associées



## I. Les différents perturbateurs endocriniens présents dans l'alimentation

Nous sommes, au travers de l'environnement, exposés quotidiennement à de multiples perturbateurs endocriniens, que cela soit de l'ordre du professionnel ou bien du domestique, et les voies d'exposition sont diverses : orale, cutanée ou bien respiratoire. Les perturbateurs endocriniens peuvent être présents dans différents compartiments tels que l'eau, l'air, les sédiments, l'alimentation, mais également dans divers produits de notre quotidien : cosmétiques, entretiens, meubles, textiles, plastiques, médicaments et bien d'autres. Nous nous attarderons ici sur la partie alimentaire, qui, selon l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), est évaluée pour 80% de notre contamination aux perturbateurs, notamment par le fait que l'environnement est pollué (exemple des pesticides), par le fait du conditionnement des aliments (exemple des contenants en plastiques), ainsi que par le fait de leur transformation (exemple des additifs alimentaires). *In fine* 119 perturbateurs endocriniens ont été retrouvés dans les additifs ainsi que les matériaux à destination alimentaire [53].

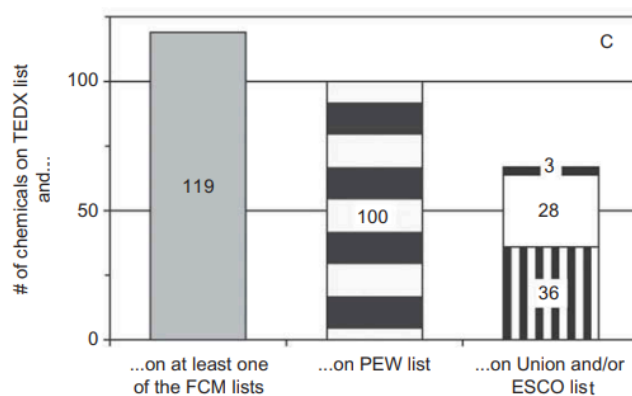


Figure 32 - Nombre des substances listés sur la liste COC (Chemicals of concern) et FCM (Food Contact Materials) [53]

Les Etudes de l'Alimentation Totale (EAT 2 et EAT infantile) tirent la sonnette d'alarme concernant 16 substances chez les enfants de moins de trois ans tels que l'arsenic inorganique, le plomb, les dioxines, les PCB, le méthylmercure, le cadmium, la gcnistéine, ainsi que certaines mycotoxines dont le déoxyrnivalénol. [54]

L'ANSES en profite également pour préciser la provenance de ces substances :

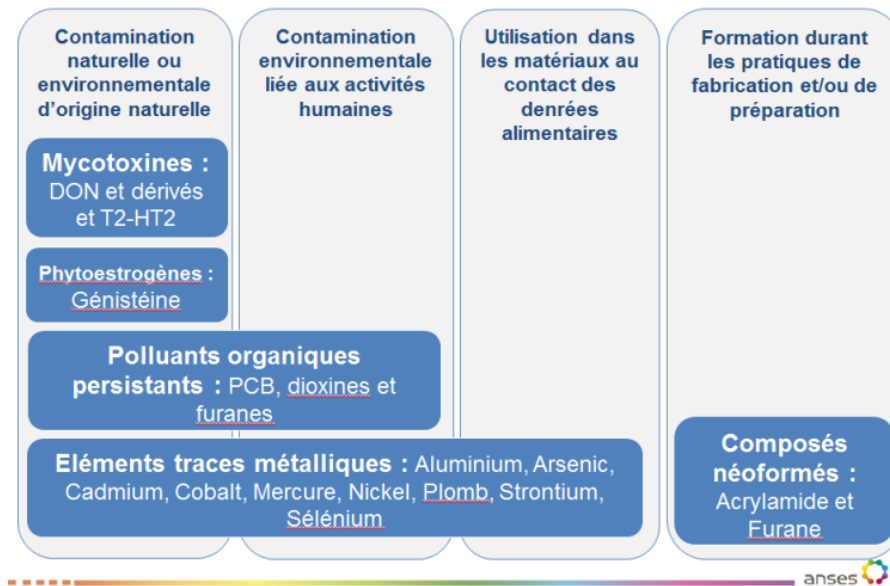


Figure 33 - Provenance des substances concernées dans les études EAT – ANSES [54]

## 1. Le mercure

### a. Présentation

Le mercure fait partie des métaux, il a la particularité d'être liquide dans l'air ambiant, et était utilisé dans les thermomètres (se dilate à la chaleur), ce qui est dorénavant interdit. On le retrouve aujourd'hui dans l'orpaillage pour l'incorporation de l'or, dans les fumées : de centrales à charbon, de l'industrie du papier, de l'incinération des déchets ; dans les alliages dentaires ou bien encore il fût un temps, dans les pesticides.

### b. Sources d'exposition alimentaires

Aujourd'hui, le mercure étant interdit dans les thermomètres et n'étant plus utilisé dans les vaccins via le thiomersal (conservateur) depuis les années 1999, la source de contamination est principalement alimentaire. En effet, les résidus de mercures issus des activités humaines se retrouvent dans les cours d'eau, puis dans les océans, où il finit par se transformer en méthylmercure, et contamine toute la chaîne alimentaire par bioaccumulation. La bioaccumulation, comme schématisée plus loin, est la concentration d'une substance lipophile dans les organismes, par étapes de la chaîne alimentaire, c'est-à-dire que les petites espèces (planctons, crustacés...) en contiennent très peu et les prédateurs au-dessus d'eux en contiennent de plus en plus, pour finir par exemple avec les gros poissons tels que le saumon, le thon, les requins, qui contiennent dans leurs graisses de grandes quantités de polluants [12]. Cela est d'autant plus amplifié que le poisson est vieux, et a donc ingurgité de plus grosses quantités durant toute sa vie.

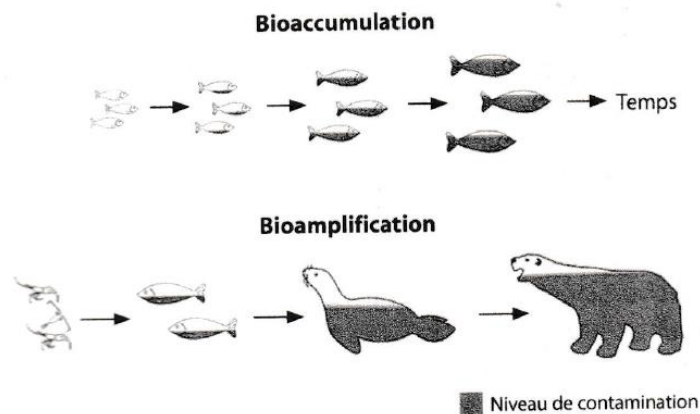


Figure 34 - Bioaccumulation et bioamplification [12]

L'étude EAT2 estime la population exposée à  $0,017 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{jour}$  pour les adultes et  $0,022$  pour les enfants. Elle précise que l'exposition est le résultat presque total de l'alimentation par les produits de la mer : poissons, mollusques et crustacés. [55]

L'étude infantile précise, concernant les nourrissons, que le risque est lié à la forte consommation de poissons. [54]

### c. Effets sur la santé

Le méthylmercure peut s'accumuler dans le corps, notamment dans le cerveau, et avoir des effets neurotoxiques. Il peut, en effet, s'associer au sélénium et le piéger en sélénite de mercure, tout comme il piège l'or pour l'orpaillage, qui a un effet négatif sur les désiodases nécessaires au bon fonctionnement thyroïdien. Ainsi, plus l'organisme est contaminé par le mercure, et moins il y a de sélénium disponible pour initier l'hormone thyroïdienne.

Ce qui est malheureusement paradoxal, c'est que les aliments de la mer, riche en éléments nécessaires tels que l'iode ou le sélénium, contiennent également du mercure. Cependant, il ne faut pas pour autant les supprimer de notre alimentation, car justement, la présence d'iode, d'acide gras oméga 3 ainsi que du sélénium en fait une source d'éléments indispensables à notre survie, qui semble prôner sur la contamination au mercure, d'autant plus que le sélénium en surplus va aider à l'épuration du mercure [56].

En Irak en 1950, les céréales ont été contaminées par un fongicide rouge à base de mercure. Or, avec la famine, les agriculteurs, à la place de les planter, les ont nettoyés pour ensuite s'alimenter, sauf que petit à petit des atteintes neurologiques ont été retrouvées, jusqu'à une contamination de grande ampleur via la fabrication de pain, avec des milliers de morts ainsi que de grosses détériorations neurologiques pour les survivants [12].

Encore aujourd'hui, à cause de la bioaccumulation dans les océans et au mode de vie alimentaire (poissons) de certaines populations, les enfants Inuits de l'Ouest du Groenland, souffrent de problèmes neurologiques.

## 2. Les autres métaux

### a. Cadmium

Selon la commission européenne, le cadmium est "une substance cancérigène génotoxique indirecte" [57], on le retrouve dans la nature via les activités agricoles (engrais phosphatés), industrielles ou encore les émissions volcaniques. Tout comme le mercure, on le retrouve *in fine* dans l'eau où il pourra contaminer des aliments (légumes à tiges, riz, céréales, crustacés, mollusques). 90 % de l'exposition est faite *via* l'alimentation chez le non-fumeur, car le tabagisme est également une source de contamination, que nous n'aborderons pas.

Au niveau sanitaire, il peut être à l'origine d'altérations rénales, respiratoires, de déminéralisation, de gêne des récepteurs aux hormones sexuelles ainsi que de troubles de la reproduction. Des études chez le rat montrent même qu'une infime quantité conduit à une prolifération anarchique de l'épithélium prostatique [17].

L'étude EAT2 estime la population nationale exposée à 0,160 µg/kg pc/jour pour les adultes et à 0,240 chez les enfants. Cela concerne en priorité les pains et produits de panification sèche (22 % adultes et 13 % enfants), ainsi que les pommes de terre (12 % adultes et 14 % enfants). [55]

L'étude EAT infantile précise chez les nourrissons que les contaminants majeurs sont les pommes de terre et les légumes. [54]

### b. Arsenic

L'arsenic est un élément hautement toxique, autant pour l'animal que pour le végétal. Il est, comme ses confrères métaux ou métalloïdes, retrouvé dans les aliments par pollution des sols et nappes phréatiques de manière naturelle ou industrielle, il est utilisé comme pesticide et a même été utilisé comme armement chimique ou comme poison. Son effet perturbateur endocrinien est assez documenté, il agit sur les récepteurs stéroïdes, et possède des propriétés cancérigènes. Parmi 4 000 Amérindiens observés pendant 20 ans, ceux qui étaient le plus fortement contaminés par l'arsenic avait un taux multiplié par 3,3 de cancers de la prostate [17].

L'étude EAT2 estime l'exposition nationale à 0,24 chez les adultes ainsi qu'à 0,30 µg/kg pc/jour chez les enfants. L'étude précise que l'eau en est le vecteur majeur (≥ 19%), puis les boissons rafraîchissantes sans alcool (10-15 %) ainsi que le lait chez les enfants (environ 15 %). Ces concentrations sont regroupées dans la figure 35. [55]

Concernant l'étude EAT infantile, il a été retrouvé la présence d'arsenic principalement dans le riz et les céréales infantiles (notamment celles à base de riz). [54]

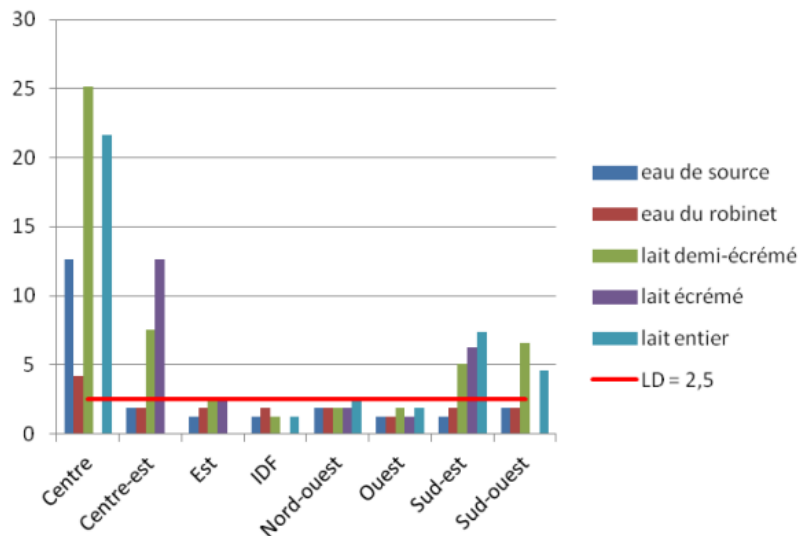


Figure 35 - Teneurs moyennes en arsenic de l'eau, et du lait ( $\mu\text{g/L}$ ) - Teneur nulle signifiant une absence d'analyse [55]

### c. Plomb

Le plomb était surtout présent à l'époque dans les peintures ainsi que dans l'essence, ce qui est aujourd'hui interdit. Les sources de contamination sont donc essentiellement alimentaires, *via* les poissons ou bien l'eau du réseau (canalisations en plomb) ainsi que par des poteries vernissées *via* déplacement des molécules dans notre alimentation.

Le plomb, comme le mercure, a la capacité de franchir la barrière hémato-encéphalique afin d'y produire des altérations du système nerveux, avec retard mental, baisse de QI, anémie, problèmes rénaux, hypertension ou encore asthénie [1].

L'étude EAT2 estime la population adulte exposée à 0,20 et les enfants à 0,27  $\mu\text{g/kg/j}$  *pc*/jour, majoritairement chez les premiers par les boissons alcoolisées (14 %), les pains et produits de panification sèche (13 %) ainsi que l'eau (11 %). Concernant les enfants, la contamination provient du lait (11 %) et de l'eau (11%) ainsi que des boissons rafraîchissantes sans alcool (10%). Ces concentrations sont regroupées dans la figure 36. [55]

Concernant l'étude EAT infantile, celle-ci dénonce les légumes et l'eau comme vecteurs majeurs de contamination au plomb chez les nourrissons. [54]

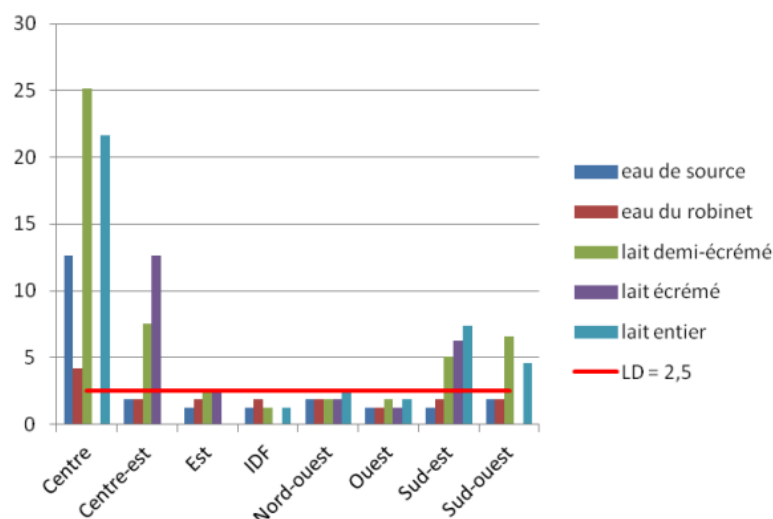


Figure 36 - Teneurs moyennes en plomb de l'eau et du lait ( $\mu\text{g/L}$ ) - Teneur nulle signifiant une absence de dosage [55]

### 3. Les PolyChloroBiphényles

#### a. Présentation

Les PolyChloroBiphényles (PCB), auparavant appelés pyralènes, sont un groupe d'environ 200 substances qui sont aujourd'hui interdites depuis les années 1980, dues à leur considérable effet cancérigène. On les retrouvait dans les condensateurs d'appareils électriques (résistance à la chaleur, stabilité chimique et inflammabilité moindre), seulement, ils font partie des POPs, et on les retrouve encore aujourd'hui aux quatre coins du globe, même jusqu'à la banquise en contaminant les ours polaires. Ces derniers possèdent des taux jusqu'à quatre à cinq fois supérieurs aux phoques qui leurs servent de repas [58]. Il faut dire que presque 2 millions de tonnes ont été produites jusqu'à leur interdiction, il n'est donc pas une mince affaire de s'en débarrasser aujourd'hui [1,12,16]. La convention de Stockholm suivie par 159 pays, y compris la France, précise qu'ils doivent en être exempt pour 2028, ce qui risque d'être trop juste au vu de la persistance de cette molécule dans l'environnement.

Si l'on étudie la demi-vie des PCB dans l'organisme, on observe des durées allant jusqu'à plus de vingt ans en s'accumulant dans nos graisses, et dans le cas de l'environnement, il faut davantage de temps pour les dégrader [59].

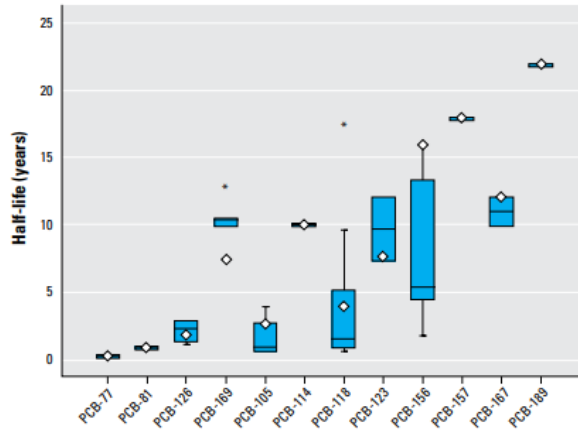


Figure 37 - Gamme de demi-vies de différents PCB [59]

*b. Sources d'exposition alimentaires*

Etant donné leur persistance dans l'environnement, les PCB sont une source de contamination via l'alimentation, c'est-à-dire les viandes, les poissons, les œufs ainsi que produits laitiers, ce qui inclut le lait maternel chez les nouveau-nés. On les retrouve notamment dans les poissons gras, tels que les harengs et sardines, ou bien dans les carpes et anguilles concernant les cours d'eau douce.

L'étude EAT2 estime la population exposée en PCB et dioxines à 0,40 pg TEQ<sub>OMS-05</sub>/kg pc/jour pour les adultes et 0,67 pour les enfants. La valeur OMS 2005 étant l'équivalent toxique pour tous les sous-produits de ces catégories, elle a été révisée par rapport à la valeur de 1998. L'ANSES précise qu'il s'agit avant tout des produits animaux : les poissons (37% pour les adultes et 30% pour les enfants), surtout le saumon, puis le beurre (20%), les produits laitiers ainsi que les viandes (10% environ) exceptés charcuteries et volailles. Les figures 38 à 39 présentent la teneur dans ces aliments. [55]

L'étude EAT infantile estime l'exposition des nourrissons faible, les poissons et les produits lactés étant les aliments le plus contaminant chez eux. [54]

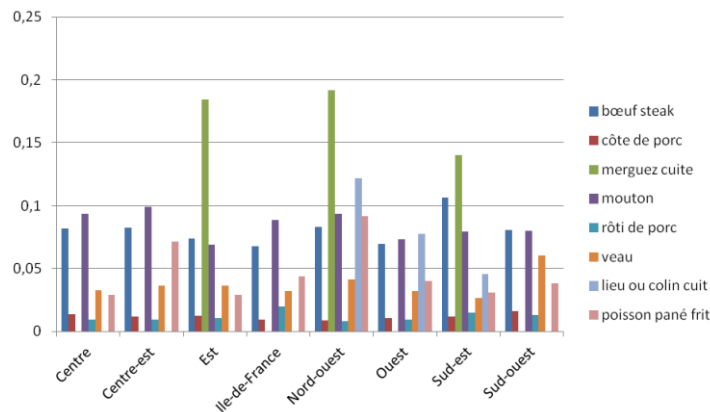


Figure 38 - Teneurs moyennes en PCB + dioxines des viandes (hors charcuteries et volailles) et poissons (hors saumon) en pg TEQ<sub>OMS-05</sub>/g poids frais - Valeur nulle pour l'absence d'analyse [55]

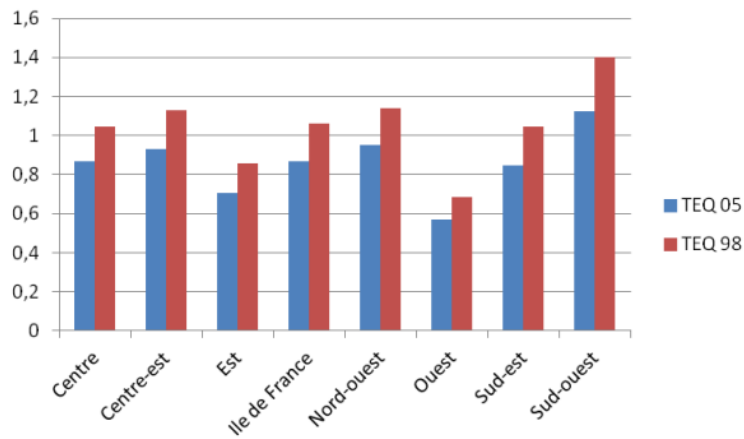


Figure 39 - Teneurs moyennes en PCB + dioxines du saumon frais en pg TEQ<sub>OMS</sub>/g poids frais [55]

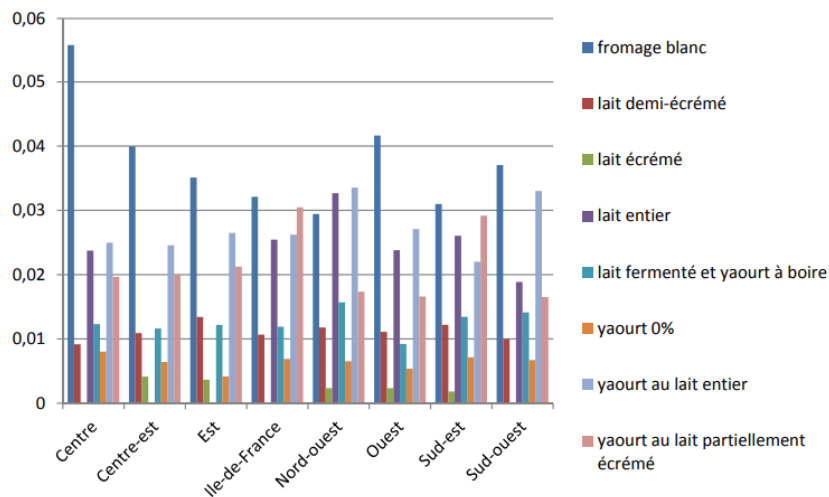


Figure 40 - Teneurs moyennes en PCB + dioxines des produits laitiers en pg TEQ<sub>OMS-05</sub>/g poids frais - Valeur nulle pour l'absence d'analyse [55]

### c. Effets sur la santé

Les PCB sont reliés à des troubles de la reproduction, ainsi que métaboliques (diabète, obésité), mais également en lien avec les cancers du sein. En effet, il a parfois été observé pour certains PCB, jusqu'à trois fois plus de risque de développer un cancer du sein, notamment dans l'étude de Cohn et al., le PCB 203 [60].

Les PCB empêchent la synthèse de la protéine transmembranaire NIS qui permet l'import de l'iode dans la glande thyroïde, la conséquence est donc une moindre production d'hormone thyroïdienne. Si l'on donne de trop fortes doses de PCB, ou sur une durée trop longue, à des animaux, on observe une diminution du taux d'hormones thyroïdiennes chez ceux-ci [61]. On remarque, sur la figure 41, qu'il a fallu presque neuf mois pour que les taux se stabilisent à la normale.



Rat group	Acute effects	Chronic effects	Delayed effects	Long-term
	(4 weeks PCB) ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	(12 weeks PCB) ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	(12 weeks PCB; 12 weeks no PCB) ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	delayed effect (12 weeks PCB; 35 weeks no PCB) ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )
Controls	6.66 $\pm$ 0.3	7.18 $\pm$ 0.4	7.86 $\pm$ 0.8	6.18 $\pm$ 0.9
50 ppm PCB	4.80 $\pm$ 0.3†	1.96 $\pm$ 0.2‡	4.90 $\pm$ 0.1*	5.86 $\pm$ 1.2
500/250 ppm PCB	2.10 $\pm$ 0.2‡	1.78 $\pm$ 0.08‡	3.01 $\pm$ 0.8†	6.02 $\pm$ 1.3

N = 5 rats per dose and interval.  
\* P < 0.025.  
† P < 0.005.  
‡ P < 0.001.

Figure 41 - Niveaux de thyroxine dans le sérum de rats traités ou non par PCB [61]

Il a été retrouvé 3 mécanismes des PCB pouvant jouer sur la disponibilité du niveau d'hormones thyroïdiennes, notamment au niveau animal : premièrement, les PCB peuvent dégrader la glande et ainsi perturber sa fonction ce qui diminuera la capacité de la TSH à augmenter les taux de  $T_4$  ; deuxièmement, les PCB peuvent altérer le métabolisme de l'hormone thyroïdienne en augmentant son excrétion biliaire et en augmentant l'activité de l'UDP-glucuronosyltransferase, facilitant la clairance de l'hormone  $T_4$  par le foie ; troisièmement des PCB ont la capacité de se fixer sur la protéine de transport sanguine de l'hormone  $T_4$  et peuvent potentiellement l'en détacher [62].

Sur le plan épidémiologique, cette corrélation a pu être mise en évidence, notamment chez la femme enceinte. En effet, une étude menée au Québec dans les maternités, montre une corrélation entre la présence en grosse quantité de trois PCB, et un faible taux d'hormones thyroïdiennes chez la mère et dans le cordon [63].

Cet effet sur la disponibilité de l'hormone thyroïdienne  $T_4$  affecte donc le développement correct des fonctions cérébrales, comme nous l'avons vu précédemment, et est donc en lien avec les troubles de l'attention, les baisses de QI, l'autisme et d'autres troubles neurologiques. Historiquement, on retrouve les désastres du Japon, de la baie de Minamata, déjà abordés précédemment (convulsion, altérations de la vision, de la perception, de la coordination, lésions cérébrales, troubles maniaques). L'huile de riz a été consommé par les femmes enceintes et la descendance en a été affectée.

Une étude a été menée dans le Michigan dans les années 70 sur la concentration en PCB dans le lait maternel, représentée dans la figure 42, il en est ressorti que les trois quarts des échantillons étaient largement contaminés, cela a été relié à la consommation de poissons dans le lac. Des recherches ont été menées des années plus tard sur les conséquences chez les enfants, il a été retrouvé que les enfants étaient généralement plus petits, avec des troubles de la mémoire, de la lecture et des mathématiques, ainsi qu'un QI inférieur de 6,2 pour les enfants les plus contaminés [64–66].

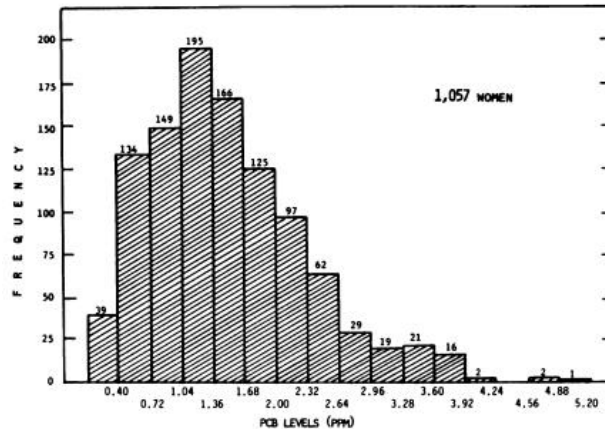


Figure 42 - Histogramme de résidus de PCB dans les laits maternels de 1 057 femmes entre 1977 et 1978 au Michigan [64]

#### 4. Les dioxines

Les dioxines sont voisines des PCB, on les catégorise souvent ensemble car elles ont à peu près les mêmes effets et on les retrouve dans les mêmes milieux, elles ont également une architecture similaire à l'hormone thyroïdienne. On va pouvoir retrouver plus de 200 substances considérées comme dioxines, dont la TCDD qui est la plus connue (2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine), sa dose létale LD<sub>50</sub> pour 50 % de la population étant très faible, c'est ce qui en a fait son utilisation particulière lors de la guerre du Vietnam, dans l'agent orange, entraînant de multiples désordres thyroïdiens, des cancers ainsi que des atteintes neurologiques chez les bébés des combattants. C'est par exemple ce qui fut relargué dans l'atmosphère à la suite de la tragédie de Seveso (Italie, 1976). Aujourd'hui, les dioxines proviennent des fontes de métaux, d'industries agrochimiques ou encore d'incinérations, dont les fumées sont normalement dans l'obligation d'être filtrées avant leur rejet depuis 2005.

Les dioxines, comme les PCB, ont été reliées à des dérèglements d'ordre thyroïdiens, ainsi une forte contamination aux dioxines entraîne des taux assez bas d'hormones thyroïdiennes chez les mères et chez les bébés [67]. Il n'est donc pas surprenant que la contamination par ces substances soit reliée à des troubles du comportement ou de l'intelligence chez l'enfant, étant donné son effet sur le développement cérébral *in utero*.

Ces substances sont également corrélées à des troubles métaboliques, ainsi que des cancers du sein, notamment post Seveso, évènement qui a rejeté de grosses quantités de dioxines [68].

En Europe, il y a eu lieu plusieurs fois des accidents mélangeant des huiles industrielles de recyclage à de l'alimentation réservée aux animaux, contaminant notamment des lots de graisses dans les cultures de porcs ou de poulet. Un accident qui a marqué les esprits fut lors de l'année 1999 en Belgique, où l'on donna le nom de "poulet à la dioxine" [12]. En 2008, en Italie, de la mozzarella à base de lait de bufflone a été contaminée par de la dioxine.

L'étude EAT infantile estime que les nourrissons y sont faiblement exposés, avec une contamination majoritairement *via* le lait (ou produits lactés) et les poissons. [54]

## 5. Le BisPhénol A

### a. Présentation

Le Bisphénol A ou BPA synthétisé dans les années 30, est à l'origine une hormone de synthèse, qui fût en rivalité avec le Distilbène® dans la prévention des fausses couches comme nous pouvons le voir plus loin dans sa structure chimique. Fort de cette information, il aurait peut-être été plus prudent de ne pas l'introduire dans l'alimentation, ni même ailleurs... C'est dans les années 50 qu'on lui trouve une caractéristique particulière : il s'associe à lui-même, c'est donc la naissance du plastique, appelé polycarbonate. Son utilisation est alors variée, cela va du parechoc de voiture jusqu'au biberon, voire carrément dans des dispositifs médicaux, ce qui est en devient un foyer d'exposition directe.

Il sera ensuite utilisé dans les résines poly-époxydes, présentes dans l'enveloppe interne des boîtes de conserve ou des canettes. On le retrouve également dans les tickets de caisse, ou dans les cartons confectionnés à base de papiers recyclés, en contact direct avec les aliments.

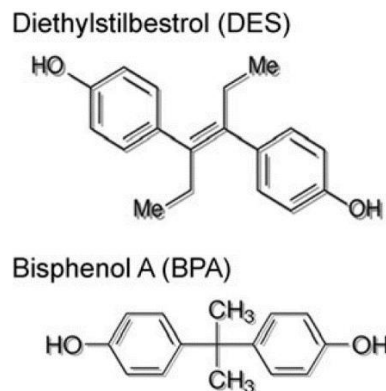


Figure 43 - Structures similaires du DES et du BPA [69]

### b. Sources d'exposition alimentaires

Etant donné les multiples sources d'utilisation du BPA, il est retrouvé de manière ubiquitaire dans l'environnement et dans l'alimentation *via* l'environnement (mollusques, poissons, abats) mais également *via* la migration du plastique vers les aliments, notamment sous l'effet de la chaleur et attiré par les graisses (bouilloires, boîtes alimentaires pour micro-onde, film alimentaire) ou même dans l'eau *via* les canalisations ou les bouteilles en plastique.

En Amérique, il a été retrouvé du BPA dans 93 % des gens chez qui l'on a analysé les urines, avec une contamination supérieure pour :

- ✚ Les femmes comparées aux hommes
- ✚ Les salaires bas comparés aux hauts
- ✚ Les enfants comparés aux adolescents mais plus que les adultes
- ✚ Ainsi qu'une exposition majeure chez les prématurés, en lien avec l'utilisation de dispositifs médicaux chez cette population

La France présente environ les mêmes pourcentages qu'aux Etats-Unis, avec du BPA retrouvé chez 96 % parmi une centaine de femmes [16].

*c. Effets sur la santé*

38 scientifiques réunis en 2006, lors de la déclaration de Chapell Hill, précisent : " Le BPA est suspecté d'être impliqué dans les grands problèmes de santé actuels : cancer du sein, cancer de la prostate, diabète de type 2 et obésité, atteinte de la reproduction, problèmes neurocomportementaux, maladies cardiovasculaires, etc." Ils en profitent également pour aborder les atteintes immunitaires, de l'émail des dents, ainsi que l'asthme mis en cause avec le BPA [70].

Il est aujourd'hui avéré que le BPA a un effet dans la survenue du cancer du sein chez l'enfant, notamment si la mère est exposée. C'est ce que l'on a pu voir notamment chez le rongeur en exposant la mère à des doses courantes chez l'humain. Dans ces études, le BPA montre bien l'une des caractéristiques premières des perturbateurs endocriniens : il est plus délétère à de faibles qu'à de fortes quantités [71]. On remarque même une désorganisation du tissu épithélial glandulaire masculin pour des caractéristiques féminines, ce qui est en lien avec son effet oestrogénique et sa proximité avec le Distilbène®. D'autant plus en lien avec ces effets, il va accroître la sensibilité aux œstrogènes et participer au mécanisme du double choc vu précédemment. Par ailleurs, en provoquant des modifications sur le développement de la glande mammaire, comme le montrent les résultats des études en figure 44 et 45, on sait que le BPA augmente la prédisposition au cancer. De plus, il a été démontré son effet sur la densité du sein, ce qui est un facteur aggravant chez la jeune femme [16].

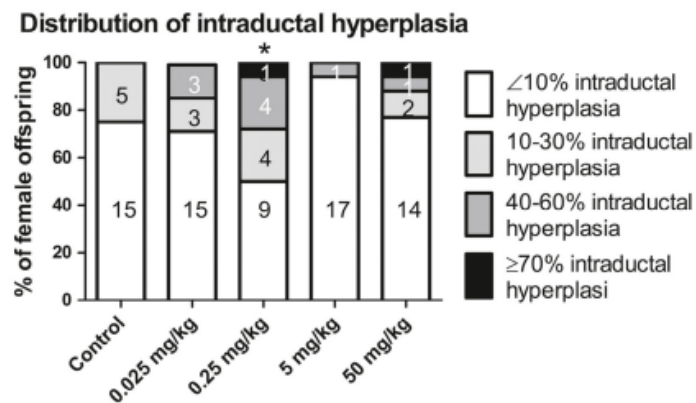


Figure 44 - Histologie de la glande mammaire femelle après exposition périnatale à différentes doses de BPA (jour 400) [71]

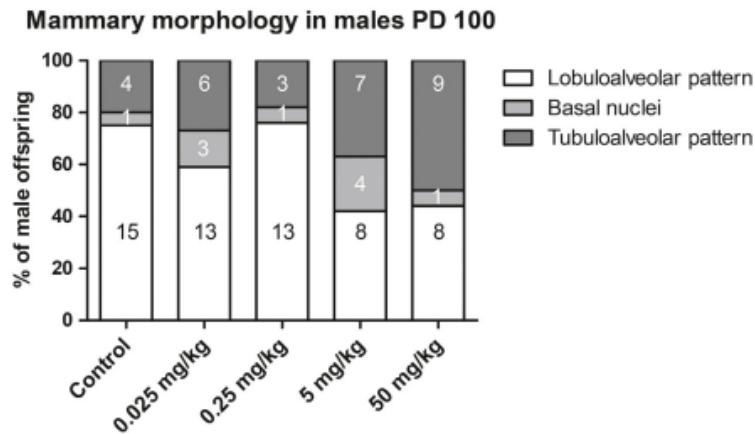


Figure 45 - Histologie de la glande mammaire mâle après différentes expositions au BPA (jour 100) [71]

De par son effet œstrogénique ainsi que son atteinte à l'épigénétique, le BPA est aujourd'hui corrélé à plusieurs cancers par de multiples effets, il peut notamment être à l'origine d'un cancer ovarien, d'un cancer prostatique ou d'un cancer du sein comme nous l'avons déjà vu. Il possède un effet sur les récepteurs aux androgènes (notamment dans le cancer de la prostate), mais également un effet à long terme sur les organes si l'exposition a eu lieu durant la vie fœtale. Il aurait également un effet sur la réponse immunitaire [72], et ainsi pourrait perturber l'organisme dans sa défense contre la carcinogenèse. Le BPA est également capable de jouer sur les cycle cellulaires, ainsi que sur les mécanismes de l'apoptose, ce qui en fait un inducteur tumoral fortement puissant [73]. Les différents mécanismes d'action du BPA sont résumés dans la figure 46 :

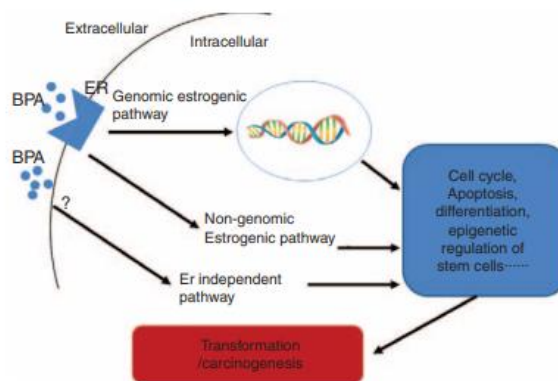


Figure 46 - Illustration des voies oestrogéniques ou non par lesquels le BPA possède une action de transformation ou de carcinogenèse [73]

A cela s'ajoute la sévérité de l'atteinte tumorale de l'exposition au BPA, qui, pour le cancer du sein, est souvent relié *via* le récepteur ERRγ (récepteur nucléaire orphelin : estrogen related receptor gamma) à l'augmentation de l'invasion des cellules triples négatives, c'est-à-dire l'une des formes les plus offensives de cancer du sein [74]. De plus, il a été retrouvé chez les femmes, que dans le cas d'une contamination au BPA, les cancers du seins retrouvés possédaient un grade histologique ainsi qu'une taille de tumeur plus élevés (figure 47), c'est à dire un risque plus grand de cancers à moins bons

pronostics, le cancer étant toujours un risque, mais présentant des grades de plus ou moins grande gravité [75].

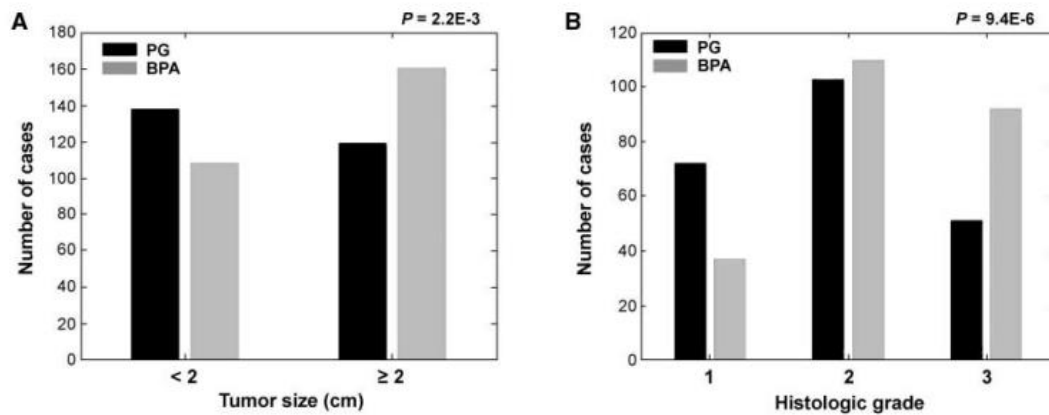


Figure 47 - Grade histologique et taille de la tumeur en fonction de l'induction par BPA ou progestérone [75]

L'exposition au BPA concernant l'apparition du cancer du sein est dotée d'une triple peine : il favorise l'apparition des cancers, il les favorise d'autant plus agressifs, mais en plus, il fait baisser l'efficacité des traitements anticancéreux ! En effet, il a été retrouvé une plus faible portée des chimiothérapies tels que la vinblastine, la doxorubicine ou encore le cisplatine, notamment par le biais de l'expression de protéines anti-apoptotiques, ce qui est retrouvé dans le résultat de l'étude en figure 48 [76] :

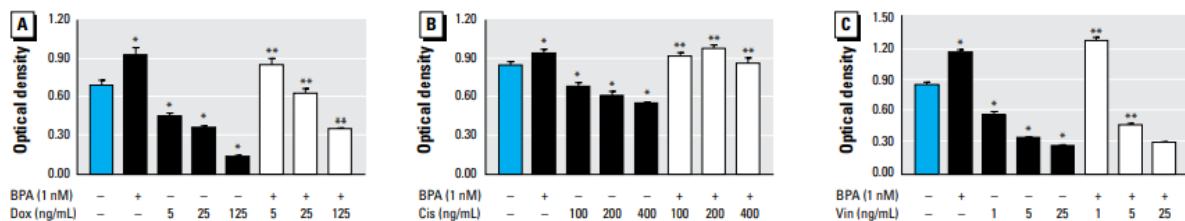


Figure 48 - Le BPA protège les cellules T47D de multiples agents chimiothérapeutiques - Les cellules ont été traitées par BPA pendant 24h suivi d'une dose croissante de (A) Doxorubicine, (B) Cisplatine ou (C) Vinblastine durant 96h [76]

Concernant l'animal, on a pu remarquer un effet jusqu'à la deuxième et la troisième génération, notamment une chute de la fertilité ainsi que de la qualité du sperme avec des doses courantes chez l'humain, ce qui démontre un impact sur plusieurs générations par le biais d'une modification épigénétique puisque cela touche même les arrières petits enfants qui n'ont pas été atteint via les gamètes du fœtus. Cet effet est retrouvé avec le Distilbène® [77].

L'effet négatif concernant la fertilité ou bien la qualité du sperme peut également être rapproché au trio de dysgénésie testiculaire car il a été démontré un lien de corrélation entre le BPA et l'insulin-like peptide 3 (INSL3), représenté en figure 49, qui se trouve être le régulateur majeur de la descente testiculaire, et ainsi provoquer des cas de cryptorchidies, pathologie liée aux troubles de la reproduction chez l'homme [78].

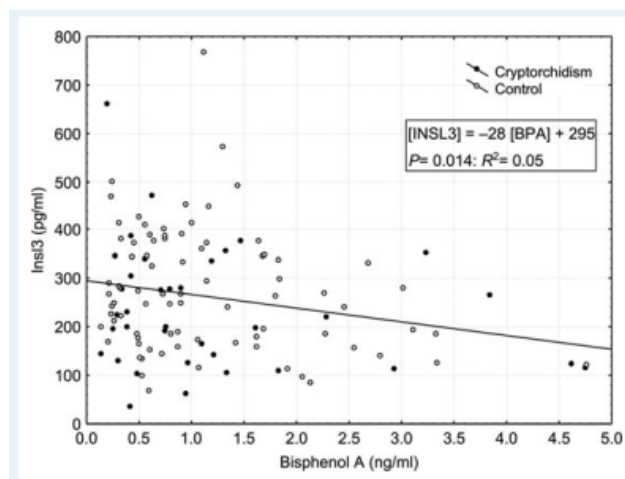


Figure 49 - Insulin-like peptide 3 (INSL3) en rapport au bisphénol A dans la population de garçons étudiée [78]

André Cicollela explique : "Les données qui s'appuient sur l'étude des cellules humaines apportent la preuve que les cellules-souches de la prostate sont des cibles du BPA, qui peut les reprogrammer après des expositions de courte durée à de faibles doses. Son potentiel est équivalent à celui de l'œstradiol." [17]

On associe généralement le BPA à des effets délétères *via* son effet œstrogénique, cependant il se pourrait qu'il possède également des effets antithyroïdiens, et de ce fait, serait lié à une altération du fonctionnement cérébral : il a été montré des analogies entre les quantités de BPA sanguins ainsi que les taux d'hormone thyroïdienne ou bien des modifications du bon fonctionnement de celle-ci. On a notamment pu l'associer à certains comportements chez la fillette tel que l'angoisse ou la dépression [12].

Les effets du BPA sont très difficilement cernables *via* les études car, contrairement à certains perturbateurs, tel que le DDT qui reste stocké dans l'organisme de nombreuses années, le BPA ne reste pas longtemps et est vite éliminé. De ce fait, il y a eu des recherches qui se contredisaient car sur un seul prélèvement, les données étaient faussées, tandis qu'en reproduisant les études avec des prélèvements successifs, il a été possible d'obtenir des résultats différents.

## 6. Les PerFluoroCarbures

### a. Présentation

La famille des PFC (PerFluoroCarbures) est assez large et on peut retrouver également les termes de PFOS ou PFOA (Sulfonate de PerfluoroOctane et PerFluoroOctanate) qui en sont les principaux leaders, ils ont la particularité d'éloigner l'eau et la graisse. Plus communs à l'état de gaz, ils ont été classés parmi les gaz à effets de serres, en plus de leur impact sanitaire ils ont donc un fort impact écologique négatif, notamment lors de leur fabrication où ils ont tendance à se répandre

partout, par leur propriété très volatile (atmosphère et cours d'eau). A cela s'ajoute leur forte persistance et bioaccumulation dans l'environnement, qui les classe au rang de POP.

### b. Sources d'exposition alimentaires

Etant donné leurs propriétés physico-chimiques, on utilise ces substances notamment dans les poêles antiadhésives (Téflon®), les emballages alimentaires, de pizzas, de boissons, et tout ce qui nécessite une résistance aux graisses. Les eaux de France ainsi que d'autres pays, en sont également polluées par le biais de rejets des industriels. Sa présence dans les eaux ainsi que le phénomène de persistance engendrent également une contamination *via* les poissons.

En Suède ou aux USA, des cours d'eau souterrains ont été fortement exposés dû à l'utilisation massive des PFC dans les bases aériennes militaires en tant que mousses extinctrices.

### c. Effets sur la santé

Le principal effet répertorié concernant les PFC est l'atteinte du bon fonctionnement thyroïdien. En effet, une étude à grande échelle sur 11 000 enfants domiciliés proche de lieux industriels utilisant ces substances a montré un lien avec la quantité d'hormones thyroïdiennes, et le PFOA a été relié à une hypothyroïdie avec un odds ratio de 1,54 soit 54% de chance d'être atteint d'hypothyroïdie en présence de ce composé. Il a été retrouvé des quantités parfois huit fois supérieures à la moyenne chez certains enfants [79].

Il a été recherché les effets d'une exposition chez la mère, sur le fœtus, et il s'avère que les PFC ont la capacité de traverser la barrière placentaire, ainsi que d'agir négativement sur le taux d'hormones thyroïdiennes du fœtus, comme le montre les concentrations de la figure 50. Le point positif est qu'il n'a pas été retrouvé de grandes quantités de PFC dans le lait de mère étant fortement contaminés, même si ces femmes-là ont certainement fortement contaminés leurs enfants *in utero*, et ce malgré des études animales aux résultats alarmants [80].

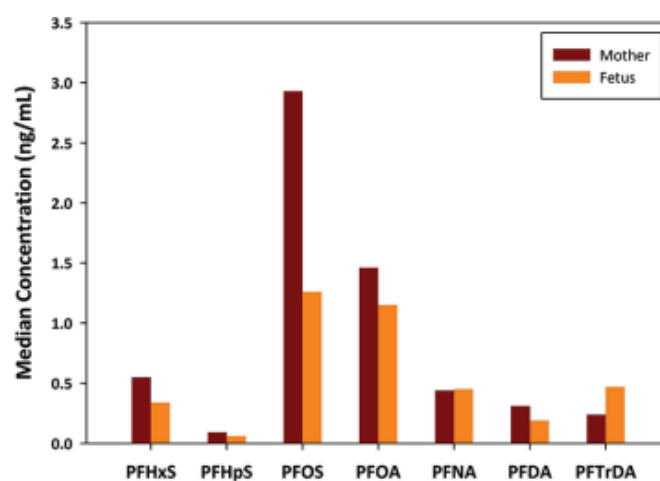


Figure 50 - Concentrations de différents PFC dans le sérum des femmes enceintes ainsi que dans le sérum du cordon fœtal [80]



La NHANES (National Health & Nutrition Examination Survey) recoupe des statistiques sur la société américaine, et rapporte une corrélation formelle entre les PFOA/PFOS et les troubles thyroïdiens de la femme, ainsi que les PFOS et les troubles thyroïdiens chez l'homme. Ces atteintes sont, d'après certaines recherches, liées en partie au fait que les PFC modifient le lien de l'hormone thyroïdienne avec la transthyrétine, protéine servant au transport de celle-ci, et ainsi fait chuter le niveau d'hormone sanguin [24].

## 7. Phtalates

### *a. Présentation*

Les phtalates sont une vaste catégorie de substances, plutôt classés dans les plastiques, notamment utilisés pour la fabrication de PVC (PolyChlorure de Vinyle) par leur propriété flexible ou élastique depuis les années 1920-1930, en remplacement du camphre. On retrouve les phtalates à chaîne courte, qui, globalement, ne sont pas nocifs, ainsi que ceux à chaîne longue ayant un potentiel perturbateur endocrinien. Le DEHP (phtalate de di-2-éthylhexyle ou phtalate de bis) se trouve être le plus dangereux avec un classement parmi les substances CMR (Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique), malgré qu'il soit le plus utilisé (environ 2 millions de tonnes produits par an). Ces phtalates ne sont pas fixés au polymère et peuvent donc ensuite migrer dans les matériaux avoisinants. Ainsi, ils sont fortement retrouvés dans l'environnement, avec une présence chez les globicéphales de Méditerranée et même chez les fourmis d'Amazonie ! Le problème avec ce polluant, est sa forte variation dans l'organisme, ce qui pose problèmes pour l'étudier.

### *b. Sources d'exposition alimentaires*

Les phtalates sont retrouvés de manière ubiquitaire, ils vont être nichés dans les matériaux recyclés, les emballages et ainsi dans l'alimentation, voire même dans les gélules des médicaments, ainsi que dans les cours d'eau et l'eau potable. L'étude de l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail) dans son étude EAT (Etude de l'Alimentation Totale) [81] répertorie l'exposition de la population à des substances chimiques dans les aliments et annonce une forte exposition au DEHP, notamment dans les petits pots ou bien les biscuits salés et sucrés.

Il est retrouvé une exposition presque complète parmi les femmes de la cohorte Elfe (retrouvé chez plus de 95 % des échantillons), avec des quantités plus grandes chez les femmes ayant accouché par césarienne (sûrement dû à l'utilisation de dispositifs médicaux, représenté en figure 51) [82]. Les phtalates ont la capacité de se retrouver dans le cordon et ainsi traversent la barrière placentaire, ainsi que dans le lait maternel.

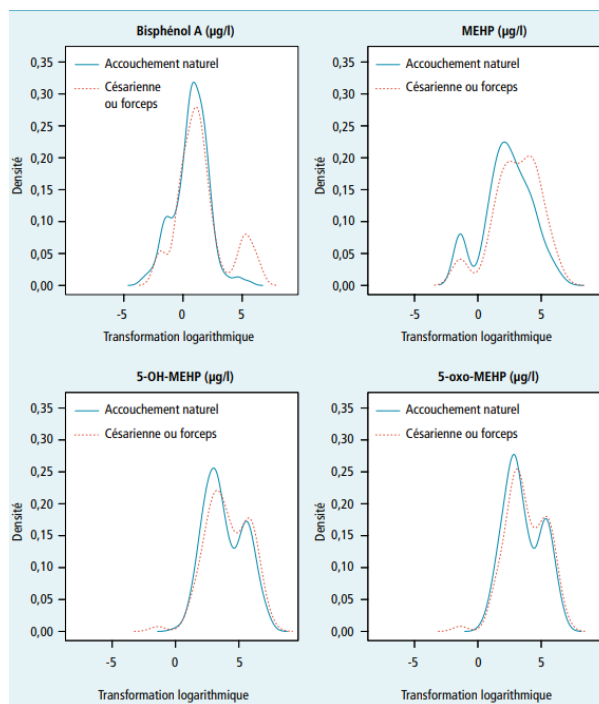


Figure 51 - Distribution de la concentration urinaire en BPA, MEHP (phtalate) en fonction du type d'accouchement (étude Elfe, France) [82]

Il est donc logique de retrouver des taux assez hauts parmi les populations prématurées ou en soins intensifs, souvent au contact de ces dispositifs tels que cathéters, tubulures, poches plastiques (parfois 100 à 1 000 fois plus que la normale) [83] :

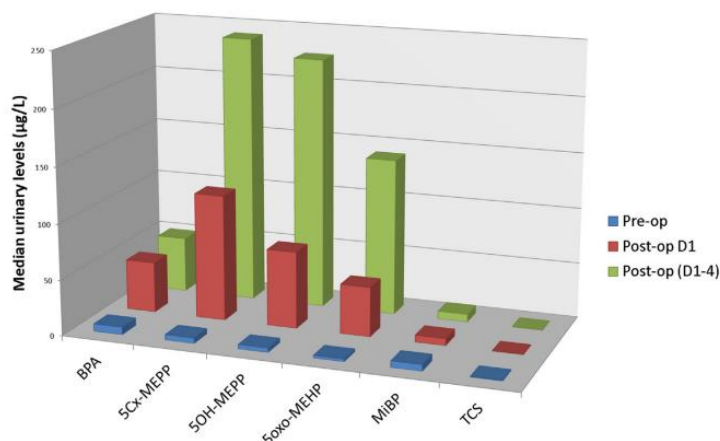


Figure 52 - Taux médians urinaires en pré-op (J1), post-op (J1) et jours suivants (J1-4) [83]

On remarque une contamination plutôt due au style de vie dit "moderne", étant donné les quantités moindres retrouvées chez les populations se cantonnant à un mode de vie plus primitif, en raison des métabolites retrouvés dans chacune des populations et recensés en figure 53 (classés dans la colonne OOM, Old Oder Mennonites, comparés à la population générale du recensement NHANES) [84].

Chemical <sup>c</sup>	Metabolite	LOD <sup>b</sup> (ng/mL)	OOM range (ng/mL)	OOM median (ng/mL)	NHANES 2007–2008 median (ng/mL)	p-Value for Sign Test <sup>a</sup>
BPA		0.4	0.3–1.7	0.7	2.8	0.0020
DEHP	MEHP	1.2	0.8–4.8	0.9	3.3	0.0215
	MEHHP	0.7	1.3–18.3	9.3	17.2	0.1094
	MEOHP	0.7	0.5–18.7	7.4	11.7	0.1094
	MECPP	0.6	2.2–39.3	9.9	23.8	0.3438
DBP	MBP	0.6	0.9–38.1	13.6	17.3	0.1094
	MiBP	0.3	0.2–3.1	1.1	9.4	0.0020
DBzP	MBzP	0.3	0.2–48.8	7.4	8.4	1.0000
DEP	MEP	0.8	4.8–1410	7.9	131.3	0.0215
DnOP	M CPP	0.2	0.6–4.0	1.20	2.0	0.5078

<sup>a</sup>Sign Test for number of subjects with analyte value  $\leq$  comparison population's median.

<sup>b</sup>Limit of detection/LOD.

<sup>c</sup>Parent compounds: DEHP = di(2-ethylhexyl) phthalate, DBP = di-n-butyl phthalate, DBzP = dibenzyl phthalate, DEP = diethyl phthalate, DnOP = di(n-octyl) phthalate.

Figure 53 - Métabolites urinaires pour le BPA et 9 phtalates chez les femmes enceintes Old Order Mennonites et celles de la population générale NHANES 2007-2008 [84]

### c. Effets sur la santé

On parle de "syndrome des phtalates" concernant les troubles masculins de la reproduction, notamment le DEHP qui possède un effet anti-androgénique, et dont on retrouve chez le nourrisson une plus faible distance ano-génitale (figure 54) lorsque les mères sont contaminées lors du premier trimestre de grossesse, ce qui sous-tend une féminisation, ce qui a été retrouvé chez l'animal avec, si contamination au DEHP de la mère, une suppression du pic de testostérone en bout de grossesse et ainsi une distance ano-génitale également réduite du nouveau-né (distance ano-scrotale et ano-péniale) [85]. Une faible distance ano-génitale est également aujourd'hui corrélée à un risque accru de cancer prostatique, ce qui est en lien avec l'effet anti-androgénique [86].

	Percentile (ng/ml)		$\Delta$ AGD	
	10th	90th	AGD <sub>AS</sub>	AGD <sub>AP</sub>
MEHP	0.73	5.80	4.09%	2.23%
MEHHP	2.32	20.02	4.87%	2.81%
MEOHP	1.68	12.37	5.05%	2.84%

Figure 54 - Diminution de la distance ano-génitale chez les garçons avec l'augmentation de la concentration en métabolites [85]

En expérimentation animale, il a été retrouvé, après exposition de la première génération au DEHP, un effet sur plusieurs générations désorganisant les cellules souches testiculaires et provoquant ainsi une chute de la quantités des spermatozoïdes ainsi que de leur mobilité jusqu'à la 4<sup>ème</sup> génération [87]. Cet effet sur l'animal a pu être mis en corrélation avec l'humain, sur le testicule fœtal [88].

Malgré son fort pouvoir anti-androgénique qui en fait une cible prioritaire des troubles de la croissance masculine, des études montrent un impact également sur le système thyroïdien, avec un effet inversement proportionnel, c'est-à-dire que plus on retrouve de phtalates dans l'organisme, moins celui-ci fabrique d'hormone thyroïdienne. En Chine, on a remarqué que le traitement de l'eau provenant des cours d'eau pollués n'y faisait rien, et restait une source de perturbations thyroïdiennes. En Asie également, il a été recherché un effet de la présence des phtalates chez la mère, avec le développement psychomoteur et mental de leur enfants à 6 mois, et les résultats, en figure 55, montrent un effet négatif (Mental and Psychomotor Developmental Indices) [89].

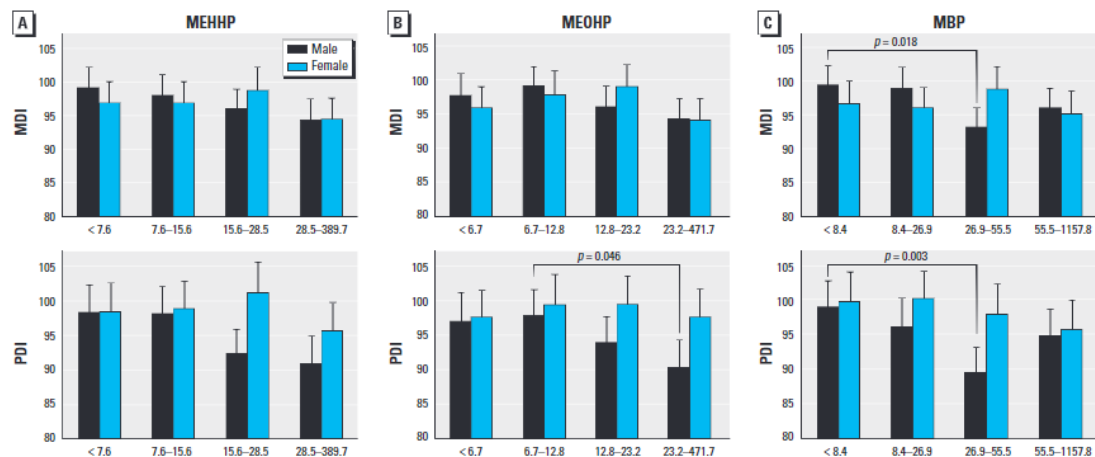


Figure 55 - Scores ajustés des indices de développement mental et psychomoteur (MDI/PDI) en fonction des concentrations urinaires maternelles en métabolites de phtalates [89]

## 8. Moisissures

Il est possible de retrouver, dans les aliments, des perturbateurs endocriniens d'origine "naturelle" avec soit les phytoœstrogènes, soit des moisissures qui peuvent se développer telle que les mycotoxines. Il en existe plus de 300 et on considère qu'une trentaine sont dangereuses pour l'homme. Bien que le circuit alimentaire soit largement surveillé avant commercialisation, il se peut qu'un lot de non-conformité passe à travers.

De ce fait, on considère l'aflatoxine comme substance pouvant troubler le système endocrinien, notamment pendant la grossesse via le placenta, car elle possède une action sur l'aromatase (CYP19A1), ce que montre les résultats de la figure 56, enzyme ayant pour rôle de convertir la testostérone en œstrogène dans le foie, avec un risque accru de cancer du foie [12,90].

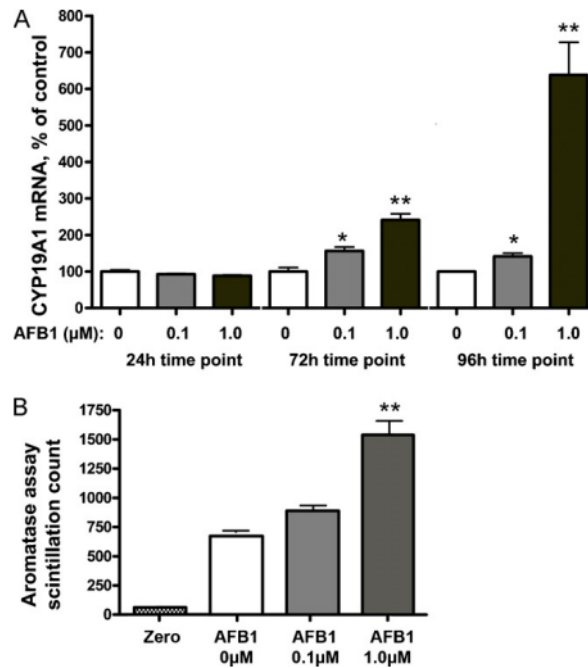


Figure 56 - Effet du traitement AFB1 sur l'expression du CYP19A1 dans les cellules JEG-3 [90]

Par exemple, l'étude EAT2 estime la population adulte exposée à 373 ng/kg pc/jour (544 pour les enfants) à la mycotoxine déoxynivalénol (DON). Celle-ci provient du genre *Fusarium* qui se loge dans les plantes et les grains des cultures. On les retrouve donc en partie dans les pains et produits de panification sèche (60% chez les adultes et 40% chez les enfants). [55]

Concernant les nourrissons, l'étude EAT infantile estime qu'ils y sont exposés via les boissons lactées à base de céréales, les pots de fruits et à base de légumes (avec ou sans viande) ainsi que par les biscuits salés ou sucrés et le pain. [54]

## 9. Phytoœstrogènes

### a. Présentation

Les phytoœstrogènes sont des perturbateurs endocriniens retrouvés naturellement dans l'environnement, ils proviennent en grande partie du soja ou de la luzerne. Les œstrogènes d'origine végétale les plus connus appartiennent à différentes familles : les lignanes, les isoflavones, les coumestanes, les flavones, ... Les composés ont la capacité d'agir sur les cellules humaines via les récepteurs des œstrogènes. De manière ancestrale, ces plantes étaient utilisées comme contraceptifs ou abortifs.

### *b. Sources d'exposition alimentaires*

On retrouve les phytoœstrogènes dans l'alimentation, notamment tous les produits à base de soja tels que le tofu, le lait, les steaks de soja, les crèmes etc. ayant pour but de remplacer les produits d'origine animale par ceux d'origine végétale, ou bien de pouvoir trouver une alternative pour les personnes intolérantes au lactose, car ils sont une excellente source de protéines.

Ces œstrogènes sont parfois insérés insidieusement dans l'alimentation dans les préparations industrielles (farcis, hachis parmentier, boulettes, brownies, ...), ce qui requiert une fine lecture des emballages.

L'étude EAT infantile précise, concernant la génistéine, que le risque ne peut être écarté pour les enfants qui consomment des produits à base soja, ceux-ci étant fortement dosés en isoflavones. [54]

### *c. Effets sur la santé*

Historiquement, en 1940 en Nouvelle-Zélande, il a été observé par les bergers une baisse de la fertilité chez les brebis pâturant dans des champs de trèfle rouge ou souterrain. En effet, les brebis étaient atteintes de chaleurs persistantes, de sécrétions vaginales, d'avortements, de problèmes à la mise bas ainsi qu'une diminution des naissances gémellaires plutôt communes chez les ovins. Les mâles castrés ainsi que les femelles prépubères présentaient également des signes oestrogéniques alors qu'ils ne le devaient pas, avec des écoulements mammaires. Il a été ensuite découvert que cela venait du prés, riche en isoflavones, tels que la génistéine et la daidzéine issus du trèfle : les brebis étaient donc en excès d'œstrogènes [12].

Ainsi, comme nous l'avons vu par le côté historique, chez l'animal les phytoœstrogènes ont un effet sur la fertilité, avec chez la femelle des troubles du cycle, une chute de la fréquence de l'ovulation, et une augmentation des fausses couches, et chez le mâle une dégradation de la qualité spermatique. Chez le fœtus on retrouve des troubles du comportement, des dystrophies des organes génitaux ainsi qu'une réduction de la distance ano-génitale. On associe tous ces effets à la capacité œstrogénique des phytoœstrogènes ainsi qu'à leur capacité anti-androgéniques car ils peuvent entraver l'action des androgènes. Cet effet est notamment potentialisé en présence d'autres substances, tel que la vinclozoline, fongicide utilisé en agriculture, exposant l'organisme à un effet cocktail [12]. On retrouve également un effet tumoral, notamment mammaire, dans leur utilisation pour le bétail en Amérique ou au Canada, ce qui en défend leur interdiction en Europe [16].

La consommation chez l'humain pourrait ne pas être totalement néfaste, et la toxicité serait en partie fonction de la dose utilisée. En effet, les isoflavones font partis des polyphénols, parfois utiles en tant qu'anti-oxydants pour la santé, tel que le resvératrol du vin rouge. Il y a notamment eu des compléments alimentaires pour la ménopause, avec des conclusions contradictoires, ou bien pour un possible effet limitant l'absorption du cholestérol, ainsi qu'une mise en cause dans le cancer du sein, en partie *via* la génistéine du soja, où une faible dose pourrait le prévenir par blocage des initiateurs de tumeurs, et une forte dose pourrait l'entretenir via l'effet œstrogène-dépendant. Les recherches

en laboratoire démontrent un effet négatif sur l'apparition de cancers du sein, tandis que les recherches en Chine ou en Amérique sur des populations d'origine chinoise ou japonaise montrent un effet protecteur ainsi qu'une diminution de la récurrence, surtout chez les femmes en consommant depuis l'enfance [16]. En outre, chez la femme, on associe une forte utilisation à des polypes, des fibromes utérins, de l'endométriose, ou encore un amoindrissement de l'efficacité des pilules progestatives ; et chez l'homme, on l'associe à une réduction des qualités et quantités spermatozoïdes, tout cela sans certitudes absolues, l'organisme étant souvent pollué par d'autres substances concomitantes ; notamment les pesticides. En ce qui concerne l'enfance, il est évidemment admis qu'avec ou sans preuves absolument irréfutables, rien qu'en se basant sur la physiologie, il convient de ne pas prendre le risque de les exposer à des hormones œstrogéniques dont ils n'ont pas encore de production à cet âge, au risque de perturber leur santé reproductive [12]. Il faut également éviter la confusion avec les pays Asiatiques où les femmes sont souvent consommatrices de soja et allaitent leurs enfants, car les substances en question ne passent pas dans le lait maternel, ainsi les enfants consommant du soja infantile possèdent des taux 4 à 6 fois plus haut que les adultes qui en consomment [24].

Au-delà des effets associés à leur fonction œstrogéniques, on retrouve un impact des phytoœstrogènes sur la fonction thyroïdienne. En effet, des études ont montré que, chez l'homme ou chez l'animal, une forte consommation entraînait un effet goitrigène, par réduction de l'hormone sanguine, d'autant plus que la consommation de lait de soja n'apporte aucunement de l'iode absolument nécessaire à la thyroïde [1,24].

## 10. Pesticides

Comme nous l'avons déjà vu précédemment, une grande partie de la découverte de la nocivité des pesticides est due à Rachel Carson, ayant mis en lumière dans son ouvrage l'impact de l'utilisation du DDT sur les animaux. Cependant, les pesticides ayant pour beaucoup des métabolites persistants, même après interdiction, ils continuent encore de nous soumettre à leur exposition. Malgré ces alertes criantes sur l'utilisation des pesticides, leur usage n'a fait qu'augmenter dans l'agriculture, les parcs, les jardins, parmi les zones autant rurales que citadines.

### *a. Sources d'exposition alimentaires*

Les pesticides, ou produits phytosanitaires ou phytopharmaceutiques ou encore biocides, sont aujourd'hui principalement utilisés en agriculture, afin de se débarrasser "chimiquement" des nuisibles, animaux ou végétaux, il en existe de nombreuses familles, la contamination est donc soit professionnelle, soit *via* les aliments, qu'ils proviennent du commerce ou du potager chez le particulier. Ils se retrouvent donc ensuite dans les sols, puis dans les eaux, impactant toute la biodiversité et pouvant se retrouver dans les eaux de consommation ainsi que dans les produits d'origine de la mer, dans les produits laitiers ou dans les viandes par bioaccumulation, en bref : un peu partout !

b. Effets sur la santé

Aujourd'hui, on met notamment en cause les pesticides dans de nombreuses atteintes, dont le cancer du sein, de la thyroïde ou de la prostate en font partis. On associe en effet les familles des organophosphorés (fonofos, malathion, terbufos, ...) ainsi que des organochlorés (aldrin, transnonachlor, dieldrin, endosulfan, lindane, toxaphène, dicofol, heptaphor, ...) dans la survenue de cancer prostatique, particulièrement de forme agressive. Cette atteinte est retrouvée en partie chez les professionnels en Amérique avec l'étude NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), au Canada, en Colombie, et dans d'autres pays, surtout dans les zones d'agriculture intensive. L'Endocrine Society conclut que : "Un nombre significatif de nouvelles données a été accumulé au cours des cinq dernières années qui confirment le lien entre cancer de la prostate et exposition aux pesticides perturbateurs endocriniens de type organophosphoré et organochloré." [17]

En France, nous avons fait face aux problèmes concernant les bananeraies des Antilles, avec l'utilisation du chlordécone (organochloré) afin d'éradiquer les charançons, qui a engendré une forte croissance de l'incidence, avec parfois un doublement des taux chez les plus exposés [47] comme le montrent les résultats de la figure 57. Son utilisation a été supprimée en 1993 après un scandale de santé publique.

Chlordecone	No. of Patients	No. of Controls	Age Adjusted		Multivariable*	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Plasma concentration, µg/L						
≤ 0.25 (LD)	195	223		1.00		1.00
> 0.25-0.47	128	150	0.95	0.69 to 1.31	1.11	0.75 to 1.65
> 0.47-0.96	139	149	1.16	0.84 to 1.59	1.22	0.82 to 1.83
> 0.96	161	149	1.27	0.93 to 1.72	1.77	1.21 to 2.58
Cumulative exposure index by quartile, µg/L × No. of years†						
1 (lowest)	88	112		1.00		1.00
2	101	112	1.05	0.69 to 1.58	1.06	0.62 to 1.82
3	101	112	1.15	0.76 to 1.74	1.23	0.72 to 2.11
4	134	112	1.33	0.89 to 1.99	1.73	1.04 to 2.88

Abbreviations: OR, odds ratio; LD, limit of detection.

\*The multivariable logistic model includes age (5-year intervals), total plasma lipid concentration (continuous), waist-to-hip ratio (≤ 0.95, > 0.95) and history of prostate cancer screening (no, yes).

†For subjects with values above LD.

Figure 57 - Concentration plasmatique du chlordécone et risque de cancer prostatique [47]

Cet effet n'est malheureusement pas le fait de l'utilisation d'un seul pesticide, et il a été mis en cause d'autres pesticides organochlorés dans ces problèmes sanitaires avec une utilisation croissante depuis les années 50 en Martinique, ce que démontrent les figures 58 et 59 [91] :

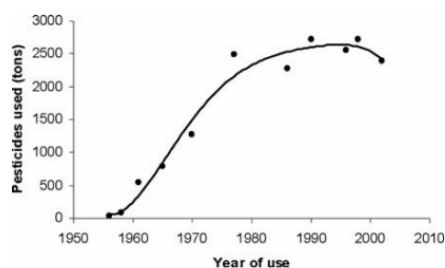


Figure 58 - Quantité de pesticides utilisés en Martinique



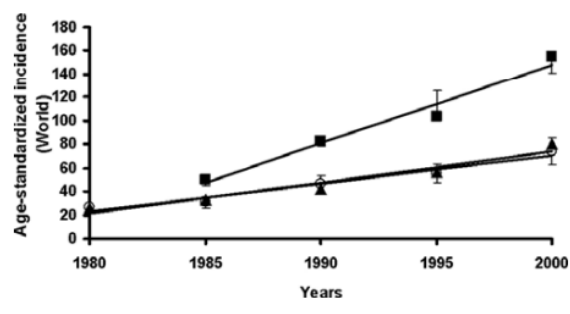


Figure 59 - Evolution des taux d'incidence du cancer de la prostate en Martinique (\*) comparé avec les registres de 11 départements métropolitains (o) et de la France métropolitaine totale (Δ) [91]

En Guadeloupe il a notamment été mis en cause le DDE, résidu de l'insecticide DDT, dans l'apparition du cancer de la prostate avec 53 % de risque en plus, ainsi qu'une plus forte proportion de grade élevé de cancer [92] :

Exposure	Controls (n)	Cases (n)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI)
DDE (µg/L)				
< 0.79	131	106	1.0 (reference)	1.0 (reference)
0.79-1.62	130	96	0.91 (0.63, 1.62)	0.96 (0.66, 1.42)
1.63-2.89	133	111	1.03 (0.72, 1.48)	1.05 (0.71, 1.55)
2.90-5.18	131	104	0.98 (0.68, 1.41)	1.02 (0.67, 1.53)
≥ 5.19	130	159	1.51 (1.07, 2.13)	1.53 (1.02, 2.30)
P <sub>Trend</sub>			0.003	0.01

Figure 60 - Odds ratio du cancer de la prostate selon l'exposition au DDE [92]

Une autre étude a mis en exergue, lorsque les filles ont été contaminées lors de la grossesse de leur mère, que le DDT est responsable d'un risque accru de cancer du sein, même une cinquantaine d'années plus tard, avec un taux multiplié par quatre, et il s'agit du seul facteur significatif en cause [93].

Ces mêmes pesticides sont également inducteurs de stress oxydatif néfastes pour l'ADN, ainsi que perturbateurs du bon fonctionnement des hormones stéroïdiennes [17].

La vinclozoline, un pesticide utilisé en viticulture aujourd'hui interdit, possède des propriétés anti-androgénique et possède des effets transgénérationnels sur le modèle animal. En effet, il a été retrouvé un impact sur les capacités spermatiques induit jusqu'à la génération F4, avec une augmentation de l'apoptose des cellules testiculaires, une diminution de la quantité de spermatozoïdes ainsi que de leur motilité [38]. Nous l'avons déjà abordé en première partie, bien que ce pesticide ait été aujourd'hui interdit, il se peut qu'il ait encore de nombreux impacts sur les populations.

D'après l'EFSA (European Food Safety Authority), l'autorité européenne de sécurité des aliments, il s'avère que l'alimentation est en lien avec des risques de perturbation endocrinienne : des atteintes du système neurologique ainsi que l'activité de l'hormone thyroïdienne avec une moyenne de 101 pesticides sur 287 présentant des effets de ce type. Il a en effet été étudié que vivre, durant la grossesse, proche d'une zone de forte utilisation agricole de pesticides augmente fortement le risque pour l'enfant d'être atteint de troubles du spectre autistique ou bien de retard de développement. Les risques de cette étude augmentent en fonction de la distance de la zone d'épandage, ainsi que du trimestre de grossesse en question, et ce pour des pesticides tels que les organophosphates, le chlorpyrifos, des carbamates ou bien des insecticides pyréthroïdes, allant parfois jusqu'à un risque triplé, ce que montrent les odds ratios des figures 61 et 62 [94] :

Pesticide, buffer radius (km)	Pregnancy	Preconception	1st trimester	2nd trimester	3rd trimester
<b>Organophosphates</b>					
1.25	1.60 (1.02, 2.51)	1.37 (0.76, 2.50)	1.53 (0.87, 2.68)	1.57 (0.87, 2.83)	1.99 (1.11, 3.56)
1.5	1.54 (1.00, 2.38)	1.38 (0.82, 2.31)	1.45 (0.88, 2.41)	1.85 (1.08, 3.15)	2.07 (1.23, 3.50)
1.75	1.26 (0.83, 1.92)	1.30 (0.80, 2.13)	1.02 (0.63, 1.65)	1.54 (0.93, 2.55)	1.99 (1.20, 3.30)
<b>Chlorpyrifos</b>					
1.25	1.57 (0.82, 3.00)	1.07 (0.40, 2.89)	1.26 (0.52, 3.06)	2.55 (0.95, 6.84)	1.83 (0.72, 4.65)
1.5	1.66 (0.94, 2.93)	1.07 (0.46, 2.48)	1.32 (0.65, 2.70)	3.31 (1.48, 7.42)	1.78 (0.82, 3.87)
1.75	1.78 (1.05, 3.02)	1.25 (0.59, 2.65)	1.12 (0.58, 2.16)	2.63 (1.28, 5.41)	2.15 (1.04, 4.41)
<b>Pyrethroids</b>					
1.25	1.34 (0.82, 2.20)	1.82 (0.92, 3.60)	1.59 (0.86, 2.96)	1.56 (0.83, 2.94)	1.64 (0.84, 3.19)
1.5	1.41 (0.89, 2.25)	1.82 (1.00, 3.31)	1.53 (0.88, 2.67)	1.69 (0.93, 3.06)	1.87 (1.02, 3.43)
1.75	1.27 (0.83, 1.96)	1.69 (0.97, 2.95)	1.14 (0.67, 1.91)	1.49 (0.87, 2.58)	1.83 (1.04, 3.23)
<b>Type 2</b>					
1.25	1.40 (0.83, 2.34)	2.01 (0.97, 4.16)	1.64 (0.85, 3.17)	1.29 (0.65, 2.56)	1.51 (0.75, 3.05)
1.5	1.53 (0.94, 2.51)	1.98 (1.06, 3.71)	1.85 (1.01, 3.38)	1.45 (0.78, 2.73)	1.67 (0.87, 3.21)
1.75	1.30 (0.82, 2.05)	1.64 (0.92, 2.94)	1.32 (0.76, 2.29)	1.33 (0.75, 2.38)	1.56 (0.86, 2.84)
<b>Carbamates<sup>c</sup></b>					
1.25	1.37 (0.66, 2.84)	—	—	—	—
1.5	1.80 (0.81, 3.08)	—	—	—	—
1.75	1.43 (0.78, 2.62)	—	—	—	—

Figure 61 - Odds ratio ajustés pour les troubles du spectre autistique en fonction de la proximité du lieu de résidence de l'application de pesticide en agriculture [94]

Pesticide, buffer radius (km)	Pregnancy	Preconception	1st trimester	2nd trimester	3rd trimester
<b>Organophosphates</b>					
1.25	1.23 (0.65, 2.31)	1.20 (0.54, 2.65)	1.29 (0.60, 2.79)	1.62 (0.75, 3.48)	1.10 (0.46, 2.67)
1.5	1.07 (0.60, 1.92)	0.94 (0.45, 1.97)	1.00 (0.50, 1.99)	1.46 (0.72, 2.96)	0.92 (0.40, 2.13)
1.75	1.01 (0.59, 1.73)	1.30 (0.69, 2.46)	0.98 (0.54, 1.80)	1.52 (0.81, 2.85)	1.21 (0.60, 2.46)
<b>Chlorpyrifos</b>					
1.25	1.62 (0.68, 3.85)	1.73 (0.58, 5.17)	1.61 (0.53, 4.87)	1.73 (0.48, 6.19)	1.04 (0.25, 4.28)
1.5	1.31 (0.61, 2.82)	1.11 (0.41, 3.00)	1.27 (0.48, 3.36)	1.43 (0.46, 4.44)	0.73 (0.21, 2.48)
1.75	1.63 (0.84, 3.16)	1.34 (0.55, 3.25)	1.40 (0.62, 3.17)	1.63 (0.61, 4.39)	1.34 (0.50, 3.60)
<b>Pyrethroids</b>					
1.25	1.53 (0.81, 2.90)	1.96 (0.90, 4.29)	1.70 (0.80, 3.61)	1.63 (0.72, 3.68)	1.69 (0.74, 3.88)
1.5	1.37 (0.76, 2.47)	1.44 (0.69, 3.03)	1.41 (0.72, 2.76)	1.27 (0.58, 2.79)	1.75 (0.81, 3.78)
1.75	1.19 (0.68, 2.08)	1.88 (0.98, 3.60)	1.36 (0.73, 2.51)	1.42 (0.72, 2.80)	2.34 (1.18, 4.67)
<b>Type 2</b>					
1.25	1.56 (0.81, 2.90)	1.43 (0.61, 3.33)	1.60 (0.72, 3.59)	1.78 (0.78, 4.08)	1.80 (0.77, 4.18)
1.5	1.46 (0.79, 2.70)	1.09 (0.48, 2.46)	1.49 (0.71, 3.12)	1.41 (0.64, 3.13)	1.87 (0.85, 4.11)
1.75	1.34 (0.76, 2.37)	1.18 (0.57, 2.43)	1.37 (0.71, 2.64)	1.66 (0.84, 3.28)	2.31 (1.15, 4.66)
<b>Carbamates<sup>c</sup></b>					
1.25	2.48 (1.04, 5.91)	—	—	—	—
1.5	1.65 (0.70, 3.89)	—	—	—	—
1.75	1.32 (0.60, 2.88)	—	—	—	—

Figure 62 - Odds ratio ajustés pour les retards de développement en fonction de la proximité du lieu de résidence de l'application de pesticide en agriculture [94]

Par ailleurs, certains pesticides, notamment les organophosphates, sont mis en cause dans des pathologies neurodégénératives tel que la maladie de Parkinson [24].

Un pesticide qui a beaucoup fait parler de lui est le glyphosate, composant du RoundUp® de chez Monsanto (aujourd'hui racheté par Bayer), qui possède des effets néfastes sur l'organisme entier par perturbation endocrinienne ou non et qui possède un caractère cancérigène. En effet, les études montrent une atteinte des cellules thyroïdiennes humaines (figure 63), mais également chez l'animal une accumulation des composés pro-oxydant entraînant des dommages de l'ADN, une toxicité hépatique et neuronale, des désordres immunitaires ainsi qu'une modification des mécanismes de l'apoptose (figure 64). Cette étude conclut que cet herbicide, utilisé mondialement, a certainement joué un rôle dans l'augmentation de l'incidence des nodules et cancers thyroïdiens observés durant les dernières décennies [95,96].

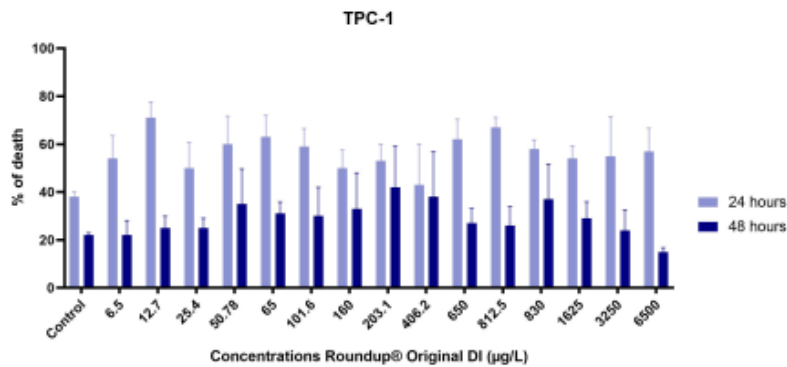


Figure 63 - Pourcentage de mortalité des cellules TPC-1 après exposition à des concentrations croissantes de Roundup® (24 et 48h) [95]

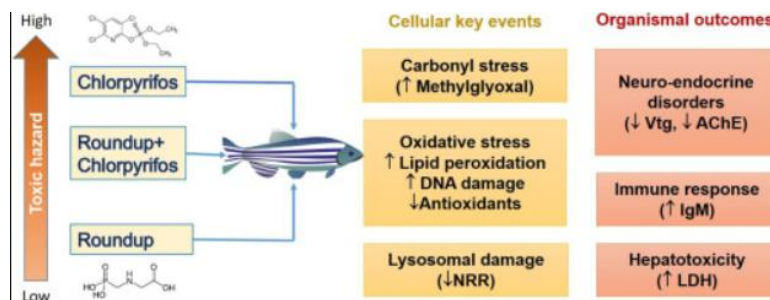


Figure 64 - Effets toxiques du chlorpyrifos et du Roundup® sur les mécanismes cellulaires et résultats sur l'organisme dans le modèle du poisson zèbre [96]

Les études montrent qu'aux USA, la majorité des femmes enceintes sont contaminées par le glyphosate (> 94 %) ou bien son métabolite de dégradation (aminométhylphosphonic acid, AMPA) et il serait la cause de durées de gestation plus courtes (bébés prématurés) [97]. On a également découvert qu'il possède un effet androgénique sur l'homme, avec des enfants dont la distance ano-génitale est augmentée à la naissance, ce qui montre une masculinisation des enfants [98].

L'effet du glyphosate est illustré en figure 65 :

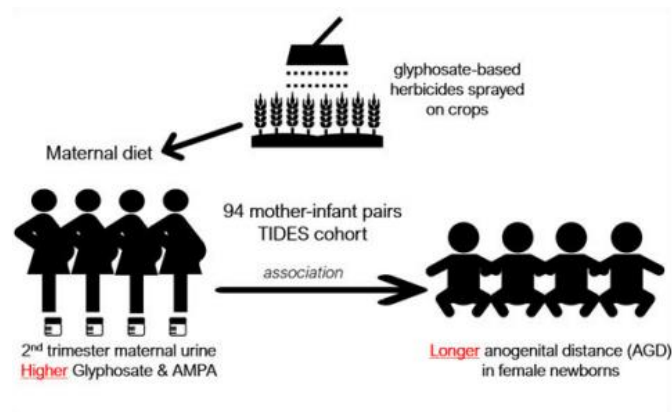


Figure 65 - Illustration de l'impact du glyphosate sur la distance ano-génitale des nouveau-nés [98]

## 11. Les additifs alimentaires

### a. Parabènes

Les parabènes sont une grande famille de substances utilisées dans l'alimentaire (confitures, pâtisseries, conserves, farines, confiseries, charcuteries) à des fins antibactériennes et antifongiques. On retrouve par exemple le E214, E216 ou E218 correspondant à l'éthyl, le propyl et le méthylparabène.

Les parabènes sont suspectés d'avoir la capacité à diminuer la fertilité masculine ainsi que d'être promoteurs de cancers œstrogène-dépendants.

### b. Antioxydants

L'hydroxytoluène butylé (BHT, E321 et BHA E320) est aujourd'hui mis en cause dans la survenue de cancers (CIRC). On le retrouve dans les matières grasses, les arômes, les bonbons, les soupes, ...

### c. Colorants

Aujourd'hui la plupart des colorants utilisés dans l'industrie agro-alimentaires sont suspectés d'avoir des effets dans la survenue des troubles de l'hyperactivité ou de l'autisme. Bien qu'aucun mécanisme purement perturbateur endocrinien n'ait été mis en cause, au vu des données que nous verrons par la suite concernant ces pathologies, il paraît important de les citer ici. [99]

#### d. Filtre solaire

L'industrie agro-alimentaire utilise parfois, aussi étonnant que cela puisse paraître, des filtres solaires controversés dans l'alimentation afin que leurs produits ne soient pas atteints par la décoloration. [12]

## II. Etat des faits sur les maladies en lien avec l'alimentation

Durant les dernières dizaines d'années il y a eu de fortes améliorations en matière d'espérance de vie, cependant d'un autre côté, on observe une augmentation de la mortalité liée aux maladies chroniques, nous sommes donc en transition épidémiologique. La priorité n'est donc pas d'augmenter l'espérance de vie, mais d'augmenter l'espérance de vie en bonne santé.

Il ne s'agit pas là d'une liste exhaustive de toutes les pathologies en lien avec les perturbateurs endocriniens, car nous l'avons vu, ce phénomène semble toucher de nombreux engrenages de notre système, cependant, il s'agit d'un référencement des maladies en lien avec les perturbateurs les plus mises en lumière ces dernières années grâce aux recherches récentes et qui apportent le plus de preuves sur l'impact sanitaire que peuvent avoir ces substances chimiques.

### 1. Cancer du sein

#### a. Epidémiologie

D'après Santé Publique France, en France métropolitaine, le cancer du sein est le plus fréquent, notamment chez la femme, et représente la première cause de mortalité par cancer chez ces celles-ci. On remarque, sur leur graphique, que l'incidence a augmenté entre 1990 et 2018 tandis qu'à l'inverse, la mortalité est en décroissance [100]. On associe la légère baisse depuis 2005 à la suspension progressive des traitements hormonaux de substitution de la ménopause.

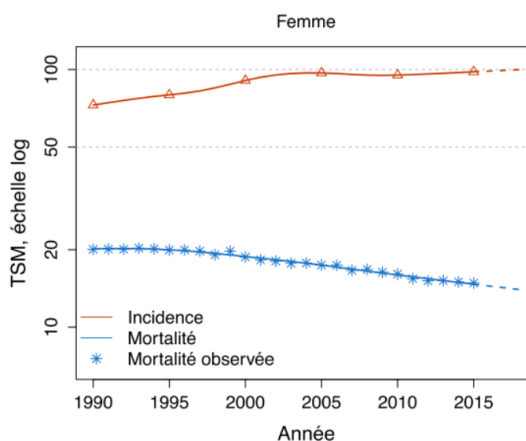


Figure 66 - Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France métropolitaine selon l'année [101]

L'incidence mondiale est estimée à 2,08 millions de cas pour l'année 2018, avec un plus fort taux dans les pays développés, tandis que la mortalité est estimée à 626 000 cas, avec un taux plus fort dans les pays, cette fois-ci, les moins développés, ce qui s'explique par leur moindre efficacité de leurs services de santé. En effet, dans ces pays-là, lorsqu'un cancer est détecté, l'accès au soin n'est pas aussi facile que chez nous et d'autant plus que le dépistage ne se réalise pas de manière régulière comme dans les pays développés, ce qui signifie que le cancer est bien souvent à un stade très avancé dès qu'il est découvert [102].

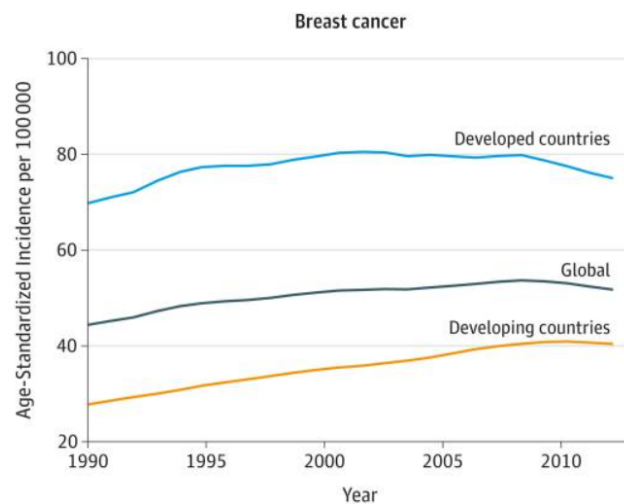


Figure 67 - Tendances des taux d'incidence (âge standardisé) du cancer du sein féminin (1990-2013) [103]

Avec l'avancée des thérapies ainsi que des diagnostics, la survie à 5 ans est passée de 79% à 89% entre 1990 et 2010, pour les oncologues, il s'agit d'un cancer "de très bon pronostic". Il est néanmoins important d'analyser la guérison véritable sur des périodes plus longues. Par exemple, en 2016, Libération publiait " La députée-maire de Thionville, Anne Grommerch, emportée par un cancer". Cette dernière, décédée à l'âge de 45 ans, luttait contre la maladie depuis 2007. Ainsi, elle faisait tout de même partie des bonnes statistiques de survie à cinq ans [104].

#### b. Formation de la glande mammaire

Il existe deux fenêtres temporelles à la formation de la glande mammaire, c'est-à-dire la vie foetale, ainsi que la puberté avec des remaniements à chaque menstruation et à la maternité (gravidité et/ou allaitement). Au niveau foetal, une amorce mammaire débute, puis de la naissance jusqu'à la puberté des conduits se forment, telle une arborescence. Ce à partir de quoi se forment ensuite des bourgeons. Le sein, formé alors de graisses jusque-là voit la glande mammaire se développer, pour *in fine* devenir des unités ducto-lobulaires comprenant unités terminales, canaux et alvéoles nécessaires à l'allaitement. Toutes ces étapes suivent une chronologie bien précise sous l'influence des hormones physiologiques (œstrogène, progestérone). De ce fait, une désorganisation dans le développement, notamment par le biais d'une perturbation endocrinienne, peut entraîner une anticipation ou bien une prolongation de certains stades et, ainsi, avoir comme conséquence l'apparition d'un cancer par la suite.

### c. Différents types de cancer

Aujourd'hui, on peut parler non pas de cancer du sein, mais des cancers du sein, car ils se divisent en trois groupes :

- ✚ Carcinome *in situ* : les cellules tumorales se maintiennent localement dans les canaux ou les lobules
- ✚ Carcinome infiltrant : à l'inverse, ils se propagent dans les membranes voisines, dans les ganglions de l'aisselle ou bien empruntent les veines, dans ce cas il y a possibilité de métastases
- ✚ Carcinome inflammatoire : rares, avec rougeur et irritation mais sans tumeur, ils sont très offensifs, avec un mauvais pronostic

Chez les femmes jeunes, il existe des particularités, notamment une préposition génétique plus forte, des stades plus avancés lors du dépistage, des sous-types plus offensifs, ainsi qu'une augmentation du risque lié à la densité des tissus [16].

### d. Facteurs de risques

Le WCRF (World Cancer Research Fund, fond mondial de recherche pour le cancer), le Silent Spring Institute [105], ainsi que le rapport Interagency [106] sont à peu près du même avis concernant les facteurs de risques à fort niveau de preuve liés au cancer du sein :

- ✚ Un gain de poids à l'âge adulte ou un gros poids de naissance
- ✚ Une grande taille
- ✚ Une absence d'activité physique
- ✚ La consommation d'alcool
- ✚ Tabac

Le niveau de preuve est plus mitigé concernant les études sur l'alimentation, on peut notamment retrouver un lien avec l'alimentation lors de la gestation qui aura un impact sur le fœtus, par exemple un surplus d'oméga 3 fait baisser le risque alors qu'un surplus d'oméga 6 le fait augmenter.

L'Inserm réalise une grande étude de suivi de femmes en France parmi les adhérents à la MGEN (Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale) nommée E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de la MGEN) [107]. Il a été comparé un régime alimentaire occidental "alcool/western" (alcool, viande, nourriture grasse, ...) à un régime méditerranéen "healthy/Mediterranean" (fruits, légumes, huile d'olive, peu de viande, ...), avec comme conclusion que le cancer du sein, ainsi que d'autres maladies, est influençable par les habitudes alimentaires. En effet, ce dernier réduisait de 15% tandis que le premier augmentait de 20% le risque de cancer du sein [108].

On sait également aujourd'hui qu'une trop longue exposition à l'œstrogène naturel entraîne un facteur de risque supplémentaire pour le cancer du sein. C'est-à-dire, un premier enfant tardif, ne pas avoir d'enfant (la fécondation arrête les menstruations), une puberté précoce ou bien une ménopause tardive. A cela s'ajoute l'exposition à l'hormone non naturelle, c'est-à-dire les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause [12].

Les effets de la perturbation endocrinienne ont également été démontré avec l'exposition au DDT, dont il a déjà été question. Entre 1959 et 1967 les chercheurs ont regardé l'âge d'exposition, et les répercussions plus tard [109].

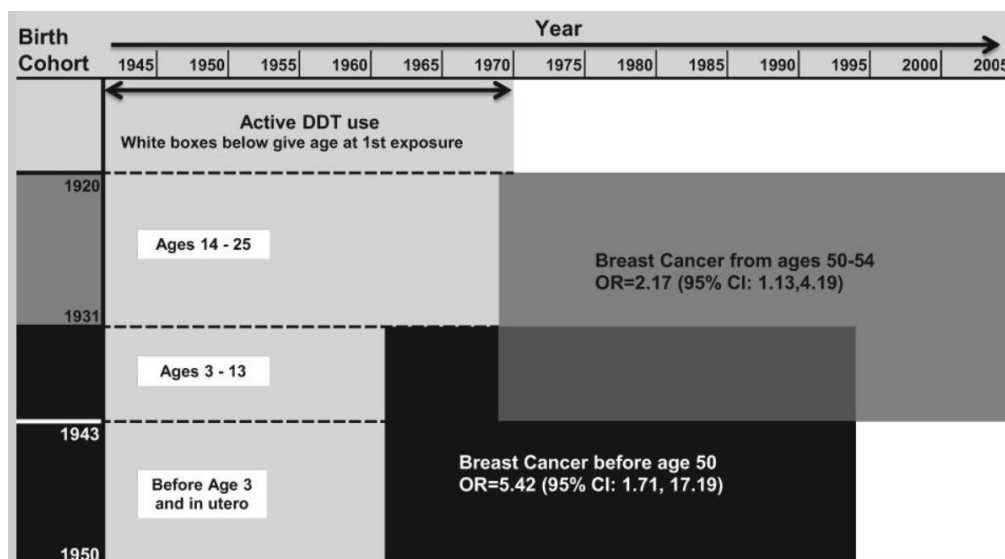


Figure 68 - Cancer du sein associé au DDT selon l'âge de la première exposition et l'âge du diagnostic [109]

Comme le montre la figure 68, il s'avère que, globalement, parmi les femmes exposées au DDT, il y a une statistique multipliée par 3,7 de risque de cancer du sein pour le bébé, et chez les femmes elles-mêmes exposées avant l'âge de 14 ans en 1945 lorsque le DDT a vu le jour, il y en a 5 fois plus (effet fenêtre déjà vu). On retrouve la même chose chez les filles de femmes exposées au Distilbène®.

## 2. Cancer de la prostate

### a. Epidémiologie

Santé Publique France estime à 50 430 le nombre de nouveaux cas pour l'année 2015 et à 8 512 le nombre de décès. La survie nette à 5 ans (figure 69), après diagnostic, est évaluée à 94%, même si la survie observée est différente (81%) car parfois les patients décèdent mais pas à cause du cancer, soit chez les patients les plus jeunes, dont on suppose un cancer plus agressif, soit chez les patients les plus âgés, dont on suppose la présence d'autres comorbidités. Globalement, la mortalité reste similaire



à celle retrouvée en population générale [110]. Il s'agit du cancer masculin le plus fréquent dans plus d'une centaine de pays.

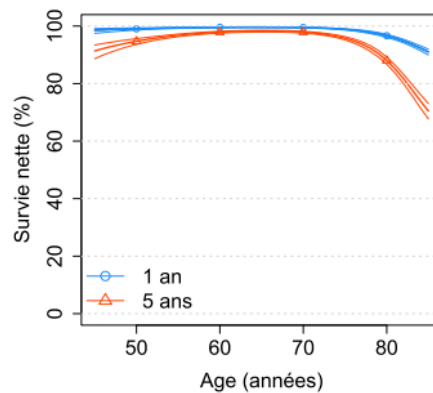


Figure 69 - Survie nette à 1 et 5 ans selon l'âge au diagnostic (cancer de la prostate) [110]

### b. La prostate

La prostate se classe parmi les glandes, elle se trouve dessous la vessie et en face du rectum. Son poids est d'environ 15 à 20 grammes. Elle est nécessaire à la fabrication du liquide séminal, c'est pourquoi elle se trouve autour de l'urètre d'où s'écoule le sperme (mélange du liquide séminal et des spermatozoïdes provenant des testicules) et l'urine. Sa mise en place ainsi que son activité sont sous l'influence des hormones, à la fois de la testostérone (androgène) mais également des œstrogènes. Il s'agit donc d'un tissu facilement sensible à des perturbateurs touchant aux hormones sexuelles, et pouvant ainsi générer un cancer. On sait que les androgènes peuvent entraîner la mutation de cellules épithéliales de la prostate en cellules tumorales, à cela s'ajoute l'effet des œstrogènes, qui peuvent, selon l'Endocrine Society, être les promoteurs du cancer, après étude chez l'Homme et le rongeur [17].

Les déséquilibres de la prostate peuvent être d'ordre oestrogénique, anti-androgénique, modificateur de la fabrication d'hormones ou bien encore modificateur de leur équilibre, en jouant par exemple sur l'aromatase, dont le rôle est de convertir la testostérone en œstradiol par processus enzymatique.

### c. Facteurs de risque

Le World Cancer Research Fund (WCRF) donne un fort niveau de preuve reliant un cancer de la prostate à l'obésité ou au surpoids ou à une grande taille. Rejoignant cet avis, une méta-analyse conclue que la présence d'un syndrome métabolique (obésité, diabète, hypertension, état inflammatoire, ...) engendre une hausse du taux de cancer de la prostate de 17% [111].

Le syndrome métabolique doit aujourd'hui être analysé sous la lumière du domaine des perturbations endocrines, et non pas simplement à un mauvais régime alimentaire et une forte sédentarité. En effet, des scientifiques en 2014 se sont réunis à Parme sur le sujet et ont déclaré qu'il

faut " considérer la composante environnementale dans l'épidémie d'obésité, de diabète et de syndrome métabolique comme plus importante que l'excès de consommation et la mauvaise alimentation". Ainsi les perturbateurs endocriniens peuvent jouer un double rôle, ils peuvent avoir directement un effet sur le cancer, ou bien un effet indirect en provoquant une obésité, un diabète, un syndrome métabolique, *etc.*, qui jouera sur la survenue du cancer.

Concernant l'alimentation, une méta-analyse souligne que la consommation de lait entier entraîne une hausse de la mortalité du cancer de la prostate de 50% [112] quand une seconde met en cause une forte utilisation de produits laitiers et risque de cancer de la prostate [113]. De plus, le lait, étant issu de la nature, peut être contaminé par des substrats chimiques, et ainsi fausser certaines études avec des résultats contradictoires.

De prime abord, on retrouve plus généralement les cancers dans les écosystèmes dits défavorisés, mais pas pour tous. En effet, une étude de Santé Publique France a montré une plus grande incidence des mélanomes, cancer de la prostate et du testicule chez l'homme et cancer de l'ovaire et du sein chez la femme parmi les personnes favorisées socialement. Ainsi, on peut voir que "l'épidémie" de cancers concerne toute la société, à des crans disparates en fonction de son "exposome", ce qui est détaillé dans les figures 70 ainsi que 71 [114] :

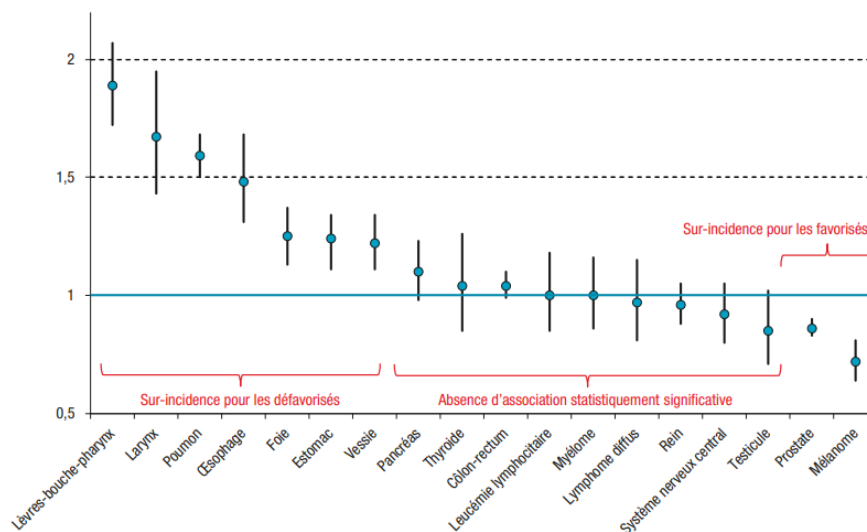


Figure 70 - Risque relatif de cancer dans la catégorie la plus défavorisée par rapport à la catégorie la plus favorisée dans les registres du réseau Francim entre 2006 et 2009 chez les hommes [114]

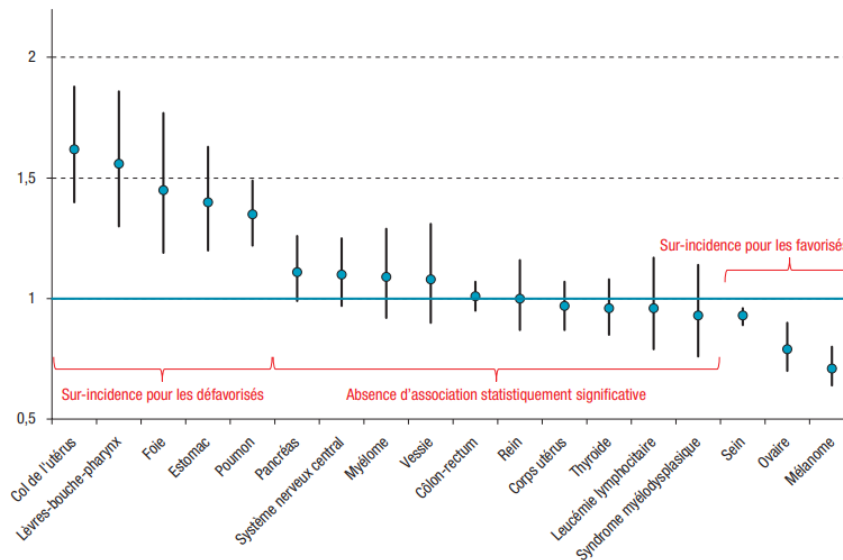


Figure 71 - Risque relatif de cancer dans la catégorie la plus défavorisée par rapport à la catégorie la plus favorisée dans les registres du réseau Francim entre 2006 et 2009 chez les femmes [114]

Les milieux les plus aisés n'ont pas accès au même environnement que les plus pauvres, notamment en termes d'alimentation ou de loisirs. D'ailleurs, si l'on prend le plus fort cliché qui se trouve être la pratique du golf, on observe un fort traitement par pesticides des terrains afin d'avoir leur fameuse couleur verte, dont les campagnols présents sur les terrains ont des répercussions. De plus, on retrouve, en Amérique, trois fois plus de cancer de la prostate chez les gestionnaires de ces parcelles [115].

Enfin, des pesticides tel que le chlordécone ont été reliés à un risque supérieur de cancer de la prostate (exemple des Antilles) [47].

### 3. Cancer du testicule

#### a. Epidémiologie

D'après les chiffres de Santé Publique France, la quantité de nouveaux cas de "tumeurs germinales séminomateuses du testicule" était de 1 650 en 2018. Ces dernières possèdent un bon pronostic avec une survie nette standardisée de 97%, 5 ans après le diagnostic, similaire à la survie observée, ce qui indique notamment que les plus touchés sont des hommes jeunes (figure 72). Les traitements sont assez efficaces et utilisés depuis de multiples années [116].

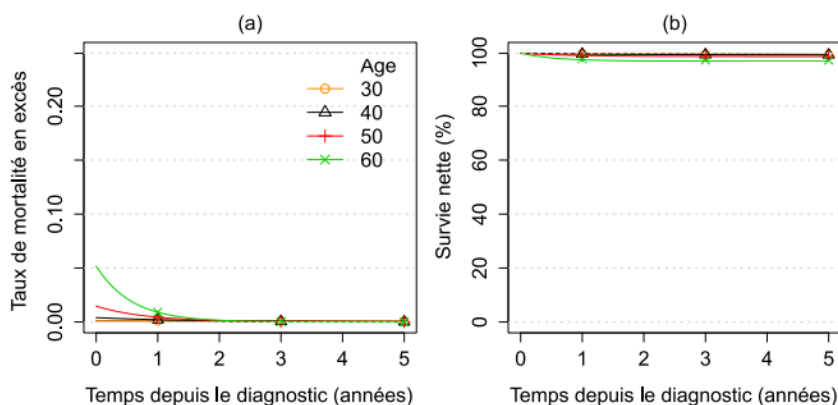


Figure 72 - Taux de mortalité en excès (en nombre de décès par personne-année) (a) et survie nette (b) selon le temps depuis le diagnostic pour différents âges - Testicules, tumeurs germinales séminomateuses [116]

On remarque cependant une hausse du risque d'être atteint passant de 0,2% à 0,7% entre les années 1940 et 1980, ainsi qu'un taux d'incidence moyen qui est en hausse d'environ +2,6% par an, jusqu'en 2018 (données non disponibles après), représentée par le graphique suivant [101] :

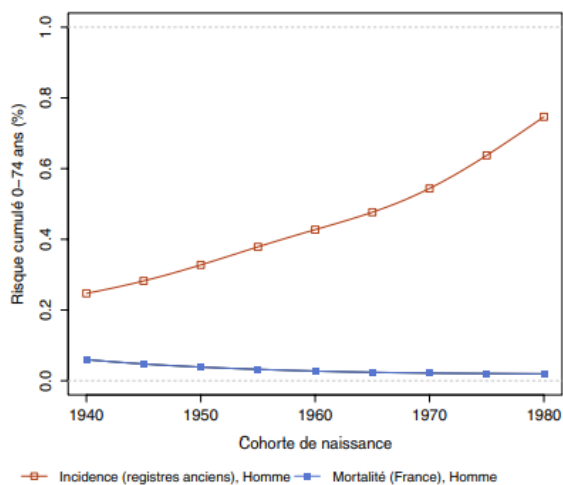


Figure 73 - Risque cumulé 0-74 ans (en %) selon la cohorte de naissance - Cancer testicule [101]

### b. Facteurs de risque

Concernant l'alimentation, le WCRF répertorie des études qui se rejoignent sur un facteur commun : la consommation de produits laitiers. Cependant, les études ne concluent pas sur un processus de cause à effet précis, et il est possible que l'origine soit la pollution de la nourriture et non son absorption propre en elle-même [17].

Il est difficile de réaliser des études chez le patient car l'origine de ce cancer est principalement liée à l'influence de l'environnement fœtal. Il a été trouvé un lien avec des polluants persistants tel que

les polybromés ou les PCB dont la mère était exposée, alors que les quantités sont différentes chez le patient atteint une fois adulte [17].

#### 4. Cancer de la thyroïde

##### a. Epidémiologie

Santé Publique France évalue les nouveaux cas de cancer de la thyroïde à 10 665 pour l'année 2018, 76% étant retrouvés chez la femme. Même si l'incidence a augmenté depuis les années 1980, elle correspond surtout à des cancers dit papillaires (il existe également les vésiculaires et médullaires), et à très bon pronostics, ainsi la mortalité est assez faible avec 386 décès la même année (soit un taux de mortalité de 0,2 pour 100 000 personnes-années) [101]. Les données épidémiologiques sont représentées ci-après :

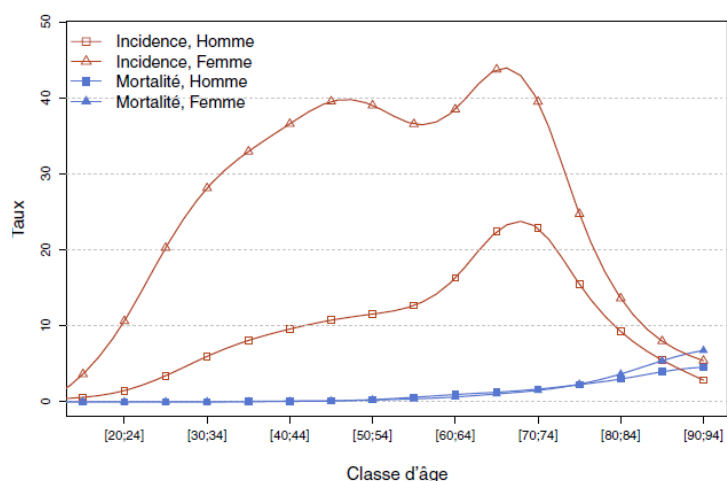


Figure 74 - Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018 (courbe transversale de l'âge) - Cancer thyroïde [101]

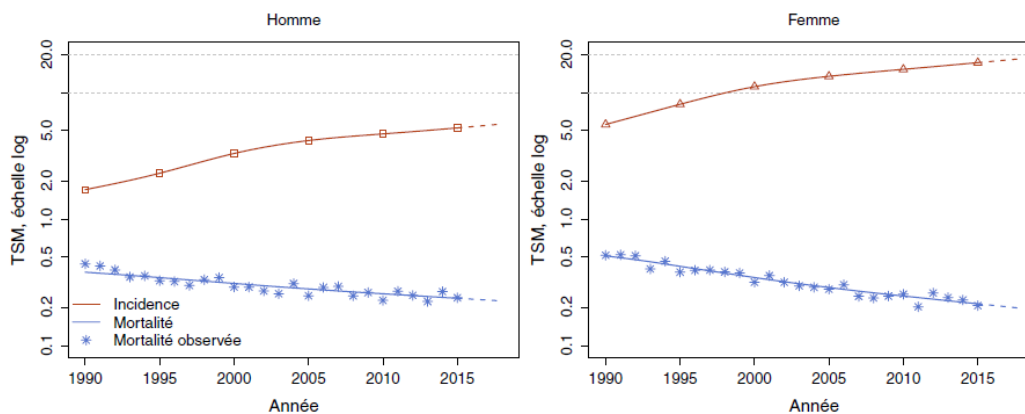


Figure 75 - Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année - Cancer thyroïde [101]

### *b. Facteurs de risque*

Il existe un lien entre cancer de la thyroïde et rayonnements ionisants (exemple de Tchernobyl), ainsi qu'avec la carence en iode (ce qui reste faible car aujourd'hui les sels de tables sont supplémentés en iode). Sont fortement incriminés, les facteurs alimentaires, gestationnels, menstruels, hormonaux ainsi qu'anthropométriques (lié au poids).

On peut également retrouver une tumeur qui s'étend à partir de cellules de la thyroïde conservées au stade fœtal (qui ne se sont pas différenciés) ou bien chez le rat on retrouve un processus qui implique la zone neurologique qui gère les mécanismes de la thyroïde. En effet, nous avons vu que cette glande est sous l'influence des hormones hypophysaires et hypothalamiques (TSH et TRH), ainsi un excès pendant une certaine durée par une trop forte excitation venant du cerveau, pourrait altérer la glande (lésions hyperplasiques) lors de la formation du fœtus [12].

Des perturbateurs peuvent également venir agir sur la régulation fine de ces processus en impactant les hormones, les récepteurs ou bien le levier central. On retrouve notamment des substances oestrogéniques, qui, en culture cellulaire ou chez le rat, ont la capacité de stimuler des cellules de la thyroïde (fonction de l'hormone hypophysaire).

De plus, des pesticides, notamment chez les agriculteurs, ont été retrouvés en cause avec des taux plus élevés de cancer de la thyroïde. En Suisse, par exemple, le manque d'iode amplifiait le risque de cancer [12].

## 5. Malformations des organes génitaux

### *a. La dysgénésie testiculaire*

Une augmentation de l'incidence de la malformation des organes génitaux à la naissance est retrouvée, ces malformations ont été rassemblées par le chercheur Niels Skakkebaek sous le terme de "dysgénésie testiculaire", résumé en figure 76, qui comprend [117] :

- ✚ Cryptorchidie : non-descente des testicules dans le scrotum (or les bourses disposent d'une température de -2 à -3°C nécessaire au bon fonctionnement du testicule, un séjour prolongé intra-abdominal pourra donc entraîner des risques concernant la qualité du sperme ainsi que la survenue d'un cancer du testicule)
- ✚ Hypospadias : malformation de l'urètre et du méat urinaire, anormalement placé, souvent sur la face ventrale du pénis
- ✚ Micropénis

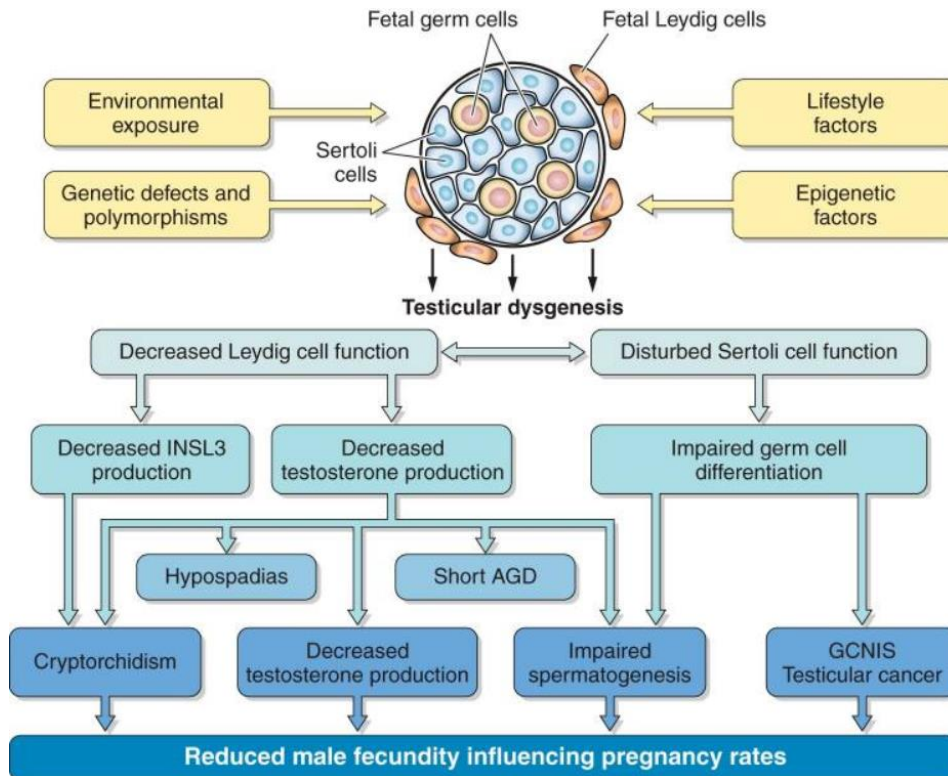


Figure 76 - L'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire et les signes qui peuvent y être associés [117]

A cela s'ajoute le cancer des testicules, une baisse de la qualité du sperme et une baisse de la testostérone.

### b. Epidémiologie

Il est difficile d'étudier ce genre de pathologies car il n'y a pas de registres à proprement parler, cependant, Santé Publique France a réalisé une étude sur la base des hospitalisations dans le cadre des opérations des enfants de moins de 7 ans pour cryptorchidies et hypospadias (figures 77 et 78). On retrouve un taux de 2,51 interventions par an pour 1 000 garçons concernant la cryptorchidie (augmentation de 1,8 % par an) ainsi que 1,10 pour 1 000 par an concernant l'hypospadias (hausse de 1,2 % par an) [118].

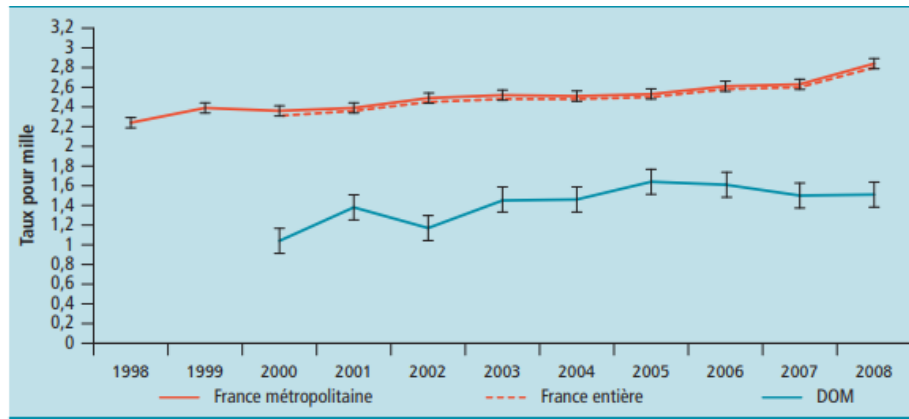


Figure 77 - Evolution des taux bruts d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie par an en France (1998-2008) [118]

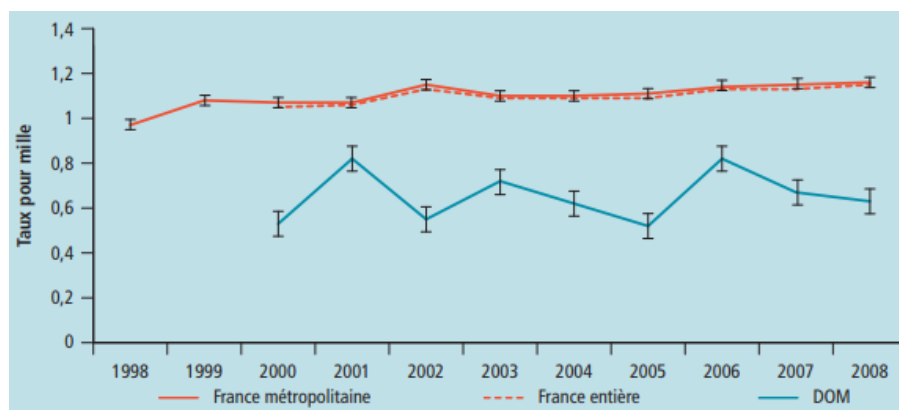


Figure 78 - Evolution des taux bruts d'interventions chirurgicales pour hypospadias par an en France (1998-2008) [118]

### c. Facteurs de risque

Chez le fœtus, entre la 8<sup>ème</sup> et la 15<sup>ème</sup> semaine, les androgènes orchestrent la masculinisation des organes génitaux externes. Les gonades, quant à elles, se développent assez tôt chez l'embryon (dès la 7<sup>ème</sup> semaine) car elles ont la capacité de suivre une voie de différenciation mâle ou femelle. C'est sous l'action des gènes du chromosome Y que la testostérone va engendrer la formation des testicules, tandis que l'hormone anti-müllérienne (AMH) se met en charge de supprimer les annexes féminines (utérus et trompes de Fallope).

Ainsi, on se retrouve à nouveau, dans le système hormonal, face à une régulation fine du processus de développement où une légère perturbation peut entraîner des conséquences. Par exemple, la distance ano-génitale est normalement plus grande chez les mammifères mâles, or on la retrouve parfois réduite, ce qui traduit une féminisation [17].

Il a été retrouvé chez les femmes avec un forte quantité de phtalates urinaires, un risque augmenté de donner naissance à un garçon ayant une réduction de la distance ano-génitale. Des composés perfluorés sont également évoqués [12].



L'affaire du Distilbène® comme précédemment évoqué, montre bien que les femmes exposées dans l'utérus par leur mère ont un risque plus élevé que la normale d'avoir un enfant atteint d'hypospadias.

La prise d'antalgiques, notamment le paracétamol pendant au moins un mois, durant le premier ou le second trimestre donne lieu à un plus fort taux de cryptorchidie; le risque étant plus élevé s'il y a plusieurs antalgiques en jeu [12].

Une étude a été menée parmi les naissances à la clinique Clementville (Montpellier), sur 1 442 bébés examinés en seize mois, 39 étaient atteints d'une malformation génitale citée précédemment (prévalence de 2.70%) [119] :

Type of anomaly	Number	Rate (%)	95% CI (%)
Cryptorchidism	18	1.25	0.64–1.76
Hypospadias	14	0.97	0.46–1.48
Micropenis	5	0.35	0.04–0.65
46,XY DSD	2	0.14	0.00–0.33
Total	39	2.70	1.87–3.54

Figure 79 - Anormalités génitales chez 1 442 garçons né à termes examinés à la naissance (dans les 3 jours) [119]

Dans cette étude, il a été retrouvé un taux de risque multiplié par 4,4 si les parents sont quotidiennement exposés aux pesticides par leur métier, et de 5,87 s'il y a eu une prise de traitement pendant la grossesse :

Risk factors	OR	95% CI
Parents' occupational exposure to pesticides	4.41	1.21–16.00
Medication during pregnancy	5.87	0.93–37.00
Male genital malformations in family	7.25	0.70–74.30

Figure 80 - Analyse multivariée de l'association entre les facteurs de risque des parents et la survenue de malformations génitales masculines dans une étude cas-témoins portant sur 115 paires parents-fils (39 cas et 76 contrôles) [119]

Dans un autre CHU, à Nice, il a également été étudié les cas de cryptorchidies, cette fois-ci en lien avec la composition du colostrum (1<sup>er</sup> lait) de la mère en xénobiotiques. En effet, en 3 ans et 6 246 naissances, il a été retrouvé 102 cas de cryptorchidies parmi lesquels il a été dosé chez la mère différents composants dans le colostrum. La conclusion est que parmi les mère des enfants atteints, il est retrouvé un fort taux de DDE, de PCB ainsi que de phtalate (le mBP) [120].

Une autre étude française associant plusieurs CHU établit un lien entre hypospadias et exposition parentales aux perturbateurs via leur métier avec chez les mères une exposition professionnelle multipliée par 1,9 et chez le père par 1,46. Notamment un risque d'exposition plus fort à des adhésifs, détergents, pesticides, cosmétiques ou substances chimiques dans des métiers comme

employé de ménage, laborantin, esthéticienne, coiffeurs, ... Cette étude estime également que des cas d'hypospadias sont plus fréquents si le domicile de la mère se trouve à une distance de moins de 3 kms d'une zone industrielle ou d'incinérateurs [121].

## 6. Baisse du Quotient Intellectuel

### *a. Physiopathologie*

Dans la première partie présentant les hormones, il a déjà été traité le cas du crétinisme, qui est le cas extrême de la carence en iode, nous allons ici aborder les effets cliniques d'une carence légère à modérée sur le développement intellectuel.

Une étude a été menée sur une cohorte de femmes enceintes afin de déterminer les effets sur le développement neurologique du bébé lié à leurs taux d'iode. Il a été retrouvé, chez les enfants dont les mères avaient une iodurie  $\leq 150 \mu\text{g/L}$ , une réduction de 10% de capacité d'orthographe, de 7,6% de grammaire de 5,7% d'alphabétisation/lecture [122]. Il est donc aujourd'hui clairement important de supplémenter la femme enceinte en iode, et pourtant les apports sont encore insuffisants dans de nombreux pays.

A plus grande échelle, la Chine a publié une étude sur 1 268 femmes enceintes (16 à 20 semaines). Les femmes ont été séparées en quatre catégories : celles en hypothyroïdie infraclinique, celles en hypothyroïdie "normale", celles avec un anticorps contre la thyroïde peroxydase ainsi que celles en euthyroïdie, formant un groupe contrôle. Les enfants de ces femmes ont ensuite été évalués concernant leurs croissances moteur et intellectuelle. En moyenne, les enfants des femmes avec un problème thyroïdien avaient un défaut de QI de 9,6 points comparé aux autres enfants, ainsi que des scores moteurs diminués [123]. Ainsi, même avec un léger déficit infraclinique, la neurogenèse du fœtus peut être fortement impactée par la carence en hormones thyroïdiennes maternelles.

Il est aujourd'hui admis que l'humain, comparé au chimpanzé, possède un plus grand nombre de cellules souches neuronales et progénitrices. On sait également, que l'hormone thyroïdienne joue sur le développement de ces cellules, mais également sur les synapses, ainsi que sur la myélinisation. Des chercheurs ont trouvé d'importantes différences concernant le métabolisme de l'hormone thyroïdienne chez l'Homme et chez le singe permettant d'expliquer le privilège qu'a eu Homo sapiens d'être plus performant à la chasse, et d'obtenir une meilleure capacité de réflexion. La consommation accrue de poissons et de produits de la mer a été mise en avant pour expliquer la quantité d'iode absorbée, permettant ainsi un développement rapide du cerveau [124]. L'hormone thyroïdienne serait-elle donc "l'hormone de l'intelligence" ? Cependant, les phénomènes de perturbation endocrine aujourd'hui omniprésents, jouant sur la fine régulation thyroïdienne, sont-ils en train de provoquer un insidieux retour en arrière ?

Une étude a comparé plusieurs données sur une période de 120 ans concernant le QI ainsi que la rapidité de reflexe à des stimulus. Ainsi il a été retrouvé un effet anti-Flynn, en opposition à l'effet Flynn qui suppose une élévation de l'intelligence, avec une perte de 1,16 points par décennie soit

environ 14 points durant cette période. L'étude conclut ainsi à une meilleure intelligence de la population au temps des Victoriens [125].

L'un des mécanismes qui a été mis en cause est, comme nous l'avons déjà vu, la myélinisation, permettant des échanges rapides entre cellules neuronales, qui est déficiente en cas d'hypothyroïdie (voir première partie). Durant le stade fœtal, et jusqu'aux 2 ans, le bébé subit une importante croissance cérébrale avec toute une mise en place des jonctions nerveuses, des synapses, des neurones, *etc.* importants pour la vie future. Un déséquilibre, même bref, durant ces stades, n'aura pas la possibilité d'être corrigé par la suite.

L'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economique) annonce que dans de multiple pays, peu importe la raison, si aucune action n'est prise, les capacités des prochaines générations vont s'étioler, peut-être jusqu'à un point où elles-mêmes n'auront pas la capacité à y remédier si nous n'y faisons rien aujourd'hui [24].

Il est d'ailleurs obligatoire depuis les années 1980 de doser la TSH chez les nouveau-nés afin de pallier le plus rapidement possible à un déficit. En effet, il y existe également une augmentation de l'hypothyroïdie congénitale sporadique où dans ce cas, la thyroïde n'est pas convenablement efficiente à la naissance. Les cas de ce type sont globalement en hausse et les facteurs génétiques ont été mis en cause seulement pour 2% d'entre eux, laissant sous-tendre une majoritaire origine environnementale. Il a notamment été révélé un lien entre sévérité de la pathologie et quantité de perturbateurs organochlorés chez la mère. De plus, parmi les cas les plus avancés (atteinte proche du crétinisme), on retrouve une quantité de pesticides doublée ainsi qu'une quantité de dioxine triplée par rapport à un groupe normal [24].

#### *b. Epidémiologie*

Le manque d'iode est la première origine évitable de déficit intellectuel. Il est estimé que la carence en iode affecte 44% des enfants européens [126], avec une recrudescence même dans les pays développés. Cela peut se doser par l'iode urinaire ou iodurie car ce qui n'est pas utilisé par la thyroïde est rejeté.

La France elle-même fait partie des pays déficient en dosage d'iode urinaire, comme la Belgique, l'Espagne ou encore l'Allemagne [127], les résultats sont présentés en figure 81 :

Suffisant ( $\geq 100 \mu\text{g/L}$ )	Likely sufficient	Deficient ( $< 100 \mu\text{g/L}$ )	Likely deficient
Austria	Iceland	Belgium	Albania
Bosnia	Luxembourg	Denmark	
Bulgaria	Norway	France	
Croatia	Sweden	Germany	
Cyprus		Greece	
Czech Republic		Hungary	
Finland		Italy	
Macedonia		Ireland	
Netherlands		Montenegro	
Poland		Romania	
Portugal		Slovenia	
Slovak Republic		Spain	
Serbia		Turkey	
Switzerland			
UK			

Figure 81 - Statut nutritif en iode selon les pays, basé sur l'excrétion urinaire de l'iode ( $\mu\text{g/L}$ ) [127]

### c. Chez l'adulte

Les professionnels de l'endocrinologie rapportent qu'après restauration de l'équilibre dans les taux d'hormone thyroïdienne, les patients atteints d'anxiété et de dépression ont vu leur état revenir à la normale.

L'hormone thyroïdienne est également inhibitrice du gène produisant le surplus de protéines entrainant des lésions neurologiques dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, un perturbateur ayant la capacité de modifier ce système inhibiteur, peut entrainer des dégâts neurologiques [24].

### d. Facteurs de risque

Les facteurs de risques sont liés à tout ce qui peut entrainer une modification de la quantité d'hormones thyroïdiennes, c'est-à-dire à sa fabrication, son transport, sa métabolisation, ...

Le premier moyen d'entraver sa fabrication est de perturber l'absorption de l'iode, soit par carence alimentaire, soit par une autre substance perturbatrice, ce qui est le cas du perchlorate, du nitrate, du mercure ainsi que du thiocyanate. Du fait de leur utilisations diverses en industrie, on retrouve les deux premiers dans de nombreuses eaux souterraines. Concernant le perchlorate, il s'avère que les américains, et surtout les enfants, sont relativement contaminés et cela se jumelle à une forte fabrication de TSH (l'organisme demande de fabriquer plus d'hormones) [24,128]. Le nitrate, un élément provenant des engrais, a le même fonctionnement, et se retrouve en grande quantité dans les lieux agricoles. Le nitrate est retrouvé en grande quantité dans les échantillons urinaires, ainsi que dans le liquide amniotique. Une étude montre son effet antithyroïdien, avec l'apparition d'un goût, comme par carence en iode, lorsque la dose dépasse 50mg/L, ainsi qu'un haut niveau de TSH [129]. Concernant le dernier, le thiocyanate, il est retrouvé dans les crucifères, toutefois il faudrait en consommer des quantités phénoménales pour avoir un impact négatif, dans le manioc, où là il possède plus d'effets, ainsi que dans la fumée de cigarette.

Il est également possible pour une substance d'entraver les enzymes qui fabriquent l'hormone thyroïdienne au sein de la glande thyroïde, ou bien les protéines qui la véhiculent dans l'ensemble de l'organisme. A cela s'ajoute une possible gêne à l'entrée de l'hormone dans les cellules ainsi qu'à son activation.

De par sa configuration, l'hormone thyroïdienne a été à de mainte reprise recopiée par les chimistes afin de créer de nouvelles molécules en remplaçant l'iode par un autre élément halogène également très réactifs (brome, fluor, chrome, chlore). Ainsi, l'environnement est aujourd'hui contaminé par des substances capables de feinter notre mécanisme de communication thyroïdienne. Le chlore a été utilisé dans la fabrication de plastique ou de pesticides, le brome (suspecté d'entraver l'absorption de l'iode) dans l'essence au plomb (aujourd'hui interdit) ou des retardateurs de flammes, enfin on retrouve le fluor dans les composants perfluorés, connus pour leur imperméabilité et leur présence dans les ustensiles de cuisine non adhésifs [24].

Il est compliqué aujourd'hui de mettre en cause un perturbateur en particulier dans la baisse des capacités intellectuelles car, contrairement à l'apparition d'une tumeur ou d'une malformation, il s'agit d'analyser un phénomène dont nous ne sommes de base, pas tous égaux. En effet, si le thalidomide (prescrit aux femmes enceintes pour les nausées et à l'origine de grosses malformations) ou le Distilbène®, avait causé une réduction du QI à la place de dystrophies, aurait-on pu vraiment en voir les effets, les identifier et les sortir du lot parmi toutes les autres substances du marché ?

## 7. Autisme

### *a. Physiopathologie*

L'autisme, aussi appelé trouble autistique ou trouble du spectre autistique, est, selon l'OMS, un trouble envahissant du développement qui affecte des fonctions cérébrales. Le psychiatre, Dr Kanner, s'occupait d'enfants atteints de "troubles innés du contact affectif" [130]. En effet, d'après lui, ce trouble est inné, il apparaît avant l'âge de 3 ans, et n'est pas lié à une mauvaise gestion de la part des parents. Il décline ce syndrome en trois éléments, qui prospèrent encore au diagnostic de TSA aujourd'hui (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, figure 82) [131] :

- ✚ Un trouble de la communication
- ✚ Un comportement répétitif
- ✚ Une perturbation sociale (manque de relations sociales)

DSM-IV (1994)	DSM-IV-TR (2000)	DSM-V (2013)
<b>Troubles envahissants du développement</b>	<b>Troubles envahissants du développement</b>	<b>Trouble du spectre de l'autisme</b>
<b>299.00</b> Trouble autistique	<b>299.00</b> Trouble autistique	<b>299.00*</b>
<b>299.80</b> Syndrome de Rett	<b>299.80</b> Syndrome de Rett	
<b>299.10</b> Trouble désintégratif de l'enfance	<b>299.10</b> Trouble désintégratif de l'enfance	
<b>299.80</b> Syndrome d'Asperger	<b>299.80</b> Syndrome d'Asperger	
<b>299.90</b> TED non spécifié (y compris autisme atypique)	<b>299.80</b> TED non spécifié (y compris autisme atypique)	

\* La classification du DSM-V ne comporte plus qu'un code (299.00) pour trouble du spectre de l'autisme, pour lequel il est nécessaire de spécifier une association ou non à un déficit intellectuel, une altération du langage, un autre trouble développemental, mental ou comportemental, ainsi que le niveau de sévérité (3 niveaux).

Figure 82 - Evolutions entre le DSM-IV, le DSM-IV-TR et le DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorder) [131]

L'autisme a été relié à l'ocytocine, hormone qui permet les contractions lors de la délivrance, et qui a des effets sur la physiologie des neurones. En effet, avant la naissance, les neurones GABAergiques sont activés par le GABA (acide  $\gamma$ -aminobutyrique) tandis qu'après la naissance, l'ocytocine modifie la composition en ion chlorure dans les neurones, et ainsi ces mêmes neurones sont réprimés par le GABA. Par conséquent, si l'ocytocine ne joue pas son rôle de permutateur, le changement ne se fait pas, et les neurones qui devaient être inhibés sont finalement en constante excitation, d'où la survenue d'un spectre autistique. A cet effet s'ajoute également la composante importante que joue l'ocytocine sur les relations sociales (envers la mère ainsi que les partenaires), l'assurance, la bienveillance et l'empathie [24,132].

Le choix de faire une césarienne dite "de convenance", provoque ainsi un déficit d'ocytocine dans l'organisme du bébé et un risque augmenté d'apparition d'autisme. Une étude sur les césariennes conclut à une légère augmentation du risque [133], seulement, l'inclusion dans la cohorte intègre à la fois les césariennes de convenance, et les césariennes pratiquées en urgence où, dans ce cas, l'ocytocine a déjà pu commencer à avoir un effet. A cela s'ajoute le déficit en flore bactérienne qu'apporte la césarienne. Or, nous savons aujourd'hui que les bactéries du tube digestif constituent un véritable axe entre l'intestin (le "deuxième cerveau") et le cerveau. De plus, une césarienne de convenance se provoque généralement avant le terme naturel, de ce fait, le cerveau n'aura pas encore eu le temps de finir correctement sa croissance, et les études montrent une conséquence sur les troubles psychiatriques, notamment l'autisme, lors de naissance prématurées [134].

### *b. Epidémiologie*

Santé Publique France estime à 120 000 personnes la prévalence des troubles du spectre de l'autisme en 2017 avec notamment 74 cas pour 10 000 enfants dont 3,7 fois plus chez les garçons. La prévalence est en constante croissance durant les années de recensement, comme le démontrent les figures 83 ainsi que 84 [131] :

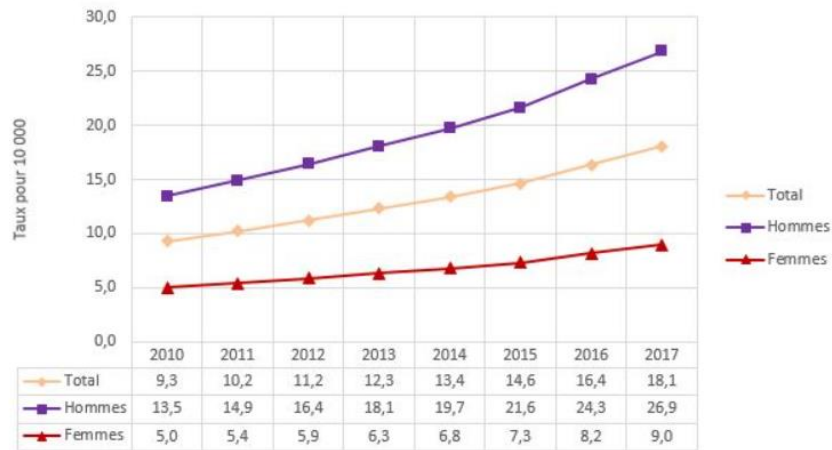


Figure 83 - Prévalences annuelles estimées à partir du recours aux soins pour TED (troubles envahissants du développement), pour 10 000 habitants, standardisées sur l'âge, France, 2010-2017

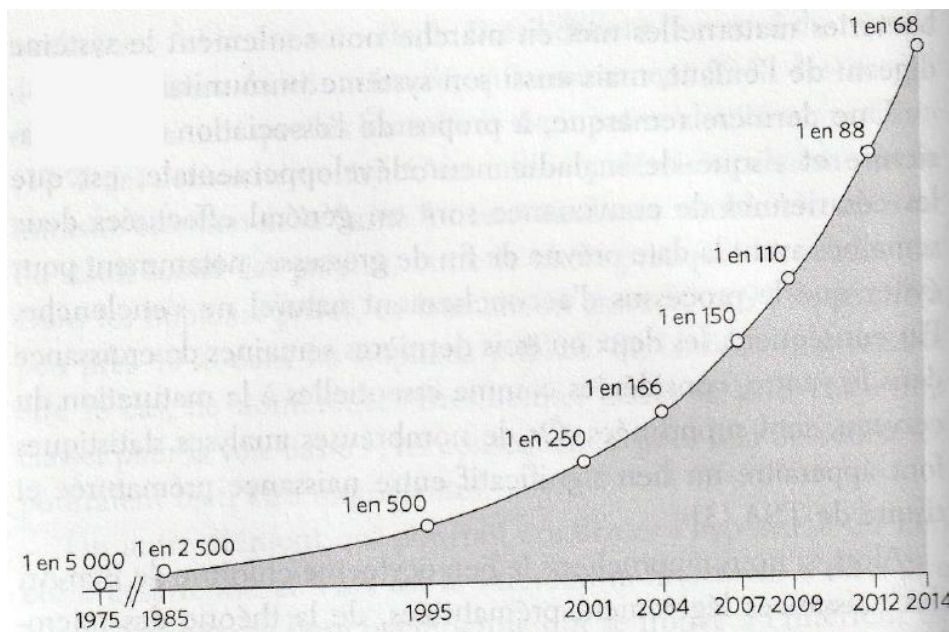


Figure 84 - L'incidence en hausse constante des troubles du spectre autistique (TSA), quasiment x4, alors que ni les critères diagnostiques, ni le génome humain n'ont changé entre 2001 et 2014 [24]

### c. Facteurs de risque

En plus des risques déjà cités concernant l'ocytocine, si la mère présente une forte hypothyroïdie dans le début de grossesse (figure 85), il y a 4 fois plus de risques d'avoir la présence d'un symptôme autistique chez l'enfant à 6 ans [135].

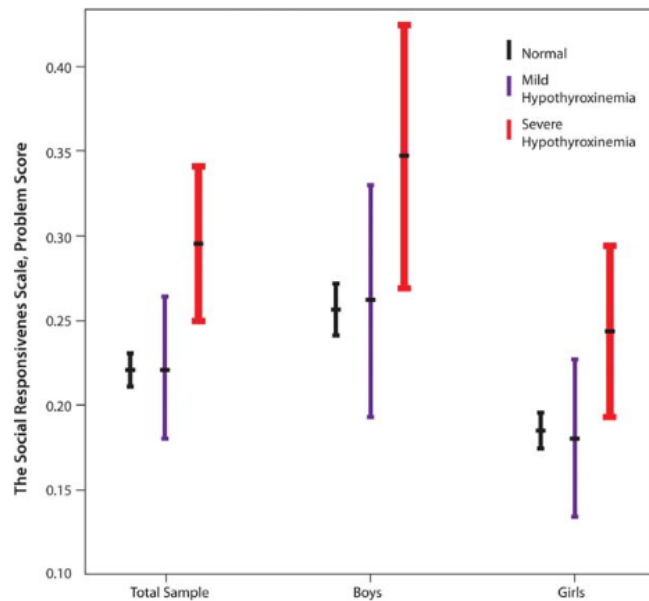


Figure 85 - Hypothyroïdie maternelle en début de grossesse et symptômes autistiques chez l'enfant de 6 ans [135]

L'autisme, qui dépend de la bonne formation du cerveau, a été relié au manque d'iode chez la mère et l'enfant, avec notamment une absence d'utilisation de sel iodé [136], ce qui rejoint également le fait que l'utilisation de vitamines lors de la conception réduit le risque que l'enfant soit atteint d'autisme [137].

De plus, cette pathologie touche particulièrement les garçons, et l'on a corrélé les facteurs masculins, comme la testostérone, rendant l'organisme plus enclin à être touché [138]. De ce fait, tout perturbateur pouvant toucher à la testostérone pourra être en lien avec l'apparition d'un autisme.

Concernant l'environnement, il a été recherché le lien entre trouble du spectre autistique et les métaux (amalgames, alimentation, air) ; les pesticides ainsi que certains perturbateurs (phtalates, BPA, perfluorés, etc.) et les résultats montrent globalement un risque plus élevé (Odds ratio) > 1 dans la plupart des cas [139]. Les résultats sont présentés dans les figures 86 à 88.



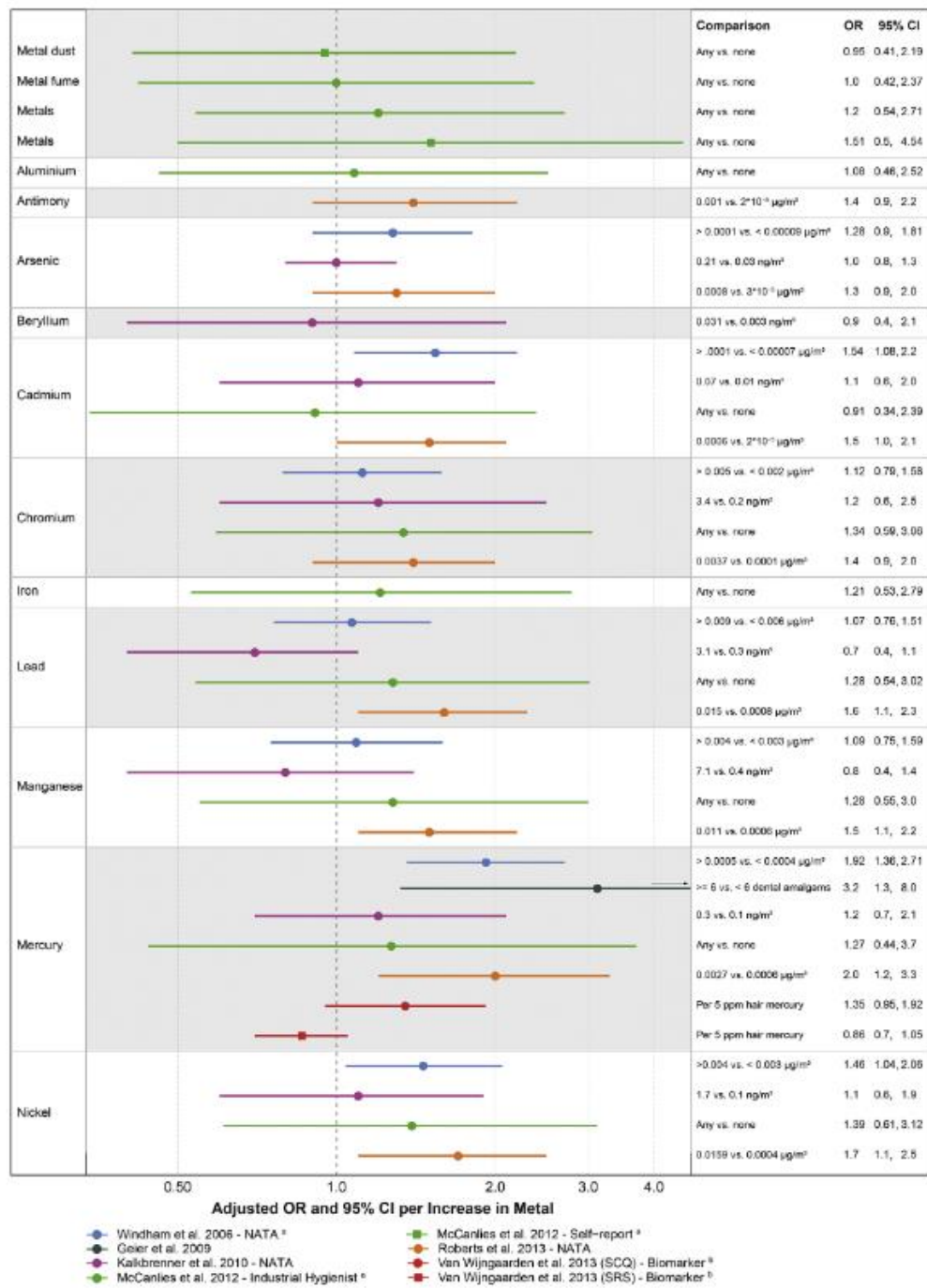


Figure 86 - Associations entre autisme et expositions estimées aux métaux provenant de l'air, de la profession, des amalgames dentaires et de l'alimentation [139]

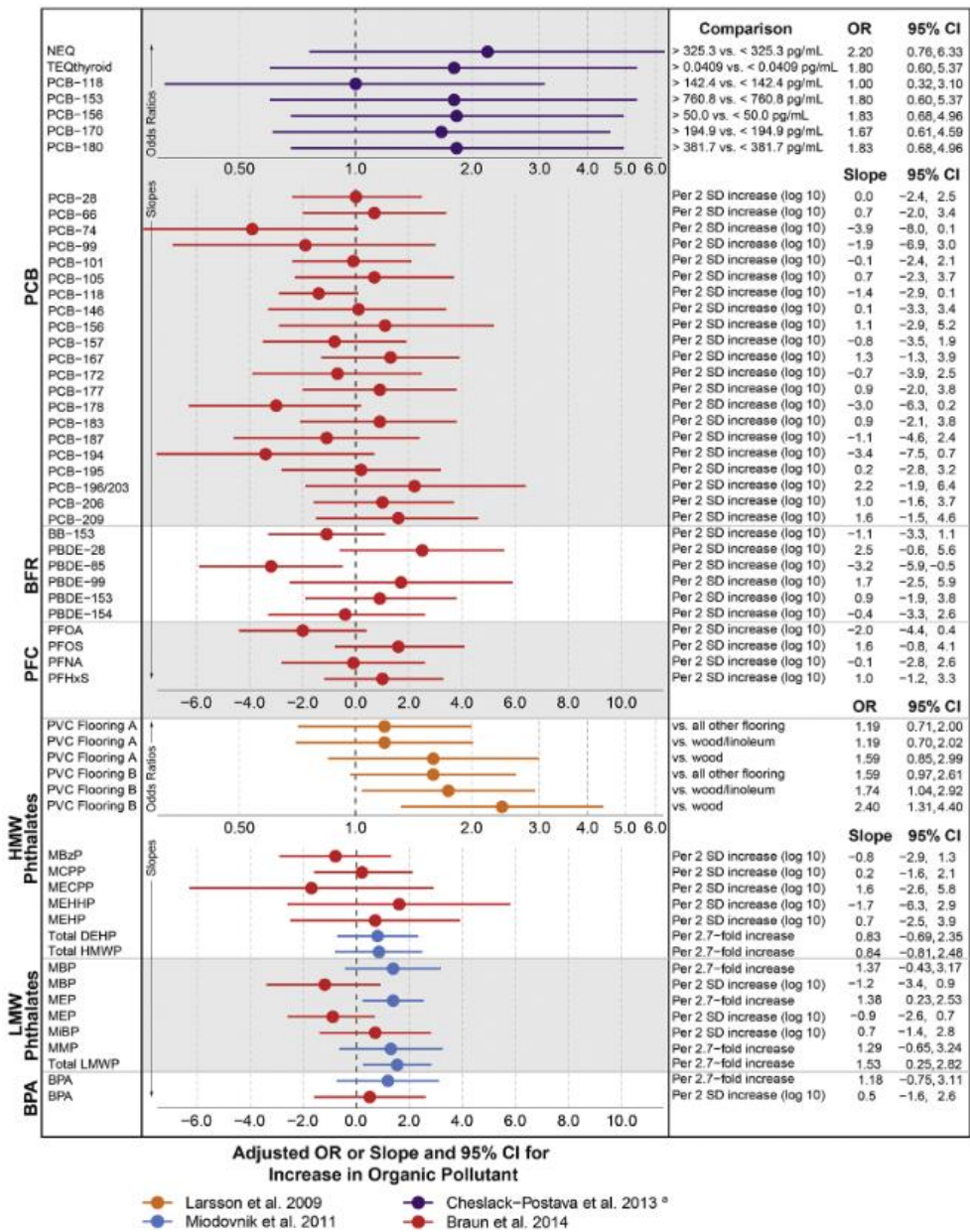


Figure 87 - Associations entre autisme et expositions estimées aux PCB, retardateurs de flamme, phtalates et BPA [139]

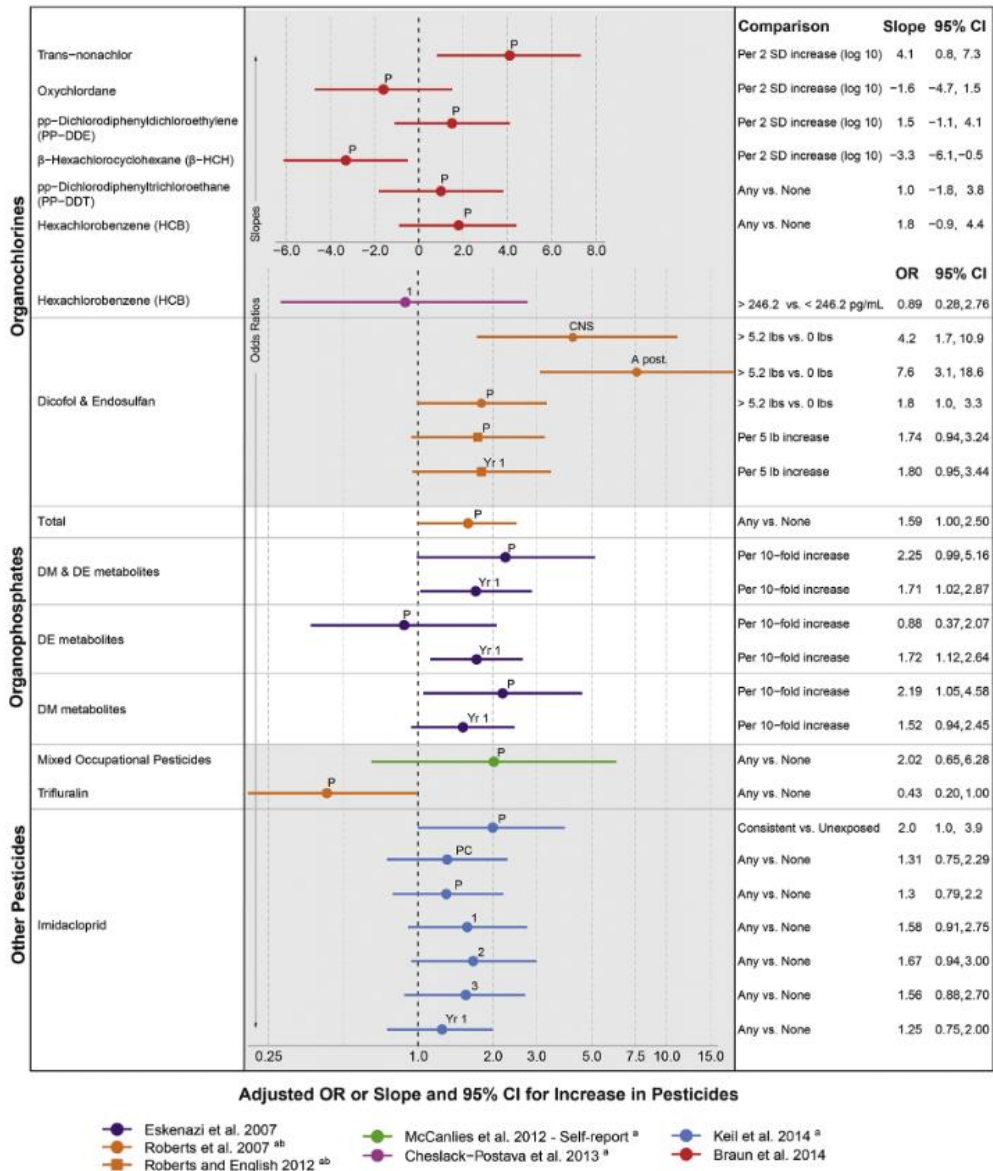


Figure 88 - Associations entre autisme et exposition estimée aux pesticides [139]

Une étude (Childhood Autism Risk from Genetics and Environment, CHARGE) a été menée sur l'utilisation de pesticides en Amérique par rapport à la distance du domicile de femmes enceintes (1,25 ; 1,5 ou 1,75 km). Il s'avère que les enfants avec autisme sont plus enclins de 60% à avoir des pesticides, tel que des organophosphates, proche du domicile (Odds ratios présentés en figure 89). On remarque également une dose réponse graduelle en fonction de la distance du domicile et de l'utilisation du pesticide [94].

Pesticide, buffer radius (km)	Pregnancy	Preconception	1st trimester	2nd trimester	3rd trimester
<b>Organophosphates</b>					
1.25	1.60 (1.02, 2.51)	1.37 (0.76, 2.50)	1.53 (0.87, 2.68)	1.57 (0.87, 2.83)	1.99 (1.11, 3.56)
1.5	1.54 (1.00, 2.38)	1.38 (0.82, 2.31)	1.45 (0.88, 2.41)	1.85 (1.08, 3.15)	2.07 (1.23, 3.50)
1.75	1.26 (0.83, 1.92)	1.30 (0.80, 2.13)	1.02 (0.63, 1.65)	1.54 (0.93, 2.55)	1.99 (1.20, 3.30)
<b>Chlorpyrifos</b>					
1.25	1.57 (0.82, 3.00)	1.07 (0.40, 2.89)	1.26 (0.52, 3.06)	2.55 (0.95, 6.84)	1.83 (0.72, 4.65)
1.5	1.66 (0.94, 2.93)	1.07 (0.46, 2.48)	1.32 (0.65, 2.70)	3.31 (1.48, 7.42)	1.78 (0.82, 3.87)
1.75	1.78 (1.05, 3.02)	1.25 (0.59, 2.65)	1.12 (0.58, 2.16)	2.63 (1.28, 5.41)	2.15 (1.04, 4.41)
<b>Pyrethroids</b>					
1.25	1.34 (0.82, 2.20)	1.82 (0.92, 3.60)	1.59 (0.86, 2.96)	1.56 (0.83, 2.94)	1.64 (0.84, 3.19)
1.5	1.41 (0.89, 2.25)	1.82 (1.00, 3.31)	1.53 (0.88, 2.67)	1.69 (0.93, 3.06)	1.87 (1.02, 3.43)
1.75	1.27 (0.83, 1.96)	1.69 (0.97, 2.95)	1.14 (0.67, 1.91)	1.49 (0.87, 2.58)	1.83 (1.04, 3.23)
<b>Type 2</b>					
1.25	1.40 (0.83, 2.34)	2.01 (0.97, 4.16)	1.64 (0.85, 3.17)	1.29 (0.65, 2.56)	1.51 (0.75, 3.05)
1.5	1.53 (0.94, 2.51)	1.98 (1.06, 3.71)	1.85 (1.01, 3.38)	1.45 (0.78, 2.73)	1.67 (0.87, 3.21)
1.75	1.30 (0.82, 2.05)	1.64 (0.92, 2.94)	1.32 (0.76, 2.29)	1.33 (0.75, 2.38)	1.56 (0.86, 2.84)
<b>Carbamates<sup>c</sup></b>					
1.25	1.37 (0.66, 2.84)	—	—	—	—
1.5	1.80 (0.81, 3.08)	—	—	—	—
1.75	1.43 (0.78, 2.62)	—	—	—	—

<sup>a</sup>Multivariate multinomial conditional logistic regression with survey weights and strata variables for matching variables. All models were adjusted for paternal education, home ownership, maternal place of birth, child race/ethnicity, maternal prenatal vitamin intake (during the 3 months before pregnancy through the first month), and year of birth. <sup>b</sup>Pregnancy: conception (day 0) to the end of pregnancy; preconception: 90 days before conception; 1st trimester: 0–90 days; 2nd trimester: 91–180 days; 3rd trimester: 181 days–birth. <sup>c</sup>Due to low frequency of exposure, the cell counts were too small (< 10) to explore temporal associations, and thus are not presented here.

Figure 89 - Odds ratios ajustés pour les troubles du spectre autistique en fonction de la proximité du domicile de l'utilisation de pesticides en agriculture [94]

## 8. Hyperactivité et déficit de l'attention

D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), 3,5 à 5,6 % des enfants scolarisés en France sont atteints de TDAH (Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité) [140]. Il s'agit d'un syndrome qui associe ou non ces trois symptômes :

- ✚ Déficit de l'attention (n'achève pas son travail, oublis réguliers, facilement distrait)
- ✚ Hyperactivité (excitation perpétuelle, ne tient pas en place)
- ✚ Impulsivité (pas de patience, met fin à l'occupation d'autrui, nécessite l'action)

Le trouble de l'attention est retrouvé en moyenne chez 47% des enfants atteints, et les deux autres en moyenne chez 36%, tandis que le cumul des trois chez 17% en moyenne.

Afin d'être diagnostiqué, les symptômes doivent durer plus de 6 mois, doivent être présents dans plusieurs milieux de vie (domicile, école, temps libre) et être une réelle souffrance pour l'enfant, et non simplement un enfant "turbulent".

Comme pour l'ensemble des troubles neurologiques, l'incidence du TDAH est en hausse depuis une cinquantaine d'années. Le National Survey of Children's Health (NSCH, enquête nationale sur la santé des enfants) a rendu une étude sur l'incidence qui se trouvait de 8% en 2004, puis 10% en 2007 et enfin 11,5% en 2011.

Qui plus est, au Royaume-Uni, d'après *The Guardian*, on observe un taux d'utilisation de la Ritaline® (traitement du TDAH) multiplié par 4 entre les années 2000 et 2010 chez des enfants qui parfois n'avaient pas plus de trois ans [24].

## 9. Dyslexie

La dyslexie repose sur un problème de lecture, ou de calcul, malgré un état mental correct. Comme le reste des problématiques, elle est en hausse, sur l'ensemble du globe, et est évaluée à plus de 15% en termes de prévalence [24].

Il a été retrouvé que les enfants dyslexiques ont plus tendance à être également atteints de TDAH que le reste de la population [141], ce qui laisse penser à une origine commune entre ces problèmes neurodéveloppementaux. En effet, les études montrent que chez les personnes qui souffrent de problèmes de lecture, les neurones sont moins actifs entre eux, et on retrouve les mêmes problèmes que l'on a vu sur le développement du cerveau avec une carence en iode par exemple. Le manque d'iode lors de la grossesse est relié à de faibles score de QI, une difficulté à la lecture et à la compréhension de celle-ci [142].

## 10. Diabète

### a. Epidémiologie

D'après Santé Publique France, en 2020 on dépasse les 3,5 millions de diabétiques, c'est-à-dire environ 5,3 % de la population, représenté en figure 90. Chez l'enfant, on observe une croissance d'environ 4 % de cas de diabète de type 1 chaque année (19,5 pour 100 000 entre 2015 et 2017) [143]. Son augmentation est croissante dans le monde entier et suit la même courbe que celle de l'obésité.

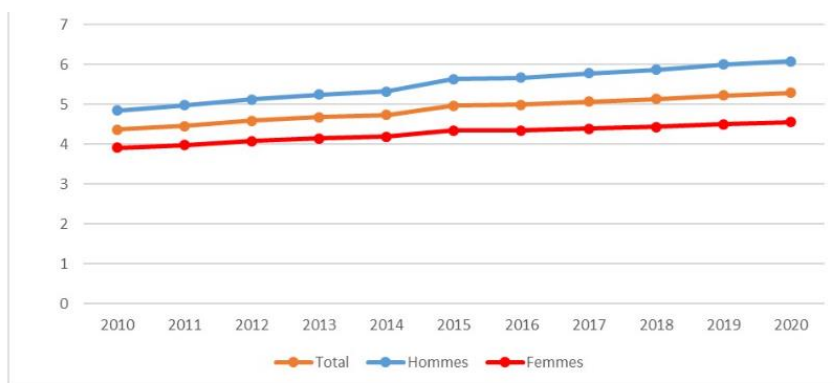


Figure 90 - Taux brut de prévalence du diabète traité pharmacologiquement (en %) selon Santé Publique France [143]

### b. Physiopathologie

Le diabète se définit comme une mauvaise gestion de l'insuline par l'organisme, c'est-à-dire que le pancréas n'en produit pas assez, ou bien les cellules n'y répondent plus et ne font pas entrer le glucose sanguin afin de diminuer la glycémie. Le corps est normalement capable de maintenir une glycémie dans un ordre de grandeur acceptable après les apports alimentaires ou bien après les dépenses énergétiques, or dans le diabète, ce n'est plus le cas. Il existe quatre sortes de diabète : le

diabète de type 1 (chez la personne jeune), le diabète de type 2 qui survient plus tard, le diabète gestationnel (grossesse) ainsi que le prédiabète (qui peut évoluer ou non vers un diabète de type 2).

L'excès de sucre dans le sang qui résulte de la dysfonction glycémique peut ensuite entraîner des problèmes sur l'organisme de par sa trop grande quantité dans le sang et notamment sa liaison par glycation aux protéines des vaisseaux sanguins avec des atteintes rénales, cardiaques, rétinienne, neurologiques, hépatiques, ...

### *c. Facteurs de risque*

On associe aujourd'hui la possibilité de faire un diabète au cours de la vie à des bouleversements hormonaux, notamment *in utero*. Chez l'animal, le bisphénol A (intolérance au glucose), l'arsenic (lésions des cellules  $\beta$ , insulino-résistance), le cadmium, l'atrazine ou bien des pesticides organophosphorés (inhibe l'effet de l'insuline sur les adipocytes) entraînent la survenue d'un diabète.

Malheureusement, on retrouve également ces effets chez l'Homme, avec les polluants organiques persistants dont les PCB, DDE, dioxine, pesticides organochlorés et métaux lourds. De plus, l'arsenic se retrouve parfois dans l'eau dans certaines zones, accroissant la possibilité de diabète de type 2 et de d'intolérance au glucose chez la femme enceinte (même à faible doses) [12].

En 2016 est émis un consensus par la déclaration d'Uppsala, y sont identifiés les PCB, dioxines, BPA et certains pesticides comme obésogènes et perturbateurs métaboliques, entraînant des dysfonctions mitochondriales, des dérèglements des lipides, une insulino-résistance, des diabètes ainsi qu'une hypertension artérielle [144].

## 11. Obésité

### *a. Epidémiologie*

D'après le ministère de la santé et de la prévention, l'obésité touche aujourd'hui 8 millions de personnes en France dont 500 000 cas sévères, avec 17 % des enfants en surpoids [145]. Selon l'OMS, quasiment toute la planète est touchée aujourd'hui par cette épidémie non infectieuse, même les pays en voie de développement malgré une famine toujours présente, avec un triplement des cas à l'échelle mondiale depuis 1975 (1,6 milliard d'adultes en 2016). On a souvent tendance à penser à l'Amérique, en termes de problématiques liées à l'obésité, cependant l'Europe suit le même chemin. En France, en 1980, l'obésité ne touchait que 6,1 % des adultes, tandis qu'en 2012 ce chiffre est passé à 17,5 %. On retrouve une prévalence qui augmente avec l'âge, peu importe le sexe, mais un surpoids qui touche plus d'hommes que de femmes [146,147].



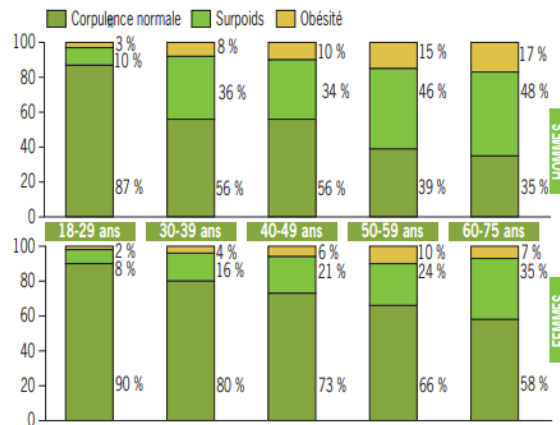


Figure 91 - Corpulence selon le sexe et l'âge (INPES) [146]

### b. Physiopathologie

L'obésité se définit par une surcharge pondérale, souvent associée à une majoration du tissu adipeux (graisses). Cette maladie se classe en fonction de l'IMC (Indice de Masse Corporelle) que l'on calcule en divisant le poids en kilos par la taille en mètres au carré ( $IMC = P/T^2$ ), de l'individu. Ainsi, on parle de surpoids lorsque le résultat est supérieur ou égal à 25, et d'obésité lorsqu'il est supérieur ou égal à 30, on pourra subdiviser encore l'obésité en plusieurs catégories (modérée, sévère, morbide, etc.).

L'obésité se présente comme un facteur de risque pour de nombreuses affections chroniques notamment cardiovasculaires (hypertension, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux), diabète, hyperlipidémie, stéatose (lipides dans le foie), cancers, arthrose, problèmes respiratoires et autres maladies non transmissibles. On retrouvait à l'époque ces pathologies en grande partie chez la personne âgée, malheureusement aujourd'hui les individus touchés sont de plus en plus jeunes, parfois même des enfants.

On associe aujourd'hui la prévalence croissante de surpoids et d'obésité à la surconsommation de calories, ainsi qu'à la baisse de l'activité physique (travail sédentaire, modes de transports), cependant ce schéma de l'ingestion et de la dépense, avec stockage de l'excédent, même s'il demeure réel, doit être repensé à la lumière des découvertes récentes car on sait aujourd'hui que les mécanismes de digestion, de dépenses ou encore de stockage, sont gouvernés par l'harmonie de plusieurs hormones qui gèrent la faim ou la satiété, le métabolisme, l'aptitude des tissus à emmagasiner les lipides, à les relâcher, etc. De plus, on sait aujourd'hui que le tissu adipeux n'est pas passif, il présente lui aussi une capacité endocrine en recevant des messages et en transmettant lui aussi, notamment par le biais de la leptine (hormone de la satiété) ainsi que de l'adiponectine (régulation du métabolisme) ; et il peut également mobiliser de nouvelles cellules, appelées pré-adipocytes.

### *c. Facteurs de risque*

Le concept de substance "obésogène" est apparu au début des années 2000 avec la comparaison de la large croissance du nombre de substances chimiques créées dans le monde et l'augmentation de l'obésité, la présence des premiers entraînant des dommages aux mécanismes du contrôle du poids physiologiques [148]. Elle se définit telle que : " une substance capable d'augmenter la susceptibilité d'un individu à développer une obésité, en altérant la régulation du métabolisme des lipides et les fonctions des cellules adipeuses".

Qui plus est, le concept a été repris dans la déclaration de Parme en 2014, pour les protagonistes, il est nécessaire de "considérer la composante environnementale dans l'épidémie d'obésité, de diabète et de syndrome métabolique comme plus importante que l'excès de consommation et la nutrition médiocre". En effet, ils mettent en avant les perturbateurs métaboliques car "il n'y a pas de mécanismes génétiques classiques qui pourraient expliquer les changements remarquables qui sont intervenus dans la composition du corps au cours des dernières décennies [...]. Bien que les cliniciens continuent de recommander de réduire l'apport calorique et d'augmenter l'activité physique, les données montrent qu'une fois qu'une personne est en surpoids ou obèse, l'efficacité du traitement sur le long terme est difficile. Plus de 90% de ceux qui ont réussi à perdre du poids de façon significative échouent à maintenir cette perte". Ils précisent que la substance obésogène peut accroître le nombre et la taille des cellules adipeuses, peut augmenter la quantité de calories stockées, peut altérer le métabolisme basal, peut endommager le microbiote pour un plus gros stockage alimentaire, peut désordonner les hormones qui gèrent l'appétit et la satiété, et peut endommager les circuits neuronaux contrôlant la prise alimentaire ainsi que la dépense énergétique [149].

Sont identifiés comme perturbateurs métaboliques : le bisphénol A, les phtalates, les perfluorés, le Distilbène®, les polybromés, les PCB, les pesticides organophosphorés. Les perturbateurs endocriniens et leurs effets sont schématisés en figure 92. Par exemple, les œstrogènes sont au centre des mécanismes alimentaires et des dépenses caloriques, si le rat est exposé à des perturbateurs œstrogéniques tel que le bisphénol A durant la gestation ou juste après, il présentera au cours de la vie un surpoids. On retrouve chez les adultes le même schéma avec l'IMC qui suit la courbe de la quantité de PCB dans le sang, il en est de même pour les pesticides organochlorés ainsi que les perfluorés [150]. L'hexachlorobenzène par exemple, est un fongicide dont l'utilisation est interdite, cependant sa persistance dans l'environnement entraîne une forte probabilité de surcharge pondérale à l'âge de 6 ans.



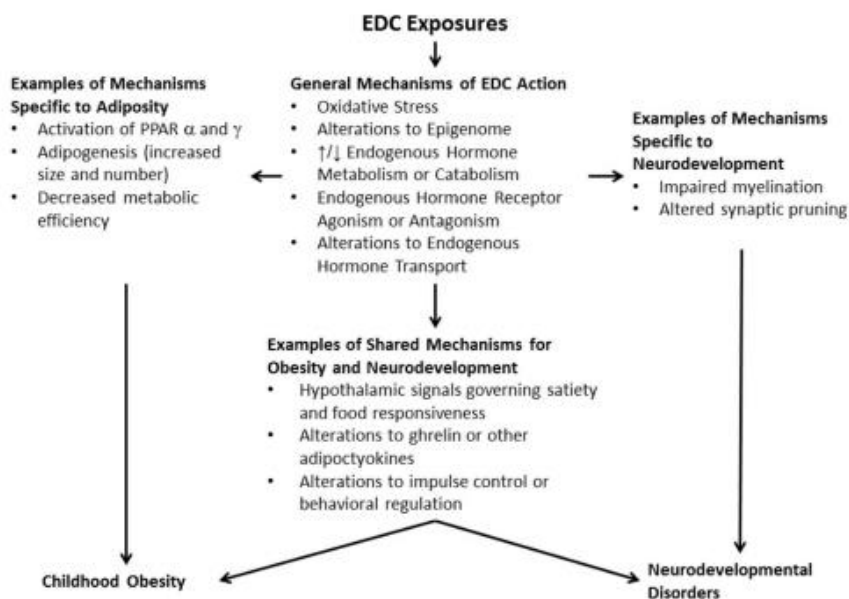


Figure 92 - Schéma conceptuel illustrant les mécanismes généraux de l'action des perturbateurs endocriniens et les exemples de cibles biologiques spécifiques concernant les troubles du développement neurologique ainsi que l'obésité chez l'enfant [150]

Il faut faire attention à ne pas faire un amalgame et se cacher derrière l'alibi des perturbateurs métaboliques avant de se préoccuper de son mode de vie. Il faut, bien évidemment, mettre en avant une alimentation équilibrée ainsi qu'une bonne activité physique afin de contrôler son poids. De plus, une alimentation de qualité corrélée à une dépense énergétique régulière va pouvoir aider le corps à mieux gérer et éliminer les possibles perturbateurs, notamment en soutenant les divers organes émonctoires.

## 12. Fertilité

L'infertilité est en augmentation en France : en 1978, 3,6 % des femmes ayant cherché à concevoir étaient en incapacité, contre 11,9 % en 1994. Suite à l'arrêt de la contraception, 46 % des couples n'ont pas réussi à concevoir après 6 mois. L'estimation de la "fécondabilité" correspond au nombre de grossesses après 1 mois d'arrêt de contraception, et on remarque qu'il n'est que de 26,1 %, suivant le graphique de la figure 93.

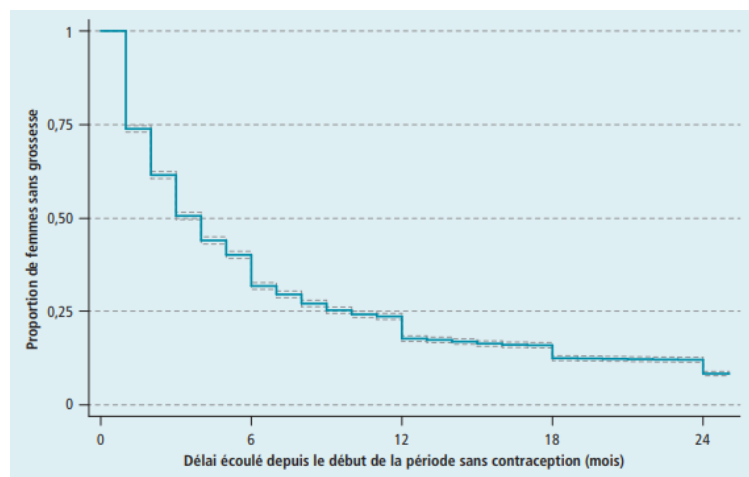


Figure 93 - Proportion de femmes sans grossesse en fonction du nombre de mois écoulés depuis le début de la période sans contraception [151]

Ainsi, il n'est pas étonnant de voir une hausse de l'utilisation de la PMA (Procréation Médicalement Assistée), avec 53 769 tentatives en 2002 pour 11 184 naissances et 139 344 tentatives pour 22 401 naissances en 2010 [17].

#### a. Atteintes de la femme

Aujourd'hui, on observe une forte augmentation des pathologies gynécologiques, notamment dans les pays développés, avec par exemple plus d'une femme sur dix atteintes de SOPK (ovaires malformés, vêtus de kystes), ce qui accroît leur infertilité, leur probabilité de grossesse à risque et leur probabilité d'avoir un cancer de l'utérus. On retrouve également un fibrome chez plus de 50 % des femmes avoisinant la ménopause, pouvant comporter des complications. Les cancers sont aussi plus présents, tels que celui de l'endomètre ou bien des ovaires, qui se trouvent être liés dans la plupart des cas aux œstrogènes (cancers œstrogène-dépendants), dont nous avons vu la myriade de possibilités en termes de perturbations endocrines.

On est au fait aujourd'hui des dérèglements du cycle menstruel en lien avec l'exposition aux métaux lourds ou aux polluants organiques persistants. On sait également grâce à l'étude PELAGIE menée par l'Inserm en Bretagne, que ces POPs sont mis en cause dans les troubles de la fertilité, notamment le DDT, ou les PCB. Par exemple, il a été retrouvé une difficulté doublée à concevoir lorsque les concentrations sanguines en PCB chez la femme sont supérieures à 0,14 µg/L [152].

A la notion de fertilité se rajoute également les phénomènes de grossesses à risque, ou de fausses couches, dont on attribue un lien avec les métaux (mercure, cadmium, plomb), les solvants, les organochlorés (DDT, DDE), ainsi que les PCB et les perfluorés. Il est même parfois difficile d'évaluer leur apparition dans le cas de fausses couches spontanées précoces (détectables uniquement sur dosage) [12].

b. Atteintes de l'homme

Dans les années 90 ont été analysé une soixantaine d'articles recoupant des données sur la qualité du sperme sur une durée de cinquante ans, il en résulte une chute du nombre de spermatozoïdes (figure 94) de presque 50% ainsi qu'une régression du volume séminal [153].

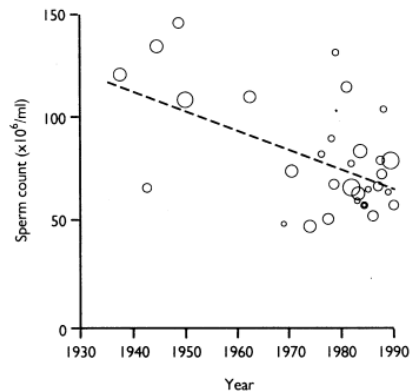


Figure 94 - Régression linéaire de la densité spermatique chez les hommes selon 61 publications (cercles représentant le nombre de sujets dans les études) [153]

L'une des dernières méta-analyse prend le relais sur la période plus récente, on y retrouve une chute de la concentration du sperme de 57% entre 1980 et 2015 (figure 95), cela touche l'Amérique du Nord, l'Europe, l'Asie et même l'Afrique. Un lien est établi entre la concentration spermatique ainsi que la fertilité [154].

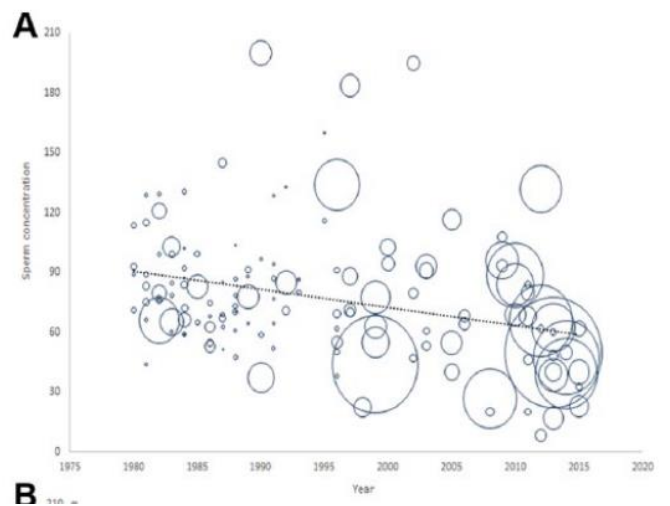


Figure 95 - Déclinaison temporelle de la concentration spermatique (la taille des bulles correspondent au nombre d'homme dans l'étude) [154]

Une grande étude a été menée sur la France entière entre 1989 et 2005, avec l'analyse de 26 609 hommes, qui montre une tendance décroissante de la concentration ainsi que de la morphologie spermatique. Cependant, même si cela reste valable pour tout le territoire, il se trouve que des régions sont plus touchées que d'autres, telles que l'Aquitaine, Midi-Pyrénées et possiblement Bourgogne, or, étonnamment, il s'avère que ce sont des régions à forte activité agricole, notamment de la viticulture, qui est celle qui utilise le plus de pesticides (20% des pesticides utilisés pour seulement 3% des terres françaises cultivées) [155]. Les cartes en questions se trouvent dans les figures 96 et 97 :

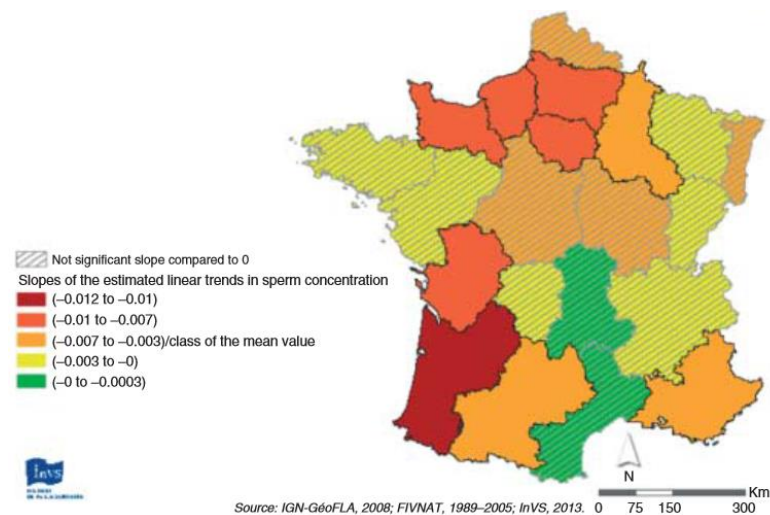


Figure 96 - Carte de l'estimation linéaire des tendances en concentration spermatique entre 1989 et 2005, ajusté selon l'âge [155]

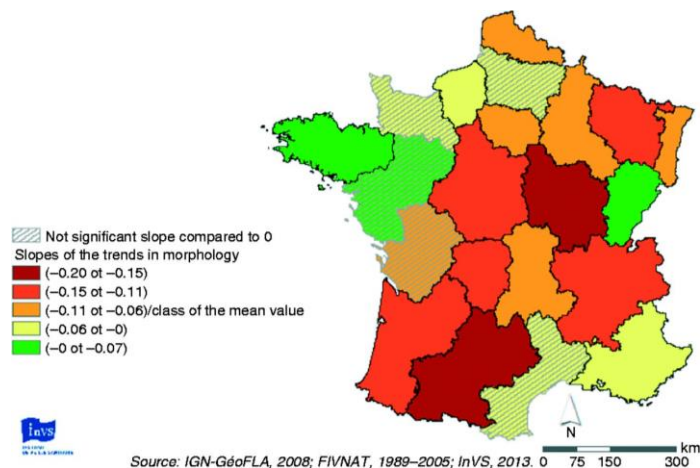


Figure 97 – Carte de de l'estimation linéaire des tendances régionales de la morphologie spermatique en France de 1989 à 2005 [155]

Aujourd'hui l'OMS émet comme seuil le taux de 15 millions par millilitre en termes de concentration spermatique [156]. Néanmoins, on sait que la fertilité chez l'homme entame une décroissance à partir d'un taux inférieur à 40 millions... [12]

Parmi les autres troubles affectant la fertilité masculine, on retrouve [17] :

- ✚ Le sex-ratio : on observe un déclin dans certains pays en faveur féminine (auparavant 105 garçons contre 100 filles en moyenne soit 51,5 %)
- ✚ Malformations génitales : comme nous l'avons vu précédemment, avec le phénomène de dysgénésie testiculaire
- ✚ Féminisation : une dysgénésie testiculaire, une chute qualitative du sperme ou un niveau bas d'androgène sont corrélés à une distance ano-génitale plus courte
- ✚ Diminution de l'âge de puberté : retrouvé par le critère du volume des testicules, ce qui a un impact sur la qualité du sperme
- ✚ Chute de la testostérone : acteur clé de la puberté et de la spermatogenèse (perte de 1,3 %/an entre 1987 et 2003)

### c. Facteurs de risque

Concernant l'alimentation, il s'avère qu'un régime équilibré, de type méditerranéen, comportant des omégas 3, des fruits, des légumes, des antioxydants et des vitamines possède un effet positif, tandis qu'au contraire, si les denrées sont riches en acide gras saturés ou trans, en produits transformés, en boissons sucrées, alcoolisées ou caféinées, en sucreries, en fromage, en pomme de terre ou bien encore en soja, cela a un effet délétère sur la fertilité masculine [157]. Les impacts positifs ou négatifs sont schématisés dans la figure 98.

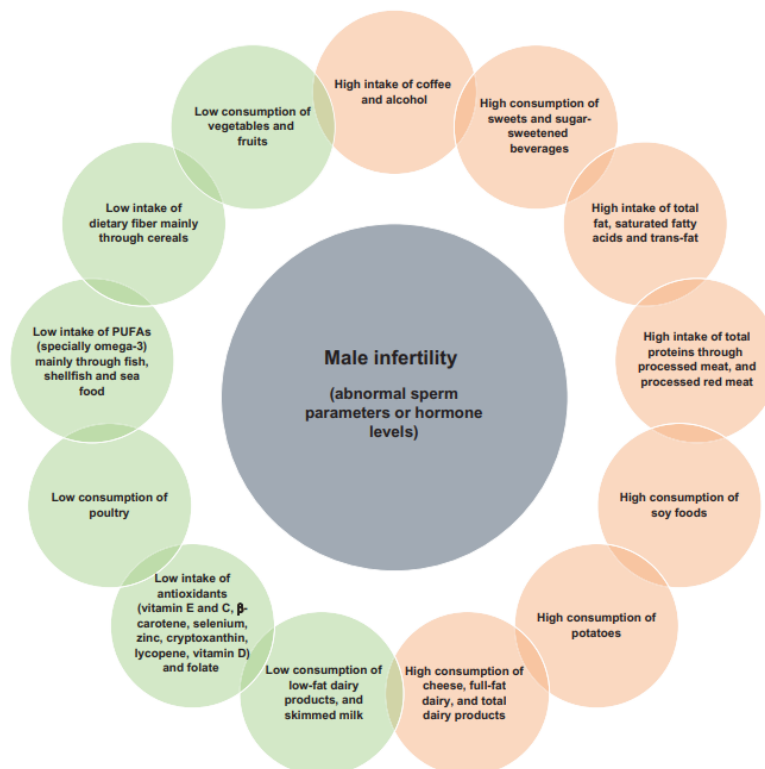


Figure 98 - Associations positives et négatives des facteurs nutritionnels en lien avec l'infertilité masculine [157]

Le surpoids est également un facteur de risque puisque suite à l'observation de 13 077 hommes parmi plusieurs études il en est ressorti une augmentation de la prévalence des azoospermies ou oligozoospermies (pas ou peu de spermatozoïdes) chez les patients en surpoids et obèses, les chiffres sont présents dans la figure 99. Respectivement 11 % et 28% de risque, voire carrément deux fois plus chez la personne en obésité morbide [158]. De plus, le sport, pratiqué de manière modérée, a un effet bénéfique, tandis que la sédentarité ou le sport pratiqué à outrance, possèdent des effets délétères [159].

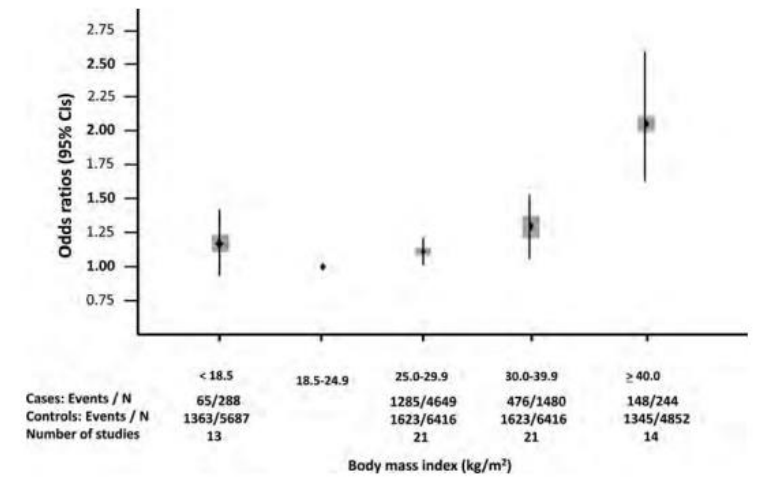


Figure 99 - Association entre indice de masse corporel (IMC) et oligo- ou azoospermie [158]

Un autre facteur de risque aujourd'hui établi dans la fertilité est le contact avec certains perturbateurs endocriniens. En effet, comme nous l'avons déjà abordé, si un adulte rentre en contact avec, cela n'aura pas la même conséquence que si c'est un fœtus en formation, car chez l'un les cellules originelles, spermatogonies ou ovocytes, ne seront pas touchées, tandis que chez l'autre oui, avec un possible impact durable.

Par exemple, les drames de Yucheng et Yusho suite à la contamination de l'huile de riz en PCB a engendré chez les enfants exposés *in utero* une baisse de la qualité spermatique, des altérations morphologiques ainsi qu'un manque de mobilité de ceux-ci. L'accident de Seveso (1976) a également eu des impacts similaires, cette fois-ci via l'exposition aux dioxines *in utero* ou bien *via* l'allaitement.

En Amérique, il a été étudié, en rapport avec l'impact de l'utilisation des hormones (stéroïdes anabolisants) dans l'élevage, la qualité spermatique des enfants en fonction de la consommation de bœuf de leur mère. Il en ressort que pour des fortes consommations, la concentration spermatique chute de 25 %, avec une proportion de concentration inférieure à  $20.10^6/mL$ , triplée. Il s'avère qu'à l'époque, le DES était utilisé pour l'élevage, dont potentiellement 15% du bétail français [160].

André Cicolella procède, dans son ouvrage, à un listing les concernant : " Les données animales confirment que l'exposition *in utero* aux anti-androgènes et aux œstrogènes affecte la qualité du sperme : alkylphénols (octyl- et nonylphénol), BPA, DDE (métabolite du DDT), DES, fongicides (vinclozoline, procymidone, prochloraz), dioxines, herbicides (linuron), médicaments (paracétamol, flutamide), des PCB, des phtalates (DEHP, BBP, DINP, DBP), tributylétain. Les polluants atmosphériques comme les HAP (Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques), qui sont aussi des composants de la fumée de tabac sont également mis en cause" [17].

A ces perturbateurs déjà mis en causes, se rajoutent tous les perturbateurs en lien avec les facteurs de risques cités précédemment, notamment ceux en lien avec l'obésité, la dysgénésie testiculaire, la féminisation ou encore la baisse de la quantité de testostérone.

Ce schéma résume efficacement les mécanismes possibles en lien avec l'altération de la qualité spermatique :

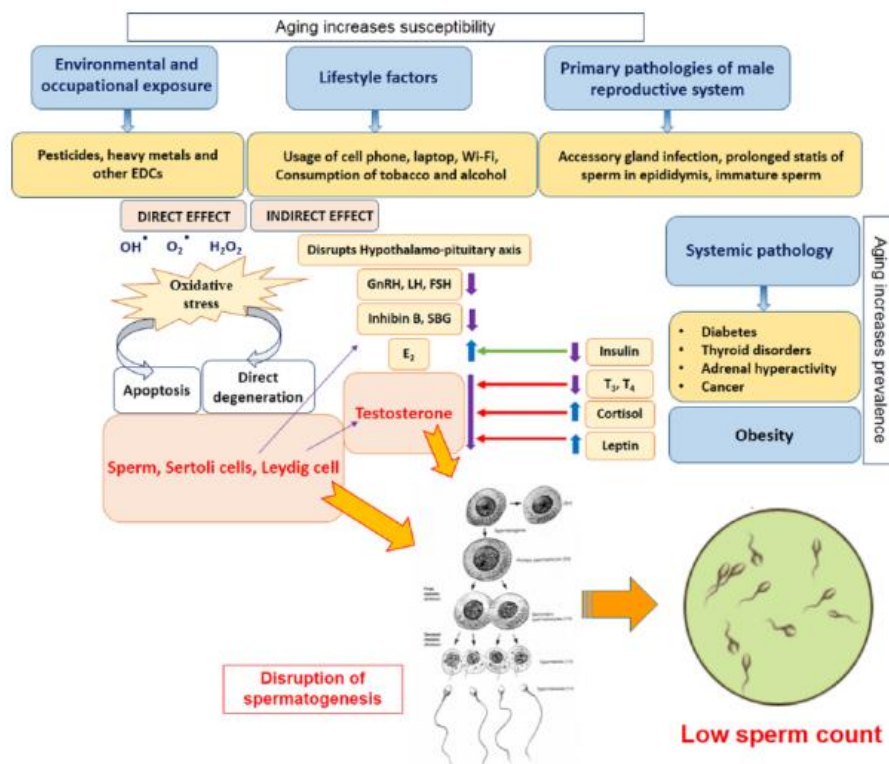


Figure 100 - Possibles mécanismes des polluants environnants, facteurs de vie, obésité, et maladies systémiques dans la chute du nombre de spermatozoïdes chez l'homme vieillissant [154]

L'Endocrine Society déclare : "Les études montrent clairement que l'hypothèse de fenêtres d'exposition précoces est la clef de compréhension, car le lien est le plus souvent démontré chez des groupes ayant été exposés très tôt (aux dioxines ou PFOA principalement)".

### 13. Modifications de l'âge de la puberté

#### a. La puberté, en temps normal

La puberté, gouvernée par les hormones sexuelles, associe l'apparition des caractères sexuels secondaires avec la mise en place des capacités de reproduction. Chez les filles, cela se déroule un peu plus tôt, avec l'apparition du développement mammaire. Une fois que le signal est envoyé par le cerveau (hypothalamus et hypophyse), les organes sexuels vont commencer la fabrication d'hormones



sexuelles, et les changements vont s'opérer (croissance de la taille, développement des seins, des testicules et du pénis, pilosité, survenue des menstruations, mue de la voix, etc.).

### b. La puberté en révolution

En 100 ans, l'âge des menstruations est passé de 17 ans à 13 ans en Europe, ce qui est relié à une meilleure hygiène de vie ainsi qu'à une meilleure alimentation. En effet, chez la petite fille en déficit calorique, on retrouve une puberté repoussée, n'ayant pas la capacité suffisante d'entamer une grossesse. De plus, le développement des seins, se présente aujourd'hui plus précocement qu'avant. On estime une puberté précoce si cela arrive avant 8 ans, seulement cela concerne une fille sur 20, contre une sur 200 il y a quinze ans. Comme nous l'avons déjà vu, ce phénomène de puberté précoce peut, en plus du phénomène psychologique pouvant affecter l'enfant, être vecteur de risque pour un futur cancer du sein, ou d'autres syndromes tel que le SOPK. La croissance de l'enfant s'en trouve également affectée avec une taille définitive atteinte prématurément. Le diagramme présent en figure 101 évoque les différents types de puberté.

Chez le garçon, même si l'évènement est plus compliqué à mettre en évidence, on retrouve la même tendance que chez les filles, en suivant l'évolution du volume des testicules. On estime pour les années 2011-2013 à 2,68 pour 10 000 filles l'incidence annuelle et à 0,24 pour 10 000 garçons [161].

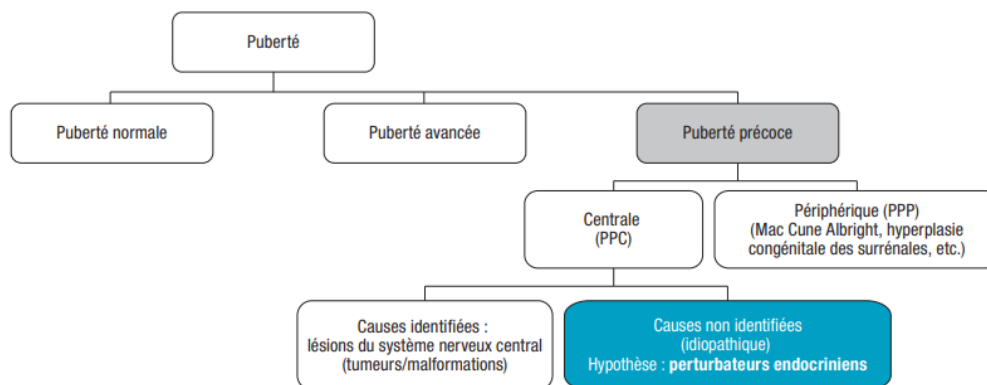


Figure 101 - Classification et causes de la puberté précoce [161]

### c. Les cas de l'adoption internationale

Des pédiatres suivant des petites filles provenant de l'adoption internationale ont remarqué des taux supérieurs de puberté précoce. En effet, les fillettes ayant été exposées à de fortes doses de DDT, mimant les œstrogènes, durant leur développement, ont vu certaines zones du cerveau mûrir plus précocement, notamment l'hypothalamus ainsi que l'hypophyse. Cependant, durant l'enfance, si l'exposition continue, le DDT exerce une action inhibitrice, ainsi les filles restées dans leur pays ne sont pas atteintes de puberté précoce, tandis que les fillettes qui reviennent en Europe, exposées à des



taux plus faibles voir nuls, dévoilent leur maturation précoce et entament leur puberté plus tôt que la moyenne [12].

Troisième partie : Agir pour comprendre,  
réglementer et protéger

L'ECHA (European Chemicals Agency), *via* le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorization and restriction of Chemicals), est spécialisée dans les produits chimiques, et l'EFSA (European Food Safety Agency) est orientée, quant à elle, sur la sécurité alimentaire. Selon l'ECHA (European Chemical Agency), l'agence des substances chimiques européennes, il y aurait plus de 100 000 substances qui circulent en Europe, dont seulement 3 000 ont été soumises à des analyses de toxicité [162].

Selon le Silent Spring Institute, sur les animaux on retrouve 216 molécules carcinogènes au niveau mammaire : 73 retrouvées dans la nourriture, 35 dans l'atmosphère, 25 dans des lieux où travaillent plus de 5 000 femmes, ainsi que 29 où la production dépasse le million de tonnes par an aux USA. Il est retrouvé 102 biomarqueurs d'exposition chez l'humain [163].

Afin de se renseigner ou d'agir concernant ces substances, les actions collectives (organisations, associations) s'organisent de manière plus efficiente avec un but commun. On retrouve notamment entre autres :

- ✚ HEAL (Health and Environment Alliance) : grande source de données sur la qualité de l'environnement et son impact sur la santé, orienté pour le grand public, avec des actualisations quotidiennes et représentant 70 associations (rassemblement de population ou bien professionnels de santé).
- ✚ Endocrine Society : société savante internationale d'endocrinologues
- ✚ Greenpeace : plutôt bien connu du grand public, souvent instigateur dans le domaine de la défense environnementale, se soucie en particulier de la diminution de la contamination chimique par le biais de l'agriculture durable.
- ✚ World Wildlife Fund (WWF) : recherche, analyse et produit des études sur les substances, dont des rapports sur l'eau potable en France, ou bien sur l'exposition des européens aux produits chimiques (ce qui a eu un impact sur le règlement européen REACH).
- ✚ Chemicals, Health and Environment Monitoring Trust (Chem Trust) : basé en Angleterre, à Londres, se penche plus particulièrement sur les POP et leurs impacts.
- ✚ Associations de femmes : Women's Voices for the Earth aux USA et Women in Europe for a Common Future en Europe, luttent pour être les victimes les plus exposées aux substances de part une plus grande part statistique qui utilisent des produits ménagers ainsi que cosmétiques.
- ✚ Pesticide Action Network (PAN) : ONG basée en Europe (membre du HEAL) ainsi qu'en Amérique du Nord, se concentre sur les biocides et pesticides, mène des actions pour la santé contre les lobbys de la chimie.
- ✚ Figo (International Federation of Gynecology and Obstetrics) : grande organisation regroupement des gynécologues mondialement luttant pour le bien-être des femmes

## I. La surveillance

### 1. Les aliments

#### *a. Veille sanitaire*

Chaque catégorie de produits possède une agence qui inspecte les produits en question, par exemple concernant l'alimentation, l'eau ou bien les produits à usage vétérinaire il s'agit de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Concernant les produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux), il s'agit de l'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), qui contrôle également les produits cosmétiques. La France s'est fixé le taux d'analyse de 8 substances par an : 5 par l'ANSES et 3 par l'ANSM.

L'ANSES a normalement mis en place des schémas précis et notamment transparents concernant les chercheurs et leurs possibles conflits d'intérêts, cependant comme nous l'avons vu, ce n'est pas le cas de tous les pays.

Concernant la population, il s'agit d'une biosurveillance assurée par Santé Publique France, qui calcule l'exposition des citoyens à diverses substances, mais qui réalise également une veille épidémiologique sur les pathologies ou les infections.

A ces instances peuvent s'ajouter l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), les universités ou bien encore l'Ineris (institut national d'environnement industriels et des risques) qui peuvent également alimenter les documents sur le sujet.

#### *b. Contrôles a posteriori*

Les aliments qui sont mis sur le marché et qui sont, de fait, utilisés dans le libre échange peuvent être soumis à des contrôles au hasard sur un lot en particulier. Ces contrôles concernent la recherche d'une substance en particulier, il est difficile de faire une recherche complète de tous les éléments possibles. Ainsi, il peut ensuite y avoir des rappels de lots lorsque le reste des produits a déjà commencé à être commercialisé. Cela peut se dérouler à la douane, ou bien *via* la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la Répression des Fraudes). Concernant les pesticides, s'il s'agit des substances végétales, c'est la DGCCRF qui effectue des contrôles, et niveau animal, c'est la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL). On retrouve également comme acteur l'ANSES qui effectue des enquêtes EAT comme nous l'avons déjà évoqué, qui est plus à vocation de recherche pour comprendre que pour réglementer.

#### *c. Alimentation*

L'ANSES assure le contrôle des contaminants dans l'alimentation, notamment par la réalisation des études EAT (étude de l'alimentation totale) déjà évoquées qui se rapprochent au plus près de la consommation que font les français, dont une a été menée particulièrement sur la consommation des

enfants de moins de 3 ans. Ces études ont recherché la présence de centaines de molécules, pas forcément toutes des perturbateurs endocriniens [164] :

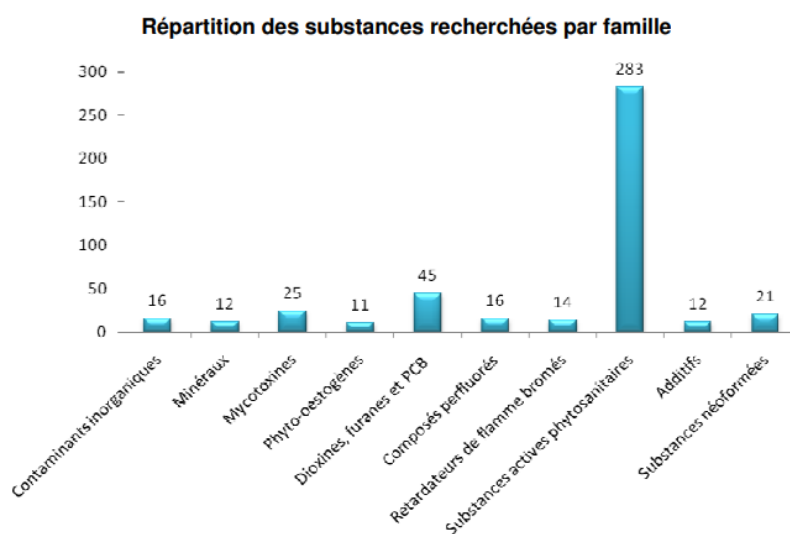


Figure 102 - Répartition des substances recherchées par famille [164]

Il a été retrouvé des substances avec une absence de risque, d'autre avec un risque et d'autres avec une impossibilité de conclure étant donné le manque de données sur les valeurs toxicologiques de référence, c'est pourquoi les données doivent être régulièrement réexaminer à la lumière des nouvelles connaissances.

#### d. Eaux

Il est primordial de surveiller l'état de l'eau étant donné l'impact que la pollution a sur la faune aquatique. Ainsi, diverses substances sont recherchées régulièrement à la fois en surface ainsi qu'en souterrain. Il s'agit du ministère de la transition écologique et solidaire, de l'agence française pour la biodiversité ainsi que les agences de l'eau qui s'occupent de faire des échantillons de l'eau brute qu'ils analysent au laboratoire d'hydrologie de l'ANSES à Nancy.

Le Grenelle de l'environnement a mis au premier plan l'impact des résidus de médicaments dans l'environnement et un Plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux (2010-2015) a vu le jour [165]. A cela se sont également ajoutés des plans sur les PCB, ainsi que les micropolluants.

Sur le site du portail citoyen [notre-environnement.gouv.fr](http://notre-environnement.gouv.fr) on retrouve de nombreuses informations concernant la qualité de l'environnement, dont la carte des pesticides dans les cours d'eau qui semble être à la baisse dans le rapport de synthèse de 2019 [166]:

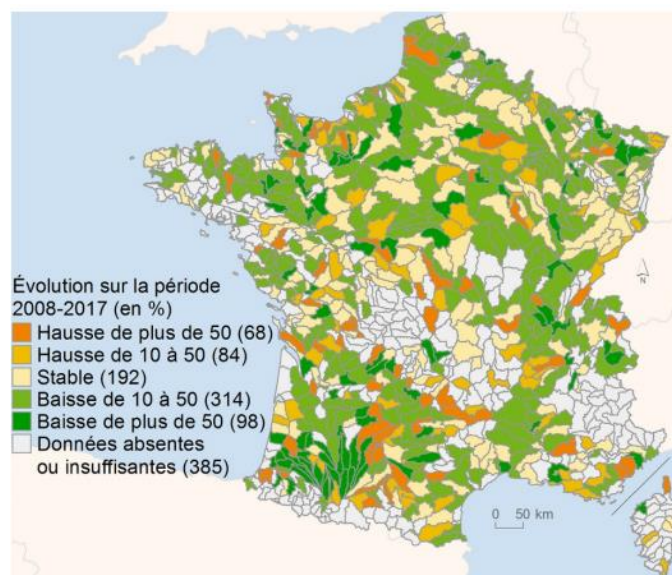


Figure 103 - Evolution de l'indice de présence des pesticides dans les cours d'eau, par sous-secteur hydrographique, de 2008 à 2017 [166]

Carte 7 : Concentration totale en pesticides dans les eaux souterraines entre 2015 et 2017

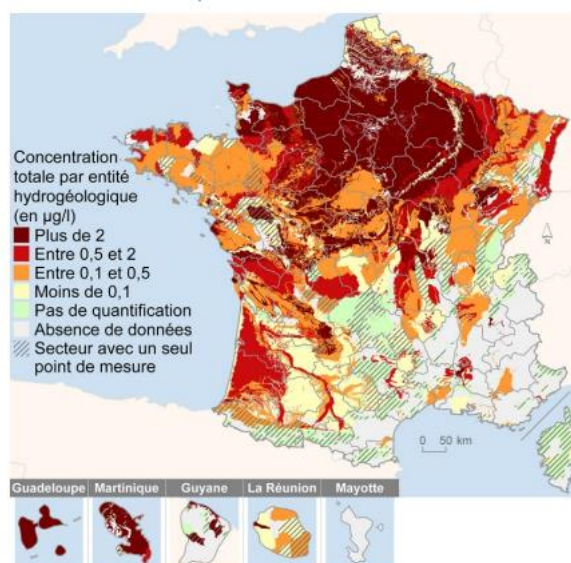


Figure 104 - Concentration totale en pesticides dans les eaux souterraines entre 2015 et 2017 [166]

La pollution a été la cause de l'abandon de certaines sources de captage :

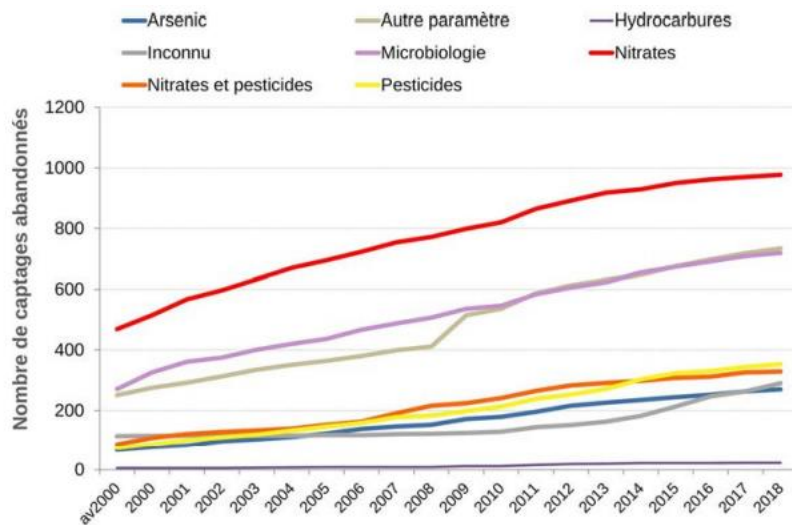


Figure 105 - Evolution du nombre de captages AEP (Alimentation en Eau Potable) abandonnés pour cause de pollution [166]

On y retrouve également les médicaments présents dans les eaux souterraines :

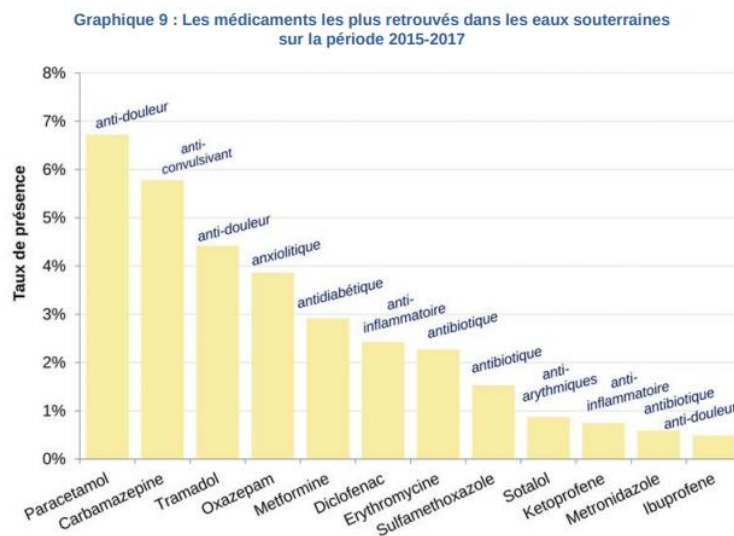


Figure 106 - Les médicaments les plus retrouvés dans les eaux souterraines sur la période 2015-2017 [166]

L'eau de boisson, quant à elle, est sous la surveillance du ministère de la santé et des agences régionales de santé (ARS), et concerne notamment l'analyse des sous-produits de chloration, les nitrates ainsi que les pesticides organochlorés. Malheureusement pour ces derniers on retrouve souvent un débordement par rapport aux limites réglementaires. Le défaut de ces tests sur le réseau d'eau est que leur fréquence dépend du nombre d'habitants, de ce fait une grande ville aura des tests mensuels alors qu'un petit village pourra analyser l'eau parfois tous les cinq à dix ans, et il peut malheureusement se passer un tas de choses entre temps au niveau pollution.

Les taux acceptables pour l'eau potable sont de 0,1 µg/L concernant l'atrazine et ses métabolites, 0,5 µg/L maximum pour les pesticides totaux ainsi que 50 mg/L maximum pour les nitrates. L'atrazine, un herbicide interdit depuis 2003, est associé à un retard de croissance utérine avec un faible poids de naissance (50% de risque) ainsi qu'une baisse du périmètre crânien (70%) selon l'étude PELAGIE menée par l'Inserm [167].

## 2. La biosurveillance

L'un des acteurs les plus connus dans la biosurveillance et la veille sanitaire est Santé Publique France qui est l'agence nationale de santé publique qui va étudier plusieurs pathologies ainsi que leur épidémiologie. Elle essaie d'être le plus large possible mais au vu des données disponibles et des registres, il s'agit en grande partie des cancers qui sont observés. Par exemple, elle a relayé les conclusions de l'étude Elfe au niveau des expositions aux perturbateurs : totale concernant les perfluorés, les pesticides pyréthriinoïdes, les PCB, les polybromés, 99,6% pour les phtalates, 70% pour le bisphénol A et enfin 50% pour les pesticides organophosphorés.

En Amérique, il existe le "National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals" géré par le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) qui analyse quotidiennement l'exposition chimique de la population [168], cela permet la création d'une large base de données. L'Europe a souhaité également se rapprocher d'un tel système, en créant en 2015 le EHBMI (European Human Biomonitoring Initiative) comprenant l'échantillonnage, la recherche des conséquences sur la santé ainsi que la remontée des conclusions au niveau politique.

Les instances de santé publique en France se chargent de réaliser une biosurveillance de la population, en récoltant notamment des données sur la contamination des citoyens. Les substances ou leurs métabolites sont dosés dans le sang, les urines, le lait, les cheveux ou encore le cordon ombilical : les molécules n'ont pas toute la même affinité pour certains milieux, par exemple les substances persistantes, souvent lipophiles, vont se retrouver dans les graisses ou le lait, tandis que certains pesticides se retrouveront assez vite dans les urines.

Concernant la femme enceinte, il s'agit de l'étude Elfe (Etude longitudinale française depuis l'enfance), et concernant l'enfant et l'adulte il s'agit de l'étude Esteban (Environnement, santé, biosurveillance, activité physique, nutrition) qui se rapproche du NHANES aux USA. L'étude PELAGIE (Perturbateurs endocriniens : étude longitudinale sur les anomalies de la grossesse, l'infertilité et l'enfance) de l'Inserm réalise également une biosurveillance mais uniquement en Bretagne. PELAGIE et Elfe suivent une cohorte de femmes ayant accouchées ainsi que leurs enfants jusqu'à l'âge adulte, ces études de grandes ampleurs permettent une vision multidimensionnelle des problématiques de santé (environnement, médical, social, ...) et fournissent une grande quantité de données. Quant à Esteban, il s'agit d'une cohorte allant de 6 à 74 ans chez qui on mesure la contamination en substances, on analyse le taux d'activité physique, on étudie l'alimentation et on y observe également la survenue de maladies chroniques : il y aura donc des informations sur le long terme, et il sera possible d'y visualiser l'effet des certaines mesures réglementaires concernant notre exposition aux polluants.

La plupart de ces enquêtes affichent une contamination quasi-totale de la population, et notamment des mères et de leurs enfants (Elfe retrouve du plomb, du mercure, des phtalates, du



bisphénol et des perfluorés de manière générale) avec parfois des conséquences : PELAGIE associe le DDT, quelques PCB et des pesticides organophosphorés au prédiabète (marqueurs du glucose) ; l'atrazine à un petit périmètre crânien et des otites ; les pyréthriinoïdes à des troubles de la cognition ; des solvants professionnels à des TDAH.

L'étude Elfe annonce tout de même que l'exposition continue malgré les réglementations (70 % des femmes enceintes contaminées). L'ANSES dans son rapport de 2013 sur l'évaluation du risque sur la santé du BPA concluait que "certaines situations d'exposition de la femme enceinte au BPA présentent un risque pour la glande mammaire de l'enfant à naître" ainsi que l'Académie de Médecine précisait dès 2011 : "suspecter fortement le BPA de l'environnement comme pouvant être coresponsable d'effets délétères sur la santé humaine et, entre autres, sur les cancers du sein et de la prostate. Ces effets seraient le plus à craindre dans les fenêtres d'exposition pré et périnatales [...] Il paraît souhaitable dès maintenant de limiter l'exposition au BPA, principalement pour les femmes enceintes et les jeunes enfants". [169]

Le gouvernement français, pionnier au niveau européen a donc écouté les appels des instances de protection de la population, selon le concept "aucun bébé ne doit naître pré-pollué", le BPA étant fortement présent à l'époque dans les biberons pour enfants.

## II. La réglementation

### 1. Les tests en laboratoire et tests normés OCDE

L'OCDE valide l'utilisation des tests développés en laboratoire académique et privé, selon une recommandation internationale sur les perturbateurs endocriniens, cependant la qualité porte à débat : il s'agit bien souvent de tests concernant les troubles des hormones sexuelles et laissent de côté l'axe thyroïdien, le métabolisme, le diabète...

Les USA, eux, utilisent essentiellement le criblage haut-débit, qui leur permet une analyse rapide d'une grande quantité de molécules, cependant la méthode n'est pas sûre à 100% car ne tient pas compte de paramètres plus précis (effet sur les organes, l'organisme, la dégradation, ...). *A contrario* en France, on analyse moins de produits mais on le fait de manière plus complète : il faudrait donc mixer les deux méthodes, écarter les produits les plus dangereux *via* le criblage haut débit, et ensuite analyser les molécules restantes avec des tests plus approfondis [12].

Aujourd'hui, les avancées permettent par exemple de cibler le génome d'une espèce (têtard, larves, ...) et d'y rechercher une séquence génétique semblable à nos récepteurs hormonaux. Ainsi, après vérification que l'hormone s'y associe bien, il est possible d'introduire une nouvelle séquence qui entraîne l'émission d'une fluorescence si l'hormone ou n'importe quelle autre substance s'associe au récepteur (figure 107). Cela permet de réaliser rapidement des tests, cependant il faudra ensuite tester sur des modèles animaux afin de prendre en compte le métabolisme interne de la substance par l'organisme, ou bien sur des cultures de cellules humaines car il s'avère que pour certaines substances le modèle animal n'est pas forcément représentatif (exemple du BPA qui a plus d'impact chez l'Homme que chez le rongeur).

Dans le domaine privé par exemple, il existe le laboratoire WATCHFROG qui étudie les perturbateurs endocriniens et qui utilise cette méthode concernant l'axe thyroïdien, oestrogénique ou bien androgénique. Leurs tests sont totalement ou bien en cours de validation par l'OCDE.

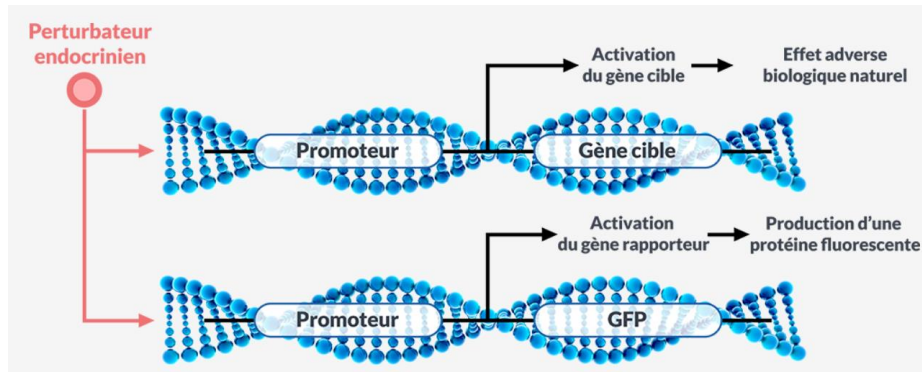


Figure 107 - La fluorescence traduit la réaction naturelle des organismes aux perturbateurs [170]

Ils précisent : "Seule une évaluation de l'activité endocrinienne sur un organisme entier permet d'avoir une information sur l'ensemble de la voie de signalisation. Et ainsi minimiser le risque de faux positifs ou faux négatifs que pourraient amener une approche uniquement basée sur le récepteur. En revanche le challenge a été de développer un modèle qui concilie la mise en contact d'un organisme entier et la conformité avec les exigences éthiques de plus en plus d'industriels (sur l'utilisation de méthodologie alternatives aux tests sur des animaux de laboratoire)." [170]

Une fois ces données récoltées, il faut ensuite les faire confirmer en situation réelle, avec les données de l'épidémiologie, ce qui est très compliqué à mettre en place, notamment par le fait de grands délais entre exposition et survenue. En France, on retrouve l'étude E3N qui suit une très grande cohorte de femmes depuis des dizaines d'années et qui rassemble de nombreuses informations (plus de 200 000 personnes au total pour la partie exposome & hérédité qui regroupe trois générations) [12,107].

## 2. Le Système Général Harmonisé et le règlement "CLP"

Le GHS ou système général/global harmonisé est une procédure internationale concernant l'étiquetage des matières chimiques à caractère dangereux, en vue de préserver la santé humaine et l'environnement. En Europe, ce système s'applique depuis 2008 via le CLP (Classification, Labelling, Packaging) ou règlement relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et mélanges. Le GHS dispose de plusieurs numéros qui sont aujourd'hui reliés à des symboles CLP, cela est obligatoire pour tous les industriels et entreprises en lien avec les substances chimiques. Ainsi, l'échange de marchandises s'en trouve harmonisé via un étiquetage équivalent entre pays. Le CLP comprend diverses procédures telles que [171–173] :

- ✚ Classification et étiquetage harmonisés : meilleure gestion des risques au niveau européen

- ✚ Noms chimiques alternatifs dans les mélanges : permet de garantir les droits à la propriété intellectuelle
- ✚ Liste C&L : inventaire de classification et d'étiquetage assuré par l'ECHA (n'en examine pas le contenu)
- ✚ Centres antipoison : permet la mise à disposition des informations en cas d'urgence sanitaire

Aujourd'hui on classe le danger de manière dichotomique :

- ✚ Dangers graves : les substances CMR (Cancérogènes, Mutagènes, Reprotoxiques), forts perturbateurs endocriniens ou persistants (POP), où l'on exige une exposition zéro avec interdiction
- ✚ Dangers plus faibles : accréditation pour une dose limite, évaluation du risque et utilité sociale prise en compte

On se retrouve ainsi avec des substances où l'interdiction est totale, surtout pour les polluants persistants, tels que le DDT ou les PCB, ou bien certaines avec une interdiction partielle comme le BPA interdit dans le milieu alimentaire, ou bien encore une restriction à des doses limites [12].

Parmi les substances CMR classées dans le CLP, on retrouve trois groupes :

- ✚ 1A : les effets sont dits avérés
- ✚ 1B : les effets sont présumés
- ✚ 2 : les effets sont simplement suspectés

Les deux premiers groupes nécessitent forcément un étiquetage, selon la réglementation européenne CLP. Concernant les pesticides, depuis 2009, ils ne doivent absolument pas contenir de substances appartenant aux deux premiers groupes. Cette classification a permis une réelle avancée concernant la question des effets de certains produits, cependant cela laisse de côté la notion des perturbateurs. De plus, ce règlement peut parfois porter à débat car il s'agit de l'entreprise elle-même qui catégorise sa substance, de fait, deux entreprises différentes peuvent donner deux classements différents pour le même produit. Ainsi, dans ces cas-là, si la situation porte à trop de préjudices, le pays en question peut demander un "dossier de classification harmonisée complémentaire" afin d'obtenir l'analyse du produit de manière externe et obtenir un classement par la commission européenne : cette décision ne peut ensuite plus être reconduite, comme cela a été le cas pour le BPA classé comme reprotoxique [12].

L'ANSES s'est prononcée en 2016 sur la classification des perturbateurs endocriniens et souhaite, selon le même schéma que pour les substances CMR, que la France distingue les substances selon trois catégories : perturbateurs endocriniens "avérés" (90% de probabilité), "présumés" (66 à 90%) ainsi que "suspectés" (5 à 66%). Cette classification a fait l'objet d'une notification dans le cadre de la seconde stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 2) [174].

### 3. Evaluation du risque

L'évaluation des risques sanitaire, dans le cadre des substances chimiques et de l'exposition environnementale, est jonchée de difficulté et d'incertitudes. Il faut bien avoir en tête la différence entre la notion de risque, représentant une probabilité qu'il est possible de diminuer, ainsi que le danger, qui est intrinsèque et impossible à maîtriser. L'évaluation du risque se déroule selon les quatre étapes suivantes. [175]

#### *a. Identifier le danger*

Il s'agit ici de déterminer les propriétés physico-chimiques, les voies d'expositions, les effets attendus, les durées (exposition aiguë, subchronique ou chronique) pouvant accroître le risque de développer une ou plusieurs maladies. On va pouvoir catégoriser les effets de deux manières : déterministes (effet toxique à seuil) ou bien stochastiques (effet toxique sans seuil). Ces derniers comprennent la classification CMR vu précédemment ou celle proposée par le CIRC.

#### *b. Evaluer la relation dose-réponse*

Le but de cette étape est la recherche d'une Valeur Toxicologique de Référence (VTR), qui se trouve être un niveau d'exposition jugé "admissible" (sans effet indésirable). Ainsi, on fait le lien entre une dose de contamination en question et la probabilité d'apparition d'un trouble sanitaire. On peut obtenir de cette étape une Dose Journalière Admissible ou Tolérable (DJA, DJT) lorsqu'en dessous de la valeur, le risque nul ou du moins "convenable" pour la société (ou bien une valeur toxicologique de référence dans le cadre d'une molécule cancérogène où la quantité supplémentaire dans la société est estimée "convenable"). Cette étape est difficile dans le cadre des perturbateurs endocriniens car ils ne répondent pas aux règles de toxicologie classique.

A cette fin dans les effets déterministes, on utilise l'équation suivante :

$$VTR = \frac{\text{Dose critique (POD)}}{\text{Facteurs d'incertitude}}$$

On appelle la dose critique en toxicologie la LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) qui est la plus faible dose avec apparition d'un effet, et la NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) qui correspond à la plus forte dose pour un effet nul, on les retrouve sur la figure 108. Après calculs, on définit enfin une dose journalière admissible (DJA) en utilisant un facteur de sécurité (disparité entre l'animal et l'homme, entre individus, ainsi que facteurs d'imprécisions).

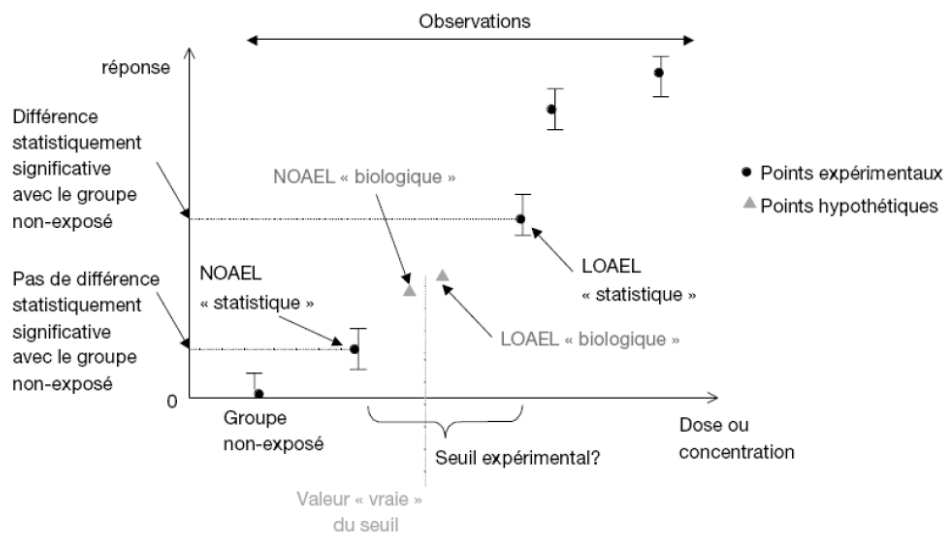


Figure 108 - Détermination de la NOAEL et de la LOAEL selon le cours du Pr. Escande

Concernant les effets stochastiques, pour lesquels l'apparition ne dépend pas de l'intensité de la dose reçue et qui peut provoquer un effet indésirable dès l'exposition à la substance (exemple des cancérigènes génotoxiques directs), on utilise un excès de risque unitaire via une équation représentant une pente (régression linéaire). La VTR correspond donc à cet excès de risque, c'est-à-dire la probabilité supplémentaire, comparé à un individu non exposé, de contracter un cancer si l'on est exposé à une unité de dose de la substance.

### c. Evaluer l'exposition

On juge le taux d'exposition dans la société (biosurveillance ou analyse de l'environnement). A cette fin il faut rechercher les émissions de la substance, son devenir ainsi que les zones concernées. On peut travailler en partant de l'émission du rejet, ou bien en partant de l'individu et en envisageant les voies d'expositions. Il est possible de travailler sur le terrain (analyses, métrologie) ou bien *via* modélisation. Ainsi, il est possible d'obtenir les doses moyennes journalières d'expositions ou DMJ par substance et par voie d'exposition.

### d. Caractériser le risque

On fait le lien entre la substance et sa responsabilité dans le nombre de cas de survenue de la ou des maladies en fonction de l'exposition. Concernant les effets avec seuils, il est possible de calculer l'indice de risque ou le quotient de danger, selon l'équation suivante :

$$QD \text{ ou } IR = \frac{DMJ}{VTR}$$

Le risque est acceptable si le résultat est inférieur à 1. Concernant les effets stochastiques, le calcul est celui de l'excès de risque individuel qui suit l'équation suivante :

$$ERI = \frac{ERU \times DMJ \times DE}{TP \text{ de vie}}$$

Avec DE la durée d'exposition et TP le temps de vie entière (70 ans), le risque est acceptable à partir de 0,001/100.

#### 4. Réglementation mondiale

A l'heure actuelle, il n'existe pas de réglementation internationale concernant les perturbateurs endocriniens. Seule l'OMS a statué sur la définition des perturbateurs en 2002, puis l'a mise à jour en 2012. Lorsque l'on parle d'agir sur l'environnement afin de lutter contre l'épidémie de maladies chroniques, on pense souvent à son environnement proche, ainsi qu'à des mesures nationales voire continentales, cependant, la pollution chimique ne possède pas de limites et n'a aucune frontière, il faut donc également avoir une vision mondiale du problème. Avec la mondialisation actuelle, les exportations, ainsi que le déplacement des substances chimiques dans l'environnement, force est de constater que même si nous n'utilisons pas un produit sur le sol européen, mais qu'il est par exemple utilisé aux USA, nous en serons forcément impactés. D'ailleurs, pour reprendre l'exemple des USA, il leur faut environ trois mois pour mettre une substance sur le marché, alors qu'il faudra une trentaine d'année pour l'enlever de la commercialisation... C'est justement le temps du retour sur investissement, d'où la nécessité d'une réglementation internationale comme celle des POP et la convention de Stockholm !

#### 5. Réglementation Européenne

La réglementation européenne ne prévoit pas aujourd'hui un consensus clair sur la question des perturbateurs endocriniens. Il s'agit plutôt de divers règlements et directives, que nous allons voir ensuite, qui forment une réglementation sur le sujet. Il serait plus simple que l'union européenne statue sur une définition réglementaire commune, officielle et intégrable à la législation européenne.

##### a. REACH

Adopté en 2006 par le Parlement européen, le règlement REACH (Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques) permet la gestion des matières chimiques en Europe, excepté le domaine médical et phytopharmaceutique qui disposent de règlements appropriés. A nouveau, il s'agit d'une auto-évaluation par l'industriel lui-même, qui jauge et soumet un plan de gestion des risques. Tout d'abord on procède à l'enregistrement, ce qui permet un recensement européen des produits chimiques sur le marché, puis on procède à l'évaluation, c'est-à-dire que les

données des entreprises sont analysées par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) [176]. L'ECHA précise d'ailleurs leur principe : "Une substance, un enregistrement". Il s'agit d'informations concernant la toxicité animale, humaine et environnementale, les propriétés CMR, la persistance ou encore le caractère de possible perturbateur endocrinien. L'ECHA peut évidemment ensuite procéder à de nouveaux tests par elle-même, ou les demander aux entreprises en question. Le contenu du REACH est accessible en ligne, et permet ainsi l'analyse de la possible nocivité des substances avant leur commercialisation.

Le REACH possède une catégorie "substances extrêmement préoccupantes", dont font partis les perturbateurs endocriniens, avec les CMR et les matières bioaccumulables (224 à ce jour). En fonction du risque, la substance en question peut être classée dans la liste des restrictions à l'annexe 17 (71 à ce jour) où l'utilisation nécessite certaines conditions, ou bien carrément interdite auprès de la commission européenne, et figurera dans l'annexe 14 du règlement REACH (59 à ce jour). L'utilisation reste possible sous dérogation, avec demande d'autorisation au REACH associé d'un dossier prouvant la non possibilité de substitution, la bonne gestion des risques et le contexte socio-économique qui suggère une nécessité supérieure par rapport aux risques.

Le règlement comporte les dates de catégorisation en substance fortement préoccupante ainsi que les dates de résolution réglementaires (restriction, suspension...) et l'on remarque malheureusement un délai moyen de 7 années entre ces deux dates comme on peut le voir en figure 109. Selon le Pr. Bourguignon, cette paresse est due à la présence des lobbys dans la démocratie européenne qui agissent fortement dans le sens d'un ralentissement des procédures réglementaires [1].

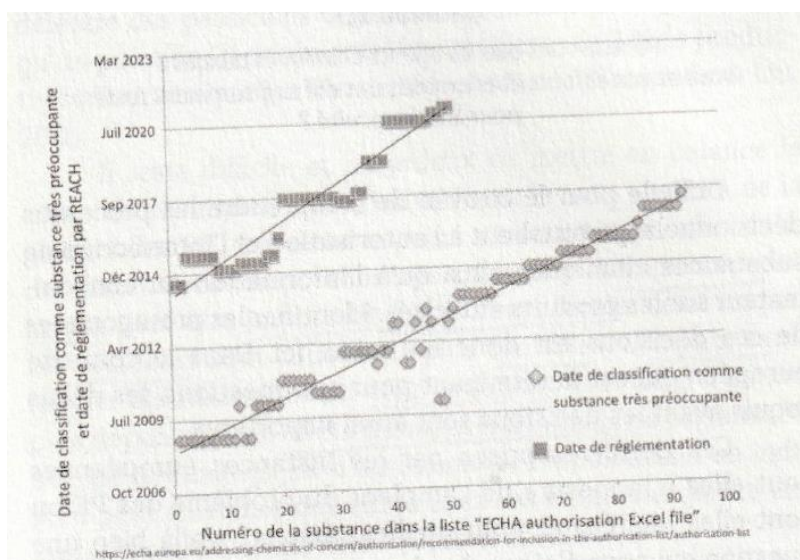


Figure 109 - Date de classification comme substances très préoccupante et date de réglementation par REACH [1]

## *b. Pesticides*

Le terme de phytopharmaceutiques, concerne les produits ayant une action destinée à lutter contre les organismes nuisibles aux végétaux (herbicides, insecticides, ...) tandis que les biocides concernent le secteur non agricole (préservation du bois, décontamination, ...) : les pesticides sont le regroupement des deux. Cela ne change pas grand-chose pour nous, grand public, cependant, le détail des termes a toute son importance au niveau de la législation européenne, et même française.

En 2009 une directive est émise par le parlement européen concernant les pesticides (Plant Protection Products Regulation, PPPR) qui interdit l'utilisation de toute substance préoccupante (CMR) ou perturbatrice endocrinienne : l'exposition devient ainsi nulle pour la population et ne respecte non pas un seuil limite, c'est la différence entre une législation par le "danger" et non plus par le "risque", qui n'était pas adéquat pour les perturbateurs étant donné leur mode d'action. Puis quelques années après, en 2012, une seconde directive sur les biocides (Biocide Product Regulation, BPR) reprend le même concept, à une chose près : la présence d'une substance perturbatrice dans les pesticides est défendue, sauf si la population n'est pas atteinte (cas d'un système clos avec zéro exposition externe), tandis que pour les biocides le terme "exposition" a été remplacé par "risque", ce qui revient légalement à pouvoir définir des doses seuils selon une évaluation des risques habituelles, ce que des industriels ont tenté de faire malgré l'obligation du système clos, d'où l'importance d'utiliser les bons termes dans les textes de loi face à la forte pression du lobbying industriel [12].

Cette mise en place des directives concernant biocides et pesticides reposait, en parallèle, sur l'harmonisation d'une définition concernant les perturbateurs endocriniens au niveau européen, car pouvoir légiférer sur les substances sans avoir de contexte législatif est très compliqué : les textes spécifiaient la date maximale de 2013 afin d'y parvenir, or, cela n'a pas été respecté, notamment en raison de complexes débats entre scientifiques indépendants et lobbying industriels.

Ainsi, en 2014, la Suède, épaulée par la France, a décidé de porter la commission européenne devant la cour européenne de justice (recours en carence) pour inaction face à ses obligations de définir les termes de perturbateurs endocriniens et le 16 décembre 2015 la cour a donné raison à la Suède. Par conséquent, durant l'année 2016 l'Europe statue sur les perturbateurs, en se basant sur la définition de l'OMS, et en n'y incluant uniquement les substances avec le niveau de preuves le plus haut, c'est-à-dire avec une "cause connue" et non un effet probable comme il est indiqué dans le règlement REACH. De plus, comme évoqué précédemment, les termes "d'exposition négligeable" de la société ont été modifiés en "risque négligeable", engendrant donc un arrêt du concept zéro exposition pour un retour aux seuils limites.

En effet, au sein de la communauté scientifique, cette position de l'Europe a fait débat, notamment l'Endocrine Society accusait l'Europe de son incapacité à préserver la santé de ses citoyens en demandant un niveau "inatteignable" pour catégoriser une molécule en tant que perturbateur. La présidente du Women in Europe for a Common Future a annoncé : "Après plusieurs années d'attente, nous sommes extrêmement déçus par cette décision qui ne garantit pas une protection élevée de la santé comme l'exigent pourtant les traités en vigueur dans l'Union européenne. Les scientifiques réclament le principe de précaution, seul capable d'assurer une protection des populations vulnérables face à des substances qui ont envahi notre quotidien : par son choix, la Commission ne fait pas de la protection de la santé des populations une priorité."



Par conséquent, sous la pression des différentes ONG, endocrinologues [177] et gouvernements, à partir de 2017 la commission a remodifié plusieurs fois sa définition, en enlevant le terme de risque mais en restant faible sur les perturbateurs présumés à la différence des cancérigènes présumés qui sont interdits des pesticides [12].

#### *c. Matériau en lien avec l'alimentation*

Les conditionnements et emballages sont soumis à un règlement "matériaux en contact des denrées alimentaires" (MCDA, 2004) concernant la sécurité des matières au contact de nourriture : ils sont soumis au concept d'inertie. Par conséquent, ce n'est pas directement le principe de perturbateurs endocriniens qui est supposé mais on s'en rapproche, afin de garantir la santé humaine. Pour certains composants il peut y avoir une liste avec une limite de migration autorisée (cas de certains plastiques). Le règlement stipule les produits en faisant parti (emballages, vaisselles et ustensiles de cuisine, machines de stockage ou transport, sucettes et tétines, ...) et précise que cela ne concerne ni les matériaux d'enrobage comestible, ni les installations fixes publiques ou privées de distribution d'eau potable [178].

Si un état n'est pas d'accord avec le règlement sur un matériau en particulier, il peut demander une uniformisation à l'échelle européenne, c'est ce qu'il s'est passé dans le cadre du bisphénol A : en 2012 la France a demandé la suppression de sa fabrication, importation, exportation et commercialisation lorsque celui-ci est utilisé dans les emballages alimentaires (ustensiles, biberons, ...).

#### *d. Eau potable*

Il a été établi une Directive-cadre européenne sur l'eau (DCE) dès l'année 2000, dont l'objectif était d'atteindre une bonne qualité chimique (non dépassement d'une liste de polluants) et écologique (effets sur les populations) des masses d'eaux européennes pour 2015. Des progrès ont été réalisés mais d'autres plans de gestion ont été mis en œuvre à partir de 2015 pour continuer dans cette voie (2010-2015 ; 2016-2021 et 2022-2027), représentés historiquement en figure 110.

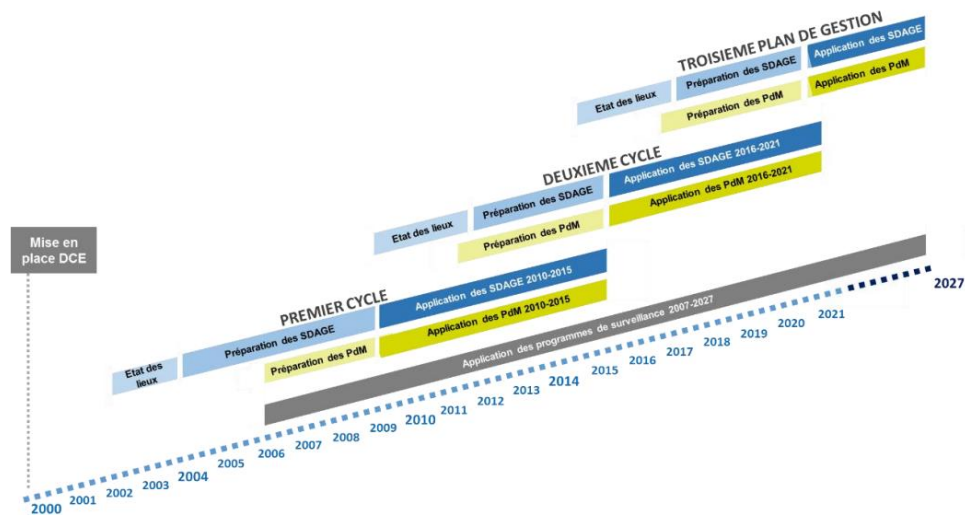


Figure 110 - Plans de gestions découlant de la Directive Cadre Européenne [179]

Concernant les eaux de surface, la directive 2008 établit des normes de qualité environnementales (NQE) sur 33 substances (composés polaires ainsi que leurs produits de transformation) et 8 polluants dont 11 substances très toxiques et persistantes (métaux lourds, pesticides, hydrocarbures, ...). Malheureusement, concernant des raisons économiques ou techniques, on n'agit que par surveillance de substances précises, quelques dizaines, comparé aux 70 000 molécules utilisées couramment. De plus, on met souvent de côté les produits de transformation, tout ceci empêchant donc d'établir une évaluation du risque fiable. [179]

En 2013 la liste est passée à 45 substances prioritaires et une liste de vigilance a été établie dans laquelle figurent aujourd'hui 24 polluants (dont 15 composés azolés) [180]. La présence des plus dangereuses doit être nulle pour l'année 2033 au maximum. Cette liste est en constante évolution, notamment en fonction de molécules qu'on ne retrouve parfois plus et dont il n'est plus demandé d'effectuer des analyses, par exemple le diclofenac, anti-inflammatoire a été retiré de la liste de vigilance en 2018 car faiblement retrouvé dans l'eau, cependant on y a ajouté des antibiotiques comme l'ofloxacine ou la clindamycine qui font maintenant partie de la nouvelle liste de vigilance de la DCE [181–183].

## 6. Politique gouvernementale envers les perturbateurs endocriniens

La France est particulièrement engagée sur la question de l'environnement et des perturbateurs, même s'il reste encore des avancées à faire. Il a été mis en place au sein du gouvernement un Plan National Santé Environnement (PNSE) dès l'année 2004, nous en sommes aujourd'hui au 4<sup>ème</sup> PNSE (2021-2025) qui possède 4 grands objectifs [184] :

- ✚ "S'informer, se former et informer sur l'état de mon environnement et les bons gestes à adopter pour notre santé et celle des écosystèmes
- ✚ Réduire les expositions environnementales affectant la santé humaine et celle des écosystèmes sur l'ensemble du territoire
- ✚ Démultiplier les actions concrètes menées par les collectivités dans les territoires

- ✚ "Mieux connaître les expositions et les effets de l'environnement sur la santé des populations et des écosystèmes"

Un Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE) a été créé en 2005. Il comprend 5 axes [185] :

- ✚ "Les mécanismes d'action, le devenir des perturbateurs endocriniens dans l'organisme et les organes cibles.
- ✚ Les effets de substances seules ou en mélange, à faible dose, sur plusieurs générations.
- ✚ La mesure de la contamination des milieux de vie, la caractérisation des expositions humaines.
- ✚ Les outils pour la réglementation : le criblage d'activité, les tests de surveillance, la modélisation.
- ✚ L'approche sociologique : l'émergence de la problématique, le débat dans la société et l'action publique."

Le site internet qui en découle établit un recoupement des perturbateurs endocriniens et des additifs alimentaires, il est une bonne source d'information concernant ce sujet [186].

Ce PNRPE s'inscrit dans le PNSE et plus particulièrement dans la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE) lancée en 2012. Aujourd'hui la deuxième stratégie (SNPE-2) propose trois axes d'avancées : Former et Informer - Protéger l'environnement et la population - Améliorer les connaissances sur les perturbateurs endocriniens. Celui-ci intègre, comme nous l'avons vu, la demande à l'ANSES de classer les substances perturbatrices endocriniennes selon le schéma déjà mis en place pour les substances CMR.

Toutes ces actions politiques concernant les perturbateurs ont pu faire évoluer l'information, notamment en ajoutant dans les carnets de santé des notions sur les substances depuis 2017, il est donc important que les professionnels de santé y soient sensibilisés.

Il est à rappeler que la France s'est rangée aux côtés de la Suède lors de l'inaction de la Commission Européenne, et la ministre de l'écologie et du développement durable a annoncé en 2016 sa déception concernant la définition proposée qui ne concernerait que les substances dangereuses fortement avérées et non les présumées.

La France a été pionnière dans de nombreux domaines concernant le sujet de la perturbation endocrinienne, elle a même ajouté l'observation de l'exposome à la loi santé de 2016 qui précise que la santé publique relève de "la surveillance et l'observation de l'état de santé de la population et l'identification de ses principaux déterminants, notamment ceux liés à l'éducation et aux conditions de travail. L'identification de ces risques s'appuie sur le concept d'exposome entendu comme l'intégration des expositions sur la vie entière." [187]

### III. La controverse sur le lien entre les perturbateurs endocriniens et les maladies chroniques

#### 1. Limitation de la toxicologie réglementaire et changement de paradigme

##### *a. Propriétés*

L'une des premières limitations à l'étude des perturbateurs est de savoir les classer, et en déduire des doses toxicologiques. Or, ils suivent généralement une courbe en U comme nous l'avons vu – ce qui serait facile d'établir des doses s'il s'agissait de leur seul critère (exemple de la température qui possède aussi une courbe en U sur la mortalité) - et possèdent également des propriétés particulières : effets à faible dose, effets cocktails et relation dose-réponse non linéaire (en U ou U inversé). Ainsi il est très difficile d'en déduire des doses seuils en se fiant uniquement aux effets à de fortes quantités, et en mettant de côté les effets additionnels des perturbateurs entre eux. De ce fait, on se retrouve face à des débats de toxicologues qui ne sont pas forcément d'accord entre eux.

Selon Paracelse, il doit être trouvé un degré d'exposition sous lequel les effets sont nuls, or c'est parfois l'inverse : une faible dose de perturbateur sera stimulante alors qu'une forte dose sera inhibitrice. De plus, l'effet cocktail établit l'équation suivante :  $0+0+0 = 1$ , c'est-à-dire que des substances inactives isolément, auront un impact si nous y sommes exposés en même temps, alors, dans ce cas, l'idéologie même de la mise en place des doses de sécurité ne tient plus la route.

##### *b. Mode d'action*

Un perturbateur endocrinien peut avoir plusieurs conséquences dans le corps, notamment parfois des effets bénéfiques sur certains cancers et néfastes sur d'autres (exemple de la contraception). Si l'on prend l'exemple du plomb, son principal mécanisme est la mise en place d'un stress oxydatif, cependant il peut également corrompre la formation du monoxyde d'azote, un neurotransmetteur, engendrant des impacts sur le système hormonal de la reproduction et bien d'autres. Qui plus est, à l'inverse, un même effet propre peut être induit par plusieurs causes, par exemple un cancer peut provenir d'une mutation dans l'ADN, ou peut avoir une origine hormonale pour les cancers hormonodépendants. Les différentes substances sont donc assez complexes à catégoriser.

##### *c. Localisation*

Le système hormonal en lui-même est composé de différentes glandes dans différents tissus comme nous l'avons vu en première partie, or, étudier, par exemple, *in vitro*, un seul type de cellule, ne permet pas de se rendre compte de l'entière complexité des mécanismes mis en jeu, telles que les régulations fines entre plusieurs étages réalisées par les rétrocontrôles. Ainsi, les modèles prédictifs ne permettent pas d'obtenir une sécurité totale avec une absence d'effets lorsque la substance sera introduite dans un organisme plus complexe.

#### *d. Effets en fonction de l'individu*

Il est certes important de pouvoir affirmer un effet négatif chez l'adulte, cependant, comme nous l'avons vu à maintes reprises, les individus ne sont pas tous égaux entre eux faces aux substances chimiques : un exemple simple en est les allergies du quotidien, qui sont, elles, bien visibles et différentes en fonction des personnes tandis que les perturbateurs agissent à bas bruit et sont difficilement détectables. A cela s'ajoute la notion de fenêtre d'exposition, celle-ci déjà évoquée, qui montre que bien qu'une substance ne soit pas néfaste chez l'adulte, elle peut très bien l'être pour le fœtus lors de son développement.

#### *e. Des résultats divergents*

Certaines études se retrouvent à avoir des conclusions différentes, par exemple concernant le BPA on peut retrouver un effet négatif sur l'utérus des rongeurs à des doses 6 000 000 plus grandes que des études analysant son effet sur les neurones de la reproduction. Par conséquent, en fonction des études sur lesquelles on se base, on peut établir des doses sécuritaires immensément différentes [1].

A nouveau concernant l'exemple du BPA, la présence de doses de références ne permet parfois pas d'éviter des effets négatifs. En effet, il a été retrouvé, avec les doses de références aux USA des conséquences sur les cancers mammaires et prostatiques. Ces doses de références aux USA correspondaient aux doses européennes de l'EFSA il fut un temps mais qui ont finalement été divisées par dix, ce qui est encore trop élevé. L'étude conclut : " Les études sur le rongeur apportent une preuve substantielle que l'exposition périnatale en dessous de la dose de référence augmente la susceptibilité au cancer du sein et de la prostate" et les chercheurs demandent ainsi que le BPA soit classé cancérigène chez l'homme en raison de ses propriétés de promoteur tumoral [188].

Finalement, il est raisonnable de se demander : quel est l'intérêt de rechercher la dose inoffensive d'une substance toxique ? D'autant plus avec les innovations d'aujourd'hui qui nous permettent de substituer beaucoup de produits par des substances beaucoup plus saines...

Ainsi, on se retrouve avec des listes de perturbateurs endocriniens parfois complètement différentes en fonction des organisations qui les ont émises, les critères d'identification ne sont pas les mêmes et cela peut porter à confusion [1]

#### *f. Changement de paradigme*

Déjà en 2007 l'académie nationale des sciences aux USA établit un rapport demandant un changement de paradigme concernant la toxicologie : il faut mieux considérer les éléments en amont, en prenant en compte les mécanismes biologiques associé à la croissance de la maladie. Il faut notamment estimer les substances comme cancérigènes, même si leur mécanisme n'est pas à l'origine de mutation, et utiliser une prévention qui englobe une perception plus grande des facteurs liés à l'environnement [189].

Aujourd'hui encore trop souvent, force est de constater que la recherche met l'accent sur la génétique, bien qu'elle soit importante à étudier en parallèle, et non sur l'environnement : en étudiant une pathologie en particulier on se consacre en priorité sur les gènes et les causes liées à l'ADN. A l'heure qu'il est, il est bien plus facile de réaliser un séquençage génétique plutôt qu'une étude épidémiologique de grande ampleur sur l'exposition par diverses substances de l'organisme. De plus, les financements qui y sont alloués parlent d'eux-mêmes. Par exemple, un recensement épidémiologique a eu lieu aux USA concernant la recherche sur les troubles du spectre autistique, il a été calculé le chiffre de 40 millions de dollars investis dans la recherche des causes environnementales comparé à plus d'un milliard alloué pour la génétique ! La balance entre les deux est complètement déséquilibrée [190].

## 2. Le poids de l'économie

Il faut avoir en tête que les substances chimiques toxiques ont des retentissements à de multiples niveaux : économiques, sanitaires, écologiques. D'une part cela génère des coûts de production, mais impacte également l'environnement, la santé des individus, avec les retombées économiques que cela génère en matière de santé publique. Enfin, cela génère également des coûts de recherche élevés à la fois du côté de la recherche industrielle, mais également du côté de la recherche en santé, afin d'établir des liens de cause à effet et rechercher des doses de seuils. Qui plus est, aujourd'hui, nous avons de forts coûts liés à la dépollution que ces produits engendrent dans l'environnement et dont nous devons nous occuper, notamment le traitement des eaux usées contaminées par de nombreuses substances, qui est payé par le contribuable.

Une étude montre également le fossé qui existe entre une décision économique qui doit être courte, *versus* la répercussion sanitaire qui, elle, peut être très longue à arriver, notamment dans le cadre des effets transgénérationnels qui peuvent atteindre plusieurs générations. Il est alors très complexe de jauger l'équilibre entre coût économique du côté industriel et coût lié à la santé concernant la gestion de ces substances. [2]

A l'heure actuelle, en plus de ces perturbations, nous pouvons également mettre en exergue une atteinte des substances sur les maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer) même si le mécanisme n'est pas d'origine hormonal, ainsi qu'un impact sur l'immunité (exemple des maladies auto-immunes, de l'asthme, etc.).

Une étude de 2015 a tenté de quantifier les coûts liés aux perturbateurs endocriniens avec les plus hautes preuves de causalité, il en ressort un coût médian d'environ 157 milliards d'euros par an pour l'Union Européenne (1,23 % de son produit intérieur brut) [191]. Ces données sont résumées dans le schéma suivant :

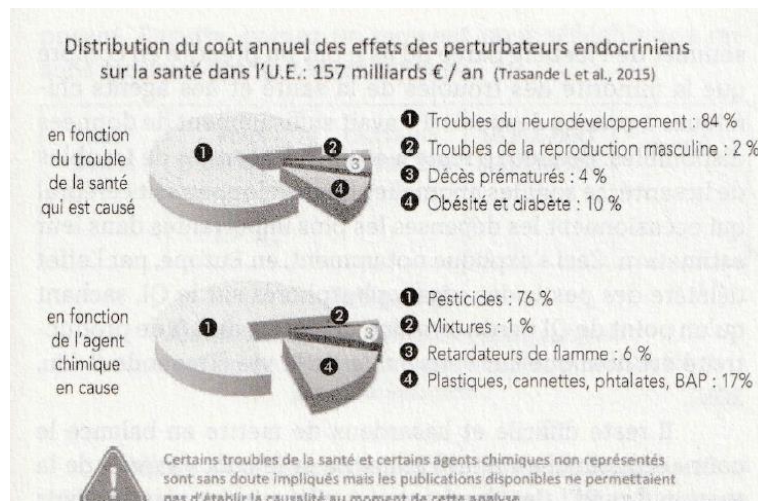


Figure 111 - Distribution du coût annuel des effets des perturbateurs endocriniens sur la santé dans l'U.E : 157 milliards € / an (Trasande L et al., 2015) [1]

Par exemple, concernant l'année 2010, l'American Cancer Society évalue aux USA un coût global de 88 milliards de dollars par an concernant l'affection du cancer du sein, dont 17 milliards liés rien qu'aux traitements : si l'on se rapporte à la population, il suffit de fractionner en 5 pour imaginer le coût approximatif pour la France [16].

L'examen de la balance bénéfique/risque est d'autant plus difficile à réaliser qu'un perturbateur endocrinien n'est pas le seul impliqué dans une même maladie, il serait alors facile de conclure à tort, que l'interdiction d'une substance aurait un grand impact sur une maladie. *Deuzio*, un même perturbateur est généralement impliqué dans plusieurs maladies, ainsi on pourrait, à l'inverse, avoir tendance à sous-estimer l'avantage qu'apporterait la suppression de cette substance si l'on se base uniquement sur l'analyse d'une pathologie donnée.

Essayer de chiffrer le coût de l'impact d'une substance sur une maladie donnée peut, certes difficilement, être réalisable car les chiffres sont disponibles, cependant, comme nous l'avons vu, les perturbateurs ont également un impact sur le QI, et cela engendre différents problèmes du point de vue économique. On estime en effet, dans le cas des pesticides organophosphorés qui sont les plus enclins à toucher au QI, que la perte d'un point de ce dernier entraîne une décroissance de 2% concernant la productivité économique sur toute la vie [1].

Le QI suit une courbe dite "gaussienne" (figure 112), avec à gauche les QI les moins élevés, relié à une complexité de faire face au quotidien, un besoin d'aide de la collectivité, du soutien scolaire, des emplois protégés, un logement parfois en institution, et la partie droite représente les personnes les plus "intelligentes", reliées aux innovations, à l'art, à la science, et à une productivité accrue au sein de la société.



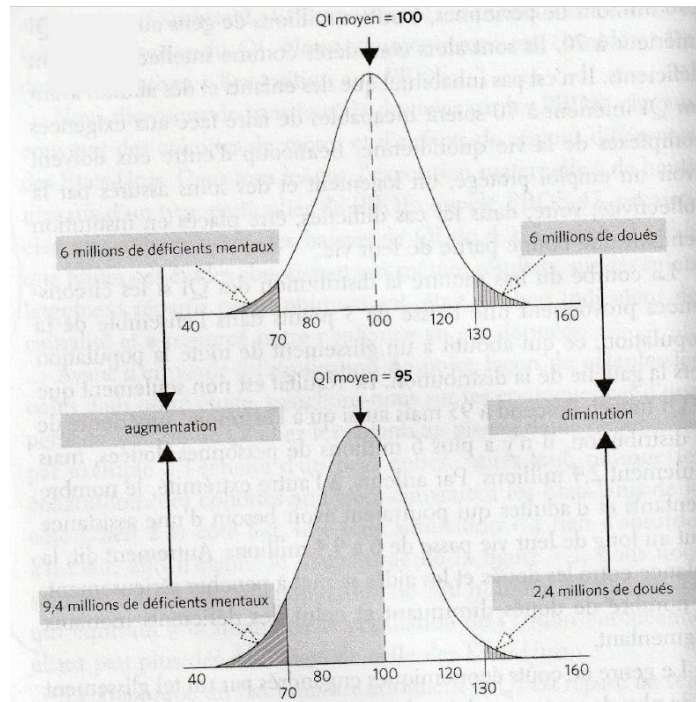


Figure 112 - Courbes gaussiennes schématiques d'une perte de 5 points de QI à l'échelle d'une population : une telle baisse accroît le nombre de déficients intellectuels de bien plus de 50% tout en réduisant le nombre de doués [24]

Si, par évolution, nous perdions en moyenne 5 points de QI, alors la courbe glisserait vers la gauche, engendrant un QI moyen de 95 et non plus de 100 dans cet exemple illustratif, avec un passage des personnes "douées" de 6 à 2,4 millions ainsi que des personnes "déficientes" de 6 à 9,4 millions. Ainsi, l'équilibre commencerait à sérieusement pencher, et les coûts sociétaux s'en trouveraient fortement augmentés [24].

Selon des chercheurs basés au Canada, les substances perturbatrices durant la période fœtale ayant pour conséquences des troubles du développement neuronal, ou une hypothyroïdie infantile, engendrant une perte de QI de 5 points, reviendrait pour les USA jusqu'à 326 milliards de dollars par an, prenant en compte le prix des soins nécessaire durant toute la vie, ainsi que la perte de revenu des parents concernés [192]. Cette étude conclut également sur l'impact d'autres affections, résumées dans ce tableau :

Total actual health care expenditures per year (Canada and U.S.)	\$1.362 trillion
Cost of diabetes (Canada and U.S.)	\$127.857 billion annually
Cost of Parkinson's disease annually (Ontario and U.S.)	\$13.018 to \$28.518 billion
Cost of hypothyroidism (Ontario)	\$8.691 million annually
Costs associated with neurodevelopmental effects (Ontario and U.S.; plus Canada Ritalin costs)	\$83.301 billion to \$169.176 billion annually
Loss in earnings per IQ point decrement (Canada and U.S.) (1999 dollars)	\$61 billion to \$71 billion annually
Total income loss per year due to a hypothetical 5-point IQ decrement (1999 dollars)	\$305 billion to \$356 billion annually
Costs associated with impacts on social costs (Ontario and U.S.)	\$19.86 billion annually
Cost of dynamic economic impacts on growth and development (Canada and U.S.)	
Decline of 10% of the residual	\$18.5 billion (current dollars) annually
Decline of 50% of the residual	\$92 billion (current dollars) annually
Total cumulative costs identified (Canada and Ontario)	\$48.135 billion to \$53.901 billion (CDN dollars)
Total cumulative costs identified (U.S.)	\$519.409 billion to \$739.518 billion (U.S. dollars)
Grand total of cumulative costs identified <sup>a</sup> (does not include total health care expenditures)	\$567.545 billion <sup>b</sup> to \$793.420 billion <sup>c</sup> annually

Figure 113 - Identification des coûts totaux cumulés [192]



Il est d'autant plus important de se soucier de cette partie de la population qu'elle est en général reliée à des individus vivant sous le seuil de pauvreté, ce qui est le cas pour 10 à 25% de la population en Europe, et il a été prouvé que ces derniers sont plus particulièrement contaminés par les perturbateurs (l'analyse urinaire du taux de BPA en est un exemple), peut-être par un abord difficile aux informations, mais également à l'accessibilité à des denrées saines, plus coûteuses. Or, dans ce cas, le serpent se mord la queue, car le risque est que ces perturbateurs, auxquels ils sont plus fortement soumis, entraînent une baisse de QI et ainsi de suite, aggravant ainsi la capacité économique de cette tranche de la population ainsi que leurs difficultés. Cet état de fait nous met face à l'enjeu de la justice sociale, dont les populations qui en ont le pouvoir, doivent agir afin de limiter la contamination des individus à diverses substances néfastes.

A l'heure actuelle en matière de santé, si l'on ne met pas à jour un mécanisme précis dans la survenue de trouble, il est souvent impossible de prendre des mesures de précaution. Or, nous sommes face à une augmentation des maladies dites "non transmissibles", ainsi que du nombre de substances chimiques dans l'environnement, avec en prime une émergence de nombreuses études alimentant des processus possibles reliant ces deux phénomènes. Il est donc logique de se demander quel est le prix de l'inaction ? Comment appliquer le principe de précaution ? Ainsi, il faudrait uniquement réserver les risques pour des cas de forte utilité générale, et les réduire à néant lorsqu'il n'y en aurait pas ou peu, ou lorsqu'une substitution est possible.

Finalement, ne vouloir prendre acte uniquement sous réserve de connaître les processus impliqués revient à bannir une partie de notre histoire, qui doit pourtant, être là pour ne pas reproduire les erreurs du passé. En effet, si l'on se remémore la découverte de John Snow dans les années 1800, qui étudia l'origine du choléra et de la peste, on se retrouve plus ou moins face à la même problématique : ce médecin luttait contre la pensée commune qui donnait pour origine à ces maladies un air impur, ou bien une atteinte seulement chez les gens pauvres car mal constitués, et pensait que cela venait d'impuretés dans l'eau. Seul contre tous, et souvent pris pour quelqu'un de burlesque, il finit par étudier la survenue des cas afin de remonter jusqu'à la source du problème et décida d'ôter le bras de la pompe d'une arrivée d'eau : cela mis fin à l'épidémie [193].

Dans la même idée, à la même époque, le chirurgien Semmelweis se rend compte que les mères et leurs bébés décèdent de fièvre puerpérale à l'hôpital où des autopsies sont pratiquées, et non dans ceux où uniquement des sages femmes officient pour les accouchements. Il décide ainsi de lutter pour que ses confrères prennent soin à se désinfecter les mains lorsqu'ils passent d'une autopsie à un accouchement : il est tourné au ridicule. Une plus triste fin pour ce médecin sera de ne pas supporter la polémique pour laquelle il se bat contre ses confrères et finira par être interné et en décéder [194].

Ces deux médecins étaient finalement à l'approche de découvrir ce que découvrit Pasteur, pionnier de la microbiologie, mais n'étaient pas crédibles vis-à-vis de leurs confrères et de la société pour cause de manque de preuves dans leurs affirmations. Il aurait été plus profitable pour le bien-être de la population, de pouvoir, au nom du principe de précaution, prendre des mesures restrictives face à ces observations, tout en continuant d'en rechercher le processus sous-jacent. Il est possible qu'un jour nous nous rendions compte avec certitudes absolues qu'agir différemment aujourd'hui sur notre environnement aurait peut-être permis d'éviter nombre de dégâts sanitaires et économiques.

Qui plus est, en termes de principe de précaution, la grande peur est de restreindre l'innovation, or ce n'est pas le cas. Par exemple, le président Trump décida de retirer le pays des accords de Paris

sur le climat, sous couvert de la perte d'emplois américain que cela entraînerait, tout en prônant l'industrie du charbon. La même année, le New York Times signalait que les domaines de l'énergie solaire recrutent doublement par rapport au charbon, et que les secteurs verts comptent bien plus de personnes que le domaine pétrolier... [24]

### 3. Le lobbying

Comme nous l'avons vu, il y a d'un côté les lanceurs d'alertes, états, spécialistes de la santé publique, ONG, et autres qui prônent le principe de précaution, et de l'autre les industries qui souhaitent souvent un report ultérieur des mesures réglementaires. Et pourtant, le principe de précaution fait partie de la législation européenne : il a été évoqué lors de la déclaration de Rio en 1992, et inscrit dans la commission européenne en 2000. Le programme des nations unies pour l'environnement stipulait : "En cas de menaces de dommages graves et irréversibles, l'absence de certitude scientifique complète ne devra pas être utilisée comme prétexte pour postposer des mesures efficaces pour prévenir la dégradation de l'environnement.". Ainsi, la commission précisait concernant la justification du principe de précaution : "lorsque les preuves scientifiques sont insuffisantes, non concluantes ou incertaines et qu'il existe des indications par une évaluation scientifique objective préliminaire qu'il y a des motifs raisonnables de craindre que les effets potentiellement dangereux sur l'environnement et la santé humaine, animale ou des plantes puissent être incompatibles avec le niveau de protection choisi."

Le non-respect de ce qui est inscrit dans la législation, est, d'après de nombreux scientifiques, professionnels de santé, et ONG, la conséquence de l'action de nombreux lobbys industriels dont le profit est la principale priorité. Premièrement, la composition des scientifiques dans l'industrie et les organisations réglementaires est bien souvent plutôt du domaine de la toxicologie, et non de l'endocrinologie. Deuxièmement il arrive assez souvent qu'un scientifique soit à la fois rattaché à une composante académique et industrielle, ainsi ce qu'il publiera sous le couvert académique, en omettant d'y inclure les liens d'intérêts, pourra créer un subterfuge chez le grand public ainsi que chez les médias qui peuvent relayer à grande échelles des informations biaisées. Troisièmement, même si le chercheur est indépendant, il peut travailler grâce à un financement privé, et donc être limité sur l'avis qu'il peut donner, ou bien, de manière inconsciente, vouloir obtenir un renouvellement des fonds et ainsi suivre les préoccupations du financeur. Enfin, dans le même état d'esprit, on peut retrouver des ONG dont le financement dépend d'industries, afin d'y trouver un intérêt commun.

Par conséquent, on se retrouve parfois avec des conclusions complètement divergentes telle que le cas du glyphosate où le CIRC en 2015 le classait en cancérigène probable, et l'EFSA concluait l'inverse. La raison en est la composition de ces différentes structures : le CIRC est une organisation de l'OMS, avec la volonté de rester indépendant concernant ses études sur le cancer et a donc étudié le dossier *via* les études disponibles au grand public, tandis que l'EFSA est composée de toxicologues, est une instance européenne, et a basé ses résultats sur les données de l'industriel (non disponibles au public) [1,195].

#### 4. La patience et la réflexion

Il faut, dans le cadre des études sur la santé humaine, et d'autant plus sur les perturbateurs endocriniens, toujours avoir en tête que les délais sont très longs. En effet, l'impact ainsi que sa visibilité n'est pas le même entre une exposition aiguë à forte dose et une exposition chronique à faible dose, la première difficulté est donc qu'il est impossible de transposer les effets aigus, bien visibles cliniquement, aux effets chroniques. Par exemple, une forte intoxication à l'arsenic va vraisemblablement conduire à la mort de la personne assez rapidement, tandis qu'une exposition chronique à faible dose pourra entraîner lentement de multiples cancers et autres dérèglements de l'organisme. C'est particulièrement là où le bât blesse, c'est-à-dire que la durée entre l'exposition à des substances ainsi que l'apparition d'un trouble et de son expression clinique, peut être extrêmement long et ne pas permettre d'établir de lien de cause à effet. Il faudrait ainsi pouvoir constituer des grandes cohortes avec études prospectives sur le long terme, notamment en sélectionnant des femmes enceintes, comme l'ont réalisé les cohortes Elfe ou PELAGIE de Bretagne, accompagné de nombreux dosages et analyses tous les ans, et en surveillant leurs enfants sur des dizaines d'années. Cependant cela est très difficile et très coûteux à mettre en œuvre, et les études rétrospectives ne permettent pas de mettre le doigt sur un perturbateur précis à incriminer étant donné parfois leur faible persistance dans l'organisme. Il est donc compliqué d'être certain que l'exposition à une substance, il y a quelques fois de nombreuses années en arrière, est à l'origine d'un trouble aujourd'hui : il ne reste donc que les études animales afin d'étudier ce phénomène, malheureusement cela peut poser des problèmes de transposabilité des résultats (exemple des troubles du QI, des maladies mentales), ainsi que les problèmes éthiques de cette méthode.

A cela s'ajoutent les résultats des études disponibles, qui, concernant souvent un faible échantillon, ont du mal à conclure sur un réel état des faits. Ainsi, lorsque certaines études ne montrent pas d'impact, il ne faut, en général, pas immédiatement conclure sur l'absence d'impact de la molécule en question, et comme dirait les chercheurs : "l'absence de preuve n'est pas la preuve de l'absence". C'est en cela que nous pouvons nous retrouver avec des études indiquant une influence de certaines substances et d'autres non, sans que cela soit vraisemblablement contradictoire [12].

De plus, comme nous l'avons vu précédemment, les organismes peuvent être conditionnés durant la période fœtale ou l'enfance au mécanisme de double choc, et ainsi être plus ou moins vulnérables à des molécules en fonction de cela durant la vie adulte.

En outre, sortir du lot une substance en question semble aujourd'hui très difficile parmi le cocktail toxique auquel nous sommes tous exposés : il paraît très compliqué d'identifier un perturbateur en particulier pour un effet particulier lors d'une étude tandis que nous sommes tous exposés. Il est impossible de répartir deux groupes exposés et non exposés, sans que cela ne soit pas éthique pour des substances chimiques soupçonnées d'induire des perturbations sur l'organisme [1].

#### IV. Les actions et axes d'amélioration

##### 1. Les scandales sanitaires qui font avancer les actions

Des associations de victimes ont parfois également fait avancer la réglementation des substances, il y a eu par exemple de nombreux procès aux USA concernant Bayer, ou anciennement

Monsanto, concernant le Roundup® qui contient du glyphosate dont les plaignants l'accusaient être responsable de la survenue de leur cancer : les procès ont été gagnés par les victimes et le Circ a classé ce produit comme "cancérogène probable". Ce n'est pourtant pas les études qui manquent pour placer ce produit dans la catégorie des perturbateurs et cancérogène, cependant les industries nient en bloc leur culpabilité.

Il en est de même pour les industries des perfluorés, qui ont largement contaminées les habitants autour de leur zone industrielle : c'est d'ailleurs ce qu'indique une étude de grande ampleur pratiquée dans l'Ohio, qui montre un impact sur la thyroïde pour les PFOA, les PFOS et les PFNA ainsi qu'un taux accru d'hypothyroïdie pour le PFOA comme le montre la figure 114 [79]. Les enfants avaient des taux de perfluorés presque 8 fois supérieurs à la normale.

PFAA	Reported				Subclinical			
	Thyroid disease		Hypothyroidism		Hypothyroidism <sup>a</sup>		Hyperthyroidism <sup>a</sup>	
	n	OR (95% CI)	n	OR (95% CI)	n	OR (95% CI)	n	OR (95% CI)
Modeled <i>in utero</i> PFOA	27	1.47 (0.95, 2.27)	20	1.61 (0.96, 2.63)	155	0.94 (0.76, 1.16)	31	1.10 (0.69, 1.74)
Measured serum PFOA	61	1.44 (1.02, 2.03)	39	1.54 (1.00, 2.37)	365	0.98 (0.86, 1.15)	78	0.81 (0.58, 1.15)
Measured serum PFOS	61	0.8 (0.62, 1.08)	39	0.91 (0.63, 1.31)	365	0.99 (0.86, 1.13)	78	0.80 (0.62, 1.02)
Measured serum PFNA	61	1.05 (0.78, 1.41)	39	1.11 (0.77, 1.60)	365	0.99 (0.88, 1.12)	78	0.78 (0.61, 1.01)

Figure 114 - Odds ratios des pathologies thyroïdiennes pour des concentrations en PFAA chez des enfants de 1 à 17 ans, Mid-Ohio Valley, 2005-2006 [196]

Les personnes intoxiquées se sont réunies en actions collectives afin de porter ces atteintes en justice et mettre en cause les fabricants dans la toxicité de l'eau potable en perfluorés. Les procès ont été gagnés, notamment contre le fabricant le plus connu DuPont pour son industrie du Teflon® (poêles antiadhésives) qui a déversé de fortes quantités dans toute la région et était depuis longtemps au courant de la toxicité de ses produits. Il a été poursuivi par l'agence de protection de l'environnement américaine et a dû verser la plus grosse somme jamais vue dans un procès de ce type : 10,25 millions de dollars, car un industriel a l'obligation d'informer dans le mois qui suit la découverte d'un caractère dangereux de ses substances, et celui-ci les a dissimulés plus de vingt ans. Les experts du procès ont conclu sur les effets de ces substances : troubles thyroïdiens, cancers des reins ainsi que des testicules.

Ces affaires ont fait évoluer la législation puisque le PFOA Stewardship Programme (Programme de gestion du PFOA) de l'agence de protection de l'environnement demandait une baisse de la production dès 2010 jusqu'à un arrêt total pour 2015. De plus, en cette année 2015 sont apparus de nouveaux règlements pour que les substances interdites ne récidivent pas dans l'environnement et l'économie.

Il existe également le Réseau Environnement Santé (RES) [197] créé par André Cicolella (toxicologue) auteur de quelques livres sur le sujet, qui agit pour réduire l'exposition aux perturbateurs. C'est par exemple ce réseau qui a alerté en 2009 sur la toxicité du bisphénol A, qui a été entendu par la France et l'a interdit dans les biberons en 2010 (suivie par l'Union européenne) puis dans tous les contenants alimentaires en 2015 (non suivi cette fois-ci, mais le risque est en cours de réévaluation par l'EFSA pour l'année 2022).

## 2. Au niveau International

### *a. Des villes*

Des villes à l'international se mettent même à avoir des objectifs pointus sur leur environnement, on retrouve l'exemple de Stockholm qui a créé le réseau NonHazCity en 2016, reliant 18 partenaires dans plusieurs pays (villes, université, instituts, stations d'épurations, ONG, ...) dont les objectifs sont de monitorer les substances chimiques, de réguler les marchés pour de meilleures alternatives, d'alerter la population sur les risques, ainsi que de coopérer entre pays afin de créer un réseau basée sur la communication de bons procédés. Le regroupement est aidé par le fonds européen de développement régional et travaille sur la communication au public notamment *via* des vidéos interactives (exemple : "Réfléchissez avant d'acheter").

La ville de Madrid, portée par la confédération Ecologistas en Acción, s'est donnée pour objectif en 2017 de devenir une ville avec zéro perturbateurs endocriniens, d'autres grandes villes espagnoles ont également suivi le mouvement après. Ils axent leur politique sur la réduction de l'usage des pesticides, du plastique, ainsi que la mise en avant d'une meilleure alimentation, notamment en proposant du bio dans les cantines et dans les méthodes de cuisine. Ils se focalisent également sur l'information de la population, notamment les professionnels de la santé, et placent des clauses d'écoconditionnalité dans les contrats et échanges publics.

### *b. Les actions politiques et réglementaires*

L'OMS met à cœur dans ses projets d'agir pour un environnement meilleur ainsi qu'une diminution des maladies chroniques. L'ONU avait même spécifié, en 2011, qu'il s'agissait d'un "défi mondial d'ampleur épidémique", et ainsi, 3 ans après, l'OMS demandait pour 2025 une baisse de 25% des mortalités dues aux maladies chroniques, ainsi qu'un arrêt de l'épidémie de diabète et d'obésité. L'ancienne directrice générale de l'OMS s'était exprimée : "L'augmentation des maladies chroniques représente un énorme défi. Pour certains pays, il n'est pas exagéré de décrire la situation comme une catastrophe imminente, catastrophe pour la santé, pour la société et surtout pour les économies nationales". Or, dans la plupart des pays, surtout les pays développés dont l'OMS dénonce une capacité à pouvoir faire plus, il n'y a malheureusement pas forcément eu de suites à ces recommandations [16,198].

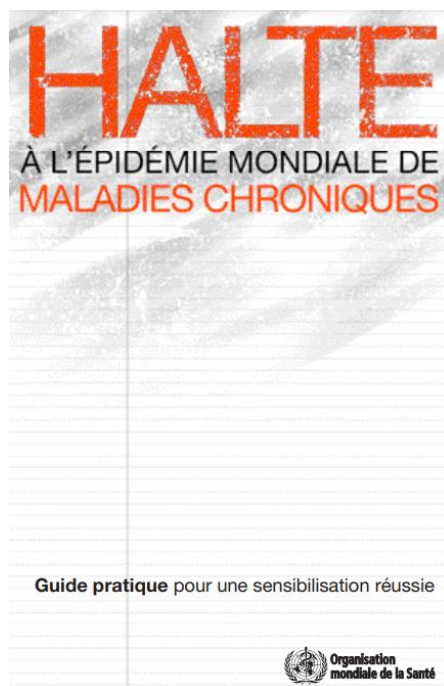


Figure 115 - Campagne de lutte contre les maladies chroniques - Bibliothèque de l'OMS [198]

L'OMS a également émis des recommandations, par exemple sur la nécessité de l'iodation du sel, à la fois le sel à domicile au quotidien mais aussi celui utilisé dans l'agroalimentaire, ainsi que sur la formation des professionnels de santé. Rejoint par l'UNICEF, ainsi que le Iodine Global Network (IGN), ils recommandent aux femmes enceintes et allaitantes une dose de 250 µg par jour en suivant les nombreuses études qui existent [199,200]. Si un complément alimentaire renferme 150 µg, il faut alors s'assurer d'une bonne alimentation à côté, mais cela permet aussi d'éviter un possible surdosage. Ces mêmes sociétés demandent aux nations d'être responsables des quantités d'iodes disponibles pour la population, prônant, comme nous l'avons déjà évoqué, l'avantage sanitaire et économique que cela engendrera, ainsi que l'injustice sociale des états pour la population si rien n'est fait.

Dans certains pays il est même recommandé une dose d'huile concentrée en iode annuellement, ou bien des injections, tous les trois mois, chez la femme souhaitant avoir un enfant, [201] :

Recommendations for iodine supplementation in pregnancy and infancy in areas where <90% of the households are using iodized salt and the median urinary iodine concentration in schoolchildren is <100 µg/L<sup>1</sup>

Women of childbearing age	Single annual oral dose of 400 mg I as iodized oil or Daily oral dose of iodine as potassium iodide to meet the Recommended Nutrient Intake of 150 µg I/d
Pregnant or lactating women	Single annual oral dose of 400 mg I as iodized oil or Daily oral dose of iodine as potassium iodide to meet the new Recommended Nutrient Intake of 250 µg I/d Iodine supplements should not be given to women who already received iodized oil during current pregnancy or up to 3 mo before current pregnancy started

Figure 116 - Recommandation pour la supplémentation en iode durant la grossesse et l'enfance dans les zones où moins de 90% de la population utilise du sel iodé et où la concentration médiane en iode urinaire chez les enfants scolarisés est inférieure à 100 µg/L [201]

L'OMS a créé un Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques (PISSC) qui définit : "substance ou (...) mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous-)populations". C'est ce sur quoi travaille l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) qui se charge de la mise en conformité des procédures d'essai, et concernant précisément le domaine des perturbateurs, elle possède des comités d'expertise sur le système endocrinien, le système reproducteur ainsi que la signalisation thyroïdienne, et a même créé l'Adverse Outcome Pathway Committee qui s'intéresse justement aux conséquences des produits chimiques sur les multiples voies de signalisation. C'est cette conséquence sur les voies de signalisation, sur le long terme, et notamment dans le cadre d'une fenêtre d'exposition qui pose la question du terme de nocivité dans la définition, comment le caractériser lorsqu'utilisée à une période ou à une autre de la vie, une substance peut avoir un effet négatif ou non. Il est donc nécessaire d'avoir une meilleure réglementation des perturbateurs endocriniens au niveau international [24].

En 2013, le Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE) en lien avec l'OMS, produisent un rapport concernant les données sur les perturbateurs endocriniens et ses effets sur l'homme, il précise les nombreuses sources possibles, la croissance des maladies et des troubles, et demande plus de méthodes de tests afin de découvrir d'autres perturbateurs cachés, de recherche sur les effets, notamment cocktail, plus de rapports concernant la chimie, ainsi qu'une collaboration accrue entre scientifique afin de pallier au manque de données [202].

En 2017 l'OMS émet de nouvelles recommandations concernant la santé des enfants : il faut agir à l'échelle planétaire et limiter la menace environnementale qui provient de la pollution [203].

L'ONU décide même d'intégrer la présence d'un environnement écologiquement juste comme un droit humain fondamental depuis 2017 et a indiqué : " Il est temps de renverser le mythe selon lequel les pesticides sont nécessaires pour nourrir le monde et de créer un processus global de transition vers une production agroalimentaire plus sûre et plus saine". De plus, quand bien même il y aurait une légère baisse de rendement, il faut aussi avoir en tête la quantité de gaspillage alimentaire (1/3 de la production mondiale selon le PNUE), qui, au lieu de créer une pollution supplémentaire (pesticides, perte d'eau, CO2), pourrait équilibrer la baisse de rendement si le partage des ressources était mieux géré, ainsi qu'un meilleur état de la santé et de l'environnement actuel [24,204].

### 3. Au niveau national

#### *a. L'action des villes pour promouvoir le "Sans Perturbateurs"*

Afin de limiter la contamination de la population il existe un réseau "villes et territoires sans perturbateurs endocriniens" qui fonctionne comme un label "Sans Perturbateurs" concernant tous les produits du commerce, et surtout l'alimentation, ce qui peut rentrer en compte dans des contrats d'éco-conditionnalité pour des collectivités notamment. Par exemple, à Paris en 2009, la mairie avait déjà exigé à leurs fournisseurs leur refus de biberons composés de BPA dans toutes les crèches. Autre exemple à Limoges qui a décidé de mettre en œuvre le projet "Crèches sans PE" en 2016 qui comprend notamment un axe sur l'alimentation et a donc nécessité la formation de centaines de salariés de la ville. Ou bien encore la maternité du centre hospitalier de Guéret qui a mis en place une

"écomaternité" sous le slogan "La santé de mon bébé prend racine dès la grossesse". Ainsi l'ARS de la Nouvelle-Aquitaine met l'accent sur la prévention dans ce domaine, il faudrait pouvoir agrandir le champ au niveau national [205].

A cette fin, il serait possible d'utiliser des listes de référence telle que la Sin List qui catégorise les CMR ainsi que les perturbateurs, ou bien la liste TEDX élaborée par Théo Colborn (pionnière dans l'historique des perturbateurs) [206].

La France devrait promouvoir les entreprises qui mettent en avant le "Sans Perturbateurs", même si elles recherchent à tout prix des arguments d'ordre économique, en matière de santé, afficher ce genre de slogan est déjà un fort avantage compétitif commercial.

### *b. Substitutions*

La France demande, autant que faire se peut, la transition des substances jugées dangereuses pour la population, vers des composés moins nocifs. Dans certains cas la substitution est difficile, dans d'autres il en a été prouvé la possibilité. C'est d'ailleurs ce qu'elle propose en adoptant en 2016 la loi Detox qui inclue un Plan national de substitution des substances chimiques préoccupantes.

Par exemple, concernant les pesticides, il existe des modes de cultures tout autant effectifs (utilisation de permaculture, phéromones, insectes, *etc.*) et la France, dans son plan Ecophyto (aujourd'hui Ecophyto II+, figure 117), annonce un but de réduction de 50% des phytopharmaceutiques pour 2025, ainsi qu'un arrêt du glyphosate. Il a maintes fois été prouvé que le passage à une agriculture plus durable pouvait ne pas être une atteinte à la productivité [207–210], et ainsi, des chercheurs français ont montré que l'on pouvait avoir un rendement de 90 % (même plus) par rapport aux actuels, notamment en utilisant des systèmes de culture intégrés (végétaux résistants par nature, moins de labour, *etc.*) [211].



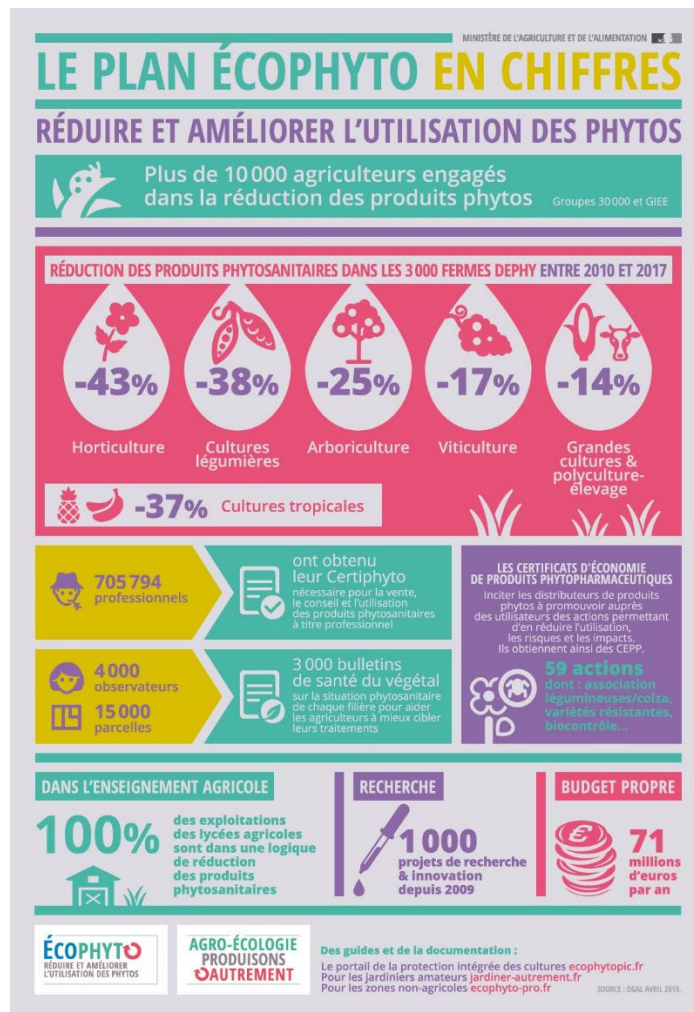


Figure 117 - Le plan Écophyto en chiffres : réduire et améliorer l'utilisation des phytos [212]

Autre exemple, le bisphénol A, dont l'objectif est la substitution pour une substance plus saine, or son utilisation est polyvalente : il est donc nécessaire de le remplacer par plusieurs substances en fonction des domaines, et non vouloir le remplacer par un composant qui aurait exactement les mêmes propriétés. Des pistes sont aujourd'hui explorées, l'ANSES ayant proposés 73 substituants au bisphénol A. Cependant, les industriels ne souhaitant pas perdre leur marché, ont pour beaucoup substituer le bisphénol... par du bisphénol ! Ainsi on retrouve aujourd'hui du bisphénol S, F, P, B, AP, M, ... qui possèderaient selon les récentes études les mêmes caractéristiques perturbatrices du système endocrinien que leur grand frère [213]. Il s'agit d'un exemple de substitution "regrettable" selon l'ANSES qui précise qu'il est nécessaire : " [...] de réaliser des études supplémentaires [...] pour évaluer de façon satisfaisante les effets sur la santé humaine de ces autres bisphénols ou alternatives du BPA. Au regard de leurs analogies structurales avec le BPA et de leur potentiel œstrogénique, la plus grande précaution est requise dans l'utilisation des bisphénols sus-cités. Des innovations, en termes d'alternatives, sont attendues mais l'innocuité de ces alternatives devra être évaluée avant toute utilisation." [214,215]

Il faut voir par-là que la substitution ne freine pas l'innovation, en effet, l'interdiction du plomb dans l'essence dans les années 2000 n'a pas arrêté l'utilisation de la voiture, aussi bien que la suppression du bisphénol A dans les biberons n'a pas créé de famine chez les nourrissons.

### c. *Changement d'approche des pathologies*

Un changement de paradigme dans la prise en charge des maladies doit être adopté, notamment dans le cas du cancer : les académies (médecine, science) sont au courant des effets des perturbateurs et de la grande liste des cancérogènes possibles, il leur faudrait simplement changer de stratégie, en y mettant la prévention au centre. C'est d'ailleurs ce que demande certaines communautés scientifiques, notamment en ayant publié un livre blanc lors de la conférence de toxicologie PPTOX en 2012 dont le sujet était : Maladies liées aux stress environnementaux au cours du développement : preuves et mécanismes. Ils concluent en interpellant le gouvernement : "Nous savons maintenant que le risque de maladie peut être induit très tôt dans le cours de la vie et qu'il est modifiable par les nutriments et les expositions chimiques environnementales (en sus des médicaments, des infections et d'autres types de stress). Une nouvelle approche de la prévention des maladies est nécessaire, avec un nouvel accent sur le développement précoce". Ils en profitent pour rappeler à la fois l'effet des substances environnementales ainsi que la nutrition sur les régulations de l'organisme, modifiant l'épigénétique ainsi que l'expression des gènes à long terme, aboutissant à un risque de maladies augmenté [216] :

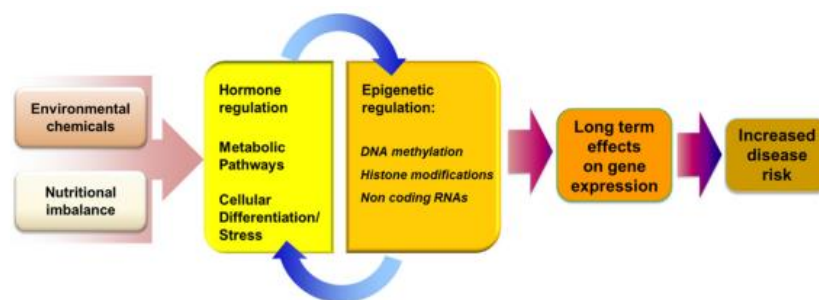


Figure 118 - Mécanismes communs des troubles nutritionnels et des substances chimiques de l'environnement [216]

Par ailleurs, le Plan Cancer 2014-2019 ne contenait que très peu d'éléments sur le côté environnemental de la maladie, un seul thème précise "Prévenir les cancers liés au travail et à l'environnement" et il n'y est quasiment jamais cité le terme de perturbateurs endocriniens. Comparé aux plans sur les perturbateurs, le plan cancer dispose d'un budget beaucoup plus conséquent, il faut qu'il puisse correctement cibler le problème environnemental dans la survenue des cancers.

Ce changement d'approche des pathologies et de la prévention doit mettre au centre les principes de la DOHaD que nous avons vu précédemment, et qui a été politiquement résumé tel quel dans la revue Médecine/Sciences : "La DOHaD nous oblige, en fait, à penser comment être actif dans des politiques publiques. Une société n'est pas seulement une collection d'individus. Dans le sillage de la génétique, et donc de la particularité de chaque individu, il est apparu un risque de laisser l'individu seul responsable de ses décisions et seul face aux conséquences de variations génétiques innées. La prise en compte globale des questions de santé replace l'action collective et la solidarité au cœur d'une

politique qui pourrait se déplacer du « tout curatif » vers une meilleure considération pour la prévention. Il faut mieux se nourrir et essayer de polluer moins, pour soi, comme pour son environnement, et pour la société. Les comportements individuels doivent aujourd'hui être resitués dans l'action collective" [217]. Les changements en matière de santé publique et leurs effets sont représentés dans la figure 119 :

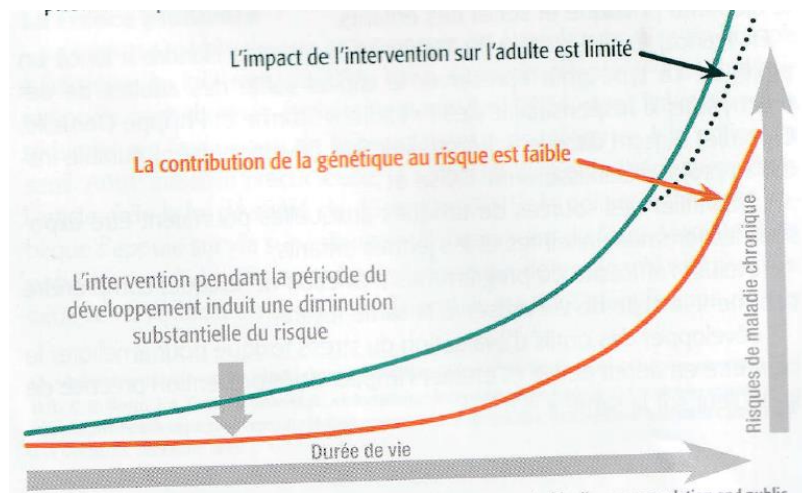


Figure 119 - Le changement de paradigme de la santé publique : priorité à la protection de la période sensible de la grossesse et de la petite enfance [17] selon [218]

#### d. Accentuer la recherche

Même si de nombreuses études sont dorénavant présentes, il faut acquérir de nouvelles connaissances sur le sujet, et constamment les actualiser, les scientifiques font appel à la création d'un "Giec de la santé environnementale" qui permettrait une recherche globale internationale sur le sujet comme il en est question aujourd'hui avec le climat. Par exemple, concernant le cancer du sein, si l'on regroupe les trois pays aux plus forts taux (Belgique, Danemark et Pays-Bas) avec la France, il serait totalement possible de mettre en place une étude de confrontation avec le Bhoutan, qui, comme nous l'avons vu, est le pays avec la plus faible incidence.

A titre d'exemple, il faudrait, par rapport à l'échelle de la population avec les USA, décupler par 10 les financements adonnés à la santé environnementale pour s'équilibrer avec eux.

#### e. Accentuer la veille sanitaire

Quelques enquêtes (Esteban, Elfe, Pelagie) étudient la contamination de la population en substances, cependant il faudrait carrément mettre en place un institut de veille environnementale : il permettrait d'avoir des informations sur la contamination et de constituer notre exposome en fonction de plusieurs catégories de population (âge, lieu, métier, sexe, ...).

#### *f. Redonner un coup de fouet à la prévention*

Concernant les maladies infectieuses, la prévention et l'information font partie intégrante de ce pays, cependant il n'en est pas autant pour les maladies non infectieuses : il faudrait redonner du sens et des moyens à la santé qui passe par la scolarité, c'est un des meilleurs moyens de toucher la plus grande partie de la population et de promouvoir une éducation à la santé environnementale. La France y travaille notamment dans le cadre du carnet de santé où, comme nous l'avons vu, des informations concernant les substances ont été introduites afin de sensibiliser les parents, cependant il faudrait mettre en œuvre d'autres mesures.

#### *g. Réformer les enseignements*

Certes, les professionnels de santé se doivent d'être plus sensibilisés à ce sujet, surtout depuis l'instauration d'information dans les carnets de santé, cependant, il s'agirait de mieux former l'ensemble de la population. En effet, il faut toucher la globalité des métiers qui touchent à l'environnement : les cuisiniers, les architectes, les métiers de l'urbanisme, les jardiniers, les ingénieurs... En résumé, tout le monde ! Car nous avons tous un impact plus ou moins grand dans ce domaine-là, et il est important d'offrir à chaque citoyen la chance de pouvoir être acteur de sa santé, l'empowerment en est l'un des moyens.

Par exemple, il est important d'accentuer les entreprises sur la proposition de meilleurs produits, plutôt bio, pour tout le monde, mais il faudra aussi sensibiliser le citoyen à l'importance de bien choisir ses produits, et à l'importance de cuisiner soit même à partir de matières premières. Il est important pour les pathologies de rendre, dans l'environnement, la pratique sportive plus accessible, mais il faudra aussi sensibiliser le citoyen sur l'intérêt que cela a de faire du sport.

#### *h. Promouvoir les 1 000 jours pour la santé*

Suivant les concepts de la DOHaD, il a été prouvé que les 1 000 premiers jours, c'est-à-dire de la conception aux deux ans de l'enfant, sont une fenêtre extrêmement sensible concernant le devenir de la santé future (figure 120). Ce concept avait déjà été repris par l'ONU en 2010, et est repris avec pleins d'informations sur un site internet dédié [219]. Il faut donc sensibiliser le public, surtout jeunes parents, à l'impact de cette période pour leur enfant. Par exemple, au CHRU de Lille (Maternité Jeanne de Flandre), le projet "préserver le capital santé des adultes de demain" a été ouvert, par les Pr Storme et Deruelle. Il a pour but :

- ✚ "Identifier des sources de toxiques auxquelles pourraient être exposées les femmes enceintes et les jeunes enfants,
- ✚ Évaluer l'efficacité de programmes d'éviction de toxique, comprendre comment le style de vie préserve la santé future
- ✚ Développer des outils d'évaluation du stress toxique pour améliorer le bien-être en début de vie et étudier l'impact de la prévention précoce de la douleur sur la santé."

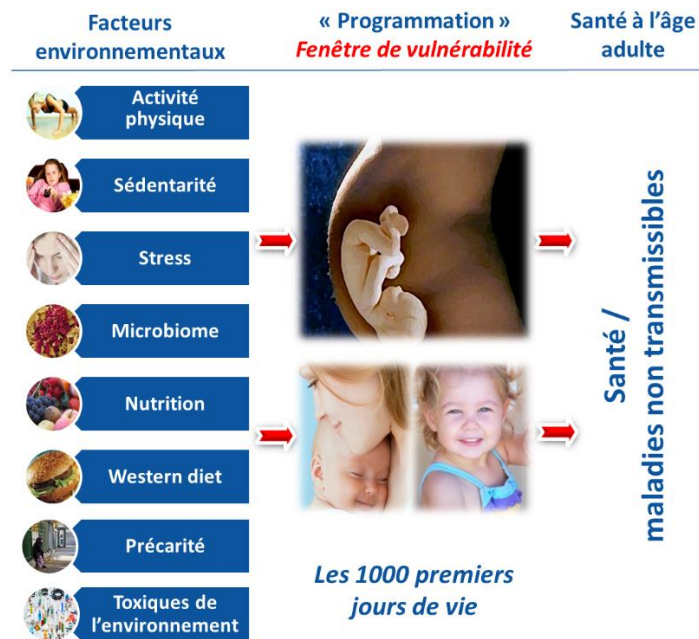


Figure 120 - Le concept de programmation précoce selon la DOHaD [219]

Ce genre d'initiatives dans les maternités devrait être porté à l'ensemble de la France, afin de sensibiliser le plus de monde.

## V. Au niveau du citoyen Français

Selon un sondage réalisé par Harris interactive, il s'avèrerait que les trois quarts des Français seraient favorables à la suppression des perturbateurs endocriniens avérés [220]. Nous allons voir ici l'importance de nos choix sur notre santé quant à nos modes de consommations en tant que citoyen.

Le Pr Bourguignon émet un parallèle entre les perturbateurs et des cambrioleurs, en effet il importe peu de connaître au citoyen l'identité de ses cambrioleurs (surtout s'ils sont en grand nombre), il souhaite simplement savoir où, quand et comment ils désirent agir. A l'inverse, les autorités, elles, ne peuvent pas agir tant qu'elles n'ont pas d'abord identifiés les cambrioleurs, il en est de même pour les perturbateurs endocriniens [1].

### 1. S'informer

#### a. Où trouver les informations

C'est exactement ce que souhaite mettre en œuvre la Stratégie Nationale SNPE, pouvoir fournir au plus grand nombre les informations qui permettront de mieux orienter les choix de chacun. Pour ce faire, il est possible d'utiliser divers moyens :

-  Demander aux professionnels de santé (à compter qu'ils y soient sensibilisés)

- ✚ Lire les documents de références (enquêtes EAT, rapports de l'OMS)
- ✚ Se documenter via des ouvrages (*Cf. Bibliographie* : parmi ceux étudiés pour ce manuscrit l'ouvrage du Dr Odile Bagot, gynécologue, est écrit avec beaucoup de légèreté et d'humour qui en fait un bon accès au grand public)
- ✚ Sites de référencement : ChemSec avec sa SIN List (Substitute It Now) [221] et le TEDX de Theo Colborn [206]
- ✚ Se renseigner auprès d'ONG qui organisent des ateliers (générations futures, WECF, ...): le RES prévoit même des kits pédagogiques pour les personnes souhaiter réaliser des animations
- ✚ Sur les sites du ministère, de la transition écologique ou encore de santé publique France, cependant cela peut être moins orienté pour le grand public

### *b. Se fier aux étiquettes ?*

Faire la démarche de se renseigner, c'est bien, cependant cela n'est pas juste socialement concernant l'ensemble de la population : premièrement au niveau du temps (par exemple une jeune maman n'aura pas forcément la possibilité d'y consacrer énormément de temps), deuxièmement au niveau de la compréhension, nous ne sommes pas tous égaux (ceux qui ne sont pas socialement favorisés, ceux qui ne parlent pas anglais, ceux qui n'ont pas de bases scientifiques, auront plus de mal à accéder à l'information).

De plus, il est parfois, même pour le consommateur averti, compliqué de déchiffrer ce qu'il y a marqué sur certains produits dans la liste d'ingrédients. D'autant plus qu'à moins de 1% de concentration ceux-ci peuvent être cités dans le désordre, cela peut donc vite être compliqué à saisir. Selon le règlement INCO (information du consommateur) et la DGCCRF, les nano ingrédients ont l'obligation d'être notifiés et sont désignés comme "matériau produit intentionnellement présentant une ou plusieurs dimensions de l'ordre de 100 nm ou moins, ou composé de parties fonctionnelles distinctes, soit internes, soit à la surface, dont beaucoup ont une ou plusieurs dimensions de l'ordre de 100 nm ou moins, y compris des structures, des agglomérats ou des agrégats qui peuvent avoir une taille supérieure à 100 nm mais qui conservent des propriétés typiques de la nano échelle". D'après l'ANSES, ils sont dix mille fois plus petits qu'un cheveu humain, ce sont des matériaux utilisés par les industriels soit dans les aliments soit dans les contenants, ou bien dans les méthodes de production, ils sont donc ultra transformés et ne sont pas forcément positifs pour notre santé (exemple du silicium, dioxyde de titane, oxyde de zinc, hydroxydes de fer ...) et bien souvent pas absolument nécessaires au produit fini qui peut se fabriquer avec une autre méthode substitutive (colorants, épaississants, etc.). L'association "Agir pour l'environnement" en France lutte pour rechercher dans les denrées alimentaires la présence ou non de nanoparticules, et écrit si besoin aux industriels pour leur en demander la substitution [222].

A cela s'ajoute la notion de compétitivité de l'industriel qui souhaite forcément avoir une étiquette attirante pour le consommateur et non dissuasive.

La solution la plus simple serait d'opter pour un étiquetage facilement compréhensible, un simple logo par exemple "Ce produit contient des perturbateurs endocriniens", cela était le projet de l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé) mais il n'a jamais été abouti.



Le Nutri-Score est parfois présents sur les produits, mais pas sur tous car il dépend de la bonne volonté de l'industriel, de plus, la qualité du nutri-score est purement basée sur le nutritionnel, et non la composante en perturbateurs endocriniens [223].

Ce qui est aujourd'hui disponible au consommateur est l'aide à la lecture des étiquettes via le scan de celle-ci par diverses applications. Ce n'est pas encore totalement au point, cependant cela peut être une première aide qui permet de dégrossir le choix des produits les plus malsains. Il existe par exemple Open Food Facts®, Yuka® ou encore MyLabel® qui permettent au consommateur de mieux décrypter les produits en rayon.

### *c. Se fier à des labels ?*

Le label Bio est pour l'instant celui qui permet d'éliminer la plus grande partie des produits nocifs en n'en autorisant qu'une toute petite partie. Il assure que la denrée est composée de minimum 95% d'ingrédients suivants le mode de fabrication biologique, des contrôles réguliers, pas d'organismes génétiquement modifiés, pas d'irradiation, ainsi qu'un meilleur bien-être animal qui engendrera moins de stress sur l'organisme de celui-ci ainsi qu'une meilleure qualité nutritive des aliments (les œufs de poules seront forcément plein air par exemple et non produits en batterie). Les producteurs doivent suivre à la lettre des cahiers des charges beaucoup plus pointus (exemple les parcelles doivent être reconverties pendant une certaine période sans produits de synthèse afin d'obtenir le label bio sur le produit).

Même s'il existe des perturbateurs endocriniens d'origine naturelle, tel que le soja ou des champignons proliférant sur les denrées, il va de soi que de s'orienter vers le label Agriculture Biologique permet de collaborer à des produits de meilleure qualité pour la santé, ainsi que pour l'environnement.

Il existe également le label Bleu-Blanc-Cœur qui assure une meilleure qualité nutritive du produit ainsi qu'un meilleur respect environnemental et animal. Par exemple, les animaux sont nourris sans additif provenant de la chimie, avec des graines de lin, et autres végétaux riches en minéraux, vitamines, antioxydants : ce qui rend les produits finis notamment plus riches en oméga 3, anti-inflammatoire, dont nous sommes en total déséquilibre au vu de notre alimentation moderne et en vitamines et oligo-éléments dont nous sommes bien souvent carencés [224].



Figure 121 - Logo label Bleu-Blanc-Cœur [224]

L'association [mescoursespourlaplanete.com](http://mescoursespourlaplanete.com) travaille sur cette question des labels, et a mis en ligne sur son site un document décryptant les différents labels disponibles dans l'alimentation mais également ailleurs. Leur site internet recense plusieurs guides afin de mieux consommer, ainsi que l'explication des labels et les conditions nécessaires à leur accréditation [225]. Il y est même recensé les aliments concernés par certains labels :









<b>ALIMENTATION</b>		FRUITS ET LÉGUMES	VIANDE	POISSONS ET FRUITS DE MER	CÉRÉALES, BISCUITS	THÉ, CAFÉ, JUS DE FRUITS
 <b>AB Agriculture Biologique</b>		●	●	●	●	●
 <b>Label Européen Agriculture Biologique</b>		●	●	●	●	●
 Rainforest Alliance						●
 Nature et Progrès		●	●		●	●
 Demeter		●	●	●	●	●
 MSC Marine Stewardship Council				●		
 Max Havelaar		●			●	●
 SR et Bio Equitable		●			●	●

Figure 122 - Mini-guide des labels publics dans l'alimentation [225]

## 2. Se protéger

### a. Alimentaire

Comme nous l'avons vu précédemment, le premier élément important afin de réduire son exposition aux perturbateurs est de consommer des aliments issus de l'agriculture biologique. Ainsi, on "limite" la contamination aux additifs, antibiotiques, OGM ou encore pesticides. Il faut bien avoir en tête que consommer "bio" ne se borne pas uniquement aux fruits et légumes, il faut également regarder les viandes, les poissons, les œufs, le lait, les produits transformés (biscuits, *etc.*). On parle ici de limiter car comme nous l'avons vu, des substances sont tout de même autorisées dans le milieu du bio, ainsi que les producteurs ne sont jamais à l'abri d'une contamination externe (d'un champ à l'autre par exemple) par un produit issu de méthodes "conventionnelles", cependant on réduit quand même de beaucoup les risques d'exposition de notre organisme sur le long terme. C'est ce que confirment plusieurs études chez l'adulte et chez l'enfant : la consommation de produits d'origine biologique entraînent une moindre quantité de métabolites dérivés de pesticides qu'avec des aliments standards [226,227].

De plus, les études EAT rappellent que la contamination est le résultat de la pollution de l'aliment mais également de la fréquence de sa consommation, ainsi il est primordial de varier le choix de ses aliments et d'avoir une alimentation équilibrée sur la qualité ainsi que sur la quantité des produits que nous consommons.

Normalement, il n'y a aucune justification aux prix plus chers des rayons biologique, c'est encore souvent un argument que l'on entend couramment, cependant s'il se peut que le commerçant



hausse les prix de ces produits-là par une marge plus importante, la production elle, ne coûte pas forcément plus cher. C'est ce que dénonce un rapport chiffrant les coûts de l'agriculture biologique par rapport au conventionnel, notamment en essayant de chiffrer les externalités associées : coût des substances chimiques, coût sur la pollution environnante des terres, la pollution de l'eau, coût de l'exposition chronique à ces produits (biodiversité, santé) ainsi que création d'emploi. Qui plus est, le rapport précise le rôle fédérateur de l'agriculture biologique qui génère davantage de participation locale, de circuit court, et a un impact social et intergénérationnel positif [228]. Il faut bien avoir en tête que le coût de ces dépollutions lié aux industriels n'est pas réglé par les industries, contrairement au domaine biologique où le protagoniste doit s'acquitter des charges que cela génère, dans le cadre de l'industrie "classique" c'est le contribuable qui paye, donc nous.

Ainsi, si l'on était capable de calculer tout l'argent que l'on dépense en cascade en raison de l'utilisation de substances chimiques, il serait certainement possible de réaliser de fortes économies (fonds de la santé, de la dépollution, etc.) et ainsi pouvoir acheter des ressources estampillées bio à des prix encore plus justes.

Concernant les denrées alimentaires, afin de se débarrasser au maximum des substances, il faut en priorité :

- ✚ Laver les fruits et légumes et les éplucher s'ils ne sont pas d'origine biologique
- ✚ Opter pour des viandes, poissons, produits laitiers faibles en graisses (naturelles) car la plupart des toxiques se logent dans le gras (2 poissons gras et 1 maigre par semaine sont recommandés)
- ✚ Enlever la peau des poissons où les substances se logent également
- ✚ Réduire la quantité d'aliment au contact d'emballages plastiques
- ✚ Préparer au maximum soi-même, à partir de produits bruts bio, éviter les produits "tout-prêt" ultra-industrialisés
- ✚ Éviter les viandes ou charcuteries à base de nitrites, reconnus cancérigènes pour l'organisme, et éviter quoi qu'il arrive au maximum les additifs

Concernant l'iode, il faut bien avoir en tête que si l'eau de mer est la ressource qui en contient le plus, le sel de mer, lui, n'en contient pas ! En effet, c'est un amalgame que l'on fait souvent, cependant l'iode est extrêmement volatil, et lors de la récupération du sel de mer par évaporation, celui-ci disparaît totalement. C'est pourquoi il est important de se procurer du sel de table enrichi en iode, et veiller à ce que l'industrie alimentaire l'utilise également. Il faut donc le rajouter en priorité aux plats en fin de cuisson sinon on risque l'évaporation.

Les recommandations de l'OMS sont de l'ordre de 90-100 µg/j (120 chez les enfants à 150 chez les adolescents) pour l'iode et 55-75 µg/j pour le sélénium. Ces éléments essentiels se retrouvent notamment en bonne quantité dans les produits issus de la mer (poissons, coquillages), avec également le bonus d'avoir un bon taux de protéines ainsi que la présence d'oméga 3 à visée anti-inflammatoire et protectrice de la neurotoxicité. En dépit du fait que les produits de la mer peuvent contenir des toxiques tel que le mercure, les PCB, les dioxines ou encore le tributylétain, la plupart des études rejoignent le fait que le bénéfice reste élevé de consommer ces produits, notamment en essayant de limiter les poissons les plus gras (une à deux fois par semaine), en consommant des petits poissons, et en enlevant la peau de ceux-ci. En effet, le mercure peut avoir un impact en interférant sur l'iode ainsi que sur le sélénium, cependant, le sélénium est l'élément qui détoxique le mercure en

se complexant avec lui, ainsi les produits de la mer apportent le composant contaminant ainsi que son élément qui aide à l'éliminer. Il en va de même pour la culture du riz, s'il est cultivé sur un sol pauvre en sélénium, il captera plus de mercure, ainsi il peut être judicieux d'enrichir les sols de culture en sélénium [24].

Concernant le cas particulier des œufs de poule, il faut savoir qu'une numérotation existe, allant de 0 à 3 :

- ✚ 0 : Œuf "bio", élevé en plein air
- ✚ 1 : Œuf plein air
- ✚ 2 : Œuf "au sol", dont la poule a été en hangar
- ✚ 3 : Œuf de "batterie", dont la poule a été élevée en cage

Il est donc préférable de sélectionner les œufs 0 ou 1, et si possible avec le label bleu-blanc-cœur qui assure une bonne quantité d'oméga 3.

### *b. Contenants*

La substance qui fut le plus controversé dans ce domaine-là est le bisphénol A que la France a décidé de retirer, cependant nous pouvons toujours y être contaminés : premièrement, il se peut que des produits d'origine étrangère provienne d'un lieu où on l'y autorise toujours, deuxièmement, il se peut qu'il nous reste encore dans nos placards des conserves ou autre éléments en contenant toujours, troisièmement, le bisphénol A comme nous l'avons vu a été remplacé par d'autres bisphénols, tout aussi potentiellement dangereux. Ainsi, concernant le bisphénol mais également d'autres substances, il convient de faire attention à certaines choses :

- ✚ Réduire les aliments qui sont couramment emballés plus que nécessaire (les plats transformés en particulier) : polystyrène, plastiques, films, *etc.*
- ✚ Privilégier l'acier inoxydable, le verre ou encore la céramique pour réserver les aliments mais également pour les faire chauffer : toujours transvaser dans un plat inerte avant de passer des plats au micro-onde
- ✚ Limiter les boîtes de conserves
- ✚ Éviter les boissons non alcoolisées en canettes (soda) source de contamination au BPA
- ✚ Éviter la cuisson dans des appareils à base de polycarbonates tels que certains robots de cuisine, des cuits-vapeurs, ...
- ✚ Jeter les ustensiles endommagés lorsqu'ils sont usés ou rayés (exemple des poêles en revêtement perfluoré)
- ✚ Préférer les poêles en acier inoxydable ou composant brut plutôt que les "non-adhésives"
- ✚ Ne pas boire de boissons chaudes (tasses, cafés) dans des contenants à base de revêtement en plastique

Concernant les plastiques (figure 123), il existe des logos de reconnaissance allant de 1 à 7 :

- ✚ 01 PET (Polytéréphtalate d'éthylène) : bouteilles (gazeux, jus de fruit, huiles), emballages, barquettes alimentaire, ... → Plastique potentiellement perturbateur d'après les études

- ✚ 02 PEHD (Polyéthylène haute densité) : bouteilles opaques (lait, jus de fruits), bouchons, ...  
→ Plastique sûr d'après les études
- ✚ 03 PVC (Polychlorure de Vinyle) : retrouvé faiblement dans l'alimentaire (emballage de fromage ou viande) → Plastique potentiellement perturbateur d'après les études
- ✚ 04 PEBD (Polyéthylène basse densité) : sacs (congélation, poches), films, barquettes, ... → Plastique sûr d'après les études
- ✚ 05 PP (PolyPropylène) : tasses, gourdes (sportifs), yaourt, planches à découper → Plastique sûr d'après les études
- ✚ 06 PS (PolyStyrène) : barquettes, gobelets, couverts, yaourt, ... → Plastique potentiellement perturbateur d'après les études
- ✚ 07 Autres : tous les autres plastiques, y compris les polycarbonates qui est une polymérisation du bisphénol A (biberons, boîte de conserve, eau, barquette micro-ondable, autocuiseur, bacs de réfrigérateur, pichet) → Plastique potentiellement perturbateur d'après les études

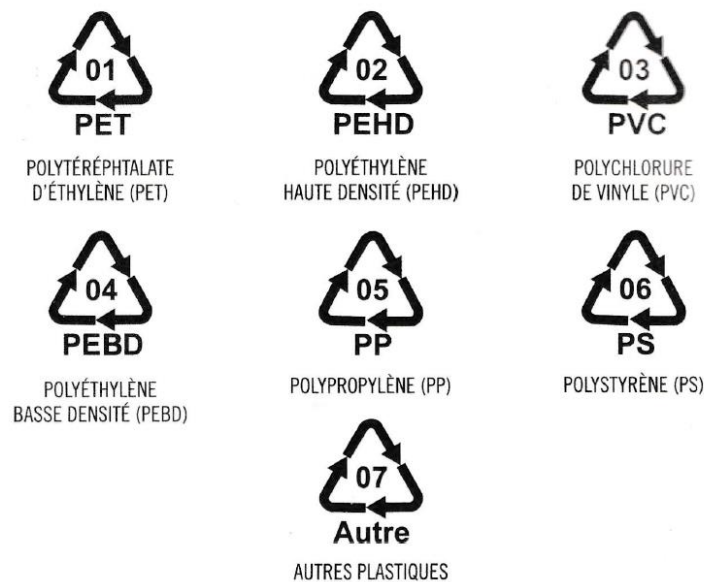


Figure 123 - Pictogrammes emballages plastiques [68]

Dans tous les cas, même si certains plastiques ont été noté "sûrs", il ne faut pas tenter de chauffer les aliments à l'intérieur.

### c. Eau

Globalement, dans les pays développés, il est préférable de boire l'eau du robinet plutôt que celle en bouteille qui peut contenir des perturbateurs tels que le bisphénol, ou bien des phtalates [229]. De plus, si la bouteille est en PET, il peut y avoir migration d'une substance toxique, surtout si les bouteilles sont stockées au chaud : l'antimoine. Par exemple dans cette étude on remarque une augmentation de la quantité de BPA dans l'eau de bouteille en polycarbonate stockée à l'extérieur :

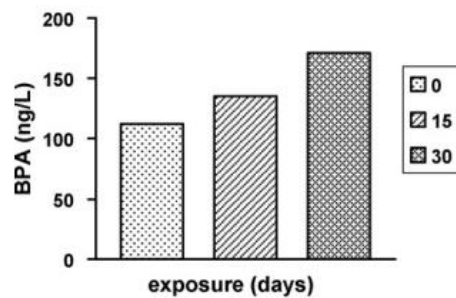


Figure 124 - Concentrations en BPA de l'eau provenant de bouteilles en polycarbonate après exposition extérieure [229]

L'eau du robinet est donc mieux recommandée, à condition de s'intéresser à sa composition auprès de la collectivité locale, de la mairie ou bien du ministère de la santé. Le problème le plus courant retrouvé dans l'eau du robinet est la présence de perchlorate, de nitrate ou de pesticides. Le perchlorate peut provenir de la nappe d'eau, ou du processus de désinfection par le chlore, et aucune valeur seuil n'a été définie en Europe. Concernant les nitrates, des rapports montrent une concentration souvent supérieure à 20 mg/L voire même dépassant le maximum de 50 mg/L. Ces composés sont liés à une gêne de la thyroïde par inhibition de l'absorption de l'iode par la glande. L'eau du robinet peut également être composée de micropolluants organiques tels que des facteurs oestrogéniques.

Ainsi, chez les particuliers même, on retrouve de plus en plus des systèmes de filtration propres : filtration sur sable, ultrafiltration, poudre de charbon actif, résine échangeuse d'ion, stérilisation *via* ultraviolets ou encore ozonisation. Le plus courant se trouve être l'utilisation du charbon, à fixer directement au robinet ou bien sur une carafe, il permet de filtrer chlore, plomb, cuivre et une partie des facteurs oestrogéniques, il laisse cependant passer nitrates et perchlorates. L'osmose inverse quant à elle, élimine ces deux derniers, cependant le système n'est pas écologique : l'énergie est gaspillée, ainsi que l'eau (une quantité 5 à 10 fois supérieure que l'eau filtrée est perdue). Il existe également la stérilisation UV, cependant le but est l'élimination des bactéries et on se trouve peu concerné, ainsi que la distillation, qui est cependant également très énergivore et nécessite des entretiens quotidiens.

Etant donné l'impact écologique et économique que ces méthodes demandent, une solution simple est de récolter l'eau du robinet la veille, et laisser le chlore s'évaporer : il ne restera que les nitrates qui pourront potentiellement poser problème. Chez nos voisins Suisse, une taxe sur les micropolluants (environ 8 € par personne) a été instaurée afin d'éliminer pesticides, cosmétiques, hormones et autres produits pharmaceutiques, ainsi cela englobe les frais de traitement additionnels des eaux. [24]

#### d. Grossesse et allaitement

Chez la femme enceinte, il faut bien évidemment maîtriser toutes les mesures vues précédemment, mais en accentuer également certaines : il est recommandé de ne pas manger des gros poissons (thon, saumon) plus d'une fois par semaine, en choisissant des poissons plutôt plats comme la sole ou bien la plie, ainsi que de se compléter en vitamines et minéraux dont la

composition en iode est d'au moins 150 µg, tout en continuant d'utiliser du sel iodé. De plus, si l'on ne doit choisir qu'une seule période de sa vie pour se nourrir de produits issus de l'agriculture biologique, ce doit être au moment de la grossesse, afin d'offrir toutes les chances de santé futures possible à l'enfant.

Lorsque cela est possible, il faut privilégier l'allaitement au lait maternisé : la composition est plus adaptée aux besoins du bébé (croissance et immunité), cela favorise la dimension relationnelle, la transmission de substances à l'enfant est largement moindre, et on l'associe à une diminution du risque d'apparition de cancer du sein et de l'ovaire pour la mère. De plus, dans les pays en voie de développement, cela minimise le risque infectieux plutôt que de réaliser des préparations à base d'eau et de poudre. Une étude conclue sur la composition en phtalates des laits : certes le lait maternel en contient, mais il en contient moins que dans les laits maternisés [230]. De plus, la composition en iode du lait maternel est supérieure, à condition que la mère ne soit pas en carence, d'où l'intérêt de la supplémentation en iode, et permet donc une bonne production des hormones thyroïdiennes chez l'enfant. Ainsi, chez la femme désireuse d'avoir un enfant, il est primordial de se supplémenter en vitamines, surtout en acide folique, ainsi qu'en iode, avant, pendant et après la grossesse.

Il est également à rappeler ici la notion de fenêtre d'exposition, bien que le lait maternel tout comme le lait maternisé peuvent être vecteurs de substances, celles-ci auront moins d'impact sur la santé future de l'enfant que lors de la grossesse. Par exemple une étude a été menée sur l'impact du mercure lors de la grossesse, et lors de l'allaitement, il s'avère qu'avant la naissance il est retrouvé en plus grande quantité et possède un impact plus négatif [231].

Malgré toutes ces recommandations, il ne faut pas non plus stigmatiser le choix de l'alimentation *via* le lait maternisé, et ainsi adapter au mieux cette option en évitant, comme nous l'avons déjà vu, l'utilisation de lait à base de soja, ainsi que privilégier des ustensiles en verre (biberons). Il faut donc, envers la population, mais en particulier avec la catégorie des femmes enceintes ou jeunes parents, mettre en place l'éducation à la santé afin qu'elles prennent des mesures de protection vis-à-vis des perturbateurs. L'ANSES rappelle : "seuls le lait maternel ou les préparations infantiles permettent de couvrir les besoins du nourrisson. Le lait courant, quelle que soit l'espèce animale productrice, n'est pas adapté aux besoins nutritionnels des enfants de moins d'un an." [54]

Concernant l'alimentation du nourrisson, voici ce que l'ANSES recommande à la suite de son étude EAT infantile :



Figure 125 - EAT infantile : ce qu'il faut retenir [54]

### e. Détoxifier son corps

Il est possible, grâce à ces quelques notions que nous abordons ici, de réduire au maximum notre exposition aux substances chimiques, ce qui est déjà un fort point positif pour notre santé, cependant, comme nous l'avons vu, nous y sommes forcément confrontés que nous le voulions ou pas. Ainsi, un des moyens pour que cela impacte le moins possible notre santé est d'avoir un organisme qui puisse être capable d'éliminer facilement ces toxiques et ainsi ne pas les retenir dans notre corps.

Des substances dites hydrophiles (phtalates, BPA, parabènes, ...) vont être éliminées préférentiellement *via* les urines dans des temps relativement courts. Les substances lipophiles (PCB, dioxines, PFC, métaux, ...) se stockent dans nos graisses et vont être éliminées sur du très long terme. Ainsi, si on ne les stocke plus rapidement qu'on ne les élimine, on risque le phénomène de bioaccumulation. En plus de limiter leurs apports, il faut donc soutenir le corps à éliminer ces perturbateurs, en donnant de l'aide à nos émonctoires.

Les émonctoires sont des sortes de "poubelles" de tri pour nos déchets, il s'agit du derme (transpiration), des poumons (expiration), du foie (filtrage et détoxification), du système digestif ainsi que des reins (filtrage et urine).

Le foie est un organe rempli d'enzymes ayant le rôle de détoxifier les molécules, et de les éliminer, notamment par la création de la bile qui sera ensuite éliminée dans les selles. Les excès en tout genre (sucre, graisses, alcool, médicaments, ...) peuvent venir "engorger" le foie et ainsi fatiguer sa fonction d'émonctoire. Afin de l'aider, il faut bien évidemment avoir un régime alimentaire équilibré (ce qui aidera l'ensemble des émonctoires), faire des cures de vitamines lorsque celles-ci sont manquantes, et possiblement utiliser l'arsenal disponible de soutien du foie au niveau phytothérapeutique, en aromathérapie ou encore en gemmothérapie disponible (chardon-marie, artichaut, desmodium, ...).

Le rein est là pour filtrer le sang et ainsi éliminer l'urine, il participe également à l'équilibre acido-basique, à la composition en minéraux de l'organisme, ainsi qu'à la pression artérielle. Ainsi, pour aider le rein dans sa fonction, il faut veiller à avoir un bon apport hydrique, et il est également possible d'utiliser des plantes ou huiles essentielles (piloselle, reine des près, ...). Au niveau des électrolytes il faut limiter son apport en sel (2 à 6g/j, la moitié de la consommation moyenne actuelle) et augmenter l'apport de potassium et de magnésium. Il faut également faire attention à l'équilibre acido-basique (fruits et légumes, excès d'aliments ultra-transformés, sucre, viande, pH de l'eau, ...) et savoir maîtriser au mieux notre stress.

La peau est là pour nous aider à éliminer les déchets via la transpiration ou le sébum, il faut donc être attentif à avoir une activité sportive régulière. Il est également possible de réaliser des séances de sauna, hammam ou bains hyperthermiques dans le but d'aider le corps à transpirer.

Enfin, l'intestin peut parfois être chamboulé par de possibles agressions (infections bactériennes, virales, alimentation déséquilibrée), et ainsi se fragiliser au niveau du microbiote ou des cellules. Afin de l'aider, il est possible de faire des cures d'assainissement à base d'huiles essentielles notamment (antibiotique, antivirale, antifongique), des cures de probiotiques afin de reconstruire sa flore, ou bien d'aider l'intestin à régénérer son épithélium (renouvellement environ tous les cinq jours des cellules) par exemple avec l'utilisation de la glutamine (régénération de la barrière intestinale via les jonctions serrées).

Quoi qu'il en soit, il faut garder à l'esprit qu'une alimentation équilibrée, ainsi que la pratique d'une activité sportive, auront un impact bénéfique à la fois sur l'organisme directement, sur le côté psychologique, et seront un soutien primordial à tous les émonctoires dans leur rôle de détoxification.

#### *f. Autres*

Lorsque l'on jardine chez soi, il est préférable d'être également attentif sur le label biologique, on essaie au maximum de choisir des plants qui proviennent de cet écolabel et on limite au maximum l'utilisation de substances, d'autant plus que depuis 2017 les pesticides ne sont plus en ventes libre au sein des jardinerie.

### 3. Agir

Une fois que le citoyen, c'est-à-dire nous, sommes en possession de toutes les informations afin de nous protéger, s'il nous en vient l'envie, il reste des moyens d'actions à mettre en œuvre afin de lutter contre les problèmes de la contamination chimique.

Tout d'abord, bien que les côtés réglementaires nous laissent un certain goût d'impuissance il faut toujours avoir en tête que nous avons un moyen d'action pour imposer notre voix : le droit de vote. En actionnant notre pouvoir d'électeur nous sommes à même de faire pencher la balance au niveau local, départemental, régional, national et même européen.

Deuxièmement, la mise jour des connaissances régulières sur le sujet, afin de pouvoir sensibiliser au mieux les personnes qui nous entourent, que ce soit du cercle familial ou professionnel. Dans ce dernier cas, cela concerne surtout le milieu de la santé, et il peut être, comme nous l'avons déjà vu, très favorable pour la population de devenir un relai d'informations sur qui compter, et donc il devient nécessaire d'actualiser nos connaissances à ce niveau.

Enfin, il est également possible d'agir plus fortement, en s'investissant de manière politique (au niveau local et peut-être un jour plus), ou bien dans des associations, ONG et autres regroupements de personnes sensibilisées sur le sujet, qui pourront être le relais entre la population, ainsi que les instances politiques qui nécessitent ces rassemblements et ces élèvements de voix pour prendre parfois conscience que le cheminement n'est pas le bon, surtout lorsqu'on fait face à la pression de lobbys prêts à tout pour leurs profits personnels.

# Conclusion

Il est évident aujourd'hui dans le domaine de la santé que nous sommes parvenus à reculer la mortalité, cependant, n'agissant que peu sur les causes profondes, l'épidémie émergente de maladies chroniques, elle, est toujours présente. De ce fait, à la place de parler de "mortalité" en termes d'indicateurs, nous devrions plutôt parler d'espérance de vie "en bonne santé".

Qui plus est, sans évoquer notre santé actuelle, bien qu'elle se dégrade petit à petit, nous devons penser sur la logique d'héritage, nous possédons une forte responsabilité concernant les générations futures. Chaque choix que nous ferons aujourd'hui aura des conséquences pour eux. Il est possible de pardonner ceux qui nous ont précédés, par le manque d'informations qui étaient entre leurs mains : l'excuse ne vaut plus pour nous aujourd'hui, car nous sommes au fait des conséquences.

A ce tableau mitigé se dessine tout de même un espoir, celui d'une génération connectée, où l'information se transmet à des vitesses expresses, et si cette dernière se trouve être vraie et non remplie de déboire et de biais, le public mieux alerté peut se protéger, et avoir une action sur les décisions politiques. Le domaine scientifique et politique, notamment en France, semble également être dorénavant plus alerte à cette problématique de taille.

Les défis auxquels nous faisons face doivent s'affranchir des schémas de pensée anciens, tout en y revenant le plus possible. En effet, de nouveaux schémas doivent être trouvés pour la recherche scientifique et sa transcription en politiques sanitaires, cependant cela doit, comme nous l'avons vu, passer par un retour en arrière des modes de production et de consommation pour une façon de faire "d'antan". L'industrie chimique ne doit plus être le recours à toutes nos lubies, et nous devons parvenir à dépolluer l'écosystème que nous avons contaminé. Ainsi, Héraclite (450 av. J-C) le disait déjà : "l'état de santé de l'Homme est le reflet de l'état de santé de la Terre".

Il est encore possible de remédier à certaines erreurs que nous avons pu faire afin de ne pas le regretter dans quelques années, comme dirait Konrad Adenauer, l'un des pères fondateurs de la construction européenne : "l'Histoire est la somme de ce que nous aurions pu éviter". Espérons ainsi que l'histoire des perturbateurs endocriniens ne s'écrira pas sous l'angle de terribles drames que nous avons déjà vécu. Alors, que nous faut-il de plus pour agir ?

"Toute œuvre scientifique est incomplète [...]. Cela ne nous autorise pas pour autant à ignorer les connaissances que nous possédons déjà, ni à repousser les actions qu'elles semblent exiger à un moment donné."

Sir Austin Bradford Hill, "The environment and disease : association or causation ?", Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1965.



# Bibliographie

- [1] Bourguignon J.-P. et al. *Perturbateurs endocriniens : Où se trouvent-ils ? En quoi sont-ils dangereux ? Comment s'en protéger ?* Belgique : [s.n.], 2021. ISBN : 978-2-8047-2059-9.
- [2] Gore A. C. et al. « EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals ». *Endocrine Reviews* [En ligne]. 1 décembre 2015. Vol. 36, n°6, p. E1-E150. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1210/er.2015-1010> >
- [3] Abiven G., Raffin-Sanson M.-L., Bertherat J. « Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action. Généralités et synthèse des hormones polypeptidiques ». *EMC - Endocrinologie* [En ligne]. 1 avril 2004. Vol. 1, n°2, p. 81-92. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.emcend.2004.01.003> >
- [4] Zimmermann M. B. « Research on Iodine Deficiency and Goiter in the 19th and Early 20th Centuries ». *The Journal of Nutrition* [En ligne]. 1 novembre 2008. Vol. 138, n°11, p. 2060-2063. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/jn/138.11.2060> >
- [5] Eayrs J. T. « Thyroid Hypofunction and the Development of the Central Nervous System ». *Nature* [En ligne]. août 1953. Vol. 172, n°4374, p. 403-404. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/172403a0> >
- [6] Whitney E. R. et al. « Density of cerebellar basket and stellate cells in autism: Evidence for a late developmental loss of Purkinje cells ». *J Neurosci Res* [En ligne]. 1 août 2009. Vol. 87, n°10, p. 2245-2254. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/jnr.22056> >
- [7] Fatemi S. H. et al. « Consensus Paper: Pathological Role of the Cerebellum in Autism ». *Cerebellum* [En ligne]. septembre 2012. Vol. 11, n°3, p. 777-807. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s12311-012-0355-9> >
- [8] « Agonistes et antagonistes de la LH-RH ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-et-antagonistes-de-la-lh-rh> > (consulté le 8 septembre 2022)
- [9] Assié G. et al. « Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action : récepteurs membranaires ». *EMC - Endocrinologie* [En ligne]. 1 octobre 2004. Vol. 1, n°4, p. 169-199. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.emcend.2004.04.002> >
- [10] Bertherat J. « Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action. D-Récepteurs nucléaires ». *EMC - Endocrinologie* [En ligne]. 1 juillet 2004. Vol. 1, n°3, p. 133-137. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.emcend.2004.03.003> >
- [11] Zoeller R. T. et al. « Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society ». *Endocrinology* [En ligne]. septembre 2012. Vol. 153, n°9, p. 4097-4110. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1210/en.2012-1422> >
- [12] Caro D., Slama R. *Les perturbateurs endocriniens: comment affectent-ils notre santé au quotidien*. [En ligne]. Versailles : Éditions Quae, 2017. Disponible sur : < <https://univ.scholarvox.com/book/88848156> > (consulté le 8 mai 2022) ISBN : 978-2-7592-2643-6.

- [13] Herbst A. L., Ulfelder H., Poskanzer D. C. « Adenocarcinoma of the Vagina ». *N Engl J Med* [En ligne]. 22 avril 1971. Vol. 284, n°16, p. 878-881. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1056/NEJM197104222841604> >
- [14] Hoover R. N. et al. « Adverse Health Outcomes in Women Exposed In Utero to Diethylstilbestrol ». *N Engl J Med* [En ligne]. 6 octobre 2011. Vol. 365, n°14, p. 1304-1314. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013961> >
- [15] Ho S.-M. et al. « Environmental Factors, Epigenetics, and Developmental Origin of Reproductive Disorders ». *Reprod Toxicol* [En ligne]. mars 2017. Vol. 68, p. 85-104. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.07.011> >
- [16] Cicolella A. *Cancer du sein en fin de siècle avec l'épidémie*. [s.l.] : Les Petits matins, [s.d.], 117 p. (Les Petits matins). ISBN : 978-2-36383-217-7.
- [17] Cicolella A. *Les perturbateurs endocriniens en accusation: cancer de la prostate et reproduction masculine*. [s.l.] : 2018, 2018. ISBN : 978-2-36383-230-6.
- [18] « TEDX - The Endocrine Disruption Exchange ». In : *TEDX - The Endocrine Disruption Exchange* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://endocrinedisruption.org/home/> > (consulté le 11 juillet 2022)
- [19] Soto A. M., Sonnenschein C. « Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens ». *Nat Rev Endocrinol* [En ligne]. juillet 2010. Vol. 6, n°7, p. 363-370. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.87> >
- [20] Marinković N. et al. « Dioxins and Human Toxicity ». *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology* [En ligne]. 1 décembre 2010. Vol. 61, n°4, p. 445-453. Disponible sur : < <https://doi.org/10.2478/10004-1254-61-2010-2024> >
- [21] Fagin D. « Toxicology: The learning curve ». *Nature* [En ligne]. 1 octobre 2012. Vol. 490, n°7421, p. 462-465. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/490462a> >
- [22] Bouskine A. et al. « Low Doses of Bisphenol A Promote Human Seminoma Cell Proliferation by Activating PKA and PKG via a Membrane G-Protein–Coupled Estrogen Receptor ». *Environ Health Perspect* [En ligne]. juillet 2009. Vol. 117, n°7, p. 1053-1058. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.0800367> >
- [23] Cohn B. A. et al. « DDT and Breast Cancer in Young Women: New Data on the Significance of Age at Exposure ». *Environ Health Perspect* [En ligne]. octobre 2007. Vol. 115, n°10, p. 1406-1414. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.10260> >
- [24] Demeneix B., Henry J. *Cocktail toxique: comment les perturbateurs endocriniens empoisonnent notre cerveau*. Paris, France : Odile Jacob, 2017. 308 p. ISBN : 978-2-7381-4006-7.
- [25] Deary I. « Why do intelligent people live longer? ». *Nature* [En ligne]. novembre 2008. Vol. 456, n°7219, p. 175-176. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/456175a> >
- [26] Woodruff T. J., Zota A. R., Schwartz J. M. « Environmental Chemicals in Pregnant Women in the United States: NHANES 2003–2004 ». *Environ Health Perspect* [En ligne]. juin 2011. Vol. 119, n°6, p. 878-885. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.1002727> >
- [27] Wild C. P. « The exposome: from concept to utility ». *Int J Epidemiol* [En ligne]. février 2012. Vol. 41, n°1, p. 24-32. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/ije/dyr236> >

- [28] « Livre IV : Administration générale de la santé (Articles L1411-1 à L1470-6) - Légifrance ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006140607/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006140607/) > (consulté le 14 juillet 2022)
- [29] « Les 1000 premiers jours, là où tout commence ». In : *1000 Premiers Jours - Là où tout commence* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/les-1000-premiers-jours> > (consulté le 14 juillet 2022)
- [30] Delfosse V., Balaguer P., Bourguet W. « L'association fait le poison: Nouveau regard sur l'effet cocktail des xénobiotiques et les interactions médicamenteuses ». *Med Sci (Paris)* [En ligne]. avril 2016. Vol. 32, n°4, p. 326-328. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1051/medsci/20163204005> >
- [31] Orton F. et al. « Mixture effects at very low doses with combinations of anti-androgenic pesticides, antioxidants, industrial pollutant and chemicals used in personal care products ». *Toxicology and Applied Pharmacology* [En ligne]. 1 août 2014. Vol. 278, n°3, p. 201-208. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.09.008> >
- [32] Charles M.-A., Delpierre C., Bréant B. « Le concept des origines développementales de la santé - Évolution sur trois décennies ». *Med Sci (Paris)* [En ligne]. 1 janvier 2016. Vol. 32, n°1, p. 15-20. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1051/medsci/20163201004> >
- [33] « SF-DOHAD - L'initiative des 1000 jours de l'OMS et l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHAD) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://sf-dohad.fr/index.php/les-1000-jours/136-l-initiative-des-1000-jours-de-l-oms> > (consulté le 14 juillet 2022)
- [34] Junien C. et al. « Le nouveau paradigme de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHAD) : Épigenétique, environnement : preuves et chaînons manquants ». *The new paradigm of the developmental origin of health and diseases (DOHAD) – Epigenetics and environment: evidence and missing links* [En ligne]. 2016. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1051/medsci/20163201006> > (consulté le 14 juillet 2022)
- [35] Chavatte-Palmer P. et al. « DOHAD et programmation pré- et péri-conceptionnelle ». *DOHAD and pre- or peri-conceptual programming* [En ligne]. 2016. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1051/medsci/20163201010> > (consulté le 14 juillet 2022)
- [36] Christensen J. et al. « Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism ». *JAMA* [En ligne]. 24 avril 2013. Vol. 309, n°16, p. 1696-1703. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2270> >
- [37] Junien C. et al. « Épigenétique et réponses transgénérationnelles aux impacts de l'environnement - Des faits aux lacunes ». 2016. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1051/MEDSCI/20163201007> >
- [38] Anway M. D. et al. « Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors and Male Fertility ». *Science* [En ligne]. 3 juin 2005. Vol. 308, n°5727, p. 1466-1469. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1126/science.1108190> >
- [39] Crews D. et al. « Transgenerational epigenetic imprints on mate preference ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* [En ligne]. 3 avril 2007. Vol. 104, n°14, p. 5942-5946. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1073/pnas.0610410104> >

- [40] « Les polluants organiques persistants (POP) ». In : *Ministères Écologie Énergie Territoires* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.ecologie.gouv.fr/polluants-organiques-persistants-pop> > (consulté le 21 août 2022)
- [41] Prins G. S., Calderon-Gierszal E. L., Hu W.-Y. « Stem Cells as Hormone Targets That Lead to Increased Cancer Susceptibility ». *Endocrinology* [En ligne]. octobre 2015. Vol. 156, n°10, p. 3451-3457. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1210/en.2015-1357> >
- [42] Lobaccaro A., Trousson A. « Environmental estrogen exposure during fetal life: a time bomb for prostate cancer. » *Endocrinology* [En ligne]. mars 2014. Vol. 155, n°3, p. 656-8. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1210/en.2014-1057> >
- [43] Aker A. et al. « Interactions between chemicals and non-chemical stressors: The modifying effect of life events on the association between triclocarban, phenols and parabens with gestational length in a Puerto Rican cohort ». *Sci Total Environ* [En ligne]. 15 mars 2020. Vol. 708, p. 134719. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134719> >
- [44] Rajpert-De Meyts E. « Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: Genetic and environmental aspects ». *Human reproduction update* [En ligne]. 1 mai 2006. Vol. 12, p. 303-23. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/humupd/dmk006> >
- [45] « Cancer today ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://gco.iarc.fr/today/home> > (consulté le 11 septembre 2022)
- [46] « Atlas des mortalités à l'échelle des EPCI, édition 2020. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.bretagne.ars.sante.fr/atlas-des-mortalites-lechelle-des-epci-edition-2020> > (consulté le 28 juillet 2022)
- [47] Multigner L. et al. « Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer ». *JCO* [En ligne]. 20 juillet 2010. Vol. 28, n°21, p. 3457-3462. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.2153> >
- [48] Serrano T. et al. « International geographic correlation study of the prevalence of disorders of male reproductive health. » *Human reproduction* [En ligne]. 2013. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/humrep/det111> >
- [49] Hemminki K., Li X., Czene K. « Cancer risks in first-generation immigrants to Sweden ». *International Journal of Cancer* [En ligne]. 2002. Vol. 99, n°2, p. 218-228. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/ijc.10322> >
- [50] Hemminki K., Li X. « Cancer risks in second-generation immigrants to Sweden ». *International Journal of Cancer* [En ligne]. 2002. Vol. 99, n°2, p. 229-237. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/ijc.10323> >
- [51] Lichtenstein P. et al. « Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland ». *N Engl J Med* [En ligne]. 13 juillet 2000. Vol. 343, n°2, p. 78-85. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1056/NEJM200007133430201> >
- [52] Pukkala E. et al. « Occupation and cancer – follow-up of 15 million people in five Nordic countries ». *Acta Oncologica* [En ligne]. 1 janvier 2009. Vol. 48, n°5, p. 646-790. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1080/02841860902913546> >

- [53] Geueke B., Wagner C. C., Muncke J. « Food contact substances and chemicals of concern: a comparison of inventories ». *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* [En ligne]. 2014. Vol. 31, n°8, p. 1438-1450. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1080/19440049.2014.931600> >
- [54] ANSES. *L'ANSES présente les résultats de son étude sur les expositions alimentaires aux substances chimiques des enfants de moins de trois ans*. [s.l.] : [s.n.], 2016.
- [55] ANSES. *NOTE d'appui scientifique et technique de l'ANSES relatif à « l'Etude de l'alimentation totale française »*. [s.l.] : [s.n.], 2013.
- [56] Choi A. L. et al. « Selenium as a potential protective factor against mercury developmental neurotoxicity ». *Environ Res* [En ligne]. mai 2008. Vol. 107, n°1, p. 45-52. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.07.006> >
- [57] *Règlement (UE) 2021/1323 DE LA COMMISSION du 10 août 2021 modifiant le règlement (CE) n° 1881/2006 en ce qui concerne les teneurs maximales en cadmium dans certaines denrées alimentaires*. [s.l.] : [s.n.], 2021.
- [58] Kucklick J. R. et al. « Persistent organochlorine pollutants in ringed seals and polar bears collected from northern Alaska ». 2002. p. 15.
- [59] Milbrath M. O. et al. « Apparent Half-Lives of Dioxins, Furans, and Polychlorinated Biphenyls as a Function of Age, Body Fat, Smoking Status, and Breast-Feeding ». *Environ Health Perspect* [En ligne]. mars 2009. Vol. 117, n°3, p. 417-425. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.11781> >
- [60] Cohn B. et al. « Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50 ». *Breast cancer research and treatment* [En ligne]. 28 septembre 2012. Vol. 136, p. 267-75. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2257-4> >
- [61] Collins W. T. et al. « Effect of Polychlorinated Biphenyl (PCB) on the Thyroid Gland of Rats ». *Am J Pathol*. octobre 1977. Vol. 89, n°1, p. 119-136.
- [62] Robertson L. W., Hansen L. G. (éd.). *PCBs: recent advances in environmental toxicology and health effects*. Lexington, Ky : University Press of Kentucky, 2001. 461 p. ISBN : 978-0-8131-2226-7.
- [63] Takser L. et al. « Thyroid Hormones in Pregnancy in Relation to Environmental Exposure to Organochlorine Compounds and Mercury ». *Environ Health Perspect* [En ligne]. août 2005. Vol. 113, n°8, p. 1039-1045. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.7685> >
- [64] Wickizer T. M. et al. « Polychlorinated biphenyl contamination of nursing mothers' milk in Michigan. » *Am J Public Health*. février 1981. Vol. 71, n°2, p. 132-137.
- [65] Jacobson J. L., Jacobson S. W., Humphrey H. E. « Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children ». *J Pediatr* [En ligne]. janvier 1990. Vol. 116, n°1, p. 38-45. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81642-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81642-7) >
- [66] Jacobson J. L., Jacobson S. W. « Dose-response in perinatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs): the Michigan and North Carolina cohort studies ». *Toxicol Ind Health* [En ligne]. août 1996. Vol. 12, n°3-4, p. 435-445. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1177/074823379601200315> >
- [67] Koopman-Esseboom C. et al. « Effects of Dioxins and Polychlorinated Biphenyls on Thyroid Hormone Status of Pregnant Women and Their Infants ». p. 6.

- [68] Bagot O., Autissier I. P., Sultan C. P. *Perturbateurs endocriniens: la guerre est déclarée*. Paris, France : Mango, 2020. 253 p. ISBN : 978-2-317-02210-4.
- [69] Doherty L. F. et al. « In Utero Exposure to Diethylstilbestrol (DES) or Bisphenol-A (BPA) Increases EZH2 Expression in the Mammary Gland: An Epigenetic Mechanism Linking Endocrine Disruptors to Breast Cancer ». *Horm Cancer* [En ligne]. juin 2010. Vol. 1, n°3, p. 146-155. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s12672-010-0015-9> >
- [70] Vom Saal F. S. et al. « Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: Integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure ». *Reproductive Toxicology* [En ligne]. août 2007. Vol. 24, n°2, p. 131-138. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.07.005> >
- [71] Mandrup K. et al. « Low-dose effects of bisphenol A on mammary gland development in rats ». *Andrology* [En ligne]. 2016. Vol. 4, n°4, p. 673-683. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/andr.12193> >
- [72] Robinson L., Miller R. « The Impact of Bisphenol A and Phthalates on Allergy, Asthma, and Immune Function: A Review of Latest Findings ». *Curr Environ Health Rep* [En ligne]. décembre 2015. Vol. 2, n°4, p. 379-387. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s40572-015-0066-8> >
- [73] Gao H. et al. « Bisphenol A and Hormone-Associated Cancers: Current Progress and Perspectives ». *Medicine (Baltimore)* [En ligne]. 9 janvier 2015. Vol. 94, n°1, p. e211. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000211> >
- [74] Zhang X.-L. et al. « Bisphenol A Increases the Migration and Invasion of Triple-Negative Breast Cancer Cells via Oestrogen-related Receptor Gamma ». *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* [En ligne]. 2016. Vol. 119, n°4, p. 389-395. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/bcpt.12591> >
- [75] Dairkee S. H. et al. « Bisphenol A Induces a Profile of Tumor Aggressiveness in High-Risk Cells from Breast Cancer Patients ». *Cancer Research* [En ligne]. 1 avril 2008. Vol. 68, n°7, p. 2076-2080. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6526> >
- [76] LaPensee E. W. et al. « Bisphenol A at Low Nanomolar Doses Confers Chemoresistance in Estrogen Receptor- $\alpha$ -Positive and -Negative Breast Cancer Cells ». *Environ Health Perspect* [En ligne]. février 2009. Vol. 117, n°2, p. 175-180. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.11788> >
- [77] Salian S., Doshi T., Vanage G. « Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring ». *Life Sciences* [En ligne]. 18 novembre 2009. Vol. 85, n°21, p. 742-752. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.10.004> >
- [78] Chevalier N. et al. « A negative correlation between insulin-like peptide 3 and bisphenol A in human cord blood suggests an effect of endocrine disruptors on testicular descent during fetal development ». *Hum Reprod* [En ligne]. février 2015. Vol. 30, n°2, p. 447-453. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/humrep/deu340> >
- [79] « Thyroid Function and Perfluoroalkyl Acids in Children Living Near a Chemical Plant ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.1104370> > (consulté le 7 août 2022)
- [80] Kim S. et al. « Trans-Placental Transfer of Thirteen Perfluorinated Compounds and Relations with Fetal Thyroid Hormones ». *Environ. Sci. Technol.* [En ligne]. 1 septembre 2011. Vol. 45, n°17, p. 7465-7472. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/es202408a> >

- [81] « Les études de l'Alimentation Totale (EAT) ». In : *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2019. Disponible sur : < <https://www.anses.fr/fr/content/les-%C3%A9tudes-de-l'alimentation-totale-eat> > (consulté le 8 août 2022)
- [82] SPF. « Dosages du bisphénol A et des phtalates chez les femmes enceintes : résultats de l'étude pilote Elfe, 2007 ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/dosages-du-bisphenol-a-et-des-phtalates-chez-les-femmes-enceintes-resultats-de-l-etude-pilote-elfe-2007> > (consulté le 8 août 2022)
- [83] Huygh J. et al. « Considerable exposure to the endocrine disrupting chemicals phthalates and bisphenol-A in intensive care unit (ICU) patients ». *Environment International* [En ligne]. 1 août 2015. Vol. 81, p. 64-72. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.04.008> >
- [84] Martina C. A., Weiss B., Swan S. H. « Lifestyle behaviors associated with exposures to endocrine disruptors ». *Neurotoxicology* [En ligne]. décembre 2012. Vol. 33, n°6, p. 1427-1433. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.05.016> >
- [85] Swan S. H. et al. « First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns ». *Hum Reprod* [En ligne]. avril 2015. Vol. 30, n°4, p. 963-972. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/humrep/deu363> >
- [86] Eisenberg M. L. « Anogenital Distance and the Risk of Prostate Cancer ». *BJU International* [En ligne]. 2012. Vol. 110, n°11b, p. E711-E711. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11524.x> >
- [87] Doyle T. J. et al. « Transgenerational Effects of Di-(2-ethylhexyl) Phthalate on Testicular Germ Cell Associations and Spermatogonial Stem Cells in Mice ». *Biol Reprod* [En ligne]. mai 2013. Vol. 88, n°5, p. 112. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.106104> >
- [88] Rouiller-Fabre V., Habert R., Livera G. « Effects of endocrine disruptors on the human fetal testis ». *Annales d'Endocrinologie* [En ligne]. 1 mai 2014. Vol. 75, n°2, p. 54-57. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.ando.2014.03.010> >
- [89] « Prenatal Exposure to Phthalates and Infant Development at 6 Months: Prospective Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) Study ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.1003178> > (consulté le 8 août 2022)
- [90] Storvik M. et al. « Aflatoxin B1--a potential endocrine disruptor--up-regulates CYP19A1 in JEG-3 cells ». *Toxicol Lett* [En ligne]. 10 mai 2011. Vol. 202, n°3, p. 161-167. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.01.028> >
- [91] Belpomme D. et al. « Prostate cancer as an environmental disease: an ecological study in the French Caribbean islands, Martinique and Guadeloupe ». *Int J Oncol* [En ligne]. avril 2009. Vol. 34, n°4, p. 1037-1044. Disponible sur : < [https://doi.org/10.3892/ijo\\_00000229](https://doi.org/10.3892/ijo_00000229) >
- [92] Emeville E. et al. « Associations of Plasma Concentrations of Dichlorodiphenyldichloroethylene and Polychlorinated Biphenyls with Prostate Cancer: A Case-Control Study in Guadeloupe (French West Indies) ». *Environ Health Perspect* [En ligne]. avril 2015. Vol. 123, n°4, p. 317-323. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.1408407> >

- [93] Cohn B. A. et al. « DDT Exposure in Utero and Breast Cancer ». *J Clin Endocrinol Metab* [En ligne]. août 2015. Vol. 100, n°8, p. 2865-2872. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1841> >
- [94] Shelton J. F. et al. « Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study ». *Environ Health Perspect* [En ligne]. octobre 2014. Vol. 122, n°10, p. 1103-1109. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.1307044> >
- [95] Dal' Bó I. F. et al. « Alternation between toxic and proliferative effects of Roundup® on human thyroid cells at different concentrations ». *Front Endocrinol (Lausanne)* [En ligne]. 29 juillet 2022. Vol. 13, p. 904437. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.904437> >
- [96] Falfushynska H. et al. « Toxic effects and mechanisms of common pesticides (Roundup and chlorpyrifos) and their mixtures in a zebrafish model (*Danio rerio*) ». *Science of The Total Environment* [En ligne]. 10 août 2022. Vol. 833, p. 155236. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.155236> >
- [97] Lesseur C. et al. « Urinary glyphosate concentration in pregnant women in relation to length of gestation ». *Environmental Research* [En ligne]. 1 janvier 2022. Vol. 203, p. 111811. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111811> >
- [98] Lesseur C. et al. « Maternal Urinary Levels of Glyphosate during Pregnancy and Anogenital Distance in Newborns in a US Multicenter Pregnancy Cohort ». *Environ Pollut* [En ligne]. 1 juillet 2021. Vol. 280, p. 117002. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117002> >
- [99] Eigenmann P. A., Haenggeli C. A. « Food colourings and preservatives—allergy and hyperactivity ». *The Lancet* [En ligne]. 4 septembre 2004. Vol. 364, n°9437, p. 823-824. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16996-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16996-1) >
- [100] « Cancer du sein ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein> > (consulté le 14 juillet 2022)
- [101] SPF. « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim ». [s.l.] : [s.n.], 2019. Disponible sur : < <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir> > (consulté le 17 juillet 2022)
- [102] « The Global Burden of Cancer 2013 - PMC ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4500822/> > (consulté le 14 juillet 2022)
- [103] « The Global Burden of Cancer 2013 ». *JAMA Oncol* [En ligne]. 1 juillet 2015. Vol. 1, n°4, p. 505-527. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0735> >
- [104] Auffray A. « La maire de Thionville Anne Grommerch emportée par un cancer ». In : *Libération* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [https://www.liberation.fr/france/2016/04/15/la-maire-de-thionville-anne-grommerch-emportee-par-un-cancer\\_1446381/](https://www.liberation.fr/france/2016/04/15/la-maire-de-thionville-anne-grommerch-emportee-par-un-cancer_1446381/) > (consulté le 17 juillet 2022)
- [105] Brody J. G. et al. « Environmental pollutants, diet, physical activity, body size, and breast cancer ». *Cancer* [En ligne]. 2007. Vol. 109, n°S12, p. 2627-2634. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/cncr.22656> >



- [106] Interagency Breast Cancer and Environmental Research Coordinating Committee (IBCERCC). *Breast Cancer and the Environment : Prioritizing Prevention*. [s.l.] : [s.n.], 2013.
- [107] « Accueil | e3n ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.e3n.fr/> > (consulté le 17 juillet 2022)
- [108] « Postmenopausal Breast Cancer Risk and Dietary Patterns in the E3N-EPIC Prospective Cohort Study | American Journal of Epidemiology | Oxford Academic ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://academic.oup.com/aje/article/170/10/1257/111865?login=false> > (consulté le 17 juillet 2022)
- [109] Cohn B. A., Cirillo P. M., Terry M. B. « DDT and Breast Cancer: Prospective Study of Induction Time and Susceptibility Windows ». *J Natl Cancer Inst* [En ligne]. 13 février 2019. Vol. 111, n°8, p. 803-810. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/jnci/djy198> >
- [110] SPF. « Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Prostate ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-prostate> > (consulté le 17 juillet 2022)
- [111] Gacci M. et al. « Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer ». *Prostate Cancer Prostatic Dis* [En ligne]. juin 2017. Vol. 20, n°2, p. 146-155. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/pcan.2017.1> >
- [112] Lu W. et al. « Dairy products intake and cancer mortality risk: a meta-analysis of 11 population-based cohort studies ». *Nutr J* [En ligne]. 21 octobre 2016. Vol. 15, p. 91. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0210-9> >
- [113] Aune D. et al. « Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies ». *The American Journal of Clinical Nutrition* [En ligne]. 1 janvier 2015. Vol. 101, n°1, p. 87-117. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.067157> >
- [114] SPF. « Environnement socioéconomique et incidence des cancers en France ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/environnement-socioeconomique-et-incidence-des-cancers-en-france> > (consulté le 17 juillet 2022)
- [115] Murphy R. R., Haith D. A. « Inhalation health risk to golfers from turfgrass pesticides at three northeastern U.S. sites ». *Environ Sci Technol* [En ligne]. 1 février 2007. Vol. 41, n°3, p. 1038-1043. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/es060964b> >
- [116] SPF. « Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Testicule, tumeurs germinales séminomateuses ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-testicule-tumeurs-germinales-seminomateuses> > (consulté le 17 juillet 2022)
- [117] Skakkebaek N. E. et al. « Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility ». *Physiol Rev* [En ligne]. janvier 2016. Vol. 96, n°1, p. 55-97. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2015> >
- [118] SPF. « Cryptorchidies et hypospadias opérés en France chez le garçon de moins de 7 ans (1998-2008). Numéro thématique. Enjeux environnementaux pour la fertilité humaine ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/cryptorchidies-et-hypospadias->

operes-en-france-chez-le-garcon-de-moins-de-7-ans-1998-2008-.-numero-thematique.-enjeux-environnementaux-pour-la-fer > (consulté le 18 juillet 2022)

[119] Gaspari L. et al. « Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study ». *Hum Reprod* [En ligne]. novembre 2011. Vol. 26, n°11, p. 3155-3162. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/humrep/der283> >

[120] Brucker-Davis F. et al. « Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations ». *Hum Reprod* [En ligne]. août 2008. Vol. 23, n°8, p. 1708-1718. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/humrep/den186> >

[121] Kalfa 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 ». *European Urology* [En ligne]. 1 décembre 2015. Vol. 68, n°6, p. 1023-1030. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.008> >

[122] Hynes K. L. et al. « Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort ». *J Clin Endocrinol Metab* [En ligne]. mai 2013. Vol. 98, n°5, p. 1954-1962. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4249> >

[123] Li Y. et al. « Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months ». *Clin Endocrinol (Oxf)* [En ligne]. juin 2010. Vol. 72, n°6, p. 825-829. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03743.x> >

[124] Gagneux P. et al. « Proteomic comparison of human and great ape blood plasma reveals conserved glycosylation and differences in thyroid hormone metabolism ». *Am J Phys Anthropol* [En ligne]. juin 2001. Vol. 115, n°2, p. 99-109. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/ajpa.1061> >

[125] Woodley M. A., Te Nijenhuis J., Murphy R. « Were the Victorians cleverer than us? The decline in general intelligence estimated from a meta-analysis of the slowing of simple reaction time ». *Intelligence* [En ligne]. 1 novembre 2013. Vol. 41, n°6, p. 843-850. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.intell.2013.04.006> >

[126] Taylor P. N. et al. « THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis ». *European Journal of Endocrinology* [En ligne]. 1 janvier 2014. Vol. 170, n°1, p. R1-R15. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0651> >

[127] Vitti P. et al. « Europe is iodine deficient ». *The Lancet* [En ligne]. 5 avril 2003. Vol. 361, n°9364, p. 1226. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12935-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12935-2) >

[128] Blount B. C. et al. « Perchlorate exposure of the US Population, 2001-2002 ». *J Expo Sci Environ Epidemiol* [En ligne]. juillet 2007. Vol. 17, n°4, p. 400-407. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/sj.jes.7500535> >

[129] Van Maanen J. M. S. et al. « Consumption of drinking water with high nitrate levels causes hypertrophy of the thyroid ». *Toxicology Letters* [En ligne]. 1 juin 1994. Vol. 72, n°1, p. 365-374. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(94\)90050-7](https://doi.org/10.1016/0378-4274(94)90050-7) >

- [130] Kanner L. « Autistic Disturbances of Affective Contact ». [s.l.] : [s.n.], 2017. Disponible sur : < [https://www.semanticscholar.org/paper/Autistic-Disturbances-of-Affective-Contact-%22-\(-1943-Kanner/09e3ae0fdb13ed80861e26b9057cbbb3993f115](https://www.semanticscholar.org/paper/Autistic-Disturbances-of-Affective-Contact-%22-(-1943-Kanner/09e3ae0fdb13ed80861e26b9057cbbb3993f115) > (consulté le 18 juillet 2022)
- [131] SPF. « Troubles du spectre de l'autisme en France. Estimation de la prévalence à partir du recours aux soins dans le Système national des données de santé (SNDS), France, 2010-2017 ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.santepubliquefrance.fr/import/troubles-du-spectre-de-l-autisme-en-france.-estimation-de-la-prevalence-a-partir-du-recours-aux-soins-dans-le-systeme-national-des-donnees-de-sante> > (consulté le 18 juillet 2022)
- [132] Tyzio R. et al. « Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring ». *Science* [En ligne]. 7 février 2014. Vol. 343, n°6171, p. 675-679. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1126/science.1247190> >
- [133] Curran E. A. et al. « Research Review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis ». *Journal of Child Psychology and Psychiatry* [En ligne]. 2015. Vol. 56, n°5, p. 500-508. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/jcpp.12351> >
- [134] Johnson S., Marlow N. « Preterm birth and childhood psychiatric disorders ». *Pediatr Res* [En ligne]. mai 2011. Vol. 69, n°5 Pt 2, p. 11R-8R. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318212faa0> >
- [135] Román G. C. et al. « Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk ». *Ann Neurol* [En ligne]. novembre 2013. Vol. 74, n°5, p. 733-742. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/ana.23976> >
- [136] Hamza R. T., Hewedi D. H., Sallam M. T. « Iodine deficiency in Egyptian autistic children and their mothers: relation to disease severity ». *Arch Med Res* [En ligne]. octobre 2013. Vol. 44, n°7, p. 555-561. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.09.012> >
- [137] « Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism - PMC ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3116691/> > (consulté le 21 juillet 2022)
- [138] Baron-Cohen S. et al. « Elevated fetal steroidogenic activity in autism ». *Mol Psychiatry* [En ligne]. mars 2015. Vol. 20, n°3, p. 369-376. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/mp.2014.48> >
- [139] Kalkbrenner A. E., Schmidt R. J., Penlesky A. C. « Environmental Chemical Exposures and Autism Spectrum Disorders: A Review of the Epidemiological Evidence ». *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [En ligne]. novembre 2014. Vol. 44, n°10, p. 277-318. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2014.06.001> >
- [140] « Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : repérer la souffrance, accompagner l'enfant et la famille - questions / réponses ». In : *Haute Autorité de Santé* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2025618/fr/trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite-tdah-reperer-la-souffrance-accompagner-l-enfant-et-la-famille-questions/-reponses](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2025618/fr/trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite-tdah-reperer-la-souffrance-accompagner-l-enfant-et-la-famille-questions/-reponses) > (consulté le 18 juillet 2022)
- [141] Willcutt E. G., Pennington B. F. « Comorbidity of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder: differences by gender and subtype ». *J Learn Disabil* [En ligne]. avril 2000. Vol. 33, n°2, p. 179-191. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1177/002221940003300206> >

- [142] Bath S. C. et al. « Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) ». *The Lancet* [En ligne]. 27 juillet 2013. Vol. 382, n°9889, p. 331-337. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60436-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60436-5) >
- [143] « Diabète ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete> > (consulté le 21 juillet 2022)
- [144] Lind L. et al. « Uppsala Consensus Statement on Environmental Contaminants and the Global Obesity Epidemic ». *Environ Health Perspect* [En ligne]. mai 2016. Vol. 124, n°5, p. A81-A83. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.1511115> >
- [145] « Obésité - Ministère de la Santé et de la Prévention ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/obesite/> > (consulté le 25 juillet 2022)
- [146] SPF. « Surpoids, obésité et régimes alimentaires. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/surpoids-obesite-et-regimes-alimentaires> > (consulté le 25 juillet 2022)
- [147] Julia C., Herberg S. « Épidémiologie de l'obésité en France ». *Revue du Rhumatisme Monographies* [En ligne]. 1 février 2016. Vol. 83, n°1, p. 2-5. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2015.12.001> >
- [148] Baillie-Hamilton P. F. « Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic ». *J Altern Complement Med* [En ligne]. avril 2002. Vol. 8, n°2, p. 185-192. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1089/107555302317371479> >
- [149] Heindel J. J. et al. « Parma consensus statement on metabolic disruptors ». *Environ Health* [En ligne]. 20 juin 2015. Vol. 14, p. 54. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0042-7> >
- [150] Braun J. M. « Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment ». *Nat Rev Endocrinol* [En ligne]. mars 2017. Vol. 13, n°3, p. 161-173. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.186> >
- [151] Slama et al. R. *La fertilité des couples en France. Numéro thématique. Enjeux environnementaux pour la fertilité humaine.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/la-fertilite-des-couples-en-france.-numero-thematique.-enjeux-environnementaux-pour-la-fertilite-humaine> > (consulté le 26 juillet 2022)
- [152] « Les polluants organiques persistants potentiellement responsables d'un allongement du délai nécessaire à concevoir une grossesse ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.pelagie-inserm.fr/index.php/dernieres-actualites/11-les-polluants-organiques-persistants-potentiellement-responsables-d-un-allongement-du-delai-necessaire-a-concevoir-une-grossesse> > (consulté le 27 juillet 2022)
- [153] Carlsen E. et al. « Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years ». *BMJ* [En ligne]. 12 septembre 1992. Vol. 305, n°6854, p. 609-613. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6854.609> >
- [154] Sengupta P., Dutta S., Krajewska-Kulak E. « The Disappearing Sperms: Analysis of Reports Published Between 1980 and 2015 ». *Am J Mens Health* [En ligne]. juillet 2017. Vol. 11, n°4, p. 1279-1304. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1177/1557988316643383> >

- [155] Moal J. L. et al. « Semen quality trends in French regions are consistent with a global change in environmental exposure ». *Reproduction* [En ligne]. 1 avril 2014. Vol. 147, n°4, p. 567-574. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1530/REP-13-0499> >
- [156] Cooper T. G. et al. « World Health Organization reference values for human semen characteristics ». *Hum Reprod Update* [En ligne]. juin 2010. Vol. 16, n°3, p. 231-245. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp048> >
- [157] Salas-Huetos A., Bulló M., Salas-Salvadó J. « Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies ». *Hum Reprod Update* [En ligne]. 1 juillet 2017. Vol. 23, n°4, p. 371-389. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx006> >
- [158] Sermondade N. et al. « BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis ». *Hum Reprod Update* [En ligne]. juin 2013. Vol. 19, n°3, p. 221-231. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/humupd/dms050> >
- [159] Józków P., Rossato M. « The Impact of Intense Exercise on Semen Quality ». *Am J Mens Health* [En ligne]. mai 2017. Vol. 11, n°3, p. 654-662. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1177/1557988316669045> >
- [160] Swan S. H. et al. « Semen quality of fertile US males in relation to their mothers' beef consumption during pregnancy ». *Hum Reprod* [En ligne]. juin 2007. Vol. 22, n°6, p. 1497-1502. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/humrep/dem068> >
- [161] Rigou A. « L'INCIDENCE DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE CENTRALE IDIOPATHIQUE EN FRANCE RÉVÈLE UNE HÉTÉROGÉNÉITÉ GÉOGRAPHIQUE IMPORTANTE / THE INCIDENCE OF IDIOPATHIC CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY IN FRANCE INDICATES A MARKED GEOGRAPHIC PATTERN ». p. 8.
- [162] *REACH registration statistics - ECHA*. [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2022. Disponible sur : < <https://echa.europa.eu/registration-statistics> > (consulté le 21 août 2022)
- [163] Rudel R. A. et al. « New Exposure Biomarkers as Tools for Breast Cancer Epidemiology, Biomonitoring, and Prevention: A Systematic Approach Based on Animal Evidence ». *Environ Health Perspect* [En ligne]. septembre 2014. Vol. 122, n°9, p. 881-895. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.1307455> >
- [164] Seité E. « Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, 27-31 av. du Général Leclerc, F94701 Maisons-Alfort Cedex - Téléphone : + 33 (0)1 49 77 13 50 - [www.anses.fr](http://www.anses.fr) ». 2011. p. 19.
- [165] « Plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux (PNRM) 2010-2015 - Ministère de la Santé et de la Prévention ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/plan-national-sur-les-residus-de-medicaments-dans-les-eaux-pnrm-2010-2015#Pourquoi-un-plan> > (consulté le 1 septembre 2022)
- [166] « L'environnement en France – édition 2019 | Rapport de synthèse ». 2019. p. 220.
- [167] Chevrier C. et al. « Urinary Biomarkers of Prenatal Atrazine Exposure and Adverse Birth Outcomes in the PELAGIE Birth Cohort ». *Environ Health Perspect* [En ligne]. juillet 2011. Vol. 119, n°7, p. 1034-1041. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.1002775> >

- [168] « National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals ». 19 août 2022. Disponible sur : < <https://doi.org/10.15620/cdc:105345> > (consulté le 29 août 2022)
- [169] Rochefort H. et al. « Perturbateurs endocriniens (PEs) et cancers. Analyse des risques et des mécanismes, propositions pratiques ». *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* [En ligne]. novembre 2011. Vol. 195, n°8, p. 1965-1979. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)31933-8](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31933-8) >
- [170] « Watchfrog - Laboratoire spécialiste des tests perturbateurs endocriniens ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [https://www.watchfrog.fr/approche\\_scientifique.php](https://www.watchfrog.fr/approche_scientifique.php) > (consulté le 15 septembre 2022)
- [171] « Comprendre le CLP - ECHA ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://echa.europa.eu/fr/regulations/clp/understanding-clp> > (consulté le 15 septembre 2022)
- [172] « Que dit le règlement CLP ? ». In : *Portail des produits du groupe PCC* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.products.pcc.eu/fr/blog/que-dit-le-reglement-clp/> > (consulté le 15 septembre 2022)
- [173] « CLP / SGH : nouvelle réglementation | | Seton FR ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.seton.fr/produits-ghs-fr.html> > (consulté le 15 septembre 2022)
- [174] *AVIS de l'ANSES relatif à la définition de critères scientifiques définissant les perturbateurs endocriniens*. [s.l.] : [s.n.], 2016.
- [175] Host S. « Evaluation des risques sanitaires : principe et méthode ». *ORS ile-de-france*. 2006. p. 6.
- [176] « Comprendre REACH - ECHA ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach> > (consulté le 28 août 2022)
- [177] Dietrich D. R. et al. « Scientifically unfounded precaution drives European Commission's recommendations on EDC regulation, while defying common sense, well-established science and risk assessment principles ». *Food Chem Toxicol* [En ligne]. décembre 2013. Vol. 62, p. A1-4. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.005> >
- [178] « Règlement (CE) n° 1935/2004 du 27 octobre 2004 | Contact Alimentaire ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.contactalimentaire.fr/fr/reglementation-materiaux-contact-aliments/reglement-ce-ndeg-19352004-27-octobre-2004> > (consulté le 29 août 2022)
- [179] Fuster L. *An Integrated approach for identifying contaminants of concern in environment*. [En ligne]. phdthesis. [s.l.] : Université de Bordeaux, 2017. Disponible sur : < <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01842145> > (consulté le 18 septembre 2022)
- [180] *Décision d'exécution (UE) 2022/1307 de la Commission du 22 juillet 2022 établissant une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau en vertu de la directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil [notifiée sous le numéro C(2022) 5098] (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)*. [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2022. Disponible sur : < [http://data.europa.eu/eli/dec\\_impl/2022/1307/oj/fra](http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2022/1307/oj/fra) > (consulté le 18 septembre 2022)

- [181] European Commission. Directorate General for the Environment. *La Directive-cadre européenne sur l'eau*. [En ligne]. LU : Publications Office, 2014. Disponible sur : < <https://data.europa.eu/doi/10.2779/75396> > (consulté le 29 août 2022)
- [182] « Priority substances - Water - Environment - European Commission ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [https://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/pri\\_substances.htm](https://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/pri_substances.htm) > (consulté le 18 septembre 2022)
- [183] « EUR-Lex - 128180 - EN - EUR-Lex ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/environmental-quality-standards-applicable-to-surface-water.html> > (consulté le 18 septembre 2022)
- [184] « Plan National Santé-Environnement 4 (PNSE 4) : “un environnement, une santé” (2021-2025) - Ministère de la Santé et de la Prévention ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/plan-national-sante-environnement-4-pnse-4-un-environnement-une-sante-2021-2025> > (consulté le 1 septembre 2022)
- [185] « Le programme sur les perturbateurs endocriniens ». In : *Ministères Écologie Énergie Territoires* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.ecologie.gouv.fr/programme-sur-perturbateurs-endocriniens> > (consulté le 1 septembre 2022)
- [186] « Additifs alimentaires et Perturbateurs endocriniens - Pnrpe.fr ». In : *Additifs PNRPE* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.pnrpe.fr/> > (consulté le 1 septembre 2022)
- [187] « Article L1411-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038886152/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886152/) > (consulté le 1 septembre 2022)
- [188] Seachrist D. D. et al. « A Review of the Carcinogenic Potential of Bisphenol A ». *Reprod Toxicol* [En ligne]. janvier 2016. Vol. 59, p. 167-182. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.09.006> >
- [189] Krewski D. et al. « TOXICITY TESTING IN THE 21ST CENTURY: A VISION AND A STRATEGY ». *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* [En ligne]. février 2010. Vol. 13, n°0, p. 51-138. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1080/10937404.2010.483176> >
- [190] Weintraub K. « The prevalence puzzle: Autism counts ». *Nature* [En ligne]. 2 novembre 2011. Vol. 479, n°7371, p. 22-24. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/479022a> >
- [191] Trasande L. et al. « Estimating Burden and Disease Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union ». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [En ligne]. avril 2015. Vol. 100, n°4, p. 1245-1255. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4324> >
- [192] Muir T., Zegarac M. « Societal costs of exposure to toxic substances: economic and health costs of four case studies that are candidates for environmental causation. » *Environ Health Perspect.* décembre 2001. Vol. 109, n°Suppl 6, p. 885-903.
- [193] Eyles J. « Commentary: Confronting unexpected results: Edmund Parkes reviews John Snow ». *International Journal of Epidemiology* [En ligne]. 1 décembre 2013. Vol. 42, n°6, p. 1559-1562. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1093/ije/dyt195> >

- [194] Dunn P. M. « Ignac Semmelweis (1818-1865) of Budapest and the prevention of puerperal fever ». *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* [En ligne]. 1 juillet 2005. Vol. 90, n°4, p. F345-f348. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1136/adc.2004.062901> >
- [195] Portier C. J. et al. « Differences in the carcinogenic evaluation of glyphosate between the International Agency for Research on Cancer (IARC) and the European Food Safety Authority (EFSA) ». *J Epidemiol Community Health* [En ligne]. août 2016. Vol. 70, n°8, p. 741-745. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1136/jech-2015-207005> >
- [196] Lopez-Espinosa M.-J. et al. « Thyroid Function and Perfluoroalkyl Acids in Children Living Near a Chemical Plant ». *Environ Health Perspect* [En ligne]. juillet 2012. Vol. 120, n°7, p. 1036-1041. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.1104370> >
- [197] « Santé Environnementale ». In : *Réseau Environnement Santé* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.reseau-environnement-sante.fr/> > (consulté le 1 septembre 2022)
- [198] World Health Organization. *Halte à l'épidémie mondiale de maladies chroniques : guide pratique pour une sensibilisation réussie*. [En ligne]. [s.l.] : Organisation mondiale de la Santé, 2006. 56 p. Disponible sur : < <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43527> > (consulté le 26 août 2022) ISBN : 9789242594461.
- [199] Stagnaro-Green A., Pearce E. N. « Iodine and pregnancy: a call to action ». *The Lancet* [En ligne]. 27 juillet 2013. Vol. 382, n°9889, p. 292-293. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60717-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60717-5) >
- [200] Leung A. M., Pearce E. N., Braverman L. E. « Sufficient Iodine Intake During Pregnancy: Just Do It ». *Thyroid* [En ligne]. janvier 2013. Vol. 23, n°1, p. 7-8. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0491> >
- [201] Zimmermann M. B. « Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review ». *The American Journal of Clinical Nutrition* [En ligne]. 1 février 2009. Vol. 89, n°2, p. 668S-672S. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26811C> >
- [202] « Rapport historique sur les effets pour l'homme de l'exposition aux perturbateurs endocriniens chimiques ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.who.int/fr/news/item/19-02-2013-effects-of-human-exposure-to-hormone-disrupting-chemicals-examined-in-landmark-un-report> > (consulté le 28 août 2022)
- [203] « Enfants : nouvelles menaces pour leur santé ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/children-new-threats-to-health> > (consulté le 28 août 2022)
- [204] Environment U. N. « Rapport 2021 du PNUE sur l'indice du gaspillage alimentaire ». In : *UNEP - UN Environment Programme* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2021. Disponible sur : < <http://www.unep.org/fr/resources/rapport/rapport-2021-du-pnue-sur-lindice-du-gaspillage-alimentaire> > (consulté le 6 septembre 2022)
- [205] « Stratégie régionale en santé environnementale autour de la petite enfance ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/strategie-regionale-en-sante-environnementale-autour-de-la-petite-enfance> > (consulté le 5 septembre 2022)



- [206] « Search the TEDX List ». In : *TEDX - The Endocrine Disruption Exchange* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list> > (consulté le 1 septembre 2022)
- [207] Normile D. « Vietnam Turns Back a “Tsunami of Pesticides” ». *Science* [En ligne]. 16 août 2013. Vol. 341, n°6147, p. 737-738. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1126/science.341.6147.737> >
- [208] Pimentel D. « Silent Spring, the 50th anniversary of Rachel Carson’s book ». *BMC Ecol* [En ligne]. 27 septembre 2012. Vol. 12, p. 20. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1186/1472-6785-12-20> >
- [209] Pretty J. et al. « Resource-Conserving Agriculture Increases Yields in Developing Countries ». *Environmental science & technology* [En ligne]. 1 mars 2006. Vol. 40, p. 1114-9. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1021/es062733a> >
- [210] Tilman D. et al. « Agricultural sustainability and intensive production practices ». *Nature* [En ligne]. 8 août 2002. Vol. 418, n°6898, p. 671-677. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/nature01014> >
- [211] Hossard L. et al. « Effects of halving pesticide use on wheat production ». *Sci Rep* [En ligne]. 20 mars 2014. Vol. 4, n°1, p. 4405. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/srep04405> >
- [212] « Infographie - Le plan Écophyto en chiffres ». In : *Ministère de l’Agriculture et de la Souveraineté alimentaire* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://agriculture.gouv.fr/infographie-le-plan-ecophyto-en-chiffres> > (consulté le 1 septembre 2022)
- [213] « Evidence for Bisphenol B Endocrine Properties: Scientific and Regulatory Perspectives ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/EHP5200> > (consulté le 1 septembre 2022)
- [214] « Perturbateurs endocriniens : pourquoi les remplaçants du bisphénol A posent aussi problème ». In : *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2022. Disponible sur : < <https://www.anses.fr/fr/content/perturbateurs-endocriniens-pourquoi-les-rempla%C3%A7ants-du-bisph%C3%A9nol-posent-aussi-probl%C3%A8me> > (consulté le 1 septembre 2022)
- [215] « Éviter une substitution du Bisphénol A par le Bisphénol B ». In : *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2019. Disponible sur : < <https://www.anses.fr/fr/content/%C3%A9viter-une-substitution-du-bisph%C3%A9nol-par-le-bisph%C3%A9nol-b> > (consulté le 1 septembre 2022)
- [216] Barouki R. et al. « Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health ». *Environ Health* [En ligne]. décembre 2012. Vol. 11, n°1, p. 42. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-42> >
- [217] Chneiweiss H. « La recherche biomédicale pensée en français : Nouvelle année, nouveaux concepts ». *Biomedical research thought in French: New year, new concepts* [En ligne]. 2016. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1051/medsci/20163201001> > (consulté le 1 septembre 2022)
- [218] Hanson M., Gluckman P. « Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications ». *Am J Clin Nutr* [En ligne]. décembre 2011. Vol. 94, n°6 Suppl, p. 1754S-1758S. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.001206> >

- [219] « Accueil ». In : *1000 jours qui comptent pour la santé* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://1000journspourlasante.fr/> > (consulté le 4 septembre 2022)
- [220] « Sondage : Les Français et les perturbateurs endocriniens ». In : *France* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < [https://harris-interactive.fr/opinion\\_polls/les-francais-et-les-perturbateurs-endocriniens/](https://harris-interactive.fr/opinion_polls/les-francais-et-les-perturbateurs-endocriniens/) > (consulté le 4 septembre 2022)
- [221] *SIN List*. [En ligne]. Disponible sur : < <https://sinlist.chemsec.org/> > (consulté le 4 septembre 2022)
- [222] « A PARTAGER - La liste des 300 produits alimentaires pouvant contenir des nanoparticules ! ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://infonyano.agirpourenvironnement.org/> > (consulté le 4 septembre 2022)
- [223] « Nutri-Score ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/articles/nutri-score> > (consulté le 4 septembre 2022)
- [224] « Bleu-Blanc-Coeur - Association pour la Terre, les Animaux et les Hommes ». In : *Bleu-Blanc-Coeur* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://bleu-blanc-coeur.org/> > (consulté le 4 septembre 2022)
- [225] « Labels / MesCoursesPourLaPlanète.com ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.mescoursespourlaplanete.com/labels-miniGuide.php> > (consulté le 4 septembre 2022)
- [226] Curl C. L., Fenske R. A., Elgethun K. « Organophosphorus pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets ». *Environ Health Perspect* [En ligne]. mars 2003. Vol. 111, n°3, p. 377-382. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.5754> >
- [227] Curl C. L. et al. « Estimating pesticide exposure from dietary intake and organic food choices: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) ». *Environ Health Perspect* [En ligne]. mai 2015. Vol. 123, n°5, p. 475-483. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.1408197> >
- [228] Mercier T. et al. « Institut Technique de l'Agriculture Biologique ». 2016. p. 136.
- [229] Amiridou D., Voutsas D. « Alkylphenols and phthalates in bottled waters ». *Journal of Hazardous Materials* [En ligne]. 15 janvier 2011. Vol. 185, n°1, p. 281-286. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2010.09.031> >
- [230] Fromme H. et al. « Phthalates and their metabolites in breast milk--results from the Bavarian Monitoring of Breast Milk (BAMBI) ». *Environ Int* [En ligne]. mai 2011. Vol. 37, n°4, p. 715-722. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.02.008> >
- [231] Björnberg K. A. et al. « Transport of Methylmercury and Inorganic Mercury to the Fetus and Breast-Fed Infant ». *Environ Health Perspect* [En ligne]. octobre 2005. Vol. 113, n°10, p. 1381-1385. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1289/ehp.7856> >

## RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS

A l'instant présent, nous sommes tous exposés à diverses substances chimiques au sein de notre environnement. Bien que nous ne soyons pas capables de les voir à l'œil nu, les conséquences sur le domaine sanitaire sont, eux, bien présents. Certaines de ces substances ont la capacité de venir perturber les mécanismes physiologiques de notre organisme de manière insidieuse, on les retrouve sous l'appellation de "perturbateurs endocriniens". Bien que ces substances soient présentes dans de nombreux domaines, nous nous attarderons ici à étudier la contribution majeure de notre exposition : l'alimentation.

Nous verrons à travers ce manuscrit, après avoir pris connaissance de l'organisation générale du système endocrinien et de la définition d'un perturbateur, la désastreuse conséquence que peuvent avoir ces derniers sur notre santé avec une multitude de pathologies chroniques émergentes.

Nous verrons également, dans une troisième partie, l'impact économique qu'engendre cette problématique ainsi que le côté législatif à l'échelle mondiale, européenne, ainsi que nationale.

Enfin, nous terminerons ce manuscrit par quelques conseils pratiques, afin de pouvoir au maximum, en tant que citoyen, pouvoir être acteurs de notre santé et ainsi faire les bons choix concernant le domaine alimentaire, ou du moins, étant donné le caractère ubiquitaire des substances dans l'environnement, faire les choix qui nous impacteront le moins négativement possible.

## TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

Endocrine disruptors and the modern diet - Approach to an environmental origin of emerging chronic diseases' epidemic

## RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS

Currently, we are all exposed to various chemicals in our environment. Although we are not able to see them with the naked eye, the consequences on the health field are able to be seen. Some of these substances have the ability to disrupt the physiological mechanisms of our body in an insidious way, they are found under the name of "endocrine disruptors". Although these substances are present in many areas, we will focus here on studying the major contribution of our exposure: food.

We will see through this manuscript, after having learned about the general organization of the endocrine system and the definition of a disruptor, the disastrous consequences that these can have on our health with a multitude of emerging chronic pathologies.

We will also see, in a third part, the economic impact generated by this problem as well as the legislative side on a global, European and national scale.

Finally, we will end this manuscript with some practical advice, in order to be able, as a citizen, to be actors of our health and thus to make the right choices concerning the food field, or at least, given the ubiquitous nature of substances in the environment, making choices that will have the least negative impact on us.

## PROPOSITION DE MOTS-CLES :

Perturbateurs endocriniens, maladies chroniques, système endocrinien, hormones, environnement, mercure, PCB, dioxines, BPA, PFC, Phtalates, mycotoxines, Phytoœstrogènes, Pesticides, additifs alimentaires, cancers, dysgénésie testiculaire, autisme, hyperactivité, diabète, obésité, fertilité, REACH, polluants, substances chimiques