



**HAL**  
open science

# Rôle de prévention du pharmacien d'officine pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens lors de la grossesse : mise en place d'un outil d'informations destiné aux pharmaciens et aux femmes enceintes

Adeline Cornuaud

## ► To cite this version:

Adeline Cornuaud. Rôle de prévention du pharmacien d'officine pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens lors de la grossesse : mise en place d'un outil d'informations destiné aux pharmaciens et aux femmes enceintes. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04207592

**HAL Id: dumas-04207592**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04207592>**

Submitted on 14 Sep 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.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

ANNEE 2023

N°

**THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par Adeline CORNUAUD**

-----  
*Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 2023*

**Rôle de prévention du pharmacien d'officine pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens lors de la grossesse. Mise en place d'un outil d'informations destiné aux pharmaciens et aux femmes enceintes.**

**Président** : Madame Sonia Prot-Labarthe, Pharmacien hospitalo-universitaire en pharmacie clinique, CHU Nantes

**Directeur** : Madame Elise Verron, Maitre de conférence en Toxicologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Membre du jury** : Madame Sabine Van Gasselt, Pharmacien d'officine, Nantes

## Remerciements

### **Merci à mon jury,**

A Madame Verron, d'avoir accepté de m'accompagner dans la rédaction de cette thèse, pour votre disponibilité et vos conseils avisés.

A Madame Prot-Labarthe, d'avoir accepté de présider mon jury et pour votre réactivité à tous les mails.

A Sabine, d'avoir accepté de faire partie de ce jury et aussi pour toutes les choses que j'ai pu apprendre à tes côtés à la pharmacie.

### **Merci à toutes les équipes officinales que j'ai pu rencontrer pendant mes études**

A la pharmacie Pasquier, qui m'a accueillie lors de mes premiers stages et saisons estivales, et m'ont fait découvrir les fondamentaux de l'officine.

A la pharmacie du Vieux Doulon, auprès de qui j'ai eu la chance de réaliser mon stage de sixième année et mes premiers pas en tant que pharmacien avec beaucoup de bienveillance.

A la pharmacie Ferré, mes collègues qui me font confiance au quotidien.

**Merci à ma famille**, à mes parents qui m'ont permis de réaliser ces six années d'études dans les meilleures conditions, à ma maman qui a pris le temps de relire cette thèse dans le moindre détail, à mes grands-parents et à mes petits frères qui m'ont toujours soutenue.

Merci à toi Félix, mon pilier du quotidien, de me soutenir et à tous nos projets à venir.

### **Merci à mes amis,**

A Camille, Claire, Morgane, Maud, Quentin et Gaël qui sont toujours présents à mes côtés depuis de nombreuses années et pour longtemps encore. Aux copains du 49, rencontrés sur la plage l'été du bac et toujours présents pour les meilleures soirées aujourd'hui.

A mes amis de pharma, la team B2 et aux « Bières de l'ambiance » auprès desquels j'ai passé de supers moments, autant en TP, en cours, qu'en soirées.

Aux Saint-Marins et à OVS, mes très belles découvertes de ces dernières années.

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>2</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>3</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>9</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>11</b>
1) Santé et santé environnementale .....	11
2) Rôles du pharmacien d'officine .....	13
<b>Partie 1 : Rappels physiologiques</b> .....	<b>14</b>
<b>I- Le système endocrinien</b> .....	<b>14</b>
1) Généralités .....	14
2) Complexe hypothalamo-hypophysaire (6).....	15
<b>II- Hormones protéiques (6)</b> .....	<b>16</b>
1) Axe somatotrope .....	16
2) Axe de la prolactine .....	16
3) Axe de la médullo-surrénale.....	16
4) Axe thyroïdienne .....	17
5) Axe de la parathormone (7).....	17
<b>III- Hormones stéroïdiennes</b> .....	<b>18</b>
1) Corticosurrénale .....	18

2) Fonction hormonale de l'appareil reproducteur masculin .....	18
3) Fonction hormonale de l'appareil reproducteur féminin .....	19
4) Schéma récapitulatif des hormones stéroïdiennes.....	21
<b>Partie 2 : Généralités .....</b>	<b>22</b>
<b>I- Historique de la notion de « perturbateur endocrinien » .....</b>	<b>22</b>
1) Années 1970 : Scandale du Distilbène® .....	22
2) 1991 : Conférence de Wingspread .....	23
3) 2015 : Interdiction du Bisphénol A .....	24
4) 2021 : Octocrylène et produits de protection solaire .....	24
5) 2021-2025 : Plan National Santé Environnement.....	25
<b>II- Définitions .....</b>	<b>27</b>
1) Perturbateur endocrinien.....	27
2) Préventions et précaution .....	27
3) Relation dose-effet .....	28
4) Bioaccumulation et bioamplification.....	30
5) Polluant organique persistant POP.....	30
<b>III- Législation et réglementation .....</b>	<b>31</b>
1) Evolution des réglementions relatives aux polluants organiques persistants .....	31
2) Essai et évaluation des perturbateurs endocriniens (2002) = EDTA .....	32
3) Règlement REACH = règlement (CE) n°1907/2006 du 18 décembre 2006 .....	33
4) Règlement CLP = règlement CE n°1272/2008 du 16 décembre 2008.....	34

5) Règlements autour des pesticides.....	34
<b>Partie 3 : Substances et sources .....</b>	<b>37</b>
<b>I- Liste des perturbateurs endocriniens .....</b>	<b>37</b>
1) Perturbateurs endocriniens avérés au niveau de l'Union Européenne .....	37
2) Perturbateurs endocriniens en cours d'évaluation.....	37
3) Perturbateurs endocriniens considérés dans l'un des Etats de l'Union Européenne .....	38
<b>II- Environnement professionnel.....</b>	<b>39</b>
1) Prévention des risques .....	39
2) Pesticides organochlorés.....	42
3) Produits de combustion : dioxines et furanes .....	43
4) Polychlorobiphényles (PCB).....	44
<b>III- Alimentation.....</b>	<b>47</b>
1) Bisphénol A.....	47
2) Butylhydroxyanisole (BHA) et butylhydroxytoluène (BHT).....	48
<b>IV- Environnement domestique .....</b>	<b>50</b>
1) Composés alkyles perfluorés (PFC) .....	50
2) Phtalates.....	51
3) Retardateurs de flammes bromés .....	52
<b>V- Produits cosmétiques .....</b>	<b>54</b>
1) Parabènes.....	54
2) Triclosan .....	56

3) Filtres ultraviolets .....	57
4) Alkylphénols .....	58
<b>VI- Médicaments .....</b>	<b>59</b>
1) Contraception hormonale .....	61
2) Troubles de la ménopause .....	61
3) Indications thérapeutiques des progestatifs ( <i>hors contraception</i> ) .....	62
4) Traitements de l'infertilité.....	62
5) Hormonothérapie.....	63
<b>VII- Perturbateurs endocriniens d'origine naturelle.....</b>	<b>66</b>
1) Phytoœstrogènes .....	66
2) Mycoœstrogènes : zéaralénone .....	67
<b>Partie 4 : Mécanismes d'action et conséquences de l'exposition aux perturbateurs endocriniens .</b>	<b>68</b>
<b>I- Voies d'exposition .....</b>	<b>68</b>
1) Ingestion.....	68
2) Inhalation .....	68
3) Exposition cutanée .....	68
4) Transmission materno-fœtale .....	68
<b>II- Mécanismes d'action.....</b>	<b>71</b>
1) Action agoniste.....	73
2) Action antagoniste.....	76
3) Interférences avec les étapes de régulation des hormones .....	76



<b>III- Effets néfastes de l'exposition aux perturbateurs endocriniens .....</b>	<b>79</b>
<b>IV- Troubles du système reproducteur féminin .....</b>	<b>80</b>
1) Anomalies de l'axe hypothalamus - hypophyse - ovaires .....	80
2) Troubles utérins.....	80
3) Troubles de la puberté féminine .....	81
4) Troubles de la fertilité féminine : allongement des délais de grossesse, troubles de la grossesse et de l'allaitement .....	82
<b>V- Troubles du système reproducteur masculin .....</b>	<b>84</b>
1) Anomalies de la production de testostérone .....	84
2) Malformations congénitales de l'appareil urogénital .....	84
3) Troubles de la puberté .....	85
4) Troubles de la fertilité masculine .....	85
5) Cancer des testicules .....	86
6) Syndrome de dysgénésie testiculaire .....	87
<b>VI- Cancers hormono-dépendants .....</b>	<b>88</b>
1) Cancer du sein .....	88
2) Cancer de la prostate.....	90
<b>VII- Troubles métaboliques .....</b>	<b>92</b>
1) Obésité et syndrome métabolique .....	92
2) Diabète de type 2 .....	92
3) Pathologies thyroïdiennes .....	93

VIII-	Effets sur le système nerveux central .....	96
IX-	Résumé des conséquences d'exposition aux perturbateurs endocriniens .....	97
<b>Partie 5 : Comment limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse et tout au long de la vie ?.....</b>		
<b>99</b>		
I-	<b>Facteurs de vulnérabilité .....</b>	<b>99</b>
1)	Pourquoi le risque est-il plus important lors d'une exposition pendant la vie périnatale ?..	99
2)	Origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD) .....	99
II-	<b>Expositions indirectes et mécanismes épigénétiques.....</b>	<b>101</b>
1)	Effets multigénérationnels et transgénérationnels .....	101
2)	Interaction gène-environnement : rôle de l'épigénétique.....	101
III-	<b>Conseils pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens .....</b>	<b>104</b>
1)	Environnement domestique .....	104
2)	Alimentation.....	107
3)	Utilisation des produits d'hygiène et des cosmétiques .....	108
4)	Domaine de la santé .....	111
4)	Outils d'aide à l'information .....	113
<b>Conclusion .....</b>		<b>118</b>
<b>Bibliographie.....</b>		<b>121</b>
<b>Liste des figures.....</b>		<b>134</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>		<b>136</b>

## Abréviations

ACTH = hormone adrénocorticotrope

ADH = hormone antidiurétique

ADN = acide désoxyribonucléique

AEPC = ECHA = agence européenne des produits chimiques

AFNOR = agence française de normalisation

AHS = american health study

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

AR = récepteur des androgènes

ArH = récepteurs des hydrocarbures aryliques

ARN = acide ribonucléique

3-BC = 3-benzylidène camphre

BBP = phtalate de benzylbutyle

BHA = butylhydroxyanisol

BHT = butylhydroxytoluène

BP-2 = benzophénone 2

BP-3 = benzophénone 3

BPA = bisphénol A

BPF = bisphénol F

BPS = bisphénol S

BuP = butylparabène

CLP = classification, étiquetage et emballage des substances et des mélanges

CMR = cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction

CE = commission européenne

CRH = corticolibérine

DBP = phtalate de dibutyle

DDT = dichlorodiphényltrichloroéthane

DEHP = phtalate de di(2-éthylhexyle)

DEP = phtalate de diéthyle

DES = diéthylstilbestrol

DM = dispositif médical

EDTA = endocrine disruptor testing and assessment task force

EFSA = autorité européenne de la sécurité des aliments

EPA = environmental protection agency

Esteban = étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition

EtP = éthylparabène

FDA = food and drug administration

FSC = forest stewardship council

FSH = hormone folliculo-stimulante

GH = hormone de croissance

GnRH = hormone de libération des gonadotropines

GRH = hormone de libération de la GH

HBCD = 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclodécane

HMS = homosalate

HRE = hormone responsive element

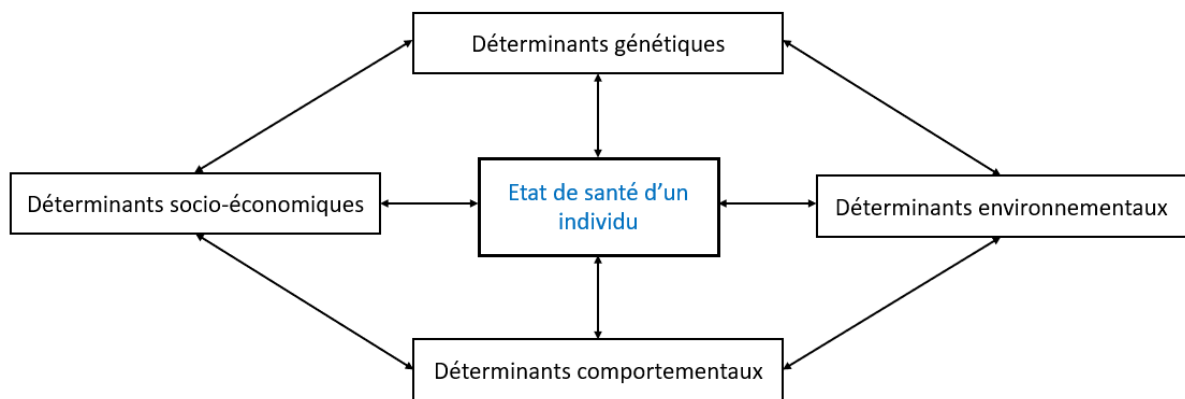
HSD = hydrostéroïde déshydrogénase  
IMC = indice de masse corporelle  
INRS = institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles  
LH = hormone lutéinisante  
4-MBC = 3-(4-méthyl-benzylidène) camphre  
MeP = méthylparabène  
NHANES = national health and nutrition examination survey  
NIEHS = national institute of environmental health sciences  
OCDE = organisation de coopération et de développement économiques  
OD-PABA = 2-éthylhexyl 4-diméthylaminobenzoate  
OMC = 2-éthylhexyl 4-méthoxycinnamate  
OMS = organisation mondiale de la santé  
ONU = organisation des nations unies  
PABA = acide 4-aminobenzoïque  
PBB = polybromobiphényles  
PBDE = polybromodiphényléthers  
PCB = polychlorobiphényles  
PCDD = polychlorodibenzodioxines  
PCDF = polychlorodibenzofuranes  
PE = perturbateur endocrinien  
PFAS = sulfonates d'alkyles perfluorés  
PFC = composé perfluoré  
PFCA = carboxylates d'alkyles perfluorés  
PFHxS = sulfonate de perfluorohexane  
PFOA = acide perfluorooctanoïque

PFOS = sulfonate de perfluorooctane  
PFTE = polytétrafluoroéthylène  
POP = polluant organique persistant  
PrP = propylparabène  
PTH = parathormone  
PVC = polychlorure de vinyle  
QI = quotient intellectuel  
RE = récepteur des œstrogènes  
REACH = registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals  
SGH = système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques de l'ONU  
SNC = système nerveux central  
STEP = station d'épuration des eaux usées  
T3 = triiodothyronine  
T4 = thyroxine  
TBBPA = tétrabromobisphénol A  
TCDD = 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine  
TR = récepteur thyroïdien  
TRH = hormone thyroïdienne  
TSH = thyroïdostimuline  
UE = union européenne  
UIOM = usines d'incinération d'ordures ménagères

# Introduction

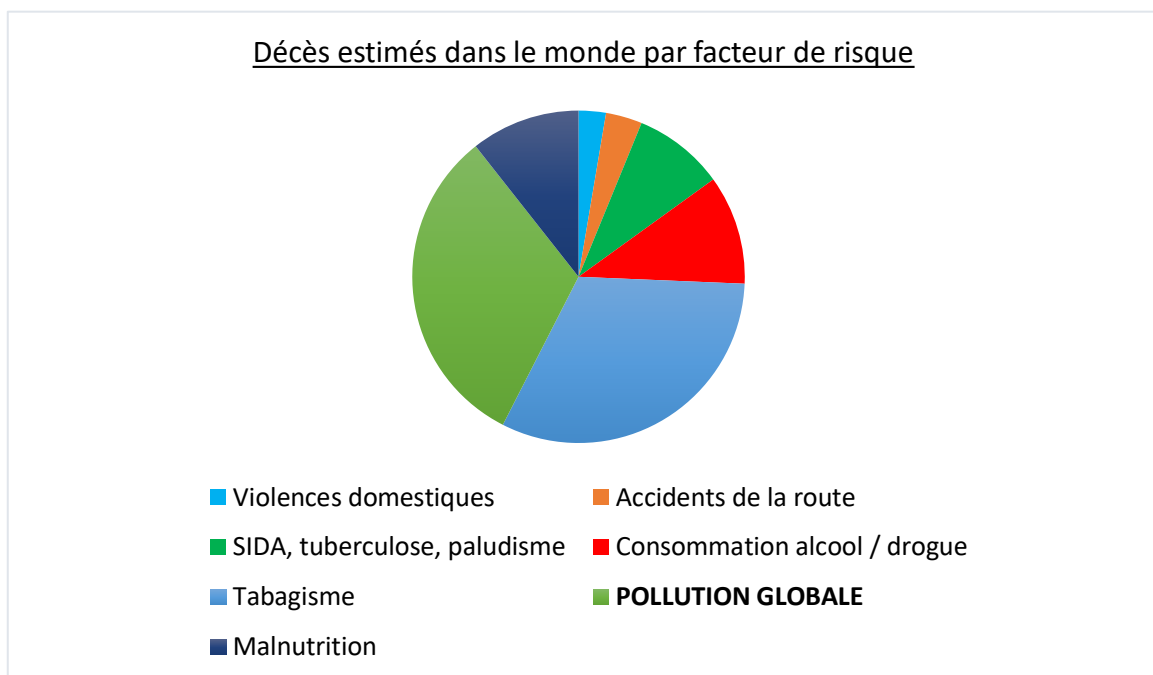
## 1) Santé et santé environnementale

La santé est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), comme « un état de complet bien-être physique, mental et social, [qui] ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». Cette définition prend en compte tous les facteurs pouvant influencer la santé : les facteurs intrinsèques à l'organisme (système immunitaire, système hormonal, flores commensales, ...) et les facteurs externes. (1)



Parmi tous ces facteurs, la santé environnementale est aujourd'hui un sujet d'actualités grâce à l'augmentation des connaissances relatives aux conséquences de la pollution sur la santé, à plus ou moins long terme, et par l'augmentation des préoccupations de la société. Elle prend en compte la pollution des différents milieux (eau, air et sol) par les agents physiques, chimiques et biologiques auxquels un individu est exposé : tabagisme, alcool, nutrition, médicaments, polluants chimiques, radiations électromagnétiques et autres expositions. L'interaction entre un individu et son environnement est continue et variable en fonction de la réponse biologique de l'individu à un agent extérieur à un instant précis. De plus, le niveau socio-économique conduit à des variations d'exposition : profession exposée, conditions de logements, alimentation, activités physiques, comportements à risques, etc. (2).

D'après les données de l'étude Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study, la pollution serait responsable, en 2022, de 9 millions de décès dans le monde chaque année, soit environ un décès sur six. Cette pollution est la conséquence de l'industrialisation et de l'urbanisation. Elle se manifeste par la pollution particulaire de l'atmosphère, l'exposition aux produits chimiques dont le plomb, notamment dans les pays en voie de développement, l'exposition aux agents cancérigènes en milieu professionnel, les gaz et fumées. Les décès dus à l'exposition aux produits chimiques sont évalués à 1,8 million de décès par an dans le monde mais les substances chimiques étant omniprésentes dans l'environnement et les effets de ces substances difficiles à mettre en évidence laisse penser que ce chiffre est sous-estimé. Les conséquences de la pollution chimique sont principalement la neurotoxicité développementale, la toxicité pour la reproduction et l'immunotoxicité. (3)



## 2) Rôles du pharmacien d'officine

Article R-4235-2 du Code de la Santé Publique : « *Le pharmacien doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale* ». (4)

Le pharmacien d'officine est un acteur de santé impliqué dans la prévention et l'information du patient. Il est facilement accessible aux patients grâce à sa large répartition sur le territoire, à ses longues plages horaires et à sa connaissance du patient et de sa famille. Depuis la crise sanitaire du COVID-19, il est, en plus de ses missions liées au bon usage du médicament, de plus en plus impliqué dans des services de santé, notamment dans des actions de prévention (vaccination, dépistage, addictologie).

L'objectif principal de ce travail est de fournir un outil d'informations aux pharmaciens d'officine pour répondre aux questions des patients sur les sources potentielles de la vie quotidienne / domestiques et les risques liés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la vie périnatale.

# Partie 1 : Rappels physiologiques

## I- Le système endocrinien

### 1) Généralités

Le système endocrinien ou système hormonal est un ensemble d'organes influencés par des hormones libérées dans la circulation sanguine. Ces hormones agissent sur un ou des récepteurs spécifiques, et peuvent moduler la fonction, la différenciation ou la prolifération d'un tissu cible. Ce système participe à l'homéostasie de l'organisme face aux stimuli internes ou de l'environnement. (5)

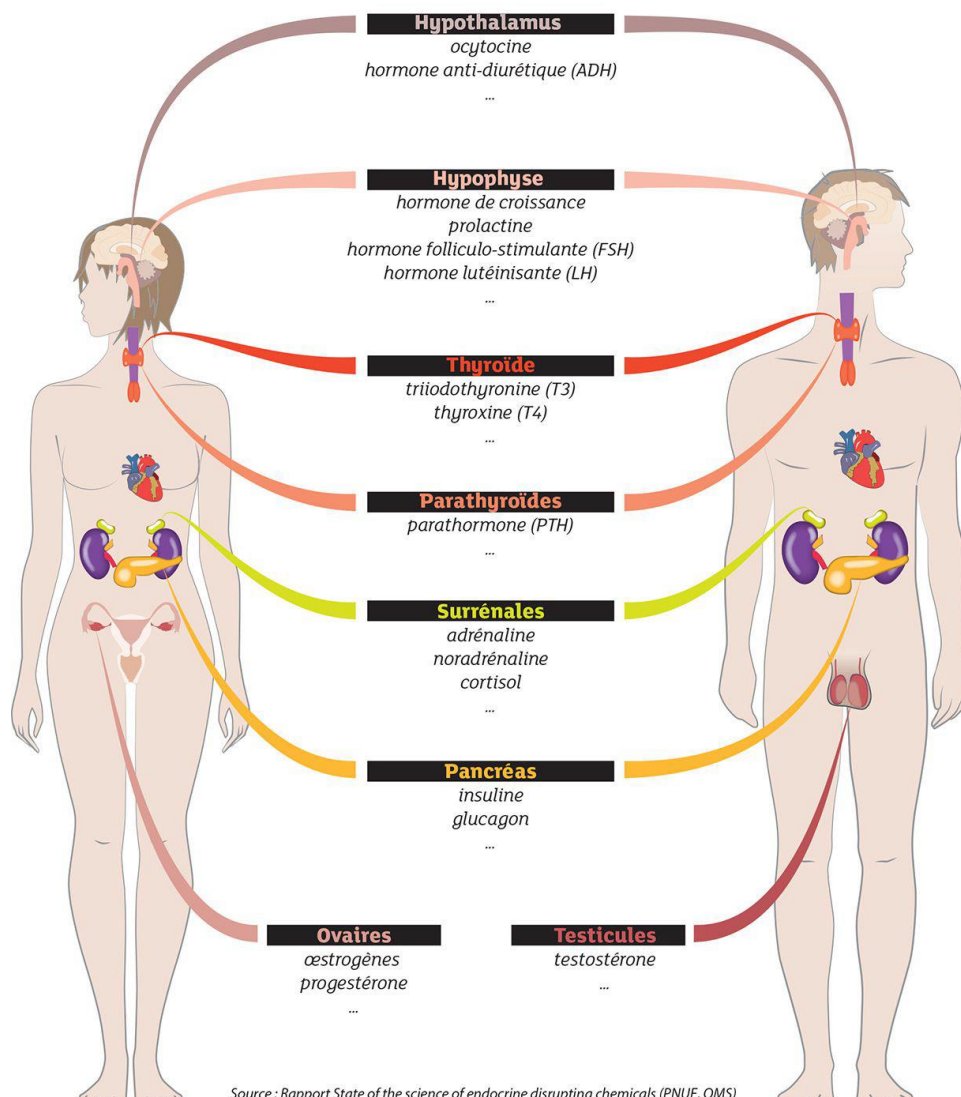


Figure 1 : Système endocrinien (inrs.fr)



## 2) Complexe hypothalamo-hypophysaire (6)

L'hypothalamus est situé au niveau du système nerveux central, il permet la régulation des fonctions physiologiques en synthétisant des neurohormones qui stimulent ou freinent l'adénohypophyse. Il est relié à l'hypophyse par la tige pituitaire. L'hypophyse est constituée de deux lobes : la post-hypophyse ou neurohypophyse et l'anté-hypophyse ou adénohypophyse.

La neurohypophyse ne sécrète pas d'hormones, c'est un lieu de stockage des hormones hypothalamiques : l'hormone antidiurétique (ADH) et l'ocytocine. L'ADH permet la rétention d'eau au niveau rénal, une vasoconstriction dans les situations d'hypotension ou d'hypovolémie et la glycogénolyse hépatique. L'ocytocine permet l'éjection du lait par les canaux galactophores, les contractions au niveau des muscles utérins et le transfert du liquide séminal.

L'adénohypophyse est composée de cellules hormonopoïétiques qui, lorsqu'elles sont stimulées par les hormones hypothalamiques, sécrètent des hormones agissant sur les glandes endocrines. Il existe des rétrocontrôles des hormones sécrétées sur les hormones hypothalamo-hypophysaires pour maintenir des concentrations normales d'hormones.

## II- Hormones protéiques (6)

### 1) Axe somatotrope

L'hypothalamus sécrète l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GRH) et la somatostatine qui vont agir sur l'hypophyse. En réponse, l'hypophyse sécrète l'hormone de croissance (GH) qui va agir directement sur ses tissus cibles, elle stimule la chondrogenèse, l'anabolisme protéique, la lipolyse et augmente la glycémie.

### 2) Axe de la prolactine

Sous l'influence de certains facteurs dont les œstrogènes et l'ocytocine, l'hypothalamus stimule l'hypophyse induisant la sécrétion de prolactine par cette dernière. Le rôle principal de la prolactine est de préparer les glandes mammaires à la lactation.

### 3) Axe de la médullo-surrénale

L'hypothalamus sécrète la corticolibérine (CRH) qui stimule l'hypophyse. L'hypophyse sécrète l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) qui va stimuler la médullo-surrénale. La médullo-surrénale sécrète alors l'adrénaline et la noradrénaline qui agissent aussi comme des neurotransmetteurs. L'adrénaline permet à l'organisme de s'adapter face aux situations de stress. Elle augmente le débit cardiaque (chronotrope et inotrope positifs), provoque une vasoconstriction, une dilatation des muscles lisses et inhibe le péristaltisme du tube digestif. Au niveau hépatique, elle provoque la glycogénolyse et la lipolyse. La noradrénaline, elle, agit principalement sur la régulation de la pression artérielle et induit une vasoconstriction.

#### 4) Axe thyroïdienne

L'hypothalamus sécrète l'hormone thyroïdienne (TRH) qui stimule l'hypophyse, et la somatostatine et la dopamine qui au contraire inhibent l'hypophyse. L'hypophyse sécrète la thyroïdostimuline (TSH) qui va stimuler la glande thyroïde, cette dernière sécrète les hormones thyroïdiennes : la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4). La T4 principalement produite est transformée en T3, la T3 étant la forme la plus active. Les hormones thyroïdiennes stimulent la sécrétion des sucs digestifs et le péristaltisme du tube digestif, permettent le bon développement du système nerveux central chez le fœtus, stimulent l'activité cérébrale et la vigilance, stimulent l'activité cardiaque, permettent l'augmentation de la température corporelle et agissent sur les différents métabolismes.

#### 5) Axe de la parathormone (7)

Les glandes parathyroïdes sécrètent la parathormone (PTH) qui régule la concentration de calcium dans le sang et les tissus, et diminue la concentration de phosphore.

### III- Hormones stéroïdiennes

Les hormones stéroïdiennes dérivent toutes du cholestérol, on retrouve dans toutes leurs structures le cycle cyclopentanoperhydrophénoantrène. Le cholestérol est transformé en prégnénolone, point de départ de la synthèse de ces hormones.

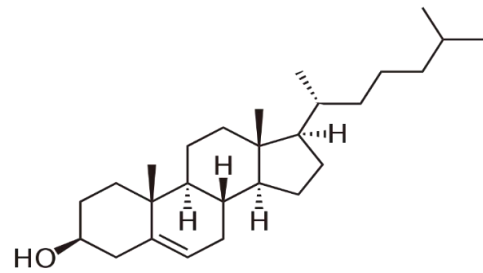


Figure 2 : Structure chimique du cholestérol

#### 1) Corticosurrénale

Différentes hormones sont sécrétées au niveau de la corticosurrénale. Il existe un contrôle hypothalamique avec la sécrétion de CRH et un contrôle hypophysaire avec l'ACTH. La zone glomérulée synthétise l'aldostérone qui régule la concentration de sodium au niveau rénal. La zone fasciculée synthétise les glucocorticoïdes, dont le cortisol majoritairement, qui agissent sur les métabolismes énergétiques. Enfin, la zone réticulée synthétise les androgènes et la testostérone mais la plus grande partie de ces hormones est synthétisée par les glandes sexuelles : ovaires et testicules.

#### 2) Fonction hormonale de l'appareil reproducteur masculin

A partir de la puberté, l'hypothalamus sécrète l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) qui va stimuler l'hypophyse.

L'hypophyse sécrète l'hormone folliculostimulante (FSH), elle agit sur les cellules de Sertoli dans les tubes séminifères participant à la production et au développement des spermatozoïdes.

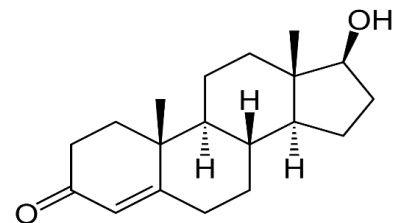


Figure 3 : Structure chimique de la testostérone

L'hypophyse sécrète également l'hormone lutéinisante (LH), elle agit sur ses récepteurs présents sur les cellules de Leydig au niveau testiculaire. En réponse à la fixation de LH sur ses récepteurs, les cellules de Leydig produisent, à partir du cholestérol, la testostérone. Cette dernière agit d'une part au niveau des testicules pour la production des spermatozoïdes, et d'autre part, atteint la circulation

sanguine. La testostérone circulante dans le sang (sous forme inchangée ou réduite (= dihydrotestostérone)), se lie à son récepteur sur les organes cibles et permet le développement des caractères sexuels secondaires : évolution de la voix, augmentation de la masse osseuse, pilosité ; et l'augmentation de la libido et de l'agressivité.

Il existe des rétrocontrôles négatifs au niveau de l'hypothalamus pour réguler la production de testostérone.

Les cellules de Leydig synthétisent environ 90 à 95% de la testostérone, mais il y a également une sécrétion de testostérone par les surrénales.

### 3) Fonction hormonale de l'appareil reproducteur féminin

Le cycle menstruel dure en moyenne 28 jours, il se décompose en deux périodes modulées par l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus sécrète la GnRH qui active l'hypophyse.

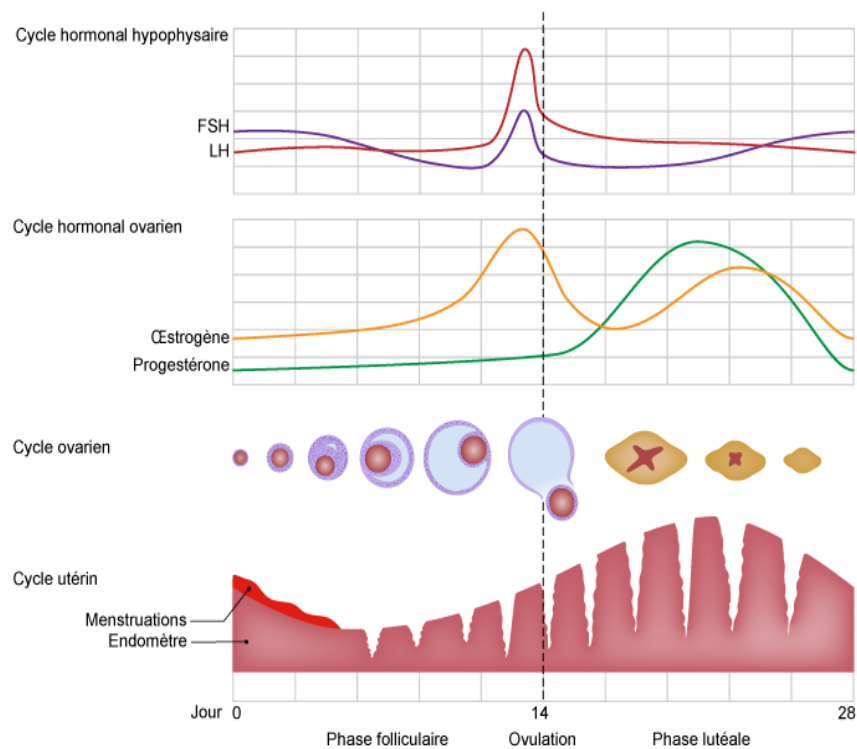


Figure 4 : Schéma récapitulatif du cycle menstruel (espacesoignants.com)

La première période du cycle est la phase folliculaire (de J0 à J14). Sous l'influence de la GnRH, l'hypophyse va sécréter la FSH activant ainsi la maturation du follicule ovarien. La croissance folliculaire est associée à la sécrétion ovarienne d'œstrogènes (17β-œstradiol, estrone et estriol). Les œstrogènes agissent au niveau utérin, ils permettent l'épaississement de l'endomètre et l'augmentation de la vascularisation.

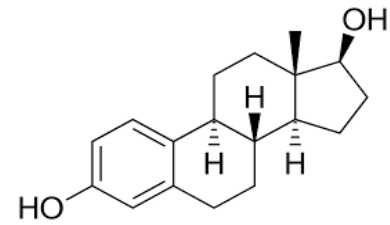


Figure 6 : Structure chimique de l'œstradiol

A J14, c'est l'ovulation : le pic de LH et de FSH permet la libération de l'ovule du follicule. Ce pic est associé à un rétrocontrôle positif.

Dans la seconde partie du cycle, l'hypophyse, stimulée par l'hypothalamus, sécrète la LH, elle permet le maintien du corps jaune au niveau ovarien. Le corps jaune produit des œstrogènes mais aussi de la progestérone.

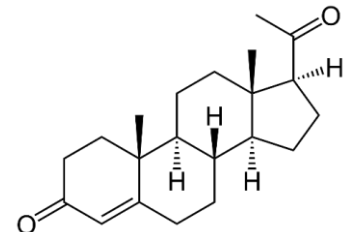


Figure 5 : Structure chimique de la progestérone

Les œstrogènes permettent le développement des caractères sexuels au moment de la puberté : développement du vagin et des seins, apparition des poils pubiens, et leur maintien à l'âge adulte. De plus, ils permettent à l'endomètre de s'épaissir et la sécrétion de la glande pré-ovulatoire pour favoriser l'entrée des spermatozoïdes. Ils ont également un effet sur le tissu osseux, ils permettent le maintien de la masse osseuse.

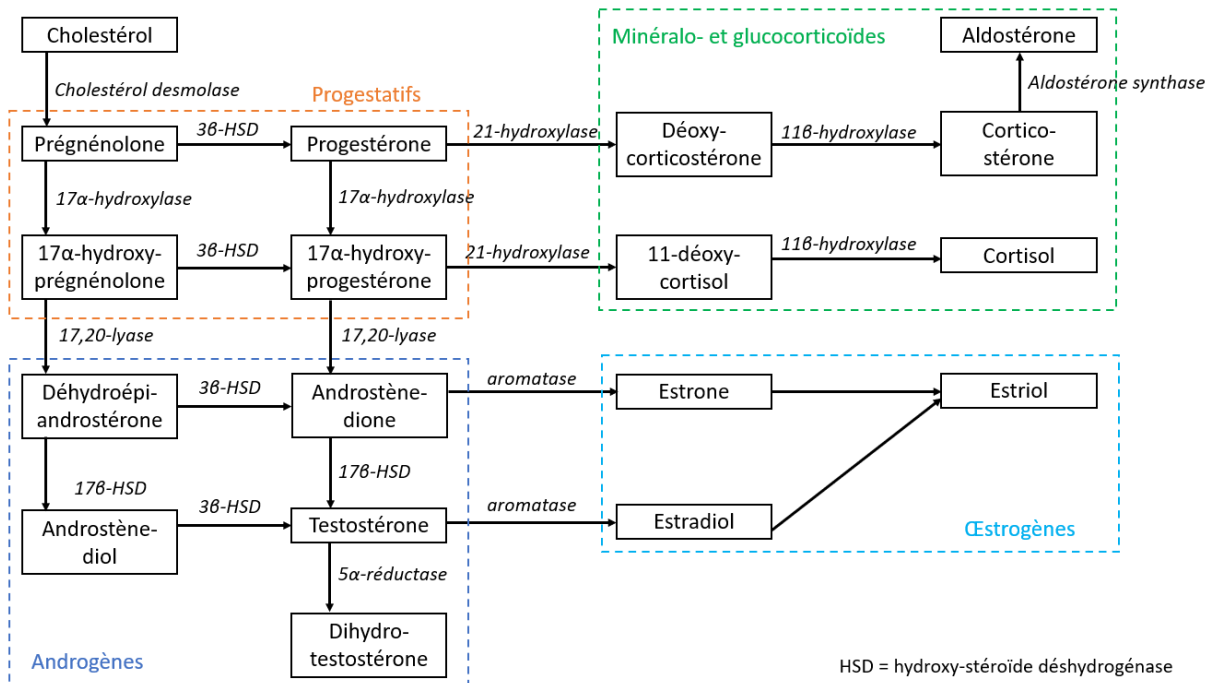
Les progestatifs sont complémentaires aux œstrogènes, ils favorisent la nidation et aident au maintien de l'endomètre. Ils inhibent la sécrétion de glaire auparavant stimulée par les œstrogènes dans la première partie du cycle pour empêcher la pénétration des spermatozoïdes. Ils diminuent la contraction du myomètre (muscle utérin) et inhibent la lactation pendant la grossesse. Ils sont également synthétisés par le placenta.

La production d'hormones est soumise à des rétrocontrôles négatifs, c'est-à-dire que l'augmentation d'hormones ovariennes inhibe la sécrétion de GnRH hypothalamique, et ainsi induit la diminution de la libération d'hormones hypophysaires et donc la libération des hormones ovariennes.

Il y a également une sécrétion de testostérone chez la femme, par les ovaires et les surrénales, agissant sur la pilosité et la sécrétion de sébum.

Lors de la ménopause, il y a un arrêt de la fonction ovarienne donc une diminution des taux d'œstrogènes circulants ; néanmoins, il persiste une sécrétion d'androgènes par les glandes surrénales qui sont transformés en œstrogènes par l'aromatase.

#### 4) Schéma récapitulatif des hormones stéroïdiennes



## Partie 2 : Généralités

### I- Historique de la notion de « perturbateur endocrinien »

Depuis le début du XXème siècle, de nombreux produits chimiques ont été synthétisés. On les retrouve de façon omniprésente dans l'environnement : industries, agriculture, produits de consommation courante, alimentation, ... Avec le recul, de nombreux effets néfastes ont été mis en évidence pour certains produits chimiques : cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction et/ou perturbateurs endocriniens. Cette notion de « perturbateur endocrinien » est apparue il y a une trentaine d'années et à la suite de découvertes scientifiques relatives à leurs usages, il est important aujourd'hui de réduire l'exposition aux produits perturbateurs endocriniens afin de maintenir un état de bonne santé.

#### 1) Années 1970 : Scandale du Distilbène®

Le diéthylstilbestrol (DES), commercialisé sous le nom de Distilbène®, est un œstrogène de synthèse utilisé entre les années 1947 et 1971 pour prévenir le risque de fausses couches spontanées et d'accouchements prématurés, où une carence en œstrogènes était suspectée.

On peut observer sur l'image ci-dessous une similitude de structures entre le diéthylstilbestrol et l'œstradiol.

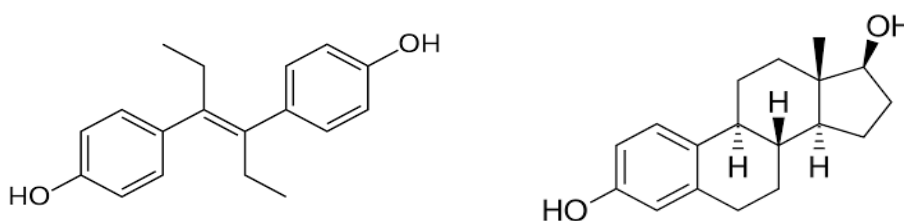


Figure 7 : Structures chimiques du diéthylstilbestrol (à gauche) et de l'œstradiol (à droite)

Il a été mis en évidence que les incidences d'adénoses cervico-vaginales, d'adénocarcinomes vaginaux, de malformations utérines et de stérilité étaient significativement plus importantes chez les filles de mères ayant reçu le DES pendant la grossesse. D'autres études ont mis en évidence une altération du développement de l'appareil reproducteur des filles de mère traitées, ainsi qu'une augmentation du risque de cancers du sein et des troubles pendant l'ovulation. (8,9)



De plus, le DES n'a pas montré de bénéfice thérapeutique significatif mais augmentait le risque d'avortements spontanés tardifs, d'accouchements prématurés et de morts néonatales. Depuis 1978, le Distilbène® n'est plus prescrit aux femmes enceintes. Il a été utilisé jusqu'en 2018 dans le traitement des cancers de la prostate hormono-dépendants.

## 2) 1991 : Conférence de Wingspread

*« Un grand nombre de produits chimiques [...] sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris l'Homme. »*

La notion « perturbateur hormonal » est apparue pour la première fois lors de la Conférence de Wingspread. Du 26 au 28 juillet 1991, plusieurs scientifiques de diverses expertises se sont réunis afin de partager leurs observations respectives sur les conséquences pour les êtres vivants vertébrés de l'exposition aux polluants chimiques. Plusieurs notions énoncées en 1991 dans La déclaration de Wingspread sont toujours actuelles. Les effets nocifs dus à l'exposition à des substances chimiques ont été mis en évidence chez les animaux, notamment les oiseaux et les poissons. Les conséquences décrites sont variables : malformations à la naissance, mauvais fonctionnement thyroïdien et/ou de certains métabolismes, baisse de la fertilité ou anomalies de gestation, troubles du comportement et masculinisation/féminisation. (10)

De plus, certains points soulignés mettent en évidence les difficultés pour établir une relation de causes à effets. En effet, les conséquences sont variables en fonction de la période d'exposition et peuvent être d'apparition retardée par rapport au moment de l'exposition :

- « Des effets très différents sur l'embryon et sur l'adulte. »
- « Les effets se manifestent surtout sur la génération suivante »
- « La période d'exposition au cours du développement est cruciale, déterminant l'ampleur et la nature des effets »
- « La période d'exposition la plus critique correspond à la vie embryonnaire mais les effets peuvent ne pas se manifester avant l'âge adulte »

### 3) 2015 : Interdiction du Bisphénol A

Le bisphénol A est une substance chimique utilisée dans la fabrication des plastiques et des résines époxydes. On le retrouve dans les conditionnements alimentaires comme les biberons ou les bouteilles en plastiques, et comme révélateur dans les papiers thermiques. Il provoque des effets nocifs sur le cerveau, sur le comportement, sur les métabolismes, sur l'appareil reproducteur masculin et sur la glande mammaire. (11,12)



Figure 8 : Tickets thermiques sans bisphénol A (lequotidiendumedecin.fr)

Plusieurs milieux susceptibles de contenir du BPA : air, poussières, sol, alimentation dont l'eau destinée à la consommation humaine

En 2012, la loi visant à suspendre la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du BPA est acceptée. (13)

En 2015, l'utilisation de bisphénol A dans les biberons et les contenants de denrées alimentaires a été interdite. A la suite de son interdiction, il a été remplacé par des molécules comme le bisphénol S ou le bisphénol B dont les profils de sécurité sont incertains.

### 4) 2021 : Octocrylène et produits de protection solaire



Figure 9 : Titre d'un article sur le site Quechoisir.org

L'octocrylène est un filtre solaire organique fréquemment utilisé dans les produits de protection solaire. Même s'il fait partie des 28 filtres solaires autorisés dans la composition des cosmétiques, son utilisation a été remise en cause en mars 2021 à la suite de la mise en évidence de sa dégradation en benzophénone, un composé cancérigène, mutagène et PE. (14)

En effet, l'étude de Downs et al. a démontré la présence de benzophénone dans tous les produits solaires testés contenant de l'octocrylène, par opposition à celui qui n'en contenait pas. En effet, la

benzophénone est un contaminant de l'octocrylène lors de la fabrication des produits de protection solaire et également un produit de la métabolisation de l'octocrylène lors du vieillissement du produit dans des conditions normales de conservation. Après un processus pour accélérer le vieillissement de six semaines (reflet du vieillissement du produit dans les conditions réelles pendant un an), il a été mis en évidence que les concentrations de benzophénone étaient plus importantes. Grâce à cette étude, on peut déduire que l'octocrylène largement présent est une source d'exposition à la benzophénone par passage transcutané mais aussi une source de contamination de l'environnement. De plus, la concentration de benzophénone dans les produits testés ne varie pas avec la concentration d'octocrylène initiale dans le produit mais en fonction de la formulation du produit c'est-à-dire en fonction de la présence de stabilisateurs empêchant la condensation rétro-aldol menant à la formation de benzophénone. (15,16)

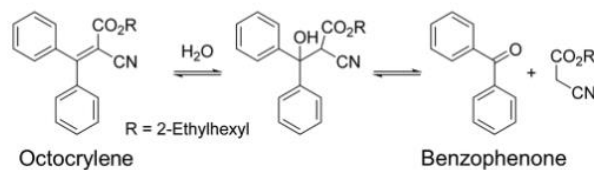


Figure 10 : Condensation rétro-aldol de l'octocrylène en benzophénone. (Downs et al.)

## 5) 2021-2025 : Plan National Santé Environnement

Le quatrième Plan National Santé-Environnement 2021-2025 lancé par Barbara Pompili (ministre de la Transition Ecologique 2020-2022), Olivier Véran (ministre des Solidarités et de la Santé 2020-2022) et Elisabeth Toutut-Picard (Présidente du Groupe Santé Environnement) a pour objectif principal de mieux maîtriser les risques environnementaux pour améliorer la santé globale. (17,18)

Il est présenté selon 4 grands axes :

- Axe 1 : Permettre d'être mieux informé afin d'agir pour protéger sa santé et celle de son environnement.
- Axe 2 : Réduire les expositions environnementales et leur impact sur la santé et celle des écosystèmes.
- Axe 3 : Impliquer davantage les collectivités pour que la santé environnementale se décline dans les territoires.

- Axe 4 : Mieux connaître les expositions tout au long de la vie et comprendre les effets des pollutions de l'environnement sur la santé.

Pour répondre à ces différentes problématiques, l'Etat souhaiterait mettre en place des outils accessibles à l'ensemble de la population afin d'identifier les produits présentant un ou plusieurs dangers dans la vie quotidienne. Par exemple, Barbara Pompili souhaiterait rendre obligatoire pour 2022 un Toxiscore, qui de la même manière que le Nutriscore informe sur les valeurs nutritives, informerait rapidement et de façon claire et concise sur le risque lié à l'utilisation d'un produit ménager. Ces mesures permettraient à l'utilisateur d'adapter sa conduite en fonction du risque (utilisation d'éléments de protection individuelle (gants, masques), aérer la pièce, mise à distance des enfants, ...).

## II- Définitions

### 1) Perturbateur endocrinien

#### Définition de l'US Environmental Protection Agency (1996)

*« Un perturbateur endocrinien est un agent exogène qui interfère avec la synthèse, la sécrétion, le transport, le métabolisme, l'action de liaison aux récepteurs, ou l'élimination des hormones naturelles qui sont présentes dans le corps et sont responsables de l'homéostasie, de la reproduction, et du processus de développement »*

#### Définition de l'OMS (2002)

*« Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations »*

Toutes les molécules qui influent sur le système hormonal ne sont pas des perturbateurs endocriniens car l'organisme est capable de rétablir l'homéostasie grâce à des mécanismes de régulation. Ce sont les molécules qui perturbent le système hormonal et qui entraînent des effets nocifs sur l'organisme qui sont des perturbateurs endocriniens.

De plus, certains toxiques peuvent provoquer des effets néfastes sur la reproduction, proches de ceux provoqués par les PE, mais n'agissent pas directement sur l'équilibre hormonal.

### 2) Préventions et précaution

#### Prévention primaire

La prévention primaire agit avant l'apparition d'une maladie, son objectif principal est d'empêcher l'exposition à des facteurs de risques pour empêcher l'apparition de la maladie.

### Prévention secondaire

La prévention secondaire est à un stade précoce de la maladie, elle a pour objectif de dépister une maladie pour ralentir ou empêcher son évolution ou sa chronicité.

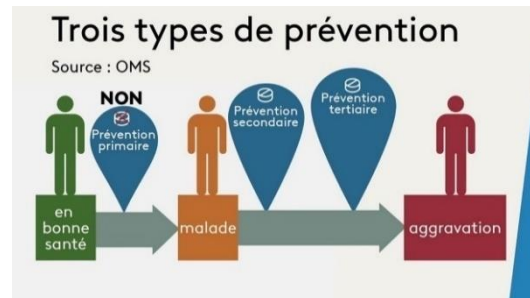


Figure 11 : Différents types de prévention (francetvinfo.fr)

### Principe de précaution

« Lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent, par application du principe de précaution et dans leurs domaines d'attributions, à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques et à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin de parer à la réalisation du dommage ». (19)

Contrairement à la prévention, la précaution consiste à gérer des risques qui sont incertains, suspectés d'être nocifs pour la santé mais difficiles à déterminer et caractériser.

### 3) Relation dose-effet

#### Courbe non monotone

A la différence des autres produits chimiques, l'exposition à des perturbateurs endocriniens suit des courbes non monotones, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de proportionnalité entre la dose et l'effet toxique, il peut y avoir un effet nocif alors que la dose à laquelle est exposé l'organisme est inférieure aux valeurs sanitaires de référence. L'effet nocif peut apparaître pour de petites doses, diminuer pour des doses moyennes puis de nouveau s'accroître lorsque les doses sont plus importantes.

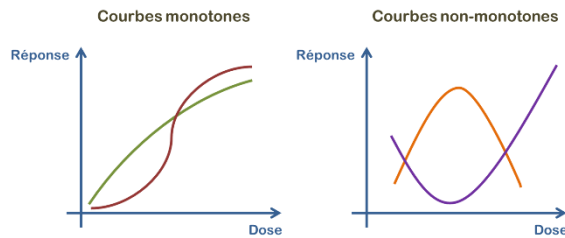


Figure 12 : Courbes de relations doses-effets  
(perturbateursendocriniens.fr)

De plus, les effets des perturbateurs endocriniens pouvant être différés dans le temps, il est difficile d'établir une corrélation formelle entre l'exposition et son effet. Une maladie développée à l'âge adulte peut être due à une exposition pendant la vie fœtale.

### Effet cocktail

Les PE peuvent interagir entre eux et donc provoquer un effet différent que celui que produirait un PE seul, c'est l'effet cocktail. Les effets peuvent s'additionner, se renforcer ou s'opposer.

#### Exposition à une substance A et à une substance B :

- Pas d'interaction significative
- Antagoniste : Effet AB < effet A ou effet B
- Additivité : Effet AB = effet A + effet B
- Synergie : Effet AB > effet A + effet B

Quand il s'agit d'une exposition à deux substances ayant le même mode d'action, l'effet est additif. Quand il s'agit de deux substances ayant un mode d'action différent, l'effet est difficilement prévisible. (20)

De plus, même si la concentration d'un xénoœstrogène est faible, inférieure à la concentration seuil pour laquelle elle provoque un effet, l'exposition de l'organisme à plusieurs produits chimiques aux actions œstrogéniques a un effet sur les œstrogènes naturels même si l'affinité de ces derniers sur les récepteurs est plus importante. (21)

#### 4) Bioaccumulation et bioamplification

La bioaccumulation est l'absorption d'une substance par un organisme dans un tissu ou un organe à une concentration supérieure à celle de l'environnement et en tenant compte de tous les modes d'exposition. Elle concerne les polluants persistants lipophiles et qui ne sont pas dégradés par les micro-organismes ou par les conditions physico-chimiques du milieu (température, lumière, pH). De plus, comme le polluant s'accumule dans l'organisme, sa concentration augmente au cours de temps. (22)

La bioamplification ou biomagnification est l'augmentation de la concentration d'un polluant au fur et à mesure que l'on évolue dans la chaîne alimentaire, c'est le cas par exemple des métaux lourds.

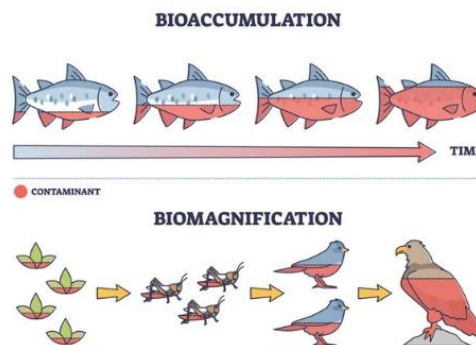


Figure 13 : Illustrations de la bioaccumulation et de la biomagnification

#### 5) Polluant organique persistant POP

Les polluants organiques persistants sont des substances chimiques rejetées dans l'environnement par les activités humaines, qui s'accumulent dans les graisses animales au cours du temps et qui se dégradent très lentement (plusieurs années voire plusieurs siècles). Par exemple, les temps de demi-vie (= temps nécessaire pour que la moitié du composé soit dégradé) des différents congénères des polychlorobiphényles (PCB) sont compris entre 94 et 2700 jours. Ils sont persistants dans l'environnement, toxiques et bioaccumulables car lipophiles. Ils peuvent être transportés sur de longues distances. (22,23)

On retrouve les pesticides organochlorés (DDT, aldrine, dieldrine, endrine, lindane, chlordane, chlordécone), les dioxines, les furanes et les polychlorobiphényles.



### III- Législation et réglementation

Depuis le début des années 2000, de nombreuses réglementations sont apparues afin de diminuer la pollution environnementale : normes sur la qualité de l'air, filtres à particules, essence sans plomb, recyclage des déchets (et des médicaments !), interdiction d'utilisation de certaines substances chimiques, ...

De nombreux perturbateurs endocriniens ou groupes de perturbateurs endocriniens, ou des objets en contenant, comme les incinérateurs contenant des dioxines et furanes, sont réglementés. Néanmoins, à ce jour, il n'existe pas de réglementation propre à l'ensemble des PE. Le problème des PE a été considéré dans plusieurs textes réglementaires.

#### 1) Evolution des réglementations relatives aux polluants organiques persistants

##### Protocole d'Aarhus (1998)

Le protocole d'Aarhus, adopté en 1998 en Europe, Amérique du Nord et Asie centrale, permet à toute personne d'avoir accès aux informations relatives à l'environnement mais aussi de participer aux décisions environnementales. Ce texte interdit également la fabrication et l'utilisation des substances classées comme POP. On retrouve dans cette liste certains perturbateurs endocriniens tels que les pesticides organochlorés, les dioxines, les furanes et les polychlorobiphényles.

##### Convention de Stockholm (2001)

En 2001, la convention de Stockholm interdit douze substances considérées comme POP. Depuis 2001, les annexes ont été régulièrement amendées pour y ajouter d'autres substances. La convention de Stockholm détaille également les conduites à tenir en fonction des risques dus à l'exposition à ces substances. (24)

##### Règlement POP = Règlement (CE) n°850/2004

Le règlement CE n°850/2004 permet l'application des textes relatifs aux POP au niveau européen. En fonction des substances inscrites sur les listes du protocole d'Aarhus ou de la Convention de Stockholm et de leurs classifications, le règlement interdit, restreint ou limite les émissions des substances. Pour

les substances inscrites dans l'annexe IV et V du règlement, des procédures d'élimination, de valorisation des déchets contenant des POP ou de transformations irréversibles des substances sont indiquées. (23)

## 2) Essai et évaluation des perturbateurs endocriniens (2002) = EDTA

En 2002, l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques) a proposé un cadre pour les tests évaluant le potentiel PE de substances chimiques (EDTA). Ce cadre apporte une méthodologie standardisée et validée, cela signifie que tous les laboratoires répondent aux mêmes problématiques en utilisant les mêmes méthodes d'analyses afin d'éviter les biais. Ces tests se déclinent sous cinq niveaux. (25,26)

- Niveau 1 : Utilisation des données existantes et de modèles informatiques pour trier et prioriser les substances et les mécanismes : propriétés physico-chimiques, données (éco)toxicologiques, familles chimiques, etc. Cependant, il sera nécessaire de réaliser des recherches complémentaires car les molécules aux structures chimiques proches peuvent avoir des mécanismes d'action différents.
- Niveau 2 : Ce sont des essais *in vitro*, ils étudient les mécanismes PE par détection de la liaison ou de l'activation d'un récepteur par une substance. Néanmoins, la présence d'un mécanisme endocrinien au niveau cellulaire ne suffit pas pour mettre en évidence une action endocrinienne au niveau d'un organisme entier car pour exercer une action, une substance doit pénétrer dans l'organisme, atteindre sa cible et elle peut être éliminée par des processus de régulation.
- Niveau 3 : Ce sont des essais *in vivo* sur les mécanismes endocriniens. Parmi les tests de existants, il y a par exemple les tests utéro-trophiques chez les rongeurs : ils permettent de mettre en évidence si la substance étudiée présente une activité biologique analogue à celle des agonistes ou antagonistes oestrogéniques. La substance étudiée est administrée tous les jours à des rongeurs chez qui l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien n'est pas fonctionnel. Ensuite, on compare le poids utérin du groupe exposé à la substance testée au poids utérin moyen du groupe témoin ; s'il existe une augmentation significative du poids utérin alors on peut déduire que la substance possède une activité oestrogénique. Ces tests ne s'accompagnent pas de dosages hormonaux. (27)

- Niveau 4 : ce sont des essais *in vivo* sur les effets néfastes.
- Niveau 5 : ce sont des essais *in vivo* sur les effets tout au long de la vie d'un organisme, y compris en période pré- et périnatale. On retrouve par exemple l'étude de toxicité pour la reproduction sur une génération : la génération des parents est exposée à partir de deux semaines avant l'accouplement, pendant toute la gestation et jusqu'au sevrage, puis on observe si les petits (génération F1) présentent des effets néfastes dus à cette exposition. (28)

Le cadre conceptuel de l'OCDE permet de fournir des exemples de tests harmonisés pour étudier le potentiel perturbateur endocrinien d'un produit chimique mais ces tests ne considèrent pas l'évaluation de l'exposition dans la vie réelle.

### 3) Règlement REACH = règlement (CE) n°1907/2006 du 18 décembre 2006

Le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals) est entré en vigueur en 2007 dans tous les pays de l'Union Européenne. Ce règlement a pour objectifs d'améliorer la protection de la santé humaine et de la santé environnementale en renforçant les connaissances et l'information sur les substances chimiques. Les industriels sont alors responsables de la sécurité d'une substance chimique qu'ils ont produite ou importée. Pour commercialiser une substance, l'industriel devra fournir à l'agence européenne des produits chimiques (AEPC) un dossier d'enregistrement et une demande d'autorisation de mise sur le marché, validés ensuite par l'AEPC. Si la substance est considérée comme préoccupante, l'industriel ou l'importateur de la substance devra fournir un plan de gestion des risques pour que le risque soit maîtrisable, et trouver des substances de substitution. (29,30)

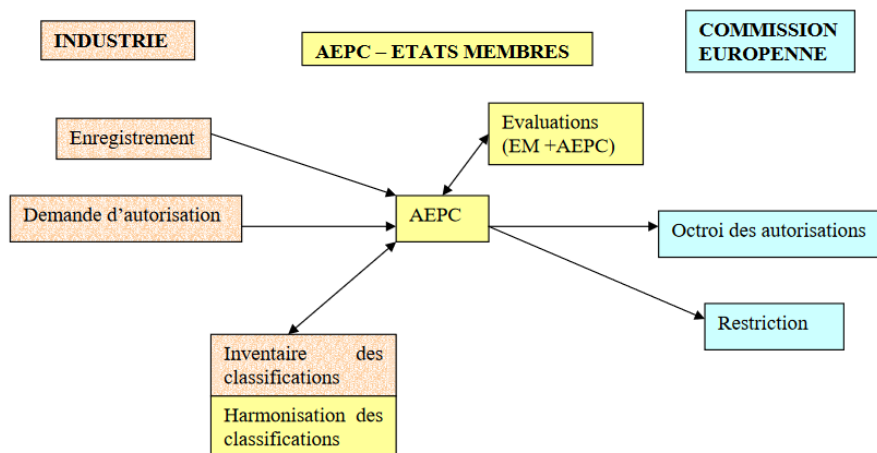


Figure 14: Récapitulatif de la procédure pour l'enregistrement d'une substance

#### 4) Règlement CLP = règlement CE n°1272/2008 du 16 décembre 2008

Le règlement CLP (classification, étiquetage et emballage des substances et des mélanges), entré en vigueur en 2009, complète les règlements déjà en vigueur. Il s'inscrit dans le système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques de l'ONU (SGH). Il impose un étiquetage spécifique afin de caractériser la catégorie du danger d'une substance ou d'un mélange, selon les résultats d'essais physico-chimiques, toxicologiques et écotoxicologies. Une même substance peut présenter plusieurs dangers. Le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du responsable de la mise sur le marché de la substance doivent également figurer sur l'étiquette. La classification et l'étiquetage doivent figurer sur les fiches de données et de sécurité selon le règlement REACH. (31–33)

Les différents pictogrammes de dangers sont :

- SGH01 : explosif
- SGH02 : inflammable
- SGH03 : comburant
- SGH04 : gaz sous pression
- SGH05 : corrosif / irritant
- SGH06 : toxique, pouvant causer la mort
- SG07 : sensibilisation cutanée, lésions oculaires, toxicité aiguë, danger pour la couche d'ozone
- SGH08 : risques mutagènes, respiratoires, cancérigènes ou risques pour la reproduction
- SGH09 : danger pour le milieu aquatique



Figure 15 : Différents pictogrammes de dangers

#### 5) Règlementations autour des pesticides

##### Règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009 sur l'utilisation des produits phytosanitaires

Le règlement (CE) n°1107/2009, entré en vigueur en 2011, concerne la mise sur le marché, l'utilisation et le contrôle des produits phytopharmaceutiques permettant la protection des cultures végétales et empêchant la pousse de végétaux indésirables. Les substances actives de ces produits doivent être efficaces sans entraîner d'effets nocifs sur la santé humaine ou la santé des animaux vertébrés ; et elles ne doivent pas entraîner d'effets inacceptables sur l'environnement. Ce règlement permet de

simplifier et d'harmoniser les pratiques au niveau européen. En effet, les autorités compétentes de chaque Etat sont libres de fixer les critères de restriction de l'utilisation d'un produit phytosanitaire lors de son approbation mais si une substance est autorisée dans un pays, il existe une reconnaissance mutuelle par les autres pays de l'UE. (34,35)

Règlement (UE) n°528/2012 du 22 mai 2012 sur l'utilisation des biocides

Le règlement (UE) n°528/2012 concerne l'autorisation de mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides au niveau européen. Ce sont les produits qui permettent l'élimination des organismes nuisibles. Toutes les substances cancérigènes ou mutagènes ou toxiques pour la reproduction ou perturbateurs endocriniennes ou persistantes, bioaccumulables et toxiques ne sont pas autorisées dans les produits biocides. Une fois la substance autorisée et selon le règlement REACH, l'industriel doit faire la demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'AEPC ou doit faire une demande d'autorisation nationale si le produit n'est destiné à la vente que dans un seul état de l'UE. (36)

Loi n°2014-110 = « Loi Labbé » du 6 février 2014

La « loi Labbé » interdit depuis 2017, l'utilisation de produits phytopharmaceutiques par l'Etat, par les collectivités territoriales et par les établissements publics pour l'entretien des espaces verts, des voiries et des forêts. De plus, depuis juillet 2022, l'utilisation des produits phytopharmaceutiques est également interdite dans les hôtels, les campings, les jardins familiaux, les propriétés privées et leurs espaces verts, les équipements sportifs, les établissements de santé et leurs espaces verts, les cimetières, etc. Concernant les particuliers, la loi interdit, depuis 2019, l'achat y compris par internet, le stockage et l'utilisation de pesticides chimiques par les particuliers. L'usage de ces produits constitue un délit pouvant être sanctionné par six mois d'emprisonnement et 150000€ d'amende, autant pour les particuliers que les professionnels. Seuls peuvent être utilisés les produits de biocontrôle, les produits utilisés en agriculture biologique et les produits pour lesquels le risque est évalué comme faible ; ils portent la mention « emploi autorisé dans les jardins ». (37-40)

Règlement délégué (CE) 1107/2009 et règlement (UE) 2018/605 : définition réglementaire des perturbateurs endocriniens pour les pesticides

Le règlement (CE) 1107/2009, complété par le règlement (UE) 2018/605, définissent les critères qui permettent de considérer une substance phytopharmaceutique ou une substance biocide comme un

PE. Donc un pesticide, peu importe son utilisation ou son domaine d'emploi (substance phytopharmaceutique ou biocide), est perturbateur endocrinien s'il :

- Possède un mode d'action altérant la régulation du système hormonal
- Entraîne un ou des effets négatifs pour un organisme ou pour sa descendance
- L'effet négatif est la conséquence directe de son mode d'action

Les objectifs de ces règlements sont d'avoir sur le marché des produits sans effets nocifs tout en permettant d'améliorer la production agricole.

## Partie 3 : Substances et sources

### I- Liste des perturbateurs endocriniens

Au niveau européen, on retrouve une classification des perturbateurs endocriniens à trois niveaux : les PE avérés, les PE présumés et les PE suspectés.

*Les substances citées ci-dessous sont celles qui provoquent des effets sur la santé humaine et/ou animale, les substances toxiques pour l'environnement ne sont pas citées.*

#### 1) Perturbateurs endocriniens avérés au niveau de l'Union Européenne

Les PE avérés sont ceux pour lesquels des preuves ont mis en évidence des effets nocifs sur la santé. (41)

On retrouve :

- Phtalates : phtalate de butyle et de benzyle (BBP), phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP), phtalate de dibutyle (DBP), phtalate de dicyclohexyle (DCHP), phtalate de diisobutyle (DIBP)
- Parabènes : butylparabène, isobutylparabène
- Filtres solaires : différents stéréoisomères du 4-MBC
- Phénols : 4-isododécylphénol, dérivés du phénol (tétrapropényle), phénol 4-dodécyle ramifié, phénol-4 isododécyl, phénol dodécyl ramifié, phénol tétrapropylène, bisphénol A, bisphénol B
- Produits phytosanitaires : mancozèbe
- Cholécalférol

#### 2) Perturbateurs endocriniens en cours d'évaluation

Certaines substances sont présumées PE car elles possèdent des propriétés de perturbation endocrinienne préoccupantes et sont en cours d'évaluation au niveau européen. (42)

On retrouve :

- Phénols : 2,2,6,6-tétrabromo-4,4-isopropylidènediphénol, 2,2',6,6'-tétra-tert-butyl-4,4'-méthylène diphénol, 2,6-di-tert-butyl-p-crésol, 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-butylidènedi-m-crésol, 6,6'-di-tert-butyl-4,4'-thiodi-m-crésol,
- Produits phytosanitaires : benthialicarbe, clofentézine, cyanamide, cyclométhicone, deltaméthrine, propiconazole, zirame
- Phytoœstrogènes : daidzéine, génistéine
- Phtalates : phtalate de dicyclohexyle (DCHP)
- Filtres solaires : différents stéréoisomères du 4-MBC, OMC, benzophénone-1, benzophénone-2, benzophénone-4, benzophénone-5, oxybenzone
- Parabènes : butylparabène, isobutylparabène, méthylparabène, propylparabène
- Ingrédients cosmétiques : galaxolide (HHCB), salicylate de benzyle, triclosan
- Autres : 2,2-dibromo-2-cyanoacétamide (DBNPA), butanone, décaméthylcyclopentasiloxane (D5), oxyde de dioctylétain, EDDHMAFEK, résorcinol, acide salicylique, phosphate de triphényl

### 3) Perturbateurs endocriniens considérés dans l'un des Etats de l'Union Européenne

Les PE suspectés sont ceux considérés comme ayant des propriétés de PE ou des similitudes avec un PE avéré au niveau européen. (43)

On retrouve :

- Phénols : 2-tert-butyl-4-méthoxyphénol, bisphénol AF
- Phtalates : phtalate de dipentyle
- Parabènes : isobutyleparabène
- Ingrédients cosmétiques : octaméthylcyclotétrasiloxane (D4), acide salicylique, triclocarban
- Autres : prochloraze, tri(méthylphényl)phosphate



## II- Environnement professionnel

### 1) Prévention des risques

La prévention de l'exposition aux PE au travail s'inscrit dans la démarche globale de prévention des risques au travail. En effet, la fréquence et le niveau des expositions des salariés peuvent être plus importants que pour la population générale, notamment pour les personnes manipulant certaines matières premières, pour celles qui utilisent des objets contenant des PE et pour celles en contact avec les déchets. Parmi les domaines les plus concernés, on retrouve l'agroalimentaire (ex : produits phytosanitaires), l'industrie chimique (ex : plastifiants) et l'industrie pharmaceutique (ex : dérivés hormonaux). (44)

La démarche de prévention des risques liés aux perturbateurs endocriniens s'appuie sur différentes étapes. (44)

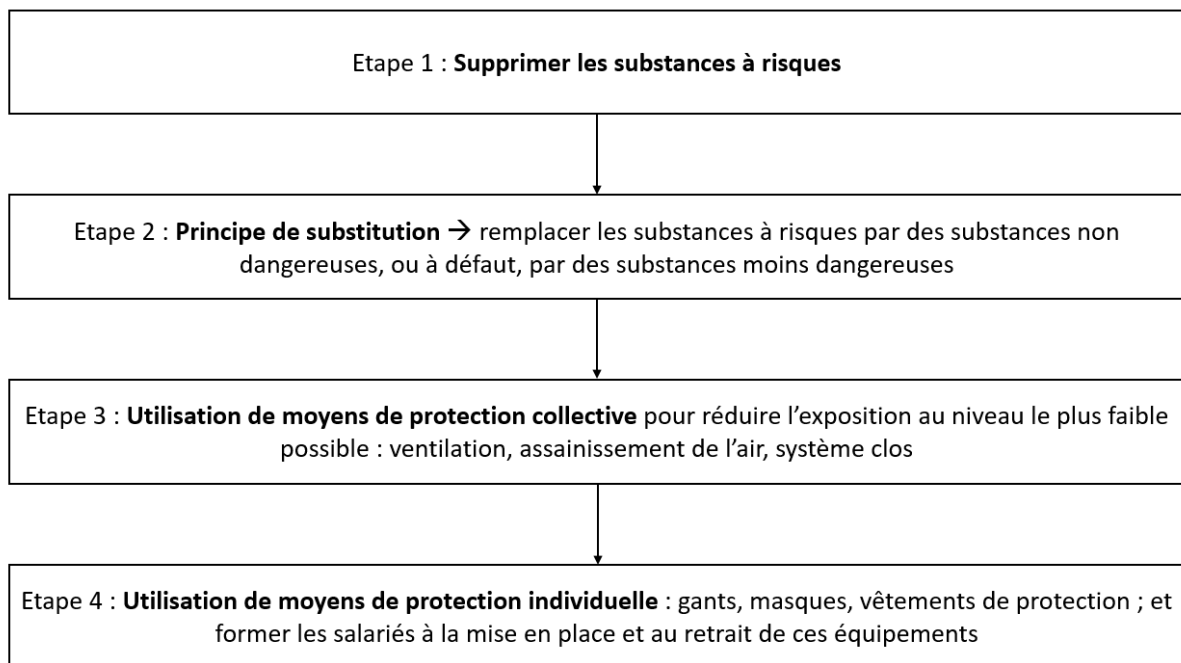


Figure 16 : Démarche de prévention des risques au travail. [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr)

Les salariés sont formés et informés sur la conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle. Ceux exposés à des PE, aussi classés CMR 1A et 1B, nécessitent un suivi individuel renforcé, c'est-à-dire qu'ils ont une visite médicale avant l'embauche pour vérifier qu'ils soient aptes aux postes, et des visites médicales régulières au cours de leurs carrières professionnelles. (45)

Les femmes en désir de procréer, enceintes ou allaitantes doivent se rapprocher du médecin du travail afin d'être averties sur les dangers et mettre en place des aménagements de postes. De plus, d'après l'article D. 4152-10 du Code du Travail, elles ne peuvent pas être affectées à des postes les exposant à des substances identifiées comme toxiques pour la reproduction. (46)

<b><u>Principales activités concernées</u></b>	<b><u>Catégories de produits</u></b>	<b><u>Exemples de perturbateurs endocriniens</u></b>
<b>Agroalimentaire</b>	Agents conservateurs, anti-oxydants, parfums ...	BHT, BHTA, méthylparabène, ...
<b>Cosmétique</b>	Agents anti-UV, parfums, ...	2-éthyl-hexyl-4-méthoxycinnamate, méthylsalicylate, ...
<b>Plasturgie et caoutchouc</b>	Plastifiants, monomères, retardateurs de flammes, ...	BPA, résorcinol, phtalate de diéthyle (DEP), naphthalène, ...
<b>Energie</b>	Additifs pour l'essence	Méthyl tert-butyl éther (MTBE), éthyl tert-butyl éther (ETBE), ...
<b>Textile et ameublement</b>	Retardateurs de flammes	Chloralcanes paraffinés, composés perfluorés, ...
<b>Chimie (peintures, encres, vernis, ...)</b>	Solvants, biocides, agents fixateurs, ...	Phtalate de butyle et de benzyle (BBP), polybromodiphényléthers (PBDE), ...
<b>Bâtiments et travaux publics</b>	Retardateurs de flammes, solvants, ...	Bisphénol A, bisphénol S, ...
<b>Entretien espaces verts</b>	Produits phytosanitaires (fongicides, herbicides)	Deltaméthrine, terbutryn, ...
<b>Nettoyage industriel</b>	Détergents	Nonylphénol, ...
<b>Traitement des déchets</b>	Retardateurs de flammes	PCB, PBDE, ...

Tableau 1 : Récapitulatif des principales expositions aux PE dans le milieu professionnel. ([www.inrs.fr](http://www.inrs.fr))

## 2) Pesticides organochlorés

Les pesticides organochlorés sont les premiers pesticides de synthèse, ils sont utilisés depuis les années 1930 afin de lutter contre les parasites animaux ou végétaux et préserver les cultures. Dans cette famille, on retrouve le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), l'hexachlorocyclohexane, le lindane, le dieldrine, l'endosulfan, la chlordécone, le méthoxychlore.

Auparavant, l'exposition était majoritairement professionnelle, elle touchait les personnes travaillant pour des industries de production ou d'utilisation des pesticides (traitement du bois), le milieu agricole, les maraichers et autres cultivateurs. Aujourd'hui, avec l'interdiction de ces substances, l'exposition professionnelle a nettement diminué, seules sont concernées les personnes manipulant des matériaux traités auparavant, ou travaillant la terre polluée. Au domicile, les sujets peuvent se contaminer par l'alimentation et par l'utilisation de produits insecticides. (47)

Ce sont des substances dont certains atomes d'hydrogène ont été substitués par des atomes de chlore ce qui leur permet d'être très stables. Ils sont lipophiles, peuvent s'accumuler dans les graisses animales et sont bio-amplifiés le long de la chaîne alimentaire. Ils sont peu volatils mais fixés aux poussières, ils peuvent être transportés sur de longues distances. Malgré le retrait du marché de certains pesticides depuis plusieurs années, voire plusieurs décennies, certains sont encore retrouvés dans les différents milieux dû à de longues demi-vies.

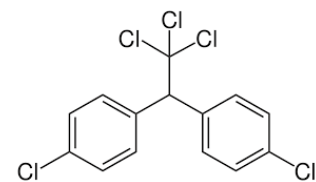


Figure 17: Structure chimique du DDT

Ils se fixent sur les récepteurs stéroïdiens et modifient la transcription de certaines hormones stéroïdiennes.

D'après l'étude Esteban (Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) (2014-2016) (48,49), l'imprégnation par les composés organochlorés en France augmente avec l'âge et l'indice de masse corporelle. Elle augmente avec la consommation d'aliments gras tels que les poissons et produits de la mer, les viandes, les matières grasses (huile, beurre), mais aussi avec la consommation de fruits et de légumes. A contrario, la consommation de viandes et aliments issus du jardin ou issus de l'agriculture biologique diminue l'imprégnation aux organochlorés. Les enfants allaités sont également plus imprégnés par rapport aux enfants non allaités. En effet, les organochlorés passent des tissus adipeux vers le lait maternel. Enfin, au niveau du logement, les organochlorés sont

plus présents dans les logements avec des plantes d'intérieur (même non traitées par les pesticides), dans les logements peu aérés, transportés par les poussières, notamment le lindane et l'endosulfan ; et ils sont plus présents en périphérie des villes ou à la campagne.

### 3) Produits de combustion : dioxines et furanes

Les polychlorodibenzodioxines (PCDD) et les polychlorodibenzofuranes (PCDF) sont des produits formés lors de processus de combustion comme l'incinération de déchets ou lors de processus industriels (métallurgie, sidérurgie, raffinerie de pétrole, industries du chlore, ...) ou encore avec le trafic routier. On les retrouve également dans les logements avec le chauffage au bois et le brûlage des déchets verts. Dans la nature, les éruptions volcaniques ou les feux de forêt en libèrent également. Le congénère identifié le plus toxique est la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD).

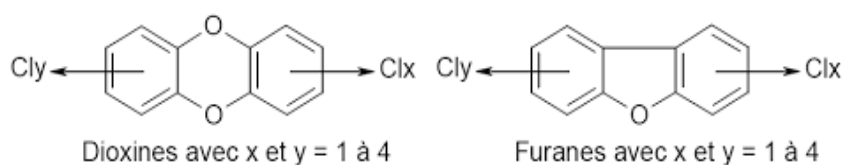


Figure 18 : Structures chimiques des dioxines et furanes  
<https://www.atmo-auvergnerhonealpes.fr>

Malgré la législation des incinérateurs en 2002 qui a permis de diminuer leurs concentrations dans l'environnement, le risque pour la santé est encore présent car on les retrouve en petites quantités dans l'air, l'eau et le sol puisque ce sont des substances lipophiles et persistantes (la demi-vie des dioxines est comprise en moyenne entre sept et onze ans). (50,51)

Les dioxines et furanes se lient au récepteur intracellulaire arylhydrocarbène (AhR) aussi appelé récepteur de la dioxine. Cette liaison induit la translocation du complexe ligand-récepteur dans le noyau et l'expression de nombreux gènes. *Le mécanisme sera détaillé dans la partie relative aux mécanismes d'action.*

#### 4) Polychlorobiphényles (PCB)

Les polychlorobiphényles sont utilisés dans l'industrie depuis les années 1930 pour leur inertie thermique, leur stabilité physico-chimique et leurs propriétés lubrifiantes et isolantes. On les retrouve dans les transformateurs, les condensateurs mais aussi dans les peintures, les laques et les vernis, et comme agent plastifiant dans les textiles synthétiques ou les joints d'isolation, les PVC, les revêtements de sol.

Les PCB, les dioxines (PCDD) et les furanes (PCF) ont des structures chimiques d'hydrocarbures aromatiques polycycliques. Ils diffèrent par le nombre et la position des atomes de chlore : plus il y a d'atomes de chlore, plus la substance est stable chimiquement et résistante dans l'environnement. Ils appartiennent au groupe des POP, ils sont bioaccumulables, lipophiles et très stables dans l'environnement. (50)

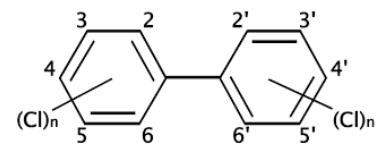


Figure 19 : Structure chimique des PCB (inrs.fr)

Les PCB se distinguent en deux groupes en fonction de leurs mécanismes d'action :

- Les PCB dioxine-like agissent comme les dioxines et furanes sur le récepteur AhR.
- Les PCB non-dioxine-like se lient à d'autres récepteurs (CAR, RyR, TTR, RE) ou inhibent la jonction gap entre les cellules.

Les niveaux d'imprégnation aux hydrocarbures aromatiques polycycliques de la population française, et plus généralement des populations européennes, ont diminué mais restent non négligeables dus à la mauvaise gestion des déchets, aux émissions résiduelles (sources mal ou non contrôlées) et à la persistance de ces substances dans l'environnement. Le nombre d'usines d'incinération d'ordures ménagères (UIOM) en France a été divisé par 2 depuis 1998, et les usines récentes conformes aux normes en vigueur émettent moins de dioxines dans l'air ambiant (émissions de dioxines inférieures à 0,1ng I-TEQ / nm<sup>3</sup>). Pour prévenir la libération de dioxines et PCB dans l'environnement, la meilleure méthode est l'incinération à haute température, à une température minimale de 850°C. L'étude de Frény et al. (52) a démontré que de façon générale, il n'y avait pas de différence de contamination par les dioxines pour les personnes vivant près d'une UIOM par rapport aux personnes vivant à distance d'une UIOM. La seule différence d'exposition concerne les agriculteurs vivant à proximité d'une UIOM par rapport à ceux vivant plus loin pour lesquels une consommation importante d'aliments d'origine

animale a été mise en évidence. Par ailleurs, le type d'incinérateur est important pour limiter l'exposition : les personnes qui consomment des produits locaux vivant à proximité d'une UIOM ancienne sont plus imprégnées aux dioxines par rapport aux personnes vivant à proximité d'une UIOM plus récente. En effet, ces dernières se contaminent via l'alimentation d'aliments locaux, produits à proximité d'une UIOM. Il n'y a pas de contamination significative par voie inhalée. (50–52)

D'après l'étude Esteban (2014-2016) (49,53), certains paramètres physiologiques influent sur l'imprégnation par ces substances : l'imprégnation augmente avec l'âge, et avec l'IMC pour les PCDF et les substances dioxine-like. De plus, l'imprégnation par les PCB non-dioxine-like est plus élevée chez les hommes que chez les femmes alors que celle par les PCDD et PCDF est plus importante chez les femmes. Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer la différence entre hommes et femmes : régimes alimentaires différents, réserves adipeuse et/ou hormonale différentes, ...

Bien que le tabagisme augmente la production de dioxines et furanes par la combustion du tabac contaminé ou de ses additifs, les fumeurs sont moins imprégnés par les PCB non-dioxine-like car certaines substances chimiques présentes dans la cigarette induisent l'activité du CYP1A2 favorisant la métabolisation et l'élimination de ces PCB. (53)

L'exposition se fait principalement par le biais de la chaîne alimentaire puisque ce sont des substances capables de se stocker dans les tissus gras des animaux. L'étude Esteban a cherché à identifier les déterminants significatifs de l'imprégnation de ces substances dans l'alimentation, les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous. L'imprégnation est corrélée à la fréquence de consommation de ces produits. (53)

*Tableau 2 : Aliments participant à l'imprégnation par les dioxines, furanes et polychlorobiphényles.  
(Etude Esteban)*

<b><u>Sous-familles</u></b>	<b><u>Aliments responsables de l'imprégnation d'après l'étude Esteban</u></b>
<b>Polychlorodibenzodioxines (PCDD)</b>	Matières grasses (huiles, beurre, crème fraîche), aliments d'origine animale issus d'un élevage de particuliers (laits, œufs, volaille, viande)
<b>Polychlorodibenzofuranes (PCDF)</b>	Matières grasses (huiles, beurre, crème fraîche), aliments du jardin d'origine végétale (légumes, fruits, céréales)

<p><b>Polychlorobiphényles dioxine-like</b></p>	<p>Mollusques et crustacés (moules, huitres, coquillages, poulpes, ...), œufs, matières grasses (huiles, beurre, crème fraîche), aliments d'origine animale issus d'un élevage de particuliers (laits, œufs, volaille, viande)</p>
<p><b>Polychlorobiphényles non-dioxine-like</b></p>	<p>Eau du robinet non filtrée (par rapport aux eaux embouteillées), aliments d'origine animale issus d'un élevage de particuliers (laits, œufs, volaille, viande)</p> <p><i>La consommation de poissons, notamment de poissons gras, participe à l'exposition aux PCB mais il n'y a pas d'association significative entre la consommation fréquente de poissons et des niveaux d'imprégnation plus élevés.</i></p>

Les PCB, PCDD et PCDF sont capables de passer la barrière transplacentaire et de s'accumuler dans les tissus placentaires. Il y a également un passage par le lait maternel, les substances stockées dans les tissus graisseux de la mère sont remobilisées au moment de l'accouchement ou lors de régimes amaigrissants et sont relarguées dans le lait. Enfin, certaines habitudes domestiques augmentent l'imprégnation par ces substances : les personnes possédant un potager et qui y utilisent des pesticides sont plus imprégnées que les personnes sans potager ou avec un potager mais qui n'utilisent pas de pesticides. Les personnes réalisant un barbecue par an sont plus exposées par rapport à ceux qui n'en font pas dans l'année. Les personnes n'ayant pas de ventilation ou aérant moins de 2 fois par semaine leurs logements ainsi que celles possédant une cheminée à foyer ouvert ou un poêle sont également plus imprégnées. (53)

De nombreux résultats d'études s'accordent avec l'étude Esteban pour dire que l'imprégnation aux PCB, PCDD et PCDF est plus importante pour les consommateurs d'aliments d'origine animale : viande rouge, abats, produits laitiers (laits, fromage), œufs ... Cependant, l'étude de Fréry et al. (52) menée dans huit villes françaises a démontré que même si la consommation de produits de la mer semblait augmenter l'imprégnation, les associations entre ingestion de produits de la mer et imprégnation n'étaient significatives que dans deux des huit villes françaises étudiées, celles situées le plus proche de la mer : Senneville-sur-Fécamp (Normandie) et Pluzunet (Bretagne). Cela s'explique par le lieu de pêche des poissons. En effet, les poissons consommés à Senneville-sur-Fécamp et Pluzunet sont généralement pêchés dans la Manche, et connus pour être plus contaminés par les PCDD/F et PCB dioxine-like que les poissons pêchés dans l'océan Atlantique et la mer Méditerranée. (52,53)



### III- Alimentation

#### 1) Bisphénol A

Le bisphénol A (BPA) est une substance chimique à la base de la production de polymères synthétiques (polycarbonates, résines époxy). L'alimentation est la principale source d'exposition de la population générale au BPA car les animaux et les matières végétales y sont exposés et il est présent dans de nombreux conditionnements alimentaires. Il est retrouvé dans les bouteilles plastiques et les biberons où il migre à partir du conditionnement. (54)

La migration est plus importante avec la température et la durée d'utilisation du conditionnement. En effet, Mercea et al. (55) ont démontré que le BPA pouvait migrer à partir de son contenant en polycarbonates à la suite de l'hydrolyse des polymères. Dans les bouteilles d'eau utilisées comme réserves d'eau, la migration du BPA dans l'eau était plus importante après plusieurs années d'utilisation (3 à 7 ans) et lorsque le liquide contenu était un mélange eau-éthanol. De plus, Nam et al. (56) ont démontré que le BPA était libéré à partir de biberons neufs à des concentrations moyennes de  $0,03 \mu\text{g}/\text{dm}^3$  lorsqu'ils étaient chauffés à  $40^\circ\text{C}$  et à des concentrations de  $0,13 \mu\text{g}/\text{dm}^3$  à  $95^\circ\text{C}$ . Après six mois d'utilisation, les concentrations ont augmenté à  $0,18 \mu\text{g}/\text{dm}^3$  et à  $18,47 \mu\text{g}/\text{dm}^3$  à des températures respectives de  $40$  et  $95^\circ\text{C}$ . Par ailleurs, le BPA compose la résine protégeant le métal des boîtes de conserve de la corrosion et empêchant le passage de métaux lourds vers l'aliment. En moyenne, entre  $4$  et  $23 \mu\text{g}$  sont libérés par boîte de conserve. La libération du BPA est plus rapide lorsque la température augmente. Dans l'étude de Takao et al. (57), l'exposition des boîtes de conserves à  $100^\circ\text{C}$  provoquait une libération du BPA 18 fois plus rapide à partir du polymère qu'à température ambiante. C'est pourquoi il est important de considérer le risque d'exposition au BPA lors du choix de la température de pasteurisation :  $0,06\text{ng}/\text{cm}^2$  de BPA ont été libérés à partir des boîtes d'aliments non pasteurisés,  $21\text{ng}/\text{cm}^2$  à partir des boîtes pasteurisées à  $80^\circ\text{C}$  et  $32\text{ng}/\text{cm}^2$  pour les boîtes chauffées à  $100^\circ\text{C}$ . Le degré de polymérisation de la résine est également un facteur influençant le relargage du BPA. (54–57)

Le BPA est également retrouvé dans les jouets, dans certains équipements électroniques, dans les conduites d'eau et dans le matériel médical. De plus, il est présent comme révélateur dans les tickets de caisses thermiques. (54)

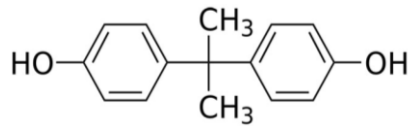


Figure 20 : Structure chimique du bisphénol A

Le BPA est liposoluble et thermostable donc il peut s'accumuler dans les tissus adipeux. Une fois ingéré, le BPA est oxydé et donne des métabolites ayant une activité oestrogénique plus importante que le BPA lui-même. Malgré plusieurs hypothèses, le mécanisme du bisphénol A est encore inconnu aujourd'hui.

Même s'il est interdit dans les conditionnements alimentaires depuis 2015, on retrouve encore du BPA dans l'environnement dû à sa lente dégradation, à l'utilisation de conditionnements achetés avant 2015 et au recyclage du plastique.

Aujourd'hui, le bisphénol A est substitué par le bisphénol F ou par le bisphénol S, des analogues structuraux du BPA dont les profils de sécurité sont peu connus. En effet, on les retrouve dans de nombreux produits du quotidien : emballages alimentaires (conserves, produits laitiers, viandes, ...), produits de soins personnels (produits de soins capillaires, gel douche, maquillage, ...), tickets thermiques (dont certains portant la mention « sans bisphénol A »), laques, vernis, conduites d'eau, etc. Par conséquent, ils sont aussi retrouvés dans l'environnement : dans la poussière à l'intérieur du domicile, dans les eaux de surface, sur les sédiments et effluents d'eaux usées. De nombreuses études mettent en évidence que le BPF et le BPS ont une puissance d'action du même ordre de grandeur que le BPA et une activité similaire au BPA (oestrogénique, anti-oestrogénique, androgène et anti-androgène), laissant supposer que ces substituts ont également des propriétés de PE. (20,58)

## 2) Butylhydroxanisol (BHA) et butylhydroxytoluène (BHT)

Le BHA et BHT sont utilisés comme additifs alimentaires, ils protègent les aliments de l'oxydation (céréales, gommages à mâcher, viandes, soupes et aliments déshydratés). Ils sont présents dans les matériaux d'emballages. Ils sont également retrouvés dans les produits cosmétiques comme les crèmes, baumes, rouges à lèvres.

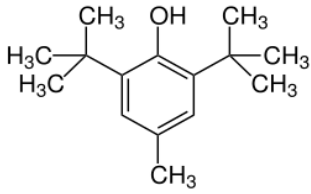


Figure 21 : Structure chimique du BHT

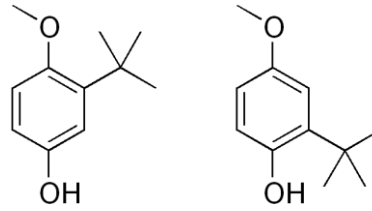


Figure 22 : Structure chimique du BHA (= mélange de 2-tert-butyl-4-hydroxyanisole et de 3-tert-butyl-4-hydroxyanisole (présent à 90% dans le BHA du commerce))

Le BHA a des propriétés œstrogéniques, il entre en compétition avec le  $17\beta$ -œstradiol pour se lier aux récepteurs d'œstrogènes car ils possèdent tous les deux un groupement phénolique en position para, domaine de liaison sur le récepteur  $\alpha$  aux œstrogènes. Il possède également des propriétés anti-androgéniques. (59)

## IV- Environnement domestique

### 1) Composés alkyles perfluorés (PFC)

Les composés alkyles perfluorés (PFC) sont des composés de synthèse, fabriqués par l'homme depuis les années 1950. Ils possèdent des propriétés imperméabilisantes et antiadhésives, on les retrouve dans le domaine du textile (vêtements imperméabilisés, vêtements de sport), dans l'environnement domestique (tapis, tissus d'ameublement, ustensiles de cuisine, dans les emballages alimentaires comme barrière aux aliments gras) et dans les mousses anti-incendie. Ils sont aussi utilisés comme surfactant dans les produits de nettoyage.

Chimiquement, ce sont des chaînes carbonées dont une partie ou tous les atomes d'hydrogène sont remplacés par des atomes de fluor. On distingue trois groupes (60) :

- Les sulfonates d'alkyles perfluorés (PFAS) : ce sont des composés perfluorés avec une fonction sulfonate. Par exemple, on retrouve le sulfonate de perfluorooctane (PFOS) et le sulfonate de perfluorohexane (PFHxS). (61)
- Les carboxylates d'alkyles perfluorés (PFCA) : ce sont des composés perfluorés avec une fonction acide carboxylique. Par exemple, on retrouve l'acide perfluorooctanoïque (PFOA). (62)
- Les fluoro-télomères et autres : ce sont des composés perfluorés qui ont conservé une chaîne hydrocarbonée dans leurs structures. Ils se dégradent en PFAS ou en PFCA dans l'environnement.

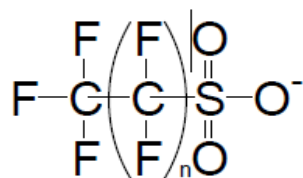


Figure 23 : Formule chimique des PFAS

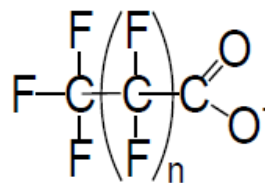


Figure 22 : Formule chimique des PFCA

Ils résistent à la dégradation au long terme, sont réabsorbés au niveau tubulaire et s'accumulent dans les organismes, ce sont des polluants organiques persistants (POP). Ce sont des substances hydrophobes et lipophobes donc peu miscibles à l'eau ou aux solvants hydrocarbonés.

La contamination de l'environnement est causée par les industries qui synthétisaient ou utilisaient les PFC dans leurs chaînes de production. Parmi ces industries, on retrouve des industries qui fabriquent des fluoro-polymères comme le polytétrafluoroéthylène (PFTE), plus connu sous le nom de marque Téflon®, retrouvé sur les revêtements des semelles de fers à repasser ou sur les poêles. Ces derniers sont stables et ne sont pas dégradés en PFCA, mais il reste dans le produit fini une teneur résiduelle en PFC également responsable de la contamination environnementale. De plus, les déchets industriels, principalement solides, sont soit incinérés, soit stockés dans les décharges plus ou moins confinés. (60)

La contamination est aussi causée par l'utilisation de mousse anti-incendie et l'absorption par le sol des substances qui vont ensuite atteindre les réserves d'eau souterraine, ainsi que de l'utilisation de certains objets domestiques. La contamination se fait aussi indirectement par le relargage dans l'environnement de substances qui se dégradent en PFAS ou PFCA. (60)

## 2) Phtalates

Les phtalates sont des molécules obtenues par estérification de l'acide phtalique avec un ou des alcools. On retrouve :

- Le phtalate de benzyle et butyle (BBP)
- Le phtalate de dibutyle (DBP)
- Le phtalate de diéthyle (DEP)
- Le phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP)

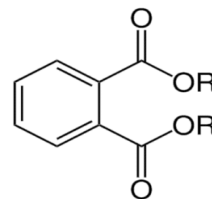


Figure 24 : Structure chimique des phtalates

Grâce à leurs propriétés plastifiantes, ils sont présents dans de nombreux objets du quotidien. On les trouve notamment dans les produits automobiles, dans les matériaux de construction (revêtements de sols en PVC, peintures murales), dans les dispositifs médicaux (poches souples, sondes, ...) et dans les jouets. On les retrouve également dans les emballages alimentaires où ils migrent du contenant vers l'alimentation. Ils sont utilisés comme excipients dans les médicaments et comme fixateurs et stabilisateurs de parfum dans certains produits cosmétiques tels que les laques ou les vernis à ongles. (63,64)

Les phtalates ingérés sont hydrolysés et métabolisés, puis éliminés en grande partie dans les urines. D'après l'étude allemande de Wittassek et Angerer (65), la teneur en métabolites des phtalates dans les urines des enfants met en évidence une plus grande exposition aux phtalates de ces derniers. Les métabolites des phtalates sont également retrouvés dans 50% des urines des femmes enceintes, peu importe le stade de la grossesse. (65,66)

D'après l'étude Esteban (49,67), les enfants sont plus imprégnés par les phtalates sauf pour le MEP qui est un marqueur de l'utilisation des produits cosmétiques et des produits d'hygiène. Chez les adultes, l'imprégnation augmente avec la présence de revêtements en vinyle au domicile et chez les fumeurs ou ex-fumeurs. L'alimentation reste la principale cause d'exposition avec l'ingestion d'aliments en contact avec les emballages contenant les phtalates, surtout les aliments gras. L'inhalation de poussières participe également à l'exposition.

### 3) Retardateurs de flammes bromés

Les retardateurs de flammes sont des produits chimiques introduits dans les produits du quotidien pour réduire leurs inflammabilités en contact d'une source de chaleur. On les retrouve dans les produits électriques et électroniques, dans les meubles, dans les matelas et les textiles et dans l'isolation thermique des bâtiments. Les plus utilisés étaient les retardateurs de flammes bromés. (68)

On distingue quatre groupes : (69)

- Les polybromodiphényléthers (PBDE)
- Les polybromobiphényles (PBB) dont les propriétés physico-chimiques sont proches des PCB
- Le 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclodécane (HBCD)
- Le tétrabromobisphénol A (TBBPA).

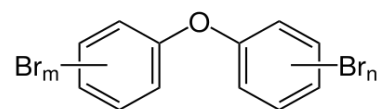


Figure 25 : Structure chimique des PBDE

Malgré leurs restrictions ou interdictions d'utilisation, ils sont encore largement présents dans l'environnement. En effet, les retardateurs de flammes bromés sont relargués lors du chauffage des objets en contenant : pendant la fabrication, pendant l'utilisation mais aussi lors de l'incinération des déchets. De plus, ils sont lipophiles donc s'accumulent dans les tissus adipeux et se retrouvent dans la chaîne trophique. Ce sont des POP. (68,69)

D'après l'étude Esteban (49,69), l'exposition de la population française aux PBDE augmente avec le temps passé en voiture. En effet, les concentrations en retardateurs de flammes bromés sont plus importantes dans l'air et les poussières des voitures par rapport au domicile car de nombreux équipements en contiennent (sièges, plastiques). L'exposition augmente également pour les sujets aérant peu leurs domiciles, et pour ceux consommant de la viande et du fromage.

## V- Produits cosmétiques

Article L5131-1 du Code de la Santé Publique :

*« On entend par produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. »*

Cette définition précise qu'un produit cosmétique est appliqué sur les parties superficielles du corps humain mais il peut y avoir un passage transdermique pour certaines molécules, si la peau est lésée et en fonction des propriétés physico-chimiques de certains ingrédients du produit (ex : alcool et filtres solaires). De plus, l'application régulière des cosmétiques ou de produits sans rinçage augmente la fréquence ou le temps d'exposition à ces derniers. (70)

De plus, même si l'épiderme des nouveau-nés remplit son rôle de barrière, il est plus fin et perméable que celui de l'adulte.

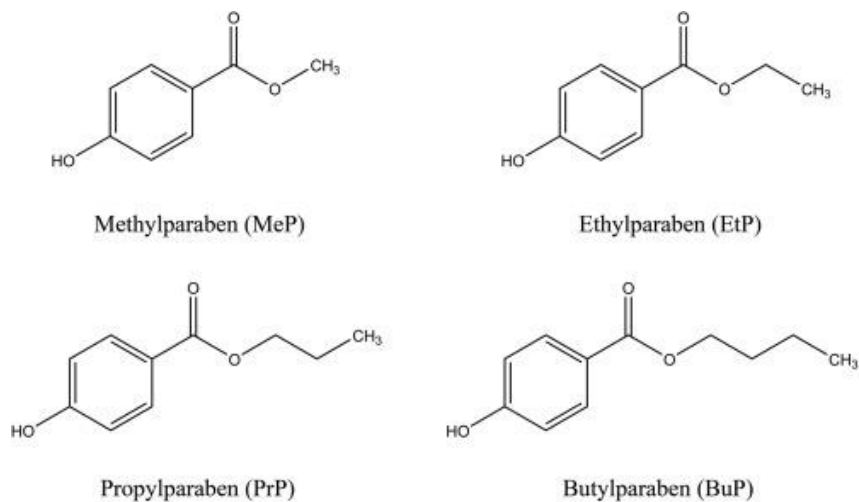
### 1) Parabènes

Les parabènes sont des substances largement utilisées dans le monde pour leurs propriétés antibactériennes et fongicides à large spectre, (y compris sur les levures). Ils sont utilisés comme conservateurs pour augmenter la durée d'utilisation des produits qui en contiennent. On les retrouve dans différents domaines :

- Cosmétiques : shampoings et après-shampoings, crèmes, lotions, savons, déodorants, lingettes, produits de maquillage, produits de protection solaire. Les plus couramment utilisés sont le méthylparabène (E218), l'éthylparabène (E214), le propylparabène (E216) et le butylparabène.
- Médicaments : ils sont utilisés comme excipients.
- Alimentation : principalement dans les condiments, dans les légumes transformés, dans les jus de fruits, dans le pain et les céréales.



Chimiquement, ils sont obtenus par estérification de l'acide p-hydroxybenzoïque avec un alcool. Les parabènes retrouvés le plus fréquemment sont le méthylparabène, l'éthylparabène, le propylparabène et le butylparabène. (71,72)



*Figure 26 : Structures chimiques des principaux parabènes*

Ils sont absorbés par ingestion, par passage cutané et inhalation. Le passage cutané est augmenté par l'exposition aux UVB. Ils ne s'accumulent pas dans l'organisme et peuvent passer via le cordon ombilical et dans le lait maternel. L'usage important des parabènes fait qu'on les retrouve dans les eaux de surface et par conséquent, dans les organismes aquatiques (poissons, algues, sédiments).

D'après l'étude Esteban (49,73), l'imprégnation augmente avec l'âge, avec la fréquence d'utilisation de crèmes ou soins pour le corps et l'utilisation de cosmétiques et vernis à ongles. Par rapport aux Etats-Unis, les taux mesurés par l'étude Esteban en France sont faibles notamment dus à la réglementation européenne plus stricte vis-à-vis des parabènes.

Au niveau européen, leurs concentrations sont limitées dans les différents produits.

- Dans les cosmétiques :
  - La concentration maximale pour un seul ester est limitée à 0,4%
  - Celle pour un mélange de parabènes est fixée à 0,8%, sauf pour le propyl- et le butylparabènes pour lesquels la somme de leurs concentrations et de celles de leurs sels ne doit pas dépasser 0,14%. Ces deux derniers sont d'ailleurs interdits dans les produits sans rinçage destinés à la zone du siège pour les enfants de moins de trois ans.
  - Le règlement européen n°358/2014 a interdit l'isopropylparabène, l'isobutylparabène, le phénylparabène, le pentylparabène et le benzylparabène dans les cosmétiques. (74,75)

- Dans l'alimentation, le propylparabène et le butylparabène sont également interdits comme conservateurs.
- Dans les médicaments, la concentration maximale pour un seul ester est de 0,1% et celle pour un mélange de parabènes est de 0,3%.

A la suite des nombreuses controverses sur leurs utilisations, de plus en plus de cosmétiques se revendiquent « sans parabènes » mais il n'y a à l'heure actuelle pas de substituts avec la même efficacité sans effet secondaire.

## 2) Triclosan

Le triclosan est un conservateur antimicrobien utilisé dans les produits cosmétiques comme les savons, les désinfectants pour les mains, les dentifrices et les bains de bouche. (76)

L'exposition principale au triclosan est due à l'utilisation de produits de consommation courante. Il est absorbé par la peau et la muqueuse buccale et est capable de passer dans la circulation générale. Il y a également une exposition par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. Les études ont mis en évidence une plus grande concentration de triclosan dans les urines des femmes par rapport à celles des hommes, et une concentration plus importante chez les 20-30 ans. (76)

La concentration de triclosan dans les urines est un indicateur de l'exposition à la substance mais n'est pas le reflet de la toxicité, c'est en fonction de la dose présente dans un tissu et du tissu concerné qu'il existe un effet toxique. Il a des effets perturbateurs endocriniens chez l'animal et est suspecté de l'être chez l'homme, c'est pourquoi sa concentration est limitée à 0,3% dans les cosmétiques au niveau européen. (70)

Aux Etats-Unis, il a été interdit en 2016 dans les savons par la FDA. Au niveau européen, il a été interdit en 2017 dans tous les produits biocides destinés à l'hygiène humaine. On le retrouve aujourd'hui que dans certains dentifrices et dans les produits désinfectants dans le domaine des soins de santé.

### 3) Filtres ultraviolets

Les filtres ultraviolets présents dans les produits de protection solaire préviennent la survenue des coups de soleil et des cancers de la peau (sauf mélanomes). Néanmoins, certains filtres sont controversés pour leurs possibles effets perturbateurs endocriniens. On retrouve :

- La benzophénone-3 (BP-3)
- Le 3-benzylidène camphre (3-BC)
- Le 3-(4-méthyl-benzylidène) camphre (4-MBC)
- Le 2-éthylhexyl 4-méthoxycinnamate (OMC) = octylméthoxycinnamate
- L'homosalate (HMS)
- Le 2-éthylhexyl 4-diméthylaminobenzoate (OD-PABA)
- L'acide 4-aminobenzoïque (PABA)
- Plus récemment, l'octocrylène dont le produit de dégradation est la benzophénone-3. (15,16)

Les filtres solaires peuvent être absorbés à travers la peau et atteindre la circulation systémique. Les bébés allaités sont exposés via le lait maternel.

Certains filtres UV sont suspectés d'être PE car ils présentent, *in vitro*, des activités oestrogénique et anti-oestrogénique, androgénique et sur la progestérone, par actions sur leurs récepteurs. Néanmoins, les résultats sont assez contradictoires puisque certaines études ne mettent en évidence aucun effet nocif dû à ces propriétés *in vivo*, alors que d'autres mettent en évidence des conséquences néfastes, c'est le cas par exemple de l'OMC qui diminue la testostérone et la progestérone chez la progéniture mâle des rats exposés. (77)

Enfin, des troubles de la reproduction et du développement ont été mis en évidence chez le rat lors de différentes études : retard de puberté, poids des organes reproducteurs altérés, fertilité diminuée avec une baisse du nombre de spermatozoïdes et augmentation des spermatozoïdes anormaux. Il a également été démontré une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien chez le rat : on observe une augmentation du poids de la glande thyroïde et une modification des concentrations circulantes des hormones thyroïdiennes. (77)

#### 4) Alkylphénols

Les alkylphénols sont utilisés pour leurs propriétés de surfactants, mouillants, dispersants, stabilisants et anti-mousse. On les retrouve dans de nombreux objets du quotidien :

- Cosmétiques : produits de coloration pour les cheveux, crèmes à raser, lotions après rasage, lingettes jetables. Le nonylphénol est d'ailleurs interdit par l'UE dans les cosmétiques à des concentrations supérieures à 0,1%.
- Produits de nettoyage : détergents dans les lessives ou dans les produits vaisselle.
- Au domicile, dans les peintures et tuyaux de plomberie en PVC
- Produits spermicides

Ils imitent l'action des œstrogènes et s'accumulent dans l'organisme. L'exposition pendant le développement réduit le nombre de spermatozoïdes, altère l'équilibre des hormones de reproduction, et induit des malformations des organes reproducteurs. (78)

## VI- Médicaments

Les médicaments sont composés d'un ou plusieurs principes actifs (ex : œstrogènes) et d'excipients (ex : parabènes) qui peuvent avoir des propriétés de PE. L'ANSM a fixé une liste de 400 spécialités contenant des parabènes dans leurs compositions. (79) Ils peuvent contaminer l'environnement à plusieurs moments du cycle du médicament. Tout d'abord, ils peuvent être libérés dans les milieux aquatiques au niveau des sites de production et plus rarement dans l'air pour les principes actifs volatils. Après administration au patient, les médicaments absorbés, peuvent être métabolisés puis sont excrétés dans les urines et/ou dans les fèces. Certains excrétés sous formes conjuguées peuvent subir des processus de dé-conjugaison dans l'environnement et ainsi retrouver leurs formes chimiques initiales et leurs activités pharmacologiques, c'est le cas des œstrogènes naturels et synthétiques. (79,80)

L'étude de D'Ascenzo et al. (80) a quantifié la part des trois œstrogènes naturels (estriol, œstradiol et estrone) excrétés sous forme libre ou sous forme conjuguée dans les urines de 73 femmes (50 femmes de 18 à 52 ans avec des cycles menstruels réguliers, 22 femmes de 55 à 74 ans ménopausées et 1 femme enceinte) puis dans la fosse septique d'une copropriété de 250 habitants (dont les 73 femmes) puis dans six stations d'épuration environnantes. Dans les urines, les œstrogènes sont retrouvés presque exclusivement sous formes conjuguées, seulement l'estriol libre a été retrouvé en faible quantité dans l'échantillon d'urines de la participante enceinte. Les œstrogènes se présentent pour 22% sous forme d'œstrogènes-sulfates et environ 78% sous forme d'œstrogènes-glucuronides. Environ 5% des œstrogènes sont eux excrétés par les excréments dont 85 à 90% sous formes libres. Par conséquent, une très petite partie d'œstrogènes libres arrivent dans la fosse septique de la copropriété or les échantillons prélevés au niveau de la fosse septique mettent en évidence un rapport œstrogènes libres / œstrogènes conjugués = 0,91 ce qui montre une augmentation de la fraction libre des œstrogènes, De plus, 55% des œstrogènes conjugués dans la fosse septique correspondent aux œstrogènes-sulfates. En effet, les œstrogènes-glucuronides subissent à ce niveau une dé-conjugaison par l'enzyme  $\beta$ -glucuronidase produite par *Escherichia coli* et d'autres bactéries fécales. L'aryl-sulfatase bactérienne produite présente une moindre activité expliquant pourquoi les groupements sulfatés sont moins sujets à la biotransformation. Enfin, au niveau des stations d'épuration, le rapport œstrogènes libres / œstrogènes conjugués était égal à 2 ce qui suggère que le processus de dé-conjugaison s'est poursuivi dans les eaux usées. Finalement, les œstrogènes libres et certaines formes conjugués, notamment l'estrone-glucuronide, ont été partiellement éliminés par les traitements des

eaux usées entraînant une libération d'œstrogènes résiduels sous forme active dans les effluents des stations d'épuration pouvant entraîner des effets sur la faune environnante notamment des effets de féminisation des poissons. (80,81)

Tableau 3 : efficacité moyenne observée pour l'élimination des œstrogènes naturels des six stations d'épuration des eaux usées (STEP) étudiées dans l'étude de D'Ascenzo et al. (80)

	Niveaux moyens à l'entrée des STEP	Niveau moyens à la sortie des STEP	Efficacité moyenne d'élimination
<b>Estriol</b>	72 ng/L	2,3 ng/L	97%
Estriol- glucuronide	19 ng/L	Non détecté	100%
Estriol- sulfaté	14 ng/L	2,2 ng/L	84%
<b>Œstradiol</b>	11 ng/L	1,6 ng/L	85%
Œstradiol-glucuronide	5,2 ng/L	Non détecté	100%
Œstradiol sulfate	3,3 ng/L	Non détecté	100%
<b>Estrone</b>	44 ng/L	17 ng/L	61%
Estrone-glucuronide	4,3 ng/L	0,7 ng/L	84%
Estrone-sulfate	25 ng/L	9 ng/L	64%

Les résidus de médicaments humains sont libérés dans les eaux usées communautaires mais aussi dans celles à proximité des établissements de soins où leurs concentrations peuvent être plus importantes dû au regroupement des patients à un même endroit. Néanmoins, ce phénomène a tendance à diminuer du fait de la réduction du temps de séjour hospitalier et de l'hospitalisation à domicile. (79)

Les médicaments à usage vétérinaire, ou les médicaments à usage humain utilisés chez les animaux sont excrétés soit directement dans les milieux aquatiques s'ils sont administrés aux poissons, soit sur les sols, dans le fumier et le lisier pour les autres animaux d'élevage. Le lisier est ensuite déposé sur les cultures et contamine la chaîne alimentaire. (79,81)

Les médicaments non utilisés ou périmés sont des déchets à activités de soins à risque toxique et chimique s'ils ne sont pas collectés selon les recommandations de la filière Cyclamed®, mais jetés aux ordures ménagères ou directement dans les eaux usées. D'ailleurs, dans la démarche d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain ou vétérinaire, un volet environnemental est intégré, il considère le risque environnemental du rejet dans l'environnement d'une substance active mais plus rarement de ses métabolites.

*Nous allons faire un rappel ci-dessous des différentes molécules modulant les taux d'hormones stéroïdes circulantes dans des indications thérapeutiques spécifiques. Ils ne sont donc pas considérés comme des PE car n'entraînent pas d'effets nocifs pour l'organisme, tant qu'ils sont utilisés et détruits dans les règles du bon usage du médicament.*

## 1) Contraception hormonale

### Contraception oestroprogestative

La contraception oestroprogestative associe un œstrogène, l'éthinylestradiol, avec un progestatif. Il existe plusieurs progestatifs : première génération (noréthistérone), deuxième génération (lévonorgestrel, norgestrel), troisième génération (désogestrel, norgestimate, gestodène) et quatrième génération (cyprotérone, drospirénone). Elle se présente sous forme de comprimés, sous forme de patchs (Evra®) ou sous forme d'anneaux vaginaux (Nuvaring®). Ces médicaments inhibent la production de LH et FSH et donc la production ovarienne d'œstrogènes. Ils modifient l'endomètre pour empêcher la nidation, et modifient la glaire cervicale pour empêcher la migration des spermatozoïdes.

### Contraception progestative

La contraception progestative consiste en l'utilisation d'une seule molécule : un progestatif. Elle est indiquée pour les patientes présentant une contre-indication à l'utilisation d'oestroprogestatifs. Elle agit en augmentant la viscosité de la glaire cervicale et empêche l'ovulation. Elle se présente sous différentes formes galéniques : comprimés, implants sous-cutanés (Nexplanon®), injectable (Depo provera®), dispositifs intra-utérins (Mirena®, Jaydess®).

## 2) Troubles de la ménopause

Avec l'arrêt de l'activité ovarienne lors de la ménopause, certaines femmes présentent des troubles comme des bouffées de chaleurs ou une sécheresse vaginale. Pour limiter ces symptômes, il peut être prescrit une œstrogénothérapie substitutive sous différentes formes :

- Patchs d'estradiol : Oesclim®, Dermestril®, Vivelledot®, Estrapatch®, Thaïs®
- Gels à usage topique à base de dérivés oestrogéniques : estradiol (Oestrodose®, Estréva®)
- Ovules ou crèmes vaginales : promestriène (Colpotrophine®), estriol (Trophigil®, Gydrelle®)
- Très rarement sous forme de comprimés car ils augmentent le risque thromboembolique et entraînent des perturbations au niveau hépatique.

### 3) Indications thérapeutiques des progestatifs (hors contraception)

La progestérone et ses dérivés sont utilisés dans la prise en charge de l'insuffisance lutéale (dysménorrhées), de l'endométriose, et en association avec des œstrogènes pour les troubles de la ménopause et dans le cadre de la procréation médicalement assistée afin de préparer l'endomètre au transfert embryonnaire. On les retrouve sous différentes formes galéniques :

- Comprimés : progestérone (Utrogestan<sup>®</sup>, Estima<sup>®</sup>, Progestan<sup>®</sup>), dihydrotestostérone (Duphaston<sup>®</sup>), médrogestone (Colprone<sup>®</sup>), normégestrol (Lutenyl<sup>®</sup>), promégestone (Surgestone<sup>®</sup>), diénogest (Sawis<sup>®</sup>, Visanne<sup>®</sup>)
- Gels : progestérone (Progestogel<sup>®</sup>)

### 4) Traitements de l'infertilité

Dans les situations d'infertilité, l'objectif des traitements est, tout d'abord, de stimuler la production ovarienne de follicules, en vue de rapports programmés, d'une insémination intra-utérine ou d'une fécondation *in vitro*. On trouve le clomifène (Clomid<sup>®</sup>) inducteur de l'ovulation au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire : il bloque les œstrogènes au niveau hypothalamique, cela active un rétrocontrôle hypophysaire avec une augmentation de FSH induisant la maturation folliculaire. Il existe également des inducteurs de l'ovulation au niveau ovarien, ce sont des spécialités à base de FSH recombinante (Elonva<sup>®</sup>, Gonal-F<sup>®</sup>, Bemfola<sup>®</sup>, Puregon<sup>®</sup>), de ménotropine (hormone avec une activité FSH principalement) (Ménopur<sup>®</sup>), de LH recombinante (Luveris<sup>®</sup>) indiquée en association avec la FSH, ou des spécialités avec une association de LH et FSH (Pergoveris<sup>®</sup>). Après stimulation folliculaire, l'ovulation est déclenchée par injection d'HCG (Ovitrelle<sup>®</sup>).

De plus, des médicaments bloquant l'ovulation sont utilisés. On retrouve les antagonistes de GnRH qui bloquent directement les récepteurs à la GnRH donc inhibe la libération de FSH et LH et donc l'ovulation, ce sont le ganirélix (Fyremadel<sup>®</sup>, Orgalutran<sup>®</sup>) et le cétrolix (Cétrotide<sup>®</sup>). Ces médicaments permettent d'éviter un pic de LH prématuré dans les protocoles de fécondation *in vitro*.



## 5) Hormonothérapie

L'hormonothérapie est indiquée pour le traitement des cancers hormono-dépendants, ce sont des cancers pour lesquels le développement de la tumeur est stimulé par les hormones ; par les androgènes dans le cas du cancer de la prostate hormono-dépendant et par les œstrogènes dans le cas du cancer du sein hormono-dépendant.

### Cancers du sein hormono-dépendants

Tableau 4 : Médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant

<b><u>Familles chimiques, molécules et spécialités</u></b>	<b><u>Mécanismes d'action</u></b>
<b>Anti-œstrogènes :</b> tamoxifène (Nolvadex®), torémifène (Fareston®)	Ce sont des modulateurs spécifiques des récepteurs aux œstrogènes (SERM) : ils agissent comme agoniste partiel, c'est-à-dire qu'ils ont une action antagoniste et entre en compétition avec le 17β-œstradiol naturel sur les récepteurs aux œstrogènes au niveau des seins, du vagin et du SNC donc empêche l'action du ligand naturel mais ils ont également une action agoniste au niveau de l'endomètre, des os et du foie.
<b>Anti-œstrogènes :</b> fulvestrant (Faslodex®)	Le fulvestrant est un antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes sans activité agoniste partielle.
<b>Inhibiteurs de l'aromatase :</b> exemestane (Aromasine®)	L'exemestane est un inhibiteur suicide. Il se lie à l'aromatase à la place de l'androstènedione, son substrat naturel. Cette liaison à l'enzyme empêche la transformation des androgènes, d'origine surrénalienne, en œstrogènes chez la femme ménopausée pour qui il n'y a plus de sécrétion ovarienne d'œstrogènes.
<b>Inhibiteurs de l'aromatase :</b> anastrozole (Arimidex®), létrozole (Femara®)	L'anastrozole et le létrozole se lient de façon compétitive sur l'aromatase ce qui inhibe l'activité de l'enzyme.

<b>Progestatifs fortement dosés</b> : acétate de mégestrol (Mégace®)	L'acétate de mégestrol bloque l'axe hypothalamo-hypophysaire et empêche la synthèse de LH et de FSH et donc la synthèse des œstrogènes.
<b>Agonistes de la GnRH</b> : goséréline (Zoladex®), leuproréline (Enantone®)	Ils sont aussi utilisés chez l'homme pour le cancer de la prostate hormono-dépendant. Chez la femme, les agonistes de la GnRH entraînent une augmentation transitoire de FSH, LH et par conséquent des œstrogènes. Au bout de 2 à 4 semaines, un mécanisme de désensibilisation des récepteurs hypophysaires se met en place, il y a une diminution de sécrétion de LH et FSH et par conséquent une diminution de la sécrétion de œstrogènes.

### Cancers de la prostate hormono-dépendants

Tableau 5 : Médicaments utilisés dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant

<b><u>Familles chimiques, molécules et spécialités</u></b>	<b><u>Mécanismes d'action</u></b>
<b>Agonistes de la GnRH</b> : triptoréline (Décapeptyl®), leuproréline (Enantone®), goséréline (Zoladex®)	Les agonistes de la GnRH entraînent une augmentation transitoire de FSH, LH et de testostérone. Au long cours, un mécanisme de désensibilisation hypophysaire se met en place, cela diminue la sécrétion de testostérone. Ils sont associés à des anti-androgènes pendant le premier mois de traitement.
<b>Antagonistes de la GnRH</b> : acétate de dégarélix (Firmagon®)	L'antagoniste de la GnRH bloque l'action de la GnRH sur ses récepteurs hypophysaires ce qui bloque la sécrétion de LH et FSH et donc de testostérone.
<b>Anti-androgènes non stéroïdiens</b> : bicalutamide (Casodex®), nilutamide (Anandron®), enzalutamide (Xtandi®)	Les anti-androgènes non stéroïdiens bloquent la liaison des androgènes sur leurs récepteurs.
<b>Anti-androgènes stéroïdiens</b> : acétate de cyprotérone (Androcur®)	L'acétate de cyprotérone bloque la liaison de la dihydrotestostérone, forme active de la testostérone, sur son récepteur.

**Anti-androgènes stéroïdiens : acétate d'abiratérone (Zytiga®)**

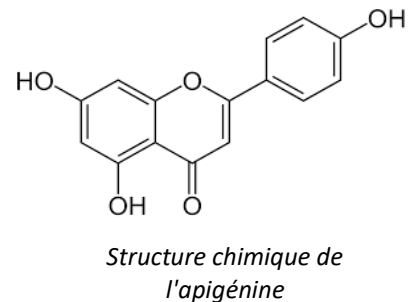
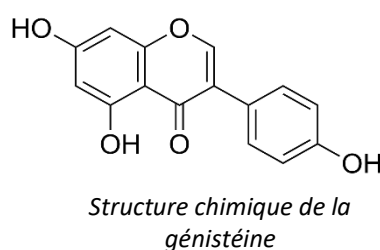
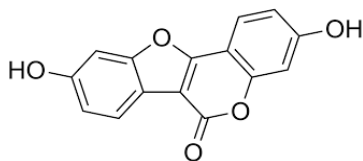
L'acétate d'abiratérone inhibe la 17 $\alpha$ -hydroxylase et la 17,20-lyase, enzymes impliquées dans la synthèse des précurseurs de la testostérone.

## VII- Perturbateurs endocriniens d'origine naturelle

Les PE ne sont pas tous issus de la pollution environnementale et des activités humaines. Certaines plantes et champignons sont capables de synthétiser des substances proches des hormones retrouvées chez l'homme.

### 1) Phytoœstrogènes

Les phytoœstrogènes sont des molécules issues des végétaux exerçant une activité œstrogénique. On les retrouve dans l'alimentation et dans les compléments alimentaires. Ils peuvent être indiqués dans les bouffées de chaleur causées par un déficit en œstrogènes chez la femme ménopausée. Ils appartiennent à différentes familles chimiques. Tout d'abord, les isoflavones sont les phytoœstrogènes avec l'activité œstrogénique la plus puissante. Ils agissent en tant que modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes donc soit comme agonistes, soit comme antagonistes en fonction du taux d'hormones présentes. Les principales molécules sont la génistéine, la daidzéine, la glycitine, la biochanine A et la formononétine. Ils sont retrouvés dans les graines de soja et dans le trèfle rouge (*Trifolium pratense*). Ensuite, il y a les lignanes retrouvés par exemple dans le lin (*Linum usitatissimum*), les coumestanes dont le coumestrol, retrouvé dans la luzerne (*Medicago sativa*), les flavones dont l'apigénine et les stilbènes. (82,83)



L'activité œstrogénique est due à leur liaison sur les récepteurs aux œstrogènes grâce à la présence du noyau phénol et du groupement hydroxyle. Leur activité est inférieure à celle du 17 $\beta$ -œstradiol. (83)

De plus, les huiles essentielles de sauge sclarée (*Salvia sclarea*) et de cyprès (*Cupressus sempervirens*) possèdent également une activité œstrogénique. (82)

## 2) Mycoœstrogènes : zéaralénone

La zéaralénone est une toxine produite par le champignon *Fusarium graminearum*, retrouvée sur du maïs contaminé. Cette mycotoxine est réduite dans l'organisme en zéaralénol qui est biologiquement plus actif.

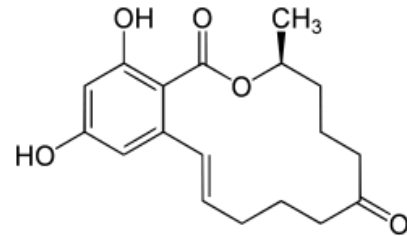


Figure 27 : Structure chimique de la zéaralénone

Elle résiste aux traitements thermiques (cuisson du pain) donc peut être retrouvée sur des aliments cuits, même sans la présence du champignon, qui lui aura été détruit par la chaleur. La contamination se fait principalement par ingestion d'aliments contaminés mais il y a aussi un possible passage transplacentaire. En effet, l'administration de zéaralénone radiomarquée à une rate gestante a mis en évidence la présence de zéaralénone chez le fœtus. (84)

La zéaralénone et ses dérivés adoptent une conformation semblable aux œstrogènes naturels et se fixent de façon compétitive sur leurs récepteurs. Cette fixation stimule la synthèse d'ARN et de protéines et induit une prolifération cellulaire, cela augmente la masse des organes. Les organes concernés sont principalement l'utérus, les cellules des testicules et les follicules ovariens. Il existe aussi une fixation sur les récepteurs aux œstrogènes au niveau hypothalamique ce qui peut modifier les taux normaux des hormones naturelles. (84)

## Partie 4 : Mécanismes d'action et conséquences de l'exposition aux perturbateurs endocriniens

### I- Voies d'exposition

Un même PE peut avoir plusieurs voies d'exposition : ingestion, inhalation, exposition cutanée. Au sein de l'organisme, et en fonction de l'état physiopathologique et des capacités d'élimination du sujet, il sera plus ou moins métabolisé et éliminé.

#### 1) Ingestion

L'exposition principale aux PE se fait par ingestion, à partir d'aliments contaminés par des substances ayant migré du conditionnement vers les aliments, ou par la contamination du sol, de l'eau et au sein de la chaîne alimentaire.

#### 2) Inhalation

L'exposition par inhalation est causée par la présence dans l'air de substances volatiles (pesticides, aérosols des produits d'entretien) ou par la présence de substances chimiques fixées sur les poussières. Ces substances peuvent être transportées sur de longues distances pendant de longues périodes, c'est pourquoi il est difficile d'établir le lien entre la libération dans l'environnement et l'exposition du sujet.

#### 3) Exposition cutanée

L'exposition par voie cutanée dépend de la période de la vie, de l'intégrité de la peau et des caractéristiques physico-chimiques des substances en contact avec la peau.

#### 4) Transmission materno-fœtale

L'exposition est possible pendant la vie périnatale par passage transplacentaire ou via l'allaitement maternel.

Le placenta sert de lien entre la mère et le fœtus, il commence à se développer lors de l'implantation de l'œuf fécondé dans l'utérus et permet le bon développement du fœtus par l'échange des gaz respiratoires, de nutriments et de métabolites. L'embryon est relié au placenta par le cordon ombilical. Il sécrète des hormones nécessaires au bon déroulement de la grossesse : les œstrogènes pour permettre la croissance utérine et l'augmentation du flux sanguin, et la progestérone pour relâcher les muscles lisses utérins et éviter les contractions prématurées. La barrière placentaire effective à partir de dix semaines post-conception permet de séparer la circulation maternelle de la circulation fœtale mais n'empêche par le passage de tous les xénobiotiques. Le passage dépend des caractéristiques physico-chimiques des substances, il peut se faire par diffusion facilitée selon le gradient de concentrations, par transport passif ou par transport actif. (66,85)

L'allaitement présente de nombreux avantages pour le nourrisson : il participe à la prévention des infections, des maladies métaboliques dont le diabète et de certains cancers, et améliore le développement cognitif. Néanmoins, il est également une voie d'exposition par les xénobiotiques absorbés par l'organisme maternel. L'exposition est variable en fonction de la composition du lait maternel (teneur en graisses, en protéines du lait), et évolue en fonction du stade de lactation, des habitudes alimentaires et comportementales de la mère, de l'âge de la mère (longues demi-vies des xénobiotiques lipophiles) et enfin des caractéristiques physico-chimiques du composé. Malgré le passage des PE dans le lait maternel, l'OMS recommande l'allaitement maternel par rapport au lait infantile au vu de tous les avantages qu'ils apportent en termes nutritifs et immunologiques. (86,87)

L'étude de Needham et al. (88) réalisée en 2000 sur les Iles Féroé a analysé la contamination par les produits chimiques environnementaux lors de la grossesse et la répartition entre l'organisme de la mère et celui du fœtus. Par leurs habitudes alimentaires, les habitants des Iles Féroé sont plus exposés aux polluants marins que la population générale car ils consomment beaucoup de poissons et de globicéphales, dont les graisses accumulent de fortes concentrations de toxiques. Plusieurs échantillons ont été collectés pour des binômes mère-enfant : le sang maternel, le lait, le sang du cordon, le tissu du cordon et la partie fœtale du placenta. Trois groupes ont été formés parmi les participants :

- Groupe 1 : les mères n'ont pas du tout pas mangé de globicéphales pendant la grossesse
- Groupe 2 : les mères pour qui la concentration en mercure est la plus élevée dans les cheveux, reflet de la consommation de viandes de globicéphales pendant la grossesse

- Groupe 3 : les mères pour qui les échantillons de lait sont les plus concentrés en PCB, reflet de la consommation de graisses de globicéphales pendant la grossesse

L'analyse des échantillons a mis en évidence la présence de 87 contaminants chimiques (PCDD, PCDF, PCB, pesticides organochlorés, PBDE, composés perfluorés) dans presque tous les tissus maternels et fœtaux, reflet du passage transplacentaire. Les concentrations en produits chimiques ajustées sur la concentration en lipides, étaient bien inférieures pour le premier groupe par rapport aux deux autres. De plus, le groupe 3 présentait les concentrations les plus élevées en PCB mais aussi pour la plupart des autres produits chimiques. Les concentrations entre le sang maternel et les concentrations des autres échantillons étaient corrélées : plus une mère est exposée, plus son fœtus est exposé. Les concentrations en organohalogénés du sang et tissu du cordon et du placenta, ajustées sur la concentration lipidique, étaient inférieures à la concentration sanguine maternelle, alors que la concentration dans le lait était supérieure à la concentration sanguine maternelle, cela traduit l'exposition importante lors de l'allaitement. Néanmoins, la distribution est variable en fonction de la lipophilie, du poids moléculaire et du groupement actif de la substance incriminée. Par exemple, les composés perfluorés à courte chaîne et/ou avec le groupement sulfonique ont un meilleur passage placentaire que ceux à longue chaîne et/ou avec un groupement carboxylique ; les PCB les moins chlorés sont ceux qui passent le mieux vers le lait maternel. (88)



## II- Mécanismes d'action

Les PE sont des substances pouvant agir selon différents mécanismes et sur de nombreuses cibles :

- Récepteurs nucléaires des œstrogènes RE $\alpha$  et RE $\beta$ , récepteurs membranaires des œstrogènes mRE $\alpha$  et mRE $\beta$
- Récepteurs des androgènes
- Récepteurs de la progestérone
- Récepteurs aux hydrocarbures aryliques
- Récepteurs thyroïdiens
- Récepteurs  $\gamma$  activés des proliférateurs de peroxyosomes
- Récepteurs des neurotransmetteurs : récepteur à la dopamine, récepteur de la sérotonine
- Voies enzymatiques impliquées dans la biosynthèse et/ou dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes ou des hormones thyroïdiennes
- Autres cibles

Un même PE est capable d'agir de plusieurs manières et peut présenter plusieurs propriétés : oestrogénique, anti-oestrogénique, androgénique, anti-androgénique, perturbateur de la fonction thyroïdienne, etc. De plus, les PE peuvent se métaboliser ou se décomposer en métabolites ayant des propriétés différentes. Les principales activités perturbatrices des hormones endogènes sont résumées dans le tableau ci-dessous (liste non exhaustive). (89,90)

Tableau 6 : Résumé des principales activités perturbatrices des hormones endogènes

<u>Activités des substances</u>	<u>Substances concernées</u>
<b>Activité oestrogénique</b> : par action agoniste sur les récepteurs aux œstrogènes	Pesticides organochlorés : DDE (métabolite du DDT), aldrine, dieldrine, endosulfan, chlordane, chlordécone, méthoxychlore Hydrocarbures aromatiques polycycliques (selon les congénères) : dioxines, furanes PCB (selon les congénères) Plastifiants : BPA, phtalates (selon les congénères) Retardateurs de flammes bromés : PBDE

	<p>Filtres UV : 3-benzylidène-camphre, hydroxybenzophénone, benzophénone-1, BP-2, BP-3 et BP-4</p> <p>Autres ingrédients cosmétiques : galaxolide (parfum), nonylphénol, dodécylphénol</p> <p>Phytoœstrogènes : génistéine (isoflavonoïde), apigénine (flavonoïde)</p> <p>Zéaralénone, zéaralénol</p>
<b>Activité androgénique</b>	<p>PCB (selon les congénères) ou mélange de PCB (ex : Delor 103®)</p> <p>Filtres UV : homosalate, isopentyl-4-méthoxycinnamate, octocrylène</p>
<b>Activité anti-oestrogénique :</b> par action antagoniste sur les récepteurs aux œstrogènes ou par inhibition des enzymes impliquées dans la synthèse des œstrogènes (ex : aromatase)	<p>Pesticides : aldrine, endosulfan, chlordécone, méthoxychlore</p> <p>Hydrocarbures aromatiques polycycliques (selon les congénères) : dioxines, furanes</p> <p>PCB (selon les congénères)</p> <p>Retardateurs de flammes : PBDE</p> <p>Filtres UV : 3-benzylidène-camphre, 4-benzylidène-camphre, BP-3, BP-4, homosalate, isopentyl-4-méthoxycinnamate, octocrylène, PABA</p> <p>Autres ingrédients cosmétiques : galaxolide (parfum), nonylphénol</p> <p>Phytoœstrogènes : génistéine (selon la dose)</p>
<b>Activité anti-androgénique :</b> par action antagoniste sur les récepteurs des androgènes (plus fréquent que l'action agoniste sur le récepteurs des androgènes)	<p>Pesticides : DDT, DDE, aldrine, dieldrine, endosulfan, lindane, chlordane, méthoxychlore</p> <p>PCB (selon les congénères)</p> <p>BHA et BHT</p> <p>Filtres UV : 3-benzylidène-camphre, 4-benzylidène-camphre, hydroxybenzophénone, BP-1, BP-, BP-3, BP-4, homosalate, isopentyl-4-méthoxycinnamate, octocrylène, PABA</p> <p>Galaxolide (parfum)</p>

<b>Perturbateurs de fonction thyroïdienne</b> : perturbation de la synthèse, du métabolisme et/ou de l'action des hormones thyroïdiennes	Pesticides organochlorés : DDT, hexachlorobenzène
	PCB (selon les congénères)
	BPA
	Phtalates
	Retardateurs de flammes : PBDE
	Filtres UV : OMC, benzophénone-2
Phytoœstrogènes : génistéine, coumestrol	

En outre, les mélanges de PE sont capables d'exercer une action différente de celles des substances du mélange.

### 1) Action agoniste

Le PE est capable de se lier sur le récepteur de l'hormone provoquant ainsi le changement de conformation du complexe récepteur-ligand et la translocation au niveau du noyau. Dans le noyau, le complexe agit comme facteur de transcription sur l'ADN et induit l'expression de protéines. La liaison du xénobiotique au récepteur mime l'action du ligand endogène. Les principaux récepteurs cibles des PE sont : les récepteurs aux œstrogènes, les récepteurs aux hydrocarbures aryliques (AhR), les récepteurs aux androgènes, les récepteurs aux hormones thyroïdiennes et les récepteurs par les proliférateurs de peroxyosomes. (89,91)

#### Action sur les récepteurs nucléaires aux œstrogènes RE $\alpha$ ou RE $\beta$

Les xénoœstrogènes sont des produits chimiques environnementaux industriels ou naturels capables de se fixer sur les récepteurs nucléaires aux œstrogènes RE $\alpha$  ou RE $\beta$  afin d'exercer des effets œstrogéniques et/ou anti-œstrogéniques en fonction des tissus cibles. Le xénoœstrogène pénètre dans la cellule par diffusion et se fixe sur le récepteur RE $\alpha$  ou RE $\beta$  au niveau du noyau. Cela induit le changement de conformation du récepteur et le déplacement des protéines associées aux récepteurs telles que la protéine hsp90. Le RE activé se dimérise et le dimère formé est capable de se fixer sur l'élément de réponse aux œstrogènes dit ERE dans la région promotrice du gène. Trois dimères

peuvent être formés (RE $\alpha$ / RE $\alpha$ , RE $\beta$ / RE $\beta$  et RE $\alpha$ /RE $\beta$ ) mais tous sont capables de se lier à ERE et induire l'expression génique et la synthèse de protéines, comme l'expression du gène humain de la prolactine (hPRL) conduisant à la synthèse de prolactine. L'expression des gènes est régulée par des coactivateurs et des corépresseurs. C'est la voie génomique classique. (89,92–94)

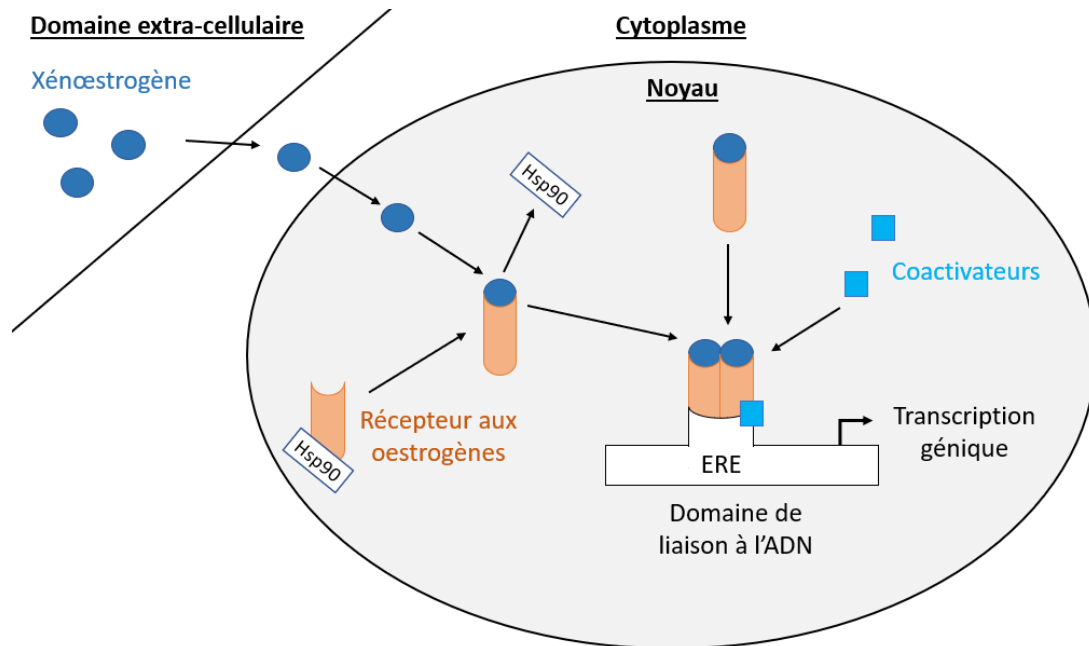


Figure 28 : Schéma illustrant l'action des xénoœstrogènes sur les récepteurs nucléaires aux œstrogènes

L'impact des xénoœstrogènes par cette voie est limité car la puissance d'action des xénoœstrogènes pour les récepteurs RE $\alpha$  et RE $\beta$  est nettement inférieure au 17 $\beta$ -œstradiol, ligand endogène des récepteurs. Or il a été mis en évidence que les xénoœstrogènes pouvaient agir selon d'autres mécanismes tels que l'activation des récepteurs membranaires aux œstrogènes. (89)

#### Action sur les récepteurs membranaires aux œstrogènes mRE $\alpha$ ou mRE $\beta$

Il existe également des récepteurs aux œstrogènes au niveau membranaire : mRE $\alpha$  ou mRE $\beta$ . Ils ont des fonctions physiologiques spécifiques et différentes de celles des RE nucléaires. Ils agissent via des voies non génomiques et rapides. En effet, la fixation du ligand sur les récepteurs membranaires est capable d'activer des cascades de signaux partant de la membrane. Par exemple, certains pesticides organochlorés (dieldrine, endosulfan, DDE), le DES, le BPA, le nonylphénol et le BPA sont capables d'agir sur ces récepteurs membranaires provoquant la libération de calcium dans le cytoplasme et *in fine* la libération de prolactine par exocytose. (89,95)

### Action sur le récepteur aux hydrocarbures aryliques (AhR)

Le récepteur AhR est présent chez de nombreuses espèces et dans de nombreux tissus différents. Il agit comme facteur de transcription au niveau cellulaire et exerce de nombreux effets biologiques (prolifération, différenciation et apoptose cellulaires) et toxicologiques. Parmi ses ligands de haute affinité, on retrouve les composés dioxine-like comme le TCDD qui sont capables de l'activer. Les effets des ligands AhR sont différents d'un ligand à l'autre, et dépendent de l'altération de l'expression des gènes qu'ils provoquent : activation ou répression. De plus, ce sont souvent des ligands persistants (POP) donc les effets sur l'expression des gènes sont durables. (89,91)

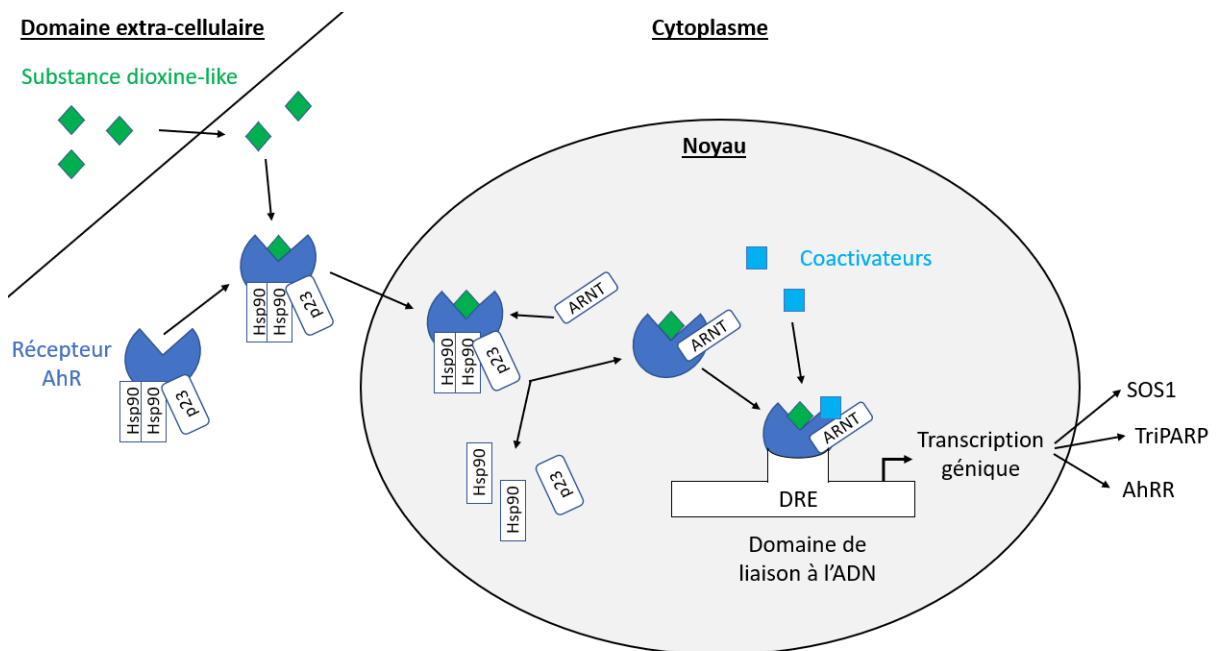


Figure 29 : Schéma illustrant l'action des dioxines sur le récepteur aux hydrocarbures aryliques

La substance dioxine-like entre dans la cellule par diffusion car elle est liposoluble. Elle se fixe sur le complexe inactif formé par AhR et ses protéines chaperonnes (hsp90 et p23) qui par conséquent change de conformation. L'AhR expose sa séquence de localisation nucléaire N-terminale ce qui facilite la translocation du complexe AhR/ligand dans le noyau. En intra-nucléaire, AhR activé se lie à une protéine nucléaire appelée ARNT (= translocateur nucléaire du récepteur AhR) et les protéines chaperonnes sont déplacées. Le complexe dioxine/AhR/ARNT se lie sur son site spécifique de reconnaissance sur l'ADN appelé DRE (= élément sensible à la dioxine) dans la région promotrice du gène. La liaison sur l'ADN conduit au recrutement de coactivateurs et à l'augmentation de la transcription de nombreux gènes (CYP, AhRR, SOS1, TriPARP ...) affectant les voies cellulaires associées. Par exemple, le gène TriPARP est impliqué dans la néoglucogénèse, SOS1 joue un rôle dans le cycle

cellulaire ... De plus, l'AhR joue également un rôle dans l'expression du gène codant pour le CYP1A1 impliqué dans la métabolisation et donc l'élimination de ses ligands endogènes et exogènes de AhR. (96,97)

#### Activation du récepteur aux oestrogènes RE par le récepteur aux hydrocarbures aryliques AhR

Les substances dioxine-like peuvent à la fois exercer une action anti-oestrogénique et oestrogénique. Comme vu précédemment, ces PE activent le récepteur AhR menant à l'expression de nombreux gènes. Le complexe AhR/ARNT activé par la substance dioxine-like est capable de s'associer directement au récepteur RE $\alpha$  ou RE $\beta$  non activé par un (xéno)-œstrogène et le complexe formé peut agir sur les éléments de réponses aux œstrogènes sur la séquence d'ADN, et en fonction du ligand activateur induire des effets oestrogéniques ou anti-oestrogéniques. Néanmoins, tous les ligands de AhR ne sont pas capables d'activer RE via ce mécanisme. (89)

## 2) Action antagoniste

Le PE, en se fixant sur le récepteur de l'hormone, empêche la liaison de l'hormone naturelle à ses récepteurs et bloque la transmission du message chimique. C'est le cas par exemple des retardateurs de flammes bromés qui sont des antagonistes compétitifs des récepteurs aux androgènes. (91)

## 3) Interférences avec les étapes de régulation des hormones

### Etapes de production et de métabolisation

Les PE sont capables d'interférer avec les mécanismes de production, de métabolisation ou d'élimination des hormones et ainsi de modifier les concentrations d'hormones circulantes. Les enzymes impliquées dans la biosynthèse des hormones stéroïdes, au niveau du cortex surrénalien ou au niveau des gonades, sont les cibles de certains PE. Par exemple, certains analogues du DDT, les PCB et d'autres composés organochlorés inhibent la cholestérol desmolase, la 3 $\beta$ -HSD et la 17 $\beta$ -HSD impliqués dans la synthèse des stéroïdes à partir du cholestérol. La TCDD, elle, empêche l'activité

17,20-lyase permettant la synthèse des androgènes, mais elle n'a aucune action sur l'aromatase. (91,98)

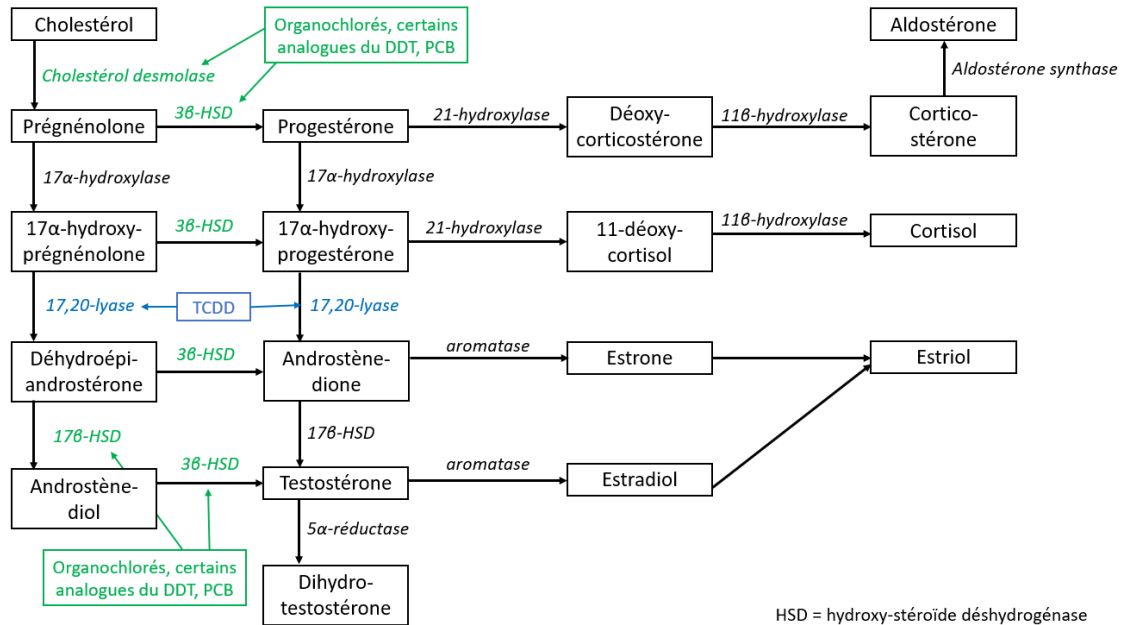


Figure 30 : Actions des perturbateurs endocriniens sur les enzymes impliquées dans la biosynthèse des hormones stéroïdiennes

Au niveau thyroïdien, les composés organohalogénés exogènes tels que les retardateurs de flammes bromés et les polychlorobiphényles (PCB) inhibent certaines réactions de métabolisme comme la désiodation de la T4 en T3, empêchant donc la formation de T3, hormone principalement responsable de l'activité. (99)

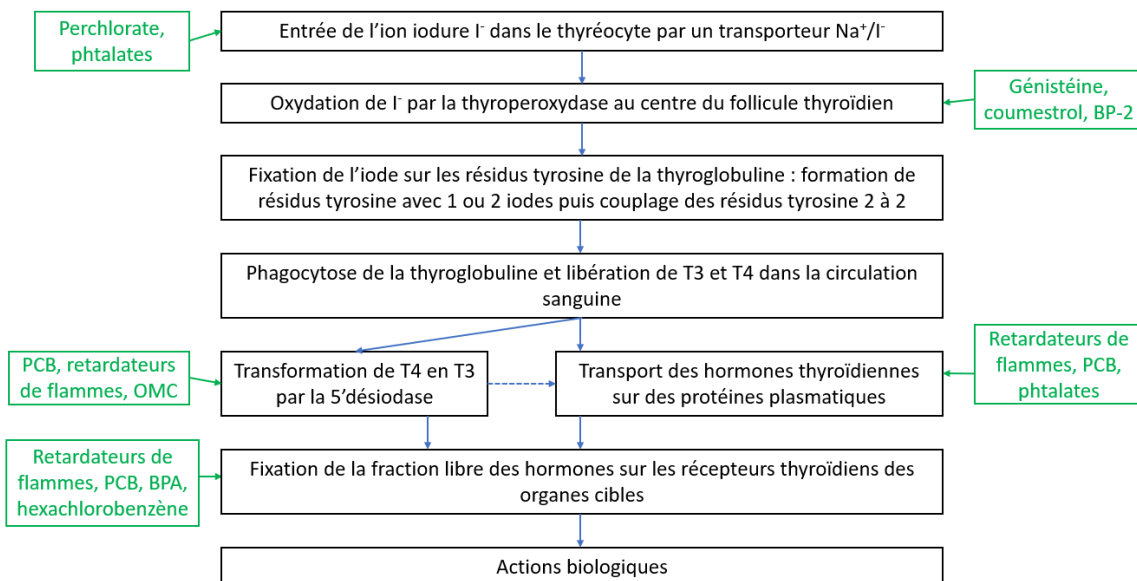


Figure 31 : Perturbations des différentes étapes de synthèse de hormones thyroïdiennes par les perturbateurs endocriniens

### Interférences avec les protéines de transport

De plus, les PE organohalogénés et leurs métabolites hydroxylés, présentent une grande affinité pour la transthyrétine, protéine de transport de la T4, modifiant ainsi le taux de T4 circulant. Cela modifie le transport de la mère au fœtus des hormones thyroïdiennes mais aussi le passage de la barrière hémato-encéphalique. (99)



### III- Effets néfastes de l'exposition aux perturbateurs endocriniens

De nombreuses études ont mis en évidence les effets nocifs des perturbateurs endocriniens chez les animaux alors que chez l'Homme, de nombreux effets sont suspectés mais non prouvés, car l'extrapolation de l'animal à l'Homme est difficile. Plusieurs caractéristiques de l'exposition aux PE rendent difficile l'imputabilité d'un effet à un polluant : (100)

- L'individu est exposé au quotidien à de nombreux contaminants chimiques dont les effets peuvent s'additionner, se renforcer ou s'opposer.
- Les effets peuvent être différents en fonction :
  - Du moment de l'exposition
  - De la durée de l'exposition
  - De la voie d'exposition
  - De la dose du polluant, parfois difficilement détectable
  - De l'individu exposé : âge, composition corporelle, polymorphismes génétiques
- Les effets peuvent apparaître à distance de l'exposition, voire pour les générations suivantes qui n'ont pas été directement exposées.

## IV- Troubles du système reproducteur féminin

### 1) Anomalies de l'axe hypothalamus - hypophyse - ovaires

L'exposition aux pesticides organochlorés (méthoxychlore), aux métaux lourds (mercure et arsenic) et au nonylphénol diminuent les taux hypophysaires de LH et FSH, certains en perturbant la sécrétion hypothalamique de la GnRH.

Au niveau ovarien, on observe chez les femmes exposées aux pesticides organochlorés et au TCDD, une diminution du poids de l'ovaire, une incidence plus élevée de kystes ovariens et une diminution des sécrétions d'œstradiol et de progestérone. (8)

### 2) Troubles utérins

#### Fibromes utérins :

Les fibromes utérins sont des tumeurs gynécologiques bénignes fréquentes se développant dans le myomètre (= muscle utérin). Ils peuvent provoquer des douleurs, saignements, dysfonction vésicale et sont aussi la cause d'infertilité, de fausses couches ou d'autres troubles de la reproduction. La croissance tumorale est associée à la présence d'œstrogènes et progestérone, d'anomalies génétiques (mutations sporadiques) et impliquent certaines voies de signalisation cellulaire. Le risque de survenue de fibromes utérins est augmenté après une exposition périnatale, au moment du développement utérin, au diéthylstilbestrol ou à la génistéine. En effet, la Nurses'health Study (101) a mis en évidence un risque d'incidence de fibromes utérins plus élevé de 13% chez les femmes de plus de 35 ans exposées au DES en période périnatale ; le risque est d'autant plus important si l'exposition a lieu pendant le premier trimestre de grossesse. L'étude NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences) (102) a mis en évidence une fréquence plus élevée de gros fibromes chez les femmes exposées en période périnatale, par rapport aux femmes non exposés. (101–103)

#### Endométriose :

L'endométriose est une maladie qui touche environ 10% des femmes, elle se manifeste par la présence du tissu endométrial à l'extérieur de l'utérus entraînant douleurs pelviennes, dyspareunie,

dysménorrhée et une infertilité due à la résistance des tissus à la progestérone. C'est une maladie multifactorielle dont les mécanismes sont mal connus. Plusieurs produits chimiques sont suspectés d'être impliqués dans son développement chez les femmes : DES, BPA, phtalates, composés dioxine-like ; mais les études présentent des résultats contradictoires. Néanmoins, lors de plusieurs études chez l'animal, les lésions d'endométriose induites chirurgicalement présentaient une croissance plus importante pour les rongeurs exposés au TCDD et au PCB dioxine-like par rapport aux rongeurs non exposés. A l'opposé, aucun effet n'a été mis en évidence pour les rongeurs exposés aux PCB non-dioxine-like. De plus, l'étude de Birnbaum et al. (104) a mis en évidence des effets accrus lorsque l'exposition au TCDD a lieu pendant la période de développement. Enfin concernant le BPA, l'étude de Johns et al. a également mis en évidence une association significative entre l'exposition à de faibles doses de BPA et BPAF et l'augmentation de la croissance des lésions d'endométriose chez les souris ovariectomisées et chez les souris intactes. (104–106)

### 3) Troubles de la puberté féminine

L'âge à la puberté des filles et des garçons a évolué ces dernières années, même si les données concernant la puberté des garçons sont limitées. Le déterminant principal de l'âge de la puberté est génétique, mais l'interaction avec les facteurs nutritionnels, les facteurs socio-économiques et environnementaux expliquent en partie la puberté précoce. La puberté est une étape essentielle car elle permet l'acquisition de la fonction de reproduction. Celle des filles débute par le développement des seins puis des poils pubiens et l'accélération de la croissance, enfin les cycles ovulatoires se mettent en place avec l'arrivée des menstruations. De nombreuses études animales et quelques études chez l'Homme ont mis en évidence le rôle des PE dans la survenue de puberté précoce, notamment lorsque l'exposition a lieu *in utero*, et parfois lors de la puberté elle-même. Les résultats des études menées chez l'Homme sont détaillés dans le tableau ci-dessous. (107)

*Tableau 7 : Perturbateurs endocriniens impliqués dans les troubles de la puberté*

<b><u>Troubles de la puberté</u></b>	<b><u>Perturbateurs endocriniens incriminés</u></b>
<b>Développement mammaire précoce</b>	Pesticides, phtalates

<b>Apparition précoce des poils pubiens</b>	PBB (retardateurs de flammes), pesticides
<b>Ménarche précoce</b>	PBB (retardateurs de flammes), DDT et DDE (pesticides), BPA, certains congénères des PCB

L'initiation de la puberté se fait sous l'influence de la GnRH au niveau hypothalamique qui permet la libération ovarienne des stéroïdes sexuels et des gamètes. L'augmentation de GnRH se fait sous l'influence de modifications neuronales et de mécanismes (épi-)génétiques. Pendant la période fœtale, la bonne intégration des neurones à GnRH dans les circuits hypothalamiques est cruciale pour la régulation de la puberté et de la reproduction. D'après une étude menée sur la rate, l'exposition à de faibles doses de BPA lors de la première semaine de vie bloquerait la bonne intégration des neurones à GnRH dans le circuit neuronal et ainsi entraînerait des conséquences sur les fonctions reproductrices (puberté, apparition des caractères sexuels secondaires, troubles de la fertilité à l'âge adulte). (108,109)

#### 4) Troubles de la fertilité féminine : allongement des délais de grossesse, troubles de la grossesse et de l'allaitement

Depuis plusieurs années, la fécondité des couples a diminué. L'origine peut être :

- Féminine : fibromes utérins, syndrome des ovaires polykystiques, endométriose ;
- Masculine : altération de la qualité du sperme (troubles du nombre, de la morphologie et/ou de la motilité des spermatozoïdes), malformations uro-génitales, cancers ;
- Mixte ou non identifiée.

Plusieurs études de cohorte ont mis en évidence le rôle néfaste des contaminants chimiques persistants sur l'allongement du délai de grossesse (= nombre de cycles menstruels nécessaires pour démarrer une grossesse). Les pesticides organochlorés, les dioxines, furanes et PCB ainsi que le BPA sont associés à une baisse de la fertilité et à un délai de grossesse allongé. Par ailleurs, la contamination du liquide folliculaire humain par les PE est associée à une diminution du taux de fécondation et au développement d'ovocytes de mauvaise qualité. (110,111)

Dans la Nation Mohawk d'Akwesasne (Canada, Etats-Unis), région à proximité de trois sites industriels, plusieurs femmes ont dénoncé de longs délais pour tomber enceinte ou de nombreuses fausses couches depuis les années 1980. Pour cette raison, une étude a été menée dans cette région afin de mesurer les taux de PCB, d'hexachlorobenzène et de p'p-DDE (métabolite du DDT, pesticide organochloré) dans la circulation sanguine de 140 femmes. Les 140 participantes ont réalisé des prélèvements salivaires chaque matin pendant un cycle menstruel complet afin de mesurer les niveaux d'œstrogènes et de progestérone, et ainsi évaluer s'il y a eu ovulation ou non. Les résultats mettent en évidence qu'une exposition aux PCB avec un seul chlore en ortho du cycle dans leurs structures diminuent la probabilité d'ovulation en perturbant le cycle menstruel. Néanmoins, il n'y a pas de relation significative entre l'exposition aux PCB avec plus d'un atome de chlore et l'ovulation. (112)

Au moment de la grossesse, l'organisme maternel subit des modifications sous l'influence de facteurs de croissance et de messagers hormonaux (progestérone, œstrogènes, prolactine et hormones thyroïdiennes). L'endomètre utérin et les ovaires se différencient dans le but d'initier et de maintenir la grossesse ; les alvéoles productrices de lait de la glande mammaire se développent pour permettre l'allaitement du nourrisson. Par différents mécanismes, les PE entraînent des effets néfastes sur la grossesse (8,66,110,113) :

- Un risque accru de fausses couches ;
- Des malformations des organes reproducteurs des nouveau-nés ;
- Des durées de grossesse diminuées et des naissances prématurées ;
- De faibles poids de naissance des nouveau-nés, pouvant entraîner des morts néo-natales.

Nombreux PE semblent impliqués : le DES, les pesticides organochlorés, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (PCB, dioxines et furanes), le BPA, les phtalates et les retardateurs de flammes bromés (PBDE, PBB). Plusieurs études (113) ont mis en évidence des concentrations de phtalates plus importantes dans les urines du troisième trimestre de femmes ayant accouché prématurément par rapport aux femmes ayant accouché à terme. Concernant les retardateurs de flammes, ils semblent augmenter le risque de faibles poids de naissance et perturbent la sécrétion de prolactine provoquant ainsi un défaut de lactation.

## V- Troubles du système reproducteur masculin

### 1) Anomalies de la production de testostérone

Les PE diminuent la production de testostérone dans les cellules de Leydig par plusieurs mécanismes :

- Le TCDD et le triclosan diminuent la synthèse d'AMPc nécessaire pour la translocation du cholestérol dans les mitochondries, élément de base à la synthèse des hormones stéroïdiennes.
- Les PCB induisent un stress oxydatif : ils perturbent l'activité des enzymes antioxydantes et augmentent la synthèse des ROS (espèces réactives de l'oxygène) ce qui induit l'apoptose des cellules de Leydig.
- Enfin, certains pesticides organochlorés (lindane, endosulfan, méthoxychlore) et certains PCB inhibent le  $3\beta$ -HSD et le  $17\beta$ -HSD, enzymes impliquées dans la synthèse de progestérone et de testostérone à partir du cholestérol.

Tous ces effets concourent à diminuer la production de testostérone qui permet le maintien des caractères sexuels secondaires et supporte la spermatogénèse. (98)

### 2) Malformations congénitales de l'appareil urogénital

L'exposition aux PE lors de la vie fœtale est un facteur de risque de développer des malformations congénitales telles que les hypospadias (= malformation de la verge pouvant s'accompagner d'anomalies de l'urètre) ou les cryptorchidies (= défaut de migration d'un ou des deux testicules dans la bourse). Les pesticides organochlorés et les PBDE sont plus nombreux dans les échantillons de lait maternel de mères de garçons atteints de cryptorchidies par rapport au lait des mères de garçons en bonne santé. Cependant, il n'y a pas de relation entre la présence de PBDE dans le placenta et le risque de cryptorchidie. (113–115)

De plus, l'étude de N. Kalfa (114), menée entre 2009 et 2014, sur 300 garçons présentant des hypospadias sans anomalie génétique par rapport à un groupe témoin a mis en évidence une différence significative entre les deux groupes : les garçons nés de mères exposées professionnellement aux PE (agents d'entretien, coiffeuses, esthéticiennes et laborantines

principalement) ont plus de risque de développer un hypospadias, notamment lorsque l'exposition a lieu lors de la période de différenciation sexuelle. Les zones contaminées par les POP (décharges, incinérateurs, zones d'agriculture intensive) sont également plus fréquentes dans l'environnement des garçons atteints d'hypospadias par rapport au groupe témoin. Par ailleurs, certains congénères des phtalates sont associés à un risque plus élevé d'hypospadias. Une distance ano-génitale réduite (marqueur d'une imprégnation aux androgènes insuffisante), une taille du pénis diminuée et une descente testiculaire incomplète semblent aussi être associés à une exposition aux phtalates de la mère pendant la grossesse. (113–115)

### 3) Troubles de la puberté

La puberté chez les garçons permet l'augmentation du volume testiculaire, l'acquisition des caractères sexuels secondaires et l'accélération de la croissance staturale. Cependant, peu d'études ont analysé l'impact des PE sur la puberté des garçons. L'étude de Grandjean et al. (116) menée aux Iles Féroé sur une cohorte de 438 garçons de 14 ans a mis en évidence qu'une exposition prénatale aux PCB (car concentration accrue de PCB dans le cordon ombilical) était associée de façon significativement faible à une diminution de la taille des testicules par rapport à l'âge, et associée à une diminution du stade de Tanner et des concentrations de testostérone et de LH, cela signifie que l'exposition avant la naissance peut entraîner un léger retard de puberté. Il n'y a pas de lien avec la concentration sérique en PCB à 14 ans. (116)

### 4) Troubles de la fertilité masculine

Les troubles de la fertilité masculine sont dus à une baisse de la qualité du sperme (diminution du nombre et/ou de la capacitation des spermatozoïdes) causée par des malformations génitales ou des cancers uro-génitaux. La spermatogenèse au niveau testiculaire repose sur l'équilibre entre substances pro-oxydantes et antioxydantes (glutathion, superoxyde dismutase). Les ROS produites au moment de la spermatogenèse sont nécessaires à de faibles niveaux et permettent la régulation des cellules germinales avec l'apoptose induite. Or l'exposition à de nombreux PE (méthoxychlore, lindane, p,p'-DDE, TCDD, BPA) perturbe la spermatogenèse en augmentant la production de ROS ou en diminuant

les enzymes antioxydantes ce qui concourent à un stress oxydatif et à l'apoptose des cellules germinales. Tous ces processus aboutissent à une diminution de la production de spermatozoïdes. Par ailleurs, les PCB semblent également avoir des effets néfastes sur la qualité du sperme en diminuant la motilité des spermatozoïdes, peu importe la dose d'exposition. (90,98)

Les conséquences de l'exposition varient en fonction du moment de l'exposition. Par exemple, les hommes exposés au TCDD lors de l'explosion de Seveso n'ont pas présenté les mêmes effets en fonction de l'âge qu'ils avaient au moment de la catastrophe : (90)

- Les hommes exposés entre leurs 1 et 9 ans ont présenté des anomalies du sperme (diminution et perte de motilité des spermatozoïdes), augmentant avec les concentrations de TCDD.
- Les hommes exposés au moment de la puberté ont présenté une association positive entre l'exposition au TCDD et la qualité du sperme.
- Aucune association n'a été mise en évidence pour les hommes exposés à l'âge adulte.

La période *in utero* est également une période de vulnérabilité pour le développement testiculaire. Une exposition *in utero* aux phtalates (phtalate de mono-(2-ethylhexyl) et phtalate de di-n-butyle) provoque des effets délétères sur le développement des cellules germinales mâles humaines (apoptose ou cellules germinales multinucléées), ces effets étant variables en fonction de la période d'exposition. Les phtalates n'ont cependant aucun effet sur la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig humaines, contrairement aux effets mis en évidence chez le rongeur. (117)

## 5) Cancer des testicules

Le cancer testiculaire est le cancer le plus fréquent chez les jeunes hommes (entre 15 et 40 ans). Les facteurs de risque principaux sont des antécédents familiaux de cancers testiculaires, un cancer testiculaire unilatéral antérieur, un antécédent de cryptorchidie et une taille adulte élevée. Certaines professions sont plus exposées aux PE et sont significativement plus à risque de développer un cancer testiculaire : on retrouve les techniciens d'entretien d'aéronefs en contact avec des hydrocarbures cancérigènes dans les huiles lubrifiantes et les agents dégraissants, ainsi que les sujets travaillant dans les industries de fabrication de plastiques, en contact avec les phtalates. (118)

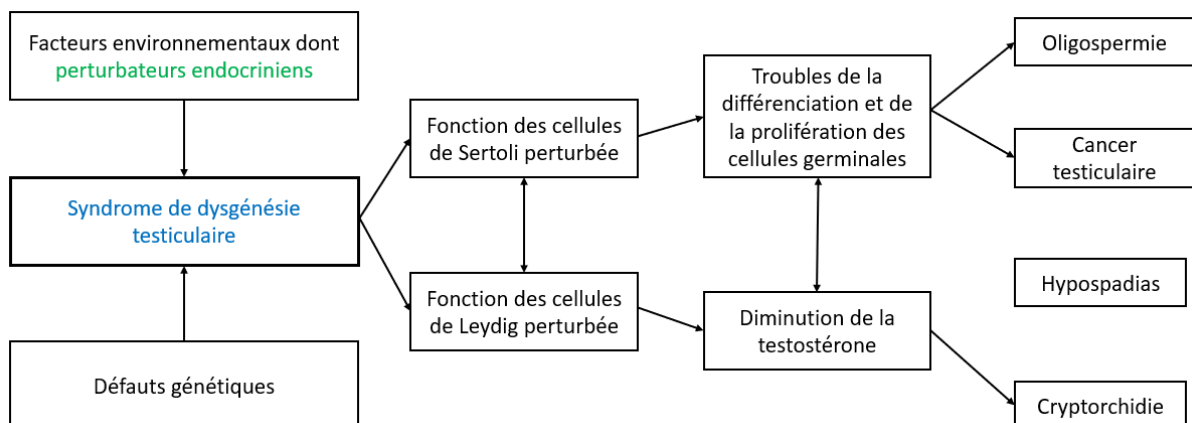


Au niveau de la population générale, certains pesticides organochlorés retrouvés dans l'environnement sont associés à une augmentation du risque pour les hommes de développer un cancer testiculaire : ce sont le DDE (métabolite du DDT) et le chlordane et certains de ses métabolites. A l'opposé, aucune association n'a été mise en évidence entre exposition au  $\beta$ -HCH, au dieldrine, au mirex et aux PCB avec le risque de cancer testiculaire. (118)

## 6) Syndrome de dysgénésie testiculaire

Les troubles de la fertilité dont l'oligospermie, les malformations telles que les cryptorchidies et les hypospadias, et les cancers des testicules sont des pathologies dont l'incidence est croissante ces dernières décennies. Ces pathologies sont regroupées sous le terme de syndrome de dysgénésie testiculaire. Ce syndrome résulte d'une perturbation lors du développement foetal de la différenciation des cellules de Leydig et des cellules de Sertoli par des facteurs environnementaux dont les PE. Les hommes adultes exposés à des doses similaires ou supérieures de xénobiotiques peuvent être asymptomatiques ou avec des symptômes réversibles. De plus, ces pathologies sont interdépendantes, les hommes ayant des antécédents de malformations urogénitales dans l'enfance, ont un risque supérieur de développer un cancer testiculaire plus tard dans la vie adulte ; l'étiologie commune étant une exposition *in utero* à des composés exogènes oestrogéniques ou anti-androgéniques.

Les conséquences du syndrome de dysgénésie testiculaire sont différentes en fonction du moment d'exposition et de la nature du xénobiotique, ainsi que de la sensibilité génétique sur laquelle les facteurs agissent. (89,119,120)



## VI- Cancers hormono-dépendants

### 1) Cancer du sein

Le cancer du sein est une pathologie dont l'incidence est croissante en France mais 2/3 des cancers restent inexpliqués, ils surviennent sans facteurs de risques apparents (antécédents familiaux, mutations génétiques, habitudes comportementales). L'environnement semble impliqué dans le développement de la pathologie. En effet, les personnes migrantes, venant de pays dont le risque de développer un cancer du sein est moindre, acquièrent après plusieurs années passées dans le nouveau pays, un niveau de risque de développer un cancer similaire aux personnes nées dans le pays d'accueil.

Les pesticides sont les PE les plus incriminés dans la survenue du cancer du sein. De nombreuses études menées sur les populations agricoles et sur les personnes résidant à proximité de zones d'utilisation des pesticides ont mis en évidence leur rôle dans l'augmentation du risque de développer un cancer du sein. L'étude AHS (= Agricultural Health Study) est une grande étude américaine analysant les modes de vie et la santé d'agriculteurs et agricultrices des états de la Caroline du Nord et de l'Iowa depuis 1993. Cette étude a mis en évidence une fréquence plus importante de survenue de cancers du sein consécutifs à l'exposition à certains pesticides organochlorés, notamment lors d'une exposition pendant la période de développement de la glande mammaire. La survie après le diagnostic du cancer est aussi altérée à la suite de l'exposition au DDT. De plus, les concentrations de pesticides PE mesurées sont plus importantes dans les tumeurs hormono-dépendantes par rapport aux tumeurs non hormono-dépendantes. (121,122)

Des modèles animaux ont mis en évidence qu'une exposition *in utero* aux dioxines induit des altérations du développement mammaire et augmente le risque de développer un cancer du sein. Chez les femmes, l'incidence de cancers du sein est plus importante pour les femmes vivant dans la région de Seveso, région contaminée par la TCDD. La mortalité par cancer du sein est aussi plus importante pour les femmes exposées au TCDD par rapport à celles qui ne le sont pas. Pour les PCB, les résultats diffèrent entre les congénères, ce sont plutôt ceux présentant une activité dioxine-like qui pourraient augmenter l'incidence de cancer du sein. (89,121)

Concernant les autres PE, les résultats des études sont contradictoires et les niveaux de preuves faibles. Wan et al. (121) ont examiné toutes les études épidémiologiques publiées jusqu'en mars 2021

étudiant l'association entre la survenue de cancers du sein ou la survie avec l'exposition aux PE. Les résultats sont :

- Le BPA induit une agressivité tumorale chez les patientes atteintes de cancers du sein, entraînant un plus mauvais pronostic, mais il n'y a pas de lien clair entre la survenue de cancers du sein et l'exposition au BPA. (123)
- Sur les cinq études recherchant un lien entre l'exposition aux composés alkyles perfluorés et le risque de cancer du sein publiées jusqu'en 2021, quatre mettent en évidence une association significative. (124–126)
- Trois études ont révélé que les parabènes peuvent perturber le mécanisme des cellules mammaires et participer à leur croissance anormale ainsi qu'à l'évolution vers le cancer du sein. (127,128)
- Pour les retardateurs de flammes bromés, certains congénères pourraient favoriser la prolifération des cellules tumorales : une étude cas-témoins a démontré une corrélation entre les niveaux dans les tissus adipeux de BDE-47, un retardateur de flammes omniprésent dans l'environnement, et le risque de cancer du sein chez les femmes chinoises. Cinq autres études n'ont montré aucune association. (129)
- Quatre études épidémiologiques ont démontré la corrélation entre métabolites urinaires des phtalates et survenue de cancers du sein. Par ailleurs, il y aurait une augmentation du risque de cancer du sein après un co-exposition aux phtalates et à certains flavonoïdes issus du monde végétal. (130–133)

Les phytoœstrogènes présentent un rôle controversé dans le cancer du sein : en fonction du moment de l'exposition et de la dose, ils présenteraient soit un rôle bénéfique, soit un rôle néfaste. Dix études ont mis en évidence qu'une alimentation riche en soja (génistéine) chez la femme adulte réduirait l'incidence du cancer du sein, alors que deux études multigénérationnelles menées chez le rat ont mis en évidence que l'exposition à la génistéine pendant le développement augmenterait la cancérogenèse induite par des substances cancérigènes. Les résultats sont similaires pour le resvératrol (phytoœstrogène) et la zéaralénol (mycotoxine) : à faibles doses, ils favoriseraient la survenue de cancer du sein alors qu'à plus fortes concentrations, ils induiraient l'apoptose des cellules tumorales donc joueraient plutôt un rôle protecteur. (121)

Enfin, les contraceptions oestroprogestatives pourraient augmenter le risque de développer un cancer du sein. Le risque serait influencé par l'âge de début de prise, par la durée d'utilisation et serait plus

élevé pour les femmes en surpoids ou obèses. De plus, le risque diminue à l'arrêt de la pilule et est équivalent à celui des non-utilisatrices dix ans après l'arrêt. (121,134)

Les mécanismes d'action suspectés qui pourraient être responsables de la cancérogenèse sont la liaison, même de faible affinité, des pesticides PE aux récepteurs des œstrogènes, induisant des effets oestrogéniques ; et pour certains PE, la liaison aux récepteurs des facteurs de croissance favorisant ainsi la croissance et la dissémination des cellules tumorales et la résistance à l'apoptose. (122)

## 2) Cancer de la prostate

A l'instar du cancer du sein, plusieurs études épidémiologiques et études sur des modèles animaux mettent en évidence l'implication de certains PE dans l'incidence ou la progression du cancer de la prostate par action sur les récepteurs aux œstrogènes ou sur le métabolisme de ces derniers. Les PE impliqués sont certains pesticides, le BPA, les PCB et certains filtres UV. (89,135)

L'AHS (= Agricultural Health Study) a évalué le risque de l'utilisation des pesticides par les agriculteurs de Caroline du Nord et d'Iowa. Sur les 45 pesticides les plus utilisés, six ont montré une corrélation entre exposition et augmentation du cancer de la prostate chez les hommes ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate. On retrouve par exemple le chlorpyrifos et la perméthrine. Ces pesticides n'ont pas d'action oestrogénique directe mais sont des inhibiteurs d'enzymes impliquées dans le métabolisme hépatique et intra-prostatique de l'estradiol, de l'estrone et de la testostérone. Des mécanismes similaires ont été observé *in vivo* pour les PCB et le BPA. (135)

De plus, les PE ayant une activité oestrogénique augmentent le risque du cancer de la prostate, notamment lorsque l'exposition a lieu pendant le développement (périodes *in utero*, néonatale et puberté). Lorsque le DES était autorisé, l'exposition maternelle au DES pendant la grossesse augmentait le risque de développer une métaplasie squameuse prostatique pour la progéniture mâle. Concernant les PCB, une étude cas-témoins a montré une concentration significativement plus importante de PCB dans les tissus adipeux de patients atteints de cancers prostatiques versus la population témoins. En outre, il existe une corrélation entre l'exposition aux PCB et la mortalité par cancer de la prostate pour les travailleurs d'usines de condensateurs ou ceux des services d'électricité. (89,135)

Le BPA joue un rôle sur le cancer de la prostate en modulant la prolifération des cellules cancéreuses et en stimulant la progression de certaines tumeurs. L'exposition au BPA lors du développement du rat peut augmenter la susceptibilité de développer un cancer de la prostate dans la vie adulte par la reprogrammation des cellules souches. De plus, le BPA peut se lier aux récepteurs aux œstrogènes RE $\alpha$  dans les cellules stromales prostatiques et RE $\beta$  dans l'épithélium prostatique et induire une réponse œstrogénique. Il est également capable d'agir sur le récepteur aux androgènes muté AR-T877A, récepteur fréquemment observé chez les patients ayant rechuté après une thérapie anti-androgénique. Par conséquent, le BPA favorise la croissance tumorale et interfère avec les traitements hormonaux ce qui augmente le risque de rechutes. (89,90,135,136)

Pour finir, le 4-méthylbenzylidène camphre et le 3-benzylidène camphre sont deux filtres UV suspectés de jouer un rôle dans la carcinogenèse prostatique. Des études sur des modèles de rongeurs ont mis en évidence des altérations du développement et de l'expression des gènes de la prostate après exposition aux filtres UV. De plus, ils sont capables d'agir le récepteur  $\beta$  des œstrogènes. (89,90,135)

## VII- Troubles métaboliques

### 1) Obésité et syndrome métabolique

Certains produits chimiques environnementaux sont dits obésogènes car ils sont capables de modifier l'équilibre lipidique en favorisant l'adipogenèse et l'accumulation de lipides dans l'organisme, ce sont principalement les POP. En effet, ces PE lipophiles (pesticides organochlorés, PCB et dioxines) sont capables de s'accumuler dans les tissus adipeux et peuvent être relargués lors de régimes amaigrissants ou lors de l'allaitement. Alors, ils peuvent être transmis à la progéniture en développement. Une étude belge a mis en évidence que la présence de PCB et de DDE dans le sang du cordon ombilical était associée à un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à la moyenne pour les enfants de 1 à 3 ans. Globalement, ces polluants sont associés à une augmentation de l'IMC. De plus, la survenue de syndrome métabolique (pression artérielle élevée, excès de graisses abdominales, hyperglycémie et hypertriglycéridémie) est plus fréquente chez les adultes exposés aux POP par rapport à ceux qui le sont moins. (89,113,137)

Par ailleurs, d'autres PE non persistants sont suspectés d'être obésogènes. L'étude NHANES (= National Health and Nutrition Examination Survey) a mis en évidence que l'obésité abdominale était plus importante chez les hommes dont les urines étaient plus concentrées en métabolites de phtalates. Les retardateurs de flammes bromés sont, en fonction des congénères, associés à la survenue de syndrome métabolique. De plus, des études chez le rat ont mis en évidence que les PBDE affectent la lipolyse. Ensuite, le BPA augmente la différenciation de fibroblastes de souris en adipocytes permettant le stockage des graisses. Les souris exposées pendant la grossesse présentent un poids de naissance plus élevé par rapport aux témoins. Enfin, le BPA, les phtalates et les composés organochlorés, suspectés d'être obésogènes, sont impliqués dans la survenue de stéatoses non alcooliques en activant les récepteurs nucléaires PXR et PPAR $\gamma$ , facteurs de transcription impliqués dans l'expression de gènes jouant un rôle dans les mécanismes de détoxification cellulaire. (20,89,137)

### 2) Diabète de type 2

Le diabète est une maladie métabolique, se définissant par une hyperglycémie chronique avec une production altérée d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas ou par le développement d'une insulino-

résistance. Les PE altèrent les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas et augmentent l'insulino-résistance. Les habitants de Seveso exposés à de fortes concentrations de dioxines après la catastrophe de 1976 sont plus touchés par le diabète que la population générale. C'est aussi le cas pour les personnes les plus exposées aux PCB. L'exposition au BPA augmente également le risque de développer du diabète de type 2 car il perturbe le rôle des adipokines dans les tissus adipeux agissant sur la résistance à l'insuline. De plus, l'exposition périnatale au BPA augmente la susceptibilité de développer un diabète par la modification de gènes impliqués dans la signalisation de l'insuline. (89,138)

### 3) Pathologies thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes exercent de nombreuses actions au sein de l'organisme : croissance, régulation des métabolismes, développement neurologique, ... Malheureusement, de nombreux produits chimiques environnementaux sont capables de perturber la glande thyroïde et/ou l'action de ces hormones thyroïdiennes : pesticides, PCB, PBDE, BPA, phtalates, phytoœstrogènes. (90,113)

Tout d'abord, certains PE agissent au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien. Le DDT et les PCB sont capables d'inhiber l'action de la TSH (= hormone thyro-stimulante), sécrétée par l'hypophyse, sur la glande thyroïde. Chez les rats, il a également été démontré que les PCB pouvaient réduire la réponse des hormones thyroïdiennes et de la TSH à la TRH hypothalamique. (90,100)

Les PE peuvent également agir au niveau de la thyroïde et diminuer les taux d'hormones circulantes. Le perchlorate et les phtalates sont capables de bloquer l'absorption des ions iodures dans le thyrocyte (cellules du follicule thyroïdien) en bloquant le transporteur symport  $\text{Na}^+/\text{I}^-$ . Une fois dans le follicule thyroïdien, l'ion iodure nécessite d'être oxydé par la thyroperoxydase or cette enzyme est inhibée par certains phytoœstrogènes (génistéine, coumestrol) et par la benzophénone-2. Par ailleurs, des cas de goitre ont été signalés pour certains nourrissons

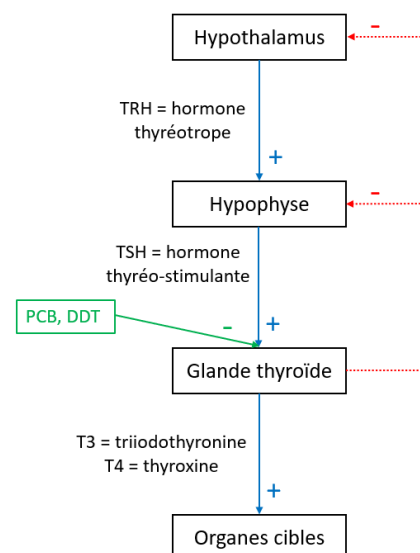


Figure 32 : Action des perturbateurs endocriniens sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien

nourris par des préparations infantiles à base de soja. Des études ont également démontré que parmi les adolescents diagnostiqués d'une maladie auto-immune de la thyroïde, le taux de survenue était plus important s'ils avaient consommé du lait maternisé à base de soja dans la toute petite enfance. Au niveau des tissus cibles, l'hormone thyroïdienne T4 synthétisée en grande partie est transformée en T3, forme la plus active des hormones thyroïdiennes, or cette étape peut être altérée par les PCB et l'OMC car ils inhibent la 5'-désiodase qui est l'enzyme impliquée dans cette réaction. Enfin, le chlordane, les PCB, les dioxines et les retardateurs de flammes diminuent les taux d'hormones thyroïdiennes en induisant l'action d'enzymes hépatiques augmentant leur métabolisation et par conséquent leur élimination. (20,90,100)

Dans la circulation sanguine, les hormones thyroïdiennes sont transportées par des protéines plasmatiques : la TBH (= globuline liant la thyroxine), la TTR (= transthyrétine) et l'albumine. La TTR est capable de passer la barrière hémato-encéphalique et de transporter les hormones thyroïdiennes au niveau placentaire, or les PCB, les retardateurs de flammes et les phtalates se lient de façon compétitive sur la TTR, cela peut avoir des effets sur le développement du fœtus. (90,99,100)

Les PCB, le BPA, l'hexachlorobenzène et certains retardateurs de flammes interfèrent avec la liaison des hormones thyroïdiennes sur leurs récepteurs nucléaires TR et produisent des effets sur la signalisation des hormones thyroïdiennes. Les PCB peuvent réduire les taux circulants de T4 et provoquer un état d'hypothyroïdie ayant pour conséquences un QI inférieur, une mémoire visuelle altérée et des déficits d'attention et moteurs. Le BPA engendre un effet antagoniste sur le TR, il inhibe l'activation des gènes médiés par le TR. A l'opposé, son dérivé halogéné, le TBBPA, utilisé comme retardateur de flammes, exerce plutôt une action stimulante sur le récepteur TR. (90,100)



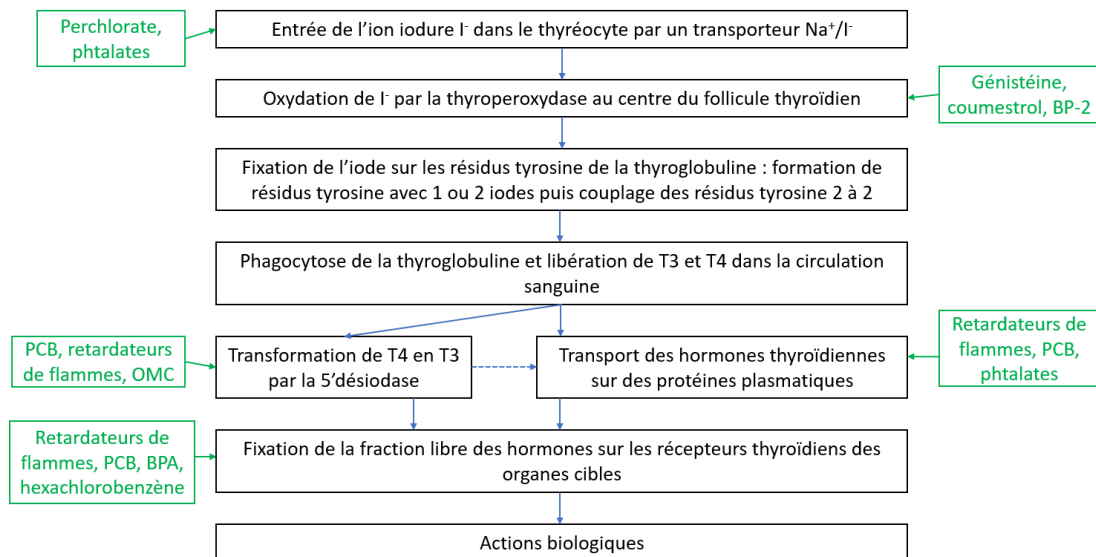


Figure 33 : Actions des perturbateurs endocriniens sur la synthèse, la métabolisation et le transport des hormones thyroïdiennes

De plus, l'exposition pendant la vie fœtale et pendant la petite enfance même à de faibles doses peut entraîner des conséquences irréversibles sur le développement cérébral : troubles de l'attention avec hyperactivité, déficit du quotient intellectuel (QI), tendance à la dépression et/ou à l'anxiété, troubles de l'activité locomotrice. (20,99,139)

## VIII- Effets sur le système nerveux central

Les troubles neurodéveloppementaux ont fortement augmenté ces dernières décennies, on retrouve des diminutions du QI, des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH), des déficits de l'apprentissage et de la mémorisation, des comportements agressifs et des troubles autistiques. Ils sont en partie expliqués par l'exposition pendant la période *in utero* et/ou pendant la petite enfance à certains polluants chimiques : pesticides organophosphorés et organochlorés, PCB, retardateurs de flammes bromés et BPA. En effet, ces substances chimiques sont capables de passer la barrière hémato-encéphalique du nouveau-né et perturbent la transmission des neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine), la signalisation calcique et diminuent les taux d'hormones thyroïdiennes. Même si les niveaux auxquels sont exposés les jeunes enfants sont nettement inférieurs aux niveaux d'exposition entraînant des effets chez l'adulte, les lésions provoquées sont irréversibles car les circuits neuronaux sont en formation. Cela entraîne des conséquences sur le développement et/ou sur la maturation cérébrale entraînant déficiences fonctionnelles ou maladies neurologiques. (139,140)

Plusieurs études mettent en évidence une diminution du score du QI pour les enfants exposés aux PCB. L'étude néerlandaise de Paladin et al. a mis en évidence un score du QI inférieur de quatre points pour les enfants les plus exposés aux PCB lors de la grossesse par rapport à un groupe témoin. (141)

De plus, la co-exposition au mercure semble aggraver les effets de l'exposition aux PCB. Chez l'individu adulte, des études ont mis en évidence des capacités d'apprentissage et de mémorisation altérées ainsi qu'une augmentation des syndromes dépressifs des sujets exposés, les sujets âgés étant les plus affectés. Le BPA lui serait responsable de l'augmentation des comportements d'intériorisation (anxiété, dépression, isolement social), de déficits de l'attention et de comportements d'extériorisation (irritabilité, agressivité) chez les filles. (139,140)

## IX- Résumé des conséquences d'exposition aux perturbateurs endocriniens

Les PE sont en partie responsables de nombreux effets néfastes voire pathologiques sur l'organisme. Ils sont résumés dans le tableau ci-dessous (*liste non exhaustive*). Pour rappel, tous les congénères d'une même catégorie n'exercent pas les mêmes effets, ils peuvent même avoir des activités opposées. (89)

*Tableau 8 : Résumé des principaux effets dus à l'exposition aux perturbateurs endocriniens et substances impliquées*

<u>Conséquences de l'exposition aux PE</u>	<u>Perturbateurs endocriniens incriminés</u>
<b>Troubles du système reproducteur féminin</b>	<p>Diminution des taux hypophysaires de LH et FSH donc diminution de la sécrétion d'œstradiol et de progestérone : pesticides organochlorés, métaux lourds, TCDD, nonylphénol</p> <p>Augmentation du poids de l'utérus, fibromes utérins : pesticides organochlorés, DES, génistéine</p> <p>Endométriose : DES, dioxines et dioxine-like, BPA, phtalates</p> <p>Troubles de la puberté (précocité du développement mammaire, de l'apparition des poils pubiens et de la ménarche) : Pesticides, phtalates, retardateurs de flammes, BPA, PCB</p> <p>Ménopause précoce : pesticides organochlorés</p> <p>Troubles de la fertilité et de la grossesse : pesticides organochlorés, BPA, dioxines, furanes et PCB</p> <p>Défaut de lactation : retardateurs de flammes</p>
<b>Troubles du système reproducteur masculin</b>	<p>Diminution de la production de testostérone : pesticides organochlorés, TCDD, PCB, triclosan</p> <p>Malformations congénitales de l'appareil urogénital (hypospadias, cryptorchidie) : pesticides organochlorés</p>

	<p>Troubles de la puberté (taille des testicules diminuée, retard dans le stade de Tanner) : PCB</p> <p>Troubles de la fertilité masculine : diminution du nombre et/ou de la capacitation des spermatozoïdes, altérations des cellules germinales : Pesticides organochlorés, TCDD, BPA, phtalates</p> <p>Cancer des testicules (augmentation de l'incidence) : pesticides organochlorés phtalates, dioxines, furanes et PCB</p>
<b>Cancers hormono-dépendants</b>	<p>Cancer du sein (augmentation de l'incidence, diminution de la survie après exposition au PE) : pesticides organochlorés, dioxines, PCB dioxine-like, BPA, phtalates, contraception oestro-progestative</p> <p>Cancer de la prostate (augmentation de l'incidence, diminution de la survie après exposition) : pesticides organochlorés, DES, PCB, BPA, filtres UV</p>
<b>Troubles métaboliques</b>	<p>Diabète de type 2 : dioxines, PCB, BPA</p> <p>Obésité et syndrome métabolique : pesticides organochlorés, dioxines, PCB, retardateurs de flammes, phtalates, BPA</p>
<b>Troubles thyroïdiens</b>	<p>Inhibition de l'action de la TSH : DDT, PCB</p> <p>Diminution des taux d'hormones thyroïdiennes : pesticides organochlorés, PCB, dioxines, retardateurs de flammes, perchlorate, phtalates, filtres UV et phytoœstrogènes</p> <p>Blocage de la liaison des protéines de transport : PCB, retardateurs de flammes, phtalates</p> <p>Blocage de l'action des hormones thyroïdiennes sur leurs récepteurs : hexachlorobenzène, PCB, BPA, retardateurs de flammes</p>
<b>Troubles neurologiques</b>	<p>QI diminué, TDAH, déficits de l'apprentissage : pesticides organochlorés, PCB, BPA, retardateurs de flammes</p>

## **Partie 5 : Comment limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse et tout au long de la vie ?**

### **I- Facteurs de vulnérabilité**

La grossesse est une période de sensibilité accrue aux PE car l'exposition à ces substances peut nuire à la santé de la femme enceinte, à celle de sa progéniture en développement et à celles des générations suivantes.

#### **1) Pourquoi le risque est-il plus important lors d'une exposition pendant la vie périnatale ?**

La vie périnatale est une période de vulnérabilité accrue aux PE pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les PE perturbent l'homéostasie des hormones circulantes qui sont nécessaires à la prolifération, à la différenciation et à la croissance cellulaire de l'organisme en développement. Les capacités de métabolisation et d'élimination des toxiques des nourrissons sont immatures ce qui contribue à augmenter l'imprégnation des substances. Pour une même exposition, le nourrisson est beaucoup plus exposé qu'un adulte par rapport au poids corporel. De plus, ils sont en contact avec les sols et les poussières potentiellement contaminés, et ont tendance à mettre les mains ou les objets à la bouche. Enfin, les nouveau-nés prématurés sont plus exposés que les nouveau-nés à terme car, en plus de leurs systèmes de détoxification immatures, ils sont plus en contact, du fait des soins demandés, avec certains dispositifs médicaux plastiques pouvant renfermer des PE.

#### **2) Origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD)**

Les cellules embryonnaires sont pluripotentes : sous l'influence de la signalisation endocrinienne, elles peuvent former tous les types cellulaires de l'organisme. Or elles sont très sensibles aux facteurs environnementaux et l'exposition à ces derniers peut donner lieu à des malformations structurelles et fonctionnelles, mais aussi à des troubles métaboliques. C'est ce que défend l'hypothèse DOHaD (= origine développementale de la santé et des maladies) : l'environnement dans lequel se développe le fœtus et le jeune enfant reste en mémoire et influence l'apparition de maladies plus tard dans la vie de l'enfant ; ce concept a été initialement décrit après le développement plus fréquent à l'âge adulte

de syndrome métabolique chez les sujets ayant souffert de malnutrition maternelle pendant la période *in utero*. Le concept s'est élargi à tous les facteurs environnementaux : nutrition, stress, et substances toxiques dont les PE qui peuvent altérer le développement de l'organisme de façon irréversible, notamment pendant certaines phases du développement.

## II- Expositions indirectes et mécanismes épigénétiques

### 1) Effets multigénérationnels et transgénérationnels

Lorsqu'un individu (= génération F0) est exposé à un xénobiotique, ces cellules germinales sont également exposées et sont transmises à la descendance (= génération F1) ; les effets de ce xénobiotique sont alors multigénérationnels. Si les petits-enfants (= génération F2) ne sont pas directement exposés à la substance mais présentent les mêmes effets, on parle alors d'effets transgénérationnels.

Dans le cas particulier où c'est une femme enceinte (= génération F0) qui est exposée à un xénobiotique, ce sont trois générations qui sont touchées : le fœtus en développement (= génération F1) et ses cellules germinales (= génération F2). On parlera alors d'effets transgénérationnels à partir de la troisième génération (= génération F3) qui n'a pas été directement exposée au xénobiotique.

### 2) Interaction gène-environnement : rôle de l'épigénétique

Nous retrouvons la même séquence d'ADN dans toutes les cellules de l'organisme or en fonction du type cellulaire, les gènes ne sont pas utilisés de la même manière car les cellules n'ont pas les mêmes fonctions physiologiques. Ce sont les mécanismes épigénétiques qui permettent de réguler l'activité du génome sans influencer la séquence d'ADN, ces mécanismes peuvent être transmis lors de divisions cellulaires. (142)

Les différents mécanismes moléculaires impliqués sont : (143)

- La méthylation de l'ADN : elle consiste en la fixation d'un groupement méthyle sur la séquence de l'ADN, principalement sur des cytosines pour former la 5-méthylcytosine. Le plus souvent, la présence de 5-méthylcytosine bloque la transcription de l'ADN.
- Les modifications des histones : les histones sont les protéines autour desquelles la séquence d'ADN s'enroule. Elles peuvent subir des acétylations qui généralement augmentent la transcription et à l'opposé, des méthylations souvent bloquantes pour la transcription.
- Les ARN non codants : ce sont des petits ARN qui ne codent pas pour des protéines mais régulent plutôt l'expression des gènes. Ils ne dépendent pas de la séquence d'ADN.

- La méthylation de l'ARN : les ARN peuvent aussi être méthylés et ainsi perturber l'expression des gènes.
- Les modifications de la structure de la chromatine : ce sont des modifications au niveau de la structure tridimensionnelle de l'ADN qui permet de rendre accessibles certaines régions du génome.

A la suite d'expositions environnementales anormales (nutrition, stress, substances toxiques dont PE) et directes pendant le développement des ovaires ou des testicules, la programmation épigénétique des cellules germinales peut être modifiée (= épimutations) et transmettre des informations altérées à la génération suivante. Alors, l'expression des gènes est modifiée et le phénotype adulte altéré, cela peut favoriser la susceptibilité à développer une maladie plus tard dans la vie adulte. Différents PE ont démontré qu'ils favorisaient les épimutations : (144)

- Le vinclozoline (fongicide) ;
- Le bisphénol A ;
- Les phtalates ;
- Les pesticides organochlorés ;
- Le DDT ;
- Le méthoxychlore : par exemple, l'étude sur des rates gravides a démontré qu'une exposition au méthoxychlore pendant la gestation induit une augmentation de l'apoptose des cellules de Sertoli et donc une altération de la spermatogenèse chez sa progéniture mâle, et les générations suivantes. (98)
- Le TCDD (dioxine).

Par ailleurs, la majorité des épimutations sont spécifiques de l'exposition à une substance particulière mais les effets sur la santé humaine sont principalement le syndrome des ovaires polykystiques et une diminution de la production ovarienne pour les femmes, des anomalies testiculaires et une production de spermatozoïdes réduite pour les hommes, des cancers de la glande mammaire, des maladies rénales, des maladies de la prostate, l'obésité et parfois des effets comportementaux.

Les modifications épigénétiques sont transmises aux générations suivantes, y compris celles qui n'ont pas été directement exposées, c'est l'hérédité épigénétique transgénérationnelle. Elle est permise par la transmission par les cellules germinales (ovule ou spermatozoïde) d'informations épigénétiques. Dans le schéma ci-dessous, trois générations de souris (F0, F1 et F2) ont été directement exposées aux



PE lors du développement gonadique et les mâles devenus adultes des générations F1 et F2 ont présenté des anomalies testiculaires. Les mâles des générations suivantes ont aussi présenté des anomalies des testicules dans les mêmes proportions que les générations précédentes. Dans ce cas précis, l'épimutation était transmise par les mâles (spermatozoïde). (144)

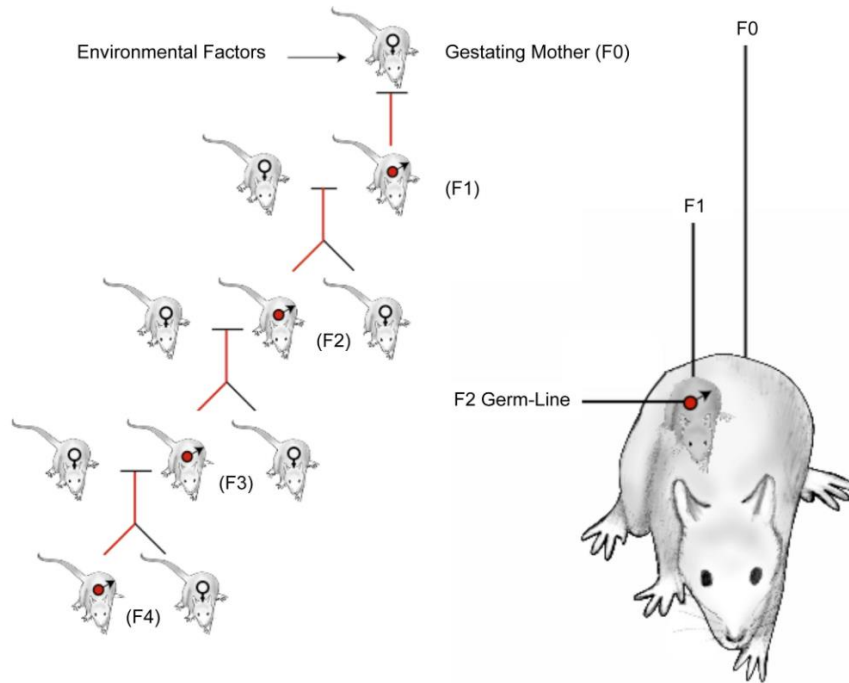


Figure 34 : Schéma de l'héritage transgénérationnel épigénétique par l'environnement sur plusieurs générations de souris (Skinner et al, 2014)

### III- Conseils pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens

Les niveaux d'exposition aux PE varient en fonction de l'environnement domestique, des habitudes quotidiennes et de l'environnement professionnel. L'exposition aux PE provient de diverses sources et a lieu selon diverses voies d'exposition ce qui peut rendre difficile l'identification des sources d'exposition. L'étude menée par Martina et al. sur dix femmes enceintes d'une communauté mennonite de l'ancien ordre a mis en évidence des niveaux nettement inférieurs de BPA et de métabolites de phtalates urinaires que ceux mesurés lors de l'étude NHANES sur la population générale américaine, cela peut s'expliquer par leurs modes de vie différents : produits alimentaires cultivés par eux-mêmes, peu d'aliments transformés, utilisation de peu de produits ménagers chimiques, utilisation de peu de cosmétiques et de produits de soins personnels, déplacements en vélo, en marchant et peu par le biais des voitures. (113,145)

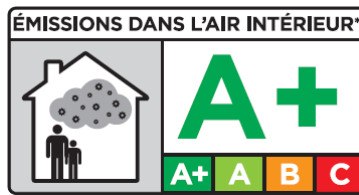
En outre, des précautions particulières sont à prendre lors de la grossesse et de la petite enfance car comme vu précédemment, ce sont des périodes où l'organisme est particulièrement vulnérable aux changements de l'équilibre hormonal, les hormones endogènes étant primordiales pour le bon développement du fœtus. (66)

#### 1) Environnement domestique

L'environnement domestique renferme de nombreux PE qui sont libérés dans l'air ambiant. En effet, d'après l'ANSES, les composés organiques volatils représenteraient plus de 400 composés retrouvés dans l'air ambiant. Dans la maison, ils sont émis à partir de certains matériaux de construction (peintures, colles, feutres, sols en PVC, vernis, ...), par les meubles et par les produits d'entretien. C'est pourquoi il est intéressant d'adapter les sols, le mobilier et les textiles en vue d'une grossesse. Il est préférable d'anticiper les travaux avant l'arrivée du nouveau-né, que la femme enceinte participe le moins possible aux travaux et qu'elle le fasse avec des équipements de protection individuelle (masques, gants) afin de limiter l'exposition. De plus, il est conseillé d'attendre plusieurs semaines avant de s'installer dans la pièce une fois les travaux terminés et d'aérer le plus possible la pièce.

Pour le choix des matériaux de construction, il existe depuis 2013 des étiquettes « Emissions dans l'air intérieur » présentes sur les produits de construction afin d'aider le consommateur à évaluer le risque

d'émissions dans l'air de composés volatils dont certains PE une fois que le produit a été appliqué.  
(146)



*Figure 35 : Exemple d'étiquette "Emissions dans l'air ambiant". Ici, le niveau A+ garantit de très faibles émissions dans l'air ambiant. (ecologie.gouv.fr)*

Concernant les meubles, il est préférable d'adopter des meubles en bois massif plutôt qu'en bois aggloméré ou contreplaqué, et plutôt des meubles de seconde main pour lesquels de nombreux composés volatils auront déjà été libérés dans l'environnement. Il est également recommandé d'éviter les meubles plastiques renfermant du PVC. De plus, la présence d'un écolabel peut permettre de rassurer le consommateur sur l'impact environnemental réduit lors de la production jusqu'à l'utilisation et le recyclage d'un produit. On retrouve l'écolabel européen et le label NF environnement attribués en France par l'AFNOR certification (= Association Française de Normalisation) et le label FSC (= Forest Stewardship Council). Ces écolabels ne concernent pas que le domaine de l'ameublement, ils servent aussi de guide pour les vêtements, les produits d'hygiène, la bureautique et la papeterie, etc.  
(147,148)

Pour le choix des jouets pour enfants, il vaut mieux éviter les jouets plastifiés et odorants, et privilégier ceux qui sont fabriqués dans des matières naturelles : bois, coton, laine, ...

Pour le choix du linge de maison et des vêtements, il est recommandé de privilégier les tissus naturels et non traités, et de les laver avant de les utiliser.

Enfin, pour les déplacements, il est préférable de limiter l'utilisation des voitures ou des véhicules à habitacles fermés aux déplacements strictement nécessaires. En effet, certains matériaux présents dans les voitures relarguent des phtalates, des retardateurs de flammes bromés et d'autres composés volatils, notamment sous l'exposition à de fortes températures (été).

## Matériaux plastiques

Les matériaux plastiques sont composés de polymères auxquels sont ajoutés des substances plastifiantes ou des additifs apportant différentes caractéristiques aux plastiques. Certains plastiques sont néfastes pour la santé humaine car ils sont capables de relarguer des substances cancérigènes et/ou PE. C'est le cas du PVC qui relargue des phtalates, du PETE qui relarguent du trioxyde d'antimoine et des polycarbonates contenant du BPA. Les plastiques à privilégier sont ceux des classes 2, 4 et 5. (149)

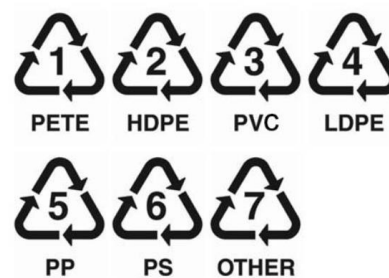


Figure 36 : Pictogrammes informant du type de plastique

Tableau 9 : Différents types de plastiques.

Types de plastiques	Sources
<b>PETE = polyéthylène téréphtalate</b>	Sacs jetables, sacs de cuisson, emballages alimentaires, emballages cosmétiques, bouteilles d'eau, d'huiles et de jus de fruits
<b>HDPE = polyéthylène haute densité</b>	Bouteilles des produits d'entretien, flacons des gels douches et des cosmétiques, flacons opaques, bouchons à vis
<b>PVC = polychlorure de vinyle</b>	Rideaux de douche, tuyaux plastiques, dispositifs médicaux, jouets, emballages alimentaires de viandes et fromages
<b>LDPE = polyéthylène de basse densité</b>	Sacs poubelles, sacs de congélation, poches alimentaires zippées, barquettes et films alimentaires
<b>PP = polypropylène</b>	Gourdes, récipients alimentaires, planches à découper, pots de yaourts
<b>PS = polystyrène</b>	Barquettes alimentaires, gobelets, verres et couverts en plastique jetables, pots de yaourts
<b>OTHER : autres plastiques dont polycarbonates</b>	Récipients micro-ondes, biberons, résines internes des boîtes de conserves, électroménagers, bouteilles d'eau

## Entretien du domicile

Pour limiter la présence des PE dans l'environnement de la maison, quelques conseils peuvent être appliqués : (150)

- Aérer au moins dix minutes par jour matin et soir
- Aspirer régulièrement afin de réduire les poussières renfermant différents composés volatils dont certains PE. Préférer un aspirateur avec un filtre HEPA (= Haute Efficacité pour les Particules Aériennes) qui garantit l'élimination de 99,97% des particules de 0,3 microns. (151)
- Eviter les produits ménagers contenant des alkylphénols, du triclosan et des phtalates
- Privilégier les produits ménagers naturels : vinaigre blanc, bicarbonate de soude, citron, savon noir
- Eviter d'utiliser les produits ménagers à proximité des enfants
- Eviter les produits désodorisants (sprays, diffuseurs)
- Eviter l'utilisation de produits phytosanitaires. Pour les pesticides interdits à l'usage des particuliers depuis 2019, ils doivent être déposés dans des points de collecte dont la liste est disponible sur le site [www.ecodds.com](http://www.ecodds.com). (37)
- Jeter les contenants des produits phytosanitaires, vides ou non, en déchetteries plutôt que dans les poubelles destinées aux déchets ménagers.

## 2) Alimentation

Comme vu précédemment, la principale voie d'exposition aux PE est l'ingestion. Ruddel et al. ont cherché à savoir si des changements dans les habitudes alimentaires de cinq familles américaines avaient un impact sur leurs expositions au BPA et au DEHP très présents dans les emballages alimentaires. Pour cela, ils ont identifié les points problématiques augmentant l'exposition : utilisation d'aliments en conserves, de canettes, de bouteilles d'eau en plastiques, repas à l'extérieur du domicile, repas préparés et congelés, utilisation de contenants plastiques au micro-ondes, etc. Pendant trois jours, les participants de l'étude ont conservé leurs habitudes alimentaires. Ensuite, pendant trois autres jours, ils ont adopté des menus définis à partir de produits frais et issus de l'agriculture biologique (fruits et légumes, viandes, céréales), à préparer selon certaines règles (sans ustensiles en plastiques, contenants en verre ou en acier, etc). Enfin, ils ont repris leurs habitudes alimentaires. Les concentrations de BPA et des métabolites de DEHP ont été mesurées à partir d'échantillons d'urines

recueillis tous les jours de l'étude. Les concentrations de BPA ont diminué de 66% pendant l'intervention et celles des métabolites de DEHPT ont diminué de 53 à 56% en fonction des métabolites. A la reprise des régimes alimentaires habituels, les concentrations de BPA et de métabolites de phtalates ont augmenté ce qui met en évidence le rôle des emballages alimentaires dans l'exposition à certains PE. (152)

Par conséquent, pour le stockage, les boîtes de conserves, les canettes de sodas et les contenants plastiques (stockage des boissons) sont à remplacer par des contenants en verres, en acier inoxydable ou en fonte. Il est également recommandé d'éviter d'utiliser des films étirables car ils renferment du PVC migrant dans l'alimentation, particulièrement si ce sont des aliments gras. Si l'utilisation de contenants en plastiques est inévitable, il est recommandé de ne pas les réchauffer dans le four micro-ondes et d'éviter de les exposer au soleil. De plus, pour la préparation des aliments, il est recommandé d'éviter les ustensiles en plastiques ou les ustensiles avec des revêtements antiadhésifs renfermant des composés perfluorés.

Pour le choix des aliments :

- Eviter la consommation de produits industriels transformés renfermant additifs et pesticides ;
- Préférer les aliments frais issus de l'agriculture biologique pour réduire l'exposition aux pesticides, et si possible non emballés ;
- Bien laver les aliments, éplucher les fruits et légumes ;
- Les viandes et les poissons gras sont à consommer avec modération car les produits chimiques s'accumulent dans les graisses ;
- Préférer les produits laitiers d'origine biologique et allégés en matières grasses ;
- Respecter les avis de pêche afin d'éviter la pêche dans des eaux polluées ;
- Attention également aux conditions d'élevage, préférer les fruits de mer sauvage ;
- Eviter les barbecues et la consommation de viandes grillées.

### **3) Utilisation des produits d'hygiène et des cosmétiques**

Les cosmétiques et produits de soins sont perçus par la majorité des femmes comme « relativement sûrs » ou « pas vraiment sûrs » et un peu moins d'une femme sur deux estiment que l'utilisation de cosmétiques pendant la grossesse ne présente aucun risque pour la santé. Or ces derniers rassemblent

de nombreuses molécules évaluées comme PE : BHA et BHT, propyle- et butylparabène, triclosan, certains phtalates, filtres UV tels que l'octylméthoxycinnamate, la benzophénone-1 et la benzophénone-3, l'octocrylène et l'homosalate. (153,154)

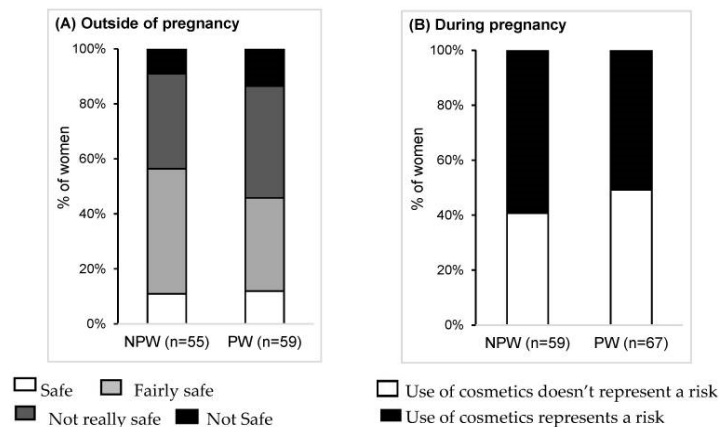


Figure 37 : Perception des risques liés à l'utilisation des cosmétiques. Etude "Changes in cosmetics use during pregnancy and risk perception by women" Marie et al. Abréviations : NPW = femmes non enceintes, PW = femmes enceintes

En fonction de la catégorie de soins, les critères de choix changent. Marie et al. ont mis en évidence que les produits pour lesquels les ingrédients importants étaient les savons dermatologiques, les gels douches, les crèmes pour visages et déodorants, alors qu'à l'opposé, la composition des parfums et du maquillage n'a que peu d'importance dans l'utilisation. (153)

Dans la population française, les femmes enceintes sont les plus grandes consommatrices de produits cosmétiques. En effet, d'après Ficheux et al., elles en utilisent en moyenne 18 par jour, contre 16 par jour en moyenne pour les femmes non enceintes, et 8 pour les hommes. L'étude de Lang et al. (2014) a analysé les habitudes d'utilisation des produits de soins personnels d'une cohorte de 80 femmes canadiennes enceintes à différents moments de la grossesse. Pendant la période de l'étude, il y avait en moyenne onze applications de produits de soins par jour. La prévalence et la fréquence d'utilisation des produits d'hygiène générale (savons, shampoings, dentifrice) et soins de la peau étaient constantes pendant toute la grossesse et en post-partum, alors qu'à l'opposé, l'utilisation de maquillage et de produits coiffants diminuait pendant toute la grossesse et après la naissance. L'utilisation de produits de soins était également plus fréquente pour les participantes dont le revenu du ménage était plus important et pendant les jours de la semaine par comparaison avec le week-end, certaines professions expliquant l'utilisation importante de désinfectants et de savons pour les mains (domaine de la santé, restauration). (155–157)

L'exposition aux produits de soins personnels est variable en fonction du type de produit, de sa composition et de ses conditions d'utilisation. L'étude menée par Braun et al. sur une population de femmes enceintes d'une clinique de fertilité américaine a mis en évidence que l'imprégnation aux parabènes et phtalates, représentée par la mesure de leurs métabolites urinaires, variait en fonction du nombre de produits utilisés. Mais tous les produits n'étaient pas associés à la même imprégnation : les femmes utilisant des lotions, articles de maquillage, eaux de Cologne / parfums, crèmes solaires, gels pour les cheveux et vernis à ongles présentaient des concentrations urinaires de phtalates et de parabènes environ 30% plus élevées que les non-utilisatrices. Au contraire, il n'y avait aucune association significative entre l'utilisation de savons liquides et les shampoings, et l'imprégnation par les parabènes et/ou phtalates ; cela peut s'expliquer par le faible temps de contact cutané de ces produits. (158)

Par conséquent, pendant la grossesse, il est recommandé de :

- Réduire au maximum l'utilisation de cosmétiques et de lotions
- Réduire / arrêter d'utiliser des parfums et produits parfumés
- Analyser la composition des produits afin d'éviter ceux renfermant des phtalates, certains parabènes, les bisphénols, le triclosan et certains filtres UV.
- Bannir les colorations pour cheveux pendant cette période

Malheureusement, il existe d'autres conservateurs pouvant remplacer les parabènes mais aucun ne garantissent une parfaite innocuité tout en restant efficaces : (159)

- Le phénoxyéthanol est un reprotoxique suspecté chez l'animal, il est interdit pour les produits destinés à la zone du siège et sa teneur est limitée à 0,4% dans les cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans.
- Le méthylisothiazolinone et méthylchlorisothiazolinone sont des conservateurs qui ont été utilisés auparavant et sont de nouveau utilisés dans les produits dits « sans parabènes » or pour garantir un effet conservateur, ils doivent être utilisés à de fortes concentrations ce qui provoque chez de nombreuses personnes des irritations et des eczémas de contact.
- Le benzyl-alcool DHA (mélange d'alcool benzylique, d'acide déhydroacétique et d'eau) est un conservateur à large spectre pouvant être utilisé dans les cosmétiques avec une phase aqueuse.



- Les parabènes peuvent être substitués par un mélange de parabènes, utilisés à de plus petites doses qui auront une action synergique.
- Enfin, il est possible de changer les conditionnements afin de garantir la stérilité après la première utilisation ou avoir recours à des unidoses.

L'étude quantitative menée entre octobre et décembre 2018 par R. Gandjy dans le cadre du mémoire intitulé « Influence des cosmétiques : pratiques et connaissances des femmes enceintes concernant les produits cosmétiques », a mis en évidence qu'un peu moins de la moitié des femmes (48,20%) ont modifié leurs habitudes d'utilisation des parfums, colorations capillaires et vernis à ongles pendant la grossesse. Néanmoins, 55,1% des femmes qui ont participé aux cours de préparation à la naissance et à la parentalité ont modifié leurs habitudes d'utilisation des cosmétiques ce qui montre l'importance de l'information et de la sensibilisation à l'exposition aux substances chimiques via les cosmétiques. Par conséquent, à l'instar des sage-femmes, le pharmacien d'officine a un rôle à jouer pour fournir les conseils adaptés. Ces conseils sensibilisent les femmes enceintes à l'exposition aux PE par le biais des cosmétiques et il peut les aider à choisir les cosmétiques adaptés pour répondre à leurs problématiques tout en évitant l'exposition. (157)

#### 4) Domaine de la santé

##### Dispositifs médicaux

Dans le domaine de la santé, les PE sont retrouvés dans certains dispositifs médicaux (DM) et certains médicaments. On retrouve des plastifiants tels que les phtalates dans les DM en PVC : poches de sang, sacs de solutés, tubulures, cathéters veineux ombilicaux ou gants à usage unique, ... ; et le BPA dans les tubulures, les hémodialyseurs, les incubateurs des nouveau-nés, les seringues et les nébuliseurs. Les nouveau-nés prématurés, les patients hémodialysés et les donneurs et receveurs de plaquettes sont fortement exposés aux phtalates par les soins dont ils bénéficient. D'ailleurs, les niveaux urinaires de métabolites de phtalates des nouveau-nés sont corrélés avec le nombre de DM à base de DEHP utilisés. Depuis 2012, le DEHP est d'ailleurs interdit dans les tubulures destinées aux unités pédiatriques, de néonatalogie et dans les maternités. De plus, les DM renfermant des phtalates CMR dont le DEHP doivent mentionner la présence de ces derniers. (159–161)

Afin de réduire l'exposition aux phtalates et notamment au DEHP par le biais des DM, d'autres plastifiants alternatifs peuvent être utilisés afin d'apporter de la flexibilité au PVC. En effet, même s'ils sont chimiquement non liés aux polymères, on observe pour ces nouvelles substances plastifiantes, un plus faible relargage de la substance plastifiante à partir du DM que le DEHP et dans l'état actuel des connaissances, certains présentent des effets reprotoxiques mais à des doses beaucoup plus importantes. Néanmoins, l'utilisation de ces nouveaux plastifiants nécessite des études toxicologiques et un suivi à plus long terme des effets sur la santé. Certains pourraient avoir des effets PE pour lesquelles des doses maximales d'utilisation n'ont pas d'intérêt, l'effet PE pouvant se manifester à très faibles doses, même inférieures aux valeurs toxicologiques de référence. (159,161,162)

Les plastifiants alternatifs principaux sont : (159,162)

- TOTM = tri(2-éthyl-hexyl) trimellitate : son poids moléculaire est plus élevé et son potentiel de migration est plus faible que le DEHP. Il est actuellement utilisé dans les poches de sang, les kits de perfusion, ... et hors domaine de la santé, dans les emballages, les câbles et les revêtements de sols et de murs.
- DEHA = adipate de bis(2-éthylhexyle) : sa structure est proche du DEHP, c'est un plastifiant résistant aux basses températures. Il est utilisé pour le transport des produits sanguins, et dans les emballages, les emballages alimentaires et les produits ménagers.
- DEHT = téréphtalate de bis(2-éthylhexyle)
- ATBC = citrate de tributyl-O-acétyle : il est plus hydrosoluble que les autres plastifiants et doit être utilisé avec prudence car il migre de façon importante dans les solutions d'alimentation entérale. Il est utilisé dans les poches de sang, les tubulures, et hors santé, dans les cosmétiques, les jouets, certains emballages, les encres d'imprimerie et les adhésifs.
- DINCH = di-isononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate : malgré un poids moléculaire équivalent au DEHP, sa structure chimique lui permet de migrer beaucoup moins dans les solutions d'alimentation entérale. On le retrouve dans les tubulures entérales, les tubulures d'hémodialyse, les tubes respiratoires, les masques respiratoires, les cathéters, les gants, ...

L'étude de Malarvarnnan et al, menée en 2019 dans les unités pédiatriques de deux hôpitaux universitaires belge et néerlandais sur 97 DM différents a mis en évidence que le DEHP était le plastifiant le plus fréquemment retrouvé (60 échantillons sur 97). Il était systématiquement retrouvé dans les échantillons où sa présence était mentionnée sur l'étiquette, il était alors le plastifiant

principal, mais il a également été retrouvé dans d'autres DM comme contaminant ou impureté, notamment dans tous les DM à base de TOTM. (162)

L'utilisation actuelle de plastifiants alternatifs du PVC est controversée par rapport au manque d'informations. La recherche actuelle se porte sur des polymères alternatifs au PVC mais à ce jour, il n'y a pas de solutions pour tous les DM existants.

### Médicaments

En plus des substances actives agissant sur le système endocrinien dans un but thérapeutique, on retrouve des PE parmi les excipients des médicaments. Les phtalates sont retrouvés dans plus d'une centaine de spécialités pharmaceutiques, ils servent d'agent d'enrobage pour les comprimés gastro-résistants et pour ceux à libération modifiée. Les autorités nationales recommandent le remplacement des phtalates par d'autres substances non nocives pour la santé humaine et d'éviter leur utilisation chez les sujets fragiles : enfants, femmes enceintes et allaitantes. S'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques et que le rapport bénéfices/risques est favorable à la prise du médicament alors il est conseillé de réduire le traitement à la plus petite dose efficace pendant la plus petite durée de traitement. Les parabènes sont quant à eux retrouvés dans environ 400 spécialités pharmaceutiques comme conservateurs à large spectre (bactéries, champignons, moisissures) même à de faibles concentrations. Certains représentants des parabènes ont été interdits, d'autres sont controversés et suspectés d'être des PE (propylparabène et butylparabène). Le méthylparabène et l'éthylparabène sont quant à eux évalués sans danger à ce jour. (159,163)

#### 4) Outils d'aide à l'information

« Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous-) population. » OMS, 2002

### Substances et sources principales :

**Pesticides organochlorés** (ex : DDT, lindane, dieldrine, endosulfan) : eau et alimentation, produits insecticides et herbicides

**Dioxines et furanes** : industries, trafic routier, combustion des déchets verts, eau et alimentation (barbecues)

**Polychlorobiphényles** : eau et alimentation, matériaux de construction, textiles

**Bisphénol A** : eau et alimentation, matériaux de construction, jouets, équipements électroniques, produits de soins personnels, dispositifs médicaux

**Butylhydroxyanisol et butylhydroxytoluène** : eau et alimentation, produits de soins personnels

**Composés alkyles perfluorés** : eau et alimentation, produits d'ameublements, textiles, produits d'entretien

**Phtalates** : eau et alimentation, matériaux de construction, jouets, automobiles, produits de soins personnels, dispositifs médicaux et médicaments

**Retardateurs de flammes bromés** (ex : PBDE) : eau et alimentation, matériaux de construction, produits d'ameublement, équipements électroniques, textiles, automobiles

**Parabènes** : eau et alimentation, produits de soins personnels, médicaments

**Triclosan** : eau et alimentation, produits de soins personnels

**Filtres ultraviolets** : produits de soins personnels

**Alkylphénols** : produits de soins personnels, produits d'entretien

**Phytoœstrogènes et mycoœstrogènes** : alimentation, compléments alimentaires, matériaux de construction

**Médicaments, dispositifs médicaux**

### Mécanismes d'action

**Agoniste** : le perturbateur endocrinien se lie sur le récepteur de l'hormone à la place du ligand endogène → changement de conformation du complexe récepteur-ligand → translocation intra-nucléaire et transcription de nombreux gènes

**Antagoniste** : le perturbateur endocrinien bloque la liaison de l'hormone sur son récepteur et bloque la transmission du message chimique

**Interférences avec les étapes de régulation des hormones** : le perturbateur endocrinien interfère avec les enzymes impliquées dans la production, la métabolisation ou l'élimination des hormones ce qui modifie les concentrations circulantes des hormones

### Voies d'exposition directes :

- Ingestion
- Inhalation,
- Passage cutané,
- Voie transplacentaire.

### Voies d'exposition indirectes :

Effets **multigénérationnels** et mécanismes **épigénétiques**. Ce sont des mécanismes moléculaires qui permettent de modifier l'expression des gènes sans modifier la séquence d'ADN, ils peuvent être transmis d'une génération à l'autre.

### Conséquences de l'exposition aux perturbateurs endocriniens :

**Troubles du système reproducteur féminin** : troubles de la production de LH, FSH, œstrogènes et progestérone ; fibromes utérins, endométriose, puberté précoce, troubles de la fertilité féminine, fausses couches, malformations des organes reproducteurs des nouveau-nés, faibles poids de naissance, morts néonatales

**Troubles du système reproducteur masculin** : anomalies de production de testostérone, malformations congénitales de l'appareil reproducteur masculin (cryptorchidies, hypospadias), troubles de la puberté, troubles de la fertilité masculine, diminution du nombre et/ou de la capacitation des spermatozoïdes, cancers testiculaires, syndrome de dysgénésie testiculaire

**Cancers hormono-dépendants** : cancer du sein, cancer de la prostate

**Troubles métaboliques** : obésité, syndrome métabolique, diabète de type 2, pathologies thyroïdiennes

**Effets sur le système nerveux central** : diminution du quotient intellectuel, troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité, déficits de l'apprentissage et de la mémorisation, comportements agressifs, syndromes dépressifs, troubles autistiques

### Limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens via les dispositifs médicaux :

Eviter les dispositifs médicaux à base de phtalates, notamment à base de phtalate de di(2-éthylhexyle) → privilégier les dispositifs à base de plastifiants alternatifs

### Limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens via les médicaments

**Pour le fabricant** : éviter la fabrication de nouveaux médicaments à base de phtalates et de parabènes, remplacer les phtalates dans les spécialités existantes par d'autres substances non nocives

**Pour le prescripteur** : en l'absence d'alternative thérapeutique, limiter le traitement à la plus faible posologie efficace pendant la durée la plus courte efficace. Eviter la prescription de spécialités renfermant des perturbateurs endocriniens chez les jeunes enfants et les femmes enceintes.

**Pour le dispensateur** : s'assurer du bon usage du médicament. Rappeler les règles concernant la destruction du médicament (Cyclamed®)

*Les conseils pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens au domicile, via l'alimentation et les produits d'hygiène personnelle sont détaillés dans la fiche destinée aux femmes enceintes.*

**« Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous-) population. » OMS, 2002**

### Quelles substances chimiques sont considérées comme des perturbateurs endocriniens ?

Pesticides organochlorés, dioxines, furanes, polychlorobiphényles, bisphénol A, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluène, composés alkyles perfluorés, phtalates, retardateurs de flammes, parabènes, triclosan, filtres ultraviolets, alkylphénols, phytoœstrogènes, mycoœstrogènes, certains médicaments, ...

### Où se trouvent les perturbateurs endocriniens ?


On les retrouve dans l'eau et l'alimentation, dans les industries, les matériaux de construction (peintures, revêtements du sol), les produits d'ameublement, les produits d'hygiène, les cosmétiques, les équipements électroniques, les jouets, les textiles, les automobiles, les produits d'entretien, les dispositifs médicaux, dans certains médicaments, ...

**Certains gestes du quotidien permettent de limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens ...**

### Dans l'alimentation :

- Eviter les repas en conserves, les emballages plastiques, surtout s'ils sont réchauffés au micro-ondes, attention à l'utilisation des ustensiles de cuisine composés de revêtements antiadhésifs → préférer les emballages en verre, en inox ou en fonte
- Eviter la consommation de produits industriels transformés → privilégier la consommation de produits frais et issus de l'agriculture biologique, non emballés
- Rincer les aliments, éplucher les fruits et les légumes
- Consommer les viandes et poissons gras avec modération, préférer les produits de mer sauvages
- Privilégier les produits laitiers d'origine biologique
- Privilégier l'eau filtrée avec une carafe plutôt que l'eau du robinet ou l'eau embouteillée, éviter les sodas en canettes
- Eviter les barbecues et la consommation d'aliments grillés

### Dans la maison :

- Choisir les matériaux de construction de la maison en s'aidant des étiquettes « Emissions dans l'air ambiant » pour limiter la libération de composés organiques volatils (pouvant renfermer des PE)
- Préférer les meubles en bois massif, de seconde main, et certifiés par un ecolabel (écolabel européen, NF environnement) 
- Eviter les jouets et les vêtements plastifiés et odorants, les laver avant la première utilisation
- Limiter l'usage de la voiture
- Préférer les objets plastiques composés de plastiques de types 2, 4 et 5
- Aérer au moins 10 minutes deux fois par jour, choisir un système de ventilation adapté
- Aspirer régulièrement les poussières
- Privilégier les produits ménagers naturels : vinaigre blanc, bicarbonate de soude, savon noir
- Eviter d'utiliser des produits ménagers chimiques à proximité des enfants
- Eviter les désodorisants
- Eviter d'utiliser des pesticides, herbicides et insecticides

### Choix des produits d'hygiène et des cosmétiques pendant la grossesse :

- Réduire au maximum l'utilisation de cosmétiques et de lotions pendant la grossesse
- Eviter les parfums et produits parfumés, les eaux de Cologne, le maquillage et le vernis à ongles
- Analyser la composition des produits pour éviter les phtalates, le bisphénol A, le triclosan, certains parabènes (propylparabène E216 et son sel de sodium E217, butylparabène), certains filtres ultraviolets
- Eviter les colorations capillaires

## Conclusion

Malgré des changements individuels, les PE sont omniprésents dans l'environnement et sont donc difficilement évitables à 100%. Les efforts individuels doivent s'accompagner de mesures réglementaires afin de limiter la production et le rejet dans l'environnement de PE. De même, les sources et les effets néfastes sont sous-évalués, ou évalués qu'à court terme ou pour une exposition aiguë à des doses importantes ce qui n'est pas le reflet de l'exposition réelle aux PE. L'analyse des sources et des effets nécessitent la réunion de différentes expertises : épidémiologie, sociologie, toxicologie, biologie, etc. (113)

Plusieurs études ont démontré qu'une partie de la population était plus apte à adopter des comportements pour limiter l'exposition aux PE, ce sont les personnes avec un niveau socioprofessionnel et un niveau d'éducation plus élevés. Barrett et al. ont mis en évidence que 59% de la population étudiée (femmes enceintes) étaient « tout à fait d'accord » pour dire que les produits chimiques environnementaux étaient un risque pour la santé. Ces femmes-là avaient un niveau d'éducation significativement plus élevé par rapport au reste de la cohorte et étaient les plus susceptibles d'adopter des comportements sains : manger des aliments issus de l'agriculture biologique, choisir des emballages en plastiques sûrs, réduire la consommation d'aliments issus de la restauration rapide, choisir des cosmétiques éco-responsables. Les femmes avec un plus haut niveau scolaire ont un meilleur accès aux informations sur la santé environnementale et plus de ressources afin de soutenir leurs modes de vie. En outre, une femme sur quatre, notamment les femmes les plus jeunes, considéraient que l'exposition aux produits chimiques environnementaux ne pouvait pas être évitée par des comportements individuels. (164)

De plus, dans la vie courante et pendant la grossesse, de nombreuses personnes n'essaient pas de limiter leurs expositions aux chimiques environnementaux pour différentes raisons :

- Temps
- Coût
- Habitudes ou parce qu'ils ne savent pas comment le faire
- Manque de choix
- Manque d'accessibilité
- Manque de confiance envers les labels et les étiquettes
- Manque d'informations et de connaissances sur les PE



- Manque de confiance pour les informations qu'elles reçoivent ... En effet, les médias sont une source d'informations majeure mais les informations fournies peuvent être considérées comme peu fiables alors que les professionnels de santé sont considérés comme une source fiable mais dans l'étude de Rouillon et al., seulement 4,3% des femmes enceintes ou en *post partum* de l'étude avaient été informés par le biais des professionnels de périnatalogie. (165)

Par l'exemple, l'étude de Rouillon et al., menée en 2015-2016 à Poitiers, a mis en évidence que 92% des femmes enceintes ou en *post partum* de l'étude étaient prêtes à changer leurs habitudes pour éviter l'exposition mais 86,7% considéraient que leurs habitudes avaient une importance. De plus, 44 femmes sur les 300 participantes de l'étude n'étaient pas prêtes à fournir un effort au niveau financier, 20 sur 300 n'avaient pas le temps et 31 femmes sur 300 n'étaient pas prêtes à faire l'effort pour modifier leur niveau de confort. (165)

Enfin, le système d'étiquetage peut servir de repères pour le consommateur mais présente quelques limites. Tout d'abord, les étiquettes ou les labels transfèrent la responsabilité du fabricant aux consommateurs : plutôt que d'interdire une substance dangereuse, elle est mise sur le marché avec des étiquettes informant de sa dangerosité. Ensuite, même si plusieurs matériaux de construction sont étiquetés A+ en termes d'émissions dans l'air ambiant, l'assemblage ne donne pas automatiquement un environnement intérieur évalué A+ car le domicile est exposé à de nombreuses variations pouvant influencer la libération des composés organiques volatils : humidité, rayonnements UV, ventilation, activités domestiques, entretien du domicile, augmentation de la température, interaction avec l'air extérieur, etc.

Attention néanmoins à ne pas substituer trop vite les produits chimiques évalués comme toxiques par d'autres substances pour lesquelles on a peu d'informations sur l'efficacité et sur les risques possibles.

Pour conclure, depuis la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009, dite loi HPST « loi relative à la réforme de l'hôpital, aux patients, à la santé et aux territoires », les missions du pharmacien se sont élargies, le plaçant comme un acteur important du système de soins. En effet, le pharmacien participe à la dispensation et à l'administration des médicaments, des dispositifs médicaux et fournit des conseils adaptés. Il réalise des missions de prévention, de dépistage (TROD angine, cancers colo-rectal), de traitement et de suivi des patients et est également un acteur impliqué pour l'éducation pour la santé. L'éducation pour la santé se définit comme un ensemble d'activités pour inciter les patients à vouloir

être en bonne santé en fournissant les conseils adaptés pour pouvoir le faire individuellement et collectivement. Le pharmacien d'officine est un acteur de choix pour ce rôle car il accompagne le patient au quotidien grâce à sa disponibilité (large amplitude des horaires d'ouvertures) et à sa proximité (97% de la population française possède une pharmacie à moins de dix minutes de leurs habitations). Parmi les actions globales d'éducation à la santé, la promotion de la santé environnementale est importante car elle permet de réduire l'exposition aux différents agents environnementaux chimiques, physiques et biologiques qui peuvent nuire à la santé (qualité de l'eau, métaux lourds, PE, nuisances sonores, ultra-violets, etc). Pour cela, le pharmacien doit être capable d'identifier au comptoir les situations appropriées où une diminution de l'exposition aux PE serait bénéfique pour la santé des patients et fournir les informations sur les risques et des conseils adaptés pour diminuer ces risques. Il peut s'appuyer sur des formations au cours de sa carrière et s'aider d'outils d'informations qui doivent être adaptés et accessibles à toute la population peu importe les disparités sociodémographiques. (166–168)

## Bibliographie

1. Définition de la santé (who.int) [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/about/governance/constitution>
2. Le Moal J, Eilstein D, Salines G. La santé environnementale est-elle l'avenir de la santé publique ? Santé Publique [Internet]. 2010 [cité 11 janv 2022]; Disponible sur: <http://www.cairn.info/revue-sante-publique-2010-3-page-281.htm>
3. Fuller R, Landrigan PJ, Balakrishnan K, Bathan G, Bose-O'Reilly S, Brauer M, et al. Pollution and health : a progress update. Lancet Planet Health [Internet]. 2022 [cité 28 sept 2022]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2542519622000900>
4. Légifrance. Sous-section 1 : Devoirs généraux. (Articles R4235-2 à R4235-20) [Internet]. [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006196446?init=true&page=1&query=R.4235-2&searchField=ALL&tab\\_selection=all&anchor=LEGIARTI000006913652#LEGIARTI000006913652](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006196446?init=true&page=1&query=R.4235-2&searchField=ALL&tab_selection=all&anchor=LEGIARTI000006913652#LEGIARTI000006913652)
5. Dossier sur les perturbateurs endocriniens - INRS - juillet 2021.
6. Cours de DFGSP2 de physiologie endocrinienne.
7. Présentation de la fonction parathyroïdienne - Troubles hormonaux et métaboliques [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/maladies-parathyro%C3%AFdiennes/pr%C3%A9sentation-de-la-fonction-parathyro%C3%AFdienne>
8. Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: Consequences for female fertility. J Endocrinol [Internet]. juin 2017 [cité 13 mai 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479690/>
9. Charlotte K. Le distilbène : état des lieux 32 ans après.
10. Déclaration de Wingspread.
11. Effets sanitaires du bisphénol A - ANSES - décembre 2011.
12. Bisphénol A - ANSES - avril 2013.
13. Légifrance. Loi n°2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026830015/>
14. Arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques.

15. Un filtre présent dans de nombreuses crèmes solaires se transforme en un composé cancérigène.
16. Downs et al. - 2021 - Benzophenone accumulates over time from the degrad.pdf [Internet]. [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.chemrestox.0c00461>
17. Synthèse plan national santé environnement 4 [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese\\_-\\_plan-sante-environnement\\_.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_-_plan-sante-environnement_.pdf)
18. Plan national santé environnement 4 2021-2025 [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnse4-2.pdf>
19. Raffarin JP. Loi constitutionnelle n°2005-205 du 1er mars 2005 relative à la Charte de l'environnement. 2005;
20. Ruaux N. Les perturbateurs endocriniens - Les cahiers de la recherche - ANSES.
21. Rajapakse et al. - 2002 - Combining xenoestrogens at levels below individual.pdf [Internet]. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1240992/pdf/ehp0110-000917.pdf>
22. Lecomte V. Notions essentielles de l'écotoxicologie [Internet]. Ecotoxicologie.fr. 2021 [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://ecotoxicologie.fr/notions-essentielles>
23. Brochure polluants organiques persistants - Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer [Internet]. [cité 8 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/15207-1\\_Polluants-organiques-persistants-POP\\_DEF\\_Web.pdf](https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/15207-1_Polluants-organiques-persistants-POP_DEF_Web.pdf)
24. Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants - Version 2019.
25. Travaux de l'OCDE relatifs aux perturbateurs endocriniens - OCDE [Internet]. [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdworkrelatedtoendocrinedisrupters.htm>
26. Perturbateurendocrinien.fr. Évaluation des substances perturbatrices endocriniennes [Internet]. Les perturbateurs endocriniens - Parlons en. [cité 8 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.perturbateurendocrinien.fr/pour-aller-plus-loin/substances-perturbatrices-endocriniennes/>
27. OECD. Essai n°440 : Bio-essai utérotrrophique chez les rongeurs : Essai de dépistage à court terme des propriétés oestrogéniques [Internet]. Organisation for Economic Co-operation and Development; 2007 [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-440-bio-essai-uterotrophique-chez-les-rongeurs\\_9789264067424-fr](https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-440-bio-essai-uterotrophique-chez-les-rongeurs_9789264067424-fr)
28. OECD. Essai n°443 : Etude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération [Internet]. Organisation for Economic Co-operation and Development; 2018 [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study\\_9789264185371-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en)

29. REACH : 30 réponses pour être conforme à la réglementation européenne [Internet]. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: [https://reach-info.ineris.fr/sites/reach-info.gesreg.fr/files/file\\_upload/File/pdf/Guides/reach%20v3.pdf](https://reach-info.ineris.fr/sites/reach-info.gesreg.fr/files/file_upload/File/pdf/Guides/reach%20v3.pdf)
30. Le règlement REACH.
31. Classification et étiquetage des produits chimiques. Comprendre le système d'étiquetage des produits chimiques - Risques - INRS [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/classification-etiquetage-produits-chimiques/comprendre-systemes-etiquetage-produits-chimiques.html>
32. Produits chimiques : classification, étiquette et emballage [Internet]. Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires ; Ministère de la Transition énergétique. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/produits-chimiques-classification-etiquette-et-emballage>
33. Maison A. Mémento du règlement CLP - INRS.
34. Plaquette autorisation produits phytopharmaceutiques - ANSES [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/Plaquette-AutorisationPhyto.pdf>
35. Sécurité des pesticides sur le marché européen - EUR lex [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/pesticide-safety-on-the-eu-market.html>
36. Sûreté des répulsifs, désinfectants et autres produits chimiques industriels (biocides) dans l'union européenne - EUR lex [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/safe-insect-repellents-disinfectants-and-other-industrial-chemicals-biocides-in-the-eu.html>
37. Utilisation des pesticides : les règles à respecter par les particuliers [Internet]. Drupal. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ofb.gouv.fr/actualites/utilisation-des-pesticides-les-regles-respecter-par-les-particuliers-hdf>
38. Pesticides, pollutions diffuses [Internet]. Ministères Écologie Énergie Territoires. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/pesticides-pollutions-diffuses>
39. Direction régionale de l'Alimentation de l'Agriculture et de la Pêche de la Région Grand-Est. Loi Labbé [Internet]. 2022 [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://draaf.grand-est.agriculture.gouv.fr/loi-labbe-r463.html>
40. Interdiction des pesticides : de nouveaux lieux concernés depuis le 1er juillet 2022 [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15788>
41. Substances identified as endocrine disruptors at EU level. Endocrine Disruptor List [Internet]. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <https://edlists.org/the-ed-lists/list-i-substances-identified-as-endocrine-disruptors-by-the-eu>

42. Substances under evaluation for endocrine disruption under an EU legislation. Endocrine Disruptor List [Internet]. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <https://edlists.org/the-ed-lists/list-ii-substances-under-eu-investigation-endocrine-disruption>
43. Substances considered, by the evaluating National Authority, to have endocrine disrupting properties. Endocrine Disruptors List [Internet]. [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://edlists.org/the-ed-lists/list-iii-substances-identified-as-endocrine-disruptors-by-participating-national-authorities>
44. Perturbateurs endocriniens avis INRS.pdf.
45. Suivi individuel renforcé. Service-Public.fr.
46. Article D4152-10 - Code du travail - Légifrance [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000030680301](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000030680301)
47. Benboudiaf Sabah. Pesticides organochlorés.
48. Imprégnation de la population française par les organochlorés spécifiques et les chlorophénols. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.
49. Balicco A, Oleko A, Szego E, Bosch L, Deschamps V, Saoudi A, et al. Protocole Esteban : une étude transversale de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (2014–2016). Toxicol Anal Clin [Internet]. 2017 [cité 16 févr 2022]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352007817301919>
50. Dioxines et leurs effets sur la santé [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dioxins-and-their-effects-on-human-health>
51. Arrêté du 20 septembre 2002 relatif aux installations d'incinération et de co-incinération de déchets non dangereux et aux installations incinérant des déchets d'activités de soins à risques infectieux - Légifrance [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000234557>
52. Fréry N. Étude d'imprégnation par les dioxines des populations vivant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères. Rapport d'étude [Internet]. 2009 [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/etude-d-impregnation-par-les-dioxines-des-populations-vivant-a-proximite-d-usines-d-incineration-d-ordures-menageres.-rapport-d-etude>
53. Imprégnation de la population française chez les adultes par les PCB, dioxines et furanes Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.
54. Michałowicz J. Bisphenol A - Sources, toxicity and biotransformation. Environ Toxicol Pharmacol [Internet]. 2014 [cité 11 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668914000313>

55. Mercea P. Physicochemical processes involved in migration of bisphenol A from polycarbonate. *J Appl Polym Sci* [Internet]. 2009 [cité 12 mai 2023]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/app.29421>
56. Nam SH, Seo YM, Kim MG. Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use. *Chemosphere* [Internet]. 2010 [cité 12 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653510002286>
57. Takao. Release of bisphenol A from food can lining upon heating [Internet]. 2002 [cité 12 mai 2023]. Disponible sur: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Release%20of%20bisphenol%20A%20from%20food%20can%20lining%20upon%20heating&publication\\_year=2002&author=Y.%20Takao&author=H.C.%20Lee&author=S.%20Kohra&author=K.%20Arizono](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Release%20of%20bisphenol%20A%20from%20food%20can%20lining%20upon%20heating&publication_year=2002&author=Y.%20Takao&author=H.C.%20Lee&author=S.%20Kohra&author=K.%20Arizono)
58. Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F : A systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015 [cité 24 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4492270/>
59. POP et al. - 2013 - Endocrine disrupting effects of butylated hydroxya.pdf [Internet]. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462476/pdf/cm-86-16.pdf>
60. Campagne d'occurrence des composés alkyls perfluorés dans les eaux destinées à la consommation humaine - ANSES.
61. PFOS et sels - Fiche toxicologique INRS.
62. PFOA et sels - Fiche toxicologique INRS.
63. Phtalates sources impregnation [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: [http://reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2012/04/Phtalates\\_Sources\\_Impregnation\\_A4\\_15p.pdf](http://reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2012/04/Phtalates_Sources_Impregnation_A4_15p.pdf)
64. Phtalates dans les médicaments : précautions d'emploi en attendant leur remplacement [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/imprimer/actualites/13261-phtalates-dans-les-medicaments-precautions-d-emploi-en-attendant-leur-remplacement.html>
65. Wittassek M, Angerer J. Phtalates : metabolism and exposure. *Int J Androl* [Internet]. 2008 [cité 18 mars 2022]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2605.2007.00837.x>
66. Plante I, Winn LM, Vaillancourt C, Grigorova P, Parent L. Killing two birds with one stone : Pregnancy is a sensitive window for endocrine effects on both the mother and the fetus. *Environ Res* [Internet]. 2022 [cité 21 oct 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935121017369>
67. Imprégnation de la population française par les phtalates. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.

68. Retardateurs de flamme bromés - EFSA [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/brominated-flame-retardants>
69. Imprégnation de la population française par les retardateurs de flamme bromés. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.
70. Peeters C, Beeckman M, Declaye D, Richert B, Joly P. Les perturbateurs endocriniens : développement de l'enfant, absorption et sécurité des produits cosmétiques.
71. Parabènes. INERIS.
72. Nowak K, Ratajczak–Wrona W, Górska M, Jabłońska E. Parabens and their effects on the endocrine system. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2018 [cité 11 avr 2022]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303720718301060>
73. Imprégnation de la population française par les parabènes. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.
74. Règlement (UE) n°1004/2014 de la commission du 18 septembre 2014 modifiant l'annexe V du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques.
75. Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.
76. Weatherly LM, Gosse JA. Triclosan exposure, transformation, and human health effects. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* [Internet]. 2017 [cité 27 avr 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6126357/>
77. Krause et al. - 2012 - Sunscreens are they beneficial for health An ove.pdf.
78. Goude É. Produits cosmétiques et perturbateurs endocriniens : quels impacts sur le développement du fœtus?
79. Rapport de l'Académie nationale de pharmacie - Médicaments et environnement 2019.
80. D'Ascenzo G, Di Corcia A, Gentili A, Mancini R, Mastropasqua R, Nazzari M, et al. Fate of natural estrogen conjugates in municipal sewage transport and treatment facilities. *Sci Total Environ* [Internet]. 2003 [cité 11 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004896970200342X>
81. Haguenoer JM. Les résidus de médicaments présentent-ils un risque pour la santé publique ? *Santé Publique* [Internet]. 2010 [cité 11 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2010-3-page-325.htm>
82. Ollier C, Bennetau-Pelissero C. Troubles vasomoteurs. *Le Moniteur des Pharmacies. Monit Pharm Cah 2 N°3416 7 Mai 2022.*



83. Bennetau-Pelissero C, Marie-Chantal Canivenc-Lavier. Phyto-oestrogènes, perturbateurs endocriniens naturels. 2002 [cité 2 mars 2022]; Disponible sur: <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.2.14639.84641>
84. Gaumy JL, Bailly JD. Zéaralénone : propriétés et toxicité expérimentale. Rev Méd Vét. 2001;
85. Le passage transplacentaire des médicaments – Académie nationale de médecine - Une institution dans son temps [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-passage-transplacentaire-des-medicaments/>
86. Fréry N, Saoudi A, Zeghnoun A, Tertre AL, Bérat B, Falq G, et al. Responsabilité scientifique du volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé (ENNS).
87. Serreau R, Rigourd V, Pommeret B. État des connaissances sur les contaminants dans le lait maternel. Rev Médecine Périnatale [Internet]. 2017 [cité 17 oct 2022]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12611-017-0422-z>
88. Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, Jørgensen PJ, Nielsen F, Patterson DG, et al. Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues. Environ Sci Technol [Internet]. 2011 [cité 17 oct 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3031182/>
89. De Coster S, van Larebeke N. Endocrine-disrupting chemicals : associated disorders and mechanisms of action. J Environ Public Health [Internet]. 2012 [cité 16 sept 2022]; Disponible sur: <http://www.hindawi.com/journals/jep/2012/713696/>
90. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals : an endocrine society scientific statement. Endocr Rev [Internet]. 2009 [cité 15 févr 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2726844/>
91. The steroid hormone biosynthetic pathway as a target for endocrine-disruptors chemicals [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/toxsci/article-pdf/94/1/3/16692951/kfl051.pdf>
92. Muller M, Berwaer M, Caccavelli L, Manfroid I, Nalda A, Pendeville H, et al. Régulation transcriptionnelle du gène de la prolactine humaine. Med Sci (Paris) [Internet]. 1998 [cité 12 mai 2023]; Disponible sur: <http://hdl.handle.net/10608/1096>
93. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. Adv Protein Chem Struct Biol [Internet]. 2019 [cité 12 mai 2023];116. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6533072/>
94. Mueller S. Xenoestrogens : mechanisms of action and detection methods. Anal Bioanal Chem [Internet]. 2004 [cité 17 mars 2023]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00216-003-2238-x>
95. Les multiples facettes du récepteur aux œstrogènes. Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 17 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/multiples-facettes-recepteur-oestrogenes/>

96. Denison MS, Soshilov AA, He G, DeGroot DE, Zhao B. Exactly the same but different : promiscuity and diversity in the molecular mechanisms of action of the aryl hydrocarbon receptor (dioxin). *Toxicol Sci* [Internet]. 2011 [cité 3 mars 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3196658/>
97. Chevallier A, Bui LC, Coumoul X. Le récepteur de la dioxine : rôle endogène et médiateur de la toxicité de la dioxine. *Cah Nutr Diététique* [Internet]. 2011 [cité 3 mars 2023]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007996011000034>
98. Mathur PP, D’Cruz SC. The effect of environmental contaminants on testicular function. *Asian J Androl* [Internet]. 2011 [cité 22 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3739630/>
99. Legler J, Brouwer A. Are brominated flame retardants endocrine disruptors ? *Environ Int* [Internet]. 2003 [cité 11 mai 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412003001041>
100. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2015 [cité 13 déc 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668915300120>
101. Mahalingaiah S, Hart JE, Wise LA, Terry KL, Boynton-Jarrett R, Missmer SA. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of uterine leiomyomata in the Nurses’ Health Study II. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2014 [cité 18 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3873111/>
102. Baird DD, Newbold R. Prenatal diethylstilbestrol (DES) exposure is associated with uterine leiomyoma development. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2005 [cité 18 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623805000067>
103. Endocrine disrupting chemicals and uterine fibroids - Katz et al [Internet]. [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5051569/pdf/nihms810990.pdf>
104. Cummings AM, Hedge JM, Birnbaum LS. Effect of prenatal exposure to TCDD on the promotion of endometriotic lesion growth by TCDD in adult female rats and mice. *Toxicol Sci* [Internet]. 1999 [cité 18 mai 2023]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/toxsci/52.1.45>
105. Jones RL, Lang SA, Kendzioriski JA, Greene AD, Burns KA. Use of a mouse model of experimentally induced endometriosis to evaluate and compare the effects of bisphenol A and bisphenol AF exposure. *Environ Health Perspect*. 6 déc 2018;126(12):127004.
106. Rumph JT, Stephens VR, Archibong AE, Osteen KG, Bruner-Tran KL. Environmental endocrine disruptors and endometriosis. *Adv Anat Embryol Cell Biol* [Internet]. 2020 [cité 6 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7978485/>
107. Özen S, Darcan Ş. Effects of environmental endocrine disruptors on pubertal development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2011 [cité 23 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065309/>

108. Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Heger S, Parent AS. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 [cité 25 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X21000968>
109. Pellegrino G, Martin M, Allet C, Lhomme T, Geller S, Franssen D, et al. GnRH neurons recruit astrocytes in infancy to facilitate network integration and sexual maturation. *Nat Neurosci*. 2021;
110. Petro EML, Leroy JLMR, Covaci A, Fransen E, De Neubourg D, Dirtu AC, et al. Endocrine-disrupting chemicals in human follicular fluid impair in vitro oocyte developmental competence. *Hum Reprod* [Internet]. 2012 [cité 24 juin 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/humrep/der448>
111. Buck Louis GM. Persistent environmental pollutants and couple fecundity : an overview. *Reprod Camb Engl* [Internet]. 2014 [cité 24 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3943622/>
112. Endocrine disrupting chemicals and ovulation: Is there a relationship? - ScienceDirect [Internet]. [cité 24 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935116303772?via%3Dihub#bib96>
113. Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disruptors and child development. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2012 [cité 6 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3572204/>
114. Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, et al. Is hypospadias associated with prenatal exposure to endocrine disruptors ? A French collaborative controlled study cohort of 300 consecutive children without genetic defect. *Eur Urol* [Internet]. 2015 [cité 14 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283815004091>
115. Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW, et al. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2006 [cité 16 sept 2022]; Disponible sur: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/ehp.8741>
116. Grandjean P, Grønlund C, Kjær IM, Jensen TK, Sørensen N, Andersson AM, et al. Reproductive hormone profile and pubertal development in 14-year-old boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2012 [cité 17 août 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623812002705>
117. Rouiller-Fabre V, Habert R, Livera G. Effects of endocrine disruptors on the human fetal testis. *Ann Endocrinol*. 2014;
118. McGlynn KA, Trabert B. Adolescent and adult risk factors for testicular cancer. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2012 [cité 24 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031676/>
119. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome : an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Hum Reprod* [Internet]. 2001 [cité 24 janv 2023]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.972>

120. Aitken RJ, Skakkebaek NE, Roman SD. Male reproductive health and the environment. *Med J Aust* [Internet]. 2006 [cité 24 janv 2023]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00634.x>
121. Wan MLY, Co VA, El-Nezami H. Endocrine disrupting chemicals and breast cancer : a systematic review of epidemiological studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2022 [cité 13 déc 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1903382>
122. Girard L, Reix N, Mathelin C. Impact des pesticides perturbateurs endocriniens sur le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* [Internet]. 2020 [cité 12 déc 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718919303216>
123. Dairkee SH, Seok J, Champion S, Sayeed A, Mindrinos M, Xiao W, et al. Bisphenol A induces a profile of tumor aggressiveness in high-risk cells from breast cancer patients. *Cancer Res*. 2008;
124. Mancini FR, Cano-Sancho G, Gambaretti J, Marchand P, Boutron-Ruault MC, Severi G, et al. Perfluorinated alkylated substances serum concentration and breast cancer risk: Evidence from a nested case-control study in the French E3N cohort. *Int J Cancer*. 2020;
125. Bonefeld-Jørgensen EC, Long M, Fredslund SO, Bossi R, Olsen J. Breast cancer risk after exposure to perfluorinated compounds in Danish women : a case-control study nested in the Danish National Birth Cohort. *Cancer Causes Control CCC*. 2014;
126. Wielsøe M, Kern P, Bonefeld-Jørgensen EC. Serum levels of environmental pollutants is a risk factor for breast cancer in Inuit : a case control study. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2017;
127. Amin MM, Tabatabaeian M, Chavoshani A, Amjadi E, Hashemi M, Ebrahimpour K, et al. Paraben content in adjacent normal-malignant breast tissues from women with breast cancer. *Biomed Environ Sci BES*. 2019;
128. Fisher M, MacPherson S, Braun JM, Hauser R, Walker M, Feeley M, et al. Paraben concentrations in maternal urine and breast milk and its association with personal care product use. *Environ Sci Technol*. 2017;
129. He Y, Peng L, Zhang W, Liu C, Yang Q, Zheng S, et al. Adipose tissue levels of polybrominated diphenyl ethers and breast cancer risk in Chinese women: A case-control study. *Environ Res* [Internet]. 2018 [cité 12 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935118303712>
130. Mérida-Ortega Á, Hernández-Alcaraz C, Hernández-Ramírez RU, García-Martínez A, Trejo-Valdivia B, Salinas-Rodríguez A, et al. Phthalate exposure, flavonoid consumption and breast cancer risk among Mexican women. *Environ Int*. 2016;
131. Holmes AK, Koller KR, Kieszak SM, Sjodin A, Calafat AM, Sacco FD, et al. Case-control study of breast cancer and exposure to synthetic environmental chemicals among Alaska Native women. *Int J Circumpolar Health* [Internet]. 2014 [cité 12 mai 2023]; Disponible sur: <https://doi.org/10.3402/ijch.v73.25760>

132. López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Needham LL, et al. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environ Health Perspect*. 2010;
133. Parada H, Gammon MD, Chen J, Calafat AM, Neugut AI, Santella RM, et al. Urinary phthalate metabolite concentrations and breast cancer incidence and survival following breast cancer : The long island breast cancer study project. *Environ Health Perspect*. 2018;
134. Pragout D, Laurence V, Baffet H, Raccach-Tebeka B, Rousset-Jablonski C. Contraception et cancer. *RPC Contraception CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* [Internet]. 2018 [cité 20 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718918302654>
135. Prins GS. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2008 [cité 23 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2822396/>
136. Corti M, Lorenzetti S, Ubaldi A, Zilli R, Marcoccia D. Endocrine disruptors and prostate cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [cité 20 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8835300/>
137. Elobeid MA, Allison DB. Putative environmental-endocrine disruptors and obesity : A review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2008 [cité 12 oct 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2566897/>
138. Bisphenol A-induced metabolic disorders. From exposure to mechanism of action.
139. Pinson A, Bourguignon JP, Parent AS. Exposure to endocrine disrupting chemicals and neurodevelopmental alterations. *Andrology* [Internet]. 2016 [cité 30 sept 2022]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/andr.12211>
140. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 [cité 30 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4418502/>
141. Patandin S, Lanting CI, Mulder PGH, Boersma ER, Sauer PJJ, Weisglas-Kuperus N. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr* [Internet]. 1999 [cité 14 mai 2023]; Disponible sur: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(99\)70369-0/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(99)70369-0/fulltext)
142. Epigénétique. Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/epigenetique/>
143. Nilsson EE, Sadler-Riggelman I, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environ Epigenetics* [Internet]. 2018 [cité 6 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6051467/>
144. Skinner MK. Endocrine disruptor induction of epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2014 [cité 6 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4262585/>

145. Martina CA, Weiss B, Swan SH. Lifestyle behaviors associated with exposures to endocrine disruptors. *Neurotoxicology* [Internet]. 2012 [cité 4 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3641683/>
146. Étiquetage des produits de construction [Internet]. Ministères Écologie Énergie Territoires. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/etiquetage-des-produits-construction>
147. Label FSC [Internet]. Forest Stewardship Council. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://fr.fsc.org/fr-fr/fsc-international/strategie>
148. Qu'est-ce qu'un écolabel ? [Internet]. Ecolabels. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ecolabels.fr/quest-ce-quun-ecolabel/>
149. Identification des matières plastiques [Internet]. perturbateur-endocrinien.com. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.perturbateur-endocrinien.com/identification-plastique/>
150. Produits d'entretien [Internet]. WECF France. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://wecf-france.org/creer-un-environnement-sain/produits-du-quotidien/produits-d-entretien/>
151. nicolas. Qu'est ce qu'un filtre HEPA (Haute Efficacité pour les Particules Aériennes) ? [Internet]. air&me - Le blog du traitement de l'air. 2015 [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.airandme.fr/blog/analyse-et-purification-de-lair/quest-ce-quun-filtre-hepa-haute-efficacite-pour-les-particules-aeriennes/>
152. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, et al. Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethyhexyl) phthalate exposure : Findings from a dietary intervention. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2011 [cité 4 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3223004/>
153. Marie C, Cabut S, Vendittelli F, Sauvart-Rochat MP. Changes in cosmetics use during pregnancy and risk perception by women. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016 [cité 31 mars 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4847045/>
154. UFC Que choisir ? Produits cosmétiques - Les fiches des molécules toxiques à éviter ... [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/decryptage-produits-cosmetiques-les-fiches-des-molecules-toxiques-a-eviter-n2019/>
155. Ficheux AS, Wesolek N, Chevillotte G, Roudot AC. Consumption of cosmetic products by the French population. First part : Frequency data. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2015 [cité 30 mars 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691515000290>
156. Lang C, Fisher M, Neisa A, MacKinnon L, Kuchta S, MacPherson S, et al. Personal care product use in pregnancy and the postpartum period : implications for exposure assessment. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016 [cité 21 mars 2023]; Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1660-4601/13/1/105>
157. Gandjy R. Influence des cosmétiques : pratiques et connaissances des femmes enceintes concernant les produits cosmétiques.

158. Braun JM, Just AC, Williams PL, Smith KW, Calafat AM, Hauser R. Personal care product use and urinary phthalate metabolite and paraben concentrations during pregnancy among women from a fertility clinic. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2014 [cité 26 mars 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4016195/>
159. Marques A. Phtalates et parabènes dans les médicaments : impact pour l'industrie pharmaceutique d'une évolution de la réglementation visant à les interdire. 2015;
160. Information règlementaire - Substitution des phtalates [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://substitution-phtalates.ineris.fr/fr/information-reglementaire>
161. Perturbateurs endocriniens dans le secteur de la santé. Doit-on s'en inquiéter ? [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://noharm-europe.org/sites/default/files/documents-files/2519/Perturbateurs%20endocriniens%20dans%20le%20secteur%20de%20la%20sant%C3%A9.pdf>
162. Malarvannan G, Onghena M, Verstraete S, van Puffelen E, Jacobs A, Vanhorebeek I, et al. Phthalate and alternative plasticizers in indwelling medical devices in pediatric intensive care units. *J Hazard Mater* [Internet]. 2019 [cité 2 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304389418308811>
163. Phtalates dans les médicaments : précautions d'emploi en attendant leur remplacement [Internet]. VIDAL. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/13261-phtalates-dans-les-medicaments-precautions-d-emploi-en-attendant-leur-remplacement.html>
164. Barrett ES, Sathyanarayana S, Janssen S, Redmon JB, Nguyen RHN, Kobrosly R, et al. Environmental health attitudes and behaviors : findings from a large pregnancy cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2014 [cité 31 mars 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4001243/>
165. Rouillon S, Deshayes-Morgand C, Enjalbert L, Rabouan S, Hardouin JB, DisProSE G, et al. Endocrine disruptors and pregnancy : Knowledge, attitudes and prevention behaviors of french women. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2017 [cité 31 mars 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5615558/>
166. Une offre de soins pharmaceutiques garantie par un maillage territorial adapté [Internet]. CNOP. [cité 14 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/une-offre-de-soins-pharmaceutiques-garantie-par-un-maillage-territorial-adapte>
167. Hélan MA. Promotion de la santé environnementale à l'officine : rôle du pharmacien.
168. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juill 21, 2009.

## Liste des figures

Figure 1 : Système endocrinien (inrs.fr) .....	14
Figure 2 : Structure chimique du cholestérol .....	18
Figure 3 : Structure chimique de la testostérone .....	18
Figure 4 : Schéma récapitulatif du cycle menstruel (espacesoignants.com) .....	19
Figure 5 : Structure chimique de la progestérone .....	20
Figure 6 : Structure chimique de l'œstradiol .....	20
Figure 7 : Structures chimiques du diéthylstilbestrol (à gauche) et de l'œstradiol (à droite) .....	22
Figure 8 : Tickets thermiques sans bisphénol A (lequotidiendumedecin.fr) .....	24
Figure 9 : Titre d'un article sur le site Quechoisir.org .....	24
Figure 10 : Condensation rétro-aldol de l'octocrylène en benzophénone. (Downs et al.) .....	25
Figure 11 : Différents types de prévention (francetvinfo.fr) .....	28
Figure 12 : Courbes de relations doses-effets (perturbateursendocriniens.fr) .....	29
Figure 13 : Illustrations de la bioaccumulation et de la biomagnification .....	30
Figure 14: Récapitulatif de la procédure pour l'enregistrement d'une substance (REACH) .....	33
Figure 15 : Différents pictogrammes de dangers .....	34
Figure 16 : Démarche de prévention des risques au travail. www.inrs.fr .....	39
Figure 17: Structure chimique du DDT .....	42
Figure 18 : Structures chimiques des dioxines et furanes ( <a href="https://www.atmo-auvergnerhonealpes.fr">https://www.atmo-auvergnerhonealpes.fr</a> ) .....	43
Figure 19 : Structure chimique des PCB (inrs.fr) .....	44
Figure 20 : Structure chimique du bisphénol A .....	48
Figure 21 : Structure chimique du BHT .....	49
Figure 22 : Structure chimique du BHA (= mélange de 2-tert-butyl-4-hydroxyanisole et de 3-tert-butyl-4-hydroxyanisole (présent à 90% dans le BHA du commerce) .....	49
Figure 23 : Formule chimique des PFAS .....	50



Figure 24 : Structure chimique des phtalates .....	51
Figure 25 : Structure chimique des PBDE .....	52
Figure 26 : Structures chimiques des principaux parabènes .....	55
Figure 27 : Structure chimique de la zéaralénone .....	67
Figure 28 : Schéma illustrant l'action des xénobiotiques oestrogéniques sur les récepteurs nucléaires aux œstrogènes.....	74
Figure 29 : Schéma illustrant l'action des dioxines sur le récepteur aux hydrocarbures aryliques .....	75
Figure 30 : Actions des perturbateurs endocriniens sur les enzymes impliquées dans la biosynthèse des hormones stéroïdiennes .....	77
Figure 31 : Perturbations des différentes étapes de synthèse de hormones thyroïdiennes par les perturbateurs endocriniens .....	77
Figure 32 : Action des perturbateurs endocriniens sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien .....	93
Figure 33 : Actions des perturbateurs endocriniens sur la synthèse, la métabolisation et le transport des hormones thyroïdiennes.....	95
Figure 34 : Schéma de l'héritage transgénérationnel épigénétique par l'environnement sur plusieurs générations de souris (Skinner et al, 2014) .....	103
Figure 35 : Exemple d'étiquette "Emissions dans l'air ambiant". Ici, le niveau A+ garantit de très faibles émissions dans l'air ambiant. (ecologie.gouv.fr) .....	105
Figure 36 : Pictogrammes informant du type de plastique .....	106
Figure 37 : Perception des risques liés à l'utilisation des cosmétiques. Etude "Changes in cosmetics use during pregnancy and risk perception by women" Marie et al. Abréviations : NPW = femmes non enceintes, PW = femmes enceintes .....	109

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des principales expositions aux PE dans le milieu professionnel. (www.inrs.fr) .....	41
Tableau 2 : Aliments participant à l'imprégnation par les dioxines, furanes et polychlorobiphényles.	45
Tableau 3 : efficacité moyenne observée pour l'élimination des œstrogènes naturels des six stations d'épuration des eaux usées (STEP) étudiées dans l'étude de D'Ascenzo et al. (79) .....	60
Tableau 4 : Médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant.....	63
Tableau 5 : Médicaments utilisés dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant .	64
Tableau 6 : Résumé des principales activités perturbatrices des hormones endogènes.....	71
Tableau 7 : Perturbateurs endocriniens impliqués dans les troubles de la puberté.....	81
Tableau 8 : Résumé des principaux effets dus à l'exposition aux perturbateurs endocriniens et substances impliquées .....	97
Tableau 9 : Différents types de plastiques. ....	106

**Prénom étudiant : Adeline**

**Nom étudiant : Cornuauud**

NANTES UNIVERSITE

Année de la soutenance : 2023

---

Nom – Prénoms : Cornuauud Adeline Pascale Magaly

Titre de la thèse : Rôle de prévention du pharmacien d'officine pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens lors de la grossesse. Mise en place d'un outil d'informations destiné aux pharmaciens et aux femmes enceintes.

---

Résumé de la thèse :

Les perturbateurs endocriniens sont des substances omniprésentes dans les objets et activités du quotidien. Ils peuvent entraîner de nombreux effets néfastes pour les Hommes, les animaux et l'environnement. La grossesse est une période particulièrement à risques car l'exposition à ces substances toxiques peut nuire à la femme enceinte, au fœtus en développement et également aux générations suivantes. Le pharmacien d'officine, par sa proximité et son accessibilité, est un acteur de prévention en santé et peut fournir certains conseils pour limiter l'exposition à ces substances toxiques au quotidien.

---

MOTS CLES

*PERTURBATEURS ENDOCRINIENS - EXPOSITION - GROSSESSE - PREVENTION - PHARMACIEN D'OFFICINE*

---

**JURY**

**Présidente :** Mme Sonia Prot-Labarthe, Pharmacien hospitalo-universitaire en pharmacie clinique, CHU Nantes

**Directeur :** Mme Elise Verron, Professeur de toxicologie, UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques de Nantes

**Membres du jury :** Mme Sabine Van Gasselt, Pharmacien d'officine, Nantes