

## Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 30 novembre 2020

Par Odile Boulloud

Né(e) le 10 décembre 1990 à Saint-Pierre

### **Etats des lieux des connaissances des acteurs de santé sur les risques des perturbateurs endocriniens en préconception, pendant la grossesse et l'allaitement**

Thèse dirigée par la Professeure Marie-Pierre Teissier

Examineurs :

Mme. Marie-Pierre Teissier Professeure et Présidente du Jury

M. Yves Aubard, Professeur à la faculté de Médecine de Limoges

Mme. Catherine Yardin, Professeure à la faculté de Médecine de Limoges

Mme. Véronique Ah-Chine, Docteur en gynécologie et endocrinologie à St-Pierre

Mme. Sophie Galinat, Praticienne hospitalière en endocrinologie à Limoges

Mme. Aurélie Nandillon, Praticienne attachée à l'hôpital de Limoges





## Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le **30 novembre 2020**

Par Odile Boulloud

Né(e) le **10 décembre 1990** à Saint-Pierre

**Etats des lieux des connaissances des acteurs de santé sur les  
risques des perturbateurs endocriniens en préconception, pendant  
grossesse et l'allaitement**

Thèse dirigée par la Professeure Marie-Pierre Teissier

Examineurs :

Mme Marie-Pierre Teissier, Professeure et Présidente du Jury

M. Yves Aubard, Professeur à la faculté de Médecine de Limoges

Mme. Catherine Yardin, Professeur à la faculté de Médecine de Limoges

Mme. Véronique Ah-Chine, Docteur en gynécologie et endocrinologie à St-Pierre

Mme. Sophie Galinat, Praticienne hospitalière en endocrinologie à Limoges

Mme. Aurélie Nandillon, Praticienne attachée en gynécologie à l'hôpital de Limoges



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

Le 7 septembre 2020

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE

<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
<b>KARAM</b> Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
<b>MOREAU</b> Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>BARRAUD</b> Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
<b>COUVE-DEACON</b> Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

#### **P.R.A.G.**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS**

<b>SALLE</b> Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	---

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

<b>DUMOITIER</b> Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>HOUDARD</b> Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
<b>LAUCHET</b> Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
<b>PAUTOUT-GUILLAUME</b> Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)
<b>SEVE</b> Léa	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

#### **PROFESSEURS EMERITES**

<b>ADENIS</b> Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020

<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020
<b>BUCHON</b> Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
<b>MERLE</b> Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
<b>TREVES</b> Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
<b>VIROT</b> Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021

## **Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique**

---

Le 12 juin 2020

### **ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

<b>AUDITEAU</b> Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
<b>DAURIAT</b> Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
<b>DERBAL</b> Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
<b>DOUCHEZ</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>DUPONT</b> Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
<b>DURIEUX</b> Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
<b>GUYOT</b> Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
<b>HERMINEAUD</b> Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
<b>HUMMEL</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>LABRIFFE</b> Marc	PHARMACOLOGIE
<b>LEFEBVRE</b> Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
<b>LOPEZ</b> Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
<b>PIHAN</b> Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>RIVAILLE</b> Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
<b>SANSON</b> Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
<b>TCHU HOI NGNO</b> Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

### **CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX**

<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ARMENDARIZ-BARRIGA</b> Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBLANC</b> Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BAÏSSE</b> Arthur	REANIMATION POLYVALENTE

<b>BEEHARRY</b> Adil	CARDIOLOGIE
<b>BLOSSIER</b> Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>BRISSET</b> Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>CHASSANG-BRUZEAU</b> Anne-Hélène	RADIOLOGIE
<b>CHAUVET</b> Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
<b>CISSE</b> Fatou	PSYCHIATRIE
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DE POUILLY-LACHATRE</b> Anaïs	RHUMATOLOGIE
<b>DESCHAMPS</b> Nathalie	NEUROLOGIE
<b>DESVAUX</b> Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>DUVAL</b> Marion	NEPHROLOGIE
<b>EL OUAFI</b> Zhour	NEPHROLOGIE
<b>FAURE</b> Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>FAYEMENDY</b> Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>FROGET</b> Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE
<b>GHANEM</b> Khaled	ORL
<b>GILBERT</b> Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
<b>GUTTIEREZ</b> Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
<b>HANGARD</b> Pauline	PEDIATRIE
<b>HARDY</b> Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>HESSAS-EBELY</b> Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>LALOZE</b> Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
<b>LEGROS</b> Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys	RADIOTHERAPIE

<b>MEUNIER</b> Amélie	ORL
<b>MICLE</b> Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
<b>MOWENDABEKA</b> Audrey	PEDIATRIE
<b>PARREAU</b> Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
<b>PELETTE</b> Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
<b>PEYRAMAURE</b> Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>PLAS</b> Camille	MEDECINE INTERNE B
<b>QUILBE</b> Sébastien	OPHTALMOLOGIE
<b>SIMONNEAU</b> Yannick	PNEUMOLOGIE
<b>SURGE</b> Jules	NEUROLOGIE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>VAIDIE</b> Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
<b>VERLEY</b> Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
<b>VIDAL</b> Thomas	OPHTALMOLOGIE

### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**BERTRAND** Adeline

**SEVE** Léa

### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

Néant

*Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver*  
**Pierre Dac**

## Remerciements

---

A Madame le professeur Teissier,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury, ainsi que de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat avec autant de bienveillance et d'humanité.

A Monsieur le professeur Aubard,

Merci d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

A Madame le professeur Yardin,

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. J'ai également beaucoup apprécié de vous avoir eu comme professeur en première année de médecine, vos cours faisaient partie de ceux que j'appréciais le plus.

A Madame le docteur Galinat,

Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury. Ta gentillesse, ta disponibilité et ton calme à toute épreuve, font que ce fut un plaisir de travailler avec toi lors de mes stages en Endocrinologie.

A Madame le docteur Nandillon,

Merci de m'avoir inspiré ce sujet, grâce à toi et au temps que tu m'as consacré lors de mon stage dans ton cabinet, j'ai compris ce que je voulais faire plus tard, tu m'as donné plus confiance en moi ce qui m'a permis d'aborder l'exercice libéral avec plus de sérénité.

A Madame le docteur Nassouri,

Je te remercie pour ton aide à mon projet et pour ton encadrement lors de mon stage.

A Madame le docteur Jasmin,

Merci pour l'intérêt que tu as porté à ma thèse, et d'avoir fait le lien avec la clinique des Emaillours.

Aux syndicats qui ont bien voulu diffuser mon questionnaire,

Je vous remercie d'avoir apporté votre contribution à mon étude.

Aux professionnels de santé ayant répondu au questionnaire,

Merci de m'avoir accordé un peu de votre temps et d'avoir permis que ce travail soit possible.

Je remercie les sages femmes cadres : Sandra Rebière (clinique des Emailleurs) et Anne Le Pichoux (Hôpital Mère Enfant) pour leur aide et leurs réponses toujours rapides à mes questions.

A ma moitié qui a cru en moi et m'a aidé à trouver un peu de temps pour travailler.

A ma famille qui m'a toujours soutenue. En particulier merci à ma maman pour la correction des fautes.

A mes amis pour leur joie de vivre et leurs conseils.

Aux consœurs membres de mon petit groupe facebook préféré, merci beaucoup pour votre aide pour cette thèse ainsi que dans tous les domaines !

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :  
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »  
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

Introduction .....	21
I. Perturbateurs endocriniens : généralités .....	22
I.1. Définition.....	22
I.2. Mécanisme d'action. ....	23
I.2.1. Relation dose effet.....	24
I.2.2. Effet cocktail. ....	25
I.2.3. Fenêtre de vulnérabilité. ....	26
I.2.4. Effets épigénétiques. ....	28
I.3. Historique.....	29
II. Les perturbateurs endocriniens, quels sont-ils ? .....	33
II.1. Les Bisphénols.....	33
II.1.1. Le bisphénol A (BPA) .....	33
II.1.2. Les autres Bisphénols. ....	35
II.2. Les phtalates. ....	36
II.3. Les parabènes .....	38
II.4. Les pesticides. ....	39
II.4.1. Les organochlorés .....	39
II.4.1.1. Le DDT (dichloro-diphényl-trichloréthane).....	40
II.4.1.2. Le chlordécone. ....	40
II.4.2. Les organophosphorés. ....	41
II.4.2.1. Le chlorpyrifos.....	41
II.4.2.2. Le glyphosate.....	42
II.4.3. Les autres pesticides .....	42
II.5. Les polychlorobiphényles (PCB). ....	43
II.6. Les polybromés.....	44
II.7. Les médicaments.....	44
II.7.1. Le diethylstilbestrol. ....	44
II.7.2. Les autres médicaments.....	46
II.8. Les composés phénoliques.....	46
II.9. Les perfluorés. ....	47
II.10. Les métaux lourds.....	48
II.11. Les phytoestrogènes.....	48
II.12. Les produits de combustion. ....	49
III. Les conséquences sanitaires. ....	51
III.1. Les malformations urogénitales. ....	51
III.2. Troubles de la fertilité.....	52
III.2.1. Les altérations des paramètres spermatiques. ....	52
III.2.2. Syndrome des ovaires polykystiques.....	53
III.2.3. Endométriose. ....	53
III.3. Syndrome métabolique. ....	54
III.4. Puberté précoce.....	54
III.5. Cancers. ....	55
III.5.1. Cancer du sein. ....	55
III.5.2. Cancer de la prostate. ....	56

III.5.3. Cancer de l’ovaire.....	56
III.5.4. Cancer du testicule.....	57
III.6. Neurodéveloppement.....	57
III.7. Perturbations immunitaires.....	58
III.8. Dysthyroïdie.....	58
III.9. Conséquences obstétricales.....	60
IV. Actualités.....	61
IV.1. Sur le plan locorégional.....	61
IV.2. Sur le plan national.....	61
V. Les ressources disponibles.....	63
V.1. Au niveau local.....	63
V.2. Au niveau national.....	64
VI. Etude.....	66
VI.1. Caractéristiques.....	66
VI.1.1. Objectif principal de l’étude.....	66
VI.1.2. Objectifs secondaires.....	66
VI.1.3. Méthode – Population.....	66
VI.1.4. Déroulé de l’enquête.....	67
VI.2. Résultats :.....	68
VI.2.1. Données descriptives initiales (enquête conduite à LIMOGES, 2 centres).....	68
VI.2.2. Données descriptives nationales.....	69
VI.2.3. Données analytiques.....	72
VI.2.3.1. Caractéristiques socio-démographiques des participants.....	72
VI.3. Discussion.....	98
VI.3.1. Critiques de l’étude.....	99
VI.3.2. Points positifs.....	100
VI.3.3. Analyse des réponses au questionnaire.....	100
VI.4. Perspectives.....	104
Conclusion.....	106
Références bibliographiques.....	107
Annexes.....	118
Serment d’Hippocrate.....	127

## Table des illustrations

---

Figure 1 : périodes critiques pour l'exposition aux perturbateurs endocriniens (19).....	28
Figure 2 : Perturbateurs endocriniens et conséquences (102).....	51
Figure 3: Syndrome de dysgénésie testiculaire (111) .....	53
Figure 4: Avancée de l'âge de la ménarche sur plus d'un siècle (111). .....	55
Figure 5 : Affiche à l'hôpital Mère Enfant de Limoges .....	64
Figure 6 : Répartition des professions des participants au questionnaire.....	72
Figure 7 : Répartition selon le nombre d'années d'exercice des participants .....	73
Figure 8 : Distribution des participants selon le lieu géographique d'exercice des participants .....	74
Figure 9 : Mode d'exercice des participants.....	75
Figure 10 : Distribution selon le sexe des participants .....	75
Figure 11 : Prise en compte de la problématique des perturbateurs endocriniens .....	76
Figure 12 : Répartition des motifs évoqués pour ne pas s'intéresser à la problématique des PE chez la femme au cours de la grossesse .....	78
Figure 13 : Etat des connaissances sur la problématique des PE .....	79
Figure 14 : Sources d'informations sur les perturbateurs endocriniens.....	80
Figure 15 : Analyse du niveau de formation médicale dispensée sur la thématique des PE .	81
Figure 16 : Réponse à la question « Abordez-vous le sujet avec vos patientes ? » .....	82
Figure 17 : Moment auquel le sujet des perturbateurs endocriniens est abordé avec les patientes.....	83
Figure 18 : Supports d'informations sur les perturbateurs endocriniens.....	84
Figure 19 : Explication du mode de fonctionnement des perturbateurs endocriniens.....	85
Figure 20 : Conseil d'une alimentation basée sur l'agriculture biologique. ....	86
Figure 21 : Conseil d'éviction des conservateurs alimentaires.....	87
Figure 22 : Conseil d'éviction de la consommation de soja.....	87
Figure 23 : Conseil d'éviction des poissons en bout de chaîne alimentaire dans la composition des repas.....	88
Figure 24 : Conseil d'éviction des conserves et contenants alimentaires en plastiques .....	88
Figure 25 : Conseil d'éviction des ustensiles en téflon.....	89
Figure 26 : Conseil d'utilisation de cosmétiques bio ou avec le moins de composants possibles. ....	90
Figure 27 : Conseil d'éviction du paracétamol .....	91
Figure 28 : Conseil d'aération du logement .....	92

Figure 29 : Conseil d'utilisation de produits d'entretien écologiques .....	93
Figure 30 : Conseil d'éviction des travaux d'intérieur .....	94
Figure 31 : Recherche d'une exposition professionnelle .....	95
Figure 32 : Allaitement maternel déconseillé. ....	96
Figure 33 : Pathologies liées aux perturbateurs endocriniens abordées en consultation .....	97
Figure 34 : Limitation personnelle de l'exposition aux perturbateurs endocriniens.....	98

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Exemples de familles de molécules à effet perturbateur endocrinien et leurs sources potentielles (34) .....	33
Tableau 2 : Associations observées en lien avec les expositions environnementales au chlordécone et modes d'action suspectés (58). .....	40
Tableau 3 : Revue de la littérature sur la relation entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et le syndrome métabolique (112). .....	54
Tableau 4: Associations entre troubles du neurodéveloppement et perturbateurs endocriniens.....	58
Tableau 5 : Participation à l'HME de Limoges. ....	69
Tableau 6 : Participation clinique des Emailliers.....	69
Tableau 7 : Diffusion du questionnaire .....	70

## Introduction

---

A l'heure actuelle, les produits chimiques fabriqués par l'homme font partie intégrante de chaque aspect de la vie quotidienne. Il est démontré que certains de ces polluants chimiques peuvent affecter le système endocrinien et les processus de développement des organismes vivants et des êtres humains.

Ce sujet a pris de l'ampleur récemment dans le débat public, notamment lors de la dernière campagne présidentielle. Mais si le nombre d'articles de presse a explosé (3.200 en 2016 contre 58 dix ans plus tôt), la population est insuffisamment informée, selon le rapport conjoint de l'Inspection générale des affaires sociales (Igas), du Conseil général de l'environnement et du développement durable, et du Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux, qui dénoncent des articles parfois contradictoires et "inutilement anxiogènes" (1).

Selon le baromètre 2018 de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN) la moitié des français se déclare inquiets des risques associés à ces substances (2).

Bien qu'il s'agisse d'un sujet d'actualité, il n'existe pas encore de recommandation de prévention de l'exposition aux perturbateurs endocriniens et les professionnels de santé comme les patientes sont livrés à eux mêmes pour s'informer et se prémunir contre eux. L'objectif de cette thèse est de faire un état des lieux des informations reçues et données par les professionnels de santé suivant des patientes présentant un désir de grossesse, enceintes ou allaitantes.

# I. Perturbateurs endocriniens : généralités

---

## I.1. Définition

La notion de perturbateurs endocriniens (PE) apparaît dès le XX<sup>ème</sup> siècle. C'est à cette époque que les produits chimiques et molécules de synthèse sont en pleine expansion et que seront progressivement mis en évidence au fil des décennies des effets néfastes au niveau environnemental et sanitaire de certaines de ces molécules.

Dans les années 90 Theo Colborn, avec la collaboration de nombreux scientifiques, évoque des « imposteurs hormonaux » : certaines molécules de l'environnement auraient une influence sur le système hormonal des êtres vivants.

En 1991, à Wingspread, un groupe de spécialistes (Theo Colborn, Pete Myers) se réunissent afin de faire le point sur ce sujet. C'est là qu'est utilisée pour la première fois l'expression « perturbateur endocrinien ». Il est ainsi reconnu qu' « un grand nombre de produits chimiques de synthèse libérés dans la nature, ainsi que quelques composés naturels, sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris l'homme » (3).

En 1996 au Royaume-Uni, un colloque est organisé par la commission européenne, l'organisation pour la coopération et le développement économique, l'OMS et l'industrie chimique européenne. La définition de Weybridge y est adoptée : « un PE est une substance étrangère à l'organisme qui produit des effets délétères sur l'organisme ou sa descendance, à la suite d'une modification de la fonction hormonale »(4).

La définition la plus reconnue est celle de l'OMS (2002) : « Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, 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 » (5).

En 2009, l'*Endocrine Society* définit le PE (Perturbateur Endocrinien) « comme un composé soit naturel soit synthétique qui, par des expositions environnementales ou développementales inappropriées, altère les systèmes hormonaux et homéostatiques qui permettent à l'organisme de communiquer et de répondre à son environnement » (6).

Le 15 juin 2016, la Commission européenne donne, après trois ans d'attente, sa définition des PE d'un point de vue réglementaire : « Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques qui altèrent le fonctionnement du système hormonal chez l'homme et

l'animal. Ils ont trois caractéristiques cumulatives : une fonction hormonale, un effet indésirable, et un lien de causalité entre les deux. >> (7)

La définition des perturbateurs endocriniens se situe donc au cœur d'un enjeu politique et économique très important. Plus la définition des perturbateurs endocriniens sera vague et contestable, et plus le temps nécessaire pour les nommer, pour organiser les échanges entre les industriels et les agences sanitaires, comme pour mettre en œuvre les réglementations, sera long (8).

## **I.2. Mécanisme d'action.**

Les perturbateurs endocriniens altèrent le fonctionnement du système endocrinien de plusieurs façons : en interagissant avec la synthèse, la dégradation, le transport et le mode d'action des hormones. Selon le produit considéré, ils vont : soit modifier la production de nos hormones naturelles (œstrogènes, testostérone, hormones thyroïdiennes...) en interférant avec leurs mécanismes de synthèse, de transport, ou d'excrétion ; soit mimer l'action de ces hormones en se substituant à elles dans les mécanismes biologiques qu'elles contrôlent ; ou encore empêcher l'action de ces hormones en se fixant sur les récepteurs avec lesquels elles interagissent habituellement

En découle un certain nombre de conséquences potentielles pour l'organisme, propres à chaque perturbateur endocrinien et désormais bien connues dans la sphère uro-génitale: altération des fonctions de reproduction, malformation des organes reproducteurs, tout comme leurs effets sur le développement de tumeurs au niveau des tissus producteurs ou tissus cibles d'hormones (thyroïde, sein, testicules, prostate, utérus...), perturbation du fonctionnement de la thyroïde, du développement du système nerveux et du développement cognitif (9)...

Il existe environ un millier de molécules considérées comme des perturbateurs endocriniens avérés. Ces substances appartiennent à diverses classes de molécules, mais ont en commun d'être la plupart du temps des substances lipophiles susceptibles de traverser les membranes lipidiques des cellules, de se déplacer à peu près librement dans les organismes vivants et de s'accumuler dans certains compartiments. On pense que ces molécules exercent leurs effets essentiellement par le biais de récepteurs intracellulaires. Ce sont des protéines de structure complexe qui sont présentes dans le cytoplasme des cellules, voire dans le noyau lui-même, qui sont capables de relayer des signaux hormonaux et de conduire à la modulation de l'expression de gènes cibles. Parmi ces protéines, se trouvent notamment les récepteurs aux hormones stéroïdiennes, tels que les stéroïdes sexuels et les glucocorticoïdes, les récepteurs aux hormones thyroïdiennes, à l'acide rétinoïque, ainsi que de nombreux autres. Or, un nombre conséquent de molécules dérivées des activités humaines sont non seulement capables de rentrer dans les cellules, mais également d'aller se fixer au niveau du domaine de liaison aux hormones des récepteurs intracellulaires et de les activer (plus ou moins en fonction de leur structure chimique).

Les conséquences de ces interactions non physiologiques vont dépendre de la nature des substances exogènes, du récepteur sur lequel elles sont capables de se lier et des mécanismes moléculaires et cellulaires résultants de ces interactions. Ces récepteurs ne sont pas distribués de manière équivalente dans les organismes et par conséquent les perturbateurs endocriniens peuvent affecter davantage tel ou tel organe, en fonction de la distribution de ces récepteurs. Par ailleurs, la capacité d'un certain nombre de perturbateurs endocriniens à interagir avec des récepteurs membranaires est de plus en plus documentée. Ces récepteurs membranaires sont liés à une série de seconds messagers pouvant in fine conduire à des réponses rapides, mais également à des réponses plus lentes impliquant une modulation de l'expression des gènes. Enfin, il est bien établi que plusieurs classes de perturbateurs endocriniens peuvent interférer avec des protéines porteuses. C'est en particulier le cas des hormones thyroïdiennes. De tout cela, il résulte une diversité de mécanismes d'action et de conséquences non prises en compte par les textes réglementaires existants (10).

### **I.2.1. Relation dose effet.**

La liaison spécifique avec forte affinité du couple hormone/récepteur permet une action du ligand à très faible concentration (pico- ou nanomolaire). Il est évidemment difficile de donner une définition scientifique de ce qu'est une faible dose. Dans les organismes, et en particulier chez les embryons, les hormones circulent typiquement à des concentrations extrêmement basses de l'ordre du picomolaire ou du nanomolaire : entre 10 et 900 pg/mL pour l'estradiol, de 300 à 10 000 pg/mL pour la testostérone, et 8 à 30 pg/mL pour la thyroxine (T4). En ce qui concerne les perturbateurs endocriniens, tels que par exemple les xéno-estrogènes (molécules imitant les effets des estrogènes), l'ordre de grandeur sera plutôt de l'ordre du nanomolaire ou du micromolaire. Cela dépend de la substance étudiée et, dans tous les cas, il sera très difficile de fixer un seuil à partir duquel la substance en question sera considérée comme inactive. La question des seuils a d'ailleurs pris une place centrale dans les discussions au niveau de la commission européenne.

Une exposition au bisphénol A doté d'une activité estrogénique, n'aura pas les mêmes conséquences chez une femme adulte en milieu de cycle menstruel ou chez un petit garçon censé avoir des niveaux d'estradiol circulants très bas. Ce qu'il convient de considérer, c'est que nombre de perturbateurs endocriniens peuvent avoir une activité endocrine à des doses d'ordre du nano- gramme ou du microgramme par kilo, c'est-à-dire largement inférieures aux doses traditionnellement testées en toxicologie classique et souvent inférieure à la Dose Journalière Admissible (DJA) (10).

Par exemple, une étude (11) a montré que le bisphénol A donné à une rate gestante à la dose de 5 mg/ kilo/jour provoquait une puberté précoce chez les femelles nées de cette ratte, alors que la même substance à la dose de 15 ng/ kilo/jour induisait au contraire un retard pubertaire. On voit donc qu'une dose très inférieure à la DJA, fixée à 4 mg/kg/jour par l'agence européenne de sécurité alimentaire et à 50 mg/kg/ jour par l'agence de protection de l'environnement américaine, exerce des effets négatifs par l'intermédiaire d'une

perturbation des circuits neuroendocriniens de contrôle de la reproduction. Ceci montre également qu'une très faible dose peut avoir des effets opposés à ceux résultants d'une dose plus forte, ce qui conduit à la problématique des courbes dose-réponse non linéaires.

Depuis Paracelse, au cours du 16<sup>ème</sup> siècle, en toxicologie classique, « c'est la dose qui fait le poison »(12). Mais dans la pratique, les courbes dose-réponse ne sont que très rarement des droites, plus généralement des sigmoïdes ou encore des courbes en cloche ou en U, voire des courbes bimodales. La raison en est que la réponse hormonale dépend d'une multitude de facteurs. En effet, il convient de prendre en compte, d'une part, la concentration en hormones, mais également la nombre de récepteurs disponibles et leur affinité, ainsi que d'autres paramètres tels que la demi-vie de l'hormone considérée, son taux de synthèse, la désensibilisation des récepteurs ou encore leur taux de remplacement. De plus, il existe une multitude de mécanismes de rétrocontrôles qui peuvent in fine expliquer des courbes non monotoniques. L'ensemble de ces facteurs font que l'affirmation selon laquelle « la dose fait le poison » ne s'applique que dans un nombre de cas limité. Pour une même hormone, et probablement pour une même substance chimique, il peut exister différents types de récepteurs lesquels vont médier des réponses à court terme ou à long terme et activer des voies de seconds messagers différentes pouvant entraîner des effets contraires selon la dose. En ce qui concerne les estrogènes, il est bien établi que, outre les effets génomiques classiques par le biais des récepteurs estrogènes alpha et bêta, qu'un certain nombre de ligands peuvent également se lier à des récepteurs membranaires couplés à des protéines G. Ainsi, il a été montré que de faibles doses de bisphenol A pouvaient activer, par une action non génomique, la prolifération anarchique de cellules germinales (séminomes) pouvant conduire à des cancers (10).

### **I.2.2. Effet cocktail.**

Dès 1939, on s'interrogeait sur la toxicité de la combinaison de poisons et le problème des mélanges. L'« effet cocktail », est sans doute la problématique majeure interférant avec notre capacité à évaluer l'effet des perturbateurs endocriniens. De très nombreuses études de biosurveillance ont en effet montré que les populations humaines, tout comme les populations animales d'ailleurs, sont exposées à des dizaines, voire des centaines de produits. En France, l'Institut national de veille sanitaire (<http://www.invs.sante.fr/>) publie régulièrement des données sur l'état de contamination de la population, ainsi la majorité d'entre nous est contaminée par des résidus de pesticides, des métaux lourds, des PCB, des dioxines des furanes, des biphényls, des retardateurs de flamme, des hydrocarbures polycycliques aromatiques, des phtalates et de nombreux autres produits tels que des additifs alimentaires ou des ingrédients cosmétiques. Il s'agit là d'une contamination par des faibles doses et toute la difficulté est de cerner les conséquences de cette exposition chronique à ces mélanges de produits chimiques.

La très grande majorité des études scientifiques, y compris des études épidémiologiques, portent sur l'examen de ces substances une à une ce qui peut conduire à ignorer les conséquences d'effets additifs ou synergiques. De tels effets sont relativement bien

documentés et il est établi que la combinaison de plusieurs substances n'ayant en elles-mêmes aucun effet détectable peut résulter en un effet additif. Par ailleurs, d'autres travaux ont signalé des effets synergiques. Par exemple, un mélange de phtalates, de fongicides, et de finastéride (un inhibiteur de la 5 alpha-réductase) provoque des effets synergiques sur le développement des organes génitaux de rats nouveau-nés (13). De plus, des travaux récents témoignent de la capacité de certains perturbateurs endocriniens à former des « complexes supramoléculaires » pouvant générer des effets synergiques complètement imprévisibles. Ainsi, il a été montré par une équipe montpelliéraine qu'une co-exposition à un pesticide organochloré persistant (transnonachlore) et à un estrogène pharmaceutique (l'éthinylestradiol), présentant chacun une faible efficacité lorsqu'ils sont étudiés séparément, entraînent un effet synergique extrêmement significatif. Le mélange binaire induit une réponse biologique substantielle à des doses auxquelles chaque produit chimique est individuellement inactif. Par une cristallisation du récepteur avec les deux molécules, cette équipe a pu montrer que les deux molécules se stabilisent l'une l'autre au sein de la poche de liaison au ligand du récepteur nucléaire PXR. La formation de « ligands supramoléculaires » capable de se fixer dans le domaine de liaison au ligand des récepteurs nucléaires pourrait ainsi contribuer à l'effet toxique synergique de mélanges chimiques (10).

### **I.2.3. Fenêtre de vulnérabilité.**

Un autre facteur capital à prendre en compte, pour analyser l'effet des PE, est celui de la fenêtre d'exposition et du délai parfois important entre une exposition à un stade précoce de développement et l'apparition de pathologies. Aujourd'hui, sur la base de données de la littérature, la plupart des scientifiques s'accordent à penser que les organismes en développement, embryons ou jeunes enfants, sont beaucoup plus susceptibles aux perturbations hormonales que les adultes. En perturbant le développement in utero, où les hormones jouent des rôles cruciaux sur la migration, la prolifération et la différenciation cellulaires, les xénobiotiques peuvent engendrer des effets soit immédiats, soit « retard » et donc visibles bien plus tard lors du développement. La période des 1000 premiers jours de vie, de la conception jusqu'à deux ans est une période cruciale qui va influencer la santé future de l'individu (14). C'est également le concept, déjà ancien, des embryologistes relatif à la plasticité phénotypique en fonction de l'environnement (15).

En effet, le développement, embryonnaire et postnatal, est une succession d'événements cellulaires et moléculaires programmés génétiquement et pouvant facilement être affectés par des facteurs environnementaux. Il est par exemple très bien documenté que les effets développementaux exercés par les stéroïdes sexuels ou les hormones thyroïdiennes, respectivement sur les organes génitaux et le système nerveux central, peuvent être perturbés profondément par un certain nombre de molécules d'origine étrangère à l'organisme. Il est très important d'avoir des niveaux appropriés d'hormones thyroïdiennes durant le développement embryonnaire pour le développement cérébral de l'embryon soit conforme (exemple des « crétins des alpes » ) sujets qui en raison d'une carence en iode, responsable d'une hypothyroïdie in utero, présentent des retards mentaux (16).

De même, de nombreux travaux témoignent du fait qu'une perturbation des niveaux de testostérone durant la période critique de différenciation sexuelle peut impacter la masculinisation des mâles et conduire à des problèmes de cryptorchidies, d'hypospadias, ou encore d'anomalies du spermogramme, anomalies ayant conduit au concept de « syndrome de dysgénésie testiculaire » (17).

Malheureusement, de nombreuses données de la littérature montrent que les futures mamans transfèrent bien involontairement une partie de leur charge corporelle en produits chimiques à leur bébé par voies sanguine et/ou transplacentaire. Cette charge corporelle (body burden) résulte du fait que la plupart des perturbateurs endocriniens sont des molécules lipophiles susceptibles de s'accumuler dans les graisses. Cela entraîne un phénomène de bioaccumulation le long de la chaîne alimentaire et les prédateurs, comme l'Homme, peuvent être ainsi fortement contaminés.

Le fœtus est particulièrement sensible à cause du passage transplacentaire de substances endocrine-like, du faible taux de protéines porteuses (comme la SHBG par exemple), de sa faible capacité de détoxification hépatique par immaturité enzymatique et de sa plasticité épigénétique. La petite enfance est également une période critique parce que le développement est loin d'être terminé à la naissance et les enfants sont souvent exposés à des doses supérieures de perturbateurs endocriniens par rapport aux adultes. Ceci est dû au fait que, par rapport à leur poids, ils consomment davantage de nourriture et d'eau, ont un rapport surface/volume plus important, un taux de ventilation plus élevé, des systèmes de détoxification immatures, vivent plus près du sol et ont tendance à porter la main à la bouche. Toutes ces données ont conduit les scientifiques à développer le concept de l'origine développementale des maladies humaines (DOHaD pour Developmental Origins of Health and Disease) selon lequel des expositions indésirables au cours du développement embryonnaire ou de la petite enfance favoriseraient l'apparition de pathologies plus tard dans la vie (18), notamment par le biais de modifications épigénétiques (10).

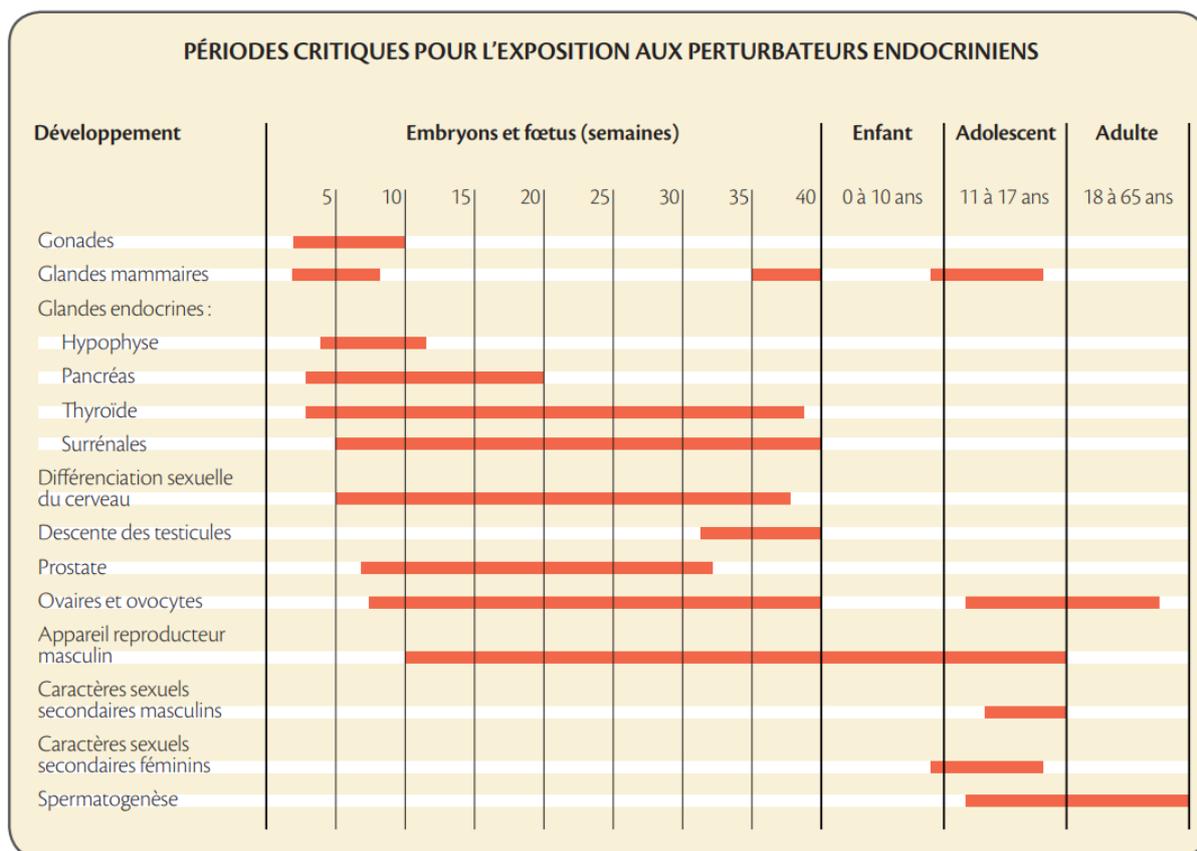


Figure 1 : périodes critiques pour l'exposition aux perturbateurs endocriniens (19).

#### I.2.4. Effets épigénétiques.

Parmi les effets les plus inquiétants que pourraient avoir les perturbateurs endocriniens figurent leur capacité à exercer des effets épigénétiques. En effet, un nombre croissant d'études rapportent que certains perturbateurs endocriniens ont la capacité de modifier, de manière prolongée et théoriquement réversible, les marques moléculaires déposées sur l'ADN, marques capables de modifier le niveau d'expression des gènes. Par exemple, il semblerait que le déclin de la fertilité masculine dans les pays industrialisés soit lié aux altérations épigénétiques causées par les PE sur les gamètes mâles (20). Le gamète mâle mature porte de multiples marques épigénétiques qui constituent ce que l'on appelle maintenant l'épigénome. Cela comprend les marques spécifiques liées à la méthylation de l'ADN, au remodelage de la chromatine avec les protamines, les modifications des histones et une importante population d'ARNm et sncRNAs. Le noyau du spermatozoïde mature joue un rôle dans la mise en place de l'information épigénétique efficace qui sera transmise à l'embryon.

Ces altérations épigénétiques surviennent au cours du développement des cellules germinales mâles foetales, entraînant une perturbation de la spermatogenèse à l'âge adulte avec altération des paramètres spermatiques (numération, mobilité, morphologie, fécondance). Les marques épigénétiques les plus étudiées sont les profils de méthylation de l'ADN. La régulation de ces marques est un processus complexe qui commence pendant la

vie fœtale. Au cours de leur migration vers la crête génitale, les cellules germinales primordiales (PGC) subissent en effet une importante « reprogrammation épigénétique » qui permettra d'établir le profil de méthylation spécifique du sexe. Par conséquent, le profil de méthylation de l'ADN des cellules germinales mâles est significativement différent de celui des cellules somatiques et sera maintenu tout au long de la spermatogenèse et dans les spermatozoïdes matures. L'apposition de ces marques de méthylation de l'ADN dans les spermatozoïdes est cruciale pour la transmission correcte de l'information à la génération suivante et le développement de l'embryon. Les facteurs environnementaux peuvent induire des modifications des marques de méthylation d'ADN dans la lignée germinale. Il a été démontré dans des modèles murins que les perturbateurs endocriniens induisaient des modifications transmissibles sur plusieurs générations, altérant la qualité de la spermatogenèse à l'âge adulte (20) (21). Il est donc très probable que de nombreux autres contaminants de notre environnement quotidien modifient le profil de méthylation des histones dans le sperme avec un impact négatif sur la qualité de l'épigénome de spermatozoïdes, et donc la fertilité masculine (22) (10).

### **I.3. Historique.**

Au fil des années, des constats multiples, répétés, et disparates d'anomalies sanitaires chez différentes espèces animales attirent l'attention. Tout d'abord en 1952 sur la côte ouest des États Unis d'Amérique (USA), plus de 70% des aigles à tête blanche deviennent stériles. Le scientifique Broley attribue alors à ce phénomène une origine chimique (23). Un déclin des populations de grives, d'aigles chauves, d'orfaies et de mammifères consommateurs de poissons fut constaté à partir des années 50 et dénoncé par Rachel Carson dans son célèbre appel du « Silent Spring » de 1962 (24). A la fin des années 50, certaines loutres de Grande Bretagne connaissent une diminution drastique de leurs effectifs, notamment dans les rizières près des zones d'épandage de la dieldrine (pesticide) (25). Sur les abords du lac Michigan dans les années 60, on observe une baisse de la fertilité des visons. De plus, les visons nouveau-nés sont petits, mal formés. Cela entraînera une chute de l'industrie de sa fourrure. Les chercheurs de l'université du Michigan mettent en cause les polychlorobiphényles (PCB), qui auraient contaminé les visons par l'intermédiaire des poissons dont ils se nourrissaient (26).

Dans les années 70 sur la côte sud Californienne, certains goélands semblent avoir des comportements sexuels inhabituels. On remarque que des femelles nichent ensemble ; les mâles quant à eux, voient leur nombre baisser. L'équipe du docteur Guillette qui met alors en évidence la contamination par du dichlorodiphényltrichloroétane (DDT). Le DDT est un pesticide utilisé massivement dans l'après-guerre, dans le cadre d'une nécessité de reprise optimale de l'agriculture. Enfin en 1980 en Floride, les alligators sont touchés à leur tour. L'éclosion de leurs œufs est en baisse significative, tandis que l'on voit des nouveau-nés mourir précocement, et des micro-pénis chez 60% de la population des alligators adultes. Le coupable retrouvé est le dicofol. Le dicofol (un insecticide) se serait répandu dans les eaux du lac autour duquel vivaient les alligators et voisin d'une usine (27).

En 1991, Theo Colborn avait rapporté des effets néfastes sur la faune, consécutifs à la pollution aux polychloro-biphényles (PCB) des Grands Lacs. Ces produits, utilisés comme retardateurs de prise de feu sont extrêmement persistants. La pollution aiguë a entraîné une augmentation de la mortalité de la faune aquatique contaminée, mais la rémanence environnementale de quantités plus faibles de ces produits a mené à l'observation d'effets oestrogéno-mimétiques. On pensait, à cette époque, que le problème se résoudrait de lui-même avec la dilution progressive des niveaux de PCB. Mais la découverte, en 1991, d'un oestrogéno-mimétique pouvant migrer d'un polymère plastique (p-nonylphénol) par Ana Soto et Carlos Sonnenschein a poussé Théo Colborn à organiser la conférence de Wingspread afin de dresser un bilan général de l'état des connaissances. Théo Colborn a ainsi fait venir 21 scientifiques de divers horizons, toxicologues, endocrinologues, qui avaient mis en évidence divers effets de perturbations hormonales, résultant de l'exposition à des substances chimiques.

Des modèles animaux ont ainsi permis de mettre en évidence les effets oestrogéniques du méthoxychlorure (insecticide) (28) ; l'impact sur le comportement à l'âge adulte, de l'exposition in utero à des hormones stéroïdes chez les souris (29), les effets à retardement de l'exposition au diéthylstilbestrol sur le développement des organes génitaux (Newbold et al., 1985).

Les arguments en faveur du fait que ces perturbations pouvaient également toucher l'Homme sont venus des travaux du groupe d'Ana Soto et Carlos Sonnenschein, qui, après des recherches complémentaires, ont montré que le p-nonylphénol (agent de surface utilisé dans une nouvelle formulation de tubes en plastique employés au laboratoire) faisait proliférer des cellules humaines cancéreuses (MCF7) de manière similaire à l'hormone naturelle, le 17 $\beta$ -oestradiol (30) (31).

Cependant même si les articles scientifiques se succèdent, en 2002 un rapport est publié par le Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), intitulé *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals*, et conclut qu'il n'y a que des preuves insuffisantes concernant les effets des perturbateurs endocriniens chez l'homme (32).

La situation des perturbateurs endocriniens en général, a changé avec l'adoption du règlement européen REACH (acronyme de «Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals», soit «enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques») en 2006. Ce nouveau dispositif de contrôle met le « renversement de la charge de la preuve » au cœur de son fonctionnement. Cela signifie en d'autres termes que les entreprises ont désormais la responsabilité de prouver la bonne maîtrise des risques des molécules qu'elles produisent ou commercialisent. Il met notamment en place une procédure dite d'« autorisation » qui permet aux autorités de soumettre les molécules plus toxiques à autorisation, sur la base de leurs propriétés intrinsèques, et d'obliger les entreprises qui voudraient continuer à les employer à leur soumettre des demandes d'autorisation qui justifient la maîtrise de leurs risques, leur utilité économique et présentent également un projet de développement d'alternatives.

L'autorisation fonctionne en deux étapes. La première consiste pour les autorités nationales à identifier les substances jugées comme les plus préoccupantes, essentiellement sur la base de leur classification et des volumes de production. Après examen par des comités d'experts de l'agence européenne des produits chimiques, ces molécules toxiques sont soumises à autorisation. Elles ne peuvent alors plus être mises sur le marché, sauf autorisation accordée au cas par cas. La seconde étape consiste alors, pour les entreprises qui veulent continuer à utiliser ces molécules, à soumettre une demande d'autorisation à l'Agence européenne pour continuer à l'employer, de manière temporaire, pour un « usage » bien précis.

La perturbation endocrinienne fait l'objet de plusieurs réglementations visant à identifier et maîtriser les risques des pesticides, des biocides, des polluants aquatiques et, avec le règlement européen REACH, de l'ensemble des substances existantes sur le marché ou nouvelles. REACH classe les perturbateurs endocriniens parmi les substances labélisées comme dangereuses, au même titre que les substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques par exemple. Une fois qu'une substance est identifiée comme étant un perturbateur endocrinien, elle pourrait faire l'objet d'une restriction ou d'une demande d'autorisation pour son usage. Pourtant, sans une définition précise, le règlement restera sans réelle pertinence pour évaluer les risques de ces substances. Fin 2014, une lettre ouverte est envoyée par 55 associations (Bureau européen de l'environnement, 2014) au vice-président de la Commission européenne, Jyrki Katainen, pour souligner les limites de cette approche (33).

Peu de temps après l'entrée en vigueur de REACH, les autorités suédoises décident d'engager le DEHP dans la procédure d'autorisation. Pour y parvenir, elles peuvent se contenter de réunir des informations générales sur ses propriétés et ses volumes en circulation. Elles déposent leur demande en juin 2008. Compte tenu de son caractère toxique pour la reproduction (lié à ses propriétés de perturbateur endocrinien) et de ses volumes en circulation, le DEHP est rapidement identifié comme substance extrêmement préoccupante. Dès 2009, les comités de l'Agence européenne décident qu'il sera l'une des premières molécules soumises à autorisation. Depuis février 2015, il ne peut plus être mis sur le marché sans autorisation, marquant théoriquement la fin progressive de son emploi au sein de l'Union européenne.

Ce nouveau dispositif de contrôle met le « renversement de la charge de la preuve » au cœur de son fonctionnement. Cela signifie en d'autres termes que les entreprises ont désormais la responsabilité de prouver la bonne maîtrise des risques des molécules qu'elles produisent ou commercialisent. Il met notamment en place une procédure dite d'« autorisation » qui permet aux autorités de soumettre les molécules plus toxiques à autorisation, sur la base de leurs propriétés intrinsèques. La situation des perturbateurs endocriniens en général, et du DEHP en particulier, a cependant changé avec l'adoption du règlement européen REACH

La France est un pays précurseur en matière de lutte contre l'exposition aux perturbateurs endocriniens avec, au sein de l'Union européenne, la Finlande et la Suède. Elle s'est dotée dès 2014 d'une Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE).

Trois ans plus tard, un rapport des inspections générales des ministères chargés de la Transition écologique, de la santé et de l'Agriculture, conclut à la pertinence de cette stratégie spécifique et donne des recommandations pour sa révision et son renforcement.

Le gouvernement français a annoncé en février 2018 l'élaboration d'une deuxième Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE2). Elle associe l'ensemble des parties prenantes : associations de protection de l'environnement et de consommateurs, syndicats, acteurs économiques, experts et établissements publics, chercheurs, professionnels de santé, élus, collectivités, administrations (32)...

## II. Les perturbateurs endocriniens, quels sont-ils ?

Il est à présent établi qu'un certain nombre de produits, entre 1000 et 1500, mis sur le marché répondent à la définition de perturbateurs endocriniens, et de nombreux autres sont suspects (10).

Tableau 1 : Exemples de familles de molécules à effet perturbateur endocrinien et leurs sources potentielles (34)

Exemples de familles de molécules à effet perturbateur endocrinien et leurs sources potentielles

Famille chimique	Sources potentielles	Exemples
Phtalates	Plastiques, cosmétiques	Dibutyl phtalate
Alkylphénols	Détergents, plastiques, pesticides	Nonylphenol
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	Sources de combustion: fumée de cigarette, émission des moteurs diesels, incendies	Benzo(a)pyrène
Polychlorobiphényles	Transformateurs électriques	PCB, Arochlor
Anciens pesticides	Résiduels de stockage, pollution rémanente	DDT, Dieldrine, Chlordane
Autres pesticides	Agriculture, nettoyages urbains, jardins particuliers	Atrazine, Ethylène thiourée, Heptachlor, Lindane, Malathion
Retardateurs de flamme	Mousses pour les mobiliers, tapis, équipements électroniques	Polybromodiphényles (PBDE)
Dérivés phénoliques	Désinfectants, plastiques, cosmétiques	Bisphénols A, Parabens, Halogéno-phénols

### II.1. Les Bisphénols.

Ils sont produits à plus de 4 à 5 millions de tonnes par an. La classe des bisphénols contient plus de 15 molécules. La plus connue et celle sur laquelle portent une grande partie des études est le Bisphénol A (BPA). Certains scientifiques commencent à se pencher sur les bisphénols F et S, que l'industrie utilise pour remplacer le bisphénol A, substance désormais interdite (depuis janvier 2015) qui entrait dans la composition de tous les contenants alimentaires. (4)

#### II.1.1. Le bisphénol A (BPA)

Le bisphenol A (BPA) est une substance chimique utilisée dès le début des années 1900 pour la fabrication industrielle de plastiques. Les 2/3 de la production mondiale de BPA sont destinés à la fabrication de polycarbonate de la famille des thermoplastiques, qui résistent à la chaleur et aux chocs (CD, DVD, prises électriques, interrupteurs, panneaux solaires, pare-chocs de voitures, pare-brise de moto... De plus, ces produits entrent dans la composition de nombreux matériaux contenant des aliments, notamment des produits de consommation en polycarbonate (biberons, vaisselle, récipients destinés au four micro-ondes et boîtes pour la conservation des aliments) ou les emballages avec un film protecteur ou un revêtement époxy-phénolique (canettes, boîtes de conserve et couvercles métalliques).

Plusieurs études au niveau français comme international ont mis en évidence certaines propriétés dangereuses du bisphénol A, comme étant un perturbateur endocrinien, toxique pour la reproduction.

En 2011, l'Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation (Anses) a notamment publié deux rapports : l'un relatif aux effets sanitaires du bisphénol A, l'autre à ses usages. Ce travail avait mis en évidence des effets sanitaires, avérés chez l'animal et suspectés chez l'homme, y compris à de faibles niveaux d'exposition. Ces effets pourraient par ailleurs dépendre fortement des périodes d'exposition au regard des différentes phases de développement de l'individu, conduisant à identifier des populations particulièrement sensibles. Un de ces rapports avait jugé nécessaire de remplacer le bisphénol A "sans tarder".

La France avait déjà, en juillet 2010, suspendu la commercialisation des biberons au bisphénol. Cette mesure a ensuite été étendue à toute l'Union européenne en janvier 2011 par une directive européenne.

Sur demande du gouvernement, l'Anses a de plus déposé en septembre 2012 un dossier au niveau européen (auprès de l'Agence européenne des produits chimiques, ECHA) proposant de reconnaître officiellement le BPA comme toxique pour la reproduction humaine.

Finalement, le 16 juin 2017, l'agence européenne des produits chimiques (ECHA) a reconnu le Bisphénol A comme perturbateur endocrinien pour l'humain. Le BPA était déjà classé comme toxique pour la reproduction. Sa toxicité est maintenant reconnue comme « substance extrêmement préoccupante » (« very high concern »), soit le plus haut niveau de toxicité selon les critères de REACH, sur la base des effets sur le développement de la glande mammaire (35), les fonctions cognitives et le métabolisme, précise le Réseau Santé Environnement.

Dès la promulgation de ce nouveau texte en 2013, l'interdiction du bisphénol A dans les contenants destinés à des enfants de moins de trois ans est entrée en vigueur.

Le texte a également étendu l'interdiction du bisphénol A dans les biberons en vente libre, comme aux maternités et services de néonatalogie puis l'a interdit dans les collerettes de tétines et de sucettes comme dans les anneaux de dentition pour bébés contenant ce produit.

Depuis le 1er janvier 2015, l'interdiction du BPA a été généralisée aux conditionnements directement en contact avec les denrées alimentaires : canettes, boîtes de conserve et couvercles métalliques. Toutefois, dans les faits, en 2015, on pouvait tout à fait trouver du BPA dans certains contenants alimentaires qui n'avaient pas été vendus. En effet, les contenants alimentaires ayant été mis sur le marché français avant le 1er janvier 2015 pouvaient être écoulés jusqu'à épuisement des stocks. Ainsi, certaines conserves alimentaires qui se gardent plusieurs années et qui ont du mal à être écoulées chez les commerçants pouvaient donc contenir du BPA...

Cependant, la Commission Européenne vient de fixer en janvier 2018 une marge de tolérance pour l'incorporation de bisphénol A dans certains matériaux au contact des aliments alors que le BPA a été reconnu en tant que perturbateur endocrinien en juin 2017 (36).

### **II.1.2. Les autres Bisphénols.**

Le bisphénol S (BPS) et le bisphénol F (BPF) (composés organiques aromatiques de la famille des alkyphénols) sont des produits de remplacement du bisphénol A, actuellement à l'étude ou déjà utilisés. Bien qu'ils aient une structure chimique proche de celle du bisphénol A, il n'y a actuellement aucune réglementation les concernant.

Et pourtant, des chercheurs de l'Unité mixte de recherche 967 « Cellules souches, Radiations et instabilité génétique » (CEA/Inserm/université Paris Diderot) ont montré début 2015 - avec la même méthode in vitro qui avait permis à l'équipe d'analyser, en 2012, l'effet négatif du bisphénol A sur le testicule - que les BPS et BPF sont également des perturbateurs endocriniens. Ils ont observé que l'exposition in vitro des testicules fœtaux humains au bisphénol S ou au bisphénol F réduit la production de testostérone, par le testicule fœtal humain, de façon tout à fait identique à la réduction provoquée par le bisphénol A. Par ailleurs, les chercheurs ont comparé la réponse aux bisphénols S et F des testicules fœtaux humains avec celle des testicules fœtaux de souris. Ils ont observé que, comme pour le bisphénol A, l'espèce humaine est beaucoup plus sensible aux bisphénols S et F que ne l'est la souris (37) (38).

Il a été constaté que le BPS fonctionne par des voies différentes de celles du BPA tout en provoquant des effets obésogènes équivalents, tels que l'activation des préadipocytes, et que le BPS était corrélé avec des troubles métaboliques, tels que le diabète gestationnel, avec lesquels le BPA n'était pas corrélé. Le BPS s'est également avéré plus toxique pour le système reproducteur que le BPA et il a été démontré qu'il favorise hormonalement certains cancers du sein au même rythme que le BPA. Par conséquent, un argument solide peut être avancé pour réglementer le BPS exactement de la même manière que le BPA (39).

Mi-octobre 2019, des scientifiques de l'Anses indiquaient que le bisphénol B (BPB) présentait des propriétés endocriniennes similaires à celles du Bisphénol A, suite à des travaux publiés dans la revue *Environmental Health Perspectives*. Les données obtenues mettent en évidence la capacité du BPB à interférer avec la voie de signalisation des œstrogènes, à réduire la production de testostérone, à altérer la stéroïdogenèse, à modifier la spermatogénèse chez les rats et les poissons-zèbres, ainsi que la reproduction des poissons. Cette activité œstrogénique ainsi que l'inhibition de la production de testostérone sont cohérentes avec l'activité endocrinienne du BPA (40).

## II.2. Les phtalates.

Ce sont des plastifiants, qui représentaient encore 70% du marché en 2010. Ils étaient utilisés dans les jouets jusqu'en 2005 en Europe et dans les tubulures employées en médecine jusqu'en 2017. Ils sont toujours présents dans les poches de sang stockées et nécessaires aux transfusions. D'après le Conseil européen des plastifiants et des intermédiaires, l'association qui regroupe les six principaux producteurs de phtalates, ces substances sont encore fabriquées à environ un million de tonnes par an en Europe. Les phtalates affectent le métabolisme du foie et des lipides, et la majorité des études ont aussi révélé des effets anti-androgéniques et antithyroïdiens. Des études épidémiologiques ont par ailleurs montré un lien entre les taux de certains métabolites des phtalates chez la mère et la survenue de retards du neuro-développement chez les enfants(41) (31).

Ils sont libérés par la matière et migrent donc très facilement, ils envahissent ainsi l'air que nous respirons, les aliments que nous ingérons avec lesquels ils ont été en contact. Ils peuvent nous contaminer également par exposition cutanée. C'est pourquoi certains phtalates sont interdits dans la composition des plastiques, principalement ceux étant en contact avec des aliments gras. Pour les autres types d'aliments, uniquement des seuils hauts de migration alimentaire sont uniquement imposés.

Les métabolites des phtalates sont rapidement retrouvés dans les urines, ce qui permet d'avoir un reflet assez précis de la circulation sanguine de ces derniers. Il est important de préciser qu'ils n'ont pas de capacité d'accumulation dans l'environnement, ni dans les organismes, où ils ont une demi-vie relativement courte. Les phtalates comportent deux sous-groupes : les phtalates à chaînes courtes et à chaînes longues. La réglementation en vigueur a restreint l'utilisation des phtalates à chaînes courtes surtout, qui sont souvent remplacés par des phtalates à chaînes longues, moins documentés (4).

Malheureusement dans plusieurs études 99% des femmes enceintes présentaient au moins un métabolite des phtalates dans leurs urines (42).

Des réglementations au niveau européen ont permis de réduire les phtalates dans les jouets et articles de puériculture (commission du 7 décembre 1999), puis ont interdit la mise sur le marché de jouets et d'articles de puéricultures fabriqués en PVC souple contenant certains types de phtalates (DINP, DEHP, DBP...). A partir du 22 juillet 2019, les concentrations de certains phtalates dans les appareils électriques et électroniques (sauf appareils médicaux) devront être inférieures à 0,1%. A partir du 21 juillet 2021, il en sera de même pour les appareils médicaux. De plus, la réglementation européenne sur les dispositifs médicaux prescrit que pour les phtalates classés cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, un étiquetage spécifique devra être mis en place (4).

Un exemple avec le phtalate de di-2-éthylhexyle, plus souvent désigné sous l'acronyme DEHP (de l'anglais DiEthylHexyl Phthalate). C'est une molécule désormais connue pour ses

propriétés de perturbation endocrinienne. Utilisé comme plastifiant, il est omniprésent dans notre quotidien. Il est synthétisé pour la première fois dans les années 1920 et est produit à grande échelle peu de temps après, dès les années 1930. Compte tenu de ses coûts de fabrication très peu élevés et de ses applications multiples, il fait partie des phtalates les plus répandus.

La très grande majorité du DEHP est utilisée pour ses propriétés plastifiantes dans l'industrie des polymères, auxquels il confère leur flexibilité. Il est ainsi omniprésent dans les objets en PVC souple. Les exemples de biens manufacturés qui contiennent du DEHP sont nombreux. On en trouve dans les rideaux de douche, dans les jouets, dans les câbles électriques, dans les revêtements de plancher en vinyle, mais aussi dans les poches à sang, dans les équipements de dialyse ou encore dans les sex toys. Ces applications représentent 95 % de la consommation du DEHP. Dans moins de 5 % des cas, il est employé en dehors de l'industrie des polymères dans la production d'adhésifs, d'encre d'impression, de peinture et comme diélectrique dans les condensateurs.

Malgré les risques liés à son utilisation, le DEHP est resté peu contrôlé jusqu'à très récemment. Les expositions sont pourtant parfois importantes. Le relargage du DEHP a lieu au cours de sa production, de son transport, de sa formulation, mais aussi au cours de l'emploi des produits manufacturés qui en contiennent. Les plastifiants n'étant pas chimiquement liés au polymère, leur relargage dans l'environnement continue même dans les produits finis (Commission européenne, 2008). Au début des années 1990, il a brièvement été classé comme cancérigène « probable » chez les humains par la United States Environmental Protection Agency et par l'Organisation mondiale de la santé (1992) suite à des études qui suggéraient l'apparition de tumeurs dans le foie chez l'animal (43). Quelques années plus tard, le DEHP a été rétrogradé comme cancérigène « possible ».

Si ses propriétés de perturbateur endocrinien ont été moins controversées, sa catégorisation comme substance toxique pour la reproduction a tardé à venir. Les études qui la démontrent datent des années 1980 (44), mais il a fallu attendre le début des années 2000 pour que le DEHP soit finalement qualifié de toxique « probable » pour la reproduction chez les humains. Les études qui ont appuyé cette décision de classification ont montré que le DEHP présentait des risques pour la fertilité de l'homme et de l'enfant en raison de ses propriétés de perturbation endocrinienne. Compte tenu des volumes de production concernés, ce phtalate a fait l'objet d'une évaluation européenne des risques qui s'ajoute aux très nombreuses études déjà disponibles. Malgré tous ces éléments, cette substance chimique dangereuse, pourtant largement utilisée dans des produits de grande consommation, demeure finalement peu contrôlée.

Peu de temps après l'entrée en vigueur de REACH, les autorités suédoises décident d'engager le DEHP dans la procédure d'autorisation. Compte tenu de son caractère toxique pour la reproduction (lié à ses propriétés de perturbateur endocrinien) et de ses volumes en circulation, le DEHP est rapidement identifié comme substance extrêmement préoccupante. Dès 2009, les comités de l'Agence européenne décident qu'il sera l'une des premières

molécules soumises à autorisation. Depuis février 2015, il ne peut plus être mis sur le marché sans autorisation, marquant théoriquement la fin progressive de son emploi au sein de l'Union européenne (33). En France, l'utilisation du DEHP est interdite dans les tubulures des services de néonatalogie et de maternité (4).

### II.3. Les parabènes

Les parabènes sont des alkyle esters de l'acide p-hydroxybenzoïque, ils sont utilisés comme antimicrobiens contre les moisissures et les levures dans de nombreux produits alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques (les conservateurs E 214 à E 219 sont des parabènes). Les parabènes les plus utilisés sont le méthyl parabène (E218) suivi par de l'éthyl parabène (E214), du n-propyle (E216), du n-butyl (BuP) parabène et du benzyl parabène (BzP). L'activité de ces composés est proportionnelle à la longueur de la chaîne alkyle. Certains parabènes sont utilisés à des concentrations inférieures à 1 % dans les produits cosmétiques comme les crèmes, les rouges à lèvres, les lotions pour la peau, les shampooings, etc. Cependant, depuis plusieurs années ces composés sont un sujet médiatique sensible suite à une étude montrant leurs implications dans certains cancers (45). Plusieurs études ont montré le pouvoir estrogénique des parabènes : le méthyl parabène, l'éthyl parabène, le n-propyl et le n-butyl parabène ont été identifiés comme faiblement estrogéniques par la méthode de dosage des récepteurs d'estrogènes chez le rat. Leur activité estrogénique est 100 000 à 30 000 fois moins estrogénique que le 17 $\beta$  estradiol (composé de référence) selon la longueur de la chaîne alkyle (46).

Le benzyl parabène présente l'activité la plus importante, activité qui au cours de certains tests s'est révélée être plus élevée que celle induite par le bisphénol A (47). Plusieurs études ont conclu que l'effet de certains parabènes sur le système endocrinien est similaire à celui induit par les estrogènes endogènes et pourraient affecter le développement ou la maturation sexuelle de nombreuses espèces vivantes (48). D'un point de vue environnemental, peu d'études ont été menées pour déterminer le niveau de présence et le devenir de ces composés dans les milieux aquatiques. Les parabènes sont potentiellement « relargués » dans le milieu aquatique via les effluents domestiques. Bien que les stations d'épuration permettent un abattement de ces composés, le méthyl, éthyl, propyl et butyl parabènes ont été détectés dans des effluents à des concentrations de l'ordre du ng.L<sup>-1</sup> ainsi qu'au niveau de certains sols et sédiments (Núñez et al., 2008). L'éthyl parabène a été détecté dans les sédiments fluviaux japonais sur deux sites d'échantillonnage à des concentrations de 3,3 mg.kg<sup>-1</sup>, les quatre autres composés étant à la limite de détection (49).

Malgré cela le seul effet toxique sur la santé humaine lié à une exposition aux parabènes reconnu par l'ANSM (2011) est le risque d'allergies cutanées lors d'application locale ou d'allergies suite à une ingestion (phénomène rare) (50).

Depuis avril 2015, la commission européenne a édité de nouvelles règles concernant le buthylparabène et le propylparabène contenus dans les cosmétiques. Depuis, ils sont interdits dans les produits cosmétiques sans rinçage pour le siège des enfants âgés de moins de trois ans ; ils ne doivent pas être présents à plus de 0,14% chacun et la concentration totale de parabènes dans les produits ne doit pas dépasser 0,8%. Il convient de préciser que les parabènes existent également dans la nature, comme par exemple dans les mûres, les fraises, le cassis (fruits rouges), les pêches, les carottes, les haricots blancs, les oignons, la vanille et l'orge (4).

## **II.4. Les pesticides.**

On définit les pesticides comme substances ou mélanges de substances ayant pour but de lutter ou de prévenir l'invasion des organismes identifiés comme nuisibles, pouvant causer des dommages ou interférer dans l'ensemble du processus de production (de la plantation à la commercialisation) d'aliments, de produits agricoles, de bois, et d'aliments pour animaux. Il peut en être fait usage également par une administration aux animaux pour le contrôle des parasites ou insectes sur et dans leur corps, notamment comme outil vétérinaire.

L'histoire contemporaine des pesticides industriels commence vers 1874 (synthèse des organochlorés) et se poursuit tout au long de ces 2 siècles en passant par la synthèse des organophosphorés (1950), des carbamates (1970), des pyréthroïdes (1975) et plus récemment des néonicotinoïdes (1995) (24).

Il existe des milliers de pesticides. Le gouvernement a publié le 13 juillet 2017 une liste de plus de 600 pesticides susceptibles d'être perturbateurs endocriniens (4) (51).

### **II.4.1. Les organochlorés**

Tout composé organique auquel on a substitué un ou plusieurs atomes d'hydrogène par des atomes de chlore est un organochloré. Les organochlorés sont des toxiques neurotropes qui altèrent le fonctionnement des canaux sodium indispensables à la transmission de l'influx nerveux. Leur spectre d'action est large : insecticide, fongicide... Ils sont qualifiés de polluants organiques persistants (POP) : composés chimiques à base de carbone ou groupes de composés d'origine anthropique (liée à l'activité humaine) inertes du point de vue biologique ou chimique. Très solubles dans les graisses, ces substances s'accumulent dans les tissus adipeux tout au long de la chaîne alimentaire. Cela signifie qu'un prédateur va concentrer les polluants bioaccumulés par ses proies. Ainsi, plus une chaîne alimentaire est longue, plus la concentration en polluants organiques persistants stockés dans les tissus des animaux des maillons supérieurs sera élevée. On parle alors de bioamplification. De par leurs propriétés, ces molécules ont tendance à diffuser dans tous les milieux naturels et se déplacer sur de très longues distances. Elles peuvent se déposer loin des lieux d'émission, jusqu'aux pôles (52).

#### **II.4.1.1. Le DDT (dichloro-diphényl-trichloréthane).**

Le chef de file des organochlorés est le DDT est le premier insecticide organochloré moderne ayant révolutionné la prise en charge de certaines grandes épidémies comme le paludisme et le typhus. Même s'il n'est plus autorisé actuellement, il est encore présent dans notre environnement du fait de sa demi vie longue, estimée à 30 ans (53). Interdit depuis les années 1970 dans de nombreux pays, le DDT est encore utilisé en Afrique et en Asie pour lutter contre la propagation du paludisme.

DDT et son métabolite principal le 4-4'-DDE sont encore détectés chez de très nombreux individus, près de 40 ans après son interdiction. En 2013, des études ont montré que ces molécules étaient toujours détectables dans les organismes de populations fortement exposées, comme les Brésiliens, chez lesquels elles altéraient les fonctions thyroïdiennes et cognitives (54). Plusieurs études ont montré une association entre l'exposition au DDT, persistant dans l'environnement, et des anomalies de la reproduction. Le DDT agit comme un modulateur allostérique positif du récepteur à la FSH (55). Selon une étude, le risque de cancer du sein serait quadruplé par l'exposition au DDT (56)

#### **II.4.1.2. Le chlordécone.**

Le chlordécone est un insecticide organochloré utilisé intensivement aux Antilles françaises de 1973 à 1993 pour lutter contre le charançon du bananier. Du fait de la pollution rémanente des sols et de la contamination de la chaîne alimentaire, la population est actuellement toujours exposée au chlordécone. Des études épidémiologiques ont récemment montré que l'exposition environnementale au chlordécone est associée à la survenue d'évènements de santé indésirables. Le chlordécone est considéré comme un perturbateur endocrinien. Il se lie aux récepteurs nucléaires et membranaires de la progestérone et stimule également leur synthèse. Ses propriétés œstrogéniques et progestérogéniques pourraient expliquer en partie les effets indésirables observés tels que le risque accru de prématurité et la réduction de la durée de la grossesse (57). Le chlordécone est également impliqué dans des anomalies du développement psychomoteur et des pathologies neurologiques (58). Une association positive significative a été retrouvée entre l'exposition au chlordécone, estimée par la mesure de sa concentration plasmatique, et le risque de survenue d'un cancer de la prostate. Une association similaire, également significative, a été observée en utilisant un indicateur cumulé d'exposition au chlordécone (intégrant la mesure de sa concentration plasmatique et la durée de résidence aux Antilles depuis 1973, date d'introduction du chlordécone dans ces territoires) (59).

Tableau 2 : Associations observées en lien avec les expositions environnementales au chlordécone et modes d'action suspectés (58).

Fonctions ou pathologies étudiées	Associations observées	Modes d'actions possibles
<b>Hommes</b>		
Fertilité masculine	Absence d'association avec les paramètres du sperme [20]	–
Cancer de la prostate	Augmentation du risque de survenue [38]	Propriétés hormonales œstrogéniques
<b>Femmes enceintes</b>		
Diabète gestationnel	Absence d'association avec le risque de survenue [23]	–
Prééclampsie	Absence d'association avec le risque de survenue [23]	
Hypertension gestationnelle	Diminution du risque de survenue [23]	Propriétés hormonales progestagéniques. Interaction avec le système nerveux sympathique
Prématurité	Augmentation du risque de survenue [25]	Propriétés hormonales œstrogéniques et progestagéniques
<b>Nourrissons*</b>		
Hormones thyroïdiennes à 3 mois	Augmentation de la TSH circulante [30]	Inconnu
Vitesse d'acquisition de la mémoire visuelle à 7 mois	Diminution du score [27]	Propriétés hormonales œstrogéniques. Inhibition des ATPases cérébrales. Interaction avec les neurotransmetteurs.
Motricité fine à 7 et 18 mois	Diminution du score [27,28]	
Poids de naissance	Diminution du poids de naissance si gain de poids gestationnel élevé ou excessif [31]	Propriétés hormonales œstrogéniques et progestagéniques.
Croissance staturo-pondérale	Augmentation de l'IMC chez les garçons à 3 mois et chez les filles à 7 et 18 mois [35]	Propriétés hormonales œstrogéniques

## II.4.2. Les organophosphorés.

Fruits d'une recherche sur les gaz de combat entamée lors de la Seconde Guerre mondiale, les pesticides organophosphorés, comme le malathion, le Roundup se sont substitués, dans les années 1970, aux organochlorés, faisait l'objet d'interdictions. Moins toxiques que le DDT et très efficaces, ils sont employés dans le monde entier.

Le mode d'action principal des organophosphorés est l'inhibition, de manière irréversible, de l'acétylcholinestérase, ce qui a pour effet une surexcitation des neurones et donc de la fibre nerveuse, le message nerveux est mal transmis ou surexprimé, ce qui peut impliquer une baisse de la tension artérielle, des difficultés pour respirer, des convulsions, des paralysies, notamment respiratoires, et la mort par asphyxie de l'individu (60).

### II.4.2.1. Le chlorpyrifos.

Le chlorpyrifos est un insecticide organophosphoré utilisé pour lutter contre les moustiques, les mouches dans les champs de maïs et autrefois contre les insectes domestiques (US EPA, 2000a). En France, le chlorpyrifos est également utilisé en mélange pour pulvérisation aérienne sur divers végétaux comme les arbres fruitiers. Une étude, mesurant les métabolites urinaires de pesticides sur des prélèvements effectués au cours du troisième trimestre, chez 386 femmes enceintes, a indiqué que l'exposition au chlorpyrifos était répandue puisque 42% des femmes avaient des niveaux détectables de métabolites de chlorpyrifos (61). Le principal effet toxique connu du chlorpyrifos est l'inhibition de l'acétylcholinestérase mais d'autres effets de perturbations endocriniennes ont été rapportés

(syndrome métabolique et diabète de type 2). L'exposition in utero au chlorpyrifos a été corrélée à une réduction significative du QI chez les enfants et une modification de la structure cérébrale (62).

#### **II.4.2.2. Le glyphosate.**

Dans les années 1970, les propriétés herbicides du glyphosate ont été brevetées par l'entreprise Monsanto, qui l'a commercialisé comme désherbant sous le nom de « Roundup ». Au début des années 2000, ce brevet est tombé dans le domaine public et la molécule est utilisée par de nombreux industriels, partout dans le monde. Le glyphosate est aujourd'hui le premier herbicide vendu au monde. En France, ce sont 8 000 tonnes qui sont utilisées chaque année. Le glyphosate est utilisé pour préparer les sols avant les cultures, notamment de céréales. Il permet un gain de temps et de rendement non négligeables pour les agriculteurs qui n'ont plus besoin de labourer. Dans certains pays, des plantes sont génétiquement modifiées pour ne pas succomber à l'herbicide. Le glyphosate peut ainsi être répandu sur l'ensemble des cultures, tuant les mauvaises herbes mais préservant les plantes qui y résistent. L'herbicide est également utilisé en sylviculture (la culture de la forêt), dans les parcs et les espaces publics, ou encore sur les voies ferrées.

Le glyphosate est toxique pour les cellules placentaires humaines en dessous des concentrations générées par un usage agricole, et ses effets nocifs augmentent avec la concentration, le temps d'exposition et la présence d'adjuvants. Le Roundup est toujours plus toxique que ses ingrédients actifs. Le glyphosate empêche l'activité de l'aromatase, nécessaire à la synthèse des oestrogènes. Les adjuvants augmentent l'activité biologique du glyphosate et sa bioaccumulation (63). Des expériences sur les rats ont montré après une exposition in utero, une diminution du nombre de spermatozoïdes, une augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux et des signes de dégénérescence des spermatides, ainsi diminution du taux de testostérone sérique à la puberté. Chez les femelles des malformations génitales ont été observées (64).

En plus de ses effets perturbateurs endocriniens le glyphosate est également cancérigène et génotoxique. Le CIRC, Centre international de Recherche sur le Cancer, a classé le 20 mars 2015 le glyphosate en 2A : cancérigène probable (preuves limitées chez l'homme et suffisantes chez l'animal). Ce classement est lié à plusieurs études épidémiologiques montrant un lien entre l'exposition professionnelle au glyphosate et le lymphome non Hodgkinien, ainsi qu'avec le myélome multiple (65) (66). Il est également neurotoxique (67).

#### **II.4.3. Les autres pesticides**

Les pyréthroïdes proviennent de l'insecticide naturel dérivé de l'extrait de pyrèthre, lui-même dérivé des fleurs de chrysanthème. Ils sont en réalité réalisés par synthèse. Ils ont des effets

sur le système nerveux central. Les carbamates sont moins présents dans l'environnement que les précédents.

Les néonicotinoïdes sont une classe d'insecticides agissant sur le système nerveux central des insectes. Ces substances sont utilisées principalement en agriculture pour la protection des plantes (produits phytosanitaires) et par les particuliers ou les entreprises pour lutter contre les insectes nuisibles à la santé humaine et animale (produits biocides).

Ils comprennent actuellement une petite dizaine de molécules, souvent des dérivés soufrés ou chlorés ciblant dans le cerveau les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine.

Leur faible biodégradabilité, leur effet toxique persistant et leur diffusion dans la nature (migration dans le sol et les nappes phréatiques) commencent au bout de vingt ans à poser d'importants problèmes d'atteinte à des espèces vivantes qui n'étaient pas ciblées : insectes (abeilles, papillons...), de prédateurs d'insectes (oiseaux, souris, taupes, mulots, chauve-souris), d'agents fertilisants des sols (vers de terre) (68).

L'imidaclopride a été le premier pesticide néonicotinoïde mis sur le marché et, en 2009, l'insecticide le plus utilisé au monde. En 2013, sur la base de rapports scientifiques montrant un effet dramatique des néonicotinoïdes sur la survie des abeilles, la Commission européenne a décidé d'interdire la mise sur le marché de graines enrobées ainsi que l'utilisation sur les plantes attirant les insectes pollinisateurs (règlement UE 485/2013 de la Commission du 24 mai 2013 (JO L139/12)). Cependant, son utilisation après la floraison continue d'être approuvée sur les céréales. Une étude de Millot et al. (2017) a montré les effets de l'imidaclopride sur d'autres acteurs de l'écosystème, en particulier l'empoisonnement des oiseaux, élargissant les effets déjà répertoriés sur les abeilles. La fiche toxicologique de l'INRS sur l'imidaclopride mentionne que l'administration chronique d'imidaclopride est responsable d'effets anti-thyroïdiens chez le rat (69). Ces résultats sont étayés par des publications montrant des effets potentiels de l'imidaclopride sur la reproduction et sur l'homéostasie des hormones thyroïdiennes (70) (31). Le 1<sup>er</sup> Septembre 2018 la France a interdit son utilisation ainsi que 4 autres pesticides néonicotinoïdes (71).

## **II.5. Les polychlorobiphényles (PCB).**

Les polychlorobiphényles (PCB) sont des polluants organiques persistants dont la production a commencé dans les années 1930, avant d'être interdits en 1987. Ils étaient utilisés dans les transformateurs électriques et condensateurs comme isolants électriques, lubrifiants mécaniques ou pour leur caractère ininflammable. Ils s'accumulent dans la chaîne alimentaire, notamment dans les poissons prédateurs, exposés aux concentrations des plus petites espèces (72).

Ils montrent également des effets de perturbation des hormones thyroïdiennes. Des études ont montré que les concentrations sanguines en PCB étaient inversement corrélées avec les

niveaux circulants de T4 (73). Les enfants des femmes les plus contaminées avaient des QI moins élevés à l'âge de 11 ans (74).

## **II.6. Les polybromés**

Les polybromodiphényléthers (PBDE) sont un ensemble de 209 produits chimiques bromés différents, dont certains sont ou ont été utilisés pour ignifuger les matières plastiques et les textiles. Ils ont aussi été utilisés à haute dose dans les années 1970 et 1980 pour l'extraction pétrolière. Ce sont des Polluants Organiques Persistants et ils sont reconnus comme des substances cancérogènes (75)

Les PBDE contiennent un ou plusieurs atomes de brome qui peuvent interférer avec le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Des niveaux élevés de PBDE sont positivement corrélés aux niveaux de TSH, tandis que de faibles niveaux de PBDE sont associés avec des taux élevés de T3 ou T4 (76). La diminution des taux de T4 est toutefois l'effet négatif le plus systématique dans les populations, en fonction de l'exposition aux PBDE. Une diminution des taux de TH circulants a également été observée dans des études expérimentales sur des rongeurs, des poissons et des oiseaux après exposition périnatale à du PBDE (31).

Chez l'homme, les résultats d'une étude suggèrent qu'il existe une association entre l'augmentation des concentrations de PBDE dans le colostrum et un moindre développement neuropsychologique chez le nourrisson (en particulier pour le BDE-209) (77). Une seconde étude a trouvé une association entre l'exposition à différents POP (dont les PBDE) et une baisse de la fécondité (78).

Depuis 2004 certains polybromés sont interdits en Europe, notamment le pentaBDE et l'octaBDE. Mais en 2005 un amendement spécifique (décision 2005/747/CE) a finalement limité la concentration des PBDE à 0,1 % en poids au lieu de l'interdire. Le décaBDE est concerné par le programme européen REACH «Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals», soit «enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques», en Août 2010. Il est très utilisé en Europe dans le secteur du textile et des plastiques, entre autres pour les meubles rembourrés et les moyens de locomotion (voitures, trains.... ) (4).

## **II.7. Les médicaments.**

### **II.7.1. Le diethylstilbestrol.**

L'affaire du diethylstilbestrol (distilbène, DES), oestrogène de synthèse, est considérée comme le plus grand scandale sanitaire du XXème siècle, et fait figure de modèle dans la compréhension des mécanismes des perturbateurs endocriniens.

Synthétisé par le britannique Charles Dodds en 1938, le DES a été la première hormone artificielle mise sur le marché. Autorisé pour différents usages aux États-Unis en 1941, à une époque de très forte valorisation médicale des œstrogènes, il a été massivement utilisé chez les femmes enceintes afin de prévenir les fausses couches. Outre-Atlantique, la prescription du DES a atteint son maximum dans les années 1950. C'est à cette époque qu'a réellement débuté sa prescription en France, presque exclusivement sous la dénomination commerciale de Distilbène® par le laboratoire UCB Pharma, avant d'atteindre son pic de vente à la fin des années 1960. La prescription du DES sera interdite aux femmes enceintes en France en 1976 (79).

Des effets sur trois générations ont été mis en évidence :

En ce qui concerne la première génération : une association positive a été suggérée entre l'exposition au DES pendant la grossesse et une augmentation de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein chez les « Mères-DES ». Une surveillance plus poussée chez ces femmes peut être considérée comme un biais à cette association. Par ailleurs, une augmentation du risque de cancer de l'endomètre a été observée chez les femmes traitées au DES pour la dysgénésie gonadique et pour les symptômes de la ménopause. Des relations entre exposition au DES et cancers des ovaires et du col utérin ont également été mises en évidence.

L'exposition au DES in utero chez les filles, DES – 2<sup>ème</sup> génération, est associée aux cancers du vagin et du col utérin. Le DES est considéré comme agent cancérigène certain (Groupe 1) par le CIRC. Des pathologies non cancéreuses ont été observées chez les générations exposées in utero. En effet, les principales complications documentées sont d'une part des anomalies structurales, morphologiques et fonctionnelles au niveau du vagin, du col et du corps de l'utérus chez la fille et d'autre part, au niveau des testicules, de l'urètre des épидидymes chez le garçon.

Les troubles observés chez les enfants de parents exposés in utero au DES sont principalement liés aux complications associées aux naissances prématurés. A l'heure actuelle, les effets du DES sur la troisième génération ne sont pas encore totalement élucidés. En 2016, les résultats d'une étude ont confirmé la transmission transgénérationnelle des malformations de l'appareil génital chez les garçons. Une augmentation des malformations de l'œsophage, de la cavité buccale et des anomalies de l'appareil musculo-squelettique a été observée chez la troisième génération. Ces résultats sont à prendre avec précaution compte tenu de la cohorte relativement jeune.

Le DES est actuellement commercialisé en France pour traiter les cancers de la prostate. Cependant le service médical rendu a été évalué à « faible » (80) (81).

## II.7.2. Les autres médicaments.

Parmi les médicaments comprenant des hormones, on compte bien sûr les traitements contraceptifs tels que les oestroprogestatifs et les progestatifs, ainsi que le traitement hormonal substitutif gonadique. Concernant les traitements à base d'hormones pour le confort sexuel, on retrouve les médicaments à base d'œstrogènes chez la femme ménopausée, ou bien encore ceux pour des problèmes d'érection chez l'homme. Certaines précautions sont néanmoins à prendre en compte concernant les effets indésirables potentiels chez le, ou la, partenaire. Dans une étude de Hurst et al., il a été montré qu'un rapport sexuel après application de crème vaginale à base d'œstrogènes chez la femme provoquait une augmentation du taux d'estradiol chez l'homme (82).

Le paracétamol, l'aspirine et l'indométacine ont également une activité de perturbateurs endocriniens. A des concentrations équivalentes à celles retrouvées dans le plasma en cas de prise de ces molécules, ces médicaments diminuent la production de testotérone chez l'adulte (83). En 2016, une étude publiée dans *Jama Pediatrics* a mis en évidence un lien entre la prise de paracétamol pendant le second et troisième trimestre de la grossesse et l'augmentation du risque de certains troubles du comportement comme l'hyperactivité. Cette étude suggère que le paracétamol perturbe le développement neuronal des enfants. Les garçons semblent plus affectés que les filles. Les chercheurs pensent que leur cerveau serait plus sensible aux interférences hormonales de par une action androgénique du paracétamol (84) (85).

Également du fait de cette action, la prise de paracétamol, d'autant plus sur de longues périodes (une à quatre semaines selon différentes études) et en association avec d'autres analgésiques, pourrait constituer durant la grossesse un facteur de risque d'anomalies du développement de l'appareil reproducteur masculin. L'utilisation prolongée de cet antidouleur par les femmes enceintes pourrait être un facteur de risque de développer une cryptorchidie. Cette exposition prénatale réduirait également la production de testostérone et provoquerait chez les bébés de sexe masculin une baisse du désir sexuel à l'âge adulte (86) (87). L'exposition intra utérine au paracétamol entre la 8<sup>ème</sup> et la 14<sup>ème</sup> semaine de gestation est aussi associée à une diminution de la distance ano génitale (88).

Les inhibiteurs de la cyclooxygénase (COX), l'ibuprofène, l'acide acétylsalicylique et possiblement le paracétamol, ont des propriétés reprotoxiques par perturbation endocrinienne chez la truite arc-en-ciel (89). Chez les humains, l'aspirine bloque la réponse androgénique à la gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Étant donné que la production d'androgènes stimulée par l'hCG est essentielle pour la descente normale des testicules en position abdominale, l'exposition aux inhibiteurs de la COX pendant la gestation peut nuire à la descente testiculaire (86).

## II.8. Les composés phénoliques

Ce sont : le 4-nitrophénol, le 4-tert-butylphénol, le 4-tert-octylphénol, le chlorocrésol, l'ortho-phényl-phénol. On retrouve ces molécules dans les applications industrielles, les produits d'hygiène (80).

L'exemple le plus connu est le triclosan qui entre dans la composition des produits d'hygiène et cosmétiques, notamment les savons, les déodorants ou les dentifrices, où il sert d'agent de conservation et d'antimicrobien. En 2001, on retrouvait le triclosan dans 76% des savons commerciaux. En 2008, il était présent dans plus de 140 catégories de produits de beauté ou de soins corporels. Mais il est également présent dans d'autres produits de consommation courante où il sert d'antimicrobien : des ustensiles de cuisine, des jouets, des vêtements ou des tissus. Il est notamment utilisé dans de nombreux produits ménagers tels que les détergents.

Dans les établissements de soins de santé, il est présent dans les antiseptiques et les désinfectants, et parfois intégré aux matériaux médicaux. A noter qu'au sein de l'Union Européenne, le triclosan ne peut pas être utilisé dans les denrées alimentaires ; il peut cependant être utilisé dans les produits biocides pour l'hygiène vétérinaire (90).

Les études avec des modèles animaux ont montré une réduction du nombre de spermatozoïdes, et une diminution des taux d'hormones stéroïdiennes sexuelles : la progestérone, l'estradiol et testostérone dans le sérum de rats. Cet antimicrobien est également responsable d'une diminution des niveaux d'hormone thyroïdienne T3 et T4 chez les rats. Chez l'homme, des études épidémiologiques ont trouvé une association entre une diminution des taux de T4 chez la mère et des troubles cognitifs chez l'enfant (91) . Dans une étude in vitro, le triclosan inhibe l'activité de transcription induite par la testostérone de plus de 92 % si le milieu a une concentration de 10  $\mu\text{mol/l}$  et de 38,8 % à la concentration de 1  $\mu\text{mol/l}$  (92).

## II.9. Les perfluorés.

Les perfluorés (PFAS PerFluoroAlkylSubstances en anglais) font partie d'une grande famille de perturbateurs endocriniens dont les plus connus sont le téflon, marque déposée du polytétrafluoroéthylène (PTFE), le PFOA et le PFOS. On les retrouve notamment dans les textiles (vêtements, chaussures, tissus, tapis, moquettes), les emballages en papier et carton pour le contact alimentaire et les ustensiles de cuisine (revêtement anti-adhésif). Ils entrent également dans la composition des mousses anti-incendie, des isolants de fils électriques, des cires à parquet, des vernis et peintures, des produits nettoyants et de certains pesticides. Les perfluorés peuvent se répandre dans l'environnement lors de leur production ou de leur utilisation. Ils migrent alors à partir des produits de consommation dans l'air, la poussière domestique, l'alimentation, les sols, les eaux souterraines et de surface jusque dans l'eau potable. Certains perfluorés sont classés parmi les polluants organiques persistants. Les enquêtes de Santé Publique France (ELFE et ESTEBAN) ont mis en évidence une contamination totale de la population, plus faible en moyenne que celles mesurées aux USA et au Canada, mais les niveaux les plus élevés correspondent à ceux induisant des effets sanitaires dans plusieurs enquêtes épidémiologiques (93).

Les effets sanitaires attribués au perfluorés sont : cancer du testicule et du rein, dysfonctionnement hépatique, hypothyroïdie, taux élevé de cholestérol, colite ulcéreuse, petits poids et taille à la naissance, obésité, diminution de la réponse immunitaire aux vaccins, réduction des taux d'hormones et retard de la puberté (93).

## **II.10. Les métaux lourds.**

Certains sont des perturbateurs endocriniens comme le cadmium, le mercure, le plomb.

Le cadmium se retrouve dans l'alimentation : fruits de mer (mollusques...), abats animaux (rognons, foie...), mais aussi des céréales (blé, riz...), ainsi que dans le tabac et le cannabis dont les fumées sont riches en cadmium (en moyenne de 1 à 2 µg/jour). Le Cadmium interfère avec les récepteurs à la testostérone, à l'oestradiol et à la progestérone. Ceci peut expliquer diverses graves pathologies dont les cancers touchant la sphère sexuelle (cancer de la prostate, cancer du sein...) (94).

Le mercure est un neurotoxique à forte dose, il s'accumule dans les tissus des prédateurs marins, que nous consommons. À faible dose, il diminue aussi l'activité de certaines enzymes fonctionnant avec du sélénium telles que les désiodases. Une perturbation des désiodases peut modifier l'apport local en hormones thyroïdienne dans les cellules neurales et modifier le devenir cellulaire et la mise en place des structures du cerveau (31).

## **II.11. Les phytoestrogènes.**

Les phytoestrogènes constituent un groupe de composés non stéroïdiens d'origine végétale, capables de se fixer sur le récepteur des œstrogènes de par leur structure moléculaire similaire à celle de l'oestradiol, ils exercent un effet estrogénique.

Parmi eux : les isoflavonoïdes qui ont une structure très proche de celle de l'oestradiol : le soja, le réglisse, et dans une moindre mesure les lentilles et les pois ; les flavonoïdes, présents dans le houblon et dans la bière ; les coumestanes que l'on retrouve dans la luzerne et le trèfle rouge ; les lignanes, que l'on peut retrouver dans les céréales, et en plus petites quantités dans certains fruits et légumes ; les stilbènes, dont la source la plus importante est la peau de raisin et le vin (95).

Le rapport « Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations » (AFSSA 2005) recommande de limiter la consommation de phyto-estrogènes pour les femmes enceintes et d'apporter un supplément d'iode chez celles consommant des phyto-estrogènes car ceux-ci peuvent réduire l'absorption d'iode. Ces recommandations ont été confortées par l'avis Anses (Anses 2011b) relatif à l'évaluation des risques liés aux substances à but nutritionnel ou physiologique dans l'objectif de restreindre

ou interdire leur emploi dans les denrées alimentaires. La limite de 1 mg/kg de poids corporel/j de phyto-estrogènes, susceptible d'avoir des effets indésirables pour le fœtus (augmentation du risque de cancer du testicule ou du sein), ne doit pas être dépassée (Anses 2011). La consigne pendant la grossesse et l'allaitement, est de limiter les aliments à base de soja (pas plus d'un par jour) (96) (97).

## **II.12. Les produits de combustion.**

Ils regroupent les dioxines, les furanes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP).

Les dioxines constituent une famille de polluants organiques persistants dans l'environnement. Elles sont produites involontairement lors des processus de combustion et s'accumulent dans la chaîne alimentaire. Les principales sources d'exposition sont les incinérateurs d'ordures ménagères d'ancienne génération. On les retrouve aussi dans un grand nombre de procédés de fabrication : la métallurgie du cuivre et de l'acier, le blanchiment au chlore des pâtes à papier, la production de certains herbicides et pesticides. Les dioxines sont également émises par les voitures ainsi que lors de la combustion du charbon et du bois. Elles peuvent aussi apparaître au cours de phénomènes naturels, comme les éruptions volcaniques ou les feux de forêts.

Le mot « dioxine » est un terme générique regroupant deux hydrocarbures aromatiques polycycliques chlorés (HAPC) : les dioxines (polychlorodibenzodioxines ou PCDD) et furanes (polychlorodibenzofuranes ou PCDF). Parmi les 210 composés identifiés et présents dans l'environnement, la toxicité de 17 d'entre eux (7 PCDD et 10 PCDF) a été avérée avec des niveaux variables de toxicité. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé la TCDD dite « dioxine de Seveso », dans le groupe 1 des cancérigènes certains pour l'homme.

Les dioxines sont des composés chimiques peu volatiles, peu solubles dans l'eau mais avec une stabilité chimique et métabolique importante, ce qui explique leur forte persistance dans l'environnement. Les dioxines présentent également une affinité pour les graisses (ou lipophilie) qui leur permet de s'accumuler dans les tissus gras de l'organisme pendant une période d'environ sept ans. Chez l'homme, l'exposition moyenne des populations se fait majoritairement par voie alimentaire, en particulier par l'ingestion des graisses animales contenues dans les produits laitiers, viandes, poissons.

La TCDD dit « dioxine de Seveso » suite à l'explosion d'une usine de fabrication de pesticides en 1976 ayant provoqué la dispersion d'un nuage de dioxine sur la région de Seveso en Italie, a été classé dans le groupe 1 des cancérigènes certains pour l'homme.

D'autres effets sur la santé ont été associés avec une exposition aux dioxines : malformations congénitales, toxicité fœtale, altérations du développement de l'enfant,

troubles endocriniens, perturbation de certaines enzymes hépatiques, effets sur le système immunitaire et cardiovasculaire. Son effet perturbateur endocrinien intervient au niveau thyroïdien : la TCDD et d'autres composés apparentés accélèrent la clairance des hormones thyroïdiennes en augmentant l'activité des enzymes métaboliques et en entrant en compétition avec les protéines de liaison plasmatique.

Des perturbations du système reproducteur sont apparues chez des hommes exposés pendant leur enfance : réduction de la concentration et la motilité des spermatozoïdes, réduction permanente de l'estradiol et augmentation de la FSH. Les études sur la cohorte de Seveso mettent en avant une augmentation de l'incidence de l'endométriose, source d'infertilité, associée à une élévation des taux de dioxine plasmatique, et une perturbation du sex-ratio dans les mois suivant l'accident avec un ratio observé de 48 naissances de filles pour 26 de garçons.

Depuis la loi de décembre 2002, les émissions de dioxines par les incinérateurs sont très réglementées et ont par conséquent nettement diminué (divisées par 100 entre 1995 et 2006). Aujourd'hui les sources principales d'exposition aux dioxines sont l'industrie manufacturière et le chauffage résidentiel. L'exposition aux dioxines peut être d'origine professionnelle, environnementale (riverains vivant autour d'incinérateurs), alimentaire, ou accidentelle (incendies, éruptions volcaniques) (98) (99) (100) (101).

### III. Les conséquences sanitaires.

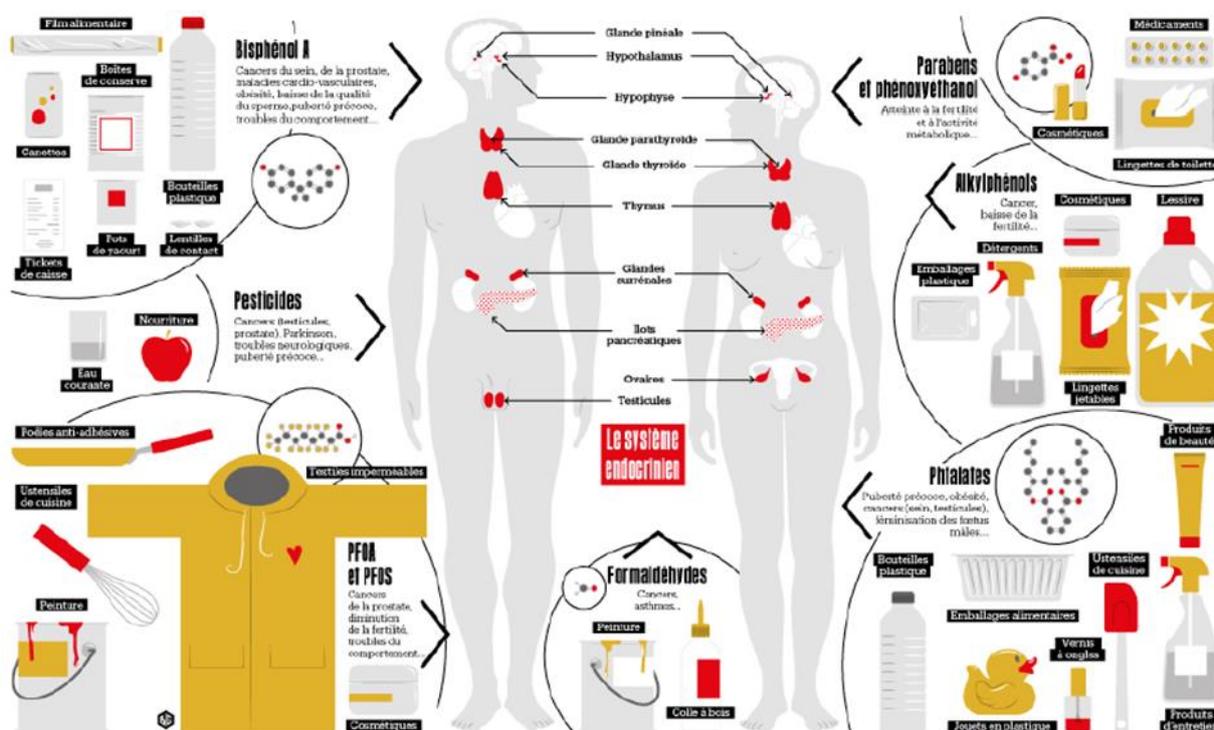


Figure 2 : Perturbateurs endocriniens et conséquences (102)

#### III.1. Les malformations urogénitales.

L'exposition aux perturbateurs endocriniens à effet oestrogénique tels que les pesticides organochlorés, organophosphorés et les polybromés (retardateurs de flamme et isolants) est associée à une augmentation du risque d'hypospadias et de cryptorchidie, comme le montre une étude cas témoin où la charge totale en oestrogènes environnementaux a été comparée dans les placentas des nouveaux nés présentant ces malformations avec ceux des témoins. Ils étaient détectables dans respectivement 72% et 54% des placentas cas et témoins (103). L'usage de produits cosmétiques et la prise de contraceptifs pendant la grossesse augmente également le risque d'anomalie de descente testiculaire chez le fœtus mâle.

En France, l'étude de cohorte ELFE (étude longitudinale française de l'enfant) s'est intéressée à 9281 nouveaux nés garçons dont 53 ont été diagnostiqués d'un hypospadias et 137 d'une cryptorchidie. L'utilisation domestique autodéclarée de huit types de produits pesticides et les données spatiales françaises sur les exploitations agricoles à proximité des habitations sont recueillies. Un risque accru d'hypospadias a été associé à l'utilisation domestique de pesticides contre les puces et les tiques (OR = 2,28, IC à 95% 1,09 à 4,75); aucune association n'a été trouvée entre la cryptorchidie et toute utilisation domestique de pesticides. Des risques légèrement accrus de cryptorchidie ont été observés chez les

enfants dont les mères vivaient à proximité d'une exploitation agricole, en particulier de vergers, mais aucune association n'a été observée pour les hypospadias. Cependant le nombre de cas assez modeste limite l'interprétation de cette étude (104).

Les fils et les petits-fils des femmes exposées au diethylstilbestrol présentent un risque accru d'hypospadias (105,106). Chez les filles exposées in utero on constate une augmentation de l'hypoplasie du col utérin : diminution ou absence de relief du col avec des aspects particuliers de celui-ci : sillons, bourrelets ou crêtes ; ainsi que des déformations de l'utérus : en forme de T et cavité de petite taille (50% des cas), hypoplasie utérine (44% des cas), rétrécissement de la cavité (24% des cas), diverticules utérins, malformation des trompes (parfois de petites tailles avec orifice rétréci) (107).

Dans une étude allemande l'exposition professionnelle de la mère aux agents de nettoyage et aux solvants industriels a multiplié par trois le risque de malformations anorectales (108).

## **III.2. Troubles de la fertilité.**

### **III.2.1. Les altérations des paramètres spermatiques.**

Des publications récentes ont signalé une baisse de la qualité du sperme au cours des dernières décennies chez l'homme comme chez tous les mammifères. Ce phénomène est associé à des facteurs environnementaux, en particulier à l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Une méta analyse datant de 2018 a passé en revue de manière critique la littérature sur l'exposition à six perturbateurs endocriniens non persistants environnementaux omniprésents : le bisphénol A, le triclosan, les parabens, les pyréthroides synthétiques, les pesticides organophosphorés et les phtalates, et sur leur influence sur la qualité du sperme mesurée en concentration, volume, numération totale des spermatozoïdes, motilité, morphologie, dommages sur l'ADN des spermatozoïdes : indice de fragmentation chromosomique, stabilité, rapport X: Y et aneuploïdie.

La plupart des études examinées dans cet article ont montré une association entre les biomarqueurs d'exposition aux perturbateurs endocriniens non persistants et au moins un paramètre de la qualité du sperme. La concentration de spermatozoïdes dans le sperme était le paramètre le plus fréquemment mesuré. La mobilité des spermatozoïdes, le volume de sperme et le nombre total de spermatozoïdes sont négativement corrélés aux mesures d'exposition aux perturbateurs endocriniens (évalués par les métabolites urinaires). Dans presque tous les articles examinés, il existe une association entre l'exposition à certains perturbateurs endocriniens (BPA, parabens, pyréthriinoïdes, phtalates) et les dommages à l'ADN. Dans seulement 2 des 11 études où ce paramètre a été mesuré, aucune association n'a été trouvée (109).

Le syndrome de dysgénésie testiculaire réunit cryptorchidie, hypospadias, spermatogénèse altérée et cancer des testicules et sont des manifestations d'un développement testiculaire prénatal perturbé. Il peut être lié à des facteurs génétiques mais aussi environnementaux dont l'exposition aux perturbateurs endocriniens (110).

## Testicular dysgenesis syndrome

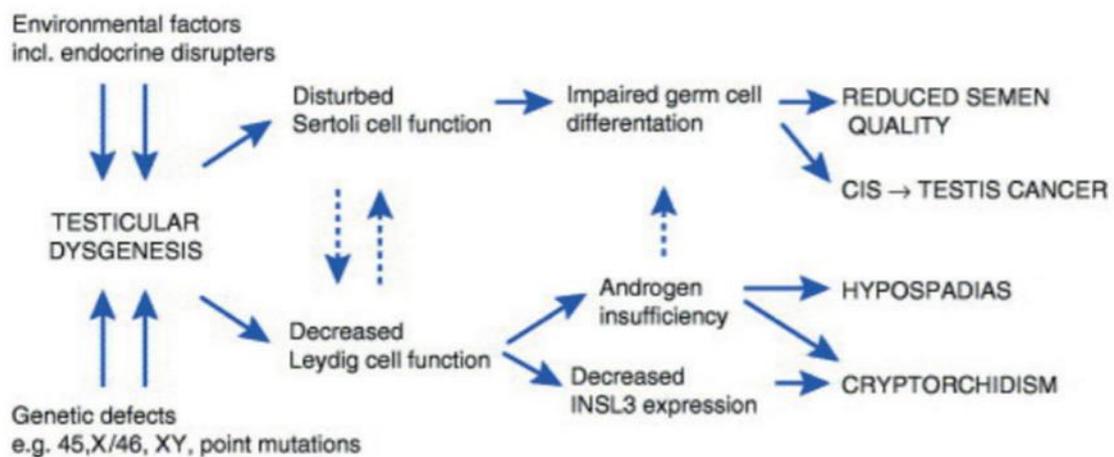


Figure 3: Syndrome de dysgénésie testiculaire (111)

### III.2.2. Syndrome des ovaires polykystiques.

Parmi les diverses études examinant les associations entre les perturbateurs endocriniens et le syndrome des ovaires polykystiques, trois études ont fait état d'associations positives avec divers perfluorés. Six études transversales ont rapporté des associations positives entre le BPA et le syndrome des ovaires polykystiques, bien qu'une de ces études ait identifié des associations uniquement chez les femmes en surpoids ou obésité, Par contre, trois études n'ont rapporté aucune association. D'autres perturbateurs endocriniens sont fortement suspectés mais aucune conclusion ne peut encore être tirée (112).

### III.2.3. Endométriose.

Certains phtalates augmenteraient le risque de développer une endométriose jusqu'à le multiplier par deux (113). L'exposition aux perfluorés est également associée à l'apparition d'une endométriose (114). Suite à l'explosion de l'usine de Seveso avec diffusion d'un nuage

de dioxine notamment le TCDD, une augmentation de l'incidence de l'endométriose était associée à une élévation des taux de dioxine plasmatique (101).

### III.3. Syndrome métabolique.

Dans des études prospectives avec des mesures de l'exposition in utero et dans des études transversales chez l'adulte il a été démontré que les perturbateurs endocriniens interagissent avec les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes, les récepteurs des œstrogènes et les récepteurs des hormones thyroïdiennes, entre autres voies de signalisation métabolique. De nouvelles données renforcent les preuves antérieures d'un lien entre l'exposition prénatale au BPA et l'obésité infantile, et suggèrent des associations d'exposition prénatale aux perfluorés et aux phtalates avec l'adiposité de l'enfant. Il est de plus en plus évident que l'exposition aux perfluorés et aux phtalates à l'âge adulte pourrait être associée au diabète gestationnel, à une altération de la tolérance au glucose et à l'obésité, et que ces produits chimiques, ainsi que les bisphénols, pourraient être liés au diabète de type 2 (112).

Tableau 3 : Revue de la littérature sur la relation entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et le syndrome métabolique (112).

Outcome	Strength of human evidence (2015)	Probability of causation (2015), %	Updates to literature (since 2015)
Prenatal DDE	Childhood obesity	Moderate	40–69% Not reassessed
Prenatal PFAS	Childhood obesity	Not assessed	Not assessed Multiple cohorts report positive findings consistent with Barker hypothesis <sup>14</sup> and possible mechanism of impaired glucose tolerance, less consistent associations than with birthweight
Prenatal BPA	Childhood obesity	Very low to low	20–69% Increases in body fat measures (more consistent results than BMI); highly variable approaches to exposure assessment complicate interpretation; pattern of sexual dimorphism not consistent
Prenatal and peripubertal phthalates	Childhood obesity	Not assessed	Not assessed Pattern of association across studies with increases in BMI and fat mass measures; one longitudinal study showed associations with peripubertal exposure
Pregnancy PFAS	Impaired glucose tolerance	Not assessed	Not assessed Multiple studies with consistent associations; others with gestational diabetes
Prenatal phthalates	Impaired glucose tolerance	Not assessed	Not assessed Multiple studies with consistent associations; others with gestational diabetes
Adult DEHP	Adult obesity	Low	40–69% Positive findings strengthen existing evidence
Adult PFAS	Adult obesity	Not assessed	Not assessed No significant association at highest levels of (modelled) exposure, associations with lower levels of exposure in multiple cohorts with mechanistic insight and effect modification by diet
Adult DEHP	Adult diabetes	Low	40–69% One study in adults modestly supports existing evidence of association
Prenatal DDE	Adult diabetes	Low	20–39% Not reassessed
Pregnancy PFAS	Adult diabetes	Not assessed	Not assessed Two longitudinal studies of low exposures show associations with indices of insulin resistance; inverse association in higher range of exposure noted in one study
Adult BPA and BPS	Adult diabetes	Not assessed	Not assessed Case-control, small-scale intervention, and longitudinal studies all consistent with associations found in laboratory studies

Adapted from the data first reported in Trasande et al (2015)<sup>14</sup> and updated in Trasande et al (2016).<sup>15</sup> See [appendix](#) for full list of studies mentioned here that have updated the literature ([appendix](#) pp 24–29). DDE=dichlorodiphenyltrichloroethane. PFAS=perfluoroalkyl substances. BPA=bisphenol A. DEHP=di-2-ethylhexyl phtalate. BPS=bisphenol S.

### III.4. Puberté précoce.

Une tendance séculaire à un déclin de l'âge du démarrage pubertaire a été rapportée jusqu'au milieu du vingtième siècle. La diminution de l'âge d'entrée en puberté ainsi que l'augmentation d'incidence des précocités pubertaires (développement pubertaire survenant avant l'âge de huit ans chez la fille) sont actuellement bien établies chez la fillette, aux États-Unis comme en Europe. En effet, l'âge de début du développement mammaire est actuellement aux alentours de 10,7 ans, soit une avancée d'environ un an. L'amélioration générale des conditions de vie est considérée comme un élément majeur. La figure ci-dessous, montre l'évolution de l'âge des règles au niveau international. En revanche, l'augmentation d'incidence des précocités pubertaires observée depuis une vingtaine d'années ne peut pas être attribuée à la seule amélioration des conditions socio-

économiques. La meilleure connaissance des activités de « perturbateurs endocriniens », et plus particulièrement des effets œstrogéno-mimétiques, de la majorité des polluants endocriniens environnementaux ont poussé la communauté médicale et scientifique à émettre l'hypothèse de leur rôle (115).

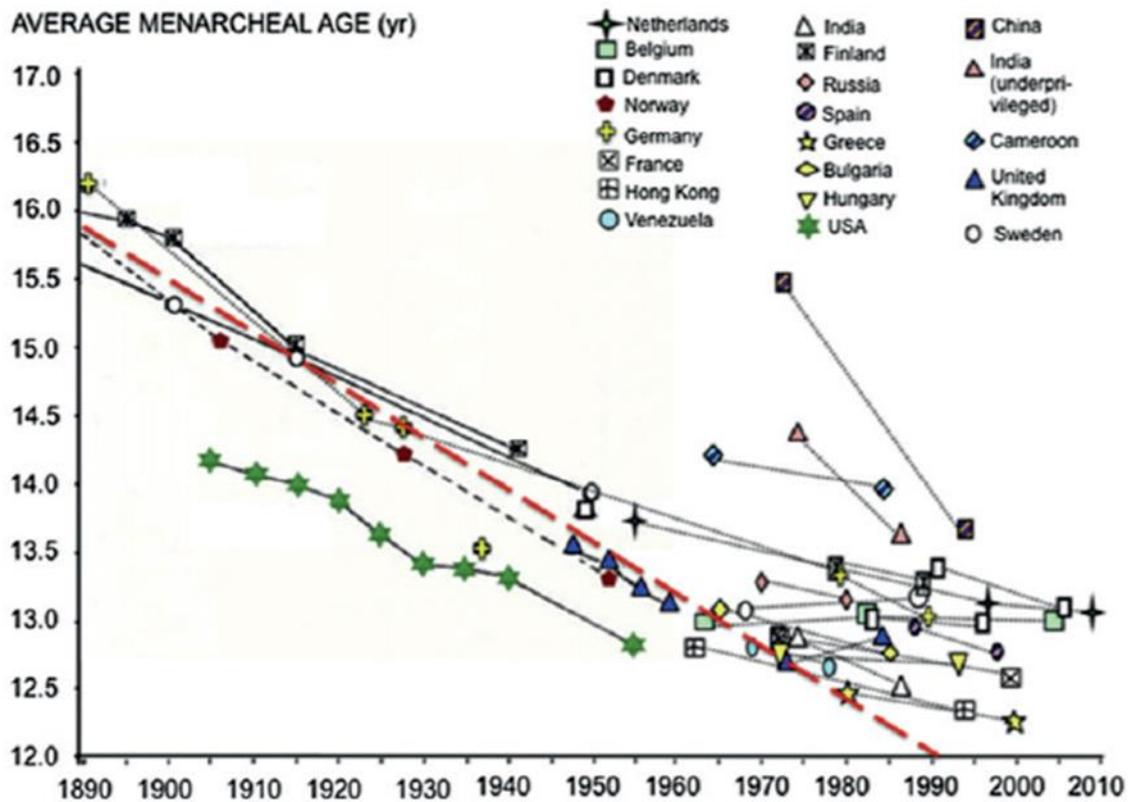


Figure 4: Avancée de l'âge de la ménarche sur plus d'un siècle (111).

Les résultats d'une étude danoise montrent que l'exposition prénatale aux perfluorés est associée à un début de puberté plus précoce sur la base des différents signes (premières règles, mue de la voix, etc.) et de l'index construit de développement pubertaire. En revanche, chez les garçons celle-ci est associée à un début de puberté plus tardif (116).

### III.5. Cancers.

#### III.5.1. Cancer du sein.

De nombreuses études ont montré un lien entre l'exposition aux perfluorés et pesticide organophosphoré et le cancer du sein (112), et certaines mettent plus particulièrement en évidence l'exposition pré natale : dans la cohorte de grossesse Child Health and Development Studies à Oakland les taux sériques périnataux maternels de substances poly

et perfluoroalkyle (PFAS) associés à un taux de cholestérol total maternel élevé prédisait un risque 3,6 fois plus élevé de cancer du sein chez les filles (117) ; dans une autre en Californie, c'est l'exposition in utero au DDT qui a été étudiée et entraînait un surrisque d'au moins 50% de développer un cancer du sein, le DDT en plus d'être un oestrogénomimétique est également activateur de la protéine HER2 impliquée dans les cancers du sein agressif (56). Les études in vitro montrent un taux de pesticides perturbateurs endocriniens plus élevé dans les tumeurs mammaires hormono dépendantes. L'exposition à ces perturbateurs endocriniens, en particulier à certains moments de la vie comme la période prénatale, l'adolescence, la grossesse, impliquerait des modifications épigénétiques de la matrice extracellulaire et de l'épithélium mammaire (53). A ce jour, aucun effet cancérigène du BPA n'a été démontré chez l'homme. Les résultats d'études chez l'animal préconisent la prévention des expositions des populations les plus sensibles: nourrissons, jeunes enfants, femmes enceintes et allaitantes (118).

### **III.5.2. Cancer de la prostate.**

Les androgènes contrôlent la croissance normale et les activités fonctionnelles de la prostate. Le récepteur aux androgènes est depuis des décennies la principale cible médicamenteuse des traitements du cancer de la prostate. Cependant, les œstrogènes jouent également un rôle important dans la sécrétion d'hormones sexuelles masculines, dans la croissance, la différenciation et l'homéostasie des cellules prostatiques normales et malignes, et sont également impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire et de la carcinogenèse. Le rapport œstrogène / testostérone circulant et intra-prostatique est plus élevé chez les hommes âgés et s'accompagne d'une augmentation de l'expression des récepteurs aux oestrogènes dans le compartiment stromal, lié à la diminution de la production de testostérone par les testicules.

Les études animales ont montré que le BPA contribue au développement du cancer de la prostate, mais les données humaines sont rares. Une étude a révélé des taux plus élevés de BPA urinaire chez les patients atteints d'un cancer de la prostate (119). Le taux plasmatique de DDE, métabolite du DDT (pesticide organochloré) et de PCB est positivement associé au cancer de la prostate, par contre aucune association n'a été retrouvée avec les retardateurs de flammes de type PBDE (120). Le Chlorpyrifos (pesticide organophosphoré) a été reconnu inducteur potentiel d'un phénotype malin dans les cellules cancéreuses de la prostate DU145 après une exposition chronique (étude in vitro) (121). Dans une autre étude, l'exposition aux phtalates de di (2-éthylhexyle), butyl-benzyle et di-isobutyle (DEHP, BBzP, DiBP) était positivement associée au cancer de la prostate chez les hommes avec un tour de taille  $\geq 90$  cm, mais pas chez les hommes minces (122).

### **III.5.3. Cancer de l'ovaire.**

Par leur action sur le système hormonal et sur la méthylation des gènes ils pourraient avoir une cancérogénicité potentielle. Cependant pour l'instant les études sur l'homme sont peu

nombreuses et ne permettent pas de conclure à une association entre cancer de l'ovaire et perturbateurs endocriniens (123).

#### **III.5.4. Cancer du testicule.**

Bien que les propriétés oestrogénomimétiques du BPA, de l'atrazine (pesticide organochloré), et des alkylphénols ont montré leur rôle dans le développement in vitro de cancer du testicule, les études sur l'homme sont encore limitées (124).

#### **III.6. Neurodéveloppement.**

L'exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens peut affecter le développement neurologique du fœtus par au moins deux voies hormonales.

D'une part thyroïdienne, parce que le neurodéveloppement du fœtus dépend de l'apport transplacentaire d'hormones thyroïdiennes maternelles jusqu'au deuxième trimestre, un déséquilibre peut entraîner des conséquences comme le trouble déficitaire de l'attention, trouble du spectre autistique, dysfonctionnement cognitif et comportemental. D'autre part la perturbation des hormones sexuelles peut également induire des effets dimorphiques sur le développement cérébral (différenciations morphologiques en fonction du sexe).

L'exposition prénatale aux PBDE et aux pesticides organophosphorés est corrélée avec une diminution du quotient intellectuel (QI). Celle au PBDE, BPA, pesticides organophosphorés et pyréthriinoïdes a des effets sur le comportement. Les pesticides organophosphorés et pesticides pyréthriinoïdes sont associés avec la survenue de trouble du spectre autistique (112).

Tableau 4: Associations entre troubles du neurodéveloppement et perturbateurs endocriniens

	<b>Outcome</b>	<b>Strength of human evidence (2015)</b>	<b>Probability of causation (2015), %</b>	<b>Updates to literature (since 2015)</b>
Prenatal PBDEs	IQ loss and intellectual disability	Moderate to high	70–100%	Additional longitudinal evidence supporting high probability of causation
Prenatal organophosphate pesticides	IQ loss and intellectual disability	Moderate to high	70–100%	Additional longitudinal evidence supporting high probability of causation
Multiple prenatal exposures	Attention-deficit disorder and behaviour problems	Low to moderate	20–69%	Multiple longitudinal studies identify associations with BPA, PBDEs, organophosphate pesticides, and pyrethroids; results not uniform
Multiple prenatal exposures	Autism spectrum disorder	Low	20–39%	Evidence for organophosphate and pyrethroid pesticides; other exposures show more inconsistent associations

Adapted from the data first reported in Trasande et al (2015)<sup>11</sup> and updated in Trasande et al (2016).<sup>12</sup> See [appendix](#) for full list of studies mentioned here that have updated the literature ([appendix](#) pp 10–21). PBDE=polybrominated diphenyl ether. IQ=intelligence quotient. BPA=bisphenol A.

### III.7. Perturbations immunitaires.

Plusieurs études montrent une association entre l'exposition aux phtalates in utero et dans la petite enfance et le développement d'allergies, ou de pathologies atopiques comme l'eczéma et l'asthme (125) (126) (127).

### III.8. Dysthyroïdie.

Des travaux ont analysé les buvards (test de Guthrie permettant le diagnostic d'hypothyroïdie à 3 jours de vie) en France sur une période de 20 ans et ont montré une augmentation significative du nombre d'hypothyroïdies congénitales avec glande en place, dans toutes les régions de France. Cette augmentation, sur un court intervalle de temps, suggère encore un rôle prépondérant de l'environnement, mais pose également la question des conséquences de variations prénatales faibles, indétectables par le test du buvard.

Chez l'Homme, les hormones thyroïdiennes sont essentielles au développement cérébral, cardiaque, rénal, musculaire squelettique, ORL...), mais également au métabolisme énergétique.

Des perturbations endocriniennes, lors de la mise en place de ces tissus, organes ou fonctions, peuvent avoir lieu à différents niveaux tels que :

- la régulation du rétrocontrôle des hormones au niveau central ;
- la synthèse des hormones thyroïdiennes au niveau de la glande ;
- la distribution des hormones via la circulation sanguine
- le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes (désiodation, glucuronidation, sulfatation) ;
- le métabolisme cellulaire des hormones ;
- la liaison des hormones thyroïdiennes sur leurs récepteurs.

L'amtrole a été banni d'utilisation dans les cultures vivrières, dans les années 1970 aux États-Unis, après que des études ont montré son rôle dans la survenue de tumeurs thyroïdiennes chez des rongeurs. Son effet antithyroïdien a été largement documenté. Une inhibition de la formation de synapses induite par les hormones thyroïdiennes à la suite d'un traitement à l'amtrole. Son mode d'action le plus probable est une inhibition de la thyroïde peroxydase (TPO).

L'imidaclopride, pesticide néonicotinoïde mis sur le marché en 2009 est l'insecticide le plus utilisé au monde. La fiche toxicologique de l'INRS sur l'imidaclopride mentionne que l'administration chronique d'imidaclopride est responsable d'effets anti-thyroïdiens chez le rat. Ces résultats sont étayés par des publications montrant des effets potentiels de l'imidaclopride sur la reproduction et sur l'homéostasie des hormones thyroïdiennes.

Le DDT et son métabolite principal le 4-4'-DDE sont encore détectés chez de très nombreux individus, près de 40 ans après son interdiction. En 2013, Carmen Freire et al. ont montré que ces molécules étaient toujours détectables dans les organismes de populations fortement exposées, comme les Brésiliens, chez lesquels elles altéraient les fonctions thyroïdiennes et cognitives.

Plusieurs autres catégories de molécules interfèrent avec la signalisation par les hormones thyroïdiennes. Les retardateurs de flamme présents dans tous les produits électroniques, batteries, meubles, tels que le tétrabromobisphénol A (TBBPA) et les polybromodiphényl-éthers (PBDE) contiennent un ou plusieurs atomes de brome qui peuvent interférer avec le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Des niveaux élevés de PBDE sont positivement corrélés aux niveaux de TSH, tandis que de faibles niveaux de PBDE sont associés avec des taux élevés de T3 ou T4. La diminution des taux de T4 est toutefois l'effet négatif le plus systématique dans les populations, en fonction de l'exposition aux PBDE. Les concentrations sanguines en PCB étaient inversement corrélées avec les niveaux circulants de T4. Les enfants des femmes les plus contaminées avaient des QI moins élevés. Les phtalates affectent le métabolisme du foie et des lipides, et la majorité des études sur les perturbations

hormonales ont révélé des effets antiandrogéniques et anti-thyroïdiens. Un lien a été montré entre les taux de certains métabolites des phtalates chez la mère, et des retards de neuro-développement chez les enfants.

Enfin, les métaux lourds peuvent aussi perturber le fonctionnement hormonal. Un exemple édifiant est celui du méthylmercure, un neurotoxique à forte dose, qui s'accumule dans les tissus des prédateurs marins, que nous consommons. À faible dose, il diminue aussi l'activité de certaines enzymes fonctionnant avec du sélénium telles que les désiodases pouvant modifier l'apport local en hormones thyroïdiennes dans les cellules neurales et modifier le devenir cellulaire et la mise en place des structures du cerveau.

Le triclosan et certaines benzophénones perturbent bien la signalisation thyroïdienne et auraient des conséquences sur les fonctions (31).

### **III.9. Conséquences obstétricales.**

L'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse est associée à un plus faible poids de naissance tels que le bisphénol A, les retardateurs de flamme polybromés, les PCB et les composés perfluorés (128) (129). Cependant ces effets sont minimes comparativement à ceux de l'exposition tabagique (130).

Le risque d'accouchement prématuré augmente avec l'exposition aux phtalates (112).

## **IV. Actualités.**

---

### **IV.1. Sur le plan locorégional.**

En Haute-Vienne, la cohorte prospective NéHaVi a pour objectif de suivre les enfants depuis la vie intra-utérine jusqu'à l'âge de 18 ans. Lancée en 2014, les familles ayant accepté d'y participer reçoivent un questionnaire annuel dont un des objectifs est d'évaluer le rôle de l'environnement sur la santé de l'enfant. Parmi les questions abordées, on retrouve l'exposition à des toxiques et la prise de médicaments pendant la grossesse. L'enquête a été interrompue en 2018.

L'association Limousin Nature Environnement regroupe une cinquantaine d'associations Limousines (Haute-Vienne, Creuse, Corrèze) qui se retrouvent autour d'une même idée : l'Écologie. La Fédération rassemble près de 5000 personnes aussi bien des citoyens oeuvrant pour l'intérêt général que des professionnels. Depuis 2009, elle élabore un programme régional de réduction des pesticides dans l'espace public: L'objectif de l'opération est d'accompagner les collectivités volontaires (communes, communautés de communes, EPCI...) dans leur démarche de réduction de l'usage de pesticides dans l'entretien des espaces publics. Pour officialiser leur démarche, les collectivités signent une charte d'engagement.

Un mouvement de jeunes consommateurs appelé « Générations Cobayes » appuyé par l'Agence Régionale de Santé Nouvelle-Aquitaine et la Région a créé une nouvelle animation spécialement conçue pour les lycéens où pesticides, additifs alimentaires, perturbateurs endocriniens et qualité de l'air intérieur sont décryptés lors d'atelier d'1h30, sous forme ludique (escape game, quizz).

### **IV.2. Sur le plan national.**

L'Agence française pour la biodiversité a publié en juin 2019 un appel à projets de recherche pour mieux comprendre les effets des perturbateurs endocriniens sur la biodiversité.

Pour la première fois, une étude mesure la présence des perturbateurs endocriniens dans l'organisme des enfants et des adultes, auprès d'un large échantillon. L'étude ESTEBAN montre effectivement l'imprégnation de la population française par des contaminants organiques. Si ces premiers résultats soulignent une large imprégnation de la population française et un niveau d'imprégnation des enfants globalement plus élevé que les adultes, les niveaux mesurés sont comparables à ceux d'autres études menées à l'étranger, comme au Canada ou aux Etats-Unis. Ces premiers résultats confortent la nécessité de continuer à agir pour limiter l'exposition aux substances chimiques (131).

En Septembre 2019 le gouvernement français a présenté une deuxième « stratégie nationale contre les perturbateurs endocriniens » (SNPE), afin de réduire l'exposition de la population et la contamination de l'environnement. Elle s'inscrit dans la continuité de la première SNPE qui a été publiée en Avril 2014. Cette nouvelle stratégie vise à réduire l'exposition de la population aux perturbateurs endocriniens et la contamination de l'environnement par des actions de recherche et d'expertise, d'information du public, de formation des professionnels et un meilleur encadrement réglementaire.

Dès 2020, une liste de perturbateurs endocriniens sera publiée et partagée avec d'autres pays européens. L'Anses poursuivra l'action d'expertise de la SNPE1 par au moins 6 substances par an en 2020 (au moins 3 au titre de REACH et au moins 3 substances biocides ou phytopharmaceutiques) en proposant, quand elle juge les données suffisantes, la reconnaissance des substances comme perturbatrices endocriniennes au titre des règlements européens, comme elle l'a fait pour le Bisphénol A. L'Anses devrait expertiser 9 substances par an à partir de 2021.

Le site internet « Agir pour bébé » a été lancé par le gouvernement à destination des femmes enceintes et des jeunes parents, on y retrouve des conseils pratiques pour limiter leur exposition aux produits chimiques dont les perturbateurs endocriniens. Une campagne d'information grand public devrait être lancée afin de sensibiliser sur les risques liés à l'utilisation de certains produits chimiques.

Enfin, les professionnels de santé et de la petite enfance, ou encore les agents des collectivités territoriales, doivent être formés aux bonnes pratiques pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens, en fournissant des éléments de connaissance, et en parlant des possibilités de substitution. L'objectif est de renforcer la formation des professionnels sur les perturbateurs endocriniens : des professionnels de santé et de la petite enfance, en contact avec les personnes les plus vulnérables à l'exposition aux perturbateurs endocriniens et qui sont acteurs de la prévention. De même, les professionnels pouvant manipuler ou être exposés, dans le cadre de leur travail à des substances chimiques potentiellement perturbatrices endocriniennes (par exemple : professionnels du bâtiment, agriculteurs, architectes, etc.) pourront y participer.

La France doit demander à la Commission européenne de réviser les règlements qui s'appliquent aux objets du quotidien, notamment aux cosmétiques et aux jouets, afin de prendre en compte les perturbateurs endocriniens.

Les données sur la contamination environnementale par les perturbateurs endocriniens seront centralisées sur le portail de données ouvertes ([data.gouv.fr](https://data.gouv.fr)) (132).

## V. Les ressources disponibles.

---

### V.1. Au niveau local

En Limousin, il y a une forte sensibilisation autour des PE. Des actions ont été menées au niveau des crèches, une charte d'engagement « Villes et territoires sans perturbateurs endocriniens » a été signée par l'adjointe au maire Madame Schwaederle.

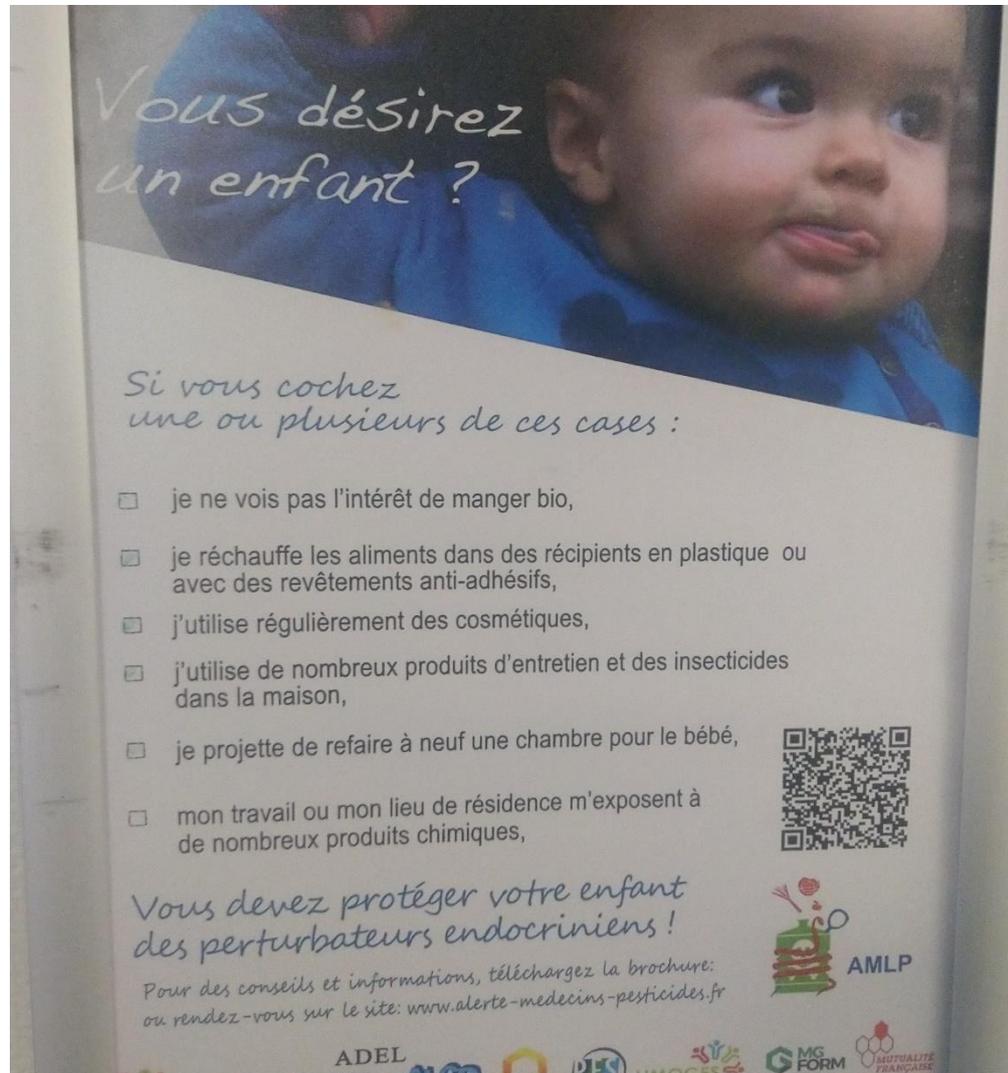
De nombreuses campagnes d'informations sur les pesticides et sur les perturbateurs endocriniens par voie de presse ou lors de conférences ont été menées par Dr Maclouf et Dr Perinaud, fondateurs de « Alerte des médecins sur les pesticides » (133).

A l'Hopital Mère Enfant, comme à la clinique des Emailleurs, des formations des professionnels de santé ont eu lieu par le biais des « ateliers Nesting ». Nesting est un projet développé depuis 2008 par WECF (Women Engaged for a Common Future) dans 7 pays européens, pour répondre aux attentes des parents et des professionnels de la santé et de la petite enfance, qui veulent être mieux informés sur les risques liés à la pollution intérieure. Ces formations ont lieu en partenariat avec l'ARS (Agence Régionale de Santé) de la nouvelle Aquitaine.

Les ateliers se déroulent en deux temps. Une partie plutôt théorique s'appuie sur les représentations et connaissances des participants pour identifier les polluants de l'environnement intérieur. Une partie plus ludique regroupe ensuite les participants autour d'une table qui rassemble les produits de l'environnement du nouveau-né : produits de puériculture, produits d'hygiène, produits d'entretien, contenants alimentaires, jouets, vêtements, produits de décoration... afin d'analyser leur composition et trouver des alternatives. Les professionnels de santé une fois formés proposent à leur tour ces ateliers à destination des patientes (134).

L'ARS de Nouvelle Aquitaine met à disposition des flyers d'information à distribuer aux patientes, annexe 2. et on peut également retrouver un guide à télécharger sur leur site internet, avec des conseils pratiques (135). Les sages femmes de l'HME de Limoges le distribuent lors de leurs consultations et il est affiché dans les chambres de grossesse pathologique et de maternité.

Figure 5 : Affiche à l'hôpital Mère Enfant de Limoges



## V.2. Au niveau national.

Comme évoqué précédemment le gouvernement a lancé son site « agir pour bébé ». Il s'adresse aux futurs parents et aux parents de nouveau-nés de moins de 4 mois. Il s'adressera par la suite aux parents d'enfants de 0 à 2 ans. L'objectif du site « Agir pour bébé » est d'informer les futurs ou jeunes parents, quant à l'influence des environnements (chimiques, physiques, sociaux, affectifs etc.) sur leur santé et celle de leur enfant. L'Agence nationale de sécurité de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS), le Collège national des sages-femmes (CNSF) ; le Collège national des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) ont participé à l'élaboration du site (136).

Le site internet WECF.org initiateur du projet Nesting propose plusieurs guides autour de la santé environnementale, les perturbateurs endocriniens, le choix des cosmétiques et des emballages alimentaires, les objets de puériculture (134).

Disponible sur « réseau-environnement-santé.fr » une plaquette d'information résume la définition, le mode d'action des perturbateurs endocriniens et leurs sources d'exposition ainsi que le moyen d'éviction possible (137)

Des outils connectés comme l'application smartphone Yuka, la plus connue, permettent de se renseigner sur la composition des produits d'usage courant. Elle propose l'analyse de la composition de produits alimentaires et cosmétiques en recherchant les perturbateurs endocriniens, les allergènes, les cancérigènes simplement en scannant le code barre du produit concerné (138).

## **VI. Etude**

---

L'exposition aux perturbateurs endocriniens est donc un sujet d'actualité préoccupant. Comme nous l'avons vu précédemment de plus en plus d'études s'attachent à démontrer son implication dans bon nombre de pathologies. Malgré cela, il n'existe pas de recommandation éditée sur le sujet pour prévenir leur impact. Les professionnels de santé, comme les patient-e-s, sont livrés à eux même pour s'informer et se prémunir contre les perturbateurs endocriniens (PE).

Nous avons formulé l'hypothèse suivante : le niveau de connaissances des risques autour des PE et le niveau de sensibilisation des femmes suivies au cours de la grossesse, par les soignants exerçant dans le périmètre de la grossesse, est insuffisant.

Nous avons voulu évaluer les connaissances des professionnels pouvant être amenés à suivre des patientes dans le cadre d'un désir de grossesse, d'un suivi de grossesse et de l'allaitement, au moyen d'un questionnaire portant sur leurs caractéristiques socio professionnelles, leurs connaissances et moyens de formations, et leurs discours aux patientes.

### **VI.1. Caractéristiques**

#### **VI.1.1. Objectif principal de l'étude**

Le but de cette étude est d'évaluer le niveau de connaissances des professionnels de santé, impliqués dans la grossesse, dans la prévention des risques liés aux perturbateurs endocriniens et les moyens qui leur sont donnés pour informer leur patientèle autour de la grossesse.

#### **VI.1.2. Objectifs secondaires**

Analyser les caractéristiques des professionnels de santé ne se sentant pas concernés par la problématique des perturbateurs endocriniens et les causes de ce manque d'intérêt.

Préciser les conseils de prévention de l'exposition aux PE, dispensés aux femmes enceintes par les professionnels qui sont impliqués dans leur suivi.

Explorer l'intérêt porté aux perturbateurs endocriniens à titre personnel.

#### **VI.1.3. Méthode – Population**

Une étude descriptive transversale a été conduite au moyen d'un auto-questionnaire adressé aux professionnels de santé exerçant dans le champ de la grossesse.

L'étude a comporté 2 temps.

Un premier envoi du questionnaire format papier (en annexe) a été initialement réalisé à Limoges auprès du personnel spécialisé qui accompagne la grossesse (médecins gynécologues obstétriciens, gynécologues médicaux, endocrinologues) internes de spécialités, sage-femmes, au CHU et à la clinique des Emailleurs qui exerce une activité obstétricale.

Dans un deuxième temps, nous avons diffusé le questionnaire par mail et élargi notre champ d'investigations au niveau national. L'envoi a été fait après accord de certains syndicats comme le SYNGOF (Syndicat National des Gynécologues Obstétriciens de France), le SNJMG (Syndicat National des Jeunes Médecins Généralistes), l'AIMG (Association des internes de gynécologie médicale), l'URPS (Union Régional des Professionnels de Santé) de Corse et l'URML (Union Régionale des Médecins Libéraux) de l'Océan indien.

Le questionnaire se compose de 30 questions avec 10 réponses à choix multiples et 20 réponses dichotomiques. La version informatisée a été réalisée avec le logiciel google forms.

#### **VI.1.4. Déroulé de l'enquête**

Les premiers questionnaires ont été distribués en version papier par mes soins aux mois de Février et Mars 2019 aux soignants exerçant à Limoges :

aux sages-femmes, gynécologues séniors et internes de l'Hôpital mère et enfant de Limoges via leurs casiers courrier.

aux sages-femmes et gynécologues de la clinique des Emailleurs par l'intermédiaire de la cadre sage-femme.

Puis au mois d'Avril 2019, création du questionnaire informatisé sur google form ([https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScjQIXpngyY464VOZcXSFB00sotAqAsTOQBk\\_08ODyRqs5gw/viewform?fbclid=IwAR27Np\\_kH3s3kILEI43Ja6Ljhxlc8la4SDf3ScqZihlwYOAfXu7XoWiqSp0](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScjQIXpngyY464VOZcXSFB00sotAqAsTOQBk_08ODyRqs5gw/viewform?fbclid=IwAR27Np_kH3s3kILEI43Ja6Ljhxlc8la4SDf3ScqZihlwYOAfXu7XoWiqSp0)), avec les mêmes items auxquels ont été rajoutés le lieu (région) et le mode d'exercice (hospitalier, libéral, les deux). L'ordre des médecins ne souhaitant plus diffuser les questionnaires des internes dans le cadre de la recherche, j'ai contacté plusieurs syndicats de médecins afin de le transmettre aux professionnels concernés.

Les résultats du questionnaire papier ont été intégrés à ceux du questionnaire informatisé pour l'analyse des données.

Seront analysés les éléments suivants :

Taux de participation à Limoges (2 centres) et au niveau national

Le taux de « Non réponse » ou de refus de participer

Raisons du refus de participation

Les caractéristiques socio-démographiques des professionnels de santé ayant participé à l'enquête : sexe, durée d'exercice, mode d'exercice, lieu.

Le sentiment d'être concerné ou non par la problématique des PE.

Seront par ailleurs, évaluées les données relatives à l'enjeu des PE

Évocation du problème chez la femme en âge de procréer ou enceinte

Supports utilisés pour informer

Conseils prodigués pour limiter la contamination (alimentation, cosmétiques, logement ...) : prévention

Connaissances des pathologies liées à l'impact des PE,

Habitudes personnelles

Les données quantitatives descriptives sont exprimées en pourcentage,

Sur le plan statistique, les données sont comparées entre les groupes de soignants avec une analyse de proportions (effectifs) au moyen d'un Chi<sup>2</sup> et d'un test de Fisher lorsque l'effectif d'un groupe est inférieur à 5.

## VI.2. Résultats :

### VI.2.1. Données descriptives initiales (enquête conduite à LIMOGES, 2 centres)

**97 questionnaires papiers ont été distribués au CHU de Limoges**, nous avons obtenu 37 retours qui se répartissent de la façon suivante résumée dans le tableau 5.

Le taux de participation pour l'enquête à l'hôpital de Limoges est donc de 38,1%.

Le taux de réponse dans la branche des sages-femmes est de 21 %, leur participation est faible, à l'échelon local, elle n'est que de 13,4 %.

Comparativement la communauté médicale du CHU (médecins seniors et internes en formation) a participé à l'enquête pour 24,7 %.

**29 questionnaires papiers ont également été distribués** à la maternité de la clinique des Emalleurs qui exerce une activité obstétricale à Limoges, 10 réponses sont obtenues : 3 réponses sur 9 parmi les gynécologues obstétriciens soit un taux de participation de 33,3% et 7 réponses parmi les 20 sages femmes soit 35% de participation, donnant un total de 34,5 % de participation dans cette clinique ( tableau 6) .

Tableau 5 : Participation à l'HME de Limoges.

Catégorie professionnelle	Nombre de questionnaires envoyés	Nombre de réponses	Taux de participation Par catégorie
Sages-femmes	60	13	21%
Gynécologues obstétriciens	20	8	40%
Internes de gynécologie obstétrique	8	7	87,5%
Internes de gynécologie médicale	2	2	100%
Endocrinologues	7	7	100%
Total	97	37	38,1%

Tableau 6 : Participation clinique des Emaillieurs.

Catégorie professionnelle	Nombre de questionnaires envoyés	Nombre de réponses	Taux de participation
Sage femmes	20	7	35%
Gynécologues obstétriciens	9	3	33,3%
Total	29	10	34,5%

### VI.2.2. Données descriptives nationales.

Des données nationales sont recueillies à partir du mois de Mai 2019, par la sollicitation de **25 syndicats ou associations**, à qui ont été transmis la version informatisée du questionnaire ( 2e temps de l'enquête), résumé des modalités de diffusion dans le tableau ci dessous :

Tableau 7 : Diffusion du questionnaire

Questionnaires diffusés	Pas de réponse (éventuellement diffusé)	Refus
SYNGOF (36)	collège d'Endocrinologie,	MG France
SNJMG (20 000)	Syndicat des Médecins Généralistes (SMG),	URPS Médecins Libéraux de Bourgogne Franche-Comté
AIGM (630)	URPS nouvelle aquitaine,	Médecins Hauts-de-France
URPS de Corse (350)	URPS Médecins Libéraux Auvergne-Rhône-Alpes,	URPS Médecins Libéraux de Bretagne
URML (800)	URPS Provence Alpes Côte d'Azur,	
	URPS Médecins Libéraux du Centre,	
	URPS sage femmes île de France,	
	URPS médecins libéraux d'île de France,	
	URPS Médecins de Lorraine,	
	URPS sage femme haut de France,	
	URML pays de la Loire,	
	URML Normandie,	
	URML Martinique ,	
	Organisation Nationale des Syndicats de Sage Femmes (ONSSF),	
	Union Nationale des Sages Femmes (UNSSF),	
	URPS ML de Nouvelle-Aquitaine,	
	URPSML Grand Est	

Les 5 syndicats suivants ont accepté de le diffuser à leurs adhérent-e-s :

Le SYNGOF (Syndicat National des Gynécologues Obstétriciens de France) qui a transmis le questionnaire à 36 praticiens (responsables des régions) qui sont susceptibles de l'avoir retransmis à leur tour, mais ceci n'a pas été confirmé.

Le SNJMG (Syndicat National des Jeunes Médecins Généralistes) : le questionnaire n'a pas été envoyé personnellement aux adhérents mais il a été disponible sur le site qui est visité par environ 20 000 personnes,

l'AIGM (Association des internes de gynécologie médicale) : le lien permettant d'accéder au questionnaire a été diffusé dans une « news letter » destinée à 630 internes et anciens internes de gynécologie médicale,

l'URPS (Union Régional des Professionnels de Santé) de Corse : 350 destinataires,

URML (Union Régionale des Médecins Libéraux) de l'Océan indien : 800 destinataires.

**Au contraire, 4 syndicats ont d'emblée refusé de participer** : MG (Médecine Générale) France, URPS Médecins Libéraux de Bourgogne Franche-Comté, l'URPS Médecins Hauts-de-France, URPS Médecins Libéraux de Bretagne.

Les raisons justifiant ces refus : trop de sollicitations de ce type, le fait que la demande vienne d'une interne d'une autre région, l'Accord CNIL empêchant la participation à des questionnaires en ligne, les questions portant sur les connaissances aboutiraient à porter un jugement négatif sur la profession.

**16 autres syndicats contactés n'ont pas du tout fait de retour** : le collège d'Endocrinologie, le Syndicat des Médecins Généralistes (SMG), URPS nouvelle aquitaine, l'URPS Médecins Libéraux Auvergne-Rhône-Alpes, URPS Provence Alpes Côte d'Azur, URPS Médecins Libéraux du Centre, URPS sage femmes île de France, l'URPS médecin libéraux d'île de France, l'URPS Médecins de Lorraine, URPS sage femme haut de France, URML pays de la Loire, URML Normandie, URML Martinique , l'Organisation Nationale des Syndicats de Sage Femmes (ONSSF), l'Union Nationale des Sages Femmes (UNSSF), URPS ML de Nouvelle-Aquitaine, et l'URPSML Grand Est : ces 16 contacts **n'ont pas donné de réponse**, mais ont peut-être tout de même diffusé le questionnaire.

Au mois de Juin 2020 moment où le questionnaire a été clôturé en ligne :

325 réponses ont été récoltées et ont été ajoutées aux 47 réponses obtenues par les questionnaires papier pour l'analyse des données.

Si l'on tient compte des 20 000 potentiels visiteurs du site du SNMG, le questionnaire est susceptible d'avoir été vu au total par 21 942 personnes somme de tous les questionnaires diffusés par mes soins localement (126) et par les syndicats (21816).

Au total la participation a été effective pour 372 professionnels ce qui fait un taux de participation total de 1,7% ( $372 / 21\ 942 \times 100 = 1,69$ ). Mais ce taux est probablement très largement sous estimé car tous les visiteurs du site SNMG n'ont probablement pas vu le lien vers le questionnaire. Aussi, si l'on ne tient pas compte de ces potentiels participants le taux de participation serait de 19,2% ( $372 / 1\ 942 \times 100 = 19,15$ ).

## VI.2.3. Données analytiques

### VI.2.3.1. Caractéristiques socio-démographiques des participants

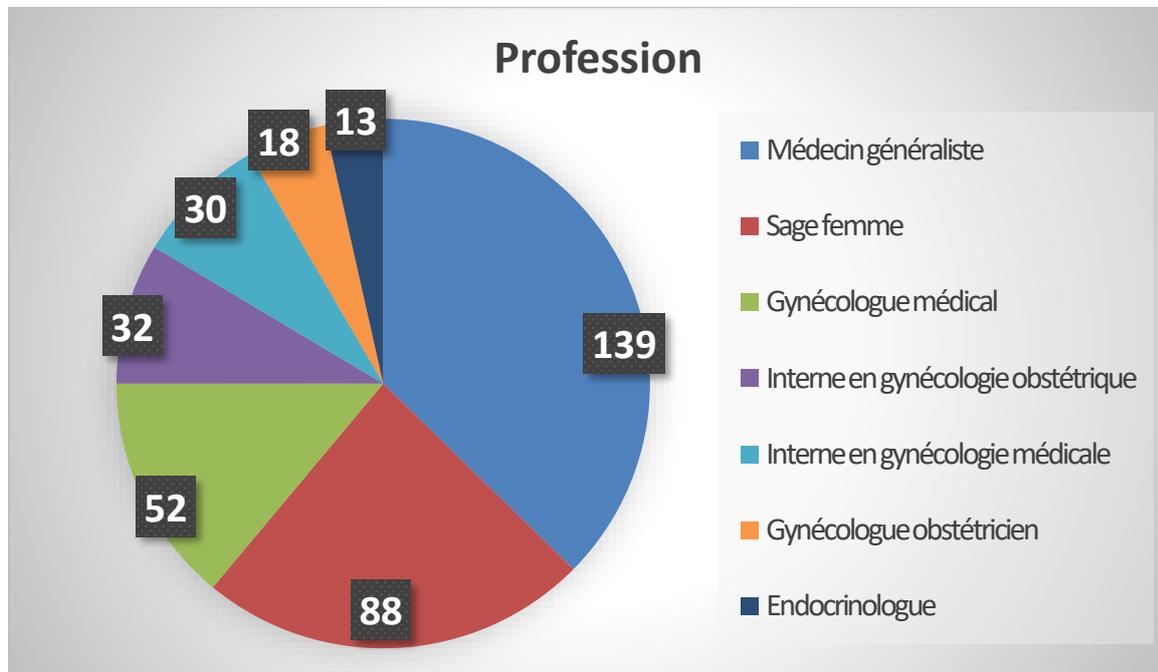


Figure 6 : Répartition des professions des participants au questionnaire

Parmi les 372 professionnels de santé ayant répondu au questionnaire en ligne, 139 sont des médecins généralistes (37,4%), 88 sages-femmes (23,7%), 52 gynécologues médicaux (14%), 32 internes de gynécologie obstétrique (8,6%), 30 internes de gynécologie médicale (8,1%), 18 gynécologues obstétriciens (4,8%) et 13 endocrinologues (3,5%).

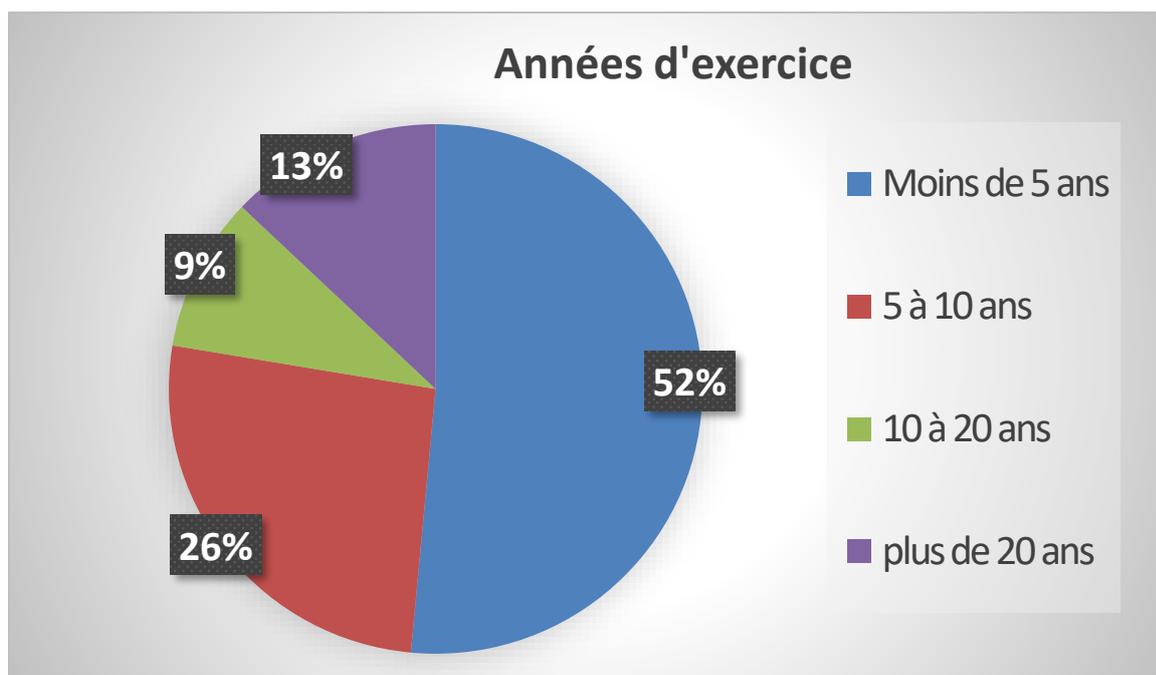


Figure 7 : Répartition selon le nombre d'années d'exercice des participants

191 participants (51,3%) exercent depuis moins de 5 ans, 97 (26,1%) depuis 5 à 10 ans, 35 (9,4%) depuis 10 à 20 ans et 48 (12,9%) depuis plus de 20 ans.

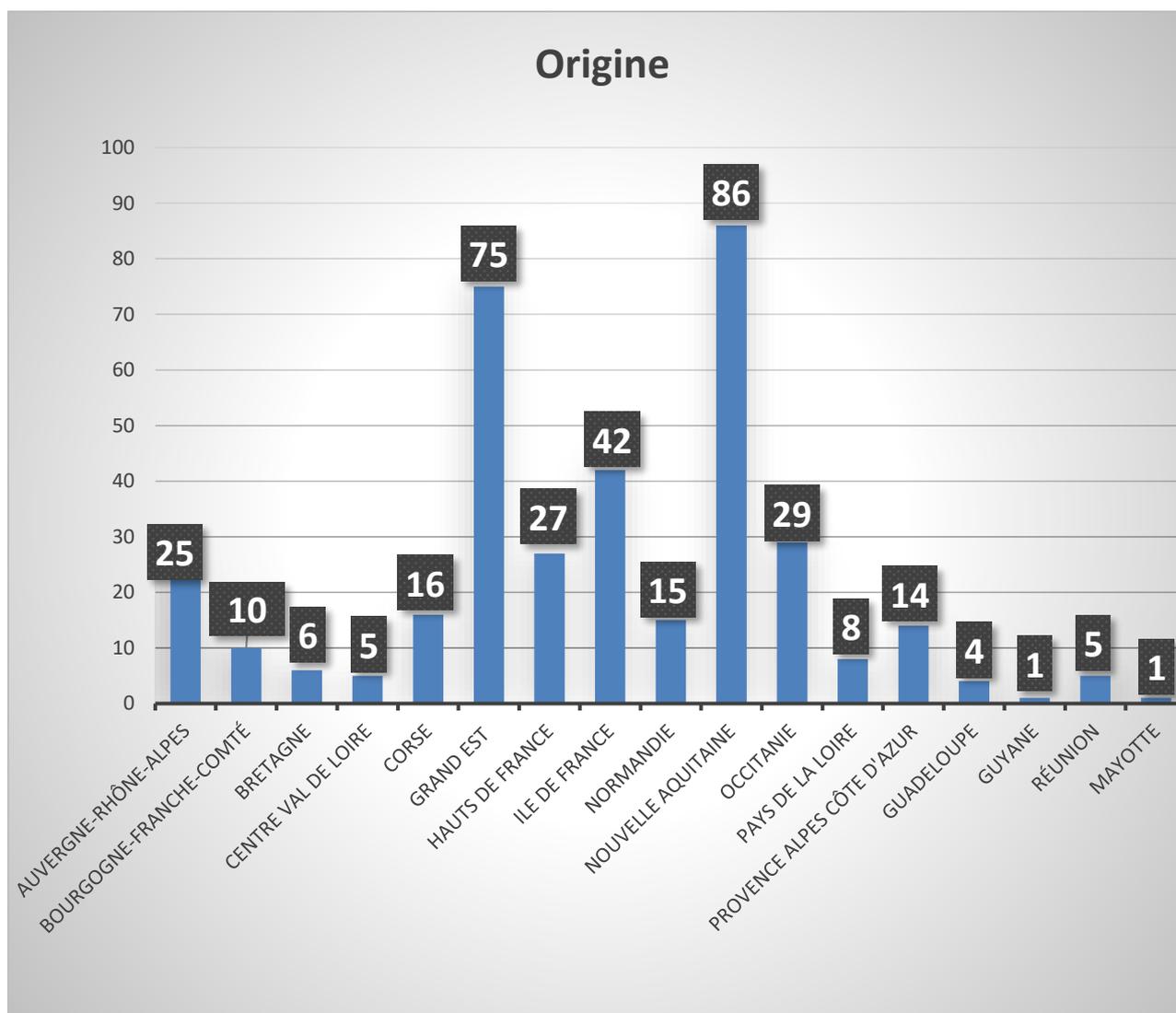


Figure 8 : Distribution des participants selon le lieu géographique d'exercice des participants

Les régions les plus représentées sont la Nouvelle Aquitaine : 86 participants (23,3%), et le Grand Est : 75 participants (20,3%), l'Ile de France : 42 participants (11,4%), l'Occitanie : 29 participants (7,9%), les Hauts de France : 27 participants (7,3%) et l'Auvergne Rhône Alpes : 25 participants (6,8%). Puis la Corse : 16 participants (4,3%), la Normandie : 15 participants (4,1%), la Provence Alpes Côte d'Azur : 14 participants (3,8%), Bourgogne Franche Comté : 10 participants (2,7%), Pays de la Loire : 8 participants (2,2%). Les moins représentés sont : La Bretagne : 6 participants (1,6%), la Réunion et le Centre Val de Loire : 5 participants (1,4%), la Guadeloupe : 4 participants (1,1%), la Guyane et Mayotte : 1 participant (0,3%). Il n'y a pas eu de réponse en Martinique.

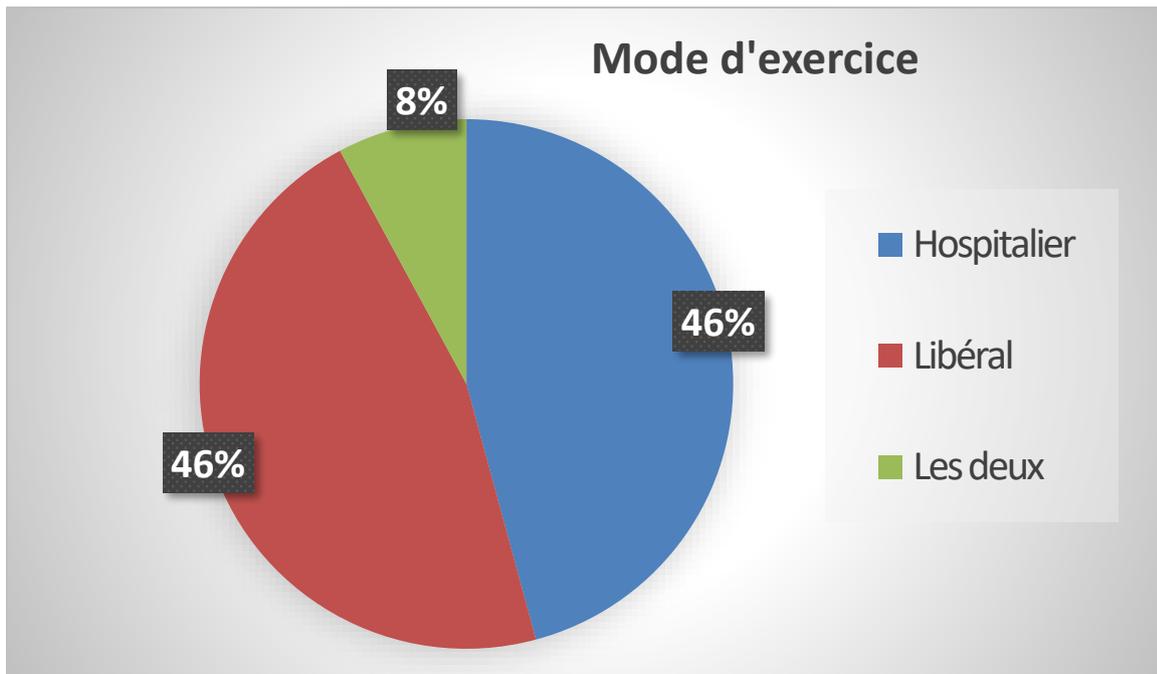


Figure 9 : Mode d'exercice des participants.

Les participants travaillent aussi bien en libéral (171 soit 46,3%) qu'en hospitalier (169 soit 45,8%) et 29 personnes allient les deux (7,9%).

Il n'y a pas de différence pour ce qui concerne le mode d'exercice : professionnels de santé dans le secteur hospitalier versus dans le secteur libéral ( $p=0,48$ , test du Chi 2).

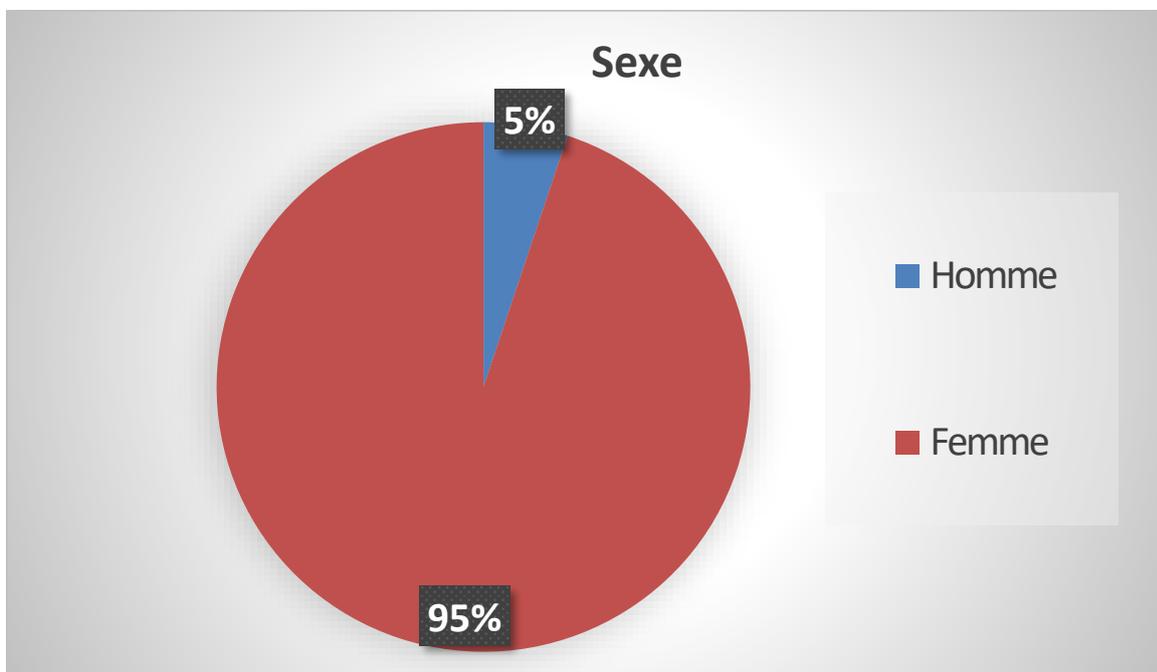


Figure 10 : Distribution selon le sexe des participants

Les femmes ont davantage répondu au questionnaire : 353 soit 94,9% contre 19 hommes 5,1%. ( $p= 0.022$ ) (Intervalle de confiance à 95% [0.0351 ; 0.9524], test de Fisher).

A la question 6 : Vous sentez vous concernés par la problématique des perturbateurs endocriniens la réponse est majoritairement positive :

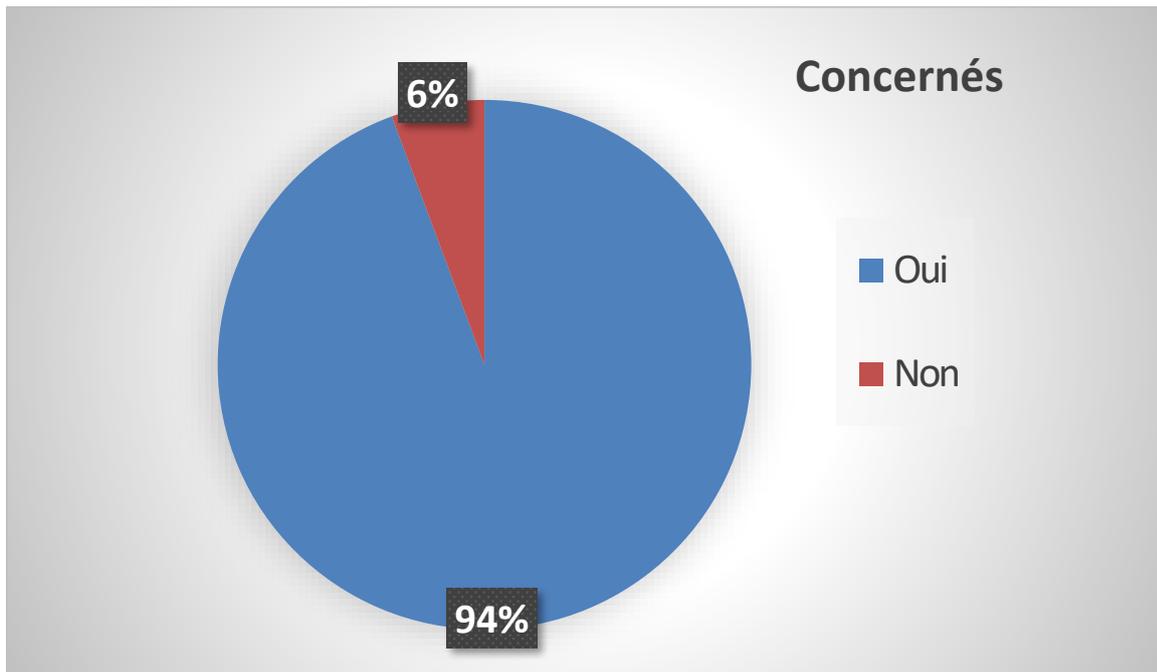


Figure 11 : Prise en compte de la problématique des perturbateurs endocriniens

351 personnels de santé soit 94,4% des participants ont répondu se sentir concernés par la problématique des perturbateurs endocriniens, contre 21 personnels de santé soit 5,6% qui se sont dit non concernés.

L'analyse des catégories professionnelles des personnes ayant répondu être « non concernées » par les PE retrouve la répartition suivante avec une majorité de professions médicales :

6 internes en gynécologie obstétriques soit 18,75% des internes de gynécologie obstétrique,

3 gynécologues obstétriciens soit 16,7% des gynécologues obstétriciens,

1 gynécologue médical soit 1,9% des gynécologues médicaux,

1 interne en gynécologie médical soit 3,3%,

8 médecins généralistes soit 5,8% des médecins généralistes.

2 sages-femmes soit 2,3% des sages -femmes.

A propos du nombre d'années d'exercice dans le sous-groupe de soignants « non concerné » :

5 exercent depuis 5 à 10 ans, soit 14,3%

14 participants, exercent depuis moins de 5 ans, soit 7,3 % des participants travaillant depuis moins de 5 ans.

Enfin, 2 participants exercent depuis plus de 20 ans, soit 4,2%.

Aucun participant travaillant depuis 10 à 20 ans n'a répondu non concerné.

Quant à la localisation géographique de leur exercice :

Le seul participant exerçant en Guyane a répondu non à cette question,

2 participants exercent en Provence Alpes Côtes d'Azur, soit 14,3 % des participants travaillant dans cette région.

8 participants ayant répondu « non concerné » exercent en Nouvelle Aquitaine, soit 9,3% des participants travaillant dans cette région.

2 participants ayant répondu non exercent en Auvergne Rhône Alpes, soit 8% des participants de cette région.

2 participants exercent en Occitanie, soit 6,9% ,

1 participant exerce en Corse, soit 6,25% des participants travaillant dans cette région.

2 participants exercent en Ile de France, soit 4,8%,

3 participants exercent dans le grand Est, soit 4% des participants travaillant dans cette région.

L'analyse du mode d'exercice des participants ayant répondu « non concerné »:

12 d'entre eux travaillent dans le secteur hospitalier soit 7,1% des participants travaillant dans ce secteur de soins,

Et 9 d'entre eux travaillent en libéral soit 5,3%.

Concernant le sexe des participants ayant répondu non, on retrouve :

3 hommes soit 15,8 %, et 18 femmes soit 5,1%.

Lorsque les participants se sont déclarés « non concernés », la question 7 tente d'analyser les motifs (Plusieurs réponses possibles). Voici ci-dessous les raisons évoquées :

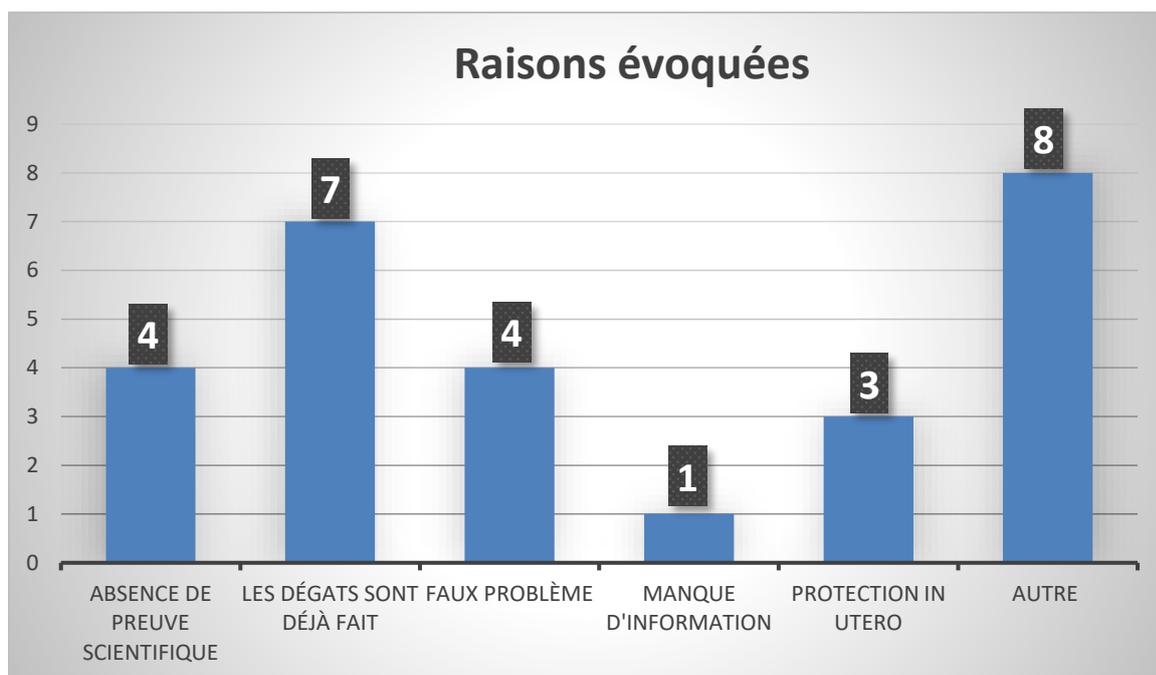


Figure 12 : Répartition des motifs évoqués pour ne pas s'intéresser à la problématique des PE chez la femme au cours de la grossesse

Dans la colonne « autre » les raisons citées sont : le manque de connaissance (3 réponses), le fait de ne pas y penser (2 réponses), problème impossible à contourner dans la société actuelle (1 réponse), trop de facteurs confondants pour tirer une vraie conclusion (1 réponse), non précisé (1 réponse).

A propos des connaissances des participants sur les perturbateurs endocriniens (question 8)

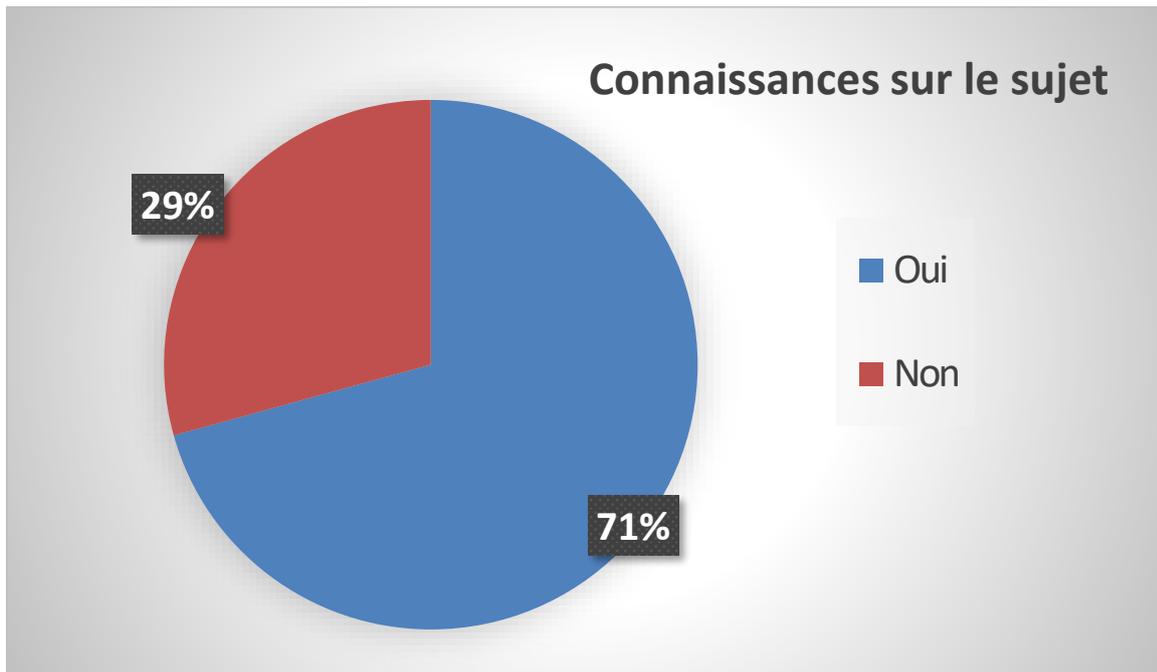


Figure 13 : Etat des connaissances sur la problématique des PE

263 personnes ont répondu qu'elles avaient des connaissances sur le sujet soit 70,7%.  
109 personnes ont répondu qu'elles n'en avaient pas soit 29,3%.

Question 9 : par quels moyens vous êtes vous informé ? (Plusieurs réponses possibles)

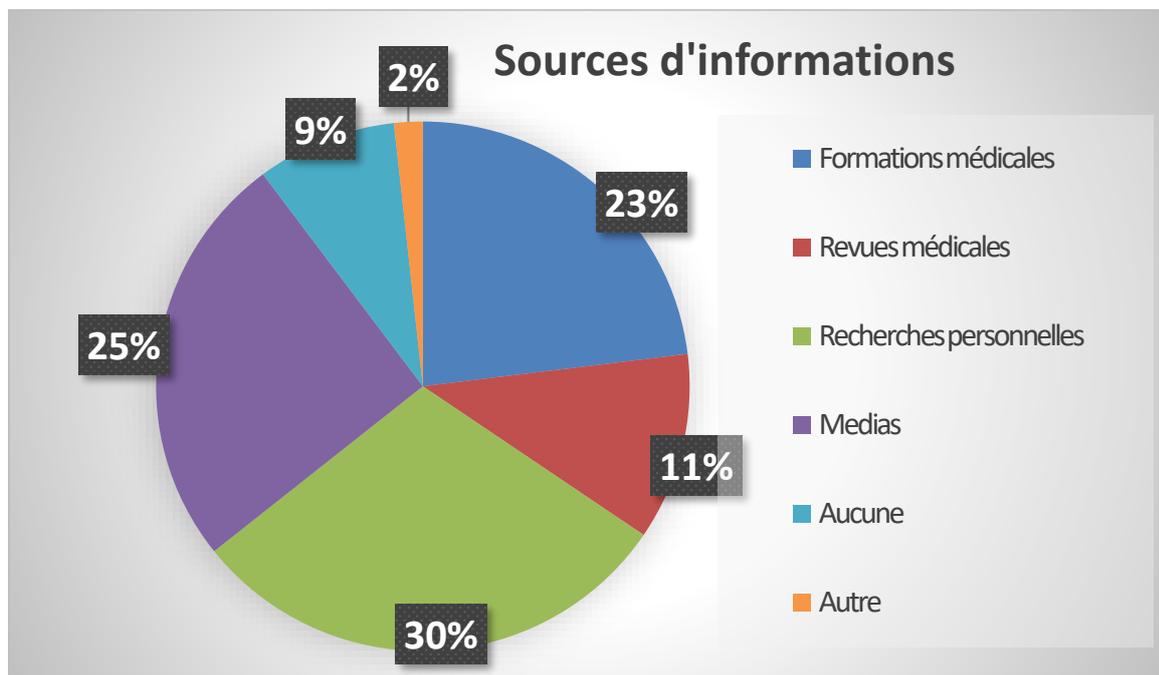


Figure 14 : Sources d'informations sur les perturbateurs endocriniens.

Les sources d'informations citées étaient par ordre décroissant : les recherches personnelles (172 soit 30% des réponses totales), les médias (147 soit 25% des réponses totales), les formations médicales : DU, séminaire, congrès, cours de DES...(133 soit 23% des réponses), les revues médicales (66 soit 11% des réponses), aucun de ces moyens ou aucune source (49 soit 9% des réponses) et autre source (10 soit 2%).

Parmi « les autres sources d'information » sont citées à la marge : les échanges avec des confrères (2 réponses), les ateliers nesting (2 réponses), les ateliers proposés par la maternité (2 réponses), une formation WECF (1 réponse), la participation à une étude sur les perturbateurs endocriniens (1 réponse), la lecture du magazine UFC Que Choisir (1 réponse), ou de magazines traitant de l'alimentation biologique (1 réponse).

A la question 10 : Pensez-vous que la formation médicale soit suffisante sur cette thématique ?

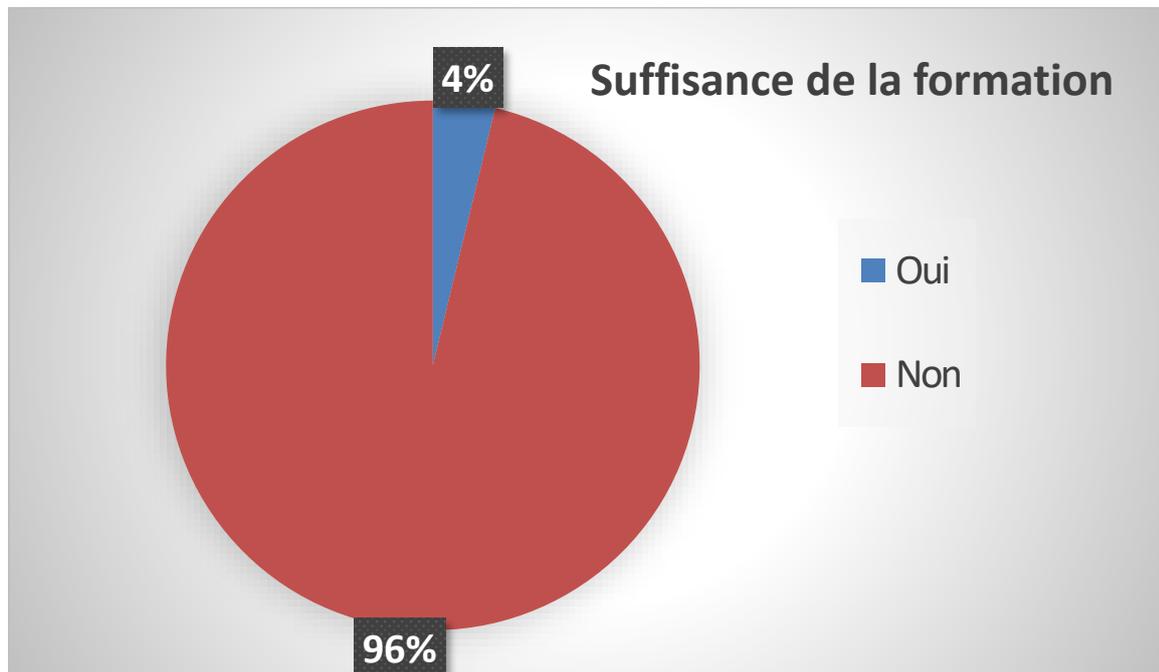


Figure 15 : Analyse du niveau de formation médicale dispensée sur la thématique des PE

Les participants ont jugé à 96,2% (358 réponses) que la formation médicale sur les perturbateurs endocriniens était insuffisante, contre 3,8% (14 réponses) qui la jugent suffisante.

Les questions 11 à 14 : vont analyser l'approche de la problématique avec les patientes, le moment choisi pour dispenser cette sensibilisation aux risques durant les suivis en consultation et/ou au cours de la grossesse.

La figure ci-dessous résume le contexte de l'approche de cette thématique avec les patientes : est-elle systématique ? Orientée par la demande des patientes ? Ou éludée ?

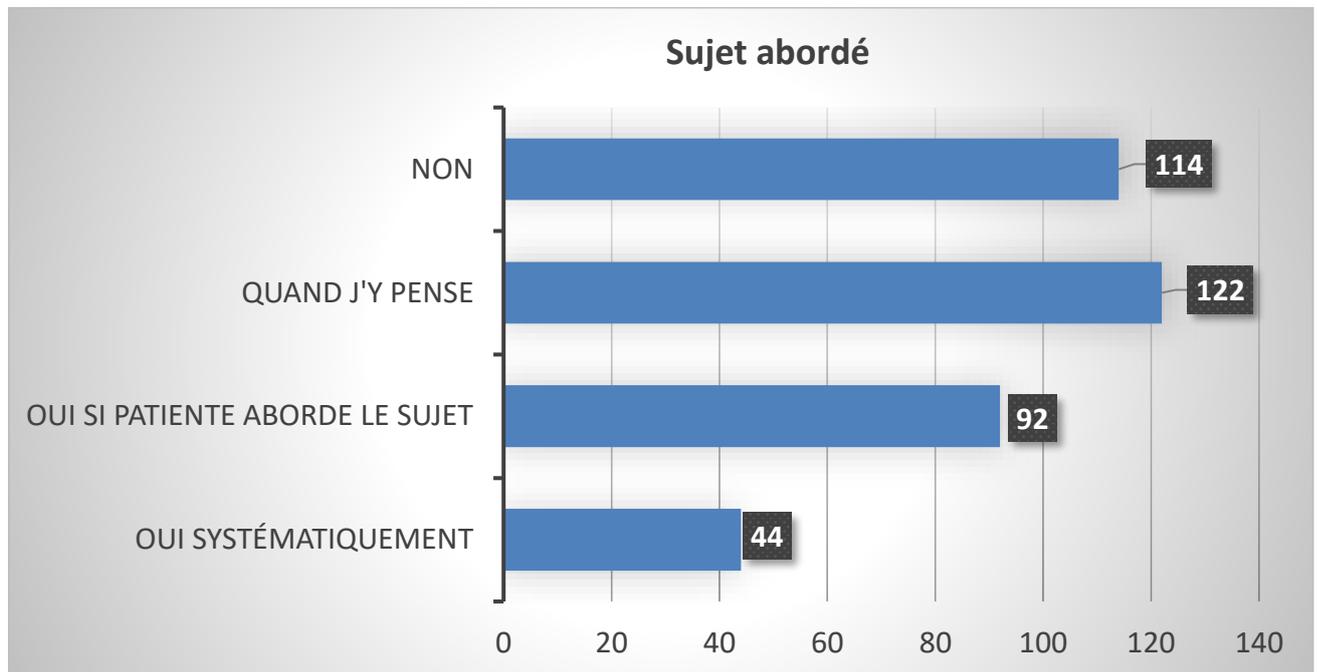


Figure 16 : Réponse à la question « Abordez-vous le sujet avec vos patientes ? »

122 participants ont répondu « oui, quand j'y pense » soit 32,8%.

114 participants ont répondu « non, pas du tout » soit 30,6%

92 participants ont répondu « oui, si la patiente aborde d'elle-même le sujet » soit 24,7%

44 participants ont répondu « oui systématiquement » soit 11,8%

Question 12 : Quand le faites-vous ? (Plusieurs réponses possibles)

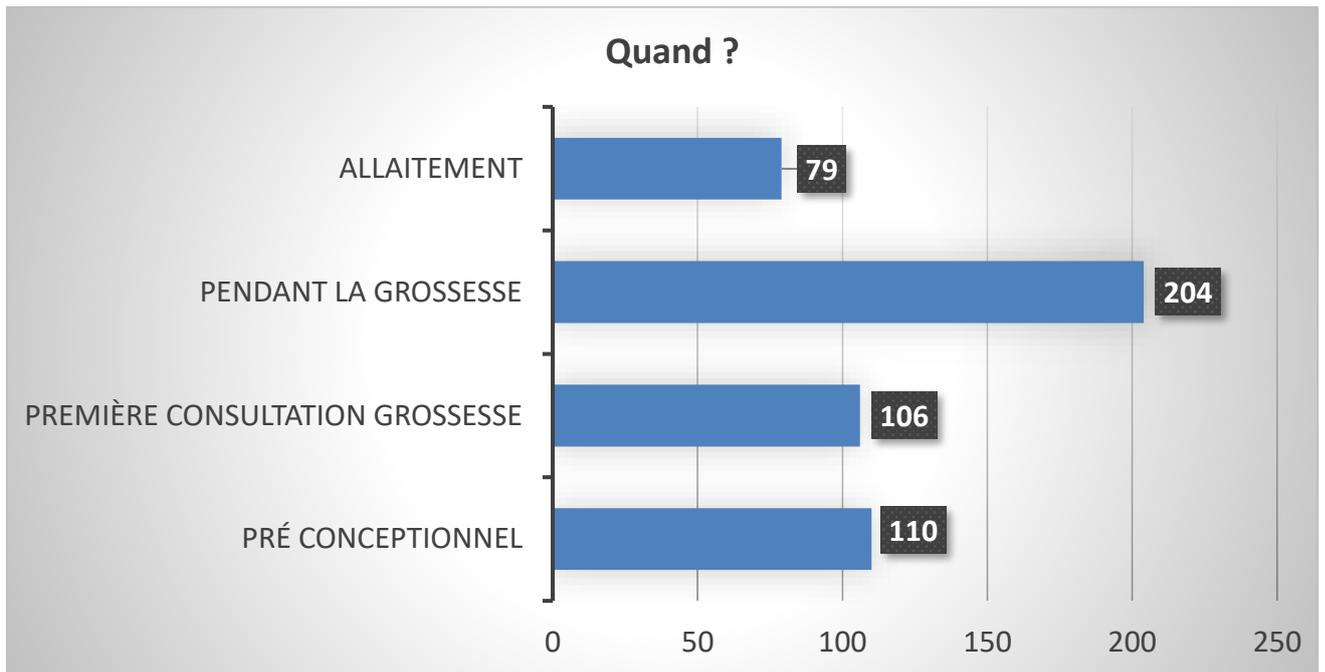


Figure 17 : Moment auquel le sujet des perturbateurs endocriniens est abordé avec les patientes.

Les moments privilégiés par les participants au questionnaire pour aborder la question sont :  
Pendant la grossesse, peu importe le moment : 204 réponses soit 41%  
En pré conceptionnel : 110 réponses soit 22%  
A la première consultation de grossesse : 106 réponses soit 21%  
Et pendant l'allaitement : 79 réponses soit 16%.

Question 13 : Avez-vous des supports à votre disposition ? (plusieurs réponses possibles)

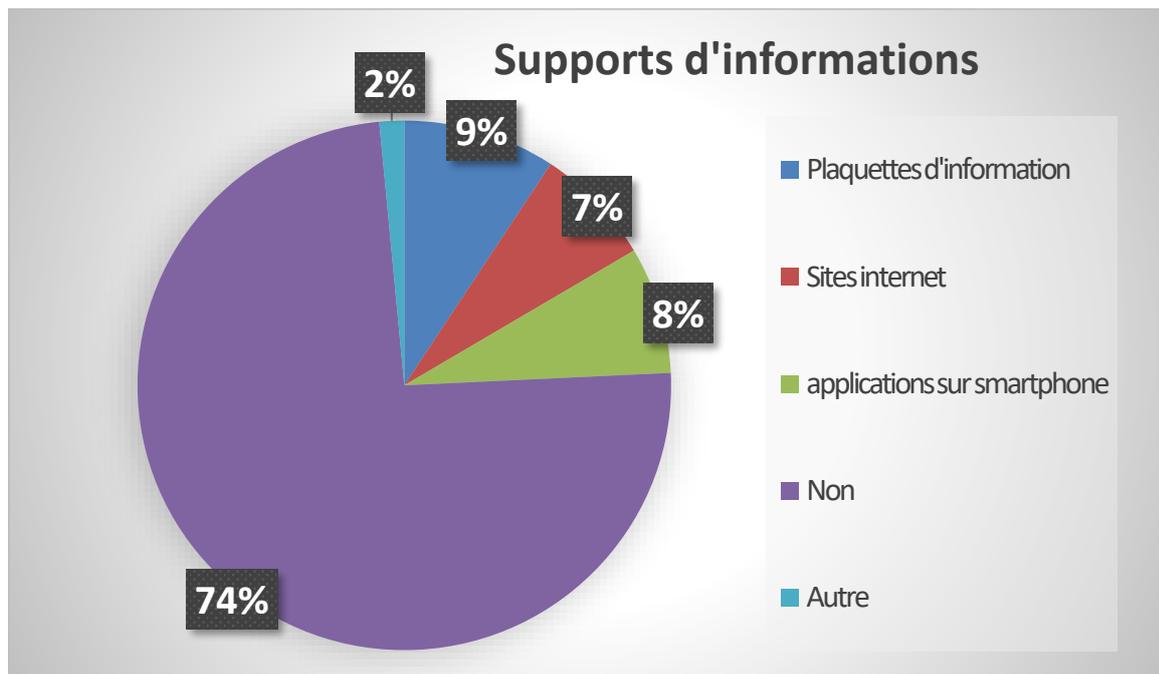


Figure 18 : Supports d'informations sur les perturbateurs endocriniens.

La majorité des participants au questionnaire n'ont pas de support d'information sur les perturbateurs endocriniens à disposition : 297 réponses soit 74%. Pour ceux qui en bénéficient les supports utilisés sont : les plaquettes d'information (37 réponses soit 9%), les applications sur smartphone (31 réponses soit 8%), les sites internet (29 réponses soit 7%), ou d'autres sources (6 réponses soit 2%) : les ateliers nesting (2 réponses), affiches (2 réponses), les livres (1 réponse), des réunions d'information dans le service (1 réponse).

Question 14 : Expliquez-vous le mode d'action des perturbateurs endocriniens à vos patientes?

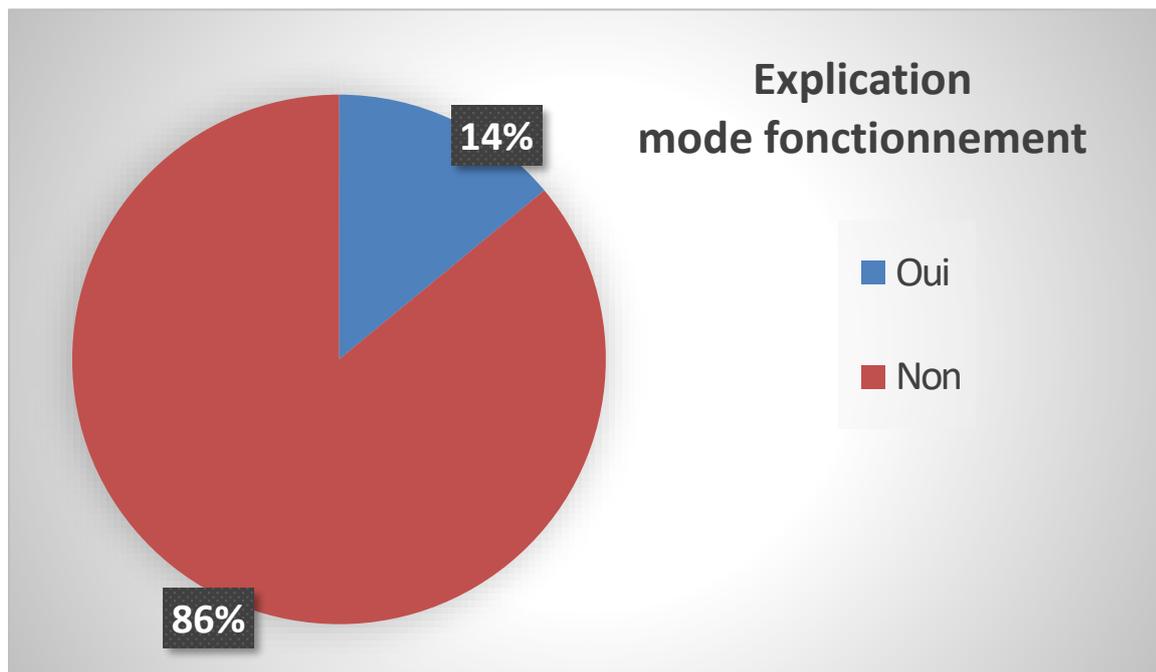


Figure 19 : Explication du mode de fonctionnement des perturbateurs endocriniens

86% des participants n'expliquent pas le mode de fonctionnement des perturbateurs endocriniens à leurs patientes (322 réponses), tandis que 14% l'expliquent (50 réponses).

Enfin, la stratégie de prévention par l'alimentation est étudiée par les questions 15 à 20

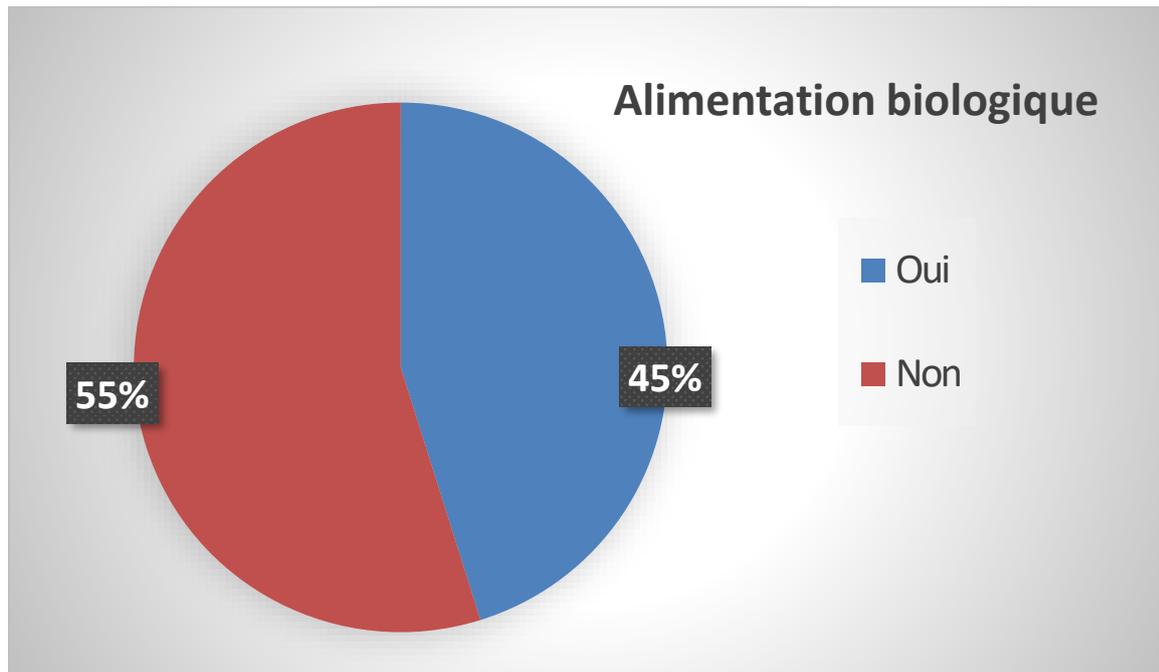


Figure 20 : Conseil d'une alimentation basée sur l'agriculture biologique.

Plus de la moitié des participants ne conseillent pas à leurs patientes de manger des produits issus de l'agriculture biologique : 204 réponses soit 54,8%, contre 168 participants soit 45,2% qui le conseillent.

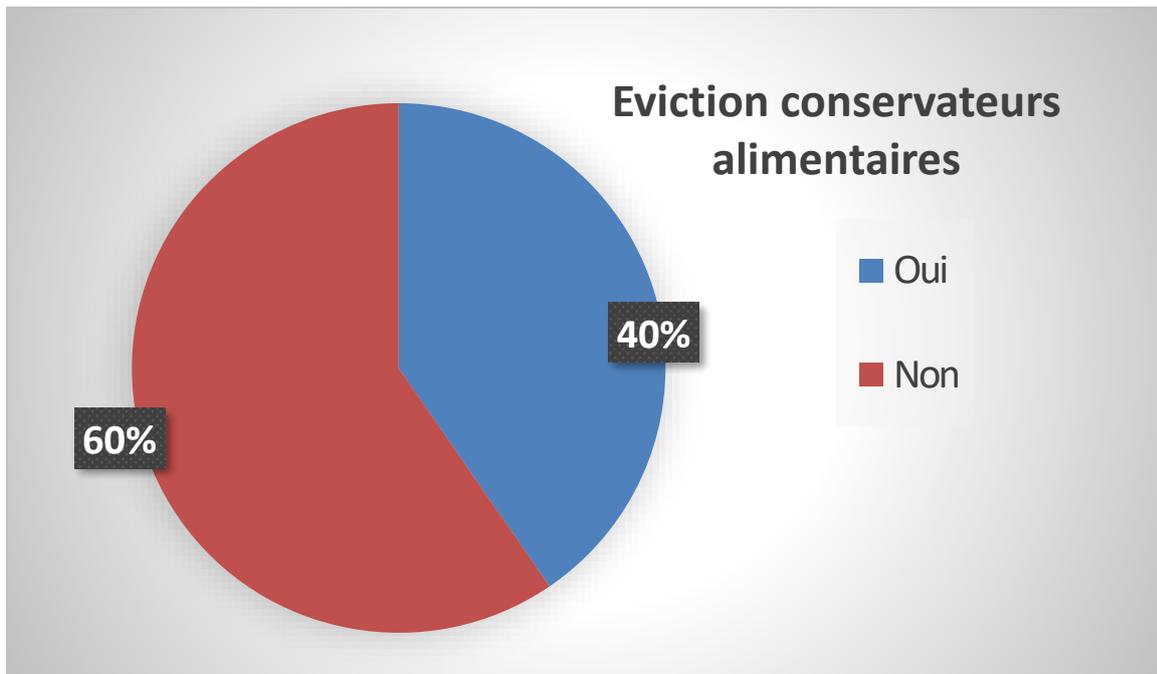


Figure 21 : Conseil d'éviction des conservateurs alimentaires

221 participants ne conseillent pas l'éviction des aliments contenant des conservateurs alimentaires soit 59,6% des réponses.

150 participants le conseillent soit 40,4%.

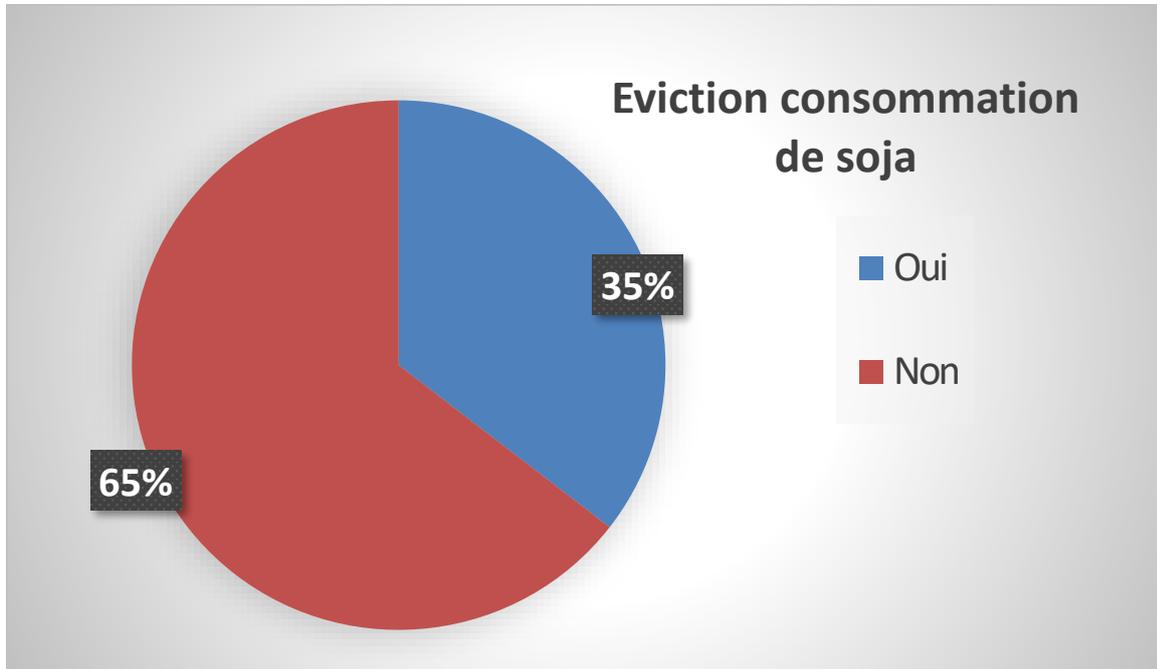


Figure 22 : Conseil d'éviction de la consommation de soja

240 participants ne conseillent pas l'éviction de la consommation de soja soit 64,5% des réponses.

132 participants le conseillent soit 35,5%.

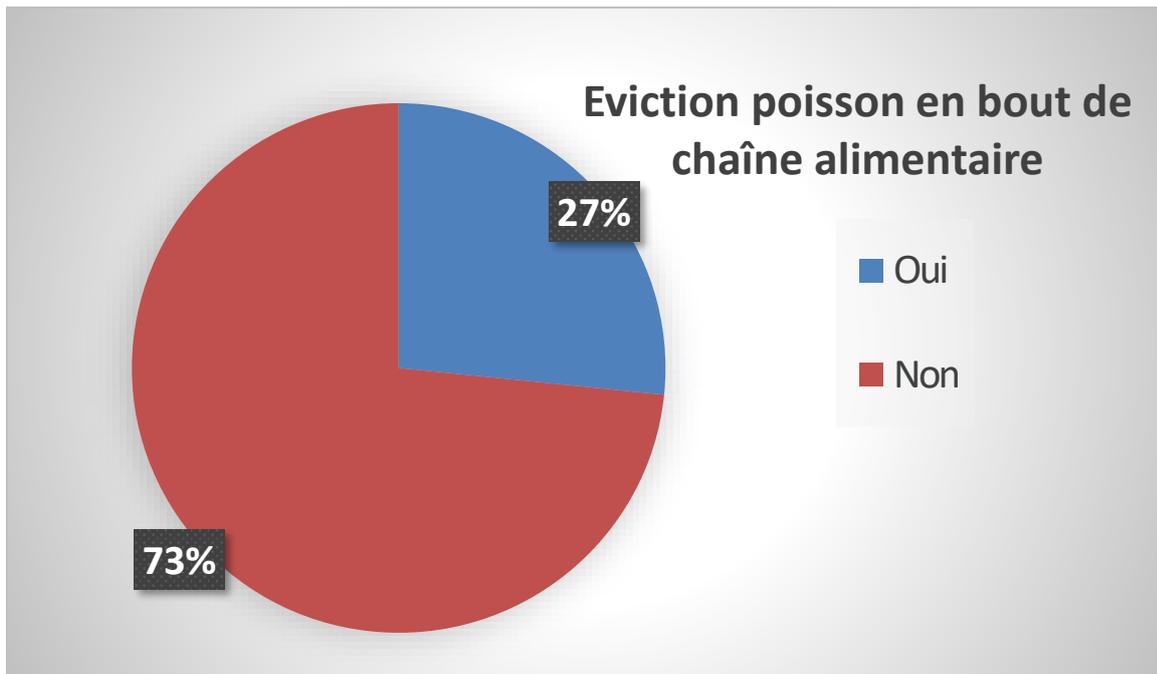


Figure 23 : Conseil d'éviction des poissons en bout de chaîne alimentaire dans la composition des repas.

273 participants ne conseillent pas l'éviction de la consommation de poissons de rivière ou de mer qui sont en bout de chaîne alimentaire soit 73,4% des réponses.  
 99 participants le conseillent soit 26,6%.

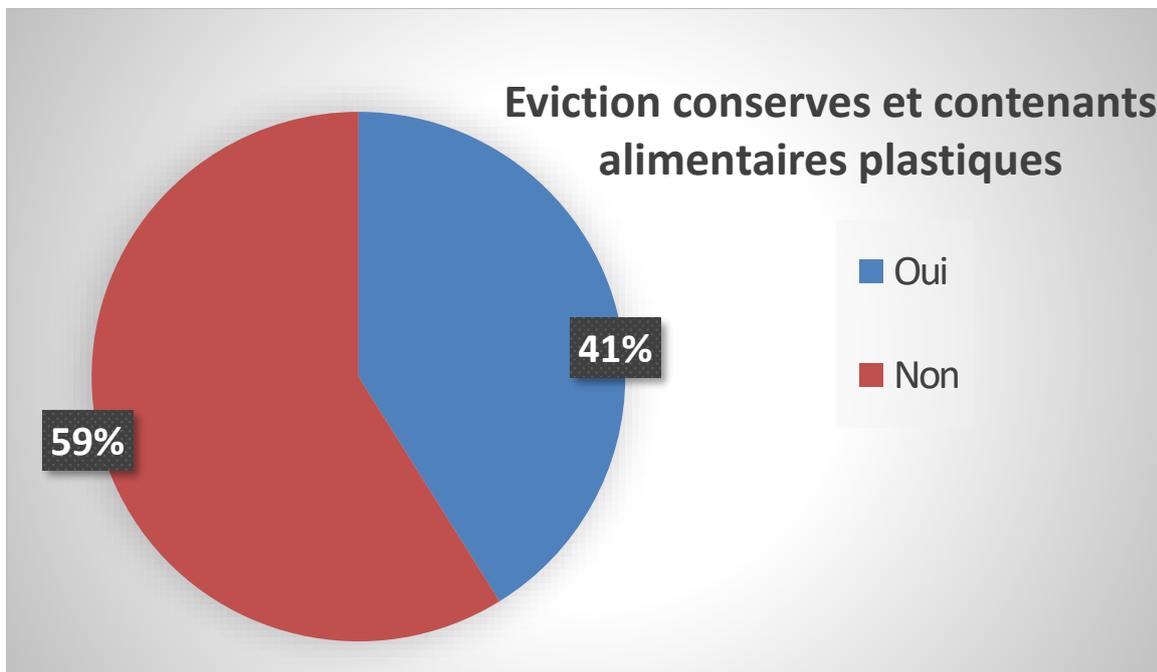


Figure 24 : Conseil d'éviction des conserves et contenants alimentaires en plastiques

219 participants ne conseillent pas l'éviction des conserves et contenants alimentaires en plastiques soit 58,9% des réponses.  
 153 participants le conseillent soit 41,1%.

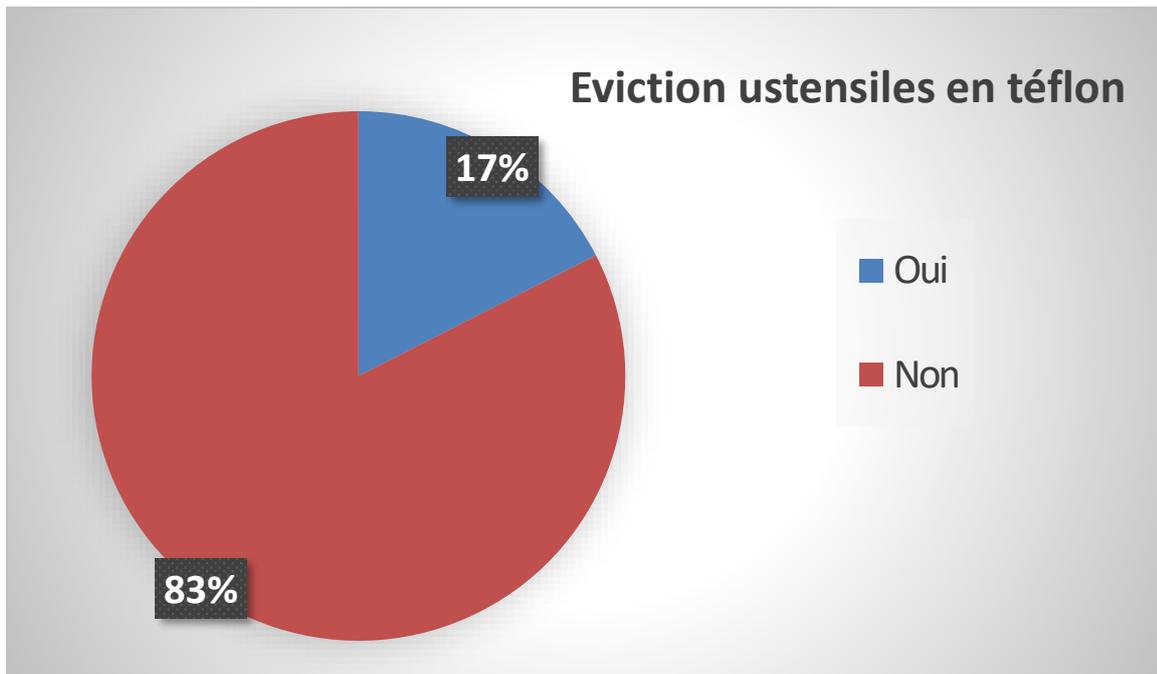


Figure 25 : Conseil d'éviction des ustensiles en téflon

307 participants ne conseillent pas l'éviction des ustensiles en téflon soit 82,5% des réponses.

65 participants le conseillent soit 17,5%.

Enfin, nous nous sommes intéressées aux conseils dispensés autour de l'usage des produits cosmétologiques :

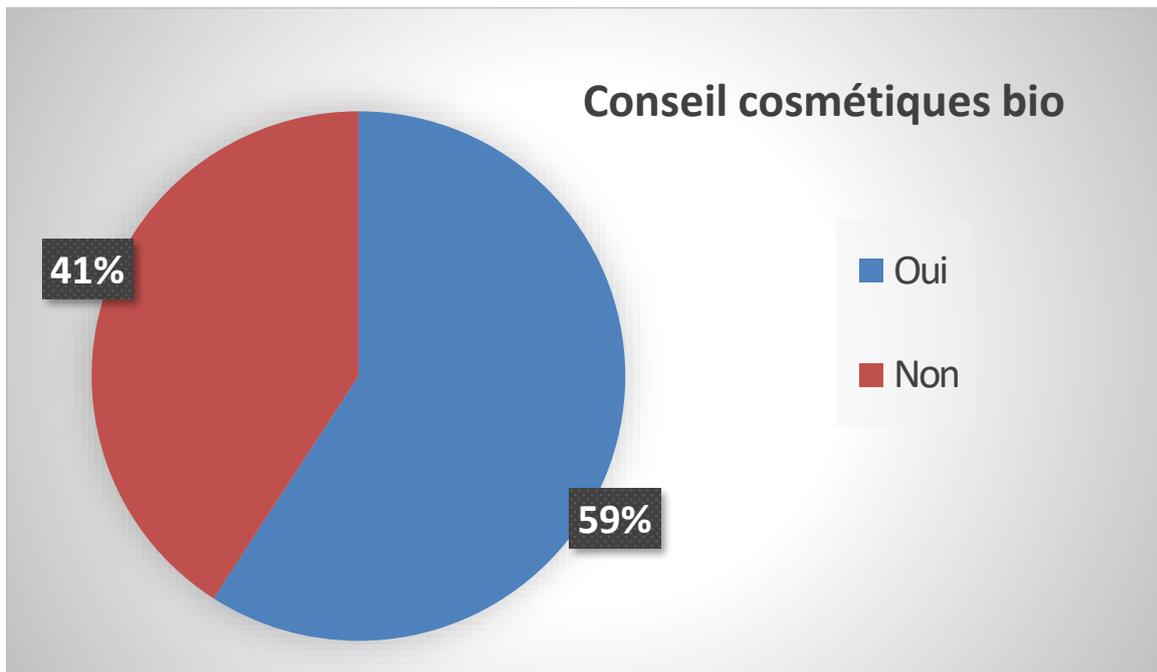


Figure 26 : Conseil d'utilisation de cosmétiques bio ou avec le moins de composants possibles.

La majorité des participants conseillent à leurs patientes d'utiliser des cosmétiques certifiés biologique ou avec le moins de composants non certifiés, possibles dans la composition : 220 réponses soit 59,1%, contre 152 participants soit 40,9% qui ne le conseillent pas.

A la question 22 « Leur conseillez-vous d'éviter la prise de paracétamol ? »

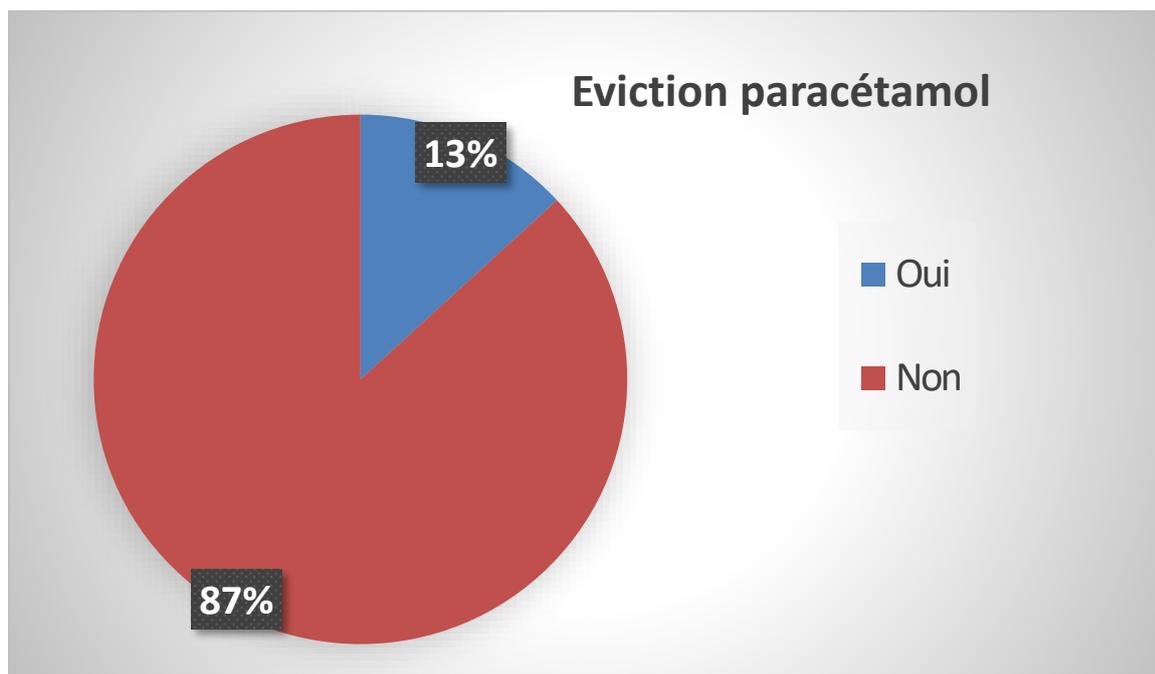


Figure 27 : Conseil d'éviction du paracétamol

323 participants ne conseillent pas l'éviction du paracétamol soit 86,8% des réponses.  
49 participants le conseillent soit 13,2%.

Question 23 : Leur conseillez-vous d'aérer leur logement plusieurs fois par jour ?

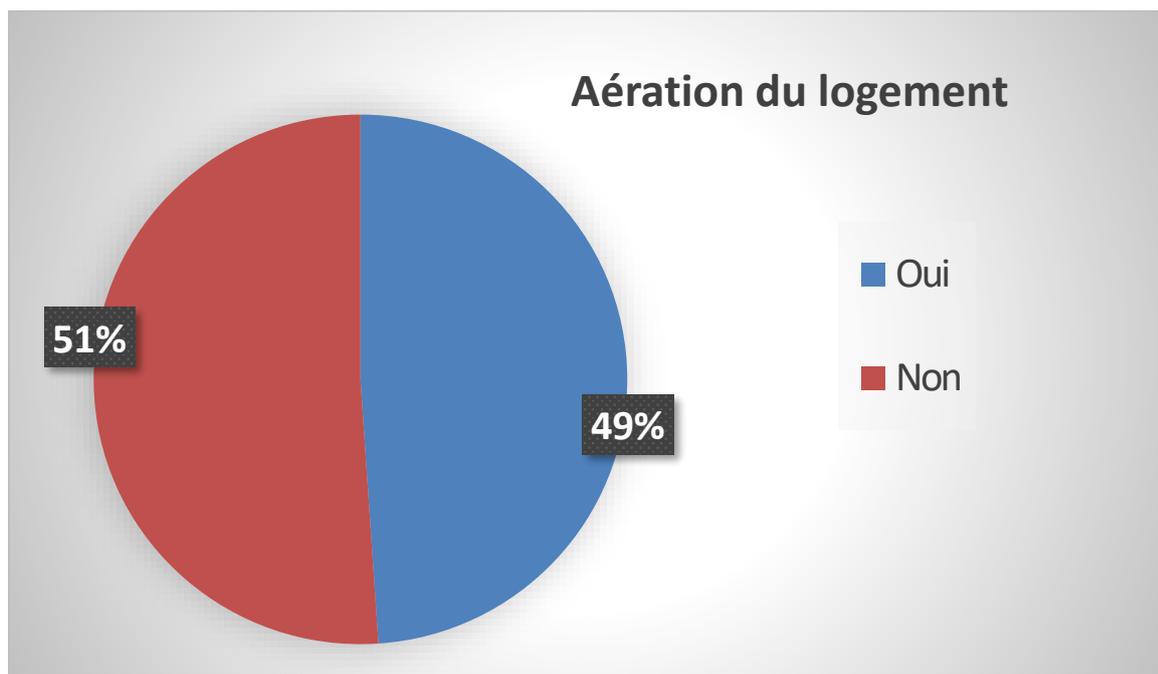


Figure 28 : Conseil d'aération du logement

190 participants ne conseillent pas l'aération du logement plusieurs fois par jour soit 51,1% des réponses.

182 participants le conseillent soit 48,9%.

Question 24 : Leur conseillez-vous de privilégier les produits d'entretien écologiques ? Afin de limiter l'impact chimique dans la maison

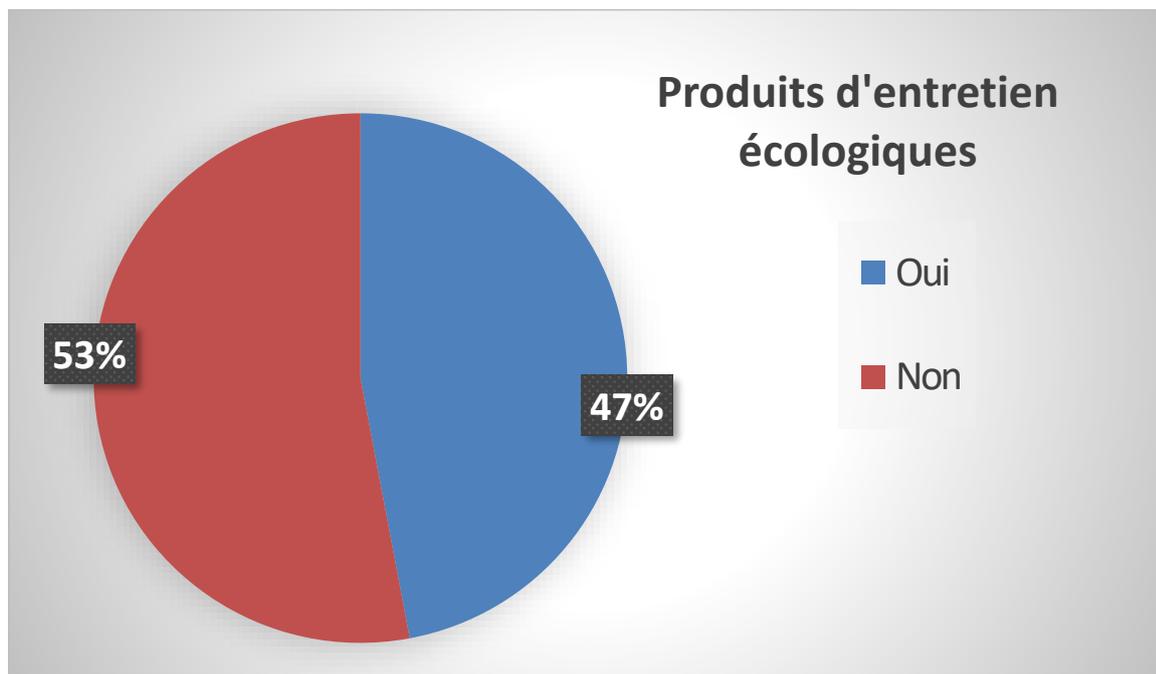


Figure 29 : Conseil d'utilisation de produits d'entretien écologiques

197 participants ne conseillent pas l'utilisation de produits d'entretien écologiques soit 53% des réponses.

175 participants le conseillent soit 47%.

Question 25 : Leur conseillez-vous d'éviter les travaux d'intérieur pendant la période de la grossesse ?

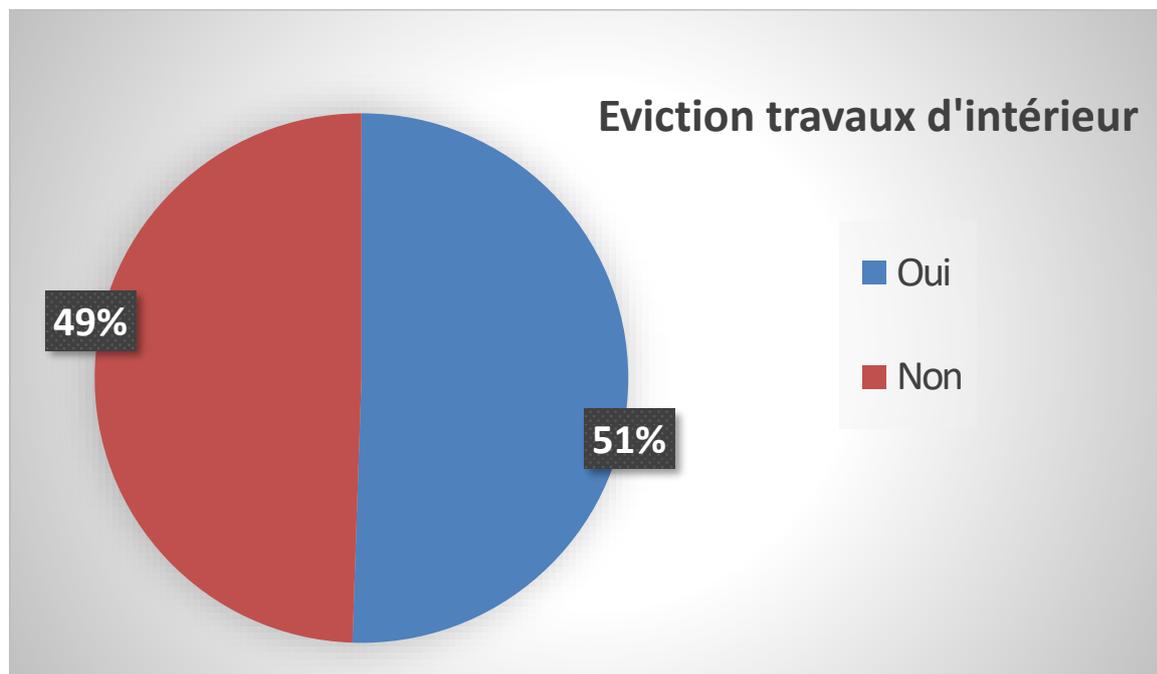


Figure 30 : Conseil d'éviction des travaux d'intérieur

Au total, plus de la moitié des participants conseillent à leurs patientes de limiter les travaux d'intérieur soit 220 réponses (59,1%), contre 152 participants soit 40,9% qui ne le conseillent pas.

Question 26 : Recherchez-vous une exposition professionnelle à risque ?



Figure 31 : Recherche d'une exposition professionnelle

198 participants déclarent ne pas rechercher d'exposition professionnelle soit 53,2% des réponses.

174 participants la recherchent soit 46,8%.

Question 27 : Leur déconseillez-vous l'allaitement maternel en raison de la présence de polluants lipophiles excrétés dans le lait ?

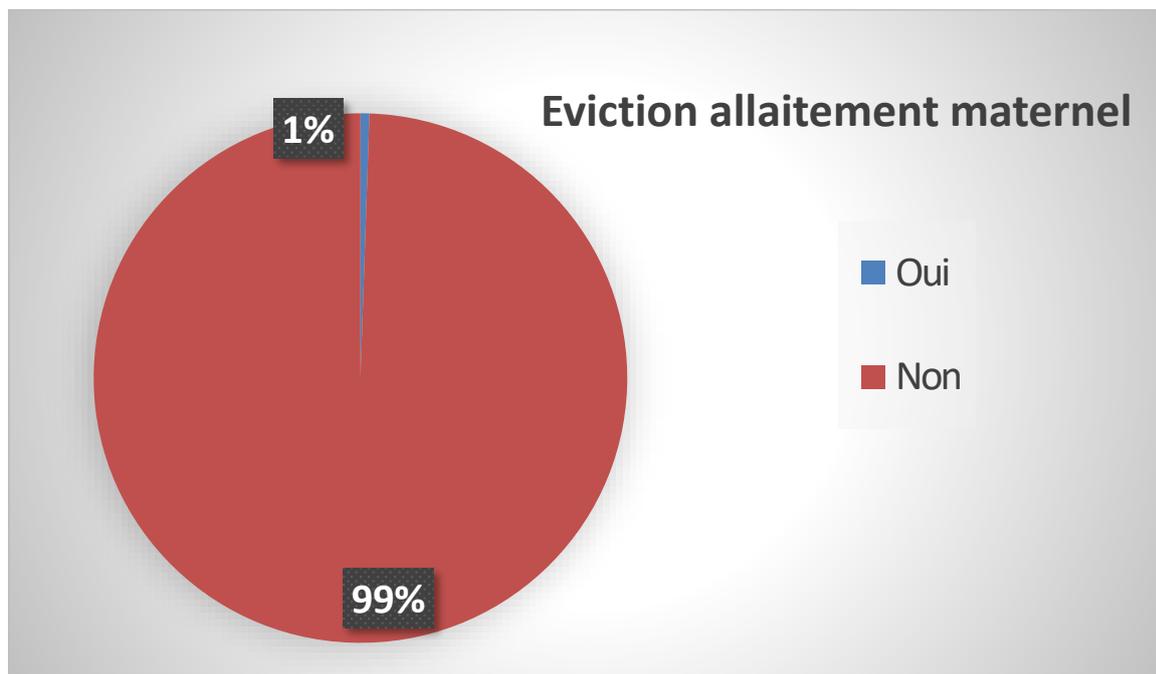


Figure 32 : Allaitement maternel déconseillé.

370 participants ne conseillent pas l'éviction de l'allaitement maternel soit 99,5% des réponses.

2 participants le conseillent soit 0,5%.

Question 28 : De quelle(s) pathologie(s) liée(s) aux perturbateurs endocriniens parlez-vous à vos patientes ? (Plusieurs réponses possibles)

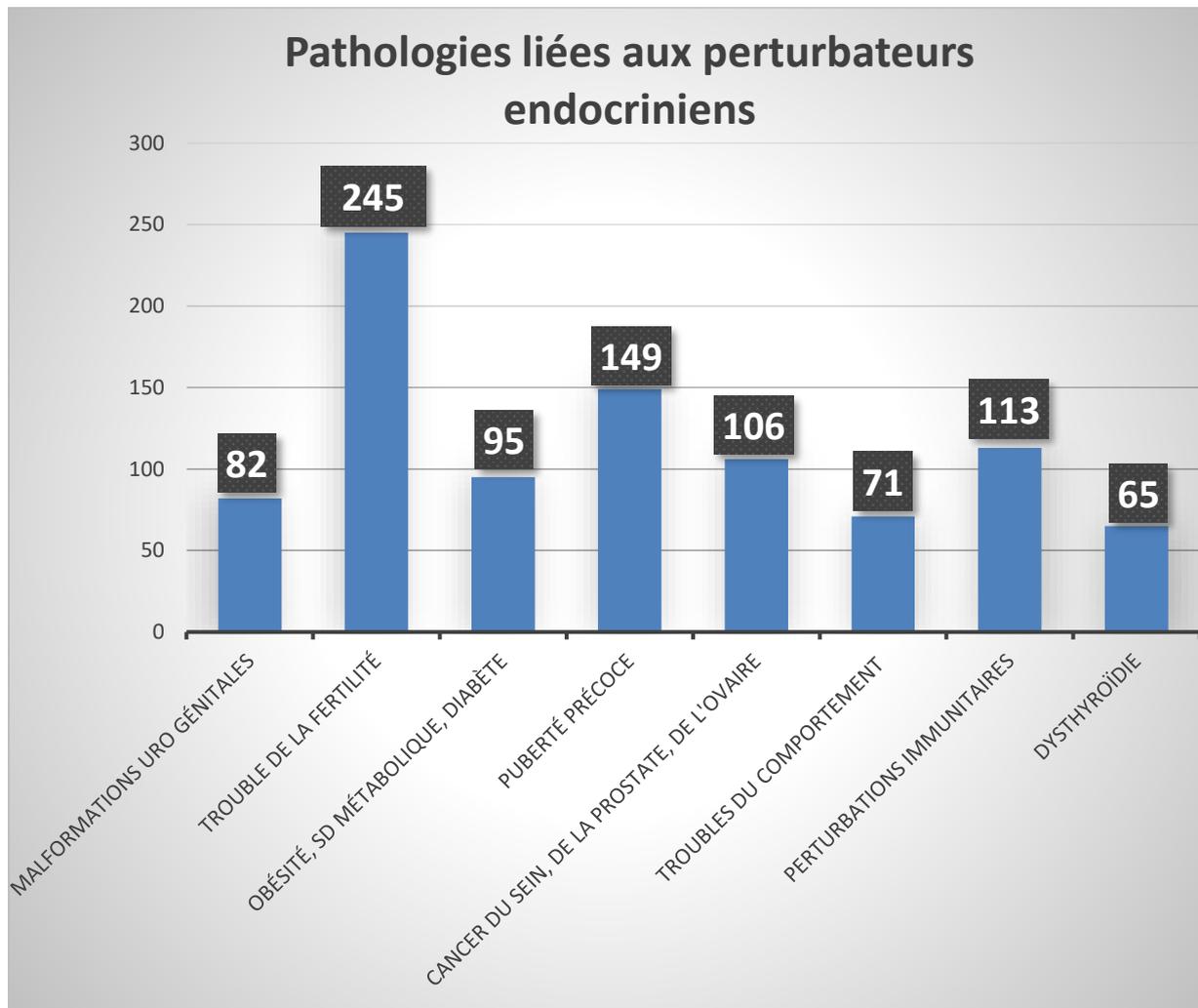


Figure 33 : Pathologies liées aux perturbateurs endocriniens abordées en consultation

Les pathologies liées aux perturbateurs endocriniens les plus abordées en consultation sont les troubles de la fertilité (altération des qualités spermatiques, SOPK, endométriose) : Avec 245 réponses soit 75,6% des réponses totales.

La puberté précoce : 149 réponses soit 46% des réponses totales.

Les perturbations immunitaires (allergie...) : 113 réponses soit 34,9% des réponses totales.

Les cancers du sein, de la prostate, de l'ovaire : 106 réponses soit 32,7% des réponses totales.

L'obésité, le syndrome métabolique, le diabète : 95 réponses soit 29,3% des réponses totales.

Les malformations uro-génitales : 82 réponses soit 25,3% des réponses totales.

Les troubles du comportement : 71 réponses soit 21,9% des réponses totales.

Les dysthyroïdies : 65 réponses soit 20,1% des réponses totales

Enfin à titre personnel essayez-vous de limiter votre exposition aux perturbateurs endocriniens?

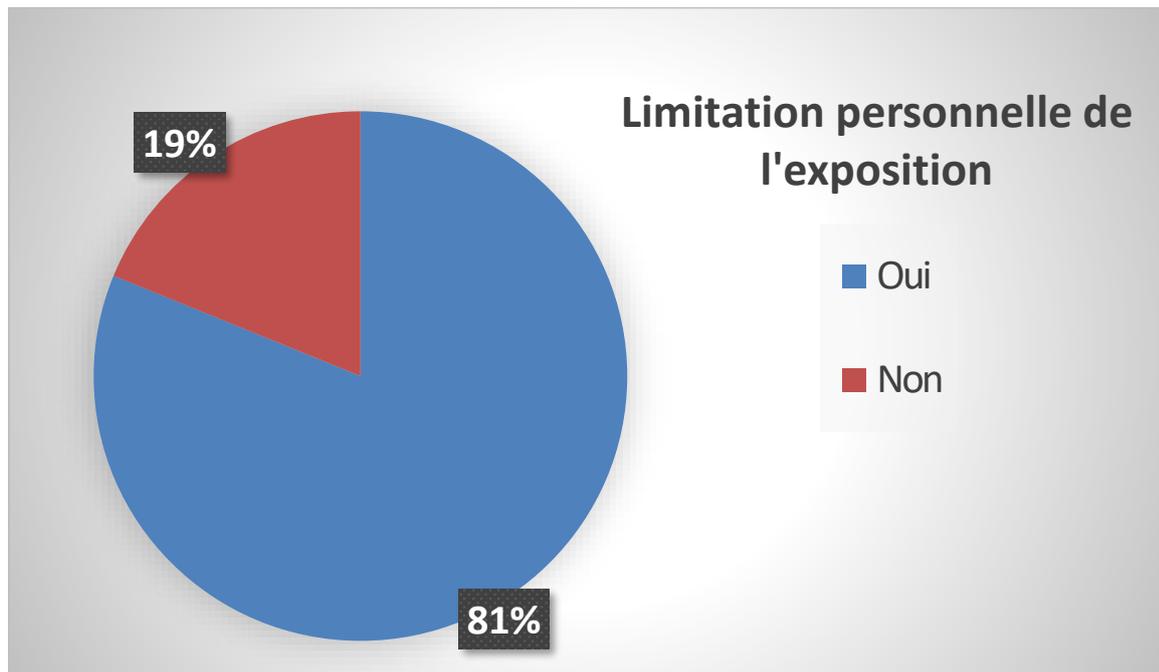


Figure 34 : Limitation personnelle de l'exposition aux perturbateurs endocriniens

302 participants essaient de limiter leur exposition personnelle aux perturbateurs endocriniens soit 81,2%

70 participants ne le font pas soit 18,8%.

### VI.3. Discussion

Le taux de participation montre que le sujet des PE a été pris en considération au niveau local avec un taux de participation de 38 %, pour l'enquête menée en format papier sur Limoges, mais il est difficile d'évaluer l'intérêt pour la thématique à partir de l'étude conduite par internet au niveau national. Il nous manque en effet l'information du ratio entre le taux de réponses exprimées par rapport au taux de consultation en ligne du questionnaire.

Notre travail aura ainsi souligné qu'il n'est pas facile d'aborder le sujet au niveau national.

A propos des résultats relatifs à la stratégie de prévention, notre enquête montre certains points forts :

Elle répond à un vrai besoin du corps médical : 94 % se déclarent concernés par la problématique.

Cependant, la prévention de l'exposition aux perturbateurs endocriniens paraît être assez compliquée à effectuer auprès des personnes exposées, par manque de connaissance (30 % des soignants déclarent ne pas avoir de connaissances), par manque d'intérêt ou manque de temps.

96% des professionnels s'estiment insuffisamment formés et pour certains c'est un frein à aborder le sujet. Même pour des professionnels de santé qui sont bien informés, la prévention peut être compliquée car les PE sont des substances omniprésentes dans notre quotidien, qui n'ont pas toujours d'alternatives plus saines et dont la dose toxique est impossible à déterminer de par l'absence de relation dose effet et de par l'existence de l'effet cocktail.

Comme l'ont rapporté certains des enquêtés, les données sont encore trop imprécises au sujet des PE : Certaines substances ont une toxicité bien démontrée (chlordercone, bisphénol A, diéthylstilbestrol etc.), mais d'autres substances sont seulement suspectées, malgré un nombre d'études croissant. On peut constater par ailleurs, que ce sont souvent des études de type cas-témoin ou des cohortes avec recueil sur questionnaire, ce qui peut entraîner un biais de mémorisation ou un biais de suggestion. Enfin il faut noter également que les études conduites sur modèles animaux ou in vitro avec des conditions sont bien standardisées, sont difficilement extrapolables à la réalité de terrain dans les populations, dans la mesure où la diversité et la multiplicité des expositions n'est pas reproductible.

Ainsi, seulement 11,8 % des soignants abordent systématiquement la problématique et 25 % y répondent si la patiente s'en inquiète auprès d'eux. Il est regrettable par ailleurs que cette approche préventive ne se situe pas en amont du projet de fécondation pour permettre une anticipation de l'impact des PE durant la fenêtre d'exposition désormais démontrée des 100 premiers jours de grossesse.

L'utilisation des feuillets d'information disponibles (comme celui de l'ARS) est largement insuffisante : puisque seuls 9 % des personnels impliqués dans la grossesse s'en servent pour informer leur patientèle. Nous n'avons pas pu préciser si ce faible recours est lié à la méconnaissance de leur existence ou s'il s'agit d'une décision volontaire car le flyer ne leur convient pas ou ne leur semble pas adapté. A noter qu'à l'HME de Limoges les sages femmes le distribuent mais les internes ne sont, pour la majorité, pas au courant de son existence.

Concernant, les actions de prévention et les conseils donnés, nous déplorons que l'alimentation biologique ne soit pas systématiquement mise en avant dans la stratégie préventive (45 % des soignants en parlent) comme l'information relative aux outils de cuisson en téflon qui ne sont connus comme dangereux que chez 17 % d'entre-eux alors que la communication au grand public est dispensée quant aux risques sanitaires, si l'ustensile est usagé. De plus 59% ne conseillent pas l'éviction des contenants alimentaires en matière plastique probablement par méconnaissance des risques. Cela souligne l'absolue nécessité d'informer les soignants.

Enfin 87 % des personnels ne connaissent pas les risques liés au paracétamol.

### **VI.3.1. Critiques de l'étude.**

Sur la validité globale du questionnaire on peut évoquer plusieurs biais.

**Un biais de recrutement**, car il est fort probable que les professionnels de santé ayant répondu soient ceux qui se sentent les plus concernés par la problématique des perturbateurs endocriniens.

Le choix d'une enquête par auto-questionnaire était pourtant le seul moyen d'appréhender l'approche de la problématique des PE, par les soignants impliqués dans la santé des femmes en âge de procréer.

**Un biais déclaratif** évident, lié au principe de l'auto-questionnaire.

Un biais d'échantillonnage est aussi à déplorer car la communauté des gynécologues obstétriciens est sous représentée.

Sur le plan méthodologique, nous aurions pu ouvrir l'enquête à plus de soignants. Le questionnaire s'adressait aux professionnels de santé les plus susceptibles d'être en contact avec des patientes ayant un projet de grossesse, enceintes ou allaitantes. On aurait dû contacter également les sages femmes et médecins de PMI.

La distinction interne de gynécologie médicale/ gynécologue médical comme interne de gynécologie obstétrique/gynécologue obstétricien n'apporte finalement pas grand-chose car elle est un peu redondante avec la question du nombre d'années d'exercice posée en question 2.

### **VI.3.2. Points positifs.**

Notre étude présente un objectif original. L'état des lieux des connaissances dans la communauté soignante en péri-conception est peu documenté bien qu'il s'agisse d'un dossier fondamental en matière de prévention des risques pour l'enfant comme pour la mère.

L'étude conduite à Limoges montre aussi que les professionnels de santé de la région sont globalement sensibilisés à la problématique, notamment les sages femmes cadres des deux maternités avec qui j'ai pu m'entretenir, qui sont très investies dans le sujet.

L'ARS de Nouvelle Aquitaine, est en partie à l'origine de cette sensibilisation, avec la mise à disposition de flyers ou la promotion des ateliers nesting.

Un collectif médical est d'ailleurs très impliqué dans la protection des personnes à travers des associations comme Alerte des Médecins contre les Pesticides et Limousin Nature environnement, sans doute par le fait que le Limousin est une région agricole d'élevage et de cultures.

### **VI.3.3. Analyse des réponses au questionnaire**

La répartition des résultats par spécialité est assez concordante avec les effectifs nationaux des différentes professions exceptée pour les médecins endocrinologues (139), cette différence pourrait s'expliquer par le fait que la société française d'endocrinologie n'a pas diffusé le questionnaire et par le fait qu'au lancement du questionnaire en ligne, la possibilité de réponse « endocrinologue » avait été oubliée à l'item traitant de la profession des participants. On aurait pu également s'attendre à plus de réponses de la part des gynécologues obstétriciens, principaux concernés par le sujet. Une explication possible vient du fait que le syndicat des gynécologues obstétriciens de France n'a pas diffusé le

questionnaire à tous ses adhérents, mais uniquement aux représentants de régions et on ignore s'ils l'ont rediffusé à leur tour.

Les professionnels nouvellement formés ont été les plus nombreux à répondre, on peut penser qu'ils ont été plus sensibilisés à ce sujet par leurs études ou qu'ils sont plus enclins à répondre aux questionnaires car plus présents sur internet, et plus proche de leurs études donc plus solidaires et prompts à participer.

Le plus grand nombre de réponses a été obtenue en Nouvelle Aquitaine, probablement parce qu'il y a eu un questionnaire papier déposé directement sur le lieu de travail professionnels de santé au niveau de l'hôpital de Limoges et de la clinique des Emailleurs. La deuxième région la plus représentée est le Grand Est, nous supposons que le syndicat des médecins libéraux du grand Est a dû diffuser le questionnaire malgré son absence de réponse.

Le reste des résultats est plutôt concordant avec la répartition de la démographie médicale. (Ile de France, Occitanie, Hauts de France et Auvergne Rhône Alpes) (140).

Le Mode d'exercice n'influence pas le niveau de connaissances, ni la façon d'appréhender la question des PE dans la patientèle. La répartition exercice libéral et hospitalier est très équitable (171 et 169 réponses respectivement). Nous aurions pu ajouter la réponse comme « salariat » pour les médecins et sage femmes de PMI.

Concernant le sexe des participants:

La très grande majorité des participants sont des femmes (353/372). Cela peut s'expliquer par la féminisation de la profession dans son ensemble : 97% des sages-femmes sont des femmes et qu'elles sont nombreuses à avoir répondu (88/372), de même pour les gynécologues médicales (72% de femmes dans la profession(141)) mais aussi par le fait que chez les jeunes générations de médecins, qui composent la majorité des participants de notre enquête, les femmes représentent environ deux tiers des effectifs (142). On peut également se demander si la thématique a plus d'écho chez les femmes professionnelles de santé parce qu'elles se sentent plus concernées par le sujet ayant trait à la grossesse. Il est admis que la gente féminine a un intérêt plus soutenu pour les questions d'environnement, par conformisme social, de par la valorisation de l'empathie et du « prendre soin » dans leur éducation (143).

A propos de la problématique des perturbateurs endocriniens autour de la grossesse, il est rassurant d'objectiver que la communauté soignante se sent concernée par ce sujet.

Seulement 21 personnels de santé soit 5,4% ont répondu « non concerné », ce chiffre très faible est peut-être biaisé par l'outil d'évaluation que nous avons utilisé. On peut imaginer en effet que la majorité des personnes ne se sentant pas concernées par cette problématique n'ont pas répondu au questionnaire (biais d'information). Cela dit notre résultat est similaire à celui enregistré dans une thèse de Médecine générale portant sur l'élaboration d'un guide de conseils préventifs contre les risques liés aux perturbateurs endocriniens, à l'usage des médecins généralistes. Dans ce travail conduit en médecine générale, la proportion de participants se disant non concernés était de 7,1% (82).

Concernant le profil professionnel des personnes ayant « répondu être non concernée », il semble que les gynécologues obstétriciens, seniors et internes, soient plus représentés,

mais cela peut être dû à un effet d'échantillonnage, car il y a un clairement un faible effectif de participants dans ce groupe. Un temps généralement court (souvent 15 minutes) est attribué à la consultation médicale en obstétrique encombrée par la nécessité d'aborder d'autres problématiques comme la prévention des infections (toxoplasmose, listériose), le dépistage de la trisomie 21, les explications des étapes du suivi de grossesse, ce qui limite le temps pour aborder la thématique des PE. On peut également émettre l'hypothèse de la délégation de cette mission informative, qui peut paraître moins importante, aux sages-femmes lors d'un exercice hospitalier. Ces deux éléments sont à considérer. Une consultation dédiée avant la grossesse pourrait permettre une action de prévention.

De façon surprenante, les soignants les moins concernés sont ceux travaillant depuis 5 à 10 ans, il semblerait que ceux qui commencent leur activité < 5 ans et ceux qui exercent depuis plus de 10 ans se sentent davantage concernés. Il n'y a pas de rationnel pour interpréter ce résultat. Il questionne sur la représentativité de l'échantillon dans ces sous-groupes. Un biais lié au déséquilibre du nombre de personnes dans chaque sous-groupe est à évoquer (191 participants dans le groupe « moins de 5 ans », 97 dans celui « 5 à 10 ans », 35 dans le groupe « 10 à 20 ans » et 48 dans celui « plus de 20 ans »).

Au niveau de l'origine géographique, deux régions se détachent dans cette population de soignants non concernés : la Guyane, étant donné que la seule personne ayant répondu a dit non, et la région Provence Alpes Côtes d'Azur (2/14) et se différencie du résultat obtenu en Nouvelle-Aquitaine (8/90). Cependant il peut s'agir d'un biais de conclusion liée à la petite taille de l'effectif, le test du Chi 2 n'étant pas applicable dans ces conditions. Le faible effectif rend non interprétable cette information.

A propos des raisons de la non prise en compte de cette problématique des PE dans l'environnement de la femme, les réponses témoignent d'un fatalisme avec une majorité de « les dés sont jetés et les dégâts sont déjà faits ». Par ailleurs, nous soulignons un manque de connaissance déclaré pour seules 3 personnes parmi 372 qui ont répondu. En effet, de façon préoccupante pour ces 3 soignants il est avancé que le fœtus est protégé in utero alors que c'est le moment où il est le plus vulnérable. Les preuves scientifiques, pourtant de plus en plus nombreuses, semblent encore manquer pour certains professionnels de santé. Nous évoquons ici qu'un manque d'intérêt et/ou d'implication de ces praticiens à se former sur cette thématique, est à l'origine de leur réponse. Nous déplorons que les informations dispensées par les Acteurs de la politique de santé ne soit pas plus claires pour les patientes et les soignants.

A propos des connaissances sur le sujet :

Presque trois quart des participants (70%) déclarent avoir des connaissances sur les perturbateurs endocriniens. Concernant les sources de formation ou d'information des soignants, on peut s'étonner que les formations médicales ne représentent que 23% des sources d'information (133). Les professionnels de santé intéressés par ce sujet se forment le plus souvent seuls par leurs recherches personnelles (172 soit 30% des réponses totales), ou grâce aux médias (147 soit 25% des réponses totales), enfin 9% (49 personnes) n'ont eu accès à aucun moyen d'information. Cela montre à quel point la formation médicale doit prendre en compte cette mission. Cependant, le manque de formation peut s'expliquer

par le caractère relativement récent de la problématique qui n'est débattue par les institutions politiques que depuis une dizaine d'années.

Il est regrettable que seulement 11,8% des participants abordent le sujet systématiquement avec leurs patientes et que 30,6% ne l'abordent pas du tout. Ce résultat souligne la nécessité de sensibiliser la communauté médicale sur cette problématique. Nous espérons que l'échantillonnage n'est pas représentatif de la communauté soignante en France car il montrerait une réelle lacune.

La majorité (86%) des professionnels de santé ont répondu ne pas expliquer le mode d'action des perturbateurs endocriniens. Une petite phrase du type « Un Perturbateur Endocrinien est une substance chimique étrangère à l'organisme qui perturbe le système hormonal » pourrait permettre une meilleure compréhension et une meilleure adhésion des patientes à la prévention de l'exposition.

Par ailleurs, le sujet est abordé indifféremment tout au long de la grossesse. Il n'est donc pas forcément évoqué en pré conceptionnel ou à la première consultation de grossesse c'est-à-dire au moment où il est le plus important d'en parler. Une sensibilisation paraît indispensable sur la fenêtre de vulnérabilité du bébé : de la conception à son développement.

Concernant les moyens/supports utilisés pour évoquer la problématique des PE :

Les trois quarts des participants déclarent ne pas en avoir. C'est d'ailleurs une demande qui revient souvent après que les professionnels de santé aient rempli le questionnaire. Certains établissements ont créé leur propre plaquette d'information. Dans les applications smartphone, « Yuka » est la plus citée. A noter cependant que de plus en plus d'établissements (dont l'Hôpital Mère Enfant et la clinique des Emailleurs) proposent des ateliers Nesting.

Concernant les conseils donnés (questions 15 à 26) pour la prévention des risques :

Les conseils de prévention les plus donnés (plus de la moitié des participants ayant répondu prodiguer ces conseils) sont : l'usage de cosmétiques certifiés biologiques ou avec le moins de composants possibles et l'évitement des travaux d'intérieur durant la période de la grossesse. On peut constater que bien que la source principale de contamination par les perturbateurs endocriniens soit l'alimentation (144), les conseils les plus donnés ne la concernent pas.

Les informations les moins données sont : éviter les ustensiles en téflon, éviter la consommation de poissons de rivière ou de mer qui sont en bout de chaîne alimentaire, limiter la prise de paracétamol. Ces recommandations sont en effet moins connues des professionnels comme des usagers. Dans l'enquête, moins d'un quart des participants déclarant donner ces conseils.

Enfin, rappelons que le paracétamol reste le seul médicament antalgique autorisé tout au long de la grossesse, pour soulager les douleurs faibles à modérées. Le CRAT le référence

comme étant l'antalgique « le mieux connu chez la femme enceinte quel que soit le terme de la grossesse » et ajoute que « les données publiées sont très nombreuses et rassurantes ». L'identification des effets perturbateurs endocriniens du paracétamol ne justifie donc pas de changements dans les recommandations concernant son utilisation chez les femmes enceintes mais pourrait inciter à limiter son usage. Le principe de précaution doit s'appliquer pour toutes les classes pharmacologiques, concernant la prescription médicamenteuse. Et si, malgré tout, le médicament doit être pris, la femme enceinte doit le prendre le moins longtemps possible et à la dose la plus faible efficace (145).

En règle générale, des efforts sont à conduire pour sensibiliser les patientes. Des informations pourraient être glissées directement dans le carnet de maternité, mais sa dématérialisation au profit d'un dossier de suivi uniquement informatique, dans certains centres ne facilite pas la communication sur le sujet en début de grossesse.

A la question sur l'allaitement maternel en raison de la présence de polluants lipophiles excrétés dans le lait, heureusement seules deux personnes ont répondu qu'elles le déconseillaient. Même si des études ont montré que le lait maternel expose à des polluants organiques persistants, notamment les alkyls perfluorés, le bénéfice l'emporte sur le risque et l'allaitement maternel est toujours à promouvoir (146).

Un peu moins de la moitié des professionnels de santé ayant répondu recherchent une exposition professionnelle, ce qui est regrettable car cela pourrait donner lieu à une visite à la médecine du travail pour un aménagement du poste pour limiter l'exposition aux polluants. (147)

Quant aux risques/pathologie(s) liée(s) aux perturbateurs endocriniens évoqués en consultation, la majorité des réponses concernent les troubles de la fertilité, qui sont les troubles les plus étudiés et médiatisés. Les dysthyroïdies, les troubles du comportement et du neuro développement (troubles de l'attention, hyperactivité...) et les malformations uro génitales sont moins évoquées (moins d'un quart des réponses).

Pourtant plus de 80% des participants font attention à limiter leur exposition personnelle ce qui prouve que le sujet les touche également personnellement.

#### **VI.4. Perspectives**

Les résultats de ce travail d'enquête seront transmis aux ARS des régions qui ont participé, pour permettre une campagne de sensibilisation, à plus large échelle, à mettre en place pour les femmes en âge de procréer. Ils seront également envoyés à l'HAS pour évoquer l'idée d'établir des recommandations consensuelles nationales.

On pourrait envisager d'élargir aux lycées de toute la France, ces campagnes de sensibilisation sur la prévention de l'exposition aux perturbateurs endocriniens et la santé environnementale, comme c'est le cas en Nouvelle Aquitaine.

Il faudrait élaborer un petit guide d'information à donner personnellement aux patientes au moment de l'annonce du début de grossesse, ou que les supports d'information déjà

existants soient mieux exploités, car il existe clairement un défaut de communication au sujet des outils disponibles pour sensibiliser les futures mamans, comme le lien disponible en ligne qui proposé par l'ARS (135) et les flyers à disposition des patientes et des professionnels, principalement utilisés par les sages-femmes.

A moyen terme il faudrait dédier une consultation avant la grossesse, chez les femmes en âge de procréer, à la sensibilisation, sur les risques potentiels et les moyens de les éviter.

## Conclusion

---

Les perturbateurs endocriniens sont omniprésents dans notre environnement, en particulier dans l'alimentation, les produits d'hygiène et cosmétiques ainsi que dans l'air intérieur et extérieur.

Les études mettant en évidence leurs conséquences sanitaires s'accumulent et montrent que la période de la vie intra utérine ainsi que *les mille premiers jours de vie* sont une fenêtre d'exposition critique où l'organisme humain est particulièrement sensible et susceptible de développer certaines pathologies telles que des malformations urogénitales et/ou d'avoir une prédisposition à d'autres maladies comme les cancers, le syndrome métabolique, ou encore l'infertilité.

Cependant, malgré la médiatisation de plus en plus importante, le personnel de santé semble assez peu informé et se trouve en difficulté pour dispenser des conseils adaptés, soit par manque de connaissances soit par manque de temps ou d'intérêt. En effet dans notre étude bien que 94% des participants (médecins généralistes, sage femmes, gynécologues médicaux et obstétriciens séniors et internes) se sentent concernés par la problématique des perturbateurs endocriniens, uniquement 71% estiment avoir des connaissances sur le sujet. La formation médicale n'est que la troisième source d'information sur la thématique des PE (après les médias et les recherches personnelles), 96% des participants la jugent insuffisante. Seuls 11% des professionnels ayant répondu au questionnaire abordent systématiquement le sujet avec leurs patientes, 74% n'a pas de support d'information. Les conseils majoritairement donnés concernent les cosmétiques et l'aération du logement alors qu'il faudrait mettre l'accent sur l'alimentation, première source d'exposition aux perturbateurs endocriniens. Les troubles de la fertilité sont les conséquences sanitaires les plus connues (75% des réponses).

La formation médicale sur les conséquences sanitaires de l'exposition aux perturbateurs endocriniens, notamment pendant la grossesse et la petite enfance, devrait donc être renforcée. Plus de moyens, comme des supports d'information, devraient être mis à disposition des professionnels de santé pour les aider à faire de la prévention. Ce travail a été envoyé aux différentes ARS, dans ce but, ainsi qu'à l'HAS dans le but de permettre que des recommandations de pratiques voient le jour.

## Références bibliographiques

---

1. Perturbateurs endocriniens: recherche et surveillance insuffisantes [Internet]. Challenges. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: [https://www.challenges.fr/entreprise/sante-et-pharmacie/le-gouvernement-cherche-une-strategie-pour-combattre-les-perturbateurs-endocriniens\\_564829](https://www.challenges.fr/entreprise/sante-et-pharmacie/le-gouvernement-cherche-une-strategie-pour-combattre-les-perturbateurs-endocriniens_564829)
2. Baromètre IRSN 2018 : la perception des risques et de la sécurité par les Français. 2018;29.
3. Richard\_admin P. LA DECLARATION DE WINGSPREAD [Internet]. Réseau Environnement Santé. 2011 [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <http://www.reseau-environnement-sante.fr/la-declaration-de-wingspread/>
4. DAGHER C. Evaluation de la disposition des médecins généralistes des Bouches-duRhône à utiliser une fiche d'information et de conseils dans la prévention contre les perturbateurs endocriniens. :153.
5. Les perturbateurs endocriniens | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-perturbateurs-endocriniens>
6. Perturbateurs endocriniens [Internet]. Réseau Environnement Santé. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <https://www.reseau-environnement-sante.fr/perturbateurs-endocriniens-3/>
7. DGS\_Anne.M, DGS\_Anne.M. Perturbateurs endocriniens [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/article/perturbateurs-endocriniens>
8. Maxim L. Définir les perturbateurs endocriniens, un enjeu politique. In: Huet S, Arnold G, éditeurs. Le journalisme scientifique dans les controverses [Internet]. Paris: CNRS Éditions; 2019 [cité 8 août 2020]. p. 65-6. (Sociologie). Disponible sur: <http://books.openedition.org/editions-cnrs/24212>
9. Perturbateurs endocriniens [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/perturbateurs-endocriniens>
10. Ravel C, Kah O. Perturbateurs endocriniens : vers une régulation insatisfaisante. Presse Médicale. 1 nov 2018;47(11, Part 1):943-9.
11. Franssen D, Gérard A, Hennuy B, Donneau A-F, Bourguignon J-P, Parent A-S. Delayed Neuroendocrine Sexual Maturation in Female Rats After a Very Low Dose of Bisphenol A Through Altered GABAergic Neurotransmission and Opposing Effects of a High Dose. Endocrinology. 1 mai 2016;157(5):1740-50.
12. Tox-In [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.sfm.u.org/toxin/ENVPARAC/PARAHIST.HTM>
13. Synergistic Disruption of External Male Sex Organ Development by a Mixture of Four Antiandrogens | Environmental Health Perspectives | Vol. 117, No. 12 [Internet]. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.0900689>

14. Brumana L, Arroyo A, Schwalbe NR, Lehtimaki S, Hipgrave DB. Maternal and child health services and an integrated, life-cycle approach to the prevention of non-communicable diseases. *BMJ Glob Health*. 2017;2(3):e000295.
15. Schneider G. [The determination of the larval polyphenism of the neotropical hawkmoth *Erinnyis ello* L. (Lepidopt., Sphingid) by Various environmental factors]. *Oecologia*. déc 1973;11(4):351-70.
16. Rg A. Hypothyroidism and Brain Development. *J Anim Res Nutr* [Internet]. 2017 [cité 8 août 2020];02(02). Disponible sur: <http://animalnutrition.imedpub.com/hypothyroidism-and-brain-development.php?aid=20200>
17. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertil Steril*. 1 févr 2008;89(2, Supplement):e33-8.
18. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412-7.
19. Parent L, Ouellet D, Thibault S, Réseau des femmes en environnement. Sabotage hormonal: comment des produits d'usage courant menacent notre santé. Montréal: Réseau des femmes en environnement; 2009.
20. Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of male infertility. *Curr Opin Genet Dev*. 1 juin 2014;26:79-88.
21. Plastics Derived Endocrine Disruptors (BPA, DEHP and DBP) Induce Epigenetic Transgenerational Inheritance of Obesity, Reproductive Disease and Sperm Epimutations [Internet]. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0055387>
22. Sperm global DNA methylation level: association with semen parameters and genome integrity - Montjean - 2015 - *Andrology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/andr.12001>
23. Lessard S. Rapport sur la situation du pygargue à tête blanche (*Haliaeetus leucocephalus*) au Québec. Québec: Ministère de l'environnement et de la faune; 1996. 73 p.
24. Charlier C, Plomteux G. Effets perturbateurs endocriniens des pesticides organochlores. *Acta Clin Belg*. 2002;57 Suppl 1:2-7.
25. PCBs and organochlorine pesticide residues in otters (*Lutra lutra*) and in otter spraints from SW England and their likely impact on populations - PubMed [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8209234/>
26. Aulerich RJ, Ringer RK. Current status of PCB toxicity to mink, and effect on their reproduction. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1977;6(2-3):279-92.
27. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1567320/>

28. Gray LE, Ferrell JM, Ostby JS. Alteration of behavioral sex differentiation by exposure to estrogenic compounds during a critical neonatal period: Effects of zearalenone, methoxychlor, and estradiol in hamsters. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1 août 1985;80(1):127-36.
29. Vom Saal FS, Even MD, Quadagno DM. Effects of maternal stress on puberty, fertility and aggressive behavior of female mice from different intrauterine positions. *Physiol Behav.* 1 juin 1991;49(6):1073-8.
30. Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C. p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from « modified » polystyrene. *Environ Health Perspect.* mai 1991;92:167-73.
31. Fini J-B, Demeneix B. Les perturbateurs thyroïdiens et leurs conséquences sur le développement cérébral. *Biol Aujourd'hui.* 1 janv 2019;213:17-26.
32. Ministère de l'écologie et de la santé. Deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens [Internet]. 2019 [cité 9 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/2019.09.03%20document%20de%20r%C3%A9f%C3%A9rence.pdf>
33. Boullier H. Des perturbateurs endocriniens « légalisés ». Le cas d'un phtalate dans le règlement européen REACH. *Nat Sci Soc.* 22 juin 2018;Vol. 26(1):87-91.
34. Exposition aux agents chimiques et physiques [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/Chapitre\\_51.html](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/Chapitre_51.html)
35. Paulose T, Speroni L, Sonnenschein C, Soto AM. Estrogens in the wrong place at the wrong time: fetal BPA exposure and mammary cancer. *Reprod Toxicol Elmsford N.* juill 2015;54:58-65.
36. Le bisphénol A, perturbateur endocrinien, est interdit dans les contenants alimentaires, mais jusqu'à quand ? [Internet]. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.notre-planete.info/actualites/3589-bisphenol\\_A\\_interdiction\\_boites\\_conservees](https://www.notre-planete.info/actualites/3589-bisphenol_A_interdiction_boites_conservees)
37. Le bisphénol A, interdit, est remplacé par d'autres bisphénols tout aussi dangereux [Internet]. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.notre-planete.info/actualites/4184-substituts-bisphenol-A-B-F-S-danger-sante>
38. Eladak S. Effets du Bisphénol A et de ses Substituts sur le Testicule Foetal Humain et Murin [Internet] [These de doctorat]. Sorbonne Paris Cité; 2015 [cité 9 août 2020]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2015USPCC203>
39. Thoene M, Dzika E, Gonkowski S, Wojtkiewicz J. Bisphenol S in Food Causes Hormonal and Obesogenic Effects Comparable to or Worse than Bisphenol A: A Literature Review. *Nutrients.* févr 2020;12(2):532.
40. Evidence for Bisphenol B Endocrine Properties: Scientific and Regulatory Perspectives | *Environmental Health Perspectives* | Vol. 127, No. 10 [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP5200>
41. Wu H, Estill MS, Shershebnv A, Suvorov A, Krawetz SA, Whitcomb BW, et al. Preconception urinary phthalate concentrations and sperm DNA methylation profiles

- among men undergoing IVF treatment: a cross-sectional study. *Hum Reprod.* 1 nov 2017;32(11):2159-69.
42. Shu H, Jönsson BA, Gennings C, Svensson Å, Nånberg E, Lindh CH, et al. Temporal trends of phthalate exposures during 2007-2010 in Swedish pregnant women. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2018;28(5):437-47.
  43. Kluge WM, Haseman JK, Douglas JF, Huff JE. The carcinogenicity of dietary di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *J Toxicol Environ Health.* nov 1982;10(4-5):797-815.
  44. Thomas JA, Thomas MJ, Gangolli SD. Biological Effects of Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate and Other Phthalic Acid Esters. *CRC Crit Rev Toxicol.* 1 janv 1984;13(4):283-317.
  45. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol JAT.* févr 2004;24(1):5-13.
  46. Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) in the Environment: Data for Environmental Toxicity Assessment | SpringerLink [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-90-481-3509-7\\_14](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-90-481-3509-7_14)
  47. Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T. Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reprod Toxicol.* 1 mars 2002;16(2):117-22.
  48. Tavares RS, Martins FC, Oliveira PJ, Ramalho-Santos J, Peixoto FP. Parabens in male infertility—Is there a mitochondrial connection? *Reprod Toxicol.* janv 2009;27(1):1-7.
  49. Hassine AIH. Evaluation de l'activité oestrogénique de contaminants et développement d'un bio-récepteur d'affinité pour la détection d'une xéno-hormone. :175.
  50. Parabènes et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/420-Parabenes.ce.aspx>
  51. Ministère de l'agriculture et de l'alimentation. Liste des produits phytosanitaires susceptibles de contenir des substances perturbatrices endocriniennes [Internet]. 2017 [cité 9 août 2020]. Disponible sur: [https://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/liste\\_ppp.pdf](https://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/liste_ppp.pdf)
  52. Des polluants persistants dans notre environnement [Internet]. *Natura Sciences.* 2012 [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <https://www.natura-sciences.com/environnement/des-polluants-persistants-dans-notre-environnement.html>
  53. Girard L, Reix N, Mathelin C. Impact des pesticides perturbateurs endocriniens sur le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 1 févr 2020;48(2):187-95.
  54. Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil - ScienceDirect [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935113001552>
  55. Munier M, Grouleff J, Gourdin L, Fauchard M, Chantreau V, Henrion D, et al. Le perturbateur endocrinien p,p'DDT se comporte comme un modulateur allostérique du récepteur humain de la FSH. *Ann Endocrinol.* 1 sept 2015;76(4):328.

56. Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park J-S, Zimmermann L, et al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2015;100(8):2865-72.
57. Kadhel P, Monfort C, Costet N, Rouget F, Thomé J-P, Multigner L, et al. Chlordecone exposure, length of gestation, and risk of preterm birth. *Am J Epidemiol.* 1 mars 2014;179(5):536-44.
58. Multigner L. CHLORDÉCONE : UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN EMBLÉMATIQUE AFFECTANT LES ANTILLES FRANÇAISES / CHLORDECONE: AN EMBLEMATIC ENDOCRINE DISRUPTOR AFFECTING THE FRENCH WEST INDIES. :6.
59. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 20 juill 2010;28(21):3457-62.
60. Les organophosphorés [Internet]. Pesticides et Agriculture. 2017 [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <https://pesticidesetagriculture.wordpress.com/les-organophosphores/>
61. Berkowitz GS, Wetmur JG, Birman-Deych E, Obel J, Lapinski RH, Godbold JH, et al. In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. *Environ Health Perspect.* mars 2004;112(3):388-91.
62. Rauh Virginia, Arunajadai Srikesh, Horton Megan, Perera Frederica, Hoepner Lori, Barr Dana B., et al. Seven-Year Neurodevelopmental Scores and Prenatal Exposure to Chlorpyrifos, a Common Agricultural Pesticide. *Environ Health Perspect.* 1 août 2011;119(8):1196-201.
63. Richard S, Moslemi S, Sipahutar H, Benachour N, Seralini G-E. Differential Effects of Glyphosate and Roundup on Human Placental Cells and Aromatase. *Environ Health Perspect.* juin 2005;113(6):716-20.
64. Dallegre E, Mantese FD, Oliveira RT, Andrade AJM, Dalsenter PR, Langeloh A. Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. *Arch Toxicol.* 3 août 2007;81(9):665-73.
65. De Roos AJ, Zahm S, Cantor K, Weisenburger D, Holmes F, Burmeister L, et al. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med.* sept 2003;60(9):e11.
66. De Roos Anneclaire J., Blair Aaron, Rusiecki Jennifer A., Hoppin Jane A., Svec Megan, Dosemeci Mustafa, et al. Cancer Incidence among Glyphosate-Exposed Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* 1 janv 2005;113(1):49-54.
67. Malhotra RC, Ghia DK, Cordato DJ, Beran RG. Glyphosate-surfactant herbicide-induced reversible encephalopathy. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* nov 2010;17(11):1472-3.
68. Néonicotinoïde. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=N%C3%A9onicotino%C3%AFde&oldid=173784028>

69. Moser VC, Stewart N, Freeborn DL, Crooks J, MacMillan DK, Hedge JM, et al. Assessment of serum biomarkers in rats after exposure to pesticides of different chemical classes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 janv 2015;282(2):161-74.
70. Pandey SP, Mohanty B. The neonicotinoid pesticide imidacloprid and the dithiocarbamate fungicide mancozeb disrupt the pituitary–thyroid axis of a wildlife bird. *Chemosphere*. 1 mars 2015;122:227-34.
71. Entrée en vigueur de l'interdiction des néonicotinoïdes le 1er septembre [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/entree-en-vigueur-de-linterdiction-des-neonicotinoides-le-1er-septembre>
72. Topsante.com. Perturbateurs endocriniens : qui sont-ils et où se cachent-ils... - Top Santé [Internet]. 2015 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.topsante.com/medecine/environnement-et-sante/perturbateur-endocrinien/perturbateurs-endocriniens-qui-sont-ils-et-ou-se-cachent-ils-245205>
73. Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual Impairment in Children Exposed to Polychlorinated Biphenyls in Utero. *N Engl J Med*. 12 sept 1996;335(11):783-9.
74. The Relationship between Prenatal PCB Exposure and Intelligence (IQ) in 9-Year-Old Children | Environmental Health Perspectives | Vol. 116, No. 10 [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: [https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/ehp.11058?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/ehp.11058?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
75. Retardateurs de flamme et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/499-Retardateurs-de-flamme.ce.aspx>
76. Zheng J, He C-T, Chen S-J, Yan X, Guo M-N, Wang M-H, et al. Disruption of thyroid hormone (TH) levels and TH-regulated gene expression by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and hydroxylated PCBs in e-waste recycling workers. *Environ Int*. 1 mai 2017;102:138-44.
77. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk and neuropsychological development in infants - PubMed [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23052368/>
78. Buck Louis GM, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney AM, Lynch CD, Gore-Langton RE, et al. Persistent environmental pollutants and couple fecundity: the LIFE study. *Environ Health Perspect*. févr 2013;121(2):231-6.
79. Fillion E, Torny D. Un précédent manqué : le Distilbène® et les perturbateurs endocriniens. Contribution à une sociologie de l'ignorance. *Sci Soc Sante*. 29 sept 2016;Vol. 34(3):47-75.
80. Diethylstilbestrol et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/546-Diethylstilbestrol-DES.ce.aspx>
81. Complications liées à l'exposition in utero au diéthylstilbestrol (DES) (Distilbène®, Stilboestrol-Borne®). 2011;9.

82. 2016-10-03-22h16-these\_CARDIN\_final.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.alerte-medecins-pesticides.fr/wp-content/uploads/2016/10/2016-10-03-22h16-these\\_CARDIN\\_final.pdf](https://www.alerte-medecins-pesticides.fr/wp-content/uploads/2016/10/2016-10-03-22h16-these_CARDIN_final.pdf)
83. Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro - PubMed [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23670170/>
84. Stergiakouli E, Thapar A, Smith GD. Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood: Evidence Against Confounding. *JAMA Pediatr.* 1 oct 2016;170(10):964-70.
85. Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders | Attention Deficit/Hyperactivity Disorders | JAMA Pediatrics | JAMA Network [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/1833486>
86. Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers EAP, Jaddoe VWV, Hofman A, Hass U, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 2012;27(4):1191-201.
87. Prolonged exposure to acetaminophen reduces testosterone production by the human fetal testis in a xenograft model | Science Translational Medicine [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://stm.sciencemag.org/content/7/288/288ra80.short>
88. Fisher BG, Thankamony A, Hughes IA, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL. Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2016;31(11):2642-50.
89. Contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques et cosmétiques - Etat des lieux et perspectives. :44.
90. Le triclosan : où en est-on – la synthèse de l'ASEF – Association Santé Environnement France [Internet]. [cité 22 août 2020]. Disponible sur: <https://www.asef-asso.fr/production/le-triclosan-ou-en-est-on-la-synthese-de-lasef/>
91. Wei L, Qiao P, Shi Y, Ruan Y, Yin J, Wu Q, et al. Triclosan/triclocarban levels in maternal and umbilical blood samples and their association with fetal malformation. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* mars 2017;466:133-7.
92. Ahn KC, Zhao B, Chen J, Cherednichenko G, Sanmarti E, Denison MS, et al. In vitro biologic activities of the antimicrobials triclocarban, its analogs, and triclosan in bioassay screens: receptor-based bioassay screens. *Environ Health Perspect.* sept 2008;116(9):1203-10.
93. Blum Arlene, Balan Simona A., Scheringer Martin, Trier Xenia, Goldenman Gretta, Cousins Ian T., et al. The Madrid Statement on Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs). *Environ Health Perspect.* 1 mai 2015;123(5):A107-11.
94. LE CADMIUM : peut-être le plus redoutable des Métaux Traces Toxiques ? [Internet]. [cité 22 août 2020]. Disponible sur: <http://www.atctoxicologie.fr/actualites/119-le-cadmium-peut-etre-le-plus-redoutable-des-metaux-traces-toxiques.html>
95. Berta-Vanrullen I, Saul C, Thomann C. Coordination scientifique et rédactionnelle. :440.

96. directeur général de l'ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2019.
97. Griffiths K, Wilson DW, Singh RB, De Meester F. Effect of dietary phytoestrogens on human growth regulation: imprinting in health & disease. *Indian J Med Res.* nov 2014;140 Suppl:S82-90.
98. Dioxines et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/367-Dioxines.ce.aspx>
99. Baccarelli A, Giacomini SM, Corbetta C, Landi MT, Bonzini M, Consonni D, et al. Neonatal Thyroid Function in Seveso 25 Years after Maternal Exposure to Dioxin. *PLoS Med* [Internet]. juill 2008 [cité 16 août 2020];5(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2488197/>
100. Giacomini SM, Hou L, Bertazzi PA, Baccarelli A. Dioxin effects on neonatal and infant thyroid function: routes of perinatal exposure, mechanisms of action and evidence from epidemiology studies. *Int Arch Occup Environ Health.* mai 2006;79(5):396-404.
101. Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG, Milani S, Limonta G, Bertona M, et al. Dioxin Exposure, from Infancy through Puberty, Produces Endocrine Disruption and Affects Human Semen Quality. *Environ Health Perspect.* janv 2008;116(1):70-7.
102. Lavarde P., Bartoli F, Moquay V. La Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens SNPE. 2017.
103. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina J-M, Fernandez JM, et al. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* déc 2007;115 Suppl 1:8-14.
104. Cognez N, Warembourg C, Zaros C, Metten M-A, Bouvier G, Garlandezec R, et al. Residential sources of pesticide exposure during pregnancy and the risks of hypospadias and cryptorchidism: the French ELFE birth cohort. *Occup Environ Med.* 2019;76(9):672-9.
105. Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard M-O, Daures J-P, Sultan C. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril.* 30 juin 2011;95(8):2574-7.
106. Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster META, Burger CW, van Leeuwen FE, et al. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 30 mars 2002;359(9312):1102-7.
107. D.E.S. France - Réseau D.E.S. France [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <http://www.des-france.org/distilbene/consequences.php>
108. van Rooij IALM, Wijers CHW, Rieu PNMA, Hendriks HS, Brouwers MM, Knoers NV, et al. Maternal and paternal risk factors for anorectal malformations: a Dutch case-control study. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* mars 2010;88(3):152-8.
109. Zamkowska D, Karwacka A, Jurewicz J, Radwan M. Environmental exposure to non-persistent endocrine disrupting chemicals and semen quality: An overview of the current epidemiological evidence. *Int J Occup Med Environ Health.* 4 juill 2018;31(4):377-414.

110. Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, Andersson A-M. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2006;20(1):77-90.
111. Peeters C, Beeckman M, Declaye D, Richert B, Joly P. EmDLéersritmaptaedtrotuuloDrgboiaectteoutrirmBseemrnnudanrodoc-Lraienllreioeryngos logie. :9.
112. Kahn LG, Philippat C, Nakayama SF, Slama R, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Lancet Diabetes Endocrinol.* août 2020;8(8):703-18.
113. Buck Louis GM, Peterson CM, Chen Z, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. *Fertil Steril.* juill 2013;100(1):162-169.e1-2.
114. Wang B, Zhang R, Jin F, Lou H, Mao Y, Zhu W, et al. Perfluoroalkyl substances and endometriosis-related infertility in Chinese women. *Environ Int.* mai 2017;102:207-12.
115. Paris F, Gaspari L, Sultan C. Précocités pubertaires et polluants endocriniens environnementaux. In: Bouvattier C, Pienkowski C, éditeurs. *Puberté précoce* [Internet]. Paris: Springer; 2014 [cité 24 août 2020]. p. 13-27. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0521-4\\_2](https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0521-4_2)
116. Ernst A, Brix N, Lauridsen LLB, Olsen J, Parner ET, Liew Z, et al. Exposure to Perfluoroalkyl Substances during Fetal Life and Pubertal Development in Boys and Girls from the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* [Internet]. 10 janv 2019 [cité 24 août 2020];127(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378681/>
117. Cohn BA, La Merrill MA, Krigbaum NY, Wang M, Park J-S, Petreas M, et al. In utero exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) and subsequent breast cancer. *Reprod Toxicol.* 1 mars 2020;92:112-9.
118. Bisphénol A et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 29 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/231-Bisphenol-A.ce.aspx>
119. Tarapore P, Ying J, Ouyang B, Burke B, Bracken B, Ho S-M. Exposure to bisphenol A correlates with early-onset prostate cancer and promotes centrosome amplification and anchorage-independent growth in vitro. *PLoS One.* 2014;9(3):e90332.
120. Pi N, Chia SE, Ong CN, Kelly BC. Associations of serum organohalogen levels and prostate cancer risk: Results from a case-control study in Singapore. *Chemosphere.* 1 févr 2016;144:1505-12.
121. Bedia C, Dalmau N, Jaumot J, Tauler R. Phenotypic malignant changes and untargeted lipidomic analysis of long-term exposed prostate cancer cells to endocrine disruptors. *Environ Res.* 1 juill 2015;140:18-31.
122. Chuang S-C, Chen H-C, Sun C-W, Chen Y-A, Wang Y-H, Chiang C-J, et al. Phthalate exposure and prostate cancer in a population-based nested case-control study. *Environ Res.* 1 févr 2020;181:108902.

123. Samtani R, Sharma N, Garg D. Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals and Epigenetic Modifications in Ovarian Cancer: A Review. *Reprod Sci.* 1 janv 2018;25(1):7-18.
124. Fénichel P, Chevalier N. Is Testicular Germ Cell Cancer Estrogen Dependent? The Role of Endocrine Disrupting Chemicals. *Endocrinology.* 1 déc 2019;160(12):2981-9.
125. Hsu N-Y, Lee C-C, Wang J-Y, Li Y-C, Chang H-W, Chen C-Y, et al. Predicted risk of childhood allergy, asthma, and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine. *Indoor Air.* juin 2012;22(3):186-99.
126. Just AC, Whyatt RM, Perzanowski MS, Calafat AM, Perera FP, Goldstein IF, et al. Prenatal exposure to butylbenzyl phthalate and early eczema in an urban cohort. *Environ Health Perspect.* oct 2012;120(10):1475-80.
127. Bornehag C-G, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T, Lundgren B, Hasselgren M, et al. The Association between Asthma and Allergic Symptoms in Children and Phthalates in House Dust: A Nested Case–Control Study. *Environ Health Perspect.* oct 2004;112(14):1393-7.
128. Effets des perturbateurs endocriniens sur les marqueurs de la périnatalité | Request PDF [Internet]. ResearchGate. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/259157545\\_Effets\\_des\\_perturbateurs\\_endocriens\\_sur\\_les\\_marqueurs\\_de\\_la\\_perinatalite](https://www.researchgate.net/publication/259157545_Effets_des_perturbateurs_endocriens_sur_les_marqueurs_de_la_perinatalite)
129. Miao M, Yuan W, Zhu G, He X, Li D-K. In utero exposure to bisphenol-A and its effect on birth weight of offspring. *Reprod Toxicol.* 1 juill 2011;32(1):64-8.
130. Influence de l'exposition *in utero* aux organochlorés et perfluorés sur le risque de petit poids de naissance : analyse poolée de sept cohortes européennes. *Environ Risques Santé.* 15 juin 2020;5(1):18.
131. Balicco A, Oleko A, Szego E, Boschat 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.* 1 déc 2017;29(4):517-37.
132. CAB\_Solidarites, CAB\_Solidarites. Perturbateurs endocriniens : le Gouvernement présente une deuxième stratégie nationale afin de réduire l'exposition de la population et la contamination de l'environnement [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/perturbateurs-endocriniens-le-gouvernement-presente-une-deuxieme-strategie>
133. Léa N. Connaissances des femmes enceintes sur les perturbateurs endocriniens et sur les possibles répercussions sur la santé de l'enfant à venir. 2019;43.
134. Des ateliers « Nesting » pour former les professionnels de la petite enfance aux polluants environnementaux [Internet]. Santé Environnement Nouvelle-Aquitaine. 2016 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.santeenvironnement-nouvelleaquitaine.fr/petite-enfance/des-ateliers-nesting-pour-former-les-professionnels-de-la-petite-enfance-aux-polluants-environnementaux/>

135. Accueillir bébé dans un environnement sain / Particuliers [Internet]. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/accueillir-bebe-dans-un-environnement-sain-particuliers>
136. Agir pour bébé – Des clés pour penser son environnement [Internet]. Agir pour bébé. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.agir-pour-bebe.fr/fr/node>
137. plaquette-cdafal-RES-PE.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2018/05/plaquette-cdafal-RES-PE.pdf>
138. Yuka - L'application mobile qui scanne votre alimentation [Internet]. Yuka. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <https://yuka.io/>
139. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Démographie des professionnels de santé. 2018.
140. Hervé MAUREY. Déserts médicaux [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: [http://www.senat.fr/rap/r19-282/r19-282\\_mono.html](http://www.senat.fr/rap/r19-282/r19-282_mono.html)
141. 2015-Demographie-Gynecologie.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://syngof.fr/wp-content/uploads/2015/10/2015-Demographie-Gynecologie.pdf>
142. Favereau E. La féminisation de la médecine en pleine santé [Internet]. Libération.fr. 2017 [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.liberation.fr/france/2017/10/10/la-feminisation-de-la-medecine-en-pleine-sante\\_1602155](https://www.liberation.fr/france/2017/10/10/la-feminisation-de-la-medecine-en-pleine-sante_1602155)
143. Trelohan M. Les femmes plus soucieuses de l'environnement ? Oui, parce qu'elles ont appris à l'être [Internet]. The Conversation. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <http://theconversation.com/les-femmes-plus-soucieuses-de-lenvironnement-oui-parce-elles-ont-appris-a-letre-131314>
144. Où trouve-t-on des Perturbateurs Endocriniens ? [Internet]. perturbateur-endocrinien.com. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.perturbateur-endocrinien.com/ou-trouve-t-on-des-pe/>
145. Baudon A. Les risques de l'exposition prénatale au paracétamol. :90.
146. Le lait maternel peut contenir des produits chimiques, mais ses avantages l'emportent sur les risques [Internet]. WECF France. 2015 [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://wecf-france.org/le-lait-maternel-peut-contenir-des-produits-chimiques-mais-ses-avantages-l'emportent-sur-les-risques/>
147. Dit C. Exposition aux produits chimiques des femmes enceintes au travail [Internet]. France Assos Santé. 2019 [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/2019/05/23/exposition-aux-produits-chimiques-des-femmes-enceintes-au-travail/>

## Annexes

---

Annexe 1. Questionnaire papier distribué sur Limoges .....	119
Annexe 2. Flyer ARS de Nouvelle Aquitaine .....	125

## **Annexe 1. Questionnaire papier distribué sur Limoges**

Bonjour,

En tant qu'interne en gynécologie médicale je réalise ma thèse sur la prévention de l'exposition aux perturbateurs endocriniens, en pré conceptionnel, pendant la grossesse et pendant l'allaitement par les professionnels de santé.

En effet bien qu'il s'agisse d'un sujet d'actualité préoccupant, il n'existe pas de recommandation sur le sujet et les professionnels de santé comme les patientes sont livrés à eux même pour s'informer et se prémunir contre les perturbateurs endocriniens.

Cette étude se base sur un très court questionnaire anonyme (3 minutes), il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse.

Le but de cette étude est d'évaluer l'implication des professionnels de santé dans la prévention des risques liés aux perturbateurs endocriniens et les moyens qui leur sont donnés.

Votre participation est importante.

En vous remerciant par avance du temps que vous pourrez m'accorder.

Bien confraternellement

Boulloud Odile

# **Questionnaire sur la prévention de l'exposition aux perturbateurs endocriniens, en pré conceptionnel, pendant la grossesse et pendant l'allaitement.**

## **1/ Quelle profession exercez-vous ?**

- Gynécologue obstétricien
- Gynécologue médical
- Sage femme
- Médecin généraliste
- Interne en gynécologie obstétrique
- Interne en gynécologie médicale

## **2/ Depuis combien de temps ?**

---

## **3/ Vous êtes :**

- Une femme
- Un homme

## **4/ Vous sentez vous concerné par la problématique des perturbateurs endocriniens ?**

- Oui
- Non

## **5/ Si non pourquoi ? (Plusieurs réponses possibles)**

- vous considérez qu'il n'y a pas de preuve scientifique
- Pour vous, c'est un faux problème
- vous pensez que les dés sont jetés et que les dégâts sont déjà faits
- vous pensez que les désordres liés aux perturbateurs ont lieu essentiellement en période post-natale et que le fœtus est protégé « in utéro »
- autre réponse :

---

---

---

---

**6/ Avez-vous des connaissances sur les perturbateurs endocriniens ?**

- Oui
- Non

**7/ Si oui par quels moyens ? (plusieurs réponses possibles)**

- Formations médicales type séminaire, DU, congrès, cours de DES...
- Revues médicales
- Recherches personnelles
- Médias
- Autre

**8/ Pensez-vous que la formation médicale soit suffisante sur cette thématique ?**

- Oui
- Non

**9/ Abordez-vous le sujet avec vos patientes ?**

- Oui systématiquement
- Oui quand elles abordent d'elles même le sujet
- Parfois, quand j'y pense.
- Non pas du tout

**10/ Quand le faites-vous ?**

- Pré conceptionnel
- Première consultation de grossesse
- Pendant la grossesse peu importe le moment
- Pendant l'allaitement

**11/ Avez-vous des supports à votre disposition ?**

- Plaquettes d'informations
- Sites internet
- Applications sur smartphone ( si oui laquelle : \_\_\_\_\_ )
- Autre : \_\_\_\_\_
- Non

**12/ Expliquez-vous le mode d'action des perturbateurs endocriniens à vos patientes ?**

- Oui
- Non

**13/ Conseillez-vous à vos patientes de manger des produits issus de l'agriculture biologique en pré conceptionnel, pendant la grossesse et pendant l'allaitement?**

- Oui
- Non

**14/ Leur conseillez-vous d'éviter les aliments contenant des conservateurs ?**

- Oui
- Non

**15/ Leur conseillez-vous d'éviter la consommation de soja ?**

- Oui
- Non

**16/ Leur conseillez-vous d'éviter les poissons de rivière ou de mer qui sont en bout de chaîne alimentaire ?**

- Oui
- Non

**17/ Leur conseillez-vous d'éviter les conserves et contenants alimentaires en plastiques ?**

- Oui
- Non

**18/ Leur conseillez-vous d'éviter les ustensiles en téflon ?**

- Oui
- Non

**19/ Leur conseillez-vous de se tourner vers les cosmétiques bio/avec le moins de composants possibles ?**

- Oui
- Non

**20/ Leur conseillez-vous d'éviter la prise de paracétamol ?**

- Oui
- Non

**21/ Leur conseillez-vous d'aérer leur logement plusieurs fois par jour?**

- Oui
- Non

**22/ Leur conseillez-vous de privilégier les produits d'entretien écologiques?**

- Oui
- Non

**23/ Leur conseillez-vous d'éviter les travaux d'intérieur pendant ces périodes ?**

- Oui
- Non

**24/ Recherchez-vous une exposition professionnelle ?**

- Oui
- Non

**25/ Leur déconseillez-vous l'allaitement maternel en raison de la présence de polluants lipophiles excrétés dans le lait ?**

- Oui
- Non

**26/ De quelle(s) pathologie(s) liée(s) aux perturbateurs endocriniens parlez-vous à vos patientes ? Plusieurs réponses possibles**

- Malformations uro génitales
- Troubles de la fertilité (altération des qualités spermatiques, SOPK, endométriose)
- Obésité, syndrome métabolique, diabète
- Puberté précoce
- Cancers du sein, de la prostate, de l'ovaire
- Troubles du comportement et du neuro développement (troubles de l'attention, hyperactivité...)
- Perturbations immunitaires (allergie...)
- Dysthyroïdie

**27/ Souhaiteriez-vous qu'il vous soit faite une formation spécifique sur les perturbateurs endocriniens ?**

- Oui
- Non

**28/ A titre personnel essayez-vous de limiter votre exposition aux perturbateurs endocriniens?**

- Oui
- Non

Merci beaucoup pour votre participation.

## LES BONS GESTES À ADOPTER POUR UNE GROSSESSE DANS UN ENVIRONNEMENT SAIN

Nous faisons entrer dans nos maisons toutes sortes de substances chimiques au quotidien (produits d'entretien, cosmétiques...). Dès la période intra-utérine, ces substances peuvent entrer en interaction avec le métabolisme vulnérable de bébé.



### DANS MON LOGEMENT

J'aère mon logement tous les jours, au moins 10 min (même en hiver) pour renouveler l'air et je vérifie le bon fonctionnement de ma ventilation.



Je m'abstiens de fumer et je demande à mon entourage de ne pas fumer à l'intérieur.

### PRÉPARER LA CHAMBRE DE BÉBÉ

Je planifie les travaux de la chambre de bébé au plus tôt (au moins un mois avant son arrivée). J'aère longuement et régulièrement la pièce.



Lorsque cela est possible, j'évite de faire les travaux moi-même. Les matériaux et meubles neufs peuvent émettre des substances chimiques pouvant être toxiques.

### DANS LA SALLE DE BAIN

Je limite le nombre de produits cosmétiques. Je privilégie les plus simples et naturels (liste d'ingrédients courte) et ceux porteurs d'un label reconnu\*. Je me renseigne sur le bon usage des huiles essentielles.



Je diminue les produits en spray (parfums, laques) qui peuvent me faire inhaler des substances nocives.

### LE MÉNAGE

Je limite le nombre de produits ménagers. Je privilégie les produits simples et naturels (bicarbonate de sodium, vinaigre blanc, savon noir) ou les produits porteurs d'un label reconnu\*.



J'évite les produits d'ambiance (encens, désodorisants, bougies parfumées) qui peuvent émettre des substances chimiques pouvant être toxiques.

### À LA CUISINE

Pour limiter les éventuels résidus de pesticides, j'épluche et je lave les fruits et légumes. Je privilégie les récipients en verre pour conserver et réchauffer mes aliments.



J'évite de réchauffer les repas dans des récipients en plastique, la chaleur pouvant permettre la migration de substances dans les aliments.



## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## Résumé : Etats des lieux des connaissances des acteurs de santé sur les risques des perturbateurs endocriniens en préconception, pendant la grossesse et l'allaitement

---

**Introduction :** Les produits chimiques font partie intégrante de chaque aspect de la vie quotidienne. Ils peuvent affecter le système endocrinien et le développement des organismes vivants. Il n'existe pas encore de recommandation de prévention de l'exposition aux perturbateurs endocriniens et les professionnels de santé comme les patientes sont livrés à eux même pour s'informer et se prémunir contre eux.

**Objectif :** Faire un état des lieux des informations reçues et données par les professionnels de santé suivant des patientes présentant un désir de grossesse, enceintes ou allaitantes.

**Méthode :** Une étude descriptive transversale par auto-questionnaire adressé aux professionnels de santé exerçant dans le champ de la grossesse. Un questionnaire de 30 items a été distribué dans les maternités locales et mis en ligne via des syndicats de médecins entre Février 2019 et Juin 2020

**Résultats :** Il y a 372 participants dont 95% de femmes, 94% se sentent concernés par la problématique des perturbateurs endocriniens, 71% estiment avoir des connaissances sur le sujet. La formation médicale n'est que la troisième source d'information et 96% des participants la jugent insuffisante. Seuls 11% des professionnels en parlent systématiquement à leurs patientes.

**Conclusion :** Les professionnels de santé se sentent globalement concernés mais manquent de connaissances, d'occasions et de supports pour aborder la prévention de l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

---

Mots-clés : [perturbateurs endocriniens][prévention][grossesse][autoquestionnaire]

Inventory about knowledge of endocrine disruption from doctors, and health workers among pregnancy : before, during and after on breastfeeding

**Introduction :** In view of the ubiquitous usage of chemical products in daily life, endocrine disruption can contribute to modify pregnancy issue and fetal development. According to these data, several studies investigate their effects but today, no recommendation was done to prevent.

**Aim :** Analyze of knowledge and practice about endocrine disruption from doctors, health workers during pregnancy: before, into and after breastfeeding.

**Method :** A transversal study through auto-surveys was performed online from 2019 February to 2020 June. Answers about endocrine disruptors knowledge and prevention attitude was analysed with 30 questions.

**Results:** 372 participants answered, 95 % of them are women. Participation rate is 38 % from 2 local maternities but only 1,9 % from national data. 94 % declared to be concerned by the problem of endocrine disruption in daily life. 71 % of these caregivers were informed but all think that the information received was not sufficient. Only 11 % of them inform patients spontaneously and systematically about the endocrine disruptors' significant risk during the early pregnancy period. A few used informational supports to explain mechanisms and prevention attitudes.

**Conclusion :** it is very important to consider the risk and raise patients' awareness around pregnancy time.

---

Keywords : [Endocrine Disruption] [preventon] |pregnancy]|selfquestionnaire)

