Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2021-2022

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 16 décembre 2022 à POITIERS
par Madame GOBERT Océane

Perturbateurs endocriniens : Un problème majeur de santé publique

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur OLIVIER Jean-Christophe

Membre : Monsieur le Docteur PAILLIER Guillaume

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur CARATO Pascal

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2021-2022

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

REMERCIEMENTS

Je souhaite adresser mes remerciements à toutes les personnes ayant contribué, de près ou de loin, à la rédaction de ma thèse.

Je tiens ainsi à remercier Monsieur le professeur Pascal CARATO. En tant que directeur de thèse, vous avez su m'accorder du temps et vous m'avez suivi tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité et vos conseils.

Je souhaite également remercier mon Président de jury, Monsieur le professeur Jean-Christophe OLIVIER, d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie pour votre réactivité. Je vous prie d'accepter l'expression de ma sincère gratitude.

Je remercie le docteur Guillaume PAILLIER, d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de m'avoir fourni des conseils sur l'élaboration de ma thèse.

Je tiens à remercier l'ensemble des participants à mon enquête, ayant grandement servi dans la rédaction de ce travail.

J'adresse également ma reconnaissance aux intervenants de mon Master 2 Vigilance et Sécurité Sanitaire avec qui j'ai pu échanger sur le sujet, notamment lors de mes cours sur l'évaluation des risques.

Je remercie en particulier mes parents, ainsi que Pierre-Jean et Romain pour votre aide dans la finition de ce travail grâce à vos remarques et vos relectures.

Je remercie mes amis de promotion, Auxane, Léa, Anna et Bastien pour toutes ces révisions et moments partagés lors de nos études à Poitiers.

Enfin, je tiens à remercier l'ensemble de ma famille, ma sœur Violette, mon frère Jules, Marc-Antoine, Joana, mes amis de longue date et ceux rencontrés à Paris, je vous remercie pour tout l'amour et le soutien dont vous avez fait preuve durant mon cursus pharmaceutique.

SOMMAIRE

LISTE DES ENSEIGNANTS 2
REMERCIEMENTS 3
SOMMAIRE 4
LISTE DES ABREVIATIONS 6
LISTE DES TABLEAUX 9
INTRODUCTION 10
1. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : GÉNÉRALITÉS 12
1.1 Découverte et émergence du problème des perturbateurs endocriniens 12
1.2 Définition et particularités 12
2. PRINCIPALES CLASSES DE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS 14
2.1 Les phtalates 15
2.2 Les parabènes 15
2.3 Les alkylphénols et dérivés phénoliques 16
2.4 Les pesticides 16
2.5 Substances chimiques halogénées : Les dioxines, les composés perfluorés, les polychlorobiphényles (PCB), les retardateurs de flamme 17
2.5.1 Les dioxines 17
2.5.2 Les Polychlorobiphényles (PCB) 17
2.5.3 Les composés perfluorés 18
2.5.4 Les retardateurs de flamme 18
2.6 Autres substances 19
2.6.1 Métaux lourds 19
2.6.2 Dioxyde de titane 19
2.6.3 Substances naturelles : Isoflavones de soja 19
2.7 Tableau récapitulatif des principales classes de perturbateurs endocriniens 20
3. EFFETS ET CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ 22
3.1 Fonctionnement du système endocrinien 22
3.2 Actions de ces substances sur le système endocrinien 23
3.3 Pathologies provoquées ou suspectées d'être provoquées par les perturbateurs endocriniens 24
3.3.1 Troubles génitaux et troubles de la reproduction 24
3.3.1.1 Hausse de la prématurité et faible poids à la naissance 24
3.3.1.2 Hypertension artérielle gravidique 25
3.3.1.3 Puberté précoce 26
3.3.1.4 Malformations génitales chez le garçon 26
3.3.1.5 Endométriose 28
3.3.1.6 Ovaires polykystiques 29
3.3.1.7 Infertilité 29
3.3.2 Troubles métaboliques 31
3.3.2.1 Obésité 31
3.3.2.2 Diabète de type 2 32
3.3.3 Pathologies du système cardio-vasculaire 33
3.3.3.1 L'athérosclérose 33
3.3.3.2 Hypertension, pression artérielle 34
3.3.4 Cancers 34
3.3.4.1 Cancer du sein 36
3.3.4.2 Cancer de la prostate 37
3.3.4.3 Autres cancers suspectés 37
3.3.4.3.1 Cancer du vagin 37
3.3.4.3.2 Cancer des ovaires 38
3.3.4.3.3 Cancer des testicules 38
3.3.4.3.4 Cancer du foie 38
3.3.4.3.5 Cancer de la thyroïde 39
3.3.5 Perturbations du système hormonal thyroïdien 39
3.3.6 Atteintes du système neuropsychique 40

3.3.6.1 Troubles mentaux 41
3.3.6.2 Baisse du QI 42
3.3.6.3 Hyperactivité / Trouble Déficit de l'Attention (TDAH) 42
3.3.6.4 Troubles du spectre autistique (TSA) 43
3.3.6.5 Maladie d'Alzheimer 43
3.3.6.6 Maladie de Parkinson 44
3.3.7 Maladies allergiques 45
3.3.7.1 Asthme 45
3.3.7.2 Dermatite atopique (Eczéma) 46
3.4 Discussion sur ces effets suspectés 46
4. EXPOSITIONS : OÙ SOMMES-NOUS EXPOSÉS ? 47
4.1 Exposition alimentaire 48
4.2 Exposition cosmétique et ménagère 49
4.3 Exposition médicale (Médicaments et dispositifs médicaux) 49
4.4 Exposition via le mobilier et le textile 50
4.5 Exposition professionnelle 51
4.6 Autres expositions 52
5. IDENTIFICATION ET EXPERTISE DE CES SUBSTANCES 52
5.1 Marqueurs utilisés 52
5.2 Matrices biologiques 53
5.3 Matrices environnementales 54
5.4 Méthodes de caractérisation des perturbateurs endocriniens 55
5.5 Autres moyens d'expertise 56
5.6 Les limites de cette expertise 56
6. CADRE RÉGLEMENTAIRE EN VIGUEUR 58
6.1 Cadre réglementaire européen 58
6.2 Cadre réglementaire français 61
6.3 Encadrement et avancées à l'international 62
7. ALTERNATIVES ET SUBSTITUTIONS 63
7.1 Les enjeux économiques 63
7.2 Les risques d'une substitution plus dangereuse 65
7.3 Conseils à fournir 66
8. ENQUÊTE SUR LA PERCEPTION DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS LA POPULATION GÉNÉRALE 68
8.1 Résultats de l'enquête 68
8.1.1 Profil des participants 68
8.1.2 Connaissance du sujet 69
8.1.3 Canaux de communication 69
8.1.4 Pathologies les plus suspectées par la population 70
8.1.5 Les expositions aux perturbateurs endocriniens 71
8.1.6 Diffusion de l'information 72
8.1.7 Habitudes de vie et perturbateurs endocriniens 72
8.1.8 Affaires médiatiques et perturbateurs endocriniens 73
8.2 Discussion et biais de l'enquête 74
CONCLUSION 76
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 78
ANNEXE 92
RÉSUMÉ 102
SERMENT DE GALIEN 103

Liste des abréviations

ACTH	Hormone Adrénocorticotrope
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BBP	Butyl benzyl phthalate
BP-1	Benzophénone
BPA	Bisphénol A
BPF	Bisphénol F
BPS	Bisphénol S
BTHC	Butyryl-n-trihexyl-citrate
CIRC	Centre international de Recherche sur le Cancer
CMR	Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique
DBP	Dibutyl phthalate
DDE	Dichlorodiphényldichloroéthylène
DDT	Dichloro-diphényl-trichloro-éthane
DEHA	Diéthylhydroxylamine
DEHP	Di(2-éthylhexyl) phtalate
DEP	Diéthyl phtalate
DES	Diéthylstilbestrol
DGS	Direction Générale de la Santé
DiBP	Di-isobutyl phtalate
DIDP	Diisodécyl phtalate
DINCH	Di(isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate
DiNP	Di-isononyl phthalate
DJT	Doses Journalières Tolérables
DM	Dispositifs Médicaux

DnBP	Di-n-butyl phtalate
DPHP	Di(2-propylheptyl) phthalate
ECHA	Agence Européenne des Produits Chimiques
EDEN	Étude des Déterminants pré et post natals du développement de la santé de l'Enfance
EDSP	Endocrine Disruptors Screening Program
EFSA	Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
EHESP	École des Hautes Études en Santé Publique
EPA	Agence de Protection Environnementale
EXTEND	Extended Tasks on Endocrine Disruption
GH	Hormone de croissance
GnRH	Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
GOTS	Global Organic Textile Standard
HCG	Gonadotrophine chorionique
ICCM	Conférence internationale sur la gestion des produits chimiques
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
MBP	Mono-n-butyl-phtalate
MBzP	Mono-benzyle-phtalate
MCP	4-monochlorophénol (4-MCP)
MECPP	Mono-(2-éthyl-5-carboxypentyl) phthalate
MEHP	Mono(2-éthylhexyl) phthalate
MEOHP	Mono-2-éthyl-5-hydroxyhexyl-phtalate
MEP	Monoethyl phthalate
NIEHS	Institut National des Sciences de la Santé Environnementale
NP	4-nonylphénol
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Économique

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OP	4-otylphénol
OQAI	Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur
PBDE	Polybromodiphényléther
PCB	Polychlorobiphényles
PE	Perturbateurs Endocriniens
PFOA	Acide perfluorooctanoïque
PFOS	Acide perfluorooctanesulfonique
PIB	Produit Intérieur Brut
PNAS	Proceedings of the National Academy of Sciences
PTH	Parathormone
PVC	Polychlorure de Vinyle
QI	Quotient Intellectuel
RADAR	Rapid Androgen Disruption Activity Reporter
REACH	Registration, Evaluation, Autorisation and Restriction of Chemicals
RMQS	Réseau de Mesures de la Qualité des Sols
SAICM	Approche stratégique de la gestion internationale des produits chimiques
SOPK	Syndrome des Ovaires Polykystiques
SVHC	Substance of Very High Concern
TCDD	Tétrachloro-2,3,7,8 dibenzo-para-dioxine
TDAH	Trouble Déficit de l'Attention
TGF-beta	Facteur de croissance transformant
TOTM	Trioctyltrimellitate
TSA	Troubles du Spectre Autistique
UE	Union Européenne
VRE	Valeur de Référence d'Exposition

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Formule générale d'un phtalate 20
Figure 2 : Formule générale d'un parabène.....20
Figure 3 : Formule générale d'un phénol 20
Figure 4 : Formule générale du glyphosate 21
Figure 5 : Formule générale du TCDD.....21
Figure 6 : Formule générale d'un polychloro-biphényle 21
Figure 7 : Formule générale d'un composé perfluoré.....21
Figure 8 : Formule générale d'un poly-bromodiphényl-éther 21
Figure 9 : Âge des participants.....68
Figure 10 : Domaine d'études/ milieu professionnel des participants.....69
Figure 11 : Connaissance des perturbateurs endocriniens.....69
Figure 12 : Différents canaux de diffusion 70
Figure 13 : Pathologies les plus suspectées selon la population.....71
Figure 14 : Différentes expositions aux perturbateurs endocriniens.....71
Figure 15 : Diffusion de l'information auprès du grand public 72
Figure 16 : Sensibilisation aux perturbateurs endocriniens et habitudes quotidiennes 73
Figure 17 : Affaires médiatisées : Distilbène® et Chlordécone.....74
Figure 18 : Chlordécone : Un perturbateur endocrinien reconnu.....74

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des principales classes de perturbateurs endocriniens 20

INTRODUCTION

L'imprégnation de la population par les perturbateurs endocriniens demeure une préoccupation de santé publique réelle en ce qui concerne notre exposition et leur toxicité pour notre santé. Ces dernières années, le sujet a été pris en considération par la France avec la mise en place de divers plans d'actions sur le sujet : une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, une stratégie nationale de santé, un Plan national Santé Environnement et un Plan Santé Travail démontrant un fort intérêt de la part du gouvernement pour apporter des solutions mais aussi pour soutenir au niveau européen l'interdiction de plusieurs substances considérées comme dangereuses.

Ces substances chimiques sont omniprésentes dans la vie quotidienne : à la fois dans les lieux d'habitation, les lieux professionnels, dans l'alimentation et les médicaments, tant dans l'air que dans la poussière.

En parallèle, des études toxicologiques ont démontré le potentiel des perturbateurs endocriniens à agir sur le système hormonal humain entraînant ainsi des lourdes conséquences sur le développement sexuel et la reproduction. D'autres études ont suspecté ces substances de favoriser la survenue du diabète, de l'obésité et de provoquer diverses pathologies telles que l'asthme chez l'enfant ou encore certains cancers.

La formation des professionnels de santé et la sensibilisation du grand public à ce sujet fait partie des objectifs à relever dans les années à venir. Cette information doit avant tout être juste et adaptée. Comme le souligne l'Agence Régionale de Santé de Nouvelle-Aquitaine dans son rapport sur les perturbateurs endocriniens, les réseaux sociaux ont tendance à diffuser une multiplicité d'informations à ce sujet en ayant recours parfois à des raccourcis alimentant des polémiques et des sentiments anxiogènes. Le sujet en lui-même conduit à un grand nombre d'incompréhensions et parfois d'informations contradictoires sur l'évaluation des risques apportant un certain débat sur la question.

À travers cette revue bibliographique, nous allons nous arrêter sur la question suivante : En quoi les perturbateurs endocriniens sont-ils un problème majeur de santé publique dans la société actuelle ?

Premièrement, nous aborderons la découverte de ces perturbateurs endocriniens dans notre société ainsi que leurs particularités ; puis nous présenterons les différentes classes de molécules pouvant être considérées comme perturbateurs endocriniens avec leurs caractéristiques et leurs spécificités ; nous ferons ensuite un état des lieux des différents effets que cela peut avoir sur l'organisme et nous commenterons les diverses sources d'exposition. Nous tenterons de définir la manière dont ces substances peuvent être identifiées et expertisées et le cadre réglementaire qui peut découler de cette expertise. Enfin, entre enjeux économiques et risques liés à la substitution nous traiterons des alternatives qui se présentent à nous aujourd'hui.

1. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : GÉNÉRALITÉS

1.1 Découverte et émergence du problème des perturbateurs endocriniens

En 1966, l'Institut National des Sciences de la Santé Environnementale (NIEHS) est créé par les Américains, puis, en 1970, est créée l'Agence de Protection Environnementale (EPA) afin d'étudier les liens entre la santé humaine et l'environnement.

Un ensemble de phénomènes anormaux se produisant chez plusieurs espèces animales vont amener les scientifiques à mettre en place des travaux de recherche et entrainer en 1979 la création d'une première réunion par la NIEHS sur l'action des estrogènes dans l'environnement. (1) En effet, plusieurs anomalies sont identifiées chez certaines catégories d'animaux : à commencer par la présence de nombreux troubles génitaux chez les mâles alligators ainsi que leur mort au lac Apopka en Floride ; la présence d'anomalies sévères de la reproduction chez des poissons en Angleterre ainsi que la baisse de la reproduction des visons domestiqués près des Grands Lacs.

En 1991, la conférence de Wingspread a lieu et, pour la première fois, l'expression « perturbateurs endocriniens » fait son apparition. Les scientifiques de Wingpread jouent un rôle déterminant dans la reconnaissance initiale du problème des perturbateurs endocriniens : ils ont introduit et présenté les travaux sur les animaux souffrant de troubles endocriniens.

De nombreux programmes de recherche ont été lancés au cours des années qui ont suivi.

1.2 Définition et particularités

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « Un perturbateur endocrinien (PE) est une substance chimique d'origine naturelle ou synthétique, étrangère à l'organisme et susceptible d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien, c'est-à-dire

des cellules et organes impliqués dans la production des hormones et leur action sur les cellules dites « cibles » via des récepteurs ». (2)

Les perturbateurs endocriniens (PE) ont un certain nombre de particularités (3).
Ils se caractérisent par :

- *Une faible dose d'exposition* : la célèbre formule de Paracelse « Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison » ne concerne pas ces substances chimiques dites « perturbateurs endocriniens » puisque nous n'observons pas d'effet de seuil. En effet, une des particularités des perturbateurs endocriniens réside dans le fait qu'ils ont des effets même à faible dose.

- *Des relations dose-réponse non monotones* : les études de toxicologie présentent généralement une substance avec un effet toxique proportionnel à la dose. Or, il s'avère que pour ces PE, cette proportionnalité n'est pas conservée. Certaines de ces substances présentent des effets inversés, avec des effets plus élevés à faible dose qu'à forte dose.

- *Des « fenêtres d'exposition »* : La sensibilité à ces substances varie considérablement en fonction de l'âge des individus. Les périodes du développement foeto-embryonnaire, de la petite enfance, et de la puberté seraient des périodes plus à risque dans la vie de l'individu.
  Selon l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), un dérèglement hormonal survenant pendant la mise en place de la puberté, pourrait entraîner des conséquences de manière irréversible sur certaines fonctions de l'organisme. Un grand nombre de ces substances sont métabolisées par notre foie via différentes voies de métabolisation. Chez les jeunes, ces voies de métabolisation ne sont pas toujours encore matures, provoquant une baisse de l'élimination de ces substances dans leur organisme.

- *Des effets dits « cocktails »* (4) : Ce mécanisme, décrit de plus en plus actuellement, est définit comme l'effet que peut avoir un mélange de ces

différentes substances sur la santé. Ces substances seraient plus nocives en étant mélangées. Ainsi, selon l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), des équipes ont découvert que « certains perturbateurs endocriniens, a priori inoffensifs individuellement à des doses trouvées dans l'environnement, peuvent dans certains cas avoir un effet plus nocif s'ils sont mélangés ».

Récemment, le journal PNAS a publié une nouvelle étude au sujet de cet effet cocktail, où des chercheurs ont mené des travaux sur un récepteur intervenant dans l'expression des gènes, le récepteur PXR, et 13 perturbateurs endocriniens, associés entre eux. Ils ont mis en évidence que certaines associations de ces PE étaient responsables d'un effet synergique. (5)

2. PRINCIPALES CLASSES DE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Différentes catégories de produits sont considérées comme des perturbateurs endocriniens. Des listes officielles ont été établies par l'Union Européenne (UE) et contiennent les substances ayant été évaluées par l'UE. Trois listes ont été instaurées :

- Liste I : Substances identifiées comme perturbateurs endocriniens au niveau de l'UE. (6)
- Liste II : Substances faisant l'objet d'une évaluation de la perturbation endocrinienne dans le cadre d'une législation européenne. (7)
- Liste III : Substances considérées, par l'autorité nationale d'évaluation, comme ayant des propriétés de perturbation endocrinienne. (8)

Parmi les grandes familles de perturbateurs endocriniens, on retrouve entre autres les phtalates, les parabènes, les alkylphénols et dérivés phénoliques, les pesticides, les substances chimiques halogénées (retardateurs de flamme, dioxines, PCB, composés perfluorés).

2.1 Les phtalates

Les phtalates sont utilisés dans divers domaines industriels. Ils permettent de rendre le plastique plus souple, extensible et élastique. À ce jour, l'ensemble des phtalates ne sont pas tous catégorisés comme perturbateurs endocriniens, seuls certains, après plusieurs études, ont démontré leur nocivité.

Leur utilisation varie en fonction de leur poids moléculaire : les phtalates de faible poids moléculaire sont particulièrement utilisés dans les shampoings ou encore les lotions ; alors que les phtalates de poids moléculaire élevé vont se retrouver dans les emballages alimentaires, les produits intraveineux ou les plastiques utilisés pour les revêtements de sols. (9)

Un remplacement des phtalates à chaînes courtes (DEHP, DBP…) par des phtalates à chaînes longues (DiNP) a été mis en place dernièrement par l'industrie, afin de réduire la nocivité de ces substances. En effet, les phtalates à chaînes plus courtes, en étant plus volatils augmentent leur risque de relargage.

Parmi les phtalates les plus fréquemment utilisés, on retrouve (10):

- le DEHP : Di(2-éthylhexyl) phthalate
- le BBP : Butyl benzyl phthalate
- le DBP : Dibutyl phthalate
- le DEP : Diéthyl phthalate
- le DiNP : Di-isononyl phthalate

2.2 Les parabènes

Les parabènes possèdent des propriétés antibactériennes et antifongiques utiles en tant que conservateur. On les retrouve principalement dans l'industrie agroalimentaire, pharmaceutique et cosmétique. D'après la réglementation européenne, la concentration maximale des parabènes dans les cosmétiques ne doit pas dépasser 0,4% pour un parabène seul et 0,8% lorsque plusieurs sont utilisés. (11)
Parmi la liste de parabènes les plus utilisés dans l'industrie, on retrouve :

- le butylparabène

- le propylparabène
- le méthylparabène
- l'éthylparabène

Certains parabènes ont été interdits depuis le règlement européen n°358/2014 de la Commission du 9 avril 2014 : il s'agit de l'isopropylparabène, l'isobutylparabène, le phenylparabène, le benzylparabène et le pentylparabène.

2.3 Les alkylphénols et dérivés phénoliques

Les phénols ont des propriétés désinfectantes. On les trouve dans les peintures, les pesticides, les détergents, les produits d'hygiène du quotidien, et également dans la fabrication de plastiques (polycarbonate/résines époxyphénoliques) se trouvant dans les jouets.

On retrouve parmi les phénols, des substances de synthèse comme le bisphénol A qui se compose de deux groupements fonctionnels phénol.
Depuis le 1er janvier 2015, l'usage du bisphénol A est interdit dans la composition des contenants alimentaires. (12)

2.4 Les pesticides

Les pesticides rassemblent plus de 1000 substances pouvant être très divergentes au niveau de leur structure et mode d'action. Selon le Ministère de la Santé, le terme pesticides regroupe « les substances actives ou les préparations utilisées pour la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes indésirables, qu'il s'agisse de plantes, d'animaux, de champignons ou de bactéries ». (13)
Ce terme comprend donc à la fois les produits biocides, phytopharmaceutiques et antiparasitaires.

On peut les répartir en 3 familles chimiques (14) :

- Les pesticides organochlorés : le DDT figure parmi les molécules les plus emblématiques et a été interdit dans les années 1970. On peut citer également le Chlordécone ou le Triclosan, tous les deux retirés du marché.

- Les pesticides organophosphorés : le glyphosate (herbicide)
- Les pesticides pyréthrinoïdes : pesticides les plus utilisés en tant qu'insecticides dans l'agriculture, l'horticulture, dans les hôpitaux, mais également dans le domaine forestier, les serres et les constructions publiques.

Les pesticides organochlorés ont été progressivement interdits et remplacés par les deux dernières catégories. Les pesticides organophosphorés sont apparus en tant qu'alternatives aux composés organochlorés.

2.5 Substances chimiques halogénées : Les dioxines, les composés perfluorés, les polychlorobiphényles (PCB), les retardateurs de flamme

2.5.1 Les dioxines

La dioxine porte le nom de TCDD = tétrachloro-2,3,7,8 dibenzo-para-dioxine.
Le TCDD est devenu très connu en 1976 avec l'accident de Seveso en Italie où d'importantes quantités ont été libérées accidentellement d'une usine chimique ayant conduit à une contamination de l'ensemble de l'environnement et de la population aux alentours. En dehors de cette exposition accidentelle, plus de 90% de l'exposition de l'Homme aux dioxines émane de l'alimentation : viande, produits laitiers, crustacés, poissons… (15)

2.5.2 Les Polychlorobiphényles (PCB)

Les PCB regroupent plus de 200 composés. Utilisés en tant qu'isolant électrique, ils possèdent une grande stabilité chimique et physique, ainsi qu'une affinité pour les graisses, s'accumulant donc dans les tissus graisseux des animaux. L'alimentation est la principale voie de contamination.

On retrouve 2 catégories différentes de PCB (16):

- Les PCB dioxin-like, qui possèdent un mécanisme d'action similaire aux dioxines, et une toxicité équivalente
- Les PCB non dioxin-like, qui possèdent un mécanisme d'action différent.

Ces substances sont relativement connues, du fait du nom commercial Pyralène® qui avait été donné aux PCB.
Le Pyralène®, produit commercialisé par Monsanto, fut à l'origine de la contamination de la ville (sols, air, eau) d'Anniston aux Etats-Unis. La présence d'une usine de fabrication de PCB dans la ville a conduit à de nombreux décès chez les habitants en raison du rejet des déchets de cette usine dans les canalisations pendant une quarantaine d'années.
Depuis le décret n°87-59 du 2 février 1987, la vente de PCB ou d'appareils contenants des PCB est interdite en France. (17)

2.5.3 Les composés perfluorés

Les composés perfluorés sont relativement stables, bioaccumulables et perdurent de longues années dans l'atmosphère. Parmi ces composés, on retrouve principalement le PFOA (acide perfluorooctanoïque) et le PFOS (acide perfluorooctanesulfonique), utilisés dans la fabrication des textiles (chaussures, tapis, moquettes, tissus), des emballages en carton, des ustensiles de cuisine et dans la production de Téflon. Les principales sources de contamination sont liées aux rejets industriels. (18)

2.5.4 Les retardateurs de flamme

Les retardateurs de flamme sont utilisés afin de réduire le risque d'incendie domestique en particulier en les ajoutant aux mobiliers, dans les tapis ou encore dans les équipements électroniques. Ils sont ensuite relargués dans l'air et les poussières au sein de l'habitat. (19)
Les principaux retardateurs de flamme sont les polybromodiphényléthers (PBDE) dont trois sont relativement connus pour leur usage commercial :

- Pentabromodiphényléther
- Octabromodiphényléther
- Décabromodiphényléther

2.6 Autres substances

2.6.1 Métaux lourds

Le cadmium, le mercure et le plomb sont également considérés comme des perturbateurs endocriniens.

2.6.2 Dioxyde de titane

Le dioxyde de titane est un nanomatériau principalement utilisé comme additif alimentaire (E171) suspecté d'être PE et cancérigène.

La toxicité des nanomatériaux réside dans leur taille : en effet leurs particules étant inférieures à 100nm, elles peuvent se loger facilement dans les sacs alvéolaires et provoquer ainsi un phénomène d'obstruction. (20)
Depuis le 1er janvier 2020, cet additif a été interdit dans les denrées alimentaires, mais cette interdiction ne concerne pas les médicaments, dentifrices et produits cosmétiques. (21)

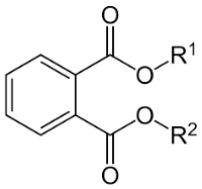
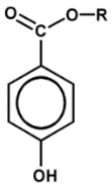
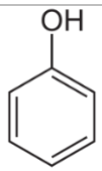
Le dioxyde de titane permet une coloration en blanc, et une absorption des rayons ultraviolets. C'est pourquoi, il est fréquemment utilisé dans les crèmes solaires ou les dentifrices, mais aussi les peintures.
Il permet également une certaine stabilité thermique et une résistance aux produits chimiques.

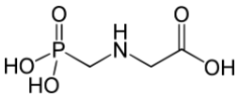
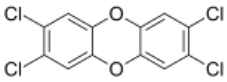
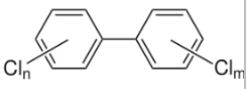
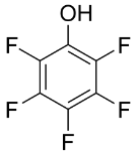
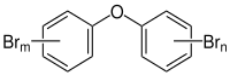
2.6.3 Substances naturelles : Isoflavones de soja

Les isoflavones de soja sont présentes dans les légumineuses comme le soja, il s'agit de substances naturelles pouvant néanmoins avoir des effets phytooestrogéniques. Riche en génistéine (polyphénol), cette dernière en cas d'ingestion à très forte dose inhibe la production d'hormones thyroïdienne.
En 2002, il a été révélé à travers une étude que l'ingestion de soja chez l'homme pouvait être associée « soit à l'apparition d'un goitre, soit à des baisses du taux d'hormone thyroïdienne circulante ». (22)

2.7 Tableau récapitulatif des principales classes de perturbateurs endocriniens

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des principales classes de perturbateurs endocriniens

	Caractéristiques	**Formule chimique**	**Principaux exemples**	**Principaux domaines d'utilisation**
Les phtalates (23) (24)	Rend le plastique plus souple, extensible et élastique	 *Figure 1 : Formule générale d'un phtalate*	DEHP BBP DBP DEP DiNP	Films plastiques ; bâches ; revêtements de sol ; câbles ; tuyaux ; peintures ; vernis ; solvants ; cosmétiques ; Emballages alimentaires ; Médicaments et Dispositifs médicaux
Les parabènes	Propriétés antibactériennes et antifongiques Conservateur	 *Figure 2 : Formule générale d'un parabène*	Butylparabène Propylbarabène Méthylparabène Ethylparabène	Industrie agroalimentaire Médicaments Cosmétiques
Les alkyl-phénols et dérivés phéno-liques	Propriétés désinfectantes	 *Figure 3 : Formule générale d'un phénol*	Bisphénol A Triclosan	Peintures Pesticides Détergents Produits d'hygiène du quotidien Fabrication de plastiques Jouets

Les pesticides (25)	Neutralise et élimine bactéries, champignons, parasites, plantes	 *Figure 4 : Formule générale du glyphosate*	DDT Glyphosate	Agriculture Horticulture Hôpitaux Serres Constructions publiques Domaine forestier
Les dioxines (26) (27)	Très lipophiles Peu biodégradables Cancérigène Polluant organique persistant	 *Figure 5 : Formule générale du TCDD*	TCDD	Pas d'utilisation : Production via des procédés industriels (métallurgie du cuivre et de l'acier, combustion du charbon, du bois…)
Les PCB (28)	Propriétés isolantes Grande stabilité chimique et physique Affinité pour les graisses	 *Figure 6 : Formule générale d'un polychloro-biphényle*	PCB dioxin-like PCB non dioxin-like	Isolant électrique : transformateurs électriques, fours à micro-ondes, peintures
Les composés perfluorés	Stable Bioaccumulable Imperméable	 *Figure 7 : Formule générale d'un composé perfluoré*	PFOA PFOS	Textiles Chaussures Tapis Moquettes Emballages en carton Ustensiles de cuisine (production de Téflon)
Les retardateurs de flamme (29)	Réduit le risque d'incendies domestiques	 *Figure 8 : Formule générale d'un poly-bromodiphényl-éther*	Pentabromodi-phényléther Octabromo-diphényléther Décabromo-diphényléther	Mobiliers Tapis Équipements électroniques

3. EFFETS ET CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ

3.1 Fonctionnement du système endocrinien

Le système endocrinien est composé de différentes hormones jouant une action de messager chimique entre différentes parties du corps.

Ces hormones sont libérées dans la circulation sanguine après avoir été produites par un ensemble de glandes et de cellules (30) :

- Glande pinéale : mélatonine
- Hypothalamus : gonadolibérine (GnRH), ocytocine, dopamine, somatostatine…
- Hypophyse : hormone de croissance (GH), hormone adrénocorticotrope (ACTH)
- Glande thyroïde et parathyroïde : thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), parathormone (PTH)…
- Peau
- Thymus : thymopoïétine
- Cœur : facteur atrial natriurétique
- Foie : angiotensine, hepcidine
- Glande surrénale : aldostérone, cortisol…
- Estomac : gastrine, somatostatine
- Rein : érythropoïétine, rénine…
- Pancréas : insuline…
- Petit intestin : gastrine, sécrétine…
- Testicules : testostérone, estrogène
- Ovaire : estrogènes, progestérone…
- Placenta : gonadotrophine chorionique (HCG), estrogène, progestérone

Une fois libérées dans le sang, les hormones sont transportées jusqu'à un organe cible, et vont se lier à des récepteurs. En se liant, elles activent ces récepteurs et déclenchent ainsi une voie de signalisation provoquant l'effet physiologique recherché. Ces hormones vont jouer un rôle dans la croissance, la reproduction, la faim, l'humeur, le développement sexuel, le sommeil, et le métabolisme. (31)

Les hormones sont également au centre des différentes transitions biologiques notamment lors de la puberté, la grossesse, le vieillissement…

Elles ont la particularité d'être actives avec des faibles quantités s'évaluant en nanogramme (ng) ou picogramme (pg)/ml de sang.

3.2 Actions de ces substances sur le système endocrinien

Les perturbateurs endocriniens sont des substances qui peuvent interférer avec le bon fonctionnement du système endocrinien et ainsi provoquer des effets néfastes sur l'organisme d'un individu et sur ses descendants.
L'ensemble de leurs mécanismes d'actions n'est connu que partiellement, mais il a été mis en évidence par plusieurs études, qu'ils présentent les mêmes caractéristiques que les hormones et interagissent de ce fait de plusieurs façons sur le système hormonal, ils peuvent :

- Mimer l'action d'une hormone naturelle en se fixant sur les récepteurs des hormones naturelles et reproduire, amplifier ainsi leurs effets
- Bloquer l'action d'une hormone en l'empêchant d'agir sur ses cellules cibles et avoir une action dite antagoniste
- Perturber le mécanisme de production des hormones
- Perturber le mécanisme de régulation des hormones ou de son récepteur
- Perturber le mécanisme de transport des hormones en se liant aux protéines de transport
- Perturber le mécanisme d'élimination d'une hormone : notamment par l'induction de systèmes enzymatiques hépatiques conduisant à l'élimination de ces hormones et une baisse de leur concentration dans l'organisme. (32)

L'ensemble de ces interactions provoque alors une modification des concentrations d'hormones chez l'individu. Comme vu dans la partie 3.1, les hormones agissent à de très faibles doses, et comme elles, les perturbateurs endocriniens ont cette faculté d'agir à de faibles concentrations.
Certains perturbateurs endocriniens interviennent à plusieurs niveaux rendant d'autant plus complexe l'analyse de leur impact. D'autant plus, que les perturbateurs endocriniens peuvent agir en synergie et produire des effets cocktails.

Du fait de leur caractère lipophile, ils peuvent se stocker dans nos tissus adipeux et peuvent être relargués dans l'organisme notamment lors d'une perte de poids importante et rapide.
À la suite du dérèglement provoqué par ces PE au sein de l'organisme, ils peuvent participer au mécanisme de survenue de certaines pathologies.

3.3 Pathologies provoquées ou suspectées d'être provoquées par les perturbateurs endocriniens

Il est extrêmement compliqué de relier ces substances aux différents effets provoqués. La plupart des pathologies présentées ci-dessous sont multifactorielles, et peuvent être d'évolution lente ce qui rend complexe l'identification d'un lien de cause à effet.

De nombreuses études au cours de ces dernières années ont émis des hypothèses quant aux différents effets nocifs des perturbateurs endocriniens sur le corps humain. Ces études ont mis en évidence une augmentation du risque d'apparition de diverses pathologies.

3.3.1 Troubles génitaux et troubles de la reproduction

3.3.1.1 Hausse de la prématurité et faible poids à la naissance

On considère comme prématuré, un bébé né vivant avant 37 semaines d'aménorrhée. Les complications des naissances prématurées sont la cause principale de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans. (33)

Une étude cas-témoins, réalisée aux Etats-Unis sur des femmes enceintes dans un hôpital à Boston, a montré une relation entre les naissances prématurées et la quantité de métabolites de phtalates présente dans l'urine de ces femmes démontrant une forte augmentation des chances de naissance prématurée associée aux concentrations urinaires de métabolites de phtalates pendant la grossesse. Plus précisément, les niveaux maternels de métabolites du DEHP, y compris le MEHP (le métabolite toxique présumé du DEHP), le MECPP (le marqueur le plus stable de l'exposition au DEHP)

et les métabolites additionnés du DEHP, ont montré les relations les plus fortes avec des chances de naissance avant 37 semaines de gestation. (34)

Dans une autre étude de cohorte de couples ayant donné naissance à 384 enfants uniques entre 2005 et 2018, il a été mis en évidence que l'exposition maternelle au BPA et au DEHP, et l'exposition paternelle au DEHP avant la conception étaient positivement associées à la naissance prématurée. (35)

Enfin, une méta-analyse réalisée par des experts de 12 États européens, a démontré que plus les mères étaient exposées à un grand nombre de perturbateurs endocriniens au cours de leur grossesse, plus le risque de « faible poids à la naissance » était accru. (36)

3.3.1.2 Hypertension artérielle gravidique

L'hypertension artérielle gravidique correspond à une élévation anormale de la pression artérielle au cours de la grossesse. Lorsque l'hypertension artérielle survient au cours de la grossesse après 20 semaines d'aménorrhée ; chez une femme dont la tension artérielle était jusque-là normale ; alors on parle d'hypertension artérielle gravidique. (37)

Une étude a utilisé des données d'une cohorte prospective de 369 femmes enceintes entre 2003 et 2006, et a analysé les échantillons d'urine maternelle pour détecter différents métabolites de phtalate. Parmi ces différents métabolites, seule la concentration de phtalate de mono-benzyle (MBzP) a été associée de manière significative à la pression artérielle diastolique maternelle. Il a été conclu que les concentrations urinaires de MBzP chez la femme enceinte peuvent être associées à une hausse de la pression sanguine diastolique et à un risque de maladies hypertensives induites par la grossesse. (38)

En France, une étude ayant utilisé un sous-groupe de la cohorte française EDEN (Étude des Déterminants pré et post natals du développement de la santé de l'Enfance) a évalué de façon longitudinale les concentrations de phtalate en rapport avec l'hypertension induite par la grossesse et n'a pas observé d'association

significative entre l'hypertension induite par la grossesse et le métabolite MBzP, à l'exception d'une signification partielle dans le 4ème quartile. Cependant, une association significative entre l'hypertension gravidique et d'autres métabolites du phtalate a été observée : le MEP (monoethyl phthalate) ou le MBP (mono-n-butyl-phtalate). (39)

3.3.1.3 Puberté précoce

La puberté précoce est définie par le développement des seins avant 8 ans chez la fille et l'augmentation du volume testiculaire avant 9 ans chez le garçon. (40)
Depuis quelques années, elle serait fortement en hausse avec un âge moyen des premières règles qui tend à être de plus en plus jeune chez les filles : il était de 13 ans à la fin des années 1970, et serait de 11,7 ans au début des années 2000. L'environnement dans la survenue d'une puberté précoce est largement mis en cause, et les perturbateurs endocriniens de synthèse sont les premiers suspectés du fait de leur action oestrogénique.

Dans une étude de cohorte réalisée aux États-Unis sur 338 enfants suivis de leur naissance à leur adolescence, il a été mis en évidence chez les jeunes filles un début plus précoce du développement des poils pubiens en lien avec les concentrations urinaires prénatales de MEP. Pour les biomarqueurs péri-pubertaires qui ont été suivis, il a été mis en évidence un développement plus précoce des seins et des poils pubiens en rapport avec l'exposition au méthyl-parabène. (41)
D'autres études confirment que ces substances peuvent influencer sur l'âge de la puberté chez les filles : une étude cas témoins a mis en exergue que les taux urinaires de bisphénol A, de phtalate de monobutyle et de phtalate de monométhyle étaient significativement plus élevés dans le groupe des filles précoces que dans le groupe des filles prépubères. (42)

3.3.1.4 Malformations génitales chez le garçon

L'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse contribuerait à la présence de certaines malformations génitales chez l'homme, appelées syndrome de dysgénésie testiculaire.

Ce syndrome de dysgénésie testiculaire regroupe les phénomènes suivants (43) :

- Hypospadias : malposition de l'ouverture du méat urétral
- Cryptorchidie : testicule qui ne descend pas dans la bourse testiculaire à la naissance. Ces dernières années, cette pathologie est en hausse dans les pays industrialisés et serait impactée par notre environnement. (44)
- Cancer des testicules *(traité dans la partie 3.3.4.3.3)*
- Moindre qualité du sperme : quantité faible de spermatozoïdes

Les perturbateurs endocriniens interviendraient dans la différenciation et la prolifération de tous les types cellulaires du testicule fœtal et notamment les cellules de Leydig fœtales à l'origine ensuite de ces malformations. (45)

Une étude de cohorte menée dans les quartiers défavorisés au Brésil ayant une utilisation généralisée des pesticides a mis en lumière que plus de 92% des nouveaux nés présentaient une contamination fœtale par des perturbateurs endocriniens. Au total, 2 710 nouveau-nés de sexe masculin ont été examinés pour des cryptorchidies, des hypospadias et des micropénis. Les parents utilisaient fréquemment des pesticides. Ils ont observé 56 cas de malformation génitale (2,07 %), dont 23 cryptorchidies (0,85 %), 15 hypospadias (0,55 %) et 18 micropénis (0,66 %). Il en a été déduit que des taux élevés de micropénis peuvent être associés à des taux élevés d'exposition aux pesticides par les parents avant et pendant la grossesse. La contamination fœtale peut donc être un facteur de risque pour le développement de malformations génitales externes masculines. (46)

Ces malformations génitales (hypospadias, oligospermie…) ont également été en hausse avec l'exposition au diéthylstilbestrol (DES) chez les femmes enceintes. Le diéthylstilbestrol (DES) est une hormone de synthèse de la famille des estrogènes commercialisée sous les noms de Distilbène®, Furostilboestrol®, et Stilboestrol-Borne®. Ces médicaments étaient indiqués dans la prévention des fausses couches et des accouchements prématurés chez les femmes enceintes. Le DES a été utilisé dans cette indication jusqu'en 1977 en France, avant d'être contre-indiqué chez les femmes enceintes du fait de sa toxicité. Désormais reconnu comme perturbateur endocrinien, ce médicament apporte des preuves formelles des effets néfastes engendrés sur la santé humaine. Une étude épidémiologique réalisée en France sur

les petits enfants des femmes traitées afin d'évaluer les effets transgénérationnels de cette molécule ont souligné que la prévalence de l'hypospadias serait 40 à 50 fois supérieure chez les petits-enfants des femmes ayant été traitées par DES. (47) Cette étude vient confirmer une étude néerlandaise réalisée en 2002 et publiée dans le « Lancet » qui avait été la première à démontrer que le risque d'hypospadias était accru chez les garçons dont les mères avaient été traitées. (48)

L'ensemble de ces malformations proviendrait d'une modification génétique et épigénétique provoquée par le diéthylstilbestrol (DES). Pour la cryptorchidie, une des hypothèse mise en avant concernerait la modulation de l'expression de l'insulin-like 3, hormone essentielle à la migration testiculaire. (30)

Il est cependant important de nuancer ces résultats avec la méta-analyse réalisée par Bonde et al. à ce sujet. (49) Commentée par Denis Bard, il est mis en avant dans cette méta-analyse que l'excès de risque reste très faible et que l'ensemble des perturbateurs endocriniens analysés ne sont pas significativement associés à l'ensemble des phénomènes du syndrome de dysgénésie testiculaire. (50)

3.3.1.5 Endométriose

L'endométriose est une maladie gynécologique inflammatoire et chronique qui se caractérise par la présence en dehors de l'utérus, de fragments de muqueuse utérine (endomètre). Dans le cas d'une endométriose, certaines cellules de l'endomètre migrent en dehors de l'utérus et se déposent sur d'autres organes de l'abdomen provoquant une réaction inflammatoire et formant des lésions et des cicatrices. Elle peut être responsable d'infertilité. (51)

Une revue de la littérature a été effectuée sur 29 études afin d'analyser l'association entre exposition à un ou plusieurs perturbateurs endocriniens et prévalence de l'endométriose. Cette revue a suggéré la présence d'une association entre les esters de phtalate, le bisphénol A, les polluants environnementaux organochlorés et la prévalence de l'endométriose. (52)

Néanmoins, ces résultats sont à prendre avec précaution puisque d'autres facteurs de risques peuvent influer sur la survenue de l'endométriose.

3.3.1.6 Ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est caractérisé par des anomalies du cycle menstruel, une hyperpilosité et de l'acné. Les complications possibles sont le surpoids et l'infertilité. Ce syndrome est provoqué par un dérèglement hormonal d'origine ovarienne et/ou centrale entrainant une production excessive d'androgènes et plus particulièrement de testostérone, habituellement en faible quantité chez les femmes. (53)

Plusieurs études expérimentales ont mis en évidence le rôle des perturbateurs endocriniens et notamment le Bisphénol A dans le développement de ce syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). (30)

Une étude transversale portant sur 71 femmes atteintes de SOPK et 100 femmes témoins a été réalisée dans un hôpital. Il a été révélé que des niveaux de BPA étaient plus élevés chez les femmes atteintes de SOPK par rapport aux témoins. Une association significative de la testostérone et de l'androsténedione (hormone stéroïdienne) avec le BPA a été observée. (54)

Le lien entre BPA et SOPK serait dû à une action directe du BPA sur les cellules de l'ovaire en augmentant le processus de synthèse des hormones stéroïdiennes. Il est décrit dans la littérature que le BPA pourrait interférer avec le catabolisme des androgènes ou déplacer une partie des androgènes liés, entraînant une augmentation des taux d'androgènes libres. (55)
Une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire peut également être en cause. (30)

3.3.1.7 Infertilité

L'infertilité se caractérise par l'absence de grossesse au sein d'un couple hétérosexuel après 12 à 24 mois de rapports sexuels complets, réguliers (deux à trois fois par semaine) et sans contraception. (56)

Selon des données obtenues sur des modèles *in vitro* et *in vivo* avec des animaux, il est présenté que l'exposition à des perturbateurs endocriniens tels que le tétrabromobisphénol A et des esters organophosphorés pendant les périodes critiques du développement pourrait être associée à un impact sur la reproduction masculine. Cependant, très peu d'études évaluent l'effet sur la reproduction humaine de ces retardateurs de flamme. (57)

Il a également été montré récemment, par divers travaux, une élévation des taux plasmatiques de prolactine et d'estradiol chez les hommes à la suite de l'exposition au bisphénol A. Ces élévations pourraient être liées à une altération de la fertilité masculine.
Chez la femme, les mécanismes ne sont pas encore très bien connus, mais il a été rapporté une plus grande fréquence d'infertilité. (30)

En France, un rapport sur les causes d'infertilité publié par le ministère de la Santé en février 2022 soulignait le fait que les perturbateurs endocriniens impactaient la fertilité des hommes et des femmes adultes mais également la fertilité de leurs enfants. (58)

Un appauvrissement de la concentration spermatique a été révélé par une méta-analyse publiée en 2017 qui a démontré que la concentration de spermatozoïdes dans le sperme avait diminué de plus de 50% entre 1973 et 2011. Selon Shanna Swan, professeure d'épidémiologie environnementale et de santé publique aux Etats-Unis, cette baisse serait en lien avec une exposition aux perturbateurs endocriniens. (58)(59)

Ce lien entre infertilité et perturbateurs endocriniens découle principalement de l'ensemble des autres pathologies auxquelles ils sont associés : SOPK, endométriose, oligospermie… L'ensemble de ces pathologies augmentent le risque d'infertilité.
Ainsi, il s'agit d'une conséquence indirecte de l'action des perturbateurs endocriniens sur l'organisme humain.

3.3.2 Troubles métaboliques

3.3.2.1 Obésité

L'obésité est caractérisée par un excès de masse grasse corporelle. Elle se définit à partir de l'indice de masse corporelle (IMC) : toute personne avec un IMC supérieur ou égal à 30,0 kg/m^2 est considérée comme obèse. (60)

Depuis le début des années 80, la prévalence de l'obésité a doublé, et triplé dans la population pédiatrique. (61) Malgré la forte sédentarité de notre population, et les modifications alimentaires au cours de la décennie, il semblerait également que les perturbateurs endocriniens participent à la survenue de ces troubles métaboliques.

Une étude de cohorte prospective néerlandaise a mis en évidence que de faibles concentrations de mono-2-éthyl-5-hydroxyhexyl-phtalate (MEOHP) étaient significativement associées à un IMC supérieur chez les garçons dont les mères avaient été exposées à de faibles quantités de phtalates durant leur grossesse. Les effets que peuvent avoir les phtalates sur l'IMC de ces garçons et sur leur circonférence crânienne tendent à penser que l'exposition *in utero* à ces substances favoriserait la survenue d'une obésité. (62)
Néanmoins, l'échantillon de cette étude reste de taille limitée, par ailleurs le contexte socio-économique peut être un biais, puisque dans les milieux défavorisés l'obésité peut être accentuée du fait d'une alimentation déséquilibrée et d'une forte consommation d'aliments transformés riches en perturbateurs endocriniens.

L'association entre le bisphénol et l'obésité a également été étudiée dans la population américaine et coréenne : dans ces deux populations les niveaux élevés de BPA ont montré des associations correspondantes avec le profil lipidique et l'obésité : en effet, les niveaux de BPA étaient associés à des niveaux plus élevés d'obésité. Cette étude met également en lumière que le BPA, le BPS et le BPF, en plus d'être liés à l'obésité chez les adultes ; augmentent les niveaux de triglycérides et abaissent les niveaux de HDL-cholestérol entraînant donc des répercussions sur le métabolisme des lipides. (63)

D’autres études viennent confirmer ces résultats, notamment une analyse transversale sur 2 747 adultes entre 2003 et 2006 révélant qu’une exposition plus élevée au BPA était associée à une obésité dans la population adulte aux Etats-Unis (64). Une autre analyse transversale sur 2 838 enfants a démontré que la concentration urinaire de BPA était significativement associée à l’obésité chez ces enfants. (65)

Plusieurs mécanismes seraient mis en cause : les perturbateurs endocriniens ont la capacité de perturber les voies de signalisation du métabolisme glucidique et lipidique. Par ailleurs, le bisphénol-A ou encore les phtalates sont des molécules lipophiles, avec une bioaccumulation possible dans le tissu adipeux. (61)

3.3.2.2 Diabète de type 2

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par la présence d’un excès de glucose dans le sang (hyperglycémie). Il est avéré si le taux de glycémie à jeun est égal ou supérieur à 1,26 g/l ou 7 mmol/l de sang lors de deux dosages successifs.
Les personnes atteintes de diabète de type 2, appelé diabète non insulinodépendant, sécrètent de l’insuline mais cette hormone régule avec moins d’efficacité le taux de sucre dans le sang. Les complications sont nombreuses et touchent différents organes : cœur, vaisseaux sanguins, nerfs, reins…
Le diabète est fortement lié à l’obésité ; en effet l’augmentation de la prévalence du diabète est très souvent superposable à celle constatée pour l’obésité. (61)

Dans la littérature, plusieurs études relatent le risque associé entre diabète de type 2 et perturbateurs endocriniens : premièrement, une méta-analyse portant sur 41 études transversales et 8 études prospectives a démontré que les perturbateurs endocriniens peuvent affecter le risque de survenue du diabète de type 2 dans la population. (66)
Une autre méta-analyse portant sur 16 études publiées entre 1980 et 2018, avec un total de 41 320 sujets inclus, a présenté que les concentrations de bisphénol A dans les échantillons humains étaient en lien avec un risque de diabète de type 2. (67)

Des travaux expérimentaux réalisés chez l’animal tentent d’expliquer l’implication des perturbateurs endocriniens dans le risque de diabète de type 2. Certaines substances

pourraient agir sur les cellules du pancréas, du foie et provoquer une résistance à l'insuline.
En particulier, le bisphénol A, qui aurait une action sur la cellule beta pancréatique en se liant sur différents récepteurs (ERα et ERβ) entrainant alors une altération dans les voies de signalisation impliquée dans la concentration d'insuline. (68)

3.3.3 Pathologies du système cardio-vasculaire

Les maladies cardiovasculaires sont nombreuses et regroupent un ensemble de pathologies touchant le cœur, les vaisseaux sanguins, à savoir : l'athérosclérose, les troubles du rythme cardiaque, l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque ou encore les accidents vasculaires cérébraux.
Reliées à un grand nombre de facteurs de risque, il s'agit de la première cause de mortalité dans le monde. (69)

Les perturbateurs endocriniens pourraient selon un nombre encore limité d'études avoir un impact sur la survenue de certaines de ces maladies.

Selon une étude de cohorte réalisée avec des phtalates et incluant 5303 adultes, il a été identifié une hausse de la mortalité cardiovasculaire face à l'exposition de ces adultes à des phtalates de poids moléculaire élevé. Néanmoins, pour ce qui est des phtalates à faible poids moléculaire, aucune association significative n'a été révélée. (70)

3.3.3.1 L'athérosclérose

L'athérosclérose se caractérise par le dépôt d'une plaque essentiellement composée de lipides sur la paroi des artères de moyen et gros calibre pouvant provoquer une diminution ou un blocage du flux sanguin. (71)
Dans une étude transversale réalisée chez les personnes âgées, il a été montré que le métabolite du phtalate (MBzP) jouerait un rôle dans le développement de l'athérosclérose. La quantité de ce métabolite a été comparé à l'épaisseur de l'intima-média, marqueur de l'étendue du blocage des artères dans l'organisme humain. Il a ainsi été prouvé que le niveau circulant de ce métabolite était lié à l'épaisseur de

l'intima-média indépendamment des facteurs de risques cardio-vasculaires traditionnels. (72)

3.3.3.2 Hypertension, pression artérielle

L'hypertension artérielle est définie par une élévation trop importante de la pression dans les artères et se caractérise par la survenue des critères suivants :

- Une élévation de la pression artérielle systolique à 140 mmHg ou plus
- Une élévation de la pression artérielle diastolique à 90 mmHg ou plus
- Que ces mesures soient constatées lors de 3 consultations successives sur une période de 3 à 6 mois.

Lorsqu'elle n'est pas traitée ou contrôlée, l'hypertension artérielle peut entrainer un grand nombre de complications cardiovasculaires : insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, et favorise également la survenue de maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer). (73)

Dans une étude transversale réalisée entre 2003 et 2008 aux États-Unis chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 19 ans, il a été révélé que l'exposition aux phtalates dans l'alimentation était associée à une pression artérielle systolique plus élevée chez ces enfants et adolescents. (74)

Une autre étude transversale réalisée en Chine entre 2016 et 2017 incluant 1 044 enfants âgés de 6 à 8 ans a suggéré que l'exposition au phtalate de diméthyle augmenterait le risque d'hypertension artérielle chez ces enfants. (75)

Une des hypothèses serait que les phtalates provoquent une inhibition de la fonction des cellules cardiaques entrainant un stress oxydatif.

3.3.4 Cancers

Les cancers ont un délai de survenue variable pouvant aller de 10 à 50 ans après l'exposition en fonction du type de cancer. (76) Malgré la difficulté qui persiste à faire prouver la toxicité de nombreux perturbateurs endocriniens, notamment du fait du

lapse de temps relativement long entre l'exposition et la survenue de cette pathologie ; plusieurs résultats d'études sont sans appel pour dénoncer un effet cancérigène de certaines de ces substances, en particulier pour les cancers hormono-dépendants.

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) s'occupe du classement des agents cancérigènes à partir de groupes de travail interdisciplinaires composés d'experts scientifiques internationaux. Selon leur méthode de classification, certains perturbateurs endocriniens ont été catégorisés comme cancérigènes avérés ou potentiels.
Ainsi, le diéthylstilbestrol (DES), a été reconnu comme cancérigène avéré.
D'autres perturbateurs ont été cataloguées comme potentiellement cancérogènes, à savoir (77):

- Les polychlorobiphényles (PCB) : survenue de mélanomes malins
- Les hydrocarbures aromatiques polycycliques : association possible avec les cancers du poumon, de la peau et de la vessie
- Les phtalates
- Les pesticides organochlorés :
    - Chlordécone : association avec le cancer de la prostate
    - DDT : insecticide désormais interdit du fait d'associations retrouvées avec les cancers du foie, du testicule, du sein et lymphome malin non hodgkinien.

Les perturbateurs endocriniens agiraient à la fois sur des cancers hormono-dépendants et non hormono-dépendant.
Un cancer est défini comme hormono-dépendant quand sa croissance est stimulée par des hormones. Or les perturbateurs endocriniens sont connus pour agir en se liant à divers récepteurs hormonaux et perturber le fonctionnement du système hormonal.

Selon le CIRC, l'action des perturbateurs endocriniens dans la survenue des cancers pourrait également être indirecte, notamment en agissant sur certains facteurs de risques des cancers comme l'obésité, la puberté précoce ou la cryptorchidie. (77)

Parmi les cancers hormono-dépendants on retrouve principalement le cancer de la prostate et le cancer du sein. L'explosion de l'incidence de ces cancers hormono-

dépendants au cours des dernières années, se recoupe avec la hausse de l'utilisation de perturbateurs endocriniens dans nos sociétés modernes, néanmoins il s'avère compliqué de corréler la présence de ces substances avec la survenue de ces cancers.

3.3.4.1 Cancer du sein

En dehors de l'implication des facteurs comportementaux (absence d'activité physique, tabagisme, alcool, obésité…) dans l'apparition d'un cancer du sein hormono-dépendant, les facteurs environnementaux et plus particulièrement certains perturbateurs endocriniens jouent un rôle dans leur survenue.

Ils interviendraient principalement lors des fenêtres d'exposition les plus sensibles de l'individu lors du développement foeto-placentaire, la petite enfance, ou la puberté.

En effet, avec le diéthylstilbestrol (DES), il a été démontré un risque accru de développer un cancer du sein chez les filles dont les mères avaient été exposées au DES au cours de leur grossesse. (30)

L'exposition au début de la vie des femmes aurait également un certain impact. Comme l'atteste une étude prospective de type cas-témoins réalisée en Californie, une exposition élevée au DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) avant l'âge de 14 ans, multiplie le risque par 5 de cancer du sein chez ces femmes. À l'inverse, les femmes qui n'avaient pas été exposées avant l'âge de 14 ans n'ont montré aucune association significative entre cancer du sein et DDT. (78)

Ces résultats concordent avec ceux d'une revue de la littérature regroupant 131 études, qui présentait un lien entre l'exposition à certains perturbateurs endocriniens et une hausse du risque du cancer du sein. (79)

3.3.4.2 Cancer de la prostate

Le chlordécone a été rendu tristement célèbre du fait de son lien avec le cancer de la prostate.
Utilisée jusqu'en 1993 aux Antilles, son exposition professionnelle est associée à un risque accru de cancer de la prostate. (30)
Malgré son interdiction, le chlordécone pollue encore les sols et les eaux aujourd'hui du fait de sa grande stabilité dans l'environnement, et contamine ainsi les denrées animales et végétales.
Depuis le 22 décembre 2021, le cancer de la prostate lié à une surexposition au chlordécone est désormais reconnu comme une maladie professionnelle.

D'autres perturbateurs endocriniens sont incriminés dans le risque de développement d'un cancer de la prostate : certains hydrocarbures aromatiques polyhalogénés comme les PCB ; les dioxines augmentent le risque de cancer de la prostate chez l'homme particulièrement en cas d'exposition professionnelle ou environnementale importante. (80)

3.3.4.3 Autres cancers suspectés

3.3.4.3.1 Cancer du vagin

Les principales données entre l'association de certains perturbateurs endocriniens et le cancer du vagin sont rares et proviennent principalement de l'exposition des femmes traitées par le diéthylstilbestrol (DES). Le DES a fourni une preuve formelle de son implication sur plusieurs générations dans divers cancers. En se basant sur des études réalisées aux États-Unis et sur le CIRC, les petites filles dont les mères ont été traitées par DES pendant leur grossesse ont un risque accru de développer un cancer du vagin. (77) La répercussion de ce traitement sur plusieurs générations s'expliquerait selon le Professeur Charles Sultan par le fait que le DES peut générer des « modifications des gènes jusqu'à 20 ans après son absorption ». *(Extrait du compte rendu de l'audition sur « les risques chimiques au quotidien »).* (81)

3.3.4.3.2 Cancer des ovaires

Très peu de données sur le cancer des ovaires et les perturbateurs endocriniens existent à ce jour dans la littérature. Une étude publiée en 2014 et réalisée par Min-Ah Park et Kyung-Chul Choi, émet une hypothèse sur l'interaction des perturbateurs endocriniens avec les voies de signalisation, et plus particulièrement avec la voie de signalisation du facteur de croissance TGF-BETA. L'inhibition de cette voie de signalisation provoquerait une régulation positive des facteurs de transcription et favoriserait la croissance des cellules du cancer de l'ovaire. Les perturbateurs suivants ont été étudiés : 4-nonylphénol (NP), le 4-otylphénol (OP), le bisphénol A (BPA) et le benzophénon-1 (BP-1), et d'après les résultats obtenus, le NP et le BPA pourraient stimuler la prolifération des cellules cancéreuses ovariennes en inhibant la voie de signalisation du TGF-beta. (82)

3.3.4.3.3 Cancer des testicules

Au cours des dernières années, une hausse des cancers des testicules a été rapportée : en France l'incidence a augmenté de 2,5% par an entre 1980 et 2008.
Ce cancer ne représente que 2% des cancers masculins mais il s'agit du plus courant chez l'homme jeune. (45)
L'implication des perturbateurs endocriniens dans la recrudescence de ces cancers est suspectée : dans ce sens, une méta-analyse publiée en 2021 a révélé qu'il y avait un risque accru de cancer du testicule chez la descendance masculine dont les mères avaient été exposées à des perturbateurs endocriniens. (83)
Néanmoins, ces résultats sont limités et nécessiteraient la réalisation d'autres études.

3.3.4.3.4 Cancer du foie

Comme pour un grand nombre de cancers, les facteurs de risque de ce cancer sont variés : alcool, hépatites virales, certaines substances telles que l'arsenic ou le chlorure de vinyle ont démontré leur implication dans la survenue de cette pathologie.

Une étude récente réalisée chez les humains a révélé qu'une exposition élevée aux composés perfluorés pouvait être associé à un risque accru de carcinome hépatocellulaire ; le risque serait 4,5 fois plus élevé en cas d'exposition importante.

Les mécanismes ne sont pas encore élucidés mais les hypothèses avancées seraient une altération du métabolisme du glucose, des acides aminés et des acides biliaires. (84)

3.3.4.3.5 Cancer de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde est relativement rare, mais son incidence est en hausse ces dernières années. En dehors des facteurs de risques environnementaux avérés tels que les rayonnements ionisants, ou les accidents nucléaires, d'autres facteurs de risques environnementaux sont suspectés, en particulier les pesticides. (85)

Une étude cas-témoins réalisée aux USA a examiné l'exposition de ces participants à 29 pesticides. Il en est ressorti d'après les résultats que 10 des 29 pesticides examinés étaient associés à un risque accru de cancer de la thyroïde. (86)
Ces résultats convergent avec les résultats d'une méta-analyse portant sur 8 études qui révèlent des associations entre exposition aux herbicides, pesticides et risque accru de cancer de la thyroïde. (87)

3.3.5 Perturbations du système hormonal thyroïdien

La thyroïde est une glande située à l'avant du cou, sécrétant les hormones thyroïdiennes. Ces hormones influent sur notre organisme en jouant un rôle à la fois dans le contrôle de la fréquence cardiaque, la croissance, le développement du cerveau chez les enfants, le contrôle de la température corporelle, le contrôle de la respiration, la fertilité, le maintien du fonctionnement normal du système nerveux, la digestion ou encore la vitesse à laquelle nous brulons nos calories.
Le taux de ces hormones est régulé par l'hypothalamus et l'hypophyse situés dans le cerveau.
Pour fonctionner, la thyroïde nécessite un apport en iode.

Les PE peuvent agir à différents stades et notamment sur les taux sanguins d'hormones thyroïdiennes : sur le captage de l'iode par la thyroïde ; en modifiant la liaison aux protéines de transport ; en modifiant le métabolisme des hormones thyroïdiennes ou la synthèse de ces hormones.
Ils agissent également sur l'action de ces hormones en rentrant en compétition au niveau des tissus cibles ou sur les éléments de régulation génique.
Certains perturbateurs endocriniens comme les polychlorobiphényles (PCB) ont une forte ressemblance avec les hormones thyroïdiennes et se fixent ainsi sur les protéines de transports ; les transporteurs intercellulaires ou les récepteurs. Ils arrivent également à intervenir sur la biosynthèse des hormones thyroïdiennes en entrant en compétition avec l'iode. (88)

Selon l'étude Estéban de 2014-2016 (9), les phtalates seraient suspectés d'agir « sur la fonction thyroïdienne. Une exposition prénatale pourrait perturber le développement de certains tissus ou organes, avec des conséquences sanitaires possibles à l'âge adulte, voire après plusieurs générations, par des mécanismes épigénétiques. »

Cette perturbation concerne plus particulièrement les femmes enceintes, où plusieurs résultats suggèrent que l'exposition aux phtalates interfère avec le système thyroïdien pendant la grossesse. Les métabolites du DEHP peuvent notamment perturber l'axe hypothalamo-hypophysaire de la mère et certains phtalates peuvent augmenter le métabolisme de certaines hormones thyroïdiennes. (89)
Cette exposition maternelle entraine des effets néfastes sur le développement du cerveau et le QI des enfants à naître.

3.3.6 Atteintes du système neuropsychique

En Europe, il a été estimé par des experts en neurodéveloppement que l'exposition prénatale aux organophosphates a une forte probabilité d'être responsable chaque année de la perte de 13 millions de points de QI, et de la survenue de 59 300 cas supplémentaires de déficience intellectuelle.
D'autres probabilités estiment que 316 cas d'autisme et 19 400 à 31 200 nouveaux cas de trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention par an seraient attribuables aux perturbateurs endocriniens. (90)

Ces atteintes seraient directement liées aux perturbations de la fonction thyroïdienne expliquées précédemment. En effet, l'hormone thyroïdienne intervient dans tous les processus cellulaires qui contribuent au développement et à la croissance du cerveau. Elle contribue à la fois au contrôle de la différenciation des cellules progénitrices, de la migration neuronale, de la myélinisation, de la production et du maintien des synapses et même de la régulation énergétique. Elle détermine également l'importance du pool des cellules souches neuronales et des cellules progénitrices qui génèrent ces cellules souches. Un excès ou un manque d'hormone thyroïdienne en modifiera donc la taille dans le cerveau. (22)

3.3.6.1 Troubles mentaux

Les troubles mentaux (ou troubles psychiatriques) se caractérisent selon l'OMS par une altération majeure de l'état cognitif, de la régulation des émotions ou du comportement d'un individu. Il existe un grand nombre de troubles mentaux tels que les troubles bipolaires, la dépression, l'anxiété, les troubles psychotiques (schizophrénie, trouble délirant…), les troubles de l'alimentation...

Différents travaux menés sur l'exposition *in utero* au DES, suggèrent le rôle de cette molécule dans le développement de troubles psychiatriques, avec un effet transgénérationnel. En effet, dans la troisième génération de cette étude, 10 des 19 petits enfants exposés au DES présentaient des troubles mentaux (troubles bipolaires, troubles de l'humeur et du comportement, troubles de l'alimentation…). (91)

Récemment, une équipe de recherche sous la direction du Professeur Marie-Odile Krebs a présenté des résultats suggérant la présence d'altérations épigénétiques chez les patients souffrant de troubles psychotiques qui avaient été exposés au DES *in utero*. En effet, une altération de l'expression du gène ZPF57 pourrait être en lien avec la survenue de ces troubles psychiatriques chez les sujets exposés au DES, ce gène étant connu pour intervenir dans le neurodéveloppement. (92)

3.3.6.2 Baisse du QI

Des perturbations du fonctionnement de la thyroïde peuvent entrainer des troubles cognitifs, et une baisse du quotient intellectuel (QI). En effet, les enfants dont les mères ont été les plus exposés à des perturbateurs endocriniens lors du stade précoce du développement ont un QI inférieur à celui des enfants nés de mères moins exposés.

À la suite de travaux réalisés sur des femmes enceintes, un lien a été établi entre de hauts niveaux d'exposition prénatale aux PCB, leurs effets sur la signalisation thyroïdienne et le QI des enfants. Ces effets seraient plus prononcés si l'exposition apparait lors des 3 premiers mois de la grossesse. (22)

3.3.6.3 Hyperactivité / Trouble Déficit de l'Attention (TDAH)

Le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité est un syndrome associant un déficit de l'attention, une hyperactivité motrice, et une impulsivité chez les jeunes enfants.

Des études réalisées chez les enfants ont cherché à émettre un lien entre exposition aux PE et perturbation du développement neurologique chez l'enfant et ont mis en évidence un problème d'hyperactivité chez certains d'entre eux.
En effet, une étude de cohorte réalisée chez 250 enfants, a démontré que certains phtalates (en particulier le DnBP) étaient impliqués dans des problèmes d'hyperactivité et d'inattention chez ces enfants. (93)

Par ailleurs, Barbara Demeneix, endocrinologue et spécialiste des perturbateurs endocriniens, souligne dans son livre « Cocktail toxique » que le « risque de développer le TDAH est fortement corrélé à l'exposition maternelle, durant la grossesse, au PBDE (polybromodiphényléther, un retardateur de flamme) ou à des pesticides organophosphorés ». (22)

3.3.6.4 Troubles du spectre autistique (TSA)

L'autisme est caractérisé comme un trouble du développement qui se manifeste principalement par une altération de la communication et des interactions sociales. Ce trouble est en nette hausse dans nos sociétés ces dernières années, la prévalence a augmenté en France, mais aussi à l'international : aux Etats-Unis, entre 2001 et 2014, la prévalence des TSA a quadruplé. (22)
Cette hausse peut s'expliquer en partie par une hausse du dépistage et de la prise en charge.

Plusieurs études ont établi un lien entre exposition aux PE et diagnostic d'un trouble du spectre autistique. Une méta-analyse publiée récemment portant sur l'association entre exposition aux pesticides, aux PCB pendant la grossesse et survenue de troubles autistiques chez l'enfant a trouvé une incidence significative entre cette exposition et le risque d'autisme. (94)

Une autre étude a cherché à évaluer la proximité résidentielle avec des pesticides agricoles pendant la grossesse et le lien avec des troubles autistiques chez les enfants. D'après les résultats obtenus, les enfants de mères résidant à proximité d'applications d'insecticides juste avant la conception, ou au cours du troisième trimestre, présentaient un risque accru de développer des troubles autistiques mais également un risque de retard de développement. Il en a été conclu que le risque de développer un TSA augmente de 60% si le lieu d'habitation est situé à 1,5 kilomètre d'une zone d'utilisation de pesticides. (95)

3.3.6.5 Maladie d'Alzheimer

Véritable enjeu de santé publique en tant que première maladie neurodégénérative en France, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par une perte progressive de la mémoire et de certaines fonctions intellectuelles.
Les causes précises ne sont pas encore totalement élucidées, mais de nombreux facteurs de risque ont été mis en avant, notamment les facteurs génétiques ; mais également l'âge (>65 ans) ; le sexe (60% des malades sont des femmes) ; les

pathologies cardiovasculaires ; les troubles du sommeil ; les faibles niveaux d'instruction ou encore le tabac, l'alcool…
Certains facteurs environnementaux pourraient également contribuer à déclencher cette maladie comme le suggère une étude cas-témoins réalisée aux États-Unis comprenant 79 témoins et 86 patients atteints de la maladie. Ces travaux révèlent d'une part que la quantité de DDE était 3,8 fois plus élevée dans le sang des personnes atteintes d'Alzheimer que dans celui du groupe témoin et d'autre part la présence d'un lien entre la formation de plaques β-amyloïdes (agrégat de β-amyloïdes impliqué dans la maladie) et l'exposition au DDE. (96)

3.3.6.6 Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson se caractérise par la destruction des neurones dopaminergiques impliqués dans le contrôle des mouvements du corps entrainant des symptômes caractéristiques tels qu'une raideur, un tremblement au repos, ou encore une lenteur du mouvement.

Aujourd'hui il est désormais établi un lien entre exposition à certains pesticides et le risque de développer la maladie de Parkinson.
D'après Santé publique France, l'incidence de la maladie est 13% plus élevée chez les exploitants agricoles que chez les personnes affiliées aux autres régimes d'assurance maladie. (97)
Depuis 2012, la maladie de Parkinson est reconnue comme maladie professionnelle chez les agriculteurs ayant été exposés régulièrement aux pesticides.

Mais un risque accru de développer la maladie ne s'arrête pas à une exposition professionnelle. L'incidence est également plus élevée pour les personnes ne travaillant pas dans l'agriculture mais résidant dans des zones agricoles.
Les vignobles font partie des cultures nécessitant le plus l'utilisation de pesticides. Une étude réalisée en France a souligné que les régions avec une plus grande présence de vignobles sont caractérisées par un risque plus important de développer la maladie de Parkinson. (98)

3.3.7 Maladies allergiques

L'allergie se caractérise par un dérèglement du système immunitaire responsable d'une perte de tolérance à l'égard de différentes substances a priori inoffensives. Une fois sensibilisée à un allergène, la personne allergique présente, à chaque contact, une réaction inadaptée de l'organisme.

Ces dernières années, la prévalence des maladies allergiques est en augmentation dans le monde entier, en particulier dans la population pédiatrique. On retrouve principalement la dermatite atopique (eczéma) ainsi que l'asthme.

Selon plusieurs études, différents PE interviendraient dans les processus de développement d'allergie tels que les parabènes, les phtalates ou encore le bisphénol A. En 2011, le risque d'allergies cutanées à la suite d'une exposition aux parabènes a été reconnu par l'ANSM. (11)

Différents travaux expérimentaux réalisés chez l'animal, montrent que le bisphénol A altère la fonction « barrière » modulant l'homéostasie du système immunitaire et celui du microbiote ; il augmente également la réponse IgE médiée dans l'allergie via l'augmentation de la production d'IL-4 ; enfin il pourrait intervenir sur la fonction des lymphocytes T régulateurs qui servent à contrôler les réponses immunitaires. (99)

3.3.7.1 Asthme

L'asthme est une maladie respiratoire chronique qui se caractérise par une inflammation permanente des bronches et se manifeste par des crises. Responsable chaque année de près de 60 000 hospitalisations, cette pathologie est à l'origine de presque 1 000 décès. (100)

Plusieurs études ont cherché à établir un lien entre l'asthme et l'exposition aux perturbateurs endocriniens : une étude de suivi incluant 434 enfants menée en Chine a évalué l'association entre différents métabolites de phtalates et les symptômes asthmatiques et allergiques chez ces enfants. Au vu des résultats, il a été suggéré que

la quantité de métabolites de phtalates pourrait avoir des effets sur l'asthme et les symptômes allergiques de ces enfants. (101)

Une autre étude portant sur 4 779 enfants en Suède a révélé que les sols des maisons en PVC fabriqués à base de phtalates constituent un facteur de risque d'asthme infantile. (102)

3.3.7.2 Dermatite atopique (Eczéma)

La dermatite atopique (ou eczéma) est une maladie inflammatoire chronique de la peau, non contagieuse, responsable de démangeaisons et évoluant par poussées.
Un lien entre la survenue de cette pathologie et l'exposition à certains perturbateurs endocriniens, et plus particulièrement certains phtalates a été mis en évidence avec l'étude de cohorte EDEN mère-enfant. D'après les résultats obtenus, les métabolites du phtalate de di-isobutyle (DiBP), du phtalate de di-isononyle (DiNP) étaient positivement associés à l'eczéma à début précoce (0-24 mois) (15,7 %) et à l'eczéma à début tardif (24-60 mois) (14,7 %). Il semblerait donc que l'apparition de la dermatite atopique au cours de l'enfance puisse être influencée par l'exposition prénatale à certains phtalates. (103)
Néanmoins, les résultats scientifiques actuels sont encore assez contradictoires sur cette association, puisque d'autres études dans la littérature présentent une absence de lien entre les deux. (39)

3.4 Discussion sur ces effets suspectés

Les études présentées dans cette partie 3.3 confirment, pour la plupart, une implication de ces substances dans un grand nombre de pathologies de la naissance de l'individu jusqu'à ses descendants.
Néanmoins, certaines limites sont présentes telles que :

- Un manque de précision lié aux marqueurs utilisés
- Un manque de fiabilité dans l'exposition fœtale chez un patient adulte
- Pathologies multifactorielles : facteurs de risque également génétiques, psychosociaux, mode de vie, pathologies associées…
- Le choix des populations contrôles

Une association ne signifie pas forcément une causalité. Par ailleurs, la plupart des études se concentrent sur l'évaluation d'une seule et même substance à un instant T, or dans la vie courante nous sommes exposés à un ensemble de substances, de façon chronique. Il reste donc impératif de mener des études supplémentaires pour l'ensemble de ces effets et pathologies.

4. EXPOSITIONS : OÙ SOMMES-NOUS EXPOSÉS ?

L'exposition aux perturbateurs endocriniens est ubiquitaire. Présent en tout lieu, il est impossible aujourd'hui de ne pas y être exposé quotidiennement.
Ces substances sont couramment utilisées dans les emballages alimentaires, les jouets, les revêtements de sol en vinyle, les produits d'entretien ménager, les peintures, les fils et les câbles électriques, les huiles lubrifiantes… On les retrouve également dans les produits cosmétiques tels que les parfums, les déodorants, les shampoings, les vernis à ongles…

L'étude Estéban menée sur la population française métropolitaine, âgée de 6 à 74 ans a mesuré via son volet de biosurveillance les niveaux d'imprégnation des participants par plusieurs perturbateurs endocriniens. Les résultats de cette étude ont été publiés par famille de substance et ont confirmé que la population française était exposée aux PE quotidiennement. (104)

L'exposition peut être domestique comme professionnelle. Pour ce qui est de cette dernière, des mesures correctives de protection peuvent être plus facilement mises en place après identification des risques et des expositions.

D'autres phénomènes soulignent l'omniprésence de ces perturbateurs endocriniens sur notre planète, même dans des localisations extrêmement reculées de toute industrialisation : il a été démontré par divers études que les ours polaires présentent des quantités astronomiques de perturbateurs endocriniens amassés dans leurs tissus adipeux. Étant des prédateurs, ils se situent en haut de la chaîne alimentaire et accumulent donc l'ensemble des polluants déjà ingérés par leurs proies. (105)

4.1 Exposition alimentaire

L'une des principales voies d'exposition provient de l'alimentation :

- Les PCB, les composés perfluorés, et les pesticides organochlorés sont présents dans les aliments type poissons, volailles, viandes, produits laitiers
- Les pesticides organophosphorés se retrouvent principalement dans les fruits et légumes
- Les parabènes sont régulièrement présents dans les aliments ultra transformés
- Enfin, les phtalates se retrouvent plutôt dans les emballages en plastique (58)

Près de 90% de l'exposition totale aux phtalates, surviendrait lors de l'ingestion d'aliments ayant été en contact avec des emballages contenant ces produits. Cela concerne principalement les phtalates de masse moléculaire élevée.
La particularité des phtalates réside dans le fait qu'ils ne sont pas liés de manière covalente aux polymères, ils peuvent donc migrer dans les matériaux d'emballages et être relargués dans le milieu environnant, particulièrement lorsque les plastiques sont exposés à des températures élevées. Ainsi, les PE migrent du contenant vers le contenu via un phénomène de relargage, d'autant plus facilement que la plupart des composés sont lipophiles. (9)

En 1968, un lot d'huile de riz contaminé par des PCB a rendu malade des milliers d'habitants au Japon. Il a été démontré un faible poids des bébés à la naissance dont les mamans avaient été exposées ainsi qu'un nombre important de retards du développement. (106)

Les « fenêtres d'exposition » se font grandement ressentir dans l'exposition à l'alimentation : en effet, les nourrissons subissent une exposition quotidienne aux phtalates significativement plus élevée par rapport à leur poids corporel comparés aux consommateurs plus âgés. (107) Chez les enfants, le risque d'une exposition est accru car ils ont tendance à ingérer une quantité de nourriture plus élevée que les adultes proportionnellement à leur poids corporel. Ils sont également plus régulièrement en contact avec des objets en matière plastique.

4.2 Exposition cosmétique et ménagère

Les classes de perturbateurs endocriniens les plus fréquemment retrouvées au sein des produits cosmétiques sont les phtalates et les parabènes.

Les parfums, les produits de soins pour les cheveux, le maquillage ainsi que les vernis à ongles sont une source d'exposition aux phtalates, et plus particulièrement les phtalates à chaînes courtes (inférieure à 7 atomes de carbone) comme le DEP, DiBP, le DnBP… Le diéthyl phtalate est particulièrement utilisé dans les parfums afin de fixer et prolonger leur senteur.

Les parabènes en tant que conservateurs sont présents dans les laits corporels, les crèmes pour le visage ou les mains, les fonds de teint, les déodorants, les gels douche, les shampooings, les dentifrices…

Les serviettes hygiéniques, les tampons ainsi que les protège-slips pourraient également être une source d'exposition chez la femme. Cette exposition ne proviendrait pas directement des composants mais plutôt des procédés de fabrication. En effet, cette contamination indirecte découlerait de la contamination des matières premières utilisées dans la fabrication de ces produits. (108)
Les tampons féminins ou couches pour bébé contiennent généralement de la cellulose pouvant être contaminée par du glyphosate. La cellulose est issue du bois, or les arbres sont généralement traités par des herbicides comme le glyphosate.

Les produits ménagers tels que les détergents, les désinfectants, les lessives sont également une source d'exposition. En mai 2021, il a été proposé à travers le 4ème Plan National Santé Environnement (PNSE 4) la mise en place d'un système d'étiquetage pour mieux évaluer les risques de ces produits. Ce Toxi-Score permettrait ainsi de mieux alerter sur les effets nocifs et de mieux apprécier le risque. (109)

4.3 Exposition médicale (Médicaments et dispositifs médicaux)

Outre les médicaments hormonaux comme le Diéthylstilbestrol (DES) présent dans le Distilbène® ; d'autres médicaments tels que la carbamazépine pourraient venir perturber le système endocrinien.

Les antalgiques comme le paracétamol ou l'aspirine ont été pointés du doigt à travers diverses études du fait d'une inhibition de la production de testostérone chez l'adulte en cas de grande consommation de ces médicaments de la vie courante. (110)

Par ailleurs, certains médicaments gastro-résistants contiennent du DEP ou DnBP.

Enfin, de nombreux conservateurs tels que les parabènes sont utilisés au sein des médicaments.

Certaines pommades pour bébé ont pu contenir également des perturbateurs endocriniens dans leur composition. Or certaines de ces pommades ne sont pas rincées après utilisation, ce qui favorise l'imprégnation et donc la contamination des nourrissons par des parabènes via un contact cutané prolongé. (111)

Pour ce qui est des dispositifs médicaux (DM), ils s'avèrent être une source d'exposition étant donné leur composition. Certaines populations sont plus particulièrement concernées : les donneurs et receveurs de plaquettes, les enfants prématurés, les hémodialysés… En effet, les perfusions, les tubulures et les poches de sang ou d'urine sont des dispositifs médicaux favorisant l'exposition aux phtalates. (10)

Ainsi, une instruction du 17 juillet de 2015 de la DGS vise à favoriser l'utilisation de tubulures ayant les niveaux de concentration les plus faibles en DEHP, pour les services de néonatalogie, de maternité et de pédiatrie.

Le nouveau règlement (UE) 2017/745 du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux précise qu'en cas d'utilisation de perturbateurs endocriniens dans les DM, les bénéfices doivent être supérieurs aux risques encourus. L'utilisation des PE dans les DM doit donc être adaptée et varie en fonction des cas, une justification de cette utilisation doit être exposée clairement. (112)

4.4 Exposition via le mobilier et le textile

L'environnement d'habitation est également une source d'exposition : rideaux de douche neufs en plastique, jouets, tapis, literie, moquettes, meubles en tissus

rembourrés, sont tout autant de mobilier favorisant l'imprégnation à certains phtalates ou retardateurs de flamme.

Le textile, et plus particulièrement, les vêtements portés par la population sont une autre source d'exposition. Greenpeace a publié un rapport portant sur l'analyse des composés de certaines marques de vêtements. Cette étude montre la présence d'éthoxylate de nonylphénol connu pour se transformer en nonylphénol au contact de l'eau et donc lors du lavage. Or le nonylphénol est considéré comme perturbateur endocrinien. Au total, il s'agirait de 63% des articles de vêtements testés qui contiendrait de l'éthoxylate de nonyphénol. Des phtalates ont également été retrouvés dans certains vêtements. (113)

De ce fait, différents labels certifiés sans perturbateurs endocriniens tels que le label GOTS (Global Organic Textile Standard) se développent de plus en plus afin d'éviter leur présence dans la composition des vêtements.

4.5 Exposition professionnelle

L'environnement professionnel est lui aussi propice à une exposition aux PE en particulier pour certains métiers (114):

- Agriculteur : selon le Professeur Charles Sultan, après analyse de la littérature, l'environnement augmenterait le risque de malformation génitale lié aux perturbateurs endocriniens de 1 à 4,5 notamment lorsque les parents sont agriculteurs. (81)
- Viticulteur
- Fabrication de matières premières : que ce soit dans la chimie avec la fabrication de solvants ou encore dans le domaine de la plasturgie
- Fabrication de peinture, vernis, textiles…
- Manipulation et traitement de déchets
- Manipulation des tickets de caisse dans le commerce
- Coiffeuse et esthéticienne
- Agent d'entretien

4.6 Autres expositions

D'autres expositions sont tout simplement liées à la présence de ces substances dans l'eau ou l'air. Il a été démontré que les Inuits ont été contaminés par le DDT alors qu'ils n'en ont jamais utilisé. Cette contamination se serait faite via un transport aérien de la molécule et de ses retombées par la pluie ou la neige. (88)

Au niveau environnemental, ces substances ont tendance à être relarguées dans les eaux usées et les rivières, via les effluents industriels et urbains, l'incinération et le rejet des déchets ainsi que le ruissellement des terres agricoles. (115)
Une stagnation au sein des sols durant de nombreuses années après leur élimination explique que l'on puisse encore retrouver des concentrations de substances interdites dans le sang de certaines personnes.

Les poussières au sein des espaces intérieurs font également partie des sources d'exposition au quotidien. De nombreuses substances s'intègrent à la poussière des lieux d'habitation. Une étude réalisée sur les poussières de chambres de douze pays différents a mis en évidence après analyse d'échantillons, la présence de nombreux perturbateurs tels que les retardateurs de flamme, les pesticides, les phtalates… (116)

En résumé, l'ensemble de ces expositions peut provoquer une contamination par cinq voies différentes (117) :

- Voie digestive
- Voie respiratoire
- Voie cutanée
- Voie parentérale
- Voie foeto-placentaire et l'allaitement

5. IDENTIFICATION ET EXPERTISE DE CES SUBSTANCES

5.1 Marqueurs utilisés

L'institut de veille sanitaire (InVS) en France réalise une biosurveillance sur l'exposition de la population aux polluants de l'environnement. Pour cela, elle dose directement

des biomarqueurs. Les biomarqueurs sont des éléments fiables permettant de servir comme indicateur dans l'exposition de nos organismes aux PE et leur lien avec les diverses pathologies.

En règle générale, le polluant lui-même et ses métabolites vont être utilisés comme biomarqueurs. Pour les pesticides, des métabolites bien précis vont être dosés : c'est le cas notamment du 4-monochlorophénol (4-MCP), le 2,4,5- trichlorophénol qui sont dosés dans l'urine, ou encore du DDE, métabolite du DDT dosé dans le sérum. (14)

En France, lors de la publication de la deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs, un budget de 200 000 euros a été alloué à l'identification de biomarqueurs d'effets. Ces biomarqueurs permettent ensuite de mieux quantifier la dose interne et les risques encourus et donc de mieux prévenir les maladies associées. (118)

La plupart des études actuelles se basent sur des valeurs de référence d'exposition (VRE). Ces valeurs offrent une meilleure visibilité sur le niveau d'imprégnation d'une population. Il est considéré que l'imprégnation est anormalement élevée en cas de dépassement de ces valeurs.

Des matrices biologiques ou environnementales sont utilisées pour réaliser les dosages de ces marqueurs.

5.2 Matrices biologiques

Les perturbateurs endocriniens sont retrouvés dans divers composés biologiques et notamment :

- Le sang
- Les urines
- Le liquide amniotique
- Le lait maternel
- Les graisses
- Le colostrum
- Les cheveux

À l'aide de prélèvements, les substances peuvent donc être mesurées dans ces matrices biologiques.

Les cheveux, très exposés à ces substances, peuvent être un outil utile pour comprendre l'exposition des personnes aux PE. Les cheveux ont notamment été analysés dans une étude réalisée sur 43 filles et garçons âgés de 10 à 15 ans par 60 millions de consommateurs. Les résultats de cette étude ont révélé que tous les enfants étaient exposés, et qu'en moyenne une trentaine de perturbateurs étaient détectés dans les cheveux des participants. (119)

5.3 Matrices environnementales

Des dosages fréquents sont réalisés dans l'air extérieur ou dans l'eau pour évaluer les concentrations présentes et mieux évaluer la persistance de ces métabolites dans l'environnement même après interdiction des substances.

Au sein de la deuxième stratégie nationale portant sur les perturbateurs endocriniens, une des actions portait justement sur la mise en place d'une surveillance de l'air extérieur afin d'obtenir plus de données sur leur présence. (118)

Les polluants de l'air intérieur susceptibles d'être des PE sont également suivis par l'observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) avec une nouvelle campagne de logement. 170 polluants sont donc mesurés dans près de 600 logements avec pour but de mettre à jour les valeurs de référence, et d'accroître nos connaissances sur notre exposition aux PE. Les résultats devraient paraître en 2023. (120)

D'autres actions ont été présentées dans la 2ème stratégie nationale, comme l'évaluation de la qualité des sols. Pour cela, un réseau de mesures de la qualité des sols (RMQS) est présent en France et publie régulièrement les données obtenues. Depuis 2000, on compte 2 240 sites qui sont échantillonnés tous les 15 ans sur le territoire français (métropole et outre-mer). Aujourd'hui, il est question d'établir un programme de phytopharmacovigilance dans les sols sous l'égide du RMQS. (121)

Concernant l'eau, une directive cadre « prévoit la mise en place de campagne de surveillance de certaines substances émergentes inscrites sur une Liste de vigilance ». (118)

L'ensemble de ces données pourra être exploité afin d'alimenter la réglementation et de réévaluer certaines substances au niveau de l'Union Européenne.

5.4 Méthodes de caractérisation des perturbateurs endocriniens

On retrouve diverses méthodes établies pour caractériser si une substance est dite PE ou non.

Les lignes directrices OCDE listent un ensemble de tests validés par des experts et reconnus internationalement permettant d'évaluer la sécurité de ces substances. Ces tests sont classés selon 5 niveaux : tests *in vitro* sur cellules ; tests sur organismes entiers… Plus le niveau est élevé, plus le niveau de preuve est important. (122)
Parmi ces tests, il y a notamment :

- Le test EASZY : utilisation d'embryon de poisson zèbre. Ce test assure la visualisation et la quantification du gène de l'aromatase B exprimé dans le cerveau des embryons. Ce gène est induit en présence de substances chimiques à activité oestrogénique. (123)

- Le test RADAR (Rapid Androgen Disruption Activity Reporter) : développé par le laboratoire Watchfrog. Ce test réalisé in vivo sur organisme entier (œuf de Médaka) et catégorisé en niveau 3 est spécifique des perturbateurs des hormones androgènes. Il se base sur la fluorescence émise dans les reins d'embryons de poisson qui apparait avec l'action des perturbateurs androgéniques. (124)

D'autres tests ont été validés par l'OCDE comme le test XETA pour analyser la perturbation des hormones thyroïdiennes ou le test REACTIV pour surveiller l'activité oestrogénique.

Ces méthodes permettent de détecter la présence ou non du PE mais pour savoir précisément quelle molécule est impliquée, on utilise ensuite des techniques de quantification des perturbateurs endocriniens : chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (GC-MS/MS) ; chromatographie en phase liquide/spectrométrie de masse (LC-MS/MS) afin d'identifier et de quantifier précisément les différentes substances présentes.

En 2016, un colloque, organisé par l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques et le Ministère en charge de l'Environnement, a eu lieu sur la faisabilité d'une plateforme publique-privée de pré validation des méthodes.
Le processus actuel de validation des méthodes par les instances officielles est relativement long : de 7 à 20 ans pour une validation OCDE. Ce processus comprend à la fois le développement du test, la validation expérimentale, l'évaluation indépendante, la validation multilatérale et enfin le processus de validation. Cette durée variable s'explique à la fois par la présence de dossiers incomplets, ralentissant la validation, mais aussi par les délais de recherche et de développement rallongés par le financement. (125)

5.5 Autres moyens d'expertise

L'expertise de ces substances passe également par des enquêtes alimentaires, des questionnaires (sur les usages au quotidien, l'environnement…), ou encore des examens cliniques (mesures anthropométriques, pression artérielle).

Des analyses peuvent être réalisées sur des produits destinés aux enfants comme les jouets ou les couches afin de découvrir d'autres substances PE non réglementées. Un budget de 25 000 euros a été établi dans la 2ème stratégie nationale afin de développer de nouvelles méthodes d'analyses utiles à l'étude des substances présentes dans les jouets des enfants de moins de 3 ans. (118)

5.6 Les limites de cette expertise

Plusieurs limites empêchent aujourd'hui de mener à bien l'expertise de certaines substances.

Premièrement, l'un des problèmes réside dans le fait qu'un grand nombre de perturbateurs endocriniens ont une demi-vie courte, ce qui signifie qu'ils disparaissent rapidement de la circulation sanguine ce qui rend d'autant plus complexe l'évaluation de l'exposition des êtres humains à ces substances. (58)
À l'inverse, certains persistent très longuement dans l'environnement : c'est notamment le cas des PCB possédant une durée de demi-vie allant de 94 jours à 2 700 ans en fonction des molécules. (126)
Sachant que certaines substances peuvent être métabolisées à plus de 95%, il est indispensable de bien connaître les métabolites qui se forment pour savoir quel biomarqueur évaluer ainsi que de connaître le profil toxicologique de ces métabolites. D'autres paramètres, en lien avec la métabolisation, sont à prendre en considération dans l'évaluation puisque chaque composé peut avoir une métabolisation différente (sulfonation ou glucuronidation), et chaque individu n'a pas le même métabolisme (lent ou rapide).

Deuxièmement, la question du coût de ces techniques de dépistage peut être un frein à leur évaluation : par exemple, dans le cadre des dioxines, les techniques de détection sont très complexes et peuvent couter de 1 700 dollars pour l'analyse d'un seul échantillon biologique, à plusieurs dizaines de milliers de dollars pour évaluer complètement les émissions. (15)

En outre, les PE sont généralement étudiés séparément. Nous ne sommes pas encore capables d'évaluer précisément le risque majoré de leur présence concomitante.
Pourtant, si ces substances se trouvent mêlées, une toxicité majorée pourrait être révélée. En étant évaluées séparément, certains effets néfastes ne sont donc pas forcément détectés ou assimilées aux PE, puisqu'ils proviennent du mélange de ces substances. Il reste aujourd'hui très difficile de modéliser l'interaction d'un grand nombre de ces substances entre elles.

Enfin, les essais réglementaires demandés proviennent des lignes directrices de l'OCDE. Ces lignes ne sont pas assez poussées pour étudier correctement les perturbations provoquées sur le système endocrinien ce qui est un véritable frein dans l'identification de ces perturbateurs endocriniens et dans leur réglementation.

6. CADRE RÉGLEMENTAIRE EN VIGUEUR

6.1 Cadre réglementaire européen

Il parait essentiel de préciser, qu'actuellement, il n'existe pas de réglementation spécifique s'appliquant aux perturbateurs endocriniens. Cependant, différents règlements européens ont été mis en place pour certaines catégories de perturbateurs endocriniens, avec notamment :

- Le règlement (UE) n°1107/2009 sur les produits phytopharmaceutiques (127)
- Le règlement (UE) n°528/2012 sur les produits biocides (128)
- Le règlement (UE) n°1907/2006 sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction des produits chimiques (REACH) (129) : qui va sécuriser l'utilisation des substances chimiques et encadrer notamment l'usage des phtalates.

Les conséquences ne sont pas les mêmes en fonction de ces règlements, certains mentionnent des non-autorisations alors que d'autres parlent d'encadrement des usages.
Les règlements sur les produits phytopharmaceutiques et biocides requièrent la réalisation d'un certain nombre de tests toxicologiques. Afin de mieux traduire les résultats de ces tests, l'ECHA et l'EFSA ont diffusé un document guide permettant de prendre des décisions en fonction des résultats parus avec ces tests. (130)

Pour le règlement REACH, il est nécessaire de démontrer un niveau de préoccupation correspondant à des effets cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) pour que la substance soit comprise comme substance extrêmement préoccupante (SVHC).

La liste des SVHC (Substance of Very High Concern) de l'Union Européenne, impose aux substances qui en font partie d'être soumises à une obligation d'informer les consommateurs et les utilisateurs de la présence de ces substances dans les objets, notamment lorsqu'elles représentent plus de 0,1% du poids total d'un objet, ainsi que des précisions sur les modalités d'utilisation.

Certaines substances bien précises sont identifiées en tant que perturbateur endocrinien, c'est le cas du bisphénol A, reconnu officiellement comme perturbateur endocrinien pour la santé humaine par le comité des États membres de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) depuis le 14 juin 2017. (131)

Concernant les phtalates, plusieurs ont été interdits, il s'agit de ceux classés comme CMR1 et 2 (DEHP, DBP, BBP). (10)
Cette interdiction s'applique pour :

- Les jouets pour enfants
- Les produits cosmétiques

L'interdiction du DEHP concerne également les matériaux au contact de l'alimentation. Pour les dispositifs médicaux, son utilisation peut être limitée pour les nouveau-nés et femmes enceintes. Les évaluations de risque effectuées par les autorités sanitaires sur le DEHP, le DBP, le DIDP, le BBP et le DiNP ont abouti à des doses journalières tolérables (DJT) de respectivement 50, 10, 150, 500 et 150 µg par kg de poids corporel et par jour.

Par ailleurs, la Commission Européenne a émis des interdictions et restrictions pour certaines préparations telles que les peintures ou les colles.

D'autres directives et règlements européens plus transversaux vont mentionner les perturbateurs endocriniens :

- Le règlement 1881/2006 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires a imposé des limites pour les teneurs en dioxines dans les aliments tels que les viande de bovins, ovins, volailles, porcs, foies de ces animaux, chair des poissons et produits de la pêche, lait et produits laitiers, œufs, huiles végétales, huiles marines… (132). Ce règlement a été modifié par le règlement 1259/2011 en abaissant les limites fixées en dioxines et PCB de type dioxines, et a également établi des limites pour les autres PCB. (133)

- Dans le cadre du règlement (CLP) n°1272/2008, relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, la plupart des phtalates sont classés en tant que substances toxiques pour la reproduction

(catégorie 1B = toxicité présumée). Or, la réglementation européenne impose des interdictions et des restrictions de mise sur le marché et d'usage pour le grand public de substances chimiques ayant été reconnues comme reprotoxiques de catégorie 1 ou 2. (10) Néanmoins, ce règlement n'a pas encore de classe de danger spécifique « perturbateur endocrinien », les perturbateurs endocriniens ne sont donc considérés que lorsqu'ils sont classés comme substances toxiques pour la reproduction.

- Le 11 juillet 2013, le règlement cosmétique n°1223/2009 évoque rapidement les perturbateurs endocriniens au sein du point 4 article 15.

- L'accident de Seveso a conduit à la mise en place de la directive Seveso en 1982, révisée en 2012 (directive 2012/18/UE). Afin de mieux maitriser les dangers liés aux accidents majeurs impliquant des substances dangereuses, cette directive a permis de réglementer les usages des substances chimiques au sein d'une activité industrielle ainsi qu'une meilleure surveillance dans les effluents atmosphériques et liquides afin de réduire les risques. (134)

Ces dernières années, le problème a été plus largement étudié et a mené à diverses actions :

- En 2018, de nouveaux critères sur les perturbateurs endocriniens s'appliquent aux biocides (juin), et aux pesticides (novembre). À la même période, la Commission a adopté une communication sur un cadre européen global sur les perturbateurs endocriniens.

- En novembre 2019 est mis en place le 1er forum européen annuel sur les perturbateurs endocriniens, qui se déroule désormais chaque année.

Mais le sujet est parfois relayé au second plan sur la scène européenne : le 18 octobre 2022, le plan d'interdiction d'un grand nombre de substances toxiques et la révision du règlement REACH par la Commission Européenne a été reporté à la fin 2023. La construction de la réglementation européenne sur ce sujet est encore en cours.

6.2 Cadre réglementaire français

Outre le cadre réglementaire européen applicable en France, d'autres mesures ont été mises en place sur le territoire français.

À la suite de la loi n°2014-110 (dite loi Labbé) du 6 février 2014 visant à mieux encadrer l'utilisation des produits phytosanitaires sur le territoire national, il est désormais interdit, depuis 2017, d'utiliser des produits phytosanitaires (pesticides…) pour l'entretien des espaces verts, des forêts, des promenades, des voiries accessibles ou ouvertes au public. (135)

En janvier 2019, cette interdiction a été étendue aux jardiniers amateurs qui ne doivent plus utiliser ou détenir ces produits phytosanitaires.

Seuls les produits de biocontrôle, les produits utilisables en agriculture biologique et les produits à faible risque sont encore autorisés.

Plus récemment, en juillet 2022, cette interdiction a été étendue aux propriétés privées et aux lieux fréquentés par le public ou à usage collectif tels que les cimetières, les hôtels, les parcs d'attraction, les zones commerciales…

À partir de janvier 2025, cette loi s'appliquera également aux hippodromes, golfs, tennis sur gazon et terrains de grands jeux sur gazon réservés aux professionnels.

En parallèle, la loi n°2020-105 du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire (AGEC) a demandé une information du public sur la présence de substances présentant des propriétés de perturbation endocrinienne à l'aide d'un pictogramme ou d'un autre moyen de marquage. (136)

Certaines substances qui peuvent faire l'objet de dérogation en Europe sont interdites au niveau national. C'est notamment le cas du métam-sodium, pesticide qui a été interdit en 2018 par l'ANSES après plus de 80 cas d'intoxications sur le territoire français. (137)

6.3 Encadrement et avancées à l'international

Il n'existe pas à ce jour de réglementation internationale commune sur les perturbateurs endocriniens.

Néanmoins, l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économiques), qui est l'organisation internationale d'études économiques a publié en 2012 des lignes directrices sur les essais pour l'évaluation des produits chimiques en vue de la perturbation endocrinienne. Ces lignes ont été mises à jour en 2018 et permettent de fournir des orientations pour l'évaluation des produits avec des conseils pour l'interprétation des résultats. (138)

Concernant les autres pays hors Union-Européenne, on a aux Etats-Unis, un programme de dépistage des perturbateurs endocriniens qui a été établi (EDSP = Endocrine Disruptors Screening Program) et qui utilise une approche à deux niveaux pour dépister les perturbateurs endocriniens (pesticides…). Ce programme cherche à identifier les perturbateurs endocriniens potentiels et leurs effets, afin d'évaluer les risques et de mieux les gérer. (139)
L'article 408 de la loi fédérale sur les médicaments et cosmétiques alimentaires impose également à l'Agence de protection de l'environnement américaine (EPA) de mettre en place un programme pour cibler les composés oestrogéniques et l'autorise à suspendre l'autorisation de commercialisation de certaines substances en rapport avec ce programme. C'est aussi l'EPA qui autorise les pesticides distribués ou vendus aux Etats-Unis. Néanmoins, la procédure européenne reste beaucoup plus stricte que celle en place aux Etats-Unis. (140)

Le Japon est un pays également très actif sur les perturbateurs endocriniens. Il a lancé en 2010 le programme EXTEND2010 (Extended Tasks on Endocrine Disruption), puis en 2016 EXTEND2016 pour améliorer l'évaluation du risque de ces substances et prendre des mesures correctives. Une liste a par ailleurs été établie et recense 65 produits chimiques présumés comme perturbateurs endocriniens. Si les résultats obtenus avec une substance démontrent la présence d'effets sur le système endocrinien, alors elle peut faire l'objet de restrictions ou même d'une interdiction selon la loi japonaise relative au contrôle des substances chimiques. (141)

De son côté, l'OMS a publié en 2012 un rapport d'évaluation sur les PE présentant un résumé des informations connues sur les perturbateurs endocriniens. (142)

La SAICM (L'approche stratégique de la gestion internationale des produits chimiques) a été mise en place à la suite de la Conférence internationale sur la gestion des produits chimiques (ICCM) en février 2006. Il s'agit d'un accord-cadre qui vise à assurer une gestion plus rationnelle des produits chimiques et d'éviter au maximum leurs effets néfastes sur la santé et l'environnement avec un plan d'action mondial. (143)

À ce jour, de nombreux pays ne présentent encore aucune réglementation précise axée sur les perturbateurs endocriniens comme c'est le cas pour la Chine. (144)
Les réglementations rencontrent des difficultés à être promulguées et font face au lobbying important des industriels.

7. ALTERNATIVES ET SUBSTITUTIONS

7.1 Les enjeux économiques

Les enjeux économiques sont pluriels. Pour les professionnels de l'agriculture notamment, et les industriels, une réglementation trop stricte pourrait nuire à leur activité et porterait atteinte à la compétitivité sur le marché. (145)

En prenant l'exemple du glyphosate ; aussi connu sous son nom commercial Roundup® ; cet herbicide apparait comme incontournable pour les agriculteurs dans la lutte contre les mauvaises herbes. En effet d'après un sondage réalisé par Ipsos, 3 agriculteurs sur 4 considèrent que les herbicides à base de glyphosate sont des outils indispensables aux techniques de conservation des sols. (146)
Ils sont nombreux à témoigner en faveur de l'utilisation de ce produit afin de pouvoir produire leurs céréales et autres composés de l'alimentation. (147)

De son côté, la société Bayer, qui a racheté Monsanto en 2018, a fait face à d'importantes pertes économiques dues à des procédures judiciaires aux États-Unis en lien avec le Roundup®. Ces pertes se sont élevées à 2,3 milliards d'euros au deuxième trimestre de 2021. (148)
Plus récemment, Bayer a été condamné par la Cour suprême des États-Unis à payer 87 millions de dollars à un couple atteint d'un lymphome après des années d'exposition à ce produit. (149)

En parallèle, les enjeux économiques pour les systèmes de santé sont titanesques. Les coûts liés à la survenue de l'ensemble de ces pathologies sont colossaux. Ces coûts ne prennent en compte que les polluants connus, et pourraient être bien plus importants avec tous ceux n'ayant pas encore été étudiés.
Rien que pour l'obésité, une exposition prénatale au BPA serait directement responsable de plus de 42 400 nouveaux cas d'obésité infantile par an, avec un surcoût annuel de prise en charge pour les systèmes de santé de 1,54 milliard d'euros sur toute la durée de vie.

Concernant l'infertilité masculine, un groupe d'experts a estimé que 618 000 procédures supplémentaires de techniques de reproduction assistées par an en Europe seraient imputables à l'exposition aux phtalates.

Les coûts les plus élevés seraient associés aux déficits neuropsychiques et plus particulièrement, à la déficience intellectuelle et la perte de QI liées à une exposition prénatale aux organophosphates. En effet, des analyses de sensibilité ont révélé que le coût de ces troubles s'élevait de 46 à 195 milliards d'euros par an. Pour les Etats-Unis, une étude publiée dans the Lancet estime que ce déficit intellectuel couterait jusqu'à 340 milliards de dollars par an du fait d'un véritable manque à gagner pour la société avec une baisse de l'inventivité et de l'innovation. (150)

Pour l'Union Européenne, les coûts globaux des perturbateurs endocriniens seraient à la hauteur de 1,23% du PIB de l'UE selon ces groupes d'experts. (90)

Les pouvoirs publics ont ainsi tout intérêt à avancer dans la réglementation de ces produits pour limiter l'impact budgétaire sur l'économie de la santé. Ils se retrouvent

néanmoins ralenti par les industriels, qui ont de leur côté des risques de pertes importantes en cas d'arrêt de commercialisation de ces substances.

7.2 Les risques d'une substitution plus dangereuse

La substitution est un enjeu de taille qui demande parfois des années de recherche et d'analyse des risques pour s'assurer de l'absence de tout effet nocif.

Si nous prenons l'exemple des phtalates, l'industrie a été amenée dernièrement à réduire l'utilisation de certains d'entre eux de plus en plus réglementés. Elle a donc privilégié d'autres phtalates considérés comme moins préoccupants (ex : DiNP ou DiDP).
Néanmoins, des investigations ont démontré qu'il existait un risque de toxicité hépatique surtout chez les enfants en bas âge, conduisant à leur interdiction dans les jouets pour nourrissons.
À la suite de cette découverte, un autre phtalate a alors été utilisé en remplacement (DPHP, substitut au DEHP) dans ces jouets. Il n'était jusqu'alors pas réglementé dans la loi. Cependant, des essais chez les animaux ont démontré que cette substance pouvait endommager la thyroïde et l'hypophyse. Les autorités européennes ont alors prévu de se pencher sur cette nouvelle substance afin de l'évaluer.
Une autre possibilité de substitution a vu le jour avec le DINCH, plastifiant non phtalique migrant plus lentement, et n'étant pas classé comme toxique pour la reproduction. Au niveau international, cette substance est décrite comme une véritable alternative aux phtalates.

Cet exemple concret met en lumière les complexités dont font preuves les industriels à trouver un élément moins nocif. Le risque de substituer par une substance parfois tout aussi toxique est bien ancré et demande à la fois de rassembler de l'argent, des études, et du temps.

La question de la substitution se pose également au niveau de l'exposition médicale, avec une utilisation de nouveaux composés tels que les dérivés d'acides organiques (BTHC), le TOTM, et le DEHA. Ces substances étant nouvelles, leurs propriétés toxicologiques ne sont que partiellement connues. Ainsi, les risques ne sont pas

encore assez bien déterminés avec ces nouveaux produits pouvant être tout aussi dangereux que les précédents.

Nous pouvons également prendre l'exemple du bisphénol A, interdit en France dans les biberons pour enfants en 2010. De nouveaux biberons font alors leur apparition « sans Bisphénol A ». Cette molécule a en fait été remplacée par le Bisphénol S, dont la structure a été partiellement modifiée, mais l'activité étant liée au noyau phénol son profil toxique reste présent.

Les risques sont doubles : entre le fait de se retrouver avec des substituts non efficaces, ou alors des substituts engendrant un certain nombre d'effets toxiques. Un juste équilibre doit donc être trouvé. La mise au point de substituts présentant une meilleure innocuité s'avère être une recherche fondamentale à mettre en place par les industriels afin de combattre ces « fausses » substitutions. Du côté du gouvernement, différents appels à projet ont été émis et notamment l'appel à projet « Résilience » pour résoudre ces soucis de substitution. (2)

7.3 Conseils à fournir

Plusieurs stratégies nationales ont été mises en place en France dès avril 2014 avec pour but de diminuer l'exposition aux perturbateurs endocriniens au sein de la population.

Dans le cadre de la deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens parue en 2019, trois objectifs bien précis se dessinent : « former et informer », « protéger l'environnement et la population » et « améliorer les connaissances sur les perturbateurs endocriniens ».

Cette deuxième stratégie nationale a amené à la création d'un site internet « Agir pour bébé » par Santé Publique France. Ce site recense de nombreux conseils pratiques à suivre au sein de son habitat quotidien (cuisine, salle de bain, coin bébé…) pour diminuer son exposition aux PE pendant la grossesse et les premières années de vie de l'enfant. (151)

Récemment, l'École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP) a mis en place une formation en ligne sur les « risques chimiques et perturbateurs endocriniens autour de la périnatalité et l'enfance : les outils pour comprendre et agir ». Cette formation aide les professionnels à analyser les situations à risque, à leur expliquer les incertitudes à ce sujet, à mieux communiquer sur le sujet et à conseiller et orienter les patients. (30)

En tant que professionnel de santé, différents conseils pratiques peuvent être donnés auprès des patients pour limiter leurs expositions individuelles, à savoir :

- Aération régulière de son logement : au moins dix minutes par jour
- Éviter l'utilisation de spray désodorisant, d'encens, de bougies parfumées…
- Limiter les emballages industriels, préférer les emballages en verre
- Préférer des poêles en acier inoxydable et des ustensiles en bois
- Laver ses fruits et légumes
- Privilégier les aliments d'origine biologique
- Privilégier les fruits et légumes de saison et de proximité
- Éviter les plats préparés et les produits ultra transformés type sodas, biscuits…
- Ne pas faire chauffer directement les aliments dans les emballages plastiques
- Limiter à 2 fois par mois la consommation de poissons d'eau douce fortement bio-accumulateurs type anguille, barbeau, carpe… (152)
- Limiter la consommation de poissons gras comme le saumon où les PE s'accumulent dans les graisses
- Éviter les teintures pour cheveux
- Éviter l'utilisation de certains produits chimiques d'entretien ; privilégier l'utilisation de produits naturels : vinaigre blanc, bicarbonate de soude, savon de Marseille
- Apprendre la lecture des étiquettes
- Laver systématiquement les vêtements et draps neufs avant de les utiliser
- Avoir un aspirateur muni d'un filtre HEPA (filtre à air à haute efficacité)

Dans un rapport de l'OMS, il a été mis en évidence qu'en cas d'application de mesure de restriction ou d'interdiction vis-à-vis de ces PE, une reconstitution de différentes populations d'animaux sauvages apparaissait, avec une baisse des problèmes de

santé. (115) Ces résultats poussent donc à croire que le problème pourrait être réversible en cas de mesures de correction mises en place par la société.

8. ENQUÊTE SUR LA PERCEPTION DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS LA POPULATION GÉNÉRALE

Afin de mieux évaluer les connaissances de la population générale sur les perturbateurs endocriniens, un questionnaire a été élaboré, 536 réponses ont été collectées.

8.1 Résultats de l'enquête

8.1.1 Profil des participants

Au vu des résultats, les répondants étaient majoritairement âgés de 18 à 30 ans et avaient un parcours professionnel de type pharmacien (33,2 %) ou d'ingénieur (28,9%).

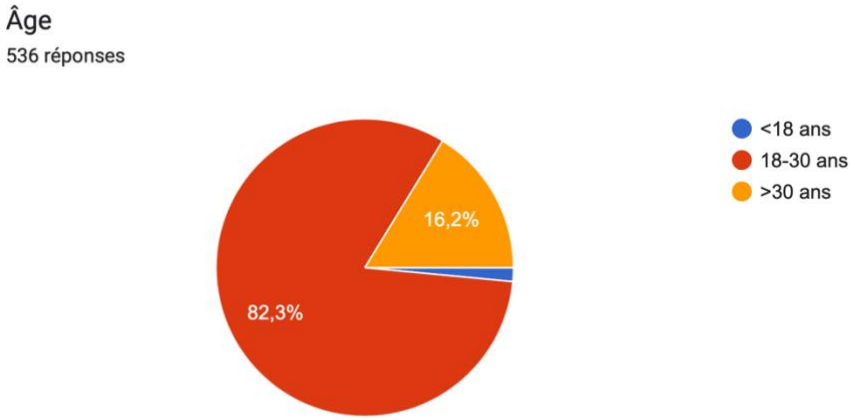


Figure 9 : Âge des participants

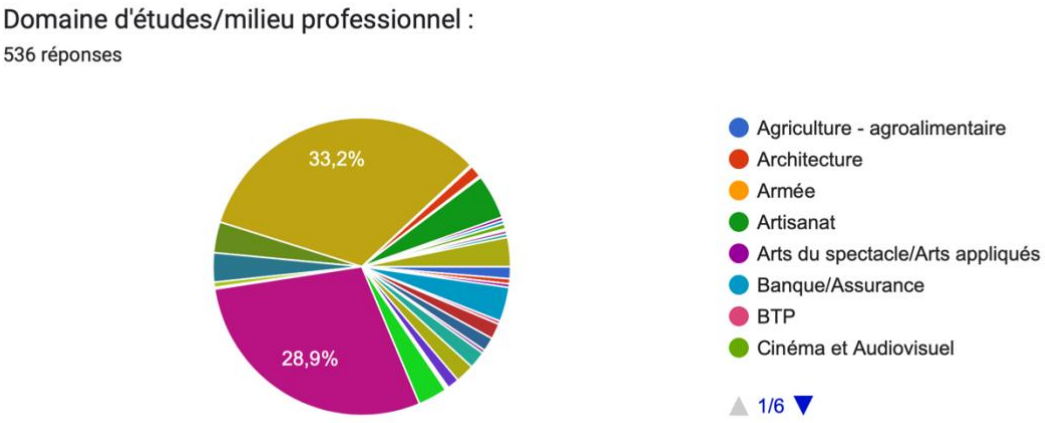


Figure 10 : Domaine d'études/ milieu professionnel des participants

8.1.2 Connaissance du sujet

La majorité des participants (95,1%) a déjà entendu parler des perturbateurs endocriniens mais une petite partie n'en a tout de même jamais entendu parler (4,9%).

Figure 11 : Connaissance des perturbateurs endocriniens

8.1.3 Canaux de communication

Le sujet est abordé en majorité dans la presse, les articles et les livres. En effet, 67,1% des participants en ont entendu parler à travers ces canaux de communication. Beaucoup en ont eu vent lors de leurs études (58,3%).

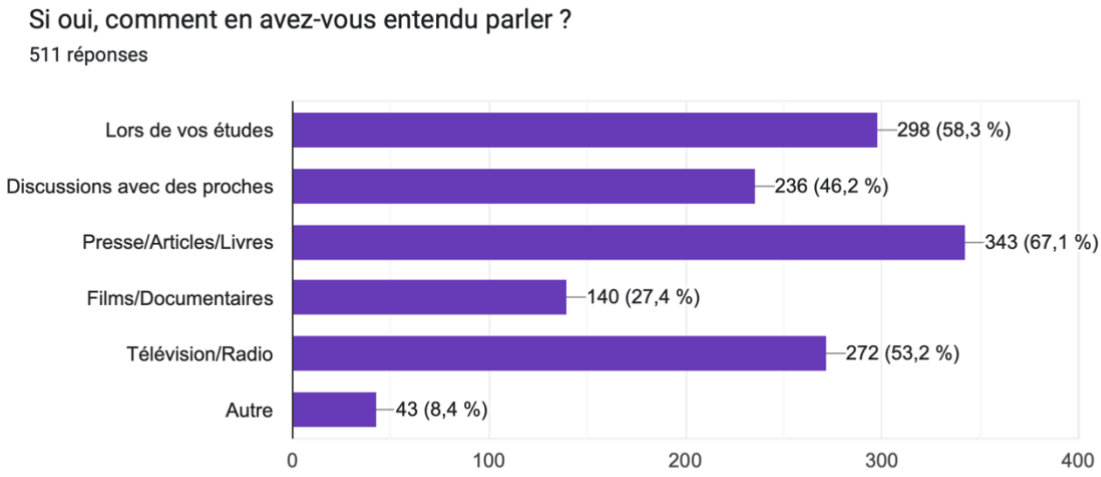


Figure 12 : Différents canaux de diffusion

8.1.4 Pathologies les plus suspectées par la population

Les pathologies suspectées d'être associées aux PE ne sont pas toutes connues par la population.

Les 3 domaines qui ressortent le plus sont les suivants :

- Les cancers hormonaux-dépendants (84%)
- Troubles de la reproduction (83,6%)
- Troubles génitaux (82,5%)

Les 3 domaines les moins suspectés sont :

- L'asthme (21,6 %)
- Les effets sur le système cardiovasculaire (32,3%)
- Les atteintes du système neuropsychique (maladies neurodégénératives…) (43,5%)

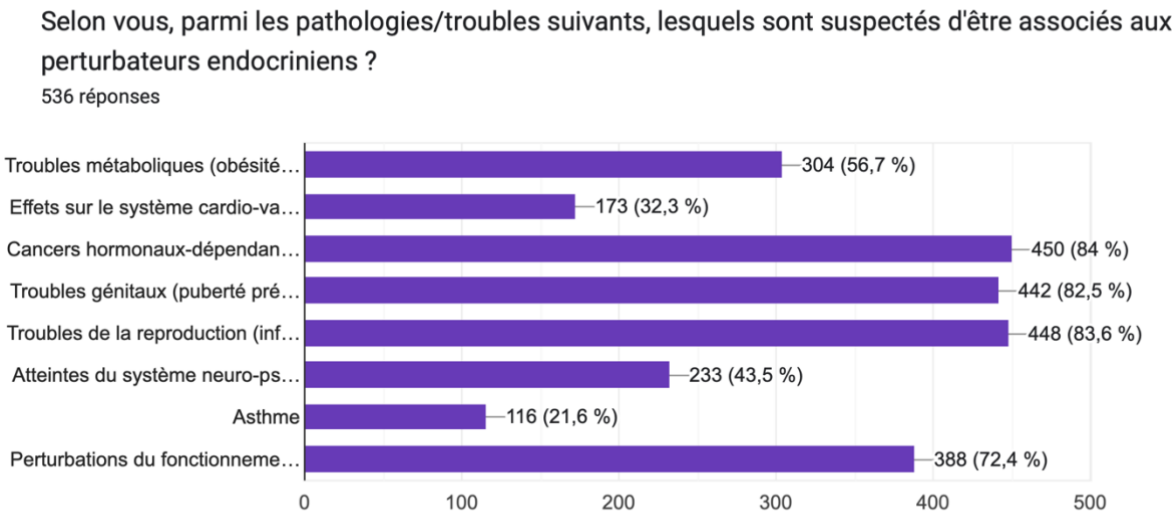


Figure 13 : Pathologies les plus suspectées selon la population

8.1.5 Les expositions aux perturbateurs endocriniens

Concernant les différentes expositions, les répondants citent en premier les cosmétiques : 91,8% d'entre eux jugent que les PE y sont présents.

On retrouve ensuite les emballages alimentaires à 80% puis la peinture pour 79,5% des participants.

Ils sont relativement peu à penser en trouver dans les sols (56%), dans l'air (55,2%) ou dans l'ameublement (45,1%).

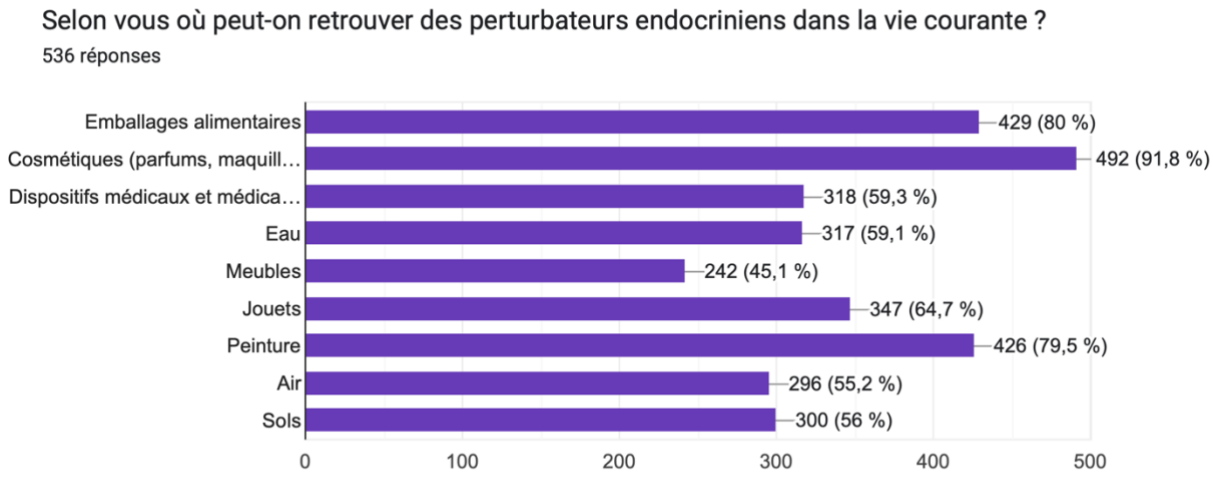


Figure 14 : Différentes expositions aux perturbateurs endocriniens

8.1.6 Diffusion de l'information

Les 536 participants ont également été questionnés sur la diffusion de l'information auprès du grand public. Ils sont 92,2% à penser que l'information n'est actuellement pas assez diffusée sur ce sujet.

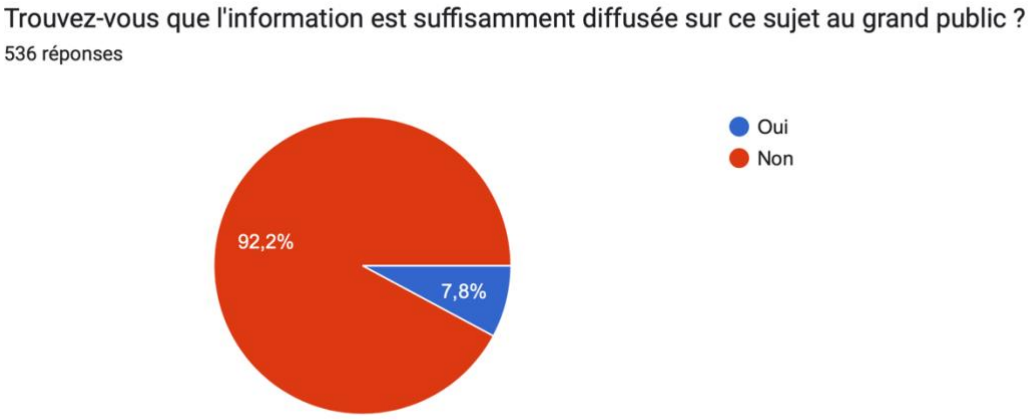


Figure 15 : Diffusion de l'information auprès du grand public

8.1.7 Habitudes de vie et perturbateurs endocriniens

Ils ont ensuite été questionnés sur leurs habitudes et les modifications qui ont pu être apportées à leur quotidien à la suite d'une sensibilisation sur le sujet.
Les réponses sont plus hétérogènes :

- 35,1% ont changé leurs habitudes après avoir été sensibilisés sur le sujet
- 33,8% n'ont pas changé leurs habitudes après une sensibilisation sur le sujet
- 31,2% n'ont jamais été sensibilisés sur le sujet

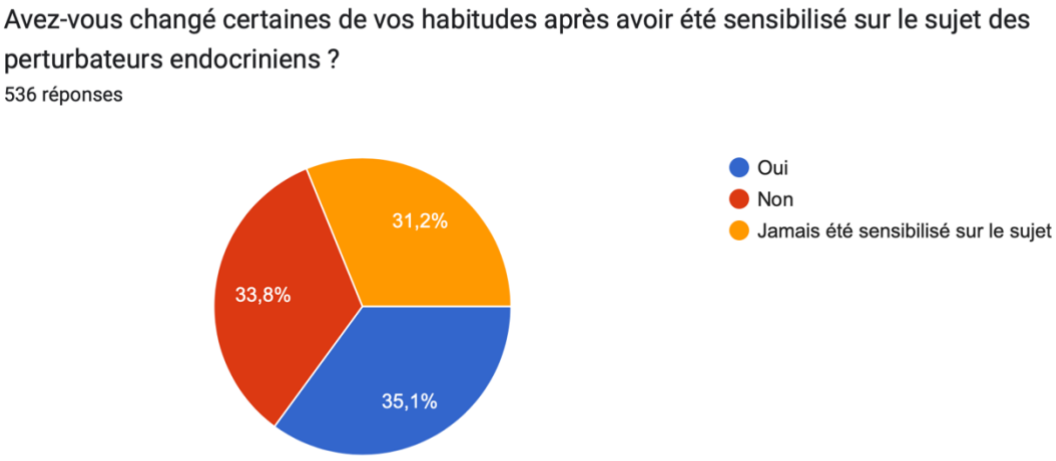


Figure 16 : Sensibilisation aux perturbateurs endocriniens et habitudes quotidiennes

Parmi les participants sensibilisés et ayant transformés leurs habitudes, ils sont 164 à avoir décrit les transformations apportées à leur quotidien sur ce sujet.
On retrouve principalement dans leurs changements les conseils diffusés sur le sujet : utilisation de cosmétiques plus naturels, réduction de l'utilisation du plastique, utilisation de boîtes tupperware en verre, utilisation de l'application Yuka, aération plus fréquente du domicile, manger bio, lavage des jouets et des vêtements après achat, choix de peinture A+, regarder la liste des composants, filtration de l'eau…

L'ensemble des réponses sont renseignées en Annexe I.

8.1.8 Affaires médiatiques et perturbateurs endocriniens

Enfin, ils ont été questionnés sur certaines affaires très médiatisées : le Distilbène® et le Chlordécone.
Sur l'ensemble des réponses obtenues, ces 2 affaires sont sensiblement peu connues parmi les répondants.
Elles sont pratiquement autant connues l'une que l'autre :

- Chlordécone (34,1%)
- Distilbène ® (33,6%)

Chez 53,4% des répondants, aucune de ces 2 affaires n'est connue.

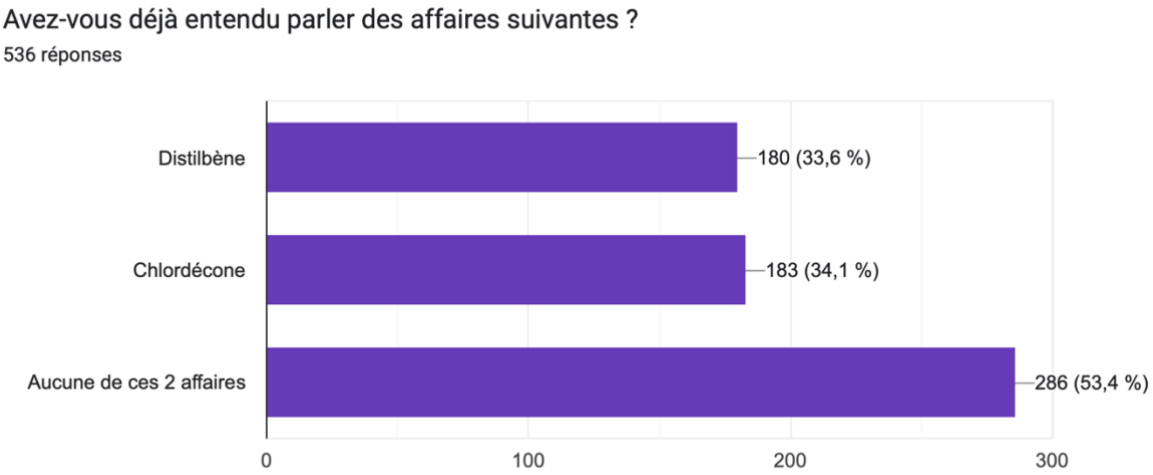


Figure 17 : Affaires médiatisées : Distilbène® et Chlordécone

Parmi ceux ayant déjà entendu parler de la chlordécone, seuls 36,8% d'entre eux l'assimilaient comme perturbateur endocrinien.

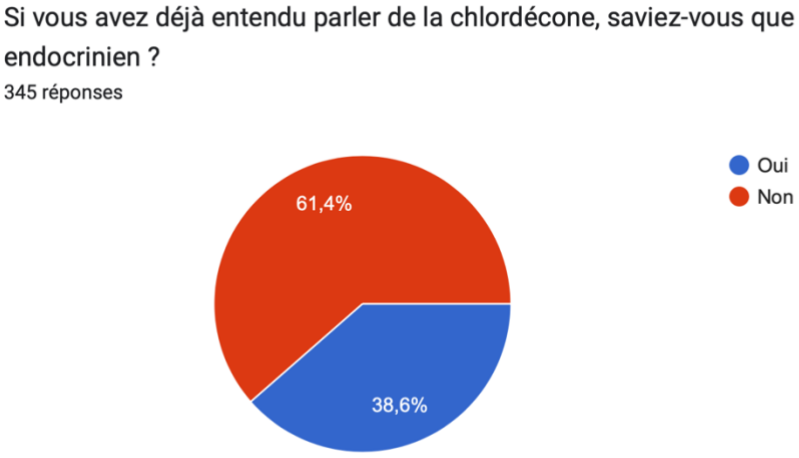


Figure 18 : Chlordécone : Un perturbateur endocrinien reconnu

8.2 Discussion et biais de l'enquête

Certains biais se présentent néanmoins à la suite de ce questionnaire :

- Premièrement, les personnes ayant répondu ont toutes un niveau d'études relativement élevé. De part ces études, ces individus ont pu être amenés à être sensibilisés plus fréquemment sur le sujet, en particulier pour les métiers dans le domaine de la santé. Plus de 30% des participants sont des pharmaciens,

qui ont généralement dans leur cursus des conférences ou des cours sur ce thème, qui est plus à même d'être évoqué.

- Par ailleurs, la plupart des participants sont jeunes, compris dans la tranche d'âge 18-30 ans. Il s'agit d'une génération bien plus sensibilisée sur ce sujet que les générations antérieures notamment grâce à la multiplicité des canaux d'information qui se sont développés ces dernières années, ce qui peut expliquer qu'une grande partie des participants a déjà entendu parler des perturbateurs endocriniens.

- Cette tranche d'âge peut également être un biais dans la réponse sur les affaires médiatiques. Ces affaires ont une certaine ancienneté : Distilbène® (1983), et Chlordécone (1990), ce qui peut expliquer cette méconnaissance au vu de leur âge.

Avant l'obtention des réponses, on pouvait s'attendre à une meilleure connaissance du sujet par les professionnels de santé, et une moindre connaissance du sujet de la part des autres professions. En réalité, les connaissances ne semblent pas tant diverger, grâce à la médiatisation du sujet par les médias grand public.

Les professionnels de santé ne semblent pas tous au courant des grandes affaires médiatiques telles que le Distilbène® ce qui parait étonnant au vu du cursus, les connaissances semblent partielles et parfois peu approfondies. Certains ne perçoivent pas toujours le risque, et ne pensent pas que l'impact peut avoir lieu sur un si grand nombre de pathologies.

Après avoir été sensibilisé, c'est à l'individu de devenir acteur du changement en diminuant son exposition. Libre à lui de transformer son quotidien ou non. On remarque que certains ont beau être sensibilisés sur le sujet, ils n'apportent pourtant aucun changement particulier à leur quotidien et continuent de vivre de la même façon.

Il aurait été intéressant de questionner les participants sur le bisphénol A, le dioxyde de titane ou la dioxine de Seveso pour faire une comparaison par rapport aux autres affaires, mais également de les interroger sur leur exposition quotidienne.

CONCLUSION

L'effet néfaste de ces substances sur la santé humaine a été mis en avant à travers les résultats de nombreuses études et catastrophes sanitaires. Actuellement, une exposition aux perturbateurs endocriniens est inévitable dû fait de leur présence ubiquitaire dans notre société. Cette exposition est pourtant responsable d'une hausse de risque dans le développement d'un grand nombre de pathologies, avec une liste de maladies qui ne cesse de croître. Les enjeux sur ce sujet sont de plus en plus pris en compte par les pouvoirs publics mais les évaluations réglementaires de ces perturbateurs prennent encore beaucoup de temps et nécessitent la réalisation d'études complémentaires.

Une harmonisation internationale sur la réglementation à ce sujet, permettrait de mettre en place des actions d'envergures et d'avancer sur les connaissances actuelles d'où l'importance d'une collaboration entre les différents pays. Une réelle argumentation scientifique apparaît comme indispensable pour la mise en place de mesures de gestion du risque adaptées, et pour éteindre les incompréhensions et les contradictions actuelles.

Les restrictions d'utilisations et interdictions sont en marche en Europe mais l'interdiction de certains perturbateurs endocriniens ne permet pas de résoudre entièrement le problème sur le court terme puisque la plupart d'entre eux persistent longtemps après dans l'environnement : à la fois dans les glaces polaires où ils sont libérés avec le réchauffement climatique ; mais aussi entreposés dans les sols et rivières, se retrouvant ensuite dans la chaîne alimentaire pour finir emmagasinés dans les tissus adipeux de l'organisme humain et animal.

Les perturbateurs endocriniens connus ne représentent aujourd'hui que la partie visible de l'iceberg. De nombreux tests devraient être mis au point afin de mieux identifier les autres perturbateurs éventuels, ainsi que leurs modes d'actions.

De nombreuses questions se posent encore : « Quel est l'effet direct sur l'expression des gènes ? », « Quels sont les mécanismes d'action, notamment en ce qui concerne

les effets latents ? », « Existe-t-il des biomarqueurs prédictifs qui permettraient de repérer précocement les effets des PE sur la santé ? » …

Les actions de prévention ont débuté progressivement en France ces dernières années à l'aide de plusieurs plans nationaux. Une plus grande sensibilisation sur l'utilisation de ces substances, sur la compréhension de leurs effets et de leur toxicité doit être poursuivie afin d'assurer une meilleure visibilité et une meilleure appréhension des risques par la population sur le sujet.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. La brève histoire des perturbateurs endocriniens [Internet]. La brève histoire des perturbateurs endocriniens | Univadis. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: https://www.univadis.fr/viewarticle/la-breve-histoire-des-perturbateurs-endocriniens-499319

2. Perturbateurs endocriniens - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/article/perturbateurs-endocriniens

3. Travaux et implication de l'Anses sur les perturbateurs endocriniens [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2019 [cité 4 nov 2022]. Disponible sur : https://www.anses.fr/fr/content/travaux-et-implication-de-lanses-sur-les-perturbateurs-endocriniens

4. INSERM. « L'effet cocktail » des perturbateurs endocriniens mieux compris [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2021 [cité 4 nov 2022]. Disponible sur : https://presse.inserm.fr/leffet-cocktail-des-perturbateurs-endocriniens-mieux-compris/41920/

5. Delfosse V, Huet T, Harrus D, Granell M, Bourguet M, Gardia-Parège C, et al. Mechanistic insights into the synergistic activation of the RXR–PXR heterodimer by endocrine disruptor mixtures. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. 5 janv 2021 [cité 17 nov 2022];118(1):e2020551118. Disponible sur : https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2020551118

6. Substances identified as endocrine disruptors at EU level | Endocrine Disruptor List [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur : https://edlists.org/the-ed-lists/list-i-substances-identified-as-endocrine-disruptors-by-the-eu

7. Substances under evaluation for endocrine disruption under an EU legislation | Endocrine Disruptor List [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur : https://edlists.org/the-ed-lists/list-ii-substances-under-eu-investigation-endocrine-disruption

8. Substances considered, by the evaluating National Authority, to have endocrine disrupting properties | Endocrine Disruptor List [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur : https://edlists.org/the-ed-lists/list-iii-substances-identified-as-endocrine-disruptors-by-participating-national-authorities

9. SPF. Imprégnation de la population française par les phtalates : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-phtalates-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016

10. Reproduction et environnement - Expertise collective [Internet]. [cité 10 nov

2022]. Disponible sur : https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-09/inserm-ec-2011-reproductionenvironnement-synthese.pdf

11. Parabènes et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/parabenes/

12. Bisphénol A - Usages et effets sanitaires du bisphénol A - ANSES [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2017 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.anses.fr/fr/content/bisph%C3%A9nol

13. Pesticides - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/pesticides/?TSPD_101_R0=087dc22938ab2000f5e7dd1c9bcafa6c7243bbf6cb7f59e72a1239e0b752b39db730e50bb72e9caf08852bfd4e143000329f53735dff38452e162fb67116c9a7f9995499589b3a220ed4ce22687464babc67d2222322c03bb00abb7eddfa379b

14. SPF. Exposition de la population française aux polluants de l'environnement. Volet environnemental de l'Etude nationale nutrition santé. Premiers résultats [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/exposition-de-la-population-francaise-aux-polluants-de-l-environnement.-volet-environnemental-de-l-etude-nationale-nutrition-sante.-premiers-resultats

15. Dioxines et leurs effets sur la santé [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dioxins-and-their-effects-on-human-health

16. PCB, carte d'identité [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2012 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.anses.fr/fr/content/pcb-carte-d%E2%80%99identit%C3%A9

17. Décret n°87-59 du 2 février 1987 relatif à la mise sur le marché, à l'utilisation et à l'élimination des polychlorobiphényles et polychloroterphényles. 87-59 févr 2, 1987.

18. Composé perfluoré. In : Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Compos%C3%A9_perfluor%C3%A9&oldid=193606496

19. Rawas C. Le potentiel d'émission des retardateurs de flamme. 2019;(13):4.

20. Dioxyde de titane - les travaux de l'Agence - ANSES [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2017 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.anses.fr/fr/content/dioxyde-de-titane

21. Dioxyde de titane : l'additif E171 reste interdit dans les denrées alimentaires [Internet]. Ministères Écologie Énergie Territoires. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur :

https://www.ecologie.gouv.fr/dioxyde-titane-ladditif-e171-reste-interdit-dans-denrees-alimentaires

22. Demeneix B. Cocktail toxique : Comment les perturbateurs endocriniens empoisonnent notre cerveau. Odile Jacob. 2017. 308 p.

23. OFSP O fédéral de la santé publique. Phtalates - Les plastifiants rendent-ils stérile? [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesund-leben/umwelt-und-gesundheit/chemikalien/chemikalien-a-z/phthalate.html

24. Phtalate. In : Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Phtalate&oldid=192462404

25. Glyphosate. In : Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 23 nov 2022]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Glyphosate&oldid=198854419

26. Dioxines et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/dioxines/

27. 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine. In : Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=2,3,7,8-T%C3%A9trachlorodibenzo-p-dioxine&oldid=191302939

28. Polychlorobiphényle. In : Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Polychlorobiph%C3%A9nyle&oldid=197772036

29. Polybromodiphényléther. In : Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Polybromodiph%C3%A9nyl%C3%A9ther&oldid=195317840

30. Haut Conseil de la Santé Publique. Les perturbateurs endocriniens. sept 2021;(115).

31. Revue générale du système endocrinien - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/principes-endocrinologie/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-du-syst%C3%A8me-endocrinien

32. Les perturbateurs endocriniens : enjeux pour le consommateur et défis scientifiques [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01191340/document

33. Naissances prématurées [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth

34. Ferguson KK, McElrath TF, Meeker JD. Environmental Phthalate Exposure and

Preterm Birth. JAMA Pediatrics [Internet]. 1 janv 2014 [cité 10 nov 2022];168(1):61-7. Disponible sur : https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.3699

35. Zhang Y, Mustieles V, Williams PL, Wylie BJ, Souter I, Calafat AM, et al. Parental preconception exposure to phenol and phthalate mixtures and the risk of preterm birth. Environ Int. juin 2021;151:106440.

36. Impact de l'exposition professionnelle à des perturbateurs endocriniens sur la durée de la grossesse et le poids de naissance. Environnement, Risques & Santé [Internet]. 1 avr 2017 [cité 10 nov 2022];2(1):22. Disponible sur : https://www.yearbook-ers.jle.com/e-docs/impact_de_lexposition_professionnelle_a_des_perturbateurs_endocriniens_sur_la_duree_de_la_grossesse_et_le_poids_de_naissance_309255/yb_breve.phtml?tab=texte

37. Hypertension artérielle gravidique : définition et risques [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/hypertension-arterielle-grossesse/definition

38. Werner EF, Braun JM, Yolton K, Khoury JC, Lanphear BP. The association between maternal urinary phthalate concentrations and blood pressure in pregnancy : The HOME Study. Environ Health. 17 sept 2015;14:75.

39. Soomro MH. Health effects of endocrine disruptors during pregnancy and childhood. : 151.

40. Puberté précoce : les pédiatres de l'AFPA et de l'AFPEL insistent sur l'importance d'informer et d'accompagner les familles [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://afpa.org/content/uploads/2017/06/cp_puberte-precoce_2014-10.pdf

41. Harley KG, Berger KP, Kogut K, Parra K, Lustig RH, Greenspan LC, et al. Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. Hum Reprod. 1 janv 2019;34(1):109-17.

42. Zhou F, Jin Z, Zhu L, Huang F, Ye A, Hou C. A preliminary study on the relationship between environmental endocrine disruptors and precocious puberty in girls. J Pediatr Endocrinol Metab. 26 août 2022;35(8):989-97.

43. SPF. Analyse combinée des quatre indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire en France, dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens : cryptorchidies, hypospadias, cancer du testicule et qualité du sperme [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/analyse-combinee-des-quatre-indicateurs-du-syndrome-de-dysgenesie-testiculaire-en-france-dans-le-contexte-de-l-exposition-aux-perturbateurs-endocr

44. Thonneau P. Perturbateurs endocriniens : présence dans la population générale en Suède et possible implication dans la survenue de cryptorchidie. 2015;4.

45. Rousselle** RH. SYNTHESE : Syndrome de dysgénésie testiculaire et

environnement. Environnement, Risques & Santé [Internet]. 28 mai 2018 [cité 10 nov 2022];3(1):18. Disponible sur : https://www.jle.com/en/e-docs/synthese_syndrome_de_dysgenesie_testiculaire_et_environnement_312071/yb_synthese.phtml?tab=texte

46. Gaspari L, Sampaio DR, Paris F, Audran F, Orsini M, Neto JB, et al. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. Int J Androl. juin 2012;35(3):253-64.

47. Le Distilbène aurait des effets sur trois générations. Le Monde.fr [Internet]. 5 avr 2011 [cité 10 nov 2022]; Disponible sur : https://www.lemonde.fr/societe/article/2011/04/05/le-distilbene-aurait-des-effets-sur-trois-generations_1503080_3224.html

48. 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. 30 mars 2002;359(9312):1102-7.

49. Bonde JP, Flachs EM, Rimborg S, Glazer CH, Giwercman A, Ramlau-Hansen CH, et al. The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders : a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. déc 2016;23(1):104-25.

50. Nicolle-Mir L. Exposition périnatale aux perturbateurs endocriniens et pathologies de l'appareil reproducteur masculin : méta-analyses des études épidémiologiques. Environnement, Risques & Santé [Internet]. 1 mai 2017 [cité 10 nov 2022];16(3):218-20. Disponible sur : https://www.jle.com/fr/revues/ers/e-docs/exposition_perinatale_aux_perturbateurs_endocriniens_et_pathologies_de_lappareil_reproducteur_masculin_meta_analyses_des_etudes_epidemiologiques_309655/article.phtml?tab=texte

51. Comprendre l'endométriose [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/endometriose/definition-facteurs-favorisants

52. Sirohi D, Al Ramadhani R, Knibbs LD. Environmental exposures to endocrine disrupting chemicals (EDCs) and their role in endometriosis : a systematic literature review. Rev Environ Health. 26 mars 2021;36(1):101-15.

53. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.inserm.fr/dossier/syndrome-ovaires-polykystiques-sopk/

54. Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Elevated Serum Levels of Bisphenol A in Women with PCOS | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://academic.oup.com/jcem/article/96/3/E480/2597282?login=false

55. Barrett ES, Sobolewski M. Polycystic ovary syndrome : do endocrine disrupting chemicals play a role? Semin Reprod Med [Internet]. mai 2014 [cité 10 nov 2022];32(3):166-76. Disponible sur :

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086778/

56. Comprendre l'infertilité [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/comprendre-sterilite

57. Hales BF, Robaire B. Effects of brominated and organophosphate ester flame retardants on male reproduction. Andrology. juill 2020;8(4):915-23.

58. Hamamah PS, Berlioux MS. Rapport sur les causes d'infertilité. : 137.

59. Temporal trends in sperm count : a systematic review and meta-regression analysis | Human Reproduction Update | Oxford Academic [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : https://academic.oup.com/humupd/article/23/6/646/4035689?login=false

60. Comprendre le surpoids et l'obésité de l'adulte [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/surpoids-obesite-adulte/definition-causes-risques

61. Elsevier. Obésité et Diabète : le véritable rôle des perturbateurs endocriniens [Internet]. Elsevier Connect. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/obesite-et-diabete-le-veritable-role-des-perturbateurs-endocriniens

62. de Cock M, de Boer MR, Lamoree M, Legler J, van de Bor M. First year growth in relation to prenatal exposure to endocrine disruptors - a Dutch prospective cohort study. Int J Environ Res Public Health. 10 juill 2014;11(7):7001-21.

63. Choi JY, Lee J, Huh DA, Moon KW. Urinary bisphenol concentrations and its association with metabolic disorders in the US and Korean populations. Environmental Pollution [Internet]. 15 févr 2022 [cité 14 nov 2022];295:118679. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749121022612

64. Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity : NHANES 2003-2006. Environ Res. août 2011;111(6):825-30.

65. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. JAMA. 19 sept 2012;308(11):1113-21.

66. Song Y, Chou EL, Baecker A, You NCY, Song Y, Sun Q, et al. Endocrine-disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes, and diabetes-related metabolic traits : A systematic review and meta-analysis. J Diabetes. juill 2016;8(4):516-32.

67. Hwang S, Lim JE, Choi Y, Jee SH. Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk : a meta-analysis. BMC Endocr Disord. 6 nov 2018;18(1):81.

68. Bisphénols, perturbations des voies métaboliques et rôles dans l'obésité et le diabète [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : https://www6.inrae.fr/ciag/content/download/6636/48601/file/Vol73-2-Oliviero%20et%20Mselli-Lakhal.pdf

69. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)

70. Trasande L, Liu B, Bao W. Phthalates and attributable mortality : A population-based longitudinal cohort study and cost analysis. Environmental Pollution [Internet]. 1 janv 2022 [cité 9 nov 2022];292:118021. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749121016031

71. George Thanassoulis, Haya Aziz. Athérosclérose - Troubles cardiaques et vasculaires [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/ath%C3%A9roscl%C3%A9rose/ath%C3%A9roscl%C3%A9rose

72. Wiberg B, Lind PM, Lind L. Serum levels of monobenzylphthalate (MBzP) is related to carotid atherosclerosis in the elderly. Environ Res. août 2014;133:348-52.

73. Définition et facteurs favorisants de l'HTA | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/hypertension-arterielle-hta/definition-facteurs-favorisants

74. Trasande L, Sathyanarayana S, Spanier AJ, Trachtman H, Attina TM, Urbina EM. Urinary phthalates are associated with higher blood pressure in childhood. J Pediatr. sept 2013;163(3):747-753.e1.

75. Yao Y, Chen DY, Yin JW, Zhou L, Cheng JQ, Lu SY, et al. Phthalate exposure linked to high blood pressure in Chinese children. Environ Int. oct 2020;143:105958.

76. Cancers professionnels. Effets sur la santé - Risques - INRS [Internet]. [cité 23 nov 2022]. Disponible sur : https://www.inrs.fr/risques/cancers-professionnels/effets-sante.html

77. Les perturbateurs endocriniens - Environnement [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Environnement/Perturbateurs-endocriniens

78. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and Breast Cancer in Young Women : New Data on the Significance of Age at Exposure. Environ Health Perspect [Internet]. oct 2007 [cité 14 nov 2022];115(10):1406-14. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2022666/

79. Wan MLY, Co VA, El-Nezami H. Endocrine disrupting chemicals and breast cancer : a systematic review of epidemiological studies. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022;62(24):6549-76.

80. Perturbateurs endocriniens (PEs) et cancers. Analyse des risques et des mécanismes, propositions pratiques. – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : https://www.academie-medecine.fr/11-12-perturbateurs-endocriniens-pes-et-cancers-analyse-des-risques-et-des-mecanismes-propositions-pratiques/

81. Risques chimiques au quotidien : éthers de glycol et polluants de l'air intérieur.

Quelle expertise pour notre santé ? Compte-rendu des auditions (tome 2) [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : https://www.senat.fr/rap/r07-176-2/r07-176-270.html

82. Effects of 4-nonylphenol and bisphenol A on stimulation of cell growth via disruption of the transforming growth factor-β signaling pathway in ovarian cancer models - PubMed [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24308608/

83. Bräuner EV, Lim YH, Koch T, Uldbjerg CS, Gregersen LS, Pedersen MK, Frederiksen H, Petersen JH, Coull BA, Andersson AM, Hickey M, Skakkebæk NE, Hauser R, Juul A. Endocrine Disrupting Chemicals and Risk of Testicular Cancer : A Systematic Review and Meta-analysis - PubMed [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34270734/

84. Goodrich JA, Walker D, Lin X, Wang H, Lim T, McConnell R, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances and risk of hepatocellular carcinoma in a multiethnic cohort. JHEP Reports [Internet]. oct 2022 [cité 14 nov 2022];4(10):100550. Disponible sur : https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589555922001227

85. Cancer de la thyroide et facteurs de risque • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-de-la-thyroide/

86. Thyroid Cancer and Pesticide Use in a Central California Agricultural Area : A Case Control Study | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : https://academic.oup.com/jcem/article/107/9/e3574/6650257?guestAccessKey=d87ef039-1220-4788-bee7-5130b8d82f0b&login=false

87. Persistent organic pollutants, pesticides, and the risk of thyroid cancer : systematic review and meta-analysis - Nota Bene Cancer 388 [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur : https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Veille-bibliographique/Nota-Bene-Cancer/Nota-Bene-Cancer-388/Persistent-organic-pollutants-pesticides-and-the-risk-of-thyroid-cancer-systematic-review-and-meta-analysis

88. Brucker-Davis F, Hiéronimus S. Thyroïde et perturbateurs endocriniens. Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition. 2015;5.

89. Derakhshan A, Shu H, Broeren MAC, Lindh CH, Peeters RP, Kortenkamp A, et al. Association of phthalate exposure with thyroid function during pregnancy. Environ Int. déc 2021;157:106795.

90. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, et al. Estimating Burden and Disease Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 1 avr 2015 [cité 16 nov 2022];100(4):1245-55. Disponible sur : https://doi.org/10.1210/jc.2014-4324

91. Soyer-Gobillard MO, Gaspari L, Paris F, Kalfa N, Hamamah S, Courtet P, et al. Prenatal Exposure to Diethylstilbestrol and Multigenerational Psychiatric Disorders :

An Informative Family. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 22 sept 2021 [cité 16 nov 2022];18(19):9965. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8507930/

92. #. Exposition in utero aux perturbateurs endocriniens : les leçons du distilbène [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2017 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://presse.inserm.fr/exposition-in-utero-aux-perturbateurs-endocriniens-les-lecons-du-distilbene/28080/

93. Jankowska A, Polańska K, Koch HM, Pälmke C, Waszkowska M, Stańczak A, et al. Phthalate exposure and neurodevelopmental outcomes in early school age children from Poland. Environ Res. déc 2019;179(Pt B):108829.

94. Mehri F, Bashirian S, khazaei S, Jenabi E. Association between pesticide and polychlorinated biphenyl exposure during pregnancy and autism spectrum disorder among children : a meta-analysis. Clin Exp Pediatr [Internet]. 27 juill 2020 [cité 16 nov 2022];64(6):286-92. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8181020/

95. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides : the CHARGE study. Environ Health Perspect. oct 2014;122(10):1103-9.

96. Elevated serum pesticide levels and risk for Alzheimer disease - PubMed [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24473795/

97. Les agriculteurs et la maladie de Parkinson [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/liste-des-actualites/les-agriculteurs-et-la-maladie-de-parkinson

98. Tableaux des maladies professionnelles – régime agricole tableau 58 : Maladie de Parkinson provoquée par les pesticides – INRS – Mise à jour décret du 10 septembre 2020 [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RA%2058

99. Guzylack-Piriou L, Bouchaud G. Exposition aux perturbateurs endocriniens et développement des maladies allergiques. Revue Française d'Allergologie [Internet]. 1 févr 2019 [cité 16 nov 2022];59(1):22-31. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877032018303816

100. Comprendre l'asthme [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/asthme/asthme-comprendre

101. Shi W, Lin Z, Liao C, Zhang J, Liu W, Wang X, et al. Urinary phthalate metabolites in relation to childhood asthmatic and allergic symptoms in Shanghai. Environ Int. déc 2018;121(Pt 1):276-86.

102. Larsson M, Hägerhed-Engman L, Kolarik B, James P, Lundin F, Janson S, et al. PVC – as flooring material – and its association with incident asthma in a Swedish child cohort study. Indoor Air [Internet]. 2010 [cité 16 nov 2022];20(6):494-501. Disponible sur : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-

0668.2010.00671.x

103. Soomro MH, Baiz N, Philippat C, Vernet C, Siroux V, Nichole Maesano C, et al. Prenatal Exposure to Phthalates and the Development of Eczema Phenotypes in Male Children : Results from the EDEN Mother–Child Cohort Study. Environ Health Perspect [Internet]. 2 févr 2018 [cité 16 nov 2022];126(2):027002. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6066334/

104. Les résultats de l'étude Esteban [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/esteban/les-resultats-de-l-etude-esteban

105. Kucklick JR, Struntz WDJ, Becker PR, York GW, O'Hara TM, Bohonowych JE. Persistent organochlorine pollutants in ringed seals and polar bears collected from northern Alaska. Sci Total Environ. 15 mars 2002;287(1-2):45-59.

106. Aoki Y. Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disrupters--what we have learned from Yusho disease. Environ Res. mai 2001;86(1):2-11.

107. Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbühler K. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? Risk Anal. juin 2006;26(3):803-24.

108. ricour. Des substances toxiques cachées dans les tampons et serviettes hygiéniques [Internet]. perturbateur-endocrinien.com. 2018 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.perturbateur-endocrinien.com/des-substances-toxiques-cachees-dans-les-tampons-et-serviettes-hygieniques/

109. Environnement : Vers l'élaboration d'un Toxi-Score · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.inserm.fr/actualite/environnement-vers-lelaboration-dun-toxi-score/

110. Albert O, Desdoits-Lethimonier C, Lesné L, Legrand A, Guillé F, Bensalah K, et al. Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro. Hum Reprod. juill 2013;28(7):1890-8.

111. Ingrédients indésirables dans les cosmétiques – Trois familles à… [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.quechoisir.org/actualite-ingredients-indesirables-dans-les-cosmetiques-trois-familles-a-bannir-des-rayons-n43728/

112. RÈGLEMENT (UE) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE. : 175.

113. Greenpeace : Toxic Threads : The Big Fashion Stitch-Up [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://wayback.archive-it.org/9650/20200418055241/http:/p3-raw.greenpeace.org/international/Global/international/publications/toxics/Water%202012/ToxicThreads01.pdf

114. Perturbateurs endocriniens. Sources d'exposition - Risques - INRS [Internet].

[cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/sources-exposition.html

115. Rapport historique sur les effets pour l'homme de l'exposition aux perturbateurs endocriniens chimiques [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.who.int/fr/news/item/19-02-2013-effects-of-human-exposure-to-hormone-disrupting-chemicals-examined-in-landmark-un-report

116. Sous votre lit, des perturbateurs... endocriniens ! [Internet]. Actu-Environnement. Actu-environnement ; [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.actu-environnement.com/ae/news/perturbateurs-endocriniens-pcb-phtalates-poussiere-lit-13539.php4

117. Ragnar Weissmann, Laurent Chevallier, Nicolas Nocart. Les perturbateurs endocriniens. Informations pour médecins, sages-femmes, professionnels de santé accompagnant les futurs et jeunes parents. OSE, ARS N-A, Global Life, 2021/06, 17p [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2021-07/Guide_Info_Perturbateurs_Endocriniens_Medecins_2021.pdf

118. SNPE 2 - Deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs -Plan d'action.pdf [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/SNPE%202%20-%20Plan%20d%27action.pdf

119. Consommateurs 60 Millions de. Cocktail de produits toxiques dans les cheveux de nos enfants [Internet]. 60 Millions de Consommateurs. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.60millions-mag.com/2017/04/20/cocktail-de-produits-toxiques-dans-les-cheveux-de-nos-enfants-11105

120. Campagne nationale Logements 2 [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.oqai.fr/fr/campagnes/campagne-nationale-logements-2

121. Saby N, Bertouy B, Boulonne L, Toutain B, Caria G, Jolivet C. Summary statistics of Permanent Organic Pollutants concentration in French topsoils [Internet]. Portail Data INRAE; 2020 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://data.inrae.fr/citation?persistentId=doi : 10.15454/LQVMNN

122. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques et documents afférents - OCDE [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.oecd.org/fr/securitechimique/essais/lignesdirectricesdelocdepourlestestssurlesproduitschimiquesetdocumentsafferents.htm

123. Caractérisation des perturbateurs endocriniens : le test EASZY de l'Institut au cœur d'une nouvelle ligne directrice OCDE | Ineris [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.ineris.fr/fr/ineris/actualites/caracterisation-perturbateurs-endocriniens-test-easzy-institut-coeur-nouvelle

124. Watchfrog - Laboratoire spécialiste des tests perturbateurs endocriniens [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://www.watchfrog.fr/test_androgenique.php

125. Plateforme de pré-validation des méthodes d'essai pour caractériser les Perturbateurs Endocriniens [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur : https://adebiotech.org/campus04/pdfs/03-HUBERT.pdf

126. PLAN NATIONAL D'ACTIONS SUR LES POLYCHLOROBIPHENYLES (PCB) [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_actions_vf_06_02_08.pdf

127. Règlement (CE) no 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil. : 50.

128. Règlement (UE) no 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocidesTexte présentant de l'intérêt pour l'EEE. : 123.

129. Règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n o 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n o 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ : L:2007:136:0003:0280 : fr:PDF

130. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009 | EFSA [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5311

131. Bisphénol A [Internet]. Ministères Écologie Énergie Territoires. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.ecologie.gouv.fr/bisphenol

132. RÈGLEMENT (CE) No 1881/2006 DE LA COMMISSION du 19 décembre 2006 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ : L:2006:364:0005:0024 : FR:PDF

133. Règlement (UE) no 1259/2011 de la Commission du 2 décembre 2011 modifiant le règlement (CE) no 1881/2006 en ce qui concerne les teneurs maximales en dioxines, en PCB de type dioxine et en PCB autres que ceux de type dioxine des denrées alimentairesTexte présentant de l'intérêt pour l'EEE. : 6.

134. Risques technologiques : la directive SEVESO et la loi Risques [Internet]. Ministères Écologie Énergie Territoires. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.ecologie.gouv.fr/risques-technologiques-directive-seveso-et-loi-risques

135. LOI n° 2014-110 du 6 février 2014 visant à mieux encadrer l'utilisation des produits phytosanitaires sur le territoire national (1). 2014-110 févr 6, 2014.

136. LOI n° 2020-105 du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire (1). 2020-105 févr 10, 2020.

137. Produits à base de métam-sodium : l'Anses annonce le retrait des autorisations de mise sur le marché [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2018 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.anses.fr/fr/content/produits-%C3%A0-base-de-m%C3%A9tam-sodium-l%E2%80%99anses-annonce-le-retrait-des-autorisations-de-mise-sur-le

138. OECD Work Related to Endocrine Disrupters - OCDE [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.oecd.org/fr/env/ess/essais/oecdworkrelatedtoendocrinedisrupters.htm

139. US EPA O. Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) Overview [Internet]. 2015 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-edsp-overview

140. US EPA O. Summary of the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act [Internet]. 2013 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-federal-insecticide-fungicide-and-rodenticide-act

141. Further Actions to Endocrine Disrupting Effects of Chemical Substances – EXTEND2016- (Tentative Translation) June 2016 [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.env.go.jp/content/000047301.pdf

142. The WHO - State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012 – Summary for Decision-Makers Edited by Ake Bergman, Jerrold J.Heindel, Susan Jobling, Karen A.Kidd, R. Thomas Zoeller [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78102/WHO_HSE_PHE_IHE_2013.1_eng.pdf

143. Approche stratégique de la gestion internationale des produits chimiques (SAICM) [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.bafu.admin.ch/bafu/fr/home/themes/produits-chimiques/info-specialistes/affaires-internationales--produits-chimiques/approche-strategique-de-la-gestion-internationale-des-produits-c.html

144. Endocrine Disruptors Regulations and Lists in China [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.chemsafetypro.com/Topics/China/Endocrine_Disruptors_Regulations_and_Lists_in_China.html

145. Évaluation de la mise en œuvre et propositions d'évolution – Rapport CGEDD n° 011609-01, IGAS n° 2017-117 et CGAAER n° 17103 établi par Patrick LAVARDE (CGEDD) ; Fabienne BARTOLI et Pierre LESTEVEN (IGAS) Viviane MOQUAY et François VEDEAU (CGAAER) – Décembre 2017 [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2017-117R.pdf

146. Interdiction du glyphosate : quelles conséquences pour les agriculteurs ? [Internet]. Ipsos. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.ipsos.com/fr-fr/interdiction-du-glyphosate-quelles-consequences-pour-les-agriculteurs

147. Tout savoir sur le glyphosate [Internet]. Phyteis. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://phyteis.fr/ressources/tout-savoir-sur-le-glyphosate/

148. Bayer : perte nette de 2,3 milliards d'euros au deuxième trimestre, plombé par le glyphosate [Internet]. LEFIGARO. 2021 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.lefigaro.fr/flash-eco/bayer-perte-nette-de-2-3-milliards-d-euros-au-deuxieme-trimestre-plombe-par-le-glyphosate-20210805

149. AFP C avec. Roundup : la Cour suprême américaine rejette une nouvelle requête de Bayer (Monsanto) [Internet]. Capital.fr. 2022 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.capital.fr/entreprises-marches/roundup-la-cour-supreme-americaine-rejette-une-nouvelle-requete-de-bayer-monsanto-1440167

150. Attina TM, Hauser R, Sathyanarayana S, Hunt PA, Bourguignon JP, Myers JP, et al. Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA : a population-based disease burden and cost analysis. The Lancet Diabetes & Endocrinology [Internet]. 1 déc 2016 [cité 16 nov 2022];4(12):996-1003. Disponible sur : https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(16)30275-3/fulltext

151. 1000 premiers jours - Là où tout commence [Internet]. 1000 premiers jours - Là où tout commence. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/node

152. Poissons et produits de la pêche : synthèse des recommandations de l'Agence [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2013 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : https://www.anses.fr/fr/content/poissons-et-produits-de-la-p%C3%AAche-synth%C3%A8se-des-recommandations-de-l%E2%80%99agence

ANNEXE

Annexe I : Réponses sur les changements apportés aux habitudes quotidiennes après sensibilisation aux PE

Âge	Domaine d'études/milieu professionnel :	Si oui, citez des exemples de changements mis en place au quotidien :
>30 ans	Agriculture - agroalimentaire	Limiter les aliments à base de soja
>30 ans	Agriculture - agroalimentaire	Utiliser des produits de nettoyage plus naturels
>30 ans	Agriculture - agroalimentaire	Plus de déodorants, alimentation éviter les plastiques
>30 ans	Autre	Éviter l'eau en bouteille plastique les aliments non bio
>30 ans	Autre	J'essaie d'éviter les produits contenant du bisphénol, les matières plastiques
18-30 ans	Autre	Je fais attention aux ingrédients dans les cosmétiques.
18-30 ans	Autre	Je fais plus attention à la composition de ce que j'achète en général
>30 ans	Banque/ Assurance	Ustensiles de cuisine en verre et fonte d'acier. Priorisation du bois plus que du mélaminé dans les meubles. Habitat ancien (1875) loin des vignes et des cultures céréalières. Attention portée aux matériaux de rénovation A ou A+
>30 ans	Banque/ Assurance	Sur la peinture des choses plus naturelle avec des pigments et de la farine, sur les jouets en bois, baisse de ma consommation a faible prix
>30 ans	Banque/ Assurance	Aération bi quotidienne de la maison. Plus de plastiques au micro-ondes.
18-30 ans	Banque/ Assurance	Le scripte minimum en maquillage c'est à dire juste du mascara. Plus aucune crème !!
>30 ans	Communication	Mobilier, peintures, stockage des contenants en plastiques, biberons en verre, maquillage bio, etc
>30 ans	Communication	Limitation du soja pourtant présent dans de trop nombreux aliments sans rapport.
18-30 ans	Dentiste	Déodorants sans sels d'aluminium, pas de nano particules dans les cosmétiques

>30 ans	Droit	Moins d'emballage
>30 ans	Droit	Alimentation, achat de meubles d'occasion plutôt que neuf
>30 ans	Droit	J'ai changé mes produits de soins et d'hygiène (déodorant, crème visage, gel douche etc.)
>30 ans	Droit	Changement de Déodorant et maquillage (sans parfum et hypoallergénique)
>30 ans	Économie, commerce	Ne plus consommer d'eau en bouteille Changer de crème hydratante et de gel douche par exemple
18-30 ans	Économie, commerce	Je mange désormais uniquement des plats fait maisons
>30 ans	Enseignement	Supprimé certains contenants en plastique, acheter plus de légumes bio...
18-30 ans	Enseignement	Moins de produits transformés, suppression des tupperwares plastiques pour du verre, plus de bouteilles en plastique, faire attention aux matériaux utilisés (plus français/européen que made in china par exemple)
18-30 ans	Enseignement	Titane dans les crèmes blanches, vérification de produits sur Yuka
>30 ans	Hôtellerie/Restauration	Je fais attention au produit cosmétique et alimentaire
18-30 ans	Immobilier	Principalement en essaye de sélectionner des aliments plus sains/écoresponsable. Sans réellement savoir si cela a un impact sur la présence de ces perturbateurs endocriniens, mais s'inscrit dans une démarche + globale de mieux consommer.
>30 ans	Informatique	Changement de déodorant
18-30 ans	Informatique	Changement de produits si perturbateurs endocriniens
18-30 ans	Informatique	Shampoing naturel
18-30 ans	Informatique	Tente d'améliorer la composition de certains produits
>30 ans	Ingénieur	Utilisation de savon solide saponifié à froid uniquement, et aucun cosmétique. Alimentation au maximum sans pesticides.
18-30 ans	Ingénieur	Meilleure alimentation

18-30 ans	Ingénieur	Rechercher des produits cosmétiques avec le moins de perturbateurs endocriniens possible
18-30 ans	Ingénieur	Alimentation
18-30 ans	Ingénieur	Essayer de consommer davantage bio
18-30 ans	Ingénieur	Exclusion de certains cosmétiques, déodorants...
18-30 ans	Ingénieur	Achat de cosmétiques contenant moins de perturbateurs endocriniens (voire pas du tout si possible)
18-30 ans	Ingénieur	Application Yuka pour choisir les produits de toilette
18-30 ans	Ingénieur	Changer de shampoing
18-30 ans	Ingénieur	Trouver des alternatives aux produits qu'on utilise par exemple j'ai changé de baume à lèvres (on est susceptibles d'en avaler du coup j'ai trouvé ça important de le changer), changer de déodorant etc et utiliser Yuka pour contrôler
18-30 ans	Ingénieur	Laver vêtements neufs avant-première utilisation+ pas boire de l'eau exposée au soleil et ayant eu un contact avec du plastique
18-30 ans	Ingénieur	Moins de vernis, emballage en verre plutôt que plastique
18-30 ans	Ingénieur	Changement de produits cosmétiques Et produits ménagers
18-30 ans	Ingénieur	Arrêt de l'utilisation de tel produit, de la consommation de tel aliment
18-30 ans	Ingénieur	Changer de dentifrice
18-30 ans	Ingénieur	Je me renseigne sur les produits que j'utilise et j'évite ceux qui peuvent en présenter
18-30 ans	Ingénieur	Déodorant
18-30 ans	Ingénieur	Téléphone dans la poche Moins de plastique

18-30 ans	Ingénieur	Plus de déodorant, utilisation de produits naturels, consultation des listes d'ingrédients
18-30 ans	Ingénieur	J'utilise une bouteille en verre que je ré-utilise pour ne plus boire dans du plastique. Je n'achète presque aucune nourriture emballée dans du plastique.
18-30 ans	Ingénieur	Je ne prends plus de café en poudre soluble
18-30 ans	Ingénieur	Essayer de manger moins transformé et plus bio. Éviter toutes substances néfastes
18-30 ans	Ingénieur	Mettre mon téléphone en mode avion
18-30 ans	Ingénieur	Suppression des bouteilles d'eau, limitation des emballages
18-30 ans	Ingénieur	Pas de boisson en canette
18-30 ans	Ingénieur	Changement de maquillage. Nourriture de plus en plus en saine
18-30 ans	Ingénieur	Pas sûr que ce soit associé mais au niveau alimentaire avec les emballages. J'ai toujours pensé que c'était associé.
18-30 ans	Ingénieur	Bouteille/tupperware en verre et plus en plastique, protections périodiques réutilisables, vérification de la composition des cosmétiques etc
18-30 ans	Ingénieur	Faire attention à la composition des produits cosmétiques, réduire ma consommation de nourriture industrielle
>30 ans	Médecin	Pas de bouteille en plastique
18-30 ans	Médecin	Éviter tous les emballages en plastique, les produits de ménage le plus naturels possible
18-30 ans	Médecin	Pas de plastique au micro-ondes
18-30 ans	Médecin	Non réutilisation des bouteilles en plastique
>30 ans	Paramédical	Moins de plastique
18-30 ans	Paramédical	Tupperware en verre

18-30 ans	Paramédical	Faire attention aux types de peintures achetées ou s'équiper en conséquence
18-30 ans	Paramédical	Changer les produits cosmétiques
18-30 ans	Paramédical	Changement de marque de cosmétiques ou de façon de les utiliser
>30 ans	Pharmacien	Éviter les emballages plastiques au maximum
>30 ans	Pharmacien	Filtration de l'eau courant en utilisant des filtres à charbon
>30 ans	Pharmacien	Moins de plastiques
>30 ans	Pharmacien	Changement de produits cosmétiques, d'aliments.
>30 ans	Pharmacien	Limitations des emballages plastiques. Consommation (autant que possible) de produits provenant de l'agriculture biologique
>30 ans	Pharmacien	Utilisation du verre à la place de plastiques, filtration de l'eau
>30 ans	Pharmacien	Le choix de Certains cosmétiques
>30 ans	Pharmacien	Réduction plastique au maximum
>30 ans	Pharmacien	Déodorant
18-30 ans	Pharmacien	Limiter le plastique, regarder la composition de certains produits
18-30 ans	Pharmacien	Utilisation du Tupperware en verre plutôt que plastique
18-30 ans	Pharmacien	Changement de produits d'hygiène (cosmétiques, produits de nettoyage/entretien, etc)
18-30 ans	Pharmacien	Éviction du plastique dans les contenants pour aliment
18-30 ans	Pharmacien	Boîtes Alimentaire, cosmétique

18-30 ans	Pharmacien	Acheter moins de plastique
18-30 ans	Pharmacien	Je fais attention a la composition de mes produits de beauté (savons/cheveux/maquillage...), je fais maison mes produits ménager et lessive.
18-30 ans	Pharmacien	Ne pas faire réchauffeur mes plats dans la Tupperware, privilégier le verre, utiliser Yuka
18-30 ans	Pharmacien	Acheter aliments sans plastiques
18-30 ans	Pharmacien	Éviter de réchauffer de la nourriture dans du plastique
18-30 ans	Pharmacien	Avoir moins recourt aux bouteilles plastiques + emballes plastiques
18-30 ans	Pharmacien	Éviter les emballages, aération plus fréquente
18-30 ans	Pharmacien	Aérer les pièces, utiliser contenant en verre et plus de plastique
18-30 ans	Pharmacien	Je fais attention lorsque j'achète des cosmétiques par exemple, et l'alimentaire également
18-30 ans	Pharmacien	Arrêt des Tupperwares en plastique, jouet en bois sans peinture, ne pas réchauffer de plat dans leur emballage plastique, biberon en verre
18-30 ans	Pharmacien	Verre en papier au lieu des verres en plastique
18-30 ans	Pharmacien	Je mange bio, peu de plats préparés, j'essaye d'utiliser le plus souvent du vinaigre ménager pour le ménage, et d'aérer souvent mon domicile.
18-30 ans	Pharmacien	Lavage des jouets, vêtements après achats ++ Plus d'attention portée à la composition des produits cosmétiques Consommer bio
18-30 ans	Pharmacien	J'ai arrêté de boire de la bière à cause des parabènes
18-30 ans	Pharmacien	Utilisation d'objets en verre Éviter les plastiques au micro-onde
18-30 ans	Pharmacien	Je ne mets plus de vernis à ongles. Si je change de meuble je choisi des meubles de secondes mains où je fais aérer la pièce contenant des meubles s'ils sont neufs. Idem aération pour la peinture. Choix de peinture A+

18-30 ans	Pharmacien	Déballer les meubles neufs dans le garage avant de les mettre dans la maison, toujours laver les vêtements neufs, éviter les produits alimentaires et cosmétiques avec beaucoup de composants
18-30 ans	Pharmacien	« Tupperware » en verre et plus en plastique pour réchauffer les aliments. Regarder la composition des cosmétiques. Éviter les jouets vernis, préférer le bois
18-30 ans	Pharmacien	Je regarde la composition des cosmétiques avant achat et privilégie une composition naturelle, je privilégie les lessives et produit vaisselles écologiques, le bicarbonate de soude et le vinaigre blanc pour le nettoyage, j'aère plus fréquemment mon appart
18-30 ans	Pharmacien	Acheter un minimum d'aliments transformés et acheter un minimum d'aliments/produits sous emballage
18-30 ans	Pharmacien	Cosmétiques
18-30 ans	Pharmacien	Pour le maquillage, regarder attentivement la liste des composants
18-30 ans	Pharmacien	Suppression de Tupperware/récipients en plastique, vigilance sur les cosmétiques et jouets
18-30 ans	Pharmacien	Cosmétiques
18-30 ans	Pharmacien	Regarder les éléments présents dans la composition des crèmes ou de l'alimentation. Acheter ce qui contient le moins d'ingrédients etc
18-30 ans	Pharmacien	Arrêt du micro-onde et utilisation de plastique le moins possible, changement de mode d’alimentation (favorise le bio maintenant)
18-30 ans	Pharmacien	Plus de parfum intérieur, réduction de la quantité de produits d’hygiène
18-30 ans	Pharmacien	Prendre une gourde plutôt que des bouteilles d'eau
18-30 ans	Pharmacien	Cosmétiques, produits d'hygiène et d'entretien plus naturels
18-30 ans	Pharmacien	- de plastique
18-30 ans	Pharmacien	Pas de boîte plastiques au micro-ondes
18-30 ans	Pharmacien	Acheter moins de bouteilles en plastique, essayer de cuisiner avec des produits bio, laver les fruits et légumes, utiliser des contenants en vert et bouteilles réutilisables en inox

18-30 ans	Pharmacien	Remplacement de certains contenants alimentaires, ne pas passer de plastique (tupperware) au micro-ondes, aérer
18-30 ans	Pharmacien	Informations sur les composants des produits de beauté et maquillage
18-30 ans	Pharmacien	Changement de cosmétiques + mode de cuisson des aliments
18-30 ans	Pharmacien	Plastique
18-30 ans	Pharmacien	Jamais réchauffer dans des plats en plastics
18-30 ans	Pharmacien	Ne plus faire chauffer les aliments au micro-onde dans des boites en plastiques.
18-30 ans	Pharmacien	Tupperware en verre au lieu de ceux en plastique
18-30 ans	Pharmacien	Cosmétique, Tupperware en verre
18-30 ans	Pharmacien	Je ne réchauffe plus de tupperware en plastique (je n'en achète plus), de façon générale, je ne fais plus chauffer de plats s'ils sont contenus dans un contenant en plastique car il y a un risque de relargage de microplastiques ou de substances cancérigènes ou dangereuses comme les perturbateurs endocriniens
18-30 ans	Pharmacien	Regard sur la composition des produits d’hygiène et cosmétiques
18-30 ans	Pharmacien	Changement de cosmétiques
18-30 ans	Pharmacien	Gourde en verre. Éviter les emballage plastique en général
18-30 ans	Pharmacien	Plus de bouteilles d'eau, plus de Tupperware plastique mais verre, maquillage bio, plus de produits ménagers conventionnels
18-30 ans	Pharmacien	Bien aérer lors de l'achat de meubles, laver les vêtements neufs, regarder les COV si achat de meuble/peinture etc, limiter utilisation de plastique et préférer le verre pour la conservation des aliments, contrôle de la liste des ingrédients cosmétiques
18-30 ans	Pharmacien	Utiliser des cosmétiques plus naturels et réduire la consommation d'aliments emballés dans du plastique

18-30 ans	Pharmacien	Emballages en verre, analyse compo cosmétiques, alimentation bio
18-30 ans	Pharmacien	Éviter d'utiliser certains produits/emballages
18-30 ans	Pharmacien	Ne plus cuire les tupperware au micro-onde
18-30 ans	Pharmacien	Vérification de la composition des cosmétiques, alimentation adaptée, fabrication de ses propres produits d'entretiens, etc.
18-30 ans	Pharmacien	Regarder la composition et les matières des produits achetés
18-30 ans	Pharmacien	Moins d'emballages alimentaires ; attention à la composition des cosmétiques
18-30 ans	Pharmacien	Regarder la liste des ingrédients lorsque j'achète un jouet pour enfant notamment.
18-30 ans	Pharmacien	Moins consommer l'eau du robinet, laver mes aliments achetés au supermarché, vérifier la qualité de mes aliments, prévoit de s'installer dans un endroit géographiquement sain dans quelques années
18-30 ans	Pharmacien	Éviter les récipients en plastique ou à minima, ne pas les faire chauffer
18-30 ans	Pharmacien	Boire dans une bouteille/gourde en verre
18-30 ans	Pharmacien	Éplucher mes fruits
18-30 ans	Pharmacien	Limiter les contenants en plastique, aérer les pièces tous les jours, laver les vêtements neuf avant de les porter ...
18-30 ans	Pharmacien	Utilisation tu verre plutôt que du plastique Sensibilisation au plastique indiqué sans perturbateurs endocriniens
18-30 ans	Pharmacien	Évitez tous les produits ayant des perturbateurs endocriniens (deo aux sels d'aluminium mais je ne sais pas si c'est un perturbateur...)
18-30 ans	Pharmacien	Stockage dans les bocaux en verre et non en plastique Aérer les pièces Regarder la composition des produits achetés
18-30 ans	Pharmacien	N/A
18-30 ans	Pharmacien	Non, mais le manque d'informations ne permet pas d'effectuer de tels changements
18-30 ans	Pharmacien	Aérer après avoir acheté de nouveaux meubles/jouets, bien aérer après avoir peint, essayer de faire attention aux cosmétiques que l'on achète (application style Yuka)

18-30 ans	Pharmacien	Shampoing
18-30 ans	Pharmacien	Utilisation de boîte en verre Diminution d'achats de produits dans des emballages plastiques Diminution de l'utilisation du plastique en général Diminution de l'utilisation de cosmétiques Utilisation de l'application Yuka
18-30 ans	Pharmacien	Jeter mes Tupperware en plastique et pris ceux en verre
18-30 ans	Pharmacien	Utilisation de contenant en verre.
18-30 ans	Pharmacien	J'évite le plastique (emballage, gourde, etc.) et les fruits/légumes hors France et non-locaux/bio
18-30 ans	Pharmacien	Regards attentifs sur la composition des produits utilisés dans différents domaines (cosmétiques, peintures etc)
>30 ans	Ressources humaines	Ne plus mettre des aliments chauds dans des contenants plastiques Privilégier les achats d'aliments non transformés Attention sur la composition des produits cosmétiques
18-30 ans	Ressources humaines	Déodorant, gel douche et shampoing plus naturels
18-30 ans	Ressources humaines	Attention aux produits cosmétiques et ménagers
18-30 ans	Sage-femmes	Boîte en verre plutôt que plastique
18-30 ans	Sciences	Acheter avec moins d'emballages plastique
18-30 ans	Sciences	Réduction du nombre de produits cosmétiques et ménagers, vérification de la composition et utilisation de produits plus "bruts" voire faits maison avec des composés maîtrisés, consommation de produits alimentaires bio autant que possible
18-30 ans	Sciences	Manger le moins possible de produits industriels
18-30 ans	Sciences	Dentifrice, savons, alimentaire
18-30 ans	Sciences	Fait attention aux produits cosmétiques utilisés
18-30 ans	Sciences	Les cosmétiques que j'utilise en sont dépourvus
18-30 ans	Sciences politiques	Cosmétique et alimentation plus clean
18-30 ans	Vente	Suppression des cosmétiques qui en contiennent

RÉSUMÉ

En quoi les perturbateurs endocriniens sont-ils un problème majeur de santé publique ?

Pesticides, parabènes, phtalates, alkylphénols, substances chimiques halogénées, métaux lourds sont un ensemble de substances pouvant interagir avec notre système endocrinien. Suspectées d'intervenir dans la survenue de nombreuses pathologies, ces substances dites perturbatrices endocriniennes sont aujourd'hui omniprésentes dans notre société et nous contaminent à la fois par voie cutanée, par voie digestive, par voie parentérale, par inhalation, par le lait maternel ou encore au niveau foeto-placentaire.

Cette thèse a pour objectif de faire un état des lieux de l'impact des perturbateurs endocriniens sur notre santé et des moyens mis en œuvre pour réduire ces risques.

Il est ressorti de ce travail que l'exposition à des perturbateurs endocriniens serait suspectée d'augmenter le risque d'apparition de troubles génitaux et de la reproduction ; de troubles métaboliques ; de pathologies du système cardio-vasculaire ; de cancers ; d'atteintes du système neuropsychique ; de maladies allergiques et de perturber le système hormonal en particulier en cas d'exposition chez les populations à risque : grossesse, petite enfance, adolescence…

Entre enjeux économiques pour les industriels et enjeux pour la santé humaine, certains règlements font leur apparition à l'échelle européenne. Cette réglementation reste intimement liée aux avancées faites dans l'évaluation des substances or cette expertise prend un temps considérable du fait du nombre de substances à évaluer.

Les résultats d'un questionnaire diffusé au grand public montrent que la connaissance à ce sujet n'est que parcellaire, et doit faire partie des objectifs à tenir dans les années à venir par les autorités sanitaires pour fournir des conseils et limiter ainsi les risques.

Mots clés : perturbateurs endocriniens ; santé publique ; santé environnementale ; polluants ; système endocrinien ; prévention

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant	du Président du jury
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018