



L'Association Santé Environnement France, composée exclusivement de professionnels de santé, est devenue incontournable sur les questions de santé-environnement. Elle travaille particulièrement sur la santé du bébé et de la femme enceinte et ce, en collaboration avec plusieurs maternités.



# LES DIALOGUES DE L'ASEF

*SPÉCIAL PERTURBATEURS ENDOCRINIENS*

**ENTRETIEN AVEC LE PR PATRICK FÉNICHEL**

# UN DIALOGUE ENTRE...



## ...UN MÉDECIN DE L'ASEF...

Le Dr Jean Lefèvre est cardiologue. Aujourd'hui retraité, il a officié pendant plus de 40 ans à l'Hôpital St Joseph de Marseille. En tant que Porte-Parole de l'ASEF, il dirige la collection des « Dialogues de l'ASEF » et a travaillé sur la pollution de l'eau par les médicaments, la pollution de l'air extérieur ainsi que sur le changement climatique. Aujourd'hui, il s'attèle aux effets des perturbateurs endocriniens sur la santé des Français.

## ... ET UN EXPERT DES PE.

Chef de service d'endocrinologie et médecin de la Reproduction au centre hospitalo-universitaire de Nice, le Pr Patrick Fénichel est aussi responsable de l'équipe Environnement Reproduction et Cancer Hormono-Dépendant de l'unité INSERM U895. Il est considéré comme la référence en France sur le sujet des Perturbateurs Endocriniens.



## POUR PLUS D'INFOS...



RETROUVEZ-NOUS SUR TWITTER: @DR\_ASEF



SUR FACEBOOK:  
@ASSOCIATIONSANTEENVIRONNEMENTFRANCE

# ENTRÉE EN MATIÈRE

## LA PROBLÉMATIQUE

On en parle de plus en plus. Dans la presse à la radio, même à la télé, **les Perturbateurs Endocriniens, aussi nommés PE**, ont fait leur entrée dans notre quotidien.

Ces substances qui **agissent sur notre système hormonal** peuvent parfois nous rendre malades, nous ou nos enfants.

Pour tout savoir sur ces nouveaux polluants, le **Dr Jean Lefèvre**, Porte-Parole de l'ASEF<sup>(cf.Ci-contre)</sup> est parti rencontrer le **Pr Patrick Fénichel**, Spécialiste de la question<sup>(cf.Ci-contre)</sup>.

## SOMMAIRE

QU'EST-CE QU'UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN ?

PAGE 4

LES PE NOUS TOUCHENT-ILS TOUS DE LA MÊME FAÇON ?


PAGE 8

LES NORMES NOUS PROTÈGENT-ELLES DES PE ?

PAGE 12

# LE DIALOGUE

## #1 QU'EST-CE QU'UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN ?

 **DR JEAN LEFÈVRE :** Bonjour Professeur, et tout d'abord, merci d'avoir accepté de nous aider à y voir plus clair sur cette question de perturbateurs endocriniens, devenue très médiatique. Avant toute chose, pouvez-vous nous expliquer ce qu'est un PE (Perturbateur Endocrinien) ?

 **PR PATRICK FÉNICHEL :** Pour faire simple, on peut dire qu'un PE est un perturbateur hormonal. Ce concept de perturbateurs endocriniens, créé en 1993, fait aujourd'hui débat tant il englobe de substances. A l'époque, on définit comme étant un PE tout « agent exogène naturel ou de synthèse, capable d'entraîner des effets délétères sur un organisme vivant ou sa descendance en interférant avec la synthèse, le stockage, le transport, le métabolisme, la fixation [sur le récepteur], l'action ou l'élimination d'une hormone endogène intervenant dans les mécanismes de régulation de l'homéostasie, du développement ou de la reproduction ».

“ POUR FAIRE SIMPLE, ON PEUT DIRE QU'UN PE EST UN PERTURBATEUR HORMONAL. ”

L'Organisation Mondiale de la Santé en donne une version simplifiée « les PE sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle, étrangères à l'organisme

qui peuvent interférer avec le fonctionnement des systèmes endocriniens et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants ». On peut donc considérer comme PE des polluants chimiques comme les bisphénols, les parabènes, les pesticides, mais aussi le tabac, l'alcool, le soja ou encore certains médicaments. On en croise donc toute une série tous les jours ! (cf. Tableau ci-contre)

### UN PEU D'HISTOIRE

Revenons sur la genèse de ce drôle de terme. Entre les années 50 et 80, les études faisant le lien entre la présence de polluants environnementaux et des troubles de la fertilité ou de la reproduction chez diverses populations d'animaux se multiplient. Loutres, visons, alligators, phoques, oiseaux marins, poissons de mer, ours polaires ou encore mollusques seraient impactés lourdement par la présence de pesticides ou de PCB. Intriguée, une zoologue et biologiste américaine, Theo Colborn, constitue en 1991 un collège de 21 scientifiques pour étudier l'effet des produits chimiques sur le système hormonal des êtres vivants. Ce sont ces travaux qui accouchent du terme « perturbateur endocrinien ». Pour eux, c'est le début de la gloire...

TABLEAU : LISTE DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DU QUOTIDIEN

ORIGINE	CLASSE	MOLECULE	ENVIRONNEMENT DOMESTIQUE	VOIE D'EXPOSITION
NATURELLE	PHYTO-ŒSTROGÈNES	GENESTINE	PLANTES, ÉPICES, CHAÎNE ALIMENTAIRE	VOIE ALIMENTAIRE
	MYCO-ŒSTROGÈNES	ZEARALENONE	CÉRÉALES	VOIE ALIMENTAIRE
DE SYNTHÈSE	ŒSTROGÈNES DE SYNTHÈSE	DES	THERAPEUTIQUE	
		ETHINYL-ŒSTRADIOL	CONTRACEPTION	VOIE ALIMENTAIRE
POLLUANTS CHIMIQUES		ZERANOL	USAGE VÉTÉRINAIRE	VOIE ALIMENTAIRE
AGRICOLES	PESTICIDES	DDT/DDE	NAPPES PHRÉATIQUES	VOIE ALIMENTAIRE
	ORGANOCHLORÉS	MÉTHOXYCHLORE CHLORDANE, CHLORDÉCONE, ETC...	LÉGUMES ET FRUITS	VOIE ALIMENTAIRE
	ORGANOPHOSPHORÉS	CHLORPYRIFOS	LÉGUMES ET FRUITS	VOIE ALIMENTAIRE
INDUSTRIELS	PLASTIQUES	BISPHÉNOLS POLYCHLORÉS (PCB)	ISOLANT ÉLECTRIQUE	VOIE ALIMENTAIRE
		BISPHÉNOL A (BPA)	PLASTIQUES, CONTENANT, RÉSINES DENTAIRES, PVC	VOIE AÉRIENNE, CUTANÉE, ALIMENTAIRE ET PERFUSION
		PHTALATES	PLASTIQUES	VOIE ALIMENTAIRE ET PERFUSION
	RETARDATEURS DE FLAMME	BISPHÉNOLS POLYBROMÉS (PBB, PBDE)	JOUETS, TAPIS, TEXTILE	VOIE ALIMENTAIRE ET PERCUTANÉE
	SOLVANTS	HEXACHLOROBENZÈNE (HCH)	PRODUITS MÉNAGERS	VOIE ALIMENTAIRE ET PERCUTANÉE
	CONSERVATEURS	PARABÈNE	COSMÉTIQUES	VOIE ALIMENTAIRE ET PERCUTANÉE
		DIOXINE	INCINÉRATEUR	VOIE AÉRIENNE
		BENZOPYRÈNE	FUMÉE ET TABAC	VOIE AÉRIENNE
	DÉCHETS INDUSTRIELS	HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (PAH)		VOIE AÉRIENNE
MÉTAUX LOURDS	CADMIUM	TABAC	VOIE AÉRIENNE	

\* PATRICK FÉNICHEL ET AL., PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, PRESS MED. 2016 ;45 :63-72



Une étude menée sur plus de 26 600 hommes a montré un déclin significatif de la concentration en spermatozoïdes entre 1989 et 2005 en France.

**DR JEAN LEFÈVRE : Un PE est un perturbateur du système hormonal. S'exposer à ces substances pourrait donc poser des problèmes d'infertilité ?**

Mais au-delà de ces malformations, on constate des problèmes de fertilité. Une étude menée sur plus de 26 600 hommes a montré un déclin significatif de la concentration en spermatozoïdes entre 1989 et 2005 en France. Les résultats de cette étude ont révélé qu'en 17 ans, la concentration du sperme a diminué de 32,2 % ! Les femmes aussi sont touchées : développement anormal de leurs organes génitaux, syndrome des ovaires polykystiques, puberté précoce ou encore endométriose. Tout cela pourrait être lié aux PE... Cependant, on sait aujourd'hui que leurs impacts ne s'arrêtent pas là et dépassent largement ces problèmes de fertilité.

**PR PATRICK FÉNICHEL :** Leur impact sur la santé humaine reste encore l'objet de débats et de controverses. On a beaucoup parlé de leurs effets sur la fertilité, car le concept a été inventé après avoir constaté des troubles de la reproduction sur des populations d'animaux autour des lacs américains. Mes premiers travaux portaient d'ailleurs sur la cryptorchidie – cas de testicules non descendus - qui touche aujourd'hui 2% des petits garçons qui naissent chaque année en France. En être atteint multiplierait par dix le risque de cancer des testicules à l'âge adulte et par deux le risque d'infertilité.

**DR JEAN LEFÈVRE : Dans quels autres types de pathologies sont-ils mis en cause ?**

**PR PATRICK FÉNICHEL :** Il semble de plus en plus probable qu'ils interviennent comme facteur de risque dans de nombreuses pathologies chroniques. Même s'il est très compliqué de démontrer la part

**» MES PREMIERS TRAVAUX PORTAIENT SUR LA CRYPTORCHIDIE : UNE MALFORMATION DES TESTICULES QUI TOUCHE AUJOURD'HUI 2% DES PETITS GARÇONS QUI NAISSENT CHAQUE ANNÉE EN FRANCE. «**

des PE dans la survenue d'une maladie, on constate de plus en plus d'arguments troublants qui invitent à accentuer les recherches. Toutes les maladies chroniques, dont on n'a pas compris la physiopathologie et pour lesquelles on n'a pu démontrer d'impact génétique, impliquent forcément l'environnement incluant les polluants chimiques.

**» TOUTES LES MALADIES CHRONIQUES, DONT ON N'A PAS COMPRIS LA PHYSIOPATHOLOGIE ET POUR LESQUELLES ON N'A PU DÉMONTRER D'IMPACT GÉNÉTIQUE IMPLIQUENT FORCÉMENT L'ENVIRONNEMENT ET DONC LES POLLUANTS CHIMIQUES. «**

c'est le cas des cancers suivants. D'abord, le **cancer du sein** qui est le plus répandu chez la femme. Son incidence a longtemps progressé indépendamment de l'âge (principal facteur de risque) et de l'amélioration des techniques de dépistage. A partir de 2005, on a constaté une stabilisation, voire une diminution, aussi bien aux États-Unis qu'en France. Ce phénomène a été rapporté à l'arrêt du traitement hormonal de la ménopause. Ensuite, le **cancer de la prostate** est le plus fréquent de l'homme de plus de 50 ans. Le nombre de cas ne cesse d'augmenter avec de plus en plus d'hommes jeunes touchés.

Voici quelques exemples de pathologies probablement liées à la présence de PE dans notre environnement quotidien :

**🧪 Troubles métaboliques comme l'obésité et le diabète de type 2**

On parle d'eux pour expliquer l'exponentielle courbe du diabète – maladie qui touche aujourd'hui plus de 3 millions de Français. Et le problème, c'est que le diabète est un facteur de risques pour un tas d'autres maladies. On est capable de démontrer aujourd'hui que l'excès nutritionnel et la sédentarité ne suffisent pas à expliquer la croissance sans fin de l'obésité et du diabète de type 2. Certains la rapprochent de la courbe de la production mondiale de produits chimiques... Cette hypothèse doit être testée.

**🧪 Cancers hormono-dépendants (sein, prostate, testicules)**

On les convoque également dans des cas de cancers hormonaux dépendants comme



On est capable de démontrer aujourd'hui que l'excès nutritionnel et la sédentarité ne suffisent pas à expliquer la croissance sans fin de l'obésité et du diabète de type 2.

Enfin, le **cancer germinale testiculaire**. Bien que moins courant que les deux autres, il est le plus fréquent des cancers de l'homme jeune entre 15 et 35 ans et le nombre de cas ne cesse d'augmenter à travers le monde.

“ **CES TROIS CANCERS ONT PLUSIEURS POINTS COMMUNS. D'ABORD, ILS SONT TOUS FAIBLEMENT LIÉS À L'ASPECT GÉNÉTIQUE** ”

Ces trois cancers ont plusieurs points communs. Ils sont tous faiblement liés à l'aspect génétique (seulement 10 % des cancers du sein). Ils ont une incidence élevée qui continue même à croître pour certains. Ils ont une répartition géographique non homogène avec une modification de l'incidence lors des migrations des populations initialement à faible risque. Exemple : les femmes asiatiques ont peu de cancers du sein. Mais on sait que celles qui sont parties vivre en Amérique du Nord, ont des descendantes qui ont autant de risques que les Nord-Américaines d'avoir un cancer du sein. Enfin, tous ces cancers sont oestrogénodépendants. Par conséquent, il est logique de

suggérer l'exposition à des PE liées à l'environnement de vie du sujet pour expliquer la survenue de ces pathologies.



**Maladies neuro-développementales ou neurodégénératives.**

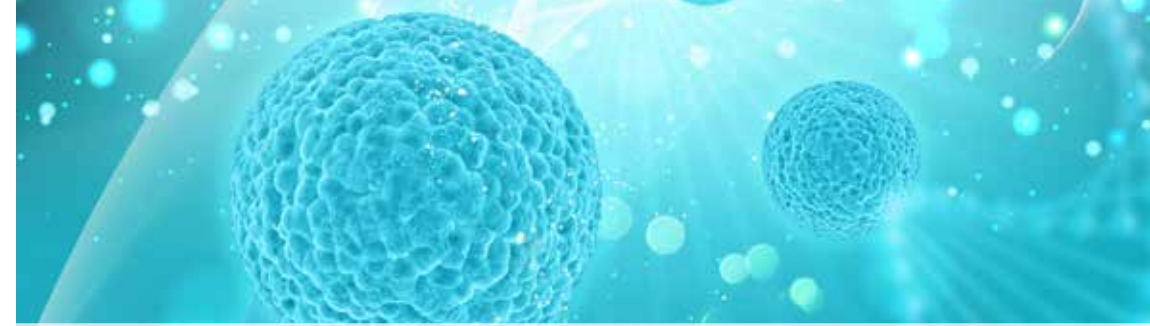
On évoque leur rôle dans l'augmentation massive de l'**autisme**. En France, nous n'avons pas de données. Mais aux USA, les cas ont été multipliés par dix en quelques années et on a pu corréliser cela à l'utilisation de pesticides organophosphorés. Un autre exemple : une étude a suivi des enfants dont on avait prélevé du sang du cordon ombilical. On a étudié la façon dont ils **acquerraient le langage**. Ceux qui avaient les taux de PCB les plus élevés étaient ceux pour qui parler était le plus difficile. Cependant, cela montre un lien, mais ne démontre rien. Enfin, ils pourraient aussi être en cause dans l'accroissement de l'**hyperactivité** qui touche 5% des petits Français. Aujourd'hui des études sont en cours pour essayer de mesurer quels rôles les PE jouent dans la survenue de cette maladie.

**DEMAIN, TOUS CRÉTINS ?**

Professeure au Laboratoire d'Evolution des Régulations Endocriniennes au Muséum d'Histoire Naturelle de Paris, Barbara Demeneix est une experte internationalement reconnue pour son travail sur le fonctionnement thyroïdien et la perturbation endocrinienne. Elle a publié récemment des travaux aux conclusions que l'on peut considérer comme préoccupantes. Certains polluants et notamment les perturbateurs de la fonction thyroïdienne ont une influence certaine sur le

développement cérébral du fœtus et donc sur les capacités intellectuelles des générations à venir. On pouvait le suspecter en voyant la pathologie historique et caricaturale entraînée par un déficit en iode maternel pendant la grossesse à savoir le « crétin des Alpes » Pour elle, cela explique le nombre en constante augmentation d'enfants atteints de dérèglements thyroïdiens congénitaux, de désordres du spectre autistique ou d'hyperactivité.

**Barbara Demeneix, Le cerveau endommagé, Editions Odile Jacob, 2016.**



*Certains PE sont néanmoins en partie détoxifiés par le foie, puis éliminés dans les urines. Il semblerait que certaines personnes soient mieux équipées que d'autres – au niveau de leurs enzymes hépatiques – pour procéder à ce nettoyage.*

**#2 LES PE NOUS TOUCHENT-ILS TOUS DE LA MÊME FAÇON ?**



**DR JEAN LEFÈVRE : Nous avons vu que les PE peuvent être à l'origine de toute une série de maladies et pas seulement de problème d'infertilité. Pouvez-vous nous expliquer comment ils pénètrent dans nos corps et qu'est-ce qu'ils font une fois entrés ?**

une population uniformément exposée, on observe des effets secondaires que chez certaines personnes - comme cela est connu pour l'alcool...

“ **EN FONCTION DE VOTRE GÉNÉTIQUE INDIVIDUELLE, VOUS SEREZ PLUS OU MOINS SENSIBLES AUX PE.** ”



**PR PATRICK FÉNICHEL :** Vous l'avez compris les PE sont très nombreux et très différents. Ils peuvent donc nous polluer de différentes façons. Certains vont être ingérés, d'autres inhalés ou encore entrer dans l'organisme par la peau. Ensuite, certains d'entre eux vont s'accumuler en se stockant dans nos graisses, d'autres circuleront dans le sang. On retrouve des PE dans le liquide céphalorachidien, le sperme, les organes, le placenta, le liquide amniotique, le sang du cordon ou encore le lait maternel. Certains PE sont néanmoins en partie détoxifiés par le foie, puis éliminés dans les urines. Il semblerait que certaines personnes soient mieux équipées que d'autres – au niveau de leurs enzymes hépatiques – pour procéder à ce nettoyage. En clair, en fonction de votre génétique individuelle, vous serez plus ou moins sensibles aux PE. Ceci expliquerait que dans



**DR JEAN LEFÈVRE : Nous ne serions donc pas tous égaux face aux PE et une même dose n'aurait pas forcément le même effet en fonction notamment de la sensibilité génétique de la personne. L'hérédité est-elle le seul facteur de sensibilité ?**



**PR PATRICK FÉNICHEL :** Bien sûr, il y a une certaine susceptibilité individuelle. Il y a des personnes qui se détoxifient plus ou moins rapidement. Comme nous venons de l'évoquer certaines personnes seront complètement ivre avec un verre de vin, tandis que d'autres ayant bu dix fois plus ne sourcilleront pas ! Et je ne pense pas que cela soit une question d'habitude ! Si on tient bien l'alcool, on peut penser que notre foie détoxifie rapidement.

**» CERTAINES PERSONNES SERONT COMPLÈTEMENT IVRE AVEC UN VERRE DE VIN, TANDIS QUE D'AUTRES AYANT BU DIX FOIS PLUS NE SOURCILLERONT PAS ! SI ON TIENT BIEN L'ALCOOL, ON PEUT PENSER QUE NOTRE FOIE DÉTOXIE RAPIDEMENT. »**

Autre exemple, qui permet de comprendre ce mécanisme : les médicaments. Avec la même dose de médicament, certains patients n'observent aucun effet, d'autres sont soignés, et d'autres développent tous les effets secondaires indésirables. Il y a donc indéniablement une certaine susceptibilité individuelle à prendre en compte lorsqu'on essaie de penser les PE. Mais il y a aussi des périodes de la vie, lors desquelles on est plus sensibles. La période embryonnaire et fœtale correspond à la mise en place des organes et des tissus. C'est une période de multiplication cellulaire et de différenciation. On sait aussi que de nombreux composés traversent la barrière placentaire. Ainsi, tout ce qui conta-

mine la mère peut aussi contaminer le fœtus. C'est donc une période de vulnérabilité. C'est notamment le cas des fœtus et donc des femmes enceintes qui doivent être particulièrement vigilantes. Mais avant même de vérifier qu'il n'y ait pas de parabènes dans leur crème hydratante, elles doivent s'abstenir de boire de l'alcool et de fumer. Le tabac est absolument dramatique. C'est le premier PE à éliminer. Car, oui, ça en est un. Il contient du benzopyrène et du cadmium – des PE particulièrement nocifs.

**» IL Y A DONC UNE CERTAINE SUSCEPTIBILITÉ INDIVIDUELLE À PRENDRE EN COMPTE LORSQU'ON ESSAIE DE PENSER LES PE. MAIS IL Y A AUSSI DES PÉRIODES DE LA VIE, LORS DESQUELLES ON EST PLUS SENSIBLES COMME LA PÉRIODE EMBRYONNAIRE ET FŒTALE. »**

L'enfance et l'adolescence sont également des périodes critiques. Depuis le milieu des années 2000, les recherches sur les effets des

PE s'orientent davantage vers une meilleure prise en compte de la fenêtre d'exposition : la période pré et post-natale, et la puberté. On sait par exemple désormais que l'exposition à des médicaments ou à des contaminants pendant la période fœtale peut se traduire par un effet pathologique beaucoup plus tard dans la vie. C'est ce qu'on appelle un effet différé (cf. Tableau ci-contre).

**» ON SAIT QUE L'EXPOSITION À DES MÉDICAMENTS OU À DES CONTAMINANTS PENDANT LA PÉRIODE FŒTALE PEUT SE TRADUIRE PAR UN EFFET PATHOLOGIQUE BEAUCOUP PLUS TARD DANS LA VIE. C'EST CE QU'ON APPELLE UN EFFET DIFFÉRÉ. »**

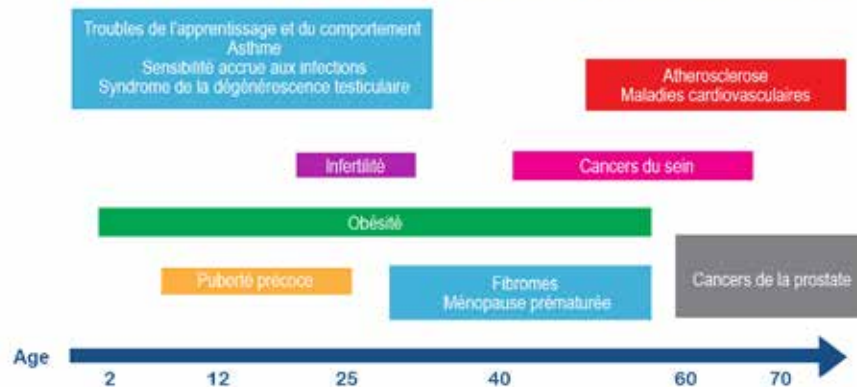
**DR JEAN LEFÈVRE :** Parfois, cet effet se transmet même à la descendance. C'est l'effet transgénérationnel. Comme c'est le cas tristement célèbre du distillène. Pouvez-vous nous en parler ?

**PR PATRICK FÉNICHEL :** En effet, l'un des produits pour lequel les effets perturbateurs ont été les plus étudiés, c'est le Distillène. C'était un puissant œstrogène de synthèse qui a été prescrit à fortes doses aux femmes enceintes présentant des fausses couches à répétition pour tenter de corriger la baisse des œstrogènes. On pensait alors que c'était cette baisse qui occasionnait la fausse couche, alors que c'était l'arrivée de la fausse couche qui faisait baisser ce taux. On prenait la conséquence pour la cause, et donc on s'est dit qu'en supplémentant ces femmes en œstrogène l'affaire serait réglée... Entre deux et huit millions de femmes dans le monde ont été traitées de cette façon entre 1948 et 1976. En France, cela a concerné environ 200 000 patientes et 160 000 enfants



*Tout ce qui contamine la mère peut aussi contaminer le fœtus. C'est donc une période de grande vulnérabilité.*

**TABLEAU : EXEMPLES DE PATHOLOGIES LIÉES À UNE EXPOSITION PRÉCOCE AUX PE.**





Une étude parue en 2014 et portant sur 100 000 enfants dont les mères ou grands-mères avaient pris du Distilbène a montré que le risque de cancer du sein est multiplié par deux pour les 80 000 filles exposées in utero en France.

sont nés de ces grossesses. Au début des années 1970, constatant une recrudescence de certains types de cancers du vagin ou du col utérin chez des jeunes filles américaines ayant été exposée dans l'utérus de leurs mères, des épidémiologistes tirent le signal d'alarme. Dès 1971, les Etats-Unis et le Canada recommandent d'arrêter les prescriptions. En France, il faut attendre 1977 pour que le distilbène ne soit plus commercialisé ! Aucune étude en double aveugle n'avait été faite pour démontrer un éventuel bénéfice. Deux études avaient même montré qu'il n'y en avait pas. Aujourd'hui, une telle erreur

ne serait plus possible, mais à l'époque, on n'avait peur de rien !

” EN FRANCE, IL FAUT ATTENDRE 1977 POUR QUE LE DISTILBÈNE SOIT CONTRE-INDIQUÉ ! ”

On peut toujours avoir des effets secondaires indésirables, mais tant qu'on n'a pas démontré l'effet d'un médicament, on ne le donne pas. Ce problème a d'ailleurs fait évoluer la réglementation. Une étude parue en 2014 et portant sur 100 000 enfants dont les mères ou grands-mères avaient pris du Distilbène a

## AU COEUR DE NOS HORMONES

Complexe, notre système hormonal est composé de nombreuses glandes endocrines : pancréas, surrénales, testicules, ovaires, thyroïde, para-thyroïdes, hypophyse et hypothalamus. Ces dernières secrètent des hormones diffusées dans l'organisme par le sang. Elles agissent comme des messagers chimiques. Une hormone est en quelque sorte une clé capable d'ouvrir une serrure. En se liant à ses récepteurs cellulaires (les serrures donc), les hormones vont modifier le fonctionnement des cellules et déclencher des réactions spé-

cifiques afin d'assurer le fonctionnement correct de l'organisme. Elles vont ainsi réguler la croissance, le métabolisme, la reproduction, l'immunité, le métabolisme ou encore l'humeur. Les PE viennent perturber tous ces processus et ce, de différentes façons. Il y a ceux qui miment l'hormone (effet mimétique) et ouvrent la porte n'importe comment. Il y a ceux qui bloquent les récepteurs (effet de blocage). Ils encombrant la serrure et empêchent les hormones de faire leur travail. Et enfin, il y a ceux qui perturbent la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion des hormones (effet perturbant).

montré que le risque de cancer du sein est multiplié par deux pour les 80 000 filles exposées in utero en France. Quant à la troisième génération, on a constaté une augmentation des obstructions de l'œsophage chez les deux sexes, des hypospadias (orifice de l'urètre sous la verge) et des cryptorchidies (à la naissance, testicules non descendus) pour les garçons. Pour l'instant, on observe des effets sur trois générations. Est-ce qu'il y en aura sur les générations suivantes ? L'avenir nous le dira.

**DR JEAN LEFÈVRE :** Les femmes enceintes doivent donc être tout particulièrement vigilantes. A-t-on la certitude que certaines maladies développées à l'âge adulte sont liées à une exposition à des PE au cours de la vie intra-utérine ?

**PR PATRICK FÉNICHEL :** Une chercheuse américaine, Barbara Cohn, a pu observer que les mères exposées aux DDT pendant leur grossesse avaient des filles qui avaient, une fois arrivées à la cinquantaine,

trois fois plus de cancers du sein que la population normale. Comme dans le cas du distilbène, on a un effet in utero qui va se traduire quarante ans après par le développement d'une maladie. Pour le diabète, l'obésité, et même pour un certain nombre de cancers, l'exposition in utero à des PE est capable de faire que les gènes s'expriment anormalement des décennies après, à l'âge adulte.

” L'EXPOSITION IN UTERO AUX PE EST CAPABLE DE FAIRE QUE LES GÈNES S'EXPRIMENT ANORMALEMENT DES DÉCENNIES APRÈS. ”

On peut également évoquer le concept de Dohad qui postule qu'un environnement foetal délétère sur le plan nutritionnel, métabolique ou toxique est susceptible de programmer à distance par empreinte épigénétique, la survenue de pathologies chroniques à l'âge adulte. Par environnement délétère, on entend le stress, les polluants, le diabète maternel, l'alcool, le tabagisme ou encore la sous-nutrition. (Cf. Tableau ci-dessous)

TABLEAU : PÉRIODES CRITIQUES D'EXPOSITION AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

DEVELOPPEMENT	EMBRYON ET FOETUS (SEMAINES)								ENFANT 0 à 10 ans	ADOLESCENT 11 à 17 ans	ADULTE 18 à 65 ans
	5	10	15	20	25	30	35	40			
GONADES											
GLANDES SARRIÈRES											
GLANDES ENDOCRINES											
DIFFÉRENCIATION SEXUELLE											
DÉSCENTE TESTICULAIRE											
PROSTATE											
OVAIRES ET OUCYRES											
APPAREIL REPRO SECONDAIRE											
CARAC. SEXUELS MASQUÉS											
CARAC. SEXUELS FEMMINS											
SPERMATOGENÈSE											



Cet effet non monotone du BPA peut s'expliquer par le fait qu'en fonction de la dose, il n'interagit peut-être pas avec les mêmes récepteurs hormonaux et que différents récepteurs pourraient induire des effets opposés.

### #3 LES NORMES NOUS PROTEGENT-ELLES DES PE ?

**DR JEAN LEFÈVRE :** En ce qui concerne l'exposition aux PE, on voit bien que c'est plus la susceptibilité de chacun qui importe que la dose elle-même. Pourtant, la toxicologie actuelle est toujours basée sur le principe de Paracelse à savoir « La dose fait le poison ». Les doses journalières admissibles par exemple nous protègent-elles donc ?

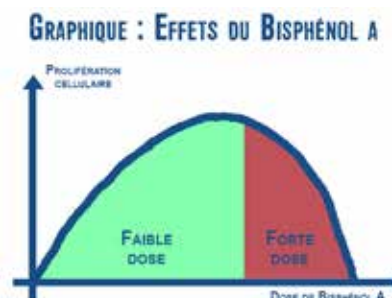
**PR PATRICK FÉNICHEL :** Le principe de Paracelse se vérifie souvent. Par exemple, le cyanure va être plus nocif à forte dose qu'à faible dose. Parfois même, il existe un seuil en deçà duquel aucun effet n'est observé. Pour avoir des données toxicologiques et établir des doses journalières admissibles notamment, on se base sur des expériences consistant

à soumettre un organisme, généralement une souris, à une dose de polluant x. On augmente la dose, jusqu'à ce qu'on observe des effets. Mais avec les PE, les choses sont différentes. On n'observe pas forcément un lien entre la dose et l'effet.

**“ AVEC LES PE, LES CHOSES SONT DIFFÉRENTES. ON N'OBSERVE PAS FORCÉMENT UN LIEN ENTRE LA DOSE ET L'EFFET. ”**

Prenons l'exemple du BPA (Bisphénol A). La courbe ci-après représente les résultats d'une de nos études expérimentales qui mesure les effets du BPA sur la prolifération cellulaire pour explorer les effets cancérigènes de ce composé sur les testicules. On observe qu'à des doses faibles, il y a augmentation de la prolifération cellulaire. Cependant, lorsqu'on

augmente les doses de BPA, cet effet est diminué. C'est ce qu'on appelle une courbe en U renversé (Cf. Graphique).

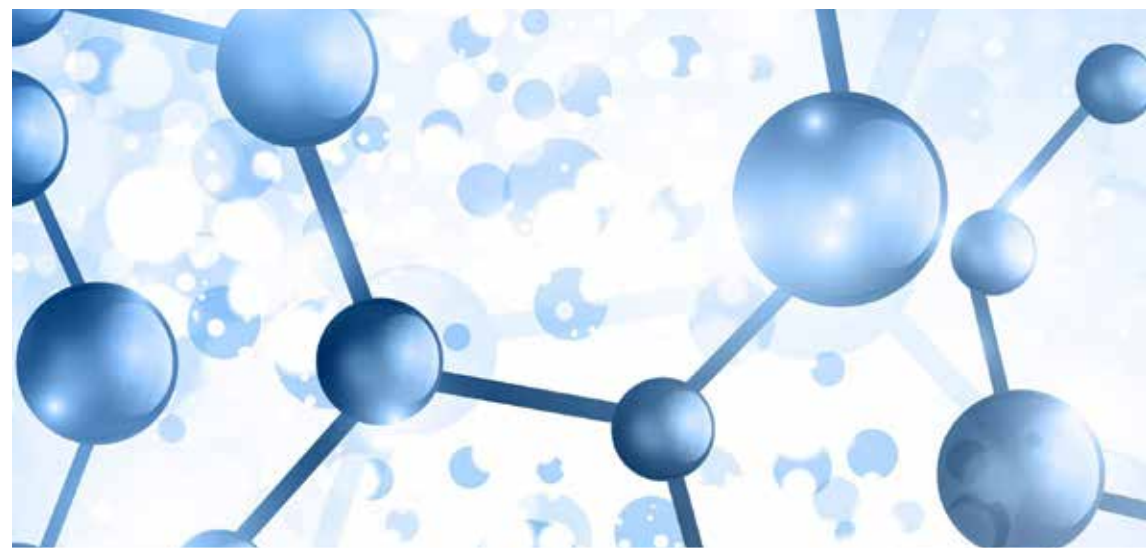


Cet effet non monotone du BPA peut s'expliquer par le fait qu'en fonction de la dose, il n'interagit peut-être pas avec les mêmes récepteurs hormonaux et que différents récepteurs pourraient induire des effets opposés. Des chercheurs de l'Université de Liège ont démontré en 2015

qu'injecté en grande quantité chez les jeunes rats, le BPA entraîne une puberté précoce. En petite quantité, c'est l'inverse : il provoque une puberté tardive.

**DR JEAN LEFÈVRE :** On parle également beaucoup de l'éventuelle toxicité de l'effet cocktail dont on sait encore peu de choses. Lui non plus n'est pas pris en compte lorsqu'on établit des doses journalières admissibles. On fait alors comme si nous n'étions pas soumis à un ensemble de polluants en même temps, mais à un à la fois. Qu'en pensez-vous ?

**PR PATRICK FÉNICHEL :** L'effet cocktail est difficile à étudier. Actuellement, il y a environ 90 000 molécules chimiques dans l'environnement. Il peut y avoir potentialisation ou neutralisation.



L'effet cocktail est difficile à étudier. Actuellement, il y a environ 90 000 molécules chimiques dans l'environnement. Il peut y avoir potentialisation ou neutralisation.





Une recommandation donc pour les femmes : éviter de tomber enceinte trop rapidement après une perte massive de poids - le temps que l'organisme ait pu se détoxifier.


### ” ACTUELLEMENT, IL Y A ENVIRON 90 000 MOLÉCULES CHIMIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT. ”


Une étude réalisée à Montpellier a montré que si on mettait ensemble de l'œstradiol, présent notamment dans la pilule contraceptive, et du transnonachlore, un pesticide, on augmentait fortement leurs effets. En effet, cela modifiait le récepteur qui devenait beaucoup plus réceptif même à de faibles doses. On observe ce même phénomène de potentialisation dans le stockage des PE qu'on appelle la bioaccumulation. Dans les planctons du lac Ontario, on a retrouvé des dérivés du DDT et des PCB. Mais les taux qu'on a retrouvé dans la graisse des mouettes qui les mangent sont bien plus importants que ceux que l'on observe dans le plancton lui-même. On bioaccumule tous des perturbateurs endocriniens qui sont des Polluants Organiques Persistants

(POP). Une autre illustration : les relargages observés chez les personnes obèses en cours d'amaigrissement. On a prélevé du sang chez des obèses morbides opérés d'un bypass. On les a suivis dans les mois après l'opération - mois au cours desquels elles peuvent perdre jusqu'à 50 kilos ! On observe un relargage massif des polluants stockés dans la graisse dans le sang de ces patients.

### ” CHEZ LES PERSONNES OBÈSES EN COURS D'AMAIGRISSEMENT, ON OBSERVE UN RELARGAGE MASSIF DES POLLUANTS STOCKÉS DANS LA GRAISSE DANS LE SANG. ”

Une recommandation donc pour les femmes : éviter de tomber enceinte trop rapidement après une perte massive de poids - le temps que l'organisme ait pu se détoxifier. C'est vraiment important !

 **Dr Jean Lefèvre : Ce constat est un peu effrayant... Que peut-on faire pour limiter les dégâts ?**

 **Pr Patrick Fénelichel :** Aujourd'hui, il y a débat, car vous l'avez compris il est difficile d'identifier la part des PE dans la survenue d'une pathologie. Modifier la réglementation, qu'elle soit française ou européenne, et procéder à certaines interdictions peut être une solution, mais il faut rester vigilant malgré tout. En France, le Bisphénol A (BPA) est désormais interdit dans les biberons et dans tous les contenants alimentaires depuis 2015. Pour le remplacer dans certains cas, les industriels ont fait appel, entre autres, à ses cousins les Bisphénols S, F et AP. Le problème, c'est que contrairement au BPA, les connaissances sur ces bisphénols sont encore très limitées. Cependant, récemment, des chercheurs de l'INSERM ont montré que les BPS et F réduisaient la production de testostérone par les testicules humains, tout comme le fait également le BPA. Pour l'Anses (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire), aucune alternative ne se distingue pour remplacer

tous les usages du BPA car ils ont tous un potentiel oestrogénique qui incite à la plus grande prudence.

### ” MODIFIER LA RÉGLEMENTATION PEUT ÊTRE UNE SOLUTION, MAIS IL FAUT RESTER VIGILANT ”

En attendant, il semble important dès à présent de sensibiliser et d'informer les personnes des gestes simples qu'elles peuvent faire pour assainir leur quotidien et de faire passer ce message en priorité aux femmes enceintes ! (Cf. Infographie)

### POUR DES INFOS PRATIQUES, DÉCOUVREZ NOS PETITS GUIDES !



POUR EN SAVOIR PLUS, DÉCOUVREZ NOTRE " PETIT GUIDE SANTÉ DE LA BIO-FEMME ENCEINTE " SUR [WWW.ASEF-ASSO.FR](http://WWW.ASEF-ASSO.FR)



POUR EN SAVOIR PLUS, DÉCOUVREZ NOTRE " PETIT GUIDE SANTÉ DU BIO-BÉBÉ " SUR [WWW.ASEF-ASSO.FR](http://WWW.ASEF-ASSO.FR)

### LE RETARD DE L'EUROPE

L'Europe a longtemps traîné les pieds en ce qui concerne les PE. Le Parlement européen avait chargé la Commission européenne de définir juridiquement ce qu'étaient les PE, au plus tard le 13 décembre 2013... La définition a finalement été adoptée jour pour jour 4 ans plus tard ! Cette définition doit permettre d'encadrer la commercialisation des produits contenant ces substances. En effet, tant qu'ils n'existaient pas dans les textes, aucun pays

ne pouvait interdire, ni même limiter l'usage de Perturbateurs Endocriniens. Dorénavant, pour être identifié juridiquement comme perturbateur endocrinien, un pesticide doit donc répondre à « trois commandements ». Il doit produire un effet négatif et avoir un mode d'action qui altère les fonctions du système hormonal. Mais surtout, il faut démontrer que cet effet négatif est une conséquence directe de ce mode d'action. Pas facile donc d'être classé comme Perturbateurs Endocriniens par la cour européenne...



**INFOGRAPHIE : PE À ÉVITER PENDANT UNE GROSSESSE**

**LA BIBLIOGRAPHIE**

Toutes les données citées dans cette édition des «Dialogues de l'ASEF» font référence à des études scientifiques et médicales publiées sur le sujet. En voici quelques unes. Vous pouvez retrouver l'intégralité de nos références sur notre site: [www.asef-assoc.fr](http://www.asef-assoc.fr)

**DONNÉES GÉNÉRALES**

Patrick Fenichel, Françoise Brucker-Davis, Nicolas Chevalier, Perturbateurs endocriniens – Reproduction et cancers hormono-dépendant Endocrine disruptors, reproduction and hormone-dependent cancers, Press Med. 2016 ;45 :63-72

M. Rolland, et al. Decline in semen concentration and morphology between 1989 and 2005 in France, Hum. Reprod., December 4, 2012.

**PESTICIDES**

Karmaus W, et al. Maternal levels of DDE may increase weight and body mass index in adultfemale offspring. Occup Environ Med. 2009 Mar;66(3):143-9.

Cohn BA, et al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jun 16;jc20151841.

**PHTHALATES**

Mu D, et al., Levels of Phthalate Metabolites in Urine of Pregnant Women and Risk of Clinical Pregnancy Loss. Environ Sci Technol. 2015 Sep 1;49(17).

**DISTILBÈNE**

Distilbène, Etude 3 générations, 2014.

**RETARDATEURS DE AMME**

Anses, Évaluation des risques liés à l'exposition aux retardateurs de flamme, Septembre 2015.

**PÉRIODES CRITIQUES**

Collomb A, Gauchet J-Y, Lagarde C, Perturbateurs endocriniens et maladies émergentes, Editions Dangles, 2015.

**EFFETS COCKTAILS**

Delfosse V, et al., Synergistic activation of human pregnane X receptor. Nat Commun. 2015 Sep 3;6:8089.

DIRECTEURS DE LA PUBLICATION  
Dr Pierre Souvet et Dr Jean Lefèvre

CONCEPTION,  
REDACTION ET MISE EN PAGE  
Ludivine Ferrer

COMITE DE RELECTURE  
Le club des 11 de l'ASEF

Un grand merci au Pr Patrick Fénichel

@Freepik et @Fotolia  
© ASEF - Tous droits réservés. - Mai 2018



# RETROUVEZ NOTRE COLLECTION DE " PETITS GUIDES SANTÉ "

★★★ SUR ★★★

[WWW.ASEF-ASSO.FR](http://WWW.ASEF-ASSO.FR)



EST SOUTENUE PAR



[WWW.RAINETT.FR](http://WWW.RAINETT.FR)



[WWW.LOVEANDGREEN.FR](http://WWW.LOVEANDGREEN.FR)

