

Ont participé à la réalisation de ce guide :

Les membres de l'URPS Médecins Libéraux PACA

Dr Laurent SACCOMANO, président de l'URPS ML PACA
Dr Lila BALCON-CALMETTES
Dr Patrick DESAMI
Dr Jean Claude FRANCESCHINI
Dr Jean Claude GUEGAN
Dr Michel SCIARA

Pilote de l'axe de prévention

Dr Wilfrid GUARDIGLI, trésorier adjoint de l'URPS ML PACA

Coordinatrice du guide

Dr Isabelle LECLAIR

L'Association Santé Environnement France (ASEF)

Dr Jean LEFEVRE
Dr Pierre SOUVET

Chargé de mission

M Yves CAUMARTIN



37/39 Bd Vincent Delpuech - 13006 Marseille
Tél : 04 96 20 60 80 - Fax : 04 96 20 60 81
www.urps-ml-paca.org
contact@urps-ml-paca.org

Prix : 5€



**Comment protéger mes patients
de la contamination chimique
& des perturbateurs endocriniens**

2018

**Guide à l'usage
des médecins libéraux**

**Dossier scientifique
& pratique**





Dr Laurent SACCOMANO
Président de l'URPS Médecins Libéraux PACA

Les perturbateurs endocriniens font malheureusement partie de notre quotidien.

Nous pouvons les retrouver dans les cosmétiques, les jouets, les emballages alimentaires, ...

Leur toxicité sur notre santé ne fait plus de doute et l'actualité le démontre tristement chaque jour.

Néanmoins, les professionnels de santé ne sont pas toujours en mesure d'informer et d'aider leurs patients à se prémunir contre cette exposition.

C'est pourquoi notre URPS a décidé de se saisir de cette problématique, conformément à ses missions, en s'associant à l'Association Santé Environnement France (ASEF).

L'URPS ML PACA a ainsi édité plusieurs fiches et ce guide, à destination des professionnels de la région SUD, afin qu'ils puissent de façon simple et pratique, identifier les principaux objets, substances, contenant des perturbateurs endocriniens, et transmettre à leur tour à leurs patients, ces précieuses informations.

« Prévenir, plutôt que guérir ! », comme le martèle le Dr SOUVET, président de l'ASEF, est aussi notre vocation !

Je vous souhaite une bonne lecture de ce guide, et une bonne diffusion à vos patients.

Anthropocène



Docteur Wilfrid GUARDIGLI
Pilote Axe Prévention

Ce précis de médecine environnementale, réalisé en collaboration avec l'Association Santé Environnement France, se veut une aide pour les médecins confrontés à la transformation de leur pratique quotidienne : pathologies nouvelles, émergentes, non

encore définies ou augmentation disproportionnée de pathologies connues.

Depuis 1945, l'interaction de l'homme avec son milieu est devenue visible. Le développement industriel et commercial a maintenant durablement modifié nos conditions sanitaires.

La synthèse des produits chimiques organiques et sa production suivent une progression arithmétique parallèle à l'«épidémie» des maladies chroniques : Diabète, Obésité, Athérosclérose, Cancers...

Aujourd'hui il serait plus juste d'appeler ces maladies : «environnementales».

Certains¹ ont proposé de qualifier notre époque comme une nouvelle ère géologique et il est probable que les recherches de stratifications futures retrouveront une couche sédimentaire de plastique, que ce soit sur terre ou dans les océans.

L'adaptation de l'homme à ces nouveaux facteurs de risques chimiques n'est pas encore faite.

La protection de la population ne peut s'envisager que par une information la plus complète possible. Et quel meilleur endroit que le cabinet de consultation de son médecin ?

¹ Paul J. Crutzen et Eugene F. Stoermer, « The "Anthropocene" », Global Change, NewsLetter, no 41, p. 17-18. IGBP, 2000.

Sommaire

- 6> Généralités
- 12> Classification des PE et contaminants chimiques
- 21> PE et cancers
- 27> PE et obésité
- 30> PE et diabète
- 32> PE et troubles du neurodéveloppement
- 37> PE et malformations génitales
- 40> PE et maladies neurodégénératives
- 42> PE et troubles de la fertilité

En pratique...

- 46> Comment se protéger ?
- 48> Symbole des plastiques recyclables
- 49> Glossaire
- 50> Liste simplifiée des PE
- 52> Fiches mémos

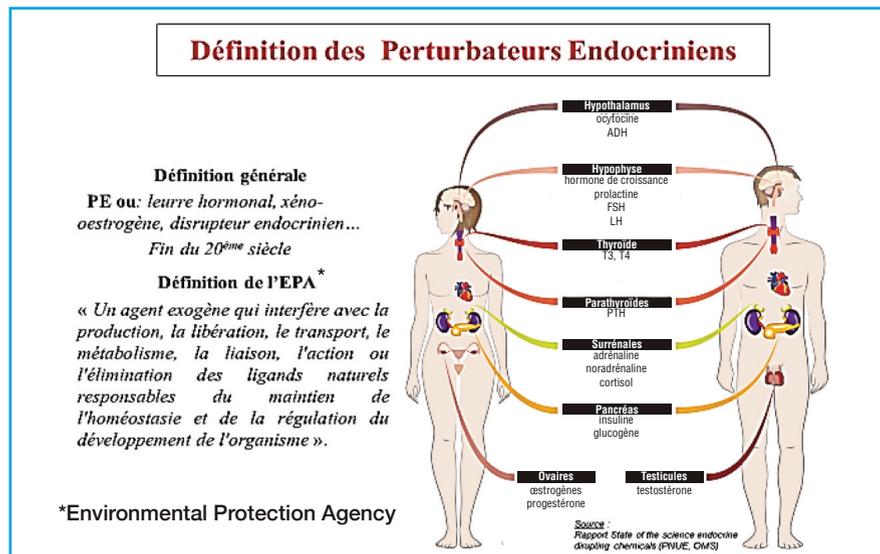
Généralités

Définition et contexte

Les PE sont des substances chimiques [xénobiotiques (xenos : étranger, bios : la vie) développés par la chimie minérale et /ou organique de synthèse] ou naturelles (phyto-oestrogènes, certains métaux lourds) capables d'interférer avec le système hormonal. Cette action peut se faire à chaque étape du fonctionnement normal des hormones (transport,

métabolisme, production, régulation des gènes, activation...), en particulier via une interaction avec le récepteur hormonal (1).

Les effets transgénérationnels de certains PE ont par ailleurs été démontrés, par exemple le Distilbène® (Diéthylstilbestrol ou DES) (26,27,28). Ils font partie de l'exposome et agissent comme facteurs de risque.



Les premières connaissances sur l'effet des PE sont élaborées dès les années 60⁽²⁾ puis ont commencé à s'amasser dans les années 90⁽³⁾ suite à des observations réalisées d'abord sur plusieurs espèces de la faune sauvage. Il a été démontré que certaines substances chimiques d'origine agricole et industrielle, présentes dans les différents milieux naturels pouvaient produire des effets graves sur la santé de certains animaux qui y étaient

exposés en permanence, en terme principalement de troubles de la reproduction. Le concept de perturbateur endocrinien était alors créé.

Le faisceau d'arguments en faveur de leur toxicité pour la santé humaine s'est étoffé à la suite de cas cliniques rapportant les graves effets indésirables liés au Distilbène® (Cancer de l'utérus, du vagin, malformations génitales chez les descendants de femmes exposées

durant leur grossesse...), mais aussi d'études expérimentales in vitro et in vivo menées chez l'animal et d'études épidémiologiques.

Les PE sont aujourd'hui source de nombreuses inquiétudes de la part de la communauté scientifique tant les questions qui les entourent sont complexes. Pour beaucoup d'acteurs du monde de la santé et des milieux associatifs, la réglementation européenne en vigueur est insatisfaisante au regard des enjeux et des risques sanitaires que représentent les PE. Or, en fonction de la

définition donnée, les règles de la toxicologie réglementaire pourront décider ou non de tester ces produits et d'édicter des normes compatibles avec un bon état de santé des populations et/ou des écosystèmes.

Le nombre des PE ne cesse d'augmenter. En 2013 l'OMS en comptait 177 alors qu'ils sont aujourd'hui indénombrables, d'autant plus que certains mélanges de molécules sont aussi des PE. Les PE constituent pour cela un véritable problème de santé publique, dont les acteurs de santé de proximité doivent se saisir rapidement⁽²⁹⁾.

Différents types de PE

Les PE peuvent être répartis en plusieurs groupes selon leur structure chimique, leur usage, leur capacité d'accumulation dans l'environnement, ou encore le type d'hormone sur laquelle ils agissent. Par exemple, certains PCB*, le DDT*, le Bisphénol* et le Diéthylstilbestrol* (DES) ont une action oestrogénomimétique. Les PE peuvent être classés en Polluants Organiques Persistants (POP) et non persistants.

Les POP sont des substances organiques capables de persister dans l'environnement. Leur demi-vie est longue dans les organismes vivants. Ils ont la capacité de s'accumuler tout au long de la chaîne alimentaire et donc chez l'homme, en particulier dans les graisses (bio-accumulables). Certains aliments comme les poissons gras, mais aussi la viande et les produits laitiers, sont

ainsi une source majeure d'exposition aux POP. Ils peuvent traverser la barrière placentaire et on peut les retrouver dans le lait maternel.

Les PE sont des xénobiotiques ou des molécules naturelles (phyto-hormones, métaux lourds). Les xénobiotiques sont utilisés par l'industrie et l'agriculture ou sont le résultat des activités humaines (Dioxines, PCB...). Les PE sont omniprésents dans l'environnement en particulier domestique. Certaines activités et objets exposent plus particulièrement la population à ces PE (activités de bricolage, jardinage, ménage, cuisine, soins corporels, etc.)⁽³⁰⁾.

Certains PE "déclarés avérés" sont interdits, d'autres sont seulement suspectés. L'ANSES** a proposé qu'une catégorie supplémentaire "PE présumés" soit créée (1) afin de pouvoir agir sur ces substances, même en l'absence de certitude sur leurs effets sanitaires. Leur connaissance est en constante évolution.

* Glossaire p. 47

**ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

Caractéristiques

Les PE appartiennent à un ensemble très vaste de substances chimiques. Ils ont en commun une action démontrée sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et potentiellement sur toutes les glandes endocrines et hormones, notamment sexuelles (oestrogènes et testostérone) et thyroïdiennes. La liste reste ouverte compte tenu du nombre de substances chimiques auxquelles nous sommes exposés et qui n'ont pas été suffisamment évaluées.

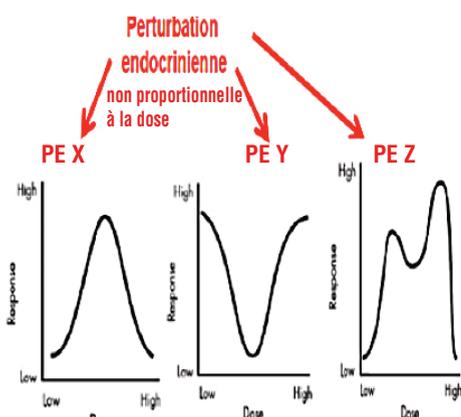
EFFETS

non proportionnels à la dose

La compréhension du mode d'action des PE marque un changement de paradigme toxicologique. Ce mode d'action complexe met en jeu des effets à des doses infinitésimales décrits par

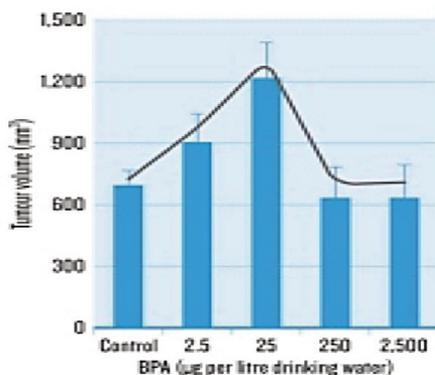
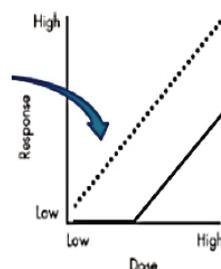
des courbes de dose-effets non proportionnels à la dose (cf. courbes ci-dessous). La toxicologie classique repose habituellement sur des effets doses linéaires (la dose fait le poison, selon Paracelse).

Effets faibles doses et courbes "non monotones" (d'après Vandenberg LN et al. Endocrin Rev. 2012)



Les PE ne provoquent pas tous la même réponse

Effets dose linéaire



Courbe "non monotone" exemple de la dose-effet du Bisphénol A en "U inversé" (d'après (17,25))

EFFETS

Cocktail

L'effet cocktail, qui n'est pas propre aux PE, peut être défini comme le résultat d'une exposition simultanée à plusieurs produits, caractérisé par une toxicité augmentée par rapport à une exposition à un seul produit. Ces effets peuvent aller jusqu'à un facteur mille (5). Ce mode d'action est difficile à étudier en toxicologie classique. Les études prenant en compte cet effet restent rares mais commencent à se développer (5,6).

EFFETS

Cumulatifs

Ces effets ne sont pas non plus propres aux PE. Même si l'imprégnation des populations à certains PE peut être qualifiée de faible, les effets des PE peuvent être cumulatifs de par la nature chronique de l'exposition tout au long de la vie. Il est donc important de considérer au mieux l'exposition des sujets sur la vie entière et au minimum sur de longues périodes, à travers la réalisation d'études longitudinales, lesquelles sont plus complexes et coûteuses à mettre en œuvre que les études transversales.

EFFETS

Différés

Comme les produits cancérigènes, l'une des caractéristiques des PE est celle du temps de latence entre l'exposition et les effets puisque les dommages produits ne s'expriment pas immédiatement après l'exposition aux PE mais parfois bien plus tard dans la vie, à l'âge adulte.

EFFETS

Epigénétiques

Les mécanismes épigénétiques sont l'une des bases du mode d'action des PE. Ils sont définis par la modulation de l'expression des gènes sans en modifier la

structure. Cette modulation s'explique par la méthylation ou l'acétylation des gènes permettant le passage de l'hétérochromatine à l'euchromatine et vice versa. Par ailleurs, des micro-ARN peuvent perturber la fonction des ARN messagers et par conséquent la synthèse de protéines. Ces phénomènes se produisent de façon tout à fait naturelle et expliquent pourquoi et comment les gènes peuvent agir ou rester en dormance (sécrétion de l'insuline, cycle hormonal chez la femme...). Les gènes modulés peuvent être par exemple des gènes régulant le cycle cellulaire.

EFFETS

Transgénérationnels

Les phénomènes épigénétiques décrits plus hauts sont réversibles, il a cependant été démontré que des caractères épigénétiques pouvaient être transmis à la (ou aux) génération(s) suivante(s). Le Distillène® en est l'exemple emblématique. Il a entraîné des malformations génitales utérines chez les filles exposées pendant la vie fœtale et entre autres des malformations de l'appareil génital chez le petit fils.

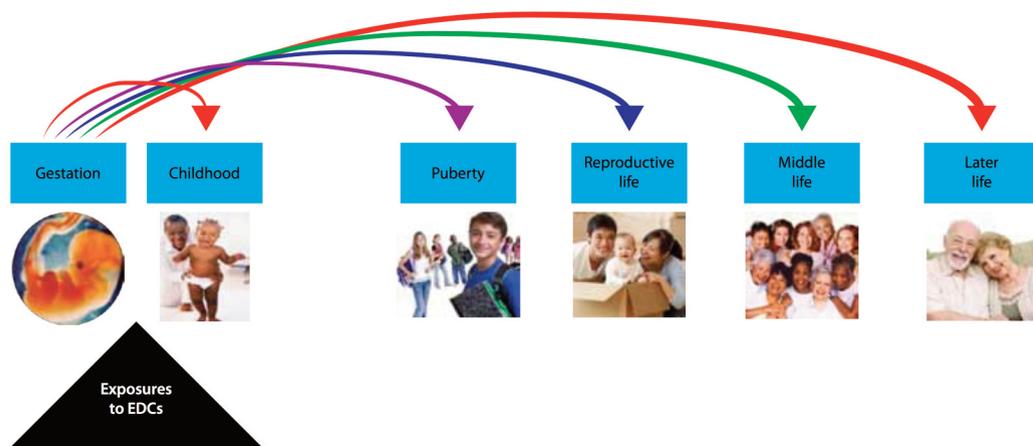
Périodes cibles

et fenêtres d'exposition

Certaines périodes de la vie rendent les populations plus vulnérables à l'action des PE. Il s'agit là de la notion de fenêtres d'exposition. Ces phases de vulnérabilité sont la période embryonnaire, fœtale, la petite enfance ainsi que la puberté. Pendant ces périodes de la vie, les organes sont en formation ou développement et soumis à la régulation des hormones et donc particulièrement sensibles à l'action des PE. Les PE peuvent être à l'origine de dommages irréversibles in utero (8) et lors de la période périconceptionnelle.

PARTICULARITÉ IMPORTANTE DES PE

State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals – OMS 2012



PE et pathologies

Plusieurs pathologies sont favorisées, voire provoquées par les PE. Depuis plusieurs décennies, les épidémiologistes observent que les maladies non infectieuses (troubles de la fertilité, maladies métaboliques, cardiovasculaires, cancers, maladies de l'immunité) ont pris le pas sur les maladies infectieuses. C'est ce qu'on appelle la transition épidémiologique. Les facteurs environnementaux dont les PE expliquent ce phénomène. Les modifications du génome ne peuvent pas se produire par des mutations en 70 ans chez l'humain (3 ou 4 générations).

Exposition aux PE

IMPREGNATION DES POPULATIONS

La quasi-totalité de la population est exposée quotidiennement à de multiples substances chimiques dont des PE mais cette exposition est encore plus préoccupante pour les publics vulnérables tels que les femmes enceintes, le fœtus, les enfants en bas âge et les adolescents. Les PE ont la capacité à traverser la barrière placentaire et peuvent être retrouvés dans le lait maternel. Malgré leur interdiction, certains PE imprègnent encore les populations. Ainsi, dans une étude en population générale menée par l'INVS*, Le DDT était détecté chez 95,1% des participants à l'étude (11). La cohorte ELFE** s'intéressant aux femmes enceintes a montré que 100% des mères présentaient des niveaux de concentrations quantifiables de dioxines, furanes ou PCB et d'un composé perfluoré. 99,6 % d'entre-elles étaient imprégnées à au moins un phtalate et qu'une mère sur deux présentait un niveau quantifiable pour au moins un métabolite de pesticides organophosphorés. Le BPA était décelé chez plus de 70 % des participantes (15,19).

* INVS : Institut de Veille Sanitaire

** ELFE : Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance

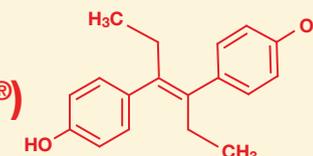
VOIES D'EXPOSITION

Les principales voies d'exposition sont aérienne et alimentaire, mais aussi la voie cutanée ou la voie sanguine à travers le matériel de perfusion. De ce fait, de nombreuses maternités contrôlent l'absence de phtalates dans leur matériel.

METHODES DE MESURES DE L'EXPOSITION

La plupart du temps l'exposition aux PE est mesurée par dosage des PE ou de leurs métabolites dans l'organisme dans les liquides ou matrices biologiques (sang, urine, lait, tissu adipeux, cheveux) à l'occasion d'études de biosurveillance. Ces mesures permettent de décrire les niveaux d'imprégnation des populations aux polluants en prenant en compte toutes les voies d'expositions. De nouvelles techniques se développent pour prendre en compte l'exposition simultanée à de multiples substances (5,6).

Le cas emblématique du diéthylstilbestrol - DES - (Distilbène®)



Le diéthylstilbestrol - DES - (Distilbène®) est un oestrogène de synthèse et perturbateur endocrinien. Il a été prescrit pendant plusieurs dizaines d'années, dans le monde entier, durant la grossesse, en vue de limiter le risque de fausses-couches.

Il a été interdit en France en 1977.

La consommation de cette substance peut être considérée comme l'exemple emblématique d'une exposition, limitée dans le temps, à fortes doses et durant une fenêtre particulièrement vulnérable, à un perturbateur endocrinien chez l'homme.

DES et toxicité : le risque de cancer du sein est multiplié par deux pour les 80 000 "filles D.E.S." exposées in utero en France, ainsi que d'autres d'anomalies du vagin et de l'utérus.

Les "fils D.E.S." présentent plus de malformations telles que cryptorchidie, kyste de l'épididyme, hypospadias, atrophie testiculaire mais aussi de troubles psychotiques.

Les méfaits de ce médicament ne se limitent pas aux enfants exposés in utero. La troisième génération, celle composée de

garçons et de filles issus de "filles D.E.S." présente un nombre plus important d'atrésies de l'oesophage, d'hypospadias et de cryptorchidie ... La quatrième génération est maintenant à l'étude.

DES et épigénétique* : Une équipe de recherche de l'Université Paris Descartes, de l'Inserm et du Centre Hospitalier Sainte-Anne a publié en avril 2017 que des patients souffrant de troubles psychotiques et exposés in utero au Distilbène présentaient des altérations épigénétiques spécifiques. Ces altérations correspondent à des régions génomiques impliquées dans le neurodéveloppement.

Les chercheurs posent la question, plus générale, de l'influence de l'exposition in utero aux perturbateurs endocriniens sur le neurodéveloppement et l'émergence de maladies psychiatriques.

**Les mécanismes épigénétiques sont un ensemble de mécanismes modulant l'expression des gènes, sans toutefois altérer la séquence d'ADN sous-jacente.*

Classification des principaux PE et contaminants chimiques

(liste non exhaustive) (4,7,9,10,11,12,13,14,16,23,24,20,22)

 interdits

 usage restreint

Les Alkylphénols

- Certains font l'objet de procédures de restriction
- Ils sont utilisés dans la fabrication d'adhésifs, de peintures, d'émulsions de cires de parquets, de produits ménagers, dans les matériaux de construction, l'industrie des cuirs, des textiles et du bois. Ils sont également présents dans les désinfectants. *Ex : Le 4-nonylphénol*

Les Bisphénols

- Ces agents sont ubiquitaires, ils ne s'accumulent pas mais l'exposition est permanente via les plastiques alimentaires de type polycarbonate, les résines époxy de revêtement de canettes et conserves.
- L'exposition à ces substances se fait par voie aérienne, cutanée et alimentaire. Le BPA, présent dans les emballages et contenants, migre vers les aliments et boissons consommés. Ce phénomène s'accroît sous l'effet de la chaleur et des réutilisations successives.
- *Ex : **Le bisphénol A (BPA)** est interdit en France dans les contenants alimentaires depuis janvier 2015, mais pourrait encore être retrouvé notamment dans les plastiques, contenants alimentaires, résines dentaires, le PVC .*

Bisphénol A et imprégnation

Une étude a dosé le Bisphénol A dans l'urine de 1764 femmes enceintes. Il était présent chez 70% d'entre elles.

L'imprégnation des femmes enceintes par le BPA augmente avec la consommation d'aliments susceptibles d'avoir été en contact avec des matières plastiques ou des résines contenant du BPA (aliments pré-emballés dans du plastique ou en boîtes de conserve, vin, eau en bouteille ou en bonbonne).

Les résultats montrent que le fait d'accoucher par césarienne est associé à des niveaux d'imprégnation par le BPA plus élevés qui pourraient en partie être liés à une exposition récente et ponctuelle au BPA contenu dans le matériel médical utilisé lors de ce type d'accouchement (perfusion, sonde urinaire, etc.).

Bisphénol A et toxicité

- Effets délétères sur le système reproducteur
- Glande mammaire (exposition prénatale)
- Le métabolisme (glucidique, lipidique) et le système cardio vasculaire
- Trouble neuro comportementaux
- La période d'exposition prénatale au BPA apparait comme particulièrement critique car elle est susceptible d'altérer le développement du fœtus et d'entraîner des effets précoces pouvant avoir des conséquences pathologiques à l'âge adulte.

Les données toxicologiques actuelles ont été jugées insuffisantes par l'ANSES pour permettre de conclure à une innocuité des substituts aux BPA (bisphénols S, F, M, B, AP, AF et BADGE*). Leur utilisation dans certains domaines doit donc se faire avec beaucoup de précautions.

Les Dioxines

- Les dioxines sont un ensemble de dérivés polychlorés formés au cours des processus industriels, par combustion des matières organiques en présence de chlore (incinération d'ordures ménagères, sidérurgie, usines chimiques), ou lors de phénomènes naturels comme les éruptions volcaniques...
- Transportées par voie aérienne, elles contaminent les sols d'où une exposition des populations par voie alimentaire.

Dioxine et toxicité

Cancérogène (système lymphatique)/reprotoxique/perturbation thyroïdienne

Le Formaldéhyde

- Le formaldéhyde, mieux connu sous le nom de formol lorsqu'il est dissout dans l'eau, est un composé organique très volatil (COV). Cette substance a la propriété de devenir gazeuse à température ambiante et est actuellement fréquemment retrouvée dans les environnements intérieurs.
- Le formaldéhyde est utilisé comme désinfectant ou biocide (lingettes, désinfectants, détergents pour vaisselle...) comme fixateur, liants ou colles, dans des résines (vernis ou durcisseurs d'ongles, produits de bricolage, revêtements des murs, sols, meubles etc). On le retrouve également dans les sources de combustion englobant la fumée de tabac, les bougies, les bâtonnets d'encens, les cheminées à foyer ouvert ainsi que les cuisinières à gaz, les poêles à pétrole,....

Formaldéhyde et toxicité

Ses effets toxiques s'exercent par voie aérienne et localement par exposition directe.

Le formaldéhyde est un irritant des yeux, du nez et de la gorge. Suite à une étude américaine, il a été classé en 2005 par l'OMS comme étant un cancérogène certain pour l'homme du nasopharynx et des fosses nasales.

Certaines études épidémiologiques sur les effets de l'exposition prolongée au formaldéhyde ont également mis en avant des effets allergiques et un impact sur l'appareil respiratoire.

Depuis 2009, le cancer du nasopharynx est reconnu comme maladie professionnelle (préparation du formol, utilisation dans certains laboratoires, vernissage des parquets, etc).

Les médicaments

- Distilbène® (DES), exemple historique et emblématique de PE (voir p 11, 23, 36)
- Ethinyl oestradiol (pilule contraceptive), Zeranol (usage vétérinaire)

Les métaux lourds

Ils sont présents naturellement dans notre environnement et utilisés massivement dans l'industrie. généralement émis sous forme de très fines particules, ils sont transportés par le vent et se disséminent dans les sols et les milieux aquatiques, contaminant ainsi la flore et la faune et se retrouvant dans la chaîne alimentaire.

Mercure et toxicité

Perturbation thyroïdienne, interférence in utero sur le développement cérébral, neurotoxique. Présent dans les poissons et dans les ampoules basse consommation.

Plomb et toxicité

Agit sur le système endocrinien et reproducteur (maturité sexuelle retardée, troubles de la fertilité, fausses couches, altération du sperme, modification des hormones thyroïdiennes). Effets œstrogéniques sur des cellules du cancer du sein. Il est présent dans certains cosmétiques ainsi que dans les vieilles canalisations et peintures.

Gadmium et toxicité

Cancérogène (principalement au niveau pulmonaire), troubles rénaux, troubles du développement cérébral et de la reproduction. Il est présent dans le tabac mais aussi dans le sol et l'eau et donc dans les aliments.

Origine naturelle

- Phyto-œstrogènes : les flavonoïdes, les isoflavones (génistéine du soja...), dans les plantes et épices
- Mycoœstrogènes : la zéaralénone dans les céréales

Les Parabènes

- Ces substances aux propriétés antibactériennes et antifongiques, sont utilisées comme conservateurs dans les cosmétiques (shampooings, crèmes), mais aussi dans les médicaments et les aliments en tant qu'additifs. On peut aussi les retrouver dans les produits du tabac, les produits ménagers (lessives), vernis, colles et adhésifs.
- L'exposition se fait par voie alimentaire et percutanée (*Ex : Les propyl parabènes, butylparabènes, ...*)

Parabènes et toxicité

Possible diminution de la fertilité chez l'homme. Les parabènes pourraient favoriser l'apparition de tumeurs dépendantes aux œstrogènes.

Les PCB (polychlorobiphényles)

- Ces composés étaient anciennement employés pour leur propriétés isolantes et lubrifiantes. Ils sont classés comme cancérigènes certains par le CIRC*.
- Ils sont des produits intentionnels et non intentionnels de processus industriels comme la combustion.
- Les produits qui en contiennent sont les lubrifiants, adhésifs, peintures, papiers autocopiants, matériels informatiques. Ils étaient très présents dans les transformateurs électriques.
- Ils sont interdits depuis 1987 mais contaminent notamment les poissons d'eau douce, qui sont en contact avec les sédiments.
- L'exposition aux PCB se fait principalement par voie alimentaire, un peu moins par voie aérienne et cutanée.

PCB, imprégnation et toxicité

- *Cancérogènes certains par le CIRC* : lien avec prostate, sein, testicule chez l'enfant exposé in utéro*
- *Favorise l'insulinorésistance : lien avec obésité, diabète*
- *Effets neurotoxiques et Développement Psychomoteur : baisse QI, trouble apprentissage, action directe sur les hormones thyroïdiennes, lien avec Parkinson*
- *Reprotoxique : PCB "non dioxin-like" qui sont suspectés d'avoir des effets délétères notamment sur le système endocrinien (perturbation de la fonction thyroïdienne, ...) et sur la reproduction (avortement spontané, ...), altération spermatogénèse, cryptorchidie*
- *Altération de l'immunité*

Les pesticides

Ils ont pour but de lutter contre des organismes considérés comme nuisibles. Ils sont utilisés en agriculture mais également comme insecticides dans les habitations. Ils sont utilisés comme insecticides, herbicides, fongicides (champignons), les nématicides (vermifuges), les molluscicides (limaces), les rodenticides (rongeurs), les corvicides (corbeaux et autres oiseaux).

On peut également citer les répulsifs à insectes, les régulateurs de croissance ou les phéromones. Certains pesticides sont reconnus comme étant perturbateurs endocriniens. Certains, interdits depuis des années, sont persistants dans l'environnement et posent encore actuellement un problème de santé publique comme le chl certains organes (foie, sang, système nerveux...).

Lipophiles ou hydrophiles, ils peuvent se retrouver dans l'alimentation et l'eau. L'exposition à ces agents se fait surtout par voie alimentaire (poissons, produits laitiers), mais aussi par voie respiratoire ou cutanée.

Atrazine

Cet herbicide de la famille des triazines est aujourd'hui interdit mais toujours présent dans l'environnement.

Quelques familles de pesticides et leurs cibles principales

Familles chimiques	Exemples de substances actives	Classement selon cible
Organochlorés	DDT, Chlordane, Lindane, Dieldrine, Heptachlore	Insecticides
Organophosphorés	Malathion, parathion, Chlorpyrifos, Diazinon	Insecticides
Pyréthrinoïdes	Perméthrine, Deltaméthrine	Insecticides
	Aldicarbe, Carbaryl, Carbofuran, Méthomyl	Insecticides
Carbamates	Asulame, Diallate, Terbutcarbe, Triallate	Herbicides
	Benthiavalicarbe	Fongicides
Dithiocarbamates	Mancozèbe, Manèbe, Thirame, Zinèbe	Fongicides
Phtalimides	Folpel, Captane, Captafol	Fongicides
Triazines	Altrazine, Simazine, Terbutylazine	Herbicides
Phénoxyherbicides	MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T	Herbicides
Chloroacétamides	Alachlore, Métolachlore	Herbicides
Pyridines-bipyridilliums	Paraquat, Diquat	Herbicides
Aminophosphonates glycine	Glyphosate	Herbicides

Pesticides organochlorés

- Ce sont des POP.
- **Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT)**, interdit depuis 1973, mais toujours présent dans l'environnement
- Cyclodiènes (heptachlore, dieldrine)
- Benzènes chlorés **hexachlorobenzène (HCB)**, aujourd'hui interdit
- Chlordane
- **Chlordécone**, lui aussi interdit mais toujours présent dans l'environnement)
- Hexachlorocyclohexane (HCH)

Pesticides organophosphorés

- L'usage de certains de ces pesticides est restreint
- Ex : Le chlorpyrifos, utilisé pour le traitement des céréales stockées, le parathion et le malathion

Tributyletain (TBT)

- Cet agent biocide et organostannique a été employé dans les peintures (antifouling des bateaux, antisalissures, antimoisissures), le papier, le cuir et le textile.
- Ce composé est aujourd'hui interdit.

Tributyletain et toxicité

- Altération de la spermatogénèse humaine et de la fertilité
- Cancérogènes Lymphome Non Hodgkinien ++, Myelome++, Prostate++, Leucémie+, Testicule+, Mélanome+, Tumeur cérébrale ±
- Maladies neurodégénératives Parkinson++ Alzheimer+
- Troubles du neurodéveloppement ++
- Malformation congénitale++, mort fœtale+
- Cancers chez l'enfant (exposition pendant la grossesse) : Leucémie, tumeur cérébrale

Les composés Perfluorés

- Ce sont des composés halogénés gazeux constitués exclusivement d'atomes de carbone et de fluor. Dans les ustensiles de cuisine, ils servent d'agents anti-adhésifs. Dans les vêtements, ils ont pour but d'augmenter les qualités infroissables et imperméables.
- Ce sont des POP*. Ils sont toxiques pour les organismes aquatiques dont ceux que nous mangeons.
- Ils se retrouvent dans de nombreux objets : climatiseurs, réfrigérateurs, extincteurs, revêtements anti-adhésifs des ustensiles de cuisine (polytétrafluoroéthylène PTFE plus connu sous le nom de Teflon™), certains emballages alimentaires en papier ou carton, textiles d'habillement et d'ameublement, cires à parquet, certains insecticides.
- Ex : **Le perfluorooctane sulfonate (PFOS)** (dont la fabrication en France a cessé en 2002) est produit à la fois de façon intentionnelle et non intentionnelle. On peut le retrouver dans les composants électriques et électroniques, les mousses anti-incendie, les images photographiques, les fluides hydrauliques et les textiles.
- L'acide de perfluorooctane (PFOA) utilisé comme tensio-actif dans la fabrication de fluoropolymères.
- La voie d'exposition principale est alimentaire (poissons d'eau douce, mollusques et crustacés), mais aussi cutanée notamment chez l'enfant en contact avec les vêtements, tapis et moquettes

Chez la femme, une étude cas-témoin a mis en évidence un lien entre exposition aux PFOA et PFOS et syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)
Il existe un lien entre certains perfluorés dosés dans le sang de cordon ombilical et les capacités cognitives des enfants mesurées à 2 ans (PFOS)
Dans une étude menée au Groënland, les taux sériques de perfluorés mesurés chez des femmes ont été associés de manière significative au risque de cancer du sein.

Composés perfluorés et toxicité

Cancérogènes, interférence avec le fonctionnement de la glande thyroïde et avec les hormones sexuelles, risque d'obésité, altération de l'action des hormones stéroïdes. L'exposition in utero entraîne des retards de croissance et de développement, des changements comportementaux, un développement anormal des glandes mammaires.

Le Phénoxyéthanol

- Le phénoxyéthanol est un conservateur chimique utilisé pour bénéficier de son effet anti microbien. Il fait partie de la famille des éthers de glycol. Ces éthers sont des cosolvants eau-huile utilisés dans de nombreuses applications industrielles y compris cosmétiques.
- Le Phénoxyéthanol est présent dans des produits cosmétiques (lotions pour le corps, crèmes pour le visage, produits capillaires, produits de maquillage...) et les lingettes pour bébés.

*POP : Polluants Organiques Persistants

Phénoxyéthanol et imprégnation

Le phénoxyéthanol est absorbé par voie orale et cutanée, il est essentiellement métabolisé par le foie et éliminé par les urines.

L'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé) a mené une étude sur le phénoxyéthanol à partir de 2002. Elle a publié son rapport en mai 2013. Ce qui serait acceptable pour l'adulte (exposition en tant que conservateur à la concentration de 1 %) ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 3 ans. C'est une substance hématotoxique et hépatotoxique. Il provoque des irritations oculaires. Il entraînerait également des effets toxiques sur la reproduction et sur le développement.

Les Phtalates

- Les phtalates sont utilisés dans la fabrication de plastiques comme le PVC, comme agents assouplissants. On peut les retrouver dans les emballages alimentaires, leur source principale d'exposition, mais aussi dans les jouets, les produits cosmétiques (parfums, déodorants), savons, médicaments et matériel de perfusion, caoutchouc, colles...
- Certains usages sont soumis à des réglementations comme pour les jouets
- Il existe deux principaux types de phtalates :
 - **A chaîne courte** : ex : diéthylhexylphtalate (DEHP) dibutylphtalate (DBP), butylbenzylphtalate (BBP) que l'on peut retrouver dans les aménagements intérieurs (revêtements de sol et de mur, câbles...). On note aujourd'hui une diminution de l'utilisation de ces phtalates à chaîne courte, soumis depuis quelques années à des restrictions réglementaires.
 - **A chaîne longue** : ex : diisononylphtalate (DINP), di-isodecylphtalate (DIDP).
- L'exposition à ces agents est ubiquitaire mais se fait essentiellement par voie alimentaire.

Phtalates et imprégnation

Une étude a dosé les phtalates dans les urines de 989 femmes enceintes :

- 99,6 % présentaient des niveaux de concentrations quantifiables pour au moins un métabolite de phtalate.
- Omniprésents dans l'environnement et les produits de consommation courante (les volailles, les graisses, les produits laitiers et les céréales) malgré les restrictions d'usages de certains phtalates.
- L'imprégnation des femmes enceintes par les phtalates augmente avec la consommation d'aliments riches en matières grasses susceptibles d'avoir été en contact avec des matériaux contenant des phtalates (crème fraîche, glaces, entremets, ...).
- Elle augmente également avec l'utilisation de produits d'hygiène (cosmétiques, soins pour les cheveux et produits ménagers) et de peinture pendant la grossesse.

Phtalates et toxicité

Toxiques pour la reproduction :

- **Chez la femme**, suspicion d'un lien entre taux plasmatiques de phtalates et endométriose. Ils exerceraient une action sur la maturation des ovocytes (3).
 - **Chez l'homme** : corrélation négative entre le taux urinaire de MBP (monobutyl phtalate, métabolite du BBP) et certains paramètres de la qualité spermatique .
- Cancérogène possible** : le DEHP et le DBP.
Une étude cas-témoins a montré un lien entre exposition aux phtalates et risque de cancer du sein et des ovaires
- Obésité** : l'exposition prénatale aux phtalates prédisposerait à l'obésité durant l'enfance. Il existe de même une corrélation significative entre les concentrations urinaires de phtalates, l'obésité abdominale et la résistance à l'insuline
- Neuro développement** : Trouble des fonctions exécutives

Les composés Polybromés

- Certains de ces composés sont aujourd'hui interdits
- Ils sont utilisés comme retardateurs de flamme dans les meubles, textiles, tapis, peluches, habitacle auto, appareils électroniques...
- Ce sont des POP* qui ont une grande capacité de dissémination, on en retrouve dans l'air antarctique.
- La voie principale d'exposition est alimentaire (aliments riches en lipides, poissons). La voie aérienne est une autre voie d'exposition. Ces composés peuvent être émis dans l'air intérieur par volatilisation suite à l'abrasion des meubles et équipements. L'exposition peut aussi se faire par ingestion de poussières, notamment chez les enfants.

Ex : les polybromodiphényléthers (PBDE) (BDE 28, 47, 99, 100, 153, 154, 183 et 209) servant à la fabrication de polymères tels les polystyrènes, la résine époxy...

Polybromés et toxicité

- Effet probablement favorisé par la présence de brome ou de chlore, éléments de même classe que l'iode et ayant une forte similitude structurale avec la T4. Les PBDE ont la capacité in vitro de mimer l'effet des hormones thyroïdiennes par fixation sur leur transporteur et via la modulation de l'expression de certaines enzymes impliquées dans leur métabolisation .
- Il peut résulter de l'exposition à ces produits une diminution de la T4 et une augmentation de la TSH chez l'adulte.
- Chez le fœtus, cet effet atteint le développement neuro-cérébral avec une possible hyperactivité et une baisse du QI chez l'enfant
- Ces effets sont d'autant plus marqués que la femme enceinte présente un déficit en iode.

Le Triclosan et le Triclocarban

- Ces agents à la fonction antibactérienne et antifongique entrent dans la composition de savons liquides, produits vaisselle, désodorisants et dentifrices
- Ils jouent un rôle dans l'antibiorésistance
- La voie principale d'exposition est cutanée par contact avec les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle. La voie aérienne est aussi possible suite à l'inhalation de produits ménagers.

Triclosan et toxicité

Allergène (asthme, rhinites allergiques), irritant, diminution de la testostérone, de l'hormone lutéinisante et de la production de spermatozoïdes, risque de faible croissance in utero. Le triclosan pourrait favoriser par son activité oestrogénique les cancers hormono-dépendants (cancers du sein ou de la prostate). Promoteur d'antibiorésistance, persistant pour l'environnement, toxicité pour les organismes aquatiques.

Bibliographie

1. ANSES. Les perturbateurs endocriniens. Travaux et implication de l'Agence sur les perturbateurs endocriniens. 9/11/2017. <https://www.anses.fr/fr/content/les-perturbateurs-endocriniens>. Page consultée le 19/04/2018
2. Carson, Rachel. Silent Spring. Boston: Houghton Mifflin, 1962.
3. Colborn, Theo, Dianne Dumanoski et John Peterson Myers. Our Stolen Future. Dutton, 1996
4. Nalbome G, Toxicologie et Epidémiologie:deux disciplines en mutation. Réseau environnement santé. Congrès santé environnement PACA 2013.
5. Gaudriault P, Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants ; Environ Health Perspect. 2017 Aug; 125(8):087004. doi:10.1289/EHP1014
6. Kapraun, John F. A Method for Identifying Prevalent Chemical Combinations in the U.S. Population Environ Health Perspect; DOI:10.1289/EHP1265
7. Brucker-Davis, Françoise, Kathy Wagner-Mahler, Isabelle Delattre, Béatrice Ducot, Patricia Ferrari, André Bongain, Jean-Yves Kurzenne, Jean-Christophe Mas et Patrick Fénelichel. « Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations ». Human Reproduction 23, no 8 (1 août 2008): 1708-18. doi:10.1093/humrep/den186.
8. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Environmental estrogens and obesity. Mol Cell Endocrinol. 2009 ;304 :84-89.
9. Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie « Les POP, des substances à identifier pour pouvoir les éliminer », octobre 2015
10. Secrétariat de la Convention de Stockholm « Convention de Stockholm sur les Polluants Organiques Persistants », août 2010
11. Institut de veille sanitaire (InVS). Nadine Fréry, Laurence Guldner, Abdessattar Saoudi, Robert Garnier (Centre antipoison (CAP), Paris), Abdelkrim Zeghnoun, Marie-Laure Bidondo Exposition de la population française aux substances aux substances chimiques de l'environnement chimiques de l'environnement chimiques de l'environnement TOME 2 • Polychlorobiphényles (PCB-NDL) • Pesticides
12. ANSES. Mars 2015. Connaissances relatives à la réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des composés de la famille des Phtalates (Tome 1)
13. ANSES. Mars 2015. Connaissances relatives à la réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des composés de la famille des Perfluorés (Tome 1)
14. ANSES. Août 2017. Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des polybromés (Tome 3)
15. FRÉRY N, SAOUDI A, GARNIER R, ZEGHNOUN A, FALQ G, GULDNER L. Exposition de la population française aux polluants de l'environnement. Volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé. Premiers résultats. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire, septembre 2010, 12 p. (Disponible sur : www.invs.sante.fr)
16. Fénelichel P et al. Presse Med. 2016 Jan;45(1):63-72. doi: 10.1016/j.lpm.2015.10.017. Epub 2015 Dec 2. [Endocrine disruptors, reproduction and hormone-dependent cancers].
17. Fénelichel P et al. Low Doses of Bisphenol A Promote Human Seminoma Cell Proliferation by Activating PKA and PKG via a Membrane G-Protein–Coupled Estrogen Receptor
18. ANSES expertise collective, Substances reprotoxiques et perturbateurs endocriniens Composés de la famille des bisphénols : bisphénols M, S, B, AP, AF, F et BADGE. Mars 2013
19. Dereumeaux C., Guldner L., Saoudi A., Pecheux M., Crouy-Chanel (de) P., Bérat B., Wagner V., Gorla S. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en oeuvre au sein de la cohorte Effe. Tome 1 : polluants organiques. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2016. 230 p.
20. ANSES. Phtalates, parabènes, alkylphénols : quatre questions à Marc Mortureux <https://www.anses.fr/fr/content/phtalates-parabenes-alkylphenols-quatre-questions-a-marc-mortureux> . Page consultée le 18/04/2018
21. ANSES. Caractérisation des dangers et des expositions du 4-nonylphénol.
22. Chevrier C et al. Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the PELAGIE birth cohort. Environ Health Perspect. 2011 Jul;119(7):1034-41. doi: 10.1289/ehp.1002775.
23. Les cahiers de la recherche santé environnement travail les perturbateurs endocriniens en 12 projets, comprendre où en est la recherche décembre 2012 <https://www.anses.fr/fr/system/files/CDLR-mg-PNRPE2012.pdf>
24. L. Multigner, P. Kadhel : Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité. Archives des maladies professionnelles et de l'environnement 2008
25. Sarah Jenkins, Jun Wang, Isam Eltoum, Renee Desmond, Coral A. Lamartiniere, Chronic Oral Exposure to Bisphenol A Results in a Nonmonotonic Dose Response in Mammary Carcinogenesis and Metastasis in MMTV-erbB2 Mice ENVIRON HEALTH PERSPECT 119:1604-1609 (2011).
26. Kalfa Nicolas, Françoise Paris, Marie-Odile Soyer-Gobillard, Jean-Pierre Daures et Charles Sultan. « Prevalence of Hypospadias in Grandsons of Women Exposed to Diethylstilbestrol during Pregnancy: A Multigenerational National Cohort Study. » Fertility and Sterility 95, no 8 (30 juin 2011) : 2574-77. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.02.047.
27. M.O.Soyer-Gobillard and Charles Sultan, InTech Behavioral and Somatic Disorders in Childrenexposed in utero to Synthetic Hormones: a Testimony-Case Study in a French Family Troop In: State of The Art of Therapeutic Endocrinology 2012, InTech, Sameh Magdeldin Ed. pp.67-86
28. Fénelichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N.The history of Distilbene® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren--the trans-generational effect. Ann Endocrinol (Paris). 2015 Jul;76(3):253-9. doi: 10.1016/j.ando.2015.03.008. Epub 2015 Apr
29. Marie C. et al. Perception of Environmental Risks and Health Promotion Attitudes of French Perinatal Health Professionals. Int J Environ Res Public Health. (2016)
30. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, 2009

Les cancers

Généralités



L'augmentation rapide de l'incidence de certains cancers dans de nombreux pays, leur répartition géographique hétérogène ainsi que leur caractère hormono-dépendant sont des arguments en faveur de la responsabilité des facteurs environnementaux et notamment des PE dans la genèse de ces cancers (1). Les facteurs de risques déjà connus (facteurs de risque génétiques, alimentaires) et d'autres facteurs explicatifs comme l'amélioration du dépistage, du diagnostic et l'augmentation de l'espérance de vie, semblent insuffisants pour expliquer l'explosion de ces pathologies à travers le monde (1,2).

Effets pathologiques



Cancer de la prostate

Ce cancer est le plus fréquemment diagnostiqué dans les pays industrialisés (3,4). En dehors des facteurs de risque bien identifiés, l'hypothèse de la responsabilité des PE dans l'apparition de ce cancer est vraisemblable étant donné le rôle fondamental joué par les hormones stéroïdiennes dans l'initiation et le développement de ce cancer. Des troubles de la régulation hormonale lors du développement de la prostate pourraient favoriser la survenue des cancers à l'âge adulte (3,5).

En plus des études expérimentales menées in vitro ou in vivo ayant montré un lien entre certains PE, tels que le bisphénol A et le cancer de la prostate (6,7), les études ayant obtenu les résultats les plus probants concernent les expositions professionnelles, en particulier dans les milieux agricoles et industriels, tandis que le lien est fortement suspecté pour ce qui concerne la population générale (4).

Les PE impliqués dans le développement du cancer de la prostate sont notamment :

Les Pesticides

- **Organochlorés**

- **Le chlordécone** : cet insecticide était anciennement utilisé dans les bananeraies aux Antilles. Les populations antillaises ont connu une exposition chronique à cet agent qui contamine encore aujourd'hui les sols, les eaux et certains aliments d'origine végétale ou animale, contaminés eux-mêmes à partir de ces milieux. Dans son étude, l'équipe de Multigner a montré un lien significatif entre concentration plasmatique de chlordécone et augmentation du risque de cancer de la prostate chez les hommes exposés à cet agent.

Ce risque était plus important pour les hommes avant des antécédents familiaux de cancer de la prostate (8), ceci suggérant une synergie entre PE et génome. Concernant son mode d'action, le chlordécone est un agoniste des récepteurs aux oestrogènes ER α et antagoniste des récepteurs ER β .

Le chlordécone est classé cancérigène possible pour l'homme (groupe 2B) par le CIRC*.

- Une étude de cohorte prospective réalisée aux USA chez 55332 agriculteurs a démontré un risque augmenté de manière significative de cancer de la prostate en lien avec une exposition à plusieurs pesticides organochlorés (11).
- Des études de type cas-témoins suggèrent plus particulièrement un lien entre une exposition à la dieldrine, l'isomère β de l'hexachlorocyclohexane, le trans-nonachlore et le cancer de la prostate (23).

• Organophosphorés

Une étude de cohorte prospective réalisée aux USA chez 55332 agriculteurs a démontré un risque augmenté de cancer de la prostate en lien avec une exposition à plusieurs pesticides organophosphorés mais uniquement chez les participants ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate (11).

Les PCB

Certains PCB ont une activité oestrogénique et anti androgénique et s'accumulent dans l'organisme. Ils pourraient ainsi troubler l'équilibre hormonal au niveau de la prostate. Une étude cas-témoins suédoise a montré une augmentation significative du risque de cancer de la prostate en lien avec des concentrations élevées de PCB, lesquelles étaient mesurées dans le tissu adipeux des participants (9). Par ailleurs, une étude menée sur 14458 travailleurs du secteur de l'électricité a retrouvé une forte corrélation entre une exposition cumulée aux PCB et la mortalité par cancer de la prostate (10).

Cancer du sein

1^{ère} cause de mortalité par cancer chez la femme, son incidence a connu une progression importante dans les dernières décennies du 20^{ème} siècle partout dans le monde (12). Sachant que certains facteurs de risque essentiels de cancers du sein sont liés à une exposition prolongée aux oestrogènes endogènes (ménopause tardive, puberté précoce) et exogènes (prise de contraceptifs oestroprogestatifs), les scientifiques ont été amenés à explorer l'implication des PE dans ces cancers (13).

Les PE agiraient préférentiellement au cours des périodes de développement et de sensibilité accrue de la glande mammaire (période foetale, allaitement, puberté). Malgré l'existence d'études souvent contradictoires (13, 23), un lien est suggéré dans plusieurs de ces études pour certains produits :

Les Pesticides organochlorés

Une exposition globale à plusieurs pesticides organochlorés, comme cela peut être le cas pour la population générale, est susceptible de représenter un risque augmenté de cancer du sein, comme l'a illustré une étude cas-témoins (13,25).

Le DDT

Une étude cas-témoins a montré que des femmes exposées au DDT avant l'âge de 14 ans avaient un risque significativement plus élevé de développer un cancer du sein avant l'âge de 50 ans (15,28). Une étude réalisée sur 54 ans a montré un risque augmenté de 3,7 fois pour le quartile des filles les plus exposées in utero par rapport aux filles non exposées (27).

Les PCB

Un lien a été établi entre exposition aux PCB dans le post partum et risque de cancer du sein chez les femmes avant 50 ans (14).

Le DES (diéthylstilbestrol-Distilbène®)

Suite à une étude prospective, un lien significatif a été mis en évidence entre exposition de femmes dans les années 50 et 60 à ce médicament et risque accru de cancer après 40 ans chez les filles de ces femmes exposées (16), ce risque était 3 fois plus élevé chez les exposées après 50 ans. Tout comme pour les autres PE, les effets cancérigènes du DES semblent sous-tendus par des mécanismes épigénétiques. Des études chez le rat exposé au DES en prénatal montrent un risque augmenté de cancer de la glande mammaire à l'âge adulte (15).

Les Phtalates

Le DEHP et le DBP sont des substances classées par l'Union européenne en cancérigènes suspectés catégorie 2 (24). Une étude cas-témoins a montré en particulier un lien entre exposition aux phtalates et risque de cancer du sein (17).

Les Perfluorés

Dans une étude menée au Groënland, les taux sériques de perfluorés mesurés chez des femmes ont été associés de manière significative au risque de cancer du sein (18)

Le BPA

Les études épidémiologiques font défaut pour le BPA, mais des expériences menées chez le rongeur ont montré que l'exposition au BPA entraînait des altérations anatomiques et fonctionnelles de la glande mammaire dont une sensibilité augmentée aux oestroprogestatifs (19).

Les Isoflavones

L'exposition à ces substances contenues notamment dans le soja aux périodes néonatale et in utero serait défavorable vis-à-vis du risque de cancer du sein ; cependant, ces effets néfastes ne sont pas uniquement attribuables à leur action oestrogénique et restent étroitement liés à la dose et à la période d'exposition. Un rôle possiblement protecteur à forte dose et pour des expositions à l'âge adulte est ainsi suspecté (26).

Cancer du testicule chez l'homme jeune

Ce cancer est le plus fréquent chez l'homme jeune. Il est en augmentation régulière et rapide depuis les années 60 dans les pays industrialisés (4). L'influence des PE sur les cancers du testicule est incertaine (4) mais si l'on considère leur mode d'action, il est possible que certains PE aient la capacité de stimuler la prolifération de cellules germinales cancéreuses (20).

Les Pesticides organochlorés

- **Le DDT** : Cette substance est la plus fréquemment associée à un excès de risque dans plusieurs études (21,23).
- **Le Chlordane** : Cette substance pourrait aussi être liée à la survenue de ce cancer (23).
- **L'Hexachlorobenzène (HCB)** : Une étude cas-témoins suédoise a montré une association significative entre concentration sanguine maternelle de plusieurs composés organochlorés (dont l'HCB) et cancer du testicule chez l'enfant exposé in utero (5).

Les PCB

Cette même étude a aussi suggéré un lien entre exposition aux PCB et cancer du testicule chez l'enfant exposé in utero (5).

Le DES

Une méta analyse a montré un risque deux fois plus important de cancer du testicule chez des garçons exposés in utero au DES par rapport aux garçons non exposés (4).

Cancer de l'ovaire

En dépit du manque de documentation sur les effets des PE sur ce cancer, plusieurs études expérimentales ont mis en évidence la capacité de certains PE, tels que BPA, le triclosan et un phtalate, le DBP, à stimuler la prolifération ou la croissance des cellules ovariennes cancéreuses (22), ce qui va également dans le sens d'une possible action cancérigène des PE au niveau de l'ovaire.

Où se trouvent ces PE ?

BISPHEOLS : emballages alimentaires, récipients en plastique, canettes et conserves.

PARABENES : cosmétiques, produits ménagers, colles, médicaments, produits ultra-transformés.

PCB : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes), adhésifs, matériel informatique, lubrifiants, peintures

PERFLUORES : revêtements antiadhésifs, cartons de fast-food, eau de boisson, vêtements imperméables, tissus et tapis

PHTALATES : emballages alimentaires, récipients en plastique, sacs, claviers, crayons de couleur (résine synthétique, vernis), jouets, matériaux en PVC, revêtements de sols et de mur, cosmétiques (parfums, déodorants), savons, gélules à libération prolongée, matériel de perfusion

PESTICIDES ORGANOCHLORES : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes), eau potable, air

PESTICIDES ORGANOPHOSPHORES : fruits et légumes

POLYBROMES : aliments gras, poissons, meubles, équipements électroniques, textiles, tapis, peluches, habitacle auto

TRICLOSAN : dentifrice, déodorants, savons liquides, produits vaisselle, désodorisants

Bibliographie

- Fénichel P. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancers hormono-dépendants : de nouveaux facteurs de risque ? journée sur les perturbateurs endocriniens, 14 septembre 2010. Site "réseau environnement santé.fr"
- Rochefort, H. « Endocrine disruptors (EDs) and hormone-dependent cancers: Correlation or causal relationship? » C.R.Biologies 340 (2017) 439-445
- Global assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors WHO/IPCS/EDC/, 2002
- Prescrire Rédaction « Les perturbateurs endocriniens. Deuxième Partie : une hypothèse plausible, pas encore vérifiée » Rev Prescrire 2011 ; 31 (329) 222-228.
- Diamanti-Kandarakis et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. Endocrinol Rev. 2009 ;30 :293-342.
- Wetherill, Yelena B., Janet K. Hess-Wilson, Clay E.S. Comstock, Supriya A. Shah, C. Ralph Buncher, Larry Sallans, Patrick A. Limbach, Sandy Schwemberger, George F. Babcock et Karen E. Knudsen. « Bisphenol A facilitates bypass of androgen ablation therapy in prostate cancer ». Molecular Cancer Therapeutics 5, no 12 (1 décembre 2006): 3181-90. doi:10.1158/1535-7163.MCT-06-0272.
- Wetherill, Yelena B., Christin E. Petre, Kelly R. Monk, Alvaro Puga et Karen E. Knudsen. « The Xenoestrogen Bisphenol A Induces Inappropriate Androgen Receptor Activation and Mitogenesis in Prostatic Adenocarcinoma Cells 1 This work was supported by NIH Training Grant ES07250-13 (to Y. B. W.; Environmental Mutagenesis and Cancer) and NIH Grant R01 CA93404-01 (to K. E. K.). » Molecular Cancer Therapeutics 1, no 7 (1 mai 2002): 515-24.
- Multigner, Luc, Jean Rodrigue Ndong, Arnaud Giusti, Marc Romana, Helene Delacroix-Maillard, Sylvaine Cordier, Bernard Jegou, Jean Pierre Thome et Pascal Blanchet. « Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer. » Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 28, no 21 (20 juillet 2010): 3457-62. doi:10.1200/JCO.2009.27.2153.
- Hardell I. Et al. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer. J occup environ med. 2006 jul;48(7):700-7.
- Prince mm et al. Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (pcbs). Environ health perspect. 2006 oct;114(10):1508-14.
- Alavanja, Michael C. R., Claudine Samanic, Mustafa Dosemeci, Jay Lubin, Robert Tarone, Charles F. Lynch, Charles Knott et al. « Use of Agricultural Pesticides and Prostate Cancer Risk in the Agricultural Health Study Cohort ». American Journal of Epidemiology 157, no 9 (1 mai 2003): 800-814. doi:10.1093/aje/kwg040.
- Brucker-Davis, Francoise, Kathy Wagner-Mahler, Laure Bornebusch, Isabelle Delattre, Patricia Ferrari, Jocelyn Gal, Mireille Boda-Buccino et al. « Exposure to Selected Endocrine Disruptors and Neonatal Outcome of 86 Healthy Boys from Nice Area (France). » Chemosphere 81, no 2 (septembre 2010): 169-76. doi:10.1016/j.chemosphere.2010.06.068.
- Fénichel P, Brucker Davis F. [Environmental endocrine disruptors and breast cancer: new risk factors?]. Gynecol Obstet Fertil. 2008 Oct;36(10):969-77. doi: 10.1016/j.gyobfe.2008.05.006.
- Cohn BA et al. Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. Breast Cancer Res Treat. 2012 Nov;136(1):267-75. doi: 10.1007/s10549-

012-2257-4.

- Soto, Ana M et Carlos Sonnenschein. « Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens ». Nature reviews. Endocrinology 6, no 7 (juillet 2010): 363-70. doi:10.1038/nrendo.2010.87.
- Palmer, Julie R., Lauren A. Wise, Elizabeth E. Hatch, Rebecca Troisi, Linda Titus-Ernstoff, William Strohsnitter, Raymond Kaufman et al. « Prenatal Diethylstilbestrol Exposure and Risk of Breast Cancer ». Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 15, no 8 (1 août 2006): 1509-14. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0109.
- Lopez-Carrillo, Lizbeth, Raul U. Hernandez-Ramirez, Antonia M. Calafat, Luisa Torres-Sanchez, Marcia Galvan-Portillo, Larry L. Needham, Ruben Ruiz-Ramos et Mariano E. Cebrian. « Exposure to Phthalates and Breast Cancer Risk in Northern Mexico. » Environmental Health Perspectives 118, no 4 (avril 2010): 539-44. doi:10.1289/ehp.0901091.
- Bonefeld-Jorgensen, Eva C, Manhai Long, Rossana Bossi, Pierre Ayotte, Gert Asmund, Tanja Krüger, Mandana Ghisari et al. « Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in greenlandic inuit: A case control study ». Environmental Health 10 (2011): 88-88. doi:10.1186/1476-069X-10-88.
- Vandenberg, Laura N., Theo Colborn, Tyrone B. Hayes, Jerrold J. Heindel, David R. Jacobs, Duk-Hee Lee, Toshi Shioda et al. « Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses ». Endocrine Reviews 33, no 3 (juin 2012): 378-455. doi:10.1210/er.2011-1050.
- Chevalier, Nicolas, Aurelie Vega, Adil Bouskine, Benazir Siddeek, Jean-Francois Michiels, Daniel Chevallier et Patrick Fenichel. « GPR30, the Non-Classical Membrane G Protein Related Estrogen Receptor, Is Overexpressed in Human Seminoma and Promotes Seminoma Cell Proliferation. » PloS One 7, no 4 (2012): e34672. doi:10.1371/journal.pone.0034672.
- Purdue, Mark P., Lawrence S. Engel, Hilde Langseth, Larry L. Needham, Aage Andersen, Dana B. Barr, Aaron Blair, Nathaniel Rothman et Katherine A. McGlynn. « Prediagnostic Serum Concentrations of Organochlorine Compounds and Risk of Testicular Germ Cell Tumors. » Environmental Health Perspectives 117, no 10 (octobre 2009): 1514-19. doi:10.1289/ehp.0800359.
- Park, Min-Ah, Kyung-A. Hwang, Hye-Rim Lee, Bo-Rim Yi, Eui-Bae Jeung et Kyung-Chul Choi. « Cell Growth of BG-1 Ovarian Cancer Cells Is Promoted by Di-N-Butyl Phthalate and Hexabromocyclododecane via Upregulation of the Cyclin D and Cyclin-Dependent Kinase-4 Genes. » Molecular Medicine Reports 5, no 3 (mars 2012): 761-66. doi:10.3892/mmr.2011.712.
- INSERM. Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2013
- ANSES; mars 2015. Connaissances relatives à la réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des composés de la famille des Phthalates (Tome 1)
- Institut de veille sanitaire (InVS Institut de veille sanitaire (InVS) Nadine Fréry, Laurence Guldner, Abdessattar Saoudi, Robert Garnier (Centre antipoison (CAP), Paris), Abdelkrim Zeghnoun, Marie-Laure Bidondo Exposition de la population française aux substances aux substances chimiques de l'environnement chimiques de l'environnement chimiques de l'environnement TOME 2 • Polychlorobiphényles (PCB-NDL) • Pesticides
- AFSSA / AFSSAPS, mars 2005. Sécurité et bénéfices des phytoestrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations
- Cohn BA et al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug; 100(8): 2865-2872. doi: 10.1210/jc.2015-1841
- Cohn BA et al. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. Environ Health Perspect. 2007 Oct;115(10):1406-14.

L'obésité

Généralités



Nous sommes aujourd'hui confrontés à une épidémie de maladies métaboliques, responsables de plus de la moitié de la mortalité dans le monde. L'augmentation rapide et globale de ces pathologies semble indiquer que des facteurs environnementaux jouent un rôle dans cette épidémie (1). Il existe un lien entre les deux principaux troubles métaboliques que sont l'obésité et le diabète, mais ils peuvent être considérés séparément en raison des mécanismes distincts qui les sous-tendent.

Mécanismes d'action



Plusieurs études réalisées chez l'homme ont pu mettre en évidence un lien entre l'exposition à certains PE et poids, IMC augmenté, voire l'obésité. Ces PE sont plus particulièrement les PCB, les pesticides, le BPA, les phthalates et le DDT.

Les Pesticides

Bien que des incertitudes demeurent quant au sens de la relation exposition aux pesticides et masse grasse et que les études soient encore parcellaires (13), certaines de ces substances sont suspectées d'être en lien avec un risque augmenté de surpoids.

- **Les Organochlorés** : Ces substances, notamment le DDT (9), seraient impliquées dans l'épidémie d'obésité (8).

Les PCB et Dioxines

Ces substances ont également été mises en cause dans le risque augmenté d'obésité (8).

Les Phthalates

Selon une méta-analyse, l'exposition prénatale aux phthalates prédisposerait à l'obésité durant l'enfance (10). Une étude a montré une corrélation significative entre concentrations urinaires de phthalates, l'obésité abdominale et la résistance à l'insuline (11).

Le BPA

Une corrélation a été établie entre concentrations urinaires élevées de BPA chez des enfants et adolescents (12) et le risque d'obésité

Effets pathologiques ▼

Effets d'une exposition in utero aux PE

Selon l'hypothèse de Barker (2), l'explication des troubles métaboliques à l'âge adulte serait liée à une exposition aux PE in utero. Une étude a justement mis en lien une exposition intra utérine aux PE et un IMC augmenté chez des enfants durant les 3 premières années de vie (3).

Action des PE sur l'adipogénèse et le métabolisme lipidique

Le tissu adipeux est un organe à part entière qui est soumis au contrôle des hormones. Ce tissu est par conséquent une cible pour les PE. Les PE tels que le DES, le BPA, les PCB et le DDT, pourraient jouer un rôle important dans le développement et le maintien de l'adiposité, de par une action sur l'adipogénèse (4). Une étude a montré qu'une exposition de souris gestantes au tributylétain (TBT), entraînait un surpoids chez la descendance et favorisait la différenciation des cellules souches en adipocytes.

De même, la différenciation adipocytaire semble perturbée par les pesticides organochlorés, notamment le DDT (13). Il existerait une interaction entre les PE et le microbiote intestinal, lequel aurait un rôle dans ce phénomène d'adipogénèse. Un lien a été établi entre exposition au Bisphénol A mesurée dans les urines et adiposité chez des garçons de 9 ans. Cependant, ces concentrations étaient corrélées au contraire à une diminution du surpoids chez les filles, ceci indiquant un effet différent des PE en lien avec la puberté (5)

Effets épigénétiques

Tout comme pour les autres effets des PE, des facteurs épigénétiques seraient à l'œuvre dans ce phénomène avec une action possible des PE sur les gènes de l'adipogénèse (6). Il apparaît que les PE agissent en interaction avec un régime hyperlipidique.

Perturbation de l'équilibre glucido-lipidique

Un autre mécanisme mis en cause serait une perturbation de l'équilibre glucidolipidique, comme en témoignent des études réalisées in vitro et chez l'animal (4).

Résistance à l'insuline

Elle a été observée sur des cellules adipeuses, βpancréatiques et sur des explants adipeux humains en culture. Elle serait l'un des mécanismes impliqués (1). Une étude menée chez le rat a montré une association entre exposition à des PE in utero et pendant la lactation et surpoids, lequel était plus marqué chez les femelles. Cet effet

persistait chez l'adulte et les descendants (7). L'exposition aux PE, notamment au BPA, est responsable chez le rongeur d'anomalies de régulation de la sécrétion d'insuline et de son action au niveau périphérique (1).

Perturbation de l'équilibre glucido-lipidique

Un autre mécanisme mis en cause serait une perturbation de l'équilibre glucidolipidique, comme en témoignent des études réalisées in vitro et chez l'animal (4).



BISPHENOLS : emballages alimentaires, récipients en plastique, canettes et conserves.

PCB ET DIOXINES : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes), adhésifs, matériel informatique, lubrifiants, peintures

PESTICIDES ORGANOCHLORES : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes)

PHTALATES : emballages alimentaires, récipients en plastique, sacs, claviers, crayons de couleur (résine synthétique, vernis),

jouets, matériaux en PVC, revêtements de sols et de mur, cosmétiques (parfums, déodorants), savons, gélules à libération prolongée, matériel de perfusion

TRIBUTYLETAIN : peintures des bateaux, papier, cuir, textile

Bibliographie

- Chevalier N, Fénelon P. Perturbateurs endocriniens : responsabilités dans l'obésité et le diabète de type 2. EMC - Endocrinologie – Nutrition. 2017 Apr;14(2):1-9.
- Barker DJ. The fetal origins of diseases of old age. Eur J Clin Nutr. 1992;46(Suppl 3):S3-S9.PMID:1425543
- Verhulst SL et al. Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life Environ Health Perspect. 2009 Jan;117(1):122-6. doi: 10.1289/ehp.0800003
- Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Environmental estrogens and obesity. Mol Cell Endocrinol. 2009 ;304 :84-89.
- Harley, Kim G., Raul Aguilar Schall, Jonathan Chevrier, Kristin Tyler, Helen Aguirre, Asa Bradman, Nina T. Holland, Robert H. Lustig, Antonia M. Calafat et Brenda Eskenazi. « Prenatal and Postnatal Bisphenol A Exposure and Body Mass Index in Childhood in the CHAMACOS Cohort. » Environmental Health Perspectives 121, no 4 (avril 2013): 514-20. doi:10.1289/ehp.1205548.
- Nalbone G Cicoletta A. Laot-Cabon S. Perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques : un défi majeur en santé publique , Santé Publique 2013 Janv-février p45-49
- Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques rapport sur les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution fait par m. gilbert barbier, sénateur, 12/07/2011
- Chevalier N et Fénelon P. [Endocrine disruptors: A missing link in the pandemy of type 2 diabetes and obesity?]. Presse Med. 2016 Jan;45(1):88-97. doi: 10.1016/j.lpm.2015.08.008.
- Julia R. Barrett. DDT and Obesity in Humans: Exploring the Evidence in a New Way. ENVIRON HEALTH PERSPECT; DOI:10.1289/EHP2545
- Kim SH, Park MJ. Phthalate exposure and childhood obesity. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2014 Jun;19(2):69-75. doi: 10.6065/apem.2014.19.2.69
- Stahlhut, Richard W, Edwin van Wijngaarden, Timothy D Dye, Stephen Cook et Shanna H Swan. « Concentrations of Urinary Phthalate Metabolites Are Associated with Increased Waist Circumference and Insulin Resistance in Adult U.S. Males ». Environmental Health Perspectives 115, no 6 (juin 2007): 876-82. doi:10.1289/ehp.9882.
- Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. JAMA. 2012 ;308 :1113-21.
- INSERM. Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Paris, 2013

Le diabète

Généralités ▼

Les PE seraient impliqués dans l'incidence accrue du diabète de type 2 dans nos sociétés, pathologie qui constitue aussi l'un des principaux facteurs de risque cardio-vasculaire (1).

Mécanismes d'action ▼

Le mécanisme principal d'action des PE serait une perturbation de l'équilibre glucido-lipidique via une action sur le pancréas, le foie, le tissu adipeux et le muscle squelettique. Cette perturbation entraînerait une résistance à l'insuline, laquelle peut ensuite mener au diabète (1).

Les phtalates (2) et le BPA (3) en particulier sont mis en cause dans certains travaux comme facteurs de risque de résistance à l'insuline. Chez le rat exposé en périnatal au BPA des modifications épigénétiques de l'ADN hépatique ont été observées (10). Quant aux PCB, ils peuvent induire des perturbations du métabolisme glucidique chez l'adulte (9).

Effets pathologiques ▼

Les Pesticides organochlorés

dont le trans-nonachlore et l'oxychlordane (métabolite du chlordane) pourraient être liés à un risque accru de diabète comme l'a suggéré une étude ayant démontré une corrélation fortement positive entre plusieurs POP et un risque accru de diabète (4,5).

- La responsabilité de certains composés polybromés a aussi été évoquée dans l'une de ces études (5).
- En outre, plusieurs études (6,7) ont montré qu'un type de PCB et le DDE (métabolite du DDT) étaient significativement associés à un risque plus élevé de diabète.
- Une étude de cohorte américaine récente a mis en évidence une association significative entre exposition à certains composés perfluorés et risque augmenté de diabète de type 2 ; cependant il faut noter une divergence des résultats de la littérature concernant ces composés et des effets variés selon le composé étudié (8).

Où se trouvent ces PE ?

BISPHENOLS : emballages alimentaires, récipients en plastique, canettes et conserves.

PCB : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes), adhésifs, matériel informatique, lubrifiants, peintures

PERFLUORES : revêtements antiadhésifs, cartons de fast-food, eau de boisson, vêtements imperméables, tissus et tapis

PHTALATES : emballages alimentaires, récipients en plastique, sacs, claviers, crayons de couleur (résine synthétique, vernis), jouets, matériaux en PVC, revêtements de sols et de mur, cosmétiques (parfums, déodorants), savons, gélules à libération prolongée, matériel de perfusion

PESTICIDES ORGANOCHLORES : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes), eau potable, air

POLYBROMES : aliments gras, poissons, meubles, équipements électroniques, textiles, tapis, peluches, habitacle auto

Bibliographie

1. Nalbone G, Cicoella A, Laot-Cabon S. Perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques : un défi majeur en santé publique, Santé Publique 2013 Janv-février p45-49
2. Stahlhut, Richard W, Edwin van Wijngaarden, Timothy D Dye, Stephen Cook et Shanna H Swan. « Concentrations of Urinary Phthalate Metabolites Are Associated with Increased Waist Circumference and Insulin Resistance in Adult U.S. Males ». Environmental Health Perspectives 115, no 6 (juin 2007): 876-82. doi:10.1289/ehp.9882.
3. Lee, Hye Ah, Young Ju Kim, Hwayoung Lee, Hye Sun Gwak, Eun Ae Park, Su Jin Cho, Hae Soon Kim, Eun Hee Ha et Hyesook Park. « Effect of Urinary Bisphenol A on Androgenic Hormones and Insulin Resistance in Preadolescent Girls: A Pilot Study from the Ewha Birth & Growth Cohort ». International Journal of Environmental Research and Public Health 10, no 11 (novembre 2013): 5737-49. doi:10.3390/ijerph10115737.
4. Lee, Duk-Hee, In-Kyu Lee, Kyungeun Song, Michael Steffes, William Toscano, Beth A. Baker et David R. Jr Jacobs. « A Strong Dose-Response Relation between Serum Concentrations of Persistent Organic Pollutants and Diabetes: Results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. » Diabetes Care 29, no 7 (juillet 2006): 1638-44. doi:10.2337/dc06-0543.
5. Lee, Duk-Hee, Michael W. Steffes, Andreas Sjodin, Richard S. Jones, Larry L. Needham et David R. Jr Jacobs. « Low Dose of Some Persistent Organic Pollutants Predicts Type 2 Diabetes: A Nested Case-Control Study. » Environmental Health Perspectives 118, no 9 (septembre 2010) : 1235-42. doi:10.1289/ehp.0901480.
6. Rylander, Lars, Anna Rignell-Hydbom et Lars Hagmar. « A cross-sectional study of the association between persistent organochlorine pollutants and diabetes ». Environmental Health 4 (2005): 28-28. doi:10.1186/1476-069X-4-28
7. Rignell-Hydbom, Anna, Jonas Lidfeldt, Hannu Kiviranta, Panu Rantakokko, Goran Samsioe, Carl-David Agardh et Lars Rylander. Exposure to P,p'-DDE: A Risk Factor for Type 2 Diabetes. PLoS One 4, no 10 (2009): e7503. doi:10.1371/journal.pone.0007503.
8. Women Qi Sun et al. Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl Substances and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Investigation among U.S. Environmental Health Perspectives. 1 March 2018.
9. Institut de veille sanitaire (InVS Institut de veille sanitaire (InVS) Nadine Fréry, Laurence Guldner, Abdessattar Saoudi, Robert Garnier (Centre antipoison (CAP), Paris), Abdelkrim Zeghnoun, Marie-Laure Bidondo Exposition de la population française aux substances aux substances chimiques de l'environnement chimiques de l'environnement chimiques de l'environnement TOME 2 • Polychlorobiphényles (PCB-NDL) • Pesticides
10. Ma Y, Xia W, Wang DQ, Wan YJ, Xu B, Chen X, Li YY, Xu SQ. Hepatic DNA methylation modifications in early development of rats resulting from perinatal BPA exposure contribute to insulin resistance in adulthood. Diabetologia. DOI 10.1007/s00125-013-2944

Troubles du neurodéveloppement

Généralités

Les troubles du neurodéveloppement de tous ordres tels que les troubles du spectre autistique (TSA), troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), baisse de QI et troubles des apprentissages, sont de nos jours de plus en plus fréquents chez l'enfant. Selon plusieurs experts, cette augmentation ne peut être attribuée de manière exclusive aux facteurs génétiques, diagnostiques et de dépistage (1) et doit aussi être reliée à une exposition à des facteurs environnementaux dont les PE.

Mécanismes d'action

Ces pathologies pourraient être engendrées ou favorisées par certains PE via une perturbation de l'équilibre des hormones thyroïdiennes (HT), lesquelles ont un rôle fondamental dans le développement du cerveau, tout particulièrement au premier trimestre de grossesse et en période prénatale précoce. Les HT régulent les gènes qui contrôlent le développement cérébral. La concentration sanguine des HT doit rester dans des limites étroites et toute perturbation même mineure (carence ou excès) peut entraîner un déséquilibre de ces hormones (1). Plus précisément, il a été démontré que les PE pouvaient interférer avec la signalisation des HT à différents niveaux via leurs récepteurs nucléaires : synthèse, rétrocontrôle central, transport, activation, dégradation. Ils interfèrent aussi avec la disponibilité des HT.

Cette interférence des PE peut se faire au niveau des systèmes régulateurs de cette signalisation, en particulier des enzymes du métabolisme des HT comme les désiodases. Suite à une perturbation du transport des HT, une modification des niveaux d'HT ou un passage des PE à travers le placenta peut se produire, pouvant induire des effets délétères sur l'enfant à naître (1). Beaucoup de toxiques sont transmis de la mère à l'enfant et sont dosables dans le cordon ombilical.

Ces toxiques peuvent être transmis par le lait maternel et la barrière hémato-encéphalique ne constitue qu'une protection partielle contre les diverses substances dans le cerveau immature (2). La carence en iode serait un facteur aggravant ces phénomènes. L'iode fait partie de la structure des HT. Selon une publication récente, le mécanisme d'action des PE sur le cerveau pourrait être plus indirect. Des phénomènes d'interactions complexes des PE avec les neurotransmetteurs et les neuropeptides impliqués dans la régulation hormonale ont été décrits expérimentalement, notamment pour le BPA et le DES (18).

Plusieurs substances ont révélé leur capacité à perturber l'équilibre des hormones thyroïdiennes :

Les Pesticides organophosphorés

(Substances capables de provoquer des effets neurotoxiques directs) seraient, selon une synthèse de la littérature réalisée par l'INSERM, les pesticides les plus susceptibles de perturber les hormones thyroïdiennes (12).

Le Mercure (sous sa forme méthylmercure)

Ses effets neurotoxiques ont été démontrés lors d'épisodes historiques d'intoxications graves suite à l'ingestion de poissons contaminés au Japon. Le méthylmercure, en plus d'exercer des effets toxiques directs sur le cerveau, est susceptible, à une certaine dose, d'affecter gravement les capacités cognitives via une hypothyroïdie (1). Les poissons prédateurs sont les plus fréquemment contaminés par le mercure (espadon, lamproie, thon, lotte). Par ailleurs, la dépose des amalgames dentaires ("plombages") est à faire avec des précautions particulières au regard des risques d'exposition aux vapeurs de mercure.

Les Pesticides organochlorés

Une association a été établie entre exposition dans plusieurs études en milieu professionnel et rural et perturbation des HT (12).

Les PCB

Peuvent modifier fortement les niveaux d'HT (1) par une action directe sur la thyroïde ou par une modification du métabolisme du foie qui augmente la dégradation et l'excrétion des HT ou la production de métabolites actifs des récepteurs des HT. Ces substances peuvent aussi diminuer la disponibilité des HT via une interaction avec le sélénium qui est un composant des enzymes activatrices des HT.

Les Retardateurs de flamme polybromés

Leur effet est probablement favorisé par la présence de brome ou de chlore, éléments de même classe que l'iode, ayant une forte similitude structurale avec la T4. Il peut résulter de l'exposition à ces produits une diminution de la T4 et une augmentation de la TSH chez l'adulte (1). Les PBDE, notamment, semblent jouer un rôle, étant donné leur capacité démontrée in vitro à mimer l'effet des hormones thyroïdiennes par fixation sur leur transporteur et via la modulation de l'expression de certaines enzymes impliquées dans leur métabolisation (13).

Effets pathologiques

Diminution des capacités cognitives et du QI

Une diminution générale du QI a été observée dans un ensemble de pays, dont la France, pays pour lequel cette diminution est la plus marquée. Cette diminution a été mise en lien avec les PE parce qu'elle va de pair avec une augmentation croissante de la présence dans l'environnement de produits chimiques depuis fin 20^{ème} début 21^{ème} siècle (1).

L'hypothyroïdie peut engendrer dans une certaine mesure des troubles cognitifs (hypothyroïdie congénitale), il est donc logique de penser que l'action des PE sur les HT pourrait avoir une incidence négative sur l'intelligence. Bien que la toxicité soit variable selon les produits étudiés (3), l'implication de certains PE dans l'altération des capacités cognitives, dont l'intelligence mesurée par le test de QI est évoquée.

Les Pesticides organophosphorés et organochlorés

L'exposition à certaines de ces substances a été reliée dans une étude à une diminution de certaines capacités cognitives chez des enfants mexicains. L'hypothèse de perturbation endocrinienne par ces contaminants est soulevée mais les effets neurotoxiques directs des organophosphorés doivent aussi être rappelés (4).

Les Perfluorés

Un lien a été mis en évidence entre certaines de ces substances dosées dans le sang du cordon ombilical et les capacités cognitives des enfants mesurées à 2 ans (5)

Les PCB

Plusieurs études menées chez l'enfant indiquent une diminution du QI associée à l'exposition in utero à des PCB (11).

Les Phtalates

la plupart des études retrouvent un lien entre exposition aux phtalates et diminution du QI (3). Ces composés semblent affecter principalement le QI des garçons.

Le BPA

Concernant cette substance, les résultats sont contrastés. Une étude de cohorte prospective mère-enfant réalisée à Taiwan a mis en évidence un lien entre présence augmentée de BPA dans le sang de cordon et diminution du QI chez des enfants de 2 et 7 ans (6). En revanche, plusieurs études dont la cohorte prospective Eden menée par l'INSERM, n'a pas mis en évidence une telle association (3).

Trouble de déficit de l'attention/hyperactivité

Le BPA

Ce composé a été mis en lien avec un risque d'hyperactivité à 5 ans mais pas à 3 ans chez les garçons d'une étude de cohorte menée par l'INSERM (7).

Les Phtalates

Ces agents ont été mis en cause dans une étude (8).

Troubles du spectre autistique

Les processus cellulaires observés dans les TSA peuvent être affectés par les HT et les effets d'une hypothyroïdie congénitale exacerbent les prédispositions génétiques aux TSA (1). Malgré le manque de données pour ce qui est de relier PE et TSA (9), certaines études ont suggéré un lien entre exposition aux PE et survenue de TSA pour certaines catégories de PE et notamment :

Les Pesticides organophosphorés

Une étude prospective menée en Californie entre 1997 et 2008 a établi une corrélation entre exposition aux organophosphorés, dont le chlorpyrifos et risque d'avoir un enfant autiste chez les mères exposées (10).

Troubles des apprentissages

Certaines substances ont été mises en cause dans les troubles des apprentissages observés chez des enfants :

Les Pesticides organophosphorés

Des troubles des apprentissages, notamment en termes d'acquisition du langage suite à une exposition durant l'enfance ont été observés dans une étude. L'hypothèse de perturbation endocrinienne n'y est cependant pas abordée et le mécanisme évoqué est celui d'une neurotoxicité directe par inhibition de l'acétylcholinestérase (15).

Le Plomb

Les effets de l'intoxication chronique au plomb sont connus de longue date. Dans une étude évaluant les effets d'une exposition précoce au plomb, de forts taux de plomb mesurés dans le sang chez l'enfant de moins de 6 ans étaient reliés à des troubles des apprentissages avec un effet dose-réponse (14).

Le BPA

Des concentrations urinaires de BPA plus élevées sont associées à une plus grande fréquence des troubles des apprentissages chez des enfants de 8 à 11 ans (16).

Les PCB

Ces substances ont également été reliées à des troubles des apprentissages chez l'enfant (17).

Les Phtalates

Ces agents ont été mis en cause dans des troubles des fonctions exécutives (8). L'action exacte de ces agents est encore mal comprise car ils peuvent agir de façon différente en fonction du sexe et du métabolite étudié.

Où se trouvent ces PE ?

BISPHENOLS : emballages alimentaires, récipients en plastique, canettes et conserves.

PCB : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes), adhésifs, matériel informatique, lubrifiants, peintures

MERCURE : poissons, crustacés

PERFLUORES : revêtements antiadhésifs, cartons de fast-food, eau de boisson, vêtements imperméables, tissus et tapis

PHTALATES : emballages alimentaires, récipients en plastique, sacs, claviers, crayons de couleur (résine synthétique, vernis), jouets, matériaux en PVC, revêtements de sols et de mur, cosmétiques (parfums, déodorants), savons, gélules à libération prolongée, matériel de perfusion

PESTICIDES ORGANOCHLORES : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes), eau potable, air

PESTICIDES ORGANOPHOSPHORES : fruits et légumes

POLYBROMES : aliments gras, poissons, meubles, équipements électroniques, textiles, tapis, peluches, habitacle auto

Bibliographie

- Demeneix, Barbara. Le cerveau endommagé. Comment la pollution altère notre intelligence et notre santé mentale. Paris : Odile Jacob sciences, 2016. 411 p.
- Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. Lancet Neurol. 2014 Mar;13(3):330-8. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70278-3.
- Nakiwala D. In-utero exposure to phenols and phthalates and the intelligence quotient of boys at 5 years. Environ Health. 2018 Feb 20;17(1):17. doi: 10.1186/s12940-018-0359-0.
- Guillette, E A, M M Meza, M G Aquilar, A D Soto et I E Garcia. « An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. » Environmental Health Perspectives 106, no 6 (juin 1998): 347-53.
- Chen MH et al. Perfluorinated compound levels in cord blood and neurodevelopment at 2 years of age. Epidemiology. 2013 Nov;24(6):800-8. doi: 10.1097/EDE.0b013e3182a6dd46.
- Lin C-C, Chien C-J, Tsai M-S, Hsieh C-J, Hsieh W-S, Chen P-C. Prenatal phenolic compounds exposure and neurobehavioral development at 2 and 7 years of age. Sci Total Environ. 2017;605-606:801-10
- Philippat C, Nakiwala D, Calafat AM, Botton J, De Agostini M, Heude B et al. Prenatal exposure to nonpersistent endocrine disruptors and behavior in boys at 3 and 5 years. Environ Health Perspect. 2017;125(9):097014.
- Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL et al. Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. Environ Health Perspect. 2010; 118:565-71.
- Dustin F, Rossignol, Genuis et Frye, « Environmental Toxicants and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review ».
- Janie F. Shelton et al. Neurodevelopmental Disorders and

Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study. Environ Health Perspect. 2014 Oct; 122(10): 1103-1109.

11. Institut de veille sanitaire (InVS Institut de veille sanitaire (InVS) Nadine Fréry, Laurence Guldner, Abdessattar Saoudi, Robert Garnier (Centre antipoison (CAP), Paris), Abdelkrim Zeghnoun, Marie-Laure Bidondo Exposition de la population française aux substances aux substances chimiques de l'environnement chimiques de l'environnement chimiques de l'environnement TOME 2 • Polychlorobiphényles (PCB-NDL)

• Pesticides

12. INSERM. Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2013

13. ANSES. Août 2017. Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des polybromés (Tome 3)

14. Zhang N, Baker HW, Tufts M, Raymond RE, Saliu H, Elliott MR. Adverse child outcomes that have been associated with early chemical exposures learning disabilities. Early childhood lead exposure and academic achievement: evidence from Detroit public schools, 2008-2010. Am J Public Health. 2013 Mar; 103(3):e72-7.

15. Kofman O, Berger A, Massarwa A, Friedman A, Jaffar AA. Motor inhibition and learning impairments in school-aged children following exposure to organophosphate pesticides in infancy. Pediatr Res. 2006 Jul; 60(1):88-92.

16. Hong SB, Hong YC, Kim JW, Park EJ, Shin MS, Kim BN, Yoo HJ, Cho IH, Bhang SY, Cho SC. Bisphenol A in relation to behavior and learning of school-age children. J Child Psychol Psychiatry. 2013 Aug;54(8):890-9. doi: 10.1111/jcpp.12050.

17. Schantz SL, Widholm JJ, Rice DC. Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. Environ Health Perspect. 2003;111:576-576.

18. Pinson A et al. Neuroendocrine disruption without direct endocrine mode of action: Polychloro-biphenyls (PCBs) and bisphenol A (BPA) as case studies. C. R. Biologies 340 (2017) 432-438

Malformations génitales

Généralités

Dans les pays occidentaux, ces dernières décennies ont été marquées par une augmentation de l'incidence des malformations de l'appareil génital masculin. Est née la notion de syndrome de dysgénésie testiculaire, qui désigne un ensemble d'anomalies telles qu'une faible qualité du sperme, la cryptorchidie, l'hypospadias et le cancer du testicule (2). Il a été observé en particulier une augmentation des cryptorchidies chez les enfants dans des milieux ruraux très exposés aux pesticides (1).

Mécanismes d'action

Les PE induisent une perturbation du développement embryofœtal qui peut se traduire par une diminution du poids des testicules suite à l'exposition à des substances oestrogéniques et à un hypospadias suite à l'exposition à des substances antiandrogéniques (1). L'un des mécanismes pouvant expliquer une augmentation du risque de cryptorchidie serait l'inhibition de l'hormone Insulin-like 3 (INSL3), hormone sécrétée par les cellules de Leydig impliquée dans la descente testiculaire chez le fœtus. Le BPA a justement la capacité de diminuer la production de cette hormone ainsi que celle de la testostérone (8). Certains analgésiques, le paracétamol, l'aspirine et l'indométacine, peuvent induire cette inhibition de l'INSL3 (11).

Effets pathologiques

Les malformations génitales pourraient résulter d'une exposition à certains contaminants chimiques dont il est parfois difficile d'identifier la responsabilité exacte, étant donné la multiplicité des expositions et les divers mécanismes de toxicité possibles :

Le DES

Outre les effets délétères du DES sur le risque de cancers féminins et sur la fertilité, les nombreux cas de malformations génitales féminines et masculines engendrées par ce médicament sont connus depuis longtemps.

- Chez la fille exposée in utero, des conséquences sur l'appareil génital en particulier des

malformations utérines (utérus en T, béance cervico-isthmique, hypoplasie utérine...) et tubaires ont pu être décrites de manière détaillée dans la littérature scientifique (14).

- Chez le garçon, des études de cohorte réalisées aux USA ont mis en évidence une association entre exposition au DES et augmentation du risque de cryptorchidie chez la 1^{ère} génération de garçons exposés in utero et un risque augmenté d'hypospadias chez la deuxième génération de garçons exposés (12).

Substances multiples et solvants

- Une étude (2) a mis en évidence un lien significatif entre exposition de la mère à des peintures, solvants, adhésifs, détergents, cosmétiques et risque d'hypospadias chez l'enfant.

- De façon similaire, l'étude de cohorte PELAGIE* a retrouvé un lien significatif entre l'exposition professionnelle de femmes enceintes à certains produits et malformations génitales chez le garçon exposé in utero (10) ; les différents produits étudiés étaient notamment des peintures, vernis, encres, colles, détergents et cosmétiques...

Les Pesticides

Un lien a été retrouvé entre exposition aux pesticides chez la mère et risque d'hypospadias et de micropénis chez les enfants exposés in utero (3,4).

- Les organochlorés : Dans une étude cas-témoin, la cryptorchidie et l'hypospadias ont été reliés à l'exposition à ces substances et en particulier au DDT dont les concentrations étaient mesurées dans le placenta (6).

Le BPA

Une étude cas-témoins a montré que les taux sériques de BPA étaient plus élevés chez des garçons atteints de cryptorchidie par rapport aux témoins (7).

Les Phtalates

l'exposition aux phtalates a également été reliée à la survenue d'hypospadias (9).

Médicaments

L'exposition in utero à plusieurs analgésiques dont le paracétamol, serait un facteur de risque de malformations génitales (11) notamment de cryptorchidie (13) chez le garçon exposé à certaines périodes de la grossesse.

QUELS PRODUITS CHIMIQUES PEUT-ON TROUVER DANS LES PEINTURES ET SOLVANTS ? ⁽¹⁵⁾

Solvants : hydrocarbures aromatiques, hydrocarbures chlorés, alcools, cétones, éthers de glycols

Peintures : solvants, phtalates, résines époxydiques, plomb, cobalt, manganèse, aluminium, styrène



BISPHENOLS : emballages alimentaires, récipients en plastique, canettes et conserves.

PCB : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes), adhésifs, matériel informatique, lubrifiants, peintures

PHTALATES : emballages alimentaires, récipients en plastique, sacs, claviers, crayons de couleur (résine synthétique, vernis), jouets, matériaux en PVC, revêtements de sols et de mur, cosmétiques (parfums, déodorants), savons, gélules à libération prolongée, matériel de perfusion

PESTICIDES ORGANOCHLORES : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes), eau potable, air

Bibliographie

1. Global assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors WHO/IPCS/EDC/, 2002
2. Kalfa, Nicolas, Françoise Paris, Pascal Philibert, Mattea Orsini, Sylvie Broussous, Nadege FauconnetServant, Françoise Audran et al. « Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. » *European Urology* 68, no 6 (décembre 2015): 1023-30. doi:10.1016/j.eururo.2015.05.008.
3. Gaspari, Laura, Françoise Paris, Claire Jandel, Nicolas Kalfa, Mattea Orsini, Jean Pierre Daurès et Charles Sultan. « Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study ». *Human Reproduction* 26, no 11 (1 novembre 2011): 3155-62. doi:10.1093/humrep/der283.
4. Gaspari, L., D. R. Sampaio, F. Paris, F. Audran, M. Orsini, J. B. Neto et C. Sultan. « High Prevalence of Micropenis in 2710 Male Newborns from an Intensive-Use Pesticide Area of Northeastern Brazil. » *International Journal of Andrology* 35, no 3 (juin 2012): 253-64. doi:10.1111/j.1365-2605.2011.01241.x
5. Brucker-Davis, Françoise, Kathy Wagner-Mahler, Isabelle Delattre, Béatrice Ducot, Patricia Ferrari, André Bongain, Jean-Yves Kurzenne, Jean-Christophe Mas et Patrick Fénel. « Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations ». *Human Reproduction* 23, no 8 (1 août 2008): 1708-18. doi:10.1093/humrep/den186
6. Fernandez, Mariana F, Begoña Olmos, Alicia Granada, Maria José López-Espinosa, José-Manuel MolinaMolina, Juan Manuel Fernandez, Milagros Cruz, Fátima Olea-Serrano et Nicolás Olea. « Human Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Prenatal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Nested Case-Control Study ». *Environmental Health Perspectives* 115, no Suppl 1 (décembre 2007): 8-14. doi:10.1289/ehp.9351.
7. Komarowska, Marta Diana, Adam Hermanowicz, Urszula Czyzewska, Robert Milewski, Ewa Matuszczak, Wojciech Mityk et Wojciech Debek. « Serum Bisphenol A Level in Boys with Cryptorchidism: A Step to Male Infertility? » *International Journal of Endocrinology* 2015 (2015): 973154. doi:10.1155/2015/973154.
8. Chevalier, Nicolas, Françoise Brucker-Davis, Najiba Lahlou, Patrick Coquillard, Michel Pugeat, Patricia Pacini, Patricia Panaïa-Ferrari, Kathy Wagner-Mahler et Patrick Fénel. « A negative correlation between insulin-like peptide 3 and bisphenol A in human cord blood suggests an effect of endocrine disruptors on testicular descent during fetal development ». *Human Reproduction* 30, no 2 (1 février 2015): 447-53. doi:10.1093/humrep/deu340.
9. Ormond, Gillian, Mark J Nieuwenhuijsen, Paul Nelson, Mireille B Toledano, Nina Iszatt, Sara Geneletti et Paul Elliott. « Endocrine Disruptors in the Workplace, Hair Spray, Folate Supplementation, and Risk of Hypospadias: Case-Control Study ». *Environmental Health Perspectives* 117, no 2 (février 2009): 303-7. doi:10.1289/ehp.11933.
10. Garlantez et al. *Maternal Occupational Exposure to Solvents and Congenital Malformations: A Prospective Study in the General Population. Occupational and Environmental Medicine* 66, no 7 (juillet 2009): 456-63. doi:10.1136/oem.2008.04177
11. Mazaud-Guittot, Severine, Christophe Nicolas Nicolaz, Christele Desdoits-Lethimonier, Isabelle Coiffec, Millissia Ben Maamar, Patrick Balaguer, David M. Kristensen et al. « Paracetamol, Aspirin, and Indomethacin Induce Endocrine Disturbances in the Human Fetal Testis Capable of Interfering with Testicular Descent. » *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98, no 11 (novembre 2013): E1757-67. doi:10.1210/jc.2013-2531.
12. Snijder, Claudia A., Andreas Kortenkamp, Eric A. P. Steegers, Vincent W. V. Jaddoe, Albert Hofman, Ulla Hass et Alex Burdorf. « Intrauterine Exposure to Mild Analgesics during Pregnancy and the Occurrence of Cryptorchidism and Hypospadias in the Offspring: The Generation R Study. » *Human Reproduction (Oxford, England)* 27, no 4 (avril 2012): 1191-1201. doi:10.1093/humrep/der474.
13. Kalfa N, Paris F, Soyler-Gobillard MO, Daures JP, Sultan C. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):2574-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.047.
14. Fénel P. L'histoire du Distilbène® (DES): une erreur médicale riche en enseignements v *Endocrinologie, Diabétologie et Reproduction INSERM 1065 CHU Nice*, janvier 2017
15. INRS. Peintures en solvant. Composition, risques toxicologiques, mesures de prévention- aide mémoire technique. Mise à jour novembre 2009

Maladies neurodégénératives

Généralités ▼

Les maladies neurodégénératives [maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique (SLA)...] sont des pathologies de plus en plus fréquentes liées au vieillissement de la population. Elles posent de nombreux problèmes en termes de diagnostic, de prise en charge et d'impact sur la qualité de vie. Les facteurs environnementaux sont évoqués dans leur étiologie (1).

Effets pathologiques ▼

Certains types de produits chimiques, au premier rang desquels les pesticides ont été reliés à la survenue de ces maladies, sans que leur mécanisme d'action soit élucidé ni que la perturbation endocrinienne soit invoquée :

MALADIE DE PARKINSON

Les Pesticides

De nombreuses études ont mis en évidence un lien entre une exposition à ces produits et la maladie de Parkinson. Certaines d'entre elles ont retrouvé une relation dose-effet, argument supplémentaire en faveur d'une relation de causalité. D'après une méta-analyse, un excès de risque significatif est rapporté chez les personnes exposées (4). Il est difficile d'identifier la responsabilité d'une substance spécifique en raison de l'exposition simultanée à de nombreux produits.

Les Pesticides organochlorés

pourraient être impliqués dans la survenue de cette pathologie selon plusieurs études épidémiologiques, cependant les études de cohortes manquent pour confirmer ce lien (4).

Les PCB

Dans une étude de type cas-témoin, les taux de PCB dosés dans le cerveau en post-mortem étaient significativement associés au risque de maladie de Parkinson (3).

MALADIE D'ALZHEIMER

Les Pesticides

Certaines études d'expositions professionnelles suggèrent un lien significatif entre pesticides et maladie d'Alzheimer mais peu de travaux ont exploré cette association, les études réalisées n'ayant pas permis de conclure sur ce lien suspecté (4).

SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Les Pesticides

Un petit nombre d'études retrouvent une association entre exposition aux pesticides et SLA et deux méta-analyses publiées récemment apportent des éléments en faveur d'une telle association (2,4). Une expertise de l'INSERM souligne la nécessité d'études de plus grande taille qui évalueraient les expositions aux pesticides de manière plus exacte afin de confirmer ce lien potentiel (4).

Où se
trouvent
ces
PE ?

PCB : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes), adhésifs, matériel informatique, lubrifiants, peintures
PESTICIDES ORGANOCHLORES : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes), eau potable, air
PESTICIDES ORGANOPHOSPHORES : fruits et légumes

Bibliographie

1. SANTE PUBLIQUE France. MALADIES NEURODEGENERATIVES Publié le 20/09/2016 <http://invs.santepublique-france.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-neurodegeneratives/Les-maladies-neurodegeneratives>
2. Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Youk A, Talbott EO. Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral

sclerosis: a meta-analysis of epidemiological studies: pesticide exposure as a risk factor for ALS. Environ Res. 2012 Aug;117:112-9. doi: 10.1016/j.envres.2012.06.007.

3. Hatcher-Martin, Jaime M, Marla Gearing, Kyle Steenland, Allan I Levey, Gary W Miller et Kurt D Pennell. « Association between polychlorinated biphenyls and Parkinson's disease neuropathology ». Neurotoxicology 33, no 5 (octobre 2012): 1298-1304. doi:10.1016/j.neuro.2012.08.002.

4. INSERM. Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2013

Troubles de la fertilité

Généralités



Ces dernières décennies, dans de nombreux pays industrialisés, est constatée une recrudescence des troubles de la fertilité avec une augmentation des consultations pour infertilité (21). La qualité du sperme, mesurée par le nombre de spermatozoïdes par millilitre, a diminué de 50 % entre 1938 et 1991 comme l'a montré une revue de la littérature (20).

Cette baisse générale de la qualité du sperme est variable selon les régions, ce qui fait suspecter le rôle des facteurs environnementaux dont les PE. Les troubles de fertilité chez la femme (troubles de l'ovulation, anomalies de l'utérus ou des trompes, endométriose...) pourraient en partie résulter d'une exposition aux PE.

Mécanismes d'action



Les effets de certains PE sur les hormones et leurs récepteurs ont été observés en association avec des troubles de la fertilité ou des effets sur l'appareil génital. Une étude réalisée chez des patientes infertiles a ainsi mis en évidence une augmentation de l'expression de certains récepteurs des œstrogènes et du récepteur des androgènes chez ces patientes par rapport aux témoins (2).

Des interférences hormonales ont été mises en évidence pour les phtalates, qui se sont révélés avoir un effet antiandrogénique sur le testicule fœtal lors d'expérimentations animales (12). Une perturbation de certains niveaux d'hormones (FSH et oestradiol) a pu être observée en lien avec l'exposition de populations à la Dioxine.

Les PCB ont aussi été mis en cause dans une altération des niveaux d'hormones de la reproduction chez l'homme et des études menées chez l'animal viennent à l'appui de ces constatations (13).

Il a été trouvé une association significative entre BPA et modification des niveaux de stéroïdes sexuels masculins (4)

Effets pathologiques



Les malformations génitales pourraient résulter d'une exposition à certains contaminants chimiques dont il est parfois difficile d'identifier la responsabilité exacte, étant donné la multiplicité des expositions et les divers mécanismes de toxicité possibles :

Les Pesticides organochlorés

- **Chez la femme**, un lien a été établi entre concentration sérique de β -hexachlorocyclohexane et risque plus élevé d'endométriose (17).

- **Chez l'homme**, l'exposition au chlordécone a été mise en lien avec des altérations spermatiques (14).

Les Dioxines

Suite à l'accident de Seveso (10 juillet 1976., un nuage contenant de la dioxine s'est échappé d'un réacteur de l'usine chimique ICMESA), des enfants exposés à la Dioxine entre 1 et 9 ans ont été suivis et présentaient à l'âge adulte une diminution significative de la qualité du sperme (concentration et mobilité des spermatozoïdes)(16).

Les PCB

Ils sont également en lien avec une moindre qualité du sperme (spermatogénèse altérée). Chez l'animal, des altérations des capacités reproductives ont aussi été constatées suite à une exposition à ces produits (13).

Les Phtalates

Ces substances pourraient également avoir des effets sur la fertilité :

- **Chez la femme**, un lien entre taux plasmatiques de phtalates et endométriose a été établi (1). Ils exerceraient par ailleurs une action sur la maturation des ovocytes (3).

- **Chez l'homme**, une étude a montré une corrélation négative entre le taux urinaire de MBP (monobutyl phtalate, métabolite du BBP) et certains paramètres de la qualité spermatique (10).

Les Parabènes

Une étude a mis en évidence un lien entre exposition au propyl-parabène et une diminution du nombre d'ovocytes (5).

Les Perfluorés

- **Chez la femme**, une étude cas-témoin a mis en évidence un lien entre exposition aux PFOA et au PFOS et syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (6).

- **Chez l'homme**, l'exposition in utero aux Perfluorés affecterait la qualité du sperme (11).

Le BPA

Tandis que les effets du BPA sur l'appareil reproducteur sont avérés chez l'animal, ses effets sur la fertilité humaine sont controversés (15).

- **Chez la femme**, plusieurs études cas-témoin (4) ont retrouvé un lien entre exposition au BPA et SOPK (2,19). Le BPA aurait également une influence négative sur le nombre d'ovocytes (18).

- **Chez l'homme**, le BPA pourrait affecter la qualité du sperme (7,8).

Les Pesticides organophosphorés

L'exposition à ces substances, en particulier le malathion, a été associée à une diminution de la qualité du sperme et un allongement du délai à concevoir.

Néanmoins, la plupart des fois ces effets n'ont été démontrés que de manière expérimentale (14).

Où se
trouvent
ces
PE ?

BISPHEOLS : emballages alimentaires, récipients en plastique, canettes et conserves.

PARABENES : cosmétiques, produits ménagers, colles, médicaments, produits ultra-transformés.

PCB : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes), adhésifs, matériel informatique, lubrifiants, peintures

PERFLUORES : revêtements antiadhésifs, cartons de fast-food, eau de boisson, vêtements imperméables, tissus et tapis

PHTALATES : emballages alimentaires, récipients en plastique, sacs, claviers, crayons de couleur (résine synthétique, vernis), jouets, matériaux en PVC, revêtements de sols et de mur, cosmétiques (parfums, déodorants), savons, gélules à libération prolongée, matériel de perfusion

PESTICIDES ORGANOCHLORES : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes), eau potable, air

PESTICIDES ORGANOPHOSPHORES : fruits et légumes

POLYBROMES : aliments gras, poissons, meubles, équipements électroniques, textiles, tapis, peluches, habitacle auto

Bibliographie

- Diamanti-Kandarakis, Evanthia, Jean-Pierre Bourguignon, Linda C. Giudice, Russ Hauser, Gail S. Prins, Ana M. Soto, R. Thomas Zoeller et Andrea C. Gore. « Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement ». *Endocrine Reviews* 30, no 4 (juin 2009): 293-342. doi:10.1210/er.2009-0002.
- Caserta, Donatella, Giulia Bordi, Francesca Ciardo, Roberto Marci, Cinzia La Rocca, Sabrina Tait, Bruno Bergamasco et al. « The Influence of Endocrine Disruptors in a Selected Population of Infertile Women ». *Gynecological Endocrinology : The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 29, no 5 (mai 2013): 444-47. doi:10.3109/09513590.2012.758702.
- Hauser, Russ, Audrey J. Gaskins, Irene Souter, Kristen W. Smith, Laura E. Dodge, Shelley Ehrlich, John D. Meeker, Antonia M. Calafat et Paige L. Williams. « Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Reproductive Outcomes among Women Undergoing in Vitro Fertilization: Results from the EARTH Study ». *Environmental Health Perspectives* 124, no 6 (juin 2016): 831-39. doi:10.1289/ehp.1509760.
- Kandaraki et al., « Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Elevated Serum Levels of Bisphenol A in Women with PCOS
- Smith, Kristen W, Irene Souter, Irene Dimitriadis, Shelley Ehrlich, Paige L Williams, Antonia M Calafat et Russ Hauser. « Urinary Paraben Concentrations and Ovarian Aging among Women from a Fertility Center ». *Environmental Health Perspectives* 121, no 11-12 (2013): 1299-1305. doi:10.1289/ehp.1205350.
- Vélez, MP, TE Arbuckle et WD Fraser. « Maternal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fecundity: the MI-REC study ». *Human Reproduction (Oxford, England)* 30, no 3 (mars 2015): 701-9. doi:10.1093/humrep/deu350. 117
- Carlsen, E., A. Giwercman, N. Keiding et N. E. Skakkebaek. « Evidence for Decreasing Quality of Semen during Past 50 Years. » *BMJ (Clinical Research Ed.)* 305, no 6854 (12 septembre 1992): 609-13
- Meeker, John D., Shelley Ehrlich, Thomas L. Toth, Diane L. Wright, Antonia M. Calafat, Ana T. Trisini, Xiaoyun Ye et Russ Hauser. « Semen Quality and Sperm DNA Damage in Relation to Urinary Bisphenol A among Men from an Infertility Clinic. » *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 30, no 4 (décembre 2010): 532-39. doi:10.1016/j.reprotox.2010.07.005.. »
- Li, De-Kun, Zhijun Zhou, Maohua Miao, Yonghua He, Jin-Tao Wang, Jeannette Ferber, Lisa J. Herrinton, ErSheng Gao et Wei Yuan. « Urine Bisphenol-A (BPA) Level in Relation to Semen Quality. » *Fertility and Sterility* 95, no 2 (février 2011): 625-30.e1-4. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.09.026.
- Knez, Jure, Roman Kranvogel, Barbara Pregl Breznik, Ernest Voncina et Veljko Vlasisavljevic. « Are Urinary Bisphenol A Levels in Men Related to Semen Quality and Embryo Development after Medically Assisted Reproduction? » *Fertility and Sterility* 101, no 1 (janvier 2014): 215-21.e5. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.09.030.? »
- Hauser, Russ, John D. Meeker, Susan Duty, Manori J. Silva et Antonia M. Calafat. « Altered Semen Quality in Relation to Urinary Concentrations of Phthalate Monoester and Oxidative Metabolites. » *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 17, no 6 (novembre 2006): 682-91. doi:10.1097/01.ede.0000235996.89953.d7. »
- Vested, Anne, Cecilia Høst Ramlau-Hansen, Sjurdur Frodi Olsen, Jens Peter Bonde, Susanne Lund Kristensen, Thorhallur Ingi Halldorsson, Georg Becher, Line Småstuen Haug, Emil Hagen Ernst et Gunnar
- ANSES. Mars 2015. Connaissances relatives à la réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des composés de la famille des Perfluorés (Tome 1)
- Institut de veille sanitaire (InVS) Institut de veille sanitaire (InVS) Nadine Fréry, Laurence Guldner, Abdessattar Saoudi, Robert Garnier (Centre antipoison (CAP), Paris), Abdelkrim Zeghnoun, Marie-Laure Bidondo Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement chimiques de l'environnement chimiques de l'environnement chimiques de l'environnement TOME 2 • Polychlorobiphényles (PCB-NDL) • Pesticides
- INSERM. Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2013
- ANSES. Septembre 2011. Effets sanitaires du bisphénol A Rapport d'expertise collective Connaissances relatives aux usages du bisphénol A
- Mocarelli P et al. Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect.* 2008 Jan;116(1):70-7. doi: 10.1289/ehp.10399.
- Upson, Kristen, Anneclaire J. De Roos, Mary Lou Thompson, Sheela Sathyanarayana, Delia Scholes, Dana Boyd Barr et Victoria L. Holt. « Organochlorine Pesticides and Risk of Endometriosis: Findings from a Population-Based Case-Control Study. » *Environmental Health Perspectives* 121, no 11-12 (décembre 2013): 1319-24. doi:10.1289/ehp.1306648.
- Souter, Irene, Kristen W. Smith, Irene Dimitriadis, Shelley Ehrlich, Paige L. Williams, Antonia M. Calafat et Russ Hauser. « The Association of Bisphenol-A Urinary Concentrations with Antral Follicle Counts and Other Measures of Ovarian Reserve in Women Undergoing Infertility Treatments. » *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 42 (décembre 2013): 224-31. doi:10.1016/j.reprotox.2013.09.008.
- Akin, Leyla, Mustafa Kendirci, Figen Narin, Selim Kurtoglu, Recep Saraymen, Meda Kondolot, Selda Kocak et Ferhan Elmali. « The Endocrine Disruptor Bisphenol A May Play a Role in the Aetiopathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescent Girls. » *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 104, no 4 (avril 2015): e171-77. doi:10.1111/apa.12885.
- Carlsen, E., A. Giwercman, N. Keiding et N. E. Skakkebaek. « Evidence for Decreasing Quality of Semen during Past 50 Years. » *BMJ (Clinical Research Ed.)* 305, no 6854 (12 septembre 1992): 609-13.
- Swan SH. Does our environment affect our fertility? Some examples to help reframe the question. *Semin Reprod Med.* 2006 Jul;24(3):142-6.

Comment se protéger ?

Des conseils pratiques importants à donner à tous et surtout aux couples ayant un projet de grossesse, à la femme enceinte ou allaitante, ainsi qu'aux enfants en bas âge et aux adolescents



AIR INTERIEUR

- Aérer en grand tous les jours au moins 10 minutes quelle que soit la saison
- Eviter les émanations de produits chimiques dans votre intérieur : tabac, aérosols (COV : composés organiques volatils)

- Eviter la peinture à l'huile (COV) et privilégier les peintures naturelles, à l'eau, écolabellisées (Ecolabel European, NF Environnement)
- Ne pas utiliser de pesticides et insecticides (insecticides pour animaux domestiques, produits phytosanitaires)



ALIMENTATION

- Consommer de préférence des produits alimentaires «bio», locaux et de saison
- Bien laver et éplucher les fruits et légumes (pesticides)
- Poissons :

- Varier les espèces notamment les grasses (PCB et métaux lourds) et limiter la consommation à 2 portions de poissons par semaine dont 1 gras (saumon, sardine, maquereau)
- Ne pas consommer les gros prédateurs (requin, espadon, lamproie, marlin, siki) pouvant contenir des PCB et du mercure et limiter la consommation des autres prédateurs (lotte, loup, brochet, thon, empereur, anguille, dorade, raie, flétan...)
- Limiter la consommation de poissons d'eau douce à une fois tous les 2 mois
- Eviter la consommation des produits ultra-transformés (parabènes et additifs dont nanoparticules). Privilégier le frais.
- Et évidemment, arrêter la consommation d'alcool et de tabac chez la femme enceinte



CONSERVATION ET CUISSON DES ALIMENTS

- Privilégier les matériaux suivants : fonte, fer, verre, grès et les biberons en verre
- Eviter de chauffer les aliments dans des récipients en plastique

• Eviter d'utiliser :

- Les emballages alimentaires en papiers et cartons recyclés pouvant contenir des hydrocarbures saturés d'huile minérale (MOSH*) et des hydrocarbures aromatiques d'huile minérale (MOAH*). Certaines de ces substances pourraient migrer et contaminer des produits alimentaires courants (pâtes, riz, céréales, biscuits...) et agir comme cancérigènes (MOAH) ou hépatotoxiques (MOSH)

*MOSH : Mineral Oil Saturated Hydrocarbons

* MOAH : Mineral Oil Aromatic Hydrocarbons

- Les boîtes de conserves en métal et les canettes avec vernis interne (bisphénols)
- Les revêtements anti-adhésifs (composés perfluorés)
- Les revêtements en aluminium en cas de contact avec les aliments acides (neurotoxique)
- Les contenants en plastique mentionnant les chiffres :



Polytéréphtalate d'éthylène (PET) pouvant contenir de l'antimoine, cancérigène possible



Polychlorure de vinyle (PVC) pouvant contenir des phtalates



Polystyrène (PS) pouvant émettre du styrène, cancérigène possible, en cas de chauffage



Polycarbonate, pouvant contenir des bisphénols



COSMETIQUES ET PRODUITS D'HYGIENE

- Privilégier les produits bio avec écolabels (Cosmebio, Ecocert, Nature et Progrès, Natrue, BDIH). Il existe des applications internet mobiles permettant de faciliter son choix

- Eviter d'utiliser les produits contenant: triclosan, triclocarban, alkylphénols, parabènes, phtalates, métaux lourds, formaldéhyde (non classé comme PE mais cancérigène) dans les dentifrices, déodorants, crèmes, maquillage, etc.



VETEMENTS

- Laver préalablement les vêtements neufs (retardateurs de flamme polybromés, composés perfluorés)



PRODUITS MENAGERS

- Privilégier les produits naturels (vinaigre blanc, bicarbonate de soude, savon noir) et les produits avec écolabels (Ecolabel European, NF Environnement)
- Eviter les produits contenant alkylphénols, triclosan, parabènes



MEUBLES

- Privilégier les meubles en bois brut plutôt qu'en aggloméré (retardateurs de flamme polybromés, formaldéhyde). Les déballer et les aérer le plus possible avant de les installer



JOUETS

- Privilégier les jouets en bois brut non verni et en provenance de l'UE, avec écolabels
- Les choisir sans PVC, phtalates

Symboles des matières plastiques et les perturbateurs endocriniens qui entrent dans leurs compositions

Les matières plastiques au contact des aliments et de l'eau possèdent un symbole en fonction de leur composition = triangle de 3 flèches contenant un chiffre allant de 1 à 7.

 PETE	Phtalates	Emballages alimentaires Eau en bouteille (éviter de les laisser à la chaleur)	
 HDPE	Moins d'additifs Plus sûrs	Lait, jus de fruits Récipients bouchons vissés Jouets	
 PVC	Phtalates BPA	Emballages viandes et fromages Tubes PVC, jouets, chaises plastiques Dispositifs médicaux	
 LDPE	Moins d'additifs Plus sûrs	Films alimentaires Sacs congélation, poubelle	
 PP	Moins d'additifs Plus sûrs	Pots de yaourts, tasses pour enfants, gourdes Boîtes hermétiques réutilisables Planches à découper	
 PS	Styrènes	Emballages isolants et produits frais Barquettes alimentaires à transporter Gobelets, couverts jetables plastiques transparents	
 OTHER	PC BPA	Bonbonnes d'eau, bouteille jus de fruits Biberons, gourdes, gobelets rigides Canettes, conserves Vaisselle, robots mixeurs Tickets de caisse	

- PETE** Polyéthylène Téréphtalate
- HDPE** Polyéthylène Haute Densité
- PVC** Polychlorure de Vinyle
Contient des phtalates qui sont relargués quand le PVC est chauffé ou au contact des corps gras
- LDPE** Polyéthylène Basse Densité

- PP** Polypropylène
- PS** Polystyrène
(potentiellement cancérigène)
- PC** Polycarbonate
- BPA** Bisphénol A
INTERDIT L'inocuité des substituts n'est pas avérée

Glossaire des PE et contaminants chimiques

- BADGE**
Bisphenol A diglycidyl ether
- BBP**
Butyl benzyl phtalate
- BPA**
Bisphenol A
- COV**
Composé organique volatile
- DBP**
Dibutylphtalate
- DDE**
Dichlorodiphényldichloroéthylène
- DDT**
Dichlorodiphényltrichloroéthane
- DEHP**
Diéthylhexylphtalate
- DES**
Diéthylstilbestrol/Distilbène®
- DIDP**
Di-isodecylphtalate
- DINP**
Di-isononylphtalate
- HCB**
Hexachlorobenzène
- HCH**
Hexachlorocyclohexane
- HDPE**
Polyéthylène haute densité
- LDPE**
Polyéthylène basse densité
- MBP**
Monobutylphtalate
- MCPA**
Acide méthylchlorophénoxyacétique
- MOAH**
Mineral oil aromatic hydrocarbons
- MOSH**
Mineral oil saturated hydrocarbons
- PBDE**
Polybromodiphényléther
- PCB**
Polychlorobiphényle
- PE**
Perturbateur endocrinien
- PETE**
Polytéréphtalate d'éthylène
- PFOA**
Acide perfluorooctane
- PFOS**
Perfluorooctane sulfonate
- PFTE**
Polytetrafluoroéthylène
- POP**
Polluant organique persistant
- PP**
Polypropylène
- PS**
Polystyrène
- PVC**
Polychlorure de vinyle
- TBT**
Tributylétain

Liste simplifiée des principaux PE et contaminants chimiques

■ interdits

■ usage restreint

Alkylphénols (le 4-nonylphénol)

- Peintures, produits ménagers, désinfectants

Bisphénols

- Plastiques alimentaires de type polycarbonate, résines époxy, revêtement de canettes et conserves.
- **Le bisphénol A (BPA)**
- Substituts aux BPA (bisphénols S, F, M, B, AP, AF et BADGE).

Dioxines

- Dérivés polychlorés formés par combustion des matières organiques en présence de chlore (incinération d'ordures ménagères, sidérurgie, usines chimiques).
- Contaminent les sols.

Formaldéhydes

- Colles, résines, ...

Médicaments

- **Distilbène®**
- Ethinyl oestradiol (pilule contraceptive)

Métaux lourds

- Le mercure, le cadmium (fumée de tabac, le plomb)

Origine naturelle

- Phyto-oestrogènes : les flavonoïdes, les isoflavones (génistéine du soja...)
- Mycoestrogènes : la zéaralénone dans les céréales

Parabènes

- Propriétés antibactériennes et antifongiques
- Les propyl parabènes, butylparabènes....

PCB (polychlorobiphényles)

- Propriétés isolantes et lubrifiantes. Cancérogènes.

Pesticides

- **Atrazine** : herbicide.

Pesticides organochlorés

- **Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT)**
- Cyclodiènes (heptachlore, dieldrine)
- Benzènes chlorés : **Hexachlorobenzène (HCB)**
Chlordane
Chlordécone
- Hexachlorocyclohexane (HCH)

Pesticides organophosphorés

- Le chlorpyrifos, le parathion, le malathion

Tributylétain

- Biocide.

Les composés Perfluorés

- Revêtements anti-adhésifs, vêtements imperméables, moquettes
- **Le perfluorooctane sulfonate (PFOS)**

Phénoxyéthanol

- Produits d'hygiène et cosmétiques

Phtalates

- Plastiques, cosmétiques, médicaments, caoutchouc, colles, PVC, ...
- Il existe deux principaux types de phtalates :
 - **A chaîne courte** :
 - diéthylhexylphtalate (DEHP)
 - dibutylphtalate (DBP)
 - butylbenzylphtalate (BBP)
 - **A chaîne longue** :
 - diisononylphtalate (DINP)
 - di-isodecylphtalate (DIDP).

Les composés Polybromés

- Certains de ces composés sont aujourd'hui interdits
- Retardateurs de flamme, aliments riches en lipides, poissons
- Polybromodiphényléthers (PBDE) (BDE 28, 47, 99, 100, 153, 154, 183 et 209) : polystyrènes, la résine époxy...

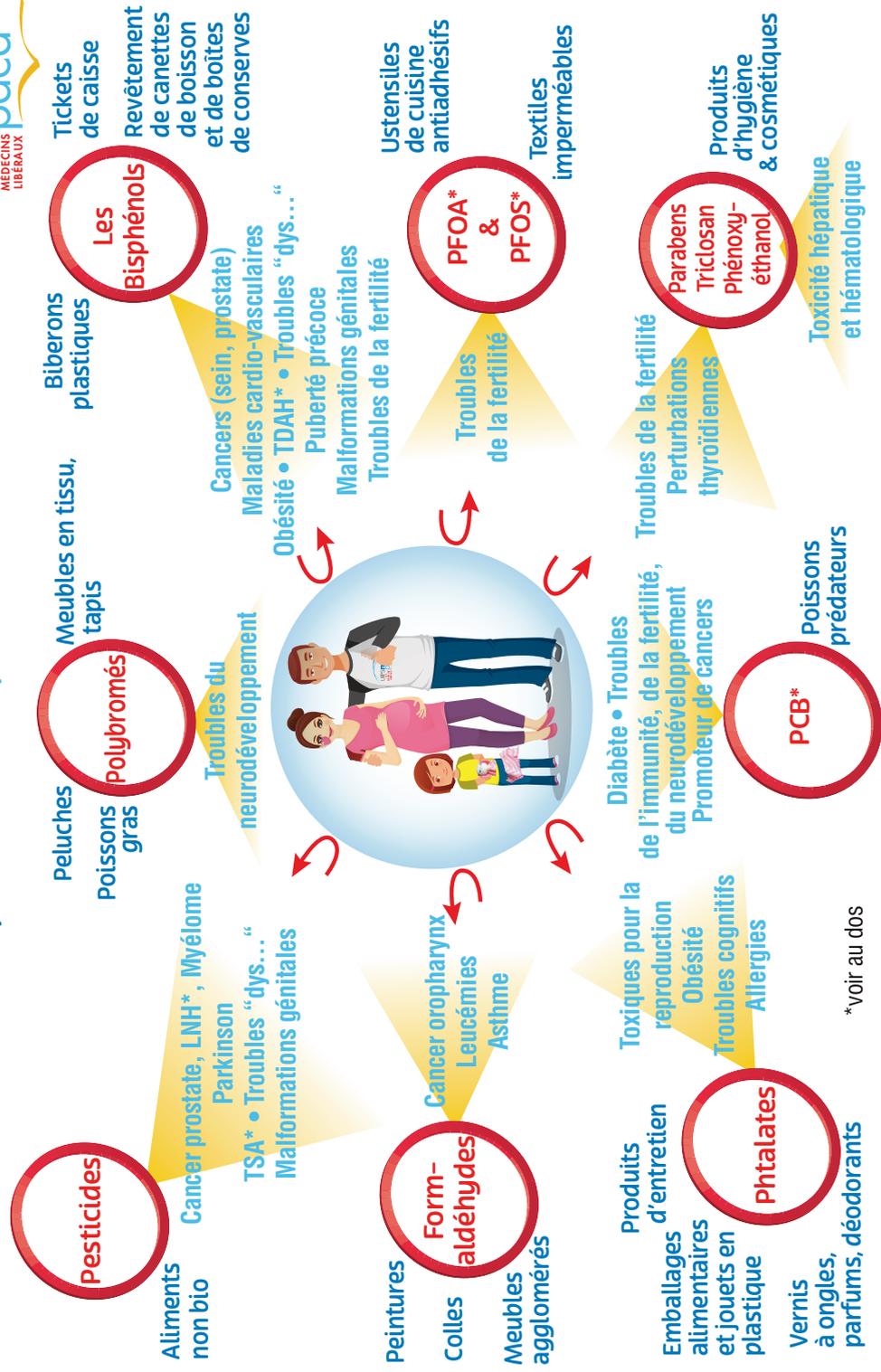
Le Triclosan et le Triclocarban

- Antibactérien et antifongique
- Produits d'hygiène

Ces conseils pratiques sont importants à donner à tous et surtout aux couples ayant un projet de grossesse, aux femmes enceintes ou allaitantes ainsi qu'aux enfants en bas âge et aux adolescents

	PRIVILEGIER	EVITER
Air Intérieur 	L'aération 10 min/j minimum matin et soir, quelle que soit la saison	Les émanations de produits chimiques (COV, formaldéhydes, insecticides, aérosols, tabac...)
Alimentation 	Les produits bio Laver et éplucher les légumes, fruits...	Les poisons prédateurs (PCB, mercure) Les aliments ultra-transformés (parabènes et additifs dont nanoparticules), les pesticides
Conservation et cuissons des aliments 	Verre, inox, fer, fonte, grès.	De chauffer les plastiques Les revêtements antiadhésifs, composés perfluorés
Hygiène et cosmétique 	Produit bio avec écolabel	Les phtalates, triclosan, parabènes, phenoxyéthanol, formaldéhyde, métaux lourds.
Vêtements 	Un lavage préalable des vêtements neufs	Les retardateurs de flamme polybromés Perfluorés
Produits ménagers 	Le vinaigre blanc, le bicarbonate de soude	Les alkylphénols, triclosan, parabènes
Meubles 	En bois massif Produit bio avec écolabel	Le bois aggloméré, les retardateurs de flamme polybromés, le formaldéhyde
Jouets des enfants 	En bois brut Produit bio avec écolabel	Les métaux lourds, phtalates, PVC

CONTAMINATION CHIMIQUE ET PERTURBATEURS ENDOCRINIENS FACTEURS DE RISQUE & CONSÉQUENCES POSSIBLES



Ce guide est téléchargeable sur

www.urps-ml-paca.org
rubrique "publications de l'union"

ou en flashant



Droits de reproduction réservés
© urpsml paca