Ont participé à la réalisation de ce guide :

Les membres de l'URPS Médecins Libéraux PACA

Président
Dr Laurent SACCOMANO

Pilote de l'axe de prévention
Dr Wilfrid GUARDIGLI

Coordinatrice du guide
Dr Isabelle LECLAIR

Coordonnateur de la commission santé publique
Dr Jean Claude GUEGAN

Chargé de mission
M. Yves CAUMARTIN

Secrétaire administrative
Mme Assia CHIKH

L'Association Santé Environnement France (ASEF)
Dr Christelle DAGHER
Dr Jean LEFEVRE
Dr Pierre SOUVET

CRIIGEN
Dr Joël Spiroux de Vendômois, Santé environnementale, Président du CRIIGEN, membre du CODERST Seine Maritime
Dr Christian VELOT, Généticien moléculaire à l'Université Paris-Sud, Président du Conseil scientifique du Criigen

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 : 15€

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

2020

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

Dossier scientifique

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 endocrinienset 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.

Sommaire

Dossier scientifique

Généralités 6
- Définition et contexte 6
- PE & imprégnation des populations 7
- PE & pathologies 8
- Caractéristiques & mécanismes 8
- Voies d'exposition aux PE 14

Focus sur l'épigénétique 16

Les différents PE et contaminants chimiques 20
- Liste simplifiée 22
- Les principaux PE et contaminants chimiques 24
- Focus sur les pesticides 32

PE et pathologies 39
- Les cancers 40
- L'obésité 46
- Le diabète 49
- Les troubles du neurodéveloppement 51
- Les malformations congénitales 56
- Les maladies neurodégénératives 59
- Les troubles de la reproduction 61

Dossier pratique

Pages I à XXXII

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".

Certains[1] ont proposé de qualifier notre époque comme une nouvelle ère géologique et il est probable que les recherches de stratifications futures retrouverons 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.

Généralités

Définition et contexte

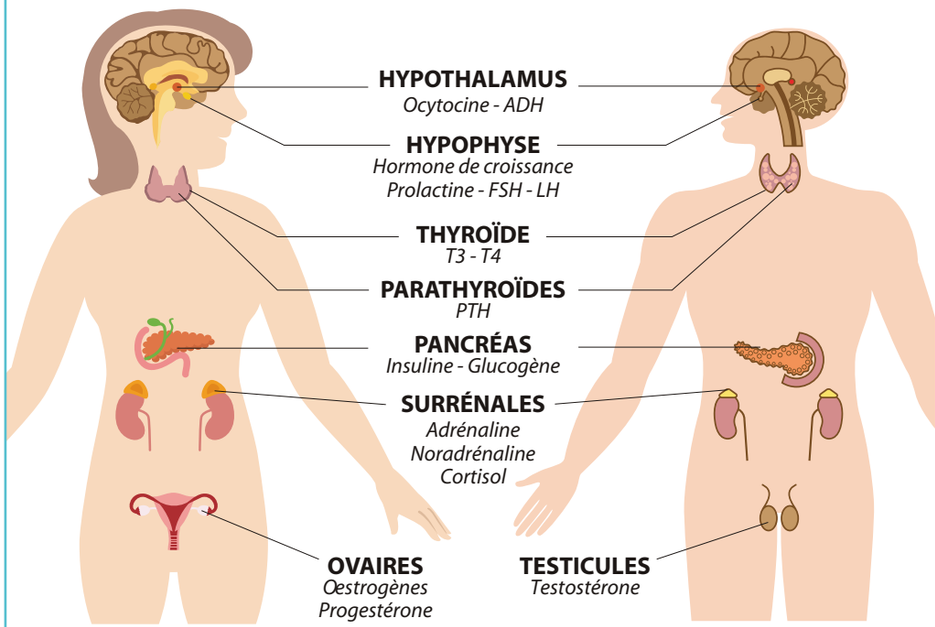
« Les PE sont des substances exogènes chimiques ou naturelles, capables d'interagir avec le système hormonal"

Cette action peut se faire à chaque étape du fonctionnement normal des hormones (transport, métabolisme, production, régulation…) par de multiples mécanismes dont l'interaction avec les récepteurs (1).

Définition des Perturbateurs Endocriniens (PE)

Selon l'Agence de Protection de l'Environnement américaine (US.EPA*)

"Agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme"



Source : Rapport State of the science endocrine disrupting chemicals (PNUE, OMS)

**US.EPA : United States Environmental Protection Agency*

Les effets sanitaires des PE ont commencé à alerter dans les années 60 (2), puis de façon plus marquée dans les années 90 (3). Différents scientifiques commencent alors à relever des anomalies (notamment sexuelles) chez certaines populations animales exposées à des substances chimiques d'origine agricole ou industrielle, présentes dans leur milieu.

En 1991, un appel lancé par la scientifique Théo Colborn et les scientifiques qu'elle a réuni tend à alerter et pose la première définition de PE. Les arguments au sujet de la toxicité de ces substances sur la santé animale mais également humaine s'amoncèlent depuis. L'un des cas emblématiques est celui du distilbène (cf encadré page 15).

Aujourd'hui une définition officielle de la commission européenne existe, même si elle ne fait pas consensus car trop restrictive. Au niveau National, la deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens a été créé par le gouvernement en février 2018.

La communauté scientifique tire la sonnette d'alarme depuis plusieurs dizaines d'années, mais le mode de fonctionnement complexe et innovant des PE rend la problématique difficile à faire rayonner. Les PE sont aujourd'hui une source d'inquiétude majeure et les règlements en vigueur ne sont pas protecteurs.

Les principes de toxicologie des PE étant particuliers (cf. effets non proportionnels à la dose, p. 8), il est très difficile d'établir des critères réglementaires de protection de la population et des écosystèmes.
Le nombre de PE présumés ne cesse de croître et ils seraient à ce jour entre 1000 et 3000 ; contre 177 annoncés par l'OMS en 2013. De plus, ils sont ubiquitaires.

Les foetus et les petits enfants sont des populations très à risque car leur exposition peut les prédisposer à certaines maladies à l'âge adulte.
Pour toutes ces raisons, il est primordial que les professionnels de santé, les pouvoirs publics et la population se saisissent de ce nouveau problème afin de protéger les générations à venir.

PE et imprégnation 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 de traverser la barrière placentaire et peuvent être retrouvés dans le lait maternel. Malgré leur interdiction, certains PE imprègnent encore les populations.

- Une même substance peut être présente dans différents produits
- Dans un même produit il peut y avoir plusieurs substances.

Il est d'autant plus difficile d'échapper aux PE qui nous entourent en permanence.

PE & pathologies

Plusieurs pathologies sont favorisées, voire provoquées par les PE. Depuis plusieurs décennies, les épidémiologistes observent que les maladies non infectieuse malformations congénitales, 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.

Caractéristiques & Mécanismes

Nous allons détailler les caractéristiques des PE. Pour mieux comprendre, voici quelques éléments d'encadrement législatif.

Le programme REACH (Registration Evaluation Authorization and Restriction of Chemicals) contrôle et réglemente l'importation et l'utilisation de toutes les substances chimiques dans l'union européenne (au-delà d'une tonne).
Il permet d'interdire ou d'étiqueter certaines substances démontrées comme très préoccupantes par l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail).
La France a lancé dans le cadre du Plan National Santé Environnement (PNSE) la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE). Elle vise, entre autres, à limiter l'exposition de la population à ces substances.
Depuis 10 ans, l'ANSES a pour mission d'évaluer et d'émettre un rapport sur des substances soupçonnées nocives (moins d'une dizaine par an). Ces rapports permettent de les interdire ou de les réglementer.
La définition de la commission européenne des PE étant basée sur des effets observables et des liens de cause à effet(s) direct(s), il faudra probablement des années voire des décennies pour mettre en lumière de manière formelle les effets et conséquences de ces expositions multiples.

Les PE sont partout. La nature très variée de ces substances, de leurs usages et de leurs effets les rend complexes à appréhender. Ils ont des caractéristiques identifiables communes, au-delà d'interagir avec le système endocrinien.

EFFET

Non proportionnel à la dose

Le mode de toxicité de certains PE marque un **changement de paradigme toxicologique.** La toxicologie standard se résume ainsi : « *Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison* » *(Paracelse - XVI^e siècle).*
Alors que les règles toxicologiques de notre époque sont basées sur ce principe jusqu'ici inébranlé, de nombreuses études et recherches viennent secouer ces certitudes.

Depuis les années 60/70, toutes les réglementations des substances chimiques sont fondées sur ce paradigme. Elles sont censées nous protéger grâce à des seuils d'exposition à ne pas dépasser. Au-delà, la substance concernée serait susceptible d'induire un effet nocif observable.
Cette dose seuil en toxicologie standard est la DJA (Dose Journalière Acceptable).
Elle est calculée à partir du NOAEL (No Observable Adverse Effect Level), c'est à dire la plus forte dose pour laquelle il n'y a pas d'effet nocif observable. Ce NOAEL est divisé par 100 (un facteur 10 est appliqué pour le passage de l'animal à l'homme et un autre facteur 10 est appliqué par sécurité). Il faut noter que ce choix de diviser par 100 ne repose sur aucune base scientifique.
Cela suppose que la toxicité augmente si la dose augmente, de manière proportionnelle ou non, mais en tous cas de manière linéaire.
Le paradigme de toxicologie standard de Paracelse dessine des courbes dose/effet linéaires.

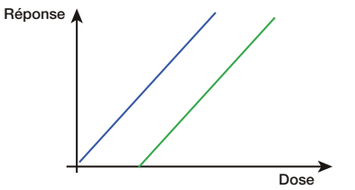
Lorsqu'il s'agit de l'étude de certains PE, cette règle devient inadaptée. Dans de nombreux cas, les études toxicologiques montrent que la dose ne fait plus le poison. Pour un même PE, une petite dose peut être beaucoup plus dangereuse qu'une forte dose.
La dose ne fait donc plus toujours le poison.

On comprend aisément pourquoi les normes actuelles, basées sur des doses maximales acceptables, ne sont pas forcément protectrices. Ici, la DJA ne fait plus sens.
Les courbes dose/effet dessinées par l'étude des PE sont en U ou en cloche. Dans d'autres cas, les courbes peuvent être en M ou W...

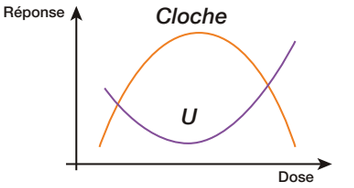
- En toxicologie standard, la dose fait le poison : courbes "dose-effet" LINÉAIRES.
- Pour certains PE, les courbes peuvent prendre des aspects très divers : elles sont dites NON MONOTONES.

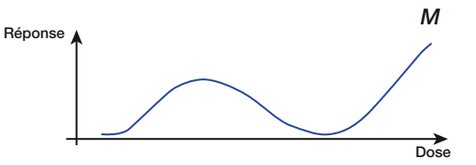
DONC, les conséquences pourront être plus importantes pour une faible dose que pour une forte dose..

Exemple de courbes effet-dose linéaires



Exemple de courbes non monotones





EFFET Cocktail

L'effet cocktail peut être défini comme le résultat d'une exposition simultanée à plusieurs produits. Il se caractérise par une toxicité augmentée par rapport à une exposition à un seul produit. Ces effets peuvent aller jusqu'à un facteur x 1000 (5) voire plus. 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.
Il est d'autant plus difficile d'échapper aux PE qui nous entourent en permanence.
De plus, une même substance peut être présente dans différents produits et dans un même produit il peut y avoir plusieurs substances.

DONC, l'effet ne sera pas le même en fonction des associations de substances auxquelles l'individu est exposé.

EFFET Cumulatif

Cet effet n'est pas non plus propre 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, tout comme pour l'exposition au tabac. 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.

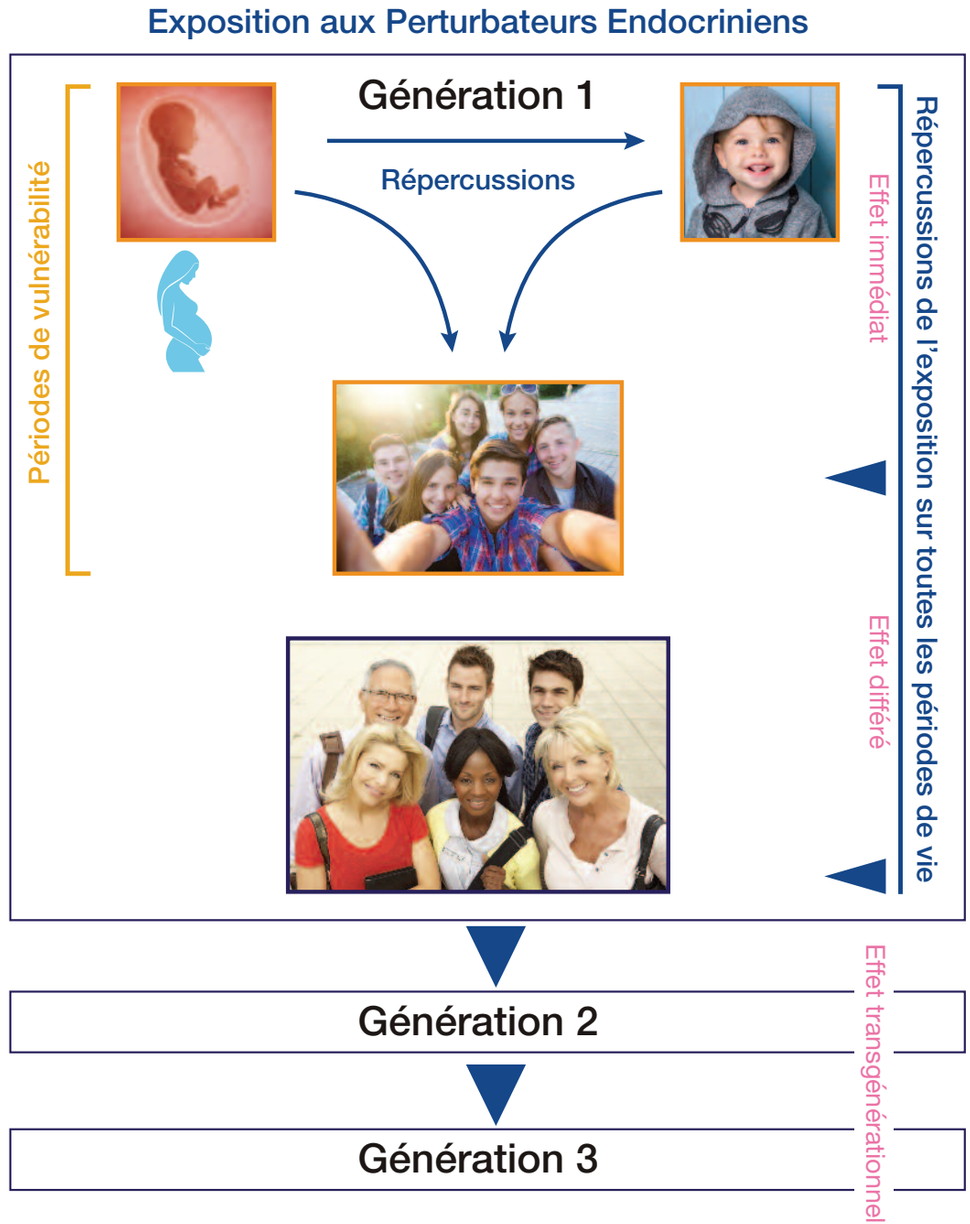
DONC, les conséquences de l'exposition doivent être prises en considération à des doses cumulées, c'est-à-dire par l'exposition répétée à une même substance sur un long temps de vie, c'est la notion d'exposome.

EFFET Période de vulnérabilité

L'effet sur la santé est différent selon la période à laquelle l'individu est exposé. Certaines périodes sont plus sensibles. Ce sont les **périodes de vulnérabilités** ou fenêtres d'exposition :

- Vie in utero/grossesse
- Nourrisson/allaitement
- Petite enfance
- Adolescence/puberté

DONC, les effets ne seront pas les mêmes pour une exposition identique en fonction de la période de vie à laquelle l'individu y est exposé.



Ce schéma illustre l'effet période de vulnérabilité, l'effet différé et l'effet épigénétique et transgénérationnel.

EFFET
Différé

Comme les produits cancérogènes, l'une des caractéristiques des PE est celle du temps de latence entre l'exposition et l'apparition puisque les dommages produits ne s'expriment pas forcément juste après l'exposition aux PE mais parfois bien plus tard dans la vie.

Cet effet différé est la traduction de différents mécanismes comme par exemple (liste non exhaustive) :

- les modifications épigénétiques et donc les variabilités de l'expression de certains gènes (cf Focus sur l'épigénétique, p.16). Les manifestations peuvent être tardives et/ou créer des prédispositions à certaines pathologies à un âge plus avancé, voire provoquer des pathologies dans la descendance.

- l'accumulation de certains PE dans les tissus et particulièrement les tissus adipeux (les ¾ sont lipophiles) et leur possible relargage différé comme lors d'un régime alimentaire avec une forte perte de poids.

- L'exposition répétée à la même substance, ce qui rejoint l'effet cumulatif

EFFET
Epigénétique et transgénérationnel

L'épigénétique (cf Focus sur l'épigénétique, p. 16) est un mécanisme qui s'exerce naturellement et qui explique par exemple, pourquoi deux jumeaux peuvent être si différents. Elle est l'une des bases de fonctionnement des PE. C'est une discipline qui étudie les modifications de l'expression du génome sans qu'il soit modifié en tant que tel.

Ainsi, sans changer la composition des séquences de l'ADN, la variation de la conformation ou de la condensation de cet ADN va rendre certains gènes plus ou moins accessibles. Leur expression pourra alors en être modifiée.

Ces modifications, sans que l'on puisse prévoir dans quelle mesure, sont transmissibles à la descendance et possiblement réversibles. Le distilbène en est l'exemple emblématique (cf p. 15).

Pour conclure

Les PE peuvent être considérés comme de **nouveaux facteurs de risque**, au même titre que le tabac, l'alcool... Il existe de plus une susceptibilité inter-individuelle à l'exposition à ces différents toxiques.
Les effets décrits ici de manière individuelle sont en réalité interconnectés. L'effet différé peut par exemple être mis en relation avec l'effet cumulatif ou avec l'effet épigénétique.
Tous ces éléments renforcent l'hypothèse que la législation n'est, pour l'instant, pas adaptée à ces mécanismes complexes.
Le système de santé et de prévention ne semble pas l'être non plus.
Il est difficile d'encadrer la réglementation sur les PE et de démontrer des liens de cause à effet(s) direct(s) entre une exposition et une conséquence. Ceci s'illustre bien par l'exemple du tabac avec ses effets différés et cumulatifs.

Voies d'exposition aux PE

Nous sommes exposés aux PE par différentes voies :

- Alimentaire/ digestive
- Aérienne/ respiratoire
- Cutanée
- Sanguine directe

La voie digestive nous expose par ce que nous ingérons, mangeons, buvons.

La voie respiratoire nous expose par les poussières et les microparticules, les gaz, que nous respirons et inhalons. Les microparticules transportent de nombreux polluants (métaux lourds, hydrocarbures,…), agissant comme des chevaux de Troie.

La voie cutanée et muqueuse nous expose par des contacts avec des substances qui passent rapidement la barrière cutanée ou muqueuse (exemple : Bisphénol A dans les tickets de caisse, vernis à ongle, crème hydratante ou maquillage).

La voie sanguine directe par l'intermédiaire du matériel médical qui peut contenir des phtalates ou par certaines substances médicamenteuses injectées directement en IV.

Les trois premiers modes d'exposition mènent évidemment à une contamination sanguine secondaire, puisqu'une fois les substances ingérées et respirées, elle vont se déplacer par voie sanguine.
Cette circulation sanguine des PE va induire d'autres modes de contamination par passage :

- **de la barrière placentaire :** le liquide amniotique n'est malheureusement pas protégé de ces substances, certaines passant la barrière fœtoplacentaire.
- **dans le lait maternel,** qui est secondaire à une contamination sanguine de la maman.
- **de la barrière hématoencéphalique**

Ces éléments nous rappellent que les toxiques auxquels nous sommes exposés ont un effet sur la vie fœtale, ainsi que sur les nourrissons.

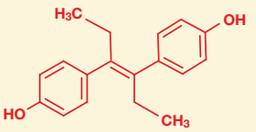
MÉTHODES DE MESURE DE L'EXPOSITION

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. Cependant ces dosages ne sont pas encore réalisés en routine.

CONSEQUENCES DE L'EXPOSITION

Les conséquences de l'exposition aux PE sont multiples et encore en cours d'exploration.
Les mécanismes et caractéristiques nous apprennent que les effets sont visibles au très long cours et parfois de manière différée. Ils peuvent porter sur la génération directement exposée ou sur les générations suivantes.
Comme nous l'avons vu, les conséquences et pathologies peuvent être plus importantes lors des expositions durant les périodes de vulnérabilité.
Cette théorie, majoritairement relayée par la découverte des mécanismes épigénétiques (cf mécanismes et caractéristiques p8 et Epigénétique p16) est nommée DOHaD : "Developmental Origins of Health and Diseases" ou théorie des origines développementales de la santé.
C'est l'étude de la façon dont l'environnement des foetus et jeunes enfants peut influencer le risque de maladies chroniques à l'âge adulte. Cette théorie est de plus en plus étayée et nous rappelle que les périodes de la conception à la jeune enfance sont primordiales en terme de prévention contre les maladies chroniques.

Le cas emblématique du Distilbène®



Le diethylstilbestrol - 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 anomalies du vagin (adénocarcinomes à cellules claires) et de l'utérus.
Les "fils D.E.S." présentent plus de troubles psychiatriques, de cancers des testicules, de malformations telles que cryptorchidie, hypospadias, atrophie testiculaire.

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.

*Voir page suivante.

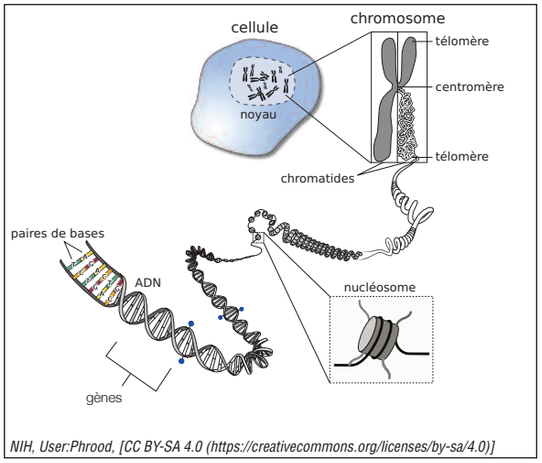
FOCUS SUR

L'épigénétique

Le terme d'épigénétique vient du grec ancien : Epi, situé au-dessus ; génétique, discipline biologique étudiant les gènes

Avant d'aborder la définition et les notions d'épigénétique, voyons quelques rappels de génétique.

LA GENETIQUE



NIH, User:Phrood, [CC BY-SA 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0)]

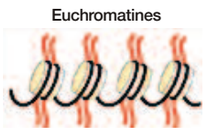
L'ADN est le support de l'information génétique. L'ADN est localisé dans le noyau de chaque cellule de l'organisme. L'information génétique est **identique dans toutes les cellules** du corps d'un même individu

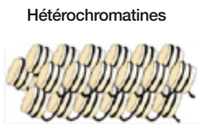
L'ADN est constitué de deux brins enroulés en double hélice. Chaque brin est constitué d'une succession de 4 molécules plus petites appelées nucléotides et désignées par leurs initiales respectives (A/T/G/C). Les nucléotides s'associent par deux, chacun provenant d'un des deux brins d'ADN. On appelle cette unité une paire de bases. L'ordre de succession des quatre nucléotides (des quatre lettres) d'un brin constitue la séquence (nucléotidique) de l'ADN.

Le gène est un fragment de la séquence nucléotidique de la molécule d'ADN. L'ensemble des gènes d'un individu constitue son **génome.** Un même gène chez une même espèce peut exister sous différentes formes, avec de légères modifications de séquence : ce sont les différents allèles d'un même gène.
Les **allèles** de l'ensemble des gènes d'un individu déterminent son génotype (3).
L'ADN n'est pas nu dans la cellule, mais enroulé toutes les 200 paires de bases à des complexes de protéines appelées **histones**, tel un collier de perles, pour former la **chromatine**. Chaque complexe formé de 8 histones est appelé **nucléosome**, unité fondamentale de la chromatine (compaction de tous les nucléosomes).

La chromatine existe sous deux formes :

- décondensée : EUCHROMATINE
- condensée : HETEROCHROMATINE





L'ensemble de l'ADN d'un organisme est réparti sur plusieurs chromosomes, chaque chromosome comprenant un grand nombre de gènes. Chez les humains, le nombre de chromosomes différents est de 23. Ils sont présents en double dans chaque cellule (à l'exception des spermatozoïdes et des ovules où ils ne sont qu'en un seul exemplaire), soit 46 chromosomes (23 paires comprenant chacune un chromosome provenant du père et l'autre provenant de la mère).

Nous savons depuis longtemps que l'ADN à lui seul ne permet pas d'expliquer les différences développementales et les spécificités cellulaires (5). En effet, si l'ADN est le même dans toutes les cellules d'un individu, celles-ci acquièrent pourtant des fonctions spécifiques selon les tissus et organes auxquelles elles appartiennent. Ce n'est donc pas tant l'ADN en tant que tel qui est déterminant mais la façon dont les cellules utilisent (expriment) ou non les gènes, ce qui est conditionné par des informations et signaux externes (à la cellule, voire à l'organisme).

DEFINITION DE L'EPIGENETIQUE

L'épigénétique désigne l'étude de la modulation de l'expression des gènes en réponse à un signal extérieur, qu'il s'agisse d'un signal neuronal, hormonal, nutritionnel out tout autre signal environnemental (1).
L'ensemble de ces signaux conduisant à une modulation de l'expression génique sont communément désignés sous le terme de **"facteurs épigénétiques"**.
Ces facteurs vont aboutir à la mise en place, de façon réversible, sur l'ADN et les histones, de groupements chimiques qui vont permettre "l'allumage" ou "l'extinction" des gènes. Ces groupements chimiques qui jalonnent ainsi la chromatine constituent les **« marques épigénétiques ».**

L'épigénétique étudie donc toute modulation de l'expression des gènes sans aucune mutation, c'est-à-dire sans modification de la séquence d'ADN (6).

INTRODUCTION A L'EPIGENETIQUE

La modulation de l'expression des gènes – qui relève donc de l'épigénétique - est bien sûr un **processus normal**, qui est notamment la manifestation de l'interaction de l'organisme avec son environnement.
Ainsi, des "vrais jumeaux" (jumeaux monozygotes) qui ont les mêmes séquences d'ADN (les mêmes allèles et donc le même génotype) pourront à des moments donnés de leur vie, en fonction de leurs expériences personnelles, de leur environnement respectif, etc, présenter des différences dans l'expression d'un certain nombre de leurs gènes. Autrement dit, alors qu'ils ont le même génome, ils auront des épigénomes (ensemble des gènes avec les marques épigénétiques) différents.

De la même manière, ce sont des facteurs épigénétiques qui sont à l'origine de la différenciation des cellules souches lors du développement embryonnaire. Là encore, alors que ces cellules ont le même génome, elles vont évoluer vers des cellules spécifiques dont l'épigénome varie en fonction de leur morphologie et leur fonctionnalité, c'est-à-dire du tissu ou organe auquel elles appartiennent.

Enfin, pour des cellules spécialisées données, les gènes qui s'y expriment ne s'y exprimeront pas tout le temps mais à certains moments de la journée ou de la vie.
La régulation de l'expression des gènes est donc à la fois spatiale (pas le même épigénome dans les différentes cellules à un instant donné) et temporelle (pas le même épigénome dans des cellules données en fonction du moment).

Bien sûr, tous ces processus de modulation de l'expression génique peuvent dysfonctionner, suite par exemple à une perturbation environnementale (et donc une modification des facteurs épigénétiques).
Alors qu'une mutation, c'est-à-dire un changement de séquence d'un gène (changement de lettres) aboutira à son inactivation, une **épimutation**, c'est-à-dire une modification de certaines marques épigénétiques sur la chromatine au niveau d'un gène donné, aboutira à une altération de son expression (alors que sa séquence nucléotidique reste intacte).
Si le gène était une ampoule, la mutation serait une ampoule cassée, l'épimutation serait une ampoule intacte mais qui s'allume alors qu'elle devrait être éteinte ou inversement.

MECANISMES DE L'EPIGENETIQUE

La faculté d'un gène à être exprimé dépend de son accessibilité à diverses protéines nécessaires à son expression (sa transcription en une molécule d'ARN). Cette accessibilité dépend bien sûr de l'état de compaction de la chromatine : si la chromatine est condensée, le gène est éteint ; si la chromatine est décondensée, le gène peut être allumé. Il ne s'agit pas toujours d'un système « tout ou rien » : pour des degrés de condensation intermédiaires, le gène sera plus ou moins exprimé.

Or cet état de condensation de la chromatine dans une région donnée d'un chromosome dépend des marques épigénétiques, c'est-à-dire de la présence ou non sur l'ADN et les histones de cette région de groupements chimiques, lesquels sont mis en place ou éliminés en réponse à des signaux extérieurs (signaux hormonaux, neuronaux, nutritionnels, environnementaux au sens large).
Ces groupements chimiques sont soit des :

- **acétyles** (COCH3) sur les histones
- **méthyles** (CH3) sur les histones et sur l'ADN

L'acétylation des histones (et l'absence de méthylation de l'ADN et des histones) résulte en une décondensation de la chromatine (et donc une possible expression des gènes). Inversement, une méthylation de l'ADN et des histones (et une absence d'acétylation des histones) résulte en une compaction de la chromatine (et donc une répression, partielle ou totale, de l'expression génique).

Bien sûr, la mise en place de ces marques épigénétiques est réversible, en tout cas pour la plupart d'entre elles, permettant ainsi aux gènes concernés de s'allumer seulement à certaines périodes de la journée ou de la vie. Toutefois, certaines sont mises en place au cours du développement embryonnaire et le restent toute la vie, comme c'est le cas sur l'ensemble de l'un des deux chromosomes X des femmes.
La pérennité des marques épigénétiques est donc variable, et dépend vraisemblablement de multiples facteurs (7).

En revanche, pour les épimutations, c'est-à-dire la présence ou l'absence anormale de marques épigénétiques, la question de la réversibilité reste en suspens.
Il a notamment été montré que des épimutations dues à une exposition fœtale à des perturbateurs endocriniens persistaient toute la vie et étaient même transmises sur plusieurs générations (sans que celles-ci n'aient été exposées au polluant en question) (8).
Cette hérédité épigénétique, qui a été démontrée pour la première fois en 1999 sur des souris par l'équipe d'Emma Whitelaw (9), et confirmée à maintes reprises, notamment avec la malheureuse « expérience » grandeur nature des "enfants distilbènes", explique bien sûr les effets transgénérationnels des perturbateurs endocriniens.

Bibliographie

1. https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epigenetique
2. CNRS Images - Les Sciences de la Vie au Lycée [Internet]. [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: https://www.cnrs.fr/cnrs-images/sciencesdelavieaulycee/cellule/adn.htm
3. La chromatine: organisation fonctionnelle du génome [Internet]. [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/ChromatinEducFr.html
4. Figure 4 : euchromatine et hétérochromatine. La variation de l'état de... [Internet]. ResearchGate. [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/euchromatine-et-heterochromatine-La-variation-de-letat-de-condensation-de-la_fig3_281657002
5. Un aperçu de l'épigénétique — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/evolution/logiciels/anagene/programmes-de-1ere-s-2011/epigenetique/unapercudelepigenetique
6. Hamilton JP. Epigenetics: Principles and Practice. Dig Dis. juill 2011;29(2):130-5.
7. Science&Santé, numéro 11, rubrique GrandAngle [Internet]. [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/7075/2012_11_22.html
8. Anway et al ;, 2005. Science (308)
9. Morgan et al., 1999. Nat. Genet (23) 314-318

Les différents types de PE et contaminants chimiques

La contamination chimique (dont les PE) est partout, comme cette classification va le confirmer. Il n'existe pas à ce jour de classification officielle.

Le nombre de PE ne cesse de s'accroître à mesure des recherches. Ils seraient aujourd'hui entre 1000 et 3000 et plus.

Il est très difficile d'effectuer un classement du fait de l'hétérogénéité de leurs structures moléculaires, de leurs propriétés et de leurs mécanismes d'action, entre autres.

Il est possible de les classer de nombreuses manières :

- selon leur structure moléculaire,
- leurs usages,
- leurs caractéristiques d'accumulation dans l'environnement [ex : Polluants Organiques Persistants (POP) ou non]
- le type d'hormone avec lequel ils interagissent…

1ère possibilité de classification : POP / non POP

POP

Par exemple certains PE sont des POP : substances organiques qui possèdent trois caractéristiques :

- Ils persistent dans l'environnement.
- Ils sont bioaccumulables : une fois ingérés, ils s'accumulent dans les organismes vivants, particulièrement dans les graisses.
- Ils peuvent être transportés sur de longues distances par les courants marins par exemple.

Ils peuvent s'accumuler dans les organismes vivants tout au long de la chaîne alimentaire et chez l'homme (poissons gras, viande…). Lors d'un régime alimentaire par exemple, s'il y a une perte de poids trop importante, ils pouront être relargués en grande quantité dans l'organisme (puisqu'ils étaient stockés dans les adipocytes).

2ème possibilité de classification : substances naturelles / xénobiotiques

- Substances naturelles : métaux lourds présents dans les sols à l'état naturel, les phytoœstrogènes ou d'autres molécules naturelles (colchicine, digitaline, solanine,…)
- Substances de synthèse: les xénobiotiques : organismes étrangers à l'organisme (xénos : étranger - bios : la vie).

3ème possibilité de classification : PE avérés, suspectés ou présumés

- Effectué par l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail).
- Classés en fonction du niveau de preuve scientifique qui pèse sur le perturbateur incriminé. Le bisphénol A a été interdit dans tous les contenants alimentaires suite à son classement en PE avéré par l'ANSES en 2011.

4ème possibilité de classification : le classement par famille chimique

- Cela permet d'isoler des effets de classe et de lister les sources et objets de chaque classe.
- La liste suivante n'est pas exhaustive

Liste simplifiée des principaux PE et contaminants chimiques

■ interdits ■ usage restreint

Alkylphénols (le 4-nonylphénol) p.24

Bisphénols p.24

- **Le bisphénol A (BPA)**
- Substituts aux BPA (bisphénols S, F, M, B, AP, AF et BADGE)

Dioxines p.25

Formaldéhyde p.25

Médicaments p.26

- **Distilbène®**
- Ethinylœstradiol
- AINS

Métaux lourds p.26

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

Origine naturelle p.26

- Phyto-oestrogènes
- Mycoestrogènes
- Huiles essentielles

Parabènes p.26

PCB (polychlorobiphényles) p.27

Pesticides p.27

- Focus sur les pesticides p. 30)

Les composés Perfluorés p.28

- L'acide de perfluorooctane PFOA)
- **Le perfluorooctane sulfonate PFOS)**

Phénoxyéthanol et éthers de glycol p.29

Phtalates p.29

- A chaine courte :
- diéthylhexylphtalate (DEHP)
- dibutylphtalate (DBP)
- butylbenzylphtalate (BBP)

- A chaine longue :
- diisononylphtalate (DINP)
- di-isodecylphtalate (DIDP).

Les composés Polybromés p.30

- Polybromodiphényléthers (PBDE) (BDE 28, 47, 99, 100, 153, 154, 183 et 209) : polystyrènes, la résine époxy…

Le Triclosan et le Triclocarban p.31

Les 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 mais ils ne s'accumulent pas.
- On les retrouve dans les plastiques alimentaires de type polycarbonate, les résines époxy de revêtement de canettes et conserves. Le BPA, présent dans les emballages et contenants, migre vers les aliments et boissons consommés. Ce phénomène s'accroit sous l'effet de la chaleur et des réutilisations successives.
- L'exposition à ces substances se fait par voie aérienne, cutanée et alimentaire.

Bisphénol A et toxicité

- *Reprotoxique*
- *Glande mammaire (exposition prénatale)*
- *Troubles métaboliques (glucidique, lipidique)*
- *Maladies cardio vasculaires*
- *Trouble neuro comportementaux*
- *La toxicité 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.*

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).

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 .*

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*). Certains semblent avoir les mêmes propriétés perturbatrices hormonales et les mêmes mécanismes toxicologiques que le BPA. Leur utilisation dans certains domaines doit donc se faire avec beaucoup de précautions.

Les Dioxines

POP*

- Les dioxines sont un ensemble de dérivés polychlorés. Ils sont 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….
- Elles sont transportées par voie aérienne et contaminent les sols.
- L'exposition des populations se fait par voie alimentaire.

Dioxine et toxicité

Cancérogène (système lymphatique)
Reprotoxique
Perturbateur thyroidien

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.
- On le retrouve 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,… Il est fréquemment retrouvé dans les environnements intérieurs.
- Il est utilisé comme désinfectant ou biocide (lingettes, désinfectants, détergents pour vaisselle…) comme fixateur, liant ou colle, dans des résines (vernis ou durcisseurs d'ongles, produits de bricolage, revêtements des murs, sols, meubles etc).
- Les voies d'exposition sont aérienne et cutanée.

Formaldéhyde et toxicité chimique

- *Il peut provoquer des LMC (Leucémie Myéloïde Chronique).*

Il a été classé en 2005 par l'OMS comme étant un cancérogène certain du nasopharynx et des fosses nasales pour l'homme. D'ailleurs le cancer du nasopharynx est reconnu comme maladie professionnelle depuis 2009, préparation du formol, utilisation dans certains laboratoires, vernissage des parquets, etc)

- *Il aurait un effet allergique et un impact sur l'appareil respiratoire.*

Le formaldéhyde est un irritant des yeux, du nez et de la gorge.

** Glossaire sur rabat*

Les médicaments

- Distilbène® (DES) : une expérimentation grandeur nature, involontaire et emblématique (encadré p 15)
- Ethinylœstradiol (pilule contraceptive), Zeranol (usage vétérinaire)
- AINS : certains stimuleraient la production de testostérone*

Les métaux lourds

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

Mercure et toxicité

- Perturbation thyroïdienne, (interference in utero sur le développement cérébral).
- Neurotoxique.

Il est présent dans les poissons et dans les ampoules basse consommation.

Plomb et toxicité

-Reprotoxique (maturité sexuelle retardée, troubles de la fertilité, fausses couches, altération du sperme)
-Modification des hormones thyroïdiennes.
-Cancérogène (sein).

Il est présent dans certains cosmétiques ainsi que dans les vieilles canalisations et peintures.

Cadmium et toxicité

- Cancérogène (principalement au niveau pulmonaire)
- Troubles rénaux
- Troubles du développement cérébral.
- Reprotoxique

Il est présent dans le tabac mais aussi dans le sol et l'eau et donc dans les aliments.

Origine naturelle

- Phyto-oestrogènes : les flavonoïdes, les isoflavones (génistéine du soja…), certaines plantes et épices
- Mycoestrogènes : la zéaralénone (céréales)
- Huiles essentielles (arbre à thé, lavande,…) (31, 32)

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, …)*

** Mazaud-Guittot S, Nicolas Nicolaz C, Desdoits-Lethimonier C, Coiffec I, Ben Maamar M, Balaguer P, et al. Paracetamol, aspirin, and indomethacin induce endocrine disturbances in the human fetal testis capable of interfering with testicular descent. J Clin Endocrinol Metab. nov 2013;98(11):E1757-1767.*
***Prescrire 2017*

Parabènes et toxicité

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

Les PCB (polychlorobiphényles)

POP

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

PCB 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
- 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
- Effets neurotoxiques par effet PE
- Effets neurotoxiques par effet direct

Les pesticides (cf. Focus p. 32)

Les pesticides sont un vaste groupe de substances utilisées dans le milieu agricole et de l'élevage, afin de lutter contre les parasites animaux et végétaux nuisibles aux cultures et aux produits récoltés.

Au niveau domestique, ils sont également utilisés en tant qu'insecticides (anti-moustiques...), anti-parasitaires (anti-poux, anti-puces…)...

Certains pesticides sont des POP. Malgré l'interdiction de certains d'entre eux, on peut les retrouver dans l'environnement.

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

**CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer*

Pesticides 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

POP

- Ce sont des composés halogénés gazeux constitués exclusivement d'atomes de carbone et de fluor.
- 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. 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.
- La voie d'exposition principale est alimentaire (poissons d'eau douce, mollusques et crustacés). Elle peut aussi être aérienne ou cutanée notamment chez l'enfant en contact avec les vêtements, tapis et moquettes

Composés perfluorés et toxicité

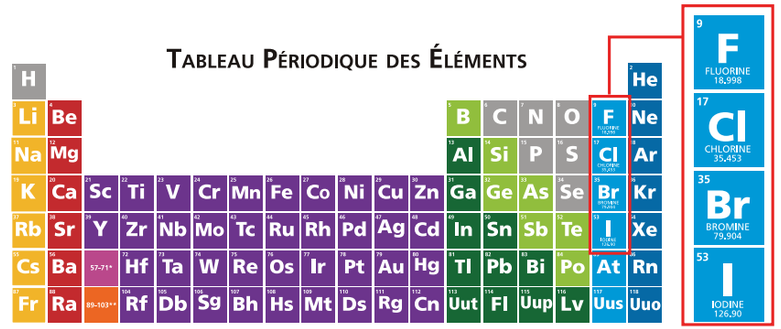
- Effet probablement favorisé par la présence de fluor, éléments de même classe que l'iode (tableau périodique) et ayant une forte similitude structurelle avec la T4. Les composés perfluorés ont la capacité in vitro de mimer l'effet des hormones thyroïdiennes par fixation sur leur transporteur et via la modulation de l'expression de certaines enzymes impliquées dans leur métabolisation.
- Ils interfèrent 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 CIRC a classé les PFOA comme cancérogènes probables (2B) et l'US.EPA a conclu qu'il existait des preuves d'une potentielle cancérogénicité du PFOA et du PFOS chez l'homme.*

Composés perfluorés et imprégnation

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.

**US.EPA : United States Environmental Protection Agency*

- Ex : **le perfluorooctane sulfonate de sodium (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.*



Le Phénoxyéthanol et les éthers de glycol

- Le phénoxyéthanol fait partie de la famille des éthers de glycol même si leurs propriétés ne sont pas forcément similaires.
- Les éthers de glycol sont des co-solvants eau-huile utilisés dans de nombreuses applications industrielles.
- Le phénoxyéthanol est un conservateur chimique utilisé pour bénéficier de son effet anti microbien. Il est présent dans des produits cosmétiques (lotions pour le corps, crèmes pour le visage, produits capillaires, produits de maquillage…) et les lingettes pour bébés.
- Le phénoxyéthanol est absorbé par voie orale et cutanée, il est essentiellement métabolisé par le foie et éliminé par les urines.

Phénoxyéthanol, éthers de glycol et toxicité

Le phénoxyéthanol est une substance hématotoxique et hépatotoxique. Il entrainerait également des effets nocifs sur la reproduction et sur le développement. Il provoque des irritations oculaires. Les éthers de glycol sont impliqués dans des malformations génitales.

Phénoxyéthanol et imprégnation

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.

Les Phtalates

- Les phtalates sont utilisés dans la fabrication de plastiques comme le PVC (agents assouplissants).

- Il existe deux principaux types de phtalates :
  - **A chaine 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 chaine longue :** ex : diisononylphtalate (DINP), di-isodecylphtalate (DIDP).
- 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
- L'exposition à ces agents est ubiquitaire mais se fait essentiellement par voie alimentaire.

Phtalates et toxicité

Reprotoxique :
- ***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 : *une étude cas-témoins a montré un lien entre exposition aux phtalates et risque de cancer du sein et des ovaires*

Obesogène : *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*

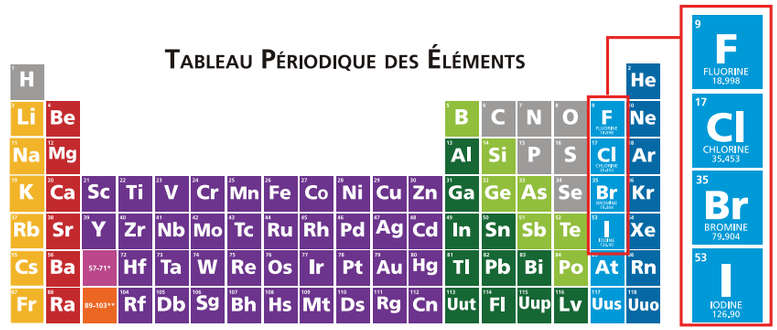
Phtalates et imprégnation

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.*
- *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.*

Les composés Polybromés

POP

- Certains de ces composés sont aujourd'hui interdits
- Ce sont des POP qui ont une grande capacité de dissémination, on en retouve dans l'air antartique.
- Ils sont utilisés comme retardateurs de flamme dans les meubles, textiles, tapis, peluches, habitacle auto, appareils électroniques…
- 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.



Polybromés et toxicité

- *Effet probablement favorisé par la présence de brome ou de chlore, éléments de même classe que l'iode (tableau périodique) et ayant une forte similitude structurelle 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

- Ils sont persistants dans l'environnement. Ils ont une fonction antibactérienne et antifongique.
- Ils entrent dans la composition de savons liquides, produits vaisselle, désodorisants et dentifrices.
- 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

Reprotoxique : diminution de la testostérone, de l'hormone lutéinisante et de la production de spermatozoïdes.
Risque de RCIU (retard de croissance in utero).
Cancérogène (cancers hormono-dépendants : sein et prostate).

Promoteur d'antibiorésistance
Allergène (asthme, rhinites allergiques), irritant.

FOCUS SUR
Les pesticides

LES PESTICIDES, TOUS CONCERNÉS

Ils sont partout autour de nous, y compris dans nos maisons. **La France est le deuxième consommateur européen de pesticides** (environ 70 000 tonnes par an de molécules déclarées actives).

En 2013, l'INSERM publiait un rapport sur les effets des pesticides sur la santé. Les effets reconnus sont multiples : baisse de la fertilité, cancers et maladies neurologiques. Pour ceux qui ont une action hormonale, ils sont pour la plupart oestrogénisants et parfois anti-androgénisants (0). Certains pesticides sont classés cancérogènes probables et 18 cancérogènes possibles.

En juillet 2017, le gouvernement a diffusé une liste de plus de 1600 produits commercialisés susceptibles d'être perturbateurs endocriniens (1).

DÉFINITION

Ethymologiquement "pesticide" vient du latin : "pestis" (fléau) et "caedere" (tuer) (2).
L'ANSES définit les pesticides comme des substances ou associations de substances destinés à repousser, détruire ou combattre les ravageurs et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux à tous les stades de production et d'acheminement du produit (lors de la production, du stockage, du transport…).

Le mot pesticide est donc un terme générique qui désigne l'ensemble des substances chimiques, de synthèse et parfois "naturelles", destinées à repousser ou détruire les nuisibles.

Quand elles sont dites "naturelles" en réalité ce sont des substances naturelles trouvées dans des plantes, des bactéries ou des minéraux, mais qui sont transformées chimiquement pour pouvoir être utilisées en agriculture. Par exemple, les insecticides proviennent du bacille thuringiensis, petit bacille contenant près de 100 molécules insecticides.

Les pesticides ne sont pas uniquement des produits utilisés dans l'agriculture et l'élevage. Certains font partie de notre vie quotidienne : les prises anti-moustiques, les anti-puces des animaux de compagnie, les herbicides du jardin...

Les pesticides peuvent être classés de différentes manières en fonction de leur cible, de leur mode d'action, de leur classement chimique, de la présentation du produit final ou bien encore de leur persistance dans l'environnement (2).

Exemple de classement par cible :

- herbicides
- fongicides
- insecticides
- Nématicides
- Molluscicides
- Rodonticides
- Corvicides
- ……

Exemple en fonction des principales classes chimiques

- les organochlorés
- les organophosphorés
- les pyréthrinoïdes
- les carbamates
- les néonicotinoïdes
- les inhibiteurs de la succinate déshydrogénase
- …..

UN MÉLANGE ENCORE PLUS TOXIQUE

Produit commercialisé ® = substance active déclarée + coformulant(s)
Exemple : Roundup ® = glyphosate + coformulant(s)

Ces 70 000 tonnes citées ci-dessus correspondent uniquement aux substances actives déclarées par le fabricant et non pas aux produits commercialisés. Ainsi les coformulants ne sont pas comptabilisés.
Les coformulants peuvent être des solvants, des stabilisants, des conservateurs, des agents moussants, des graisses éthoxylées, des métaux lourds comme l'arsenic...
Il faut savoir que certains coformulants peuvent parfois être plus toxiques que les substances actives elles-mêmes.

Comme expliqué dans "caractéristiques et mécanismes" (p 8), l'association de plusieurs substances peut être bien plus toxique que l'administration non concomitante de ces mêmes substances. Les effets peuvent se potentialiser entre eux : c'est l'effet cocktail.
Le premier cocktail dans les pesticides est le mélange de la molécule déclarée active associée au(x) coformulant(s).

Quatre firmes seulement délivrent 75% des pesticides vendus dans le monde. Ce sont ces mêmes firmes qui produisent les médicaments.
C'est pourquoi le mot PHYTOSANITAIRE, faussement rassurant, est utilisé à la place du mot pesticide. Le consommateur à l'impression de soigner, de protéger.

Un produit PHYTOSANITAIRE n'est rien d'autre qu'un PESTICIDE.

Les tests des substances actives déclarées sont effectués uniquement pendant deux ans. Le produit commercialisé (donc avec les coformulants) n'est quant à lui testé que quelques jours. En plus d'être réalisés par la firme, les tests ne sont soumis à aucun contrôle.
L'étude de ces mélanges est rendue complexe par l'effet cocktail d'une part et par le secret industriel d'autre part.

PRINCIPALES CLASSES DE PESTICIDES

Pesticides organochlorés

POP

Les pesticides organochlorés sont des POP (polluants organiques persistants). C'est à dire qu'ils persistent dans l'environnement, peuvent être transportés sur de longues distances (eau/vent) et peuvent s'accumuler dans les tissus et notamment le tissu graisseux (adipocytes).
Deux exemples emblématiques pour cette classe de pesticides :

- l**e chlordécone**, utilisé dans les antilles françaises dans les plantations de bananes pour lutter contre le charançon de la banane (petit coléoptère). Il a été interdit en France en 1990 et aux Etats-unis en 1976. Il est fortement suspecté de provoquer des troubles neurodéveloppementaux, ainsi que des cancers de la prostate (6) (7).
- **le DDT** (Dichlorodiphényltrichloroéthane) interdit depuis 1973 en France. Il est encore retrouvé dans l'environnement. Il est suspecté d'entraîner des cancers comme le cancer du sein (8). Il existe depuis cette date de nombreuses dérogations dans le monde si bien qu'il est encore possible dans certains cas de l'utiliser. Nous retrouvons ainsi dans chacun d'entre nous son métabolite le DDE.

Pesticides organophosphorés

Les organophosphorés sont tous des agents létaux, à des degrés divers. Ce sont des inhibiteurs irréversibles de l'acétylcholinestérase (8').
Ces agents sont toxiques par ingestion, inhalation et contact cutané.
Les résultats de l'étude de Santé Publique France montrent que près de 50% des femmes enceintes présenteraient au moins un métabolite des organophosphorés dans leurs urines (5).
Dans une étude menée à Taïwan, les poussières domestiques de 56 foyers ont été analysées : un pesticide organophosphoré (le chlorpyrifos) a été retrouvé dans 78,8% des foyers et à 39,3% dans l'environnement extérieur des foyers. La détection de chlorpyrifos à l'extérieur était associée à la présence d'une ferme dans un rayon de 100 mètres (9).
Le plus célèbre organophosphoré est le glyphosate, substance déclarée active des herbicides Roundup ® et également des HBG (Herbicide à Base de Glyphosate).

Les pyréthrinoïdes

Les pyréthrinoïdes sont des dérivés synthétiques des pyréthrines, substances chimiques naturellement présentes dans certaines espèces de chrysanthèmes. Ils sont introduits sur le marché au milieu des années 1970 en remplacement des pesticides organophosphorés. C'est aujourd'hui la famille d'insecticides la plus utilisée, tant en usages agricoles que domestiques. Ils peuvent être contenus dans les répulsifs contre les moustiques par exemple.
Ils sont retrouvés chez la quasi totalité des femmes enceintes étudiées dans la cohorte ELFE*. Les urines des femmes Françaises en contenaient en plus grande quantité que les urines des femmes des autres pays européens et d'amérique du nord (10).
**ELFE (Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance) a pour but d'identifier les différents facteurs (environnementaux, familiaux, relatifs aux conditions de vie...) qui peuvent avoir une influence sur le développement physique et psychologique de l'enfant.*

Les carbamates

Les insecticides de la famille des carbamates sont utilisés en agriculture depuis les années 1950. Ils agissent par une inhibition rapide des cholinestérases des insectes ou nématodes cibles. Ceci constitue également leur mode d'action toxique principal chez les mammifères (11).

L'Atrazine

Cet herbicide de la famille des triazines est interdit depuis 2003 mais peut être toujours présent dans l'environnement et notamment dans les eaux de distribution.
Il est l'exemple que malgré l'interdiction de certains pesticides, ceux-ci peuvent persister dans l'environnement. On peut les retrouver dans nos sols en grande quantité, même après plusieurs années d'arrêt de l'épandage. Ils sont parfois présents dans les eaux de surface et les eaux souterraines, et finalement dans l'eau du robinet que nous consommons.
Des pesticides sont présents dans la quasi-totalité des cours d'eau français. En 2013, 92 % des points de surveillance font état de la présence d'une au moins de ces substances. Au total, plus de 400 substances ont été retrouvées au moins une fois en 2013 sur les 670 recherchées. Toutes ne sont pas présentes partout, néanmoins, les points touchés font état d'une grande variété de substances : plus de 10 pesticides différents ont été retrouvés dans près de 60 % des cas (12).

Les néonicotinoïdes

C'est une des classes de pesticides les plus répandue dans le monde. Elle représente ¼ des ventes totales d'insecticides (13). Ils sont utilisés sur les animaux d'élevage et domestiques ainsi que sur les cultures végétales.
Ces substances sont très solubles et peuvent aisément contaminer les eaux de pluie par ruissellement. Leurs poussières et résidus sont facilement disséminés pouvant entraîner des contaminations à distance des sites d'utilisation.
Les néonicotinoïdes, surnommés tueurs d'abeilles, agissent sur le système nerveux des insectes. Sur les études animales certains sont neurotoxiques, d'autres cancérigènes ou perturbateurs endocriniens suspectés ou présumés toxiques pour la reproduction. Ils sont interdits depuis septembre 2018.
L'ANSES s'est saisie de la problématique et a publié un second rapport sur les nicotinoïdes en 2018, recommandant de réduire au maximum les usages de ces substances (14).

Les inhibiteurs

• Les inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI)

Ce sont des fongicides. Ils agissent en bloquant la succinate déshydrogénase. Cette enzyme est présente chez un très grand nombre d'êtres vivants comme les champignons. Cependant son mécanisme n'agirait pas uniquement sur les espèces visées et toucherait également les mammifères, dont l'homme.

Ces substances sont capables de bloquer la respiration cellulaire des cellules humaines in vitro. L'exposition à certains SDHI provoquerait la mort cellulaire en fonction du temps d'exposition (15).

Le dysfonctionnement de cette enzyme est connu pour être lié à des pathologies humaines (notamment les pathologies mitochondriales) dont les maladies neurodégénératives et certains cancers (16).

L'ANSES poursuit ses investigations sur cette classe et estime que le dossier n'est pas clos. Parallèlement, la commission nationale DAspe (Déontologie et Alertes en santé publique et environnement) (17) a émis une alerte sur les possibles risques liés à l'utilisation de cette classe de pesticides. Elle recommande de poursuivre les travaux de recherche et suivra ceux de l'ANSES (18).

• Les inhibiteurs irréversibles de l'acétylcholinestérase (IIA)

• Les inhibiteurs de l'acétolactate synthétase (IAS)

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
Carbamates	Aldicarbe, Carbaryl, Carbofuran, Méthomyl	Insecticides
	Asulame, Diallate, Terbucarbe, Triallate	Herbicides
	Benthiavalicarbe	Fongicides
Dithiocarbamates	Mancozèbe, Manèbe, Thirame, Zinèbe	Fongicides
Phtalimides	Folpel, Captane, Captafol	Fongicides
Triazines	Atrazine, Simazine, Terbutylazine	Herbicides
Phénoxyherbicides	MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T	Herbicides
Chloroacétamides	Alachlore, Métolachlore	Herbicides
Pyridines-bipyridilliums	Paraquat, Diquat	Herbicides
Néonicotinoïde	Acétamipride/ Imidaclopride/ Clothianidine	Insecticides
Les inhibiteurs SDHI	Boscalid/ Flutolanil	Fongicides
Les inhibiteurs IIA		Insecticides
Les inhibiteurs IAS		Herbicides
Aminophosphonates glycine	Glyphosate*	Herbicides

**glyphosate : * dans ce tableau le glyphosate est classé par l'INSERM comme un amino-phosphonate glycine mais c'est un organophosphoré non inhibiteur des cholinestérases.*

CONCLUSION

Les pesticides sont des agents toxiques pour les nuisibles mais ils le sont aussi pour l'homme, la faune et la flore. Un grand nombre d'entre eux peuvent agir comme perturbateurs endocriniens avec les conséquences que nous leur connaissons (cf PE et pathologies p.39).

Comme certains sont des POP, même des années après leur interdiction d'utilisation, ils peuvent toujours être retrouvés dans l'environnement (sol, eau, air…). Ainsi, ils continuent à nous contaminer par l'eau et les aliments que nous consommons.

Une fois dans notre organisme ils peuvent s'accumuler dans nos tissus, et notamment dans le tissu adipeux.

La principale mesure préventive contre les pesticides alimentaires est d'avoir une alimentation issue de l'agriculture biologique. Celle-ci nous protège bien plus que l'agriculture conventionnelle. Des mesures simples peuvent être adoptées dans les foyers, comme éviter l'usage d'insecticides, antipoux, antipuces, …

Bibliographie pesticides

0) Pesticides : Effets sur la santé [Internet]. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/481

(1) liste_ppp.pdf [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur : https://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/liste_ppp.pdf

(2) B. H. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. Population (French Edition). oct 1950;5(4):764.

(3) 4820.pdf [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4820/?sequence=3

4) Les produits biocides | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/les-produits-biocides

(5)Disponiblesur:https://www.santepubliquefrance.fr/docs/imprégnation-des-femmes-enceintes-par-les-polluants-de-l-environnement-en-france-en-2011-tome-3-synthese-et-conclusions

(6) Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. J Clin Oncol. 20 juill 2010;28(21):3457 62.

(7) la pollution par la chlordécone en Martinique [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: http://www.martinique.ars.sante.fr/la-pollution-par-la-chlordecone-en-martinique

(8) Cohn BA, Cirillo PM, Terry MB. 2019. DDT and breast cancer: prospective study of induction time and susceptibility windows. J Natl Cancer Inst; doi:10.1093/jnci/djy198 [online 13 Feb. 2019].

(8') Fiche Piratox n°4 : « Organophosphorés : neurotoxiques de guerre et pesticides ». 2010;18.

(9) Hung C-C, Huang F-J, Yang Y-Q, Hsieh C-J, Tseng C-C, Yiin L-M. Pesticides in indoor and outdoor residential dust: a pilot study in a rural county of Taiwan. Environ Sci Pollut Res Int. août 2018;25(23):23349 56.

(10) RAPPORT AST de l'Anses relatif à l'Evaluation de l'exposition agrégée aux pyréthrinoïdes en population générale | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/rapport-ast-delanses-relatif-a-levaluation-de-lexposition-agregee-aux-pyréthrinoïdes-en population générale

(11) Masson E. Insecticides carbamates [Internet]. EM-Consulte. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/11996/insecticides-carbamates

(12) solidaire C (Conseil général de l'environnement et du développement durable)-M de la T écologique et. Les rapports annuels du CGEDD [Internet]. 2019 [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: http://www.cgedd.developpement-durable.gouv.fr/les-rapports-annuels-du-cgedd-r277.html

13. Pestic Biochem Physiol. 2015 Jun;121:78-87. doi: 10.1016/j.pestbp.2015.04.004. Epub 2015 Apr 28

14. Travaux de l'Anses sur les néonicotinoïdes | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/travaux-de-lanses-sur-les-neonicotinoides

15. Bénit P, Kahn A, Chretien D, Bortoli S, Huc L, Schiff M, et al. Evolutionarily conserved susceptibility of the mitochondrial respiratory chain to SDHI pesticides and its consequence on the impact of SDHIs on human cultured cells. PLoS ONE. 2019;14(11):e0224132

16. 2/ Med Sci (Paris). 2013 December; 29(12): 1092–1094. Published online 2013 December 20. doi: 10.1051/medsci/20132912010.

17. Sémantique B de la diffusion web et web. Avis sur le signalement de possibles risques liés à l'utilisation de fongicides de la famille des SDHI - Déontologie et alertes [Internet]. Déontologie et alertes en santé publique et environnement. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: https://www.alerte-sante-environnement-deontologie.fr/actualites/article/avis-sur-le-signalement-de-possibles-risques-lies-a-l-utilisation-de-fongicides

18. Fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI) : l'Anses présente les résultats de son expertise | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/fongicides-sdhi

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. Nalbone 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 Fénichel. « 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. Fénichel 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. Fénichel 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., Goria 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 Elfe. 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-parabènes-alkylphénols-quatre-questions-à-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, Francoise 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. Fénichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N.The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren--the transgenerational 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
31/ Diaz A, Luque L, Badar Z, Kornic S, Danon M. Prepubertal gynecomastia and chronic lavender exposure: report of three cases. J Pediatr Endocrinol Metab. janv 2016;29(1):103 7.
32/Ramsey JT, Li Y, Arao Y, Naidu A, Coons LA, Diaz A, et al. Lavender Products Associated With Premature Thelarche and Prepubertal Gynecomastia: Case Reports and Endocrine-Disrupting Chemical Activities. J Clin Endocrinol Metab. 1 nov 2019;104(11):5393 405.

PE et pathologies

Les cancers 40
L'obésité 46
Le diabète 49
Les troubles du neurodéveloppement 51
Les malformations congénitales 56
Les maladies neurodégénératives 59
Les troubles de la reproduction 61

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 en faveur de la responsabilité des facteurs environnementaux et des PE dans leur génèse(1). Les facteurs de risques déjà connus (génétique, alimentaire, le tabac, …), l'amélioration du dépistage, du diagnostic et l'augmentation de l'espérance de vie, semblent insuffisants pour expliquer leur explosion (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. Cette population a 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. C'est une catastrophe de santé publique aux Antilles.

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, notamment aux Antilles. 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 ERα et antagoniste des récepteurs ERβ.

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

- Une étude de cohorte prospective réalisée aux USA chez 55 332 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-témoin 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

1ère cause de mortalité par cancer chez la femme, son incidence a connu une progression importante dans les dernières décennies du 20ème 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 :

**CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer*

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-témoin (13,25).

Le DDT

Une étude cas-témoin 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 cancérogènes 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 cancérogènes 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 cancérogène des PE au niveau de l'ovaire.

Où se trouvent ces PE ?

BISPHENOLS : 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

1. Fénichel P. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancers hormno-dépendants : de nouveaux facteurs de risque ?journée sur les perturnateurs endocriniens, 14 septembre 2010. Site "réseau environnement santé.fr"
2. Rochefort , H. « Endocrine disruptors (EDs) and hormone-dependent cancers: Correlation or causal relationship?" C.R.Biologies 340 (2017) 439–445
3. Global assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors WHO/IPCS/EDC/, 2002
4. Prescrire Rédaction «Les perturbateurs endocriniens. Deuxième Partie : une hypothèse plausible, pas encore vérifiée» Rev Prescrire 2011 ; 31 (329) 222-228.
5. Diamanti-Kandarakis et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. Endocrinol Rev. 2009 ;30 :293-342.
6. 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.
7. 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.).1 ». Molecular Cancer Therapeutics 1, no 7 (1 mai 2002): 515-24.
8. 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.
9. Hardell l. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. INSERM. Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2013
24. 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)
25. 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 substanceschimiques de l'environnement chimiques de l'environnement chimiques de l'environnement TOME 2 • Polychlorobiphényles (PCB-NDL) • Pesticides
26. AFSSA / AFSSAPS, mars 2005. Sécurité et bénéfices des phytoestrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations
27. 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
28. 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 obésité et 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 exposition à certains PE et poids, IMC augmenté, voire obésité. Ces PE sont plus particulièrement les PCB, les pesticides, le BPA, les phtalates 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 Phtalates

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

Où se trouvent ces PE ?

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

1. Chevalier N, Fénichel P. Perturbateurs endocriniens : responsabilités dans l'obésité et le diabète de type 2. EMC - Endocrinologie – Nutrition. 2017 Apr;14(2):1-9.
2. Barker DJ. The fetal origins of diseases of old age. Eur J Clin Nutr. 1992;46(Suppl 3):S3–S9.PMID:1425543
3. 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
4. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Environmental estrogens and obesity. Mol Cell Endocrinol. 2009 ;304 :84-89.
5. 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.
6. Nalbone G Cicolella A. Laot-Cabon S. Perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques : un défi majeur en santé publique , Santé Publique 2013 Janv-février p45-49
7. 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
8. Chevalier N et Fénichel 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.
9. Julia R. Barrett. DDT and Obesity in Humans: Exploring the Evidence in a New Way. ENVIRON HEALTH PERSPECT; DOI:10.1289/EHP2545
10. 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
11. 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.
12. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. JAMA. 2012 ;308 :1113-21.
13. 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 Cicolella 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

Les 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 interférent 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

Ces 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 milieux 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 structurelle 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 capacites 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 mis 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 20ème début 21ème 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 a 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 chlorpyriphos 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'acétylcholinesterase (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

1. Demeneix, Barbara. Le cerveau endommagé. Comment la pollution altère notre intelligence et notre santé mentale. Paris : Odile Jacob sciences, 2016. 411 p.
2. 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.
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.
4. 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.
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. Dustin F.Rossignol, Genuis et Frye, « Environmental Toxicants and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review ».
10. 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, Salihu 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;111:357–576.
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

Les malformations congénitales

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 que 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 embryofoetal 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

**Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l Enfance*

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 1ère 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 congénitales chez le garçon exposé in utero (10) ; les différents produits étudiés étaient 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).

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
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
ETHERS DE GLYCOL : peintures, encres, vernis, teintures, colles, adhésifs, détergents, décapants, traitements anticorrosion, nettoyants de vitres, produits pharmaceutiques et cosmétiques, colorations pour cheveux (15).

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.

Bibliographie

1. Global assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors WHO/IPCS/EDC/, 2002
2. Kalfa, Nicolas, Francoise Paris, Pascal Philibert, Mattea Orsini, Sylvie Broussous, Nadege FauconnetServant, Francoise 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 Fénichel. « 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 Miltyk 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 Fénichel. « 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. Garlantezec 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 Hypospadia 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, Soyer-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. Fénichel P. L'histoire du Distilbène® (DES): une erreur médicale riche en enseignements v Endocrinologie, Diabétologie et Reproduction INSERM 1065 CHU Nice, janvier 2017
15. Thulstrup AM, Bonde JP. Maternal occupational exposure and risk of specific birth defects. Occup Med (Lond). 2006;56(8):532-43.

Les 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.
La maladie de Parkinson provoquée par les pesticides est inscrite au tableau des maladies professionnelles.

Les Pesticides organochlorés

Ils 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 LATERALE 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.santepubliquefrance.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

Les troubles de la reproduction

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 ß-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 (le 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).

Les Ethers de glycol

Des études épidémiologiques ont suggéré l'existence d'un lien entre l'infertilité masculine (diminution de la concentration du sperme, oligospermie, difficulté à concevoir un enfant) et l'exposition professionnelle à certains éthers de glycol tels que l'éthyl-glycol, le méthyl-glycol et leurs acétates (22, 23). Les données relatives à l'existence d'un lien entre l'exposition aux éthers de glycol et l'infertilité féminine sont moins nombreuses (24).

Où se trouvent ces PE ?

BISPHENOLS : 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
ETHERS DE GLYCOL : peintures, encres, vernis, teintures, colles, adhésifs, détergents, décapants, traitements anticorrosion, nettoyants de vitres, produits pharmaceutiques et cosmétiques, colorations pour cheveux.

Bibliographie

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Kandaraki et al., « Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Elevated Serum Levels of Bisphenol A in Women with PCOS
5. 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.
6. Vélez, MP, TE Arbuckle et WD Fraser. « Maternal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fecundity: the MIREC 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
7. 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.. »
8. 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.
9. Knez, Jure, Roman Kranvogl, Barbara Pregl Breznik, Ernest Voncina et Veljko Vlaisavljevic. «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.? »
10. 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. »
11. 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
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 Perfluorés (Tome 1)
13. 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 substanceschimiques de l'environnement chimiques de l'environnement chimiques de l'environnement TOME 2 • Polychlorobiphényles (PCB-NDL) • Pesticides
14. INSERM. Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2013
15. ANSES. Septembre 2011. Effets sanitaires du bisphénol A Rapport d'expertise collective Connaissances relatives aux usages du bisphénol A
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Swan SH. Does our environment affect our fertility? Some examples to help reframe the question. Semin Reprod Med. 2006 Jul;24(3):142-6.
22. .Multigner L, Ben Brik E, Arnaud I, Haguenoer JM, Jouannet P, Auger J, et al. Glycol ethers and semen quality: a cross-sectional study among male workers in the Paris Municipality. Occup Environ Med. 2007;64(7):467-73.
23. Cherry N, Moore H, McNamee R, Pacey A, Burgess G, Clyma JA, et al. Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures. Occup Environ Med. 2008;65(10):708-14.
24. Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha MC, Ayme S, Bianchi F, et al. Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. Occupational Exposure and Congenital Malformations Working Group. Epidemiology. 1997;8(4):355-63.