

Université de Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine de Nice



**Élaboration d'un guide de conseils préventifs contre les
risques liés aux perturbateurs endocriniens à l'usage des
médecins généralistes**

Évaluation nationale de ce guide par 420 médecins généralistes

Thèse d'exercice en Médecine

Diplôme d'Études Spécialisées de Médecine Générale

CARDIN Anne-Sophie

Née le 14/09/1982

Soutenue publiquement le jeudi 29 septembre 2016

Président du jury :

Monsieur le Professeur Patrick FENICHEL, Professeur en Endocrinologie (Nice)

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean BREAUD, Professeur en Chirurgie Infantile (Nice)

Monsieur le Professeur Philippe HOFLIGER, Professeur en Médecine Générale (Nice)

Monsieur le Professeur Stéphane SCHNEIDER, Professeur en Nutrition (Nice)

Monsieur le Docteur Michel NICOLLE, Docteur en Médecine Générale (Caen)

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Didier COSSERAT, Docteur en Médecine Générale (Saint-Raphaël)

Université de Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine de Nice



**Élaboration d'un guide de conseils préventifs contre les
risques liés aux perturbateurs endocriniens à l'usage des
médecins généralistes**

Évaluation nationale de ce guide par 420 médecins généralistes

Thèse d'exercice en Médecine

Diplôme d'Études Spécialisées de Médecine Générale

CARDIN Anne-Sophie

Née le 14/09/1982

Soutenue publiquement le jeudi 29 septembre 2016

Président du jury :

Monsieur le Professeur Patrick FENICHEL, Professeur en Endocrinologie (Nice)

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean BREAUD, Professeur en Chirurgie Infantile (Nice)

Monsieur le Professeur Philippe HOFLIGER, Professeur en Médecine Générale (Nice)

Monsieur le Professeur Stéphane SCHNEIDER, Professeur en Nutrition (Nice)

Monsieur le Docteur Michel NICOLLE, Docteur en Médecine Générale (Caen)

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Didier COSSERAT, Docteur en Médecine Générale (Saint-Raphaël)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice
Doyen

Vice-Doyen

Assesseurs

Conservateur de la bibliothèque

Directrice administrative des services

Doyens Honoraires

M. BAQUÉ Patrick

M. BOILEAU Pascal

M. ESNAULT Vincent

M. CARLES Michel

Mme BREUIL Véronique

M. MARTY Pierre

Mme DE LEMOS Annelise

Mme CALLEA Isabelle

M. AYRAUD Noël

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc

M. BALAS Daniel

M. BATT Michel

M. BLAIVE Bruno

M. BOQUET Patrice

M. BOURGEON André

M. BOUTTÉ Patrick

M. BRUNETON Jean-Noël

Mme BUSSIERE Françoise

M. CAMOUS Jean-Pierre

M. CANIVET Bertrand

M. CASSUTO Jill-patrice

M. CHATEL Marcel

M. COUSSEMENT Alain

Mme CRENESSE Dominique

M. DAR COURT Guy

M. DELLAMONICA Pierre

M. DELMONT Jean

M. DEMARD François

M. DOLISI Claude

M. FRANCO Alain

M. FREYCHET Pierre

M. GÉRARD Jean-Pierre

M. GILLET Jean-Yves

M. GRELLIER Patrick

M. GRIMAUD Dominique

M. HARTER Michel

M. INGLES AKIS Jean-André

M. JOURDAN Jacques

M. LALANNE Claude-Michel

M. LAMBERT Jean-Claude

M. LAZDUNSKI Michel

M. LEFEBVRE Jean-Claude

M. LE BAS Pierre

M. LE FICHOUX Yves

Mme LEBRETON Elisabeth

M. LOUBIERE Robert

M. MARIANI Roger

M. MASSEYEFF René

M. MATTEI Mathieu

M. MOUIEL Jean

Mme MYQUEL Martine

M. OLLIER Amédée

M. ORTONNE Jean-Paul

M. SAUTRON Jean Baptiste

M. SCHNEIDER Maurice

M. SERRES Jean-Jacques

M. TOUBOL Jacques

M. TRAN Dinh Khiem

M VAN OBBERGHEN Emmanuel

M. ZIEGLER Gérard

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice
PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice
PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice
PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

Mme ROSE Patricia Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
 M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)
 Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)
 M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
 Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)
 Mme BUREL-VANDEBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
 M. DARMON David Médecine Générale
 M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)
 M. DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)
 M. FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)
 M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
 M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)
 Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)
 Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
 M. HUMBERT Olivier Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
 Mme LAMY Brigitte Bactériologie-virologie (45.01)
 Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)
 Mme LONG-MIRA Elodie Cytologie et Histologie (42.02)
 Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)
 Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)
 Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
 M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
 Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)
 Mme SEITZ-POLSKI barbara Immunologie (47.03)
 M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
 M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale
M. GONZALEZ Jean-François Chirurgie Orthopédique et traumatologie (50.02)
M. PAPA Michel Médecine Générale
M. WELLS Michael Anatomie-Cytologie (42.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc Médecine Générale
Mme CASTA Céline Médecine Générale
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François Médecine Interne
M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUS Manuella Médecine Physique et Réadaptation
M. JAMBOU Patrick Coordination prélèvements d'organes
M. ODIN Guillaume Chirurgie maxilo-faciale
M. PEYRADE Frédéric Onco-Hématologie
M. PICCARD Bertrand Psychiatrie
M. QUARANTA Jean-François Santé Publique

Remerciements

Au Pr FENICHEL : pour votre avis d'expert sur les perturbateurs endocriniens, votre aide dans l'élaboration du guide de conseils préventifs et pour l'honneur que vous me faites en ayant accepté d'être Président du jury de thèse.

Au Pr BREAUD : pour avoir accepté de juger mon travail traitant notamment de malformations génitales que vous prenez en charge au quotidien en tant que chirurgien infantile.

Au Pr HOFLIGER : pour l'honneur qui m'est fait de vous avoir comme membre du jury de thèse en tant que professeur de médecine générale.

Au Pr SCHNEIDER : pour votre intérêt que vous avez manifesté, en tant que professeur de nutrition, à l'égard de mon sujet de thèse sur les perturbateurs endocriniens, dont la contamination se fait essentiellement par l'alimentation, et pour avoir accepté de juger mon travail.

Au Dr COSSERAT : pour m'avoir donné la thématique de ce sujet d'actualité passionnant. Votre intérêt profond pour les problématiques de santé environnementale, votre disponibilité et votre dynamisme, ainsi que les nombreuses sources d'information que vous m'avez transmises, ont été des facteurs très motivants pour tout ce travail. Votre pratique médicale en consultation, à laquelle vous m'avez associée, m'a également permis d'avoir un œil nouveau sur la médecine générale.

Au Dr NICOLLE : pour votre disponibilité, votre investissement dans la prévention contre les perturbateurs endocriniens, ainsi que pour m'avoir fourni un panel conséquent d'informations et d'articles sur ce vaste sujet et m'avoir aidée dans l'élaboration du guide de conseils préventifs.

À tous les organismes ayant accepté de diffuser mon annonce de sondage national.

À tous les médecins ayant participé à cette étude nationale.

À tous les professionnels de santé m'ayant encouragée dans ce projet et à tous ceux m'ayant aidée à peaufiner le guide de conseils préventifs et le questionnaire.

À toutes les personnes ayant relu ma thèse et m'ayant donné des conseils dans la rédaction.

Au Pr SULTAN : pour m'avoir invitée à l'une de vos journées de formation sur les perturbateurs endocriniens que vous avez présidée le 13 février 2016, faisant intervenir de nombreux experts du domaine.

Au Pr PRADIER : pour votre disponibilité, vos conseils et votre encouragement pour ce travail.

Au Dr LE HOUÉZEC : pour votre disponibilité et pour les informations transmises en tant que pédiatre agissant pour l'information et la prévention contre les perturbateurs endocriniens.

À Mme ROUIS-CHAARANA : pour avoir accepté très aimablement de m'aider et de me conseiller dans l'analyse statistique des données issues du sondage national.

À M. GUYADER : pour vos conseils sur la méthodologie statistique.

À la faculté de Médecine de Rennes qui m'a accueillie en 2009 en me faisant confiance dans le cadre de ma reprise d'études en médecine.

À la faculté de Médecine de Nice où j'ai pu réaliser mon internat de médecine générale.

À Bartosz : pour ton écoute, ton soutien de tous les jours et ta patience. Je remercie également ton grand talent de Docteur en informatique, tes conseils et ta grande aide technique dans le cadre de ma thèse.

À maman et à Lucie : pour votre soutien et vos encouragements dans le cadre de mon travail de thèse et de l'ensemble des projets que j'ai pu entreprendre jusqu'alors dans ma vie. Votre amour et votre écoute me sont particulièrement précieux.

« Mal nommer les choses, c'est ajouter au malheur du monde », Albert CAMUS

À mon père,

Table des matières

I. Introduction.....	7
II. Les perturbateurs endocriniens.....	9
II.1. Définition.....	9
II.2. Propriétés des perturbateurs endocriniens.....	10
II.2.a. Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens.....	10
II.2.b. Effet dose.....	11
II.2.c. Effet cocktail.....	11
II.2.d. Importance du moment d'exposition.....	12
II.3. Les molécules répertoriées perturbateurs endocriniens.....	13
II.3.a. Le diéthylstilbestrol.....	13
II.3.b. Les bisphénols.....	14
II.3.c. Les phtalates.....	15
II.3.d. Les parabènes.....	17
II.3.e. Les perfluorés.....	19
II.3.f. Les composés phénoliques.....	19
II.3.g. Les polybromés.....	21
II.3.h. Les pesticides.....	21
II.3.i. Les dioxines / PCB.....	23
II.3.j. Les perturbateurs dans les cosmétiques et les filtres solaires.....	24
II.3.k. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques.....	25
II.3.l. Les médicaments à base d'hormones.....	26
III. Effets sanitaires des perturbateurs endocriniens sur l'humain.....	27
III.1. Malformations génitales, signes de féminisation.....	28
III.2. Puberté précoce.....	31
III.3. Troubles du développement et du comportement chez l'enfant.....	33
III.3.a. Troubles de la croissance intra-utérine.....	33
III.3.b. Troubles du neurodéveloppement.....	35
III.3.c. Troubles du comportement.....	36
III.4. Obésité chez l'enfant et l'adulte.....	37
III.5. Troubles de la fertilité.....	38
III.5.a. Chez la femme.....	38
III.5.b. Chez l'homme.....	41
III.6. Perturbations de la fonction thyroïdienne.....	43
III.7. Cancer du sein.....	48
III.8. Cancer de l'ovaire.....	50
III.9. Cancer du testicule.....	51
III.10. Cancer de la prostate.....	52
III.11. Perturbations du système immunitaire.....	53
III.12. Diabète, insulino-résistance.....	54
III.13. Troubles cardio-vasculaires.....	56
III.13.a. Chez l'enfant.....	56
III.13.b. Chez l'adulte.....	56
III.14. Défaut de minéralisation dentaire.....	57
III.15. Effets épigénétiques.....	58
III.16. Maladies neurodégénératives.....	59
IV. Les réglementations sur les perturbateurs endocriniens.....	61
V. Conception du guide de conseils préventifs.....	68
V.1. Préambule.....	68
V.2. Principe et objectifs du guide de conseils préventifs.....	68
V.3. Conception du guide de conseils préventifs.....	69
V.3.a. Sources ayant permis l'élaboration du guide.....	69
V.3.b. Mise en ligne du guide de conseils préventifs.....	69

VI. Évaluation nationale du guide de conseils préventifs par les médecins généralistes.....	70
VI.1. Introduction.....	70
VI.2. Objectifs de l'évaluation du guide de conseils préventifs.....	70
VI.3. Matériels et méthodes.....	71
VI.3.a. Principe de l'étude.....	71
VI.3.b. Population cible et population sondée.....	71
VI.3.c. Taille de l'échantillon.....	72
VI.3.d. Mode de recrutement des médecins.....	72
VI.3.e. Présentation du questionnaire.....	75
VI.3.f. Déroulé de l'étude.....	75
VI.3.g. Analyse statistique.....	75
VI.4. Résultats.....	76
VI.4.a. Caractéristiques socio-démographiques des médecins interrogés.....	76
VI.4.b. Répartition géographique des réponses à l'échelle nationale.....	79
VI.4.c. Position des médecins généralistes vis-à-vis des PE.....	80
VI.4.d. Expérience des médecins généralistes concernant les PE.....	81
VI.4.e. Évaluation du guide de conseils préventifs.....	83
VI.4.f. Moyens pour se former sur les PE.....	87
VI.4.g. Influence des caractéristiques socio-démographiques des médecins.....	88
VI.5. Discussion.....	89
VI.5.a. Population de médecins généralistes interrogés.....	89
VI.5.b. Sondage national.....	89
VI.5.c. Position des médecins généralistes sur les perturbateurs endocriniens.....	90
VI.5.d. Évaluation du guide de conseils préventifs.....	94
VII. Conclusion.....	97
Abstract.....	98
Résumé.....	99
Annexes.....	100
Bibliographie.....	117
Lexique.....	135
Serment d'Hippocrate.....	139

Index des illustrations

Illustration 1: Composition de lingettes pour bébé contenant des parabènes (mai 2016).....	18
Illustration 2: Publicité pour le DDT en mars 1947 (source : The Society Pages).....	22
Illustration 3: Interface de l'application « Randomiseur Thèse PE ».....	74
Illustration 4: Répartition des médecins généralistes selon l'âge et le sexe.....	77
Illustration 5: Milieux d'exercice des médecins généralistes.....	77
Illustration 6: Modes d'exercice des médecins généralistes.....	78
Illustration 7: Populations représentant le mieux la patientèle des médecins généralistes.....	78
Illustration 8: Répartition des réponses des médecins généralistes par département.....	79
Illustration 9: Répartition des réponses des médecins généralistes par région.....	80
Illustration 10: Vous sentez-vous concerné(e) par les perturbateurs endocriniens?.....	80
Illustration 11: Représentation des perturbateurs endocriniens par les médecins généralistes.....	81
Illustration 12: Evaluation par les médecins généralistes de la pratique en consultation concernant les perturbateurs endocriniens.....	81
Illustration 13: Délai entre la lecture du guide de conseils préventifs et la réponse au sondage.....	82
Illustration 14: Est-ce (entre autres) aux médecins généralistes de faire de la prévention contre les PE?.....	82
Illustration 15: Evaluation de la qualité du contenu du guide de conseils préventifs (note sur 5).....	83
Illustration 16: Evaluation de la quantité d'informations acquises avec le guide de conseils préventifs (note sur 5).....	83
Illustration 17: Evaluation de l'ergonomie du guide de conseils préventifs (note sur 5).....	84
Illustration 18: Evaluation globale du guide de conseils préventifs (note sur 5).....	84
Illustration 19: Evaluation des points du guide de conseils préventifs par les médecins généralistes.....	86
Illustration 20: Disposition à utiliser le guide de conseils préventifs lors des futures consultations.....	86
Illustration 21: Moyens ayant permis aux médecins généralistes de prendre connaissance des perturbateurs endocriniens.....	87
Illustration 22: Moyens jugés pertinents par les médecins généralistes pour améliorer leurs compétences sur les perturbateurs endocriniens.....	88

I. Introduction

Depuis quelques décennies, des scientifiques s'attachent à étudier l'impact de substances chimiques sur l'environnement, la faune et l'être humain. Certaines d'entre elles ont pour caractéristique d'interférer avec le système hormonal : ce sont les perturbateurs endocriniens (PE). Au fil du temps, les études se multiplient et mettent en évidence l'impact sanitaire de nombreuses molécules sur la santé, non seulement chez l'animal mais aussi chez l'Homme. Ces pathologies sont multiples, souvent chroniques et mettent en danger chaque espèce touchée.

Le sujet des PE, de plus en plus abordé dans les médias, figure comme une des thématiques de santé majeures du XXI^{ème} siècle. Les molécules mises en cause ne cessent de susciter l'attention de spécialistes quant à leurs effets néfastes sur la santé. Présentes de façon ubiquitaire dans l'environnement, notamment dans l'alimentation, l'air, l'eau et de nombreux produits de consommation courante, elles induisent une forte prise de conscience de la part des scientifiques et font accroître le nombre de signaux d'alerte lancés.

L'objectif est de protéger l'environnement, mais aussi l'espèce humaine des vraisemblables dangers qui la menacent : troubles de la fertilité, obésité, troubles de l'attention chez l'enfant, puberté précoce, cancers, pathologies cardio-vasculaires... Les pathologies sont nombreuses. Les études réalisées sur une variété impressionnante de molécules décrites comme PE ont pu faire évoluer les politiques et faire interdire certaines d'entre elles dans les produits courants. Néanmoins, de nombreux PE sont encore en libre circulation, avec une exposition quotidienne de l'être humain et notamment des enfants. Le rôle des politiques est à ce stade essentiel : limiter voire interdire l'utilisation des substances toxiques mises en cause, avec en face des lobbies puissants et préoccupés par leurs propres intérêts économiques au détriment des consommateurs qui ne sont pas, eux-mêmes, exempts de toute responsabilité à travers leurs modes de vie.

Le rôle de prévention contre les risques liés aux PE est alors indispensable en médecine. Les recommandations officielles de bonnes pratiques n'existent pas encore. Néanmoins, une prise de conscience de la part des praticiens s'impose dans le but d'informer les patients contre les risques auxquels ils sont exposés à court, moyen et long termes à cause de telles molécules, et cela aussi bien pour les personnes elles-mêmes que pour leur descendance.

Alors qu'il s'agit d'enjeux de santé pour le patient, mais aussi pour les générations à suivre, ce sujet

« nouveau » en pratique médicale, relevant d'ailleurs de la médecine environnementale, n'est que très peu abordé en consultation. La prévention passe donc par les médecins, et notamment par les médecins généralistes. Cependant, on ne connaît pas le point de vue et la pratique des médecins généralistes sur le sujet des PE. Des outils pratiques dédiés aux médecins pour faire de la prévention contre ces molécules s'avèrent par conséquent nécessaires.

Dans ce contexte, le projet de cette thèse a été d'élaborer un outil de travail pour les médecins généralistes dans la prévention contre les PE, sous la forme d'un guide de conseils préventifs. Ce document a ensuite été évalué à l'échelle nationale par des médecins généralistes à travers un sondage national.

Ce guide de conseils préventifs pourrait-il être un outil envisageable pour les médecins généralistes pour faire de la prévention contre les PE ? Pour le savoir, nous avons souhaité déterminer la part de médecins généralistes disposés à utiliser le guide lors de leurs futures consultations. Cette étude nationale a également permis d'étudier le point de vue des médecins généralistes sur les PE, leur expérience à ce sujet en consultation, ainsi que les moyens jugés pertinents pour se former dans ce domaine. Elle a enfin permis de déceler leur vision du rôle du médecin généraliste en termes de prévention face aux PE.

Afin de permettre une compréhension optimale du contexte de l'étude et pour justifier le contenu du guide de conseils préventifs, nous présentons, au début de ce document, les différents PE ainsi que leurs effets sanitaires chez l'Homme. Ensuite, nous détaillons l'élaboration du guide. Enfin, nous présentons l'étude nationale réalisée dans le cadre de l'évaluation nationale du guide par les médecins généralistes.

II. Les perturbateurs endocriniens

II.1. Définition

La notion de perturbateurs endocriniens (PE) apparaît dès le XX^{ème} siècle. C'est à cette époque que produits chimiques et molécules de synthèse sont en pleine expansion. Sont progressivement mis en évidence au fil des décennies des effets néfastes au niveau environnemental et sanitaire de certaines de ces molécules. Une prise de conscience de la population sur la pollution chimique, à laquelle la faune et l'humain sont exposés, débute en 1962 grâce au travail de Rachel Carson, « *Silent Spring* » (titre français « Printemps silencieux »)¹. C'est ensuite dans les années 90 que Theo Colborn, avec la collaboration de nombreux scientifiques, évoque les « imposteurs hormonaux » : certaines molécules de l'environnement auraient une influence sur le système hormonal des êtres vivants. Son ouvrage « *Our Stolen Future* » (titre français « L'homme en voie de disparition ? ») décrit le cheminement de ses travaux et l'avancée des découvertes sur l'effet hormonal de certaines molécules au fil du temps².

C'est en 1991, par la déclaration de Wingspread, qu'est utilisée pour la première fois l'expression « perturbateur endocrinien ». Il est ainsi reconnu qu' « *un grand nombre de produits chimiques de synthèse libérés dans la nature, ainsi que quelques composés naturels, sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris l'homme* ». Il est notamment mentionné l'importance du moment d'exposition, plus particulièrement lors de la vie embryonnaire ainsi que le caractère transgénérationnel. À cette époque, les divers mécanismes d'action de ces composés sont déjà évoqués : « *a. ils imitent les hormones naturelles en se liant à leurs récepteurs ; b. ils inhibent les hormones en les empêchant de se lier à leurs récepteurs ; c. ils réagissent directement ou indirectement avec les hormones elles-mêmes, d. soit en perturbant leur synthèse, e. soit en modifiant le nombre de récepteurs dans les organes.* »

La définition d'un PE a progressivement évolué, et ceci en fonction des avancées scientifiques quant à la caractérisation de ces molécules et à leurs répercussions sur le système endocrinien. La définition la plus reconnue est celle de l'OMS (2002) : « *une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du*

1 Carson, *Silent Spring*.

2 Colborn, Dumanoski, et Myers, *Our Stolen Future*.

système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou (sous-)populations. ».

En 2009, l'*Endocrine Society* définit le PE « comme un composé soit naturel soit synthétique qui, par des expositions environnementales ou développementales inappropriées, altère les systèmes hormonaux et homéostatiques qui permettent à l'organisme de communiquer et de répondre à son environnement »³.

Le 15 juin 2016, la Commission européenne donne, après trois ans d'attente, sa définition des PE d'un point de vue réglementaire : « *Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques qui altèrent le fonctionnement du système hormonal chez l'homme et l'animal. Ils ont trois caractéristiques cumulatives : une fonction hormonale, un effet indésirable, et un lien de causalité entre les deux.* » Cette définition fait polémique, tant du côté industriel que du côté scientifique. Très déçue et inquiète de cette définition, l'*Endocrine Society* transmet, le 27 juin 2016, un écrit à la Commission européenne en expliquant les différents points cruciaux dont ne tient pas compte cette définition⁴. Certains critères de la définition proposée sont quasiment impossibles à prouver et la population se verrait, par conséquent, exposée à des polluants chimiques pour encore quelques décennies.

II.2. Propriétés des perturbateurs endocriniens

II.2.a. Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens

Les PE peuvent agir de différentes façons, ceci en fonction de la molécule :

- action agoniste : le PE mime l'action d'une hormone naturelle et entraîne la réponse due à cette hormone
- action antagoniste : le PE empêche une hormone de se fixer à son récepteur et empêche la transmission du signal hormonal
- interférence : le PE perturbe la production ou la régulation des hormones ou de leurs récepteurs.

³ Diamanti-Kandarakis *et al.*, « Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement ».

⁴ Endocrine Society, « Criteria for identification of endocrine disrupting chemicals: an endocrine society perspective ».

II.2.b. Effet dose

Au XVI^{ème} siècle, Paracelse déclarait que c'est la dose qui fait le poison. Cette affirmation n'est plus d'actualité pour certaines molécules, comme en témoignent les effets des PE. Alors qu'il apparaît de bon sens que l'effet d'un poison soit proportionnel à sa dose, les PE ne suivent pas cette logique. Il a ainsi été démontré que, même à de très faibles doses, ces molécules peuvent avoir des effets désastreux, et ceci en fonction de la période d'exposition⁵.

II.2.c. Effet cocktail

Une autre particularité des PE est que certaines molécules non ou peu toxiques peuvent présenter des effets délétères majeurs quand elles sont mélangées⁶.

Dans une étude parue en 2009, l'équipe de Christiansen *et al.* s'est intéressée aux effets de mélanges d'anti-androgènes tels que les phtalates, les fongicides vinclozoline et prochloraze, le finastéride, sur le développement sexuel chez le rat. Ont ainsi été retrouvés des effets synergiques de ces substances concernant les malformations génitales chez le rat, avec des réponses supérieures à celles attendues par les toxicités de ces molécules prises individuellement⁷. Dans un travail incluant à la fois la question de l'effet cocktail et de l'effet dose, Rajapakse *et al.* ont pu montrer l'effet additif combiné d'une dizaine de xénoestrogènes provoquant une augmentation notable de l'action de l'hormone stéroïdienne endogène 17 β -estradiol, même lorsque chacun de ces xénoestrogènes était à une concentration inférieure à celle connue pour ne provoquer aucun effet⁸.

Une étude notable parue en 2015, réalisée par Delfosse *et al.*, a démontré que l'utilisation combinée du pesticide trans-nonachlore (TNC) et du 17 α -éthynylestradiol (EE2), composant actif de pilules contraceptives, provoque des effets synergiques sur l'activation du récepteur prégnane X (PXR ou *Pregnane X Receptor*) et sur l'expression de son gène cible endogène CYP3A4. Le PXR est un récepteur nucléaire considéré comme un régulateur clé de la défense de l'organisme contre des substances étrangères : son rôle

5 Vandenberg *et al.*, « Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses ».

6 Kortenkamp, « Ten Years of Mixing Cocktails: A Review of Combination Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals ».

7 Christiansen *et al.*, « Synergistic Disruption of External Male Sex Organ Development by a Mixture of Four Antiandrogens ».

8 Rajapakse, Silva, et Kortenkamp, « Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed-effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action. »

est associé à l'expression des gènes impliqués dans les phénomènes de détoxification cellulaire. Il a ainsi été mis en évidence que l'EE2 et le TNC s'allient en coopération au PXR et que le mélange de ces deux molécules présente une considérable amélioration de propriétés fonctionnelles comparativement à celles de chaque molécule prise séparément⁹. Cette étude a ainsi permis d'avoir une explication détaillée sur les mécanismes de l'effet cocktail et une preuve de l'action synergique de deux composés via leur interaction simultanée avec la poche de liaison du ligand d'un récepteur nucléaire.

II.2.d. Importance du moment d'exposition

L'impact d'un PE est fonction du moment d'exposition d'un organisme à cette molécule. L'une des fenêtres d'exposition les plus critiques est la grossesse, où le fœtus en pleine croissance peut être exposé à des doses infimes de PE, mais suffisantes pour provoquer des malformations ou bien des pathologies chroniques qu'il développera à l'âge adulte.

Au cours de la différenciation de la fonction reproductrice, les hormones, les organes, les facteurs de croissance, ainsi que d'autres médiateurs chimiques endogènes, régulent l'expression des gènes et la différenciation directe. La différence notable entre l'exposition aux PE durant cette période et celle à l'âge adulte est l'irréversibilité d'un effet au cours du développement. Toute modification de concentration en androgènes et en œstrogènes, capitaux dans la différenciation des organes reproducteurs, provoque des changements permanents de la fonction cellulaire¹⁰. Pour illustration, Cohn *et al.* ont pu mettre en évidence une corrélation positive entre l'exposition des femmes à l'insecticide DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) avant l'âge de 14 ans et la survenue de cancer du sein avant l'âge de 50 ans¹¹. De la même façon, l'équipe de Demeinex a pu montrer, par ses nombreux travaux, que l'embryogénèse représentait une fenêtre sensible d'exposition aux PE pour le bon fonctionnement thyroïdien¹².

Ceci viendrait ainsi en contradiction avec la loi de Haber qui établit que la toxicité est entre autres rattachée à la durée d'exposition.

9 Delfosse *et al.*, « Synergistic Activation of Human Pregnane X Receptor by Binary Cocktails of Pharmaceutical and Environmental Compounds. »

10 Bigsby *et al.*, « Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. »

11 Cohn *et al.*, « DDT and Breast Cancer in Young Women: New Data on the Significance of Age at Exposure ». »

12 Fini *et al.*, « Thyroid Hormone Signaling in the Xenopus Laevis Embryo Is Functional and Susceptible to Endocrine Disruption. »

II.3. Les molécules répertoriées perturbateurs endocriniens

Les molécules répertoriées comme PE d'un point de vue scientifique sont nombreuses. Certaines sont définies comme indubitables tels que le bisphénol A (BPA), les parabènes, les polychlorobiphényles (PCB) étant donné les études affirmant clairement les effets néfastes sanitaires de ces molécules chez l'animal et chez l'Homme. On les retrouve dans l'environnement quotidien, avec une exposition permanente à ces molécules de l'ensemble des populations notamment des enfants. Une étude de Wolff *et al.* a pu retrouver des métabolites de phtalates et des phénols (dont la benzophénone-3) dans plus de 94 % d'échantillons urinaires de jeunes filles âgées de 6 à 8 ans, avec des concentrations pouvant dépasser 1 mg/l¹³. Les PE comptent également des molécules naturelles telles que les phytoestrogènes (le soja par exemple) et les médicaments.

II.3.a. Le diéthylstilbestrol

Le diéthylstilbestrol (DES), du nom commercial DISTILBÈNE®, est une molécule malheureusement bien connue à l'échelle mondiale pour ces conséquences sanitaires majeures. Cette molécule, un œstrogène de synthèse en prise orale, fut créée en 1938 et prescrite abondamment aux femmes, dès les années 1940, dans le but de prévenir les fausses-couches. À l'époque, il fut d'ailleurs préféré à son concurrent : le bisphénol A. Son rôle prétendument « protecteur » sera infirmé dans des études quelques années plus tard. C'est en 1971 qu'est démontrée une association entre l'exposition *in utero* au DES et un risque accru de carcinomes du vagin et du col. Le DES est ensuite associé à un risque accru de cancer du sein chez les femmes ayant pris ce traitement, avec un potentiel risque également majoré chez les filles de ces femmes. Depuis, de nombreuses études ont pu établir la responsabilité du DES dans certaines malformations génitales, troubles de la fertilité et cancers gynécologiques chez les filles issues de ces « grossesses au diéthylstilbestrol ». Les garçons issus de ces grossesses sont également concernés, avec des risques augmentés d'hypospadias¹⁴ et de prématurité à la naissance. Mais cette molécule a également été à l'origine de ces pathologies chez les petits-enfants de femmes l'ayant utilisée¹⁵.

Un à deux millions de femmes à travers le monde auraient ainsi été exposées à cette molécule durant la

13 Wolff *et al.*, « Pilot Study of Urinary Biomarkers of Phytoestrogens, Phthalates, and Phenols in Girls. »

14 Klip *et al.*, « Hypospadias in Sons of Women Exposed to Diethylstilbestrol in Utero: A Cohort Study. »

15 Kalfa *et al.*, « Prevalence of Hypospadias in Grandsons of Women Exposed to Diethylstilbestrol during Pregnancy: A Multigenerational National Cohort Study. »

période prénatale. Le DES, considéré comme le plus grand scandale sanitaire du XX^{ème} siècle, figure comme le modèle dans la compréhension des mécanismes des PE. Au vu de l'ampleur du désastre sanitaire, il a offert l'occasion de mieux cerner l'impact des PE et, pour la première fois, de démontrer l'effet épigénétique de certains d'entre eux.

II.3.b. Les bisphénols

Les bisphénols sont nombreux, mais l'ensemble des études concerne surtout le bisphénol A (BPA).

Le BPA est ubiquitaire. On le retrouve dans de nombreux produits tels que le plastique polycarbonate, les résines époxyde (intérieur des boîtes de conserve et des canettes), les tickets thermiques (tickets de caisse), comme additif non polymère à d'autres plastiques, dans les scellants dentaires. Biedermann *et al.* ont montré que le transfert de BPA à la peau depuis un ticket de caisse était majoré en cas de peau humide ou très grasse par rapport à une peau sèche¹⁶. De plus, le BPA peut pénétrer la peau à une profondeur telle qu'il n'est plus possible de l'éliminer par lavage.

On le retrouve dans l'ensemble de la population, notamment le fœtus et le jeune enfant. Pour illustration, l'équipe de Fenichel *et al.* a pu constater la présence de BPA non conjugué dans tous les sangs de cordon prélevés chez 152 bébés garçons nés à plus de 34 semaines d'aménorrhée¹⁷. Le BPA provoque des modifications dans certaines fonctions cellulaires à des concentrations infimes comprises entre 1 pmol/l et 1 nmol/l, alors que le BPA non conjugué est retrouvé dans le sang de femmes enceintes, de fœtus et d'adultes et autres tissus à des taux moyens et médians pouvant dépasser ces valeurs¹⁸.

Concernant ses modes d'action, le BPA interfère avec l'activité des œstrogènes endogènes comme le 17β-estradiol, en perturbant l'activité propre des récepteurs nucléaires des œstrogènes sur de nombreux tissus cibles. Il peut se lier aux récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes comme ERα et ERβ pour induire des signaux estrogéniques qui modifient l'expression génique. Il agit comme un modulateur sélectif du récepteur des œstrogènes. Mais cette affinité pour les récepteurs ERα et ERβ reste faible et inférieure à celle de l'estradiol. L'action du BPA se ferait également de façon non-génomique par l'intermédiaire de récepteurs

16 Biedermann, Tschudin, et Grob, « Transfer of Bisphenol A from Thermal Printer Paper to the Skin. »

17 Fenichel *et al.*, « Unconjugated Bisphenol A Cord Blood Levels in Boys with Descended or Undescended Testes. »

18 Welshons, Nagel, et vom Saal, « Large Effects from Small Exposures. III. Endocrine Mechanisms Mediating Effects of Bisphenol A at Levels of Human Exposure. »

membranaires couplés aux protéines G¹⁹. Le BPA se lierait également au récepteur nucléaire ERR-Gamma (*Estrogen-Related Receptor Gamma*)²⁰.

L'une des actions principales perturbatrices du BPA réside dans la perturbation du système androgène : il agit comme antagoniste aux récepteurs des androgènes, interrompant alors l'activité de liaison normale des récepteurs des androgènes ainsi que l'interaction entre ce type de récepteurs et les androgènes endogènes. Le BPA agit également sur la fonction thyroïdienne, influence le développement, la différenciation, la fonction du système nerveux central et le système immunitaire. Il modifie l'expression de l'enzyme P450 et altère l'expression de protéines se liant aux hormones sériques. Enfin, le BPA modifie l'expression des gènes par un mécanisme épigénétique²¹.

II.3.c. Les phtalates

Les phtalates, molécules de l'industrie chimique utilisées depuis les années 1930, sont retrouvés dans de nombreux écosystèmes dans la plupart des pays. Il s'agit des PE les plus volatils. Présents dans une grande variété de produits en plastique, ces molécules confèrent une flexibilité, une pliabilité et une élasticité aux plastiques dans lesquels elles se trouvent. Elles ont tendance à se lixivier hors de la matrice du plastique. Les phtalates localisés dans les plastiques peuvent se relarguer, migrer ou s'évaporer dans l'air intérieur et dans l'atmosphère, dans l'alimentation et autres matériaux.

À la différence des polluants organiques persistants (POP) tels que les pesticides organochlorés, les phtalates et leurs métabolites ne s'accumulent pas dans l'environnement et ont une demi-vie courte dans les organismes vivants.

L'être humain est exposé aux phtalates par contact direct, par l'intermédiaire d'autres produits ou bien encore par la contamination environnementale. L'exposition se fait donc par ingestion, inhalation et exposition cutanée tout au long de la vie, incluant notamment la vie intra-utérine. Les phtalates sont rapidement métabolisés et éliminés essentiellement dans l'urine.

19 Bouskine *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. »

20 Matsushima *et al.*, « Structural Evidence for Endocrine Disruptor Bisphenol A Binding to Human Nuclear Receptor ERR Gamma. »

21 Wetherill *et al.*, « In Vitro Molecular Mechanisms of Bisphenol A Action. »

Les phtalates les plus fréquemment utilisés pour leur propriété lubrifiante intermoléculaire sont : di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), diisodecyl phthalate (DIDP), diisononyl phthalate (DINP), di-methyl phthalate (DMP), di-ethyl phthalate (DEP), di-n-butyl phthalate ou dibutyl phthalate (DBP), buytylbenzyl phthalate (BBP), polyethylene terephthalates (PET).

On classifie les phtalates en 2 groupes :

- les phtalates à faible poids moléculaire (ex : DEP, DBP) : ils sont fréquemment retrouvés dans les shampooings, les cosmétiques, les lotions et autres produits de soins pour préserver les parfums.
- les phtalates à haut poids moléculaire (ex : DEHP, DINP, BBP) : ils sont utilisés dans la production de plastiques en vinyle. Les applications sont diverses tels que les matériaux de construction en PVC (polyvynil chloride), les revêtements de sol²², les emballages alimentaires, les tubes à perfusion intraveineuse.

Les phtalates les plus référencés sont le DEHP (procédés de production de produits alimentaires), le DBP (plastifiant dans les résines et les polymères, adhésifs, laques, vernis, encre d'imprimerie, solvant de parfum et fixatif, certains médicaments²³), le BBP (revêtements de sol en PVC et autres matériaux de construction, poussière domestique et air intérieur²⁴).

Les emballages alimentaires sont les premières sources d'exposition humaine au DEHP.

Présents dans de nombreux plastiques, on peut retrouver des phtalates dans des dispositifs médicaux tels que les tubulures, les masques, les couveuses contenant par exemple du DEHP. Il en existe également dans certains médicaments contenant du DBP dans leur enrobage²⁵ et dans des jouets.

Des réglementations au niveau européen et français ont néanmoins permis de réduire la présence de phtalates dans les tubulures en néonatalogie, en pédiatrie et dans les jouets de puériculture.

À noter que le DEHP est également cancérigène.

Concernant les cosmétiques et les produits d'hygiène, on retrouve essentiellement le DEP (produits parfumés

22 Carlstedt, Jonsson, et Bornehag, « PVC Flooring Is Related to Human Uptake of Phthalates in Infants. »

23 Hernández-Díaz *et al.*, « Medications as a Potential Source of Exposure to Phthalates in the U.S. Population ».

24 Rudel *et al.*, « Phthalates, Alkylphenols, Pesticides, Polybrominated Diphenyl Ethers, and Other Endocrine-Disrupting Compounds in Indoor Air and Dust. »

25 Heudorf, Mersch-Sundermann, et Angerer, « Phthalates: Toxicology and Exposure. »

incluant les parfums, les shampoings, les savons, les déodorants), le DBP, le DIBP ou di-isobutyl phtalate (cosmétiques, vernis à ongle). Guo *et al.* ont entre autres analysé la présence de 9 phtalates dans 170 produits d'hygiène incluant 20 produits pour bébé. Ils ont retrouvé la présence de phtalates essentiellement dans les parfums (fréquence de détection de 100 % pour le DEP, 67 % pour le DBP), les tonifiants pour la peau (90 % pour le DEP) et les vernis à ongles (90 % pour le DBP)²⁶.

Dans un article paru en 2012 dans *Environmental Health Perspectives*, Kelley *et al.* ont indiqué avoir retrouvé du DBP et du DEP dans de nombreux médicaments et compléments alimentaires américains et canadiens de diverses catégories thérapeutiques²⁷.

L'exposition aux phtalates au sein de la population générale est ainsi ubiquitaire. On retrouve par exemple les métabolites mono-ester dans plus de 90 % des urines de la population générale²⁸. L'étude NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) réalisée de 2009 à 2010 a pu mettre en évidence que plus de 96 % des Américains avaient dans leurs urines des métabolites de DEP, DBP et DIBP. De la même façon, à partir d'une cohorte de 11 071 individus étudiés entre 2001 et 2010, Zota *et al.* ont montré que 98 % d'entre eux avaient dans leurs urines du MBzP (monobenzyl phtalate), du MBP (monobutyl phtalate) et du MEP (mono-éthyl-phtalate), respectivement métabolites de BBP, DBP et DEP. Les concentrations en métabolites oxydatifs de DEHP, DNOP (di-noctyl phtalate), DINP, and DIDP ont été détectées chez plus de 89 % des participants²⁹.

À noter que le DEP, le DBP, le DiPB seraient dotés de propriétés estrogéniques et anti-androgéniques.

II.3.d. Les parabènes

Les parabènes sont retrouvés sous des formes très diverses. Du fait de leurs propriétés antibactériennes et antifongiques, ils sont utilisés comme conservateurs dans les cosmétiques, les médicaments, les aliments. Ceux utilisés dans les produits d'hygiène comptent les méthyl, éthyl, butyl et propyl-parabènes. Pour illustration, toujours dans une étude de Guo *et al.*, ont été identifiés 6 parabènes dans 170 produits d'hygiène

26 Guo et Kannan, « A Survey of Phthalates and Parabens in Personal Care Products from the United States and Its Implications for Human Exposure. »

27 Kelley *et al.*, « Identification of Phthalates in Medications and Dietary Supplement Formulations in the United States and Canada ».

28 Chou et Wright, « Phthalates in food and medical devices ».

29 Zota, Calafat, et Woodruff, « Temporal Trends in Phthalate Exposures: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2010 ».

incluant 20 produits pour bébé. Certains d'entre eux ont été retrouvés dans près de 40 % de produits à rincer et dans près de 60 % de produits sans rinçage³⁰.



Illustration 1: Composition de lingettes pour bébé contenant des parabènes (mai 2016)

Certains parabènes peuvent être présentés sous les formes suivantes :

- E214 (éthylparabène ou 4-hydroxybenzoate d'éthyle) et son sel de sodium E215
- E216 (propylparabène ou 4-hydroxybenzoate de propyle) et son sel de sodium E217
- E218 (méthylparabène ou 4-hydroxybenzoate de méthyle) et son sel de sodium E219

Des études *in vitro* et chez le rat leur ont attribué une faible activité estrogénique et anti-androgénique. Aussi, Chen *et al.* ont étudié *in vitro* l'activité androgénique et anti-androgénique des parabènes. Pour une concentration de 10 $\mu\text{mol/l}$, les méthyl-, propyl- et butyl-parabènes ont inhibé l'activité transcriptionnelle de la testostérone respectivement de 40 %, 33 % et 19 %³¹.

Des propriétés estrogéniques³² ont également été retrouvées pour certains parabènes tels que le butyl-parabène³³.

Du fait de leur présence dans de nombreux produits de consommation, les parabènes contaminent un nombre considérable d'individus. Dans une étude réalisée de 2005 à 2006, consistant à analyser 2 548 échantillons urinaires d'Américains, l'équipe de Calafat *et al.* a retrouvé du méthyl-parabène et du propyl-parabène dans respectivement 99,1 % et 92,7 % des échantillons³⁴. Les adolescentes et les femmes adultes présentaient

30 Guo et Kannan, « A Survey of Phthalates and Parabens in Personal Care Products from the United States and Its Implications for Human Exposure. »

31 Chen *et al.*, « Antiandrogenic Properties of Parabens and Other Phenolic Containing Small Molecules in Personal Care Products. »

32 Vo *et al.*, « Potential Estrogenic Effect(s) of Parabens at the Prepubertal Stage of a Postnatal Female Rat Model. »

33 Routledge *et al.*, « Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (parabens) Are Estrogenic. »

34 Calafat *et al.*, « Urinary Concentrations of Four Parabens in the U.S. Population: NHANES 2005-2006. »

notamment des concentrations urinaires significativement supérieures en méthyl-parabène et propyl-parabène à celles des adolescents et adultes masculins, reflétant ainsi les habitudes d'exposition à certains produits d'hygiène.

À noter que les parabènes existent également à l'état naturel dans les aliments tels que les mûres, l'orge, les fraises, le cassis, les pêches, les haricots blancs, les oignons, la vanille. Ils existent également de façon naturelle dans le corps humain, comme le précurseur du Coenzyme Q10.

II.3.e. Les perfluorés

Les perfluorés regroupent essentiellement le perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) et le perfluorooctanoic acid (PFOA). L'ensemble des études sur les perfluorés concerne surtout ces deux molécules.

Les perfluorés sont retrouvés dans l'alimentation et surtout l'eau, le traitement des textiles dans leurs composants anti-tâches et surtout sur les revêtements de surfaces notamment de certains ustensiles de cuisine pour les propriétés anti-adhésives. Ils sont utilisés dans les industries de la galvanoplastie, de la photographie et des semi-conducteurs, dans les fluides hydrauliques des avions. On les retrouve également en tant qu'ingrédients actifs dans les pesticides et les insecticides. Les perfluorés sont localisés dans des produits de nettoyage industriels et domestiques, pouvant ainsi contaminer la poussière, l'air intérieur et extérieur. Enfin, on peut les retrouver dans des applications médicales ou dans les mines et comme agents tensioactifs de l'huile³⁵.

II.3.f. Les composés phénoliques

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

Parmi ces composés phénoliques, les alkylphénols, comprenant le 4-tert-octylphenol, le 4-n-octylphenol et le

³⁵ Brignon et Gouzy, « INERIS, 2012. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : PFOS, acide, sels et dérivés ».

4-n-nonylphenol, ont fait l'objet de nombreuses études prouvant leur toxicité. Ces molécules ont une demi-vie longue et s'accumulent dans l'organisme humain du fait de leurs propriétés lipophiles. On les retrouve dans les eaux, surtout dans les sédiments. Leur dégradation est aérobie. Ainsi, s'ils intègrent les sédiments avant d'avoir été dégradés, ils y séjournent longtemps. Certaines études les retrouvent dans les crustacés et dans les huîtres³⁶. On les retrouve également de façon importante dans les détergents, ce qui explique leur ubiquité.

Les alkylphénols ont des effets sur plusieurs types de cellules clés impliquées dans la réaction allergique. Le 4-n-nonylphenol pourrait notamment participer à l'apparition de troubles allergiques par sa capacité à influencer les cellules épithéliales et les cellules des muscles lisses bronchiques³⁷. Les alkylphénols peuvent également occasionner des troubles de fertilité. Une étude réalisée par Chen *et al.* a démontré que l'exposition aux 4-tert-octylphenol, 4-n-octylphenol et 4-n-nonylphenol était significativement associée à l'infertilité idiopathique masculine³⁸. En outre, des paramètres anormaux spermatiques ont été rattachés aux 4-tert-octylphenol et 4-n-nonylphenol.

Deux autres phénols sont particulièrement utilisés dans les produits d'hygiène :

- le triclosan, qu'on retrouve dans les savons liquides, les déodorants, la crème à raser, les crèmes de soins pour le visage, certains dentifrices. Des altérations de l'homéostasie de l'hormone thyroïdienne dans des études animales ont été rattachées à cette molécule. Dans l'étude *in vitro* de Chen *et al.*, a été retrouvée une inhibition par le triclosan de l'activité de transcription induite par la testostérone de plus de 92 % à une concentration de 10 µmol/l et de 38,8 % à 1 µmol/l³⁹.
- la BP-3 (benzophénone-3 ou oxybenzone) est utilisée dans les filtres solaires, les baumes à lèvres, et autres produits de protection solaire. Certaines benzophénones auraient de faibles propriétés estrogéniques.

Par leur présence dans des produits d'usage quotidien, ces molécules contaminent un nombre considérable d'individus. Dans l'étude NHANES réalisée de 2003 à 2004, Calafat *et al.* ont retrouvé de la BP-3 et du

36 Abarnou et Duchemin, « Distribution et devenir de contaminants persistants dans les écosystèmes littoraux. Comparaison Manche Ouest-Manche Est. »

37 Suen *et al.*, « Alkylphenols--Potential Modulators of the Allergic Response. »

38 Chen *et al.*, « Association of Exposure to Phenols and Idiopathic Male Infertility. »

39 Chen *et al.*, « Antiandrogenic Properties of Parabens and Other Phenolic Containing Small Molecules in Personal Care Products. »

triclosan respectivement dans 96,8 %⁴⁰ et 75 %⁴¹ des 2 517 échantillons d'urines d'Américains.

Enfin, le phénoxyéthanol est utilisé comme biocide dans les produits d'entretien ménagers et comme conservateur dans les cosmétiques. Il est rattaché à des troubles neurologiques⁴² et de la reproduction.

II.3.g. Les polybromés

Les polybromés sont des molécules d'origine anthropique utilisées comme retardateurs de flamme. Ces molécules sont incorporées dans divers produits et matériaux pour limiter leur inflammabilité. On compte par exemple les polybromodiphényléthers (PBDE), le tétrabromobisphénol (TBBPA), l'hexabromocyclodécane (HBCDD) et les polybromobiphényles (PBB).

Tandis que les PBB figurent sur la liste des substances induisant des effets perturbateurs endocriniens démontrés, les PBDE sont dans la liste des molécules induisant des effets perturbateurs endocriniens potentiels.

II.3.h. Les pesticides

Les pesticides sont des substances ou des mélanges de substances destinées à prévenir, détruire ou combattre des organismes considérés comme nuisibles, pouvant causer des dommages ou interférer dans la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation d'aliments, de produits agricoles, de bois et de produits ligneux ou aliments pour animaux⁴³. Ils peuvent également être administrés aux animaux pour le contrôle des insectes, des arachnides ou d'autres parasites dans ou sur leur corps.

Il existe des milliers de pesticides sur le marché au niveau mondial. Par le terme pesticide, on englobe les herbicides, fongicides, insecticides, acaricides, nématocides, molluscicides et rodenticides. Les pesticides sont utilisés essentiellement par l'agriculture, mais également dans les espaces verts publics, dans les jardins de particuliers, dans le domaine vétérinaire pour les animaux de compagnie et dans l'élevage. On les retrouve donc de façon ubiquitaire, notamment au sein de la chaîne alimentaire. Ils sont extrêmement répandus dans

40 Calafat *et al.*, « Concentrations of the Sunscreen Agent Benzophenone-3 in Residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004 ».

41 Calafat *et al.*, « Urinary Concentrations of Triclosan in the U.S. Population: 2003-2004. »

42 Morton, « Occupational Phenoxyethanol Neurotoxicity: A Report of Three Cases. »

43 Prieto Garcia *et al.*, « Pesticides: classification, uses and toxicity. Measures of exposure and genotoxic risks ».

les intérieurs des maisons.

Les principaux pesticides peuvent être classés selon leur structure moléculaire : les organochlorés, les organophosphates, les carbamates, les pyréthroides.

Les organochlorés sont des composés stables dans l'environnement, s'accumulant dans la graisse. Leur principale utilisation a été dédiée à l'éradication des vecteurs du paludisme, de la dengue. Ils étaient également utilisés pour la culture de légumes, de céréales, du bois et du coton. Parmi les organochlorés figure le DDT, insecticide fortement utilisé à partir de la Seconde Guerre Mondiale. Dès 1962, le travail de Rachel Carson a mis en lumière les différents effets néfastes de la molécule sur l'environnement. Depuis, de nombreux organochlorés ont fait l'objet d'interdictions au niveau européen et mondial. Le DDT a été interdit en France en 1971, aux États-Unis d'Amérique en 1972.



Illustration 2: Publicité pour le DDT en mars 1947
(source : *The Society Pages*)

Les organophosphates sont des esters dérivés de l'acide phosphorique. Ils sont essentiellement utilisés en agriculture, la majorité étant des insecticides et des miticides, agissant par ingestion et par contact. On les retrouve par exemple dans les cultures de légumes, d'arbres fruitiers, de céréales, de coton, de cannes à sucre. Leurs conséquences sanitaires chez l'Homme concernent essentiellement le système nerveux central. Les carbamates sont des esters dérivés d'acides ou d'acide diméthyl N-méthyl carbamique. Ils sont utilisés

comme insecticides, herbicides, fongicides et nématicides, et sont moins persistants dans l'environnement que les organochlorés et les organophosphates.

Les pyréthroides proviennent de l'insecticide naturel dérivé de l'extrait de pyrèthre, lui-même dérivé des fleurs de chrysanthème. Ils sont en réalité réalisés par synthèse. Ils ont également des effets sur le système nerveux central.

Parmi les autres pesticides, on peut entre autres citer les triazines, les composés uréiques, le dibromure d'éthylène, les néonicotinoïdes, les composés contenant du soufre, du cuivre ou le mercure.

De nombreuses études ont permis de mettre en évidence les effets des pesticides sur la faune et chez l'Homme, et ceci à divers niveaux. Ils ont été associés à une carcinogénicité, une mutagénicité, des effets sur la reproduction et au niveau hormonal, ceci sur le long terme. Ainsi, certains produits phytosanitaires pouvant modifier le matériel génétique de tissus somatiques et germinaux sont considérés comme mutagènes et contribuent ainsi à la survenue de malformations génitales et aux cancers. On retrouve des cancers de la prostate, des testicules, de l'estomac, des reins, du foie chez les individus exposés. Les pesticides sont également mis en cause dans la survenue de sarcomes, de leucémies, de lymphomes non hodgkiniens, de myélomes.

Parmi les pesticides figure, par exemple, le chlordécone, utilisé dans les bananeraies des Antilles françaises de 1973 à 1993, aux effets polluants sur l'eau, les sols qui ont secondairement contaminés certains aliments (légumes, poissons).

II.3.i. Les dioxines / PCB

Les dioxines sont essentiellement issues de la synthèse de pesticides/herbicides (organochlorés) et de la combustion des déchets. Elles regroupent les PCDD (polychlorodibenzo-*p*-dioxines) et les PCDF (polychlorodibenzofuranes).

Les PCB étaient antérieurement utilisés pour leurs propriétés diélectriques au sein de condensateurs, de fluides hydrauliques, de cassettes, peintures et encres. Ils furent interdits à la fin des années 1970 dans les encres, cassettes et additifs à cause de leur toxicité et de leur forte persistance dans l'environnement. Dix ans

plus tard, ils furent interdits dans les systèmes mécaniques. Ils ont essentiellement été étudiés pour leurs effets sur le système nerveux et le développement cognitif.

Les dioxines et les PCB sont des molécules hautement lipophiles et des composés chimiquement stables dans l'environnement, qu'on retrouve encore essentiellement dans la chaîne alimentaire. L'exposition humaine à ces molécules se fait principalement à travers la consommation de produits laitiers, de viande et de poisson. S'accumulant dans les tissus adipeux, leur demi-vie d'élimination est estimée entre 6 et 10 ans.

II.3.j. Les perturbateurs dans les cosmétiques et les filtres solaires

Les substances présentes dans les produits cosmétiques et les filtres solaires sont nombreuses. Il s'agit essentiellement des parabènes, des muscs xylène et cétone, du 3-Benzylidène camphor (3-BC), du 4-Méthylbenzylidène camphor (4-MBC), de la BP-3, de l'octyl methoxycinnamate (OMC).

Dans un article paru dans *International Journal of Andrology*, l'équipe de Kraus *et al.* a fait l'inventaire des différentes molécules présentes dans les filtres solaires, ainsi que leurs effets délétères démontrés dans de nombreuses études⁴⁴. Les molécules retrouvées sont entre autres : BP-3, 3-BC, 4-MBC, OMC, homosalate (HMS), 2-éthylhexyl 4-diméthylaminobenzoate (OD-PABA) et 4-aminobenzoic acid (PABA). L'utilisation des filtres solaires est croissante, avec notamment le BP-3 retrouvé dans 96 % des échantillons d'urine de la population américaine⁴⁵ et dans 85 % des échantillons de lait maternel chez les femmes suisses. L'équipe de Kraus *et al.* a d'ailleurs remis en cause le rôle protecteur des filtres solaires contre l'apparition de mélanome malin : la seule étude randomisée étudiant le risque de mélanome malin, après une utilisation régulière de filtre solaire, a débouché sur des résultats à peine significatifs pour une incidence réduite en mélanome malin.

À noter que les benzophénones ne se situent pas uniquement dans les produits cosmétiques (filtres solaires, shampoings, parfums, lotions pour la peau) : on les retrouve également dans les plastiques, les encres

44 Krause *et al.*, « Sunscreens: Are They Beneficial for Health? An Overview of Endocrine Disrupting Properties of UV-Filters. »

45 Calafat *et al.*, « Concentrations of the Sunscreen Agent Benzophenone-3 in Residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004 ».

d'imprimante, dans les films photographiques pour éviter les dommages causés par la lumière UV. Le caractère hautement lipophile des benzophénones leur confère une aptitude à traverser rapidement la peau, qui peut causer une bioaccumulation dans le corps humain.

L'équipe de Dodson *et al.* a quantifié les PE et autres produits chimiques pourvoyeurs d'asthme dans des produits d'hygiène et de cosmétiques. En analysant 42 échantillons conventionnels issus de 170 produits et 43 échantillons alternatifs représentant 39 types de produits, 55 composés chimiques ont été mis en évidence. Les plus fortes concentrations et le plus grand nombre de molécules toxiques furent retrouvés dans les produits avec fragrances et les filtres solaires. À noter que de nombreuses molécules identifiées dans les analyses n'étaient pas mentionnées sur les emballages des produits⁴⁶.

Les effets sanitaires des différentes molécules présents dans les filtres solaires ont été mis en évidence. Dans une étude *in vitro* et *in vivo* réalisée par Schlumpf *et al.*, il est démontré que la BP-3, le 4-MBC, le HMS, l'OMC, et l'OD-PABA ont une activité estrogénique dose-dépendante⁴⁷.

II.3.k. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des polluants ubiquitaires issus d'une combustion incomplète de matières organiques ou constituants naturels du charbon et du pétrole. On les retrouve essentiellement dans les carburants, le bois, le tabac (fumée de cigarette), les grillades. Ils sont donc présents dans l'air, l'eau, mais également dans l'alimentation.

On compte notamment le benzo[a]pyrène, substance retrouvée dans de nombreux HAP, comme cancérigène avéré. Il existe également trois HAP classés cancérigènes probables : cyclopenta[c,d]pyrène, dibenzo[a,h]anthracène et dibenzo[a,l]pyrène). Onze autres HAP sont classés comme cancérigènes possibles.

L'alimentation représente la principale voie d'exposition aux HAP pour un individu non fumeur. La seconde source de contamination est l'air, essentiellement la fumée de tabac, les gaz d'échappement des véhicules.

46 Dodson *et al.*, « Endocrine Disruptors and Asthma-Associated Chemicals in Consumer Products ».

47 Schlumpf *et al.*, « In Vitro and in Vivo Estrogenicity of UV Screens. »

II.3.1. Les médicaments à base d'hormones

Parmi les médicaments comprenant des hormones, on compte bien sûr les traitements contraceptifs tels que les estroprogestatifs et les progestatifs, ainsi que le traitement hormonal substitutif. Concernant les traitements à base d'hormones pour le confort, on retrouve les médicaments à base d'œstrogènes chez la femme ménopausée, ou bien encore ceux pour des problèmes d'érection chez l'homme. Certaines précautions sont néanmoins à prendre en compte concernant les effets indésirables potentiels chez le, ou la, partenaire.

Dans une étude de Hurst *et al.*, il a été montré qu'un rapport sexuel après application de crème vaginale à base d'œstrogènes chez la femme provoquait une augmentation du taux d'estradiol chez l'homme⁴⁸.

Paradoxalement, des taux plus faibles d'estradiol ont été retrouvés chez la femme après rapport versus le cas d'abstinence.

Les précautions concernant les inhibiteurs de la 5-alpha réductase, l'aprostadil ou encore la crème vaginale à base d'œstrogènes sont précisées dans les recommandations d'utilisation du VIDAL.

48 Hurst *et al.*, « Absorption of Vaginal Estrogen Cream during Sexual Intercourse: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. »

III. Effets sanitaires des perturbateurs endocriniens sur l'humain

De très nombreuses études sur les effets des PE ont été réalisées chez l'animal et chez l'Homme.

Chez l'Homme, un lien a pu être établi entre les PE et les pathologies suivantes :

- malformations génitales (cryptorchidie, hypospadias, micropénis)
- puberté précoce chez la petite fille
- trouble du neurodéveloppement, du comportement
- syndrome métabolique, obésité chez l'adulte et chez l'enfant
- diabète chez l'adulte et chez l'enfant
- troubles de la fertilité (homme, femme)
- pathologies thyroïdiennes
- cancers du sein, de l'ovaire, du testicule, de la prostate⁴⁹
- pathologies cardio-vasculaires^{50 51}, hypertension artérielle
- hypominéralisation molaire-incisive
- effets épigénétiques
- probablement les maladies neurologiques telles que la maladie de Parkinson

Ces pathologies étant majoritairement chroniques, le coût de santé qui leur est lié est considérable. D'après une étude de Bellanger *et al.* parue en 2015, les coûts annuels engendrés par les PE uniquement dans le cadre de la toxicité neurodéveloppementale seraient de plus de 150 milliards d'euros à l'échelle européenne⁵².

Les études citées ci-après ont été obtenues, dans leur ensemble, par une recherche sur PubMed, à partir de mots-clés concernant les perturbateurs endocriniens et les effets sanitaires. Ont ainsi été sélectionnés des articles scientifiques publiés dans des journaux de renom. Les veilles scientifiques réalisées par le Réseau Environnement Santé sur différentes molécules ont également été utilisées. Enfin, des articles ont été

49 Soto et Sonnenschein, « Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens ».

50 Kirkley et Sargis, « Environmental Endocrine Disruption of Energy Metabolism and Cardiovascular Risk ».

51 Lind et Lind, « Can Persistent Organic Pollutants and Plastic-Associated Chemicals Cause Cardiovascular Disease? »

52 Bellanger *et al.*, « Neurobehavioral Deficits, Diseases, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union ».

conseillés par des professionnels travaillant sur les PE, ou bien encore mentionnés lors de formations et d'entretiens avec des experts sur le sujet. Les articles les plus récents ont été privilégiés. Étant donné le vaste sujet que représentent les PE, les articles décrivant les effets sanitaires sur l'être humain ont été privilégiés sans pour autant que soient mises en doute les très nombreuses études réalisées chez l'animal.

III.1. Malformations génitales, signes de féminisation

Ces quelques dernières décennies, devant le constat d'une augmentation des cas de malformations génitales, le concept de syndrome de dysgénésie testiculaire est apparu. Ce dernier regroupe les pathologies suivantes : une faible qualité du sperme, le cancer testiculaire, la cryptorchidie, l'hypospadias⁵³. Ces phénomènes sont entre autres rattachés aux PE, avec un rôle crucial des polluants chimiques à activité estrogénique et à activité anti-androgénique⁵⁴.

En France, des spécialistes de ce domaine, tels que le Pr SULTAN, endocrinologue pédiatrique à Montpellier, ont beaucoup travaillé sur les malformations génitales⁵⁵ et leur lien de causalité avec les PE, notamment les pesticides. Dans son équipe de recherche, Kalfa *et al.* ont pu démontrer une association significativement positive entre l'exposition professionnelle et environnementale des parents à des substances chimiques, notamment de la mère, et le risque d'hypospadias chez l'enfant exposé aux PE durant la vie fœtale, notamment durant la période de différenciation sexuelle⁵⁶. Les substances mises en cause dans l'étude ont été : peintures, solvants, adhésifs, détergents, pesticides, cosmétiques, produits chimiques industriels. Les professions répertoriées à risque ont été : femmes de ménage, coiffeurs/coiffeuses, esthéticiennes, employé(e)s de laboratoire. Gaspari *et al.* ont pu montrer, à partir d'une cohorte de 1 442 bébés du Sud de la France, qu'une exposition prénatale aux pesticides était considérée comme facteur de risque d'hypospadias⁵⁷. La même équipe a pu faire un constat similaire concernant le micropénis chez 2 710 garçons vivant dans une zone du Brésil avec forte utilisation de pesticides : le micro-pénis était rattaché à une exposition aux

53 Skakkebaek, Rajpert-De Meyts, et Main, « Testicular Dysgenesis Syndrome: An Increasingly Common Developmental Disorder with Environmental Aspects. »

54 Delbès *et al.*, « Le testicule fœtal est-il en danger ? »

55 Sultan *et al.*, « Disorders Linked to Insufficient Androgen Action in Male Children. »

56 Kalfa *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. »

57 Gaspari *et al.*, « Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study ».

pesticides des parents, notamment de la mère, durant la période fœtale⁵⁸.

Il a pu être démontré que des PE peuvent être retrouvés dans le sang de cordon, le colostrum du fœtus et le placenta, avec association à des malformations génitales. L'équipe de Brucker-Davis *et al.* a dosé, sur une base de 151 sangs de cordon et 125 colostrums, des xénobiotiques : dichlorodiphényltrichloroéthylène (DDE), PCB, DBP et MBP. Ont été identifiées des concentrations médianes supérieures, certes statistiquement non significatives, de ces contaminants dans les colostrum d'enfants avec cryptorchidie comparativement à la population contrôle. Les enfants avec cryptorchidie étaient plus susceptibles d'appartenir aux groupes les plus contaminés par le DDE, les PCB, le score composite PCB + DDE dans le colostum⁵⁹. Dans une autre étude comparant les xénoestrogènes présents dans les placentas de femmes venant d'accoucher de garçons avec cryptorchidie et/ou hypospadias versus ceux de garçons sans anomalie génitale, l'équipe de Fernandez *et al.* a retrouvé une association significative entre les mères ayant des activités agricoles et une augmentation de la fréquence de ces malformations⁶⁰. Tous les placentas analysés dans l'étude contenaient au moins un des pesticides organochlorés, avec un nombre de résidus quantifiables significativement plus important dans le groupe des bébés garçons avec malformations génitales. Le risque de ces malformations était majoré par la présence de cinq pesticides : o,p'-DDT, p,p'-DDT, endosulfan- α , lindane, mirex.

De nombreuses études ont également permis de démontrer le lien de cause à effet entre le bisphénol A (BPA) et les malformations génitales. Dans une étude polonaise, Komarowska *et al.* ont retrouvé des taux sériques de BPA total et conjugué plus importants chez des garçons âgés de 1 à 4 ans présentant une cryptorchidie que chez d'autres garçons du même âge sans cryptorchidie⁶¹.

De façon plus notable, il a été démontré dans une étude niçoise réalisée par l'équipe de Chevalier *et al.*⁶² que l'INSL3, un régulateur majeur de la descente testiculaire dans les bourses lors du développement fœtal, était

58 Gaspari *et al.*, « High Prevalence of Micropenis in 2710 Male Newborns from an Intensive-Use Pesticide Area of Northeastern Brazil. »

59 Brucker-Davis *et al.*, « Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations ».

60 Fernandez *et al.*, « Human Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Prenatal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Nested Case-Control Study ».

61 Komarowska *et al.*, « Serum Bisphenol A Level in Boys with Cryptorchidism: A Step to Male Infertility? »

62 Chevalier *et al.*, « 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 ».

diminué dans le groupe de patients présentant une cryptorchidie idiopathique. Dans la population générale de nouveau-nés masculins, l'INSL3 était inversement corrélée aux concentrations de BPA dosés dans le sang de cordon. Une telle corrélation négative est une preuve indirecte d'un impact des PE sur la production d'INSL3 durant la vie fœtale. Une autre étude française a pu apporter la première preuve expérimentale des effets délétères du BPA sur le système reproductif masculin : l'exposition de testicules fœtaux humains à de faibles concentrations en BPA, telles que présentes dans l'organisme, réduit la production de testostérone et de l'INSL3⁶³.

Les phtalates ont également un effet délétère sur la formation du système génital du garçon. Dans leur étude, Ormond *et al.* ont pu montrer une association entre l'exposition aux phtalates par l'intermédiaire de spray pour les cheveux et l'hypospadias⁶⁴. Cette étude a également pu mettre en évidence l'aspect protecteur de l'acide folique contre les malformations génitales. Swan *et al.* ont retrouvé un lien inverse entre la concentration urinaire en prénatal de quatre métabolites de phtalates et la distance anogénitale des nouveau-nés garçons⁶⁵. Dans le même ordre, l'équipe de Main *et al.* a pu montrer que le développement et le fonctionnement des cellules de Leydig humaines étaient vulnérables à l'exposition périnatale aux phtalates présents dans le lait maternel⁶⁶. Ces constatations rejoignent le syndrome de virilisation incomplète rattaché aux phtalates décrit chez des rats exposés à ces molécules durant la période prénatale. À noter que l'allaitement maternel présente des bénéfices nettement supérieurs aux inconvénients cités ci-dessus et ne doit pas être arrêté pour ces considérations.

Les solvants sont également mis en cause dans les malformations génitales. Dans l'étude PELAGIE, une relation statistiquement significative a pu être retrouvée entre l'exposition essentiellement professionnelle de 3 005 femmes enceintes à des solvants et la survenue de malformations congénitales chez leurs enfants (fentes oro-palatines, malformations urinaires, malformations génitales chez le garçon)⁶⁷. Ces solvants étaient

63 N'Tumba-Byn *et al.*, « Differential Effects of Bisphenol A and Diethylstilbestrol on Human, Rat and Mouse Fetal Leydig Cell Function ».

64 Ormond *et al.*, « Endocrine Disruptors in the Workplace, Hair Spray, Folate Supplementation, and Risk of Hypospadias: Case–Control Study ».

65 Swan *et al.*, « Decrease in Anogenital Distance among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure. »

66 Main *et al.*, « Human Breast Milk Contamination with Phthalates and Alterations of Endogenous Reproductive Hormones in Infants Three Months of Age. »

67 Garlantezec *et al.*, « Maternal Occupational Exposure to Solvents and Congenital Malformations: A Prospective Study in the General Population. »

surtout présents dans les produits chimiques suivants : peintures, décapants, vernis, teintures, encres, colles, essence, dégraissants, détergents et produits de nettoyage, agents de traitement des textiles et des produits cosmétiques. Les molécules n'ont pas été explicitement citées dans l'étude. Parmi les femmes enceintes suivies, 30,2% avaient une exposition régulière à au moins un solvant, cette population incluant majoritairement des coiffeuses, des femmes de ménage, des aides-soignantes, des infirmières et des chimistes/biologistes.

Concernant les médicaments, certaines études mettent en évidence des effets perturbateurs endocriniens de molécules communément prescrites. Dans une étude publiée en 2013, Mazaud *et al.* ont démontré que l'exposition au paracétamol, à l'aspirine et à l'indométacine durant les premières semaines de grossesse augmenterait les risques de malformations génitales chez le fœtus mâle⁶⁸. Le mécanisme pouvant expliquer une augmentation du risque de cryptorchidie serait l'inhibition de l'INSL3 induite par les analgésiques. De la même façon, Snijder *et al.* ont retrouvé une association entre la consommation d'antalgiques par la femme enceinte, notamment le paracétamol, durant la deuxième période de grossesse (14-22 semaines d'aménorrhée) et la survenue de cryptorchidie⁶⁹.

III.2. Puberté précoce

La puberté précoce est un des effets reconnus des PE.

L'équipe de Paris *et al.* a montré que, sur une cohorte de 15 patientes avec thélarche prématuré isolé, 9 filles avaient leur moyenne de bioactivité estrogénique significativement supérieure à celle de filles non exposées et à celle d'un groupe contrôle de jeunes filles de 18 ans. De plus, les familles de ces 9 filles étaient exposées aux PE en pré et postnatal⁷⁰. Dans le même registre, sur un suivi de 9 ans réalisé en Belgique pour puberté précoce de 145 patients dont 28 % enfants étrangers, Krstevska-Konstantinova *et al.* ont retrouvé une proportion plus importante de puberté précoce et de p,p'-DDE sérique chez les enfants étrangers issus de

68 Mazaud-Guittot *et al.*, « Paracetamol, Aspirin, and Indomethacin Induce Endocrine Disturbances in the Human Fetal Testis Capable of Interfering with Testicular Descent. »

69 Snijder *et al.*, « Intrauterine Exposure to Mild Analgesics during Pregnancy and the Occurrence of Cryptorchidism and Hypospadias in the Offspring: The Generation R Study. »

70 Paris *et al.*, « Increased Serum Estrogenic Bioactivity in Girls with Premature Thelarche: A Marker of Environmental Pollutant Exposure? »

pays en voie de développement. Il existerait ainsi une relation entre une exposition transitoire aux PE et l'apparition d'une puberté précoce⁷¹.

Le BPA est mis en cause dans la puberté précoce. Une étude coréenne, basée sur une cohorte de petites filles âgées de 7 à 9 ans, a démontré que l'âge osseux, la taille, les taux basaux et pics de LH ainsi que la prévalence de puberté précoce d'origine centrale augmentent significativement avec l'augmentation de tertile en BPA⁷². Dans une étude parue en 2014, Durmaz *et al.* ont également retrouvé une corrélation entre l'exposition au BPA et la puberté précoce chez des petites filles turques âgées de 4 à 8 ans⁷³.

Dans le registre des phénols, Buttke *et al.* ont retrouvé dans une cohorte de 440 adolescentes américaines âgées de 12 à 16 ans une association négative entre la concentration urinaire en 2,5-Dichlorophénol (ou 2,5-DCP, métabolite du dichlorobenzène), et l'âge des ménarches⁷⁴.

Des associations entre phtalates et puberté précoce ont également été montrées. Dans une étude de Watkins *et al.*, il a été démontré que l'exposition *in utero* aux phtalates impacte les concentrations d'hormones sexuelles en début de puberté et la période de maturation sexuelle chez la fille⁷⁵. De même, l'équipe de Colón *et al.* s'est intéressée à la population de Puerto Rico où l'âge de puberté est très précoce : des taux sanguins plus élevés en phtalates ont été retrouvés, notamment en DEHP, chez les filles avec puberté précoce comparativement au groupe contrôle⁷⁶.

Des mécanismes ont été présentés pour expliquer l'influence des phtalates sur la puberté précoce⁷⁷. Ces derniers pourraient agir à travers une voie de signalisation médiée par des récepteurs pour supprimer la production d'estradiol dans l'ovaire conduisant à l'anovulation. Ils pourraient également perturber la production de LH et de FSH qui ont un effet direct sur la production d'œstrogènes. Enfin, en activant des

71 Krstevska-Konstantinova *et al.*, « Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides ».

72 Kim, Park, et Kim, « Serum bisphenol A levels in girls with central precocious puberty ».

73 Durmaz *et al.*, « Urinary Bisphenol a Levels in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty. »

74 Buttke, Sircar, et Martin, « Exposures to Endocrine-Disrupting Chemicals and Age of Menarche in Adolescent Girls in NHANES (2003–2008) ».

75 Watkins *et al.*, « In utero and peripubertal exposure to phthalates and BPA in relation to female sexual maturation ».

76 Colón *et al.*, « Identification of Phthalate Esters in the Serum of Young Puerto Rican Girls with Premature Breast Development. »

77 Chakraborty, Alicea, et Chakraborty, « Relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, phenols, and pubertal stages in girls ».

récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR), ils causeraient une diminution de la synthèse de l'estradiol et l'accroissement du métabolisme de cette hormone, faisant chuter ses taux.

Les PCB sont également mis en cause dans la puberté précoce chez la fille. En 2005, Denham *et al.* ont démontré dans la revue *Pediatrics* que la survenue des ménarches était sensible à des niveaux relativement faibles en plomb et en certains PCB à activité potentiellement estrogénique⁷⁸. Les PCB concernés étaient associés à une probabilité significativement plus élevée d'avoir atteint le stade de ménarche, et une probabilité significativement plus faible pour le plomb. La même année, dans *Occupational and Environmental Medicine*, Ouyang *et al.* ont montré que des concentrations sériques élevées en DDT et p,p'-DDE étaient associées à un plus jeune âge moyen des ménarches et à une plus forte probabilité d'avoir des cycles courts⁷⁹.

Enfin, il faut noter que le jeune garçon adolescent peut voir une altération de son homéostasie par les PE. L'étude transversale de Mouritsen *et al.*, basée sur 168 enfants (dont 84 filles), a démontré que l'exposition au DBP chez les filles et au BBP chez les garçons est négativement associée aux niveaux d'androgènes surrénaliens et chez les garçons positivement associée aux niveaux de testostérone à l'âge de 13 ans⁸⁰. Une forte exposition au DBP est associée à un âge plus précoce de pubarche chez les garçons.

III.3. Troubles du développement et du comportement chez l'enfant

III.3.a. Troubles de la croissance intra-utérine

Dans un article paru en 2013 dans *Environmental Health and Preventive Medicine*, l'équipe de R. Kishi *et al.* a démontré que des équivalents toxiques de dioxines et autres types de PCDF et PCDD ont un effet négatif sur le poids de l'enfant à la naissance, sur son développement neurologique et sur sa fonction immunitaire⁸¹.

78 Denham *et al.*, « Relationship of Lead, Mercury, Mirex, Dichlorodiphenyldichloroethylene, Hexachlorobenzene, and Polychlorinated Biphenyls to Timing of Menarche among Akwesasne Mohawk Girls. »

79 Ouyang *et al.*, « Serum DDT, Age at Menarche, and Abnormal Menstrual Cycle Length. »

80 Mouritsen *et al.*, « Urinary Phthalates from 168 Girls and Boys Measured Twice a Year during a 5-Year Period: Associations with Adrenal Androgen Levels and Puberty. »

81 Kishi *et al.*, « Ten years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile—updated 2013 ». »

Les garçons apparaissaient significativement plus susceptibles à ces expositions chimiques que les filles. Ces résultats montraient également que l'exposition *in utero* à des niveaux relativement faibles de PFOS serait négativement corrélée au poids de naissance.

Une étude prospective française réalisée par l'équipe de Brucker-Davis *et al.* a également montré l'impact de l'exposition aux PE sur les mesures anthropométriques du nouveau-né. À partir de 84 sangs de cordon et 69 échantillons de lait maternel chez 86 mères ayant donné naissance à des garçons en bonne santé (à plus de 34 semaines d'aménorrhée), 15 xénobiotiques avec effets anti-androgéniques ou estrogéniques ont été dosés⁸².

Une corrélation a été trouvée entre le lait maternel contenant du PCB 180 et un faible poids de naissance. Le périmètre crânien était corrélé négativement à la présence de l'hexachlorobenzène et positivement à la présence de MBP dans le sang de cordon.

L'équipe de Wolff *et al.* a comparé les concentrations urinaires de métabolites de 5 corps phénoliques et de 10 phtalates chez 404 femmes enceintes new-yorkaises d'ethnies diverses durant le troisième trimestre de grossesse avec les mesures anthropométriques de leurs nouveau-nés. Des associations, fonction du sexe de l'enfant, ont été retrouvées entre les corps phénoliques et la taille et le poids de naissance : l'exposition au troisième trimestre de grossesse au 2,5-DCP a été associée à un poids de naissance plus faible chez les garçons, et la BP-3 associée à un poids de naissance plus faible chez les filles. Pour ces deux biomarqueurs, le 1^{er} versus le 3^{ème} tertile de concentrations urinaires en phénols prénatales prédisait une différence de poids de 200 g, différence comparable à celle retrouvée en cas de tabagisme actif chez la mère durant la grossesse. De même, une association positive a été retrouvée entre les biomarqueurs de mono-ester de phtalate à bas poids moléculaire présents dans les urines maternelles et le périmètre crânien de l'enfant à la naissance. Dans une étude française plus récente parue en 2012 dans *Environmental Health Perspectives*, l'équipe de Philippat *et al.* a retrouvé chez le nouveau-né garçon une association négative des 2,4-DCP et 2,5-DCP urinaires maternels avec le poids de naissance, ainsi qu'une association positive de la BP-3 urinaire maternelle avec le poids et le périmètre crânien à la naissance⁸³.

82 Brucker-Davis *et al.*, « Exposure to Selected Endocrine Disruptors and Neonatal Outcome of 86 Healthy Boys from Nice Area (France). »

83 Philippat *et al.*, « Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth. »

III.3.b. Troubles du neurodéveloppement

Certains PE, notamment les pesticides, sont soupçonnés de favoriser des troubles du neurodéveloppement. Dans une étude de Guillette *et al.* consistant à comparer la croissance et les compétences intellectuelles d'enfants mexicains exposés à de nombreux pesticides (dont des mélanges d'organophosphates et d'organochlorés, des pyréthroïdes) versus celles des enfants mexicains non exposés, il a été retrouvé chez les enfants exposés une diminution en endurance, en coordination œil-main fine et grossière, de la mémoire à 30 minutes et de la capacité à dessiner une personne⁸⁴.

L'influence des phtalates sur le neurodéveloppement est également décrite dans de nombreuses études. L'équipe de Engel *et al.* est la première à démontrer une association entre l'exposition prénatale aux phtalates et les effets neurologiques chez l'humain. Dans leur étude parue en 2009 dans *Neurotoxicology*, l'équipe a retrouvé des interactions significatives entre le sexe de l'enfant et les métabolites de phtalates dans les domaines de l'orientation et de la motricité ainsi que pour le score global de la qualité de vigilance⁸⁵. Parmi les filles, un déclin linéaire significatif concernant le score d'orientation (moyenne ajustée) est retrouvé avec l'augmentation de la concentration urinaire en métabolites de phtalates à haut poids moléculaire. Un fort déclin linéaire du score de qualité de vigilance (moyenne ajustée) a également été mis en évidence. De plus, les garçons et les filles ont présenté des caractéristiques opposées d'association entre les concentrations de métabolites de phtalates de bas et de haut poids moléculaire et la performance motrice, avec une performance motrice supérieure pour une concentration accrue en métabolites de phtalates à bas poids moléculaire pour les garçons. Un an plus tard, la même équipe a présenté son travail sur l'influence de l'exposition prénatale aux phtalates de bas poids moléculaire sur le développement d'enfants réévalués à un âge compris entre 4 et 9 ans : il existait une association entre cette exposition et une altération du comportement et des fonctions exécutives⁸⁶.

Dans la même thématique, l'équipe de Téllez-Rojo *et al.* a démontré que le sexe de l'enfant joue un rôle de modification des effets sur l'association entre l'exposition prénatale aux phtalates et le développement

84 Guillette *et al.*, « An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. »

85 Engel *et al.*, « Prenatal phthalate exposure and performance on the neonatal behavioral assessment scale in a multiethnic birth cohort ».

86 Engel *et al.*, « Prenatal Phthalate Exposure Is Associated with Childhood Behavior and Executive Functioning. »

neurologique⁸⁷. Parmi les 135 binômes mère-enfants étudiés, il existait une association négative entre les indices de développement mental et des métabolites de DEHP, sans effets chez les garçons. L'indice de développement psychomoteur était positivement associé au MBP (métabolite du BBP) et au mono-(3-carboxypropyl) phthalate uniquement chez les garçons.

Des études ont permis de déceler un potentiel rôle favorisant de certains PE dans la survenue de troubles du spectre autistique⁸⁸ et de trouble déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH)⁸⁹. Sont notamment suspectés les polluants atmosphériques, les pesticides, les phtalates, les solvants et les PCB.

III.3.c. Troubles du comportement

Dans son ouvrage « L'homme en voie de disparition ? », Theo Colborn décrivait déjà des troubles du comportement chez l'animal exposé aux polluants chimiques, comme par exemple la nidification de deux goélands femelles dans un même nid sans œuf. Depuis, des troubles du comportement rattachés aux PE ont été mis en évidence chez l'Homme.

Le BPA peut générer des troubles du comportement chez l'enfant en cas d'exposition de la mère à cette molécule durant la grossesse. L'équipe de Braun *et al.* a démontré une relation positive entre les concentrations urinaires en BPA chez la femme enceinte et les troubles du comportement de type hyperactivité et agressivité chez les enfants nés, évalués à l'âge de 2 ans, notamment chez la fille⁹⁰. Cette même équipe a démontré dans une autre étude que l'exposition au BPA durant la grossesse provoquait des troubles comportementaux, mais aussi des perturbations de la régulation émotionnelle chez les enfants nés évalués à l'âge de 3 ans, les filles semblant plus vulnérables à l'exposition au BPA⁹¹. L'équipe de Hong *et al.* a également pu montrer qu'il existe un lien entre l'exposition environnementale au BPA, le développement comportemental et l'apprentissage au sein d'une cohorte de 1 089 enfants âgés de 8 à 11 ans⁹².

87 Téllez-Rojo *et al.*, « Prenatal urinary phthalate metabolites levels and neurodevelopment in children at two and three years of age ».

88 Rossignol, Genuis, et Frye, « Environmental Toxicants and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review ».

89 de Cock, Maas, et van de Bor, « Does Perinatal Exposure to Endocrine Disruptors Induce Autism Spectrum and Attention Deficit Hyperactivity Disorders? Review. »

90 Braun *et al.*, « Prenatal Bisphenol A Exposure and Early Childhood Behavior. »

91 Braun *et al.*, « Impact of Early-Life Bisphenol A Exposure on Behavior and Executive Function in Children. »

92 Hong *et al.*, « Bisphenol A in Relation to Behavior and Learning of School-Age Children. »

Des troubles de l'identité du genre sont également rattachés en partie aux PE. Dans une étude de Vreugdenhil *et al.*, il a été retrouvé chez les garçons une association entre des taux de PCB élevés en prénatal et une manière de jouer moins masculine. Chez les filles, des taux élevés en PCB étaient associés à une façon de jouer plus masculine. Des taux plus élevés en dioxines en prénatal étaient associés à une façon de jouer plus féminine dans les deux sexes. Des déséquilibres d'hormones stéroïdiennes en prénatal seraient ainsi rattachés à une exposition prénatale aux PCB, aux dioxines et autres composés organochlorés⁹³.

Dans le même ordre, Sandberg *et al.* ont proposé une fonction linéaire discriminante permettant de remplacer la classification binaire homme-femme des individus par un continuum bipolaire du genre (masculinité-féminité). Il est d'ailleurs rappelé le vraisemblable rôle des contaminants environnementaux concernant les changements de comportement rattaché au genre⁹⁴.

Comme mentionné plus haut, il existe des PE naturels. Certains auraient une influence sur l'identité du genre : dans un article paru en 2011, Adgent *et al.* ont mis en évidence une association entre l'exposition en début de vie au soja et un comportement moins féminin chez des filles âgées de 42 mois⁹⁵.

III.4. Obésité chez l'enfant et l'adulte

Le lien de cause à effet entre les PE et l'obésité a pu être mis en évidence à la fois chez l'adulte et l'enfant. On retrouve le BPA parmi les PE considérés obésogènes. Une étude américaine menée par Harley *et al.* a mis en évidence une relation positive entre des concentrations urinaires élevées en BPA chez des enfants de 9 ans et une augmentation de l'adiposité à cet âge⁹⁶. Cependant, une augmentation des concentrations urinaires en BPA chez les mamans de ces enfants durant la grossesse était associée à une diminution de l'indice de masse corporelle (IMC), de la graisse corporelle, et du surpoids / de l'obésité parmi leurs filles à l'âge de 9 ans. D'où l'éventuelle influence de la puberté sur les effets du BPA. De la même façon, l'équipe de Trasande *et al.* a retrouvé une corrélation significative entre des concentrations urinaires élevées en BPA et l'obésité dans une

93 Vreugdenhil *et al.*, « Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on play behavior in Dutch children at school age. »

94 Sandberg *et al.*, « Hormonally Active Agents in the Environment and Children's Behavior: Assessing Effects on Children's Gender-Dimorphic Outcomes. »

95 Adgent *et al.*, « Early-Life Soy Exposure and Gender-Role Play Behavior in Children ».

96 Harley *et al.*, « Prenatal and Postnatal Bisphenol A Exposure and Body Mass Index in Childhood in the CHAMACOS Cohort. »

cohorte d'enfants et d'adolescents âgés de 6 à 19 ans⁹⁷. Dans une étude américaine suivant des enfants de 6 à 18 ans, de 2003 à 2010, Eng et al ont retrouvé une corrélation entre des taux urinaires élevés de BPA et l'obésité, ainsi qu'un ratio anormal tour de taille/taille⁹⁸.

Le rôle du BPA sur l'obésité a également été montré chez l'adulte. Carwile *et al.* ont, par exemple, pu identifier au sein d'une cohorte de 2 747 Américains âgés de 18 à 74 ans un lien entre de fortes concentrations urinaires en BPA et l'obésité générale et centrale⁹⁹.

De même pour les phtalates : en analysant les concentrations urinaires de métabolites de phtalates au sein d'une population d'hommes américains, l'équipe de Stahlhut *et al.* a retrouvé des corrélations statistiquement significatives entre les concentrations urinaires en plusieurs métabolites de phtalates et l'obésité abdominale ainsi que la résistance à l'insuline¹⁰⁰.

III.5. Troubles de la fertilité

Les troubles de la fertilité rattachés aux PE touchent aussi bien les hommes que les femmes.

III.5.a. Chez la femme

Les causes de troubles de fertilité chez la femme sont nombreuses : troubles de l'ovulation, pathologie tubaire (atteintes des trompes), anomalies utérines, endométriose, anomalies congénitales, âge à partir de 35 ans. Certaines de ces pathologies sont en partie rattachées aux PE.

Il existe de nombreuses molécules causant un risque accru d'infertilité, des fausses-couches, d'accouchements prématurés et d'endométriose : essentiellement les pesticides, mais aussi le BPA, les phtalates, le DDT, les PCB, le mercure¹⁰¹.

Une étude italienne parue en 2013 et menée par Caserta *et al.* a retrouvé un taux de patientes avec BPA

97 Trasande, Attina, et Blustein, « Association between Urinary Bisphenol A Concentration and Obesity Prevalence in Children and Adolescents. »

98 Eng *et al.*, « Bisphenol A and Chronic Disease Risk Factors in US Children ».

99 Carwile et Michels, « Urinary Bisphenol A and Obesity: NHANES 2003-2006. »

100 Stahlhut *et al.*, « Concentrations of Urinary Phthalate Metabolites Are Associated with Increased Waist Circumference and Insulin Resistance in Adult U.S. Males ».

101 Caserta *et al.*, « Impact of Endocrine Disruptor Chemicals in Gynaecology. »

délectable significativement plus important dans un groupe de patientes infertiles que dans un groupe contrôle de patientes fertiles¹⁰². Parmi ces patientes infertiles, l'expression moyenne des récepteurs des œstrogènes ER α et ER β , du récepteur des androgènes (AR) et du récepteur prégène X (PXR) était significativement supérieure à celle des patientes fertiles. Les patientes avec endométriose avaient des taux plus élevés de récepteurs gamma activés par les proliférateurs des peroxyosomes (PPAR γ) que toutes les femmes avec d'autres causes d'infertilité. Le BPA aurait également une influence négative sur la qualité des ovocytes humains en termes de prélèvement et de potentiel de développement lors de fécondation *in vitro* (FIV)¹⁰³. Dans le même ordre, l'équipe de Souter *et al.* a pu mettre en évidence, au sein d'une cohorte de femmes bénéficiant de traitements pour infertilité, une association entre les concentrations urinaires élevées en BPA et un plus faible nombre de follicules antraux¹⁰⁴. Ce résultat révèle le probable rôle accélérateur du BPA sur la perte folliculaire et le vieillissement de la reproduction.

Les phtalates auraient également un impact négatif sur les probabilités de succès de FIV. L'équipe de Hauser *et al.* a montré que de fortes concentrations en métabolites de phtalates étaient associées à une diminution du rendement d'ovocytes et du nombre d'ovocytes matures. Les concentrations en métabolites de DEHP étaient corrélées à une plus faible proportion de cycles aboutissant à une grossesse et à une naissance vivante¹⁰⁵.

Les pesticides organochlorés sont également mis en cause dans l'endométriose, comme l'ont démontré Upson *et al.* avec l'association positive entre l'endométriose et la concentration sérique en β -hexachlorocyclohexane et en mirex¹⁰⁶.

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) a également été décrit comme rattaché aux PE. L'équipe de Kandaraki *et al.* a retrouvé des taux significativement plus importants de BPA chez des femmes avec SOPK que dans le groupe contrôle, quel que soit leur indice de masse corporelle¹⁰⁷, ainsi qu'une corrélation

102 Caserta *et al.*, « The Influence of Endocrine Disruptors in a Selected Population of Infertile Women. »

103 Fujimoto *et al.*, « Serum Unconjugated Bisphenol A Concentrations in Women May Adversely Influence Oocyte Quality during *in Vitro* Fertilization. »

104 Souter *et al.*, « The Association of Bisphenol-A Urinary Concentrations with Antral Follicle Counts and Other Measures of Ovarian Reserve in Women Undergoing Infertility Treatments. »

105 Hauser *et al.*, « Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Reproductive Outcomes among Women Undergoing *in Vitro* Fertilization: Results from the EARTH Study. »

106 Upson *et al.*, « Organochlorine Pesticides and Risk of Endometriosis: Findings from a Population-Based Case-Control Study. »

107 Kandaraki *et al.*, « Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Elevated Serum Levels of

significative entre la testostérone, l'androsténédione, et le BPA. Enfin le BPA était positivement corrélé à la résistance à l'insuline dans le groupe SOPK. Dans une étude parue en 2015 dans *Acta Paediatrica*, l'équipe de Akin *et al.* a retrouvé des taux sériques de BPA supérieurs dans un groupe de 112 adolescentes avec SOPK versus un groupe contrôle de 61 adolescentes, ceci de façon indépendante de l'obésité¹⁰⁸. Les concentrations en BPA étaient significativement corrélées aux taux d'androgènes, ce qui tend à faire penser que le BPA joue un rôle dans l'étiopathogénèse du SOPK chez les adolescentes.

De même, dans un article paru en 2014 dans *BMC Endocrine Disorders*, l'équipe de Vagi *et al.* a retrouvé, dans un groupe de 52 Américaines avec SOPK, des concentrations sériques significativement supérieures en PFOA et en PFOS, mais des concentrations urinaires en MBP et MBzP plus faibles, que dans le groupe contrôle composé de 50 Américaines¹⁰⁹.

Les parabènes ont également une part de responsabilité démontrée dans les troubles de fertilité chez la femme, vue leur présence dans les cosmétiques. L'équipe de Smith *et al.* a par exemple retrouvé un lien entre une augmentation de la concentration urinaire en propyl-parabène et une diminution de la réserve ovarienne¹¹⁰.

De la même façon, un lien est mis en évidence entre l'exposition aux perfluorés (PFOA, PFOS) et des troubles de la fertilité¹¹¹. Chez la femme, des études ont montré un impact des perfluorés sur la fertilité.

L'équipe de Vélez *et al.* A, par exemple, retrouvé une corrélation positive entre l'exposition au PFOA et au PFHxS (perfluorohexane sulfonate), même à des doses très faibles, et une réduction de la fécondité¹¹².

L'exposition en PFOA et PFHxS a été évaluée à travers le dosage de ces molécules dans des échantillons de plasma durant le premier trimestre de grossesse. Il n'a par contre pas été retrouvé dans cette étude de corrélation entre l'exposition au PFOS et la réduction de la fécondité.

Bisphenol A in Women with PCOS ».

108 Akin *et al.*, « The Endocrine Disruptor Bisphenol A May Play a Role in the Aetiopathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescent Girls. »

109 Vagi *et al.*, « Exploring the potential association between brominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, perfluorinated compounds, phthalates, and bisphenol a in polycystic ovary syndrome: a case-control study ».

110 Smith *et al.*, « Urinary Paraben Concentrations and Ovarian Aging among Women from a Fertility Center ».

111 Fei *et al.*, « Maternal Levels of Perfluorinated Chemicals and Subfecundity. »

112 Vélez, Arbuckle, et Fraser, « Maternal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fecundity: the MIREC study ».

Les phtalates sont également mis en cause notamment dans le cas de l'endométriose.

Dans une étude de Cobellis *et al.*, il a été retrouvé chez des femmes avec endométriose des taux plasmatiques en DEHP significativement supérieurs par rapport au groupe contrôle¹¹³. En comparant entre autres les taux de phtalates dans un groupe de femmes bénéficiant d'une laparoscopie et ceux dans un groupe de femmes ayant une IRM pelvienne, Buck *et al.* ont retrouvé une association significative entre les taux de 6 métabolites de phtalates et le diagnostic d'endométriose chez les femmes passant une IRM pelvienne. Deux phtalates étaient associés à l'endométriose (lésions visualisées et histologie en faveur) dans la cohorte de femmes opérées¹¹⁴.

Les troubles de fertilité chez la femme, notamment l'endométriose, sont également rattachés en partie aux benzophénones. Dans leur étude parue dans *Environmental Science & Technology*, Kunisue *et al.* mettent en évidence une corrélation entre une exposition à des taux élevés de 2,4 OH-BP (2,4-Dihydroxybenzophenone) et un risque accru d'endométriose¹¹⁵.

Le phénoxyéthanol est également mis en cause pour l'infertilité féminine. Dans l'étude bretonne PELAGIE, l'équipe de Garlantézec *et al.* retrouve une corrélation entre l'acide phénoxyacétique, molécule retrouvée dans de nombreux cosmétiques (parfums, crèmes, lotions, maquillage, soins pour les cheveux) et une baisse de la fertilité (évaluée par le délai pour concevoir)¹¹⁶.

III.5.b. Chez l'homme

Dans un article paru en 1992, Elisabeth Carlsen a fait une revue de la littérature sur la qualité du sperme humain. À partir de 61 articles, allant de 1938 à 1991, comptabilisant 14 937 hommes, E. Carlsen a relevé une baisse de la qualité du sperme de 50 % en 50 ans, avec notamment une baisse significative en volume séminal et en concentration spermatique¹¹⁷.

Le BPA est, tout comme chez la femme, mis en cause dans les troubles de fertilité chez l'homme. En 2010,

113 Cobellis *et al.*, « High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis ».

114 Buck Louis *et al.*, « Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study ».

115 Kunisue *et al.*, « Urinary Concentrations of Benzophenone-type UV Filters in US Women and Their Association with Endometriosis ».

116 Garlantézec *et al.*, « Urinary Glycol Ether Metabolites in Women and Time to Pregnancy: The PELAGIE Cohort ».

117 Carlsen *et al.*, « Evidence for Decreasing Quality of Semen during Past 50 Years. »

Meeker *et al.* a évoqué l'association vraisemblable de la présence de BPA urinaire et d'une diminution de la qualité du sperme ainsi que d'une augmentation des dommages occasionnés à l'ADN spermatique¹¹⁸. Dans le même ordre, l'équipe de Li *et al.* a retrouvé qu'une augmentation des taux urinaires en BPA était associée de façon significative à une diminution de la concentration, du compte total, de la vitalité et de la motilité spermatiques¹¹⁹. Dans un article paru dans la revue *Fertility and Sterility* en 2014, l'équipe de Knez *et al.* a démontré que l'exposition environnementale, même faible, des hommes au BPA influencerait négativement les paramètres de qualité du sperme, au sein d'une cohorte de 149 couples bénéficiant d'une première ou deuxième FIV ou d'une ICSI (injection intracytoplasmique de spermatozoïde)¹²⁰. Il n'a pas été retrouvé d'influence du BPA sur le développement de l'embryon jusqu'au stade de blastocyste après procréation médicalement assistée.

Des études liées aux phtalates ont également été réalisées. Dans une étude parue en 2006 dans *Epidemiology*, l'équipe de Hauser *et al.* a retrouvé une corrélation négative entre le taux urinaire de MBP et la concentration et la mobilité spermatiques chez des hommes consultant pour infertilité du couple¹²¹. L'année suivante, la même équipe a retrouvé, à partir de prélèvements urinaires de 379 hommes venant consulter pour infertilité, une association entre les dommages sur l'ADN spermatique et le MEP, ainsi que le MEHP (mono(2-ethylhexyl) phthalate, métabolite du DEHP) après ajustement sur les métabolites oxydatifs de DEHP¹²². Dans le même registre, Meeker *et al.* ont retrouvé une corrélation négative entre les concentrations urinaires en MEHP et les taux de testostérone et d'estradiol circulants chez 425 hommes suivis en clinique pour infertilité¹²³. De façon plus exhaustive, Mendiola *et al.* ont montré que les concentrations urinaires de 3 métabolites du DEHP (MEHP, mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate ou MEHHP, et mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate ou MEOHP) étaient inversement associées à l'index d'androgène libre et à la testostérone libre. Les concentrations urinaires de MEHHP et de MEOHP étaient positivement corrélées à la SHBG, et le

118 Meeker *et al.*, « Semen Quality and Sperm DNA Damage in Relation to Urinary Bisphenol A among Men from an Infertility Clinic. »

119 Li *et al.*, « Urine Bisphenol-A (BPA) Level in Relation to Semen Quality. »

120 Knez *et al.*, « Are Urinary Bisphenol A Levels in Men Related to Semen Quality and Embryo Development after Medically Assisted Reproduction? »

121 Hauser *et al.*, « Altered Semen Quality in Relation to Urinary Concentrations of Phthalate Monoester and Oxidative Metabolites. »

122 Hauser *et al.*, « DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites ».

123 Meeker, Calafat, et Hauser, « Urinary Metabolites of di(2-Ethylhexyl) Phthalate Are Associated with Decreased Steroid Hormone Levels in Adult Men. »

MEHP inversement associé à l'estradiol¹²⁴.

La responsabilité des perfluorés sur les troubles de fertilité chez l'homme a également été mise en évidence. Une étude danoise menée par Vested *et al.* a montré qu'une exposition *in utero* au PFOA affectait la qualité du sperme de l'homme adulte et les taux d'hormones reproductives¹²⁵.

De même pour le triclosan : une étude transversale chinoise réalisée par Zhu *et al.*, consistant à analyser le sperme d'hommes et les concentrations urinaires en triclosan, retrouve une association entre l'exposition au triclosan et des paramètres de faible qualité du sperme¹²⁶. Le triclosan a été retrouvé comme affectant la production et la morphologie du sperme chez l'homme.

Les benzophénones, retrouvées essentiellement dans les filtres solaires, sont également mises en cause dans les troubles de fertilité chez l'homme. Une étude réalisée par Buck *et al.*, parue en 2014 dans *American Journal of Epidemiology*, met en évidence une association négative significative entre le taux urinaire de benzophénone-2 (BP-2) chez l'homme et la fécondité qui est alors réduite de 30 %. L'exposition des hommes à certains filtres UV diminuerait donc la fécondité du couple, d'où un plus grand délai pour concevoir¹²⁷.

III.6. Perturbations de la fonction thyroïdienne

La fonction thyroïdienne tient un rôle majeur dans de nombreux processus physiologiques de l'organisme, tels que la régulation du métabolisme, le remodelage osseux, la fonction cardiaque et surtout le neurodéveloppement, le statut cognitif et mental. Ainsi, toute perturbation de l'homéostasie thyroïdienne peut avoir des conséquences considérables, comme c'est le cas avec les PE¹²⁸.

Les PE touchent l'ensemble de l'axe hypothalamus – hypophyse - thyroïde, occasionnant des modifications des taux de TSH et d'hormone thyroïdienne (TH). Ils interfèrent avec la synthèse de TH en inhibant l'activité de la thyroperoxydase (TPO), l'absorption d'iode et l'activité de déiodinase, la liaison de la TH aux protéines

124 Mendiola *et al.*, « Urinary Concentrations of di(2-Ethylhexyl) Phthalate Metabolites and Serum Reproductive Hormones: Pooled Analysis of Fertile and Infertile Men ».

125 Vested *et al.*, « Associations of in Utero Exposure to Perfluorinated Alkyl Acids with Human Semen Quality and Reproductive Hormones in Adult Men ».

126 Zhu *et al.*, « Environmental Exposure to Triclosan and Semen Quality ».

127 Buck Louis *et al.*, « Urinary Concentrations of Benzophenone-Type Ultraviolet Radiation Filters and Couples' Fecundity ».

128 Boas, Feldt-Rasmussen, et Main, « Thyroid Effects of Endocrine Disrupting Chemicals. »

de transport, le métabolisme et l'excrétion de la TH. Certains PE bloquent également la liaison de la TH à ses récepteurs et aux éléments de réponse de la TH. Cela résulte en l'inhibition de l'action de la TH sur les gènes cibles¹²⁹.

Durant la grossesse, le bon fonctionnement thyroïdien chez la mère est indispensable pour le développement et la croissance du fœtus, et plus particulièrement pour son neurodéveloppement.

De faibles modifications sur la fonction thyroïdienne chez la mère peuvent occasionner des effets sanitaires majeurs chez le fœtus. Durant le premier trimestre, le fœtus se base uniquement sur les hormones T4 et T3 et l'iode de la mère. Ces hormones thyroïdiennes maternelles jouent encore un rôle dans l'homéostasie thyroïdienne du fœtus/enfant durant le reste de la grossesse et la lactation¹³⁰.

La signalisation de l'hormone thyroïdienne (TH) est active au début de l'embryogénèse et lors de la neurogénèse. Cette période représenterait alors une fenêtre de vulnérabilité majeure pour la perturbation de l'action de la TH¹³¹.

Ainsi, toute perturbation du bon fonctionnement thyroïdien chez la mère, notamment par les PE, peut avoir des répercussions notables chez l'enfant. Ce constat est d'autant plus inquiétant que l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale en France a été multipliée par 4,4 de 1982 à 2012¹³².

Un des faits notables est le transfert placentaire et la biotransformation des PE durant la grossesse. Depuis le compartiment maternel, les PE pénètrent dans le placenta à travers de nombreux transporteurs situés sur l'interface maternel du placenta. Ils sont ensuite transformés par des enzymes en divers métabolites qui entrent ensuite dans le compartiment fœtal par l'intermédiaire des transporteurs situés sur l'interface fœtal du placenta.

Les PE les plus étudiés quant à leur action sur l'homéostasie thyroïdienne sont les perchlorates et les PCB.

Les perchlorates sont présents essentiellement dans l'eau de boisson. Son effet perturbateur sur la thyroïde est dose-dépendant. Les perchlorates disposent d'une action inhibitrice compétitive puissante de capture de l'iode thyroïdienne, et ont à cet effet été antérieurement utilisés dans le traitement de l'hyperthyroïdie. Les

129 Molehin, Dekker Nitert, et Richard, « Prenatal Exposures to Multiple Thyroid Hormone Disruptors: Effects on Glucose and Lipid Metabolism ».

130 Hartoft-Nielsen *et al.*, « Do Thyroid Disrupting Chemicals Influence Foetal Development during Pregnancy? »

131 Preau *et al.*, « Thyroid Hormone Signaling during Early Neurogenesis and Its Significance as a Vulnerable Window for Endocrine Disruption. »

132 Barry *et al.*, « Increased Incidence of Congenital Hypothyroidism in France from 1982 to 2012: A Nationwide Multicenter Analysis. »

expositions professionnelle et environnementale aux perchlorates ont ainsi été associées à une réduction de la capture de l'iode^{133, 134}.

Les nitrates auraient également un rôle dans la survenue de troubles thyroïdiens, notamment en cas d'exposition sur une durée prolongée à de forts taux dans les eaux de boissons et l'alimentation¹³⁵.

Un lien entre les perturbations de l'homéostasie des hormones thyroïdiennes et les PCB / dioxines a été mis en évidence. Dans une étude parue en 1993 dans le journal *Environmental Health Perspectives*, l'équipe de Pluim *et al.* décrit déjà une modification des taux en hormones thyroïdiennes chez le nouveau-né allaité rattachée à la présence en dioxines dans le lait maternel¹³⁶. L'étude, basée sur une cohorte de 38 enfants allaités, a montré une tendance, à la naissance, à des taux plus élevés en thyroxine totale T4 chez les enfants les plus exposés aux dioxines. Selon l'âge des prélèvements (une et onze semaines de vie), il a été retrouvé une augmentation significative des concentrations moyennes en T4 et du ratio T4/TBG, de la concentration en TSH. L'élévation de la concentration plasmatique en T4 chez les enfants les plus exposés aux dioxines avant et après leur naissance serait alors le résultat d'une action des dioxines sur le système de régulation des hormones thyroïdiennes.

Durant la même période, l'équipe de Koopman-Esseboom *et al.* a mis en évidence à travers une étude longitudinale basée sur 78 paires femmes-nouveaux nés en bonne santé une association entre une perturbation des valeurs des hormones thyroïdiennes et la présence de dioxines et de PCB¹³⁷. Il a été retrouvé une corrélation significative entre les taux élevés de dioxines et de PCB dans le lait maternel et de faibles taux plasmatiques chez la mère en T3 totale et T4 totale (relation inverse de celle trouvée dans l'étude de Pluim *et al.*), ainsi que des taux plasmatiques en TSH élevés chez l'enfant à deux semaines puis à 3 mois de vie. Contrairement à l'étude de Pluim *et al.*, dans le groupe des enfants les plus exposés aux dioxines, le taux plasmatique en T4 totale a été retrouvé significativement inférieur et celui en TSH significativement

133 Braverman *et al.*, « The Effect of Perchlorate, Thiocyanate, and Nitrate on Thyroid Function in Workers Exposed to Perchlorate Long-Term. »

134 Greer *et al.*, « Health Effects Assessment for Environmental Perchlorate Contamination: The Dose Response for Inhibition of Thyroidal Radioiodine Uptake in Humans. »

135 Tajtakova *et al.*, « Increased Thyroid Volume and Frequency of Thyroid Disorders Signs in Schoolchildren from Nitrate Polluted Area. »

136 Pluim *et al.*, « Effects of pre- and postnatal exposure to chlorinated dioxins and furans on human neonatal thyroid hormone concentrations. »

137 Koopman-Esseboom *et al.*, « Effects of Dioxins and Polychlorinated Biphenyls on Thyroid Hormone Status of Pregnant Women and Their Infants. »

supérieur à ceux chez les enfants les moins exposés. Le taux plasmatique en T4 l a été significativement inférieur dans le groupe des enfants de 2 semaines les plus exposés aux PCB à travers l'allaitement maternel. Dans une étude de Wang *et al.* parue en 2005 dans *Environmental Health Perspectives*, consistant à analyser la relation entre la présence de dioxines et de PCB dans le placenta de 118 femmes ayant accouché et le taux d'hormones thyroïdiennes dans le sang de cordon, une corrélation significative a été constatée entre la diminution de la valeur T4 libre x TSH et l'augmentation de PCB non-ortho¹³⁸. La valeur T4 libre x TSH est utilisée comme représentant le rétrocontrôle de la T4 sur l'hypothalamus et donc la sécrétion de TSH. Est alors suggéré, dans cette étude, le rôle de l'exposition *in utero* aux PCB non-ortho sur les altérations significatives du rétrocontrôle de la T4 libre au niveau de l'hypothalamus.

Les PCB sont mis en cause, tout comme les pesticides, dans l'altération de la fonction thyroïdienne. Dans une étude plus récente faite à partir de l'étude CHAMACOS, l'équipe de Chevrier *et al.* a voulu s'intéresser aux effets d'expositions aux PCB et aux pesticides organochlorés sur la fonction thyroïdienne durant la grossesse¹³⁹. A travers leur étude de cohorte comptant 336 participantes, des prélèvements sanguins ont été réalisés avant la naissance afin de doser les hormones thyroïdiennes, les PCB et pesticides (hexachlorobenzène, DDT, o,p'-DDT, DDE). Une corrélation négative a ainsi été établie entre la somme de certains PCB détectés et la thyroxine libre. L'hexachlorobenzène a également été retrouvé négativement corrélé à la thyroxine libre et à la thyroxine totale chez la femme enceinte.

Le chlorpyrifos, pesticide organophosphoré, perturberait également l'homéostasie thyroïdienne lorsque l'exposition se fait durant le développement prénatal et postnatal, comme cela a été montré sur des souris¹⁴⁰.

Ces perturbateurs thyroïdiens se retrouvent également dans les additifs en plastique, tels que le BPA, les phtalates¹⁴¹. L'exposition est donc ubiquitaire, sur le long terme.

Il existerait plusieurs mécanismes par lesquels le BPA interférerait avec la fonction thyroïdienne. Le

138 Wang *et al.*, « In Utero Exposure to Dioxins and Polychlorinated Biphenyls and Its Relations to Thyroid Function and Growth Hormone in Newborns ».

139 Chevrier *et al.*, « Effects of Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides on Thyroid Function during Pregnancy ».

140 De Angelis *et al.*, « Developmental Exposure to Chlorpyrifos Induces Alterations in Thyroid and Thyroid Hormone Levels without Other Toxicity Signs in CD-1 Mice. »

141 Andra et Makris, « Thyroid Disrupting Chemicals in Plastic Additives and Thyroid Health. »

bisphénol inhibe l'activité de la thyropéroxydase recombinante humaine, se lie à la transthyréline. Il se lie également aux récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR) comme ligand faible, agissant ainsi comme antagoniste à l'hormone T3, ce qui bloque l'activité de transcription médiée par les TR. Toujours à partir de l'étude CHAMACOS, Chevrier *et al.* retrouve un lien entre l'exposition durant la grossesse au BPA (évaluée par dosage urinaire du BPA chez la mère) et la diminution de la T4 totale chez la femme enceinte ainsi que la diminution de la TSH chez le nouveau-né garçon (diminution notamment très marquée pour des prélèvements urinaires réalisés chez la mère au troisième trimestre de grossesse)¹⁴².

Les phtalates font également partie des molécules perturbant le fonctionnement hormonal thyroïdien. Dans l'étude taïwanaise de Wu *et al.*, l'objectif a été d'évaluer le lien entre les concentrations de deux phtalates que sont le DEHP et le DINP chez 60 enfants et le taux en hormones thyroïdiennes. Ce travail a fait suite à la découverte par les autorités taïwanaises de la présence d'ajouts volontaires par les industriels de DEHP et DINP dans des produits alimentaires, phtalates connus pour être des PE. Cette étude a permis de trouver, dans les groupes fortement et faiblement exposés à ces phtalates, des concentrations plasmatiques en TSH significativement abaissées versus un groupe « témoin » d'enfants non exposés¹⁴³. Au bout de 6 mois, parmi 19 enfants restant toujours dans l'étude, le taux médian d'hormone T3 a été significativement plus bas que la valeur de base, notamment dans le groupe des enfants fortement exposés. Cette étude a ainsi permis de montrer que le taux de TSH plasmatique peut être altéré chez l'enfant par les phtalates DEHP et DINP retrouvés dans les produits alimentaires. Il est également montré que l'hormone T3 peut partiellement revenir à la normale après l'arrêt d'exposition à ces phtalates. Dans le même registre, l'équipe de Boas *et al.* a observé une association négative entre les concentrations urinaires en phtalates et les hormones thyroïdiennes, l'IGF-1 et la croissance chez 845 enfants âgés de 4 à 9 ans¹⁴⁴. Plus précisément, les métabolites de phtalates ont été négativement associés aux taux sériques de T3 libre et de T3 totale, avec des valeurs statistiquement significatives chez les filles. Les métabolites de DEHP et de diisononyl phthalate ont été négativement associés avec l'IGF-1 chez les garçons. La majorité des métabolites de phtalates a également été négativement associée avec la taille, le poids, la surface corporelle et le gain de taille pour les deux sexes.

142 Chevrier *et al.*, « Maternal Urinary Bisphenol a during Pregnancy and Maternal and Neonatal Thyroid Function in the CHAMACOS Study. »

143 Wu *et al.*, « Intake of Phthalate-Tainted Foods Alters Thyroid Functions in Taiwanese Children. »

144 Boas *et al.*, « Childhood Exposure to Phthalates: Associations with Thyroid Function, Insulin-like Growth Factor I, and Growth ».

Un lien de causalité a également pu être mis en évidence entre l'exposition aux parabènes et des perturbations de l'homéostasie thyroïdienne. Dans une étude parue en 2013 dans *The Science of the total environment*, basée sur une cohorte de 1831 individus âgés de plus de 12 ans, l'équipe de Koeppe *et al.* a établi une association négative entre tous les parabènes étudiés (méthyl-parabène, éthyl-parabène, propyl-parabène, butyl-parabène) et le taux d'hormones thyroïdiennes chez les femmes, pas chez les hommes. Le triclosan, également analysé dans cette étude, était associé à une augmentation de l'hormone T3 totale chez les adolescents¹⁴⁵.

III.7. Cancer du sein

L'une des premières molécules reconnues comme PE, le diéthylstilbestrol (DES), est positivement corrélée à la survenue du cancer du sein. Dans l'étude de Palmer *et al.*, il a été démontré que les femmes ayant eu une exposition prénatale au DES ont un risque accru d'avoir un cancer du sein versus les femmes non exposées à cette molécule sur cette même période¹⁴⁶. Chez les femmes exposées au DES comparativement aux femmes non exposées, le risque relatif de diagnostic de cancer du sein à un âge supérieur à 40 ans était de 1,91, pour un âge supérieur à 50 ans de 3. Cette augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes exposées a été retrouvée indépendante des statuts des récepteurs hormonaux des cancers du sein retrouvés (récepteur des œstrogènes, récepteur de la progestérone).

Actuellement, plusieurs PE sont reconnus comme ayant une influence sur la croissance de la glande mammaire : les hydrocarbures aromatiques polycycliques, le BPA, les pesticides organochlorés, le fongicide vinclozoline, les phtalates, les phytoestrogènes¹⁴⁷.

Le rôle des hydrocarbures aromatiques polycycliques a été mis en cause dans le cancer du sein, notamment par l'intermédiaire du tabagisme dont la période d'exposition (avant ou après ménopause) aurait un rôle sur le risque de développer ce cancer¹⁴⁸.

145 Koeppe *et al.*, « Relationship between Urinary Triclosan and Paraben Concentrations and Serum Thyroid Measures in NHANES 2007–2008 ».

146 Palmer *et al.*, « Prenatal Diethylstilbestrol Exposure and Risk of Breast Cancer ».

147 Macon et Fenton, « Endocrine Disruptors and the Breast: Early Life Effects and Later Life Disease ».

148 Band *et al.*, « Carcinogenic and Endocrine Disrupting Effects of Cigarette Smoke and Risk of Breast Cancer. »

Par sa similarité avec le DES, et doté de propriétés estrogéniques, le BPA a été identifié comme altérant la morphologie de la glande mammaire chez le rongeur en cas d'exposition périnatale. Dans une étude consistant à exposer des rongeurs à du BPA durant les périodes de gestation et de lactation, les jeunes femelles ont présenté des phénotypes mammaires altérés, avec notamment l'apparition de bourgeons alvéolaires, ainsi que des hyperplasies intracanales¹⁴⁹. En outre, l'exposition fœtale au BPA déclencherait des modifications au sein de l'épigénome des glandes mammaires en postnatal et à l'âge adulte et altérerait les profils d'expression génique chez le rongeur¹⁵⁰. De tels phénomènes contribueraient ainsi au développement de lésions préneoplasiques et néoplasiques à l'âge adulte.

Parmi les pesticides organochlorés, on compte la 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (ou TCDD, utilisée entre autres dans l'Agent Orange durant la guerre du Vietnam), les PCB, les DDT et DDE, l'atrazine.

En 2012, une étude réalisée par l'équipe de Hsieh *et al.* a montré que des traitements par des phtalates induisent la prolifération, la migration, l'invasion et la formation de tumeur sur des cellules cancéreuses du sein sans récepteur des œstrogènes. Il a également été établi que les phtalates stimulent le récepteur aryl hydrocarbure (AhR) présent à la surface des cellules et déclenchent la cascade de signalisation d'AMP cyclique (cAMP)-PKA-CREB1. A ainsi été démontré un mécanisme oncogénique des phtalates sur le cancer du sein indépendamment de leurs activités estrogéniques¹⁵¹. Dans le même ordre, López-Carrillo *et al.* ont montré que l'exposition au DEP était associée à un risque accru de cancer du sein en comparant les concentrations urinaires de 233 femmes mexicaines avec cancer du sein versus 221 femmes indemnes¹⁵².

Comme présenté précédemment, le DDT a été mis en cause dans le cadre du risque du cancer du sein.

L'équipe de Cohn *et al.* a montré que les femmes exposées au DDT avant l'âge de 14 ans en 1945, pic d'utilisation de cette molécule, étaient plus susceptibles de développer un cancer du sein avant 50 ans que les femmes non exposées avant 14 ans¹⁵³. La même équipe a pu démontrer que le risque de cancer du sein était

149 Vandenberg *et al.*, « Perinatal Exposure to the Xenoestrogen Bisphenol-A Induces Mammary Intraductal Hyperplasias in Adult CD-1 Mice. »

150 Dhimolea *et al.*, « Prenatal Exposure to BPA Alters the Epigenome of the Rat Mammary Gland and Increases the Propensity to Neoplastic Development. »

151 Hsieh *et al.*, « Phthalates Induce Proliferation and Invasiveness of Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer through the AhR/HDAC6/c-Myc Signaling Pathway. »

152 Lopez-Carrillo *et al.*, « Exposure to Phthalates and Breast Cancer Risk in Northern Mexico. »

153 Cohn *et al.*, « DDT and Breast Cancer in Young Women: New Data on the Significance of Age at Exposure ». »

significativement accru chez les filles de femmes exposées au DDT durant la grossesse comparativement aux non-exposées.¹⁵⁴

Mordukhovich *et al.* a retrouvé un lien positif mais modeste entre l'exposition résidentielle au benzo[*a*]pyrene issu du trafic routier et l'incidence du cancer du sein, notamment chez les femmes avec une faible consommation en fruits et légumes¹⁵⁵.

Il a également été montré un rôle des benzophénones dans le cancer du sein. Dans une étude parue en 2013, Kerdivel *et al.* ont démontré une aptitude des benzophénones à activer la prolifération des cellules cancéreuses du sein et la transcription médiée par les récepteurs des œstrogènes¹⁵⁶.

Dans une étude de Bonefeld-Jorgensen *et al.*, une association significative a été constatée entre les taux sériques de PFC et le risque de cancer du sein chez des femmes du Groenland, soulignant les vraisemblables activités xénoestrogéniques et xénoandrogéniques des POP¹⁵⁷.

III.8. Cancer de l'ovaire

L'appareil génital féminin est également mis en danger par les PE du fait d'un risque accru de cancer de l'ovaire. Dans une étude parue en 2013 dans *Molecular Carcinogenesis*, Hall *et al.* ont démontré que le BPA et l'HPTE (2,2-bis(p-hydroxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane), métabolite du méthoxychlore (composé organochloré utilisé comme pesticide/insecticide), stimulent tous les deux la prolifération de cellules cancéreuses ovariennes humaines, même à de faibles concentrations telles que retrouvées chez l'Homme moyennement exposé. Ces xénoestrogènes activeraient les récepteurs des œstrogènes, réguleraient à la hausse le gène CXCR12 et l'expression de la protéine, augmentant l'axe de signalisation CXCL12-CXCR4¹⁵⁸. De la même façon, l'équipe de Kim *et al.* s'est intéressée à l'impact du méthoxychlore et du triclosan sur la croissance de cellules cancéreuses de l'ovaire et à leurs mécanismes d'actions, suivant leurs traitements de

154 Cohn *et al.*, « DDT Exposure in Utero and Breast Cancer ».

155 Mordukhovich *et al.*, « Vehicular Traffic–Related Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Exposure and Breast Cancer Incidence: The Long Island Breast Cancer Study Project (LIBCSP) ».

156 Kerdivel *et al.*, « Estrogenic Potency of Benzophenone UV Filters in Breast Cancer Cells: Proliferative and Transcriptional Activity Substantiated by Docking Analysis ».

157 Bonefeld-Jorgensen *et al.*, « Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in greenlandic inuit: A case control study ».

158 Hall et Korach, « Endocrine Disrupting Chemicals Promote the Growth of Ovarian Cancer Cells via the ER-CXCL12-CXCR4 Signaling Axis. ».

cellules cancéreuses de l'ovaire BG-1. Il a été démontré que le méthoxychlore et le triclosan stimulent la croissance du cancer de l'ovaire en régulant les gènes liés au cycle cellulaire et à l'apoptose via un mécanisme dépendant des récepteurs des œstrogènes¹⁵⁹.

Dans une étude parue en 2012 dans *Molecular Medicine Reports*, l'équipe de Park *et al.* a voulu étudier les effets estrogéniques du DBP et de l'HBCD (hexabromocyclododécane, utilisé comme retardateur de flamme) sur les cellules cancéreuses de l'ovaire BG-1 étant donné leur fort niveau d'expression de récepteurs des œstrogènes¹⁶⁰. Il en a résulté que le traitement de ce type de cellules cancéreuses par le DBP et l'HBCD a provoqué une augmentation de la prolifération de cellules BG-1, comme observé avec le 17 β -estradiol (E2). Le DBP et l'HBCD ont également régulé à la hausse les niveaux d'expression de gènes régulant le cycle cellulaire. Ces deux PE ont ainsi la potentialité de stimuler la croissance de cellules cancéreuses avec récepteurs des œstrogènes.

III.9. Cancer du testicule

Le lien entre les PE et le cancer des testicules est bien établi. Un des mécanismes d'action des PE pouvant être impliqué dans la prolifération de cellules de séminome se ferait par l'intermédiaire du GPR30, récepteur transmembranaire couplé aux protéines G¹⁶¹.

Dans un article de Purdue *et al.*, un lien a été découvert entre le p,p'-DDE, l'oxychlordane et le trans-nonachlore et le risque de tumeurs de cellules germinales testiculaires¹⁶². De la même façon, l'équipe de Giannandrea *et al.* a retrouvé une association significativement positive entre l'utilisation d'insecticides domestiques, tout comme la concentration sérique en pesticides organochlorés, et le cancer du testicule¹⁶³.

En 2011, dans le journal *Occupational Medicine*, une étude de Frost *et al.* basée sur une cohorte d'agriculteurs utilisant des pesticides, a montré que ces derniers présentaient entre autres un risque accru de

159 Kim *et al.*, « Methoxychlor and Triclosan Stimulates Ovarian Cancer Growth by Regulating Cell Cycle- and Apoptosis-Related Genes via an Estrogen Receptor-Dependent Pathway. »

160 Park *et al.*, « 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. »

161 Chevalier *et al.*, « GPR30, the Non-Classical Membrane G Protein Related Estrogen Receptor, Is Overexpressed in Human Seminoma and Promotes Seminoma Cell Proliferation. »

162 Purdue *et al.*, « Prediagnostic Serum Concentrations of Organochlorine Compounds and Risk of Testicular Germ Cell Tumors. »

163 Giannandrea *et al.*, « Pesticide Exposure and Serum Organochlorine Residuals among Testicular Cancer Patients and Healthy Controls. »

cancer du testicule versus la population générale¹⁶⁴.

III.10. Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est en partie rattaché à des causes environnementales, notamment aux pesticides. L'exemple bien connu est celui du chlordécone, un insecticide organochloré utilisé durant une vingtaine d'années dans les bananeraies des Antilles françaises. En tant que POP, cette molécule a ainsi contaminé les nappes d'eau souterraines, des aliments pour animaux et des végétaux. Les populations locales, exposées à cette molécule au long court, ont été témoins d'une recrudescence des cas de cancer de prostate. Une étude de Multigner *et al.* a par exemple mis en évidence une augmentation significative du risque de cancer de la prostate avec l'augmentation de la concentration plasmatique en chlordécone¹⁶⁵. Le chlordécone agirait ainsi comme promoteur de tumeur, avec une activité agoniste sur les récepteurs des œstrogènes ER α et une activité antagoniste sur les ER β . Cette molécule a été interdite en France en 1993.

Dans une étude parue en 2003, l'équipe de Settimi *et al.* a montré une association positive significative entre l'exposition d'agriculteurs italiens à des pesticides organochlorés et la survenue de cancer de la prostate¹⁶⁶. Parmi les organochlorés mis en cause, le DDT, le dicofol et le tétradifon étaient les molécules les plus retrouvées. De la même façon, Parent *et al.* ont retrouvé au sein d'une population d'agriculteurs de la région de Montréal un risque 2,3 fois plus important d'avoir un cancer de la prostate chez les agriculteurs exposés aux pesticides versus ceux non exposés¹⁶⁷.

En 2003, l'équipe de Alavanja *et al.* a publié une étude sur l'incidence du cancer de la prostate dans une cohorte de 55 332 exploitants épandeurs de pesticides de l'Iowa et de Caroline du Nord sans antécédent de cancer de prostate. Il a alors été constaté une association positive significative entre l'utilisation de pesticides chlorés chez les exploitants de plus de 50 ans, ainsi que l'utilisation de bromométhane, et le risque de développer un cancer de la prostate¹⁶⁸.

164 Frost, Brown, et Harding, « Mortality and Cancer Incidence among British Agricultural Pesticide Users. »

165 Multigner *et al.*, « Chlordécone Exposure and Risk of Prostate Cancer. »

166 Settimi *et al.*, « Prostate Cancer and Exposure to Pesticides in Agricultural Settings. »

167 Parent, Désy, et Siemiatycki, « Does Exposure to Agricultural Chemicals Increase the Risk of Prostate Cancer among Farmers? »

168 Alavanja *et al.*, « Use of Agricultural Pesticides and Prostate Cancer Risk in the Agricultural Health Study Cohort ».

Dans une étude française publiée en 2016, l'équipe de Lemarchand *et al.* a retrouvé un risque accru de cancer de la prostate pour certaines activités agricoles (élevage de porcins, bovins, prairie, arboriculture), notamment celles incluant l'utilisation de pesticides¹⁶⁹.

Le BPA est également mis en cause dans l'apparition de cancer de la prostate. Dans un article paru en 2002 dans *Molecular Cancer Therapeutics*, Wetherill *et al.* ont démontré que le BPA stimule à de faibles concentrations la prolifération de cellules d'adénocarcinome prostatique humain en l'absence d'autres hormones stéroïdiennes, par l'intermédiaire de l'activation d'un récepteur des androgènes muté endogène, AR-T877A¹⁷⁰. Dans le cadre d'une xénogreffe de cancer de la prostate, la même équipe a montré que, après privation androgénique, le BPA fait augmenter le taux de prolifération de cellules cancéreuses de la prostate portant la mutation AR-T877A. Une exposition humaine au BPA pourrait ainsi favoriser la transition d'un sous-ensemble de cellules tumorales prostatiques vers une résistance à une thérapie de privation androgénique¹⁷¹. De la même façon, l'équipe de Hess-Wilson *et al.* a montré que le BPA initie indépendamment des androgènes la prolifération de cellules cancéreuses prostatiques portant la mutation AR-T877A. Il réduit significativement l'expression du récepteur ER β , ce dernier ayant notamment pour fonction d'antagoniser la fonction AR et la prolifération dépendante en AR¹⁷².

III.11. Perturbations du système immunitaire

Des études ont mis en évidence des associations positives entre l'exposition aux phtalates et les troubles respiratoires tels que l'asthme, la rhinite, les allergies. Dans une étude transversale américaine basée sur 2 325 individus incluant des enfants de plus de 6 ans et des adultes, l'équipe de Hoppin *et al.* a constaté une corrélation entre les métabolites de phtalates de haut poids moléculaire, notamment le MBP, et des symptômes allergiques et une sensibilisation chez l'adulte¹⁷³. Le DEHP et le BBP sont également mis en

169 Lemarchand *et al.*, « Prostate Cancer Risk among French Farmers in the AGRICAN Cohort. »

170 Wetherill *et al.*, « 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 ».

171 Wetherill *et al.*, « Bisphenol A facilitates bypass of androgen ablation therapy in prostate cancer ».

172 Hess-Wilson *et al.*, « Unique Bisphenol A Transcriptome in Prostate Cancer: Novel Effects on ERbeta Expression That Correspond to Androgen Receptor Mutation Status. »

173 Hoppin *et al.*, « Phthalate Exposure and Allergy in the U.S. Population: Results from NHANES 2005–2006 ».

cause dans la survenue de l'asthme et de l'eczéma chez l'enfant¹⁷⁴. De même, à partir d'une cohorte de 198 enfants avec symptômes d'allergie persistante versus 202 enfants contrôles, l'équipe de Bornehag *et al.* a observé des concentrations médianes plus élevées de BBP dans la poussière de l'environnement domestique des patients malades¹⁷⁵. Le BBP était significativement associé à la rhinite et à l'eczéma, le DEHP l'était avec l'asthme.

L'équipe de Just *et al.* a également démontré qu'une exposition prénatale au BBP augmenterait le risque de développer de l'eczéma dans la petite enfance, ceci sans relation avec la sensibilisation aux allergènes domestiques standards ou aux taux d'IgE¹⁷⁶. Dans le même ordre, Hsu *et al.* ont pu retrouver une association entre des taux significativement augmentés de BBP dans la poussière et l'allergie, l'asthme chez l'enfant¹⁷⁷. Des taux augmentés de DBP et de ses métabolites, MBP et mono-2-éthylhexyl phthalate, ont été évalués comme de potentiels facteurs de risque pour la santé. L'exposition fongique à l'intérieur des bâtiments a été considérée comme un facteur de risque significatif de symptomatologie respiratoire.

Les parabènes et le triclosan sont également mis en cause dans l'allergie. Dans une étude de Savage *et al.*, basée sur une cohorte de 860 enfants, il est retrouvé une augmentation significative de la sensibilisation aux aéroallergènes avec les taux de propyl et de butyl-parabènes, de même avec le triclosan. Les taux de sensibilisation alimentaire augmentent également de façon significative avec ceux du triclosan¹⁷⁸. Il est néanmoins supposé que les résultats trouvés seraient plutôt liés aux propriétés antimicrobiennes des parabènes et du triclosan qu'à leurs actions de PE.

III.12. Diabète, insulino-résistance

Le diabète et l'insulino-résistance figurent parmi les pathologies suspectées d'être en partie liées aux PE.

Dans une étude basée sur 2 016 adultes parue en 2006 dans *Diabetes Care*, l'équipe de Lee *et al.* a montré

174 Braun, Sathyanarayana, et Hauser, « Phthalate Exposure and Children's Health. »

175 Bornehag *et al.*, « The Association between Asthma and Allergic Symptoms in Children and Phthalates in House Dust: A Nested Case–Control Study ».

176 Just *et al.*, « Prenatal Exposure to Butylbenzyl Phthalate and Early Eczema in an Urban Cohort ».

177 Hsu *et al.*, « Predicted Risk of Childhood Allergy, Asthma, and Reported Symptoms Using Measured Phthalate Exposure in Dust and Urine. »

178 Savage *et al.*, « Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization ».

une forte corrélation positive de la prévalence de diabète avec les concentrations sériques ajustées sur les lipides de six polluants organiques persistants (POP) incluant des dioxines, des furanes, des PCB et des pesticides organochlorés¹⁷⁹. En 2010, la même équipe a constaté qu'il existait des associations non-linéaires entre des POP et le risque de développer un diabète de type 2. Le risque le plus élevé a été observé dans le deuxième quartile des concentrations de POP avec le trans-nonachlor, l'oxychlordane, le mirex, les PCB hautement chlorés, et le PBB-153 (composé bromé), suggérant des effets à faibles doses¹⁸⁰.

En outre, l'équipe de Rylander *et al.* a constaté, à partir d'une cohorte composée de pêcheurs suédois et de leurs épouses ayant une forte consommation de poissons gras de la Mer Baltique, que le CB-153 (un type de PCB) et le p,p'-DDE étaient significativement associés à la prévalence de diabète. Les analyses stratifiées selon le genre ont retrouvé des associations positives chez l'homme avec le CB-153, tandis qu'elles étaient plus fortes avec le p,p'-DDE que le CB-153 chez la femme¹⁸¹. Dans le même ordre, Rignell *et al.* ont également montré, à travers une étude de cohorte sur des femmes âgées de 50 à 59 ans du Sud de la Suède, un risque accru de diabète de type 2 chez les personnes les plus exposées au CB-153 et au p,p'-DDE¹⁸².

Les phtalates sont également mis en cause comme facteur de risque de résistance à l'insuline. Comme mentionné dans le paragraphe sur l'obésité, l'équipe de Stahlhut *et al.* a pu retrouver, au sein d'une cohorte d'hommes américains, une corrélation entre des concentrations urinaires en métabolites de phtalates et la résistance à l'insuline¹⁸³.

Chez les enfants, l'équipe de Hye Ah Lee *et al.* a retrouvé, chez des filles de 7 à 8 ans avec de fortes concentrations urinaires en BPA, des valeurs plus importantes d'androstènedione, de testostérone, d'estradiol, d'insuline et en indice de HOMA que pour celles moins exposées¹⁸⁴.

179 Lee *et al.*, « A Strong Dose-Response Relation between Serum Concentrations of Persistent Organic Pollutants and Diabetes: Results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. »

180 Lee *et al.*, « Low Dose of Some Persistent Organic Pollutants Predicts Type 2 Diabetes: A Nested Case-Control Study. »

181 Rylander, Rignell-Hydbom, et Hagmar, « A cross-sectional study of the association between persistent organochlorine pollutants and diabetes ».

182 Rignell-Hydbom *et al.*, « Exposure to P,p'-DDE: A Risk Factor for Type 2 Diabetes. »

183 Stahlhut *et al.*, « Concentrations of Urinary Phthalate Metabolites Are Associated with Increased Waist Circumference and Insulin Resistance in Adult U.S. Males ».

184 Lee *et al.*, « Effect of Urinary Bisphenol A on Androgenic Hormones and Insulin Resistance in Preadolescent Girls: A Pilot Study from the Ewha Birth & Growth Cohort ».

III.13. Troubles cardio-vasculaires

III.13.a. Chez l'enfant

Dans un article paru dans *Environmental Health*, l'équipe de Rancière *et al.* a fait une revue de la littérature épidémiologique sur la relation entre l'exposition au BPA et le risque de pathologies cardio-métaboliques¹⁸⁵. Trente-trois études ont été répertoriées. Il a été retrouvé une association positive entre les concentrations urinaires en BPA et le diabète, le surpoids, l'obésité, une circonférence abdominale importante, les pathologies cardio-vasculaires et l'hypertension.

Dans une étude parue en 2014, Trasande *et al.* ont identifié une association entre des taux urinaires de métabolites de DEHP et la pression artérielle normalisée selon l'âge plus avancé, le sexe et la taille au sein d'une population d'enfants et d'adolescents âgés de 6 à 19 ans¹⁸⁶. Cette relation entre les métabolites de DEHP et le sexe de l'individu met en cause un potentiel rôle de réduction d'activité androgénique de ces molécules. En revanche, il n'a pas été identifié d'association entre les métabolites de phtalates de bas poids moléculaire fréquemment retrouvés dans les cosmétiques / produits de soins personnels et la tension artérielle.

III.13.b. Chez l'adulte

En 1998, l'équipe de Vena *et al.* a publié une étude internationale dans *Environmental Health Perspectives* sur la mortalité non liée au cancer chez des individus travaillant dans la production et l'épandage d'herbicides au phénoxyacide et au chlorophénol. Par le fait d'être exposé aux dioxines TCDD et au HCD (*higher chlorinated dioxins*), il a été retrouvé un risque accru de 1,51 fois de décéder d'une maladie vasculaire (toutes maladies confondues) et de 1,67 fois pour la cardiopathie ischémique seule¹⁸⁷.

Les PCB sont également suspectés dans les troubles cardio-vasculaires. En analysant le lien entre les POP et la prévalence d'athérosclérose évaluée par ultrasons au sein d'une population de 1 016 personnes de 70 ans, Lind *et al.* ont retrouvé que sept PCB étaient significativement associés aux plaques carotidiennes

185 Rancière *et al.*, « Bisphenol A and the risk of cardiometabolic disorders: a systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence ».

186 Trasande *et al.*, « Urinary Phthalates Are Associated with Higher Blood Pressure in Childhood ».

187 Vena *et al.*, « Exposure to Dioxin and Nonneoplastic Mortality in the Expanded IARC International Cohort Study of Phenoxy Herbicide and Chlorophenol Production Workers and Sprayers. »

d'athérosclérose, même après ajustement aux nombreux facteurs de risque¹⁸⁸. En 2010, une étude de Goncharov *et al.* parue dans *Journal of Hypertension*, basée sur une cohorte de 758 habitants d'Alabama habitant près de plantations de Monsanto, a notamment permis de démontrer une association significative entre les taux sériques en PCB et les pressions systolique et diastolique chez les personnes sans traitement anti-hypertenseur¹⁸⁹. Un an plus tard, la même équipe a retrouvé dans la même zone géographique une forte association entre les taux sériques de congénères de PCB (notamment ceux avec des nombreux atomes chlorés en position ortho) et les pressions systolique et diastolique¹⁹⁰.

Enfin, le BPA est également mis en cause dans les pathologies cardio-vasculaires. Une étude de Melzer *et al.* parue en 2010, basée sur une cohorte de 2 948 Américains âgés de 18 à 74 ans (études de 2003-2004 et 2005-2006), a mis en évidence une association entre de fortes concentrations urinaires en BPA et des maladies coronariennes sur la cohorte de 2005-2006¹⁹¹. De même, Lang *et al.* ont retrouvé une association entre les forts taux urinaires en BPA évalués chez 1 455 Américains âgés de 18 à 74 ans et les diagnostics de pathologies cardiovasculaires, ainsi que le diabète¹⁹².

III.14. Défaut de minéralisation dentaire

L'hypominéralisation molaire-incisive, également dénommée MIH (*molar incisor hypomineralisation*), correspond à une hypominéralisation d'origine systémique d'une à quatre premières molaires permanentes fréquemment associées aux incisives touchées. Les molaires sont ainsi très fragiles et le développement de caries est facilité. Le MIH affecte les dents en développement au dernier trimestre de grossesse et durant les quatre premières années de vie. Les dents sont plus sensibles au froid, au toucher, et peuvent se détruire plus rapidement que des dents non atteintes.

Des études ont permis de rapporter parmi les étiologies au MIH une exposition au BPA. Le MIH serait alors un marqueur de l'exposition au BPA, comme en témoignent les travaux de Jedeon *et al.*¹⁹³

188 Lind *et al.*, « Circulating Levels of Persistent Organic Pollutants (POPs) and Carotid Atherosclerosis in the Elderly ».

189 Goncharov *et al.*, « Blood Pressure and Hypertension in Relation to Levels of Serum Polychlorinated Biphenyls in Residents of Anniston, Alabama. »

190 Goncharov *et al.*, « Blood Pressure in Relation to Concentrations of PCB Congeners and Chlorinated Pesticides ».

191 Melzer *et al.*, « Association of Urinary Bisphenol a Concentration with Heart Disease: Evidence from NHANES 2003/06. »

192 Lang *et al.*, « Association of Urinary Bisphenol A Concentration with Medical Disorders and Laboratory Abnormalities in Adults. »

193 Jedeon *et al.*, « Enamel Defects Reflect Perinatal Exposure to Bisphenol A ».

III.15. Effets épigénétiques

Les recherches scientifiques ont permis de définir les origines environnementales de la santé et des maladies chroniques. L'hypothèse initiale avancée par Barker a été que les conditions dans lesquelles un individu débute sa vie dès la période prénatale ont une influence sur sa santé au long terme et que les maladies chroniques à l'âge adulte sont en partie d'origine fœtale. Naît alors le concept de la DOHaD (*Developmental Origins of Health and Disease*), visant à unifier les différents liens démontrés entre les expositions environnementales d'un organisme dès la vie intra-utérine, voire en période préconceptionnelle, et la mortalité, le développement de maladies chroniques à l'âge adulte.

Les préoccupations vis-à-vis des PE et leurs effets épigénétiques tiennent notamment au fait que certaines de ces molécules sont retrouvées dans le placenta des femmes enceintes, exposant donc le fœtus en développement à leur toxicité inhérente. Comme l'a démontré l'équipe de Bradman *et al.*, l'analyse de 100 liquides amniotiques a retrouvé la présence de six phénols et de métabolites d'organophosphates¹⁹⁴. En analysant le transfert du BPA au travers du placenta, Balakrishnan *et al.* ont montré que le BPA, à des taux comparables à ceux retrouvés chez la femme enceinte, peut traverser le placenta humain, principalement sous sa forme non conjuguée active¹⁹⁵.

On peut conclure à une contamination du fœtus par l'intermédiaire de l'exposition de la mère à ces molécules, comme en témoignent les dosages urinaires maternels de ces toxiques. La concentration urinaire en BPA, notamment durant la grossesse, est fluctuante. Elle dépend entre autres du type de produits consommés et de la profession de la femme enceinte. Braun *et al.* ont ainsi retrouvé les concentrations urinaires de BPA les plus élevées chez les caissières enceintes. Ces taux étaient également plus élevés chez les femmes enceintes consommant des légumes en boîte au moins une fois par jour comparativement à celles qui n'en consommaient pas. Il n'a pas été retrouvé d'influence de la consommation de fruits et légumes frais, de fruits en boîte ou bien du poisson acheté frais et congelé. Les concentrations urinaires en phtalates de haut poids moléculaire et les taux sériques de métabolites de fumée de tabac ont été retrouvés positivement associés aux concentrations de BPA¹⁹⁶.

Les fœtus de femmes travaillant dans le milieu agricole semblent également plus vulnérables : les taux de

194 Bradman *et al.*, « Measurement of Pesticides and Other Toxicants in Amniotic Fluid as a Potential Biomarker of Prenatal Exposure: A Validation Study. »

195 Balakrishnan *et al.*, « Transfer of Bisphenol A across the Human Placenta. »

196 Braun *et al.*, « Variability and Predictors of Urinary Bisphenol A Concentrations during Pregnancy. »

métabolites urinaires d'organophosphates ont été retrouvés supérieurs chez des femmes enceintes d'une communauté agricole des Etats-Unis à ceux des femmes en âge de procréer de la population générale américaine¹⁹⁷.

De nombreuses études ont également permis d'identifier une association entre les petits poids de naissance dans l'enfance et le risque accru de survenue de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral, de diabète de type 2, d'obésité, de syndrome métabolique et d'ostéoporose à l'âge adulte¹⁹⁸.

D'ailleurs, la majorité des PE ne provoquent pas d'altération de la séquence ADN mais agissent au niveau épigénétique : l'action se fait au niveau de l'expression des gènes à savoir sur la quantité de protéines produites à partir de ces gènes. Ainsi, le mécanisme d'épigénétique permet d'adapter le déroulement du programme génétique à son environnement en le modifiant¹⁹⁹.

Une autre particularité de l'effet épigénétique rencontré avec les PE est l'effet transgénérationnel : les actions d'un toxique environnemental à promouvoir un phénotype altéré ou une maladie peuvent affecter l'individu exposé par l'intermédiaire de ses cellules germinales. Si la cellule germinale est directement affectée, un phénomène transgénérationnel est alors possible. L'exposition d'un mammifère femelle en gestation à ce type de molécule peut ainsi perpétuer des conséquences sanitaires sur les générations suivantes, ce qui correspond alors à une exposition multigénérationnelle²⁰⁰. Par exemple, l'équipe de M. Miao *et al.* a pu démontrer qu'il existait un lien entre l'exposition au BPA et une hypométhylation LINE-1 dans les spermatozoïdes humains²⁰¹.

III.16. Maladies neurodégénératives

Des études ont permis de mettre en cause les PE dans l'apparition de maladies neurodégénératives. Dans un article paru dans *Pharmacological Reports*, l'équipe de Kajta *et al.* fait la revue de l'impact des PE sur les troubles du neurodéveloppement chez l'enfant, mais aussi sur les maladies neurodégénératives telles que la

197 Bradman *et al.*, « Organophosphate Urinary Metabolite Levels during Pregnancy and after Delivery in Women Living in an Agricultural Community. »

198 Gluckman *et al.*, « Effect of in Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. »

199 Charles et Junien, « Les origines développementales de la santé (DOHaD) et l'épigénétique - Une révolution pour la prévention des maladies chroniques de l'adulte. »

200 Skinner, Manikkam, et Guerrero-Bosagna, « Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors ».

201 Miao *et al.*, « LINE-1 Hypomethylation in Spermatozoa Is Associated with Bisphenol A Exposure. »

maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques²⁰².

Dans une étude de Parrón *et al.*, est établie une association positive significative entre l'exposition aux pesticides et l'apparition de la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques et la tentative de suicide sur 17 429 cas répertoriés en Andalousie de 1998 à 2005²⁰³.

Dans une étude consistant à analyser les taux de PCB dans le tissu cérébral humain en *post-mortem* de patients avec maladie de Parkinson et de patients sains (groupe contrôle), l'équipe de Hatcher-Martin *et al.* a retrouvé des taux de PCB 153 et 180 significativement plus élevés chez les patients malades²⁰⁴. En stratifiant par sexe, le groupe des femmes atteintes de la maladie de Parkinson faisait l'objet de concentrations significativement élevées sur l'ensemble des PCB analysés, notamment en congénères PCB 138, 153 et 180 comparés au groupe contrôle. Il n'a pas été retrouvé de tels résultats significatifs chez les hommes.

202 Kajta et Wojtowicz, « Impact of Endocrine-Disrupting Chemicals on Neural Development and the Onset of Neurological Disorders. »

203 Parron *et al.*, « Association between Environmental Exposure to Pesticides and Neurodegenerative Diseases. »

204 Hatcher-Martin *et al.*, « Association between polychlorinated biphenyls and Parkinson's disease neuropathology ».

IV. Les réglementations sur les perturbateurs endocriniens

Comme décrit précédemment, l'exposition aux PE se fait majoritairement par des produits de consommations usuels. Une réglementation sur les PE s'avère indispensable notamment à l'échelle européenne. Les études réalisées sur les molécules répertoriées comme PE ont permis d'entamer des démarches visant à limiter leur présence dans de nombreux produits.

Le 22 mai 2001, est signée par 151 pays la convention de Stockholm, accord international sur l'interdiction de POP. Cette convention rentre en vigueur le 17 mai 2004. Elle consiste à garantir l'élimination des POP en toute sécurité et à en réduire la production et l'utilisation. Les 12 premiers POP identifiés comprenaient des pesticides, des produits industriels et des sous-produits : l'aldrine, le chlordane, le DDT, la dieldrine, l'endrine, l'heptachlore, l'hexachlorobenzène, le mirex, le toxaphène, les PCB, les PCDD et les PCDF.

En 2007, le règlement européen REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation, CHemicals*) (règlement n°1907/2006) entre en vigueur. Son but est de sécuriser la fabrication et l'utilisation des substances chimiques dans l'industrie européenne. Cela passe par le recensement, l'évaluation et le contrôle des substances chimiques fabriquées, importées, mises sur le marché européen. Tout type de substance chimique est concerné, qu'il soit à l'état brut ou mélangé. Ce règlement s'applique à toute entreprise de l'Espace Économique Européen (EEE) qui fabrique, importe ou utilise des substances chimiques dans leur activité.

Le gouvernement français reconnaît les impacts sanitaires des PE²⁰⁵.

La France a d'ailleurs été en faveur d'une définition des PE permettant une approche globale incluant les effets sur la santé humaine et l'environnement, fondée sur les propriétés intrinsèques de la substance. Le pays a également demandé à la Commission européenne de procéder de manière accélérée et prioritaire à l'évaluation du renouvellement de substances actives phytopharmaceutiques suspectées de ne pas satisfaire aux critères d'approbation prévus par le règlement relatif aux produits phytopharmaceutiques. La substitution de toute molécule considérée comme PE est favorisée²⁰⁶. Dès 1999, la Commission européenne interdit

205 Rapport au Parlement relatif aux perturbateurs endocriniens, juin 2014

206 Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer, « Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens ».

l'utilisation de phtalates dans les jouets pour enfants. En 2005, une directive UE (2005/84/EC) rend cette interdiction permanente, élargissant l'interdiction aux articles de puériculture, ces derniers pouvant être mis à la bouche par les enfants en bas âge. Sont interdits le DINP, le DEHP, le DBP, le DIDP, le DNOP et le BBP. En outre, la loi du 24 décembre 2012, rattachée à l'interdiction de bisphénol A au niveau alimentaire, introduit dans son article 3 l'interdiction de l'utilisation des tubulures comportant du DEHP dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité à compter du 1er juillet 2015 (article L5214-1 du CSP).

En parallèle, différents organismes nationaux permettent une avancée scientifique sur la connaissance des PE pour entamer des réglementations. Tel est le cas de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation et de l'environnement et du travail) dont les missions concernent l'évaluation des risques dans le domaine de l'alimentation, de l'environnement et du travail, dans le but d'aider les pouvoirs publics dans leur politique sanitaire. Basée sur une expertise indépendante et pluraliste, l'Agence aide à l'élaboration de dispositions législatives et réglementaires, à la mise en œuvre de mesures de gestion des risques. Parmi ses nombreuses missions, elle participe aux travaux des instances européennes et internationales, y représente la France à la demande du Gouvernement. L'ANSES est sous la tutelle des ministres chargés de la Santé, de l'Agriculture, de l'Environnement, du Travail et de la Consommation.

En 2009, la Ministre de la Santé de l'époque a saisi l'ANSES pour identifier et caractériser les situations d'exposition potentiellement à risque pour la santé, liées à l'utilisation de produits de consommation courante, d'articles contenant des substances reprotoxiques (catégorie 2), ou considérées comme PE. Sont ainsi publiés de rapports d'expertise ainsi qu'un avis sur cinq de ces substances, dont trois classées reprotoxiques de catégorie 2 à savoir le n-hexane, le toluène et le cis-CTAC, et deux identifiées comme potentiellement perturbateurs endocriniens par la Commission européenne : l'o-phénylphénol (OPP), le méthyl tert-butyl éther (MTBE). Dans cette expertise, sont identifiées des situations d'exposition potentiellement à risque pour le développement fœto-embryonnaire rattachées à une exposition de la femme enceinte au toluène, au n-hexane, au cis-CTAC. L'ANSES formule alors des recommandations afin de réduire cette exposition notamment au travail pour les cinq substances étudiées. Dans ces recommandations, hormis les conseils de précaution quant aux femmes enceintes, l'ANSES indique notamment de sensibiliser les professionnels de santé (médecins généralistes, gynécologues-obstétriciens, sages-femmes...) aux risques potentiels associés à

l'utilisation au cours de la grossesse de produits contenant de telles substances.

En 2005, est créé le PNRPE (Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens) dont les objectifs visés concernent essentiellement la caractérisation de l'exposition aux PE, les phénomènes de mélanges et des métabolites, le développement d'outils pour améliorer l'évaluation des dangers des PE, l'analyse des coûts occasionnés par les PE et la prise en charge de ce problème par les politiques publiques.

A l'échelle européenne, les soutiens à la recherche ont été renforcés par l'Union européenne (UE) et les pays membres. À la demande de la Commission européenne, un rapport est rédigé en 2012 dans le but de résumer les divers progrès scientifiques réalisés sur le sujet depuis 2002, et d'identifier les moyens pour traiter la problématique des PE concernant la réglementation des produits chimiques de l'UE. Au sein de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économique), on trouve également des experts contribuant au développement de lignes directrices afin de détecter et caractériser les effets des PE. Enfin, l'INSERM a réalisé une expertise collective sur la reproduction et l'environnement abordant notamment les PE, à la demande du Ministère de la Santé. Ce travail souligne le défi de la recherche, essentiellement en toxicologie et en épidémiologie, concernant les PE.

Mais ces mises en œuvre sont fréquemment freinées au niveau européen et également international pour des intérêts économiques. Le principe de précaution est mal vu par les lobbies industriels et les études scientifiques parfois dénigrées.

Comme évoqué précédemment, alors que la toxicité du chlordécone était connue, elle ne fut interdite en France qu'en 1993. Les États-Unis avaient déjà fait cette démarche en 1976.

De même dans le registre des polybromés : par la directive 76/769/CEE, les PBB sont interdits depuis 1984 dans les textiles destinés à entrer en contact avec la peau.

Le cas du BPA est un excellent exemple de réglementation à l'encontre des PE.

Grâce aux nombreuses initiatives de Monsieur André CICOLELLA, chimiste, toxicologue et chercheur

français, le BPA est interdit dans les biberons depuis 2010. L'article 1 de la loi du 30 juin 2010, modifiée par celle du 24 décembre 2012, suspend « la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché de contenant ou ustensile comportant du BPA et destiné à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires pour les nourrissons et enfants en bas âge ». Dès le 1^{er} janvier 2013, le BPA est alors interdit dans tous les contenants alimentaires destinés aux nourrissons et enfants en bas âge. Dans un communiqué du 9 mai 2014, le Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie confirme l'interdiction du BPA sur tous les contenants alimentaires (bouteilles en plastique, canettes ou boîtes de conserve) à partir du 1^{er} janvier 2015. Malgré cela, le Conseil considère à l'été 2015 que les mots « fabrication » et « l'exportation » sont « contraires à la Constitution » car portant atteinte à la liberté d'entreprendre. Les industriels ont donc la possibilité d'exporter des biberons contenant du BPA qu'ils ne peuvent vendre en France.

D'autres molécules ont été synthétisées en substitut du BPA, tels que le bisphénol S ou le bisphénol F. Mais rien ne préjugerait de l'innocuité de ces nouvelles molécules. Bien au contraire.

Le 3-BC a également fait l'objet par l'AFSSAPS au 24 août 2011 d'une interdiction de fabrication, d'importation, d'exportation, de mise sur le marché, de détention et d'utilisation en France des produits cosmétiques contenant du 3-BC. Cette molécule est reconnue comme ayant des effets sur la fertilité, présentant ainsi un danger grave pour la santé humaine au sens de l'article L. 5312-1 du Code de Santé Publique.

Dans un rapport datant du 8 juillet 2011 sur la BP-3, l'AFSSAPS émet un avis défavorable à l'utilisation chez les enfants jusqu'à l'âge de dix ans de cette molécule à la concentration de 6% en tant que filtre UV dans les produits cosmétiques²⁰⁷. Cet organisme a d'ailleurs transmis le 21 décembre 2010 ses conclusions à la Commission européenne afin de restreindre la concentration de la BP-3 à 6% chez l'adulte dans les produits cosmétiques de protection solaire et d'interdire son utilisation à la concentration de 6% dans les produits cosmétiques de protection solaire chez les enfants. En attente d'une modification de la réglementation européenne, ces recommandations sont faites par l'AFSSAPS aux opérateurs économiques du secteur cosmétique.

207 AFSSAPS, « Avis de l'Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé relatif à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques ».

Dans le même registre, l'ANSM présente en mai 2012 son « Évaluation du risque lié à l'utilisation du 4-Méthylbenzylidène camphor dans les produits cosmétiques »²⁰⁸. Après présentation des différentes méthodologies pour estimer une éventuelle dose minimale permettant de ne pas exposer l'Homme aux effets perturbateurs endocriniens de cette molécule, il est finalement conclu que « quelle que soit la méthodologie retenue, la marge de sécurité est insuffisante pour conclure à l'absence du risque du 4-MBC utilisé en tant que filtre UV chez l'homme ».

Le 23 décembre 2011, un comité de scientifiques remet, à la demande de la direction générale de l'environnement de la Commission européenne, le rapport Kortenkamp, rédigé sous la direction d'Andrea Kortenkamp, professeur en toxicologie humaine. Ce rapport fait l'état des lieux sur les PE, sur les avancées scientifiques depuis 2002, les pistes pour traiter du problème des PE au niveau réglementaire européen. Est récusé le critère de seuils d'exposition stricts comme critères décisifs. Ce rapport insiste sur la nécessité de disposer de plus de données épidémiologiques, de connaissances scientifiques et de méthodes d'identification des PE, avec entre autres le soutien aux projets de recherche et de développement²⁰⁹.

En février 2014, la Commission des affaires européennes transmet également un rapport d'information sur la stratégie européenne en matière de PE²¹⁰. Y sont rappelés le principe des PE, les débats sur leur dangerosité, les actions actuelles des producteurs et des consommateurs. Enfin, est rappelée la nécessité d'une stratégie européenne.

Comme mentionné précédemment, la Commission européenne présente le 15 juin 2016 sa définition des PE d'un point de vue réglementaire, qui fait polémique. L'*Endocrine Society*, ayant participé depuis plusieurs années à la préparation d'une définition des PE, s'inquiète de celle proposée par la Commission européenne à laquelle elle transmet fin juin 2016 un communiqué²¹¹.

208 ANSM, « Evaluation du risque lié à l'utilisation du 4-méthylbenzylidène camphor dans les produits cosmétiques ».

209 Kortenkamp *et al.*, « State of the Art Assessment of Endocrine Disruptors ».

210 Commission des affaires européennes, « Rapport d'information déposé par la commission des affaires européennes sur la stratégie européenne en matière de perturbateurs endocriniens, et présenté par M. Jean-Louis ROUMEGAS, député ».

211 Endocrine Society, « Criteria for identification of endocrine disrupting chemicals: an endocrine society perspective ».

Devant des réglementations strictes sur les PE tardant souvent à se mettre en œuvre, une prise de conscience du consommateur est indispensable. Des gestes simples permettent de limiter la contamination par ces molécules. Dans une étude de Harley *et al.*, il a été question de comparer les concentrations urinaires de métabolites de phtalates, de parabènes, de triclosan et de BP-3 chez des jeunes filles latino-américaine âgées de 14 à 18 ans, avec l'utilisation de leurs cosmétiques habituels, puis 3 jours après l'utilisation de produits déclarés ne comprenant pas ces PE²¹². En trois jours, il a été retrouvé une diminution des concentrations d'une majorité de ces molécules. Une diminution moyenne en MEP de 27 % a été mise en évidence. Les résultats les plus marquants furent ceux des méthyl et propyl-parabène avec une diminution moyenne des concentrations de 44-45 %. De même, la diminution moyenne des concentrations pour le triclosan et la BP-3 fut de 36 %. De la même façon, Rudel *et al.* ont analysé la contribution des emballages alimentaires en plastique sur l'exposition au BPA et au DEHP : après arrêt de la consommation de produits alimentaires avec emballages plastiques pendant 3 jours, il a été retrouvé une diminution significative des taux urinaires en métabolites de BPA et DEHP, respectivement de 66 % et 53-56 %²¹³.

Dans cette perspective, des associations ont pour objectif d'informer et de sensibiliser la population sur les PE. En 2009 est créé le RES (Réseau Environnement Santé), regroupant des ONG (Organisations Non Gouvernementales), des associations de professionnels de santé, de scientifiques, de malades et des adhérents individuels. Présidé par le chimiste et toxicologue André CICOLELLA, le RES demande une loi de santé environnementale. Ses actions sont diverses : organisation de nombreux colloques, campagnes et conférences de presse, participation à la préparation du Plan National Santé Environnement (PNSE). Le RES intervient également auprès des Ministères, des agences de sécurité sanitaire et des régions. Enfin, des supports d'information destinés au grand public sont réalisés. Son développement se fait sur tout le territoire.

On compte également parmi les associations l'AMLPL (Alerte des Médecins sur les Pesticides), créée en juin 2013 suite à un appel de médecins du Limousin sur la toxicité des pesticides. Son but est de sensibiliser les médecins sur le danger sanitaire occasionné par ces substances. Une campagne de prévention a d'ailleurs

212 Harley *et al.*, « Reducing Phthalate, Paraben, and Phenol Exposure from Personal Care Products in Adolescent Girls: Findings from the HERMOSA Intervention Study. »

213 Rudel *et al.*, « Food Packaging and Bisphenol A and bis(2-Ethylhexyl) Phthalate Exposure: Findings from a Dietary Intervention. »

débuté en mai 2016 avec affiches à l'appui distribuées dans les cabinets de médecins.

De leur côté, les médias tentent d'informer les consommateurs sur ces molécules aux effets toxiques rencontrées au quotidien. Reportages et articles s'enchaînent afin d'éclaircir les différentes informations relatives aux PE et de prévenir la population quant à leur présence dans certains produits. Stéphane HOREL, journaliste indépendante et documentariste, a notamment enquêté sur le lobbying autour de la réglementation sur les PE par la Commission européenne, comme en témoignent son livre « Intoxication »²¹⁴ et son reportage « Endoc(t)rinement »²¹⁵. Dans ce même objectif d'information, Paul Benkimoun a présenté dans un article du journal Le Monde paru en mai 2011 une liste faisant l'inventaire de près de 400 spécialités pharmaceutiques contenant des parabènes²¹⁶. Cette liste, toujours disponible, est présentée sur le lien suivant : http://s1.lemde.fr//mmpub/edt/doc/20110523/1525968_fb80_parabenes_1_.pdf

Ainsi, l'action individuelle passe par la transmission d'informations de prévention adéquates quant à l'exposition aux PE et à ses risques. La place du médecin s'avère par conséquent tout à fait justifiée, ce dernier ayant besoin d'outils adéquats pour assurer au mieux ce rôle de prévention.

214 Horel, *Intoxication*.

215 Horel, « Endoc(t)rinement ».

216 Benkimoun, « Des parabènes présents dans 400 médicaments ».

V. Conception du guide de conseils préventifs

V.1. Préambule

Comme il a été démontré précédemment, les effets sanitaires des PE sont considérables. La prévention de la population contre ces molécules est indispensable, notamment par les médecins. Les médias sont l'une des principales sources d'information de la population qui peut alors solliciter les médecins pour de plus amples conseils pratiques au quotidien. Cependant, les moyens dont disposent les médecins pour se former sont relativement peu abondants, notamment en termes de recommandations de bonnes pratiques. De nombreux sites tels que www.e-cancer.fr, www.cancer-environnement.fr détaillent les différents PE, les conséquences sanitaires qui leur sont imputées, mais sans aspect pratique de prévention. Dans ce contexte, nous avons élaboré, à partir d'études scientifiques et sur l'avis d'experts, un guide de conseils préventifs contre les risques liés aux PE à l'usage des médecins généralistes.

V.2. Principe et objectifs du guide de conseils préventifs

Le principe du guide est d'offrir aux médecins une présentation de 10 points pertinents de prévention contre les risques liés aux PE. Chaque point aborde une thématique précise. Ce document doit être relativement synthétique tout en abordant au mieux l'ensemble des précautions vis-à-vis des PE. Le guide se présente initialement sous forme électronique.

Les objectifs du guide de conseils préventifs sont les suivants :

- sensibiliser les médecins généralistes à la problématique des PE
- présenter les principales substances chimiques répertoriées comme PE et leurs effets sanitaires
- identifier les facteurs de risque notables d'exposition
- présenter la conduite à tenir au quotidien pour limiter les risques d'exposition majeure aux PE, notamment en préconceptionnel, durant la grossesse et chez le jeune enfant.

V.3. Conception du guide de conseils préventifs

V.3.a. Sources ayant permis l'élaboration du guide

La conception du guide s'est faite à partir des résultats d'études sur les PE issues essentiellement de revues scientifiques de renom. Ces différentes études sont présentées en fin de document à la rubrique Bibliographie. Des brochures élaborées par des organismes reconnus tels que la WECF, l'ANSES ont également été une source d'informations pratiques.

Enfin et surtout, une aide a pu être apportée par un expert sur les PE : le Pr FENICHEL (professeur en endocrinologie au CHU de Nice).

Des médecins très investis sur la prévention contre les PE ont également contribué à l'élaboration du guide :

- Dr COSSERAT (médecin généraliste à Saint-Raphaël)
- Dr NICOLLE (médecin de PMI à Caen)
- Dr LE HOUÉZEC (pédiatre à Caen)

V.3.b. Mise en ligne du guide de conseils préventifs

Le guide a été rédigé au format électronique sur le site www.preventioncontrelespe.fr, hébergé sur le serveur <https://www.1and1.fr>.

Ce site est constitué de la façon suivante :

- une page d'accueil affichant le guide de conseils préventifs à proprement dit, mentionné par l'onglet « Fiche conseils ». Un lien vers le format PDF du guide y est également proposé.
- une page répertoriant les références bibliographiques utilisées pour l'élaboration du guide, mentionnée par l'onglet « Bibliographie ».

Le guide de conseils préventifs et l'interface du site www.preventioncontrelespe.fr sont respectivement exposés à l'Annexe 1 et à l'Annexe 2.

VI. Évaluation nationale du guide de conseils préventifs par les médecins généralistes

VI.1. Introduction

Une prévention contre les PE s'impose de la part des médecins, notamment généralistes.

Les PE étant un sujet concernant l'ensemble de la population nationale, et même mondiale, une étude couvrant l'ensemble du territoire français a été privilégiée afin d'avoir à la fois le nombre de réponses requises mais aussi un panel varié de populations de médecins généralistes pour évaluer le guide de conseils préventifs.

VI.2. Objectifs de l'évaluation du guide de conseils préventifs

L'objectif principal de l'évaluation du guide a été de savoir si les médecins généralistes sont disposés à utiliser dans leur pratique médicale le guide comme outil de travail pour faire de la prévention contre les risques liés aux PE.

Les objectifs secondaires ont été les suivants :

- connaître les caractéristiques du guide à améliorer (contenu, ergonomie)
- connaître le point de vue des médecins généralistes vis-à-vis des PE
- connaître les attentes des médecins généralistes en termes de moyens permettant d'améliorer leurs compétences sur les PE
- évaluer toute influence socio-démographique des médecins généralistes sur la disposition à faire de la prévention avec le guide.

VI.3. Matériels et méthodes

VI.3.a. Principe de l'étude

Le principe de l'étude a été de faire évaluer le guide de conseils préventifs à l'échelle nationale par des médecins généralistes à travers un sondage en ligne. En parallèle de l'évaluation du guide, leur point de vue sur les PE, leur expérience ainsi que leurs attentes en termes de formation ont été abordés.

VI.3.b. Population cible et population sondée

La population cible a été définie comme l'ensemble des médecins généralistes exerçant en France.

La population échantillon a été définie par les critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

Critères d'inclusion :

- docteur en médecine générale
- docteur exerçant en cabinet / maison médicale ou établissement de santé
- docteur exerçant la médecine en France

Critères d'exclusion :

- interne en médecine générale
- médecin retraité
- médecin ayant participé à l'élaboration du guide de conseils préventifs

Les internes en médecine générale n'ont pas été inclus car l'essentiel des stages réalisés durant l'internat se fait en milieu hospitalier. Les questions du sondage relatives à la pratique en cabinet (pratique relative aux PE lors des consultations antérieures et futures) ne sont alors pas adaptées, ce qui peut constituer un biais de recrutement. De la même manière, les médecins retraités n'ont pas été inclus pour la simple raison qu'il n'est pas possible d'évaluer la disposition de ces médecins à utiliser le guide dans leurs futures consultations (objectif principal). Enfin, tout médecin ayant participé à l'élaboration du guide n'a pu participer à l'étude au risque d'un biais de jugement.

VI.3.c. Taille de l'échantillon

Le critère de jugement principal a été représenté par la disposition des médecins généralistes à faire de la prévention à leurs patients contre les PE à partir du guide de conseils préventifs.

La variable représentant le critère de jugement étant qualitative, la formule utilisée pour calculer le nombre minimal n de l'échantillon de l'étude a été la suivante :

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 \cdot P(1-P)}{\varepsilon^2}$$

avec :

- P : proportion attendue dans la population

- ε : écart toléré à la proportion

- $z_{\alpha/2}$: valeur lue dans la table de la loi normale centrée réduite, pour une valeur de α égale au risque d'erreur consenti.

La proportion attendue de la population de médecins généralistes disposée à faire de la prévention contre les PE à partir du guide a été fixée à 50 % étant donné l'absence d'études antérieures sur ce sujet.

Pour un risque d'erreur fixé à 5 % avec un intervalle de confiance à 95 %, la valeur obtenue pour $z_{\alpha/2}$ d'après la table de la loi normale centrée réduite est de 1,96. La valeur n retrouvée est 384,16. Il a donc fallu avoir la réponse d'au moins 385 médecins pour que la proportion de médecins généralistes disposés à utiliser le guide dans le cadre de la prévention contre les PE se situe à un niveau de confiance de 95 % avec une marge d'erreur à 5 %.

VI.3.d. Mode de recrutement des médecins

Le recrutement des médecins généralistes s'est fait à la fois par l'intermédiaire d'organismes et par contact téléphonique après tirage aléatoire à l'échelle nationale.

Les organismes sollicités pour la diffusion de l'annonce du sondage national ont été :

- Conseil National de l'Ordre des Médecins
- Conseils Régionaux de l'Ordre des Médecins
- Conseils Départementaux de l'Ordre des Médecins

- Collège National des Généralistes Enseignants
- Collèges Régionaux des Généralistes Enseignants
- Unions Régionales des Professionnels de Santé (URPS) incluant les URPS de Guadeloupe, Martinique, La Réunion et Mayotte, sauf les URPS du Limousin et de Picardie (problème informatique)
- Société Française de Médecine Générale
- Syndicat des Médecins Généralistes
- Syndicat National des Enseignants de Médecins Généralistes
- Syndicat National des Jeunes Médecins Généralistes
- Syndicat des Médecins Libéraux
- Syndicat des Spécialistes Libéraux en Médecine Générale
- Union Généraliste (Fédération des Médecins de France)
- Confédération des Syndicats Médicaux Français
- ReAGJIR (Regroupement Autonome des Généralistes Jeunes Installés et Remplaçants)
- Union Française pour une Médecine Libre
- Fédération des Médecins de France
- Société de Formation Thérapeutique du Généraliste
- *French Association of Young Researchers in General Practice*
- Revues médicales : Univadis, Médecine, Le Généraliste, Exercer, Le Quotidien du Médecin, Prescrire, La Revue du Praticien, Egora
- Organismes de formation : fmc-ACTION, AFML (Association pour la Formation des Médecins Libéraux)
- Site Comuniti
- Médecins rattachés au DERMG de la Faculté de Médecine de Nice

En parallèle, afin de maximiser l'obtention d'un panel varié de médecins généralistes pour évaluer le guide et limiter toute influence départementale sur le sujet, un tirage au sort à l'échelle nationale a été réalisé. Dans ce but, une application informatique « Randomiseur Thèse PE » a été conçue spécialement pour réaliser le tirage dans le cadre de la thèse.

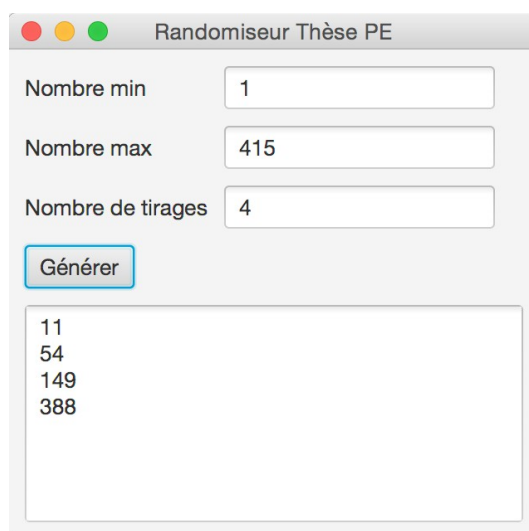
Le tirage au sort a été effectué de la façon suivante :

Etape 1 : des départements français (de 1 à 99) ont été tirés au sort sur 400 tirages. Le nombre de fois qu'un département a été tiré au sort correspondait au nombre n de médecins à tirer au sort dans ce département.

Etape 2 : le nombre N de médecins généralistes exerçant par département fut obtenu par recherche sur le site de l'Assurance Maladie, à savoir www.ameli.fr. Pour chaque département, le tirage au sort de n médecins fut réalisé par l'application « Randomiseur Thèse PE » en sélectionnant au hasard n nombres situés entre 1 et N .

Les nombres sélectionnés correspondaient aux nombres attribués aux médecins affichés sur le site de l'Assurance Maladie en faisant la recherche des médecins généralistes dans ce département.

Exemple : parmi les 400 tirages de départements, le département de la Manche a été sélectionné 4 fois ($n = 4$). Lors de l'étude, ce département comptait 415 médecins généralistes en activité répertoriés sur le site ameli.fr ($N = 415$). Quatre nombres ont donc été tirés au sort entre 1 et 415. Les 4 médecins à contacter furent donc ceux identifiés par ces nombres dans la liste d'affichage des médecins généralistes de la Manche sur le site de l'Assurance Maladie.



Nombre min	Nombre max	Nombre de tirages
1	415	4

Générer

11
54
149
388

Illustration 3: Interface de l'application « Randomiseur Thèse PE »

VI.3.e. Présentation du questionnaire

Le questionnaire en ligne, présenté à l'Annexe 3, a été réalisé grâce à l'application Typeform sur le site dédié <https://www.typeform.com>. Ce questionnaire s'est présenté sous la forme de 23 questions, composé de questions fermées, de questions à propositions multiples avec choix unique, de questions à propositions multiples avec choix multiples et enfin de questions ouvertes concernant le code postal d'exercice et l'année de naissance du médecin répondeur. Afin de limiter tout risque de non-réponse et donc de mauvaise interprétation statistique, toutes les questions avaient pour paramètre informatique de nécessiter une réponse. À cet effet, un panel large de réponses a été proposé concernant les questions à propositions multiples afin de limiter tout biais.

VI.3.f. Déroulé de l'étude

Comme présenté précédemment, les médecins inclus dans l'étude ont été sollicités soit par messagerie électronique par l'intermédiaire d'organismes, soit par téléphone. Dans les deux situations, chaque médecin a reçu une annonce présentant le projet par messagerie électronique. Cette annonce reprenait le principe de l'étude, son objectif principal, avec un lien internet vers le guide de conseils préventifs (nommé « fiche conseils ») et un autre lien vers le questionnaire national (à consulter après lecture du guide). L'annonce transmise aux médecins est présentée à l'Annexe 4.

VI.3.g. Analyse statistique

Pour chaque question, le taux de sélection de chaque réponse a été calculé. Un calcul de moyenne a été fait pour la réponse concernant l'âge.

Dans le cadre de l'étude de corrélation entre la disposition à utiliser le guide conseils (critère de jugement principal) et les facteurs socio-démographiques des médecins, toutes les réponses possibles à la question principale ont été prises en compte à savoir « Oui », « Non », « Je ne sais pas ». Dans ce contexte, une étude de corrélation univariée a été réalisée à l'aide d'une régression logistique multinomiale²¹⁷. La réponse de référence choisie pour la régression était « Oui ».

217 Henningsen et Toomet, « maxLik: A package for maximum likelihood estimation in R ».

Le risque α ayant été fixé à 0,05, les estimations statistiques ont été jugées significatives pour des valeurs de $p < \alpha$, soit $p < 0,05$. En cas de valeur $p < 0,05$, l'hypothèse nulle H_0 d'indépendance entre les valeurs qualitatives étudiées était rejetée.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R.

La représentation cartographique de la répartition des réponses à l'échelle nationale a été réalisée avec le logiciel en ligne C & D (Cartes & Données) de l'éditeur de logiciel de cartographie statistique Artique.

VI.4. Résultats

Le sondage national s'est déroulé du 15 avril au 30 juin 2016, période durant laquelle 420 réponses ont été obtenues. Le nombre minimum requis de réponses, à savoir 385, a été obtenu le 14 juin.

Dans le cadre de l'appel téléphonique après tirage au sort, 182 médecins ont pu être contactés. Parmi eux, 5 ont été exclus, ces derniers indiquant être à la retraite ou y être très prochainement. Sur les 177 médecins inclus, 140 ont accepté de participer. Les 37 médecins restants ont refusé ou n'ont pu participer à l'étude pour les raisons suivantes : manque de temps, utilisation faible voire inexistante de l'informatique, activité s'éloignant de la médecine générale (expertise en assurance, angiologie, médecine esthétique, acupuncture), nombreuses sollicitations par les internes pour leur travail de thèse, absence d'intérêt pour l'étude.

D'après l'application Typeform utilisée pour le sondage en ligne, le temps moyen estimé pour répondre au sondage a été de 5 minutes 15 secondes.

VI.4.a. Caractéristiques socio-démographiques des médecins interrogés

Parmi les 420 médecins généralistes (notés MG) ayant répondu au sondage, 214 étaient des femmes (51 %) et 206 des hommes (49 %). La moyenne d'âge des médecins était de 48,7 ans, avec pour les sous-populations d'hommes et de femmes des moyennes d'âge respectives de 53,6 ans et 43,9 ans.

La tranche d'âge la plus représentée chez les femmes médecins était celle des 30-39 ans (89 femmes) et chez

les hommes médecins celle des 50-59 ans (72 hommes). De façon générale, la population la plus représentée dans le sondage était la catégorie des femmes médecins âgées de 30 à 39 ans, représentant 21,2% de l'ensemble des médecins répondants.

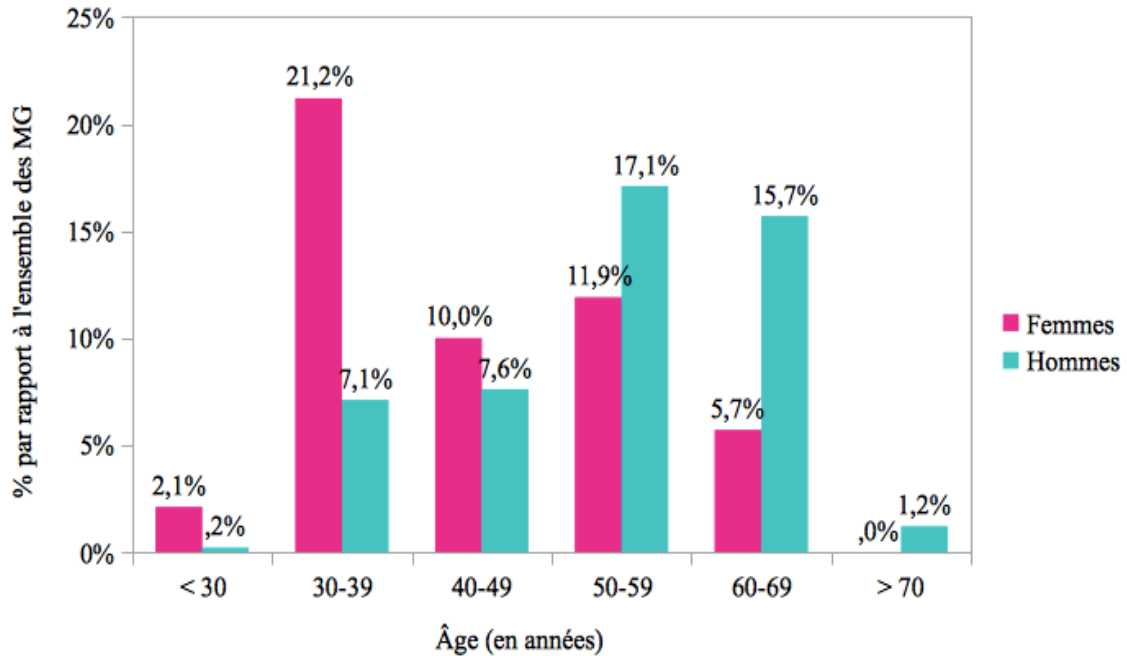


Illustration 4: Répartition des médecins généralistes selon l'âge et le sexe

Concernant la répartition des milieux d'activité, 161 médecins (38,3 %) ont déclaré travailler en milieu urbain, 142 (33,8 %) en milieu rural et 128 (30,5 %) en milieu semi-urbain, ces réponses n'étant pas exclusives.

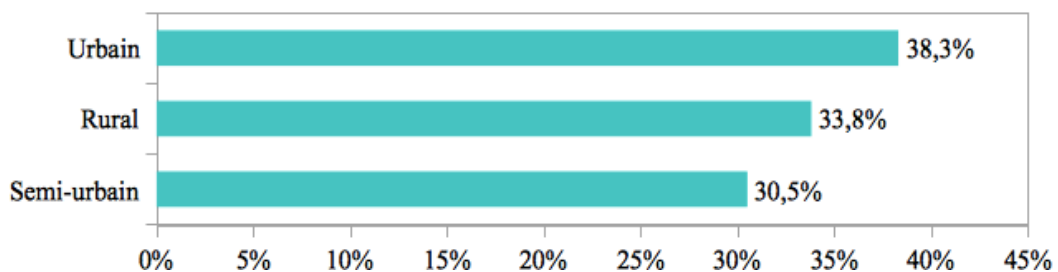


Illustration 5: Milieux d'exercice des médecins généralistes

À la question sur les modes d'activité, 398 médecins (94,8 %) ont indiqué travailler en cabinet / maison médicale et 36 (8,6 %) en établissement de santé (hôpital, clinique), ces réponses n'étant également pas exclusives.

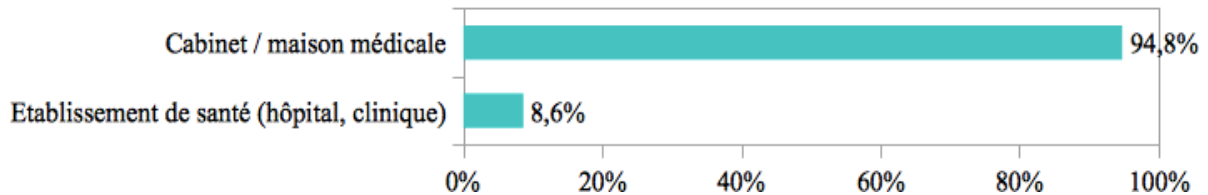


Illustration 6: Modes d'exercice des médecins généralistes

La répartition des types de populations représentant au mieux la clientèle des médecins généralistes est la suivante (réponses non exclusives) : 245 médecins (58,3 %) ont mentionné les « 40-64 ans », 206 médecins (49 %) les « 65 ans et plus », 183 médecins (43,6 %) les enfants / adolescents et enfin 181 médecins (43,1 %) les « 18-39 ans ». Parmi les 420 médecins, 115 (27,4 %) pratiquaient l'enseignement de la médecine générale.

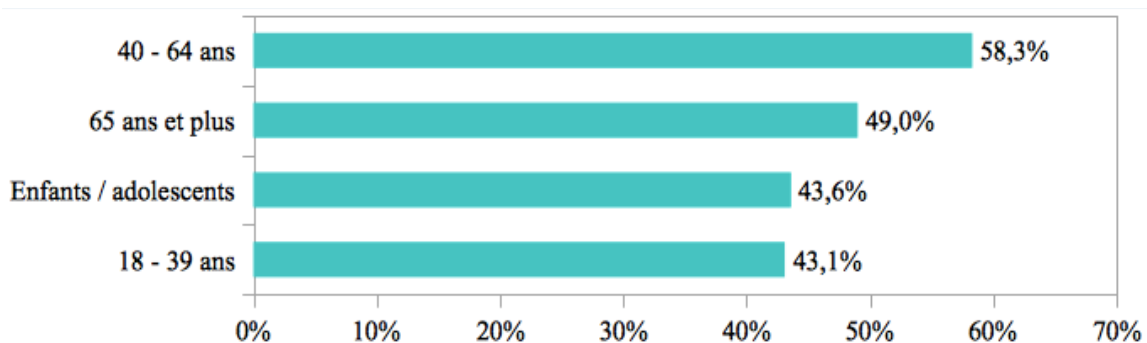


Illustration 7: Populations représentant le mieux la clientèle des médecins généralistes

Une synthèse des caractéristiques socio-démographiques des médecins généralistes ayant répondu au sondage est présentée dans l'Annexe 6.

VI.4.b. Répartition géographique des réponses à l'échelle nationale

Les réponses des médecins couvrent une majeure partie du territoire français. Parmi les départements comptant le plus de réponses, on note en première place la Gironde avec 72 réponses. Vient ensuite l'Hérault (33 réponses), puis le Morbihan (22 réponses) et la Réunion (22 réponses). Les Alpes-Maritimes, l'Ardèche, les Ardennes, l'Ariège, la Charente, la Dordogne, la Manche, les Hautes-Pyrénées, la Haute-Saône, la Vienne et la Martinique comptent entre 10 et 19 réponses.

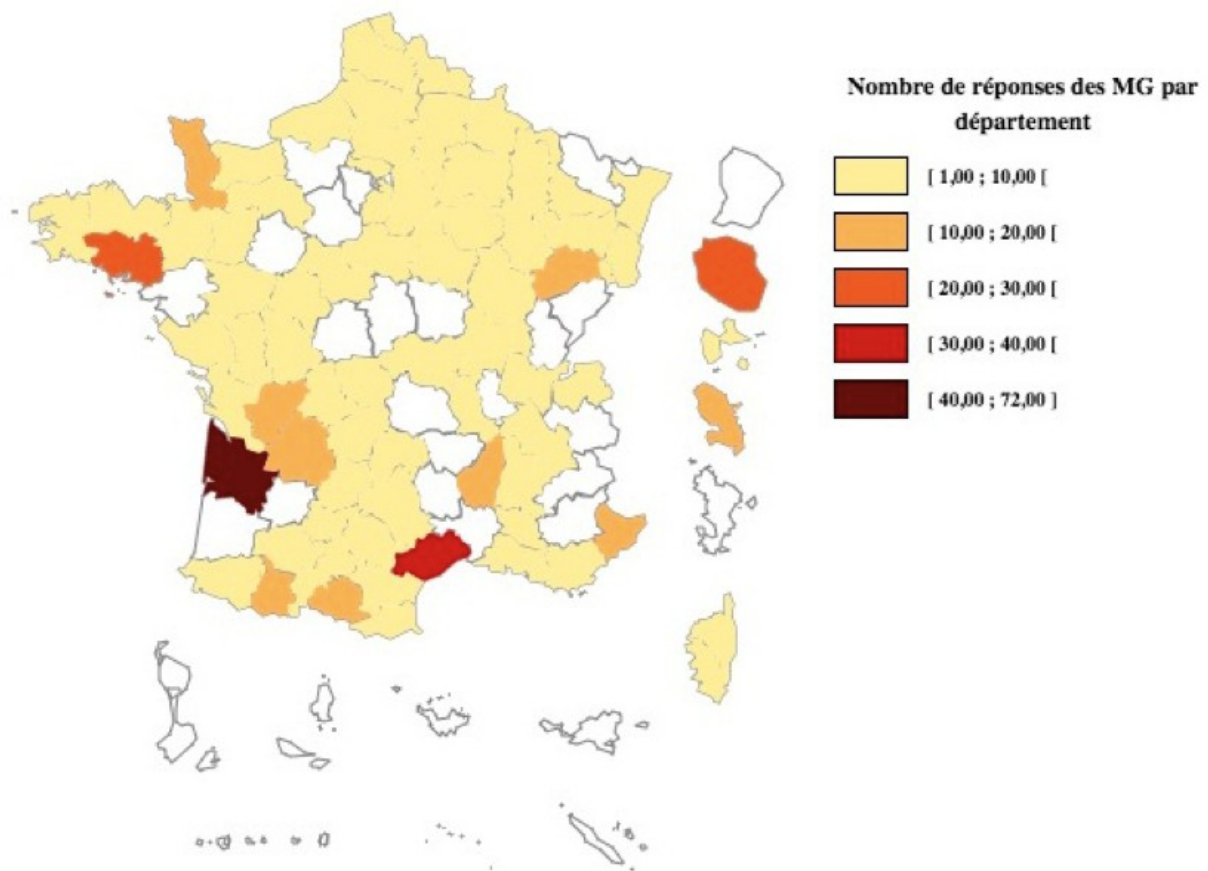


Illustration 8: Répartition des réponses des médecins généralistes par département

En analysant la répartition des réponses par région (nouvelles régions définies en 2016), on retrouve la Nouvelle-Aquitaine comme région ayant le plus de répondants (122 réponses). Vient ensuite l'Occitanie avec 81 répondants. Les régions Provence-Alpes-Côte d'Azur, Auvergne-Rhône Alpes, Bretagne, Grand Est, Bourgogne-Franche Comté et La Réunion comptent entre 21 et 34 répondants. Les régions Centre-Val de

Loire, Pays de la Loire, Hauts-de-France, Île-de-France, Normandie, la Corse, la Martinique, la Guadeloupe et la Polynésie française comptent chacune moins de 20 répondants. Enfin, il n'a pas été reçu de réponses de la Guyane ni de Mayotte.

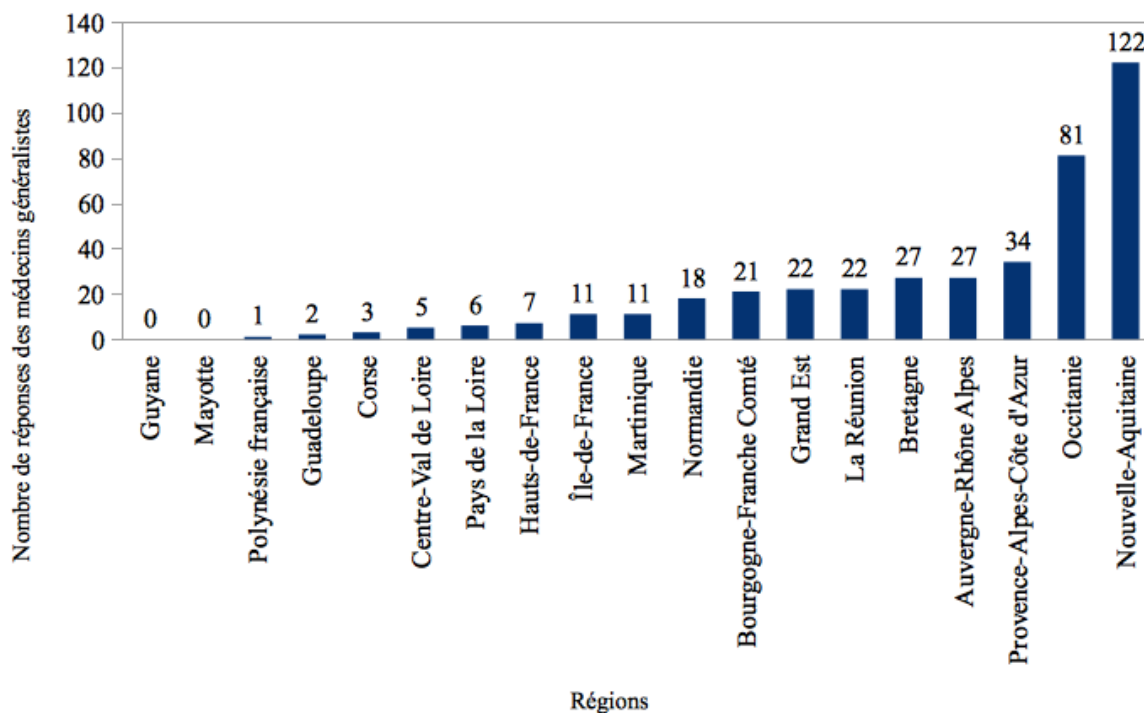


Illustration 9: Répartition des réponses des médecins généralistes par région

VI.4.c. Position des médecins généralistes vis-à-vis des PE

Parmi les médecins généralistes interrogés, 340 médecins (81 %) se sentaient concernés par le sujet, 50 (11,9 %) ont indiqué ne pas savoir et 30 (7,1 %) ne se sentaient pas concernés par le sujet.

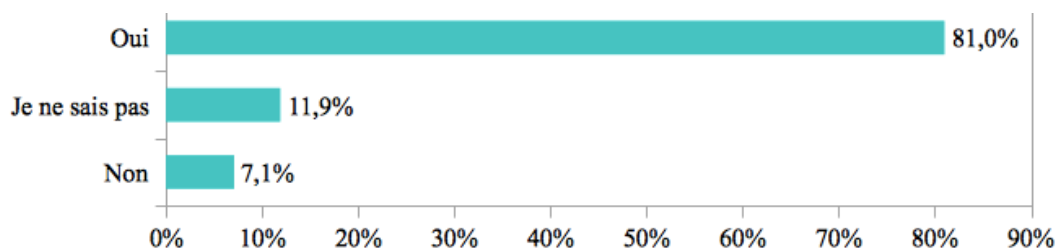


Illustration 10: Vous sentez-vous concerné(e) par les perturbateurs endocriniens?

Concernant la représentation qu'ont les médecins généralistes des PE, 205 médecins (48,8 %) ont estimé qu'il s'agit d'un véritable problème sanitaire, 188 médecins (44,8 %) avaient peu de notions sur les PE mais ce sujet les interpellait, 17 médecins (4 %) n'avaient pas d'avis sur le sujet et enfin 10 médecins (2,4 %) estimaient qu'il s'agit d'un faux problème sanitaire « à la mode », sans preuves tangibles.

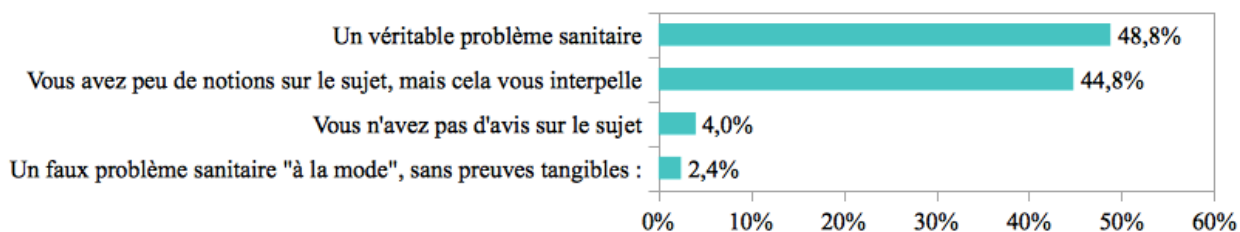


Illustration 11: Représentation des perturbateurs endocriniens par les médecins généralistes

VI.4.d. Expérience des médecins généralistes concernant les PE

Parmi les 420 médecins généralistes ayant répondu au sondage, 94 médecins (22,4 %) ont indiqué avoir déjà eu des questions sur les PE de la part de leurs patients. 101 médecins (24 %) ont mentionné avoir pu transmettre à leurs patients des informations sur les PE avant la consultation du guide de conseils préventifs, tandis que 44 médecins (10,5 %) ont indiqué avoir eu l'occasion d'en transmettre à partir du guide.

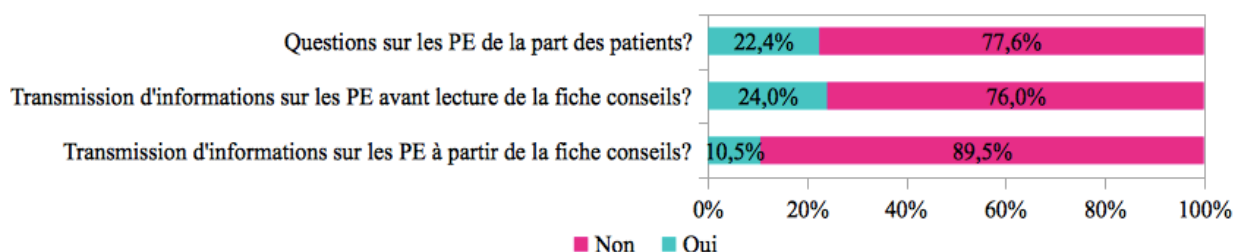


Illustration 12: Evaluation par les médecins généralistes de la pratique en consultation concernant les perturbateurs endocriniens

Concernant le délai de réponse au sondage national après lecture du guide de conseils préventifs, 364 médecins (86,7 %) ont indiqué avoir répondu au sondage moins de 24 h après avoir lu le guide, 33 médecins (7,9 %) ont répondu entre 24 h et 1 semaine, 16 médecins (3,8 %) entre 1 semaine et 1 mois et 7 médecins (1,7 %) ont communiqué un délai de réponse de plus de 1 mois.

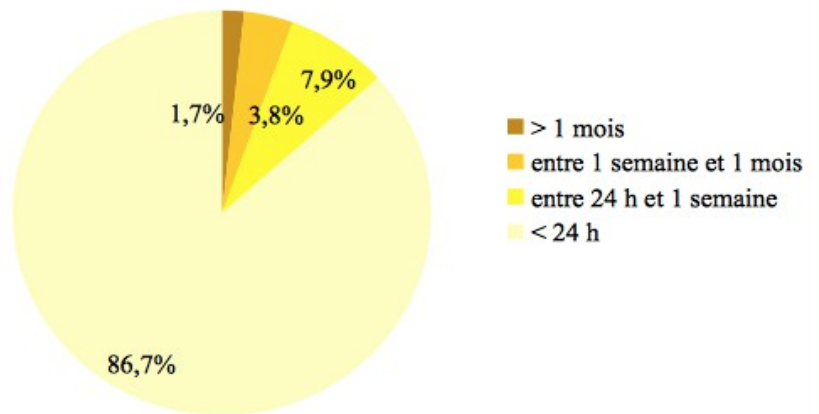


Illustration 13: Délai entre la lecture du guide de conseils préventifs et la réponse au sondage

Enfin, concernant la position des médecins généralistes sur leur rôle de prévention contre les PE, 289 médecins (68,8 %) estimaient que ce rôle revient entre autres aux médecins généralistes, 66 médecins (15,7 %) ne savaient pas et 65 médecins (15,5 %) pensaient que ce n'est pas aux médecins généralistes de faire de la prévention contre les PE.

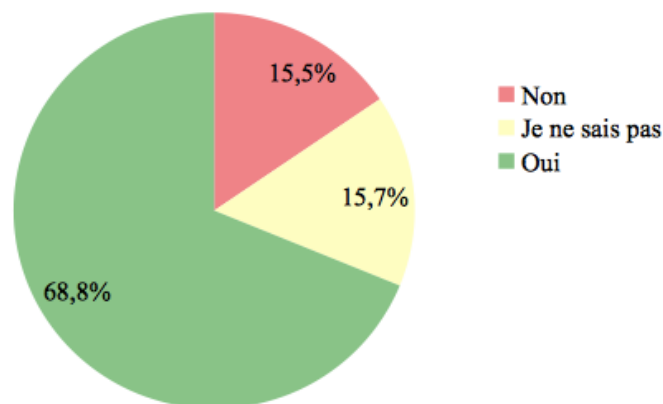


Illustration 14: Est-ce (entre autres) aux médecins généralistes de faire de la prévention contre les PE?

VI.4.e. Évaluation du guide de conseils préventifs

Concernant l'appréciation du guide sur la qualité de son contenu en terme d'informations à transmettre, la note moyenne attribuée a été de 3,9/5.

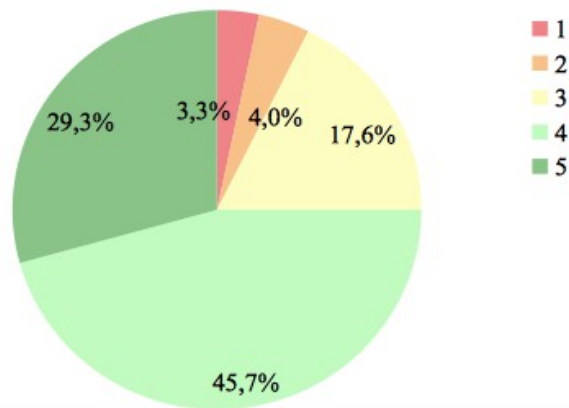


Illustration 15: Evaluation de la qualité du contenu du guide de conseils préventifs (note sur 5)

La note moyenne attribuée à la quantité d'informations acquises sur les PE grâce au guide a également été de 3,9/5.

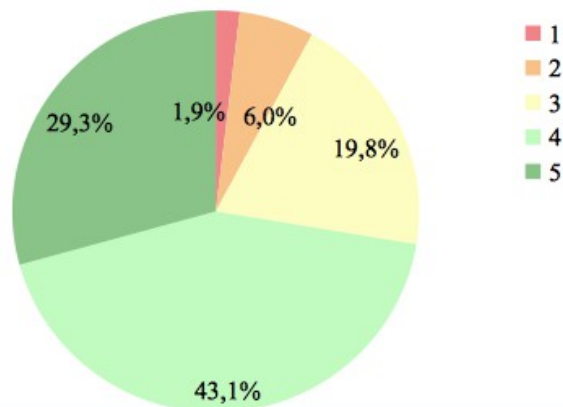


Illustration 16: Evaluation de la quantité d'informations acquises avec le guide de conseils préventifs (note sur 5)

Concernant l'ergonomie / la facilité de consultation du guide, la note moyenne a été de 3,5/5.

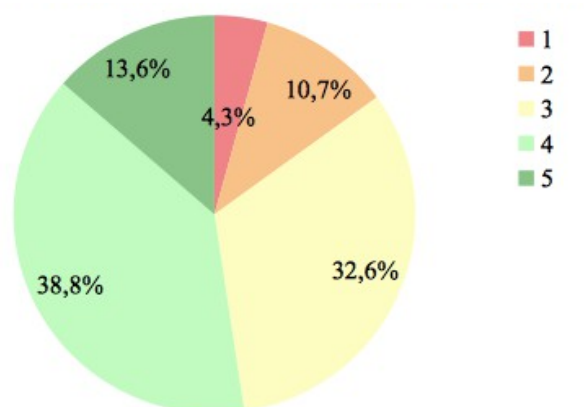


Illustration 17: Evaluation de l'ergonomie du guide de conseils préventifs (note sur 5)

De façon générale, la note globale attribuée sur 5 au guide a été de 3,8/5 par l'ensemble des médecins, plus de la moitié d'entre eux (51,4 %) ayant attribué la note 4/5.

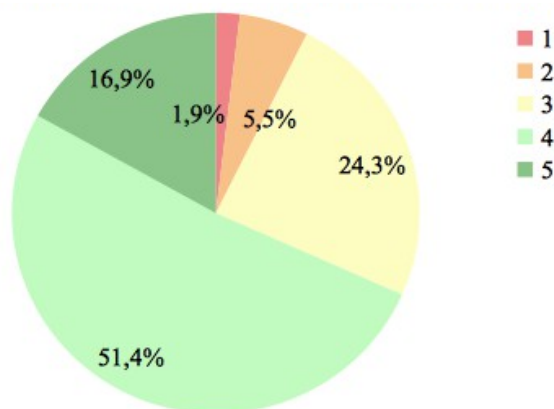


Illustration 18: Evaluation globale du guide de conseils préventifs (note sur 5)

Concernant les points du guide paraissant les plus pertinents et envisageables à aborder dans la pratique médicale, le point qui est ressorti du sondage de façon notable avec 340 médecins l'ayant sélectionné (81 %) est celui concernant les informations aux femmes en âge de procréer ou enceintes et aux jeunes parents. Venaient ensuite les points concernant les informations sur les PE dans les produits pour bébé (264 médecins soit 62,9 %), les informations générales sur les PE et leurs conséquences (261 médecins soit 62,1 %), la

prévention contre les PE dans l'alimentation (254 médecins soit 60,5%) et la prévention contre les PE dans les produits d'hygiène / cosmétiques (247 médecins soit 58,8 %). Les autres points jugés pertinents, mais moins majoritairement, ont été ceux sur les professions à risque d'exposition au long cours aux PE (178 médecins soit 42,4 %), les précautions dans l'environnement personnel (158 médecins soit 37,6 %), la prévention contre la consommation de tabac (148 médecins soit 35,2 %) et les conseils sur la prescription de médicaments (135 médecins soit 32,1 %). Le dernier point sélectionné en minorité concernait les coordonnées d'informations sur les PE et leur prévention (99 médecins soit 23,6%). Enfin, 12 médecins (2,9 %) ont estimé qu'aucun point n'est pertinent ou envisageable à aborder en consultation.

Concernant les points du guide qui ont paru trop complexes aux médecins généralistes pour être abordés dans la pratique médicale, la proposition ayant récolté le plus de réponses, à savoir 142 médecins (33,8%), a été celle mentionnant qu'aucun des points du guide n'est trop complexe. Les points ensuite sélectionnés concernaient les conseils sur la prescription de médicaments (110 médecins soit 26,2 %), la prévention contre les PE dans les produits d'hygiène / cosmétique (99 médecins soit 23,6 %), les professions à risque d'exposition au long cours aux PE (98 médecins soit 23,3 %), les informations générales sur les PE et leurs conséquences (87 médecins soit 20,7 %) et les précautions dans l'environnement personnel (85 médecins soit 20,2 %). Venaient après les points sur la prévention contre les PE dans l'alimentation (69 médecins soit 16,4 %), les coordonnées d'informations sur les PE et leur prévention (56 médecins soit 13,3%), les informations sur les PE dans les produits pour bébé (38 médecins soit 9 %), les informations aux femmes enceintes et aux jeunes parents (22 médecins soit 5,2 %) puis enfin la prévention contre la consommation de tabac (19 médecins soit 4,5 %).

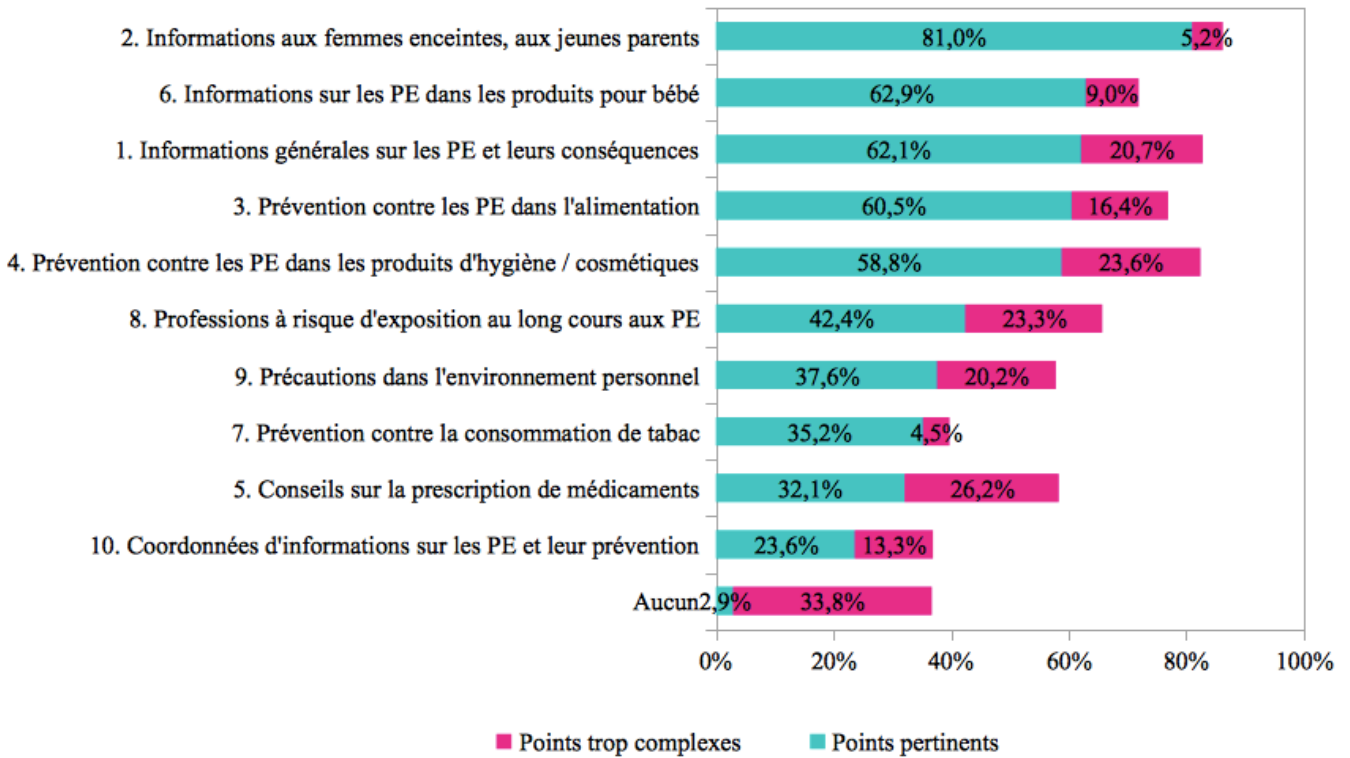


Illustration 19: Evaluation des points du guide de conseils préventifs par les médecins généralistes

Au final, 62,4 % des médecins ($n = 262$) ont indiqué être disposés à utiliser le guide pour faire de la prévention contre les PE lors de leurs futures consultations. À cette question, 27,4 % des médecins ($n = 115$) ont indiqué ne pas savoir et 10,2 % ($n = 43$) ne comptaient pas utiliser la fiche.

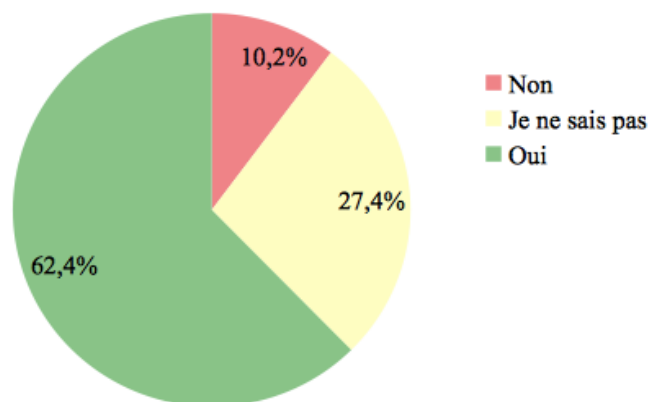


Illustration 20: Disposition à utiliser le guide de conseils préventifs lors des futures consultations

VI.4.f. Moyens pour se former sur les PE

Concernant les moyens par lesquels les médecins généralistes ont entendu parler des PE, 292 médecins (69,5 %) ont mentionné les médias (TV, radio, presse), 186 médecins (44,3 %) les revues médicales, 106 médecins (25,2 %) l'entourage personnel, 103 médecins (24,5 %) l'entourage professionnel. Les moyens sélectionnés en minorité ont été, dans une proportion strictement identique (44 médecins soit 10,5 %), les sites internet dédiés et les formations abordant les PE. Venaient ensuite les livres (36 médecins soit 8,6 %), les associations (24 médecins soit 5,7 %). Enfin 15 médecins (3,6 %) ont indiqué ne jamais avoir entendu parler des PE. Les réponses n'étaient pas exclusives.

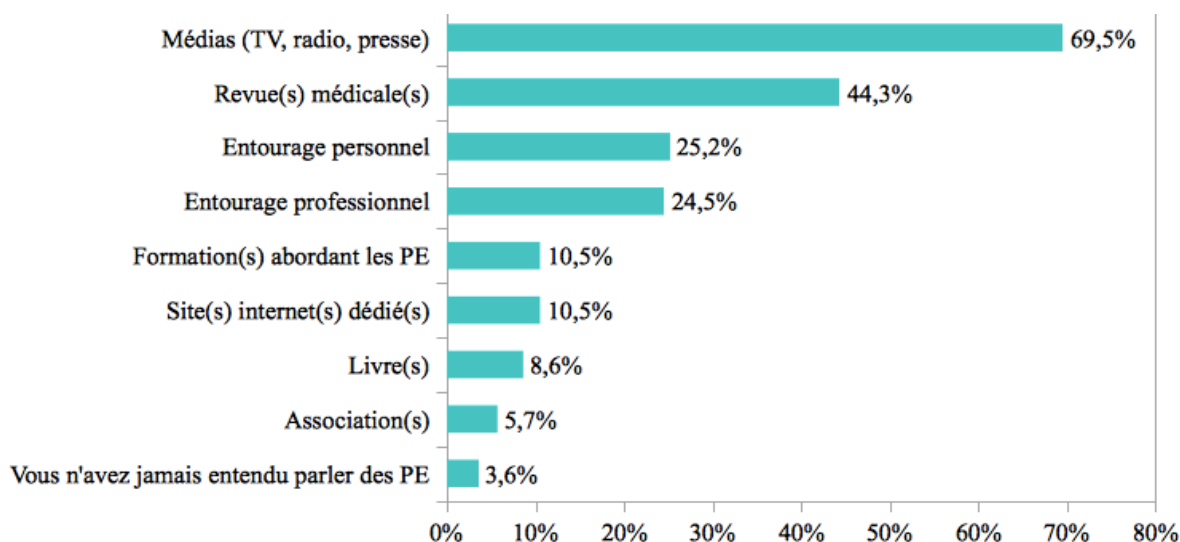


Illustration 21: Moyens ayant permis aux médecins généralistes de prendre connaissance des perturbateurs endocriniens

Selon les médecins interrogés, les moyens paraissant pertinents pour améliorer les compétences des médecins généralistes en prévention contre les PE étaient avant tout les documents officiels (HAS, ANSM...) (220 médecins soit 52,4 %), la formation médicale continue (211 médecins soit 50,2 %), les brochures sur les PE (207 médecins soit 49,3 %). Venaient ensuite les sites internet dédiés (175 médecins soit 41,7 %), les réunions avec des experts du domaine (123 médecins soit 29,3 %), les congrès pratiques sur les PE (94 médecins soit 22,4 %), la revue médicale sur les PE (85 médecins soit 20,2 %) et l'application pour téléphone portable (84 médecins soit 20 %). En dernière position, figuraient les documents vidéo / audio à visée médicale sur le sujet (49 médecins soit 11,7 %) et les livres médicaux sur les PE (36 médecins soit 8,6 %).

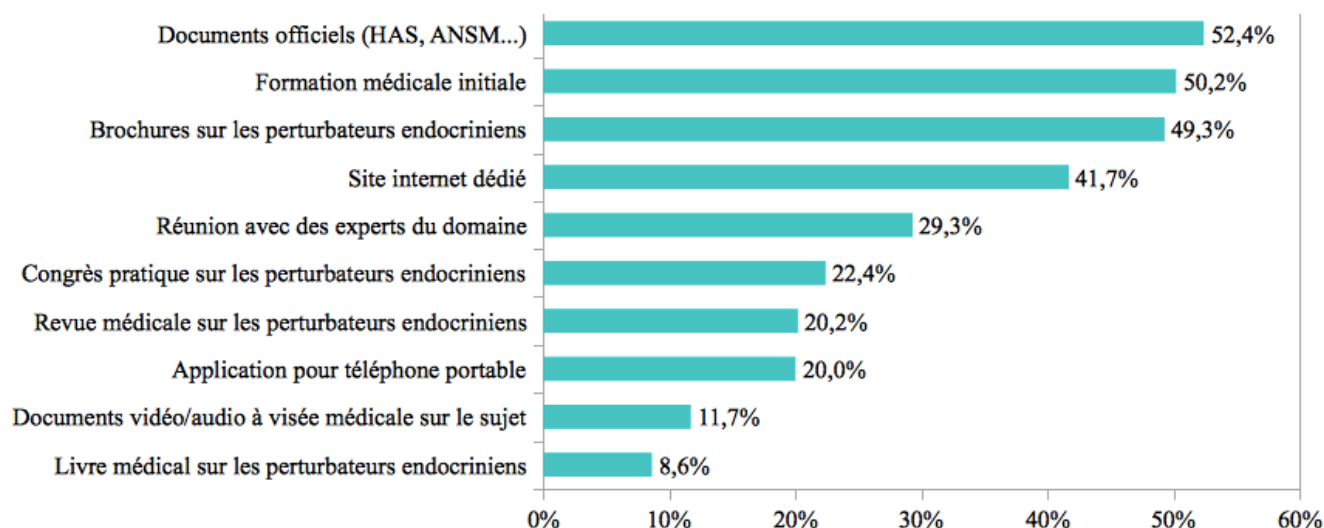


Illustration 22: Moyens jugés pertinents par les médecins généralistes pour améliorer leurs compétences sur les perturbateurs endocriniens

VI.4.g. Influence des caractéristiques socio-démographiques des médecins

Dans le cadre de l'étude de corrélation par régression logistique multinomiale, il a été retrouvé une influence du sexe sur la disposition à utiliser le guide de conseils préventifs lors des consultations futures ($p = 0,025$).

Une proportion plus importante de femmes médecins a indiqué utiliser le guide lors de leurs futures consultations comparativement aux hommes médecins, avec respectivement 63,1 % de la population féminine et 61,6 % de la population masculine. Ainsi, les femmes médecins seraient plus disposées à faire de la prévention à partir du guide de conseils préventifs que les hommes médecins.

La disposition à utiliser le guide a été indépendante de l'âge des médecins ($p = 0,27$) et au fait de pratiquer l'enseignement de la médecine générale ($p = 0,18$).

De la même façon, il n'a pas été retrouvé d'influence du mode d'exercice ($p = 0,59$), du milieu d'exercice ($p = 0,61$) ni même du type de populations représentant au mieux la patientèle ($p = 0,36$) sur la disposition à utiliser le guide de conseils préventifs lors des futures consultations.

La répartition des réponses, selon les caractéristiques socio-démographiques des médecins généralistes, à la question sur la disposition à utiliser le guide dans les consultations futures, est présentée à l'Annexe 7.

VI.5. Discussion

VI.5.a. Population de médecins généralistes interrogés

Au 1^{er} janvier 2016, l'Atlas de la démographie médicale en France rédigé par le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) compte 88 886 médecins généralistes en activité régulière, tous modes d'exercice confondus. L'âge moyen est de 52 ans. Les médecins généralistes sont représentés à 54 % par les hommes et à 46 % par les femmes. On compte 27,3 % de médecins généralistes âgés de 60 ans et plus et 16 % âgés de moins de 40 ans.

Dans notre étude, la population de médecins est représentée à 49 % par des hommes et à 51 % par des femmes. La moyenne d'âge est de 48,7 ans. Les résultats de l'étude retrouvent une proportion de 22,6 % pour les médecins âgés de plus de 60 ans, de 30,7 % pour ceux âgés de moins de 40 ans. On constate ainsi que la population étudiée est relativement plus jeune et plus féminine que celle décrite par le recensement du CNOM. Deux tendances décrites dans l'Atlas sont toutefois retrouvées dans notre étude : une part importante de médecins généralistes hommes âgés de plus de 60 ans au sein de la population masculine ainsi qu'une proportion plus importante de femmes que d'hommes parmi les médecins généralistes trentenaires et quarantenaires.

VI.5.b. Sondage national

Concernant le questionnaire à proprement dit, un affichage aléatoire des réponses a été réalisé afin de minimiser le risque de biais de sélection rattaché aux questions à choix multiples. Cet affichage n'a pas été utilisé pour les questions avec un ordre chronologique ou ordinal (délai entre la première lecture du guide et la participation au sondage, catégories d'âge des populations représentant la patientèle, points du guide à évaluer) ou avec échelle numérique (note sur 5) car ce mode n'a pas été jugé adapté. Dans le même ordre, toujours afin de limiter tout biais, les caractéristiques socio-démographiques des médecins ont été demandées en fin de sondage.

Dans le cadre du recrutement, une partie des médecins a été contactée par les Conseils Régionaux et Départementaux de l'Ordre des Médecins, des associations, des organismes de formation et des syndicats.

Les Conseils de l'Ordre ayant donné leur accord pour la diffusion de l'annonce de participation au sondage ont permis de récolter un nombre conséquent de réponses. C'est notamment la Gironde qui récolte le plus de répondants. Un biais qui pourrait être évoqué est le fait que la Gironde est l'un des départements français où l'utilisation des pesticides est la plus importante. On peut alors penser que les médecins sont ainsi plus sensibilisés à ces problématiques sanitaires, notamment aux PE. De façon générale, toute personne ayant participé au sondage peut être potentiellement considérée comme sensibilisée au sujet. Mais cet argument peut alors être avancé pour tout type de sondage.

Une autre partie des médecins interrogés a été contactée par téléphone par l'intermédiaire d'un tirage au sort. Le but de cet autre type de recrutement a été de minimiser le biais de recrutement potentiel concernant les éventuelles sensibilités de certains médecins sur le sujet. Ainsi, il a été possible de récolter des avis de divers départements. Parmi les médecins sollicités par téléphone, on pourra noter un biais concernant les médecins refusant de participer par manque de temps, certains médecins ayant indiqué être en milieu rural, sur des zones à faible densité médicale avec une patientèle conséquente. Les médecins en milieu rural ou dépassés par la charge de travail se verraient alors sans doute pénalisés par leur manque de temps pour être sensibilisés sur le sujet. Dans le même registre, certains médecins n'ont pu participer à l'étude du fait de ne pas disposer d'informatique au sein de leur cabinet. Ce groupe de médecins est également pénalisé pour s'informer sur les PE, mais on peut très bien en déduire que cela est le cas pour de nombreux autres domaines, une partie des moyens de connaissance et d'informations se faisant de nos jours par voie électronique. Par contre, il n'y a pas eu de biais de couverture sur le fait d'avoir réalisé un sondage en ligne : l'étude portait sur l'évaluation d'un document lui-même en ligne. Étant donné l'anonymat du sondage, il n'a pas été possible de savoir si chaque médecin répondant pris individuellement avait été contacté par l'intermédiaire d'un organisme ou suite au tirage au sort.

VI.5.c. Position des médecins généralistes sur les perturbateurs endocriniens

De ce qui ressort de l'analyse statistique, on note tout d'abord que les médecins se sentaient majoritairement concernés par les PE, qu'ils aient été vraisemblablement bien informés sur le sujet ou en aient peu de notion tout en étant interpellés. Les moyens par lesquels les médecins avaient entendu parler des PE relevaient essentiellement des modes d'informations « grand public » : les médias (TV, radio, presse), avec un taux de

réponse de 69,5 %. On peut en conclure que l'exercice médical influence visiblement peu le moyen principal de s'informer sur les PE, avec néanmoins l'avantage de pouvoir mieux analyser les données médicales qui sont transmises. Le second moyen le plus cité était les revues médicales, laissant ainsi toujours une place au caractère purement scientifique des principaux modes de connaissance actuels sur les PE. D'après les médecins ayant répondu, les principaux moyens pertinents pour se former sur les PE seraient les recommandations officielles du type HAS ou ANSM, la formation médicale initiale et les brochures dédiées aux PE. Concernant les documents officiels, ces derniers n'existent pas encore. Au cours de ce travail de thèse, un courrier, présenté en Annexe 8, a été envoyé en avril 2016 à Madame la Ministre de la Santé Marisol TOURAINE afin de savoir si des documents de ce type sont en prévision. Début septembre 2016, aucune réponse n'a été reçue de sa part sur le sujet. Lors du colloque international « Halte à la contamination chimique des femmes enceintes et des bébés ! » organisé à Paris le 9 juin 2016 par la WECF, nous avons posé cette même question à Mme Caroline PAUL, cheffe du bureau de l'environnement extérieur et des produits chimiques rattaché au gouvernement et travaillant notamment avec Madame la Ministre Marisol TOURAINE. Il a été indiqué qu'en l'absence de définition précise et réglementaire des PE, des documents officiels tels que des recommandations HAS ne peuvent être rédigés.

Peu de médecins (24 %) ont indiqué avoir abordé le sujet des PE avec leurs patients avant lecture du guide de conseils préventifs. Une proportion faible (10,5 %) a mentionné avoir transmis des informations sur les PE à partir du guide de conseils préventifs. En parallèle, la majorité des médecins (86,7%) a indiqué avoir répondu au sondage dans les 24 premières heures suivant la lecture du guide. On peut donc en déduire que le délai court entre la lecture du guide et la réponse au sondage explique en partie le fait que peu de médecins aient pu utiliser le guide en consultation auprès de leurs patients. À noter que 22,4 % des médecins généralistes ont indiqué avoir eu des questions sur les PE de la part de leurs patients. Une approche de la problématique des PE côté patients s'avérerait pertinente pour connaître les attentes que ces derniers ont de leur médecin généraliste en termes d'informations sur le sujet.

Concernant l'étude de corrélation entre la disposition à utiliser le guide de conseils préventifs et les facteurs socio-démographiques des médecins, nous avons volontairement tenu compte de la réponse « Je ne sais pas »

dans la régression logistique multinomiale. En effet, cette réponse a été considérée comme une information en soi à savoir que les médecins n'avaient pas de position sur la question et la part de médecins l'ayant sélectionnée était conséquente à savoir 27,4 %. Par ces analyses de corrélation, il a pu être mis en évidence que les femmes médecins sont plus disposées à utiliser le guide de conseils préventifs que les hommes médecins. L'enseignement de la médecine générale n'avait aucune sorte d'influence sur la disposition à utiliser le guide.

Ces données peuvent être comparées à une étude *ad hoc* réalisée par l'INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé) et publiée en avril 2012 dans le cadre de la santé environnementale et sur mandat de la Direction Générale de la Santé. Cette dernière consistait à étudier les opinions et pratiques des médecins généralistes en matière de santé environnementale et de santé au travail²¹⁸. Dans ce contexte, 752 médecins généralistes, tous travaillant en cabinet, ont été contactés par tirage aléatoire. Dans la majorité, les médecins ont indiqué accorder un crédit important à la santé environnementale : 93 % étaient d'accord avec le fait que le médecin généraliste ait un rôle important à jouer dans l'information de ses patients, 58 % ont déclaré souvent donner des conseils de prévention. Cette opinion recoupe avec le résultat obtenu dans notre sondage à propos de la place estimée par les médecins généralistes concernant leur rôle en termes de prévention contre les risques des PE. Dans l'étude de l'INPES, les médecins ont précisé se trouver très diversement sollicités par leurs patients sur les questions environnementales. Néanmoins, seuls 55 % ont estimé être en capacité de leur répondre facilement. En termes de formation, les médecins généralistes se sont déclarés majoritairement mal informés sur les problèmes de santé liés à l'environnement. Le sentiment de se sentir bien informé était significativement associé à l'avancée en âge et au fait d'avoir fait une formation en santé environnementale. Parmi les médecins interrogés par l'INPES, 53 % ont indiqué souhaiter suivre une formation continue en santé environnement. Près d'un médecin sur cinq a indiqué être souvent interrogé entre autres sur les risques alimentaires liés aux pesticides (24 %), les risques liés à l'utilisation de substances chimiques en milieu professionnel (21 %). Ces chiffres correspondent tout à fait aux valeurs obtenues dans notre étude, 24 % des médecins généralistes interrogés ayant indiqué avoir déjà reçu des questions de la part de leurs patients sur les PE. Dans le sondage réalisé par l'INPES, les facteurs associés au fait de donner souvent des conseils de prévention étaient indépendants du sexe et du sentiment d'information

218 Ménard, Léon, et Benmarhnia, « Médecins généralistes et santé environnementale ».

mais relevaient de la formation en santé environnement (OR = 1,5; $p < 0,05$), du mode d'exercice particulier des médecins (OR = 1,6; $p < 0,05$). Bien que la question posée n'ait pas exactement été la même, on peut constater une différence avec la tendance exprimée par notre sondage qui a montré une influence du sexe quant à la disposition à utiliser le guide de conseils préventifs contre les risques liés aux PE. Dans l'étude réalisée par l'INPES, 87 % des médecins étaient d'accord avec le fait qu'il faille être certain des avis des experts scientifiques avant d'informer les patients. Ceci recoupe avec la demande de documents officiels en termes de recommandations manifestée dans notre sondage par les médecins interrogés.

D'après l'ouvrage « Sociétés, environnements, santé » de Vernazza-Licht, Gruénais et Bley²¹⁹, il est ressorti d'entretiens qualitatifs réalisés auprès de médecins généralistes exerçant dans les Bouches-du-Rhône (Marseille et Fos-sur-Mer) que les médecins rencontraient des difficultés à établir des liens sûrs et scientifiquement établis entre certains symptômes ou certaines maladies et des situations environnementales. Ces difficultés étaient notamment liées à la multiplicité des facteurs à considérer. Les médecins interrogés ont estimé qu'ils ne disposaient pas de suffisamment d'informations solides sur ces questions. Il a également été mentionné que les risques sanitaires liés aux problèmes environnementaux étaient très peu traités dans la presse médicale.

Dans le même ordre, une étude réalisée en 2005 par Dupont et Suriré auprès de médecins libéraux de Haute-Normandie a montré que 47 % des médecins interrogés estimaient les risques liés aux pollutions environnementales comme majeurs et avérés²²⁰. 49 % des médecins établissaient un lien entre des pathologies fréquemment rencontrées et la pollution environnementale. Concernant les interrogations de leurs patients, 59 % des médecins avaient constaté une augmentation des demandes sur les causes environnementales des pathologies. À noter que les médecins se déclaraient d'autant plus sensibilisés aux risques sanitaires environnementaux qu'ils exerçaient à proximité de sites à risques. En outre, 86 % des médecins interrogés ont affirmé n'avoir reçu aucune formation en santé publique ou en santé environnementale. 65 % des médecins ont estimé ne pas apporter de réponses satisfaisantes aux questions posées par les patients sur les pathologies liées à l'environnement. Enfin, plus d'un tiers des médecins étaient demandeurs de formations continues ou d'une lettre ou revue sur les questions relatives à la santé et à l'environnement. Ceci recoupe avec les données de notre sondage, 49,3 % et 20,2 % des médecins interrogés

219 Vernazza-Licht, Gruénais, et Bley, *Sociétés, environnements, santé*.

220 Dupont et Suriré, « Médecine libérale et pathologies environnementales ».

souhaitant respectivement comme moyens de formations des brochures sur les PE et des revues médicales sur le sujet.

Ainsi, la santé environnementale est un domaine qui interpelle les médecins généralistes, ces derniers ayant pour sentiment d'être mal informés sur le sujet alors qu'ils s'y voient confrontés au quotidien par les interrogations de leurs patients. D'après une étude française de Chabert, il a d'ailleurs été question d'évaluer les connaissances et les attentes de 390 femmes en sortie de couche concernant l'exposition à des agents reprotoxiques. Il a été conclu que les femmes n'étaient pas suffisamment informées quant aux potentielles expositions aux agents reprotoxiques durant la grossesse²²¹.

Dans ce contexte, les médecins ont d'autant plus intérêt à avoir des connaissances quant aux PE, ces derniers étant notamment en demande de documents d'experts scientifiques et de formations adéquates sur le sujet.

VI.5.d. Évaluation du guide de conseils préventifs

De façon générale, le guide a été relativement bien apprécié par les médecins généralistes répondants, notamment au niveau de la qualité et de la quantité d'informations acquises. L'un des points qui semblent pertinents pour la majorité des médecins concerne les informations à transmettre aux femmes en âge de procréer ou enceintes et aux jeunes parents vis-à-vis des précautions à prendre quant aux PE en préconceptionnel, durant la grossesse et chez le jeune enfant. Comme l'indiquent de nombreuses études, ces périodes sont les plus critiques quant à l'exposition aux risques rattachés aux PE. Les médecins généralistes ont visiblement assimilé cet enjeu capital et estiment qu'il s'avère pertinent d'aborder ce sujet en consultation. À noter que la population des femmes médecins âgées de 30 à 39 ans représentait la sous-catégorie la plus importante parmi les médecins répondants. On pourrait donc supposer un probable biais sur l'évaluation du guide, cette population pouvant se sentir plus concernée par ces deux périodes que sont la grossesse et l'enfance.

Le guide proposé, bien que synthétique pour un domaine si vaste, contient de nombreuses informations. Il a été mentionné par certains médecins qu'aborder en consultation tous les points présentés dans le document

221 Chabert *et al.*, « Lack of Information Received by a French Female Cohort Regarding Prevention against Exposure to Reprotoxic Agents during Pregnancy. »

s'avère impossible, ce qui s'entend. L'ensemble des points du guide ne sont pas à aborder de façon exhaustive. Il peut être envisagé de ne parler que d'un ou deux points selon le contexte, puis éventuellement de proposer en fin de consultation un document sur les PE dédié aux patients. De nombreuses fiches « grand public » de prévention contre les PE sont proposées par la WECF (*Women in Europe for a Common Future*) sur le site <http://www.projetnesting.fr>.

Concernant le contenu du document, certains éléments sont à mettre à jour étant donné l'avancée des connaissances sur les PE ainsi qu'en référence à l'évaluation des médecins. Des nuances sont à apporter par exemple quant à l'utilisation d'antalgiques chez la femme enceinte. Certes une corrélation a été retrouvée entre la consommation de paracétamol en début de grossesse et des cas de malformations génitales chez le bébé garçon, mais cette molécule reste à privilégier vis-à-vis d'autres molécules tératogènes. L'utilisation alternative d'anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple serait d'autant plus désastreuse de conséquences. On pourrait également rajouter des conseils dans le registre du préconceptionnel et de la grossesse vis-à-vis d'éventuels troubles thyroïdiens chez la mère pour limiter les conséquences néfastes sur le développement du fœtus. Des informations pratiques relevant du quotidien peuvent être rajoutées. Au cours d'un congrès en juin 2016, un ingénieur matériaux d'une grande marque d'automobile française nous a notifié d'éviter l'achat de toute voiture neuve chez la femme enceinte, cette dernière pouvant exposer elle-même et son fœtus à des PE relargués par des matériaux de l'intérieur de la voiture fraîchement sortie de production.

Comme présenté dans l'annonce pour le sondage, il a été mis à disposition une adresse électronique pour la transmission de tout commentaire ou de toute question sur le guide. Il a par exemple été mentionné par un médecin que le guide manquait d'informations à transmettre sur les moyens de limiter les expositions professionnelles. Il a également été reproché que ne soit pas explicité dans la liste des molécules citées le type d'effet (agoniste / antagoniste / interférence) ni le type de système endocrinien concerné. Il a été souhaité l'élaboration de différentes fiches plus précises pour des publics plus restreints : femmes en âge de procréer, enfants en bas âge, hommes, adolescents, professionnels exposés en fonction du mode de contamination, avec une liste plus restrictive et des effets plus détaillés. Les icônes / images ont été appréciées.

L'ergonomie du guide a été légèrement moins bien notée que le reste des critères d'évaluation, avec une note moyenne de 3,5/5. L'affichage du guide sur la page d'accueil depuis le site doit ainsi être amélioré, avec une meilleure intuitivité permettant une accessibilité optimale aux différentes informations. Il peut également être envisagé des outils permettant d'insérer le lien vers le guide au sein de logiciels médicaux.

Concernant le guide de conseils préventifs proposé à proprement dit, il peut bien évidemment s'adresser à diverses spécialités médicales, comme les gynécologues, les obstétriciens, voire les sages-femmes. Certains points seraient néanmoins à adapter pour les pédiatres du fait que certaines informations mentionnées concernent les adultes. À noter que cet outil de travail a été présenté durant l'étude comme « fiche conseils », mais le terme plus adéquat est bien celui de « guide », les informations couvrant plus d'une page.

VII. Conclusion

Les perturbateurs endocriniens identifiés comme tels sont nombreux et les études démontrant leurs effets néfastes sur l'environnement et notamment sur l'Homme sont considérables. Bien que connues depuis quelques décennies, ces molécules commencent tout juste à alerter l'ensemble de la population médicale, après les spécialistes du domaine. Cette prise de conscience se fait essentiellement par les informations transmises par les médias. À travers ce travail de thèse, nous avons élaboré et proposé un guide de conseils préventifs contre les risques liés aux PE, à l'usage des médecins généralistes. Ce guide a, de façon générale, été accueilli positivement par les médecins interrogés au sein de l'étude nationale. La population la plus à même de l'utiliser a été celle des femmes médecins trentenaires. Le point jugé pertinent par la majeure partie des médecins interrogés a été celui concernant les informations dédiées aux femmes en âge de procréer ou enceintes et aux jeunes parents. La période préconceptionnelle, la grossesse et l'enfance restent des moments critiques quant à l'exposition aux PE. La majorité des médecins généralistes a considéré avoir toute leur place dans la prévention de la population contre les PE. Cependant, les moyens jugés pertinents en termes de formation et de moyens de prévention manquent : recommandations officielles, formation initiale en médecine, brochures médicales dédiées aux PE. Ce guide est conduit à évoluer étant donné les avancées scientifiques et les requêtes mentionnées par les médecins sondés. Des moyens d'accès utiles et pratiques à ce guide restent également à envisager. Enfin, il serait pertinent de connaître les attentes des patients, notamment des femmes en âge de procréer, enceintes ou des jeunes parents, de la part de leurs médecins. Les PE représentent un domaine vaste de santé environnementale, en perpétuelle évolution, nécessitant une prévention de la population contre leurs risques. Cela passe entre autres par des mesures réglementaires fortes pour protéger l'être humain et notamment les générations à venir.

Abstract

Drafting of a guide with prevention advice against risks linked to endocrine disruptors for the use of general practitioners. National evaluation of this guide by 420 general practitioners.

Anne-Sophie CARDIN, under the direction of Doctor Didier COSSERAT (MD)

INTRODUCTION: The endocrine disruptors (EDs) represent a well-known threat for the environment and human health. Prevention of risks linked to these molecules by doctors is necessary.

OBJECTIVES: The main objective was to know the proportion of general practitioners (GPs) willing to use a guide with prevention advice (GPA) against risks linked to EDs during consultations. Secondary objectives were to evaluate the GPA, to know the position of GPs concerning EDs, the influence of socio-demographic factors and their expectations regarding training methods.

MATERIALS AND METHODS: A GPA against risks linked to EDs was developed from scientific studies and expert advice. This guide was evaluated through a national survey from the 15th of April to the 30th of June 2016. Each GP received an electronic mail containing the links to the online GPA and survey. The questionnaire dealt with the guide evaluation and the willingness to use it, the position of GPs and their expectations regarding training methods.

RESULTS: 420 GPs (214 women, 206 men) participated to the survey, 62.4 % declaring themselves willing to use the guide. 68.8 % of GPs considered this prevention role was theirs. The principal relevant point in the GPA (81 %, $n = 340$) regarded information to pregnant women and young parents. A predisposition of women doctors to use the GPA was found ($p = 0.025$). The principal relevant means of learning about the ED topic were official health documents (52.4 %, $n = 220$), the initial medical training (50.2 %, $n = 211$), brochures on EDs (49.3 %, $n = 207$).

CONCLUSION: The guide with prevention advice against risks linked to EDs can be considered as a working tool during consultations for general practitioners. However, official health documents are still required.

Key-words: *endocrine disruptor, prevention, general practice, guide*

Résumé

Élaboration d'un guide de conseils préventifs contre les risques liés aux perturbateurs endocriniens à l'usage des médecins généralistes. Évaluation nationale de ce guide par 420 médecins généralistes.

Anne-Sophie CARDIN, sous la direction du Docteur Didier COSSERAT (MD)

INTRODUCTION : Les perturbateurs endocriniens (PE) représentent une menace reconnue pour l'environnement et la santé humaine. La prévention des risques liés à ces molécules par les médecins est indispensable.

OBJECTIFS : L'objectif principal a été de connaître la proportion des médecins généralistes (MG) disposés à utiliser en consultation un guide de conseils préventifs (GCP) contre les risques liés aux PE. Les objectifs secondaires ont été d'évaluer le GCP, de déterminer la position des MG sur les PE, l'influence de facteurs socio-démographiques et leurs attentes concernant les moyens de formation.

MATÉRIELS ET MÉTHODES : Un GCP contre les risques liés aux PE a été élaboré à partir d'études scientifiques et sur l'avis d'experts. Ce guide a été évalué à l'échelle nationale du 15 avril au 30 juin 2016. Chaque MG a reçu un message électronique contenant les liens vers le GCP et le sondage en ligne. Le questionnaire abordait l'évaluation du guide et la disposition à l'utiliser, la position des MG sur les PE et leurs attentes en termes de formation.

RÉSULTATS : 420 médecins (214 femmes, 206 hommes) ont répondu au sondage, 62,4 % des médecins se déclarant disposés à utiliser le GCP. 68,8 % des médecins estimaient que ce rôle de prévention leur revenait. Le principal point jugé pertinent dans le GCP (81 %, $n = 340$) concernait les informations aux femmes enceintes et aux jeunes parents. Il a été retrouvé une prédisposition des femmes médecins à utiliser le GCP ($p = 0,025$). Les principaux moyens jugés pertinents pour se former sur les PE étaient les documents officiels de santé (52,4 %, $n = 220$), la formation médicale initiale (50,2 %, $n = 211$), des brochures sur les PE (49,3 %, $n = 207$).

CONCLUSION : Le guide de conseils préventifs contre les risques liés aux PE peut être envisagé comme un outil de travail en consultation pour les médecins généralistes. Des documents officiels de santé sont néanmoins souhaités.

Mots-clés : *perturbateur endocrinien, prévention, médecine générale, guide*

Annexes

Annexe 1 : Guide de conseils préventifs contre les risques liés aux PE

Conseils de prévention contre les perturbateurs endocriniens pour les consultations en médecine générale

Préambule :

Un perturbateur endocrinien (PE) est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire des effets délétères sur un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de sous-populations.

Caractéristiques concernant les PE :

- I. **l'effet dose** : les PE peuvent provoquer des effets délétères à très faible dose
- II. **l'effet cocktail** : des molécules peu ou non toxiques prises isolément peuvent devenir nocives lorsqu'elles sont mélangées

Mécanismes d'action possibles :

- action **agoniste** : le PE mime l'action d'une hormone naturelle et entraîne la réponse due à cette hormone
- action **antagoniste** : le PE empêche une hormone de se fixer à son récepteur et empêche la transmission du signal hormonal
- **interférence** : le PE perturbe la production ou la régulation des hormones ou de leurs récepteurs.

Les PE interfèrent au niveau des mécanismes : **oestrogénique, androgénique, thyroïdien.**

Voies de contamination par les PE : respiratoire, cutanée, digestive

Principaux PE :

Bisphénol A Phtalates Parabènes Perfluorés	Dioxines / PCB Pesticides Polybromés Diéthylstilbestrol	Formaldéhydes Phénoxyéthanol Alkylphénols
---	--	--

Localisations des PE :

- Alimentation, eau, air intérieur / poussières
- Produits en plastique, contenants alimentaires plastifiés, conserves, canettes, ustensiles en téflon
- Produits d'hygiène, filtres solaires, cosmétiques (shampooings, crèmes, parfums, maquillage, vernis...)
- Retardateurs de flamme, peintures, colles, revêtements de sol...
- Certains médicaments (conservateurs, excipients)

Conséquences des PE :

- Malformations génitales (hypospadias, cryptorchidie, micropénis)
- Puberté précoce

- Troubles du comportement et du neurodéveloppement, trouble de l'attention, hyperactivité, agressivité chez l'enfant
- Troubles de la fertilité (baisse de la qualité du sperme, syndrome des ovaires polykystiques, endométriose)
- Perturbations de la fonction thyroïdienne
- Diabète, insulino-résistance
- Cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate, du testicule
- Pathologies cardio-vasculaires, hypertension artérielle
- Syndrome métabolique, obésité
- Perturbations du système immunitaire, allergie, asthme
- Hypominéralisation molaire-incisive
- Effets épigénétiques
- Probablement maladies neurodégénératives dont maladie de Parkinson

Populations les plus à risques :



1. Informer de façon générale les patients quant aux PE et à leurs conséquences

- Décrire le principe des perturbateurs endocriniens
- Informer le patient sur les principales molécules reconnues comme PE et leurs localisations (alimentation, eau, cosmétiques...)
- Informer le patient sur les effets sanitaires délétères pouvant être causés par les PE




2. Informer la femme en âge de procréer ou enceinte, les jeunes parents de l'intérêt de la prévention contre les PE

- En cas d'exposition significative aux PE, risque majeur de **pathologies congénitales** ou de **maladies chroniques** à distance chez l'enfant, à l'âge adulte, chez ses descendants
- **Origine foetale (fenêtre de vulnérabilité majeure)** d'une grande partie des pathologies rattachées aux PE
- Questionner la femme en âge de procréer sur un éventuel projet de grossesse
- Prévoir si possible une **consultation pré-conceptionnelle** en cas de projet de grossesse (supplémentations, prévention contre les PE...)
- Intérêt notable de la **prise quotidienne d'acide folique** par la femme en pré-conceptionnel et en début de grossesse (prévention contre les anomalies congénitales dont celles du tube neural, rôle protecteur de l'acide folique contre les PE)

- Périodes critiques d'exposition : période **pré-conceptionnelle**, **grossesse** (notamment **toutes premières semaines de grossesse** / organogénèse), **allaitement**, **petite enfance**, **puberté**
 - Aspect irréversible de certaines pathologies rattachées aux perturbateurs endocriniens
- **Intérêt majeur de protéger de l'exposition des PE la femme en âge de procréer / période pré-conceptionnelle, la femme enceinte ou allaitante, le jeune enfant**

3. Prévenir quant à la présence de PE dans l'alimentation

- **Privilégier le « bio »**, bien laver les fruits et légumes, notamment en **pré-conceptionnel**, durant la **grossesse**
- Eviter de consommer des poissons d'eau douce (accumulateurs de PCB), des poissons prédateurs sauvages
- Eviter les conserves et les contenants en plastiques suivants :

Polychlorure de vinyle (n°3 ou PVC) 	Polystyrène (n°6 ou PS) 	Polycarbonate (n°7 ou PC) 
---	---	---

- **Eviter le contact d'aliments chauds avec du plastique** (aliments chauffés au micro-onde dans des contenants en plastique, bouteille plastique en plein soleil, boisson chaude dans un gobelet en plastique...)
- Eviter les ustensiles traités au **téflon**
- Eviter la consommation de produits contenant des parabènes cachés : **de E214 à E219**
- Pour la femme en surpoids / obèse avec projet de grossesse, **enceinte ou allaitante** : **limiter les pertes de poids importantes** (relargage dans l'organisme, pour le fœtus / dans le lait, de PE lipophiles stockés dans les graisses)

4. Eviter l'utilisation de produits d'hygiène / cosmétiques contenant des PE

- Certains produits cosmétiques contenant des phtalates, alkylphénols, parabènes, phénoxyéthanol, triclosan, formaldéhyde...
- Certains filtres solaires contenant benzophénone (BP-3), 4-methylbenzylidene camphor (4-MBC) ...
- De façon générale, éviter les produits avec PE non rinçables / en contact prolongé avec la peau (fond de teint, vernis, crème, rouge à lèvres), les produits mis après la douche (perméabilité cutanée), surtout chez la **femme enceinte ou allaitante**

5. Conseils concernant la prescription de médicaments

- **Limiter la prise de paracétamol, d'aspirine, d'indométacine durant les premières semaines de grossesse**
- Inhibiteur de la 5-alpha réductase, alprostadil : utiliser le préservatif lors de rapport sexuel pour limiter la transmission du traitement chez la femme en âge de procréer, enceinte ou allaitante
- Crème vaginale à base d'oestrogènes : éviter le rapport sexuel juste après l'application de la crème pour limiter la transmission du traitement chez l'homme, ne pas appliquer la crème en cas de grossesse
- Limiter les traitements contenant des PE tels que les parabènes dans les excipients :

http://s1.lemde.fr/mmpub/edt/doc/20110523/1525968_fb80_parabenes_1_.pdf

- Eviter les médicaments et les compléments alimentaires contenant du phtalate de dibutyl (DBP), du phtalate de diéthyle (DEP)

6. Informer les jeunes parents sur les PE pouvant être contenus dans les produits pour bébé

- Privilégier les **produits sans bisphénol A, sans phtalates, sans polybromés**
- Limiter les produits cosmétiques pour bébé avec de nombreux parfums, conservateurs
- Utiliser des **biberons en verre**. **Ne pas chauffer les aliments dans des contenants / biberons en plastique**. Eviter le plastique polycarbonate pour les ustensiles de cuisine
- Privilégier les textiles labellisés Oeko-Tex 100/100, label EKO, Naturtextil, ou en matières naturelles non traitées
- Laver les jouets lavables, sortir les jouets de leur emballage plusieurs jours avant de les présenter à l'enfant

7. Prévenir la consommation du tabac

La fumée de cigarette contient des hydrocarbures aromatiques polycycliques, cancérigènes (cancer du sein)

8. Demander la profession du patient : identifier une exposition au long cours à des PE

Professions à risques :

- Profession dans l'agriculture, la viticulture	- Dentiste, assistant(e) dentaire
- Jardinier	- Profession dans le nettoyage, le ménage
- Infirmier / infirmière	- Profession dans la coiffure, l'esthétique
- Aide-soignant(e)	- Caissière
- Profession en laboratoire	- Profession dans l'industrie chimique / pharmaceutique

9. Informer sur les précautions à prendre dans l'environnement personnel

- Limiter les poussières domestiques
- Limiter l'utilisation de retardateurs de flamme bromés
- Privilégier les matériaux de bricolage (lino / revêtement de sol, peinture...) avec le moins de PE
- Limiter les travaux d'isolation, pose de PVC, décapage
- Eviter les colles peintures et revêtements de sol **pendant toute la grossesse et les premiers mois**
- Meubles en aggloméré : les déballer en extérieur, les aérer, attendre plusieurs jours avant de les monter (présence de formaldéhyde)
- Lire les étiquettes et le degré de volatilité des COV (Composé Organique Volatil)

10. Fournir aux patients les coordonnées d'informations sur les PE et leur prévention

- <http://reseau-environnement-sante.fr/>
- <http://www.endocrinedisruption.org/>
- <http://www.projetnesting.fr/>
- <http://www.sabotage-hormonal.org/>


Annexe 2 : Interface du site www.preventioncontrelespe.fr

Prévention contre les Perturbateurs Endocriniens

Thèse de médecine générale – Anne-Sophie CARDIN

Fiche conseils
Bibliographie
🔍

Conseils de prévention contre les perturbateurs endocriniens pour les consultations en médecine générale



Préambule :

Un perturbateur endocrinien (PE) est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire des effets délétères sur un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de sous-populations.

Caractéristiques concernant les PE :

- l'effet **dose** : les PE peuvent provoquer des effets délétères à très faible dose
- l'effet **cocktail** : des molécules peu ou non toxiques prises isolément peuvent devenir nocives lorsqu'elles sont mélangées

Mécanismes d'action possibles :

- action **agoniste** : le PE mime l'action d'une hormone naturelle et entraîne la réponse due à cette hormone
- action **antagoniste** : le PE empêche une hormone de se fixer à son récepteur et empêche la transmission du signal hormonal
- **interférence** : le PE perturbe la production ou la régulation des hormones ou de leurs récepteurs.

Les PE interfèrent au niveau des mécanismes : **oestrogénique, androgénique, thyroïdien.**

Voies de contamination par les PE : respiratoire, cutanée, digestive

Principaux PE :

<p>Bisphénol A</p> <p>Phtalates</p> <p>Parabènes</p> <p>Perfluorés</p>	<p>Dioxines / PCB</p> <p>Pesticides</p> <p>Polybromés</p> <p>Diéthylstilbestrol</p>	<p>Formaldéhydes</p> <p>Phénoxyéthanol</p> <p>Alkylphénols</p>
--	---	--

Annexe 3 : Questionnaire

Les questions à choix multiples sont identifiées par « * ».

Bonjour,

Voici un questionnaire portant sur la fiche conseils d'informations de prévention à transmettre aux patients sur les perturbateurs endocriniens.

Il ne vous prendra que 5 minutes.

Les données sont anonymes.

1 → Vous sentez-vous concerné(e) par les perturbateurs endocriniens?

- A. Oui
- B. Non
- C. Je ne sais pas

2 → Par quel(s) moyen(s) avez-vous entendu parler des perturbateurs endocriniens ?*

- A. Entourage professionnel
- B. Livre(s)
- C. Site(s) internet(s) dédié(s)
- D. Médias (TV, radio, presse)
- E. Entourage personnel
- F. Formation(s) abordant les perturbateurs endocriniens
- G. Vous n'avez jamais entendu parler des perturbateurs endocriniens
- H. Revue(s) médicale(s)
- I. Association(s)

3 → Selon vous, les perturbateurs endocriniens représentent :

- A. vous n'avez pas d'avis sur le sujet
- B. un faux problème sanitaire « à la mode », sans preuves tangibles
- C. un véritable problème sanitaire
- D. vous avez peu de notions sur le sujet, mais cela vous interpelle

4 → Avez-vous eu des questions sur les perturbateurs endocriniens de la part de vos patients?

A. Oui

B. Non

5 → Avez-vous pu transmettre à vos patients des informations sur les perturbateurs endocriniens AVANT la consultation de la fiche conseils?

A. Oui

B. Non

6 → Avez-vous eu l'occasion de transmettre à vos patients des informations sur les perturbateurs endocriniens A PARTIR de la fiche conseils?

A. Oui

B. Non

7 → Quel est le délai écoulé entre votre première lecture de la fiche conseils et votre participation à ce sondage?

A. < 24 h

B. entre 24 h et 1 semaine

C. entre 1 semaine et 1 mois

D. > 1 mois

8 → Comment évaluez-vous la QUALITE du contenu de la fiche en terme d'informations à transmettre ?

1	2	3	4	5
Très incomplet			Très complet	

9 → Comment évaluez-vous la QUANTITE d'informations ACQUISES sur les perturbateurs endocriniens grâce à la fiche conseils?

1	2	3	4	5
Très peu pratique			Très pratique	

10 → Comment évaluez-vous l'ERGONOMIE/la facilité de consultation de la fiche conseils?

1	2	3	4	5
Aucune information			Très nombreuses informations	

11 → Quel(s) point(s) de la fiche conseils vous parai(ssen)t pertinent(s) et envisageable(s) à aborder dans votre pratique médicale?*

- A. 1. Informations générales sur les PE et leurs conséquences
- B. 2. Informations aux femmes enceintes, aux jeunes parents
- C. 3. Prévention contre les PE dans l'alimentation
- D. 4. Prévention contre les PE dans les produits d'hygiène / cosmétiques
- E. 5. Conseils sur la prescription de médicaments
- F. 6. Informations sur les PE dans les produits pour bébé
- G. 7. Prévention contre la consommation de tabac
- H. 8. Professions à risque d'exposition au long cours aux PE
- I. 9. Précautions dans l'environnement personnel
- J. 10. Coordonnées d'informations sur les PE et leur prévention
- K. Aucun

12 → Quel(s) point(s) de la fiche conseils vous parai(ssen)t trop complexe(s) ou trop détaillé(s) pour être abordé(s) dans votre pratique?*

- A. 1. Informations générales sur les PE et leurs conséquences
- B. 2. Informations aux femmes enceintes, aux jeunes parents
- C. 3. Prévention contre les PE dans l'alimentation
- D. 4. Prévention contre les PE dans les produits d'hygiène / cosmétiques
- E. 5. Conseils sur la prescription de médicaments
- F. 6. Informations sur les PE dans les produits pour bébé
- G. 7. Prévention contre la consommation de tabac
- H. 8. Professions à risque d'exposition au long cours aux PE
- I. 9. Précautions dans l'environnement personnel
- J. 10. Coordonnées d'informations sur les PE et leur prévention
- K. Aucun

13 → De façon générale, comment évaluez-vous la fiche conseils?

1	2	3	4	5
Qualité très mauvaise			Qualité très bonne	

14 → Envisagez-vous d'utiliser la fiche conseils lors vos futures consultations pour faire de la prévention contre les perturbateurs endocriniens ?

- A. Oui
- B. Non
- C. Je ne sais pas

15 → Selon vous, quel(s) moyen(s) serai(en)t pertinent(s) pour améliorer les compétences des médecins généralistes concernant la prévention contre les perturbateurs endocriniens?*

- A. Documents vidéo/audio à visée médicale sur le sujet
- B. Site internet dédié
- C. Brochures sur les perturbateurs endocriniens
- D. Congrès pratique sur les perturbateurs endocriniens
- E. Livre médical sur les perturbateurs endocriniens
- F. Revue médicale sur les perturbateurs endocriniens
- G. Réunion avec des experts du domaine
- H. Application pour téléphone portable
- I. Documents officiels (HAS, ANSM...)
- J. Formation médicale continue

16 → Selon vous, est-ce (entre autres) aux médecins généralistes de faire de la prévention contre les perturbateurs endocriniens?

- A. Oui
- B. Non
- C. Je ne sais pas

17 → De quel sexe êtes-vous?

A. Homme

B. Femme

18 → Quelle est votre année de naissance ?

19 → Quel est le code postal de votre lieu d'activité? (nombre à 5 chiffres, ex : 06250)

20 → Quel est votre mode d'exercice?*

A. Etablissement de santé (hôpital, clinique)

B. Cabinet / maison médicale

21 → Dans quel milieu géographique exercez-vous?*

A. Urbain

B. Rural

C. Semi-urbain

22 → Quelle(s) population(s) représente(nt) le mieux votre patientèle ?*

A. Enfants / adolescents

B. 18 – 39 ans

C. 40 – 64 ans

D. 65 ans et plus

23 → Avez-vous une activité dans l'enseignement de la médecine générale?

A. Oui

B. Non

Annexe 4 : Annonce transmise aux médecins généralistes

Chère consœur, cher confrère,

Interne en médecine générale, je réalise mon travail de thèse sur la conception d'un outil de travail dédié aux médecins généralistes pour faire de la PREVENTION contre les PERTURBATEURS ENDOCRINIENS.

Mon projet consiste à créer une fiche conseils de prévention dédiée aux médecins généralistes, à partir de la littérature et avis d'experts, puis à la faire évaluer à l'échelle nationale par des médecins généralistes.

Si vous êtes DOCTEUR EN MEDECINE GENERALE, en ACTIVITE, vous êtes invité(e) à participer à cette étude.

Veillez trouver dans un premier temps le lien vers la fiche conseils :

preventioncontrelespe.fr

Puis dans un deuxième temps, dans le délai qui vous convient, le lien vers le sondage national :

<https://annesophiecardin.typeform.com/to/siGQOF>

La participation au sondage ne prend que 5 minutes. Les données sont anonymes.

Votre participation est importante.

Les conclusions de cette étude peuvent vous être communiquées si vous le souhaitez.

N'hésitez pas à transmettre cette annonce à vos contacts parmi les médecins généralistes.

Je vous remercie par avance pour votre aide.

Cordialement,

Anne-Sophie CARDIN

Interne en médecine générale, Nice

[preventioncontrelespe@gmail](mailto:preventioncontrelespe@gmail.com)

Annexe 5 : Code informatique pour l'étude de corrélation (logiciel R)

```
# On charge les librairies nécessaires.
```

```
library(gdata)
```

```
library(mlogit)
```

```
# On lit le fichier de base de données issu du sondage national.
```

```
tab=read.xls("/Users/ascardin/Desktop/stats/stat_report_R.xls")
```

```
# On étudie la corrélation entre la disposition à utiliser le guide et le sexe des médecins.
```

```
stab=data.frame(tab$sexe,tab$futur)
```

```
mtab<-mlogit.data(stab, choice = "tab.futur", shape = "wide")
```

```
result = mlogit(tab.futur ~ 0 | tab.sexe, data=mtab, reflevel="Oui")
```

```
summary(result)
```

```
# On réalise la même procédure pour l'âge, puis également pour l'enseignement de la médecine générale.
```

```
# Pour les questions à choix multiples, on crée une colonne de réponses regroupant l'ensemble des combinaisons de réponses possibles de la part des médecins généralistes.
```

```
stab=data.frame(tab$futur,tab$cabinet,tab$etablissement)
```

```
stab$loc <- paste(stab$tab.cabinet, stab$tab.etablissement, sep=' ')
```

```
mtab<-mlogit.data(stab, choice = "tab.futur", shape = "wide")
```

```
# Puis on étudie la corrélation entre la disposition à utiliser le guide et le mode d'exercice des médecins.
```

```
result = mlogit(tab.futur ~ 0 | loc, data=mtab, reflevel="Oui")
```

```
summary(result)
```

```
# On réalise la même procédure pour le milieu d'exercice, puis également pour les populations de patients.
```

Annexe 6 : Caractéristiques socio-démographiques des médecins généralistes interrogés

	<i>n</i>	%
SEXE		
Femme	214	51
Homme	206	49
ÂGE		
< 30 ans	10	2,4
30-39 ans	119	28,3
40-49 ans	74	17,6
50-59 ans	122	29
60-69 ans	90	21,4
70 ans et plus	5	1,2
MODE D'EXERCICE*		
Cabinet / maison médicale	398	94,8
Établissement de santé (hôpital, clinique)	36	8,6
MILIEU D'EXERCICE*		
Urbain	161	38,3
Semi-urbain	128	30,5
Rural	142	33,8
PATIENTÈLE*		
Enfants / adolescents	183	43,6
18-39 ans	181	43,1
40-64 ans	245	58,3
65 ans et plus	206	49
ENSEIGNEMENT DE LA MÉDECINE GÉNÉRALE		
Oui	115	27,4
Non	305	72,6

* : questions à choix multiples (possibilité de plus de 420 réponses au total)

Annexe 7 : Réponses des médecins généralistes concernant le critère de jugement principal

Disposition à utiliser le guide de conseils préventifs				
	Oui (n = 262)	Non (n = 43)	Je ne sais pas (n = 115)	p
SEXE				
Femme	63,1 % (n = 135)	6,5 % (n = 14)	30,4 % (n = 65)	p = 0,025
Homme	61,6 % (n = 127)	14,1 % (n = 29)	24,3 % (n = 50)	
ÂGE				
Moyenne d'âge (années)	49,2 ± 11,6	49,6 ± 13,6	47,2 ± 12,2	p = 0,27
MODE D'EXERCICE*				
Cabinet / maison médicale	62,1 % (n = 247)	10,3 % (n = 41)	27,6 % (n = 110)	p = 0,59
Établissement de santé (hôpital, clinique)	66,7 % (n = 24)	13,9 % (n = 5)	19,4 % (n = 7)	
MILIEU D'EXERCICE*				
Urbain	57,8 % (n = 93)	10,5 % (n = 17)	31,7 % (n = 51)	p = 0,61
Semi-urbain	67,2 % (n = 86)	7 % (n = 9)	25,8 % (n = 33)	
Rural	64,8 % (n = 92)	12 % (n = 17)	23,2 % (n = 33)	
PATIENTÈLE*				
Enfants / adolescents	62,8 % (n = 115)	10,4 % (n = 19)	26,8 % (n = 49)	p = 0,36
18-39 ans	66,9 % (n = 121)	11 % (n = 20)	22,1 % (n = 40)	
40-64 ans	66,1 % (n = 162)	8,6 % (n = 21)	25,3 % (n = 62)	
65 ans et plus	64,6 % (n = 133)	10,2 % (n = 21)	25,2 % (n = 52)	
ENSEIGNEMENT DE LA MÉDECINE GÉNÉRALE				
Oui	60 % (n = 69)	14,8 % (n = 17)	25,2 % (n = 29)	p = 0,18
Non	63,3 % (n = 193)	8,5 % (n = 26)	28,2 % (n = 86)	

* : questions à choix multiples (possibilité de plus de 420 réponses au total)

Annexe 8 : Courrier envoyé à Madame la Ministre de la Santé Marisol TOURAINE

Mlle CARDIN Anne-Sophie
XX rue XXXX
06XXX – XXXX
Tél : XX XX XX XX XX
E-mail : xxx@xxx.xxx

Ministère des Affaires Sociales et de la Santé
À l'attention de Madame la Ministre Mme TOURAINE
14 avenue Duquesne
75350 – PARIS SP 07

Mougins, le 20 avril 2016

Objet : perturbateurs endocriniens et recommandations HAS

Madame la Ministre,

Interne en médecine générale sur Nice, je réalise mon travail de thèse sur la proposition d'un outil de travail dédié aux médecins généralistes pour faire de la prévention contre les perturbateurs endocriniens. Il s'agit d'une fiche conseils créée à partir de la littérature et avis d'experts. Cette fiche est ensuite évaluée à travers un sondage national auprès de médecins généralistes.

Les études relatives aux perturbateurs endocriniens sont très nombreuses. Les pathologies qui y sont rattachées alertent de nombreuses experts en médecine.

Ces problématiques concernent également le gouvernement et le Sénat. Vos actions dans ce domaine en sont une bonne illustration, tout comme les divers documents rédigés par de nombreux Ministères.

Dans ce contexte, je me permets de vous demander s'il est prévu que soient rédigées des **recommandations officielles**, notamment par la **Haute Autorité de Santé**, qui pourraient servir de **guide pour les médecins afin de faire de la prévention contre les perturbateurs endocriniens auprès de leurs patients**.

Veillez accepter, Madame la Ministre, l'expression de mes salutations les plus respectueuses.

Anne-Sophie CARDIN

Annexe 9 : Acteurs ayant participé au travail de thèse

Auteur : Anne-Sophie CARDIN

Directeur de thèse : Didier COSSERAT (médecin généraliste, Saint-Raphaël)

Aide informatique : Bartosz GRABIEC (docteur en informatique, Mougins)

Aide à l'analyse statistique : Amel ROUIS-CHAARANA (statisticienne, Nice), Bartosz GRABIEC

Organismes ayant accepté la diffusion de l'annonce du sondage national :

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins des Alpes Maritimes

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de l'Ardèche

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de l'Ariège

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de l'Aude

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de Dordogne

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins du Finistère

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de Gironde

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de l'Hérault

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins du Loiret

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de la Manche

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins du Morbihan

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de la Haute-Saône

URPS ML de la Guadeloupe

Société de Formation Thérapeutique du Généraliste

Revue Le Quotidien du Médecin

Syndicat National des Jeunes Médecins Généralistes

Organismes ayant refusé la diffusion de l'annonce du sondage national :

Conseil National de l'Ordre des Médecins

Conseil Régional de l'Ordre des Médecins d'Aquitaine

Conseil Régional de l'Ordre des Médecins de Bretagne

Conseil Régional de l'Ordre des Médecins de Champagne-Ardenne

Conseil Régional de l'Ordre des Médecins de la Réunion et de Mayotte

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de l'Allier

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins du Calvados

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de Corrèze

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins du Doubs

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins du Gard

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de Haute-Savoie

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de la Loire

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de la Marne

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de la Meuse

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins du Nord

Conseil de l'Ordre des Médecins de la ville de Paris

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins du Rhône

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de Saône-et-Loire

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins des Deux-Sèvres

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de la Somme

Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins des Yvelines

Organe de l'Ordre des Médecins de Nouvelle Calédonie

URPS Médecins Auvergne Rhône-Alpes

URPS ML Bretagne

URPS ML Hauts-de-France

CNGE

Bibliographie

Articles de revues :

Adgent, Margaret A, Julie L Daniels, Lloyd J Edwards, Anna Maria Siega-Riz, et Walter J Rogan. « Early-Life Soy Exposure and Gender-Role Play Behavior in Children ». *Environmental Health Perspectives* 119, no 12 (décembre 2011): 1811-16. doi:10.1289/ehp.1103579.

Akingbemi, Benson T., Chantal M. Sottas, Anna I. Koulova, Gary R. Klinefelter, et Matthew P. Hardy. « Inhibition of Testicular Steroidogenesis by the Xenoestrogen Bisphenol A Is Associated with Reduced Pituitary Luteinizing Hormone Secretion and Decreased Steroidogenic Enzyme Gene Expression in Rat Leydig Cells. » *Endocrinology* 145, no 2 (février 2004): 592-603. doi:10.1210/en.2003-1174.

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.

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.

Andra, Syam S., et Konstantinos C. Makris. « Thyroid Disrupting Chemicals in Plastic Additives and Thyroid Health. » *Journal of Environmental Science and Health. Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews* 30, no 2 (2012): 107-51. doi:10.1080/10590501.2012.681487.

Balakrishnan, Biju, Kimiora Henare, Eric B. Thorstensen, Anna P. Ponnampalam, et Murray D. Mitchell. « Transfer of Bisphenol A across the Human Placenta. » *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 202, no 4 (avril 2010): 393.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2010.01.025.

Band, Pierre R., Nhu D. Le, Raymond Fang, et Michele Deschamps. « Carcinogenic and Endocrine Disrupting Effects of Cigarette Smoke and Risk of Breast Cancer. » *Lancet (London, England)* 360, no 9339 (5 octobre 2002): 1044-49. doi:10.1016/S0140-6736(02)11140-8.

Barry, Yaya, Christophe Bonaldi, Veronique Goulet, Regis Coutant, Juliane Leger, Annie-Claude Paty, Dominique Delmas, David Cheillan, et Michel Roussey. « Increased Incidence of Congenital Hypothyroidism in France from 1982 to 2012: A Nationwide Multicenter Analysis. » *Annals of Epidemiology* 26, no 2 (février 2016): 100-105.e1-4. doi:10.1016/j.annepidem.2015.11.005.

Bellanger, Martine, Barbara Demeneix, Philippe Grandjean, R Thomas Zoeller, et Leonardo Trasande. « Neurobehavioral Deficits, Diseases, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100, no 4 (avril 2015): 1256-66. doi:10.1210/jc.2014-4323.

Biedermann, Sandra, Patrik Tschudin, et Koni Grob. « Transfer of Bisphenol A from Thermal Printer Paper to the Skin. » *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 398, no 1 (septembre 2010): 571-76. doi:10.1007/s00216-010-3936-9.

Bigsby, R, R E Chapin, G P Daston, B J Davis, J Gorski, L E Gray, K L Howdeshell, R T Zoeller, et F S vom Saal. « Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. » *Environmental Health Perspectives* 107, no Suppl 4 (août 1999): 613-18.

Boas, Malene, Ulla Feldt-Rasmussen, et Katharina M. Main. « Thyroid Effects of Endocrine Disrupting Chemicals. » *Molecular and Cellular Endocrinology* 355, no 2 (22 mai 2012): 240-48. doi:10.1016/j.mce.2011.09.005.

Boas, Malene, Hanne Frederiksen, Ulla Feldt-Rasmussen, Niels E Skakkebæk, Laszlo Hegedüs, Linda Hilsted, Anders Juul, et Katharina M Main. « Childhood Exposure to Phthalates: Associations with Thyroid Function, Insulin-like Growth Factor I, and Growth ». *Environmental Health Perspectives* 118, no 10 (octobre 2010): 1458-64. doi:10.1289/ehp.0901331.

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.

Bornehag, Carl-Gustaf, Jan Sundell, Charles J. Weschler, Torben Sigsgaard, Björn Lundgren, Mikael Hasselgren, et Linda Hägerhed-Engman. « The Association between Asthma and Allergic Symptoms in Children and Phthalates in House Dust: A Nested Case–Control Study ». *Environmental Health Perspectives* 112, no 14 (octobre 2004): 1393-97. doi:10.1289/ehp.7187.

Bouskine, Adil, Marielle Nebout, Françoise Brucker-Davis, Mohamed Benahmed, et Patrick Fenichel. « Low Doses of Bisphenol A Promote Human Seminoma Cell Proliferation by Activating PKA and PKG via a Membrane G-Protein-Coupled Estrogen Receptor. » *Environmental Health Perspectives* 117, no 7 (juillet 2009): 1053-58. doi:10.1289/ehp.0800367.

Bradman, Asa, Dana B. Barr, Birgit G. Claus Henn, Timothy Drumheller, Cynthia Curry, et Brenda Eskenazi. « Measurement of Pesticides and Other Toxicants in Amniotic Fluid as a Potential Biomarker of Prenatal Exposure: A Validation Study. » *Environmental Health Perspectives* 111, no 14 (novembre 2003): 1779-82.

Bradman, Asa, Brenda Eskenazi, Dana B. Barr, Roberto Bravo, Rosemary Castorina, Jonathan Chevrier, Katherine Kogut, Martha E. Harnly, et Thomas E. McKone. « Organophosphate Urinary Metabolite Levels during Pregnancy and after Delivery in Women Living in an Agricultural Community. » *Environmental Health Perspectives* 113, no 12 (décembre 2005): 1802-7.

Braun, Joe M., Amy E. Kalkbrenner, Antonia M. Calafat, John T. Bernert, Xiaoyun Ye, Manori J. Silva, Dana Boyd Barr, Sheela Sathyanarayana, et Bruce P. Lanphear. « Variability and Predictors of Urinary Bisphenol A Concentrations during Pregnancy. » *Environmental Health Perspectives* 119, no 1 (janvier 2011): 131-37. doi:10.1289/ehp.1002366.

Braun, Joe M., Amy E. Kalkbrenner, Antonia M. Calafat, Kimberly Yolton, Xiaoyun Ye, Kim N. Dietrich, et Bruce P. Lanphear. « Impact of Early-Life Bisphenol A Exposure on Behavior and Executive Function in Children. » *Pediatrics* 128, no 5 (novembre 2011): 873-82. doi:10.1542/peds.2011-1335.

Braun, Joe M., Kimberly Yolton, Kim N. Dietrich, Richard Hornung, Xiaoyun Ye, Antonia M. Calafat, et Bruce P. Lanphear. « Prenatal Bisphenol A Exposure and Early Childhood Behavior. » *Environmental Health Perspectives* 117, no 12 (décembre 2009): 1945-52. doi:10.1289/ehp.0900979.

Braun, Joseph M., Sheela Sathyanarayana, et Russ Hauser. « Phthalate Exposure and Children's Health. » *Current Opinion in Pediatrics* 25, no 2 (avril 2013): 247-54. doi:10.1097/MOP.0b013e32835e1eb6.

Braverman, Lewis E., XueMei He, Sam Pino, Mary Cross, Barbarajean Magnani, Steven H. Lamm, Michael B. Kruse, Arnold Engel, Kenny S. Crump, et John P. Gibbs. « The Effect of Perchlorate, Thiocyanate, and Nitrate on Thyroid Function in Workers Exposed to Perchlorate Long-Term. » *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90, no 2 (février 2005): 700-706. doi:10.1210/jc.2004-1821.

Brucker-Davis, Françoise, 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.

- 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.
- Buck Louis, Germaine M, Kurunthachalam Kannan, Katherine J Sapra, José Maisog, et Rajeshwari Sundaram. « Urinary Concentrations of Benzophenone-Type Ultraviolet Radiation Filters and Couples' Fecundity ». *American Journal of Epidemiology* 180, no 12 (15 décembre 2014): 1168-75. doi:10.1093/aje/kwu285.
- Buck Louis, Germaine M., C. Matthew Peterson, Zhen Chen, Mary Croughan, Rajeshwari Sundaram, Joseph Stanford, Michael W. Varner, *et al.* « Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study ». *Fertility and Sterility* 100, no 1 (s. d.): 162-69.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.03.026.
- Buttke, Danielle E, Kanta Sircar, et Colleen Martin. « Exposures to Endocrine-Disrupting Chemicals and Age of Menarche in Adolescent Girls in NHANES (2003–2008) ». *Environmental Health Perspectives* 120, no 11 (novembre 2012): 1613-18. doi:10.1289/ehp.1104748.
- Calafat, Antonia M, Lee-Yang Wong, Xiaoyun Ye, John A Reidy, et Larry L Needham. « Concentrations of the Sunscreen Agent Benzophenone-3 in Residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004 ». *Environmental Health Perspectives* 116, no 7 (juillet 2008): 893-97. doi:10.1289/ehp.11269.
- Calafat, Antonia M., Xiaoyun Ye, Lee-Yang Wong, Amber M. Bishop, et Larry L. Needham. « Urinary Concentrations of Four Parabens in the U.S. Population: NHANES 2005-2006. » *Environmental Health Perspectives* 118, no 5 (mai 2010): 679-85. doi:10.1289/ehp.0901560.
- Calafat, Antonia M., Xiaoyun Ye, Lee-Yang Wong, John A. Reidy, et Larry L. Needham. « Urinary Concentrations of Triclosan in the U.S. Population: 2003-2004. » *Environmental Health Perspectives* 116, no 3 (mars 2008): 303-7. doi:10.1289/ehp.10768.
- 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.
- Carlstedt, F., B. A. G. Jonsson, et C.-G. Bornehag. « PVC Flooring Is Related to Human Uptake of Phthalates in Infants. » *Indoor Air* 23, no 1 (février 2013): 32-39. doi:10.1111/j.1600-0668.2012.00788.x.
- Carwile, Jenny L., et Karin B. Michels. « Urinary Bisphenol A and Obesity: NHANES 2003-2006. » *Environmental Research* 111, no 6 (août 2011): 825-30. doi:10.1016/j.envres.2011.05.014.
- Caserta, D., L. Maranghi, A. Mantovani, R. Marci, F. Maranghi, et M. Moscarini. « Impact of Endocrine Disruptor Chemicals in Gynaecology. » *Human Reproduction Update* 14, no 1 (février 2008): 59-72. doi:10.1093/humupd/dmm025.
- 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.
- Chabert, Marie-Charlotte, Jeanne Perrin, Julie Berbis, Florence Bretelle, Sebastien Adnot, et Blandine Courbiere. « Lack of Information Received by a French Female Cohort Regarding Prevention against Exposure to Reprotoxic Agents during Pregnancy. » *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 205 (3 août 2016): 15-20. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.07.504.

Chakraborty, Tandra R, Eillit Alicea, et Sanjoy Chakraborty. « Relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, phenols, and pubertal stages in girls ». *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics* 3 (2012): 17-26. doi:10.2147/AHMT.S15947.

Charles, Marie-Aline, et Claudine Junien. « Les origines développementales de la santé (DOHaD) et l'épigénétique - Une révolution pour la prévention des maladies chroniques de l'adulte. » *Questions de Santé Publique*, no 18 (septembre 2012).

Chen, Jiangang, Ki Chang Ahn, Nancy A. Gee, Shirley J. Gee, Bruce D. Hammock, et Bill L. Lasley. « Antiandrogenic Properties of Parabens and Other Phenolic Containing Small Molecules in Personal Care Products. » *Toxicology and Applied Pharmacology* 221, no 3 (15 juin 2007): 278-84. doi:10.1016/j.taap.2007.03.015.

Chen, Minjian, Rong Tang, Guangbo Fu, Bin Xu, Pengfei Zhu, Shanlei Qiao, Xiaojiao Chen, *et al.* « Association of Exposure to Phenols and Idiopathic Male Infertility. » *Journal of Hazardous Materials* 250-51 (15 avril 2013): 115-21. doi:10.1016/j.jhazmat.2013.01.061.

Chevalier, Nicolas, Françoise Brucker-Davis, Najiba Lahlou, Patrick Coquillard, Michel Pugeat, Patricia Pacini, Patricia Panaia-Ferrari, Kathy Wagner-Mahler, et Patrick Fénelichel. « 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.

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.

Chevrier, Jonathan, Brenda Eskenazi, Nina Holland, Asa Bradman, et Dana B Barr. « Effects of Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides on Thyroid Function during Pregnancy ». *American Journal of Epidemiology* 168, no 3 (1 août 2008): 298-310. doi:10.1093/aje/kwn136.

Chevrier, Jonathan, Robert B. Gunier, Asa Bradman, Nina T. Holland, Antonia M. Calafat, Brenda Eskenazi, et Kim G. Harley. « Maternal Urinary Bisphenol a during Pregnancy and Maternal and Neonatal Thyroid Function in the CHAMACOS Study. » *Environmental Health Perspectives* 121, no 1 (janvier 2013): 138-44. doi:10.1289/ehp.1205092.

Chou, Karen, et Robert O Wright. « Phthalates in food and medical devices ». *Journal of Medical Toxicology* 2, no 3 (septembre 2006): 126-35. doi:10.1007/BF03161027.

Christiansen, Sofie, Martin Scholze, Majken Dalgaard, Anne Marie Vinggaard, Marta Axelstad, Andreas Kortenkamp, et Ulla Hass. « Synergistic Disruption of External Male Sex Organ Development by a Mixture of Four Antiandrogens ». *Environmental Health Perspectives* 117, no 12 (décembre 2009): 1839-46. doi:10.1289/ehp.0900689.

Cobellis, L., G. Latini, C. De Felice, S. Razzi, I. Paris, F. Ruggieri, P. Mazzeo, et F. Petraglia. « High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis ». *Human Reproduction* 18, no 7 (1 juillet 2003): 1512-15. doi:10.1093/humrep/deg254.

Cohn, Barbara A., Michele La Merrill, Nickilou Y. Krigbaum, Gregory Yeh, June-Soo Park, Lauren Zimmermann, et Piera M. Cirillo. « DDT Exposure in Utero and Breast Cancer ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100, no 8 (août 2015): 2865-72. doi:10.1210/jc.2015-1841.

Cohn, Barbara A., Mary S. Wolff, Piera M. Cirillo, et Robert I. Sholtz. « DDT and Breast Cancer in Young Women: New Data on the Significance of Age at Exposure ». *Environmental Health Perspectives* 115, no 10 (octobre 2007): 1406-14. doi:10.1289/ehp.10260.

Colon, I., D. Caro, C. J. Bourdony, et O. Rosario. « Identification of Phthalate Esters in the Serum of Young Puerto Rican Girls with Premature Breast Development. » *Environmental Health Perspectives* 108, no 9 (septembre 2000): 895-900.

De Angelis, Simona, Roberta Tassinari, Francesca Maranghi, Agostino Eusepi, Antonio Di Virgilio, Flavia Chiarotti, Laura Ricceri, *et al.* « Developmental Exposure to Chlorpyrifos Induces Alterations in Thyroid and Thyroid Hormone Levels without Other Toxicity Signs in CD-1 Mice. » *Toxicological Sciences : An Official Journal of the Society of Toxicology* 108, no 2 (avril 2009): 311-19. doi:10.1093/toxsci/kfp017.

de Cock, Marijke, Yolanda G. H. Maas, et Margot van de Bor. « Does Perinatal Exposure to Endocrine Disruptors Induce Autism Spectrum and Attention Deficit Hyperactivity Disorders? Review. » *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway : 1992) 101, no 8 (août 2012): 811-18. doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02693.x.

Delbès, Géraldine, Christine Levacher, Clotilde Duquenne, et René Habert. « Le testicule fœtal est-il en danger ? » *Médecine/Sciences* 21, no 12 (2005).

Delfosse, Vanessa, Beatrice Dendele, Tiphaine Huet, Marina Grimaldi, Abdelhay Boulahtouf, Sabine Gerbal-Chaloin, Bertrand Beucher, *et al.* « Synergistic Activation of Human Pregnane X Receptor by Binary Cocktails of Pharmaceutical and Environmental Compounds. » *Nature Communications* 6 (2015): 8089. doi:10.1038/ncomms9089.

Denham, Melinda, Lawrence M. Schell, Glenn Deane, Mia V. Gallo, Julia Ravenscroft, et Anthony P. DeCaprio. « Relationship of Lead, Mercury, Mirex, Dichlorodiphenyldichloroethylene, Hexachlorobenzene, and Polychlorinated Biphenyls to Timing of Menarche among Akwesasne Mohawk Girls. » *Pediatrics* 115, no 2 (février 2005): e127-34. doi:10.1542/peds.2004-1161.

Dhimolea, Eugen, Perinaaz R. Wadia, Tessa J. Murray, Matthew L. Settles, Jo D. Treitman, Carlos Sonnenschein, Toshi Shioda, et Ana M. Soto. « Prenatal Exposure to BPA Alters the Epigenome of the Rat Mammary Gland and Increases the Propensity to Neoplastic Development. » *PloS One* 9, no 7 (2014): e99800. doi:10.1371/journal.pone.0099800.

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.

Dodson, Robin E, Marcia Nishioka, Laurel J Standley, Laura J Perovich, Julia Green Brody, et Ruthann A Rudel. « Endocrine Disruptors and Asthma-Associated Chemicals in Consumer Products ». *Environmental Health Perspectives* 120, no 7 (juillet 2012): 935-43. doi:10.1289/ehp.1104052.

Dupont, Yves, et Cédric Suriré. « Médecine libérale et pathologies environnementales ». URML de Haute Normandie, LASAR, Université de Caen, 2005.

Durmaz, Erdem, Ali Aşçı, Pinar Erkekoğlu, Sema Akçurün, Belma Koçer Gümüsel, et Iffet Bircan. « Urinary Bisphenol a Levels in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty. » *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 6, no 1 (2014): 16-21. doi:10.4274/Jcrpe.1220.

Eng, Donna S, Joyce M Lee, Achamyeleh Gebremariam, John D Meeker, Karen Peterson, et Vasantha Padmanabhan. « Bisphenol A and Chronic Disease Risk Factors in US Children ». *Pediatrics* 132, no 3 (septembre 2013): e637-45. doi:10.1542/peds.2013-0106.

Engel, Stephanie M., Amir Miodovnik, Richard L. Canfield, Chenbo Zhu, Manori J. Silva, Antonia M. Calafat, et Mary S. Wolff. « Prenatal Phthalate Exposure Is Associated with Childhood Behavior and Executive Functioning. » *Environmental Health Perspectives* 118, no 4 (avril 2010): 565-71. doi:10.1289/ehp.0901470.

- Engel, Stephanie M, Chenbo Zhu, Gertrud S Berkowitz, Antonia M Calafat, Manori J Silva, Amir Miodovnik, et Mary S Wolff. « Prenatal phthalate exposure and performance on the neonatal behavioral assessment scale in a multiethnic birth cohort ». *Neurotoxicology* 30, no 4 (juillet 2009): 522-28. doi:10.1016/j.neuro.2009.04.001.
- Fei, Chunyuan, Joseph K. McLaughlin, Loren Lipworth, et Jorn Olsen. « Maternal Levels of Perfluorinated Chemicals and Subfecundity. » *Human Reproduction (Oxford, England)* 24, no 5 (mai 2009): 1200-1205. doi:10.1093/humrep/den490.
- Fenichel, P., H. Dechaux, C. Harthe, J. Gal, P. Ferrari, P. Pacini, K. Wagner-Mahler, M. Pugeat, et F. Brucker-Davis. « Unconjugated Bisphenol A Cord Blood Levels in Boys with Descended or Undescended Testes. » *Human Reproduction (Oxford, England)* 27, no 4 (avril 2012): 983-90. doi:10.1093/humrep/der451.
- Fernandez, Mariana F, Begoña Olmos, Alicia Granada, Maria José López-Espinosa, José-Manuel Molina-Molina, 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.
- Fini, J. B., S. Le Mevel, K. Palmier, V. M. Darras, I. Punzon, S. J. Richardson, M. S. Clerget-Froidevaux, et B. A. Demeneix. « Thyroid Hormone Signaling in the *Xenopus Laevis* Embryo Is Functional and Susceptible to Endocrine Disruption. » *Endocrinology* 153, no 10 (octobre 2012): 5068-81. doi:10.1210/en.2012-1463.
- Frost, G., T. Brown, et A.-H. Harding. « Mortality and Cancer Incidence among British Agricultural Pesticide Users. » *Occupational Medicine (Oxford, England)* 61, no 5 (août 2011): 303-10. doi:10.1093/occmed/kqr067.
- Fujimoto, Victor Y., Dongsul Kim, Frederick S. vom Saal, Julie D. Lamb, Julia A. Taylor, et Michael S. Bloom. « Serum Unconjugated Bisphenol A Concentrations in Women May Adversely Influence Oocyte Quality during in Vitro Fertilization. » *Fertility and Sterility* 95, no 5 (avril 2011): 1816-19. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.11.008.
- Garlantezec, R., C. Monfort, F. Rouget, et S. Cordier. « 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.2008.041772.
- Garlantézec, Ronan, Charline Warembourg, Christine Monfort, Laurence Labat, Juha Pulkkinen, Nathalie Bonvallot, Luc Multigner, Cécile Chevrier, et Sylvaine Cordier. « Urinary Glycol Ether Metabolites in Women and Time to Pregnancy: The PELAGIE Cohort ». *Environmental Health Perspectives* 121, no 10 (1 octobre 2013): 1167-73. doi:10.1289/ehp.1206103.
- 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.
- 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.
- Giannandrea, Fabrizio, Loredana Gandini, Donatella Paoli, Roberta Turci, et Irene Figa-Talamanca. « Pesticide Exposure and Serum Organochlorine Residuals among Testicular Cancer Patients and Healthy Controls. » *Journal of Environmental Science and Health. Part. B, Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes* 46, no 8 (2011): 780-87. doi:10.1080/03601234.2012.597704.

Gluckman, Peter D., Mark A. Hanson, Cyrus Cooper, et Kent L. Thornburg. « Effect of in Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. » *The New England Journal of Medicine* 359, no 1 (3 juillet 2008): 61-73. doi:10.1056/NEJMra0708473.

Goncharov, Alexey, Michael Bloom, Marian Pavuk, Irina Birman, et David O. Carpenter. « Blood Pressure and Hypertension in Relation to Levels of Serum Polychlorinated Biphenyls in Residents of Anniston, Alabama. » *Journal of Hypertension* 28, no 10 (octobre 2010): 2053-60. doi:10.1097/HJH.0b013e32833c5f3e.

Goncharov, Alexey, Marian Pavuk, Herman R Foushee, et David O Carpenter. « Blood Pressure in Relation to Concentrations of PCB Congeners and Chlorinated Pesticides ». *Environmental Health Perspectives* 119, no 3 (mars 2011): 319-25. doi:10.1289/ehp.1002830.

Greer, Monte A., Gay Goodman, Richard C. Pleus, et Susan E. Greer. « Health Effects Assessment for Environmental Perchlorate Contamination: The Dose Response for Inhibition of Thyroidal Radioiodine Uptake in Humans. » *Environmental Health Perspectives* 110, no 9 (septembre 2002): 927-37.

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.

Guo, Ying, et Kurunthachalam Kannan. « A Survey of Phthalates and Parabens in Personal Care Products from the United States and Its Implications for Human Exposure. » *Environmental Science & Technology* 47, no 24 (17 décembre 2013): 14442-49. doi:10.1021/es4042034.

Hall, Julie M., et Kenneth S. Korach. « Endocrine Disrupting Chemicals Promote the Growth of Ovarian Cancer Cells via the ER-CXCL12-CXCR4 Signaling Axis. ». *Molecular Carcinogenesis* 52, no 9 (septembre 2013): 715-25. doi:10.1002/mc.21913.

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.

Harley, Kim G., Katherine Kogut, Daniel S. Madrigal, Maritza Cardenas, Irene A. Vera, Gonzalo Meza-Alfaro, Jianwen She, *et al.* « Reducing Phthalate, Paraben, and Phenol Exposure from Personal Care Products in Adolescent Girls: Findings from the HERMOSA Intervention Study. » *Environmental Health Perspectives*, 7 mars 2016. doi:10.1289/ehp.1510514.

Hartoft-Nielsen, Marie-Louise, Malene Boas, Sofie Bliddal, Åase Krogh Rasmussen, Katharina Main, et Ulla Feldt-Rasmussen. « Do Thyroid Disrupting Chemicals Influence Foetal Development during Pregnancy? » *Journal of Thyroid Research* 2011 (2011). doi:10.4061/2011/342189.

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.

Hauser, R., J.D. Meeker, N.P. Singh, M.J. Silva, L. Ryan, S. Duty, et A.M. Calafat. « DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites ». *Human Reproduction* 22, no 3 (1 mars 2007): 688-95. doi:10.1093/humrep/del428.

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.

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.

Henningsen, Arne, et Ott Toomet. « maxLik: A package for maximum likelihood estimation in R ». *Computational Statistics* 26, no 3 (septembre 2011): 443-58. doi:10.1007/s00180-010-0217-1.

Hernández-Díaz, Sonia, Allen A Mitchell, Katherine E Kelley, Antonia M Calafat, et Russ Hauser. « Medications as a Potential Source of Exposure to Phthalates in the U.S. Population ». *Environmental Health Perspectives* 117, no 2 (février 2009): 185-89. doi:10.1289/ehp.11766.

Hess-Wilson, Janet K., Siobhan L. Webb, Hannah K. Daly, Yuet-Kin Leung, Joanne Boldison, Clay E. S. Comstock, Maureen A. Sartor, Shuk-Mei Ho, et Karen E. Knudsen. « Unique Bisphenol A Transcriptome in Prostate Cancer: Novel Effects on ERbeta Expression That Correspond to Androgen Receptor Mutation Status. » *Environmental Health Perspectives* 115, no 11 (novembre 2007): 1646-53. doi:10.1289/ehp.10283.

Heudorf, Ursel, Volker Mersch-Sundermann, et Jurgen Angerer. « Phthalates: Toxicology and Exposure. » *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 210, no 5 (octobre 2007): 623-34. doi:10.1016/j.ijheh.2007.07.011.

Hong, Soon-Beom, Yun-Chul Hong, Jae-Won Kim, Eun-Jin Park, Min-Sup Shin, Boong-Nyun Kim, Hee-Jeong Yoo, In-Hee Cho, Soo-Young Bhang, et Soo-Churl Cho. « Bisphenol A in Relation to Behavior and Learning of School-Age Children. » *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 54, no 8 (août 2013): 890-99. doi:10.1111/jcpp.12050.

Hoppin, Jane A, Renee Jaramillo, Stephanie J London, Randi J Bertelsen, Päivi M Salo, Dale P Sandler, et Darryl C Zeldin. « Phthalate Exposure and Allergy in the U.S. Population: Results from NHANES 2005–2006 ». *Environmental Health Perspectives* 121, no 10 (1 octobre 2013): 1129-34. doi:10.1289/ehp.1206211.

Hsieh, Tsung-Hua, Cheng-Fang Tsai, Chia-Yi Hsu, Po-Lin Kuo, Jau-Nan Lee, Chee-Yin Chai, Shao-Chun Wang, et Eing-Mei Tsai. « Phthalates Induce Proliferation and Invasiveness of Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer through the AhR/HDAC6/c-Myc Signaling Pathway. » *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 26, no 2 (février 2012): 778-87. doi:10.1096/fj.11-191742.

Hsu, N.-Y., C.-C. Lee, J.-Y. Wang, Y.-C. Li, H.-W. Chang, C.-Y. Chen, C.-G. Bornehag, P.-C. Wu, J. Sundell, et H.-J. Su. « Predicted Risk of Childhood Allergy, Asthma, and Reported Symptoms Using Measured Phthalate Exposure in Dust and Urine. » *Indoor Air* 22, no 3 (juin 2012): 186-99. doi:10.1111/j.1600-0668.2011.00753.x.

Hurst, Bradley S., Allyson I. Jones, Mollie Elliot, Paul B. Marshburn, et Michelle L. Matthews. « Absorption of Vaginal Estrogen Cream during Sexual Intercourse: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. » *The Journal of Reproductive Medicine* 53, no 1 (janvier 2008): 29-32.

Jedeon, Katia, Muriel De la Dure-Molla, Steven J Brookes, Sophia Liodice, Clémence Marciano, Jennifer Kirkham, Marie-Chantal Canivenc-Lavier, *et al.* « Enamel Defects Reflect Perinatal Exposure to Bisphenol A ». *The American Journal of Pathology* 183, no 1 (juillet 2013): 108-18. doi:10.1016/j.ajpath.2013.04.004.

Just, Allan C, Robin M Whyatt, Matthew S Perzanowski, Antonia M Calafat, Frederica P Perera, Inge F Goldstein, Qixuan Chen, Andrew G Rundle, et Rachel L Miller. « Prenatal Exposure to Butylbenzyl Phthalate and Early Eczema in an Urban Cohort ». *Environmental Health Perspectives* 120, no 10 (octobre 2012): 1475-80. doi:10.1289/ehp.1104544.

Kajta, Malgorzata, et Anna K. Wojtowicz. « Impact of Endocrine-Disrupting Chemicals on Neural Development and the Onset of Neurological Disorders. » *Pharmacological Reports : PR* 65, no 6 (2013): 1632-39.

- Kalfa, Nicolas, Françoise Paris, Pascal Philibert, Mattea Orsini, Sylvie Broussous, Nadege Fauconnet-Servant, Françoise Audran, *et al.* « Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. » *European Urology* 68, no 6 (décembre 2015): 1023-30. doi:10.1016/j.eururo.2015.05.008.
- Kalfa, Nicolas, Françoise Paris, Marie-Odile Soyer-Gobillard, Jean-Pierre Daures, et Charles Sultan. « Prevalence of Hypospadias in Grandsons of Women Exposed to Diethylstilbestrol during Pregnancy: A Multigenerational National Cohort Study. » *Fertility and Sterility* 95, no 8 (30 juin 2011): 2574-77. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.02.047.
- Kandaraki, Eleni, Antonis Chatzigeorgiou, Sarantis Livadas, Eleni Palioura, Frangiscos Economou, Michael Koutsilieris, Sotiria Palimeri, Dimitrios Panidis, et Evanthia Diamanti-Kandarakis. « Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Elevated Serum Levels of Bisphenol A in Women with PCOS ». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96, no 3 (30 décembre 2010): E480-84. doi:10.1210/jc.2010-1658.
- Kelley, Katherine E, Sonia Hernández-Díaz, Erica L Chaplin, Russ Hauser, et Allen A Mitchell. « Identification of Phthalates in Medications and Dietary Supplement Formulations in the United States and Canada ». *Environmental Health Perspectives* 120, no 3 (mars 2012): 379-84. doi:10.1289/ehp.1103998.
- Kerdivel, Gweneg, Remy Le Guevel, Denis Habauzit, François Brion, Selim Ait-Aissa, et Farzad Pakdel. « Estrogenic Potency of Benzophenone UV Filters in Breast Cancer Cells: Proliferative and Transcriptional Activity Substantiated by Docking Analysis ». Édité par Toshi Shioda. *PLoS ONE* 8, no 4 (2013): e60567. doi:10.1371/journal.pone.0060567.
- Kim, Joo-Young, Bo-Rim Yi, Ryeo-Eun Go, Kyung-A. Hwang, Ki-Hoan Nam, et Kyung-Chul Choi. « Methoxychlor and Triclosan Stimulates Ovarian Cancer Growth by Regulating Cell Cycle- and Apoptosis-Related Genes via an Estrogen Receptor-Dependent Pathway. » *Environmental Toxicology and Pharmacology* 37, no 3 (mai 2014): 1264-74. doi:10.1016/j.etap.2014.04.013.
- Kim, Shin Hye, Mi Jung Park, et Duk Hee Kim. « Serum bisphenol A levels in girls with central precocious puberty ». *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2013, no Suppl 1 (2013): P71-P71. doi:10.1186/1687-9856-2013-S1-P71.
- Kirkley, Andrew G, et Robert M Sargis. « Environmental Endocrine Disruption of Energy Metabolism and Cardiovascular Risk ». *Current diabetes reports* 14, no 6 (juin 2014): 494-494. doi:10.1007/s11892-014-0494-0.
- Kishi, Reiko, Sachiko Kobayashi, Tamiko Ikeno, Atsuko Araki, Chihiro Miyashita, Sachiko Itoh, Seiko Sasaki, *et al.* « Ten years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile—updated 2013 ». *Environmental Health and Preventive Medicine* 18, no 6 (novembre 2013): 429-50. doi:10.1007/s12199-013-0357-3.
- Klip, Helen, Janneke Verloop, Jan D. van Gool, Marlies E. T. A. Koster, Curt W. Burger, et Flora E. van Leeuwen. « Hypospadias in Sons of Women Exposed to Diethylstilbestrol in Utero: A Cohort Study. » *Lancet (London, England)* 359, no 9312 (30 mars 2002): 1102-7. doi:10.1016/S0140-6736(02)08152-7.
- Knez, Jure, Roman Kranvogel, Barbara Pregl Breznik, Ernest Voncina, et Veljko Vlasisavljevic. « Are Urinary Bisphenol A Levels in Men Related to Semen Quality and Embryo Development after Medically Assisted Reproduction? » *Fertility and Sterility* 101, no 1 (janvier 2014): 215-21.e5. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.09.030.
- Koeppe, Erika S, Kelly K Ferguson, Justin A Colacino, et John D Meeker. « Relationship between Urinary Triclosan and Paraben Concentrations and Serum Thyroid Measures in NHANES 2007–2008 ». *The Science of the total environment* 445-46 (15 février 2013): 299-305. doi:10.1016/j.scitotenv.2012.12.052.

- 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.
- Koopman-Esseboom, C., D. C. Morse, N. Weisglas-Kuperus, I. J. Lutkeschipholt, C. G. Van der Paauw, L. G. Tuinstra, A. Brouwer, et P. J. Sauer. « Effects of Dioxins and Polychlorinated Biphenyls on Thyroid Hormone Status of Pregnant Women and Their Infants. » *Pediatric Research* 36, no 4 (octobre 1994): 468-73. doi:10.1203/00006450-199410000-00009.
- Kortenkamp, Andreas. « Ten Years of Mixing Cocktails: A Review of Combination Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals ». *Environmental Health Perspectives* 115, no Suppl 1 (décembre 2007): 98-105. doi:10.1289/ehp.9357.
- Krause, M., A. Klit, M. Blomberg Jensen, T. Soeborg, H. Frederiksen, M. Schlumpf, W. Lichtensteiger, N. E. Skakkebaek, et K. T. Drzewiecki. « Sunscreens: Are They Beneficial for Health? An Overview of Endocrine Disrupting Properties of UV-Filters. » *International Journal of Andrology* 35, no 3 (juin 2012): 424-36. doi:10.1111/j.1365-2605.2012.01280.x.
- Krstevska-Konstantinova, M., C. Charlier, M. Craen, M. Du Caju, C. Heinrichs, C. de Beaufort, G. Plomteux, et J.P. Bourguignon. « Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides ». *Human Reproduction* 16, no 5 (1 mai 2001): 1020-26. doi:10.1093/humrep/16.5.1020.
- Kunisue, Tatsuya, Zhen Chen, Germaine M Buck Louis, Rajeshwari Sundaram, Mary L Hediger, Liping Sun, et Kurunthachalam Kannan. « Urinary Concentrations of Benzophenone-type UV Filters in US Women and Their Association with Endometriosis ». *Environmental science & technology* 46, no 8 (17 avril 2012): 4624-32. doi:10.1021/es204415a.
- Lang, Iain A., Tamara S. Galloway, Alan Scarlett, William E. Henley, Michael Depledge, Robert B. Wallace, et David Melzer. « Association of Urinary Bisphenol A Concentration with Medical Disorders and Laboratory Abnormalities in Adults. » *JAMA* 300, no 11 (17 septembre 2008): 1303-10. doi:10.1001/jama.300.11.1303.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lemarchand, Clementine, Severine Tual, Mathilde Boulanger, Noemie Leveque-Morlais, Stephanie Perrier, Benedicte Clin, Anne-Valerie Guizard, *et al.* « Prostate Cancer Risk among French Farmers in the AGRICAN Cohort. » *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 42, no 2 (1 mars 2016): 144-52. doi:10.5271/sjweh.3552.
- Li, De-Kun, Zhijun Zhou, Maohua Miao, Yonghua He, JinTao 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.

Lind, L., et P. M. Lind. « Can Persistent Organic Pollutants and Plastic-Associated Chemicals Cause Cardiovascular Disease? » *Journal of Internal Medicine* 271, no 6 (juin 2012): 537-53. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02536.x.

Lind, P Monica, Bert van Bavel, Samira Salihovic, et Lars Lind. « Circulating Levels of Persistent Organic Pollutants (POPs) and Carotid Atherosclerosis in the Elderly ». *Environmental Health Perspectives* 120, no 1 (janvier 2012): 38-43. doi:10.1289/ehp.1103563.

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.

Macon, Madisa B., et Suzanne E. Fenton. « Endocrine Disruptors and the Breast: Early Life Effects and Later Life Disease ». *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 18, no 1 (mars 2013): 43-61. doi:10.1007/s10911-013-9275-7.

Main, Katharina M., Gerda K. Mortensen, Marko M. Kaleva, Kirsten A. Boisen, Ida N. Damgaard, Marla Chellakooty, Ida M. Schmidt, *et al.* « Human Breast Milk Contamination with Phthalates and Alterations of Endogenous Reproductive Hormones in Infants Three Months of Age. » *Environmental Health Perspectives* 114, no 2 (février 2006): 270-76.

Matsushima, Ayami, Yoshimitsu Kakuta, Takamasa Teramoto, Takumi Koshiba, Xiaohui Liu, Hiroyuki Okada, Takatoshi Tokunaga, Shun-Ichiro Kawabata, Makoto Kimura, et Yasuyuki Shimohigashi. « Structural Evidence for Endocrine Disruptor Bisphenol A Binding to Human Nuclear Receptor ERR Gamma. » *Journal of Biochemistry* 142, no 4 (octobre 2007): 517-24. doi:10.1093/jb/mvm158.

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.

Meeker, John D., Antonia M. Calafat, et Russ Hauser. « Urinary Metabolites of di(2-Ethylhexyl) Phthalate Are Associated with Decreased Steroid Hormone Levels in Adult Men. » *Journal of Andrology* 30, no 3 (juin 2009): 287-97. doi:10.2164/jandrol.108.006403.

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.

Melzer, David, Neil E. Rice, Ceri Lewis, William E. Henley, et Tamara S. Galloway. « Association of Urinary Bisphenol a Concentration with Heart Disease: Evidence from NHANES 2003/06. » *PloS One* 5, no 1 (2010): e8673. doi:10.1371/journal.pone.0008673.

Ménard, Colette, Christophe Léon, et Tarik Benmarhnia. « Médecins généralistes et santé environnementale ». *Evolutions*, no 26 (avril 2012).

Mendiola, Jaime, John D. Meeker, Niels Jørgensen, Anna-Maria Andersson, Fan Liu, Antonia M. Calafat, J. Bruce Redmon, *et al.* « Urinary Concentrations of di(2-Ethylhexyl) Phthalate Metabolites and Serum Reproductive Hormones: Pooled Analysis of Fertile and Infertile Men ». *Journal of Andrology* 33, no 3 (juin 2012): 488-98. doi:10.2164/jandrol.111.013557.

Miao, M., X. Zhou, Y. Li, O. Zhang, Z. Zhou, T. Li, W. Yuan, R. Li, et D.-K. Li. « LINE-1 Hypomethylation in Spermatozoa Is Associated with Bisphenol A Exposure. » *Andrology* 2, no 1 (janvier 2014): 138-44. doi:10.1111/j.2047-2927.2013.00166.x.

Molehin, Deborah, Marloes Dekker Nitert, et Kerry Richard. « Prenatal Exposures to Multiple Thyroid Hormone Disruptors: Effects on Glucose and Lipid Metabolism ». *Journal of Thyroid Research* 2016 (2016): 8765049. doi:10.1155/2016/8765049.

Mordukhovich, Irina, Jan Beyea, Amy H Herring, Maureen Hatch, Steven D Stellman, Susan L Teitelbaum, David B Richardson, *et al.* « Vehicular Traffic–Related Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Exposure and Breast Cancer Incidence: The Long Island Breast Cancer Study Project (LIBCSP) ». *Environmental Health Perspectives* 124, no 1 (janvier 2016): 30-38. doi:10.1289/ehp.1307736.

Morton, W. E. « Occupational Phenoxyethanol Neurotoxicity: A Report of Three Cases. » *Journal of Occupational Medicine. : Official Publication of the Industrial Medical Association* 32, no 1 (janvier 1990): 42-45.

Mouritsen, A., H. Frederiksen, K. Sorensen, L. Aksglaede, C. Hagen, N. E. Skakkebaek, K. M. Main, A. M. Andersson, et A. Juul. « Urinary Phthalates from 168 Girls and Boys Measured Twice a Year during a 5-Year Period: Associations with Adrenal Androgen Levels and Puberty. » *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98, no 9 (septembre 2013): 3755-64. doi:10.1210/jc.2013-1284.

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.

N'Tumba-Byn, Thierry, Delphine Moison, Marlène Lacroix, Charlotte Lecureuil, Laëtitia Lesage, Sophie M. Prud'homme, Stéphanie Pozzi-Gaudin, *et al.* « Differential Effects of Bisphenol A and Diethylstilbestrol on Human, Rat and Mouse Fetal Leydig Cell Function ». Édité par Joel R. Drevet. *PLoS ONE* 7, no 12 (2012). doi:10.1371/journal.pone.0051579.

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.

Ouyang, F., M. J. Perry, S. A. Venners, C. Chen, B. Wang, F. Yang, Z. Fang, *et al.* « Serum DDT, Age at Menarche, and Abnormal Menstrual Cycle Length. » *Occupational and Environmental Medicine* 62, no 12 (décembre 2005): 878-84. doi:10.1136/oem.2005.020248.

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.

Parent, Marie-Élise, Marie Désy, et Jack Siemiatycki. « Does Exposure to Agricultural Chemicals Increase the Risk of Prostate Cancer among Farmers? » *McGill Journal of Medicine : MJM* 12, no 1 (janvier 2009): 70-77.

Paris, Françoise, Laura Gaspari, Nadege Servant, Pascal Philibert, et Charles Sultan. « Increased Serum Estrogenic Bioactivity in Girls with Premature Thelarche: A Marker of Environmental Pollutant Exposure? » *Gynecological Endocrinology : The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 29, no 8 (août 2013): 788-92. doi:10.3109/09513590.2013.801448.

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.

- Parron, Tesifon, Mar Requena, Antonio F. Hernandez, et Raquel Alarcon. « Association between Environmental Exposure to Pesticides and Neurodegenerative Diseases. » *Toxicology and Applied Pharmacology* 256, no 3 (1 novembre 2011): 379-85. doi:10.1016/j.taap.2011.05.006.
- Philippat, Claire, Marion Mortamais, Cecile Chevrier, Claire Petit, Antonia M. Calafat, Xiaoyun Ye, Manori J. Silva, *et al.* « Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth. » *Environmental Health Perspectives* 120, no 3 (mars 2012): 464-70. doi:10.1289/ehp.1103634.
- Pluim, H J, J J de Vijlder, K Olie, J H Kok, T Vulsma, D A van Tijn, J W van der Slikke, et J G Koppe. « Effects of pre- and postnatal exposure to chlorinated dioxins and furans on human neonatal thyroid hormone concentrations. » *Environmental Health Perspectives* 101, no 6 (novembre 1993): 504-8.
- Preau, Laetitia, Jean Baptiste Fini, Ghislaine Morvan-Dubois, et Barbara Demeneix. « Thyroid Hormone Signaling during Early Neurogenesis and Its Significance as a Vulnerable Window for Endocrine Disruption. » *Biochimica et Biophysica Acta* 1849, no 2 (février 2015): 112-21. doi:10.1016/j.bbagr.2014.06.015.
- Prieto Garcia, Francisco, Sandra Yazmin Cortés Ascencio, John Carlos Gaytán Oyarzún, Alejandra Ceruelo Hernandez, et Patricia Vazquez Alavarado. « Pesticides: classification, uses and toxicity. Measures of exposure and genotoxic risks » 1 (2012): 279-93.
- 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.
- Rajapakse, Nissanka, Elisabete Silva, et Andreas Kortenkamp. « Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed-effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action. » *Environmental Health Perspectives* 110, no 9 (septembre 2002): 917-21.
- Rancière, Fanny, Jasmine G Lyons, Venurs HY Loh, Jérémie Botton, Tamara Galloway, Tiange Wang, Jonathan E Shaw, et Dianna J Magliano. « Bisphenol A and the risk of cardiometabolic disorders: a systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence ». *Environmental Health* 14 (2015): 46. doi:10.1186/s12940-015-0036-5.
- 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.
- Rossignol, D. A., S. J. Genuis, et R. E. Frye. « Environmental Toxicants and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review ». *Translational Psychiatry* 4, no 2 (février 2014): e360 - . doi:10.1038/tp.2014.4.
- Routledge, E. J., J. Parker, J. Odum, J. Ashby, et J. P. Sumpter. « Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (parabens) Are Estrogenic. » *Toxicology and Applied Pharmacology* 153, no 1 (novembre 1998): 12-19. doi:10.1006/taap.1998.8544.
- Rudel, Ruthann A., David E. Camann, John D. Spengler, Leo R. Korn, et Julia G. Brody. « Phthalates, Alkylphenols, Pesticides, Polybrominated Diphenyl Ethers, and Other Endocrine-Disrupting Compounds in Indoor Air and Dust. » *Environmental Science & Technology* 37, no 20 (15 octobre 2003): 4543-53.
- Rudel, Ruthann A., Janet M. Gray, Connie L. Engel, Teresa W. Rawsthorne, Robin E. Dodson, Janet M. Ackerman, Jeanne Rizzo, Janet L. Nudelman, et Julia Green Brody. « Food Packaging and Bisphenol A and bis(2-Ethylhexyl) Phthalate Exposure: Findings from a Dietary Intervention. » *Environmental Health Perspectives* 119, no 7 (juillet 2011): 914-20. doi:10.1289/ehp.1003170.

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.

Sandberg, David E., John E. Vena, John Weiner, Gregory P. Beehler, Mya Swanson, et Heino F. L. Meyer-Bahlburg. « Hormonally Active Agents in the Environment and Children's Behavior: Assessing Effects on Children's Gender-Dimorphic Outcomes. » *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 14, no 2 (mars 2003): 148-54. doi:10.1097/01.EDE.0000050706.59049.59.

Savage, Jessica H, Elizabeth C Matsui, Robert A Wood, et Corinne A Keet. « Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization ». *The Journal of allergy and clinical immunology* 130, no 2 (août 2012): 453-60.e7. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.006.

Schlumpf, Margret, Stefan Durrer, Oliver Faass, Colin Ehnes, Michaela Fuetsch, Catherine Gaille, Manuel Henseler, *et al.* « Developmental Toxicity of UV Filters and Environmental Exposure: A Review. » *International Journal of Andrology* 31, no 2 (avril 2008): 144-51. doi:10.1111/j.1365-2605.2007.00856.x.

Schlumpf, M., B. Cotton, M. Conscience, V. Haller, B. Steinmann, et W. Lichtensteiger. « In Vitro and in Vivo Estrogenicity of UV Screens. » *Environmental Health Perspectives* 109, no 3 (mars 2001): 239-44.

Settimi, Laura, Alceste Masina, Alberto Andrion, et Olav Axelson. « Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings ». *International Journal of Cancer* 104, no 4 (2003): 458-61. doi:10.1002/ijc.10955.

Skakkebaek, N. E., E. Rajpert-De Meyts, et K. M. Main. « Testicular Dysgenesis Syndrome: An Increasingly Common Developmental Disorder with Environmental Aspects. » *Human Reproduction (Oxford, England)* 16, no 5 (mai 2001): 972-78.

Skinner, Michael K, Mohan Manikkam, et Carlos Guerrero-Bosagna. « Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors ». *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)* 31, no 3 (avril 2011): 337-43. doi:10.1016/j.reprotox.2010.10.012.

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.

Snijder, Claudia A., Andreas Kortenkamp, Eric A. P. Steegers, Vincent W. V. Jaddoe, Albert Hofman, Ulla Hass, et Alex Burdorf. « Intrauterine Exposure to Mild Analgesics during Pregnancy and the Occurrence of Cryptorchidism and Hypospadias in the Offspring: The Generation R Study. » *Human Reproduction (Oxford, England)* 27, no 4 (avril 2012): 1191-1201. doi:10.1093/humrep/der474.

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.

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.

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.

Suen, Jau-Ling, Chih-Hsin Hung, Hsin-Su Yu, et Shau-Ku Huang. « Alkylphenols--Potential Modulators of the Allergic Response. » *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 28, no 7 Suppl (juillet 2012): S43-48. doi:10.1016/j.kjms.2012.05.009.

Sultan, C., F. Paris, B. Terouanne, P. Balaguer, V. Georget, N. Poujol, C. Jeandel, S. Lumbroso, et J. C. Nicolas. « Disorders Linked to Insufficient Androgen Action in Male Children. » *Human Reproduction Update* 7, no 3 (juin 2001): 314-22.

Swan, Shanna H., Katharina M. Main, Fan Liu, Sara L. Stewart, Robin L. Kruse, Antonia M. Calafat, Catherine S. Mao, *et al.* « Decrease in Anogenital Distance among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure. » *Environmental Health Perspectives* 113, no 8 (août 2005): 1056-61.

Tajtakova, Maria, Zuzana Semanova, Zlatica Tomkova, Edita Szokeova, Jozef Majoros, Zofia Radikova, Elena Sebokova, Iwar Klimes, et Pavel Langer. « Increased Thyroid Volume and Frequency of Thyroid Disorders Signs in Schoolchildren from Nitrate Polluted Area. » *Chemosphere* 62, no 4 (janvier 2006): 559-64. doi:10.1016/j.chemosphere.2005.06.030.

Téllez-Rojo, Martha M, Alejandra Cantoral, David E Cantonwine, Lourdes Schnaas, Karen Peterson, Howard Hu, et John D Meeker. « Prenatal urinary phthalate metabolites levels and neurodevelopment in children at two and three years of age ». *The Science of the total environment* 0 (1 septembre 2013): 386-90. doi:10.1016/j.scitotenv.2013.05.021.

Trasande, Leonardo, Teresa M. Attina, et Jan Blustein. « Association between Urinary Bisphenol A Concentration and Obesity Prevalence in Children and Adolescents. » *JAMA* 308, no 11 (19 septembre 2012): 1113-21. doi:10.1001/2012.jama.11461.

Trasande, Leonardo, Sheela Sathyanarayana, Adam J Spanier, Howard Trachtman, Teresa M Attina, et Elaine M Urbina. « Urinary Phthalates Are Associated with Higher Blood Pressure in Childhood ». *The Journal of pediatrics* 163, no 3 (septembre 2013): 747-53.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.03.072.

Upton, 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.

Vagi, Sara J, Eduardo Azziz-Baumgartner, Andreas Sjödin, Antonia M Calafat, Daniel Dumesic, Leonardo Gonzalez, Kayoko Kato, Manori J Silva, Xiaoyun Ye, et Ricardo Azziz. « Exploring the potential association between brominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, perfluorinated compounds, phthalates, and bisphenol a in polycystic ovary syndrome: a case-control study ». *BMC Endocrine Disorders* 14 (2014): 86. doi:10.1186/1472-6823-14-86.

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.

Vandenberg, Laura N., Maricel V. Maffini, Cheryl M. Schaeberle, Angelo A. Ucci, Carlos Sonnenschein, Beverly S. Rubin, et Ana M. Soto. « Perinatal Exposure to the Xenoestrogen Bisphenol-A Induces Mammary Intraductal Hyperplasias in Adult CD-1 Mice. » *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 26, no 3-4 (décembre 2008): 210-19. doi:10.1016/j.reprotox.2008.09.015.

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.

Vena, J., P. Boffetta, H. Becher, T. Benn, H. B. Bueno-de-Mesquita, D. Coggon, D. Colin, *et al.* « Exposure to Dioxin and Nonneoplastic Mortality in the Expanded IARC International Cohort Study of Phenoxy Herbicide and Chlorophenol Production Workers and Sprayers. » *Environmental Health Perspectives* 106 Suppl 2 (avril 1998): 645-53.

Vested, Anne, Cecilia Høst Ramlau-Hansen, Sjurður Frodi Olsen, Jens Peter Bonde, Susanne Lund Kristensen, Thorhallur Ingi Halldorsson, Georg Becher, Line Småstuen Haug, Emil Hagen Ernst, et Gunnar

Toft. « Associations of in Utero Exposure to Perfluorinated Alkyl Acids with Human Semen Quality and Reproductive Hormones in Adult Men ». *Environmental Health Perspectives* 121, no 4 (avril 2013): 453-58. doi:10.1289/ehp.1205118.

Vo, Thuy T. B., Yeong-Min Yoo, Kyung-Chul Choi, et Eui-Bae Jeung. « Potential Estrogenic Effect(s) of Parabens at the Prepubertal Stage of a Postnatal Female Rat Model. » *Reproductive Toxicology* (Elmsford, N.Y.) 29, no 3 (juin 2010): 306-16. doi:10.1016/j.reprotox.2010.01.013.

Vreugdenhil, Hestien J I, Froukje M E Slijper, Paul G H Mulder, et Nynke Weisglas-Kuperus. « Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on play behavior in Dutch children at school age. » *Environmental Health Perspectives* 110, no 10 (octobre 2002): A593-98.

Wang, Shu-Li, Pen-Hua Su, Shiang-Bin Jong, Yueliang L Guo, Wei-Ling Chou, et Olaf Päpke. « In Utero Exposure to Dioxins and Polychlorinated Biphenyls and Its Relations to Thyroid Function and Growth Hormone in Newborns ». *Environmental Health Perspectives* 113, no 11 (novembre 2005): 1645-50. doi:10.1289/ehp.7994.

Watkins, Deborah J, Martha Maria Téllez-Rojo, Kelly K Ferguson, Joyce M Lee, Maritsa Solano-Gonzalez, Clara Blank-Goldenberg, Karen E Peterson, et John D Meeker. « In utero and peripubertal exposure to phthalates and BPA in relation to female sexual maturation ». *Environmental research* 134 (octobre 2014): 233-41. doi:10.1016/j.envres.2014.08.010.

Welshons, Wade V., Susan C. Nagel, et Frederick S. vom Saal. « Large Effects from Small Exposures. III. Endocrine Mechanisms Mediating Effects of Bisphenol A at Levels of Human Exposure. » *Endocrinology* 147, no 6 Suppl (juin 2006): S56-69. doi:10.1210/en.2005-1159.

Wetherill, Yelena B., Benson T. Akingbemi, Jun Kanno, John A. McLachlan, Angel Nadal, Carlos Sonnenschein, Cheryl S. Watson, R. Thomas Zoeller, et Scott M. Belcher. « In Vitro Molecular Mechanisms of Bisphenol A Action. » *Reproductive Toxicology* (Elmsford, N.Y.) 24, no 2 (septembre 2007): 178-98. doi:10.1016/j.reprotox.2007.05.010.

Wetherill, Yelena B., Janet K. Hess-Wilson, Clay E.S. Comstock, Supriya A. Shah, C. Ralph Buncher, Larry Sallans, Patrick A. Limbach, Sandy Schwemberger, George F. Babcock, et Karen E. Knudsen. « Bisphenol A facilitates bypass of androgen ablation therapy in prostate cancer ». *Molecular Cancer Therapeutics* 5, no 12 (1 décembre 2006): 3181-90. doi:10.1158/1535-7163.MCT-06-0272.

Wetherill, Yelena B., Christin E. Petre, Kelly R. Monk, Alvaro Puga, et Karen E. Knudsen. « The Xenoestrogen Bisphenol A Induces Inappropriate Androgen Receptor Activation and Mitogenesis in Prostatic Adenocarcinoma Cells 1 This work was supported by NIH Training Grant ES07250-13 (to Y. B. W.; Environmental Mutagenesis and Cancer) and NIH Grant R01 CA93404-01 (to K. E. K.).1 ». *Molecular Cancer Therapeutics* 1, no 7 (1 mai 2002): 515-24.

Wolff, Mary S., Stephanie M. Engel, Gertrud S. Berkowitz, Xiaoyun Ye, Manori J. Silva, Chenbo Zhu, James Wetmur, et Antonia M. Calafat. « Prenatal Phenol and Phthalate Exposures and Birth Outcomes. » *Environmental Health Perspectives* 116, no 8 (août 2008): 1092-97. doi:10.1289/ehp.11007.

Wolff, Mary S., Susan L. Teitelbaum, Gayle Windham, Susan M. Pinney, Julie A. Britton, Carol Chelimo, James Godbold, *et al.* « Pilot Study of Urinary Biomarkers of Phytoestrogens, Phthalates, and Phenols in Girls. » *Environmental Health Perspectives* 115, no 1 (janvier 2007): 116-21.

Wu, Ming-Tsang, Chia-Fang Wu, Bai-Hsiun Chen, Eric K. Chen, Yi-Ling Chen, Jentaie Shiea, Wei-Te Lee, Mei-Chyn Chao, et Jiunn-Ren Wu. « Intake of Phthalate-Tainted Foods Alters Thyroid Functions in Taiwanese Children. » *PloS One* 8, no 1 (2013): e55005. doi:10.1371/journal.pone.0055005.

Zhu, Wenting, Hao Zhang, Chuanliang Tong, Chong Xie, Guohua Fan, Shasha Zhao, Xiaogang Yu, Ying Tian, et Jun Zhang. « Environmental Exposure to Triclosan and Semen Quality ». Édité par Paul B Tchounwou. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 13, no 2 (février 2016): 224. doi:10.3390/ijerph13020224.

Zota, Ami R, Antonia M Calafat, et Tracey J Woodruff. « Temporal Trends in Phthalate Exposures: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2010 ». *Environmental Health Perspectives* 122, no 3 (mars 2014): 235-41. doi:10.1289/ehp.1306681.

Ouvrages :

Carson, Rachel. *Silent Spring*. Boston: Houghton Mifflin, 1962.

Colborn, Theo, Dianne Dumanoski, et John Peterson Myers. *Our Stolen Future*. Dutton, 1996.

Horel, Stéphane. *Intoxication. La Découverte. Cahiers libres*, 2015.

Vernazza-Licht, Nicole, Marc-Eric Gruénais, et Daniel Bley. *Sociétés, environnements, santé. Objectifs Suds*. Montpellier: IRD Editions, 2010.

Documents officiels et rapports :

Abarnou, Alain, et Jean Duchemin. « Distribution et devenir de contaminants persistants dans les écosystèmes littoraux. Comparaison Manche Ouest-Manche Est. », s. d.

AFSSAPS. « Avis de l'Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé relatif à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques », juillet 2011.

ANSM. « Evaluation du risque lié à l'utilisation du 4-méthylbenzylidène camphor dans les produits cosmétiques », mai 2012.

Brignon, Jean-Marc, et Gouzy, Aurélien. « INERIS, 2012. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : PFOS, acide, sels et dérivés », 2012.

Commission des affaires européennes. « Rapport d'information déposé par la commission des affaires européennes sur la stratégie européenne en matière de perturbateurs endocriniens, et présenté par M. Jean-Louis ROUMEGAS, député ». Assemblée Nationale, février 2014.

Conseil National de l'Ordre des Médecins. « Atlas de la démographie médicale en France. Situation au 1er janvier 2016. », s. d.

Endocrine Society. « Criteria for identification of endocrine disrupting chemicals: an endocrine society perspective », juin 2016.

Kortenkamp, Andreas, Olwenn Martin, Michael Faust, Richard Evans, Rebecca McKinlay, Frances Orton, et Erika Rosivatz. « State of the Art Assessment of Endocrine Disruptors », décembre 2011.

Ministère de l'Ecologie, du Développement durable et de l'Energie, Ministère de l'Economie, de Redressement productif et du Numérique, Ministère des Affaires sociales et de la Santé, Ministère de l'Emploi et du Dialogue social, et Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. « Rapport au Parlement relatif aux perturbateurs endocriniens », juin 2014.

Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer. « Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens », avril 2014.

Articles de presse :

Benkimoun, Paul. « Des parabènes présents dans 400 médicaments ». Le Monde, mai 2011.

Documentaires :

Horel, Stéphane. « Endoc(t)rinement », 2014.

Lexique

2,4-DCP : 2,4-Dichlorophénol

2,5-DCP : 2,5-Dichlorophénol

2,4 OH-BP : 2,4-Dihydroxybenzophenone

3-BC : 3-Benzylidène camphor

4-MBC : 4-Méthylbenzylidène camphor

ADN : acide désoxyribonucléique

AFML : Association pour la Formation des Médecins Libéraux

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AhR : *aryl hydrocarbon receptor*

AMLPE : Alerte des Médecins sur les Pesticides

AMP : adénosine monophosphate cyclique

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation et de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AR : *androgen receptor*

BBP : buytylbenzyl phthalate

BP-2 : benzophénone-2

BP-3 : benzophénone-3

BPA : bisphénol A

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

CSP : code de santé publique

DBP : di-n-butyl phthalate ou dibutyl phthalate

DDE : dichlorodiphényltrichloroéthylène

DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane

Deca-BDE : decabromodiphenyl ether

DEHP : di (2-ethylhexyl) phthalate

DEP : di-ethyl phthalate

DERMG : Département d'Enseignement et de Recherche en Médecine Générale

DIBP : di-isobutyl phthalate

DIDP : diisodecyl phthalate

DINP : diisononyl phthalate

DMP : di-methyl phthalate

DNOP : di-noctyl phthalate

DOHaD : *Developmental Origins of Health and Disease*

E2 : 17 β -estradiol

EE2 : 17 α -ethinylestradiol

EEE : Espace Économique Européen

ER : *estrogen receptor*

ERR-Gamma : *estrogen-related receptor gamma*

et al. : *et alii*

FIV : fécondation *in vitro*

FSH : *follicle stimulating hormone*

HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques

HAS : Haute Autorité de Santé

HBCD : hexabromocyclododécane

HBCDD : hexabromocyclodécane

HCD : *higher chlorinated dioxins*

HMS : homosalate

HOMA : *Homeostasis Model Assessment of insuline resistance*

HPTE : 2,2-bis(p-hydroxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane

ICSI : *intracytoplasmic sperm injection*

IGF-1 : *insulin-like growth factor-1*

INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé

INSL3 : *insulin-like 3*

LH : *luteinizing hormone*

MBP : monobutyl phthalate

MBzP : monobenzyl phthalate

MEHHP : mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate

MEHP : mono(2-ethylhexyl) phthalate

MEOHP : mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate

MEP : mono-éthyl-phthalate

MIH : *molar incisor hypomineralisation*

MTBE : méthyl tert-butyl éther

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économique

OD-PABA : 2-éthylhexyl 4-diméthylaminobenzoate

OMC : octyl methoxycinnamate ou octinoxate

OPP : o-phénylphénol

PABA : 4-aminobenzoic acid

PBB : polybromobiphényles

PBDE : polybromodiphényléthers

PCB : polychlorobiphényle

PCDD : polychlorodibenzo-*p*-dioxine

PCDF : polychlorodibenzofurane

PE : perturbateur endocrinien

PET : polyethylene terephthalate

PFHxS : perfluorohexane sulfonate

PFOA : perfluorooctanoic acid

PFOS : perfluorooctane sulfonate

PNRPE : Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens

POP : polluant organique persistant

PVC : polyvynil chloride

REACH : *Registration, Evaluation, Authorisation, CHemicals*

RES : Réseau Environnement Santé

SHBG : *sex hormone-binding globulin*

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

TBBPA : tétrabromobisphénol

TBG : *thyroxine-binding globulin*

TCDD : 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin

TDAH : trouble déficit de l'attention / hyperactivité

TH : *thyroid hormone*

TNC : trans-nonachlore

TPO : thyroperoxydase

TR : *thyroid hormone receptor*

UV : ultra-violet

WECF : *Women in Europe for a Common Future*

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.