



Université de Strasbourg
FACULTE DE PHARMACIE

N° d'ordre :

MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

L'IMPACT DES PERTUBATEURS ENDOCRINIENS SUR LA GROSSESSE

Présenté par Nellie HAREAU

Soutenu le 30 novembre 2023 devant le jury constitué de

Docteur Rachel Matz-Westphal, Présidente, Directrice de thèse, Pharmacien

Docteur Jérôme Terrand, Membre interne

Mme Christine Hagenbach, Membre externe, Pharmacien

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen
Directeurs adjoints

Esther KELLENBERGER
Julien GODET
Béatrice HEURTAULT
Emilie SICK

Directeur adjoint étudiant

Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe BOUCHER
Nathalie BOULANGER
Line BOUREL
Rascal DIDIER
Saïd ENNAHAR
Valérie GEOFFROY
Philippe GEORDEL
Jean-Pierre GIES
Béatrice HEURTAULT
Esther KELLENBERGER
Maxime LEHMANN
Eric MARCHION
Francis MEGERLIN
Yves MELY
Jean-Yves PASST
Françoise PONS
Valérie SCHIMI-KERTH
Florence TOTI
Thierry VANDAMME
Catherine VONTHRON
Dascal WEHRLÉ

Physiologie
Parasitologie
Chimie thérapeutique
Biophotonique
Chimie analytique
Microbiologie
Bactériologie, Virologie
Pharmacologie moléculaire
Pharmacie galénique
Bio-Informatique
Biologie cellulaire
Chimie analytique
Droit et économie pharm.
Physique et Biophysique
Droit Economie pharm.
Toxicologie
Pharmacologie
Pharmacologie
Biogalénique
Pharmacognosie
Pharmacie galénique

Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON
Fareeha BATOOL
Martine BERGAENTZLÉ
Elisa BOMBARDA
Aurélien BOURDERIOUX
Emmanuel BOUTANT
Véronique BRUBAN
Anne CASSET
Thierry CHATAIGNEAU
Manuela CHIPER
Guillaume CONZATTI
Marcella DE GIORGI
Serge DUMONT
Gisèle HAAN-ARCHIDOFF
Célien JACQUEMARD
Julie KARPENKO
Sonia LODEL
Clarisse MAECHLING
Rachel MATZ-WEITPHAL
Cherifa MEHADJI
Nathalie NIEDERHOFFER
Sergio ORTIZ AGUIRRE
Sylvie PERROTEY
Romain PERTSCH
Frédéric PRZYBILLA
Datrice RASSAM
Éléonore REAL
Andreas REISCH
Ludivine RIFFAULT-VALOIS
Carole RONZANI
Emilie SICK
Yaouba SOUAIBOU
Maria-Vittoria SPANEDDA
Jérôme TERRAND
Nassera TOUNSI
Aurélien URBAIN
Bruno VAN OVERLOOP
Maria ZENIDU

Pharmacie biogalénique
Biochimie
Chimie analytique
Biophysique
Pharmacochimie
Virologie et Microbiologie
Physiologie et physiopath.
Toxicologie
Pharmacologie
Pharmacie biogalénique
Pharmacie galénique
Pharmacochimie
Biologie cellulaire
Plantes médicinales
Chémo-informatique
Pharmacochimie
Chimie analytique
Chimie physique
Pharmacologie
Chimie
Pharmacologie
Pharmacognosie
Parasitologie
Chimie en flux
Biostatistiques
Microbiologie
Biochimie
Biophysique
Analyse du médicament
Toxicologie
Pharmacologie
Pharmacognosie
Chimie thérapeutique
Physiopathologie
Chimie physique
Pharmacognosie
Physiologie
Chimiogénomique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien GODET
Jean-Marc LESSINGER
Bruno MICHEL
Pauline SOULAS-SPRAUEL
Geneviève USBAUD-SÉQUIER

Biophysique - science des données
Biochimie
Pharm. clinique santé publique
Immunologie
Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra CHAMPENT
Matthieu FOHRER
Philippe GALAIS
Philippe NANDE
Caroline WILLER - WEHRLÉ

Pharmacie d'officine
Pharmacie d'officine
Droit et économie pharm.
Ingénierie pharmaceutique
Pharmacie d'officine

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET
Nelly ÉTIENNE-SELLOUM

Parasitologie
Pharmacologie-pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien REITA
Biochimie

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

A Mme Matz-Westphal,

Merci d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse, ainsi que de présider le jury de cette soutenance, ainsi que pour votre soutien et vos précieux conseils.

A M. Terrand,

Merci d'avoir accepté l'invitation dans le jury de cette thèse. Merci pour votre disponibilité.

A Mme Christine Hagenbach

Merci d'avoir accepté l'invitation dans le jury, ta présence est pour moi un honneur. Merci d'avoir été mon mentor pendant mes études ainsi que pour mon lancement dans la vie professionnelle. Je te remercie pour tout ce que tu m'as enseigné que ce soit sur le plan des connaissances ou encore sur la façon de gérer les différents caractères des patients. Merci pour ta gentillesse ainsi que ta disponibilité.

A mes parents,

Merci pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises. Je mesure la chance que j'ai. Merci de m'avoir permis d'avoir un diplôme dans le domaine que j'ai choisi, de m'avoir toujours soutenue et encouragée, pour avoir fait en sorte que je ne manque de rien et que je puisse réaliser mes études dans les conditions les plus optimales. Papa, merci d'avoir réparé trente-sept fois mon vélo pour que je puisse me rendre à la fac. Maman, merci pour tous les bons plats qui ont permis de remonter mon moral à bloc.

A mon frère Quentin et ma sœur Cloée,

Pour m'avoir forgé le caractère, et m'avoir distrait quand il le fallait. Cloclo merci dix mille fois pour avoir réglé tous les soucis informatiques de ce mémoire, et tous les autres pendant toutes mes années scolaires. Je te suis vraiment très reconnaissante.

A ma famille et mes amis,

Merci pour votre soutien. Mamie, merci pour le ravitaillement en Spritz lors de la PACES, c'était d'un réconfort inégalable.

A ma bande de copains, Anthony, Benjamin, Chahinèse, Iaco, et Lucas,

Merci d'avoir rendu ces années facs mémorables. Merci pour toutes ces soirées, voyages et moments, qui ont fait de cette période, la plus belle de ma vie.

Une mention spéciale à Chahinèse, qui est là depuis mes premières heures à la fac. Toi, qui as su prendre toutes les casquettes nécessaires à l'obtention de ce diplôme dans de bonnes conditions. Je ne te remercierai jamais assez.

A Marion, mon binôme de PACES et de BU

Merci d'être une si belle personne. Merci pour toute l'aide que tu m'as fournie pendant ces années.

A l'association du journal de la Faculté « Le Comprimé »,

Merci de m'avoir enseigné tant de compétences.

A Solène, Caroline, Marie(s), Florence,

Mes amis de si longue date, tout simplement merci de faire partie de ma vie. Je vous remercie pour votre soutien quotidien.

A Martin,

Merci pour tout, merci pour ton soutien précieux pendant ces dernières années difficiles. Pour tes encouragements ainsi que ta présence.

A toute l'équipe de la Pharmacie du Cerf de Brumath,

Un grand merci. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris au cours de ces études, que ce soit sur le plan professionnel, moral ou personnel. Travailler avec vous a été un réel plaisir. Merci pour votre soutien quotidien et vos encouragements.

TABLE DES MATIERES

Introduction :	10
I. Les perturbateurs endocriniens	12
1. Histoire	12
2. Définition	13
3. Le système endocrinien	14
4. Où sont-ils ?	21
5. Qui sont-ils ?	23
6. Mécanismes	24
7. Sécurité sanitaire / Santé publique	27
8. Comment les éviter ?	31
II. L'impact sur le déroulement de la grossesse	35
1. Généralités	35
2. La fertilité en première ligne	36
3. Le rôle endocrine du placenta dans la grossesse	38
4. Passage placentaire des PE	40
5. Les conséquences possibles sur le déroulement de la grossesse	41
III. L'impact sur le développement et la santé du fœtus	45
1. Période des 1000 jours	45
2. Impact neurologique	47
3. Impact métabolique	51
4. Impact sexuel	56
5. Impact sur l'immunité et la génétique	60
6. Impact sur la vie en société	64
IV. Le conseil à l'officine	67
1. Conseil à la femme enceinte	68
2. Gestion des perturbateurs endocriniens à l'officine	74
3. Entretiens pour femme enceinte à l'officine	76
4. Polémiques actuelles : où en sont les preuves ?	76
Conclusion :	80
Bibliographie :	82

LISTE DES ABREVIATIONS

PE : perturbateurs endocriniens
BPA : bisphénol A
PCB : biphényles polychlorés
DES : Distilbène®, diéthylstilbestrol
DDT : dichlorodiphényldichloroéthane
ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
TRH : *thyreotropin*, thyrolibérine
CRH : *corticotropinI*, corticolibérine
GnRH : *gonadotropin rearing hormone*, gonadolibérine
GHRH : *growth hormone releasing hormone*, somatolibérine
GHIH : *growth hormone inhibiting hormone*, somatostatine
TSH : hormone thyroïdostimulante
ACTH : hormone adrénocorticotrope
LH : hormone lutéinisante
FSH : hormone folliculo stimulante
GH : *growth hormone*, hormone de croissance
MSH : hormone mélanotrope
PRL : prolactine
ADH : hormone antidiurétique, vasopressine
PA : pression artérielle
T3 : triiodothyronine
T4 : thyroxine
PTH : parathormone
DHEA : déhydroépiandrostérone
EPO : érythropoïétine
CCK : cholécystokinine
ANP : facteur natriurétique auriculaire
hCG : hormone gonadotrophine chronique
HCS : hormone somatotrophine chorionique humaine
BPB : bisphénol B
HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques
PBDE : polybromodiphényléthers, ignifuges bromés
PFC : composés perfluorés
BHA : hydroxyanisole butylé
BHT : butylhydroxytoluène
ER α et ER β : récepteurs aux œstrogènes
AR : récepteurs aux androgènes
PXR : pregnan X Receptor
RXR α , RXR β et RXR γ : récepteurs X des rétinoïdes
PPAR α et PPAR γ : récepteurs activés par les proliférateurs des peroxyosomes α et γ
TR α et TR β : hormones thyroïdiennes
ERR γ : récepteur orphelin Estrogen Related Receptor γ
SULT : enzyme sulfotransférase
PNRPE : programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens
SNPE : stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens
REACH : registration, evaluation and authorization of chemicals
PNR EST : programme national de recherche environnement-santé-travail
OGM : organismes génétiquement modifiés
ADN : acide désoxyribonucléique
hPL ou hCS : hormone lactogène placentaire ou somatomammotrophine chorionique humaine

POP : polluants organiques non persistants
RFB : retardateurs de flammes bromés
PAE : palmitoyléthanolamide
TSA : trouble du spectre autistique
TDAH : trouble de l'attention avec hyperactivité
GABA : acide gamma-aminobutyrique
ROS : espèce réactive de l'oxygène
DDE : dichlorodiphenyldichloroethylene
DEHP : monoéthylhexylphtalate
Hg : mercure
BPS : bisphénol S
BPF : bisphénol F
NPY : neuropeptide orexigénique Y
NASH : stéatose hépatique non alcoolique
SOPK : syndrome des ovaires polykystiques
PFAS : substances polyfluoroalkylées

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les glandes du système endocrinien

Figure 2 : Schéma de synthèse de la régulation du système endocrinien

Figure 3 : Tableau récapitulatif des différentes hormones du système endocrinien

Figure 4 : Molécules connues ou suspectées de jouer un rôle de PE

Figure 5 : Différents mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens

Figure 6 : Tableau récapitulatif des complications possibles à la suite de l'exposition aux PE pendant la grossesse.

Figure 7 : Tableau récapitulatif des potentiels effets des PE sur les enfants après une exposition prénatale.

Figure 8 : Fiche comptoir à destination des femmes enceintes

Introduction :

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont de plus en plus mis en avant dans le milieu de l'industrie chimique. Après l'émergence de leurs préoccupations dans les années 2000, ils sont devenus un vrai problème de santé publique ? notamment avec le scandale sur le Bisphénol A (BPA). Ils représentent de nos jours un enjeu majeur pour les autorités de santé, et une réelle interrogation de la part des professionnels de santé.

Durant la dernière décennie, la liste recensant ces molécules s'est très largement agrandie. Aujourd'hui on recense plus de 900 substances qui ont des propriétés PE avérées ou suspectées [1]. Nous y sommes tous exposés. De plus en plus de recherches montrent que ces molécules, utilisées dans plusieurs éléments du quotidien, ont un impact plus ou moins direct sur nos organismes ainsi que sur celui de nos générations futures. Des perturbations de la faune ont également été recensées. En effet, un phénomène de féminisation de populations de poissons a été sujet de recherches. C'est par pollution de l'eau par ces molécules perturbatrices que des animaux marins perdent la capacité de se reproduire. L'étude menée met en lumière cette féminisation par la pollution des eaux par des œstrogènes synthétiques. La hausse de prescription et de traitement des femmes avec des contraceptifs oraux est mis en cause. Ces pilules sont éliminées après absorption dans les eaux usées, mais la forme éliminée reste très active et pollue alors par conséquent les eaux. [2]

Selon le baromètre IRSN¹ 2020, la perception des risques liés aux PE est de 52 % pour un risque classé comme « élevé », c'est-à-dire qu'un Français sur 2 est conscient du risque sur la santé, engendré par ces molécules. Néanmoins, il augmente d'année en année, ; il était de 33 % en 2014. Les Français classent tout de même les PE comme la catégorie pour laquelle ils ont le moins confiance dans les autorités pour les protéger des situations à risques, et ce, pour la première fois. [3]

En effet, nous nous sommes rendu compte que certains comportements impactés par ces PE résultent d'une exposition bien antérieure. Le moment de la grossesse est une période davantage à risque étant donné l'immaturation des organes et le développement des fonctions vitales de l'organisme. Beaucoup de pathologies ou encore de troubles observés lors de la croissance de l'enfant seraient en effet dus à une exposition prénatale aux PE, par le biais de la mère.

Seuls 20 % des obstétriciens gynécologues évoquent les expositions environnementales avec les femmes enceintes lors des consultations [4]. Les risques sont donc très peu abordés et les conséquences sont

¹ Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire

nettement visibles. Ainsi, il serait intéressant de sensibiliser davantage les futures mamans aux risques de ces composés afin de limiter l'exposition à ces derniers. On s'efforcera de découvrir quelles sont les molécules concernées et comment elles impactent le développement de certaines fonctions ou pathologies.

Une étude portant sur la prise de connaissances des risques des PE au moment de la grossesse par des femmes enceintes, a été menée par les hôpitaux universitaires de Poitiers. Les objectifs étaient de se rendre compte de la perception du risque et de l'exposition de ces femmes. Il semblerait que les femmes soient plus conscientes du risque encouru pour le fœtus que pour elles-mêmes. Elles estiment la gravité de ces PE à 6,5 sur une échelle de 0 à 9. Le groupe de chercheurs a également identifié des déterminants qui impactaient la perception de ce risque ; en effet l'âge, la présence d'une figure maternelle pour la future maman, la catégorie socioprofessionnelle ainsi que l'accès à l'information (média, connaissances...) justifient d'une discordance entre les différentes femmes. Ils ont conclu que les femmes avaient une connaissance jugée moyenne sur les PE. Elles ont conscience de la gravité de l'impact de ces molécules, néanmoins, elles minimisent l'exposition à ces derniers [4].

L'engouement actuel pour cette catégorie de molécules, face à plusieurs scandales sanitaires, fait de ce fléau un sujet de recherche important. De plus en plus d'études sont menées sur le sujet malgré les difficultés à mesurer les expositions, et les limites évidentes des études. Cependant, malgré l'incertitude des résultats et les conditions divergentes qui encadrent les études (à cause des différentes normes de chaque pays), il est tout de même possible d'avoir une idée sur les conséquences néfastes de ces molécules.

Le but de ce mémoire sera de comprendre ce qu'est un PE, d'étudier son impact sur le déroulement de la grossesse ainsi que sur le fœtus et la future vie de l'enfant à naître, et enfin d'appliquer ces connaissances à notre pratique officinale.

I. Les perturbateurs endocriniens

1. Histoire

C'est en 1966 que les interrogations sur l'impact de l'environnement sur la santé naissent.

Ce sont des zoologistes qui observent une diminution de la reproduction des poissons dans les environs de certains Grands lacs. Le gouvernement américain crée alors the *National Institute of Environmental Health Science (NIEHS)*².

De plus en plus de scientifiques s'intéresseront au sujet. R. Metcalf montre en 1980 que les produits chimiques s'accumulent dans l'organisme et s'y dégradent. En 1950, une corrélation entre le développement précoce des seins de jeunes filles et les œstrogènes présents dans l'environnement est mise en avant ; la suspicion d'un impact de ces molécules sur la fertilité ainsi que sur certains cancers des organes reproducteurs est avancée.

C'est uniquement en juillet 1991 que le terme « perturbateurs endocriniens » est employé pour la première fois. Ceci marque le début d'un tournant décisif dans la lutte contre ces produits chimiques aux effets néfastes.

Cette avancée a été suivie par une série d'études qui ont confirmé leur toxicité, conduisant à l'allongement de la liste de molécules qualifiées de perturbatrices du système endocrinien.

Enfin, en 2009, l'*Endocrine Society*³ qualifie les PE comme une préoccupation majeure auprès de la communauté scientifique. [5] De nombreuses questions font surface sur les mécanismes, le taux d'exposition, la persistance des molécules dans l'organisme, les périodes de vulnérabilité, l'existence de marqueurs permettant de les repérer... A l'heure actuelle, toutes les réponses n'ont pas encore été établies, mais les recherches se poursuivent.

Depuis, certaines molécules chimiques comme la dioxine, les biphényles polychlorés (PBC), le distillène (DES) ou encore le dichlorodiphényldichloroéthane (DDT) ont été réglementés pour protéger la population de leurs effets néfastes qui ont pu être documentés au fil des années. Les avancées sur la recherche ont notamment permis l'éviction du BPA dans les biberons en 2020. Néanmoins, beaucoup de produits suspectés PE sont toujours utilisés couramment, car les études n'ont pas encore abouti.

² Est devenu le leader sur le terrain de la santé environnementale, son but est de rechercher comment l'environnement impact la santé

³ Société savante et médicale internationale d'origine américaine destinée à la recherche fondamentale et clinique dans le domaine de l'endocrinologie et fondée aux États-Unis en 1916

Plusieurs scandales ont contribué à sensibiliser la population aux risques provoqués par ces molécules. Parmi ces scandales historiques, on peut citer comme exemple celui sur le Distilbène®, diéthylstilbestrol (DES), un médicament des années 1950. Il était indiqué dans la prévention des avortements spontanés, pour les femmes qui rencontraient des soucis pour procréer. Elle a également été commercialisée sous Stilbestrol-Borne® et Furostilbestrol®. Cette molécule, œstrogène de synthèse, a été très largement prescrite aux Etats-Unis comme en France. Elle a entraîné de nombreuses conséquences sur la descendance de la femme traitée. Plusieurs anomalies ont été décelées, comme des problèmes de fertilité, des cancers gynécologiques, des soucis de développement de l'appareil reproducteur (canaux de Müller, micropénis, kystes...) ou encore des grossesses extra-utérines, des fausses-couches ou des naissances prématurées. [6] C'est uniquement en 1971, après l'observation alarmante de plusieurs cas de cancers génitaux chez de jeunes femmes (14 à 22 ans) que la molécule devient contre-indiquée chez la femme enceinte aux Etats-Unis, puis en 1977, soit six ans après, en France. En 1991, le DES est reconnu comme PE, puis en 2000 comme problème de santé publique.

Ces conséquences citées ont été relevées chez les trois générations suivantes, tant chez les femmes que chez les hommes. [7] On estime que près de deux millions de femmes ont été traitées par DES uniquement aux Etats-Unis. [8] En France, on estime à 80 000 filles et à 80 000 garçons suspectés d'avoir été exposés à la substance. [9]

D'après une étude de cohorte sur 47 000 femmes, les « petits-enfants DES »⁴ ont une augmentation significative des troubles de l'attention et d'hyperactivité, qui suggère un effet également sur le développement du système nerveux. [8]

2. Définition

Les PE sont par définition « une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de sous-populations » d'après l'OMS [10]. Ils ont donc un impact direct sur l'organisme ou sur la descendance par le biais des fonctions endocrines, en interférant donc sur le mécanisme d'action des hormones. Ils sont capables d'altérer l'équilibre hormonal. Le système endocrinien joue un rôle central et régule de nombreuses fonctions de l'organisme comme le métabolisme, le développement, le comportement ou encore la reproduction. Toutes les substances agissant sur le système endocrinien ne sont pas qualifiées de PE : elles doivent avoir un effet nocif, ou déclencher une pathologie en lien avec ce système pour être qualifié de tel.

⁴ Nom donné aux enfants ayant eu une grand-mère traitée par DES

Ces effets ont déjà été observés dans la nature sur les animaux sauvages dont l'exposition aux pesticides a eu des impacts conséquents sur les caractères sexuels. [11]

La liste de ces substances est en constante évolution et est modifiée en fonction des nouvelles connaissances et de l'aboutissement des recherches. De plus en plus de molécules rejoignent la liste de ces PE [12], car leur développement et leur mise sur le marché ont été fait sans tests toxicologiques appropriés pour détecter un éventuel impact hormonal. [11] En effet, on se rend compte des effets des années après, avec l'impact sur plusieurs générations. Bien qu'à l'heure actuelle, il est possible de prédire certains effets endocriniens avec les études, ainsi que les différentes alertes et les connaissances sur ces derniers, cette phase reste toujours délicate.

On classe actuellement les PE en trois catégories distinctes : PE avérés, présumés et les PE suspectés, en fonction du niveau de preuves, ainsi que de la médiane de probabilité subjective, d'après l'ANSES. [13]

3. Le système endocrinien

Le système endocrinien, aussi appelé système hormonal, est par définition le regroupement des organes et tissus qui relarguent des hormones dans le sang. Il permet entre autres de mettre en relation les différents organes via les hormones, dans le but d'enclencher un mécanisme propre à l'organe.

Rôle :

Le système endocrinien contrôle plusieurs fonctions telles que la reproduction, le métabolisme ou encore la croissance. Il permet entre autres le maintien de leur équilibre (homéostasie) en s'adaptant aux situations de stress (infections, faim, effort...) et joue un rôle majeur dans le développement de l'individu depuis le stade embryonnaire jusqu'à l'âge adulte.

Les hormones :

Pour permettre ses fonctions, le système endocrinien utilise des hormones. Ces dernières sont des molécules sécrétées par une glande endocrine en réponse à un stimulus. Leur transport se fait par voie sanguine. Elles se fixent ensuite sur les récepteurs de l'organe concerné, et induisent une stimulation ou une inhibition.

Elles sont caractérisées par une spécificité d'action : elles se fixent et donc agissent uniquement sur les cellules possédant le récepteur adéquat, mais elles peuvent avoir une action différente en fonction de la cellule-cible. Le système endocrinien est par conséquent un système de régulation. [14]

Composition :

Ce système est constitué de glandes endocrines qui sont par définition des glandes qui ne possèdent aucun canal excréteur : elles relarguent les substances directement dans le sang. En opposition aux glandes exocrines qui elles possèdent des conduits qui débouchent dans une cavité, appelée lumière de l'organe, et non dans la circulation sanguine (comme les glandes salivaires...). Il existe également des glandes mixtes qui possèdent les deux types de sécrétion comme les testicules ou encore le pancréas. [15]

Il y a les glandes endocrines qui sont l'hypophyse, les glandes thyroïdes, les glandes parathyroïdes, les glandes surrénales, les ovaires, les testicules. En complément, il y a les tissus endocriniens de plusieurs organes comme le foie, les reins, le tube digestif, le cœur ou encore les poumons. [15] [16]

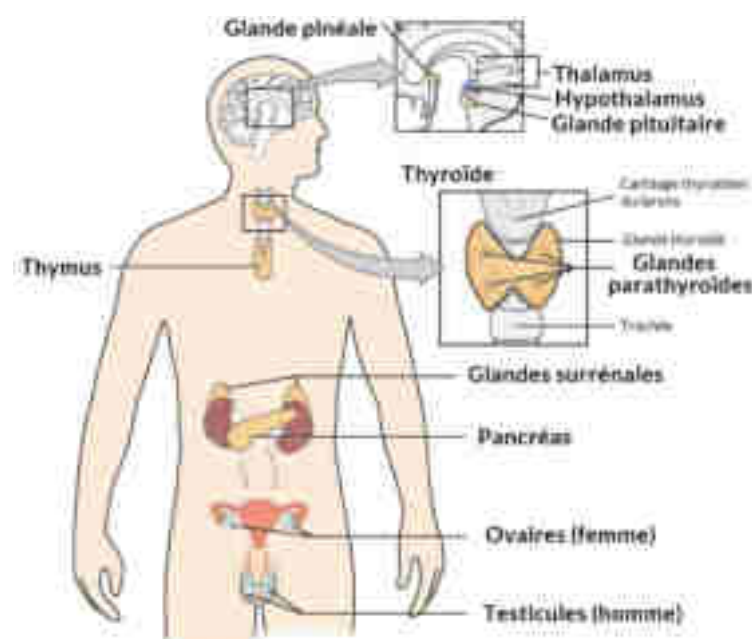


Figure 1 : Les glandes du système endocrinien [17]

Régulation :

Ce système est notamment contrôlé par l'axe hypothalamo-hypophysaire (complexe liant l'hypophyse et hypothalamus qui forme un seul organe fonctionnel). Il sécrète des hormones qui vont permettre d'enclencher la cascade hormonale des différentes autres glandes. Ces dernières sont des précurseurs des autres hormones.

Il est régulé par un rétrocontrôle, quand le stimulus entraîne la libération de l'hormone et que l'augmentation de la concentration de cette dernière provoque l'inhibition de sa sécrétion.

Trois types de stimuli sont possibles :

- Le stimulus hormonal, le plus courant, repose sur la sécrétion d'une autre hormone, comme les hormones de l'hypothalamus qui agissent sur l'hypophyse.
- Le stimulus humoral entraînant une réponse à la suite d'une variation du taux sanguin d'ions ou de nutriments
- Le stimulus nerveux émis par les fibres nerveuses [16]

Mécanismes de la régulation par le système endocrinien :

L'hypothalamus est situé dans la partie inférieure du diencephale, c'est le centre névralgique du système endocrinien. Il coordonne l'activité de l'hypophyse en relarguant des amines et des peptides qui provoquent la production et le relargage des hormones par l'hypophyse, qui iront elles-mêmes stimuler la production d'autres hormones dans les organes cibles. Deux hormones produites par l'hypothalamus sont stockées dans l'hypophyse postérieure, il s'agit de l'ocytocine et de l'ADH,

L'hypothalamus libère cinq principales molécules à destination de l'adénohypophyse (hypophyse antérieure) :

- La TRH : *thyrotropin releasing hormone* qui stimulera la libération par l'hypophyse de TSH et de prolactine
- La CRH : *corticotropin releasing hormone* qui stimule la libération d'ACTH
- La GnRH : *gonadotropin releasing hormone*, qui aura un effet positif sur la LH et FSH
- La GHRH : *growth hormone releasing hormone* : qui ira augmenter la quantité de GH dans le sang.
- La GHIH : *growth hormone inhibiting hormone* : qui ira diminuer la quantité de GH dans le sang. [15] [16]

L'hypophyse, aussi connue sous le nom de glande pituitaire, est une glande endocrine située dans la selle turcique de l'os de la base du crâne. Elle est constituée de deux lobes, le lobe antérieur également appelé adénohypophyse, qui sécrète les hormones principales, ainsi que le lobe postérieur (neurohypophyse) qui concentre les terminaisons nerveuses des noyaux hypothalamiques supra-optiques et supra-ventriculaires et qui stocke les hormones produites par l'hypothalamus. L'hypophyse antérieure produit sept hormones : l'hormone de croissance (GH), l'hormone thyroïdostimulante (TSH), l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'hormone mélanotrope (MSH), l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo stimulante (FSH), et la prolactine (PRL).

L'hypophyse et l'hypothalamus sont reliés par la tige pituitaire. La communication entre les deux parties de ce complexe est assurée par des neurohormones via le système porte hypothalamo-hypophysaire.

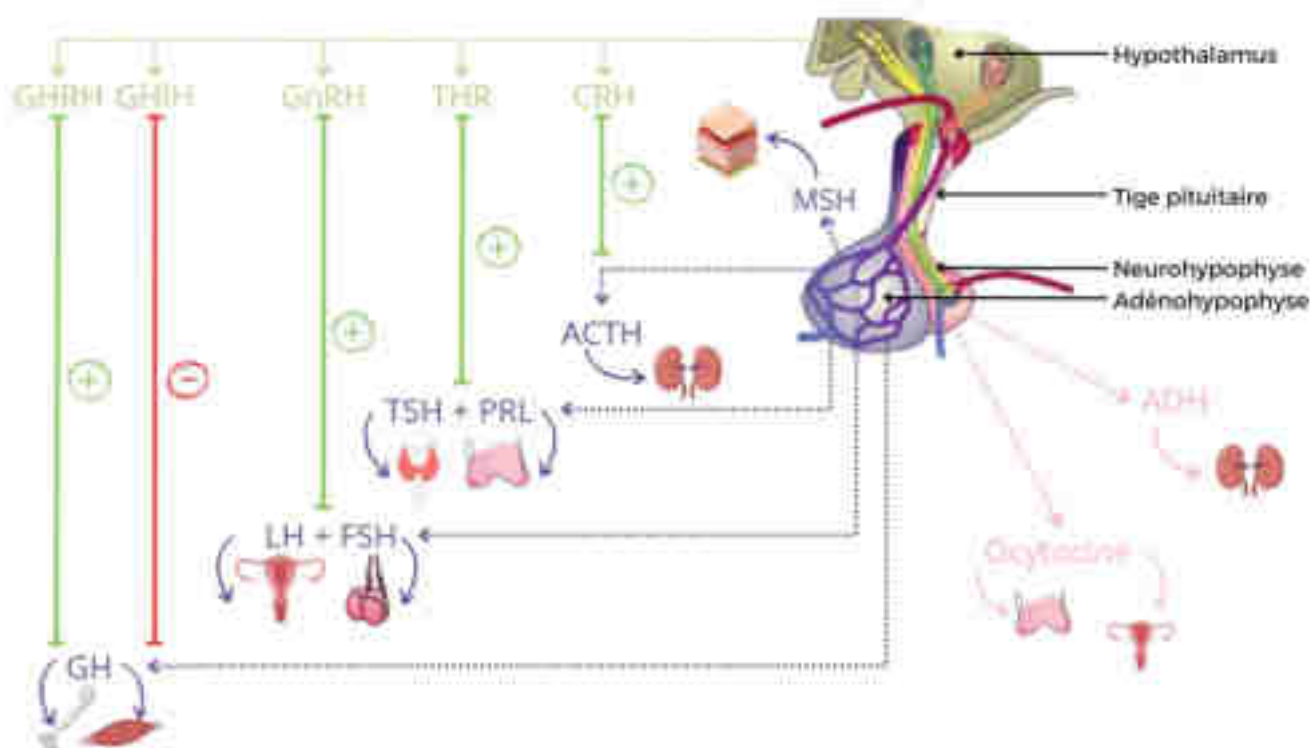


Figure 2 : Schéma de synthèse de la régulation du système endocrinien

Toutes ces hormones libérées vont être transportées vers leur organe cible, et permettre les différentes actions suivantes :

Figure 3 : Tableau récapitulatif des différentes hormones du système endocrinien [16],[15]

Glandes/ Organes	Hormones	Actions physiologiques
Hypothalamus	THR (thyrolibérine)	Stimule la libération par l'hypophyse de TSH et PRL
	CRH (corticolibérine)	Stimule la libération par l'hypophyse d'ACTH
	GnRH (gonadolibérine)	Stimule la libération par l'hypophyse de LH et FSH
	GHRH (somatolibérine)	Stimule la libération par l'hypophyse de GH
	GHIH (somatostatine)	Inhibe la libération par l'hypophyse de GH
	Ocytocine	Contractions de l'utérus lors de l'accouchement Sécrétion de lait lors de l'allaitement
	ADH (<i>hormone antidiurétique</i> = vasopressine)	Hormone anti-diurétique, permet la réabsorption de l'eau : régulation pression artérielle (PA)
Hypophyse	GH (= hormone de croissance)	Permet la croissance des muscles et os, Métabolisme glucidique + osseux
	TSH (= hormone thyroïdostimulante)	Régule hormones thyroïdiennes
	ACTH (= hormone adrénocorticotrope)	Régule la sécrétion de glucocorticoïdes par les surrénales
	MSH (=hormone mélanotrope)	Régule l'intensité de pigmentation de la peau
	LH (= hormone lutéinisante)	Régule les hormones sexuelles (œstrogène, progestérone)
		Stimulation de l'ovulation et de la formation corps jaune Régule les hormones sexuelles (testostérone) Stimulation cellules interstitielles dans les testicules
	FSH (= hormone folliculo stimulante)	Régule les hormones sexuelles + reproduction, Permet le développement ovocytes et la sécrétion œstrogènes
Stimule la production de spermatozoïdes		
PRL (=Prolactine)	Stimule la lactation	
Epiphyse	Mélatonine	Permet le rythme circadien, stimule le sommeil

Glandes/ Organes	Hormone	Actions physiologiques
Glandes thyroïdes	T3 (= triiodothyronine) T4 (= thyroxine)	Permet la croissance du SNC et sa maturation (+ affecte l'humeur et la vigilance) Régule le métabolisme (combustion des graisses et du glycogène) par action anabolique sur les muscles squelettiques Augmente la vitesse de conduction musculaire et nerveuse,
	Calcitonine	Permet le stockage du Calcium dans les os
	Glandes Parathyroïdes	PTH (= parathormone)
Calcitriol (Vitamine D)		Régulation phosphocalcique (hypercalcémiant)
Calcitonine		Régulation phosphocalcique (Hypocalcémiant) : favorise incorporation du Calcium dans les os
Glandes surrénales	Adrénaline, noradrénaline	Hormone de l'urgence. Permet la réaction de fuite (augmentation fréquence cardiaque, augmentation métabolique, hyperglycémiant, dilatation bronches, vasoconstriction, augmentation PA)
	Cortisol (glucocorticoïdes)	Hormone du stress : préparation énergétique (hyperglycémiant), effet catabolique (dégradation des protéines), lipolyse, Action immunosuppressive + Action anti-allergique, Action ostéoporotique
	DHEA (= déhydroépiandrostérone)	Permet la synthèse des hormones sexuelles
	Aldostérone	Régule la réabsorption de l'eau et de Sodium, ainsi que l'élimination du potassium dans les urines : métabolisme électrolytes. Stimule les caractères sexuels secondaires mâles
Pancréas	Insuline	Régule la glycémie : hypoglycémiant, hormone anabolisante
	Glucagon	Régule la glycémie : hyperglycémiant
Thymus	Thymosine	Régule la défense immunitaire : maturation des Lymphocytes T
Testicules	Testostérone	Développement et maintien des caractères sexuels masculins

Glandes/ Organes	Hormone	Actions physiologiques
Ovaires	Œstrogènes	Développement des caractères secondaires et contrôle des cycles menstruels et de l'appareil génital, accouchement, grossesse
	Progestérone	Développement mammaire, préparation de l'utérus à la nidation, maintien de la grossesse
Tissus Adipeux	Leptine	Inhibe l'appétit, Augmente la thermogénèse, augmente métabolisme basal, augmentation de la pression artérielle, Rôle dans la coagulation sanguine et reproduction (augmentation FSH/LH)
Reins	Rénine	Régule la tension artérielle, permet la sécrétion aldostérone
	EPO (= érythropoïétine)	Production des Erythrocytes
Voies digestives	Gastrine	Régule la sécrétion de suc gastrique
	Sécrétine	Régule la sécrétion de suc pancréatique et de bile
	CCK (= cholécystokinine)	Régule la sécrétion de suc pancréatique et de bile + Permet le sentiment de satiété
Cœur	ANP (= facteur natriurétique auriculaire)	Régule la tension artérielle (diminution)
Placenta	HCG (= hormone gonadotrophine chronique)	Stimule corps jaune (qui permet production des hormones sexuelles)
	Œstrogène/progestérone	Maintien grossesse + préparations glandes mammaires
	HCS (= hormone somatotrophine chorionique humaine)	Permet le développement glandes mammaires

Etant donné toutes les fonctions régulées par le système endocrinien, on imagine très bien le possible impact des PE sur notre organisme.

4. Où sont-ils ?

Sources d'exposition :

Il existe de multiples sources d'exposition aux PE et de contamination, auxquelles nous, êtres vivants sommes quotidiennement exposés. Les PE se manifestent notamment à l'état de traces, mais même avec des doses infimes au vu de leur importante présence, ils nous impactent surtout à cause de l'addition des effets de ces différentes molécules. De nos jours, ces PE sont absolument courants dans la vie quotidienne.

Voies d'exposition :

Les voies d'expositions sont également nombreuses : ingestion, inhalation ou contact cutané. En effet, on en retrouve dans l'eau, dans l'alimentation, dans l'air ou encore dans les produits de consommation courants tels que les cosmétiques. [11]

Ces PE sont notamment déposés dans l'environnement par le biais de la nourriture, de la production d'énergie, des émissions industrielles, des déchets, par l'exportation ainsi que par l'utilisation et la fabrication des produits de soins [18]. Les PE étant aussi contenu dans les meubles, la literie, les textiles, les produits d'entretiens, d'hygiène, cosmétiques, les peintures, colles, vernis, jouets pour enfant, et participent à la pollution de l'air intérieur. [19] [18]

Les aliments de consommation courante, tels que les fruits et légumes sont contaminés par les pesticides ; les poissons sont affectés par la pollution particulièrement plastique des océans ainsi que par les métaux lourds, les produits industriels par les conservateurs, antibactériens, etc. [18] De plus, les emballages jouent aussi un rôle majeur, car ils sont très souvent en plastique ou en aluminium, ce qui peut entraîner une possible migration de molécules chimiques vers les aliments. L'eau est une source majeure de contamination. En effet, les nappes phréatiques sont elles-mêmes polluées par les pesticides, ainsi que par tous les rejets industriels. [19] [18].

D'après une étude, estimant l'exposition potentielle des Français aux PE par l'alimentation, la consommation de produits phytosanitaires (regroupant les pesticides, insecticides, engrais, fongicides...) serait de 509 µg /jour. Ils résultent de l'agriculture et donc touchent les fruits et légumes ; les plus contaminés seraient les pommes, pommes de terre, riz, soja et laitues (par ordre décroissant.) Ils auraient un effet anti-androgène majoritairement (353 µg/jour). [20] D'ailleurs, d'après une enquête de

l'association *Génération Futures*, plus de six pesticides sur dix seraient des molécules qualifiées de PE. [21]

D'après cette même étude, l'exposition aux produits contenant des phytoœstrogènes a été calculée. Ils sont majoritairement présents dans les alternatives végétales à la viande, aux graisses et glucides, ce sont des produits à base de soja. L'exposition aux isoflavones, responsables des effets endocriniens, serait de 6,915 µg/jour (pour les produits précisant la présence de soja) et de 1,930 µg/jour (pour les autres, dans lesquels la présence de soja n'est pas spécifiée). [20].

Ceci montre bien que l'exposition est devenue incontrôlée avec le mode de production des agriculteurs, et la promotion de régimes à base de soja.

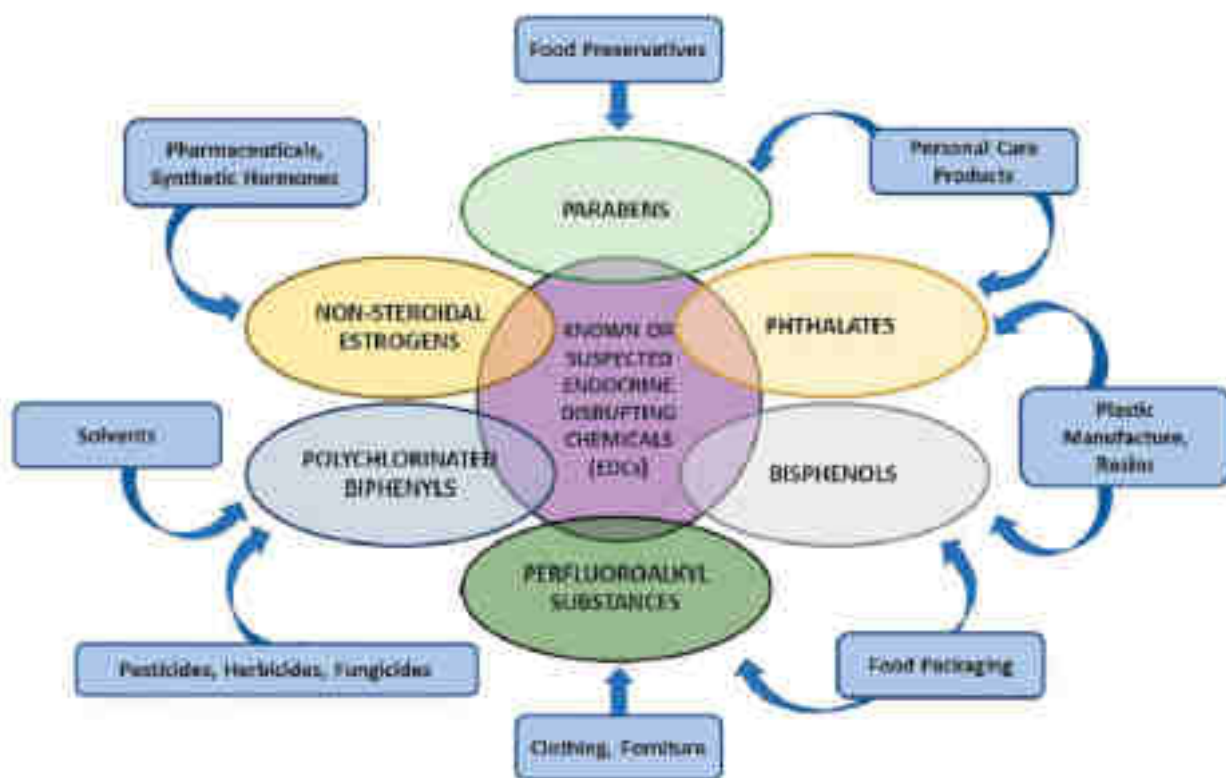


Figure 4 : Molécules connues ou suspectées de jouer un rôle de PE [22]

Cette exposition est continue, mais concerne de faibles doses en général. Elles sont néanmoins multiples. Cependant, certaines personnes y sont davantage exposées dans leur milieu professionnel, notamment les personnes travaillant dans l'industrie pharmaceutique et chimique ou encore dans le domaine de l'agriculture. Ils sont exposés lors de la fabrication des différentes matières et objets dans lesquels on retrouve les composés toxiques (plastiques ou encore de pesticides par exemple). Les agriculteurs sont une catégorie également à risque, car ils sont en contact direct avec les pesticides de façon continue. [19]

La barrière hémato-encéphalique et le système de détoxification des jeunes enfants sont immatures, font d'eux des personnes beaucoup plus à risque. [23]

L'évaluation de l'exposition à ces molécules est difficile, d'où les controverses naissantes au sujet de ces dernières. En effet, la plupart des expositions sont en faibles doses (hormis les accidents industriels ou les expositions professionnelles), l'estimation est donc complexe. Mais il existe un phénomène de bioaccumulation dans notamment les graisses : ainsi des taux non négligeables peuvent être retrouvés dans l'organisme. Ce dernier étant exposé de manière continue et chronique, l'évaluation est donc à réaliser sur le long terme. Enfin, avec la multiplicité des effets ainsi que des molécules, l'interaction possible entre ces dernières ciblant des mécanismes différents, et une possible addition des effets délétères de composés agissant sur les mêmes cibles biologiques, nous sommes face à un effet « cocktail » d'où la difficulté à comprendre l'origine des effets et la molécule en cause. [19] [24]

5. Qui sont-ils ?

Selon la liste officielle européenne des PE, il y aurait plus de cent cinquante molécules classées comme telles, pour lesquels les risques sur la santé humaine sont avérés. Cette liste est actualisée deux fois par an. Elle est le fruit d'une collaboration européenne entre les différentes agences de protection environnementale et celles de santé publique de plusieurs pays comme la Suède, la Belgique, le Danemark, les Pays-Bas, l'Espagne ainsi que la France avec la participation de l'ANSES et du ministère de la Transition écologique et solidaire. [12]

Il existe aussi une autre liste de molécules dont les risques sur la santé humaine sont suspectés, mais pour le moment non établi. Cette dernière comporte, elle aussi, plus d'une centaine de noms et est également mise à jour de façon semestrielle. [12]

Différents groupes de PE :

On distingue plusieurs groupes de substances qui impactent le système hormonal [**Figure 4**].

Les plastifiants, très utilisés quel que soit le domaine (alimentaires, décorations, emballages...), parmi lesquels il y a le BPA et bisphénol B (BPB) ainsi que leurs substituts, ou les phtalates.

Les phtalates, triclosan et parabènes sont des conservateurs avec une activité PE. Ils sont retrouvés en grand nombre surtout dans les cosmétiques : près de 80 % des cosmétiques en contiendraient. [10] [25]

Ensuite, nous avons les molécules émises par les combustions incomplètes des incinérateurs et industries, ce sont les dioxines, furanes, hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Certains métaux comme le plomb, le cadmium et le mercure sont également concernés.

Parmi les adjuvants aux diverses propriétés, on retrouve les polybromodiphényléthers (PBDE) aussi appelés ignifuges bromés (utilisés pour rendre les produits moins inflammables), le PCB aux propriétés lubrifiantes et isolantes, ainsi que des composés perfluorés (PFC) retrouvés notamment dans les revêtements antiadhésifs, mais également dans les vêtements, emballages ou peintures et vernis... Dans cette catégorie, il y a également les alkylphénols, utilisés en tant qu'intermédiaires dans la fabrication de tensio-actifs ou de résines, ou encore l'hydroxyanisole butylé (BHA) et butylhydroxytoluène (BHT) utilisés comme anti-oxydants en tant qu'additifs alimentaires ou encore dans les produits cosmétiques. On y retrouve aussi les pesticides ou herbicides, les organochlorés comme le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), chlordécone ou les pesticides organophosphorés (parathion, malathion).

Enfin certaines substances naturelles composées de phytoœstrogènes (le soja, le houblon) rejoignent la liste. Même si l'allégation « PE » reste délicate pour les phytoœstrogènes, étant donné que les propriétés œstrogéniques sont connues et souvent recherchées, cette catégorie peut y être classée à des fins non curatives. [19] Il est important de souligner que les contraceptifs, qui sont des hormones de synthèse modulant le système endocrinien, ne sont pas classés comme PE, car l'effet est recherché et non néfaste.

Beaucoup de PE sont rémanents : ils persistent dans l'environnement pendant plusieurs années et sont transférés d'un milieu à un autre (sols, eau, air...), parfois très longtemps après qu'ils y ont été déposés. [24] C'est le cas des PBDE, les PFC, et métaux lourds par exemple.

6. Mécanismes d'action des PE

Ces PE perturbent l'équilibre hormonal. Ils ont un large impact notamment sur la croissance, la reproduction, le système nerveux, le comportement ou encore la nutrition et le métabolisme des êtres vivants. Ils sont donc responsables d'un effet toxique indirect, via des modifications physiologiques.

Plusieurs mécanismes d'actions ont été élucidés, mais certains sont encore méconnus face à la multiplicité des voies de contaminations, des substances ainsi que les faibles doses auxquelles nous sommes exposés. Ceci rend l'estimation des effets sur la santé très difficile. [19]

Interactions avec les récepteurs nucléaires :

Un récepteur nucléaire est composé de plusieurs domaines, dont un lié directement à l'ADN et un autre au domaine de liaison au ligand. Les ligands de ces récepteurs sont de plusieurs natures hormones, vitamines ou encore acides gras. Lors de la liaison du ligand au récepteur, un changement conformationnel a lieu au niveau de la région terminale permettant alors le recrutement des coactivateurs de transcription, et donc la réponse (sous forme d'inhibition ou activation) de l'expression des gènes spécifiques.

Les PE semblent agir sur plusieurs récepteurs nucléaires, comme celui des œstrogènes ($ER\alpha$ et $ER\beta$), celui des androgènes (AR), tous deux impliqués notamment dans le processus de reproduction, mais également dans celui du système immunitaire ou des tissus adipeux et osseux. Il semblerait, qu'ils agissent également au niveau du récepteur Pregnan X Receptor (PXR) impliqué dans la détoxification cellulaire, et les récepteurs X des rétinoïdes ($RXR\alpha$, $RXR\beta$ et $RXR\gamma$). Ils interagissent également avec les récepteurs activés par les proliférateurs des peroxyosomes α et γ ($PPAR\alpha$ et $PPAR\gamma$), dont le rôle clé se situe au niveau de la régulation de l'adipogenèse, du métabolisme lipidique ainsi que de l'homéostasie du glucose. Les PE agissent aussi sur les récepteurs des hormones thyroïdiennes ($TR\alpha$ et $TR\beta$) impliqués dans le métabolisme, développement par exemple, ou encore le récepteur orphelin Estrogen Related Receptor γ ($ERR\gamma$). Les PE ont néanmoins une moins bonne affinité avec les récepteurs que nos ligands endogènes. [26]

Interactions avec les récepteurs non nucléaires :

Les PE interagissent également avec les récepteurs membranaires stéroïdes non nucléaires et les récepteurs non stéroïdiens, comme ceux de la dopamine, noradrénaline ou encore de la sérotonine. C'est par exemple le cas de l'enzyme sulfotransférase (SULT) dont le rôle est de transporter et de dégrader les œstrogènes en sulfonates d'œstrogènes, inactifs. Il semblerait que certains PE comme les alkylphénols ou les phtalates soient capables d'inhiber cette enzyme et par conséquent d'augmenter le niveau d'œstrogènes. [27]

Ils agissent donc en mimant l'action d'une hormone naturelle en se substituant à elle, c'est un effet agoniste ou mimétique. Certains se fixent sur les récepteurs des hormones naturelles, et bloquent ainsi la transmission du signal, c'est un effet antagoniste. Enfin, d'autres perturbent le mécanisme de production, de transport, d'excrétion, de dégradation ou encore les cascades de régulation des hormones, impactant fortement la quantité d'hormones présente dans l'organisme. [Figure 5].

Impact sur l'épigénome :

Les PE n'ont pas la capacité de moduler les séquences d'ADN, mais sont capables d'altérer l'épigénome⁵. Dans ces cas, ils peuvent favoriser le développement d'une maladie chez l'individu exposé. En cas de perturbation dans une cellule de la lignée germinale, cela peut exposer la descendance à cette pathologie. [28]

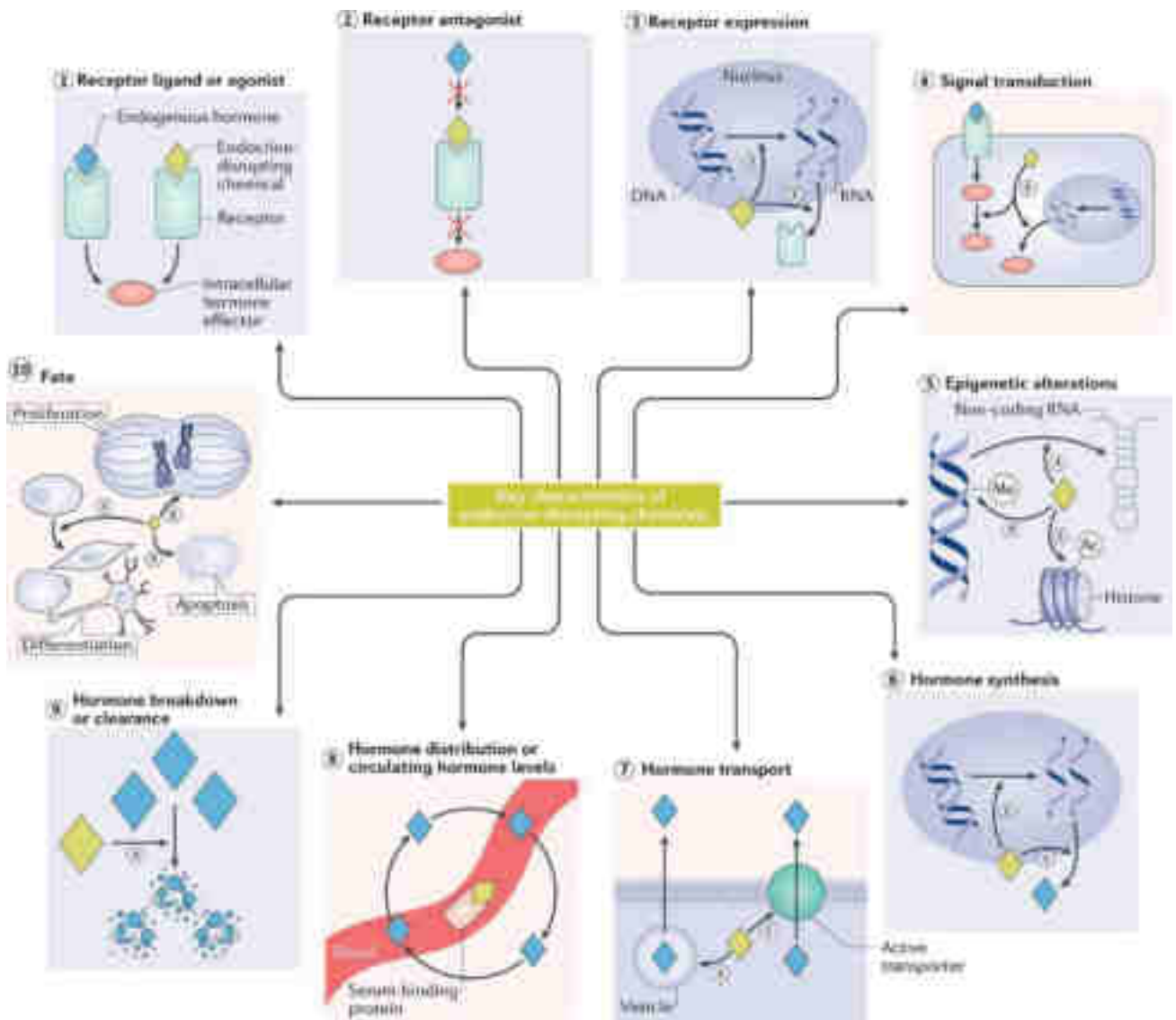


Figure 5 : Différents mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens [29]

⁵ L'épigénome est l'ensemble des modifications épigénétiques d'une cellule. L'épigénétique étant l'étude des changements dans l'activité des gènes, ce qui permet à un même ADN d'être utilisé d'une façon différente d'une cellule à l'autre, elle n'implique pas de modification de la séquence d'ADN mais peut être transmis par le mécanisme de division cellulaire. [205]

Les PE altèrent donc l'homéostasie hormonale à très faible dose. Les effets sont encore mal connus des scientifiques à cause de la difficulté à mener les études sur l'exposition à telle et telle substance due au fait qu'elles soient ubiquitaires. Cependant, ils semblent être des facteurs de risques dans de nombreuses pathologies touchant la reproduction, le système nerveux, ou encore les cancers hormonodépendants. [30]

Certains types de PE sont cancérigènes. En effet, ils peuvent agir comme agent promoteur de tumeurs, comme les hormones par la stimulation de leur croissance sur les cellules transformées ou initiées. Ils peuvent agir très tôt sur l'organisme en modifiant le développement normal des tissus cible notamment lors d'exposition in utero.

7. Sécurité sanitaire / Santé publique

Le PNRPE, programme national de recherche sur les PE :

En 2005, est né en France le PNRPE. Le but était de soutenir la recherche concernant le devenir des PE dans l'environnement et dans l'organisme, d'identifier les dangers d'expositions à ces molécules et d'avertir davantage la population sur leurs effets néfastes et sanitaires.

Ce programme a permis de mettre en place des démarches de préventions (2011) vis-à-vis des PE. En effet, certaines molécules ont été interdites dans certains produits pour femmes enceintes et enfants. De plus, un renforcement des règles d'étiquetage des produits a été initié dans un but de transparence avec les consommateurs.. [19]

Les industriels sont nombreux à revoir la formulation de leurs produits face à l'évolution des connaissances sur le sujet et la pression des consommateurs, de plus en plus conscients de l'enjeu de santé publique qui en découle.

Des études toxicologiques in-vitro sont menées sur les différents composés chimiques suspects, à l'aide des cellules de l'hypophyse, de foie ou encore des cellules reproductrices ou mammaires. Depuis 2007, les fabricants doivent soumettre leurs produits chimiques à des tests toxicologiques. [24]

L'intensification des recherches a permis de démontrer plusieurs effets des PE au fil des années, comme ceux sur la fertilité ou cancérigénicité par exemple

La première stratégie nationale sur les PE (SNPE) :

En 2014, la SNPE est adoptée par le gouvernement. Elle vise dans un premier temps à prévenir et à limiter l'exposition des populations aux molécules en informant les citoyens de leur présence et des risques. Puis, dans un second temps, l'accent est mis sur le soutien pour la recherche sur les PE ainsi que sur le développement d'alternatives non toxiques. Pour cela, le gouvernement propose une plateforme recensant les méthodes d'évaluation et de validation de tests sur les substances utilisées dans les industries, dans le but de rendre l'évaluation des composés : précoce, systématique et formalisée. En effet, cette base de données permet une mise en commun rapide et facile des résultats pour les industriels. La suite était axée sur la programmation d'expertise dans le but de déterminer le statut des molécules suspectées ainsi que sur la mise en place d'une réglementation spécifique qui ont notamment mené à l'éviction du BPA des tickets de caisse ainsi qu'au contrôle des phtalates dans les jouets pour enfants. [24]

La deuxième SNPE :

Depuis 2019, une nouvelle SNPE a vu le jour. Elle conforte les grandes lignes de la première, comme la solidification et l'expansion des connaissances sur ces substances, tout en ayant l'objectif de réduire radicalement l'exposition des populations et de l'environnement aux PE. L'objectif est de parvenir à un « environnement non toxique », qui s'appuie sur la synergie entre les écosystèmes et la santé humaine et animale. Elle propose le renforcement des réglementations, de la formation et de l'information, et la mise en place de réglementations européennes harmonieuses. Celles-ci prendront en compte les différentes spécificités des molécules, en les catégorisant en fonction des preuves déjà établies. De plus, les écosystèmes étant déjà impactés, cette stratégie est également axée sur les moyens de les détoxifier et les protéger. Un des autres objectifs est de former davantage les professionnels : ceux qui travaillent dans le domaine de la santé, les ingénieurs, les vétérinaires ou encore ceux du milieu de l'agriculture. Les jeunes par le biais de l'école peuvent aussi être sensibilisés au danger et deviennent alors acteurs de la réduction de l'exposition à ces substances. [31]

Dans ce cadre, l'ANSES⁶ a réalisé une liste de substances d'intérêts. Elle a élaboré une sélection de substances à évaluer en priorité et une méthode utilisant les preuves scientifiques permettant de les classer selon trois catégories : avérée (dont le degré de probabilité est de plus de 90 %) – présumée (entre 66 % et 90 %) – suspectée (entre 5 % et 66 %). Tous ces travaux ont pour but de rendre l'identification des PE efficace et rapide, et de favoriser la réduction des risques. [1] [31]

⁶ Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Pour protéger l'environnement, l'Agence française pour la biodiversité (AFB) s'est proposée de recueillir des données actualisées sur l'imprégnation des milieux par les PE. Il devrait rendre son rapport prochainement afin qu'on puisse se rendre compte de l'effet sur la biodiversité et permettre l'évaluation des risques et la gestion de ces substances.

La décontamination totale étant difficile à atteindre, les autorités se concentrent sur la prévention à la source de tous les polluants. Un traitement approprié des précurseurs de PE est essentiel. Ainsi, des stratégies visant la mise en place de protocoles et de techniques de remédiation des milieux pollués seront lancées. Cependant, plusieurs techniques de dépollution sont déjà disponibles ou en train d'être développées (bioremédiation, production de biomatériaux...)

L'évolution du cadre réglementaire sera essentielle, le but étant de réglementer les PE, de ne pas recycler et remettre sur le marché des produits qui les contiennent, et de réviser les normes environnementales en prenant en compte les spécificités d'action et les connaissances actuelles. Ainsi, les contrôles de l'application de la réglementation et l'évaluation de l'efficacité de ces dernières seront appliqués.

Toujours dans cette démarche, la mise en place de solutions alternatives plus sûres (chimiques ou non) est à privilégier, ce qui repose sur la collaboration internationale et la mise en commun des différentes expériences et connaissances en matière de substitution de ces molécules. L'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS) et le Mouvement des entreprises de France (MEDEF) ont rédigé le guide méthodologique pratique d'évaluation de solutions de substitution qui recense les données des dossiers d'enregistrements et demandes d'autorisation ainsi que les restrictions dans le cadre de REACH (Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals). Cette stratégie est donc un appel à la mobilisation des acteurs industriels sur le sujet. [31]

L'ANSES finance depuis plusieurs années des projets de recherches dans le cadre du PNR EST⁷. Ainsi, elle contribue à la progression des connaissances sur le plan de l'identification, de la caractérisation ou encore des recherches d'alternatives. Elle est également bien impliquée dans la caractérisation et l'évaluation des risques concernant ces substances. [32]

⁷ Programme national de recherche Environnement-Santé-Travail

Le règlement REACh :

Depuis 2007, un règlement de l'Union européenne a été conçu : REACh afin de sécuriser la fabrication et l'utilisation des substances chimiques dans le monde industriel, dont celles qualifiées de PE. Il permet le recensement, l'évaluation et le contrôle des substances chimiques importées et fabriquées. Elles visent toutes les substances naturelles et organiques, qu'elles soient utilisées dans des procédés industriels ou rencontrées dans les mélanges (peintures, meubles, textiles), de tous les secteurs et de toutes les entreprises de l'Espace Economique Européen (EEE). L'objectif est d'instaurer la transparence et l'unicité des informations, de sécuriser la manipulation des substances par les professionnels du secteur, de renforcer la compétitivité dans l'industrie chimique et surtout de protéger la santé humaine et l'environnement des risques qui découlent de ces substances. REACh encourage également des méthodes alternatives pour évaluer les dangers des substances dans le but de limiter les essais sur les animaux. [33] [34]

Pour cela, les entreprises doivent démontrer l'innocuité des molécules utilisées, démontrer qu'elles peuvent être utilisées en assurant la sécurité de tous et identifier, communiquer et gérer les risques encourus. Ainsi, dans le cas où l'entreprise serait incapable de gérer le risque d'une substance, les autorités ont le pouvoir d'en restreindre, voire d'interdire l'utilisation. Enfin, les substances les plus dangereuses seront remplacées par d'autres. [34]

REACh est donc chargé de la rédaction de procédures pour la collecte des informations ainsi que de l'évaluation des informations sur les propriétés et les dangers des molécules. Ce principe repose sur la collaboration inter-entreprise, en posant le principe « Pas de données, pas de marché ». [33]

Plusieurs efforts d'informations ont été mis en place pendant les dernières années, notamment pour les consommateurs avec les étiquetages des PE, ou encore des campagnes, sites internet d'information sur lesquels une liste de ces molécules peut être consultée. Tous ces travaux de santé publique ont permis la naissance de mesures nationales comme les actions de transparence face à l'emploi de pesticides contenant des PE, la mise en place de moyens pour permettre aux agences sanitaires de piloter des études sur les substances chimiques pour accélérer la recherche et pour mettre en place des méthodes d'identification rapides de ces molécules. Cependant, les efforts sont rassemblés dans le but d'accélérer et d'enrichir la formation des professionnels de santé sur le sujet dans le cadre de la formation continue, pour une lutte plus efficace. [31]

8. Comment les éviter ?

Pour éviter l'impact de ces molécules nocives sur l'organisme, il est important de pouvoir les reconnaître, même s'il est impossible de les éviter complètement de nos jours.

Dans un premier temps, il est primordial de lire l'étiquette des produits, notamment pour les produits d'hygiène, d'entretien et cosmétique.

Depuis l'émergence des polémiques sur les PE, ils suscitent le questionnement de la population, de ce fait, plusieurs méthodes d'identification ont fait surface.

Les Labels certifiés :

Les labels sont par définition des « étiquettes ou marques spéciales créées par un syndicat professionnel et apposées sur un produit destiné à la vente, pour en certifier l'origine, en garantir la qualité et la conformité avec les normes de fabrication » [35]. Ils ne sont pas figés d'un point de vue réglementaire et ne sont pas tous égaux. En effet, il existe des génériques de label qui sont en réalité des logos « de type auto-déclaration » qui ne reposent pas sur un cahier des charges précis. Ils sont le plus souvent basés sur un seul critère et non soumis à un contrôle par un tiers, c'est le producteur lui-même qui l'appose et par conséquent, peu fiable. Il faut donc s'intéresser aux labels contrôlés ou certifiés par un tiers et basés sur un cahier des charges. [36]

Le **label « Agriculture biologique »** ou « **Eurofeuille** », permet de certifier des produits sans pesticides, ni engrais chimiques, sans organismes génétiquement modifiés (OGM). C'est également un gage de qualité vis à vis du bien-être animal et végétal. Ce label est apposé sur les produits transformés lorsque les produits contiennent au minimum 95 % d'ingrédients certifiés « biologiques ». Les contrôles pour ce label sont réalisés une fois par an. [37]



L'éco label européen « **EU Ecolabel** » garantit le faible impact sur l'environnement des produits, et ce, dès l'extraction des matières et jusqu'à leurs premières utilisations. Il interdit les substances dangereuses pour la santé et l'environnement. Il est conforme à la norme ISO 14024⁸. [38] Il concerne une grande gamme d'articles, des produits : du nettoyage aux meubles, en passant par le textile, les jouets et les produits cosmétiques. Il englobe aussi des services, tels que les hôtels ou encore des services de nettoyage ou des loisirs. [39]



Le **Label « COSMOS »** est un label européen qui garantit des produits cosmétiques comme biologiques et naturels. Il certifie un respect de l'environnement, une utilisation de ressources naturelles avec uniquement des composants biodégradables, une absence ou limitation maximale d'ingrédients toxiques (parfums, colorants, parabènes...), d'origine animale et d'OGM, un emballage recyclable. [40]

Il est décliné en deux parties COSMOS « naturel » et COSMOS « Organic ». Le premier certifie 95 % d'ingrédients d'origine naturelle, le second certifie en plus que 95 %



d'ingrédients sont qualifiés de « biologiques » sur l'ensemble des composants pouvant être bio (végétaux, cire abeille, lait...) ainsi que 20 % minimum d'ingrédients bio sur le produit fini. [41]

Le **label « GOTS »** *Global Organic Textile Standard*. Ce label garantit un textile biologique et écologique, en assurant une production respectueuse de l'environnement en respectant les conditions de travail des salariés, une utilisation de minimum 70 % de fibres biologiques et une absence de produits toxiques comme les métaux lourds ou encore les solvants aromatiques. [42]



⁸ Norme qui régit les critères d'impact environnementaux (notamment en demandant aux industriels de mesurer et communiquer sur leurs efforts à ce niveau-là : cycle de vie, consommation énergétique...)

Le **Label « OEKO-Tex® Standard 100 »** est une certification garantissant l'innocuité des textiles et de produits utilisés lors de la fabrication. Il assure une absence de substances toxiques d'un point de vue sanitaire tel que les métaux lourds, pesticides. Il s'applique sur les vêtements ainsi que sur les textiles décoratifs (rideaux, tapis...). Ce label possède d'autres déclinaisons qui certifient une fabrication biologique sans pesticides ou OGM (« OEKO-TEX® ORGANIC COTTON »), ou bien une fabrication écologique (« OEKO-TEX® made un green »). [43]



Le **Label « Blaue Engel »** est une certification allemande, une des plus exigeantes. Elle témoigne de critères techniques et environnementaux sévères tels que l'exclusion de substances dangereuses et l'usage de fibres issues à 100 % de vieux papiers. Il n'y a donc pas d'azurant optique, de pigment au Mercure, Plomb, Cadmium et Chrome. Les substances nocives, mutagènes, toxiques, carcinogènes et tératogènes sont bannies. Ces papiers répondent à des normes très strictes. Elle concerne également d'autres groupes comme l'ameublement, les produits ménagers, les cosmétiques, les textiles ou encore les services. [44]



Les labels sont une bonne source d'information sur la qualité du produit, mais il faut rester conscient qu'ils ne sont pas totalement fiables dans l'éviction des PE. Notamment pour les produits certifiés avec le label COSMOS, dans lesquels on peut toujours trouver des produits nocifs, qui perturbent le système endocrinien, comme la norme ne les interdit pas tous complètement. Ils sont fiables, dans les critères qu'ils expriment.

Les logos des plastiques :

Pour le cas des plastiques, il existe une classification qui permet d'identifier le type de plastiques. Ils sont caractérisés par sept sigles, parmi lesquels trois sont considérés comme sûrs : il s'agit du Polyéthylène Haute Densité Ou High Density Polyéthylène (HDPE) (n°2), du Polyéthylène Basse Densité Ou Low Density Polyéthylène (LDPE) (n° 4) ainsi que du Polypropylène (PP) (n°5). Pour ces trois types-là les risques n'ont pas été démontrés.



Les applications :

Les applications pour nous aider, nous consommateurs, à comprendre ce qui se cachent derrière nos produits se font de plus en plus une place dans le quotidien, y compris entre les murs de l'officine

L'**application YUKA** se démarque notamment par sa précision et ses détails accompagnant la note d'un produit. Depuis peu, les cosmétiques sont arrivés sur la plateforme, en plus des produits alimentaires, permettant ainsi d'être comparés. Pour chaque composant, on peut voir sa classification allant de « sans risque » à « à risque », tout en ayant les effets observés après l'utilisation de ses molécules. L'application avertit lorsque le produit en question contient des PE. Il propose par ailleurs une « meilleure » alternative. Cependant, les notes attribuées sont à prendre avec des « pincettes » car elles ne suivent pas toujours les normes européennes, et se basent sur quelques critères positifs ou négatifs sans prendre en compte le produit dans son ensemble, par exemple, en ne tenant pas compte de l'importante transformation industrielle des produits. De plus, il semblerait que la base de données soit un peu simpliste, qu'elle ne repose pas sur des données scientifiques et que de nombreuses erreurs se soient glissées dans l'application. Néanmoins, l'application offre une idée des composés présents dans nos produits et de leur potentiel toxicité, mais la note associée n'est pas toujours pertinente.

L'application **Scan Up**, est également une application gratuite qui évalue les produits alimentaires avec une base plus scientifique. Elle englobe des critères reflétant davantage le côté sain du produit. En effet, elle prend en compte le degré de transformation du produit, le nutri-score, la provenance ainsi que les éventuels labels possédés. La liste des composants figure avec les éventuelles toxicités de ces derniers ainsi que les allergènes que les produits renferment.

INCI Beauty est une application française gratuite qui permet de noter les cosmétiques du marché. Elle repose sur un système de pénalité en fonction de la toxicité des composants pour l'organisme ainsi que pour l'environnement. La banque de donnée étant mise à jour continuellement, elle semble assez fiable, se basant sur des références telles que l'ANSES, ANSM, Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) ainsi que le Comité Scientifique Européen pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC). Cette application possède également un système de notation des produits, qui quant à lui se base sur des critères plus abstraits. Néanmoins, INCI Beauty possède une barre de recherche permettant de consulter les compositions de produits dont nous ne possédons pas le code barre, ce qui n'est pas possible dans la version gratuite de YUKA.

II. L'impact sur le déroulement de la grossesse

L'environnement joue un rôle essentiel dans la santé. Pendant la grossesse, période cruciale pour l'enfant en devenir, l'environnement prend une place d'autant plus importante. En effet, il peut influencer de plusieurs manières : sur le déroulement de la grossesse, sur la santé maternelle ou fœtale et enfin sur le développement fœtal. Ce sont les trois fondamentaux qui régiront l'avenir de l'enfant.

Une étude a été menée en 2018 sur les connaissances et comportements en pratique des professionnels de santé qui encadrent la maternité. Dans celle-ci, des questionnaires ont été envoyés aux sage-femmes, obstétriciens/gynécologues, médecins généralistes ainsi qu'à des internes en gynécologie/obstétrique des hôpitaux privés et publics de France. Plus de 4 100 emails ont été distribués.

Sur 1 650 réponses, seulement 181 s'estiment bien formés à propos de l'impact des PE sur la grossesse : parmi eux 160 sont des sage-femmes. La plupart des professionnels ayant répondu aux questionnaires ont déclaré ne donner aucune information sur ces substances nocives à leurs patientes, soit près de 57,3 % et parmi lesquels 37,2 % de sage-femmes. Il a été remarqué que le personnel des structures hospitalières privées était les plus nombreux à communiquer des informations aux futures mamans sur ces risques, la majeure partie du temps de façon orale.

Cependant, toujours d'après la même étude, les participants sont conscients de l'impact négatif de ces substances (74,2%) et près de 93% aimeraient être mieux formés sur le sujet.

En conclusion, le manque de formation sur le sujet des PE des professionnels de santé encadrant les grossesses, ne leur permet pas d'avoir les outils pour sensibiliser les femmes et donc les rendre actrices de la lutte contre ces substances. [45]

1. Généralités

Les différentes alertes sanitaires des dernières années ont déclenché une vague d'études sur les effets des PE. Il y a eu une augmentation significative des investigations concernant leur impact lors de la grossesse, avec des interrogations sur leur transmission par le placenta et le lait, ainsi que sur leur lien avec des probables complications.

Une comparaison des études difficile :

Les travaux expérimentaux, cliniques et épidémiologiques confirment de manière générale l'impact des PE dans plusieurs domaines, entraînant des effets néfastes pour la santé humaine et animale. Ils sont non sans conséquence sur le déroulé de la grossesse ainsi que sur la vie de l'enfant à naître. Cependant, les résultats ne sont pas toujours concluants, à cause de la diversité des PE, de la multiplicité des expositions et des facteurs individuels.

Une étude, menée sur une cinquantaine de femmes enceintes, a mesuré le taux de PE persistants et non persistants au cours des trois trimestres de leur grossesse. On a alors remarqué une variation des concentrations dans le temps. Certaines ont augmenté, d'autres ont diminué au fil des trimestres de grossesses et d'autres ont montré un schéma incohérent. Cette fluctuation des concentrations rajoute une contrainte à la mise en commun des différentes études déjà réalisées, les résultats pouvant fluctuer en fonction du moment de relevé des échantillons. [46]

Caractéristiques des PE :

Certains PE ont des propriétés les rendant solubles dans les corps gras (lipophiles), c'est-à-dire qu'ils se fixent dans le tissu adipeux, ils peuvent donc facilement s'accumuler dans les graisses de différentes espèces, et par conséquent contaminer une grande partie de la chaîne alimentaire.

Il est possible de doser les PE dans le sang, le tissu adipeux, le lait maternel, le liquide amniotique, le sang du cordon ou les urines. Ce qui permet d'établir des liens entre la quantité retrouvée et les suites médicales d'un patient.

2. La fertilité en première ligne

L'exposition croissante et constante aux PE a été parallèle au déclin de la fertilité ces cinquante dernières années. Une baisse de la fertilité humaine semble être corrélée à l'expansion industrielle et agricole intensive ainsi qu'au rejet des déchets chimiques dans l'environnement.

Plusieurs plans de recherche ont mesuré la fécondité en fonction des concentrations urinaires en BPA, phtalates, parabènes et triclosan des femmes, par le biais des marqueurs des hormones de reproduction, des marqueurs de l'ovulation, de la réserve ovarienne, ou encore du délai de grossesse. Des associations discrètes ont été remontées entre la fécondité et l'exposition à certains PE.

Cependant, les résultats sont très hétérogènes. Ils pourraient être expliqués par des biais de mesures ou de recrutement des sujets. [47] [48].

Plusieurs études ont témoigné d'une baisse de la qualité du sperme, avec une diminution du nombre total, de la mobilité, de forme normale, ou encore de viabilité des spermatozoïdes, causant une diminution de la fertilité. Une diminution importante de la quantité et de la mobilité de spermatozoïdes a été observée de façon inversement proportionnelle à un niveau de métabolites de PCB élevé. [49] Même, si les études n'ont pas pu le certifier, les changements de qualité de l'environnement sont une piste sérieuse face à ce déclin. Sachant que les PE interfèrent avec les hormones stéroïdes, il va de soi qu'ils puissent modifier la fonction et la structure des organes reproducteurs. [50] D'après une étude, il semblerait que les couples sous-fertiles possèdent un taux de PE plus élevé que les couples n'ayant pas de soucis à procréer. [51]

La première cause d'infertilité est une anomalie d'ovulation. D'après la littérature scientifique, on compte une altération du nombre de follicules ovariens et de corps jaunes, une altération des processus ovulatoires. Or, les expositions aux PE contribuent à la prévalence de l'infertilité. [52] Plusieurs PE ont été associés à des taux de fausses-couches plus importants, des taux d'implantation et fécondation plus faibles ainsi qu'à des troubles de la stéroïdogénèse. Les laboratoires de procréation médicalement assistée notent un déclin du nombre d'embryons de haute qualité. [53] [54]

Les troubles de reproduction induits par les PE, ont été associés à des modifications épigénétiques de l'ADN de type méthylation, prouvés sur les modèles animaux sur plusieurs générations, il est possible que ce soit un mécanisme également chez l'Homme, mais les recherches faites à ce sujet ne permettent pas de conclure. [50]

Il existerait néanmoins une corrélation entre les phtalates, PCB, PBDE, pesticides organochlorés et la fertilité/fécondité masculine, ainsi qu'avec le BPA, PCB, pesticides organochlorés et fertilité/fécondité féminine. [51]

Les troubles de la fertilité, qu'ils soient d'origine masculine ou féminine, semblent être transmissibles aux générations futures par le biais des méthylations de l'ADN. D'après une étude sur le rat, l'infertilité peut être transmise sur quatre générations. [55]

3. Le rôle endocrine du placenta dans la grossesse

Le placenta est un organe permettant les échanges fœtomaternels chez la majorité des mammifères. Il permet d'assurer les fonctions respiratoires, excrétoires, immunitaires et nutritives pour le fœtus. Il est donc indispensable pour le développement fœtal.

Structure et fonction du placenta :

C'est un organe composé de villosités, il est dit « hémochorial » car il baigne directement dans le sang maternel et est relié au futur enfant par le biais du cordon ombilical.

Le chorion est prolongé de villosités qui sont un réseau de capillaires fœtaux. Ils assurent les échanges gazeux, l'élimination des déchets, ainsi que le transport des éléments nutritifs tels que les nutriments et des hormones. De plus, le placenta sert aussi à la protection du fœtus. En effet, les bactéries, trop volumineuses, ne peuvent pas franchir cette barrière (néanmoins les virus eux peuvent infecter le fœtus) contrairement aux anticorps maternels qui eux la traversent.

Cette barrière est par conséquent perméable à plusieurs éléments. Malgré leur contact direct avec le sang maternel, ce dernier ne se mélange jamais avec le sang fœtal. Ils sont séparés par la barrière placentaire, pour éviter le rejet par la mère (détection du fœtus comme tissu étranger). Les échanges se font selon plusieurs mécanismes : diffusion, transport actif, diffusion facilitée, endocytose, exocytose pour les fonctions de respiration et nutrition. [56] [57]

Activité endocrine du placenta :

Le placenta possède une action endocrine, il sécrète différentes hormones directement dans le sang. Ces dernières sont indispensables au bon déroulement de la croissance fœtale et de la grossesse.

Il sécrète l'hCG, produite par les cellules syncytiotrophoblastiques des villosités choriales dans la chambre intervillieuse. L'hCG permet le maintien du corps jaune en début de grossesse (qui régresse spontanément en absence de fécondation), et permet alors la sécrétion de progestérone. Elle jouerait également un rôle dans la stimulation des gonades et surrénales fœtales permettant alors la densification de sécrétion de testostérone et autres corticostéroïdes. Enfin, elle jouerait aussi un rôle dans la réaction lymphocytaire maternelle qui prévient du rejet du fœtus. Le taux d'hCG diminue radicalement de façon physiologique après huit semaines de grossesse, et demeure faible jusqu'à terme. [56]

Le placenta est également responsable de la sécrétion de l'hormone lactogène placentaire (hPL), aussi connue sous somatomammotrophine chorionique humaine (hCS). C'est l'hormone produite en plus

grande quantité par le placenta, elle augmente de façon constante après le 10^{ème} jour post fécondation. Cette hormone permet d'augmenter la lipolyse maternelle et de réduire la glyconéogenèse, elle permet donc l'augmentation de la quantité de glucose et d'acides aminés disponibles pour le fœtus. Il semblerait qu'elle possède également des propriétés antagonistes de l'insuline qui entraînerait une meilleure capacité de métabolisme des lipides et la réduction de la captation de glucose. [57]

La progestérone est synthétisée par le placenta à partir de la 6^{ème} semaine de grossesse, sa sécrétion a lieu tout au long de la grossesse de manière croissante et graduelle. Elle réduit les contractions utérines pour permettre une croissance et une implantation idéale par inhibition de la sécrétion de prostaglandine, en provoquant donc une réduction du tonus musculaire. Elle permet aussi de diminuer la réaction immunologique de la mère envers le bébé, évitant un rejet par inhibition de la médiation lymphocytaire T. Elle participe aussi à la croissance fœtale, car le fœtus l'utilise au niveau des glandes surrénales pour la production de minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes, en l'absence des enzymes nécessaires à la fabrication fœtale. [56]

La dernière hormone produite par le placenta est l'œstradiol. Sa production augmente de façon constante tout au long de la grossesse. Il joue un rôle dans le déclenchement du travail et lors de l'accouchement. Il augmente la production de prostaglandine et donc favorise l'activité du myomètre, ce qui entraîne le début du travail. Par ailleurs en accroissant la circulation du sang fœtal, il favorise l'apport en oxygène et éléments nutritifs. Il possède également un rôle dans la préparation des seins à la lactation, en augmentant la sécrétion de prolactine vers la fin du 9^{ème} mois. Enfin, les œstrogènes jouent un rôle important dans les systèmes endocrines, permettant un développement idéal ainsi que la maturation des organes fœtaux. [56]

Le syncytiotrophoblaste est l'élément majeur de la barrière placentaire, abritant des enzymes de biotransformation. Il est capable de métaboliser plusieurs types de molécules, et permet alors la sélection des différents composés endogènes et exogènes.

On parle d'une « programmation fœtale », qui démontre que des modifications de l'environnement maternel, des soucis in utero, sont à l'origine de pathologies qui se déclareront bien plus tard dans la vie. Il a été remarqué qu'une augmentation de la résistance vasculaire placentaire engendre une hausse de la charge de travail cardiaque fœtale, et aurait donc un lien direct avec la déclaration de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. C'est également le cas pour une diminution placentaire de l'enzyme qui catalyse la réduction de la cortisone en cortisol (l'enzyme 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase) qui programmerait le fœtus à déclarer une hypertension ou une maladie métabolique. [58] [59]

4. Passage placentaire des PE

Une étude portant sur le sang du cordon permet de montrer à quel point les substances sont transmises au futur enfant, et de mettre en lumière le niveau d'exposition aux polluants organiques persistants et non persistants, ainsi que d'analyser le potentiel de la barrière placentaire face à ces substances nocives.

Le sang maternel, le sang du cordon, et le méconium⁹ ont été récoltés chez 230 binômes mère/nouveau-né (201 venaient de Shanghai et 29 de Wenzhou). Les échantillons de polluants organiques non-persistants (non-POP) du sang du cordon étaient inférieurs de 20 % par rapport aux taux dans le sang maternel, c'est-à-dire la quantité de MEHP¹⁰, ocyphénol (OP) et 4-nonylphénol (4-NP). Pour ce qui est des POP, 19 types de PBDE¹¹ ont été détectés dans le sang maternel ainsi que le sang du cordon.

Afin d'évaluer la fonction potentiellement protectrice du placenta, soit la barrière fœto-maternelle, les taux relevés dans le sang du cordon ont été mis en relation avec ceux du sang maternel. Les non-POPs sont 20 % inférieurs dans le sang issu du cordon par rapport au sang maternel. Cependant, pour le cas des PBDEs, ils étaient significativement plus élevés dans le cordon que chez la mère. Quant à la quantité de MEHP, elle était beaucoup plus élevée dans le méconium que dans le sang de cordon, ce qui va permettre de pouvoir caractériser l'exposition du fœtus aux phtalates. D'après cette étude, la barrière fœto-maternelle diminue légèrement l'exposition du fœtus à la plupart des non-POPs (mais ne l'a pas empêché). Pour les PBDE, il semblerait que le taux majoritaire dans le sang issu du cordon par rapport à celui du sang maternel pourrait s'expliquer par la phase catabolique du dernier trimestre de grossesse de la mère pendant laquelle, une importante redistribution des contaminants des réserves a lieu. De plus, au vu des quantités présentes, il semblerait que le fœtus soit en incapacité de métaboliser ces molécules et donc de les éliminer physiologiquement ainsi que de façon adéquate de la circulation sanguine. Le fait que le MEHP, l'OP, et le 4-NP se retrouvent dans le méconium souligne la limite de la capacité de filtration et de barrière du placenta, ainsi que le fait que ces substances avaient déjà atteint les fœtus et avaient été absorbées avant l'accouchement.

Donc, la barrière placentaire n'empêche pas la transmission des PE absorbés par la mère à l'enfant. De plus, le transport des PBDEs étant beaucoup plus élevé, ils pourraient causer davantage de toxicité au vu de leur facilité à atteindre le fœtus. La présence de MEHP dans le méconium montre que les phtalates peuvent être métabolisés par le fœtus. Cependant, cette étude a été réalisée sur une population de Chine où les normes sur les PE sont différentes et la pollution plus importante.

⁹ « Ensemble des matières composées de graisses, de mucus et de bile que le nouveau-né expulse par l'anus après sa naissance » d'après le dictionnaire de l'académie de médecine. [204]

¹⁰ Monoéthylhexylphtalate, métabolite du diéthylhexylphtalate (DEHP), utilisé comme plastifiant

¹¹ PolyBromoDiphénylEther, utilisé pour ignifuger les matières plastiques et textiles.

Néanmoins les PE, étant des produits chimiques liposolubles, sont capables de traverser la barrière placentaire, par simple diffusion passive, et ce même à des concentrations minimales. [60] De plus le placenta, étant sous contrôle hormonal, possède des récepteurs hormonaux en abondance, ce qui le rend plus sensible aux PE.

L'exposition chronique et multiple, ainsi que la disparité entre les placentas des autres espèces par rapport à la nôtre, rendent la comparaison des études complexe. En effet, il est actuellement impossible de conclure à une capacité des PE à inhiber le développement du placenta, ou à perturber ses fonctions.

5. Les conséquences possibles sur le déroulement de la grossesse

Prématurité :

Certains pesticides, comme les organochlorés, ont été associés à un excès de risque de prématurité. En effet, d'après une étude menée sur des femmes plus ou moins exposées à ce pesticide, on a remarqué une durée de gestation plus courte de 3 jours pour 40 % des femmes ayant une concentration sanguine en chlordécone supérieure à 0,52 µg/L ainsi qu'une importante augmentation du risque de naissance avant le terme. [61]. Les phtalates semblent aussi favoriser une durée gestationnelle plus courte, même si les résultats des études divergent. Ces derniers restent trop peu étudiés dans des potentielles complications de grossesse. Pour les autres classes de PE, les études n'ont pas pu trancher sur l'effet des PE sur la prématurité des nouveaux nés, en raison de divergences dans les biais, les paramètres et les mesures réalisés. [51]

Petits poids à la naissance :

Il semblerait qu'une exposition à certains PE comme le BPA, les retardateurs de flamme bromés (RFB) et les PFC soient corrélés à des bébés de petits poids à la naissance. [62] Une différence significative a été établie entre les poids à la naissance des bébés des mamans ayant été moins exposées au BPA par rapport aux mères ayant été plus exposées. En effet, les petits poids à la naissance sont corrélés à une forte exposition maternelle, phénomène davantage marquant chez les enfants de sexe masculin. L'exposition aux PFC marque quant à elle une augmentation du risque de petits poids à la naissance, majoritaire chez les filles.

Pour les autres composés, comme les phtalates, les résultats n'ont pas permis de trancher, car les études se contredisent. Il semblerait que les perturbations causées par les phtalates ainsi que les PCBs allaient

dans le sens d'une augmentation du poids de naissance, mais nous ne pouvons pas conclure. [63] [64] Les biais dans ces études étant conséquent, à cause de l'utilisation de critères, de paramètres (non prise en compte du tabagisme maternel, ou d'autres facteurs risques) et de méthodes de mesures différentes (comme la mesure des effets d'un seul polluant), rendant la comparaison difficile. [64]

C'est également le cas de la charge pondérale maternelle : il se pourrait qu'une exposition aux PE tout au long de la grossesse soit à l'origine d'une perte de poids plus lente que la normale pendant la première année post-partum. [65]

Les facteurs anthropométriques semblent tous concernés par les perturbations engendrées par le DDT, il y aurait une association entre l'exposition à ce dernier avec une réduction du périmètre crânien, de la longueur couronne-talon, de la taille et du poids du nourrisson à la naissance. [66]

Cependant, la qualité du placenta pourrait aussi être impactée par ces substances nocives. En effet, une corrélation entre les concentrations urinaires maternelles en phtalates et une modification de la taille et l'aspect du placenta. Une exposition à certains phtalates serait à l'origine d'un épaissement et d'une circularisation du placenta. [67]

Prééclampsie :

La prééclampsie, aussi appelée « toxémie gravidique » est une maladie de la grossesse. Elle est caractérisée par l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension avec protéinurie¹² et œdèmes, après 20 semaines d'aménorrhée. Elle est due à une malformation des vaisseaux sanguins du placenta et peut s'aggraver jusqu'à l'éclampsie, qui se traduit par des convulsions, une urgence absolue entraînant un accouchement immédiat. [14]

Récemment, il a été découvert que l'exposition à des PE (PFC, phtalates) pouvait contribuer au développement de cette maladie, notamment de l'hypertension gravidique pouvant se compliquer en prééclampsie. Il se pourrait que ces composés xénobiotiques empêchent un remodelage correct de l'artère spiralée ou provoquent du stress oxydatif engendrant cette malformation. [68]

Les preuves étant limitées, les effets du bisphénol sur cette maladie sont contradictoires. [69]. C'est également le cas de certains métaux lourds tels que le cadmium dont l'exposition augmente fortement le risque de prééclampsie. [70]

¹² Perte des protéines dans les urines

Fausses-couches

La fausse-couche est un avortement spontané, c'est à dire la perte de l'embryon avant la vingtième semaine de grossesse (soit 22 semaines d'aménorrhée). Elle figure parmi les complications de grossesses les plus courantes, touchant environ 15 % des grossesses, d'après l'assurance maladie, la grande majorité se produisant au cours du premier trimestre. Le plus souvent, elles sont le fruit d'anomalies génétiques, accompagnées de facteurs de risque tels que l'âge maternel, les anomalies maternelles utérines, déséquilibres hormonaux... L'environnement joue également un rôle important dans la survenue de cet événement. [71]

Les toxines environnementales sont capables d'altérer certains éléments indispensables au bon déroulé de l'implantation et au développement. Ces perturbations peuvent toucher l'endomètre ou encore la caduque responsable du processus biochimique avec le blastocyste permettant l'implantation. Ces molécules peuvent interférer avec les voies de signalisation hormonales, provoquant des troubles de la capacité à s'implanter dans l'utérus, ou encore des soucis de communication avec l'unité fœto-placentaire. Tout cela peut donc entraîner des perturbations de la grossesse ou encore un arrêt de celle-ci. C'est le cas de plusieurs contaminants environnementaux, dont les PE.

L'avortement spontané a été corrélé à l'exposition au DDT, un pesticide très persistant dans l'environnement. Il semblerait que cet effet soit constaté chez les patients dont les concentrations sériques sont supérieures à 15 µg/L. [72] [71]

L'exposition au BPA, entraînerait un affinement de la muqueuse de l'endomètre et perturberait également les cascades de signalisation de l'endomètre. En effet, le BPA est capable de se lier aux récepteurs des œstrogènes et de conférer une activité agoniste, entraînant une augmentation des gènes régulés par les œstrogènes, notamment ceux au rôle fondamental dans la nidation. [73] [74]

Les PCBs agissent au niveau de la maturation de l'ovocyte, et inhiberaient l'assemblage du fuseau méiotique, provoquant de possibles fausses couches. L'endomètre semble également perturbé par ces molécules.

Il semblerait que l'exposition aux phtalates, puisse causer une toxicité ovarienne. Chez les rats, l'exposition entraînerait une diminution des taux sériques d'œstradiol et une augmentation de l'anovulation, ainsi qu'une expression génique anormale des molécules d'adhésion nécessaires à l'implantation embryonnaire. Une augmentation des fausses-couches a été observée dans des milieux où l'exposition aux phtalates était chronique (le milieu industriel, fabrication) [75]

Diabète gestationnel

L'exposition aux POPs qui incluent les PCB et les pesticides organochlorés qui sont ubiquitaires dans l'environnement du fait de leur résistance à la biodégradation, a été corrélée au développement de diabète de type 2, ainsi qu'au diabète gestationnel lors de l'exposition pendant la grossesse. Le diabète gestationnel qui relève d'une assimilation des glucides défailante, peut entraîner des conséquences sur le fœtus à court terme comme une croissance excessive, et sur le long terme une plus forte concentration d'adipocytes ou encore des risques de développer une maladie cardio-vasculaire. Des résultats expérimentaux ont mis en évidence que les PE pouvaient altérer les cellules bêta des îlots de Langerhans et mener à une insulino-résistance ainsi qu'une inflammation du tissu adipeux provoquant des maladies métaboliques. [76] Il semblerait qu'une exposition aux PCBs pendant la grossesse puisse significativement entraîner le diabète gestationnel. Pour ce qui est des PBDE, PAE, BPA et PFAS, ils sont également associés à un risque de diabète gestationnel. [77]

Complications	Exemple de PE incriminés
Prématurité	Pesticides organochlorés – phtalates
Petits poids de naissance	BPA, PFC, RFB, DDT
Petite taille, réduction du périmètre crânien	DDT (pesticides)
Prééclampsie	PFC, phtalates, cadmium
Fausse-couches	DDT (pesticides), BPA, PCB, phtalates
Diabète gestationnel	PCB, pesticides organochlorés, PBDE, PAE, BPA, PFAS

Figure 6 : Tableau récapitulatif des complications possibles à la suite de l'exposition aux PE pendant la grossesse.

III. L'impact sur le développement et la santé du fœtus

La recherche relative à l'exposition et la présence des PE pendant la vie fœtale est actuellement d'un grand intérêt mais est encore très limitée, du fait de la complexité à mener des études sur le sujet.

Il existe des périodes de vulnérabilité des êtres vivants face à cette toxicité. En effet, les populations les plus à risques sont les enfants, les femmes enceintes ainsi que les adolescents prépubères et ceux en pleine période de puberté. [29]

L'exposition prénatale à des substances PE peut interférer avec le développement du nouveau-né et aboutir à des effets néfastes sur sa santé plus tard dans la vie. Il a été suggéré que des méthylations de l'ARN messenger seraient le médiateur de ces effets négatifs. D'après cette étude, l'exposition prénatale aux PCB et aux dibenzo-p-dioxines et dibenzofuranes polychlorés, est associée à une altération des gènes impliqués dans le développement neurologique, de l'expression des gènes et du fonctionnement immunitaire. Cela a déjà été montré sur les modèles des rongeurs, mais des études devront être poursuivies pour déterminer si ces changements épigénétiques sont à l'origine des effets indésirables sur la santé physique et mentale chez l'Homme. [78]

Les PE interagissent principalement avec l'insuline, les glucocorticoïdes, les œstrogènes ou encore les hormones thyroïdiennes, qui affectent donc les fonctions endocrines et métaboliques, causant alors des changements épigénétiques et un état inflammatoire possédant des effets et conséquences tout au long de la vie de l'enfant. [79] Les PCBs sont également associés à des malformations tels qu'une hydronéphrose, une fente palatine ou une atrophie thymique chez la souris. [61]

1. Période des 1000 jours

La période des 1000 premiers jours de l'enfant est une étape cruciale dans le développement de l'enfant. Elle s'étend du 4^{ème} mois de grossesse jusqu'au deuxième anniversaire de l'enfant. Pendant, cette période l'enfant grandit à vue d'œil, avec un rythme de croissance sans équivalent : sa taille augmente de deux centimètres par mois et la taille de son cerveau est multipliée par cinq durant ces 1000 jours. C'est une période de grande vulnérabilité de l'enfant, de part cet important et intense développement. Plusieurs études montrent que certains facteurs décisifs s'installent à cette période, il y aurait un lien entre le poids du bébé à sa naissance et le risque de décès par maladie cardiovasculaire. [80]

Les scientifiques parlent de « programmation fœtale », selon eux un stimulus ou une agression survenant lors des périodes critiques, appelées « fenêtre de développement » peuvent avoir des conséquences à long terme sur l'organisme. Par exemple, ils citent le cas d'un fœtus malnutri, qui serait programmé vers un phénotype économe. [81]

On peut donc dire, que l'environnement direct du jeune enfant est un déterminant important pour sa future santé et son développement surtout pendant ces 1000 premiers jours. C'est donc lors de cette fenêtre qu'il faut davantage être vigilant et mettre en place des solutions pour limiter au maximum l'exposition de la future mère puis de l'enfant.

Le gouvernement a mis en place des actions depuis 2021 dans le but de favoriser un environnement positif au développement des enfants. L'action est notamment portée sur l'information. Le ministère des Solidarités et de la Santé a créé en partenariat avec Santé Publique France, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, la Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole et la Direction interministérielle à la transformation publique, un livret recueillant toutes les informations nécessaires. L'aboutissement du projet a été la création d'un site internet¹³ ainsi qu'une application pour smartphone, « 1000 premiers jours » qui est la version interactive du livret, dans laquelle on peut suivre l'évolution du bébé, de sa vie utérine à sa deuxième année de vie. Elle regroupe plusieurs articles, témoignages, vidéos, questions /réponses et conseils, avec un calendrier personnalisé pour connaître les événements et rendez-vous importants, ainsi qu'une carte permettant de repérer les professionnels, services ou établissements des environs. [82]

Ces outils traitent évidemment des PE : c'est une bonne approche, à conseiller à toutes les familles qui vont ou ont accueilli un nouveau-né. Ils contiennent également des conseils et témoignages afin de gérer au mieux le post partum et traiter au plus vite le risque de dépression.

On pense que la capacité à entraîner des troubles par des facteurs environnementaux tels que les PE est maximale pendant la gestation et le début de vie postnatale, puis diminue progressivement. Elle devient de nouveau marquée lors de la puberté et prépuberté, lorsque plusieurs paramètres sexuels se mettent en place.

¹³ 1000 Premiers Jours - Là Où Tout Commence. <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr>

2. Impact neurologique

Le neurodéveloppement, repose sur plusieurs facteurs extérieurs et dépend du taux en hormones thyroïdiennes du fœtus, ces dernières étant directement liées au transport placentaire. Du fait de sa complexité et son immaturité, il est une cible vulnérable, dont les effets sont non notables.

Plusieurs études ont montré les effets d'une exposition aux PE pendant la gestation chez les animaux. Cependant, certains effets restent théoriques malgré les fortes suspicions par analogie. Par exemple, l'exposition au BPA influencerait le moment et la durée de la naissance neuronale par prolifération et différenciation des cellules des neurones. En effet, chez le poisson zèbre, la durée semble diminuée dans l'hypothalamus alors que *in vivo*, une augmentation de la durée a été constatée. Il semblerait qu'ils soient également responsables d'une altération dendritique, se traduisant par la baisse de la densité et des ramifications de la moelle épinière ainsi qu'une diminution des synapses chez le macaque. [83]

Apprentissage, mémoire et concentration :

Plusieurs études sur les animaux ont révélé qu'une exposition maternelle aux PE avaient un impact sur le développement cérébral de l'enfant *in utero*. Il a été suggéré que ces molécules ont un effet central sur les neurones monoaminergiques notamment les dopaminergiques. Il semblerait que les PE ralentissent le développement neuronal en affectant notamment la plasticité cérébrale dans l'hippocampe, ce qui entraîne des altérations des fonctions cognitives et de mémoire. [50]

La mémoire à court terme a été étudiée chez des enfants dont les mères avaient été exposées en grande quantité aux PCBs contenus dans les poissons de certains lacs, lors de la période de gestation. Les performances de reconnaissances étaient bien plus faibles dans la population exposée. [84]

TSA, TDAH

D'après les données de nombreuses études sur le sujet, il semblerait que l'exposition aux PE soit un facteur de risque de développement de troubles neurodéveloppementaux. Celle-ci pourrait faciliter le développement de troubles du spectre autistique (TSA), et de troubles de l'attention avec hyperactivité (TDAH). [85]

En effet, l'exposition aux PCBs et aux phtalates serait corrélée à un risque augmenté de développer un TDAH. Cela s'expliquerait par des perturbations notamment du mécanisme de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). En effet, cette exposition provoquerait une désinhibition du système GABAergique ainsi qu'une amélioration du dopaminergique, ce qui conduirait à une transmission anormale pouvant être responsable du TDAH. [86] Cette hausse de l'activité a été décrite chez les poissons-zèbres, après exposition des embryons au BPA, ainsi que chez les souris (à 9 mois) et le rat (à 4 semaines) après exposition pendant la gestation. [83]

Pour les TSA, l'impact est moins formel. En effet, les résultats des études divergent. Malgré la certitude de l'augmentation de la prévalence de l'autisme, les causes de cette maladie ne sont pas totalement déterminées. De plus l'augmentation des cas pourraient témoigner d'une hausse des diagnostics plutôt qu'une sensibilité accrue de la population à la maladie. De nombreux chercheurs, soulignent des prédispositions héréditaires avec une forte contribution de facteurs environnementaux prénataux et postnataux (70 à 80%), comme les substances toxiques environnementales. En effet, il semblerait que les métaux lourds comme le mercure, le nickel, le plomb ou le cadmium qui ont des propriétés PE en interférant avec les doigts de zinc des récepteurs aux œstrogènes, jouent un rôle dans le développement de l'autisme. [87] Le Mercure (Hg) serait particulièrement un facteur de risque, étant donné les niveaux de Hg plus élevés chez les personnes autistes par rapport aux groupes témoins. Il provoquerait un stress oxydatif accru, présent chez toutes les personnes atteintes de TSA. Les PBDE et le BPA semblent aussi jouer un rôle dans l'apparition de cette maladie [50]

Trouble de la motricité :

Le BPA ou B ne seraient pas les seuls concernés par une activité PE. En effet, les alternatives à ces derniers, le bisphénol S (BPS) et F (BPF) ont également prouvé leur toxicité. Ces substituts semblent être corrélés à une diminution du développement psychomoteur de la naissance à la deuxième année de vie, après exposition in utéro [88].

Les PCBs semblent également provoquer une altération de la coordination motrice. Même si les résultats des différentes études menées sur le sujet semblent différer pour les différentes facultés motrices, par exemple les réflexes ne semblent pas être touchés alors que pour la nage, il y a bien un retard de développement chez les rats exposés au composé xénobiotique lors de la gestation. [83] Il y a donc des risques pour l'enfant de développer des troubles de la motricité.

Anxiété et dépression :

Les PE augmentent les risques de développer des comportements de types anxieux ou dépressifs. [89] Ces effets ont été associés à un trouble de la signalisation dopaminergique mésolimbique, avec une augmentation de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe, ou encore une diminution de l'expression des œstrogènes dans l'amygdale. Les molécules concernées sont le BPA, les PCBs et les pesticides organochlorés. [50]

Déficience intellectuelle, troubles de la communication, QI.

Une exposition prénatale précoce notamment au BPF, serait également associée à un fonctionnement intellectuel plus faible dans une population de garçons à l'âge de 7 ans. [90] Selon une étude, il semblerait qu'une exposition in utero aux PE soit responsable d'un retard de langage à 30 mois pour plus d'un enfant sur deux. [91] Ils seraient en plus à l'origine de trouble de la qualité de la vigilance (concentration), troubles de motricité et de l'orientation. [92] Les PCBs provoqueraient quant à eux une diminution du QI après exposition prénatale. [93]

Parkinson / Alzheimer

Nous avons vu que les PE pouvaient exacerber la détérioration du système dopaminergique, ainsi que l'inflammation cérébrale, et entraîner une neurodégénérescence. Ils seraient peut-être même impliqués dans la maladie de Parkinson chez les personnes plus âgées, en affectant les neurones matures. [94]

Ce pourrait également être le cas pour la maladie d'Alzheimer via l'homéostasie du glucose. Plusieurs études ont montré le rôle essentiel des PE oestrogéniques dans le développement des maladies d'Alzheimer, de Parkinson et de la démence par l'intermédiaire des protéines inhibitrices de différenciation (de la famille des facteurs de transcription). [95]

Il semblerait que le diabète de type II favorise la maladie d'Alzheimer, étant lui-même favorisé par les PE via la modulation de l'homéostasie du glucose par les récepteurs aux œstrogènes. De plus, la diminution de l'expression de ces récepteurs à la surface des cellules est liée aux déficits cognitifs cérébraux dont fait partie la maladie d'Alzheimer. [96]

Cependant, selon des études plus récentes, les phytoœstrogènes, qui sont des PE naturels (lorsqu'ils ne sont pas utilisés dans le cadre d'une carence oestrogéniques) joueraient un rôle bénéfique sur les symptômes des maladies d'Alzheimer, agissant comme antioxydants, ils amélioreraient la mémoire visuospatiale, augmenteraient la croissance, survie et plasticité des cellules du système nerveux et réduiraient la production de peptide bêta-amyloïde (agrégat protéique sous forme de plaque retrouvé dans les maladies neurodégénératives). [97] Ils auraient également la propriété d'influencer la synthèse, le métabolisme et la sécrétion de dopamine, qui donnerait lieu à un rôle bénéfique dans la maladie de Parkinson. [98]

On peut donc dire que l'impact de ces molécules est mitigé dans ces pathologies.

Caractère sexuels neurologiques :

D'après une étude sur des souris traitées par du BPA, le locus coeruleus (une partie du cerveau qui est plus grande chez les femelles que chez les mâles) est agrandi dans la population masculine, ce qui marque une atténuation des différences habituellement observées entre les sexes. Ils auraient donc un impact sur le développement des caractères sexuels. Il semblerait que cet écart serait également valable pour d'autres régions comme le complexe olivaire supérieur, le noyau du lit de la strie terminale, qui sous l'effet des plastiques auraient une taille inférieure à la norme, et donnerait lieu à des altérations structurelles cérébrales qui entraîneraient des troubles neurologiques. [99]

Les PCBs auraient un effet masculinisant sur le cerveau des rats femelles exposées lors de la grossesse. Ils altéreraient spécifiquement l'expression des gènes, y compris le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), le récepteur de la kisspeptine les récepteurs GABA β 1 et 2, et les sous-unités du récepteur NMDA dans la zone pré optique de l'hypothalamus. Ce facteur BDNF régule le développement des neurones sensoriels et, sous l'impact des PCBs, ce facteur se voit réduit, pouvant donc causer des changements au niveau du comportement, comme de l'agressivité. [83]

Le développement neurologique des enfants étant sous dépendance du système thyroïdien maternel, il semblerait que les PE soient responsables d'une exacerbation des effets de la carence d'iode chez les femmes enceintes. D'où l'importance de la supplémentation en iode de la future maman pendant la gestation. [100] L'exposition fœtale aux PCBs entraînerait une diminution de l'expression des hormones thyroïdiennes dans le cerveau du jeune rat, par réduction du taux d'hormones circulantes T3 et T4, ainsi que par des troubles de la métabolisation qui empêche la conversion de T4 en T3. Il semblerait que les PBDE soient aussi responsables de troubles du processus de neurodéveloppement par l'intermédiaire des hormones thyroïdiennes. [101]

Malgré les limites des études, il semblerait qu'elles convergent vers la même finalité : les PE ont des effets sur le cerveau, et sont à l'origine de perturbations surtout lorsqu'ils agissent lors de son développement, in utero. Les conséquences sont non négligeables et peuvent déclencher des troubles plus ou moins handicapants pour l'enfant à naître. Cette fenêtre d'exposition est donc très importante pour la future vie du fœtus.

3. Impact métabolique

Obésité :

L'obésité est une pathologie représentée par un excès de tissus adipeux suite d'une augmentation importante du nombre et de la taille des adipocytes. Nous savons que le système endocrinien contrôle les tissus et organes dont la fonction est de réguler le poids et le métabolisme. En effet, les œstrogènes, androgènes, glucocorticoïdes, insuline et hormones thyroïdiennes sont les hormones essentielles dans le contrôle de l'équilibre énergétique, c'est-à-dire le nombre et contenu des adipocytes, l'appétit et la satiété. Un groupe de neurones est également impliqué : il exprime le neuropeptide orexigénique Y (NPY), dont la fonction est d'augmenter la prise alimentaire et de diminuer la dépense énergétique. Les sites de liaison de ce neuropeptide sont nombreux afin d'avoir une action sur l'insuline, la leptine et la ghréline. En opposition au groupe de neurones exprimant le précurseur du neuropeptide POMC, qui eux ont une fonction opposée à celui de NPY. [102] [103]

La différenciation de ces cellules adipeuses est régulée par plusieurs facteurs dont les hormones, qui sont notamment bouleversées par l'exposition aux PE [103]. En effet, les PE semblent moduler des mécanismes qui différencient des cellules mésenchymateuses multipotentes en adipocytes. En effet, le BPA augmenterait la différenciation des pré-adipocytes in utero chez le rat. Ces altérations du mécanisme de régulation du tissu adipeux s'ajouteraient à un déséquilibre de la production d'adipocytokines, ainsi qu'à la diminution du métabolisme basal. Ils auraient lieu par l'interaction avec des récepteurs nucléaires (PPAR γ , activateur de l'adipogenèse, du métabolisme des lipides ainsi que de l'homéostasie du glucose en améliorant la sensibilité à l'insuline). Les phtalates semblent aussi avoir une action sur les récepteurs PPAR γ . Tout cela, entraînant la mise en place d'un statut pro-inflammatoire.

Au niveau mitochondrial, le BPA serait à l'origine de l'hyperméthylation de l'ADN codant pour le gène de la carnitine palmitoyltransferase 1A (CPT1A), régulant l'accumulation d'acides gras libres en

contrôlant la bêta oxydation mitochondriale. Cette modification causerait une régulation négative, et provoquerait alors une accumulation plus importante de ces acides gras, conduisant à de l'obésité. [89]

Dans un second temps, il semblerait que l'exposition à de faibles doses de BPA, chez la souris pendant la période prénatale, modifie la prise alimentaire quelques années plus tard, par l'intermédiaire d'augmentation de la libération du NPY. [50] Une étude s'est penchée sur les effets d'une exposition aiguë au tributylétain, utilisé comme pesticide. Les résultats ont pointé une activation des neurones dans une région importante dans la régulation de la prise alimentaire, le cortex préfrontal médian, ainsi qu'un dérèglement du système leptine - NPY. [50] Ils s'agiraient donc d'un mécanisme de modification de la régulation de l'appétit et de la satiété, induisant donc une prise de poids.

Enfin, les PE agiraient au niveau des hormones thyroïdiennes ou oestrogéniques, ils seraient alors capables de perturber le métabolisme basal ainsi que la dépense énergétique par cette voie. [50] La catégorie des phtalates exercerait une activité anti-androgénique par des interactions via les récepteurs stéroïdiens, c'est-à-dire en bloquant la voie des œstrogènes ou en réduisant la conversion des androgènes. Les œstrogènes étant impliqués via les récepteurs alpha des œstrogènes ($ER\alpha$) dans le processus de régulation de la prise alimentaire et la dépense énergétique, leur action permet de renforcer la sensibilité à l'insuline, ainsi qu'un bon fonctionnement et survie des cellules pancréatiques. [104]

La nicotine ainsi que les hydrocarbures aromatiques polycycliques (contenus notamment dans la fumée de cigarette) pendant la gestation peuvent également conduire à des troubles métaboliques comme une obésité. [105] Il semblerait que ce soit aussi le cas pour les POPs, qui ont une action sur le développement d'une obésité de façon genre dépendante, les effets seraient davantage remarqués chez les filles. [105]

Ainsi, les enfants exposés ont une plus grande probabilité de développer une obésité plus tard dans leur vie. L'obésité étant un facteur de risque pour l'évolution des maladies cardiovasculaires, les enfants exposés sont prédisposés à l'hypertension, à l'insuffisance cardiaque, à un AVC, ou un syndrome métabolique (obésité, dyslipidémie, hypertension, insulino-résistance, hyperglycémie).

Diabète de type II :

Certains phtalates et bisphénols peuvent favoriser le développement de troubles de métabolisation du glucose. Il semblerait qu'ils soient à l'origine d'un retard de maturation du pancréas notamment au niveau des cellules alpha et bêta de Langerhans, ainsi que d'une réduction de la masse de cet organe. Ils pourraient également favoriser l'apoptose au niveau les cellules bêta affectant la teneur en insuline dans les cellules ainsi que sa sécrétion. [50]

Il se pourrait qu'ils soient également à l'origine d'une intolérance au glucose par altération de la méthylation de l'ADN des promoteurs de glucokinase. De plus, ces PE interviendraient dans le développement d'une insulino-résistance par des troubles de la méthylation de l'ADN des cellules hépatiques. [89] Les PE sont donc capables de se fixer aux récepteurs des cellules bêta de Langerhans, et ainsi modifier la sécrétion insulinique ainsi que la sensibilité à l'insuline chez le rongeur et d'induire un modèle physiopathologique de diabète de type II. De plus, toujours chez les rongeurs, il semblerait qu'une altération de la détection de la glycémie soit remarquée face à l'exposition au BPA, par le biais de perturbations de l'activité de la glucokinase, dont le rôle majeur est la reconnaissance de la glycémie dans l'organisme. [106] Il semblerait que l'exposition chronique aux PE persistants soit responsable d'une destruction progressive du pancréas, à cause de leur accumulation dans les tissus de l'organisme. [50]

Selon une étude, les perturbations de l'homéostasie du glucose (tolérance) et la résistance à l'insuline auraient un effet sur plusieurs générations. Ces effets ont été retrouvés sur la génération F2, après exposition d'une mère F0 au BPA. [107]

Le diabète caractérisé par une hyperglycémie chronique, soumet les patients à un risque de rétinopathie, de maladies coronariennes, d'insuffisance rénale ou encore augmente la mortalité cardiovasculaire.

Stéatose hépatique non alcoolique :

Il semblerait qu'une exposition prénatale au BPA, puisse entraîner le développement d'une stéatose hépatique non alcoolique (NASH). Aussi connu sous le nom de « foie gras », la NASH correspond à une accumulation de graisse dans le foie, c'est une infiltration puis une accumulation de triglycérides dans les cellules hépatiques. Souvent asymptomatique, elle se traduit par une hépatomégalie associée à de la fatigue ainsi qu'une gêne dans l'abdomen. Si des mesures hygiéno-diététiques ne sont pas mises en place, elle évolue vers une hépatite puis en fibrose hépatique et enfin en cirrhose avec un risque accru de cancérisation. [108] La lipotoxicité hépatique se développe en induisant un stress oxydant avec activation de la nécrose et apoptose des cellules. [109]

Plusieurs pistes sont mises en avant pour expliquer la déclaration de cette pathologie, on parle d'un déséquilibre entre l'influx et l'efflux de lipides dans le foie, d'une potentielle inflammation hépatique, ou encore d'un dysfonctionnement mitochondrial. [110]

Une étude sur le rat montre une augmentation des triglycérides et du cholestérol total dans le sérum et le foie après exposition gestationnelle au BPA. Il semblerait que les facteurs en cause soient une insulino-résistance, une perturbation de l'homéostasie lipidique par production de lipides lipotoxiques ainsi qu'une augmentation de la lipogénèse. L'insulino-résistance augmente la glycolyse avec la conversion

des glucides en triglycérides, et empêche l'inhibition de production de glucose, elle réduit au niveau des muscles la captation de glucose, et augmente dans le tissu adipeux la lipolyse, ce qui augmente le taux d'acide gras libres utilisés par le foie pour synthétiser les triglycérides. [109]

Il y aurait aussi une régulation à la baisse des gènes liés à l'oxydation des acides gras du foie. Cependant, les gènes liés à la synthèse d'acides gras sont augmentés, en effet, le BPA affecterait la voie mTOR/SREBP-1, responsable de la métabolisation des lipides. Ceci montre que ces molécules peuvent, plus tard dans la vie, causer des troubles du métabolisme lipidique. [111]

D'après une autre étude, d'autres molécules comme les phtalates, l'acide perfluorooctanoïque, les POPs ou encore les pesticides pourraient aussi causer cette pathologie. [112] [105]

Hypo / Hyperthyroïdie :

L'homéostasie des hormones thyroïdiennes dépend des hormones libres circulantes. Un important trouble de cet équilibre est responsable d'une hypo ou hyperthyroïdie. Cette homéostasie est donc fortement sensible aux PE durant la gestation, qui par effet antagoniste peuvent produire un trouble permanent dont les conséquences peuvent être neurologiques ou encore métaboliques (comme vu dans la partie précédente). [113] La glande thyroïde du fœtus se développant au cours du deuxième trimestre de grossesse, la première moitié de grossesse dépend entièrement des hormones thyroïdiennes maternelle. [50]

Il semblerait qu'il y ait plusieurs mécanismes impliqués dans ce dysfonctionnement de la thyroïde notamment une exposition au BPA. Il y aurait une réaction antagoniste des récepteurs thyroïdiens, affectant l'activité transcriptionnelle, la sécrétion, la synthèse, et le métabolisme. Il serait également possible que les perturbations se fassent via une compétition au niveau des protéines de transport, ou encore une action directe sur l'expression des gènes au niveau hypophysaire et thyroïdien.

Il est actuellement difficile de poser une certitude sur l'impact au niveau de la thyroïde, étant donné l'environnement différent utilisé dans chacune des études. En effet, il existe encore des zones d'Europe où il y a une carence en iode ou des zones où la population a été exposée à des accidents de centrales nucléaires. De plus, les tissus pouvant réguler leur sensibilité aux hormones thyroïdiennes par des changements dans l'expression de plusieurs enzymes de transporteurs, il y a des cas où la modification de l'action des TH dans les tissus et cellules spécifiques ne peut pas être vérifiée par les taux de TH circulants. Ce qui pourrait être la cause du nombre d'études contradictoires sur le sujet. [50]

Les troubles se répercutent majoritairement plus tard dans la vie de l'enfant, avec des troubles au niveau de la thyroïde. L'exposition aux PCBs provoquerait des modifications structurelles de la thyroïde. Ces molécules étant structurellement similaires aux hormones thyroïdiennes seraient responsables d'altérations générales de l'expression et du métabolisme de ces hormones, malgré qu'elles ne se lient pas aux récepteurs thyroïdiens. [83] Les études suggèrent une place du BPA dans l'augmentation du risque de développer un nodule thyroïdien, voir même un cancer de la thyroïde. [114] [115]

Les PBDE semblent également réduire la concentration en hormones circulantes chez la souris et le rat ainsi que chez les enfants. Ils pourraient être à l'origine d'une diminution du poids de la thyroïde chez les rats femelles et augmenter la croissance de celles des mâles, s'accompagnant d'une altération de la croissance des cellules thyroïdiennes chez les deux sexes. [83] Le BPA, semble aussi responsable d'une diminution des hormones thyroïdiennes circulantes sanguines, de façon spécifique au sexe. [114]

Les preuves actuelles penchent vers le risque de développer une hypothyroïdie après exposition prénatale, notamment avec le BPA. Cependant, les preuves sont limitées et ne permettent pas de conclure. Cette exposition a néanmoins été associée à une augmentation conséquente des taux de TSH chez les rats mâles et femelles, une augmentation de GH, une altération de la sensibilité de la glande thyroïde à la stimulation avec la TSH. [114]

Chez les rats adultes exposés au BPA ou au thiocyanate, l'absorption de l'iode semble réduite, ainsi que l'activité de la peroxydase thyroïdienne, étapes essentielles à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Il semblerait que cette baisse soit la conséquence de l'élévation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). [116] De plus, la thyroïde pourrait avoir la capacité de s'adapter aux effets néfastes des PE, à la condition d'avoir un apport en iode adéquat. [50]

Conclusion sur les impacts métaboliques :

Du point de vue du métabolisme, ces troubles entraînent la déclaration d'autres pathologies. En effet, ils seraient également indirectement responsables d'hypertension, de risques de développer une maladie cardiovasculaire (AVC, insuffisance cardiaque...). [89] L'exposition aux PE pendant la gestation augmentent le risque de développer dans sa vie, un syndrome métabolique. Cependant, ces maladies ne sont pas uniquement provoquées par les PE, elles sont multifactorielles, favorisées par ces derniers. Le patrimoine génétique ainsi que le style de vie ont un rôle prédominant dans la déclaration de l'obésité, du diabète de type II, du syndrome métabolique ainsi que de la stéatose hépatique non alcoolique, et par conséquent dans les troubles cardio-vasculaires.

4. Impact sexuel

Les PE, sont capables d'agir sur les récepteurs hormonaux et facteurs de transcription mais également d'altérer l'expression d'enzymes de la synthèse et du catabolisme des stéroïdes. On associe à ces composés plusieurs syndromes et maladies du système reproducteur, comme le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), l'endométriose, une puberté précoce, de l'insuffisance ovarienne prématurée donnant lieu à de l'infertilité (comme vu dans la partie II).

Puberté précoce :

Une exposition au PE lors de la fenêtre de développement, est responsable de modifications épigénétiques. En effet, cette exposition a été mise en relation avec l'apparition d'une puberté précoce, surtout chez la femme, ou encore des anomalies de développement de l'appareil reproducteur (notamment chez l'homme). [89]

Il y a 200 ans, l'âge des premières règles était à 17 ans, aujourd'hui il est à 13 ans. Le début de la puberté est reconnu comme susceptible d'être influencé par l'exposition aux PE. L'exposition serait un facteur probable de la déclaration anticipée de la puberté, le processus étant sous contrôle hormonal, régulé par l'axe hypothalamo-hypophysaire, qu'on connaît maintenant comme cible des PE. Cependant, il semble y avoir un retard pour les stades pubertaires finaux. L'avancée de l'âge de la puberté serait également présente chez le jeune homme. [117]

Le DDE et DDT, pesticides chlorés, seraient responsables d'après plusieurs études d'une puberté précoce chez les jeunes filles exposées in utero, qui pourrait être corrélée à la durée d'exposition. [118] [119] Les phtalates et les PBBs semblent également impliqués au niveau du développement de la poitrine (thélarche) ainsi qu'une pilosité pubienne (pubarche) plus tardive, bien que les études soient assez contradictoires. [120] [121] [122]

La dioxine quant à elle ne semble pas être corrélée avec une arrivée précoce des menstruations, mais plutôt avec un développement mammaire ralenti. [123]

Les PBDE seraient également capables de déclencher un développement des caractères sexuels secondaires précoce, ainsi que l'arrivée des premières règles de façon anticipée. D'après une étude, il y aurait une année d'avance par rapport à un groupe témoins non exposé. [124] [125]

Une exposition prénatale aux PCBs pourraient également être associée à un développement pubertaire précoce. Chez les garçons, elle est associée à un taux de testostérone plus élevé, un volume testiculaire plus important, ainsi que des stades de développement de pubarche plus avancés que les autres adolescents au même âge. Il y aurait également un début de poussée de croissance et une mue de la voix en avance. Chez les filles, on note une thélarche plus avancée par rapport aux enfants non exposés au même âge. [126]

Contrairement aux autres classes de molécules néfastes, le BPA, malgré les contradictions entre les études, semble lui retarder l'apparition des premières règles. [127] Cependant, le développement de la pilosité semble commencer de façon précoce pour s'achever de manière tardive. [128]

Ces molécules semblent agir en bloquant les fonctions d'hormones endogènes ou en entrant en compétition avec ces dernières. Elles semblent également s'imposer via des récepteurs couplés aux protéines G, leur permettant de modifier l'expression des gènes ainsi que la transduction des signaux cellulaires. Ils seraient également responsables, d'une altération ou d'un développement précoce des glandes mammaires, et interféreraient avec le développement des ovaires. [129]

Le BPS est responsable d'importantes anomalies embryonnaires. Il semblerait qu'il soit à l'origine d'apoptose des cellules de la lignée germinale, ou encore de mortalité des embryons, tout comme le BPA. [89] Chez les rongeurs, l'exposition au BPA, lors de la gestation, perturbe le développement de la gliogenèse hypothalamique postnatale. Cela provoque un endommagement des neurones à GnRH, une altération de la puberté et retarde l'acquisition de la capacité de reproduction. [129]

Dysfonctions sexuelles :

Les effets reprotoxiques des PE ont été validés chez les rongeurs, malgré le peu de transposition sur l'Homme. De plus en plus d'études révèlent des effets délétères sur le testicule de l'exposition in utero à ces molécules. Il semblerait que le BPA joue un rôle néfaste sur la production de testostérone dans le testicule fœtal, tandis que les phtalates ont une action négative sur le développement testiculaire humain, pouvant être à l'origine plus tard d'oligozoospermie ou des carcinomes. [130] En effet, les BPA et BPS seraient à l'origine de perturbation de la maturation des ovocytes et de la spermatogenèse. Il semblerait que le BPS soit responsable d'un taux de testostérone diminué par rapport aux rats exposés au BPA (déjà diminué par rapport à la norme) et les rats témoins. Dans le groupe d'exposition au BPS, un épaissement de la membrane testiculaire donnant lieu à un espace interstitiel plus large, une hausse de l'inflammation testiculaire ainsi qu'un stress oxydatif ont été observés. Le BPS favoriserait l'apoptose des spermatozoïdes et réduirait leur mobilité, interférant donc dans la programmation du développement du système reproducteur mâle. [131]

Il a été rapporté une hausse d'hypospadias (malformation de l'urètre avec un orifice urétral anormalement situé, avec une malformation du prépuce) et de cryptorchidie (trouble de la migration testiculaire) en association avec une exposition in utero à certains polluants, comme le DES notamment. [50]

Au niveau de l'appareil reproducteur féminin, les effets oestrogéniques, anti-androgène et/ou anti-oestrogéniques peuvent altérer la fonction ovarienne, en agissant sur la stéroïdogénèse, et entraîner des anomalies de reproduction à l'âge adulte. Le DES aurait également causé de nombreuses malformations, notamment au niveau des canaux de Müller. De plus, il a été validé que ces anomalies puissent être transmises aux générations futures, en affectant la maturation des ovules ou encore directement les chromosomes sexuels maternels. [55] [132] Ces agents auraient notamment la capacité de perturber la cyclicité de la reproduction, du taux de production des hormones stéroïdes nécessaires à l'implantation et au maintien de la grossesse.

L'exposition des rats aux phtalates DEHP et au BPA pendant 21 jours de gestation montre que dans les groupes exposés aux PE, les taux plasmatiques de testostérone et d'œstradiol étaient significativement inférieurs à ceux du groupe témoin. Dans celui exposé uniquement au BPA, le nombre de follicules ovariens tertiaires a été diminué de manière importante face au groupe témoin. Dans le groupe combiné, le nombre de follicules primordiaux, et de corps jaune a marqué une diminution par rapport également au cas témoins. Ceci traduit donc qu'une exposition précoce aux BPA et DEHP peut entraîner des conséquences importantes pour le système reproducteur féminin, et de façon encore plus risquée lors de l'exposition combinée. [133]

Chez les animaux exposés au BPA, différentes études ont également mis en évidence des changements dans les interactions sociales et sexuelles. Chez les rats exposés, il réduit le comportement sexuel chez les mâles. D'après la même étude, le comportement sexuel chez les femelles ne semble pas affecté. [134] Chez les jeunes singes mâles, les comportements d'exploration et de présentation liés à la reproduction ont diminué de façon considérable après exposition lors de la gestation. Cette exposition poserait donc un problème de démasculinisation des principaux comportements sexuels. [135] Pendant leur développement, il semblerait que les rats exposés montrent une baisse de l'expression des gènes de l'ocytocine et de vasopressine, ce qui pourrait expliquer les changements comportementaux observés. [136]

Endométriose :

L'endométriose est une maladie gynécologique, caractérisée par la présence anormale de tissu utérin, en dehors de la cavité utérine. Ce tissu est sous influence des hormones ovariennes, c'est-à-dire qu'à chaque cycle menstruel, les lésions vont proliférer, saigner et laisser des cicatrices fibreuses. Une femme sur dix en est atteinte. Elle peut être asymptomatique, ou bien provoquer de fortes douleurs notamment lors des menstruations mais également lors des rapports sexuels, de la défécation, ou la miction, et entraîner une infertilité.

Le diagnostic repose sur l'imagerie médicale (échographie ou IRM). Le traitement symptomatique consiste à mettre les ovaires au repos, par prescription d'une pilule destinée à supprimer les règles. Le seul traitement pour éliminer les lésions reste la chirurgie, dans le cas des symptômes très handicapants ou une infertilité. [137]

Il semblerait que les PCBs, dioxines, BPA, et phtalates activent plusieurs voies de signalisation associées à un terrain pro-inflammatoire. Ils passeraient par l'intermédiaire des hormones, comme la voie des œstrogènes, de la progestérone, et des prostaglandines, ce qui leur permettraient d'interférer sur la migration, l'apoptose, la survie et croissance, ainsi que sur l'invasion des cellules dans l'endométriose. Ils contribueraient à la physiopathologie de la maladie. [138] [139] Une étude menée sur la souris, a montré qu'une exposition gestationnelle au BPA, donnait lieu à une déficience ovarienne sévère et un phénotype d'endométriose, avec un nombre plus important de follicules atrétiques. [140] Les pesticides ainsi que l'exposition au plomb semblent également favoriser le développement de l'endométriose. [141]

Syndrome des ovaires polykystiques :

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la maladie hormonale la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer, touchant une femme sur dix. Il est dû à un dérèglement hormonal d'origine ovarienne et du système nerveux central, dont les causes sont génétiques, épigénétiques et environnementales. Cette maladie est caractérisée par une production excessive de testostérone, bloquant la maturation folliculaire, provoquant donc une accumulation des follicules immatures et, par conséquent, un volume ovarien important. C'est actuellement la première cause d'infertilité féminine. Les symptômes, variables d'une femme à une autre, peuvent être légers ou bien très handicapants, et apparaissent dès la puberté. Parmi eux, on trouve l'hyperandrogénie (hyperpilosité, acné, alopecie), des troubles de l'ovulation (dysovulation ou anovulation) se traduisant par des cycles irréguliers, plus longs ou encore par une aménorrhée, et des ovaires polykystiques. Le SOPK peut également être associé à de l'hirsutisme, une adiposité abdominale ou encore des complications de type syndrome métabolique

(insulinorésistance, diabète, surpoids et par conséquent hypertension artérielle). Le diagnostic est confirmé par échographie et bilan biologique. A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif spécifique, uniquement symptomatique. [142] [143]

L'émergence de cette maladie étant encore récente, très peu d'études ont traité de la possibilité que les PE favorisent le SOPK. Cependant, ce syndrome étant dû à un dérèglement hormonal, il paraît justifié de suggérer leur rôle dans cette pathologie.

Chez la souris, une exposition aux PE pendant la gestation ainsi que la période périnatale, affecteraient la dégradation des nids de cellules germinales, la méiose, et l'assemblage du follicule primordial, donnant lieu à la présence d'ovocytes non assemblés dans les ovaires. L'exposition du fœtus de souris à l'œstradiol, aurait révélé des symptômes spécifiques du SOPK (hyperandrogénie, infertilité, absence de corps jaune et follicules kystiques). Le traitement par DES aurait également noté la présence de follicules multi-ovulaires (kystiques) ainsi qu'un recrutement rapide de follicules. [144]

Il semblerait que le BPA soit présent à un taux plus élevé chez les femmes atteintes, une corrélation positive aurait été établie avec le BPA et la morphologie polykystiques, ainsi qu'une corrélation négative avec le BPA et les marqueurs de la réserve ovarienne. [145] Le rat exposé au BPA, montre une folliculogénèse altérée, ainsi qu'une augmentation des ROS. [146]

L'exposition aux substances polyfluoroalkylées (PFAS) ainsi qu'aux phtalates semblerait aussi favoriser le développement d'un SOPK. [147] [148] Les métaux lourds (Sb, Cd, Pb, Hg, As, Te, Tl, Os) pourraient également jouer un rôle dans la prévalence de la maladie, au vu de l'augmentation de leur taux sanguin chez les femmes atteintes du SOPK. [149]

5. Impact sur l'immunité et la génétique

Les recherches actuelles, suivent la piste des mécanismes épigénétiques comme voie majeure de la perturbation endocrinienne. Ces derniers, étant un maillon essentiel de la régulation transcriptionnelle qu'ils contrôlent, sont persistants malgré la disparition du stress engendré. Le rôle de ces PE dans l'induction de changements épigénétiques responsables d'autophagies, stress oxydatif ou encore d'apoptoses cellulaires, a été démontré. [89]

Cependant, d'après des études plus récentes, il semblerait que l'acide folique (qui est la forme biologique de la vitamine B9) joue un rôle protecteur face au BPA, en tant que donneur de méthyle capable donc de contrer les effets néfastes du BPA. [150]

En effet, ces molécules interfèrent avec plusieurs mécanismes, dont l'épigénétique avec le système endocrinien, et engendreraient alors des troubles qui seront à l'origine de pathologies endocriniennes plus tard dans la vie de l'enfant à naître. On parle de « programmation fœtale », une hypothèse d'origine développementale. [151]

Immunité : allergies, asthme et dysbiose :

Les allergies alimentaires touchent au moins 4% des Français adultes et 8% des enfants, celles respiratoires touchent 15% de la population. On reconnaît ici une hypersensibilité croissante dans la population. [152] Les études ont permis d'identifier des facteurs de risques dans le développement de ces allergies, les effets les PE semblent liés à ces maladies.

L'interaction avec les molécules endogènes affecte le développement et les fonctions immunitaires du corps. Une exposition prénatale peut induire des changements irréversibles sur le système immunitaire et accroître les risques de développer par la suite des allergies ou un asthme durant l'enfance. Il semblerait que le BPA, le triclosan et les phtalates puissent être à l'origine d'effets sur le développement d'allergies.

En effet, les PE peuvent altérer la différenciation des cellules de l'épithélium respiratoire et le microbiote intestinal, ainsi la réponse immunitaire sera déplacée vers les lymphocytes TH2, puis modifier l'expression des cellules régulatrices T et TH17 et donc affaiblir l'immunité innée et donc augmenter la susceptibilité de développer des infections. [152]

L'exposition au BPA semble selon certaines études, augmenter le risque de développer une respiration sifflante, diminuer les fonctions pulmonaires et favoriser le développement d'infections respiratoires dans certains cas. D'autres études ne trouvent pas d'association avec un asthme allergique, mais il semblerait que cette molécule favorise le terrain asthmatique en altérant la santé respiratoire. Quelques comptes rendus montrent une prévalence de maladies allergiques tel que l'eczéma avec ces composés. [153]

Les phtalates sont majoritairement associés à des allergies cutanées, de types eczéma. Il se pourrait qu'ils favorisent également la survenue d'asthme dès l'enfance. Les études sur le triclosan montrent une corrélation entre les allergies de types rhinites, l'exacerbation d'asthme avec une exposition prénatale à ce composé xénobiotique. Cependant, pour ce dernier, certaines études concluent par une absence d'association avec des maladies allergiques. Pour ce qui est des parabènes, les études sont peu nombreuses, la moitié révèle un probable risque de développer de l'asthme, une altération de la santé respiratoire ou une sensibilisation alimentaire, l'autre partie montre une absence de lien entre l'exposition à ce PE et le développement d'une allergie. [153]

Les PE, notamment le BPA, impacteraient l'homéostasie du microbiote au niveau des intestins ainsi que des poumons, entraînant alors un dérèglement des réponses immunitaires. L'exposition périnatale causerait un défaut de mise en place et de de la maintenance de la tolérance chez le jeune enfant, vis-à-vis d'un antigène alimentaire. Les souris mises dans ces conditions montrent une altération de la barrière intestinale ainsi qu'une production réduite d'acide rétinoïque, d'IgG et d'IgA. [154] Il semblerait que le mécanisme en jeu soit un défaut de maturation des cellules dendritiques (processus impliquant les œstrogènes) ainsi qu'une différenciation altérée des cellules T et ILC3. Le BPA pourrait augmenter la sécrétion d'IL-4 par le Lymphocytes CD4, et donc donner lieu à une augmentation de la quantité IgE spécifiques. Ceci montrerait que le BPA a une capacité à exacerber l'allergie, ainsi qu'à créer une dysbiose intestinale. [155] Il semblerait que les phénols soient aussi capables de favoriser les réactions allergiques. [153]

La perturbation du microbiote ne cause pas uniquement des troubles des réactions immunitaires. Une cascade de pathologies peut être favorisée ou déclenchée par cette dysbiose, comme l'obésité et le diabète. En effet, cette dernière peut déclencher une inflammation, une altération du métabolisme des acides biliaires ou encore des troubles métaboliques à la suite de l'activation de la fermentation bactérienne. De plus, le microbiote joue un rôle clé dans la glyco-génolyse, la gluconéogenèse ainsi que la lipogénèse. [156]

Risque de cancer :

Le développement de cancers se base sur un modèle dynamique, génomique et systémique, dans lequel les facteurs cancérigènes agissent par des mécanismes épigénétiques tels qu'une hypo ou hyperméthylation d'ADN, des gènes régulateurs ou suppresseurs de tumeurs, et l'activation de séquences d'ADN, qui s'identifie à des « capteurs de dangers ». Les mutations deviennent alors non plus une cause mais une conséquence d'une instabilité du génome induite par une exposition prolongée aux facteurs de stress. [157] La théorie principalement avancée sur le rôle des PE dans le développement de tumeurs se base sur « une théorie à deux coups » : une exposition précoce (induisant des changements épigénétiques), puis d'une exposition ultérieure avec des facteurs de stress similaires qui provoquerait la transformation néoplasique de ce tissu mal programmé. [50] Ici, le cancer apparaît comme la conséquence d'une programmation épigénétique précoce altérée des organes ainsi que des tissus et non plus à un accident génétique.

Le scandale du DES est l'image des cancers favorisés par l'exposition anténatale aux PE. Il a été montré que cette molécule est responsable de cancer du vagin et de l'utérus, chez les filles dont les mères ont

été traitées par DES pendant la grossesse. En effet, cette molécule, interfère avec l'expression de plusieurs gènes utérins impliqués dans la structuration des tissus comme Homéobox C6 (HOXC6). [158]

Plusieurs PE sont suspectés de jouer un rôle dans la déclaration de cancer hormono-dépendant (testicules, prostate, sein, ovaire, utérus...). Face à la hausse de ces derniers, cette théorie semble s'affirmer.

La dioxine a été classée comme hautement cancérigène. En effet, il semblerait qu'elle augmente la translocation chromosomique pro-lymphomateuse chez les sujets normaux, qui conduirait à l'expression continue du gène anti-apoptotique du lymphome à cellule B. [159] Elle causerait une hausse de cancer de la prostate et du sein. [160]

Chez le rat, une exposition prénatale au BPA entraînerait une pathogénicité prostatique qui évoluerait vers des lésions néoplasiques avec le vieillissement. Cette situation augmenterait la susceptibilité de développer des lésions précancéreuses ainsi qu'une carcinogénèse hormonale au niveau de la prostate, à l'âge adulte. Ceci pourrait être dû à l'expression persistante suite à une hypométhylation de la PDE4, enzyme responsable de la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique. [161]

Le BPA semble également favorisé l'apparition de cancers de l'ovaire, du sein et même du colon. De plus, il pourrait aggraver le pronostic de nombreuses tumeurs, avec sa capacité à potentiellement induire une résistance à certaines molécules de chimiothérapie. [162]

Les pesticides en prénatal, semblent accroître la susceptibilité de développer un cancer des testicules et de la prostate sur les modèles animaux. Du côté féminin, l'exposition augmenterait la probabilité de déclarer un cancer du sein, de l'endomètre ou de l'ovaire. [163] Les PCBs semblent associés au développement d'un cancer du sein. [164] Les phtalates prédisposeraient au développement du cancer de la prostate et du sein. [165] [166] Les HAP sont reconnus comme agents cancérigènes. Ils joueraient un rôle dans le cancer du sein, en plus de celui avéré dans le cancer du poumon. [167] Les retardateurs de flammes semblent également avoir un effet cancérigène. [168]

Nous avons vu plus haut que les PE causaient de nombreux troubles au niveau de la thyroïde. Un lien a été établie entre les bisphénols, les phtalates, les dioxines, les métaux lourds et la survenue de cancer thyroïdien. [169]

6. Impact sur la vie en société

Dépression et Anxiété :

L'exposition au BPA semble être au cœur des problèmes sociaux, elle affecterait également les enfants au niveau de la régulation comportementale, ainsi que de leurs émotions. Ceci toucherait davantage les petites filles. [170] Les HAP ont également des effets néfastes comportementaux ; en plus d'augmenter les symptômes de dépression et d'anxiété, ils donneraient lieu à des problèmes d'attention, ce qui affecte particulièrement les performances scolaires et renvoie donc vers un impact sociétal important. [171]

Troubles relationnels :

Chez les garçons, le comportement sous influence de PE a également été étudié. Il semblerait que l'exposition au BPA et aux phtalates soit corrélé de façon positive avec un comportement d'intériorisation et des problèmes relationnels à l'âge de 3 ans. [172]

La déficience sociale, bien que difficile à évaluer, a été étudiée après exposition des enfants in utéro aux phtalates. Une corrélation a été trouvée avec les phtalates qui seraient à l'origine de déficits sociaux plus importants tels qu'une cognition, communication et conscience sociale plus faibles chez les enfants à l'âge de neuf ans. [173]

Système	Pathologie / syndrome	Exemples de PE incriminés
Nerveux	- Troubles de la mémoire + apprentissage* + concentration	PCBs, BPA
	- TDAH*	PCBs, phtalates, BPA, BPB
	- TSA	Métaux lourds, BPA, PBDE
	- Troubles de la motricité	BPF, BFA, BFB, PCBs
	- Anxiété, dépression	BPA, PCBs pesticides organochlorés
	- Baisse intellectuelle, QI, troubles de la communication	BPF, PCBs
	- Maladie d'Alzheimer, Parkinson	Plomb, pesticides
Endocrinien	- Obésité *	BPA, phtalates, POPs, pesticides organochlorés, Nicotine, TBT, PAH
	- Diabète de type II, syndrome métabolique	BPA, TBT, phtalates, dioxines, PCB, pesticides
	- Stéatose hépatique non alcoolique	BPA, phtalates, POPs, pesticides, acide perfluorooctanoïque
	- Hypothyroïdie	Phtalates, PCB, BPA, PBDE, thiocyanate, perchlorate, dioxine
Sexuel/ reproductif	- Infertilité	Œstrogènes, pesticide, PCBs, PBDE phtalates
	- Puberté précoce*	Œstrogènes, DDE, DDT, BPA, dioxine, PBDE, PCBs, BPS
	- Dysfonctions sexuelles	BPA, BFS, DES, phtalates
	- Endométriose	Dioxine, PCBs, BPA
	- SOPK	BPA, PFAS, métaux lourds
	- Alteration du comportement sexuel	BPA
Immunitaire	- Allergies, baisse immunité	BPA, phtalates, triclosan, parabènes
	- Susceptibilité aux infections, dysbiose	BPA
Génétique	- Cancer sein, prostate, testicules, ovaires, utérus, thyroïde	BPA, DES, dioxine, pesticides, PCBs, phtalates, HAP, métaux lourds
Affectif/ Social	- Troubles du relationnel	BPA
	- Anxiété, dépression	BPA, PCBs pesticides organochlorés
Pulmonaire	- Asthme *	Pollution de l'air, BPA, phtalates, triclosan,
Cardio-vasculaire	- Insuffisance cardiaque, Hypertension, AVC	BPA, phtalates, POPs, pesticides organochlorés, Nicotine, TBT, PAH

* Effets validés chez l'Homme

N.B : les autres effets ont été observés sur des modèles animaux (rats, souris, singe, poissons-zèbres) et sont fortement suspectés chez l'Homme

Figure 7 : Tableau récapitulatif des potentiels effets des PE sur les enfants après une exposition prénatale.

Les PE semblent favoriser un large panel de maladies, troubles et risques pour la vie de l'enfant à naître. Ces 1 000 premiers jours apparaissent ici comme fondamentaux pour la santé ainsi que pour la future vie de l'enfant. La prévention semble incontournable, même si les effets ne sont pas certifiés, toujours faute d'éthique et de limites des études, le niveau est absolument préoccupant.

IV. Le conseil à l'officine

Les femmes enceintes sont très peu encadrées pour faire face à l'éviction des PE pour protéger leur enfant. En effet, seulement la moitié des femmes sont informées et conscientes des risques. [174]. Ainsi, en tant que professionnel de santé, le pharmacien d'officine et son équipe ont un rôle à jouer dans la prévention des troubles liés aux PE.

D'après une étude sur les perceptions et pratiques des femmes enceintes vis-à-vis des produits cosmétiques, 75 % des femmes enceintes se sont posées la question du risque sanitaire lié aux cosmétiques, 94 % étaient conscientes qu'ils pouvaient contenir des PE, 81 % savaient que la barrière placentaire ne protégeait pas le fœtus de ces polluants. Une femme sur deux a ressenti le besoin d'information, et seulement 1 femme sur 4 est allée demander des informations. Cette étude montre également qu'uniquement 54 % des participantes lisaient les étiquettes et que près de 70 % achetaient leurs produits en parapharmacie et pharmacie. Cela appuie l'importance de former les pharmaciens et préparateurs en pharmacie. D'après cette même enquête, 56 % des futures mamans ont arrêté d'utiliser un ou plusieurs cosmétiques pendant la grossesse. [175]

Il s'agit de ne pas effrayer la future mère et de ne pas complètement modifier ses habitudes de vies. Il nous appartient de l'aider à identifier les sources de ces molécules afin qu'elle parvienne à les limiter d'elle-même. Même si l'énumération des risques d'exposition et leur fréquence peuvent paraître inquiétantes, il est important de rassurer en rappelant que le corps humain dispose d'éléments de défense. Le BPA est, en temps normal très rapidement métabolisé puis éliminé. Cependant, les fœtus et jeunes enfants, à cause de l'immaturation de leurs systèmes de détoxification, y sont particulièrement sensibles. D'après une étude réalisée sur des souris, il semblerait que les effets de cette molécule soient davantage conséquents lorsque l'exposition a lieu en fin de grossesse, c'est-à-dire, lorsque le développement fonctionnel du cerveau a lieu. [165]

Les différentes études sur l'allaitement montrent le passage de ces molécules dans le lait maternel. Alors que la période d'allaitement est toujours une période de vulnérabilité de l'enfant. Les prélèvements ont permis de démontrer la présence de phtalates, parabènes, triclosan, pesticides et BPA dans le lait. [176]
[177]

1. Conseil à la femme enceinte

Environnement professionnel :

Il est important de limiter l'exposition professionnelle en cas de professions à risques. En effet, les expositions y sont le plus souvent multiples et à des doses plus importantes que dans la population générale. C'est le cas des domaines de l'agriculture à cause de l'utilisation de pesticides, ou encore dans les industries, que ce soit en pharmacie avec la manipulation d'hormones ou dans les industries chimiques avec les matières plastiques, la fabrication de pesticides, par exemple. L'idéal serait d'au moins limiter l'exposition pendant tout le temps de la grossesse, en changeant de poste par exemple. Il est important de conseiller aux patientes de réaliser une consultation avec le médecin du travail.

Dans le milieu professionnel, il est impératif de respecter les consignes pour éviter les accidents chimiques, se protéger grâce aux moyens mis à disposition : protections individuelles (avec masques, lunettes, etc.) ainsi que collectives (comme l'utilisation de sorbonnes). Se laver le visage ainsi que les mains avant de se nourrir, de s'hydrater ou de fumer. En tant qu'employeur, il est très important de prévenir les salariés des risques encourus, et d'identifier les situations à risque. [178]

Alimentation :

Il existe quelques précautions simples à mettre en place. Il faut déjà savoir identifier où les PE se trouvent. On les retrouve dans l'aliment lui-même, pesticides, dans les fruits et légumes, mais aussi dans les céréales, ainsi que dans les poissons (notamment le thon, la dorade et le saumon) qui accumulent les polluants. Ils peuvent également provenir de l'emballage. La migration dans les aliments peut être favorisée lorsque l'aliment est gras ou acide, chaud, ou lorsque le contact est prolongé. Il est aussi conseillé de retirer au cours de la cuisson le « gras fondu », les PE étant lipophiles.

Le conseil reposera alors sur la confection de plats « faits maison » afin de limiter les additifs alimentaires, avec des produits locaux et de saison. Il faut laisser les plats industriels déjà préparés au dernier recours et de façon très occasionnelle. Les viandes maigres sont à favoriser et les additifs à éviter. Si possible, privilégier une « alimentation bio ». Il est important de bien laver les aliments en les frottant et d'éplucher les fruits et les légumes, afin d'enlever au maximum les éventuels pesticides. On conseillera également d'éviter le soja, qui contient des phytoœstrogènes également capables d'interférer avec le système hormonal.

L'utilisation d'ustensiles en verre, en bois non traité ou en acier inoxydable est recommandée, en bannissant le chauffage des aliments dans des matières plastiques. Il est intéressant de limiter l'utilisation de poêles revêtues d'une matière antiadhésive (de type Teflon), dont la composition contient des PFC, surtout si elles sont rayées ou usées. Il est préférable d'utiliser des poêles ou plats en acier inoxydable, en céramique, en verre ou en fonte. Les cannettes et boîtes de conserve en métal sont à éviter, il est conseillé d'utiliser des bocaux en verre.

Les contenants en plastiques sont à proscrire. Malgré l'interdiction, il est toujours possible de retrouver du BPA dans certains produits, ou bien son remplaçant tout aussi toxique, le BPS. Il y en a dans les bonbonnes des fontaines à eau, la vaisselle jetable ou encore les bouilloires et les boîtes de stockage en plastique, ainsi que dans de nombreux plastiques souples et durs (comme les autocuiseurs par exemple). Les bouteilles plastiques sont à éviter, et il est impératif ne pas les stocker dans un endroit chaud, qui permettrait à l'eau d'être contaminée. Le film étirable, de type « cellophane » et l'aluminium sont à bannir. Il est remplaçable par des « bee wrap » à la cire d'abeille, du tissu ou une assiette.

On préconisera une cuisson douce des aliments, car les aliments brûlés sont cancérigènes ainsi que de surveiller les dates de péremption sur les produits. Enfin, si possible, on conseillera de privilégier l'achat en vrac pour les courses alimentaires.

Cosmétiques :

La seconde source de ces PE est la catégorie des cosmétiques avec notamment la présence de parabènes, de résorcinol, de phtalates ou de triclosan. Dans la salle de bain, on les retrouve partout : désodorisants, crèmes et lotion, maquillage (du baume à lèvres, à la crème antirides, en passant par l'ombre à paupières), parfums, savons, dentifrices, crèmes à raser. Les parabènes sont présents dans de nombreux produits cosmétiques. Ainsi, on essayera de limiter le maquillage, les produits sans rinçage et le parfum. Il est préférable d'utiliser des produits dans lesquels les teneurs sont faibles ou dérivées un maximum du naturel. Pour cela, il faut expliquer aux femmes comment reconnaître les meilleurs produits, notamment par la lecture des labels. L'idéal est de se contenter de peu de produits, et de ne surtout pas négliger le rinçage. Il est prudent de rappeler de bannir un maximum l'usage des huiles essentielles, jusqu'au 7^e mois. Après cette période, il est important d'être prudent dans le choix des huiles essentielles utilisées. Celles qui sont bien tolérées pourront éventuellement être réintégrées, mais il faut rester vigilants concernant les huiles essentielles neurotoxiques, notamment celles à base de cétones ou de monoterpènes, qui demeurent interdites.

Une étude récente, montre que l'utilisation de produits de défrisages, de frisages ou de lissages des cheveux ainsi que les teintures capillaires augmenterait le risque de cancer ovarien, après usage répété. [179] Il est donc également préférable d'éviter un maximum, les colorations et tous les produits non-indispensables, surtout pendant la grossesse.

Environnement :

Enfin, on préconisera un environnement sain en limitant toutes les autres substances toxiques dans un premier temps, telles que le tabac et le monoxyde de carbone (CO...), et en aérant régulièrement les pièces (pendant minimum 15 minutes tous les jours). Ceci est valable pour la maison, mais également pour tous les endroits que nous fréquentons dans la journée, comme le bureau, la voiture... Les PE peuvent émaner des enduits, de colles, de peintures, (notamment avec les phtalates ou les PFC), des rideaux, de moquette, de tapis et de literie (par les retardateurs de flammes), des vêtements, ou encore des jouets en plastique. Il est également important de faire vérifier les appareils à combustion et le ramonage de la cheminée, ainsi que d'utiliser une ventilation mécanique contrôlée (VMC). La cigarette est bien évidemment à bannir de la maison, et surtout en présence de l'enfant ou de la femme enceinte.

La chambre du bébé doit être faite en amont, et non pas par la future maman. La peinture contient des détergents et du plomb qui sont toxiques, ainsi que plusieurs PE. Il est d'ailleurs conseillé de faire la chambre du bébé au moins trois mois avant son arrivée pour éviter que lui-même irrite ses bronches à la naissance avec les toxiques qui persistent quelques temps après la fin des travaux.

De plus, il est déconseillé à la femme enceinte de jardiner. Non seulement à cause des risques de maladies (tétanos, toxoplasmose...) mais également suite à de nombreux PE contenus dans les produits d'entretien du jardin (comme les engrais ou le terreau).

Pour l'entretien de la maison, il est conseillé d'utiliser du vinaigre blanc, du bicarbonate de soude, du savon de Marseille ou du savon noir. En plus d'être écologique, ils sont plus naturels et tout aussi efficaces. Le port de gants et l'aération sont recommandés. Les bougies parfumées, les aérosols, ou autres désodorisants sont à proscrire. L'utilisation de lingettes est à éviter. Il est possible de les remplacer par des chiffons microfibrés. L'idéal serait d'utiliser, en complément, un aspirateur équipé d'un filtre HEPA (filtre à air à haute efficacité), tout en veillant à changer et nettoyer régulièrement les filtres. De plus, il est intéressant d'aérer la pièce pendant le fonctionnement de l'aspirateur.

Concernant les vêtements et le linge de lit, les conseils sont assez simples : il est préférable d'opter pour des vêtements en coton, lin, laine et labélisés, de surtout effectuer un premier lavage avant que les textiles

ne soient mis en contact avec la peau. Les logos et motifs contiennent le plus souvent des phtalates. Il est conseillé de bannir le synthétique, car en plus de contenir plusieurs PE, la matière favorise les mycoses.

Les revêtements vinyles, les sols PVC et les moquettes renferment une quantité assez importante de PE. Il en va de même pour les meubles en kit, qui relarguent des substances nocives pendant plusieurs mois ou année. Il faut se méfier des bois agglomérés et des matières composites riches en retardateurs de flammes, solvants, colles et vernis. Les meubles en bois massifs ou non traités (produits biologiques labellisés) sont à privilégier.

Pour bébé :

Il est préférable de prévoir des jouets labellisés (écologique), ou en bois, avec peinture NF EN 71-3, les peluches en fibres naturelles, et de limiter le plastique, surtout le PVC (dont le logo est le triangle contenant le 3). Le lavage et l'aération des jouets avant usage sont recommandés. Les jouets de seconde main sont une bonne alternative, mais il faut faire attention, car ils peuvent contenir des substances aujourd'hui interdites, en fonction de l'âge du produit, principalement si la mise sur le marché était avant 2011.

Cela dit, la présence de PE dans les jouets, pourrait bientôt disparaître. La Commission européenne a proposé, le 28 juillet 2023, d'interdire le BPA et les phtalates dans les produits à destinés aux enfants de moins de 14 ans. D'après la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation, et de la Répression des fraudes (DGCCRF), en 2020, 15 % des jouets commercialisés en France présenteraient un danger pour les enfants. [180]

Tout comme pour l'alimentation future du bébé, on préconise l'utilisation de biberons et, de vaisselle en verre ou en inox, ainsi que des couverts en bois ou en métal. Le bambou est également réputé pour relarguer des substances dans les aliments.

Les traitements anti-acariens, les matelas en mousse polyuréthane, les traitements anti-tâches, les alèses et les matelas à langer en plastique (PVC), peuvent être remplacés par du polypropylène, ou bien des produits labellisés. Cependant, l'idéal sont les alèses en coton ou bambou et les matelas en coton ou alors 100 % latex labellisés.

Il est prudent de vérifier la composition des couches, et de privilégier une marque stipulant l'absence de substances chimiques irritantes et/ou toxiques. Les couches lavables labellisées sont une excellente alternative, mais les couches jetables ecolabellisées sont également acceptables. De nombreuses lingettes

contiennent des substances neurotoxiques, irritantes ou allergisantes. Il est conseillé d'utiliser un maximum, de l'eau et du savon (surgras), du liniment oléocalcaire écolabellisés ou des lingettes lavables. Les produits sans rinçage contenant du parfum sont à bannir. Le talc est aussi un produit à sortir de la routine du change : en effet, il semblerait qu'il joue un rôle dans le développement du cancer des ovaires, en plus d'induire des effets nocifs sur le système respiratoire. [181] [182]

Les anti-moustiques, les bougies et les parfums d'ambiance sont à éviter, car ils altèrent la qualité de l'air. Privilégiez l'utilisation de moustiquaires, et l'aération fréquente des chambres.

Pour ceux qui aimeraient aller encore plus loin, il existe un moyen de faire tester son exposition aux PE, grâce au « Oestrogenic Endocrine Disruption Test » (OEDT). Après l'achat d'un kit de test, il est possible de faire analyser un échantillon par un laboratoire d'analyses, pour de nombreux éléments du quotidien. Cela inclut l'eau du robinet, la terre du potager, les aliments, les cosmétiques les textiles et bien d'autres. Il suffit de prélever un échantillon, de le mettre dans un flacon et de l'envoyer par la poste. Puis les résultats seront communiqués par email, accompagnés de conseils visant à créer un environnement plus sain. Ce test permet de détecter la présence, de quantifier les substances nocives présentes, et d'évaluer le degré de dangerosité. [183]

Plusieurs projets de sensibilisation sont en cours, notamment avec l'organisme « Fees : Femmes Enceintes, Environnement et Santé », qui organise des formations pour les professionnels de santé en contact avec les futures mères. Ils réalisent également des fiches avec des conseils tout au long de la grossesse et après la naissance pour le nouveau-né, pour les futurs parents. [184]

Santé Publique France est à l'initiative de la création de la plateforme « 1000 premiers jours » qui propose des conseils et des réponses pour rassurer et informer les futurs parents. Le site aborde la grossesse, l'alimentation, et l'environnement de la famille. Il traite de plusieurs facettes de la parentalité, de l'allaitement, aux questions d'éducation. On y retrouve tous les conseils afin de limiter l'impact des PE sur la grossesse. [185]

Figure 8 : Fiche comptoir à destination des femmes enceintes

LUTTE CONTRE LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

ALIMENTATION

- Privilégier AB Agriculture Bio
- Prioriser les produits de saison et de proche
- Choisir des fruits et légumes lavés et épluchés
- Privilégier les légumes à racine et feuilles
- Choisir des produits issus de circuits courts
- Privilégier les produits issus de circuits courts
- Privilégier les produits issus de circuits courts
- Privilégier les produits issus de circuits courts
- Privilégier les produits issus de circuits courts

DANGER

- Aliments périmés, emballages défectueux, produits
- Plomb, peinture
- Mueuses de Carbone et
- Revêtements vinyle, PVC
- Resquilles
- Resquilles en PVC
- Composants en PVC
- Composants en PVC
- Composants en PVC

COSMETIQUES

- Privilégier Ecohabitat, Bio, NAT, Ecoparis
- Privilégier les produits naturels
- Privilégier les produits naturels
- Privilégier les produits naturels
- Privilégier les produits naturels
- Privilégier les produits naturels
- Privilégier les produits naturels
- Privilégier les produits naturels
- Privilégier les produits naturels

DANGER

- Aliments périmés, emballages défectueux, produits
- Plomb, peinture
- Mueuses de Carbone et
- Revêtements vinyle, PVC
- Resquilles
- Resquilles en PVC
- Composants en PVC
- Composants en PVC
- Composants en PVC

ENVIRONNEMENT

- Privilégier Ecohabitat, Bio, NAT, Ecoparis
- Privilégier les produits naturels
- Privilégier les produits naturels
- Privilégier les produits naturels
- Privilégier les produits naturels
- Privilégier les produits naturels
- Privilégier les produits naturels
- Privilégier les produits naturels
- Privilégier les produits naturels

DANGER

- Aliments périmés, emballages défectueux, produits
- Plomb, peinture
- Mueuses de Carbone et
- Revêtements vinyle, PVC
- Resquilles
- Resquilles en PVC
- Composants en PVC
- Composants en PVC
- Composants en PVC

2. Gestion des perturbateurs endocriniens à l'officine

Dans les cosmétiques, il y a plusieurs composants à éviter. Au niveau des conservateurs, on parle des Parabènes, Formaldéhyde, Méthylisothiazolinone (MIT ou Kathon CG), Triclosan, ou du Phénoxyéthanol (aussi appelé Phénoxytil ou EGPhE, ce sont des éthers de glycol), Cetrimonium bromide, qui ont un pouvoir cancérogène, PE et/ou allergisant. Les antioxydants de synthèse BHT et BHA sont tous deux PE. Il existe pourtant des conservateurs naturels, comme l'acide sorbique, benzylique, citrique (citron), huile de pépins de pamplemousse, acide salicylique, benzoïque, déhydroacétique.

Les sulfates (Sodium Lauryl Sulfate, sodium Laureth sulfate) utilisés comme tensioactifs ont un pouvoir très irritant. Les huiles minérales telles que Paraffinum Liquidum, Petrolatum, Cera Microcristallina, Ozokerite, Ceresin, Mineral oil, sont à éviter. Elles sont irritantes, potentiellement cancérigènes, dérivées du pétrole, et très polluantes. De plus, elles hydratent artificiellement la peau, en créant un film occlusif qui bloque les pores et empêche l'évaporation de l'eau de la peau.

Les phtalates (diéthyl phtalate) et alkylphénols (Nonoxynol, nonylphénol) ainsi que les silicones sont aussi néfastes. Le résorcinol, utilisé dans les colorations capillaires, possède des propriétés perturbatrices du système endocrinien, tout comme le cyclopentasiloxane, dans la catégorie des silicones. Les parfums naturels sont à privilégier : ceux de synthèse contiennent principalement des phtalates et sont potentiellement allergisants. Il est important d'éviter au maximum l'aluminium et ses sels, utilisés dans l'hyperhidrose. Ils se sont avérées être toxiques sur le système nerveux central (ils joueraient un rôle dans le développement de la maladie d'Alzheimer), les tissus osseux, et pourraient être impliqués dans la défaillance des reins, ainsi que dans le cancer et kystes au niveau du sein. [186] [187]

Les huiles essentielles, bien que naturelles, peuvent également interférer avec le système endocrinien. En effet, plusieurs sont « hormone-like » ce qui signifie qu'elles sont capables de stimuler ou de mimer l'action de nos hormones. Elles peuvent agir au niveau du cortisol : pin sylvestre, épinette noire, cassis. Les huiles essentielles de cumin et de verveine citronnée agissent au niveau de la thyroïde. Les « œstrogène-like » sont la sauge sclérée, l'anis, le fenouil, le houblon ou le cumin. Elles sont donc à utiliser avec prudence, et à conseiller à une population présentant des risques minimes (adultes sans antécédents ou soucis hormonaux).

Les colorants sont également une source de molécules perturbatrices du système endocrinien. Annotés sous forme de code, il est fondamental de savoir les identifier. Le CI77XXX rassemble les pigments minéraux et le CI75 XXX, les naturels. Le reste des pigments sont organiques ou de synthèse. [188]

Dans les produits solaires, on préférera les filtres minéraux plutôt que les filtres chimiques qui, en plus d'avoir un impact négatif sur la santé par leurs propriétés de PE, ont également un impact conséquent sur l'écologie. On évitera au maximum les crèmes composées de « octyl-diméthylPABA » (OD-PABA), « Oxybenzone », « octocrylène », « octylméthoxycinnamate » (OMC), « homosalate », « benzophenone », « octinoxate ». Même si les solaires avec des filtres minéraux sont souvent accompagnées d'autres molécules chimiques, pouvant également avoir un impact sur notre santé et l'environnement, ils sont limités par rapport à ceux contenant les filtres chimiques. La protection solaire reste essentielle à la prévention de cancers cutanés.

Les huiles végétales sont une bonne alternative aux produits chimiques du commerce. L'huile de jojoba ou d'amande douce peut être utilisée pour se démaquiller. L'eau de bleuet et de rose sont de très bons produits pour apaiser, décongestionner, et tonifier.

Pour les bébés, on préconisera des solutions à base d'huile végétale pour la toilette et l'hydratation de la peau. Le lavage des cheveux n'est nécessaire qu'une fois par semaine, avec peu de produits et beaucoup d'eau. On privilégiera une toilette douce avec un savon de type surgras. Pour le dentifrice, on recommandera quelque chose de « bio », sans sodium lauryl sulfate, et sans fluor dans le dentifrice avant trois ans. Les parfums pour bébés et l'eau de toilette sont à bannir.

Il est important de rappeler que les nourrissons n'ayant pas une barrière hémato-encéphalique entièrement développée et les capacités de détoxification de l'organisme encore immatures, l'exposition des bébés est davantage problématique.

Il existe un moteur de recherche permettant de se renseigner sur la fonction ainsi que le profil complet des ingrédients de nos cosmétiques.¹⁴

¹⁴ <https://laveritesurlescsmetiques.com/recherche-inci.php?#RECH>

3. Entretiens pour femme enceinte à l'officine

Depuis le 9 mars 2022, une nouvelle mission s'est invitée chez les pharmaciens. Il est maintenant possible de réaliser des entretiens d'accompagnement de la femme enceinte. Il a actuellement pour but de sensibiliser la future maman au risque tératogène des médicaments, d'appuyer l'importance de la vaccination antigrippale, et surtout d'informer des dangers de l'automédication pour le bébé à naître. C'est un entretien unique, durant lequel le pharmacien s'assure de la compatibilité des médicaments pris en automédication et de la grossesse, après avoir évoqué les risques liés à la prise de certains traitements. Cette discussion se termine par la remise d'un flyer récapitulatif à la femme enceinte. [189] [190]

Cependant, au vu de l'urgence de l'information et des conséquences que les PE peuvent avoir sur l'enfant pendant la grossesse, il serait utile de joindre une partie de conseils sur ces molécules qui sont également fœto-toxique. Ainsi, la femme enceinte pourrait prendre conscience du risque avéré de ces molécules.

Malheureusement, les professionnels de santé sont encore peu formés sur le sujet, certains sont même peu conscients des risques et conséquences. Il est donc primordial d'effectuer un travail de formation du personnel en amont pour permettre la dispensation d'un entretien complet, en évoquant les risques des molécules utilisées pendant la grossesse, que l'exposition soit volontaire ou non.

Le rôle du pharmacien est de sensibiliser les patientes et patients à l'impact de ces PE lors de la grossesse, et sur la période post-partum. Il est primordial de diminuer l'exposition, de nos femmes enceintes, bébés, enfants et adolescents, car les conséquences sont très alarmantes.

4. Polémiques actuelles : où en sont les preuves ?

Après le DES et le BPA dans les biberons, les deux plus grands scandales sur les PE, d'autres polémiques émergent. En effet, de plus en plus d'objets ou aliments du quotidien sont passés au crible.

Les protections menstruelles :

Les produits d'hygiène féminine peuvent être une source d'exposition aux plastifiants et antimicrobiens, au vu de leur composition. Cette dernière n'apparaît pas sur la boîte étant donné la réglementation française et européenne sur les produits hygiéniques. Depuis peu, des lanceurs d'alerte ont mis en avant la présence de molécules toxiques dans ces produits, dits de première nécessité. Il semblerait que ces serviettes et protège-slips soient constitués de fibres de cellulose, de fibres synthétiques, de parfums, ainsi que de colles. On y retrouverait également du coton, de la viscose, des encres, des phtalates, des retardateurs de flammes, des biocides, de l'aluminium et encore des pesticides, et du chlore (pour blanchir les produits). Ceci n'est qu'exhaustif, mais présage déjà de risques pour la santé des femmes. Concernant les tampons, ils seraient composés de polyester, de polyéthylène, de polypropylène, de glyphosate, de dioxines et de furanes, de retardateurs de flamme, de biocides, de parfum des fibres de cellulose (coton ou viscose), de film plastique et d'un traitement au chlore. [191] [192] Cependant, peu d'études portent sur ces protections. Elles sont néanmoins déjà connues pour causer des irritations, mycoses, allergies ou démangeaisons au niveau de la muqueuse génitale, ainsi que, pour les tampons, un syndrome de choc toxique¹⁵ beaucoup plus grave.

D'après une étude américaine, 24 molécules différentes classées comme PE ont été mesurées dans sept catégories de produits d'hygiène féminine (serviettes, protège-slip, tampons, lingettes, produits bactéricides, sprays, poudres déodorantes, crèmes et solutions.) Il y avait neuf phtalates, six parabènes, huit bisphénols et triclosan. Il semblerait que les doses d'exposition aux molécules toxiques par le biais de ces produits soient significatives. [193] [194]

Une autre étude s'est intéressée aux concentrations urinaires en composés chimiques des femmes lors de leur période de menstruation. Ils n'ont pas observé de variations significatives des concentrations en composés organiques volatils au cours des règles. Cependant, les concentrations étaient plus élevées chez les femmes qui utilisaient des tampons, notamment en 2-butanone, et en méthylisobutylcétone par rapport à celles qui utilisaient des serviettes hygiéniques. De plus, les teneurs en toluène et benzène étaient plus élevées chez les femmes utilisant ces types de produits. Cette étude ne nous permet pas de conclure, cependant, au vu des résultats, l'utilisation de tampons et serviettes semble être corrélée à une exposition aux PE. [195]

¹⁵ C'est la propagation d'une toxine libérée par le staphylocoque doré, liée au port prolongé des protections (supérieur à six heures).

Ces protections ne sont pas à bannir. Une fois de plus, il s'agit de mieux les choisir, l'idéal étant de se référer aux labels fiables. D'après l'ANSES, le taux de substances chimiques indésirables reste inférieur aux seuils sanitaires, il n'y aurait donc pas de danger absolu. [196] Il existe néanmoins, maintenant, des protections plus sûres et plus écologiques, comme les culottes de règles ou serviettes lavables.

Cependant, les coupes menstruelles appelées « cups », et présentées comme les remplaçants écologiques des tampons, sont également marquées par la présence de substances chimiques, de composés organiques volatiles, et peuvent éventuellement dans certaines marques contenir notamment des bisphénols ou des phtalates. Elles apparaissent, malgré cela, sans risque d'après le rapport de l'ANSES. [197]

Les phyto-œstrogènes et le soja :

Ces dernières années, les produits à base de soja ont connu un engouement de plus en plus important. En effet, ils représentent une bonne alternative protéinée à la viande, surtout dans les régimes végétariens, végétalistes ou encore sans lactose. Le soja est pauvre en sucre et en cholestérol, et riche en oméga-3 et oméga-6. Il est présent sous plusieurs formes, lait, tofu, steaks, galettes ou encore flocons. Cependant, le soja est constitué d'isoflavones, une molécule de la catégorie des phyto-œstrogènes¹⁶, capables d'induire des effets œstrogéniques, et donc capables potentiellement de perturber le système endocrinien. [198]

Les phyto-œstrogènes peuvent avoir des effets bénéfiques également, par exemple, sur la diminution des symptômes de la ménopause (principalement ostéoporose, et la perte des fonctions cognitives), les risques de maladies cardiovasculaires, et les symptômes prémenstruels. [199] Les études conduites sur les femmes asiatiques semblent démontrer une action protectrice du soja dans le cancer du sein, à de très hautes doses. En revanche, dans certaines études, une consommation excessive pourrait être à l'origine d'effets délétères comme le développement de cancers hormono-dépendants. En effet, d'après plusieurs études sur les animaux in-utero ou après l'exposition néonatale, le soja augmenterait la sensibilité aux cancers mammaires. [198]

Les études plus récentes, se voient rassurantes. Il semblerait que les effets analysés sur les animaux ne soient pas les mêmes chez les Hommes. Les preuves actuelles, chez les femmes et hommes adultes, semblent indiquer que la consommation d'isoflavones ne soit pas liée à des effets indésirables sur les tissus mammaires, de l'endomètre, les taux œstrogènes ni de testostérone, ainsi que sur le sperme. Ils peuvent influencer la durée du cycle menstruel, mais ne paraissent pas empêcher l'ovulation. [200]

¹⁶ Molécules produites naturellement, dont la structure moléculaire est similaire à l'œstradiol.

D'après l'ANSES, il s'agit donc de ne pas dépasser la dose maximale journalière de 1 mg/kg/j d'isoflavones. Il est recommandé d'éviter le soja chez les femmes enceintes, les nourrissons et enfants jusqu'à trois ans, les enfants hypothyroïdiens (à cause de l'effet antagoniste des phyto-œstrogènes sur le traitement), ainsi que les personnes ayant des antécédents ou présentant un cancer hormono-dépendant. La période pré-pubertaire semble également être une période à risque, dû au développement des organes sexuels. [198] Un appel à la prudence a été formulé, les différents produits sur le marché ne contenant pas la même quantité de phyto-œstrogènes. Selon l'Union Fédérale des Consommateurs (UFC), une portion (une poignée de graines de soja, un verre de lait de soja ou encore 100g de galettes de soja) de certaines marques représenterait jusqu'à cinq fois la dose maximale. [201]

On peut également trouver des phyto-œstrogènes dans d'autres produits, comme le houblon, le fenugrec, l'onagre, le gattilier, la valériane, le trèfle rouge, l'actée à grappes noires, ou encore le lin.

Conclusion :

Les PE sont des substances ubiquitaires, présentes dans notre alimentation, nos cosmétiques, notre environnement, nos vêtements, les jouets des enfants, les plastiques, ou encore dans nos contenants alimentaires. Ils sont connus depuis déjà plusieurs années, mais l'émergence de polémique comme celle du BPA ou encore celui du DES a fait naître une inquiétude face à ces molécules chimiques. La multiplication des déclarations de plusieurs maladies chez une population de plus en plus jeune, a renforcé l'intérêt scientifique pour ce sujet.

Malheureusement, les études sont complexes étant donné la quantité de PE et les difficultés à mesurer l'exposition à ces derniers. De plus en plus d'études voient le jour, mais les critères étant propres à chacune d'entre elles, font naître un biais conséquent. Les normes concernant les produits chimiques diffèrent d'un pays à l'autre, et des facteurs tels que la variabilité intra-sujet, et les conditions de réalisations de l'étude, rendent les études difficilement comparables entre elles. Il semble aussi difficile à quantifier cette perturbation endocrinienne, leurs effets n'étant pas linéaires et monotones. D'autre part, le principe « d'effet cocktail » se basant sur la prise en compte des multiples sources et voies de contaminations, ajouté à l'exposition constante, rend les mesures d'exposition très compliquées.

On sait maintenant que les PE ne sont pas anodins. Par leurs mécanismes, ils interfèrent avec le système endocrinien pour favoriser certains dommages et par conséquent participer au développement de certaines maladies. Toutefois de grandes zones d'ombre subsistent sur plusieurs classes de molécules, les connaissances restant limitées sur le sujet.

La période périnatale de 1000 jours est une fenêtre de vulnérabilité pour le fœtus et l'enfant. Etant le moment où les organes se développent, l'impact des PE est majeur et important.

Les PE semblent affecter le bon déroulement de la grossesse. En effet, plusieurs études démontrent leur lien avec le déclenchement de plusieurs troubles comme un diabète gestationnel, une prématurité de l'enfant, un petit poids à la naissance, une prééclampsie ainsi que des fausses-couches. Ils sont également fortement suspectés d'avoir une responsabilité dans l'infertilité.

Chez le fœtus, une exposition in utero serait à l'origine de troubles pouvant se déclarer plus tard dans sa vie. Cette période étant cruciale pour le développement, on parle de « programmation fœtale », c'est-à-dire de mise en place de prédispositions à déclarer par la suite un certain panel de maladies. Ces troubles peuvent être nerveux (motricité, mémoire, apprentissage, communication, concentration, TDAH,

anxiété, baisse du QI, Alzheimer, Parkinson, dépression), métaboliques (diabète de type II, l'obésité, NASH, hypo ou hyperthyroïdie), sexuels (endométriose, infertilité, puberté précoce, dysfonctions sexuelles, syndrome des ovaires polykystiques) ou encore immunitaires (cancers, asthme, allergies).

Malgré toutes les mesures que le ministère de la santé met en place pour lutter contre ces molécules, elles restent insuffisantes. C'est actuellement un enjeu majeur de santé publique. Il est donc urgent de former les professionnels de santé, d'informer davantage les parents en devenir, ainsi que la population générale notamment les personnes vulnérables comme les adolescents prépubères et pubères.

Aujourd'hui, il existe plusieurs supports de renseignements, tels que le programme « Femmes Enceintes, Environnement et Santé, FEES », l'application 1000 jours, ou encore les fiches du « Women Engage for a Common Future, WECF¹⁷ ».

Le pharmacien d'officine a également sa place dans cette lutte, en tant que professionnel de santé de premier recours, et compte tenu des produits vendus en officine. Il est important de se former, afin de protéger les générations de demain.

¹⁷ Réseau international écoféministe d'organisations dont le but est de « construire avec les femmes un monde sain, durable et équitable » [209]

Bibliographie :

- [1] ANSES, « Accélérer l'évaluation des perturbateurs endocriniens, » *Site de l'ANSES*, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/acc%C3%A9l%C3%A9rer-l%27%80%99%C3%A9valuation-des-perturbateurs-endocriniens>. [Accès en Novembre 2021].
- [2] A. SALMON, Mémoire en sciences et Gestion de l'environnement « La féminisation des poissons par la présence d'oestrogènes en eaux de surface, » soutenu en Juin 2016 à L'université de Bruxelles. [En ligne]. Disponible sur: https://mem-envi.ulb.ac.be/Memoires_en_pdf/MFE_15_16/MFE_Salmon_15_16.pdf [Accès en Décembre 2021].
- [3] L. Gilli, R. Velez, P. Buesco, « Baromètre 2021 : La perception des risques et de la sécurité par les français » [En ligne]. Disponible sur: https://www.irsn.fr/FR/IRSN/Publications/barometre/Documents/IRSN-Barometre_2021-Analyse.pdf. [Accès en août 2023].
- [4] S. Rouillon, H. El Ouazzani, S. Rabouan, V. Migeot, M. Albouy-Liaty « Determinants of Risk Perception Related to Exposure to Endocrine Disruptors during Pregnancy : a qualitative et Quantitative study on French Women, » *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2018, 15(10), 2231. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1660-4601/15/10/2231>. [Accès en janvier 2022].
- [5] N. Barrès, « La brève histoire des perturbateurs endocriniens », 2017 [En ligne]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/la-breve-histoire-des-perturbateurs-endocriniens-499319>. [Accès en août 2023].
- [6] Epelboin S, Bulwa S. « Pharmacovigilance et reproduction: le mauvais exemple du Distilbène [Drug surveillance and reproduction: the bad example of distilbene]. *Contracept Fertil Sex*. 1993;21(9):658-672. [En ligne]. Disponible sur: PMID: 8261014.. [Accès en août 2023].
- [7] Fénichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren--the transgenerational effect. » *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76(3):253-259. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.ando.2015.03.008. [Accès en août 2023].
- [8] Laura Gaspari, Françoise Paris, Nathalie Cassel-Knippling, Julia Villeret, Arnauld Verschuur, Marie-Odile Soyer-Gobillard et al., « Diethylstilbestrol exposure during pregnancy with primary clear cell carcinoma of the cervix in an 8-year-old granddaughter: a multigenerational effect of endocrine disruptors? » *Human Reproduction*, Volume 36, Issue 1, January 2021, Pages 82–86. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa267>. [Accès en Mars 2023].
- [9] Epelboin S, Bulwa S. « Pharmacovigilance et reproduction: le mauvais exemple du Distilbène [Drug surveillance and reproduction: the bad example of distilbene]. *Contracept Fertil Sex*. 1993;21(9):658-672. [En ligne]. Disponible sur: PMID: 8261014.. [Accès en août 2023].
- [10] Santé Publique France, « Que sont les perturbateurs endocriniens ?, » Mai 2019, MAJ février 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/articles/que-sont-les-perturbateurs-endocriniens>. [Accès en juillet 2023].
- [11] ANSES, « Travaux et implication de l'ANSES sur les perturbateurs endocriniens, » Avril 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/travaux-et-implication-de-lanses-sur-les-perturbateurs-endocriniens>.
- [12] ANSES et al. « Endocrine Disrupter List, » [En ligne]. Disponible sur: <https://edlists.org/the-ed-lists/list-i-substances-identified-as-endocrine-disruptors-by-the-eu>. [Accès en juillet 2023].
- [13] ANSES, « Élaboration d'une méthodologie d'évaluation du caractère perturbateur endocrinien des substances chimiques, » 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0179Ra.pdf>. [Accès le 8 septembre 2023].
- [14] « Dictionnaire médical, » [En ligne]. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/>.
- [15] Professeur M. Zeller « Cours le système endocrinien » 2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ifsidijon.info/v2/wp-content/uploads/2017/11/Endocrinologie-IFSI-MZ-67-nov-2017-n55.pdf>. [Accès en Décembre 2021].
- [16] Docteur B. Ali « Cours Anatomie et Physiologie des glandes excorines » 2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ch-carcassonne.fr/imgfr/files/Anatomiephysiologiedesglandesendocrines.pdf>. [Accès en août 2023].

- [17] Khan Academy «Schéma du système endocrinien» [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.khanacademy.org/science/biologie-a-l-ecole/x5047ff3843d876a6:bio-5e-annee-sciences-de-base/x5047ff3843d876a6:bio-5-1h-relations-entre-systeme-nerveux-et-systeme-endocrinien/a/hs-the-nervous-and-endocrine-systems-review>. [Accès en Décembre 2021].
- [18] Di Renzo, G.C., Conry, J.A., Blake, J., DeFrancesco, M.S., DeNicola, N., Martin, J.N., Jr., McCue, K.A., Richmond, D., Shah, A., Sutton, P., Woodruff, T.J., van der Poel, S.Z. and Giudice, L.C. (2015), International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 131: 219-225. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.09.002>. [Accès en Décembre 2021].
- [19] Département Prévention Cancer Environnement, Centre Léon Bérard «Perturbateurs endocriniens et risques de cancer,» Novembre 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/274-Perturbateurs-endocriniens.ce.aspx>. [Accès en juillet 2023].
- [20] Alexandre Lee, Souad Bensaada, Valérie Lamothe, Melissa Lacoste, Catherine Bennetau-Pelissero, «Endocrine disruptors on and in fruits and vegetables: Estimation of the potential exposure of the French population» *Food Chemistry*, Volume 373, Part B, 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131513>. [Accès en mai 2023].
- [21] G. FUTURES, «Enquête EXPERT 10,» septembre 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2018/09/rapport-expert-10-efsa-residus-pe-alimentation-310818.pdf>. [Accès en mai 2023].
- [22] E. Buoso, M. Masi, M. Racchi, E. Cosini, «Endocrine-Disrupting Chemicals' (EDCs) Effects on Tumour Microenvironment and Cancer Progression: Emerging Contribution of RACK1» *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(23), 9229. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.3390/ijms21239229>. [Accès en juillet 2023].
- [23] R. Braw-Tal, «Endocrine disruptors and timing of human exposure» *Pediatre Endocrinologie Revue*, 2010;8(1):41-46. [En ligne] Disponible sur : PMID: 21037543 [Accès en juillet 2023].
- [24] INSERM, «Perturbateurs endocriniens, un enjeu d'envergure de la recherche» 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/perturbateurs-endocriniens/>. [Accès en juillet 2023].
- [25] Ministère de la santé, «Perturbateurs endocriniens» Juillet 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/article/perturbateurs-endocriniens>. [Accès en juillet 2023].
- [26] P. Balaguer, W. Bourguet «Characterisation of nuclear hormone receptors and endocrine disruptor interactions in food,» *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, Volume 52, Issue 5, 2017, Pages 239-243, ISSN 0007-9960,. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/science/article/pii/S0007996017301062>. [Accès le 04 septembre 2023].
- [27] R.H. Waring, R.M. Harris, «Endocrine disrupters - A treat to women's health?,» *Maturitas*, Volume 68, Issue 2, 2011, Pages 111-115, ISSN 0378-5122,. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.10.008>. [Accès en juillet 2023].
- [28] M. Skinner, M. Manikkam, C. Guerrero-Bosagna «Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors,» *Reproductive Toxicology*, Volume 31, Issue 3, 2011, Pages 337-343, ISSN 0890-6238,. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.10.012>. [Accès en mai 2023].
- [29] J. WEAVER, «Endocrine disruptor identification begins with biology,» *Environmental Factor*, 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://factor.niehs.nih.gov/2019/12/feature/1-feature-endocrine-disruptor/index.htm>. [Accès en janvier 2022].
- [30] C. SAVARY, «Perturbateurs endocriniens, mieux comprendre pour bien conseiller en officine,» *Actualités Pharmaceutiques*, Volume 59, Issue 594, 2020, Pages 33-37, ISSN 0515-3700, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/science/article/pii/S0515370020300100>. [Accès en janvier 2022].
- [31] Ministère de la Santé «Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens,» 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/strategie-nationale-sur-perturbateurs-endocriniens>. [Accès en juillet 2023].
- [32] «ANSES, 10 ans d'action sur les perturbateurs endocriniens,» Août 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/lanses-10-ans-daction-sur-les-perturbateurs-endocriniens>. [Accès en janvier 2022].

- [33] Ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires, Ministère de la transition écologique, «La réglementation REACH,» 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/reglementation-reach>. [Accès en juillet 2023].
- [34] European Chemicals Agency, «Comprendre REACH,» [En ligne]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach>. [Accès en février 2022].
- [35] Dictionnaire Larousse, 2022.
- [36] Ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires, Ministère de la transition écologique, «Les labels environnementaux,» 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/labels-environnementaux>. [Accès en janvier 2022].
- [37] Ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires, Ministère de la transition écologique, «Qu'est-ce que l'agriculture biologique ?,» 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/quest-ce-que-lagriculture-biologique>. [Accès en juillet 2023].
- [38] Ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires, Ministère de la transition écologique, «L'eucolabel européen,» 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/lecolabel-europeen>. [Accès en Avril 2023].
- [39] «Site de l'ECOLABEL,» [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ecolabels.fr/>. [Accès en Avril 2023].
- [40] G. ECOCERT, «Cosmetiques biologiques et naturels,» [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ecocert.com/fr-FR/certification/cosmetiques-biologiques-ou-naturels-cosmos>. [Accès en Avril 2023].
- [41] «COSMEBIO, le label cosmétique bio et naturel,» [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cosmebio.org/fr/le-label/>. [Accès en Avril 2023].
- [42] ECOCERT, «Textile biologique et écologique,» [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ecocert.com/fr/certification/textile-biologique-gots>. [Accès en avril 2023].
- [43] «OEKO-TEX STRANDARS 100,» [En ligne]. Disponible sur: <https://www.oeko-tex.com/en/our-standards/oeko-tex-standard-100>. [Accès en avril 2023].
- [44] «BLUE ANGEL : Our label for the environment,» [En ligne]. Disponible sur: <https://www.blauer-engel.de/en/blue-angel/our-label-environment/developed-scientific-basis>. [Accès le 8 septembre 2023].
- [45] E. Marguillier, R. Beranger, R. Garlantezec, C. Rousseau, V. Lavoue, M. Le Lous et al. «Endocrine disruptors and pregnancy: Knowledge, attitudes and practice of perinatal health professionals. A French multicentre survey,» *European Journal of Obstetrics & Gynecology and reproductive Biology*, Volume 252, P233-238, 2020. [En ligne]. Disponible sur: DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.032>. [Accès le 8 décembre 2021].
- [46] G.M. Buck Louis, E. Yeung, K. Kannan, et al. «Patterns and Variability of Endocrine-disrupting Chemicals During Pregnancy: Implications for Understanding the Exposome of Normal Pregnancy. » *Epidemiology*. 2019;30 Suppl 2(Suppl 2):S65-S75 [En ligne]. Disponible sur: doi : 10.1097/EDE.0000000000001082. [Accès en Juillet 2023].
- [47] L. Mínguez-Alarcón, A. J. Gaskins «Female exposure to endocrine disrupting chemicals and fecundity: a review,» *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2017;29(4):202-211. [En ligne]. Disponible sur: 10.1097/GCO.0000000000000373. [Accès en juillet 2023].
- [48] Y. R. Kim, R. E Pacella, F. A Harden, N. White, LM. L Toms «A systematic review: Impact of endocrine disrupting chemicals exposure on fecundity as measured by time to pregnancy,» *Environ Res*. 2019;171:119-133. [En ligne]. Disponible sur: 10.1016/j.envres.2018.12.065. [Accès en juillet 2023].
- [49] JW Dallinga, EJ Moonen, JC Dumouli, JL Evers, JP Geraedts, JC Kleinjans, «Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood.,» *Hum Reprod*. 2002;17(8):1973-1979.. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1093/humrep/17.8.1973. [Accès le 23 août 2023].
- [50] M. E. Street, S. Angelini, S. Bernasconi, E. Burgio, A. Cassio, C. Catellani, F. Cirillo et al. «Current Knowledge on Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) from Animal Biology to Humans, from Pregnancy to Adulthood: Highlights from a National Italian Meeting,» *Int. J. Mol. Sci*. 2018, 19(6), 1647. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.3390/ijms19061647>. [Accès le 1 août 2023].
- [51] M. P Green, A. J Harvey, B. J Finger, G. A Tarulli, «Endocrine disrupting chemicals: Impacts on human fertility and fecundity during the peri-conception period.,» *Environ Res*. 2021;194:110694. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.envres.2020.110694. [Accès le 23 août 2023].

- [52] L. KL, «The effects of endocrine-disrupting chemicals on ovarian- and ovulation-related fertility outcomes,» *Molecular Reproduction and Development*, Volume 89, Issue 12 p. 608-631. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1002/mrd.23652. [Accès le 23 août 2023].
- [53] P. Panagopoulos; D. Mavrogianni, C. Christodoulaki, E. Drakaki, G. Chrelias, D. Panagiotropoulos, A. Potiris et al. , «Effects of endocrine disrupting compounds on female fertility,» *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023;88:102347 [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.bpobgyn.2023.102347. [Accès le 23 août 2023].
- [54] L. Gaspari, F. Paris, M-O. Soyer-Gobillard, N. Kalfa, C. Sultan, S. Hamamah, «Perturbateurs endocriniens environnementaux et fertilité,» *Gynécologie obstétrique, Fertilité & Sénologie*, Volume 50, Issue 5, 2022, Pages 402-408. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.09.009>. [Accès le 23 août 2023].
- [55] M. Uzumcu, R. Zachow, «Developmental exposure to environmental endocrine disruptors: consequences within the ovary and on female reproductive function» *Reprod Toxicol.* 2007;23(3):337-352. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.reprotox.2006.10.006. [Accès le 23 Août 2023].
- [56] Docteur HAMMER «Cours sur le placenta» [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ottawahospital.on.ca/fr/documents/2017/01/the-placenta-for-health-professionals-webfr.pdf/#:~:text=Le%20placenta%20assume%20un%20grand,la%20protection%20et%20l'immunit%C3%A9>. [Accès en avril 2023].
- [57] V. Kapila et K. Chaudhry., «Physiology, Placenta » 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538332/>. [Accès en janvier 2022].
- [58] DJP. Barker, KM Godfrey, PD Gluckman, JE Harding, JA Owens, JS Robinson «Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life,» *The Lancet*, volume 341, Issue 8850 P938-941, 1993. [En ligne]. Disponible sur: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91224-A](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91224-A). [Accès en janvier 2022].
- [59] T. Jansson, TL. Powell, «Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches,» *Clin Sci (Lond)* 1 July 2007; 113 (1): 1–13. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1042/CS20060339>. [Accès le 10 décembre 2021].
- [60] Lu-Xi Li, XZ Meng; BH Chen, SG Chen, Y. Zhao, LF ZHAO, Y.Liang, YH Zhang, «Exposure Levels of Environmental Endocrine Disruptors in Mother-Newborn Pairs in China and Their Placental Transfer Characteristics,» *PLoS ONE* 8(5): e62526, 2013. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062526>. [Accès le 10 décembre 2021].
- [61] P. Kadhel, C. Monfort, N. Costet, F. Rouget, JP. Thomé, L. Multigner, S. Cordier «Chlordecone Exposure, Length of Gestation, and Risk of Preterm Birth,» *American Journal of Epidemiology*, Volume 179, Issue 5, 2014, Pages 536–544. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/aje/kwt313>. [Accès le 10 décembre 2021].
- [62] E.Chen Zee, P. Cornet, G. Lazimi, C. Rondet, M. Lochard, AM. Magnier, G. Ibanez «Impact of endocrine disrupting chemicals on birth outcomes,» *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 41, Issue 10, 2013, Pages 601-610. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2013.08.012>. [Accès le 10 décembre 2021].
- [63] J. M Goodrich, ME, Ingle, SE. Domino, MC. Treadwell, DC. Dolinoy, C. Burant, JD, Meeker et al. «First trimester maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and metals and fetal size in the Michigan Mother-Infant Pairs study,» *J Dev Orig Health Dis.* 2019 ; 10(4): 447–458. [En ligne]. Disponible sur: doi: 10.1017/S204017441800106X. [Accès le 10 décembre 2021].
- [64] E. Chen Zee, P. Cornet, G. Lazimi, C. Rondet, M. Lochard, AM. Magnier, G. Ibanez «Effets des perturbateurs endocriniens sur les marqueurs de la périnatalité,» *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 41, Issue 10, October 2013, Pages 601-610. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2013.08.012>. [Accès en juillet 2023].
- [65] W. Perng, NM. Kasper, DJ. Watkins, BN. Sanchez et al «Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals During Pregnancy Is Associated with Weight Change Through 1 Year Postpartum Among Women in the Early-Life Exposure in Mexico to Environmental Toxicants Project.,» *Journal of Women's Health* 2020 29:11, 1419-1426. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1089/jwh.2019.8078. [Accès en juillet 2023].
- [66] I. Al-Saleh, I. Al-Doush, A. Alsabbaheen, G. El Din, A. Rabbah «Levels of DDT and its metabolites in placenta, maternal and cord blood and their potential influence on neonatal anthropometric measures,» *Science of The Total Environment* Volume 416, 1 February 2012, Pages 62-74. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.11.020>. [Accès en Juillet 2023].

- [67] YD Zhu, H. Gao, K. Huang, YW Zhang, XX Cai, HY Yao, LJ Mao «Prenatal phthalate exposure and placental size and shape at birth: A birth cohort study,» *Environmental Research* Volume 160, January 2018, Pages 239-246. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.09.012>. [Accès le 10 décembre 2021].
- [68] M. Wu, F. Yan, Q. Liu, G. Liao, Y. Shen, Z. Bai, X. Liu «Effects of Xenobiotic Compounds on Preeclampsia and Potential Mechanisms,» *Toxics* 2023, 11(6), 492. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.3390/toxics11060492>. [Accès en Juillet 2023].
- [69] A. Hirke, B. Varghese, S. Varade, R. Adela «Exposure to endocrine-disrupting chemicals and risk of gestational hypertension and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis,» *Environ Pollut.* 2023;317:120828. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.envpol.2022.120828. [Accès en juillet 2023].
- [70] R. Béranger, «Impact of the environment on pregnancy and development: Literature data,» *La Revue Sage-Femme* Volume 16, Issue 4, September 2017, Pages 238-242. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.sagf.2017.06.004> [Accès le 10 décembre 2021].
- [71] SA. Krieg, LK. Shahine, RB. Lathi «Environmental exposure to endocrine-disrupting chemicals and miscarriage.,» *Fertil Steril.* 2016;106(4):941-947. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.fertnstert.2016.06.043. [Accès en juillet 2023].
- [72] SA Korricks, C. Chen, Al. Damokosh, J. Ni, X. Liu, Sl. Cho et al. «Association of DDT with spontaneous abortion: a case-control study,» *Ann Epidemiol.* 2001;11(7):491-496. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/s1047-2797(01)00239-3. [Accès en juillet 2023].
- [73] V. L. Bosquiazzo, J. Varayoud, M. Munoz-de-Toro, E. H. Luque, J. G. Ramos, «Effects of neonatal exposure to bisphenol A on steroid regulation of vascular endothelial growth factor expression and endothelial cell proliferation in the adult rat uterus.,» *Biology of Reproduction*, 82(1):86-95 (2009) [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1095/biolreprod.109.078543. [Accès en juillet 2023].
- [74] J. Varayoud, JG. Ramos, M. Munoz-de-Toro, EH. Luque «Chapter Ten - Long-Lasting Effects of Neonatal Bisphenol A Exposure on the Implantation Process,» *Vitamins & Hormones* Volume 94, 2014, Pages 253-275. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800095-3.00010-9>. [Accès en juillet 2023].
- [75] G. Toft, BAG. Jonsson, CH. Lindh, TK. Jensen, NH. Hjollund and al, «Association between pregnancy loss and urinary phthalate levels around the time of conception,» *Environ Health Perspect*, 2012. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1289/ehp.1103552. [Accès en juillet 2023].
- [76] M. Vafeiadi, T. Roumeliotaki, G. Chalkiadaki, P. Rantakokko, H. Kiviranta, E. Fthenou et al. «Persistent organic pollutants in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus,» *Environment International* Volume 98, January 2017, Pages 89-95. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.10.005> [Accès en 10 décembre 2021].
- [77] Yan D, Y. Jiao, H. Yan, T. Liu, H. Yan, J. Yuan, «Endocrine-disrupting chemicals and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.,» *Environmental Health*, volume 21, Article number: 53 (2022). [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1186/s12940-022-00858-8. [Accès en juillet 2023].
- [78] K. Mattonet, N. Nowack-Weyers, V. Vogel, D. Moser, S. Tierling, M. Kasper-Sonnenberg, et al. «Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals is associated with altered DNA methylation in cord blood,» *Epigenetics.* 2022;17(9):935-952 [En ligne]. Disponible sur: 10.1080/15592294.2021.1975917. [Accès le juillet 2023].
- [79] ME. Street, S. Bernasconi, «Endocrine-Disrupting Chemicals in Human Fetal Growth,» *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(4), 1430;. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.3390/ijms21041430> [Accès le 10 décembre 2021].
- [80] DJ. Barker, KL. Thornburg, «The obstetric origins of health for a lifetime.,» *Clin Obstet Gynecol.*, 2013;56(3):511-519. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1097/GRF.0b013e31829cb9ca. [Accès le juillet 2023].
- [81] D. Turck «Programmation fœtale et maladies de l'âge adulte : une analyse critique,» *Cahiers de Nutrition et de Diététique* Volume 44, Issue 2, 2009, Pages 73-76. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2009.03.004>. [Accès le juillet 2023].
- [82] Ministère de la santé, «Livret de nos 1000 premiers jours,» 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://solidarites.gouv.fr/sites/solidarite/files/2023-01/livret-1000-premiers-jours.pdf>. [Accès en juillet 2023].

- [83] D. Nesan, DM. Kurrasch «Gestational Exposure to Common Endocrine Disrupting Chemicals and Their Impact on Neurodevelopment & behavior,» *Annual Review of Physiology*, volume 82, 2020, p177-202. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034555>. [Accès en Août 2023].
- [84] JL. Jacobson, SW. Jacobson, «Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero,» *The New England Journal of Medicine*, 1996; 335:783-789 [En ligne]. Disponible sur: [doi:10.1056/NEJM199609123351104](https://doi.org/10.1056/NEJM199609123351104). [Accès le 9 Août 2023].
- [85] F. Rivollier, MO. Krebs, O. Kebir «Perinatal Exposure to Environmental Endocrine Disruptors in the Emergence of Neurodevelopmental Psychiatric Diseases: A Systematic Review.,» *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(8), 1318 [En ligne]. Disponible sur: [doi:10.3390/ijerph16081318](https://doi.org/10.3390/ijerph16081318). [Accès le 5 juillet 2023].
- [86] M. de Cock, YGH. Maas, M. Van de Bor, «Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders?» *Acta Paediatr* 2012;101(8):811-818. [En ligne]. Disponible sur: [doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02693.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02693.x). [Accès en juillet 2023].
- [87] PF. Predki, B. Sarkar, «Metal replacement in "zinc finger" and its effect on DNA binding,» *Environ Health Perspect*, 1994. [En ligne]. Disponible sur: [doi:10.1289/ehp.94102s3195](https://doi.org/10.1289/ehp.94102s3195). [Accès le 9 Août 2023].
- [88] Y. Jiang, J. Li, S. Xu, Y. Zhou, H. Zhao, Y. Li et al. «Prenatal exposure to bisphenol A and its alternatives and child neurodevelopment at 2 years,» *J Hazard Mater*, 2020;388:121774. [En ligne]. Disponible sur: [doi:10.1016/j.jhazmat.2019.121774](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121774). [Accès en Juillet 2023].
- [89] S. Basak, MK Das, AK Duttaroy «Plastics derived endocrine-disrupting compounds and their effects on early development,» *Birth Defects Research* Volume 112, Issue 17 p. 1308-1325, Juin 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1741>. [Accès en août 2023].
- [90] E. Tanner, MU. Haller bäck, S. Wikström, C. Lindh, H. Kiviranta, C. Gennings, CG. Bornehag «Early prenatal exposure to suspected endocrine disruptor mixtures is associated with lower IQ at age seven.,» *Environ Int.* 2020;134:105185,. [En ligne]. Disponible sur: [doi:10.1016/j.envint.2019.105185](https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105185). [Accès le juillet 2023].
- [91] N. Caporale, M. Leemans, L. Biegersson, G. Testa et al., «From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures.,» *Science* 375, 2022. [En ligne]. Disponible sur: [DOI:10.1126/science.abe8244](https://doi.org/10.1126/science.abe8244). [Accès le Juillet 2023].
- [92] SM. Engel, C. Zhu, S. Berkowitz, AM. Calafat, MJ. Silva, A. Miodovnik, MS Wolff, «Prenatal phthalate exposure and performance on the Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic birth cohort.,» *Neurotoxicology*, 2009;30(4):522-528. [En ligne]. Disponible sur: [doi:10.1016/j.neuro.2009.04.001](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.04.001). [Accès le Août 2023].
- [93] JP. Collet, H. Thiele, E. Barbato, O. Barthélémy, J. Bauersachs et al, «The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-year-old children,» *Environ Health Perspect*, 2021;42(14):1289-1367. [En ligne]. Disponible sur: [doi:10.1289/ehp.11058](https://doi.org/10.1289/ehp.11058). [Accès le août 2023].
- [94] Y. Masuo, M. Ishido, «Neurotoxicity of Endocrine Disruptors: Possible Involvement in Brain Development and Neurodegeneration,» *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2011;14(5-7):346-369. [En ligne]. Disponible sur: [doi:10.1080/10937404.2011.578557](https://doi.org/10.1080/10937404.2011.578557). [Accès le 10 décembre 2021].
- [95] A. Avecilla, M. Doke, J. Jovellanos, V. Avecilla, «Contribution of Inhibitor of Differentiation and Estrogenic Endocrine Disruptors to Neurocognitive Disorders.,» *Med Sci (Basel)*, 2018;6(3):61. [En ligne]. Disponible sur: [doi:10.3390/medsci6030061](https://doi.org/10.3390/medsci6030061). [Accès le 9 août 2023].
- [96] MJ. Ramirez, J. Martinez, V. Canton, MDP Carrera, «Putative Involvement of Endocrine Disruptors in the Alzheimer's Disease Via the Insulin-Regulated Aminopeptidase/GLUT4 Pathway,» *Current Neuropharmacology* 19 , 2020 : p939-956. [En ligne]. Disponible sur: [doi:10.2174/1570159X18666201111103024](https://doi.org/10.2174/1570159X18666201111103024). [Accès le 8 août 2023].
- [97] A. Domanska, A. Orzechowski, A. Litwiniuk, M. Kalisz, W. Bik, A. Baranowska, «The Beneficial Role of Natural Endocrine Disruptors: Phytoestrogens in Alzheimer's Disease.,» *Oxid Med Cell Longev.*, Volume 2021 | Article ID 3961445. [En ligne]. Disponible sur: [doi:10.1155/2021/3961445](https://doi.org/10.1155/2021/3961445). [Accès le 9 août 2023].
- [98] A. Goyal, A. Verma, N. Agrawal, «Neuroprotective Role in Parkinson's Disease.,» *Curr Neurovasc Res.*, 2021;18(2):254-267. [En ligne]. Disponible sur: [doi:10.2174/1567202618666210604121233](https://doi.org/10.2174/1567202618666210604121233). [Accès le 9 Août 2023].
- [99] J, Zheng, JE. Reynolds, M. Long, C. Ostertag, T. Pollock et al., «The effects of prenatal bisphenol A exposure on brain volume of children and young mice.» *Environ Research*, Volume 214, Part 3,

- November 2022, 114040. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.envres.2022.114040. [Accès le 8 août 2023].
- [100] R. Grossklaus, KP. Liesenkötter, K. Doubek, H. Völzke, R. Gaertner, « Iodine Deficiency, Maternal Hypothyroxinemia and Endocrine Disrupters Affecting Fetal Brain Development: A Scoping Review.,» *Nutrients*, 2023;15(10):2249. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.3390/nu15102249. [Accès le 8 Août 2023].
- [101] D. Nesan, D. Mkurrasch, « Gestational Exposure to Common Endocrine Disrupting Chemicals and Their Impact on Neurodevelopment and Behavior.,» *Annu Rev Physiol.*, 2020;82:177-202. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1146/annurev-physiol-021119-034555. [Accès le 7 juillet 2023].
- [102] A. El-Sayed Shafei, ES. Nabih, KA. Shehata, ESMA. Elfatah et al. «Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors and Reprogramming of Adipogenesis: An Early-Life Risk Factor for Childhood Obesity,» *Childhood Obesity* 2018 14:1, 18-25. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/chi.2017.0180>. [Accès le 10 décembre 2021].
- [103] A. B.-V. Daniela S. Gutiérrez-Torres, «Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors and Cardiometabolic Risk in Preschoolers: A Systematic Review Based on Cohort Studies,» Juillet 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1089/chi.2017.0180>. [Accès le 10 décembre 2021].
- [104] P. Gourdy, «Effets métaboliques des oestrogènes : de la physiologie à l'hormonothérapie,» *Annales d'Endocrinologie*, Volume 81, Issue 4, September 2020, Page 136. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.07.028>. [Accès en octobre 2023].
- [105] JJ. Heindel, B. Blumberg, M. Cave, R. Mactinger, A. Mantovani, MA. Mendez et al., «Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders.,» *Reprod Toxicol.*, 2017;68:3-33. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.reprotox.2016.10.001. [Accès le 20 août 2023].
- [106] A. Lecrubier, «SFD 2021 : Les perturbateurs endocriniens sont-ils les nouveaux diabétogènes ?,» *Medscape*, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/sfd-2021-les-perturbateurs-endocriniens-sont-ils-les-nouveaux-diabetogenes?id=2342f05a-d2a6-3c67-b633-897cd93d0873&s1=news>. [Accès le 11 Août 2023].
- [107] G. Li, H. Chang, W. Xia, Z. Mao, Y. li, S. Xu, «F0 maternal BPA exposure induced glucose intolerance of F2 generation through DNA methylation change in Gck,» *Toxicol Lett.*, 2014;228(3):192-199.. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.toxlet.2014.04.012. [Accès en août 2023].
- [108] Assurance Maladie «Définition et causes de la stéatose hépatique et de la stéato-hépatite non alcooliques,» *Site AMELI*, 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/steatose-hepatique/definition-facteurs-risque>. [Accès le 14 Août 2023].
- [109] M. Dallio, N. Diano, M. Masarone, AG. Gravina, V. Patanè, M. Romeo et al. «Chemical Effect of Bisphenol A on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.,» *Int J Environ Res Public Health*, 2019;16(17):3134. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.3390/ijerph16173134. [Accès le 20 Août 2023].
- [110] R. Cano, J. Pérez, LA. Davila, A; Ortega, Y. Gomez, NJ. Valero et al, «Role of Endocrine-Disrupting Chemicals in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Comprehensive Review,» *Int J Mol Sci*, 2021;22(9):4807. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.3390/ijms22094807. [Accès le 19 août 2023].
- [111] Q. Yang, Y. Mao, J. Wang, H. Yu, X. Zhang, X. Pei et al. «Gestational bisphenol A exposure impairs hepatic lipid metabolism by altering mTOR/CRTC2/SREBP1 in male rat offspring,» *Hum Exp Toxicol.*, 2022;41:960327122112985. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1177/09603271221129852. [Accès le 15 août 2023].
- [112] R. Lei, B. Xue, X. Tian, C. Liu, Y. Li, J. Zheng, B. Luo, «The association between endocrine disrupting chemicals and MAFLD: Evidence from NHANES survey.,» *Ecotoxicol Environ Saf*, (2023) 2023;256:114836. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.ecoenv.2023.114836. [Accès le Août 2023].
- [113] G. Mastorakos, EI. Karoutsou, M. Mizamtsidi, G. Creatsas «The menace of endocrine disruptors on thyroid hormone physiology and their impact on intrauterine development,» *Endocrine*, 31, 219–237 (2007) . [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s12020-007-0030-y>. [Accès le 10 décembre 2021].
- [114] F. Gorini, E. Bustaffa, A. Coi, G. Iervasi, F. Bianchi, «Bisphenols as Environmental Triggers of Thyroid Dysfunction: Clues and Evidence,» *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 2020;17(8):2654. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.3390/ijerph17082654. [Accès le Août 2023].

- [115] RA. Miranda, E. Gaspar de Moura, PC. Lisboa «Adverse perinatal conditions and the developmental origins of thyroid dysfunction-Lessons from Animal Models,» *Endocrine*, 2023, 2023;79(2):223-234 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1007/s12020-022-03177-7. [Accès le 22 août 2023].
- [116] L.PL Matos, RC. Cardoso Penha, LC. Cardoso-Weide, ML. Freitas, D.LSG Silva, A. Ferreira, «Regulation of thyroid sodium-iodide symporter in different stages of goiter: Possible involvement of reactive oxygen species.,» *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 2018, 2018;45(4):326-33. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1111/1440-1681.12887. [Accès le 21 Août 2023].
- [117] AS. Parent, D. Franssen, J. Fudvoye, A. Gérard, JP. Bourguignon, «Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: Revision of human observations and mechanistic insight from rodents.,» *Front Neuroendocrinol.*, 2015, 2015;38:12-36. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.yfrne.2014.12.004. [Accès le 23 août 2023].
- [118] O. Vasiliu, J. Muttineni, W. Karmaus, «In utero exposure to organochlorines and age at menarche,» *Hum Reprod.*, 2004 ; 19(7):1506-1512. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1093/humrep/deh292. [Accès le 23 août 2023].
- [119] M. Krstevska-Konstantinova, C. Charlier, M. Craen, M. Du Caju, C. Heinrichs, C. de Baufort, et al. «Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides » *Human Reproduction*, 2001 ; 16(5):1020-6. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.1020>. [Accès le 23 août 2023].
- [120] A. Mouritsen, H. Frederiksen, K. Sorensen, L. Aksglaede, C. Hagen, 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.,» *J Clin Endocrinol Metab*, 2013 ; 98(9):3755-3764. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1210/jc.2013-1284. [Accès le 23 août 2023].
- [121] F. Zhou, Z. Jin, L. Zhu, F. Huang, A. Ye, C. Hou, «A preliminary study on the relationship between environmental endocrine disruptors and precocious puberty in girls.» *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 2022 ; 35(8):989-997 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1515/jpem-2021-0691. [Accès le 23 août 2023].
- [122] CS. Uldbjerg, T. Koch, YY. Lim, LS. Gregersen, CS. Olesen, AM Andersson, «Prenatal and postnatal exposures to endocrine disrupting chemicals and timing of pubertal onset in girls and boys: a systematic review and meta-analysis.,» *Hum Reprod Update*, 2022 ;28(5):687-716. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1093/humupd/dmac013. [Accès le 25 août 2022].
- [123] E. D. Hond, HA. Roels, K. Hoppenbrouwers, T. Nawrot, L. Thijs, C. Vandermeulen et al. «Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited.,» *Environnemental Health Perspectives*, 2002. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1289/ehp.02110771>. [Accès le 23 août 2023].
- [124] HM. Blanck, M. Marcus, PE. Tolbert, C. Rubin, AK Henderson, VS. Hertzberg, et al., «Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl.,» *Epidemiology*, 2000 ; 11(6):641-647. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1097/0001648-200011000-00005. [Accès le 23 août 2023].
- [125] R. Tassinari, FR. Mancini, A. Mantovani, L. Busani, F. Maranghi, «Pilot study on the dietary habits and lifestyles of girls with idiopathic precocious puberty from the city of Rome: potential impact of exposure to flame retardant polybrominated diphenyl ethers.,» *Pediatr Endocrinol Metab*, 2015 ; 28(11-12):1369-72. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1515/jpem-2015-0116. [Accès le 23 août 2023].
- [126] S. Berghuis, A. Bos, H. Groen, WHA de Jong, AC. Muller Kobold et al., «Prenatal Environmental Exposure to Persistent Organic Pollutants and Reproductive Hormone Profile and Pubertal Development in Dutch Adolescents.,» *Int J Environ Res Public Health*, 2022 ; 19(15):9423. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.3390/ijerph19159423. [Accès le 25 Août 2023].
- [127] LA. McGuinn, AA. Ghazarian, LJ. Su, GL. Ellison, «Urinary bisphenol A and age at menarche among adolescent girls: evidence from NHANES 2003-2010.,» *Environ Res*, 2015 ; 136:381-386 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.envres.2014.10.037. [Accès le 23 août 2023].
- [128] M. Miao, Z. Wang, X. Liu, H. Liang, Z. Zhou, H. Tan et al., «Urinary bisphenol A and pubertal development in Chinese school-aged girls: a cross-sectional study.,» *Environ Health*, 2017 ; 16(1):80. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1186/s12940-017-0290-9. [Accès le 23 août 2023].
- [129] MF. Faienza, F. Urbano, LA. Moscogiuri, M. Chiarito, S. De Santis, P. Giordano, «Genetic, epigenetic and environmental influencing factors on the regulation of precocious and delayed puberty.,» *Front*

- Endocrinol (Lausanne)*, 2022 ; ;13:1019468 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.3389/fendo.2022.1019468. [Accès le 24 Août 2023].
- [130] V. Rouiller-gabre, R. Habert, G. Livera, «Effects of endocrine disruptors on the human fetal testis.,» *Ann Endocrinol (Paris)*, 2014, 2014;75(2):54-57 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.ando.2014.03.010. [Accès le 23 août 2023].
- [131] A. Molangiri, S. Varma, S. M, S. Kambham, AK. Duttaroy, S. Basak «Prenatal exposure to bisphenol S and bisphenol A differentially affects male reproductive system in the adult offspring.,» *Food Chem Toxicol.*, 2022, 2022;167:113292. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.fct.2022.113292. [Accès le 25 août 2023].
- [132] E. Brehm, JA. Flaws, «Transgenerational Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Male and Female Reproduction.,» *Endocrinology*, 2019, 2019;160(6):1421-1435. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1210/en.2019-00034. [Accès le 23 août 2023].
- [133] G. Ozkemahli, AB. Ozyurt, P. Erkoglu, ND. Zeybek, K. Yersal, B. Kocer-Gumusel, «The effects of prenatal and lactational bisphenol A and/or di(2-ethylhexyl) phthalate exposure on female reproductive system.,» *Toxicol Mech Methods.*, 2022, 2022;32(8):597-605. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1080/15376516.2022.2057265. [Accès le 24 Août 2023].
- [134] B. A. Jones, JJ. Shimell, NV. Watson, «Pre- and postnatal bisphenol A treatment results in persistent deficits in the sexual behavior of male rats, but not female rats, in adulthood,» *Hormones and Behavior*, 2011, 2011;59(2):246-251. [En ligne]. Disponible sur: doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.12.006 [Accès le 9 Août 2023].
- [135] N. Takayuki, A. Nakagami, K. kawasaki, Y. Nishida et al., «Altered social interactions in male juvenile cynomolgus monkeys prenatally exposed to bisphenol A.,» *Neurotoxicol Teratol*, 2014 2014;44:46-52,. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.ntt.2014.05.004. [Accès le 8 août 2023].
- [136] H. B. Patisau, AW. sullivan, ME. Radford, DM. Walker, HB. adewale, B. Winnik et al., «Anxiogenic Effects of Developmental Bisphenol A Exposure Are Associated with Gene Expression Changes in the Juvenile Rat Amygdala and Mitigated by Soy,» *PLoS ONE*, 2012. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043890>. [Accès le 25 août 2023].
- [137] INSERM, «Endométriose,», *Inserm*, 2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/endometriose/>. [Accès le 26 août 2023].
- [138] S. Dutta, SK. Banu, JA. Arosh, « Endocrine disruptors and endometriosis.,» *Reprod Toxicol.*, 2023, 2023;115:56-73 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.reprotox.2022.11.007. [Accès le 26 août 2023].
- [139] L. Interdonato, R. Siracusa, R. Fusco, S. Cuzzocrea, R. Di Paola, «Endocrine Disruptor Compounds in Environment: Focus on Women's Reproductive Health and Endometriosis,» *Int J Mol Sci*, 2023, 2023;24(6):5682. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.3390/ijms24065682. [Accès le 26 août 2023].
- [140] PG. Signorile, EP. Spugnini, G. Citro, R. Viceconte, B. Vincenzi, F. Baldi, A. Baldi, «Endocrine disruptors in utero cause ovarian damages linked to endometriosis.,» *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 2012;4(5):1724-1730. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.2741/493. [Accès le 26 août 2023].
- [141] D. Szczesna, K. Wieczorek, J. Jurewicz, «An exposure to endocrine active persistent pollutants and endometriosis - a review of current epidemiological studies.,» *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 2023;30(6):13974-13993. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1007/s11356-022-24785-w. [Accès le 27 août 2023].
- [142] INSERM, «Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK),» *INSERM*, 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/syndrome-ovaires-polykystiques-sopk/>. [Accès le 25 août 2023].
- [143] S. Siddiqui, S. Mateen, R. Ahmad, S. Moin, «A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS),» *J Assist Reprod Genet.*, 2022, 2022;39(11):2439-2473 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1007/s10815-022-02625-7. [Accès le 25 août 2023].
- [144] D. Sharma, D. Bhariya, «Dysfunctional Ovarian Stem Cells Due to Neonatal Endocrine Disruption Result in PCOS and Ovarian Insufficiency in Adult Mice,» *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 2022;18(8):2912-2927 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1007/s12015-022-10414-z. [Accès le 25 août 2023].
- [145] T. Srnovrsnik, I. Virant-Klun, B. Pinter, «Polycystic Ovary Syndrome and Endocrine Disruptors (Bisphenols, Parabens, and Triclosan)-A Systematic Review.,» *Life (Basel)*, 2023, 2023;13(1):138. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.3390/life13010138. [Accès le 25 août 2023].
- [146] NB. Prabhu, D. Adiga, SP. Kabekkodu, SK. Bhat, K. Satyamoorthy, PS. Rai, «Bisphenol A exposure modulates reproductive and endocrine system, mitochondrial function and cellular senescence in

- female adult rats: A hallmarks of polycystic ovarian syndrome phenotype,» *Environ Toxicol Pharmacol*, 2022, 2022;96:104010 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.etap.2022.104010. [Accès le 25 août 2023].
- [147] W. Zhan, W. Qiu, Y. ao, W. Zhou, Y. Sun, H. Zhao, J. Zhang. «Environmental Exposure to Emerging Alternatives of Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Polycystic Ovarian Syndrome in Women Diagnosed with Infertility: A Mixture Analysis.,» *Environ Health Perspect.*, 2023, 2023;131(5):57001 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1289/EHP11814. [Accès le 25 août 2023].
- [148] A. Milankov, M. Milanovic, N. Milosevic et al. «The effects of phthalate exposure on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome.,» *Clin Chim Acta*, 2023, 2023;540:117225 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.cca.2023.117225. [Accès le 25 août 2023].
- [149] T. Srnovrsnik, I. Virant-Klun, B. Pinter, «Heavy Metals and Essential Elements in Association with Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome-A Systematic Review.,» *Antioxidants (Basel)*, 2023, 2023;12(7):1398 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.3390/antiox12071398. [Accès le 25 août 2023].
- [150] DC. Sturm, I. Virant-Klun, «Negative effects of endocrine disruptor bisphenol A on ovarian granulosa cells and the protective role of folic acid,» *Reproduction*, 2023, 2023;165(5):R117-R134 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1530/REP-22-0257. [Accès le 2 Août 2023].
- [151] J. J. Heindel FS. Vom Saal, «Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity,» *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2009, Volume 304, Issues 1–2, Pages 90-96, ISSN 0303-7207,. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.02.025>. [Accès le 27 août 2023].
- [152] M. Casas, M. Gascon, «Prenatal Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Asthma and Allergic Diseases,» *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2020, Vol 30(4) : 215-228. [En ligne]. Disponible sur: doi: 10.18176/jiaci.0580. [Accès le 10 décembre 2021].
- [153] L. Guzylack-Piriou, G. Bouchaud, «Exposition aux perturbateurs endocriniens et développement des maladies allergiques,» *Revue Française d'Allergologie*, 2019, Volume 59, Issue 1, Pages 22-31,ISSN 1877-0320, . [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.09.003>. [Accès le 28 août 2023].
- [154] Y. Malaisé, S. Ménard, C. Cartier, C. Lencina, C. Sommer, E. Gaultier, E. Houdeau et al. «Consequences of bisphenol a perinatal exposure on immune responses and gut barrier function in mice,» *Archives of Toxicology*, 2017, 92, 347–358 (2018). [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2038-2>. [Accès le 29 août 2023].
- [155] S. Ménard, L. Guzylack-Piriou, C. lencina, M. Leveque, «Perinatal Exposure to a Low Dose of Bisphenol A Impaired Systemic Cellular Immune Response and Predisposes Young Rats to Intestinal Parasitic Infection,» *PLoS ONE*, 2014. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112752>. [Accès le 29 août 2023].
- [156] L. Zhang, RG. Nichols, J. Corell, I. A. Murray, N. Tanaka et al., «Persistent Organic Pollutants Modify Gut Microbiota-Host Metabolic Homeostasis in Mice Through Aryl Hydrocarbon Receptor Activation,» *Environ Health Perspectives*, 2015, 123:7. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1289/ehp.1409055. [Accès le 29 août 2023].
- [157] O. Rey, E. Danchin, M. Mirouze, C. Loot, S. Blanchet, «Adaptation to Global Change: A Transposable Element-Epigenetics Perspective.,» *Trends Ecol Evol*, 2016, 2016;31(7):514-526. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.tree.2016.03.013. [Accès le 30 août 2023].
- [158] K. Block, A. kardana, P. Igarashi, HS. Taylor, « In utero diethylstilbestrol (DES) exposure alters Hox gene expression in the developing müllerian system,» *FASEB J*, 2000, 2000;14(9):1101-1108. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1096/fasebj.14.9.1101. [Accès le 30 Août 2023].
- [159] J. Agopian, JM. Navaroo, AC. Gac, Y. Keckuse et al. «Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis,» *Journal of Experimental Medicine*, 2009, 206 (7): 1473–1483 . [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1084/jem.20082842>. [Accès le 30 août 2023].
- [160] R. Modica, E. Benevento, A. Colao «Endocrine-disrupting chemicals (EDCs) and cancer: new perspectives on an old relationship,» *J Endocrinol Invest*, 2023, 2023;46(4):667-677. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1007/s40618-022-01983-4. [Accès le 30 août 2023].
- [161] GS. Prins, WY. Tang, J. Belmonte, SM. Ho, «Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis.,» *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008, Volume 102, Issue 2, P134-138. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1111/j.1742-7843.2007.00166.x. [Accès le 30 août 2023].

- [162] SA Hafezi, WM. Abdel-Rahman, «The Endocrine Disruptor Bisphenol A (BPA) Exerts a Wide Range of Effects in Carcinogenesis and Response to Therapy.,» *Curr Mol Pharmacol.*, 2019, ;12(3):230-238 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.2174/1874467212666190306164507. [Accès le 30 août 2023].
- [163] LG. Kahn, C. Philippat, SF. Nakayama, R. Slama, L. Trasande «Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health.,» *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 2020;8(8):703-718. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/S2213-8587(20)30129-7. [Accès le 30 août 2023].
- [164] BA. Cohn, MB. Terry, M. Plumb, PM. Cirillo, «Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50,» *Breast Cancer Res Treat*, 2016; 159(3):591-592]. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1007/s10549-012-2257-4. [Accès le 30 août 2023].
- [165] T. Guo, X. Meng, X. Liu, J. Wang, S. Yan, X. Zhang et al, «Associations of phthalates with prostate cancer among the US population.,» *Reprod Toxicol*, 2023 ;116:108337. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.reprotox.2023.108337. [Accès le 30 août 2023].
- [166] G. Liu, W. Cai, H. Liu, H. Jiang, Y. Bi, H. Wang, «The Association of Bisphenol A and Phthalates with Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis.,» *Int J Environ Res Public Health*, 2021;18(5):2375. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.3390/ijerph18052375. [Accès le 30 août 2023].
- [167] D. Nandini Sas, N. Ravi, «Influences of polycyclic aromatic hydrocarbon on the epigenome toxicity and its applicability in human health risk assessment.,» *Environ Res*, 2022 ;213:113677. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.envres.2022.113677. [Accès le 30 août 2023].
- [168] D. Caserta, MP. De Marco, «Endocrine Disruptors and Endometrial Cancer: Molecular Mechanisms of Action and Clinical Implications, a Systematic Review,» *Int J Mol Sci*, 2022 ;23(6):2956. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.3390/ijms23062956. [Accès le 30 Août 2023].
- [169] V. Marotta, P. Malandrino, M. Russo, I. Panariello, F. Ionna et al. , «Fathoming the link between anthropogenic chemical contamination and thyroid cancer,» *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020;150:102950. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.critrevonc.2020.10295. [Accès le 30 août 2023].
- [170] JM. Braun, AE. Kalkbrenner, AM. Calafat, K. Yolton et al. «Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children.,» *Pediatrics.*, 2011 ;128(5):873-882. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1542/peds.2011-1335. [Accès le août 2023].
- [171] FP. Perera, S. Wanf, J. Vishnevetsky, B. Zhang, KJ. Cole et al, «Polycyclic aromatic hydrocarbons-aromatic DNA adducts in cord blood and behavior scores in New York city children,» *Environ Health Perspect*, 2011;119(8):1176-1181 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1289/ehp.1002705. [Accès le Août 2023].
- [172] C. Philippat, D. Nakiwala, AM. Calafat, J. Botton et al, «Prenatal Exposure to Nonpersistent Endocrine Disruptors and Behavior in Boys at 3 and 5 Years,» *Environ Health Perspect*, 2018; 126(12):129001. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1289/EHP1314. [Accès le 09 Août 2023].
- [173] A. Miodovnik, SM. Engel, C. Zhu, X. Ye et al, «Endocrine disruptors and childhood social impairment.,» *Neurotoxicology*, 2011 ;32(2):261-2671. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.neuro.2010.12.009. [Accès le 9 août 2023].
- [174] S. Rouillon, H. El Ouazzani, JB. Hardouin, L. Enjalbert, S. Rabbouan, V. Migeot et al «How to Educate Pregnant Women about Endocrine Disruptors?,» *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020 17(6), 2156,. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.3390/ijerph17062156>. [Accès le 10 décembre 2021].
- [175] R. Gandjy, M. Rousseau, D. Cuny «Perceptions et pratiques des femmes enceintes vis-à-vis des produits cosmétiques,» *Sages-Femmes*, 2021, Volume 20, Issue 1, P 51-55, ISSN 1637-4088. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.sagf.2020.11.014>. [Accès le 3 septembre 2023].
- [176] JH. Kim; HS. Shin, WH. Lee, «Impact of Endocrine-Disrupting Chemicals in Breast Milk on Postpartum Depression in Korean Mothers.,» *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(9), 4444. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.3390/ijerph18094444. [Accès le 8 septembre 2023].
- [177] A. Witzczak, A. Pohorylo, H. Abdel-Gawad, «Endocrine-Disrupting Organochlorine Pesticides in Human Breast Milk: Changes during Lactation.,» *Nutrients*, 2021 13(1), 229. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.3390/nu13010229. [Accès le 8 septembre 2023].
- [178] Lig'Air, «En savoir plus sur les perturbateurs endocriniens,» *Site Lig'Air*, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ligair.fr/actualites/en-savoir-plus-sur-les-perturbateurs-endocriniens>. [Accès le 10 décembre 2021].

- [179] AJ. White, DP. Sandler, SA. Gaston, CL. Jackson, KM. O'Brien, «Use of hair products in relation to ovarian cancer risk,» *Carcinogenesis*, 2021 ;42(9):1189-1195. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1093/carcin/bgab056. [Accès le 30 août 2023].
- [180] «Jouets : bientôt moins de perturbateurs endocriniens ?,» *DemarchesAdministratives.fr*, 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://demarchesadministratives.fr/actualites/jouets-bientot-moins-de-perturbateurs-endocriniens>. [Accès le 8 septembre 2023].
- [181] J. P. Micha, MA. Rettenmaier, R. Bohart, BH. Goldstein «Talc powder and ovarian cancer: what is the evidence?,» *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 306(4):931-933. [En ligne]. Disponible sur: DOI: 10.1007/s00404-022-06539-8. [Accès le 9 septembre 2023].
- [182] AP. Wehner, GM. Zwicker, WC. Cannon, «Inhalation of talc baby powder by hamsters.,» *Food Cosmet Toxicol.*, 1977; 15(2):121-129. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/s0015-6264(77)80317-9. [Accès le 9 septembre 2023].
- [183] Site «perturbateur endocrinien.com,» [En ligne]. Disponible sur: www.perturbateur-endocrinien.com. [Accès le 2 septembre 2023].
- [184] Site «Femmes enceintes environnement et santé» [En ligne]. Disponible sur: <http://www.projetfees.fr/> .
- [185] Plateforme «1000 premiers jours» [En ligne]. Disponible sur: <https://www.1000-premiers-jours.fr/>.
- [186] S. Sanajou, G. Sahin T. Baydar «Aluminium in cosmetics and personal care products.,» *Appl Toxicol*, 2021; 41(11):1704-1718 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1002/jat.4228. [Accès le 3 septembre 2023].
- [187] UFC, «Cosmétiques et perturbateurs endocriniens,» *UFC que Choisir*, 2013. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/enquete-cosmetiques-et-perturbateurs-endocriniens-66-produits-analyses-n4839/>. [Accès le 8 septembre 2023].
- [188] Equipe Inci Beauty, «Le parfum et les couleurs,» *Site Inci beauty*, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://incibeauty.com/blog/226-les-couleurs>. [Accès le 8 septembre 2023].
- [189] Assurance maladie, «L'entretien femme enceinte,» Site *ameli.fr*, 2023. [En ligne]. [Accès le 4 septembre 2023].
- [190] Equipe du Cespharm, «Médicaments et grossesse,» *Site du Cespharm.fr*, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/catalogue/Medicaments-et-grossesse-fiche-pharmacien2>. [Accès le 4 septembre 2023].
- [191] «Composition des protections hygiéniques,» PIMPANT, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pimpant.com/media/composition-protections-hygiéniques>. [Accès le 07 septembre 2023].
- [192] Equipe du "Women Engage for a Common Future", «Guide de la santé menstruelle,» *Site WECF*, [En ligne]. Disponible sur: <https://wecf-france.org/wp-content/uploads/2023/05/Guide-Sante-menstruelle.pdf>. [Accès le 7 septembre 2023].
- [193] CJ. Gao, K. Kannan, «Phthalates, bisphenols, parabens, and triclocarban in feminine hygiene products from the United States and their implications for human exposure.,» *Environ Int.*, 2020; 136:105465 . [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.envint.2020.105465. [Accès le 6 septembre 2023].
- [194] I. Jimenez-Diaz, LM. Iribarne-Duran, O. Ocom, E. Salamanca et al. «Determination of personal care products -benzophenones and parabens- in human menstrual blood.,» *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2016 ;1035:57-66. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1016/j.jchromb.2016.09.035. [Accès le 6 septembre 2023].
- [195] N. Ding, N. Lin, S. Batterman, SK. Park, «Feminine Hygiene Products and Volatile Organic Compounds in Reproductive-Aged Women Across the Menstrual Cycle: A Longitudinal Pilot Study.,» *J Womens Health (Larchmt)*, 2022; 31(2):210-218. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1089/jwh.2021.0153. [Accès le 6 septembre 2023].
- [196] ANSES, «Protections intimes : composition et choc toxique, toutes nos recommandations,» *Site de ANSES*, 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/protections-intimes-composition-et-choc-toxique-toutes-nos-recommandations>. [Accès le 7 septembre 2023].
- [197] ANSES, «Sécurité des produits de protection intime,» *Site de ANSES*, 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/CONSO2016SA0108Ra.pdf>. [Accès le 7 septembre 2023].
- [198] Afssaps, «Sécurité et bénéfiques des phyto-estrogènes,» *Site de ANSES*, 2005. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>. [Accès le 8 septembre 2023].

- [199] IMC, Rietjens, J. Louisse, K. Beekmann, «The potential health effects of dietary phytoestrogens,» *Br J Pharmacol*, 2017, Volume 174, Issue 11, P1263-1280. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1111/bph.13622. [Accès le 8 septembre 2023].
- [200] M. Messina, S. Blanco Mejia, A. Cassidy, A. Duncan, M. Kurzer, et al «Neither soyfoods nor isoflavones warrant classification as endocrine disruptors: a technical review of the observational and clinical data.,» *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022; 62(21):5824-5885. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1080/10408398.2021.1895054. [Accès le 8 septembre 2023].
- [201] *UFC que choisir*, «Perturbateurs endocriniens dans les produits à base de soja,» *Site UfcQC*, 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/action-ufc-que-choisir-perturbateurs-endocriniens-dans-les-produits-a-base-de-soja-l-ufc-que-choisir-saisit-l-anses-et-la-dgccrf-n66983/>. [Accès le 8 septembre 2023].
- [202] M. Pombo, L. Castro-Feijoo, «Endocrine Disruptors,» *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2005, volume 18, p. 1145-1156. [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2005.18.S1.1145>.
- [203] TT. Schug, A. Janesick, B. Blumberg, JJ. Heindel «Endocrine Disrupting Chemicals and Disease Susceptibility,» *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 2011 Nov; 127(3-5): 204–215. [En ligne]. Disponible sur: doi: 10.1016/j.jsmb.2011.08.007. [Accès le 10 décembre 2021].
- [204] «dictionnaire de l'académie de médecine,» [En ligne]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>. [Accès en août 2023].
- [205] INSERM, «Épigénétique : Un génome, plein de possibilité !,» *Site de l'INSERM*, août 2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/epigenetique> [Accès le mai 2023].
- [206] N. Ohtani, K. Suda, E. Tsuji, K. tanemura, H. Yokota et al, «Late pregnancy is vulnerable period for exposure to BPA,» *J Vet Med Sci.*, 2018; 80(3):536-543 [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1292/jvms.17-046. [Accès le Juillet 2023].
- [207] I. Colon, D. Caro, CJ. Bourdony, O. Rosario, «Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development.,» *Environ Health Perspect*, 2000. [En ligne]. Disponible sur: doi:10.1289/ehp.108-2556932. [Accès le 23 août 2023].
- [208] T. Chavaillaz, «Article journal : Les phytoœstrogènes, ces perturbateurs endocriniens présents dans le soja,» *RTS*, 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.rts.ch/info/13700900-les-phytostrogenes-ces-perturbateurs-endocriniens-presents-dans-le-soja.html>. [Accès le 8 septembre 2023].
- [209] WECF, «WECF France – Construire avec les femmes un monde sain, durable et équitable,», *WECF* [En ligne]. Disponible sur: <https://wecf-france.org/>. [Accès le Décembre 2021].

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : Hareau

Prénom : Nellie

Née le 12 mars 1997 à Strasbourg

TITRE DE LA THESE :

L'IMPACT DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS SUR LA GROSSESSE

Date et lieu de la soutenance : le 30 novembre 2023 à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre :

RESUME :

Les perturbateurs endocriniens sont depuis quelque temps à l'origine de plusieurs polémiques. Par leur action sur le stockage, la libération, la production, l'élimination ou encore le transport de nos hormones, ils sont suspectés de causer des troubles au niveau fonctionnel. Un nombre croissant d'études voient le jour et paraissent pointer vers des effets néfastes, en particulier lors de l'exposition à certaines périodes de la vie, notamment la vie fœtale et la vie de jeune enfant (se définissant par la période des 1000 jours), la vie prépubère et la grossesse. Les résultats des études divergent, face aux différentes limites et « l'effet cocktail » de ces molécules. Cependant, elles semblent favoriser la possibilité de complications de grossesse (fausses-couches, diabète gestationnel, pré-éclampsie, prématurité, petit poids à la naissance), et peuvent contribuer à l'apparition de différents troubles métaboliques, immunitaires, sexuels, sociaux et neurologiques, plus tard dans la vie de l'enfant.

MOTS-CLES :

Perturbateurs endocriniens ; grossesse ; pathologies ; hormones ; fœtus ; conseil officinal ; développement ; 1000 jours ;

Nom du Directeur de Thèse : Rachel MATZ-WESTPHAL