

MERCK

Les perturbateurs endocriniens



En collaboration avec le Pr **Nicolas Chevalier**
Endocrinologue – Nice



Un perturbateur endocrinien : QUESACO ?

Polluants mais pas que...

Les perturbateurs endocriniens, de leur abréviation PE (ou EDC en anglais, pour *endocrine disrupting chemicals*), sont devenus une préoccupation de la population.

Leur nom leur a été donné en 1991 lors d'une **conférence à Wingspread**, dans l'état du Wisconsin, sous l'impulsion du **Pr Theo Colborn** principalement ⁽¹⁾, Fondatrice et Présidente de Emerita of the Endocrine Disruption Exchange.



Les premiers effets des polluants décrits dans la littérature remontent à la fin des années 1960. C'est l'œuvre de **Rachel Carson**, biologiste américaine, avec l'observation de l'effet toxique du DDT (dichloro-diphényl-trichloro-éthane, un pesticide chimique) sur la fertilité de l'aigle ⁽²⁾ qui a conduit à la restriction de son usage au début des années 1970 à travers le globe (sauf aux Etats-Unis...).



D'autres observations ont été ensuite rapportées dans diverses espèces animales, principalement dans la région des Grands Lacs et en Floride ^(3,4). La plupart des manifestations observées concernaient le tractus génital, et principalement celui des mâles : cryptorchidie, hypospadias, hypofertilité à l'âge adulte.

Dans l'espèce humaine, l'exemple le plus représentatif a été celui du diéthylstilbestrol (ou DES, Distilbène®) utilisé pour prévenir les fausses-couches jusqu'au début des années 1970. L'exposition in utero au DES est responsable d'anomalies du tractus génital féminin (avec un risque de cancer vaginal chez les filles : l'adénocarcinome vaginal à cellules claires) et une augmentation des hypospadias, de cryptorchidie et d'hypofertilité chez les garçons, y compris dans la génération suivante ⁽⁵⁾.

Ceci a conduit à parler très rapidement de **composés reprotoxiques**, avec une vigilance accrue via la prise en compte de leurs effets dans la **classification CMR** (cancérogène, mutagène, reprotoxique) qui est appliquée à tous les produits chimiques commercialisés.

Pour autant, nous savons maintenant que les PE n'ont pas une action ciblée uniquement sur la gonade et le tractus reproducteur. **La quasi-totalité des systèmes endocriniens est concernée** : thyroïde, surrénales, métabolisme glucidique, tissu adipeux, parathyroïde ⁽⁶⁾.



Un PE est donc une molécule qui interfère avec le système endocrinien endogène, entraînant des effets potentiellement néfastes pour la santé de l'individu et/ou de sa descendance.



Comment les reconnaître ?

Grâce à ce pictogramme « Dangereux pour la santé » qui a évolué au fil du temps pour passer d'une tête de mort à un logo plus « étoilé ».



Vrai ou Faux

N°1

**Les perturbateurs endocriniens (PE)
agissent tous sur l'organisme comme
des estrogènes de synthèse**

Faux Même si beaucoup de PE ont une activité estrogénomimétique (et sont bien connus à ce titre, des soignants et de la population), il n'est pas possible de prédéterminer leur activité biologique.

Le corpus de données scientifiques accumulé au cours des dernières années montre que les molécules à activité PE peuvent interférer avec tous les systèmes endocriniens de l'organisme et donc mimer ou bloquer l'activité de quasiment toutes les hormones endogènes.





Les effets reprotoxiques des perturbateurs endocriniens concernent uniquement le sexe masculin

Faux

Ce sont les effets les plus illustratifs de l'action des PE, et surtout les premiers à avoir été rapportés dans la littérature, mais on sait maintenant qu'il existe des anomalies dans le sexe féminin de type puberté précoce principalement, probablement du fait d'une atteinte du capital folliculaire (aussi bien de type extinction ovarienne prématurée que syndrome des ovaires polykystiques) et aussi un rôle dans l'endométriose.





Vrai ou Faux

N°2

Pour les PE, "c'est la dose qui fait le poison"

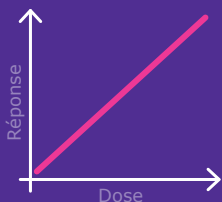
Faux C'est généralement le cas, mais pas de façon systématique. Cet ancien fameux précepte de Paracelse ne semble pas adapté aux PE.

Si les agences de sécurité sanitaires fixent des normes qui servent de référence (dose journalière acceptable), il a été montré que certains PE dont le bisphénol A, étaient capables d'entraîner un effet néfaste à faible dose - celle pour laquelle on est exposé quotidiennement, mais pas à plus forte dose - celle prise en compte pour la réglementation.

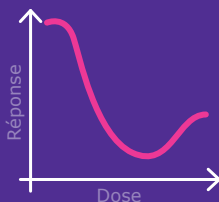
On parle dans ce cas de "courbes dose-réponse non linéaires" ou "non monotoniques". Ce caractère reste néanmoins inhabituel et, à ce jour, seul le BPA a des publications allant dans ce sens.

Exemples de courbes dose-réponse

(schémas adaptés d'après 7)



**Dose Réponse
linéaire**



**Dose Réponse
non monotone**
Effet à faible dose
mais pas à forte dose

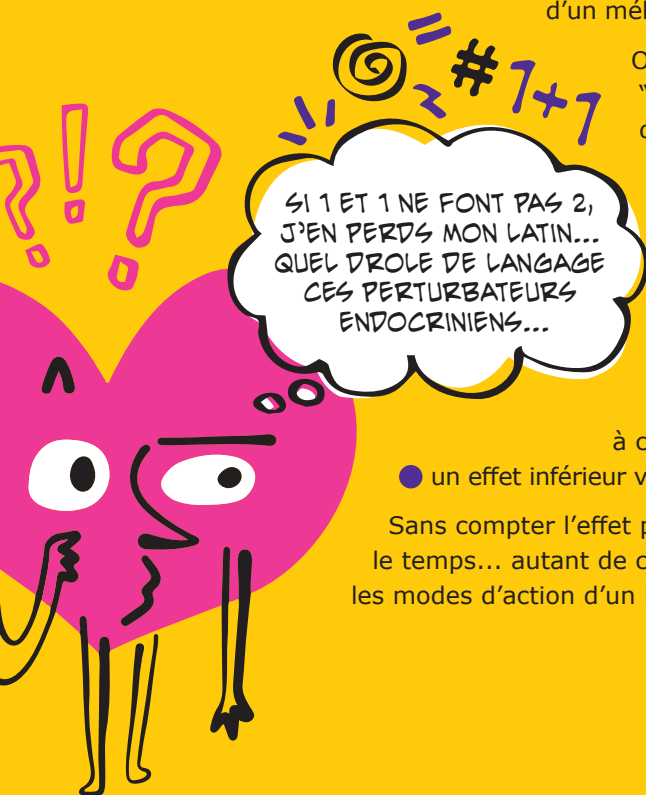


**Dose Réponse
non monotone en U inversé**
Effet à faible dose identique
à celui à forte dose mais pas d'effet
aux doses "réglementaires"



Il existe un effet cumulatif des PE

Vrai et Faux Il n'est à ce jour pas possible de prédire à priori les effets néfastes d'un PE et encore moins d'un mélange de PE.



On parle souvent d'effet "cocktail", pour témoigner de cette complexité : en effet, un mélange de plusieurs PE peut avoir pour effet final :

- un effet équivalent à la somme de chaque effet (additif, cumulatif)
- un effet supérieur à cette somme (synergique)
- un effet inférieur voire nul (antagoniste).

Sans compter l'effet possiblement différé dans le temps... autant de casse-têtes pour identifier les modes d'action d'un PE.



Comment agit un perturbateur endocrinien ?

La définition exacte du terme PE n'est toujours pas consensuelle plus de trente ans après leur dénomination... Elle ne cesse de diviser les scientifiques et les pouvoirs publics.

On considère globalement qu'une substance a une activité de PE quand elle est **capable d'interférer avec la synthèse, le stockage, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison ou l'action d'hormones endogènes naturellement produites par l'organisme** et que cette interférence a pour conséquence un **effet « adverse », c'est-à-dire un effet nocif pour la santé**, que ce soit à l'échelle de l'individu et/ou de sa descendance, et ce **via un mode d'action parfaitement déterminé**⁶.

Les premiers effets des PE ont été rapportés sur l'appareil reproducteur: en effet, la majorité des molécules concernées ont une structure proche des stéroïdes gonadiques, en particulier des estrogènes naturels, qu'ils sont capables d'imiter assez facilement (c'est le cas notamment du DES et du BPA).

Dans le cas de la fonction thyroïdienne, la prise en compte de toutes ces composantes induit autant de niveaux possibles d'interférence des PE, ayant des conséquences possibles :



Sur les taux sanguins d'hormones thyroïdiennes

- Synthèse/relargage de TRH et de TSH
- Captage de l'iode par la thyroïde
- Blocage de l'organification de l'iode dans la thyroïde
- Modification de liaison aux protéines de transport
- Modification du métabolisme des hormones thyroïdiennes

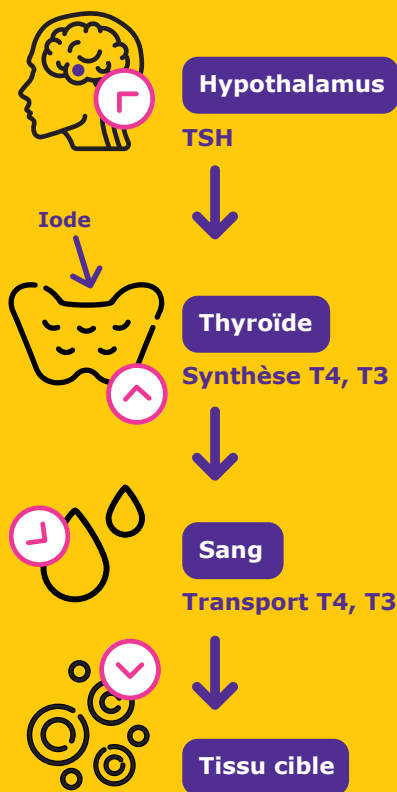


Sur l'action des hormones thyroïdiennes

- Compétition au niveau des tissus cibles sur les transporteurs
- Compétition sur les éléments de régulation génique

Ceci explique la complexité pour déterminer l'effet final néfaste d'une molécule suspecte d'être PE pour la thyroïde notamment⁸.

Sites d'action possible des PE sur la fonction thyroïdienne



⬅ Action possible des PE

Pour rajouter de la complexité, certaines observations réalisées *in vivo* n'ont pas été confirmées dans l'espèce humaine.

C'est le cas par exemple des cancers de la thyroïde induits par les PE chez le rat. En effet, dans cette espèce, ces PE augmentent la clairance hépatique des hormones thyroïdiennes, à l'origine d'une élévation constante et durable de la TSH, responsable de la formation de nodules et de carcinomes thyroïdiens⁹.

Chez l'homme, à ce jour, les données épidémiologiques concernant le rôle des PE sur la tumorigenèse thyroïdienne restent contradictoires et peu pertinentes, en dehors de quelques articles mentionnant un rôle possible en cas de pathologie nodulaire préexistante^{10, 11, 12}.



Prudence reste de mise...



Vrai ou Faux

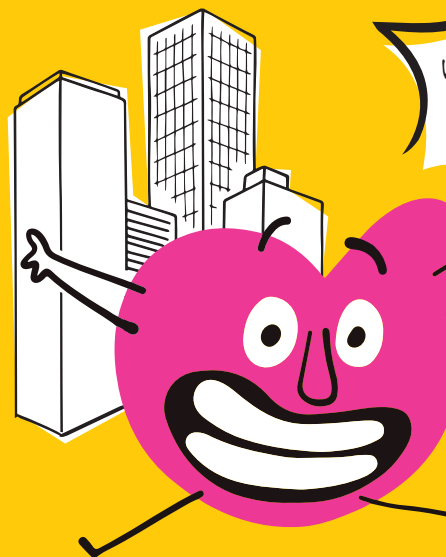
N°3

Il existe une liste officielle regroupant tous les perturbateurs endocriniens

Vrai et Faux Il existe des listes non officielles, les plus connues étant éditées par des ONG, comme la *TEDX List* ou la *SIN List* (jouant sur l'acronyme Substitute It Now et la signification de sin en anglais: "le péché").

Certains pays européens, comme la Suède ou le Danemark, ont proposé des listes de composés à activité PE.

Dans le cadre de la Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens 2, l'ANSES (l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a proposé courant avril 2021 une liste consolidée de molécules considérées comme PE avérés ou potentiels.





Nous sommes tous exposés, à des degrés divers, aux perturbateurs endocriniens

Vrai

Le progrès industriel s'est accompagné d'une transformation de notre environnement, y compris quotidien.

L'utilisation de plastiques en témoigne ! Ces plastiques, justement, ont été développés car ils sont très résistants : avantage à l'usage, inconvénient quand on est toxique...

Les plastiques ne sont pas les seuls concernés : pesticides organochlorés, perfluorés, polybromés...

Même à distance de l'exposition, la contamination perdure, dans l'organisme (souvent par bioaccumulation dans le tissu adipeux) mais aussi dans l'environnement (certaines molécules ayant une demi-vie de plusieurs années dans le sol).

VITE, FUYONS
LOIN DES VILLES POLLUEES
EN PE... AH NON, IL Y A
AUSSI DU GLYPHOSATE
A LA CAMPAGNE !





Pourquoi sommes-nous tous concernés ?

Malgré la publication très récente d'une **liste officielle des composés à activité de PE**, le consommateur en général, et le patient en particulier, nourrissent bon nombre d'inquiétudes quant au retentissement possible de cette exposition environnementale sur leur état de santé actuel et futur. Le clinicien est, quant à lui, le plus souvent en difficultés pour donner des réponses pertinentes, par défaut de formation initiale, et donc de connaissances.

En pratique, on distingue **plusieurs grandes familles de PE** parmi lesquelles :

- les **solvants industriels** et **leurs déchets** (chlorobiphényles ou PCB ; dioxines et composés dioxine-like)
- les **plastiques** (comme le bisphénol A [BPA])
- les **plastifiants** (comme les phtalates)
- les **pesticides, insecticides** et **fungicides** (comme le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et ses métabolites ; le bien connu glyphosate...)
- **d'autres molécules, notamment à usage pharmacologique** (hormones synthétiques comme le DES ; mycotoxine comme la zéaralénone)

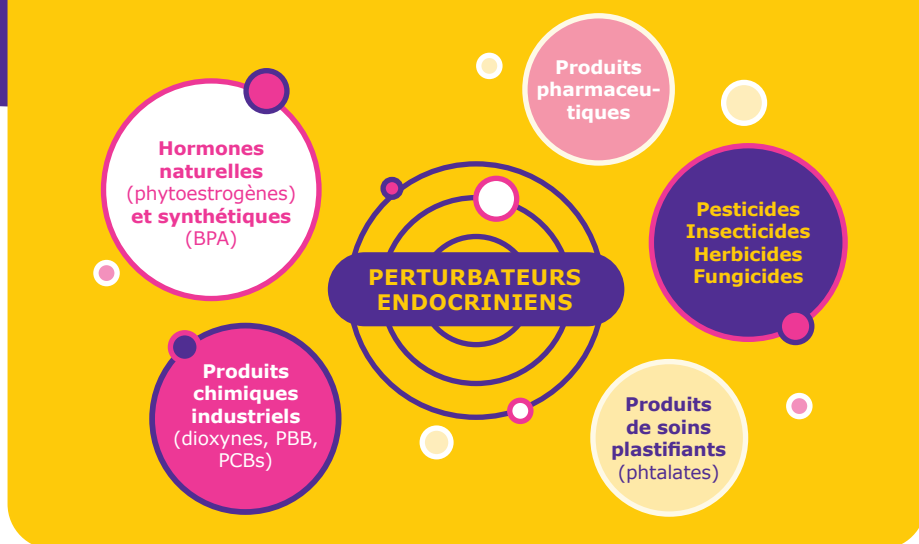
A ces produits s'ajoutent :

- toutes les **substances naturelles retrouvées dans l'alimentation comme additifs de l'alimentation animale**,

qu'il s'agisse des phytoestrogènes, des isoflavonoïdes et des lignanes notamment contenus dans le soja, la luzerne...

- tous les **contenants et emballages plastiques, les surfactants, les conservateurs mais également tous les produits destinés à améliorer et/ou protéger notre environnement quotidien** comme les retardateurs de flamme ou les revêtements anti-tâches.
- les **produits cosmétiques** n'échappent pas à la règle et **représentent une source non négligeable d'exposition**, que ce soit par leur contenu (qui peut avoir une activité propre de PE) ou par leur contenant : en effet, un contenant abîmé ou dont le plastique est altéré/chauffé pourra contaminer le contenu même si ce dernier était "sain" (on parle de migrants d'emballage).

Principales sources de Perturbateurs Endocriniens



Les sources d'exposition sont donc diverses et peuvent varier à la fois dans le temps et dans l'espace⁽⁶⁾. La contamination se fait principalement par voie alimentaire (boissons, aliments), aérienne et cutanée.

La plupart de ces molécules sont **métabolisées par le foie** via des enzymes de détoxification, permettant ainsi leur élimination. Ces voies de métabolisation ne sont pas mûres chez le jeune enfant, le rendant plus sensible à l'effet des PE.

Certains produits peuvent au contraire s'accumuler dans le tissu adipeux, notamment compte-tenu de leur caractère lipophile (c'est le cas notamment pour les polluants organiques persistants).

Le tissu adipeux

est un tissu dynamique.

Les PE qui y sont accumulés à un temps T peuvent être relargués dans l'organisme, à distance du moment où la personne a été en contact avec eux.

On peut ainsi être exposé de manière prolongée aux PE alors même qu'il n'existe plus d'exposition directe^(6,13).

Ce relargage peut également être majoré dans certaines situations, comme les pertes de poids massives et/ou rapides (comme celles observées après chirurgie bariatrique par exemple).



Vrai ou Faux

N°4

Les effets des PE peuvent atteindre plusieurs générations

Vrai Cela a été bien montré chez l'animal (effets dits trans-générationnels) mais également dans l'espèce humaine avec l'expérience malheureuse du DES.

Par exemple, une femme peut être exposée pendant sa grossesse à un produit "toxique" et donner naissance à un enfant apparemment sain. Pour autant, les enfants de cet individu pourront avoir à leur naissance des anomalies liées à l'imprégnation in utero de leur parent, alors qu'ils n'ont pas été exposés eux-mêmes au produit "toxique".

Dans le cas du DES, les petits-enfants des femmes qui ont consommé ce produit pendant leur grossesse, ont des anomalies génitales persistantes, même s'ils n'ont pas été eux-mêmes directement exposés. Les mécanismes expliquant cela sont complexes et pour la plupart non élucidés : on évoque notamment des modifications épigénétiques induites par les PE. Il s'agit de modifications de l'ADN (méthylation de gènes, modification des histones) qui ne sont pas des mutations mais qui sont transmissibles d'une génération à l'autre. Cela a été montré chez l'animal pour le DES et pour le BPA notamment.





Les PE peuvent participer à la croissance de cancers hormono-dépendants

Vrai

Les PE, notamment estrogéno-mimétiques, sont incriminés dans la progression, l'augmentation des métastases et une moins bonne réponse thérapeutique des cancers hormono-dépendants. Les publications les plus nombreuses concernent le cancer du sein, mais il en existe aussi pour le

cancer de la prostate, le cancer du testicule, le cancer de l'endomètre, le cancer de la thyroïde.

En revanche, à ce jour, il n'y a pas de publications permettant d'affirmer un rôle des PE sur l'induction (c'est-à-dire la formation initiale) des cancers hormono-dépendants.

Des travaux sont en cours sur le micro-environnement tumoral et il est probable que les PE exercent un rôle promoteur au moins par cette voie.





Quels sont les risques ?

Quel que soit son mode d'exercice, le praticien sera confronté à de nombreuses questions sur les PE, en particulier de la part des patientes en cours de grossesse (ou souhaitant débiter une grossesse) et chez les jeunes parents. Néanmoins, **l'éventail des pathologies possiblement induites par les PE est relativement vaste**, ne se limite pas à la seule période de la grossesse ou de la jeune parentalité **et ne cesse de s'agrandir**, incluant jusqu'à une atteinte de l'émail dentaire et la perception du goût.

Ce que l'on considère comme AVÉRÉ :

1

Anomalies du développement et de la reproduction,

pour lesquelles la littérature est la plus riche. Les observations les plus représentatives sont celles du syndrome de dysgénésie testiculaire (cryptorchidie, hypospadias, altération de la spermatogenèse et cancer testiculaire à l'âge adulte) par exposition in utero à des doses faibles de PE à activité estrogénique ou anti-androgénique, dans une fenêtre précise de développement du testicule fœtal^(14, 15, 16).

Il a été décrit également, chez les filles, une sur-incidence des pubertés précoces et du syndrome des ovaires polykystiques, avec en particulier un rôle déterminant du bisphénol A, à faibles doses dans ce dernier cas⁽¹⁷⁾, pouvant expliquer à lui seul l'hyperandrogénie observée dans ce syndrome.

2

Cancers hormono-dépendants (sein, prostate, testicule, thyroïde)

Ces cancers ont la caractéristique d'être estrogéno-dépendants avec une très faible part de cause génétique. De nombreuses publications ont rapporté un risque accru de cancer du sein chez les filles dont les mères ont été traitées par DES pendant leur grossesse, et de la même manière chez les mères les plus exposées à certains PE et en particulier aux polluants organiques persistants (dioxine, DDT et métabolites, PCB)^(18, 19). Il a même été montré, in vitro, que le BPA était capable d'induire une résistance à la chimiothérapie dans les cellules cancéreuses de sein⁽²⁰⁾.

Dans le sexe masculin, il est possible d'induire, chez le rongeur, des lésions pré-cancéreuses ou de véritables cancers de la prostate chez le rat adulte, s'il a été exposé à l'âge fœtal ou périnatal à des estrogénomimétiques comme le BPA.

Par ailleurs, il a été rapporté, aux Antilles, une relation stricte entre les taux sanguins de chlordécone⁽²¹⁾, un pesticide organochloré, et la survenue de cancer de prostate et surtout son degré d'agressivité.

Pour le cancer du testicule, il a été montré, dans plusieurs études, des relations entre une exposition maternelle à différents PE estrogénomimétiques et la survenue d'un cancer testiculaire dans la descendance masculine, suggérant donc, de nouveau, une hypothèse d'une exposition fœtale précoce responsable d'une susceptibilité à développer un tel cancer après la puberté⁽²²⁾.



3 Pathologies métaboliques (syndrome métabolique, diabète, obésité)

David Barker avait montré, au début des années 1980, que des conditions d'environnement délétère (stress, carences nutritionnelles) dans certaines périodes critiques du développement pouvaient s'exprimer initialement par une hypotrophie fœtale, puis être capables de programmer à distance, à l'âge adulte, la survenue d'une obésité, d'un diabète de type 2 ou d'un syndrome métabolique⁽²³⁾. Ceci a pu être reproduit chez le rongeur exposé in utero ou dans la période périnatale à des PE, en particulier des polluants organiques persistants.

Ceci a pu également être observé après exposition périnatale au DES et au BPA, et des arguments épidémiologiques ont confirmé ce lien possible dans l'espèce humaine (en particulier pour la dioxine et le BPA)^(24, 25, 26).

Cette notion de *pathologies fœtales programmées in utero* a été ensuite renommée **programmation fœtale** (ou DOHaD, pour Developmental Origins of Health and Diseases).



Quels sont les **risques** ?

4

Maladies neuropsychiatriques et neurodégénératives

Une exposition précoce à des PE, en particulier à activité estrogéno-mimétique, pourrait avoir des conséquences néfastes sur le développement psychomoteur et être impliquée dans plusieurs pathologies, dont l'autisme et, à un âge plus avancé, la démence ou certains syndromes parkinsoniens ^(6, 27).

Les mécanismes impliqués restent imparfaitement compris, certains auteurs avançant un rôle des estrogènes dans la neurogénèse, d'autres évoquant plutôt une toxicité directe ou un rôle indirect via la perturbation de la fonction thyroïdienne, en particulier pendant la grossesse.

5

Maladies thyroïdiennes

Un certain nombre de PE peuvent interférer avec la fonction thyroïdienne, le plus souvent en modulant de manière modérée les taux circulants de T3 et de T4, sans répercussion sur les taux circulants de TSH.

Sans réelle conséquence chez l'adulte, l'impact peut être plus ennuyeux lors de la grossesse où l'on sait que les taux de T4 doivent être maintenus dans un intervalle extrêmement réduit pour permettre un développement neurologique fœtal optimal. Des données chez le rongeur ont montré, par ailleurs, une sur-incidence des pathologies nodulaires mais, à ce jour, il n'y a pas d'arguments formels pour une transposabilité de ces observations à l'espèce humaine ^(9, 28).



Ce qu'il reste À DÉMONTRER...

Pour la plupart des molécules, il reste souvent à démontrer les **mécanismes d'action** mis en jeu dans les observations pathologiques, notamment les récepteurs cellulaires et les voies de signalisation impliquées, tout comme savoir s'il existe un risque sanitaire à faible dose ainsi que nous l'avons évoqué précédemment.

Il existe probablement d'**autres systèmes endocriniens impactés** par les PE (surrénales, parathyroïdes, hypophyse), mais cela n'est pas encore formellement démontré.

Tout comme la **caractérisation de toutes les voies d'exposition** : eau, aliments, peau, probablement air (rappelons ici le cas des COV, ou composés organiques volatiles contenus dans les peintures).

Sans parler de la **possible dangerosité des produits de substitution** (notamment ceux du BPA...).

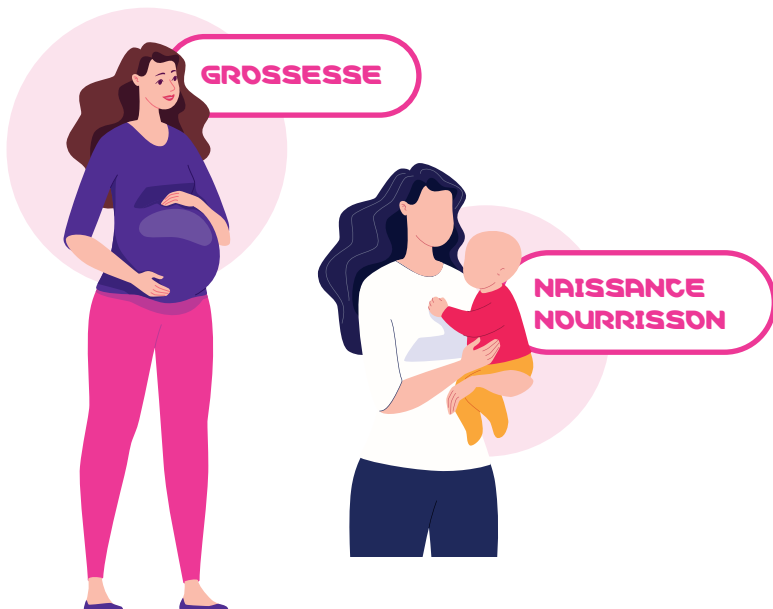
Le chemin est donc encore long !

A côté de leurs actions PE, un certain nombre de produits chimiques peuvent également exercer d'autres effets néfastes, notamment des réactions allergiques cutanées et/ou respiratoires, qui doivent être prises en compte.





Quels sont les **risques** ?



|..... Données disponibles

PERTURBATEURS

**Devant le champ des possible
et surtout des risques potentiels :**

Il est classique de **recommander une grande prudence
pendant la période des 1000 premiers jours de vie
(grossesse et 3 premières années de vie).**



AGE ADULTE



ENFANCE
ADOLESCENCE

Données parcellaires
non univoques

ENDOCRINIENS

En pratique, compte tenu de la demi-vie de certains produits,

il reste important :

- de **commencer à faire attention bien avant la date de la fécondation.**
- d'**adopter ce style de vie au moins tout au long de la croissance des enfants** (les données chez l'enfant et l'adolescent restant très parcellaires et plutôt en faveur d'avances pubertaires et de pathologies métaboliques notamment) ⁽²⁹⁾.



Vrai ou Faux

N°5

Manger bio, c'est manger plus sain

Vrai Ce sujet récurrent s'invite volontiers autour de la table et peut déchaîner les passions. Mais oui, manger bio permet de diminuer la charge en PE et surtout de se protéger de certaines pathologies, dont les cancers. Cela a été bien montré dans l'étude NutriNet-Santé qui a rapporté une diminution de 25 % de risque de cancer (sein, prostate, colon, mélanome, lymphomes non hodgkiniens) chez les consommateurs de produits bio.

En pratique, les producteurs bio doivent respecter un cahier des charges européen qui interdit tout usage de pesticide pendant deux années avant l'obtention du label. Si une pollution voisine est avérée, les premières rangées de culture sont déclassées de l'appellation. En circuit court, les produits bios ne sont pas vraiment plus chers, en revanche dans les plats transformés, la facture bio peut être plus lourde.

Un bon statut en iode protège la thyroïde de l'impact de certains PE ?

Vrai Les effets des PE sur la thyroïde sont complexes et les mécanismes impliqués ne sont pas encore tous élucidés. Ils entraînent souvent une diminution modérée du taux d'hormones circulantes (T4, T3). Certains PE pouvant entrer en compétition avec l'iodure lors de son incorporation dans la thyroïde, il est particulièrement intéressant de pouvoir prévenir les situations potentielles de carence relative en iode, elles-mêmes responsables d'une diminution des hormones thyroïdiennes. Une attention particulière doit être portée au moment de la grossesse (ou plus généralement du projet de parentalité). Il est préconisé, dans cette situation, d'avoir un apport iodé suffisant, qui peut nécessiter le recours à des compléments alimentaires.



Il est toxique de consommer l'eau du robinet

Faux

L'eau peut être une source d'exposition aux PE (eau ingérée par la boisson et/ou le nettoyage des aliments). Néanmoins, l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH en abréviation réglementaire) fait l'objet d'une surveillance extrêmement rigoureuse qui permet de protéger la population française, dès lors que l'eau est desservie par un réseau (cela n'est pas vrai pour les puits personnels), avec des concentrations en PE mesurées bien inférieures aux normes imposées par la réglementation. Seules quelques villes ont des EDCH impropres à la consommation et, dans ce cas, il existe un programme d'information préconisant la consommation d'eau embouteillée uniquement. Par mesure de précaution, il est toujours préférable de conserver son eau dans un récipient autre qu'en plastique, à une température ne dépassant pas 25°C.

Si j'achète mon produit plus cher et/ou en pharmacie, je suis sûr qu'il ne contient pas de PE

Faux

Le prix ou le lieu d'achat d'un produit quel qu'il soit, n'implique absolument pas d'être à l'abri des substances toxiques. Tout se joue dans sa composition/sa formulation, qui parfois peut ressembler à un lexique de chinois pour un néophyte.

Parmi les additifs alimentaires (les fameux "E") et autres noms chimiques plus que compliqués, comment s'y retrouver ? La tentation est grande de dégainer son smartphone, solution toujours utile, qui devrait être bientôt aidée par la présence d'un étiquetage spécifique, de manière à aider le consommateur dans ses choix.





Comment se protéger ?

S'il est probablement illusoire d'espérer éliminer tous les PE de notre environnement, il paraît très important de **limiter l'exposition en particulier dans des périodes à risque** (dites « critiques ») que sont **la grossesse** (en raison du passage placentaire et de la programmation fœtale) et **le très jeune âge - avant 3 ans** (où les mécanismes de détoxification hépatique ne sont pas totalement matures).

Cette fameuse période de plus grande vulnérabilité que sont les 1000 premiers jours de vie...

Parmi les mesures pouvant permettre de limiter simplement l'exposition aux PE, on pourra retenir facilement :

- **Supprimer le tabagisme** (source de benzopyrènes et des métaux lourds comme le cadmium)
- **Éviter les boîtes de conserves et contenants recouverts de plastique contenant du BPA ou un de ses substituts**
- **Privilégier les plastiques catégorisés 2 ou 4** (chiffre mentionné dans un triangle formé de flèches sur les emballages)
- **Éviter de chauffer les éléments en plastique** pour éviter le relargage de molécules libres directement dans les aliments
- **Avoir une alimentation saine et équilibrée**, et si possible issue de l'agriculture biologique puisqu'il a été montré que les taux d'exposition étaient plus faibles dans les populations consommant ce type de produits avec des risques réduits de cancers hormono-dépendants⁽³⁰⁾
- **Retirer la peau des fruits** ou tout au moins **bien les laver** correctement/suffisamment
- **Éviter la sur-utilisation de produits cosmétiques** (shampoings, déodorants, crèmes de beauté, lingettes cosmétiques...)
- **Éviter d'utiliser des pesticides et des insecticides**
- **Faire le ménage "au naturel"**, en évitant tous les parfums d'ambiance
- **Aérer régulièrement son intérieur**, au moins 15 minutes par jour
- **Éviter de repeindre la chambre du futur bébé pendant la grossesse** et privilégier les peintures sans COV (composés organiques volatils)
- **Vérifier l'état des meubles pour enfants**, et en particulier qu'il n'y ait pas d'écaillés de peinture
- **Éviter les promenades urbaines au moment des heures de pointe de circulation**



* Cf. glossaire

Ces messages, finalement très simples et généralistes, devront bien entendu être délivrés aux patients dans un climat d'apaisement et de réassurance que se doit d'avoir tout professionnel de santé.

Ceci est d'autant plus important que la demi-vie de certains composés peut être longue (plusieurs mois ou années), et donc les effets "sanitaires" d'une diminution d'exposition visibles que tardivement.



Pour la thyroïde, une bonne supplémentation en iode, en particulier dans des périodes clés de la vie (projet de parentalité, grossesse, jeune enfance) est également indispensable pour éviter d'associer une situation d'hypothyroïdisme et ainsi limiter les effets délétères de certains PE ⁽³¹⁾.

IODE

Un étiquetage des produits contenant des PE est à l'étude actuellement pour une mise en place courant 2021 ou 2022, et permettra au consommateur de s'y retrouver plus facilement.

En attendant, des applications smartphone existent, mais il convient de faire attention à l'information qui y est donnée, parfois "partiale" car sans catégorisation scientifique.





Comment se protéger ?

Le patient pourra être orienté vers des sites d'informations spécialisées, dont certains émanent d'autorité de tutelle et sont donc fiables dans l'information délivrée.

Le récent site <https://agir-pour-bebe.fr> renferme de nombreuses informations, facilement accessibles aux diverses populations (aussi bien générales que professionnelles).

Certaines URPS (Union Régionale des Professionnels de Santé), comme celle de PACA, ont rédigé des guides à destination des professionnels pour les aider dans leurs conseils.

De la même manière certains centres ont mis en place des consultations dédiées de santé environnementale, notamment à destination des futurs parents, de manière à limiter l'exposition chronique aux PE.

Tableau synthétique des plastiques

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

	Phtalates	Emballages alimentaires Eau en bouteille (éviter de les laisser à la chaleur)		PETE Polyéthylène Téréphtalate
	Moins d'additifs Plus sûrs	Lait, jus de fruits - Récipients bouchons vissés - Jouets		HDPE Polyéthylène Haute Densité
	Phtalates BPA	Emballages viandes et fromages - Tubes PVC, jouets, chaises plastiques - Dispositifs médicaux		PVC Polychlorure de Vinyle Contient des phtalates qui sont relâchés quand le PVC est chauffé ou au contact des corps gras
	Moins d'additifs Plus sûrs	Films alimentaires - Sacs congélation, poubelle		LDPE Polyéthylène Basse Densité
	Huiles minérales	Pots de yaourt, tasses pour enfants, gourdes Boîtes hermétiques réutilisables - Planches à découper		PP Polypropylène
	Styrènes	Emballages isolants et produits frais Barquettes alimentaires à transporter Gobelets, couverts jetables - plastiques transparents		PS Polystyrène (potentiellement cancérigène) PC Polycarbonate
	PC BPA	Bonbonnes d'eau, bouteille jus de fruits - Biberons, gourdes, gobelets rigides - Canettes, conserves Vaisselle, robots mixeur - Tickets de caisse		BPA Bisphénol A INTERDIT L'innocuité des substituts n'est pas avérée

XXXI

COMMENT SE PROTÉGER AU QUOTIDIEN DE LA CONTAMINATION CHIMIQUE ET DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ?

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



	Je privilégie	J'évite ainsi
Air Intérieur	J'aère 10 min/j matin et soir j'aspire (avec les filtres HEPA), je lave à la vapeur	J'évite la stagnation des polluants présents dans l'air intérieur
Alimentation	J'achète des produits labellisés issus de l'agriculture biologique Je lave et épluche fruits et légumes je cuisine mes plats maisons	J'évite les plats industriels ultra-transformés, les additifs, les conservateurs et les pesticides
Conservation et cuissons des aliments	Je reviens aux classiques pour cuisiner et conserver mes aliments : verre, fonte, inox...	J'évite les poêles antiadhésives, la vaisselle et les boîtes en plastiques. J'évite de chauffer les plastiques dans le micro-onde, ne bois pas mon café dans des gobelets en plastique et ne laisse pas mes bouteilles d'eau en plein soleil
Produits d'hygiène et cosmétiques	Je me lave, rase, hydrate... au naturel (pains de savon, huile d'amande, de coco, ...) avec peu de conservateurs	J'évite le contact prolongé et le passage de produits toxiques dans mon organisme: les phthalates, le triclosan, les parabènes, le phenoxyethanol, le formaldéhyde...
Vêtements et textiles	Je lave au préalable mes vêtements neufs Je privilégie les matières naturelles (coton, laine, lin...)	J'évite les retardateurs de flammes, les pesticides contenus dans les textiles (anti mites...)
Produits ménagers	J'entretien ma maison au vinaigre blanc, bicarbonate de soude, savon de marseille, savon noir et je lave à la vapeur	J'évite la stagnation et les émissions de produits chimiques dans ma maison
Meubles et intérieur	Je m'entoure de bois massif, non traité et éventuellement de meubles d'occasion Je peins et vernis avec des produits labellisés, je déballe et aère mes meubles avant de les monter	J'évite le bois aggloméré et les matières composites qui contiennent des solvants, des colles, des vernis, des retardateurs de flammes,...



En tout état de cause, toute action, même minime mais répétée, sera bénéfique, car permettra de limiter une exposition "chronique" à petites doses.



Vrai ou Faux

N°6

L'effet PE n'est pas évalué dans les produits de mon quotidien

Faux

Contrairement à certaines idées reçues, l'effet PE est déjà pris en compte dans l'évaluation de la sécurité des produits à destination du consommateur. C'est notamment le rôle de l'ANSES d'évaluer le caractère PE des substances, de publier des avis en mentionnant, le cas échéant, les valeurs sanitaires et toxiques de référence. Cela permet ensuite au législateur de mettre en place des mesures nécessaires pour la protection du consommateur, qu'il s'agisse d'un abaissement des concentrations autorisées ou bien une interdiction d'usage pure et simple.

Pour les produits cosmétiques, ce rôle est porté par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).



Les contenants alimentaires peuvent encore contenir du BPA (bisphénol A)

Faux

La loi n° 2010-729 du 30 juin 2010, modifiée par la loi n°2012-1442 du 24 décembre 2012, suspend non seulement la fabrication mais aussi l'importation et la mise sur le marché des emballages contenant du BPA. Cela concerne, de la même façon, l'importation et la mise sur le marché des denrées alimentaires contenues dans les emballages contenant du BPA. Une partie de cette loi a été suspendue par le Conseil Constitutionnel en 2015 (décision QPC n°2015-480 du 17 septembre 2015).

Finalement, la Commission européenne a publié en février 2018 des limites plus strictes sur le BPA dans les matériaux en contact avec des aliments, en se basant sur la dose journalière tolérable temporaire fixée par l'EFSA (European Food Safety Authority) en 2015. En France, depuis le 1^{er} janvier 2015, le BPA fait l'objet d'une restriction d'usage dans l'ensemble des produits ayant un contact avec des aliments.

La France est un pays moteur au niveau européen concernant la thématique des PE

Vrai

Qui l'eut cru ?? Mais oui, la France est bien considérée, au niveau européen, comme un pays moteur pour la réglementation des PE, aux côtés de la Suède, du Danemark, des Pays-Bas et de la Belgique. La preuve en est : la restriction d'usage du BPA ! Même si la bataille est souvent complexe au sein de l'Union Européenne, notamment face à nos amis allemands, grands producteurs de produits chimiques.



Une priorité de **santé publique**

Parmi les questions posées par les patients aux praticiens, l'une concerne la réglementation (et se présente souvent comme une récrimination plus qu'une interrogation).

Pourtant, à ce jour, **il existe bel et bien une réglementation de toutes les substances chimiques produites, que ce soit au niveau national ou au niveau européen**, avec des taux d'exposition à ne pas dépasser.

Ces valeurs sanitaires ou toxiques de référence sont déterminées sur la dose d'exposition la plus faible ne déterminant aucun effet chez l'animal, diminuée d'un facteur de sécurité inter-espèces et d'un facteur de sécurité complémentaire. Cela assure, dans la majorité des cas, une dose d'exposition de la population au moins 100 fois inférieure à celle utilisée dans les études animales. Normalement, à ces doses, il ne devrait pas y avoir d'effets néfastes des PE sur la population.

La Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens 2, rendue publique en septembre 2019, regroupe plus d'une soixantaine d'actions cibles réparties en trois grands axes de travail : former et informer, protéger l'environnement et la population, améliorer les connaissances.

Ceci est également repris dans la quatrième version du Plan National Santé Environnement (« Mon environnement, ma santé ») qui a débuté en 2020.



En marge des textes réglementaires, quelques pays européens, dont la France (qui est souvent citée en exemple d'ailleurs!), ont pris **un certain nombre d'initiatives pour :**

- **diminuer l'exposition**
- **améliorer l'information des populations et des professionnels**
- **encourager la recherche et la remédiation.**

Autant d'efforts indispensables, car la réglementation (nationale et européenne) mettra probablement un peu plus de temps à évoluer, notamment pour **prendre en compte les effets à faibles doses et ceux liés à ce qu'on appelle « l'effet cocktail »** (l'effet d'un PE pris au hasard n'étant pas forcément le même que lorsqu'il est utilisé en mélange) ^(32, 33).

La loi anti-gaspillage pour une économie circulaire (AGEC), avec ses 130 articles, s'inscrit d'ailleurs dans ces efforts, afin de limiter les déchets et préserver les ressources naturelles, la biodiversité et le climat.

L'une des mesures phares, appliquée depuis le 1^{er} janvier 2021, est la fin progressive de mise sur le marché des emballages en plastique à usage unique, avec un objectif de 100% de plastique recyclé d'ici le 1^{er} janvier 2025.

Ceci participera également à limiter notre exposition aux PE.



Références :

1. Colborn T. The wildlife/human connection: modernizing risk decisions. *Environmental health perspectives*. 1994;102 Suppl 12:55-9.
2. Rachel Carson, *Silent Spring*, 1962
3. Guillette LJ, Jr., Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF, Woodward AR. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environmental health perspectives*. 1994;102(8):680-8.
4. Facemire CF, Gross TS, Guillette LJ, Jr. Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environmental health perspectives*. 1995;103 Suppl 4:79-86.
5. Fenichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbene(R) (Diethylstilbestrol) told to grandchildren--the transgenerational effect. *Annales d'endocrinologie*. 2015;76(3):253-9.
6. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*. 2009;30(4):293-342.
7. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine reviews*. 2009;30(1):75-95.
8. Gilbert ME, Rovet J, Chen Z, Koibuchi N. Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology*. 2012;33(4):842-852.
9. Papineni S, Marty MS, Rasoulpour RJ, LeBaron MJ, Pottenger LH, Eisenbrandt DL. Mode of action and human relevance of pronamide-induced rat thyroid tumors. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;71(3):541-51.
10. Huang H, Rusiecki J, Zhao N, Chen Y, Ma S, Yu H, Ward MH, Udelsam R, Zhang Y. Thyroid-Stimulating Hormone, thyroid hormones, and risk of papillary thyroid cancer: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(8):1209-1218.
11. McLeod DSA, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2682-92.
12. Fiore E, Vitti P. Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1134-45.
13. Kim MJ, Marchand P, Henegar C, Antignac JP, Alili R, Poitou C, Bouillot JL, Basdevant A, Le Bizec B, Barouki R, Clément K. Fate and complex pathogenic effects of dioxins and polychlorinated biphenyls in obese subjects before and after drastic weight loss. *Environmental Health Perspectives*. 2011;119(3):377-83.

14. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human reproduction*. 2001;16(5):972-8.
15. Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, Ducot B, Ferrari P, Bongain A, et al. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Human reproduction*. 2008;23(8):1708-18.
16. Chevalier N, Brucker-Davis F, Lahlou N, Coquillard P, Pugeat M, Pacini P, et al. A negative correlation between insulin-like peptide 3 and bisphenol A in human cord blood suggests an effect of endocrine disruptors on testicular descent during fetal development. *Human reproduction*. 2015;30(2):447-53.
17. Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Chevalier N. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Annales d'endocrinologie*. 2017;78(3):176-85
18. Fenichel P, Brucker-Davis F. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancer du sein : de nouveaux facteurs de risque ? *Gynécologie, obstétrique & fertilité*. 2008;36(10):969-77.
19. Rodgers KM, Udesky JO, Rudel RA, Brody JG. Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environ Res*. 2018;160:152-182.
20. Lapensee EX, Tuttle TR, Fox SR, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at low nanomolar doses confers chemoresistance in estrogen receptor-alpha-positive and -negative breast cancer cells. *Environ Health Perspect*. 2009;117(2):175-80.
21. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(21):3457-62.
22. Fenichel P, Chevalier N. Is testicular germ cell cancer estrogen dependent? The role of endocrine disrupting chemicals. *Endocrinology*. 2019;160(12):2981-2989.
23. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *European journal of epidemiology*. 2003;18(8):733-6.
24. Chevalier N, Fenichel P. Endocrine disruptors: new players in the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes & metabolism*. 2015;41(2):107-15.
25. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annual review of physiology*. 2011;73:135-62.
26. Chevalier N, Fenichel P. Bisphenol A: Targeting metabolic tissues. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2015;16(4):299-309.

27. Schug TT, Blawas AM, Gray K, Heindel JJ, Lawler CP. Elucidating the links between endocrine disruptors and neurodevelopment. *Endocrinology*. 2015;156(6):1941-51.
28. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine reviews*. 2015;36(6):E1-E150.
29. Lucaccioni L, Trevisani V, Marrozzini L, Bertoncelli N, Predieri B, Lugli L, Berardi A, Iughetti L. Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Effects during Female Puberty: A Review of Current Evidence. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 18;21(6):2078.
30. Baudry J, Assmann KE, Touvier M, Allès B, Seconda L, Latino-Martel P, Ezzedine K, Galan P, Hercberg S, Lairon D, Kesse-Guyot E. Association of Frequency of Organic Food Consumption With Cancer Risk: Findings From the NutriNet-Sante Prospective Cohort Study. *JAMA Intern Med*. 2018;178(12):1597-1606.
31. Demeneix BA. Evidence for Prenatal Exposure to Thyroid Disruptors and Adverse Effects on Brain Development. *Eur Thyroid J*. 2019;8(6):283-292.
32. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Jr., Lee DH, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine reviews*. 2012;33(3):378-455.
33. Kortenkamp A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environmental health perspectives*. 2007;115 Suppl 1:98-105.



www.MERCK.fr



Information médicale/Pharmacovigilance :

pour les patients, les aidants et les professionnels de santé
0 800 888 024 (Service & appel gratuits)

E-mail : infoqualit@merckgroup.com

Merck Serono s.a.s.

37 rue Saint-Romain - 69008 Lyon