I. Introduction ---- 1
A. Contexte ---- 1
B. Et les médecins généralistes dans tout ça ? ---- 2
C. Perturbateurs endocriniens : mais qu'est-ce donc ? ---- 4
D. Histoire de la création du cadre des PE ---- 4
E. Histoire récente, et stratégies nationales et européennes ---- 5
1. Plan national santé environnement ---- 6
2. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens ---- 7
3. Commission européenne ---- 7
4. Le CREDO ---- 8
5. REACH ---- 8
6. Programme national nutrition santé ---- 9
7. Santé publique France ---- 9
8. Organismes nationaux ---- 11
9. En pratique, sommes-nous protégés ? ---- 11
F. Quelques associations de scientifiques ---- 12
1. ASEF ---- 12
2. Le CRIIGEN ---- 12
3. URPS-ML PACA ---- 13
4. Le RES ---- 13
5. WECF ---- 13
G. Et finalement, quelle définition pour les PE ? ---- 13
H. PE : particularités et caractéristiques ---- 14
1. Toxicologie standard, pour mieux comprendre ---- 14
a) NOAEL ---- 14
b) LOAEL ---- 14
c) DJA ---- 14
d) Courbe effet-dose d'un toxique selon ce paradigme ---- 14
2. Toxicologie des PE : changement de paradigme ---- 15
3. Effet cocktail ---- 16
4. Effet cumulatif ---- 17
5. Effets épigénétiques ---- 17
6. Effets différés ---- 19

7. Périodes de vulnérabilité ---------- 19
8. Voies de contamination de l'homme ? ---------- 20
9. Mécanismes d'action ---------- 20
a) Agoniste ou hormonomimétique ---------- 20
b) Antagoniste ---------- 21
c) Autres mécanismes ---------- 21
I. Sources d'exposition : classification des PE ---------- 21
1. Les bisphénols ---------- 21
2. Les phtalates ---------- 22
3. Les parabènes ---------- 24
4. Les composés perfluorés ---------- 24
5. Les composés phénoliques ---------- 25
6. Les polybromés ---------- 25
7. Les pesticides ---------- 27
8. Les dioxines ---------- 28
9. Les PCB ---------- 29
10. Les hydrocarbures ---------- 29
11. Les métaux lourds ---------- 30
12. Les phytoestrogènes ---------- 30
13. Les médicaments hormonaux ---------- 31
14. Un mot sur les POP : ---------- 32
J. Conséquences sanitaires de l'exposition aux PE ---------- 33
1. Troubles de la fertilité ---------- 33
a) Chez l'homme ---------- 33
b) Chez la femme ---------- 34
2. Pubertés précoces ---------- 35
3. Malformations génitales ---------- 35
4. Cancers ---------- 37
a) Cancer du sein ---------- 37
b) Cancer de la prostate ---------- 38
c) Cancer du testicule ---------- 39
5. Syndrome métabolique, obésité ---------- 39
6. Diabète de type 2 ---------- 40

7. Troubles neurodéveloppementaux ---- 41
8. Troubles thyroïdiens ---- 42
9. Perturbation du système immunitaire ---- 42
K. Classification pratique ---- 43
1. Cuisine ---- 43
a) Généralités ---- 43
b) Alimentation ---- 44
c) Boissons ---- 44
2. Cosmétiques, hygiène corporelle ---- 44
3. Produits ménagers ---- 45
4. Environnement intérieur ---- 45
5. Spécificités pour les bambins ---- 45
6. Spécificités pour les femmes enceintes ---- 46
L. Les conseils pratiques…enfin ! ---- 46
1. Cuisine ---- 46
a) Généralités ---- 46
b) Alimentation ---- 47
c) Boissons ---- 47
2. Cosmétiques et hygiène corporelle ---- 48
3. Produits ménagers ---- 48
4. Environnement intérieur ---- 49
5. Bambins ---- 49
6. Femmes enceintes et allaitantes ---- 50
II. Objectifs de la FIC ---- 51
A. Classer et synthétiser l'information ---- 51
B. Donner des conseils pratiques ---- 52
III. Matériel et méthodes ---- 53
A. Principe de l'étude ---- 53
B. Objectifs de l'étude ---- 53
C. Population cible : ---- 54
1. Critères d'inclusion ---- 54
2. Critères d'exclusions ---- 54

D. Taille de l'échantillon nécessaire (n) : 54
E. Mode de recrutement de la population cible 55
1. Organismes sollicités pour la diffusion des documents 55
a) Listing 55
b) Réponses des organismes sollicités : 55
2. Recrutement en direct 55
F. Mode de rédaction et de présentation des documents 56
1. De la fiche 56
a) Méthode de conception et organisation 56
b) Composition de la fiche 57
c) Validation de la fiche par un expert 58
2. Du questionnaire 59
G. Modalités d'envoi des documents 59
1. Diffusion par messagerie électronique 59
2. Diffusion par les réseaux sociaux 60
3. Diffusion par l'intermédiaire du conseil départemental de l'ordre 60
H. Période de recueil 60
I. Réponses 61
J. Traitement des données 61
1. Calculs statistiques 61
IV. RESULTATS 62
A. Population interrogée 62
1. Caractéristiques sociodémographiques 62
2. Type de patientèle 65
3. Rapport des médecins aux perturbateurs endocriniens 67
B. Partie 2 : la fiche 70
1. Première approche 71
a) Temps de lecture 71
b) Premières impressions 71
c) Évaluation de la fiche 73
d) Au total 78

C. Note globale ---- 79
A. Influence des caractéristiques socio démographiques des médecins ---- 80
V. Discussion ---- 81
A. Population de médecins ---- 81
B. Qualité de la participation au questionnaire ---- 82
C. Élaboration de la Fiche d'information et de conseils ---- 83
D. Évaluation de la fiche d'information et de conseils ---- 84
E. Intérêt et perception des PE par les médecins ---- 85
F. Un mot sur les généralistes et la prévention ---- 87
G. Quelques limites ---- 88
H. Pistes de réflexion ---- 89
VI. Conclusion ---- 90
VII. Résumé ---- 91
VIII. Bibliographie ---- 93
IX. Lexique ---- 105
X. Annexes ---- 109
A. Annexe 1 : annonce type envoyée aux généralistes ---- 109
B. Annexe 2 : fiche d'information et de conseils sur les perturbateurs endocriniens 111
C. Annexe 3 : questionnaire ---- 116
XI. Serment d'Hippocrate ---- 126

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

I. Introduction

A. Contexte

Selon un rapport de la DREES, (1) (Direction de la recherche, des études, des évaluations et des statistiques) l'espérance de vie en bonne santé (EVBS), c'est-à-dire l'espérance de vie sans incapacité, diminue alors que l'espérance de vie moyenne augmente (2).

C'est d'autant plus surprenant que l'EVBS diminue en réalité uniquement chez les moins de 55 ans, c'est-à-dire chez les plus jeunes.

Pourtant les progrès scientifiques et techniques sont toujours plus importants et plus rapides, la médecine plus pointue, les connaissances affûtées, les recherches abouties, les avancées permanentes… alors que se passe-t-il ?

Ces avancées nous permettent parfois et même souvent d'adapter notre environnement à nos besoins, mais notre environnement lui, parvient-t-il à s'adapter à nos besoins ? Est-ce que chaque nouvelle découverte n'engendre pas un coût sanitaire ? La balance bénéfice/risque est-elle toujours en faveur du bénéfice ? Regardons de plus près.

Entre 1930 et 2010, nous sommes passés de 3 à 420 millions de tonnes de xénobiotiques (substance chimique étrangère à l'organisme) toxiques répandus par sur la planète chaque année (3). Il est vrai que l'environnement a toujours eu un impact sur la santé de l'homme. Mais depuis la révolution industrielle, n'avons-nous pas augmenté cet impact ?

Les preuves semblent s'accumuler depuis quelques années concernant les conséquences sanitaires d'une grande partie de ces xénobiotiques. Beaucoup d'entre eux sont des perturbateurs endocriniens (PE) ou suspectés de l'être. Mais le principe de précaution ne s'applique que très peu, pourquoi ?

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont en fait un terme vaste, flou, regroupant des molécules étrangères à l'organisme, qui impactent le système hormonal. Il faut savoir qu'ils sont suspectés d'être plus d'un millier, et la liste s'allonge au gré des recherches. Le 13 juillet 2017, Nicolas Hulot et Stéphane Travert rendent publique la liste des pesticides susceptibles d'être des PE. Cette liste, qui ne concerne donc pourtant qu'une seule classe de ces PE (les pesticides), contient déjà plus de 600 substances différentes à elle toute seule (4).

Leur définition est donc aussi difficile à établir qu'ils sont nombreux. De nombreuses instances se prononcent, mais les associations de protection sanitaire et de l'environnement ne sont souvent pas d'accord avec les critères retenus. Nous allons essayer de comprendre pourquoi, en parcourant l'histoire des PE, en expliquant les différents programmes gouvernementaux et associatifs, et leurs objectifs. Fort heureusement, il est quand même possible de s'accorder sur leurs spécificités, qui sont d'interférer avec le système endocrinien, nous le verrons. Par ailleurs, ils nous donnent la satisfaction d'avoir des propriétés communes par classe, ce qui rend les conclusions plus aisées…même si c'est beaucoup dire. Nous évoquerons donc les différentes classes de PE, sans établir bien évidemment de liste exhaustive ; nous aborderons également les façons dont nous y sommes exposés (que ce soit les vecteurs de l'exposition ou les voies de contamination). Nous nous arrêterons quelques instants sur leurs propriétés communes et établirons une classification par secteurs et usages du quotidien, en convertissant les informations scientifiques exposées précédemment, pour les traduire en informations et conseils pratiques et accessibles à tous.

B. Et les médecins généralistes dans tout ça ?

On remarque depuis quelques années une recrudescence importante des pathologies chroniques, par exemple de certains cancers hormonodépendants, de l'obésité (5) ou du diabète. (6)

Il a également été constaté une augmentation notable de certaines malformations, comme les hypospadias ou les cryptorchidies. De grands enfants présentent des troubles de la

Rapport-Gratuit.com

puberté, avec une arrivée souvent précoce. Énormément de troubles neurocomportementaux et attentionnels sont signalés dans nos écoles, avec les conséquences individuelles et sociétales que cela implique. Le coût sanitaire est exorbitant : la population est atteinte de plus en plus jeune de pathologies chroniques, et les médecins peinent à répondre à la demande qui s'intensifie (7).

C'est là que nous, professionnels de santé, nous devons d'intervenir.

Pour un grand nombre de raisons, dont deux d'entre elles étant l'impression d'omniprésence des substances toxiques dans notre vie, et la grande diversité de classes de molécules ; les PE suscitent un découragement chez nombre de nos consœurs et confrères. Certains abordent le sujet des PE comme une problématique passagère ou contestée. Quelques soient les raisons de nos réticences, nous sommes en première ligne, et il semble indispensable que nous nous emparions de la problématique, ou en tous cas des informations qui pourraient nous permettre d'effectuer une prévention primaire efficace et de délivrer une information claire et loyale à nos patients. Il ne s'agit bien évidemment pas de devenir des experts pour chacun d'entre nous.

C'est pourquoi il nous a paru primordial de créer un outil synthétique, pratique et concret, à la portée des médecins intéressés, ou non. Cet outil a été élaboré dans le cadre d'un mémoire de validation de diplôme d'études supérieures de médecine générale, et validé par Dr Spiroux-de-Vendômois, acteur majeur sur la scène de la prévention, la formation, la recherche et la lutte contre les PE. Cet outil a été conçu pour que les médecins généralistes soient en mesure d'assimiler et de distribuer cette information de prévention. C'est une fiche d'information et de conseils (FIC) sur les PE. Nous l'avons voulue concise et non exhaustive, avec la transmission indispensable de certains messages clés, et PRATIQUES. Nous avons par exemple exclu d'y faire figurer une liste détaillée des différentes classes de PE, même s'il nous a été indispensable de les étudier pour convertir et traduire l'information scientifique en conseils. L'objectif de ce travail est donc de faire évaluer la disposition des médecins généralistes à employer la FIC dans le cadre de leur exercice.

C. Perturbateurs endocriniens : mais qu'est-ce donc ?

De multiples définitions sont et ont été attribués aux perturbateurs endocriniens. Les perturbateurs endocriniens sont un groupe de substances de classes différentes, qui ont comme particularités communes d'interférer avec le système endocrinien, et d'être extérieures à l'organisme. C'est la première façon de poser un cadre. Parcourons ensemble cette thématique complexe et enrichissante pour mieux comprendre.

D. Histoire de la création du cadre des PE

Le terme de « perturbateur endocrinien » n'est apparu qu'en 1991, lors d'une conférence organisée par la zoologiste et épidémiologiste américaine Théo Colborn, alors responsable scientifique du World Wide Found (WWF), qui réunit alors 21 scientifiques pour rédiger la déclaration de Wingspread (8).

Cette conférence a été organisée suite à des constats multiples, répétés, et disparates d'anomalies sanitaires chez différentes espèces animales. En voici quelques exemples. Tout d'abord en 1952 sur la côte ouest des États Unis d'Amérique (USA), plus de 70% des aigles à tête blanche deviennent stériles, et voient leur libido chuter. Le scientifique Broley attribue alors à ce phénomène une origine chimique (9).

A la fin des années 50, certaines loutres de Grande Bretagne connaissent une diminution drastique de leurs effectifs, notamment dans les rizières près des zones d'épandage de la dieldrine (pesticide)(10).

Sur les abords du lacs Michigan dans les années 60, on observe une baisse de la fertilité des visons. De plus, les visons nouveau-nés sont petits, mal formés. Cela entraînera une chute de l'industrie de sa fourrure. Les chercheurs de l'université du Michigan mettent en cause les polychlorobiphényles (PCB), qui auraient contaminé les visons par l'intermédiaire des poissons dont ils se nourrissaient (11).

Dans les années 70 sur la côte sud Californienne, certains Goélands semblent avoir des comportements sexuels anormaux. On remarque que des femelles nichent ensemble, le

nombre d'œufs par nid augmente alors ; les mâles quant à eux, voient leur nombre baisser. C'est l'équipe du docteur Guillette qui met alors en évidence la contamination par du dichlorodiphényltrichloroétane (DDT). Le DDT est un pesticide utilisé massivement dans l'après-guerre, dans le cadre d'une nécessité de reprise optimale de l'agriculture.

Enfin en 1980 en Floride, les alligators sont touchés à leur tour. L'éclosion de leurs œufs est en baisse significative, tandis que l'on voit des nouveau-nés mourir précocement, et des micro pénis chez 60% de la population des alligators adultes. Le coupable retrouvé est le dicofol. Le dicofol (un insecticide) se serait répandu dans les eaux du lac autour duquel vivaient les alligators et voisin d'une usine (12).

En 1996 au Royaume-Uni, un colloque est organisé par la commission européenne, l'organisation pour la coopération et le développement économique, l'OMS et l'industrie chimique européenne. La définition de Weybridge y est adoptée : « un PE est une substance étrangère à l'organisme qui produit des effets délétères sur l'organisme ou sa descendance, à la suite d'une modification de la fonction hormonale ». Les choses sont dites.

En 2002, l'OMS se prononce sur sa propre définition, légèrement différente : « Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants» (13).

Le point de consensus entre ces différentes définitions est trouvé : la perturbation endocrinienne apparaît complexe et agit par le jeu du système hormonal.

E. Histoire récente, et stratégies nationales et européennes

La communauté scientifique commence à s'intéresser à la problématique des PE de manière moins sporadique lorsque les membres de la société endocrinienne tiennent leur première réunion publique sur les perturbateurs endocriniens, en conjonction avec la réunion annuelle de San Francisco en 2005.

En 2009, l'Endocrine Society publie une déclaration scientifique sur les PE, qui se révèle être la première publication exhaustive qui fait le point sur la littérature scientifique sur le sujet. Elle représente la première prise de position publique sur cette question par une société scientifique internationale (14).

En 2001 est signé un accord international (la convention de Stockholm) par 151 pays sur l'interdiction de certains polluants organiques persistants (POP) (plusieurs PE sont compris dans cette catégorie, de par leurs caractéristiques de persistance dans l'environnement et de migration longue distance par l'air et l'eau), visant à limiter leur présence dans de nombreux produits (15). Elle entrera en vigueur en 2004. Cette convention est consolidée et modifiée à plusieurs reprises.

1. Plan national santé environnement

En Juin 2009, le plan national santé environnement (PNSE) est mis en place pour une durée initiale de 5 ans (2009/2013). Il est décliné au niveau régional en plans régionaux santé environnement (PRSE) (16). Depuis 2014, il est inclus dans la SNPE, le programme national de recherche sur les PE (PNRPE). Son objectif est de soutenir la recherche fondamentale en appui de l'action publique, sur les questions ayant trait aux PE.

Nous sommes actuellement dans l'ère de la troisième édition du SNPE (2015/2019).

Le 14 Janvier 2019, François de Rugy (ministre de l'écologie) et Agnès Buzin (ministre de la santé) annoncent l'élaboration du quatrième PNSE. L'objectif de ce plan est de réduire l'impact des facteurs environnementaux sur la santé. Les priorités du nouveau plan sont :

- Améliorer la connaissance des expositions environnementales sur la santé
- Informer et sensibiliser la population et les professionnels
- « Démultiplier » les actions concrètes menées avec les collectivités territoriales
- Réduire les expositions et les inégalités environnementales

2. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens

Le 29 Avril 2014 en France, la stratégie nationale sur les PE (SNPE) est adoptée. Le projet a été validé par le conseil national pour la transition écologique. Il visait entre autres, et notamment suite à la demande de nombreuses ONG (dont WECF), à interdire les PE dans les jouets. Suite à un rapport rédigé par les inspections générales des ministères chargés de la transition écologique de la santé et de l'agriculture en 2017, des recommandations y sont présentées, dont celle de la révision et du renforcement de la SNPE. Dans un rapport de juin 2014, le gouvernement reconnaît l'impact négatif des PE (17).

L'un des acteurs majeurs de l'établissement de ces recommandations est le haut conseil en santé publique (HCSP). Le HCSP est une instance chargée d'apporter une aide à la décision au ministre de la santé, en réalisant des rapports sur la santé en France et en formulant des recommandations. Il regroupe quatre commissions spécialisées (les commissions des maladies infectieuses et émergentes, des maladies chroniques, des risques liés à l'environnement et du système de santé et de sécurité des patients) et deux groupes de travail permanents. Les membres comprennent entre autres le président du collège de la haute autorité de santé (HAS), le directeur général de la sûreté nucléaire et de la radioprotection, et le directeur général de la santé.

En février 2018, le gouvernement a donc annoncé l'élaboration d'une deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE2) (18).

3. Commission européenne

En Juin 2017, la commission Européenne (19) s'accorde sur une définition des perturbateurs endocriniens, qui exclut notamment :

- Les PE suspectés
- Les pesticides « conçus spécifiquement pour perturber le système endocrinien des insectes cibles »

Cette définition est finalement rejetée.

Le 13 Décembre 2019, un accord définitif est trouvé. Le texte entrera en vigueur début 2018. Un PE est donc un xénobiotique qui devra répondre aux caractéristiques suivantes :

- Produire un effet négatif vérifiable
- Avoir un mode d'action qui altère les fonctions du système hormonal
- Démontrer un lien DIRECT de cause à effet

Alors que la société européenne d'endocrinologie pédiatrique (ESPE), the endocrine society et european society of endocrinology (cf zotero) s'associent pour rédiger un courrier le 15 juin 2017 à l'attention des ministres européens pour argumenter les raisons de leurs désaccords avec la définition proposée, la commission européenne ne tiendra pas compte de leur avis.

Comme il est aisé de le comprendre, l'obtention de la totalité des trois caractéristiques ci-dessus, étant donné les spécificités des PE que nous allons aborder plus bas, est très difficile à obtenir. Le niveau de preuve exigé est très important. Il devient donc extrêmement difficile de classer une substance comme PE.

4. Le CREDO

Le CREDO (the Cluster of Research into Endocrine Disruption in Europe) créé en mars 2003 a quatre missions englobant 63 laboratoires en Europe, avec un budget total de 20 millions d'euros (20). Par exemple, une grande partie de l'appel de Prague de Mai 2005 émane de projets de recherche financés par l'Union Européenne et réunis dans le comité pour la recherche sur les perturbateurs endocriniens, le CREDO (20).

5. REACH

Au niveau Européen, le programme REACH a été adopté et mis en place par l'union européenne (UE) depuis 2007. Ses buts sont de protéger la santé humaine en favorisant la compétitivité de l'industrie chimique de l'UE (21). Le règlement REACH s'applique à toutes les substances chimiques : celles qui sont employées dans les processus industriels, mais également celles qui le sont dans notre vie de tous les jours, par exemple dans les produits de nettoyage, les peintures et des articles tels que les vêtements, les meubles et les

appareils électriques. REACH implique la charge de la preuve aux entreprises. Ces dernières doivent montrer à l'ECHA (agence européenne des produits chimiques) comment utiliser la substance, et comment se protéger s'il y a lieu. Ce règlement vaut pour des importations de plus d'une tonne. Si les professionnels concernés ne possèdent pas leur numéro d'enregistrement REACH, ils ne peuvent plus exporter (22). En 2018, plus de 25 000 substances ont été enregistrées pour contrôle, soit trois fois plus qu'en 2013.

Ainsi, une substance jugée dangereuse par l'ECHA peut être interdite.

L'ECHA actualise ainsi régulièrement une liste de substances classées comme très préoccupantes. Bon nombre d'entre elles sont des PE (23). Donc même si l'objectif premier de REACH n'est pas uniquement de s'occuper des PE, ce programme régule et contrôle l'utilisation de produits chimiques industriels, dont certaines des substances dont ce travail fait l'objet.

6. Programme national nutrition santé

Le PNNS (Programme national nutrition santé) est un programme gouvernemental qui a été lancé en janvier 2001. Il a pour objectif l'amélioration de l'état de santé de l'ensemble de la population en agissant sur la nutrition (24). L'agence nationale de sécurité sanitaire (l'ANSES) a publié en décembre 2016 un rapport d'actualisation des repères du PNNS (25).

Le slogan du PNNS est bien connu de tous : « manger bouger »

7. Santé publique France

Les dernières recommandations de santé publique France (SPF), qui est l'agence nationale de santé publique et qui succède à l'institut de veille sanitaire, a publié le 21 janvier 2019 ses dernières recommandations sur l'alimentation, l'activité physique et la sédentarité (26).

Les modifications sur la consommation du poisson ne figurent donc pas sur la FIC qui a été rédigée fin 2018 (27).

Ces dernières recommandations ont été commandées à SPF par la direction générale de la santé (DGS) suite à l'évolution des données scientifiques et au rapport cité ci-dessus de l'ANSES (rapport lui-même effectué après que la DGS ait saisi l'ANSES) et à l'avis du HCSP (28)

AUGMENTER	• Les fruits et légumes • Les légumes secs : lentilles, haricots, pois chiches, etc. • Les fruits à coque : noix, noisettes, amandes et pistaches non salées, etc. • Le fait maison • L'activité physique
ALLER VERS	• Le pain complet ou aux céréales, les pâtes et le riz complets, la semoule complète • Une consommation de poissons gras et de poissons maigres en alternance • L'huile de colza, de noix et d'olive • Une consommation de produits laitiers suffisante mais limitée • Les aliments de saison et les aliments produits localement • Les aliments bio
RÉDUIRE	• L'alcool • Les produits sucrés et les boissons sucrées • Les produits salés • La charcuterie • La viande (porc, bœuf, veau, mouton, agneau, abats) • Les produits avec un Nutri-Score D et E • Le temps passé assis

Illustration 1 : formulation finale des recommandations simplifiées de SPF

8. Organismes nationaux

Il serait inapproprié de ne pas citer quelques organismes nationaux, comme l'ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) dont les missions sont d'évaluer les risques alimentaires, environnementaux, et liés au travail. L'agence est un établissement public français, et aide le gouvernement à statuer sur des problématiques sanitaires, en lui fournissant des rapports d'évaluation des risques entre autres. L'INSERM a également réalisé une expertise sur la reproduction et l'environnement, à la demande du Ministère de la santé.

9. En pratique, sommes-nous protégés ?

Malgré les différents programmes de recherche, de prévention et de mise en place de stratégies, les scientifiques actifs dans la lutte contre les PE sont insatisfaits des prises de position du gouvernement et de l'Europe. En effet, les autorités semblent frileuses quant aux prises de positions marquées et les caractéristiques et définitions attribuées aux PE encore malheureusement peu adaptées à la réalité de leurs caractéristiques. Les législateurs semblent surfer sur ces imprécisions. Le principe de précaution ne semble jamais appliqué. Par ailleurs, les représentants de l'industrie sont constamment consultés pour les prises de décisions sanitaires.

Prenons pour exemple le glyphosate, classé par le CIRC (centre international de recherche sur le cancer) de l'OMS comme probablement cancérogène en 2015, et qui n'a toujours pas été interdit en France. La commission européenne a voté en la faveur d'une autorisation de 5 ans supplémentaires. Le gouvernement a également repoussé son interdiction à 2020. Cet exemple à lui seul laisse présager de la complexité et des enjeux qui sous-tendent les prises de décision au sujet des PE. Par ailleurs, nous pouvons évoquer la liste des 400 spécialités pharmaceutiques contenant des parabènes, publiée par Paul Belkimoum, dans un article du Monde en mai 2011 (29).

C'est pourquoi la protection individuelle est primordiale, en attendant que les pouvoirs publics Français et Européens s'impliquent significativement et efficacement dans la protection des citoyens.

A méditer…

F. Quelques associations de scientifiques

Les publics se sont officiellement saisis du dossier des PE, mais il est primordial que des associations de scientifiques et chercheurs, impliqués dans la santé de leurs patients, se regroupent et s'unissent pour faire avancer les pratiques. Les associations citées ci-dessous sont des associations actives au quotidien, dans la recherche, la formation, l'élaboration d'actions concrètes, de terrain. Elles sont également des représentantes sanitaires, qui œuvrent ou négocient avec le gouvernement, pour faire bouger les politiques de santé publique et protéger les citoyens.

1. ASEF

Association santé environnement France, implantée en région

Rédaction et distribution fin 2018 du « guide à l'usage des médecins libéraux » sur les perturbateurs endocriniens. Le guide a été initialement rédigé puis diffusé en région PACA, puis la diffusion s'est étendue à toute la France. Le site de l'association comporte des guides pratiques, classés par population à risque ou activités quotidiennes.

L'association est composée en grande partie de médecins. (30)

2. Le CRIIGEN

Comité de recherche et d'information indépendantes sur le génie génétique. Son président, Dr Spiroux, est également membre fondateur d'ASEF. Il a très gentiment accepté de relire et de valider la FIC. Le CRIIGEN a pour objet la recherche et l'information sur le génie génétique. Nous le verrons, l'un des modes de toxicité et de transmission des effets délétères des PE est l'épigénétique. Leurs actions ciblent également les OGM (organismes génétiquement modifiés), pour permettre une plus grande transparence sur les manipulations effectuées. Un de leurs objectifs clé est l'étude des effets des pollutions diffuses et donc la protection de l'environnement et de la santé (31)

3. URPS-ML PACA

L'union régionale des professionnels de santé des médecins libéraux de la région PACA a été en première ligne pour l'élaboration du guide à l'usage des médecins libéraux distribué initialement en région PACA, puis à l'échelle nationale. Ce guide a été réalisé avec l'aide d'ASEF.

4. Le RES

Le réseau santé environnement est une association qui comprend 20 membres ; certains sont d'anciens chercheurs au CNRS, d'autres sont toxicologues. L'association compte 30 associations adhérentes. Elle est agréée au titre du ministère de la santé et a notamment collaboré à l'élaboration du PNSE.

5. WECF

Enfin un mot sur WECF, qui n'est pas une association de scientifiques, mais dont l'un des objectifs est une lutte pour un environnement sans toxiques, ce qui la rend visible sur ce sujet.

G. Et finalement, quelle définition pour les PE ?

La plupart des chercheurs impliqués dans la recherche sur les PE sont favorables à l'utilisation de la définition de l'EPA (environmental protection agency), qui semble être la définition existante englobant de manière la plus réaliste les caractéristiques des PE : « un PE est un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme » (8)

H. PE : particularités et caractéristiques

1. Toxicologie standard, pour mieux comprendre

La réglementation des substances chimiques repose sur des concepts élaborés à partir des connaissances scientifiques des années 60-70.

Par exemple, pour les calculs effectués pour les substances à effet de seuil, celui-ci est déterminé sur la base de données expérimentales obtenues sur les animaux, en appliquant des facteurs de sécurité (facteur 100 décrit dans le paragraphe « DJA »). Pour les substances sans effet de seuil (comme les substances cancérogènes), on exprime le potentiel pathologique par l'excès de risque unitaire (ERU). Mais dans tous les cas, le paradigme est le même : « la dose fait le poison » (32).

a) NOAEL

No Observed Adverse Effect Level, c'est-à-dire la plus forte dose pour laquelle il n'y a pas d'effet nocif observable (33).

Correspond au niveau d'exposition le plus élevé pour lequel on n'observe pas d'augmentation significative de la fréquence des effets adverses entre un groupe exposé et un groupe témoin.

b) LOAEL

Lowest Observed Adverse Effect Level, c'est-à-dire la dose la plus faible administrée pour laquelle est observée une différence significative de la fréquence des effets adverses entre le groupe exposé et le groupe témoin.

c) DJA

La dose journalière admissible, est la NOAEL divisée par 100. Un facteur 10 est appliqué pour le passage de l'animal à l'homme (tests effectués habituellement sur les rats), et un autre facteur 10 de sécurité.

d) Courbe effet-dose d'un toxique selon ce paradigme

Tandis que la réponse à un toxique standard va avoir un effet croissant en fonction de la dose (les modélisations de courbes peuvent être variables), de manière proportionnelle ou non, les PE vont avoir des courbes effet-dose (CED) très variables, et surtout non linéaires.

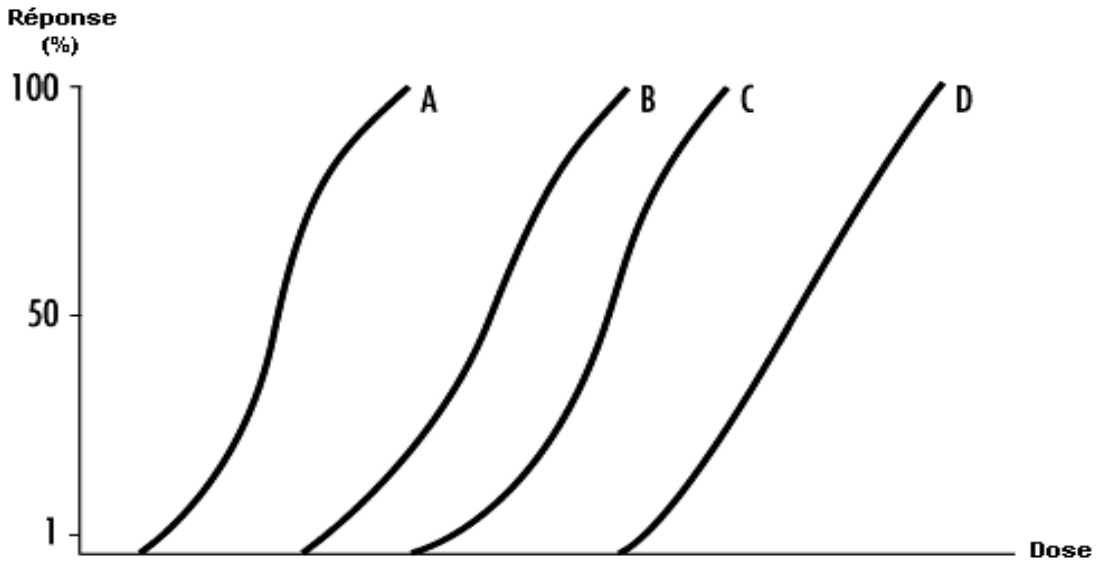


Figure 1 : courbe effet-dose classique

2. Toxicologie des PE : changement de paradigme

Les différences toxicologiques ont été officiellement (34) établies et notifiées lors de l'appel de Prague de Mai 2005. Des experts internationaux de disciplines variées se sont réunis pour travailler sur les PE. D'ores et déjà, le groupe d'experts dit être convaincu que l'absence de démonstration de liens directs entre les troubles liés aux hormones et l'exposition aux substances chimiques ne devrait pas être retenue comme critère pour indiquer une absence de risque. Nous nous permettons un rappel de la définition de la commission européenne qui, pour classer une substance comme perturbatrice, exige la mise en évidence d'un lien de causalité direct.

Concernant la dose seuil, ils se prononcent sur le fait que cette dose ne soit pas défendable quand il s'agit de PE. Il est déjà établi par ce groupe d'experts en 2005, et maintenant très clair que même de petites quantités de produits chimiques peuvent s'ajouter aux effets d'ensemble, indépendamment des seuils qui pourraient exister pour ces substances en l'absence d'hormones naturelles. Car des hormones naturelles sont déjà présentes dans les organismes exposés (34).

Les spécificités toxicologiques des PE rendent l'application de la toxicologie standard inapplicable. La dose ne fait donc pas le poison, on est face à un effet paradoxal : certains PE vont être délétères à des doses très faibles, et l'être moins à des doses élevées ; la toxicité n'augmente pas forcément de manière linéaire en fonction de la dose (35). Les courbes peuvent avoir plusieurs configurations, en fonction du PE testé (en cloche, en cloche inversée etc…). Par ailleurs, la courbe d'un PE seul peut être modifiée s'il est associé à un autre PE (cf paragraphe effet cocktail).

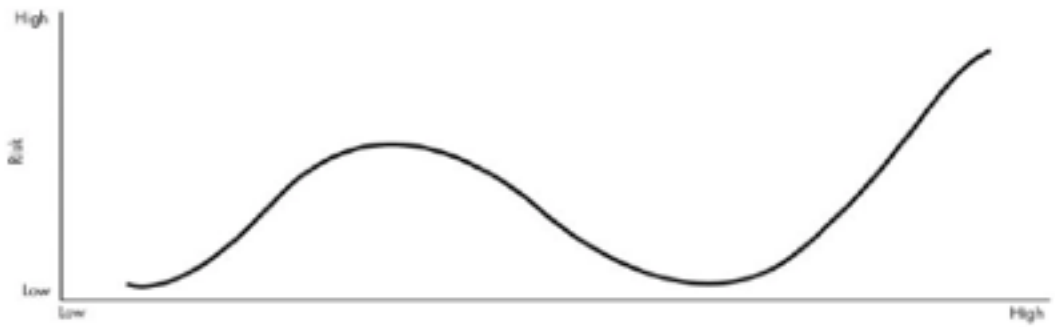


Figure 2 : exemple de courbe effet dose d'un PE , illustration de l'effet paradoxal

Ce qui fait que la NOAEL et la LOAEL, qui sont les valeurs à partir desquelles les DJA sont calculées, ne sont plus des calculs adaptés au fonctionnement de la plupart des PE. La DJA ne semble plus faire sens, et donc ne plus protéger l'homme, si son calcul s'applique de cette manière aux PE.

3. Effet cocktail

L'effet cocktail est une autre caractéristique des PE. Il se définit comme un effet non additionnel. Soient deux substances toxiques, chacune pouvant être administrée à une dose inoffensive. Mais l'une de ces substances toxiques associée à l'autre administrées de manière concomitante n'ont pas l'effet additionnel de ces deux substances introduites seules. Introduites ensemble aux mêmes doses, ces deux substances peuvent devenir très nocives. Autrement dit, 1+1 n'est pas égal à deux. Parfois deux substances introduites à des doses indolentes chacune, une fois associées, peuvent devenir toxiques (34)(36).

4. Effet cumulatif

Le fait que l'exposition aux PE soit chronique entraîne parfois un effet cumulatif, en fonction des caractéristiques de chacun. Les POP (polluants organiques persistants) peuvent par exemple s'accumuler dans les cellules graisseuses. Il est d'ailleurs recommandé de ne pas perdre plus de 4 kilogrammes par mois lors d'un régime alimentaire, pour limiter la dose de substances toxiques libérées dans l'organisme.

5. Effets épigénétiques

L'épigénétique est un domaine émergeant en génétique. Il va à l'encontre de la prédisposition totale par notre patrimoine génétique. En effet, si nous y regardons de plus près, le génome de toutes nos cellules est identique. Alors comment la cellule pancréatique code-t-elle pour la synthèse de l'insuline, alors que celle de la surrénale va amener à la production de cortisol ? C'est parce que les gènes s'expriment différemment en fonction de l'endroit où la cellule se situe dans l'organisme. L'épigénétique peut se définir comme étant « l'étude des changements dans l'expression des gènes qui sont héritables lors de la mitose et/ou de la méiose, et qui ne résultent pas de modifications de la séquence de l'ADN ". On peut résumer cela en utilisant comme exemple deux jumeaux, qui ont le même patrimoine génétique, mais qui vont avoir des grains de beauté, des caractères ou des tailles différentes.

Tentons un petit rappel cytologique :

Les gènes sont composés de deux brins d'ADN, encodés ou séquencés par des nucléotides (A/C/T/G). Le caryotype comprend 46 chromosomes, 23 venant de la mère, et 23 venant du père. Les gènes servent à la fabrication des protéines qui sont des molécules constituées de 20 acides aminés (AA) différents. Rappelons que les chromosomes se situent dans le noyau des cellules, et que les protéines elles, sont à l'extérieur du noyau puisqu'elles sont transcrites grâce à un messager simple brin qui sort du noyau, et qui est ensuite transcrit en ARN, puis traduit en protéine. Tous les gènes qui fonctionnent sont transcrits par définition.

Comment fonctionnent les hormones ?

Les hormones lipophiles pénètrent directement dans le cytoplasme de la cellule par la double couche de phospholipides, puis vont se fixer sur les récepteurs membranaires du noyau de cette même cellule. Une fois le complexe hormone/récepteur entré dans la cellule, en fonction de chacun, soit il déclenche des cascades aboutissant à la transcription du gène concerné, soit il entre dans le noyau avant de déclencher également cette transcription. On peut considérer que les hormones « allument » les gènes. Pour les hormones hydrophiles, le principe est le même, sauf qu'au lieu d'entrer directement dans la cellule, elles passent aussi par un récepteur membranaire cellulaire, mais cette fois au niveau de la double couche de phospholipide de la cellule.

Alors qu'est-ce qui peut empêcher ou sur exprimer cette transcription ?

Les chromosomes sont faits de chromatine. La chromatine est faite du double brin d'ADN ainsi que des histones, qui sont des protéines. Cette chromatine est plus ou moins condensée, en fonction de l'acétylation ou de la méthylation des histones ou des gènes, entre autres (37). Plus les histones sont acétylées, et moins la chromatine est condensée, plus elle est « ouverte ». Plus l'ADN et les histones sont méthylés, et plus la chromatine est difficile d'accès, et moins la transcription est possible. La méthylation « bloque » l'accès aux gènes. Ces acétylations et méthylations (et les autres…) varient en fonction des besoins, c'est ce que l'on appelle la variation génétique. Ces condensations plus ou moins importantes, permettent donc de « libérer l'accès » à un gène (ou non), pour qu'il soit transcrit (38), et donc exprimé.

Par exemple dans l'étude de Corpet A, l'équipe a retrouvé une accumulation de la protéine Asf1b (histone) dans les tissus prélevés sur 86 patientes porteuses de cancers du sein. L'Asf1b a la particularité, lorsqu'elle est présente en plus grande quantité, d'être associée à des cancers plus virulents. En effet, l'équipe montre qu'elle serait responsable d'une diminution de l'expression d'un gène « méthylant », ce qui aurait provoqué une baisse de l'expression de ce gène suppresseur de tumeur, par la diminution de son expression secondaire à la condensation de la chromatine de ce gène (39).

Le fonctionnement de l'épigénétique et notamment de sa transmission est bien décrit par l'étude de Morgan et al., qui a réalisé une expérience sur des souris. L'équipe met en avant la transmission génétique d'une caractéristique épigénétique, et non d'un gène. Dans

cette catégorie de souris, le gène « agouti » est responsable de la couleur jaune des souris, (par manque de méthylation) entre autres, en plus d'être un facteur de risque de diabète, d'obésité, et de tumeurs. Dans ces cas-là, le gène « agouti » n'est pas méthylé alors qu'il devrait l'être. Chez les souris jaunes, l'insertion d'un rétrotransposon en amont du gène Agouti provoque l'expression de la protéine agouti et donc du gène. La descendance de ces souris porteuses varie du jaune au marron. Cela démontre que la transmission de cette modification épigénétique est possible, de façon variable, à la descendance (40).

En travaillant sur ce même gène, l'équipe de Wolff a démontré que l'alimentation pouvait également faire varier l'expression d'une transmission épigénétique. En effet les souris « pseudo Agouti », c'est-à-dire porteuses d'un allèle « agouti », et d'un allèle non agouti (dit « noir ») vivent plus longtemps que leurs frères et sœurs homozygotes « agouti/agouti ». En nourrissant les mères enceintes porteuses partielles d' « agouti » avec des régimes alimentaires riches en méthyles, elles méthylent de plus en plus le gène, et on voit ainsi diminuer la proportion de souris dites « agouti » dans leur descendance. (41). Cela permet de dire que dans ce cas-là, l'alimentation a permis de faire régresser une anomalie épigénétique.

6. Effets différés

Tout comme les substances cancérogènes, on observe un temps de latence entre l'exposition au PE et les effets délétères.

Les dommages d'une exposition dans l'enfance peuvent être visibles bien plus tard dans la vie, comme le montre l'exemple du diéthylstilbestrol (bien connu sous le nom de distilbène) qui a favorisé les cancers du sein d'apparition tardive chez les fœtus exposés en prénatal (42).

7. Périodes de vulnérabilité

En fonction de l'âge, ou du moment de vie d'exposition, les conséquences sont différentes. C'est ce qu'on peut appeler des fenêtres d'exposition. La période d'exposition in utero est déterminante, entre autres. Ceci est expliqué par de profonds changements physiologiques et fonctionnels qui ne pourraient pas émerger cliniquement avant un âge

avancé. Ce phénomène est décrit notamment pour des expositions à l'adolescence au DDT. Celles-ci auraient entraîné un sur risque de cancer du sein à l'âge adulte (43). Les périodes à risques sont donc la vie fœtale, la petite enfance (44), et l'adolescence. On peut ajouter à cette liste, même si cela va de soi, la femme enceinte et la femme allaitante, puisqu'elles partagent leurs expositions à celle de leur fœtus pendant la grossesse, et celle de l'enfant après la naissance.

8. Voies de contamination de l'homme ?

Les PE ont trouvé de multiples portes d'entrées dans notre organisme :

- Digestive : aliments, boissons, tout ce que nous ingérons
- Respiratoire : l'air que nous respirons, les poussières
- Cutanée : certains passent par voie transcutanée, et pénètrent en profondeur, ce qui nous empêche, une fois imprégnés, de retirer la substance même après lavage. Elle s'insémine dans les couches profondes du l'épiderme, puis passe dans la circulation sanguine

Nous pouvons aussi les classer différemment, en citant les éléments contaminés dans notre environnement :

- L'eau
- Les sols
- L'air

De cette manière, les PE contaminent notre agriculture, nos poissons, nos ruminants, l'eau que nous buvons etc... C'est en cela qu'il est difficile de dissocier l'écologie et la santé, car comme le disait Héraclite en 450 avant Jésus Christ : « l'état de santé de l'homme est le reflet de l'état de santé de la nature ».

9. Mécanismes d'action

a) Agoniste ou hormonomimétique

Le PE va prendre la place de l'hormone imitée, et va se fixer sur son ou ses récepteurs à des moments inappropriés, et déclencher des transcriptions inadaptées. L'effet est donc mimétique mais pas dans les bonnes circonstances, ni au bon dosage.

b) Antagoniste

Dans ce cas le PE peut, entre autres, prendre la place de l'hormone imitée, et ainsi bloquer son récepteur par exemple, en monopolisant l'accès à celui-ci, sans permettre à l'hormone naturelle de s'y placer et de déclencher la synthèse de protéines nécessaire.

c) Autres mécanismes

Les PE, en imitant des hormones, peuvent également interagir à de multiples étapes. En plus de se fixer aux récepteurs membranaires, de cellules ou de noyau, en fonction de leurs spécificités ; elles peuvent interagir à tous les moments de « vie » de l'hormone : la synthèse, le métabolisme, la liaison etc…

Ainsi, il y a énormément d'effets possibles.

I. Sources d'exposition : classification des PE

1. Les bisphénols

Il faut savoir que les bisphénols sont produits à plus de 4 à 5 millions de tonnes par an.(45)

La classe des bisphénols contient plus de 15 molécules. La plus connue et celle sur laquelle portent une grande partie des études est le Bisphénol A (BPA). Certains scientifiques commencent à se pencher sur les bisphénols F et S, que l'industrie utilise pour remplacer le bisphénol A, qui a été interdit en dans tous les contenants alimentaires depuis janvier 2015.

Dans les années 30, le Bisphénol A a d'abord été synthétisé comme médicament à activité oestrogénique. Mais les propriétés du DES à l'époque ont été préférées à celles du BPA. Dans les années 60, l'industrie lui a alors trouvé une autre fonction, et il a été utilisé dans la fabrication du plastique.

On le trouve dans les contenants alimentaires en plastique, les revêtements de canettes et de conserves. Il est également sur les tickets thermiques (tickets de caisse), les scellant dentaires.

Le BPA peut pénétrer profondément par la peau, sans que le lavage ne puisse plus l'éliminer.

Le BPA est l'un des PE les plus étudiés. Tant et si bien que le gouvernement a interdit son utilisation en 2015 dans tous les contenants alimentaires, après l'avoir interdit en 2010 dans les biberons et en 2013 dans les contenants alimentaires destinés aux jeunes enfants.

Il provoque des troubles de la fertilité, une toxicité mammaire en fonction de la fenêtre d'exposition, des troubles métaboliques, des déficits neurocomportementaux etc… (46).

Il a tendance à être remplacé par du bisphénol S ou F, qui sont deux composants moins étudiés.

2. Les phtalates

Les phtalates sont un groupe de molécules dérivées de l'acide phtalique. Ils sont utilisés depuis les années 1930 dans l'industrie.

Les deux pans majeurs de leur utilisation industrielles sont les plastiques, avec notamment le PVC, auxquels ils confèrent une souplesse et une élasticité (47) ; et les cosmétiques (les phtalates permettent aux vernis à ongles de ne pas fissurer par exemple).

Ils sont libérés par la matière et migrent donc très facilement, ils envahissent ainsi l'air que nous respirons, les aliments que nous ingérons avec lesquels ils ont été en contact. Ils peuvent nous contaminer également par exposition cutanée.

C'est pourquoi certains phtalates sont interdits dans la composition des plastiques, principalement ceux étant en contact avec des aliments gras. Pour les autres types d'aliments, uniquement des seuils hauts de migration alimentaire sont imposés (48).

Les métabolites des phtalates sont rapidement retrouvés dans les urines, ce qui permet d'avoir un reflet assez précis de la circulation sanguine de ces derniers.

Il est important de préciser qu'ils n'ont pas de capacité d'accumulation dans l'environnement, ni dans les organismes, où ils ont une demi-vie relativement courte (49).

Les phtalates comportent deux sous-groupes : les phtalates à chaîne courte et à chaîne longue. La règlementation en vigueur a restreint l'utilisation des phtalates à chaînes courtes surtout, qui sont souvent remplacés par des phtalates à chaînes longues, moins documentés.

En plus des plastiques, on les retrouve principalement dans les produits d'hygiène comme les shampoings, les cosmétiques (crèmes, vernis, les lotions hygiéniques et autres substances, notamment pour en préserver les parfums) mais également dans les jouets, les adhésifs, les laques, les résines, l'encre d'imprimante, certains médicaments, le matériel de perfusion, le caoutchouc, les colles, les revêtements de sol en PVC, les câbles et autres. La première source d'exposition humaine reste les emballages alimentaires.

A noter que plus de 99% des femmes enceintes testées dans plusieurs études présentaient au moins un métabolite des phtalates dans leurs urines (50).

Les conséquences sanitaires des phtalates sont nombreuses, comme des troubles de la fertilité, des atteintes cancéreuses augmentées (ovaires, prostate), ou des troubles métaboliques comme l'obésité par exemple.

Des réglementations au niveau européen ont permis de réduire les phtalates dans les jouets et articles de puériculture (commission du 7 décembre 1999), puis interdit la mise sur le marché de jouets et d'articles de puéricultures fabriqués en PVC souple contenant certains types de phtalates (DINP, DEHP, DBP…). A partir du 22 juillet 2019, les concentrations de certains phtalates dans les appareils électriques et électroniques (sauf appareils médicaux) devront être inférieures à 0,1%. A partir du 21 juillet 2021, il en sera de même pour les appareils médicaux. De plus, la réglementation européenne sur les dispositifs médicaux prescrit que pour les phtalates classés cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, un étiquetage spécifique devra être mis en place. En France, l'utilisation du DEHP est interdite dans les tubulures des services de néonatalogie et de maternité.

3. Les parabènes

Les parabènes sont une classe assez « connue » du grand public, puisque leur toxicité de classe a été révélée par les médias. Certaines marques prennent le parti d'afficher des messages sur leurs flacons en gage de sécurité, comme la mention « sans parabènes » par exemple.

La principale fonction remplie par les parabènes est l'activité antibactérienne et antifongique. Ils sont donc utilisés comme conservateurs dans les cosmétiques, et les produits d'hygiène principalement, mais aussi dans certains médicaments et aliments (51).

Les produits pour bébés ne sont pas épargnés, qu'ils s'utilisent avec ou sans rinçage.

Dans une étude réalisée par Calafat et al., on retrouve du méthyl-parabène et du propyl-parabène dans 99,1% et 92,7% (respectivement) des échantillons d'urines de la population. Les concentrations urinaires étaient significativement plus importantes chez les adolescentes et les femmes adultes (52).

Depuis avril 2015, la commission européenne a édité de nouvelles règles concernant le buthylparabène et le propylparabène contenus dans les cosmétiques (53). Depuis, ils sont interdits dans les produits cosmétiques sans rinçage pour le siège des enfants âgés de moins de trois ans ; ils ne doivent pas être présents à plus de 0,14% chacun et la concentration totale de parabènes dans les produits ne doit pas dépasser 0,8%.

Il est important de ne pas omettre que les parabènes existent également dans la nature, comme par exemple dans les mûres, les fraises, le cassis (fruits rouges), les pêches, les carottes, les haricots blancs, les oignons, la vanille et l'orge (54).

4. Les composés perfluorés

Les perfluorés sont des composés halogénés gazeux constitués uniquement d'atomes de carbone et de fluor (55). Ce sont des composés dont la chaîne carbonée est totalement fluorée. La classe des perfluorés est représentée principalement par l'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS) et l'acide perfluorooctanoique (PFOA). Ils servent principalement d'agents antiadhésifs pour les ustensiles de cuisine, ou d'agents

imperméables ou antitaches pour les textiles, mais sont également retrouvés dans les emballages alimentaires en papier ou carton (fast food), ou les cires de sols en bois (56). On les retrouve également en tant qu'agents actifs dans certains insecticides ou pesticides.

Nous y sommes exposés principalement par voie alimentaire (aliments, eau, poissons d'eau douce, mollusques, crustacés), mais également par voie cutanée (textiles surtout).

Il est important de stipuler que le PFOA est un POP, c'est-à-dire un polluant organique persistant (57). Nous reparlerons des POP et de leurs spécificités un peu plus loin dans l'introduction.

5. Les composés phénoliques

Dans la liste des composés phénoliques, les alkylphénols ont particulièrement été étudiés. On retrouve ces composés dans les couches sédimentaires, s'ils ne sont pas dégradés avant d'y être emprisonnés. Du fait de leurs propriétés lipophiles, ils peuvent s'accumuler dans l'organisme humain, et notamment dans les adipocytes.

Deux autres phénols sont particulièrement utilisés, et notamment dans les produits d'hygiène : le triclosan et le triclocarban. Ils sont utilisés entre autres pour leurs propriétés antifongiques et antibactériennes. Cette propriété antibactérienne leur confère un rôle probable dans l'antibiorésistance (58).

Ils sont retrouvés dans les savons liquides, le produit vaisselle, des désodorisants, des déodorants, du dentifrice et dans des produits détergents. Certains sont également utilisés dans les filtres solaires ou les baumes à lèvres.

Le phénoxyéthanol qui fait également partie des composés phénoliques, est un conservateur chimique utilisé pour son effet antimicrobien. On le retrouve donc également dans certains cosmétiques (maquillage, crèmes hydratantes…) et dans certaines lingettes nettoyantes pour bébés.

6. Les polybromés

Les polybromés sont majoritairement utilisés comme retardateurs de flammes.

Dans les années 70, ils étaient utilisés comme tels dans les pyjamas des enfants (le TRISS). Une scientifique, Helen Blum (green science institute USA), commence alors ses recherches et démontre rapidement les effets délétères sur la santé, mais surtout qu'il y a un passage très rapide dans l'organisme des enfants après une nuit passée dans les textiles en question. Son article est alors publié dans la revue Science. Le produit chimique est interdit dans les pyjamas pour enfant dès le lendemain de la publication de cet article, devant la mise en lumière de sa toxicité.

Quelques décennies plus tard, certains polybromés sont interdits en Europe, notamment le pentaBDE (isomère du pentabromodiphényléther : PBDE) et l'octaBDE (BDE : bromodiphénylether) en 2004. Finalement ce règlement a fait l'objet d'un amendement en 2005, qui limite la concentration des PBDE au lieu de l'interdire complètement.

Le décaBDE a été enregistré dans le cadre du programme européen REACH, en Août 2010. Il est très utilisé en Europe dans le secteur du textile et des plastiques, entre autres pour les meubles rembourrés et les moyens de locomotion (voitures, trains…) (59).

Les polybromés sont donc utilisés comme retardateurs de flamme dans les meubles, les tapis, les textiles, les peluches, les habitacles de voitures, les appareils électroniques. Et comme évoqué ci-dessus, les interdire est difficile… ils sont donc plutôt régulés et contrôlés.

Ils ont également pour caractéristique d'être des POP, et sont de surcroit reconnus comme des substances cancérogènes (60).

On les retrouve du fait qu'ils soient des POP dans les aliments gras, et les poissons notamment, ce qui nous y expose par la voie alimentaire. Et il va sans dire que nous sommes également exposés par la voie aérienne, sous deux formes : ils se volatilisent à partir de meubles abîmés par exemple, et nous les inhalons ; et ils se déposent sous forme de poussières.

Leur toxicité est entre autres due au brome ou au chlore, qui sont des éléments de même classe que l'iode, et qui présentent donc une similitude structurelle avec la T4. Ils peuvent donc mimer l'effet des hormones thyroïdiennes ce qui peut, comme nous l'avons évoqué plus tôt dans le paragraphe « troubles neurodégénératifs et neuro-développementaux », induire des effets négatifs sur le développement cérébral des enfants par le biais

principalement d'hypothyroïdie (cohortes CHAMACO et PELAGIE), mais également générer des effets délétères chez l'adulte, et dérégler sa fonction thyroïdienne.

7. Les pesticides

On définit les pesticides comme substances ou mélanges de substances ayant pour but de lutter ou de prévenir l'invasion des organismes identifiés comme nuisibles, pouvant causer des dommages ou interférer dans l'ensemble du processus de production (de la plantation à la commercialisation) d'aliments, de produits agricoles, de bois, et d'aliments pour animaux.

Il peut en être fait usage également par une administration aux animaux pour le contrôle des parasites ou insectes sur et dans leur corps, notamment comme outil vétérinaire.

Il existe des milliers de pesticides. Le gouvernement a publié le 13 juillet 2017 une liste de plus de 600 pesticides susceptibles d'être perturbateurs endocriniens (61). Il serait une erreur de penser que les pesticides sont cantonnés à un usage agricole, ils sont également utilisés dans les espaces verts des villes, les jardins de particuliers, sur nos animaux de compagnie, et même sur nous, par l'intermédiaire de spray anti moustiques par exemple. Ils sont extrêmement répandus dans nos intérieurs, de manière ubiquitaire et également au sein de notre chaîne alimentaire.

Les principaux pesticides peuvent être classés en 4 groupes : les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates et les pyréthroïdes.

Les organochlorés sont des POP. Leur principale utilisation était la lutte contre le paludisme et la dengue, mais pas que. Ils étaient également utilisés dans l'agriculture (légumes, céréales…). Deux noms tristement célèbres viennent illustrer ces dires, le DDT et le chlordécone. Le DDT a été utilisé massivement après la seconde guerre mondiale pour reprendre une agriculture optimale. Les scientifiques ont rapidement tiré la sonnette d'alarme, et notamment Rachel Carson, une pionnière dans la découverte des PE. Le DDT a donc été interdit en France en 1971, et aux USA en 1972. Malgré cette interdiction, on le retrouve encore dans notre environnement de par ses propriétés de bioaccumulation et de transport longue distance (POP). Le chlordécone lui, a été utilisé dans les bananeraies

des Antilles française. Il a malheureusement lui aussi prouvé son lien de causalité avec la survenue de cancers de la prostate, et à lui aussi été interdit. Ces deux composants, très persistants, sont toujours retrouvés dans l'environnement, malgré leur interdiction (62). On les retrouve notamment dans les eaux souterraines, l'eau de pluie etc…

Les organophosphorés sont quant à eux principalement utilisés en agriculture. Certains d'entre eux sont réglementés, et ne sont autorisés que dans quelques usages restreints. Le tributylétain (TBT) a été massivement utilisé dans les peintures, le papier, le cuir et le textile. Il a été interdit car il entrainait des conséquences désastreuses notamment sur le système nerveux central. Une étude consistant en une exposition de rats au TBT liste les anomalies histologiques notées après cette exposition chez la population étudiée ; on retrouve notamment des nécroses neuronales, des hémorragies localisées, ou encore une absence totale de cellules de Purkinje dans les cellules du cervelet (63).

Les carbamates sont moins présents dans l'environnement que les précédents. Ils sont utilisés en agriculture depuis les années 50.

Et enfin les pyrétroides proviennent initialement de l'extrait de pyrèthre, dérivé des fleurs de chrysanthèmes. L'extrait de pyrèthre est un insecticide naturel.

De nombreuses études ont permis de mettre en évidence les effets des pesticides, que ce soit sur l'homme, la faune ou la flore (64). Ils sont fortement suspectés d'être cancérogènes (cancers de la prostate, de la vessie, du sein…) (65) (66), délétères sur la fonction reproductrice, entre bien d'autres effets dramatiques.

8. Les dioxines

Les dioxines sont émises par des procédés industriels, notamment par la combustion de certains déchets, la synthèse de certains pesticides, ou encore par des phénomènes naturels tels que des éruptions volcaniques. La contamination des sols se fait donc par voie aérienne, et nous y sommes exposés principalement par voie alimentaire (67).

9. Les PCB

Les polychlorobiphényles sont interdits depuis 1987, mais étant des POP, ils sont toujours présents dans notre environnement. La contamination de l'homme se fait donc principalement par voie alimentaire, mais également par voie aérienne et cutanée. Ils s'accumulent particulièrement dans les sédiments marins ou de rivières. Ils sont reconnus comme cancérogènes par le CIRC (centre international de recherche sur le cancer) (68). Cette classe est composée de 209 molécules.

Ils étaient anciennement employés pour leurs propriétés diélectriques, au sein de condensateurs notamment (isolants) ; mais aussi dans des peintures ou des encres, pour leurs propriétés stabilisantes. Ils sont également produits lors de procédés industriels de combustion (PCB dits « dioxin-like »).

On les retrouve actuellement principalement dans les aliments gras comme le poisson (puisqu'ils sont stockés dans les cellules graisseuses), les produits laitiers, le beurre, la viande, mais aussi dans de vieilles peintures entre autres. Les effets les plus remarqués en plus de l'effet cancérogène, sont les effets neurotoxiques (69) et reprotoxiques.

10. Les hydrocarbures

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques sont des polluants générés par des combustions incomplètes de matières organiques ou constituants tels que le charbon ou le pétrole. On les retrouve dans le tabac, le bois, les carburants, et même dans les grillades.

Ils sont présents dans l'air, dans l'eau, et également dans notre alimentation. Les deux plus grosses sources de contamination de l'homme par les hydrocarbures sont tout d'abord l'alimentation, puis en seconde position le tabagisme (actif ou passif) et les gaz d'échappement des véhicules.

Les hydrocarbures d'huiles minérales (MOH) sont des mélanges complexes issus du pétrole et constitués d'hydrocarbures saturés d'huile minérale (MOSH) et d'hydrocarbures aromatiques d'huiles minérales (MOAH) (dans cette catégorie, une fraction très minoritaire d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) non alkylés peut être présente) (70). Du fait de leur présence dans les adhésifs des emballages alimentaire en

papier et en carton, ces huiles peuvent migrer vers les aliments. La concentration en MOAH peut être bien supérieure dans les emballages en carton recyclé. Les MOH sont utilisés comme agents de démoulage dans l'industrie de la boulangerie industrielle, comme agents anti-poussières lors du stockage de céréales, ou comme composants de croûtes de fromages par exemple ; certains sont également utilisés comme pesticides ou huiles de moteurs (70).

L'ANSES recommande de réduire la contamination des denrées alimentaires par les MOAH en priorité, devant leur caractère génotoxique et mutagène (71). L'EFSA (agence européenne de sécurité des aliments) considère l'exposition aux MOSH comme préoccupante et l'exposition au MOAH comme particulièrement préoccupante.

11. Les métaux lourds

Tous les métaux lourds ne sont pas des PE. Il est vrai qu'ils sont présents naturellement dans notre environnement, mais ils sont aussi et surtout utilisés massivement dans l'industrie (72).

Ils sont émis sous forme de très fines particules, sont propagés par voie aérienne, et se disséminent dans les sols et les milieux aquatiques, contaminant ainsi la faune et la flore. De ce fait, ils sont retrouvés dans une partie non négligeable de la chaine alimentaire, principalement chez les poissons d'eau douce et les poissons prédateurs (73), mais également dans le lait de vache, la viande (bovine, de mouton, de porc et volaille), les crustacés etc… (74).

12. Les phytoestrogènes

Les phytoestrogènes constituent un groupe de composé non stéroïdiens d'origine végétale, capables de se fixer sur le récepteur des œstrogènes de par leur structure moléculaire similaire à celle de l'œstradiol.

Voici la liste des molécules contenues dans cette classe

- Les flavonoïdes, présents dans le houblon et dans la bière

- Les isoflavonoïdes qui ont une structure très proche de celle de l'œstradiol. Ce sont par exemple des composés retrouvés dans la génistéine du soja, ou dans certaines plantes ou aromes (réglisse). On les retrouve également dans une moindre mesure dans les lentilles et dans les pois.
- Les coumestanes que l'on retrouve dans la luzerne et le trèfle rouge.
- Les lignanes, que l'on peut retrouver dans les céréales, et en plus petites quantités dans certains fruits et légumes (75).
- Les stilbènes, dont la source la plus importante est la peau de raisin et le vin.

Tentative de classification par plante à activité œstrogénique démontrée in vivo, selon la définition établie par l'ANSES :

- Les feuilles de trèfle
- Les graines de soja
- Le houblon
- La racine de réglisse
- La graine de lin
- Le fenouil
- La luzerne
- Et le kudzu

13. Les médicaments hormonaux

Dans les médicaments hormonaux nous pouvons citer le tristement célèbre distilbène (DES ou diéthylstilbestrol).

Le DES est un œstrogène de synthèse arrivé sur le marché dans les années 1930. Il a alors été préféré au bisphénol A, car jugé moins cher et plus efficace. Il a été prescrit pendant plusieurs décennies dans le monde entier, pour prévenir les fausses couches chez la femme enceinte.

Nous avons maintenant assez de recul pour travailler sur la cohorte des femmes exposées au DES (association HHORAGES). Il a été démontré que le risque de cancer du sein était supérieur pour les femmes exposées au DES pendant leur grossesse, mais aussi pour les femmes qui avaient été exposées in utero en France (les embryons au même moment).

D’autres anomalies ont été associées à l’exposition au DES, telles que le cancer du vagin ou le cancer du col. Les études n’ont cessé de montrer des liens entre cette exposition in utero et de multiples affections, notamment des malformations génitales, des cancers et des troubles de la fertilité.

Il a même été démontré, ce qui illustre bien le mécanisme d’action des PE, une atteinte de la troisième génération, c’est-à-dire les enfants des personnes exposées in utéro. On retrouve chez cette troisième génération non exposée un nombre plus important d’atrésies de l’œsophage et d’hypospadias par exemple. La quatrième génération est en cours d’étude. Cela met en évidence la possible répercussion transgénérationnelle de l’exposition au toxique.

Un autre exemple de PE médicamenteux est évidemment la pilule contraceptive, qui a pour objet même de perturber le système endocrinien. Ici l’effet est recherché. Aura-t-elle, elle aussi, des effets inattendus au long cours ?

On note également de fortes suspicions sur certains médicaments qui n’ont pas pour objet de bloquer ou de substituer une interaction endocrinienne, mais qui, de par leur formulation, peuvent être à risque (34). Le paracétamol a été étudié par plusieurs équipes dans ce cadre et commence à être suspecté.

14. Un mot sur les POP :

Les POP, polluants organiques persistants ne sont pas une catégorie de PE, mais une caractéristique de certains composés. Les POP regroupent une variété très importantes de molécules issues de familles différentes, et qui ont trois points communs :

- Ils présentent un ou plusieurs impacts nuisibles prouvés sur la santé humaine et l'environnement
- Ce sont des molécules qui persistent dans l’environnement, c’est-à-dire qu’elles résistent aux dégradations biologiques naturelles
- Ils sont bioaccumulables : une fois ingérées, les molécules s’accumulent dans les organismes vivants (tissu adipeux, foie etc…)
- Ils peuvent être transportés sur de longues distances, par les courants marins ou l’air par exemple.

J. Conséquences sanitaires de l'exposition aux PE

1. Troubles de la fertilité

Les PE causent des troubles de la fertilité, aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

a) Chez l'homme

Depuis une cinquantaine d'année, et d'après une méta-analyse réalisée par Elisabeth Carlsen en 1992 (articles publiés entre 1938 et 1991), la qualité du sperme a chuté de 50%. C'est la traduction de la baisse significative du volume séminal, ainsi que de la concentration spermatique.

Il semble important de définir le syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS), qui se défini par un trouble du développement des testicules, pouvant conduire à des malformations congénitales chez le garçon (comme la cryptorchidie ou l'hypospadias), à un risque accru de cancer du testicule, et à une diminution de la qualité du sperme à l'âge adulte(77).

Il a été démontré lors de l'étude de Xing et Bai faite en 2018, qu'un des facteurs de risque de ce syndrome est l'exposition environnementale due à notre mode de vie en pays développé.

Par exemple, Bouskine et al. nous démontrent que de petites doses de Bisphénol A (BPA) ont une forte affinité pour le GPCR (récepteur), ce qui pourrait interférer avec le développement des cellules germinales, et/ou leur différenciation (35).

Meng Y et al. décrivent également la diminution de la production de sperme chez les souris, secondaire à une exposition prénatale au BPA (78).

Les benzophénones des filtres solaires sont également incriminées par l'équipe de Buck, qui met en évidence une association significative négative entre le taux urinaire de benzophénone-2 et la fécondité, qui serait alors réduite de 30% (79).

Enfin, L'équipe de Mehrpour souligne les effets œstrogéniques de certains pesticides sur les hommes, qui altèrent indéniablement la qualité du sperme (80) ; le chlordécone a également été désigné comme responsable d'altérations spermatiques (81). Le cas

malheureux grandeur nature d'exposition à une dioxine, l'accident de Seveso en 1976, nous apporte un élément supplémentaire pour appuyer des troubles de la fertilité secondaires à des expositions environnementales : des enfants de 1 à 9 ans ayant été exposés au nuage de dioxines libéré par l'usine chimique ICMESA ont été suivi, et présentaient une diminution significative de la concentration et de la mobilité de leurs spermatozoïdes à l'âge adulte (82).

b) Chez la femme

Les troubles de la fertilité chez la femme sont dus à des mécanismes physiopathologiques variés, telles que des pathologies tubaires, des endométrioses, des folliculogenèses anormales, des malformations utérines, des troubles de l'ovulation etc… (83).

Le point commun de ces pathologies, en plus de provoquer une baisse de la fertilité, est qu'elles sont secondaires à une exposition à un toxique chimique. Les molécules incriminées sont nombreuses, comme le DES maintenant interdit, mais également le BPA, le DDT (également interdit), les phtalates, les PCB (entre autres) (42) (84) (85).

L'étude de Rattan et al. montre que l'exposition aux pesticides, et notamment au 2,2',4,4',5,5'-hexachorobiphényle (CB-153) et au dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) était associée à un risque d'avortement spontané précoce plus important (86). Dr Vagi et son équipe montrent, quant à eux, une concentration plus forte dans les urines de composés perfluorés (PFOA et PFOS) chez les patientes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (87). Une autre étude menée par Akin et son équipe vient appuyer la précédente concernant la survenue de SOPK lors d'exposition à des toxiques, et met en évidence un taux significativement plus élevé de BPA dans le sang des adolescentes atteintes de SOPK que dans le groupe témoin, après appariement (88). Un lien entre taux plasmatiques de phtalates et endométriose a été mis en évidence en 2009 par Diamanti-kandarakis et ses confrères (89).

Les phtalates auraient un impact négatif sur les probabilités de succès de FIV, comme le révèle une étude du Dr Hauser, qui montre que les fortes concentrations plasmatiques en métabolites de certains phtalates sont associées à une diminution du nombre d'ovocytes matures. Les concentrations en métabolites des phtalates étaient corrélées à une faible proportion de cycles aboutissant à une naissance (90).

Les mécanismes de la baisse de la fertilités, que ce soit chez l'homme ou chez la femme, sont très variés et parfois combinés chez une même population.

2. Pubertés précoces

La puberté précoce est malheureusement l'une des conséquences reconnues des PE.

L'équipe de Watkins et al. a démontré que le taux de phtalates dans les urines était linéairement associé à un taux plus important de DHEA-S (dihydroépiandrostérone sulfate), qui est lui-même un indicateur de puberté ; ainsi qu'à un score de Tanner plus avancé pour les poils pubiens . Sur une cohorte de 15 patients avec une thélarche prématurée isolée, l'équipe de Paris et al. a montré que 9 filles exposées in utero à des PE professionnels (parents) avaient leur moyenne de bioactivité œstrogénique significativement supérieure à celle des 6 filles présentant une thélarche mais non exposées (91). Une autre étude vient appuyer ce constat. Ici, deux groupes de jeunes filles ont été étudiées : un groupe porteur de puberté précoce centrale (PPC) idiopathique, et un groupe porteur de puberté précoce périphérique (PPP). Des phtalates et métabolites de phtalates ont été dosés dans leur sang, ainsi que le BPA dans leurs urines. Ces deux groupes ont été comparés à un groupe contrôle. Les taux de BPA n'étaient pas différents, dans les groupes contrôle, PPC et PPP ; cependant les taux DEHP di(2éthylhexyl) phtalate) et de MEHP (mono(2-ethylhexyl) phtalate) plasmatiques étaient significativement supérieurs dans le groupe des pubertés précoces centrales (PPC) par rapport aux deux autres populations étudiées. Les phtalates pourraient donc jouer un rôle dans la survenue de pubertés précoces centrales (92).

3. Malformations génitales

Les malformations génitales de l'appareil masculin ont fortement augmenté durant les deux dernières décennies (93). Ces augmentations ne peuvent pas être mises en parallèles de certaines études, notamment une qui a retrouvé plus de 400 perturbateurs endocriniens différents dans le sang du cordon ombilical de 27 enfants.

Un résultat intéressant est apporté par une équipe de l'hôpital de Nice, qui démontre que les taux élevés de PE retrouvés dans le sang de cordon, le colostrum et le placenta, sont

associés à des taux plus importants de malformations génitales. En effet, 150 xénobiotiques y ont été dosés (dans le sang de cordon), et des concentrations significativement supérieures de ces contaminants ont été décelées chez les enfants porteurs de cryptorchidie, comparativement à la population contrôle (94).

Alors que l'on pensait le fœtus protégé, les études démontrent en réalité qu'une exposition aux PE est effective in utero : les substances chimiques atteignent le cordon ombilical, et le liquide amniotique (95). Par la suite, l'allaitement est également une voie d'exposition. Cependant sa supériorité par rapport au lait artificiel n'est pas remise en question pour autant.

Devant cette recrudescence importante et à la lumière des faits énoncés ci-dessus, différentes équipes se sont penchées sur la recherche des répercussions de ces expositions, et sur la recherche de liens de causalité entre les expositions et certaines pathologies croissantes.

Tout d'abord, il a été noté une méthylation moindre de l'ADN chez les enfants ayant le plus de PE dans le sang du cordon lors du premier trimestre (notamment des phtalates) (96). Cela nous renvoie au paragraphe « épigénétique ».

Les malformations les plus rencontrées et les plus documentées sont les malformations génitales, notamment chez le petit garçon. Les malformations retrouvées en plus grande proportion (cryptorchidie, hypospadias), ainsi que le cancer testiculaire et l'inflexion de la qualité du sperme forment le syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) évoqué plus haut.

Il a été démontré que ces malformations pouvaient être secondaires à des expositions à des PE, mais pas uniquement des enfants en devenir, mais également des géniteurs, pères et mères ; et parfois même des grands parents pour certains cas.

Par exemple une exposition professionnelle environnementale de parents à des substances chimiques, et notamment de la mère pendant sa grossesse, étaient des facteurs de risque d'hypospadias, et de manière plus importante si l'exposition avait lieu durant la période de différenciation sexuelle (97) (98).

En effet dans l'article de kalfa et al. publié en 2015 (99), après le suivi de deux groupes de garçons, l'un né avec un hypospadias et l'autre non, on retrouve des taux significativement

augmentés d'exposition de la mère et du père aux PE dans la cohorte de garçons porteurs de la malformation, ainsi qu'une exposition fœtale significativement plus importante durant la période de formation génitale in utéro (dite de vulnérabilité) aux PE.

L'étude de Warembourg et al. a dosé des éthers glycol dans les urines des femmes enceintes, puis suivi les enfants avec des malformations type hypospadias ou cryptorchidie. Les taux de l'un des éthers glycol a été retrouvé significativement plus élevé dans le groupe des garçons hypospades (98). L'équipe de Komarowska quant à elle, met en évidence un taux plus important circulant de BPA chez les garçons porteurs de cryptorchidie (100).

Les solvants sont également des toxiques incriminés dans ces malformations. Dans la cohorte PELAGIE, l'équipe de Garlantezec a mis en lumière une relation statistiquement significative entre l'exposition professionnelle de 3005 femmes enceintes à des solvants et la survenue de malformations génitales chez le garçon exposé in utéro (101).

Certaines études encore peu nombreuses mettent en évidence l'effet perturbateur de certaines molécules utilisées couramment comme le paracétamol par exemple, sur la survenue de malformations si l'exposition a lieu in utéro (102). Le mécanisme serait l'inhibition de l'hormone insulin-like 3, hormone sécrétée par les cellules de Leydig, impliquées dans la descente testiculaire chez les fœtus (103).

4. Cancers

Devant une augmentation croissante des cancers hormonodépendants dans nos sociétés développées, la question se pose de l'impact de notre environnement sur la survenue de ces pathologies chroniques.

Rochefort et son équipe, après une mise à plat des registres épidémiologiques des cancers hormonodépendants en France depuis 1980, a mis en évidence l'association statistique de l'exposition à des molécules perturbatrices comme le BPA et le DDT, dans la survenue de cancers hormonodépendants (104) (105).

a) Cancer du sein

Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez la femme.

Il est une molécule emblématique que nous ne pouvons pas ne pas évoquer : le diéthylstilbestrol (DES). L'exposition au DES des femmes dans les années 1950, a été positivement corrélée à la survenue de cancers du sein chez les filles de ces femmes exposées (106). Une étude prospective traite de l'exposition au DES, mais cette fois des rats ; après exposition in utéro, les rats adultes avaient un risque plus important de développer un cancer du sein.

Elle a été suivie par le DDT. En effet, les jeunes femmes exposées au DDT avant leurs 14 ans avaient un risque significativement supérieur de développer un cancer du sein avant leurs 50 ans (107). Barbara et son équipe ont utilisé la cohorte « child health and development studies pregnancy cohort » (CHDS) qui est une cohorte de plus de 15000 patients, avec un suivi sur trois générations. Les scientifiques ont suivi les filles de mères exposées ayant développé un cancer du sein jusqu'à l'âge de 52 ans, et il a été retrouvé une corrélation entre l'exposition de la mère au DDT, et la survenue de cancer du sein chez les filles des femmes exposées, de manière significative. Aucune corrélation avec l'un des facteurs suivants n'a été retrouvée de manière significative : le poids, les origines ethniques, l'âge et les antécédents de cancer du sein (108).

Actuellement, de multiples classes de PE sont reconnues comme étant des facteurs de risque de cancer du sein. Le mécanisme le plus courant est l'action oestrogène-like de plusieurs substances, comme le BPA (109) notamment, le DES l'ayant précédé, les phyto-estrogènes, les hydrocarbures et les organochlorés par exemple (110).

Au-delà des articles démontrant la survenue plus significative de l'évènement lors d'exposition à ces différentes molécules, de nombreuses études tendent à démontrer les mécanismes, un par un, de l'augmentation de ce risque. Nous pouvons citer l'article de Deb et al. qui montre que le BPA induit l'expression du gêne HOXB9, qui joue un rôle clé dans le développement de la glande mammaire entre autres (111) (112) (113).

b) Cancer de la prostate

Le chlordécone, insecticide organochloré utilisé notamment dans les bananeraies dans les Antilles françaises a montré qu'il entrainait un risque augmenté de cancer de la prostate, qui reste sans équivoque (114) (115).

En plus d'être un pesticide, le chlordécone a la particularité, comme certaines autres PE, d'être un POP (polluant organique persistant). Il s'accumule donc dans l'environnement et contamine les sols, et par cet intermédiaire, les aliments des élevages, l'eau, l'agriculture etc…

Dans une étude française publiée en 2016 par Lemarchand et son équipe, ils démontrent le risque de cancer de la prostate est augmenté dans certaines professions agricoles, et notamment celles faisant un usage régulier de pesticides (116).

Un peu plus tôt en 2006, une étude intéressante menée su 14458 hommes travaillant dans le démantèlement des condensateurs a mis en valeur une corrélation majeure entre une exposition prolongée aux PCB et la survenue de cancer de la prostate (117).

Une étude plus récente de Lim et al. renforce la précédente en montrant une corrélation significative entre les taux de PCB circulants, et la survenue de cancer de la prostate (118).

c) Cancer du testicule

Comme évoqué précédemment, le cancer du testicule fait partie du syndrome de dysgénésie testiculaire. Il est en augmentation rapide et régulière dans les pays industrialisés depuis 1960.

Le cancer du testicule touche l'homme jeune, et a triplé entre 1940 et 1980.

Il a été démontré un lien entre la quantité de PCB circulant, et le risque de cancer du testicule par Paoli et al. (119). Une étude publiée par Purdue et ses collègues a évalué les doses de PCB (entre autres) sur des prélèvements sanguins effectués entre 1972 et 1978. Les taux circulant de PCB chez les porteurs de cancer testiculaire étaient significativement plus élevés (120).

5. Syndrome métabolique, obésité

Le diabète fait partie de la liste des pathologies suspectées d'être induites par les PE.

En 1997, la part des français atteints d'obésité était de 8,5%, contre 14,5% en 2009. L'obésité touche également une population de plus en plus jeune.

Cette recrudescence semble être difficile à attribuer uniquement à nos apports nutritionnels stricts. D'autres facteurs semblent entrer en jeux. Cette hypothèse tend à devenir une certitude (121) (122) ; il est maintenant prouvé que certains PE sont obésogènes. Le BPA par exemple, comme le démontre Rancière et al. est l'une des substances chimiques capables d'induire une prédisposition plus importante à développer un surpoids pathologique. Il est même évoqué l'hypothèse que l'obésité serait programmée par l'exposition précoce dans la vie des enfants, comme le montre l'étude effectuée et publiée en 2016 par Braun JM et al.(123) ; ou encore celle effectuée par Barker, qui explique l'apparition de troubles métaboliques à l'âge à adulte par l'exposition in utero à des substances toxiques telles que les PE. Shafei et son équipe en effectuant une revue de la littérature, soulèvent l'efficacité potentielle d'une prévention précoce à l'exposition aux PE, pour diminuer certaines prédispositions à l'obésité (124).

Le tissu adipeux est organe qui est également soumis au contrôle hormonal. Le rôle des PE serait une action sur l'adipogénèse (125). Une étude très rigoureuse a rapporté une expérience qui a consisté en l'exposition de souris gestantes au tributylétain (TBT). La descendance de ces souris exposées présentait une augmentation de l'adipogénèse avec un effet sur les deux générations suivantes ; ce qui démontre un effet transgénérationnel des anomalies liées à l'exposition (126).

6. Diabète de type 2

Selon les données de l'assurance maladie, le diabète a augmenté de 199% entre 1990 et 2008(6).

Une revue de la littérature récente montre une association franche entre diabète de type 2 et exposition aux PE (127). Le mécanisme principal serait une perturbation de l'équilibre glucido-lipidique via des actions sur le foie, le pancréas, le tissu adipeux, et le muscle squelettique. Ces anomalies mèneraient à une résistance à l'insuline.

De nombreuses études ont démontré l'impact des PE sur la survenue de diabète de type 2, et notamment en post exposition aux POP.

Les phtalates ont été mis en cause comme facteur inducteur de résistance à l'insuline, notamment par une étude qui a montré une corrélation entre concentration urinaire de métabolites de phtalates et résistance à l'insuline.

Les pesticides organochlorés sont également fortement suspectés d'être liés à un risque accru de diabète (128).

7. Troubles neurodéveloppementaux

Des liens ont été retrouvés entre l'exposition aux toxiques environnementaux, et troubles comportementaux. On relève notamment des fréquences de troubles du spectre autistique (TSA) et des déficits de l'attention avec hyperactivité (TDA) plus importants (129) chez les enfants depuis quelques décennies. Des baisses de QI (130) ont également été constatées ainsi que des troubles des apprentissages. La baisse de QI a été constatée dans de nombreux pays, dont la France qui reste le pays le plus marqué. Les principaux PE incriminés seraient les pesticides (131) (132), le mercure, les PCB et les polybromés.

Ces troubles seraient donc secondaires à l'exposition à de multiples composés chimiques. La génétique, le diagnostic et le dépistage ne peuvent pas expliquer à eux seuls cette augmentation des chiffres.

Le mécanisme physiopathologique suspecté majoritairement est le dérèglement de l'équilibre thyroïdien (132). Ce dernier a un rôle clé dans le développement cérébral et particulièrement au premier trimestre (133) (134). Les composés suspectés peuvent passer la barrière placentaire comme nous l'avons vu précédemment, et également se retrouver dans le lait maternel.

Au-delà des troubles évoqués ci-dessus, le rôle de l'exposition à certains PE dans des pathologies neurodégénératives, comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, est évoqué dans plusieurs travaux. Une méta-analyse réalisée par l'INSERM a conclu à une relation dose/effet significative pour l'exposition à certains pesticides et la survenue de la maladie de Parkinson (135).

8. Troubles thyroïdiens

La thyroïde est un organe tout particulier, qui tient un rôle essentiel dans de nombreux processus physiologiques de l'organisme, tels que la régulation du métabolisme, le modelage osseux, la fonction cardiaque, le neurodéveloppement, le statut cognitif etc…

Ainsi, le dérèglement de la thyroïde peut engendrer des pathologies diverses et variées, plus ou moins importantes en fonction de l'âge de l'atteinte et du type de dysrégulation. Différents mécanismes d'interaction avec la thyroïde sont décrits, de l'hormonomimétisme, à l'antagonisme, en passant par beaucoup d'autres (136).

La dysthyroïdie de la mère pendant la grossesse peut entraîner des cas très graves de déficit cognitif chez l'enfant, si le problème n'est pas solutionné rapidement. Pour exemple, les fameux « crétins des alpes », qui étaient des enfants avec une hypothyroïdie marquée et non corrigée, ayant pour conséquence des retards mentaux sévères (137) par exemple.

L'homéostasie thyroïdienne chez la mère est donc indispensable lors qu'elle est enceinte et lorsqu'elle allaite.

Malheureusement, il a été relevé une augmentation des hypothyroïdies congénitales comme l'explique Barry et al. (138).

Aker et ses collègues quant à eux ont cherché une corrélation entre les taux de phénols et de parabènes, et les taux d'hormones reproductives et thyroïdiennes chez 106 femmes. Ils ont mis en avant des associations entre la présence de certains parabènes ou phénols et des taux anormaux d'hormones féminines ou thyroïdiennes (137).

Dans le même temps, les taux de bisphénol A dans une cohorte de maman étaient inversement proportionnels au taux d'hormones thyroïdiennes retrouvées chez les bébés filles de ses femmes. (139)

9. Perturbation du système immunitaire

Des études ont mis en évidence des associations positives entre l'exposition aux phtalates et l'apparition de troubles respiratoires comme la rhinite, l'asthme, ou certaines allergies. Prenons pour exemple cette étude faite en Chine par Shi et al. qui rapporte une corrélation

entre les enfants atteints d'asthme et la quantité de métabolites des phtalates retrouvés dans leurs urines du matin (140).

De même, la méta-analyse menée par Li et al. suggère une association positive entre l'exposition à certains phtalates et la survenue d'asthme chez l'enfant (141).

K. Classification pratique

Cette classification a été élaborée dans le but de répondre aux attentes renseignées auparavant concernant l'utilisation de la FIC à destination de nos confrères.

Nous avons donc choisi de « ranger » les risques par sphère de la vie courante. Ainsi, les médecins peuvent prendre connaissance sphère par sphère des conseils prodiguer, les assimiler, et les délivrer au cas par cas, en formulant des conseils pratiques et ciblés. Il est entendu que la délivrance de l'intégralité des informations de la fiche en une fois pourrait s'avérer indigeste, et ne pas avoir l'effet escompté.

1. Cuisine

a) Généralités

Les contenants : les boîtes de conserve et canettes peuvent contenir du bisphénol dans les revêtements intérieurs. Le bisphénol A a été supprimé des contenants alimentaires, mais d'autres composés du même groupe peuvent les remplacer. Les récipients en plastiques peuvent être source de migration de phtalates, et contiennent aussi du bisphénol (biberons, boîtes de conservation alimentaire…). La dissémination des PE contenus dans les plastiques est majorée si l'aliment au contact de ce dernier est chaud ou gras. Les barquettes alimentaires contenant les viandes, poissons etc… peuvent contenir des PE et notamment des phtalates, qui vont migrer au contact de la nourriture, en fonction de ses propriétés. Certains cartons d'emballage peuvent contenir des hydrocarbures également, notamment les cartons recyclés. Le film alimentaire est aussi concerné par les PE, ainsi que les bouteilles en plastique (d'eau ou autre).

Les ustensiles : sur le même principe de plastique en contact avec des aliments chauds, les ustensiles de cuisines en plastiques peuvent faire migrer des PE dans la nourriture. Les poêles anti adhésives peuvent contenir du PFOA ou du PFOS.

b) Alimentation

Nous avons vu que les aliments gras contenaient surtout des PE persistants (POP). Cela concerne les poissons gras, le lait, les produits laitiers, la viande. Il ne faut pas oublier les aliments transformés, qui en plus de contenir des calories creuses, peuvent contenir des additifs, des colorants, des parfums etc…

En ce qui concerne les poissons, nous avons également vu que les prédateurs et gros prédateurs présents au sommet de la chaîne alimentaire pouvaient être d'importants vecteurs de PE ; ainsi que les poissons d'eau douce et les poissons gras.

Les fruits et légumes quant à eux, peuvent être contaminés par de diverses substances, dont les POP, présents dans les sols, mais aussi par l'air. Mais la source majeure de la contamination est évidemment les traitements pesticides.

c) Boissons

Le vin lui aussi peut contenir des dizaines voire des centaines de pesticides. En effet, les vignes bénéficient de traitements draconiens. Les boissons très sucrées et très transformées contiennent leur lot de PE également.

2. Cosmétiques, hygiène corporelle

Les PE se retrouvent dans une immense partie des produits que nous utilisons au quotidien. Il y a bien évidemment les parabènes qui conservent, les phtalates qui font de même, mais on retrouve également du triclosan et de nombreux autres PE. Ils permettent également d'améliorer les textures, d'apporter un parfum etc…

On en trouve dans (liste non exhaustive) : les vernis, le dentifrice, les teintures, les déodorants, le fond de teint, le rouge à lèvres, la crème hydratante, les filtres solaires, les parfums, les shampoings, les savons liquides etc…

Les bombes anti moustiques sont une très importante source d'exposition.

3. Produits ménagers

On en retrouve dans une majorité de produits décapants, nettoyants, qui éliminent toujours plus de bactéries ; dans le produit vaisselle, les tablettes de lave-vaisselle etc…

4. Environnement intérieur

L'air intérieur est malheureusement plus pollué en moyenne que l'air extérieur. Cette pollution vient de multiples sources : les bougies parfumées, les colles de nos meubles, les couches protectrices de nos meubles et de nos bois, les peintures, les revêtements de sol, les retardateurs de flammes, nos habits, nos tapis, nos meubles en bois aggloméré, les pulvérisateurs de bonnes odeurs (parfums d'ambiance…), les fleurs traitées et séchées etc…

Il ne faut pas oublier toutes les bombes anti insectes. En effet, les prises anti moustiques, les bombes pour lutter contre les mouches ou les cafards, et l'anti moustique corporel sont des sources majeures de pollution intérieure. Ajoutons-y les produits ménagers utilisés.

5. Spécificités pour les bambins

Les enfants en bas âges sont parmi les populations les plus à risques si elles sont exposées aux PE. Comme nous l'avons vu, les risques de pathologies chroniques à l'âge adulte sont majorés.

Les jouets en plastiques, et notamment en PVC contiennent des PE et notamment des phtalates. Comme évoqué ci-dessus leurs peluches également, ainsi que leurs habits. Les biberons dans lesquels le lait chaud est servi libèrent énormément de phtalates, ainsi que toute leur vaisselle en plastique.

Les lingettes et autres produits utilisés pour leur toilette contiennent des PE, les couches également, leurs parfums etc…

Il ne faut pas oublier les meubles, et la décoration de la chambre. Souvent avant l'arrivée de bébé tout est réaménagé, un lit et une armoire sont achetés. Les meubles en aggloméré sont pleins de formaldéhyde, et les meubles en bois contiennent de la colle d'assemblage. Les textiles neufs sont également une source d'exposition.

6. Spécificités pour les femmes enceintes

Les femmes enceintes sont très exposées et très à risque également. Pour elles c'est vrai, mais surtout pour leur bambin en devenir. C'est en effet une grande période de vulnérabilité pour l'enfant. C'est pourquoi certaines femmes enceintes doivent s'éloigner de leur environnement de travail lorsqu'elles sont très exposées aux PE ; par exemple les fleuristes, les femmes de ménages, les personnes travaillant en onglerie, les coiffeuses…

Les médicaments doivent être administrés avec parcimonie, et uniquement s'ils sont réellement indispensables.

Vous l'aurez donc compris, les PE se cachent PARTOUT.

L. Les conseils pratiques…enfin !

1. Cuisine

a) Généralités

Pour les contenants : privilégier les conserves en verre, les bouteilles en verre ou gourdes en métal pour les boissons. Ne pas laisser une bouteille en plastique chauffer au soleil. Éviter les contenants en carton recyclé.

Pour la conservation : éviter les boites en plastiques, surtout si elles sont vieilles et abimées. Conserver les denrées dans des boites en verre ou en métal.

Transférer d'emblée de la barquette ou boite d'achat, à une boîte en verre ou un récipient en métal, en fonte ou en grés. Ne pas laisser les aliments trop longtemps dans leur emballage d'origine.

Les ustensiles : les préférer en bois non traité ou en métal. Éviter les poêles avec revêtement antiadhésif, préférer l'inox ou la fonte. Privilégier les bouilloires en métal.

b) Alimentation

Varier au maximum son alimentation. Comme nous avons pu le voir, chaque classe d'aliments nous expose d'une manière différente ; le fait de varier diminue l'exposition répétée aux mêmes PE, ainsi qu'aux PE naturels comme le soja.

Pour tous les aliments, il faut tant que possible privilégier les produits labellisés agriculture biologique (AB), locaux et de saison. Cela évite des transports nécessitant l'épandage de conservateurs, ou le bio d'Amérique du Sud, qui n'est pas contrôlé comme en Europe. Mais gardons en tête que ce n'est malheureusement pas à la portée de toutes les bourses. Agriculture Biologique hors Europe vaut mieux qu'agriculture non biologique (quel que soit le label), comme de récentes études nous le montrent sans équivoque. Cette question ne fait plus débat.

Les conseils donnés par la suite sont des situations idéales, il est bien pris en compte qu'il n'est pas possible à chacun d'accéder à l'alimentation biologique pour le moment… mais les choses évoluent.

Pour les viandes : préférer les viandes maigres, les viandes labellisées agriculture biologique (AB). Ne pas en consommer quotidiennement.

Pour les poissons : En manger maximum deux fois par semaine. Éviter les prédateurs (thon, espadon, requin…). Limiter les poissons d'eau douce à deux fois tous les deux mois au plus. Privilégier les poissons en bas de la chaîne alimentaire, comme les sardines et les maquereaux.

Pour les fruits et légumes : essayer de se procurer des fruits et légumes AB. Si ce n'est pas possible, bien les laver et les éplucher avant de les manger. Le mieux est d'opter pour des fruits et légumes de saison, locaux. Ils n'ont ainsi pas fait le voyage, et pas été traités pour supporter ce dernier (142).

c) Boissons

Pour les boissons non alcoolisées, se rapprocher des éléments naturels au maximum, en privilégiant les boissons 100% à base de fruit, sans additifs. Les préférer dans des récipients en verre. Éviter les boissons transformées, comme les sodas. Privilégier l'AB.

Pour les boissons alcoolisées et notamment le vin, il est indispensable de se tourner vers les vignerons labellisées AB également. Les résidus de pesticides sont à des taux impressionnants dans les vins non biologiques.

2. Cosmétiques et hygiène corporelle

Il est préférable d'utiliser le moins de cosmétiques possible.

Si cosmétique il y a, surtout pour les cosmétiques de contact prolongé avec la peau (fonds de teint, crèmes hydratantes etc…) il est mieux d'envisager d'acheter des cosmétiques labellisés cosmétiques biologique (« cosmebio »).

Il y en a des diverses et variées, et leurs critères sont principalement la quantité d'ingrédients naturels et issus de l'agriculture biologique utilisés pour la fabrication du produit.

Pour les shampoings et savons corporels, il est plus sûr d'utiliser un véritable savon de Marseille. Attention à se procurer le véritable savon de Marseille, qui doit contenir plus de 72% d'huile d'olive ou d'huile végétale. Il ne doit pas contenir de parfums. Pour les cheveux, il est possible d'utiliser les savons de Marseille également. Sinon, il existe des shampoings et des gels douche labellisés également.

Pour les crèmes solaires, les choisir « cosmebio » et à base de filtres minéraux. La protection possédant le meilleur rapport bénéfice/risque reste le vêtement.

Éviter tant que faire se peut les vernis, teintures, déodorants en aérosols, les déodorants avec de l'aluminium. Privilégier les produits à base de produits naturels et/ou issus de l'AB. Préférer l'eau de toilette au parfum et asperger les vêtements plutôt que la peau (143).

3. Produits ménagers

Pour les produits ménagers il faut faire au plus simple, rester sur des produits naturels d'antan. Il est possible de privilégier également des produits labellisés, mais attention : les

labels NF et écolabel sont surtout pour la protection de l'environnement. Alors cela évite tout de même certains produits toxiques, mais cela ne rend pas les produits labellisés susdits complètement inoffensifs ; ou en tous cas pas toujours. Si vous utilisez des produits non naturels, mettez des gants, de préférence en matériaux naturels, eux aussi ; et un masque si nécessaire.

Il est donc préférable de se tourner vers le savon de Marseille encore une fois, ainsi que vers le bicarbonate de soude, le savon noir, et le vinaigre blanc (144).

4. Environnement intérieur

La première mesure à retenir est d'aérer, quel que soit la saison, toutes les pièces au moins 15 minutes par jour.

Il est utile de préciser qu'il faut essayer d'éviter tout ce qui n'est pas indispensable comme les parfums d'intérieur, les bougies parfumées etc…

Il est préférable d'éviter au maximum les produits vaporisés, surtout s'ils ont pour vocation de tuer des indésirables. Il en est de même pour les prises insecticides, les produits désodorisants.

Si des travaux viennent d'être effectués, aérer plus souvent et plus longtemps.

Aspirer le sol au moins une fois par semaine pour éliminer les poussières stagnantes.

Éviter les bouquets de fleurs, car elles sont très souvent traitées pour garder leur bel aspect. Fumer à l'intérieur doit être évité au maximum.

Pensez à laver les vêtements et textiles neufs avant de les porter. Ne pas hésiter à favoriser des habits et objets de deuxième main.

Déballer et aérer les meubles ou jouets neufs après achat, en extérieur. Les incorporer à l'intérieur après quelques jours de déballage et d'aération (145).

5. Bambins

Toutes les mesures précédentes s'appliquent aux bambins évidemment. Pour eux, quelques mesures s'ajoutent.

Il est préférable de ne pas faire dormir un nouveau-né dans une chambre neuve, qui vient d'être rénovée ou repeinte.

Il est préférable de laver les vêtements et les peluches neuves avant de les lui donner. Déballer les jeux quelques jours avant de les lui donner, en extérieur. Privilégier les jeux en bois brut plutôt qu'en plastique, surtout ceux qui sont portés à la bouche.

Pour les meubles, privilégier des meubles de deuxième main, ou en bois brut, non traité.

Faire boire bébé dans un biberon en verre si possible. Des mécanismes anti casse sont souvent proposés. Ou en tous cas, ne rien lui donner à manger ou à boire dans un récipient en plastique ; et de surcroît si l'aliment ou la boisson sont chauds. Préférer les gourdes en métal plutôt qu'en plastique.

Pour les linges et textiles, privilégier les habits de deuxième main, les textiles lavables, comme par exemple des cotons en serviette éponge pour les toilettes intimes. Lorsque cela est possible, préférer une toilette à l'eau, sans ajout. Vérifier les compositions des couches, qui elles aussi peuvent être labellisées. Si vous le pouvez, optez pour des couches lavables (146) en matières naturelles.

6. Femmes enceintes et allaitantes

Comme pour les enfants, toutes les mesures citées précédemment s'appliquent aux femmes enceintes. Il faut cependant ajouter quelques mesures également.

Les cosmétiques doivent être à éviter plus qu'en temps normal. Le tabagisme doit être arrêté si c'est possible, le tabagisme passif évité. L'alcool également doit être arrêté, biologique ou pas, disons-le.

Pour les femmes faisant des métiers à risque de contamination majeurs, il est préférable de proposer un éloignement des substances nocives ; comme par exemple pour les fleuristes, les coiffeuses, les femmes travaillant en salon esthétique ou en onglerie etc…

Le poisson doit être réduit pour atteindre une consommation de deux fois par semaine, et les petits poissons doivent être privilégiés, comme les sardines ou les maquereaux (147). Les poissons d'eau douce sont complètement et nouvellement déconseillés tout au long de la grossesse.

II. Objectifs de la FIC

A. Classer et synthétiser l'information

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, les sources et effets des perturbateurs endocriniens sont multiples, complexes et variées. Sans y être initié, il est difficile de faire le tri et de sélectionner les informations pertinentes ; en effet le sujet est passionnant mais peut faire aboutir les personnes s'y intéressant aux méandres de la biologie moléculaire, sans qu'ils aient pu en tirer l'information utile et concrète.

Par ailleurs, comme nous l'avons évoqué plus haut, les médecins généralistes ont une multitude de rôles très variés, dont celui de prévention primaire, qui est primordial mais difficile à mettre en place tant la demande de soin est importante, et la prévention non valorisée.

Ces deux choses étant dites, il est aisé d'en conclure que l'extraction de l'information sur les PE, pour les généralistes dans ce cas précis, peut facilement être de l'ordre du défi. Notre intention a donc été de simplifier et de résumer l'information, en priorisant les données cruciales, c'est-à-dire :

- Les sources et conséquences principales des PE
- Les voies de contamination et périodes de vulnérabilité
- Les effets singuliers, caractéristiques des PE
- Les conseils pratiques à donner aux patients, en fonction de chaque secteur de la vie quotidienne
- L'adhésion du médecin lecteur à la fiche qui lui est fournie
- Un complément de l'information écrite par une planche imagée, pour pouvoir toucher tous les publics, ou appuyer l'apprentissage des informations transmises
- Quelques pistes supplémentaires pour les personnes souhaitant aller plus loin.

B. Donner des conseils pratiques

Vouloir atteindre les objectifs ci-dessus nous a guidé dans l'élaboration de cette fiche, que nous avons souhaité mettre à la disposition des médecins généralistes (MG). Cela leur permettrait d'avoir une information pratique. Nous ne voulions pas nous étendre sur les caractéristiques physico-chimique et les classes des PE, de peur de noyer les MG dans une information dont ils n'auraient pas l'utilité. Un des objectifs de cette fiche était donc l'adhésion du MG à sa lecture, en lui donnant accès à des conseils triés par usages de la vie courante. Ce qui nous semblait être plus en adéquation avec le terrain. Nous avons utilisé des codes couleurs sur les écrits, pour que l'information soit visuelle. Nous avons insisté sur les périodes très à risques en les faisant figurer sur chaque fiche, pour que la mesure de l'importance de la prévention chez ces populations soit prise en compte. Les informations ainsi acquises par le médecin généraliste et triées par secteur de la vie, pourraient être distribuées avec parcimonie, au cas par cas et surtout progressivement.

III. Matériel et méthodes

A. Principe de l'étude

Il a été de faire évaluer la fiche d'information et de conseils sur les perturbateurs endocriniens par les médecins généralistes des Bouches-du-Rhône pour connaître leur disposition à l'utiliser pour s'informer, et ainsi pouvoir effectuer la prévention contre les PE auprès de leurs patients.

En parallèle de l'évaluation de cette fiche, nous avons cherché à connaître le rapport et les projections des généralistes sur les perturbateurs endocriniens : l'intérêt, la façon dont ils percevaient la thématique, et leur intention de faire de la prévention avec cet outil.

B. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était l'évaluation de la disposition des médecins généralistes à utiliser la fiche d'information et de conseils dans le cadre de leur formation et de l'activité de prévention contre les PE auprès de leurs patients.

Critères ou objectifs secondaires :

- Évaluation du contenu ET de la forme de la fiche
- Intérêt et perception des généralistes concernant la thématique des PE
- Facilité de prise en main de la FIC
- Savoir si selon les MG, la fiche remplissait son rôle d'outil de délivrance de d'une information pratique nécessaire à la prévention

C. Population cible :

Tous les médecins généralistes du département des Bouches-du-Rhône.

1. Critères d'inclusion

- Docteur en médecine générale
- En exercice, qu'il soit libéral ou salarié, en structure de soin (hôpital, clinique, PSPH etc..) ou en cabinet (seul, en collaboration, en maison pluridisciplinaire, en maison médicale d'urgence...)
- Exercice dans le département des Bouches-du-Rhône

2. Critères d'exclusions

- Les médecins étant d'une autre spécialité que la médecine générale
- Les internes
- Le médecin expert ayant validé la fiche
- Les médecins retraités
- Les médecins n'exerçant pas dans les Bouches-du-Rhône

D. Taille de l'échantillon nécessaire (n) :

$n = z^2 + p\,(1-p)/\,e^2$

n : étant la taille de l'échantillon

z : niveau de confiance selon la loi normale centrée réduite (ici 95 % ; z= 1,96)

p : proportion estimée de la population qui présente la caractéristique.

e : marge d'erreur tolérée (5%)

n = 338

Selon les informations transmises par la CPAM des Bouches-du-Rhône, le nombre de médecins généralistes au 6 Septembre 2018 était de 2693.

E. Mode de recrutement de la population cible

Le recrutement s'est fait à la fois par l'intermédiaire d'organismes et par contact téléphonique après tirage au sort des généralistes dans le département des Bouches-du-Rhône.

1. Organismes sollicités pour la diffusion des documents

a) Listing

- Conseil départemental de l'ordre des médecins (CDOM) : contact par téléphone et par messagerie électronique
- Collège des généralistes enseignants d'Aix-Marseille (CGEAM) : contact par téléphone et par messagerie électronique
- Union régionale des professionnels de santé de PACA : contact par téléphone et par messagerie électronique. Pas de diffusion car difficulté à obtenir des réponses des MG par ce canal.

b) Réponses des organismes sollicités :

- CDOM : mise à disposition des médecins sur le site de l'ordre des médecins dans communication/sondages/questionnaires de thèse.
- Le CGEAM n'a pas donné suite
- L'URPS n'a pu diffuser la fiche et le questionnaire à son réseau de médecins généralistes.
- Réponse identique d'ASEF, qui n'était pas en mesure de diffuser le sondage.

2. Recrutement en direct

- Par les pages jaunes (appels téléphoniques pour recueillir des adresses électroniques) : 2831 médecins généralistes apparaissaient sur les pages jaunes, dans les Bouches-du-Rhône. Ils ont été répertoriés par leur nom et leur numéro de téléphone, un par un, dans un tableau Excel, puis numérotés. Nous avons ensuite effectué un tirage au sort de 1500 médecins dans cette liste de médecins généralistes du département grâce au

logiciel DCODE, logiciel générateur de nombres aléatoires. Ces médecins ont été appelés, dans le but d'obtenir leur adresse de messagerie électronique. Figurant dans les pages jaunes et à ce titre, leur activité était libérale, au moins en partie.

- Les médecins généralistes travaillant en structures de soins, ont été sollicités par appel des secrétariats de 31 établissements du département, et leurs adresses électroniques recueillies, service par service. Uniquement les établissements des Bouches-du-Rhône ayant des unités susceptibles d'être gérées par des médecins généralistes ont été sélectionnés (court ou long séjour gériatrique, médecine polyvalente, urgences, service de post-urgence).

Pour tous les recrutements directs cités ci-dessus, nous nous sommes limités à trois appels par numéro de téléphone.

⟹ Après cette série d'appels téléphoniques, une base de données de 455 adresses de messagerie électronique avait été constituée.

- Sollicitation par les réseaux sociaux avec publication de la fiche et du lien du questionnaire sur les groupes de médecins. Il était précisé dans la consigne que le questionnaire devait être rempli uniquement par les médecins généralistes des Bouches-du-Rhône.
- Par effet boule de neige : partage par message électronique aux collègues médecins généralistes, qui ont été sollicités pour répondre et pour partager par messagerie électronique à leurs collègues.

F. Mode de rédaction et de présentation des documents

1. De la fiche

a) Méthode de conception et organisation

La fiche a été rédigée après une revue narrative de la littérature, effectuée dans le cadre de mon mémoire de fin d'études. Les articles analysés ont été sélectionnés à partir de la

base de données PubMed. Ces articles figureront à la fin du document dans la section Références. Pour les sources des différents PE, de nombreux documents classables dans la littérature grise ont été consultés comme les rapports de l'ANSES ou certains documents officiels et gouvernementaux concernant certaines substances. Une classification des PE a été élaborée et détaillée, pour pouvoir identifier les usages industriels (et autres) de chaque classe. Ainsi, nous avons pu établir des listes d'objets et de produits les contenant, pour élaborer des conseils de compréhension facile pour tous. Pour les informations pratiques, plusieurs guides, notamment les guides d'ASEF, de l'URPS-ML PACA, et de l'ANSES ont été d'une grande aide. Une fois les informations récupérées, les tentatives de mise en forme ont été nombreuses. Il a été fastidieux de sélectionner les informations, de les synthétiser, et de rendre cette fiche lisible compréhensible…et courte ! Elle visait à apporter les données essentielles aux médecins généralistes sans les submerger d'informations parallèles, et à leur permettre de transmettre ces informations et surtout ces conseils pratiques à leur patientèle. Éventuellement, la FIC peut être imprimée et distribuée intégralement ou partiellement aux patients dans les cas où le médecin le juge nécessaire.

Le choix du format, ajouté aux codes couleurs, aux illustrations et à la répétition de certaines informations visaient également à atteindre nos objectifs. Nous avons souhaité qu'une fois la fiche lue et digérée, les médecins puissent y trouver facilement et rapidement les informations nécessaires au cas par cas. C'est également pour ces raisons qu'elle n'a pas été rédigée comme un texte simple, ou en format A4 traditionnel.

b) Composition de la fiche

Elle est constituée de cinq feuilles, dont quatre planches. La première feuille n'a pour but que d'introduire le document auprès des lecteurs. La première planche reprend les caractéristiques que l'on peut qualifier de scientifiques : les sources d'exposition, les conséquences sur la santé humaine, les voies d'exposition, les périodes de vulnérabilité, et les spécificités des mécanismes de PE. La deuxième planche quant à elle, comporte les conseils pratiques, classés en fonction des secteurs d'activités de la vie quotidienne. D'abord la sphère de la cuisine, tant les ustensiles et matériaux à prioriser, que l'alimentation et les boissons, y sont abordés. C'est un des axes majeurs sur lequel chacun peut se prémunir, en tous cas partiellement, à l'échelle individuelle. Ensuite vient le

domaine de l'air intérieur, puis de l'hygiène de la maison. Le paragraphe cosmétique et hygiène personnelle est également un des paragraphes clé pour une prévention à l'échelle individuelle. Puis s'ajoutent à ces grandes catégories de notre quotidien, des paragraphes dédiés à deux populations à risques : les enfants, et les femmes enceintes.

La troisième planche regroupe des informations pour les personnes qui souhaitent avoir des renseignements supplémentaires, ou des pistes de recherche s'ils souhaitent aller plus loin, tant pour les professionnels de santé que nous sommes, que pour les patients. On y trouve les principales associations ayant à cœur la problématique des PE, des applications ou des sites utiles pour s'orienter ; et même quelques conseils pour acheter de la nourriture labellisée biologique y compris pour les revenus les plus modestes.

Enfin la quatrième planche est une planche que nous avons souhaité concevoir pour permettre aux médecins de délivrer l'information aux personnes n'ayant pas la capacité de saisir les informations écrites des autres planches, ou se sentant plus à l'aise avec les illustrations. En effet, elle est intégralement imagée. Les messages y sont quasiment intégralement encodés par des dessins. Il est plus facile de s'approprier l'usage de la planche imagée une fois le contenu des planches précédentes lu. Elle s'adresse aux personnes ne maîtrisant pas la langue française écrite, aux personnes ne parlant pas le français, ou personnes porteuses d'un handicap ne leur permettant pas de lire par exemple. Elle peut également s'adresser aux enfants, pour les grandes lignes, ou simplement compléter l'acquisition des connaissances écrites, ou les rendre plus simples à emmagasiner pour les lecteurs ayant une mémoire plus visuelle.

Initialement rédigée grâce au logiciel power point, elle a été convertie au format PDF, en format paysage. Elle comprend donc les quatre planches décrites ci-dessus, et une note introductive et explicative.

c) Validation de la fiche par un expert

Le contenu a été relu et validé par le Dr Spiroux de Vendômois, Président du CRIIGEN élu lors du Conseil d'Administration du 6 septembre 2011 (CRIIGEN : comité de recherche et d'information indépendantes sur le génie génétique), Docteur en Médecine Générale, ayant le certificat International en Écologie Humaine (Faculté de Médecine de Paris V Descartes), chercheur au CNRS Université de Caen, 1er Vice-Président URPS ML de Haute

Normandie (Union Régionale des Professions de Santé Médecins Libéraux), Président de la commission Santé/Environnement URPS Haute Normandie et expert en santé environnementale pour l'URPS.

Docteur Spiroux de Vendômois est un acteur majeur de la lutte contre les PE, il est très actif et engagé à ce sujet, notamment pour tenter de diminuer l'exposition de la population nationale, avec de nombreuses négociations menées auprès du ministère de la santé à son actif.

2. Du questionnaire

Le questionnaire a été rédigé grâce au logiciel Survey Monkey (Annexe 3). Il a été conçu pour répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires. Il a par la suite été testé sur quelques médecins généralistes, et amélioré en fonction des retours de chacun.

Puis il a été diffusé sous forme de lien, glissé dans le message type envoyé à tous les médecins sollicités, via leurs messageries électroniques (Annexe 1).

G. Modalités d'envoi des documents

1. Diffusion par messagerie électronique

Un message type a été rédigé et diffusé (Annexe 1). Ce message comprenait un texte d'introduction amenant une présentation simple du projet ; puis une courte présentation personnelle ; puis enfin des consignes invitant les lecteurs à prendre connaissance de la FIC contenue en pièce jointe et de cliquer sur le lien souligné en rouge pour répondre au questionnaire. Enfin, en fin de message et en caractères plus petits, une explication sur la méthode de rédaction de la fiche et sa validation ont été données. Tous les formats et dispositions des différents éléments ont été étudiés pour susciter l'intérêt du lecteur, pour retenir son attention le plus longtemps possible, et pour lui permettre de relever les éléments clés rapidement. C'est pourquoi les informations comme la méthode de rédaction de la fiche ont été ajoutées à la fin du message. Ce message peut être consulté dans les annexes (Annexe 1).

Il a donc été envoyé à l'intégralité de notre répertoire de 455 médecins. La pièce jointe était insérée en format PDF et le questionnaire sous forme de lien internet, comme stipulé plus haut.

Le message électronique diffusé a été le même durant toute la période de recueil.

Une phrase d'introduction courte était ajoutée sur les messages électroniques envoyés lors des « relances », en amont du message initial et en une autre couleur.

2. Diffusion par les réseaux sociaux

Les médecins ont été sollicités par une publication comprenant un message de présentation, une description courte du projet, et les critères d'inclusions des personnes éligibles à répondre. La fiche était dans ce cas sous forme de photos (5 unités), et le questionnaire toujours accessible par un lien en caractères rouges au bas du message.

3. Diffusion par l'intermédiaire du conseil départemental de l'ordre

Le message type a été envoyé par message électronique au secrétariat de l'ordre des médecins, puis publié dans la section destinée aux thèses. Les médecins devaient se rendre volontairement sur la section des questionnaires de thèses pour répondre. Le questionnaire n'était pas présenté de manière systématique aux visiteurs du site.

H. Période de recueil

Que ce soit par messagerie électronique ou par les réseaux sociaux, nos collègues ont été contactés une première fois le 21 Janvier 2019, puis relancés les 6, 21 et le 27 février 2019.

Le recueil des réponses s'est étalé du 21 Janvier 2019 au 5 Mars de la même année.

Caractéristiques du répertoire

Un temps non négligeable s'étant écoulé entre les premières adresses email récupérées et l'envoi définitif des messages types, certaines adresses n'étaient plus valables. En effet, 12 médecins étaient partis à la retraite, et ne pouvaient plus être inclus, et 15 autres devaient

être fausses ou supprimées, car un message de non réception du message électronique nous était renvoyé systématiquement. Des 455 adresses collectées initialement, 428 étaient en réalité exploitables.

I. Réponses

Les réponses ont été réceptionnées, collectées et traitées grâce au logiciel Survey Monkey, qui avait permis d'élaborer le questionnaire initialement.

J. Traitement des données

1. Calculs statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Survey Monkey. Les variables quantitatives étaient retranscrites ainsi : moyenne ± écart type. Concernant les variables qualitatives : nombre (pourcentage). Une analyse univariée était réalisée pour identifier les facteurs associés à l'intérêt des médecins pour les PE et leur volonté d'utiliser la fiche. Un test de chi2 était réalisé pour cette analyse. Les risques ont été fixés à 0,05 et les intervalles de confiance à 95% ; les résultats obtenus étaient jugés comme significatifs pour des valeurs de $p < 0,05$.

IV. RESULTATS

Les données du sondage ont donc été recueillies du 21 Janvier au 5 Mars 2019. Lors de cette période, 151 réponses ont été obtenues.

D'après le logiciel de rédaction du questionnaire (QR) et de collection des données, le temps moyen de réponse a été de cinq minutes et quarante-six secondes. Cette moyenne prend également en compte les réponses incomplètes. Nous n'avons malheureusement pas les données suffisantes pour fournir l'écart-type associé.

A. Population interrogée

1. Caractéristiques sociodémographiques

Parmi les 151 médecins interrogés, 101(66.9%) étaient des femmes et 50 (33.1%) étaient des hommes (illustration 1).

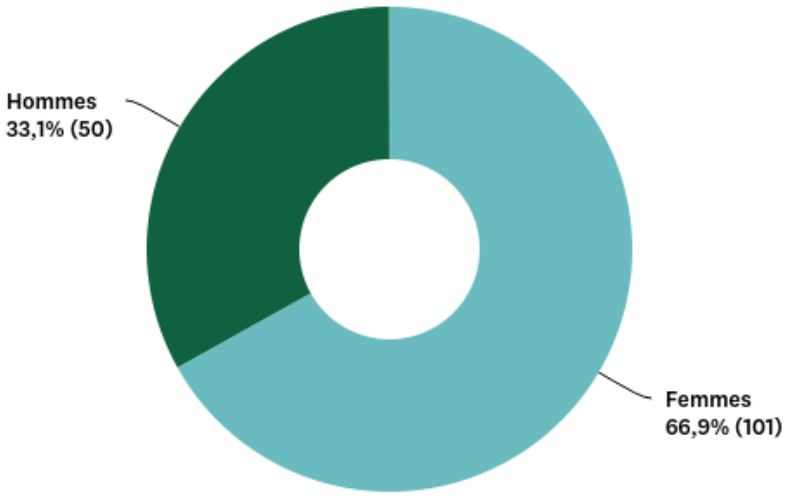


Illustration 1 : répartition des médecins selon leur sexe

La majorité des médecins interrogés avait entre 30 et 40 ans, soit 82 (54.3%) praticiens ; la tranche d'âge la moins représentée était celle des plus de 61 ans, puisqu'uniquement 11 (7.3%) médecins en faisaient partie, dont 10 hommes. Les médecins ayant moins de 30 ans étaient 13 (8.6%) à nous répondre, les 41-50 ans étaient 20 (13.2%) et enfin les 51-60 ans étaient 25 (16.6%) (illustration 2).

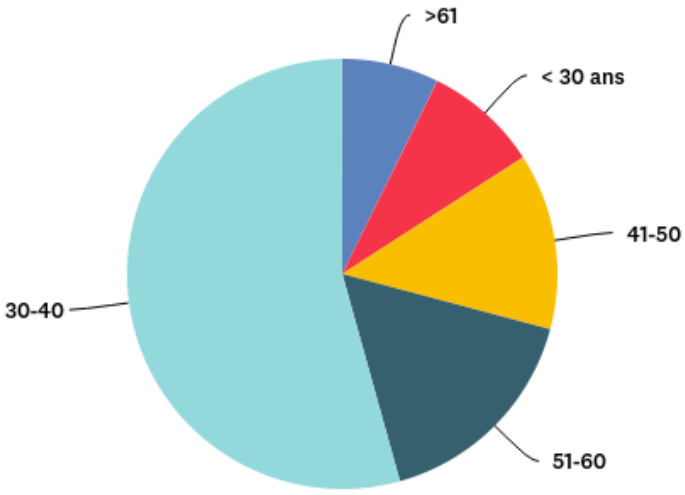


Illustration 2 : répartition des médecins selon l'âge

Chez les hommes

La tranche d'âge des 30-40 ans était la plus représentée avec 25 (50%) hommes, et celle des moins de 30 ans la moins représentée avec 3 (6%) médecins. La deuxième catégorie la plus représentée chez les hommes était celle des plus de 61 ans, avec 10 (20% des effectifs masculins) personnes.

Chez les femmes

La tranche d'âge des 30-40 ans était la plus représentée puisqu'elles étaient 57 (56.4%) à y figurer, la moins représentée était celle des plus de 61 ans, soit 1 (1%) médecin. La deuxième catégorie la plus représentée chez les femmes était celle des 51/60 ans avec 19 (18.8%) d'entre elles (illustration 3).

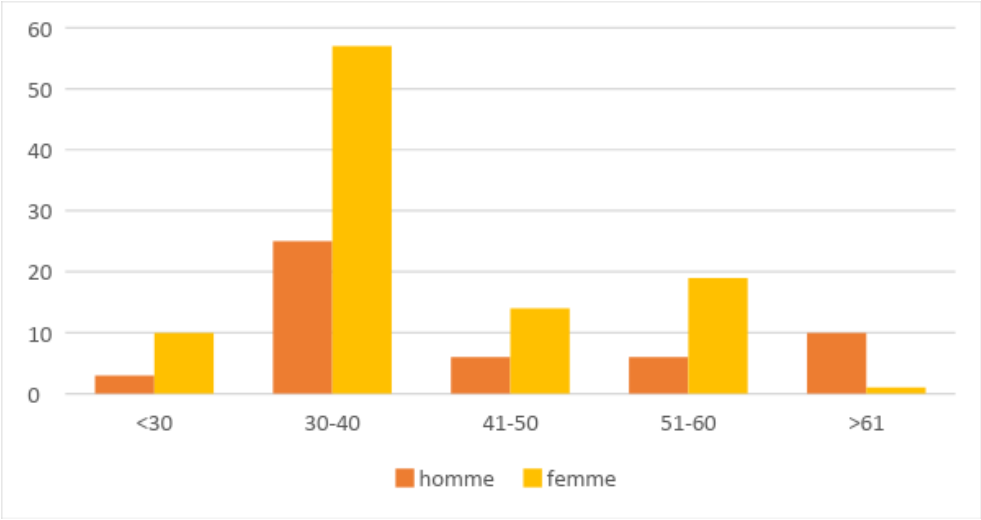


Illustration 3 : répartition des tranches d'âge en fonction du sexe

Les MG interrogés ont dû préciser leur mode d'exercice. Six propositions leurs ont été faites, dont une non définie nommée « autre », pour les activités non classables ailleurs.

Parmi les 151 MG interrogés, 65(43%) travaillaient en cabinet de groupe (l'item exact employé dans le QR était cabinet de groupe/maison de santé) ; 31(20.5%) travaillaient en établissement de santé (structure de soins type hôpital ou clinique) ; 22(14.6%) en cabinet seul, et respectivement 13(8.6%) et 11(7.3%) en maison médicale d'urgence et en activité mixte (illustration 4).

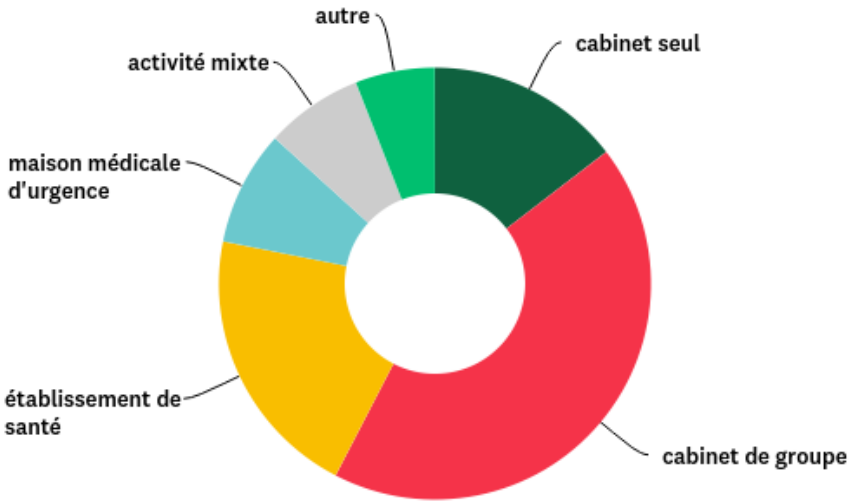


Illustration 4 : répartition du secteur d'activité des médecins interrogés

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Donc 111 (73.5%) MG interrogés travaillaient en libéral, au moins en partie ; et 31 (20.5%) médecins travaillaient dans des structures hospitalières.

Concernant le milieu d'activité, 96 (63%) médecins interrogés travaillaient en milieu urbain, 41 (27.2%) en milieu semi-rural et 14 (9.3%) en milieu rural (illustration 6).

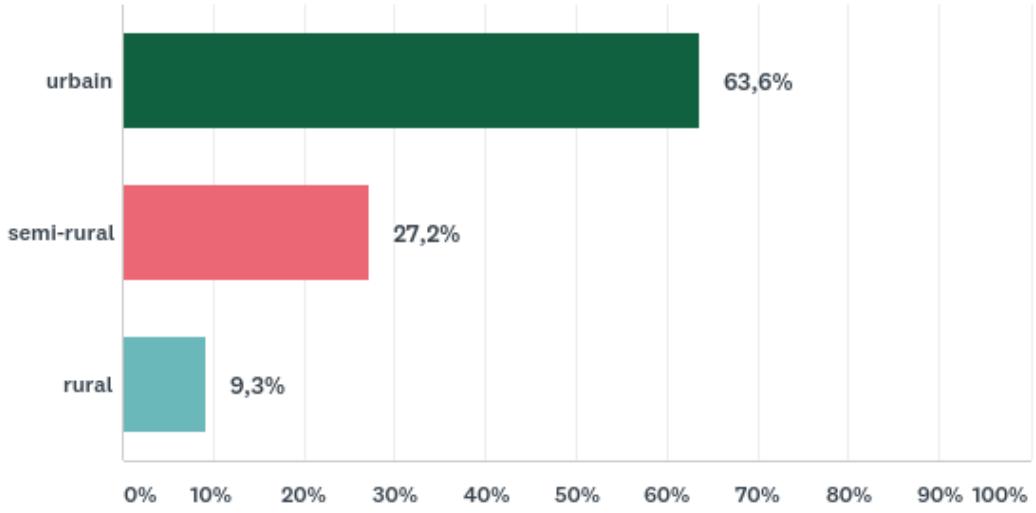


Illustration 6 : milieu d'exercice de la population interrogée

2. Type de patientèle

Nous avons ensuite souhaité savoir si les MG interrogés avaient une activité plus centrée sur un ou plusieurs domaines, touchés par la perturbation endocrinienne (pédiatrie, gynécologie, nutrition, obésité). Il s'agissait d'une question à réponses multiples.

Les médecins interrogés étaient 47% à ne pas avoir du tout d'activité orientée. Les médecins ayant une activité orientée étaient 80 (53%) (illustration 6).

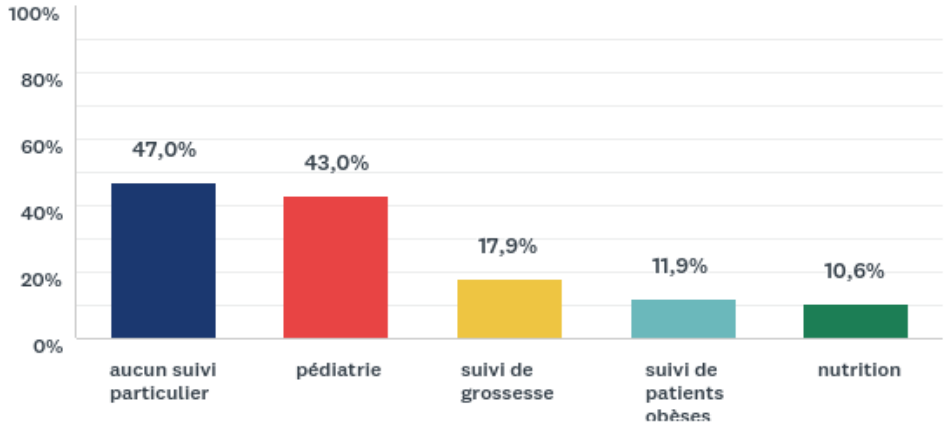


Illustration 6 : répartition des médecins ayant des consultations orientées

Sur ces 80 personnes ayant une activité orientée, 65 (81.3 %) réalisaient plus spécifiquement des consultations de pédiatrie, 27 (33.7%) des consultations de gynécologie, 18 (22.5%) des consultations de suivi de patients obèses, et 16 (20%) des consultations de nutrition (illustration 7). Certains avaient plusieurs types d'activités.

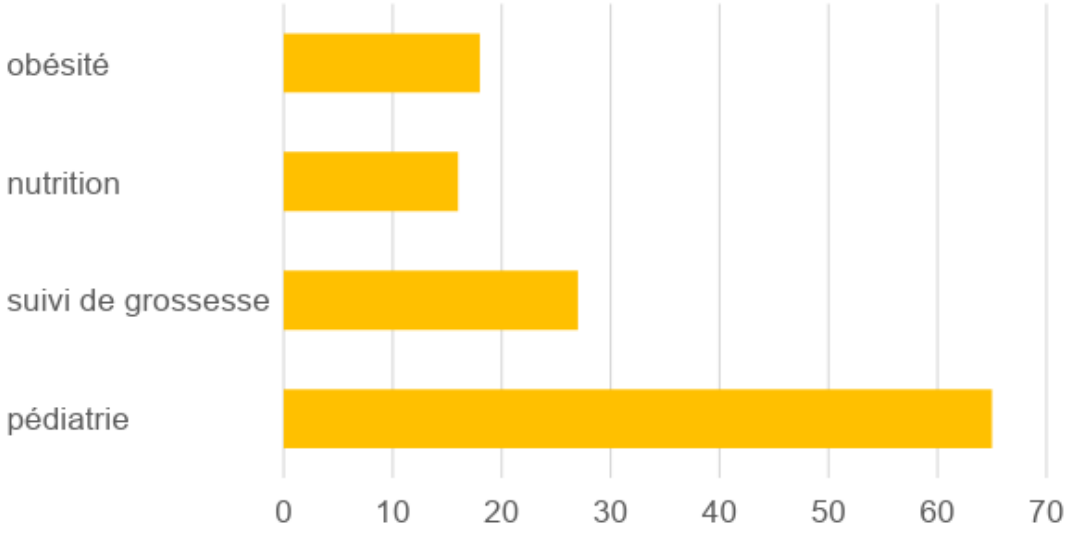


Illustration 7 : type de consultations orientées

Au-delà de vouloir savoir quels étaient les orientations spécifiques de chaque médecin, nous avons cherché à savoir quels types de populations les répondeurs suivaient. Plus de la majorité (84 (55.6%)) suivaient des patients de 40 à 65 ans, 67 (44.4%) suivaient des personnes de 18 à 40 ans ; 59 (39.1%) des plus de 65 ans, et enfin 41 (27.2%) des enfants et des adolescents, soit un peu moins d'un tiers de la population étudiée.

3. Rapport des médecins aux perturbateurs endocriniens

Nous avons tout d'abord commencé par demander simplement aux médecins s'ils portaient un intérêt à la thématique des PE ; et si oui, si leur intérêt était fort ou modéré, autrement dit si leur intérêt (fort) les avait déjà poussés à se renseigner sur la thématique ou non (intérêt modéré).

Sur cette question et les suivantes, uniquement 144 personnes interrogées ont répondu, soit 7 perdues de vue.

Pour commencer, 20 (13.9%) MG ont répondu qu'ils ne portaient pas d'intérêt aux PE. L'autre partie a dit être intéressée. Cet intérêt était donc porté par 124 (86.1%) personnes.

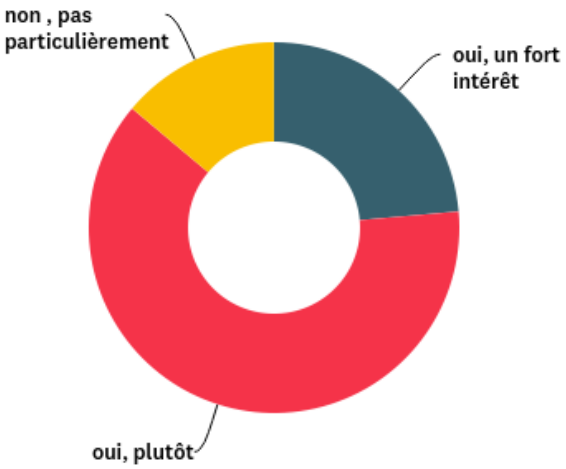


Illustration 8 : intérêt des médecins généralistes pour la thématique des PE

Ensuite, dans le groupe des MG intéressés, nous avons voulu savoir combien étaient très intéressés, et combien l'étaient de manière plus tempérée. Sur l'ensemble des médecins, 34 (23.6%) MG étaient très intéressés et avaient déjà effectué des recherches ; et 90 (62.5%) l'étaient sans d'y être encore plongé.

Une fois l'intérêt des MG évalué, nous avons cherché à savoir quelle perception les participants avaient de la thématique. La question était fermée. Une seule réponse sur les quatre proposées était possible. Dans la moitié des cas (73 (50.7%) MG), le sujet des PE représentait un réel problème de santé publique. 60 (41.7%) MG semblaient trouver le sujet interpellant ; et enfin les PE était une tendance ou une mode pour 4 (2,8%) d'entre eux. 7 (4.9%) MG n'avaient pas d'avis sur la question (illustration 9).

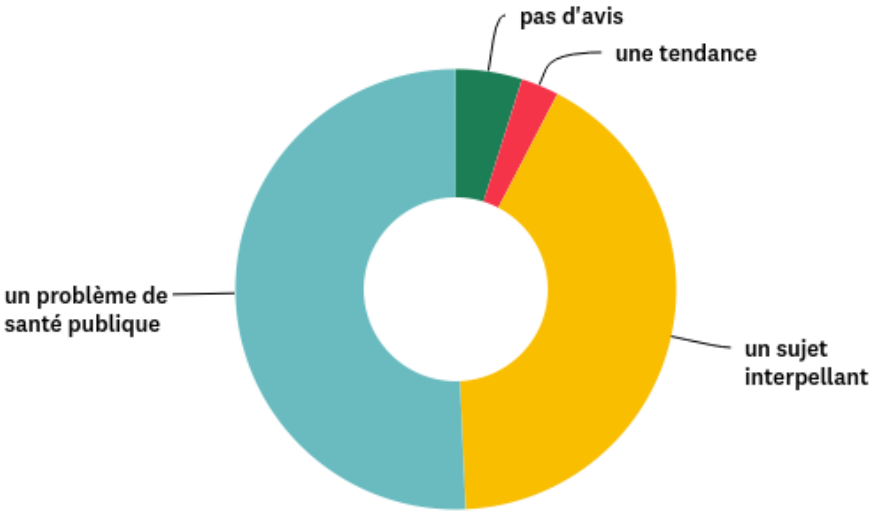


Illustration 9 : perception de l'importance de la thématique des PE par les médecins interrogés

A la question : « souhaitez-vous en savoir plus sur les PE ? », les MG étaient 135 (93.8%) à répondre oui, et 9 (6 ;2%) à répondre non.

A noter que dans les personnes non intéressées par la thématique évoquées plus haut, 16 (80%) souhaitaient avoir plus d'information sur les PE (illustration 10).

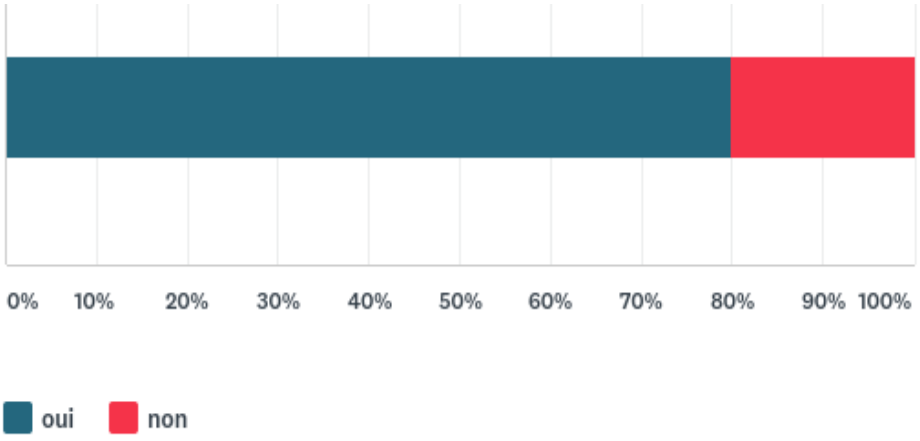


Illustration 10 : répartition en fonction du souhait des médecins non intéressés d'être informés sur le sujet

Une fois que nous avions sondé l'intérêt et la perception de l'importance du sujet ainsi que la volonté éventuelle de notre population d'en savoir plus ; nous avons voulu savoir comment les MG avaient été confrontés au sujet pour la première fois, ou comment ils

avaient entendu parler de la thématique des PE initialement, ou plus exactement par quel vecteur.

La majorité (68(47.2%)) a dit avoir été informée par les médias. En moins grande proportion suivent d'autres vecteurs : l'entourage professionnel pour 22 (15.2%) MG, l'entourage personnel pour 19 (13.2%) MG, les revues médicales pour 11 (7.6%) MG, les formations pour 8 (5.6%) MG puis les réseaux sociaux pour 7 (4.9%) d'entre eux. Les dernières catégories par ordre de fréquence, à savoir l'information par les patients (2 (1.4%)), par les livres 1 (0.7%), ou encore par les sociétés savantes (1(0.7%)), sont tous cités à moins de 2%. Enfin les MG en ayant été initiés par un vecteur autre sont au nombre de 3 (2.1%) ; et les MG n'ayant jamais entendu parler du sujet sont au nombre de 2 (1.4%) (illustration 11).

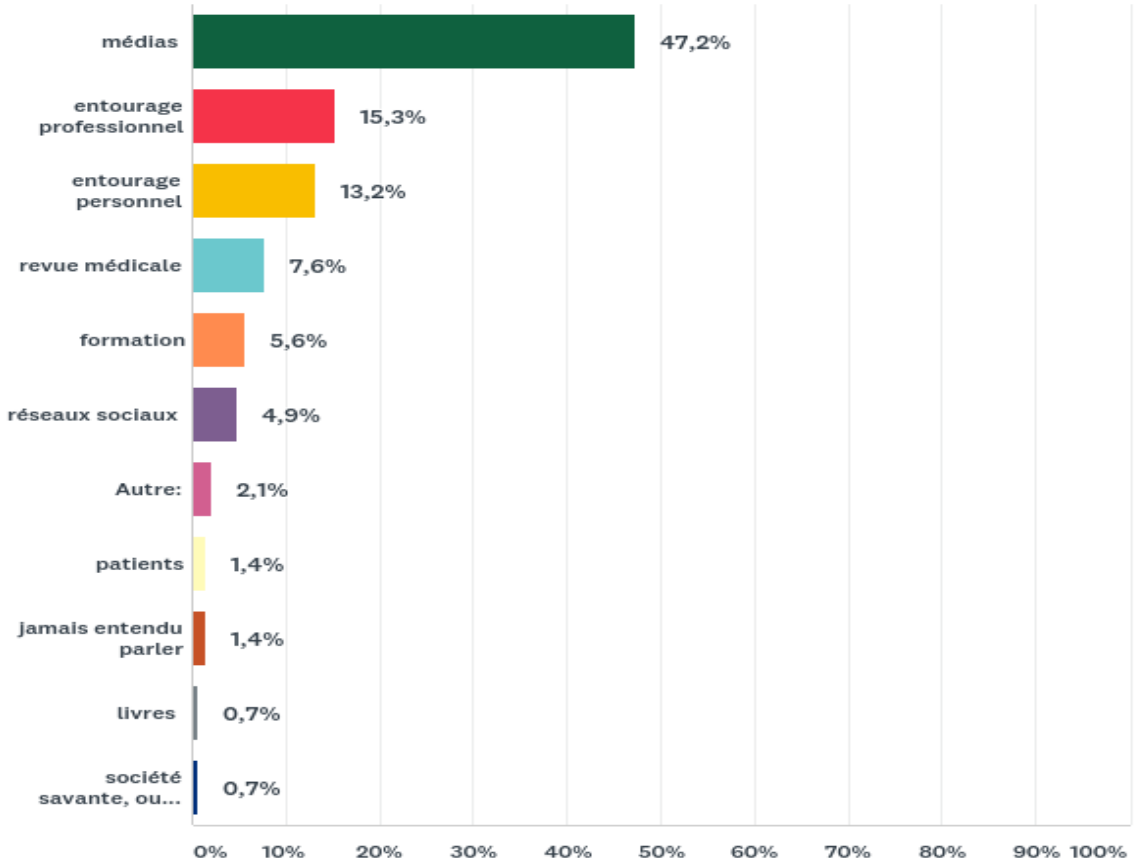


Illustration 11 : mode de prise de connaissance de la thématique des PE

Les MG ayant été informés par un vecteur professionnel, que ce soit par des collègues, des revues ou des sociétés savantes sont 44 (30.6%). A noter que la formation n'a été un moyen de mise en contact avec les PE que pour 8 (5.6%) personnes interrogées.

Après avoir établi le profil de notre population, son intérêt initial pour les perturbateurs endocriniens et ses représentations sur ce sujet ; nous nous sommes interrogés sur sa confrontation avec ce sujet sur le terrain. La patientèle de nos collègues les a-t-elle déjà interrogés sur le sujet ?

A cette question, 43 (29.9%) MG répondent qu'ils ont déjà été interrogés, et 101 (70.1%) répondent que non.

Dans cette sous population de MG effectivement interrogés par leurs patients, 23 (53.5%) ont affirmé avoir réussi à répondre à leur(s) question(s), et 19 (44.2%) ont dit ne pas y être parvenu. L'un (2.3%) d'eux n'a pas répondu à la question. Dans le sous-groupe des médecins ayant réussi à répondre aux sollicitations sur les PE, la proportion de personnes très intéressées par le sujet est 9 fois plus importante que dans le groupe des médecins n'ayant pas réussi à répondre.

B. Partie 2 : la fiche

Nous avons commencé par interroger les médecins au sujet de la lecture de la fiche. Malheureusement, 21 (14.6%) d'entre eux ne l'avaient pas lue, ce qui a diminué notre effectif pour le faire passer de 144 à 123. Un embranchement orientait les personnes n'ayant pas lu la fiche vers la question : « pourquoi ? », puis ne leur permettait pas de répondre aux questions suivantes.

Sur les personnes n'ayant pas lu la fiche (21 personnes), 8 (38%) ont répondu qu'ils manquaient de temps, 2 (9.5%) d'intérêt ; et 11 (52.4%) ont opté pour des réponses libres. Les réponses libres comprenaient principalement des commentaires de non compréhension de la consigne, de problème technique rencontré, ou de volonté de remplir le questionnaire avant de lire la fiche.

Nous poursuivons donc la présentation des résultats, avec une population de 123 MG au lieu de 144.

1. Première approche

a) Temps de lecture

Des fourchettes de temps étaient proposées aux MG. Plus d'un tiers (37.8%) a estimé avoir mis 5 minutes pour prendre connaissance de la fiche, 26 (28.9%) ont estimé avoir mis entre 6 et 7minutes et 21 (23.3%) entre 8 et 10 minutes. Enfin 5 (5.6%) lecteurs estiment avoir mis moins de 5 minutes pour la lire, et 4 (4.4%) plus de 10 minutes (illustration 12).

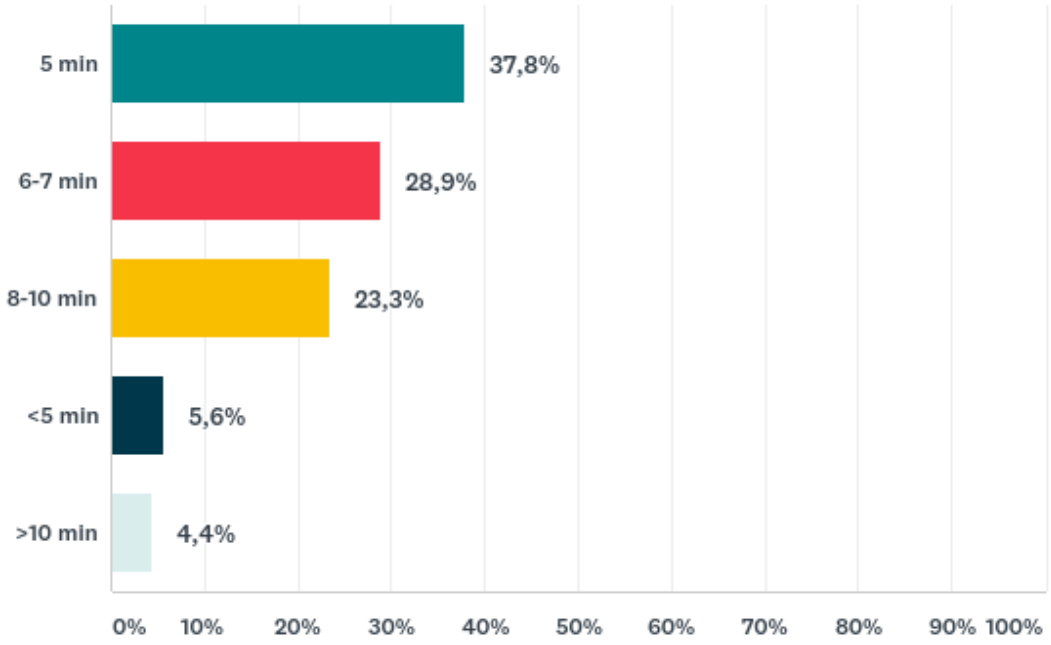


Illustration 12 : Temps de lecture de la fiche d'information et de conseils

b) Premières impressions

Nous avons d'abord voulu savoir si l'une des planches (les planches sont les différents feuillets qui composent la fiche, en format A4 paysage, il y en a donc 4) avait semblée moins intéressante aux MG. Un peu moins d'un tiers (38 MG soit 31%) d'entre eux a trouvé que c'était le cas (illustration 13).

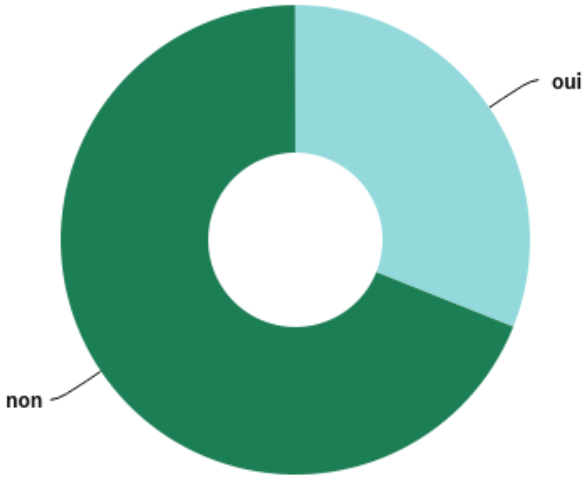


Illustration 13 : nombre de MG ayant jugé au moins une planche de la fiche moins intéressante

Dans cette population ayant jugé une ou plusieurs planche(s) moins pertinente(s), 11 (29%) ont voté pour la première planche concernant les généralités, 18 (47%) pour la planche portant sur les conseils pratiques, 10 (26.3%) pour la planche portant sur les informations complémentaires, et encore 10 (26.3%) sur l'outil imagé (illustration 14).

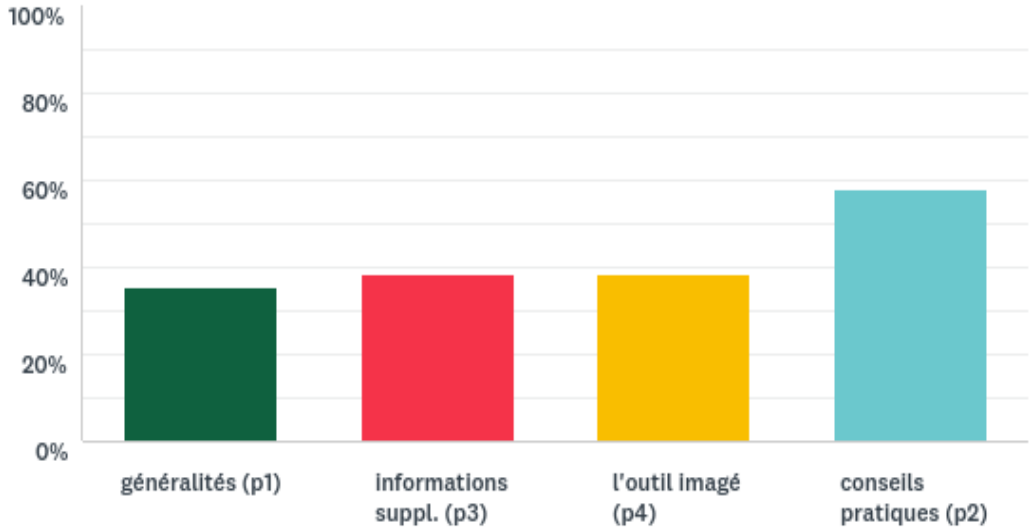


Illustration 14 : répartition des avis concernant la ou les planches ayant paru moins intéressantes

Cependant, cette question est biaisée. Ce biais a été mis en évidence en prenant connaissance des commentaires laissés par les MG. En effet lorsqu'ils disaient être moins satisfait d'une partie, il leur était demandé pourquoi. En lisant les réponses, il nous a semblé clair que certains MG avaient compris la question à l'envers : au lieu de citer la planche la moins intéressante, ils auraient cité la plus intéressante. En effet, sur les 38

raisons invoquées par les médecins, 14 étaient des commentaires positifs type : « très clair », « concis », « pratique » (raisons qui ne semblaient pas être des justifications en adéquation avec un intérêt négatif pour certaines planches) ; 11 autres étaient des commentaires négatifs type « trop d'informations » et semblaient en adéquation avec la question ; et trois étaient des commentaires neutres ne nous permettant pas de trancher. La question ne peut donc pas être prise en compte. Elle était posée ainsi : « une ou plusieurs planche(s) vous ont elles parue(s) moins intéressante(s) ? », puis «si oui, la/lesquelles », puis « pour quelle(s) raison(s) ».

c) Évaluation de la fiche

Quand on demande aux médecins s'ils ont appris des choses en lisant la FIC, ils sont 108 (87.8%) à répondre « oui » et 15 (12.2%) à n'avoir rien appris en la lisant, et à répondre « non » (illustration 15).

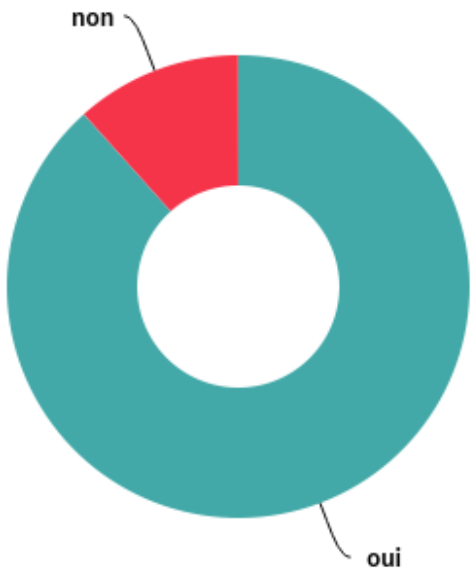


Illustration 15 : représentation du nombre de médecins ayant appris des choses en lisant la FIC

Nous avons ensuite voulu jauger l'avis des MG sur la QUANTITE d'informations et de conseils apportés par cette fiche ; la notation a été effectuée sur 10, avec 1/10 correspondant à une insatisfaction totale concernant la quantité d'informations délivrées, et 10/10 une pleine satisfaction. La note la plus distribuée par nos confrères était le 10/10 (53 MG soit 43%), suivie par le 8/10 (29 MG soit 23.6%), puis par le 7/10 (18 MG soit 14.6%), puis par le 9/10, quant à lui attribué par 13 MG (10.6%). La note moyenne (5/10) a été attribuée par 6 (4,9%) MG. La note la plus basse (dans ce cas 2/10) a été donnée une

fois (0,8%) ainsi que le 6/10 ; le 4/10 a été sélectionné par 2 (1.6%) personnes. Aucun MG n'a attribué les notes de 3/10 et 1/10) (illustration 15). La note moyenne était de 8,5/10 ± 1,66 (illustration 16).

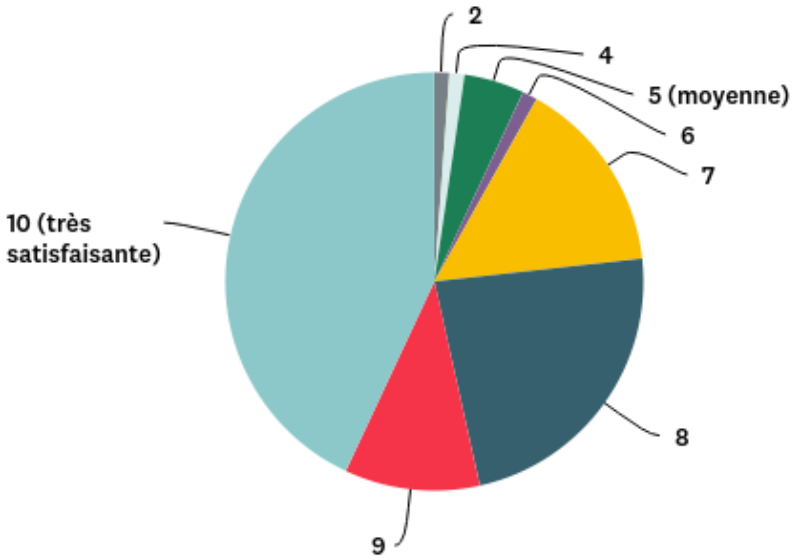


Illustration 16 : notes attribuées à la quantité d'informations de la fiche par les médecins (sur 10)

La même question a été posée mais cette fois concernant la QUALITE des informations et conseils de la FIC. La même échelle de notation a été utilisée.

Sur les 123 MG interrogés, ils ont été 47 (38.2%) à évaluer la qualité de l'information à 10/10 (très satisfaisante), 18 (14.6%) à attribuer la note de 9/10, 30 (24.4%) à choisir 8/10, 10 (8,1%) à donner les notes de 5/10 et 7/10, 4 (3.2%) à choisir 6/10, 3 (2.4%) à attribuer la note de 3/10, et enfin 1 (0,8%) à choisir un petit 3/10 (note la plus basse attribuée) (illustration 16). La note moyenne était de 8,38/10 ± d'1,79 (illustration 17).

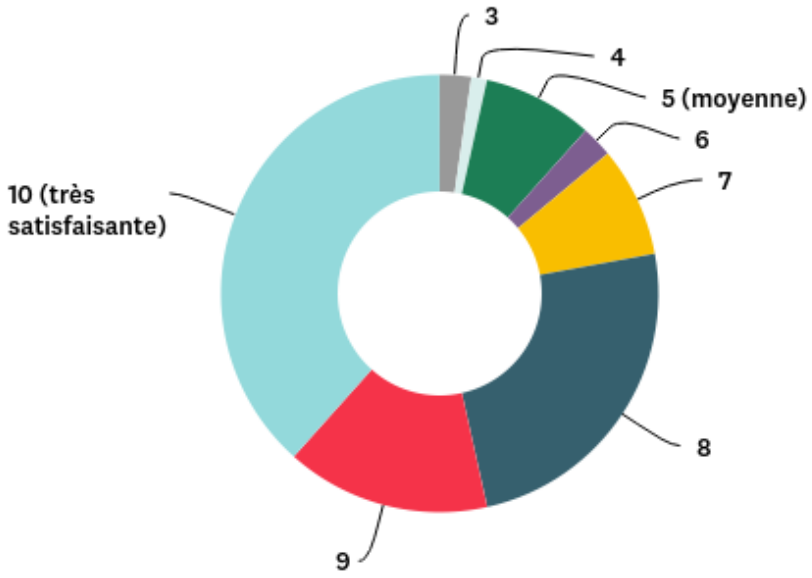


Illustration 17 : notes attribuées à la qualité de l'information apportée par la fiche (note sur 10)

Quant à l'ergonomie et la facilité de consultation de la fiche, les MG ont attribué une note moyenne de 8,1/10 ± 1,7.

La répartition de l'attribution des notes était ainsi : aucun MG n'a attribué les notes de 1/10, 2/10, et 3/10 ; le 10/10 a été attribué par 37 (30.1%) MG, le 9/10 a été sélectionné par 14 (11.4%) MG, le 8/10 par 31 (25.2%) MG, le 7/10 par 23 (18,7%) MG, le 6/10 par 7 (5.7%) MG. Enfin, les notes de 5/10 et 4/10 ont été attribuées respectivement par 8 (6.5%) et 3 (2.4%) médecins. La note minimale attribuée était de 4/10 (illustration 18).

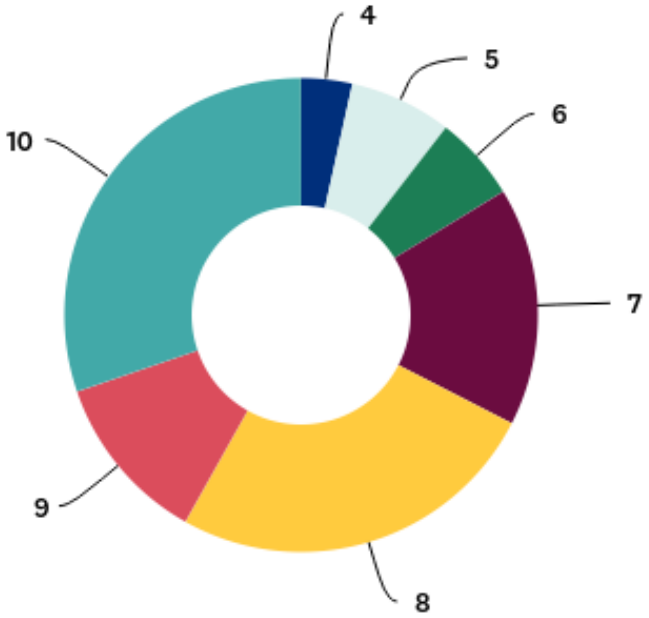


Illustration 18 : évaluation de l'ergonomie de la fiche (note sur 10)

Pour terminer les notations, nous avons choisi l'évaluation de la clarté de la fiche. L'échelle a été modifiée : les notes pouvaient aller de 1/5 (pour les moins satisfaits) à 5/5 pour les plus satisfaits.

La note moyenne était de 4,26/5 ± 0,81. La note minimale donnée était de 2/5 et la maximale de 5/5. Les MG ont attribué un grand nombre de 5/5, puisqu'ils sont 55 (44.8%) l'avoir choisi ; la note de 4/5 a été attribuée 51 (41.5%) fois, celle de 3/10 12 (9.6%) fois, et la note de 2/5 a été choisie par 5 (4.1%) MG (illustration 19).

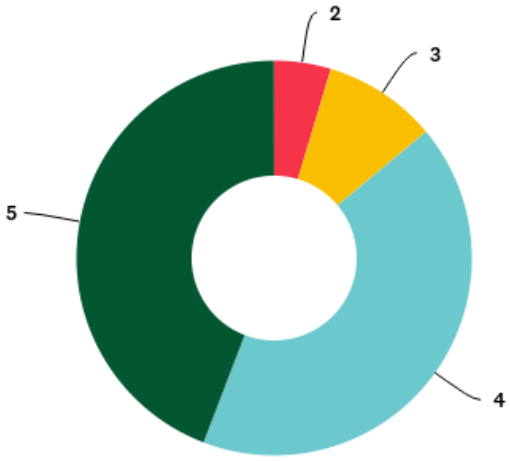


Illustration 19 : Évaluation de la clarté des informations de la fiche (note sur 5)

Nous avons ensuite questionné les MG pour savoir s'ils estimaient que la FIC remplissait son rôle d'outil de délivrance d'une information pratique qu'ils pouvaient ensuite utiliser pour informer leurs patients ;113 (92%) MG ont estimé qu'elle était en effet un outil adapté et 10 d'entre eux ont jugé qu'elle ne l'était pas (illustration 20).

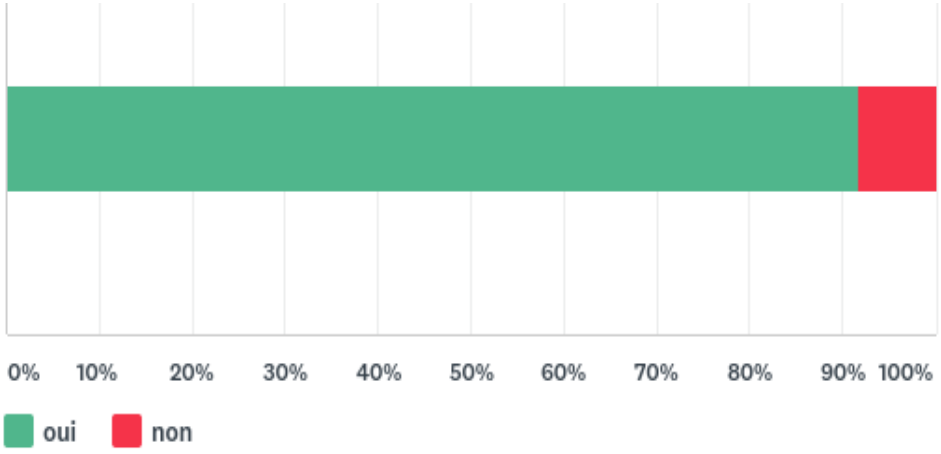


Illustration 20 : la fiche rempli-t-elle le rôle de délivrance d'informations concrètes et pratiques ?

Sur les 10 personnes qui ont estimé que la FIC n'était pas adaptée, il a été possible de trier les informations en trois catégories :

- 6 MG ont trouvé que l'information était trop vaste et qu'il en résultait une liste trop importante de recommandations contraignantes ; de ce fait qu'il était difficile de se protéger.
- 1 MG a estimé que chaque conseil aurait dû être rattaché à une référence bibliographique
- Et enfin 3 MG ont estimé que la fiche n'était pas assez grand public pour pouvoir s'en servir pour conseiller les patients, et que les informations devaient être plus ciblées.

Nous avons ensuite demandé aux MG s'il y avait des informations qui ne figuraient pas sur la FIC et qu'ils auraient aimé avoir. 20 (16.3%) MG ont en effet considéré que c'était le cas. Nous avons laissé un espace de libre expression, et 100% nous ont précisé leur pensée. Les commentaires ont été classés en 5 catégories :

- 7 commentaires consistaient à demander des détails sur un élément précis (couches, sac congélation, hygiène menstruelle)
- 4 commentaires ont réclamé une liste plus exhaustive des noms des PE
- 1 commentaire a demandé une aide plus concrète pour les choix des produits à privilégier
- 1 MG a demandé quels étaient les mécanismes précis des PE
- Et enfin 7 ont formulé la nécessité d'avoir plus de détails de manière générale.

Ensuite nous avons voulu savoir si certains trouvaient des informations inutiles ou sans intérêt. Ils sont 4 (3.3%) à avoir estimé que c'était le cas. Sur ces 4 MG, 100% ont laissé un commentaire pour préciser leur pensée : 1 (25%) MG a considéré que la physiopathologie était de trop. Les 3 (75%) autres ont formulé des remarques sur la syntaxe ou la présentation (type « produit d'antan » qu'ils auraient préféré voir classés sous l'étiquette « produits simples » par exemple). Ces derniers commentaires ne répondaient pas réellement à cette question.

Une fois toutes ces questions ciblées résolues, nous avons voulu savoir si la prise en main de la FIC, une fois entièrement lue une première fois, leur semblait facile ; autrement dit

s'ils pensaient pouvoir aller y piocher facilement une information ciblée à un moment donné. Les MG ont répondu « oui » à 114 (92.7%) voies contre 9 (7.3%) (illustration 21).

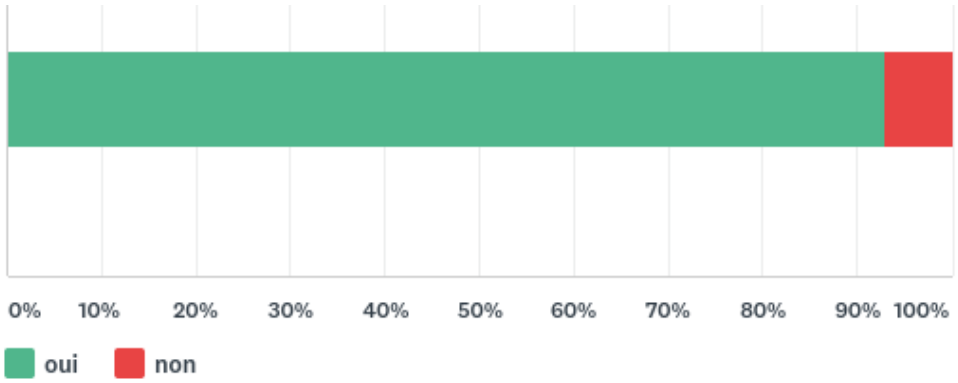


Illustration 21 : facilité de récupération d'une information ciblée dans la fiche

d) Au total

Les MG pensent-ils que la prévention contre les PE leur incombe (entre autres professionnels de santé) ? Ils sont 99 (80.5%) à penser que oui, et 24 (19.5%) à penser que non (illustration 22).

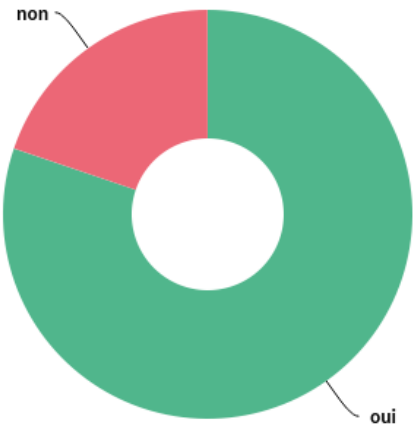


Illustration 22 : la prévention contre les PE fait-elle partie du rôle de médecin généraliste ?

Sur les 123 MG, 73 (59.4%) disaient envisager d'utiliser cette FIC pour informer leurs patients, 11 (8.9%) disaient ne pas l'envisager ; et 39 (31.7%) ne savaient pas (illustration 23).

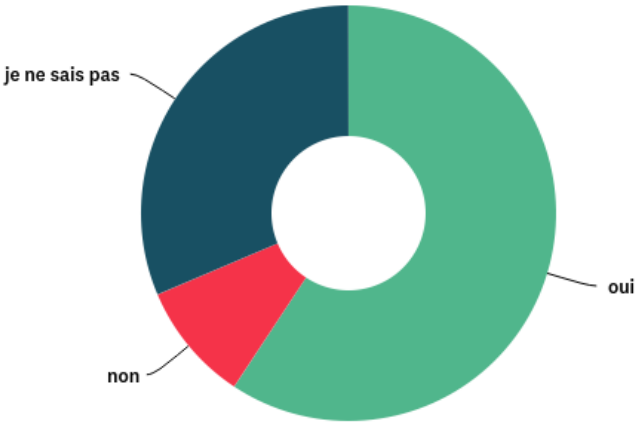


Illustration 23 : les médecins envisagent-ils d'utiliser la fiche dans leur action de prévention contre les PE ?

Les médecins étaient 114 (92.7%) à avoir trouvé la planche imagée pertinente, contre 9 (7.3%) qui ont pensé que non (illustration 24).

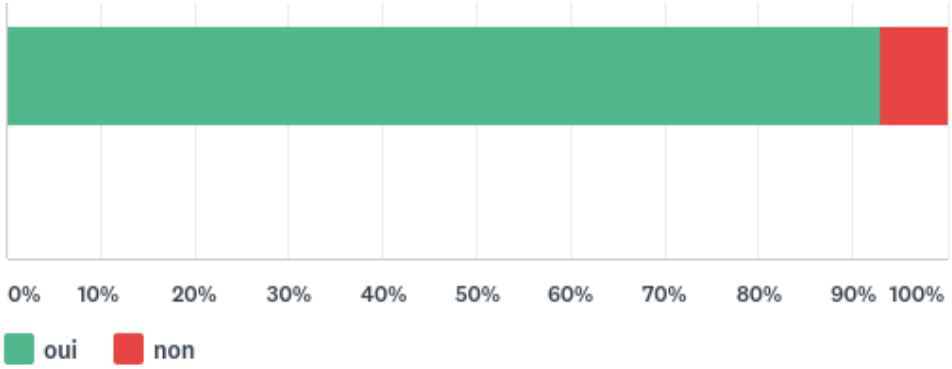


Illustration 25 : l'outil imagé semble-il pertinent ?

C. Note globale

Au final, et de manière générale, comment nos chers collègues évaluent-ils alors cette FIC ? La note moyenne attribuée était de 8.2/10 ± d'1.61.

Les notes ont été attribuées comme suit : 3/10 par 1 (0.8%) MG, 4/10 par 3 (2.4%) personnes, 5/10 par 5 (4.1%) médecins, 6/10 par 8 (6.5%) MG ; les notes de 7/10, 8/10, 9/10 et 10/10, ont été attribuées respectivement par 13 (10.6%), 37 (30.1%), 24 (19.5%) et 32 (26%) MG (illustration 25).

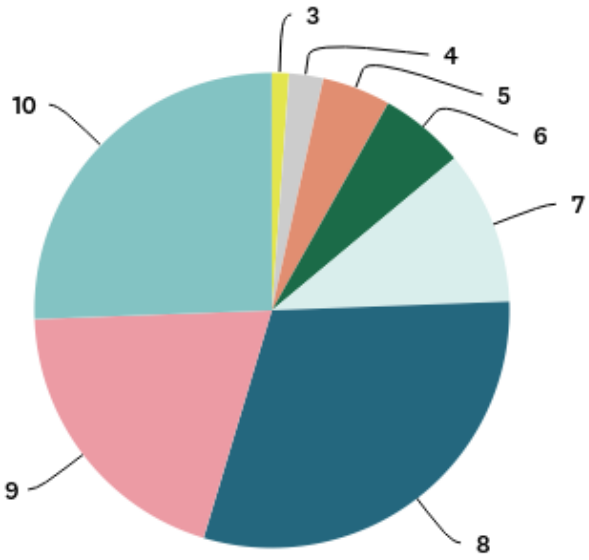


Illustration 25 : note globale de la FIC attribuée par les MG

A. Influence des caractéristiques socio démographiques des médecins

L'analyse univariée identifie comme seul facteur associé à l'intérêt des médecins pour les PE, le sexe féminin. En effet 90 (72.6%) des personnes intéressées étaient des femmes contre seulement 7 (35%) ne portant pas d'intérêt particulier pour les PE (p<0,001). Parmi les personnes disposées à utiliser la fiche conseil (n=73) dans leur pratique quotidienne, 57 (78.4%) étaient des femmes. Parmi ceux ne sachant pas ou ne souhaitant pas l'utiliser (n=50), seulement 30 (60%) étaient des femmes (p=0,03).

V. Discussion

Cette étude nous a permis d'évaluer la fiche d'information et de conseils en vue d'une utilisation par nos confrères, et de répondre à quelques questions supplémentaires. Pour analyser nos résultats précisément, nous allons tout d'abord nous arrêter sur les caractéristiques sociodémographiques de notre échantillon, décrire les effectifs de médecins répondeurs et leurs variations au fil du questionnaire, effectuer un rappel sur l'élaboration de la fiche et ses objectifs avant d'en livrer l'évaluation précise faite par confrères. Nous mettrons enfin en perspective ce travail par rapport au rôle du médecin généraliste et de ses fonctions.

A. Population de médecins

Selon les informations délivrées par l'Atlas de de la démographie médicale en France, rédigé par le Conseil national de l'ordre des médecins (CNOM) en 2018, la France comprenait 87 801 Médecins généralistes en activité régulière (148). Ce document nous renseignait également sur les répartitions en fonction de l'âge et du sexe des MG en France. Les indicateurs étaient fournis majoritairement à l'échelle nationale, peu de données étaient distribuées par département, en tous cas pour les données qui nous intéressaient.

L'âge moyen des MG au niveau national était de 50,6 années ; et de 49,8 années dans les Bouches-du-Rhône (BDR). Il y avait 48,9% de femmes et 51,1% d'hommes dans le département. Dans notre étude, 66,9% des personnes interrogées étaient des femmes et 33,1% des hommes. La population sondée était relativement plus jeune et plus féminisée que la population nationale décrite par le CNOM. Le tableau 1 résume ces données démographiques.

Tableau 1 : démographie de la population médicale nationale et de celle de l'étude

	Population de l'étude (%)	Population nationale (%)
Femmes	66,9	51,1
Âge		
< 40 ans	54,3	20,6
> 60 ans	7,3	24,3
30-40 ans	54,3	20,6
41-50 ans	13,2	20
51/60 ans	16,6	35
Homme		
> 60 ans	20	32,8
< 40	50	14,3
Femme		
> 60	1	15,2
< 40 ans	56,4	27,4
Type d'exercice		
Salariés	20,5	30,7
Libéraux	73,5	69,2

B. Qualité de la participation au questionnaire

Le taux de participation a été très satisfaisant. Il est vrai que les relances ont été au nombre de 3. Nous avons obtenu 151 réponses sur 455 mails envoyés (428 réellement distribués) c'est-à-dire 33,2% de réponses (ou 35,3% si l'on considère les adresses de messagerie électronique non atteintes). Le questionnaire a été élaboré et diffusé à l'échelle départementale. Les questions étaient déroulées toujours dans le même ordre. Des embranchements (non visibles sur l'annexe 3) étaient mis en place, pour orienter les MG sur les questions adaptées. Mis à part les 7 personnes ayant abandonné après la fin des questions sur les caractéristiques sociodémographiques, aucun autre MG n'a abandonné le QR. Les médecins y ont répondu en un peu plus de 5 minutes en moyenne, ce qui est très raisonnable, et qui a probablement participé au fait de n'avoir aucun abandon supplémentaire, comme nous venons de le dire.

Une plage de commentaires libres, en fin de questionnaire, était mise à la disposition des MG pour qu'ils s'expriment si nécessaire ; tous ces commentaires étaient positifs (n=30). En effet, beaucoup ont apprécié l'accès que nous leur avons donné à cette FIC. Un seul a exprimé son désaccord avec les mesures que nous proposions, trop restrictives et difficiles à mettre en place selon lui.

C. Élaboration de la Fiche d'information et de conseils

Notre fiche a été élaborée avec soin dans la cadre du DES de médecine générale.

Pour l'élaboration de ce guide, nous avons dû choisir les points importants et pertinents à transmettre. C'est pourquoi tous nos résultats de recherche ne figurent pas entièrement sur la FIC. L'introduction est un témoin de ce travail et de ces recherches, et en détaille quelques aspects.

Nous avons ainsi pu répertorier les conséquences de l'exposition à certains PE, ainsi que leurs sources. Les classifications des PE pouvaient être faites de différentes manières : soit par classe moléculaire, soit par usage industriel en fonction de la classe par exemple. Chacune nous a apporté son lot d'informations et nous a permis d'enfin comprendre quels étaient les objets et les substances à risques dans notre environnement direct. La classification que nous avons choisie (les PE par secteurs ou usages de la vie quotidienne) nous a imposée de convertir ces données scientifiques en conseils pratiques. Nous avons souhaité que ces conseils soient écrits ET visuels, pour maximiser les chances de mémorisation de l'information par les lecteurs.

La FIC semblait donc répondre à l'intégralité des objectifs de conception et de mise en forme fixés par le travail de mémoire.

D. Évaluation de la fiche d'information et de conseils

La FIC, pratique et efficace

Le temps de la première lecture de la FIC nous a semblé très satisfaisant, puisqu'il était estimé à moins de 7 minutes pour plus de 67% des MG. Près de 93% des MG ont trouvé aisé de récupérer une information secondairement dans la FIC.

Satisfaction des médecins, exprimée par les notes

Les médecins ont été très satisfaits de la fiche dans sa globalité, en lui attribuant une note globale moyenne de 8,2/10 ± 1,61.

La quantité et la qualité des informations ont été jugées très positivement par nos confrères (respectivement 8,5/10 ± 1,66 et 8,38/10 ± 1,79 en moyenne). L'ergonomie et la clarté ont été logées à la même enseigne et appréciées par les lecteurs (avec respectivement 8,1/10 ± 1,7 et 4,26/5 ± 0,81). La majorité des médecins estime donc avoir eu accès à une information claire, de bonne qualité et assez développée.

Il est important de signaler que toutes les personnes n'ayant pas attribué la moyenne à l'un de ces critères évalués, ne l'ont attribuée à aucun autre. Il semblerait que chez ces médecins, la fiche n'ait pas été appréciée dans son ensemble.

Fiche imagée : outil didactique à l'attention du médecin et de son patient

Arrêtons-nous sur l'évaluation de la planche 4 (planche imagée) (Annexe 2). Nos confrères ont été questionnés sur l'apport d'un éventuel bénéfice par cette planche. Elle avait été élaborée (rappelons-le) pour faciliter la transmission des connaissances à certains patients ou généralistes plus réceptifs à l'information imagée ; ou non en capacité de lire. Les médecins interrogés étaient 114 (plus de 92%) à trouver cet outil pertinent. Il a d'ailleurs été démontré par Liliane Vezin (Docteur en psychologie) que les illustrations sont un soutien efficace pour l'apprentissage de textes, et notamment pour la construction d'une représentation imagée des informations (149). Cette planche peut donc être envisagée

comme un moyen d'apprentissage initial si l'écrit n'est pas compris, mais également comme un moyen complémentaire (en plus du texte), comme nous le montre ce travail sur l'aide à l'assimilation de l'information par l'illustration.

Analyse des commentaires négatifs

Pour les personnes complètement ou partiellement insatisfaites, les commentaires ont été analysés et triés. Il en ressort qu'une partie des médecins insatisfaits trouvaient les conseils trop contraignants.

Un d'entre eux a mis en avant le fait que les références n'étaient pas assez étayées et pas assez documentées sur la fiche (ce but n'avait en effet pas été poursuivi).

Enfin, certains médecins auraient souhaité avoir plus de détails soit sur les classes de PE, soit sur des consignes supplémentaires, plus précises (orientation vers des marques de produits par exemple).

Il est certain que si nous avions l'occasion de transmettre l'information à chaque médecin de vive voix, nous pourrions l'adapter à chaque interlocuteur, en résumant et priorisant certaines grandes lignes. Cependant, une fois les conseils lus, assimilés et compris, permettent aux médecins de les distribuer progressivement, en fonction du contexte de vie de chaque patient, et ainsi d'en faciliter l'assimilation progressive.

E. Intérêt des médecins

Grâce à notre questionnaire, nous avons pu identifier trois types de répondants : les très intéressés (ayant effectué des recherches sur le sujet), les modérément intéressés (interpellés par le sujet, sans recherches effectuées) et les non intéressés.

Population très intéressée : consciente du danger

100% des médecins de ce groupe estiment que les PE sont un problème de santé publique, contre 50% dans l'ensemble des sondés.

Parmi ces personnes très intéressées, 90% souhaitaient avoir des informations complémentaires. Cela montre que leurs recherches ne les ont pas freinés quant au désir de s'informer.

Les MG ayant une activité orientée vers la gynécologie ou la pédiatrie (ou les deux) sont très nombreux à avoir été très intéressés par la problématique.

Notre population totale a été majoritairement initiée à cette thématique par les médias. Les seuls MG disant avoir été initiés par la formation sont des MG se trouvant dans la catégorie « très intéressés » (aucun dans les autres groupes).

Population non intéressée : volonté d'une information complémentaire

Seuls 20 personnes ont déclaré ne pas porter d'intérêt à la thématique. Très peu (n=4) ont considéré que les PE était un sujet ponctuel, une tendance. Sur les personnes ayant déclaré ne pas avoir d'intérêt pour les PE, aucun n'a considéré qu'il s'agissait d'un problème de santé publique.

Cependant, 80% des MG de ce groupe souhaitaient tout de même avoir des informations complémentaires. Une fois l'information à disposition, le niveau d'intérêt initial semble ne pas importer : une grande partie des MG souhaite avoir l'information, quel que soit l'intérêt porté initialement.

On note donc que plus les MG s'étaient intéressés au sujet, plus ils semblaient le considérer comme un problème de santé publique. D'ailleurs, 80,5% des médecins interrogés pensent que la prévention contre les PE fait partie de leur rôle.

Apportons donc des outils à nos collègues, en laissant les portes ouvertes à des formations complémentaires si besoin.

F. Un mot sur les généralistes et la prévention

Les médecins généralistes ont des responsabilités aussi nombreuses que diverses dans la prise en charge des patients. Ils orientent, diagnostiquent, rassurent, informent, préviennent, articulent et conseillent leurs patients. C'est un rôle complexe et passionnant, mais aussi très chronophage. Et ce temps ne nous est malheureusement pas toujours donné.

La formation des MG est une obligation bien sûr, une nécessité évidemment, mais demande de se libérer du temps, encore une fois.

Ces deux raisons sont probablement en jeu dans l'appréciation quasi unanime par les médecins de notre outil. Nos sondés ont apprécié le contenu de la fiche, ainsi que son ergonomie et la simplicité qu'ils avaient à y retrouver des informations.

LA PREVENTION est un pilier du maintien en bonne santé de la population, alors pourquoi la sous-estimer ?

La vaccination qui a endigué certaines épidémies est un acte de prévention ; l'éducation en est un aussi. Une population éduquée et informée est une population en meilleure santé, mais également une population qui consulte moins pour des inquiétudes que l'éducation endigue. Éduquer et informer les patients, c'est les rendre acteurs de leur santé, et leurs donner des outils de compréhension et d'action. Alors remettons la prévention au cœur de notre pratique.

Il semble que la médecine soit plus efficace si elle s'envisage de manière plus globale et moins sectorisée. Comment soigner le corps si l'esprit va mal ? et comment soigner le corps et l'esprit si notre environnement va mal et nous empoisonne ? Nous ne pouvons pas réduire l'homme à une somme d'organes, ni l'extraire de son environnement pour le soigner.

Il est important que la problématique de la perturbation endocrinienne soit amenée et entendue par le corps médical, et cet outil est une manière d'y parvenir, notamment chez des généralistes déjà très majoritairement convaincus que la prévention fait partie intégrante de leur rôle.

G. Quelques limites

La question qui portait sur une éventuelle planche moins intéressante (question 13) n'a pu être prise en compte. Elle a malheureusement été mal comprise (à la lecture des commentaires, certains étaient des justifications incohérentes, et semblaient répondre à la question opposée).

Il a été mal compris qu'il était préférable de lire la FIC avant de répondre au questionnaire. Les commentaires laissés par les non lecteurs nous ont alertés. Une fois qu'ils avaient répondu à la question -sur la lecture ou non de la fiche- par la négative, ils étaient dirigés vers la fin du QR, sans possibilité de reprise. Ainsi, 21 médecins inclus dans l'analyse démographique, n'ont pas évalué la FIC. Certains déclaraient ne pas avoir le temps ou l'envie, mais d'autres auraient aimé avoir la possibilité de le faire. Il aurait été judicieux de proposer une reprise du QR standard après lecture de la FIC pour ceux qui le désiraient.

D'autres ont rencontré des difficultés techniques avec l'ouverture du lien, ce qui a probablement été entrainé par un problème inhérent à chacun d'eux, puisqu'ils n'étaient que quelques-uns dans ce cas et que le lien était le même pour tous.

Dans le cadre du recrutement, en plus de la diffusion par messagerie électronique pour laquelle le nombre de médecins contactés était connu (455 contactés/428 atteints), une partie des répondeurs a peut-être été recrutée par le CDOM et une autre par les réseaux sociaux. Les réponses étant (volontairement) anonymes, nous ne pouvions donc pas évaluer précisément le nombre de médecins touchés par notre questionnaire, ni la provenance des réponses. Ainsi, il est important de savoir que les médecins ayant répondu par le site du CDOM (s'il en est), n'étaient jamais orientés sur le questionnaire. Ils devaient, pour y répondre, aller volontairement dans la rubrique destinée aux thèses. Cela nécessitait une manipulation volontaire.

Le recrutement des médecins contactés par téléphone puis par messagerie électronique devait également comporter un biais de sélection, inhérent au procédé.

Du fait de l'envoi par format dématérialisé, les médecins non informatisés ou non usagés des nouvelles technologies ont pu être involontairement non inclus.

H. Pistes de réflexion

Maintenant la fiche évaluée et appréciée, il serait intéressant de réfléchir sur certains de nos résultats, ou sur certaines tendances.

Ce moyen d'information semble être très pertinent : il est pratique, didactique, compacte, sollicite la curiosité de tous, et offre un support adapté à chacun. Il amène l'information à tous nos confrères, et leur permet (en tous cas théoriquement) d'effectuer une prévention adaptée auprès de leurs patients.

Il serait fort intéressant de proposer une nouvelle étude se focalisant sur l'usage -ou non- de l'outil après quelques mois de possession par les MG par exemple. Cela nous permettrait en plus de réajuster ou compléter les données de la fiche en fonction des parties les plus utilisées.

Une autre étude, qualitative cette fois, pourrait être intéressante si elle se penchait sur les représentations qu'ont les MG des PE. Elle nous permettrait de comprendre les raisons de la non reconnaissance unanime de la problématique, entre autres.

Notre étude est également un bon tremplin pour remettre la prévention à l'ordre du jour, et rediscuter de sa place. Prendre les problématiques en amont semble toujours plus efficace. Mais devant la difficulté actuelle des MG à répondre à la demande de soins, c'est logiquement la prévention qui est sacrifiée, à la faveur du problème aigu ayant amené à consulter. Ne serait-il pas intéressant de dédier des consultations annuelles de prévention, en fonction du profil de chaque patient ?

Comme nous le disions il est important de renforcer le rôle des médecins généralistes et de le valoriser, mais n'oublions pas que les pouvoirs publics ont un rôle primordial à jouer dans la protection de la population. Les mesures préventives individuelles sont un bon début, mais il semble urgent que notre environnement s'assainisse, et que les produits suspectés soient évalués et remplacés rapidement par des substances non ou moins nocives.

VI. Conclusion

Les perturbateurs endocriniens sont donc un problème de santé publique pour lequel les médecins généralistes des Bouches-du-Rhône semblent manifester un intérêt important, et plus particulièrement les femmes. Nos confrères semblent majoritairement avoir été initiés à la thématique par les médias. C'est avec une volonté de fournir une information scientifique et synthétique que nous avons élaboré une fiche d'information et de conseils sur les perturbateurs endocriniens. Cette fiche a été évaluée très positivement par notre population lors de ce travail. Les médecins disent être disposés à l'utiliser dans le cadre de la prévention auprès de leur patientèle. En effet, au-delà de synthétiser l'information et de la convertir en conseils pratiques, elle semble leur offrir un outil didactique, clair et adapté à tous ; comme nous le montrent les différents résultats. Bien que les 4/5^{e} des médecins interrogés pensent que le rôle de prévention contre les PE leur revient, ils sont peu à être suffisamment informés pour pouvoir la mettre en place. Cette fiche parait être un bon moyen de susciter l'intérêt des médecins et de leur amener cette information nécessaire à une prévention pour tous. Ils pourront ainsi apprendre de cette fiche, et distribuer l'information à leurs patients, au rythme qui convient à chacun. Cette thématique émergeante semble s'inscrire dans le cadre de la santé environnementale, qui risque de devenir un des axes clés de la médecine de demain.

Les perturbateurs endocriniens sont donc un problème de santé publique pour lequel les médecins généralistes des Bouches-du-Rhône semblent manifester un intérêt important. Ils sont cependant peu à être informés précisément, et semblent friands de l'outil que nous leur avons proposé lors de cette étude, qui au-delà de synthétiser l'information et de la convertir en conseils pratiques, leur offre un outil didactique adapté à tous. L'acheminement de l'information jusqu'aux praticiens parait être un bon moyen de susciter l'intérêt, quel que soit l'intérêt initial du MG. Les 4/5^{e} des médecins interrogés pensent que le rôle de prévention contre les PE leur revient, au moins en partie. Cet outil peut être le moyen d'effectuer cette prévention.

VII. Résumé

INTRODUCTION : On remarque depuis quelques années une recrudescence de certaines pathologies chroniques. Les perturbateurs endocriniens (PE) sont de plus en plus suspectés d'être en partie responsables. Après l'élaboration d'une fiche d'information et de conseils (FIC) dans le cadre d'un travail de mémoire, nous avons voulu évaluer la disposition des médecins généralistes à utiliser cet outil pour s'informer et effectuer la prévention contre les perturbateurs endocriniens.

OBJECTIF : l'objectif principal a été de jauger la disposition des médecins généralistes (MG) à utiliser la FIC. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le contenu, la mise en forme et la facilité de prise en main de la FIC, puis de déterminer l'intérêt et la position des MG concernant la thématique.

MATERIEL ET METHODE : La FIC a été élaborée après revue de la littérature, puis validée par un expert. Un questionnaire a été conçu grâce au logiciel Survey Monkey. Le recueil a été fait du 21 janvier au 5 Mars 2019, dans les Bouches-du-Rhône (BDR). Le recrutement des MG a été fait de manière directe par envoi d'un message électronique (ME) à 455 MG, diffusion sur les réseau sociaux et effet boule de neige ; ou de manière indirecte par le biais du conseil départemental de l'ordre des médecins (CDOM).

RESULTATS : Sur les 455 MG sollicités par ME, 151 ont répondu (101 femmes et 50 hommes). 59,4% disent envisager d'utiliser la FIC pour la prévention contre les PE, et 31,7% ne savent pas. La note globale moyenne attribuée à la FIC est de 8,2/10 (± 1,61). Les notes moyennes attribuées à la quantité et à la qualité de l'information étaient respectivement à 8,5/10 (± 1,66) et 8,38/10 (± 1,79). L'ergonomie de l'outil et sa clarté ont

été appréciées également avec des notes moyennes de 8,1/10 ± 1,7 et 4,26/5 ± 0,81. Enfin, sa praticité a été saluée par 93% des MG, qui trouvaient aisé d'y récupérer des informations ponctuellement. L'intérêt des MG concernant les PE était très fort pour 23,6% de la population, et modéré pour 62,5%. 80,5% des MG ont estimé que la prévention contre les PE faisait partie de leur rôle.

CONCLUSION : Les perturbateurs endocriniens sont un problème de santé publique. Cet outil a été très apprécié et pourrait être un des vecteurs de l'acheminement de l'information jusqu'aux généralistes, et ainsi un outil de prévention efficace, pertinent et pratique.

VIII. Bibliographie

1. er_1046_-_esperance_de_vie.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2019]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er_1046_-_esperance_de_vie.pdf

2. Jagger C, McKee M, Christensen K, Lagiewka K, Nusselder W, Van Oyen H, et al. Mind the gap--reaching the European target of a 2-year increase in healthy life years in the next decade. Eur J Public Health. oct 2013;23(5):829-33.

3. 11Chap05.pdf [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: https://espum.umontreal.ca/fileadmin/espum/documents/DSEST/Environnement_et_sante_publique_Fondements_et_pratiques/11Chap05.pdf

4. liste_ppp.pdf [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: https://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/liste_ppp.pdf

5. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. JAMA. 27 oct 1999;282(16):1519-22.

6. Ricci P, Blotière P-O, Weill A. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? :7.

7. Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, Zoeller RT, Trasande L. Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. J Clin Endocrinol Metab. avr 2015;100(4):1256-66.

8. Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-76515.html

9. Perturbateur endocrinien. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Perturbateur_endocrinien&oldid=156548902

10. Mason CF, Macdonald SM. PCBs and organochlorine pesticide residues in otters (Lutra lutra) and in otter spraints from SW England and their likely impact on populations. Sci Total Environ. 29 avr 1994;144(1-3):305-12.

11. Aulerich RJ, Ringer RK. Current status of PCB toxicity to mink, and effect on their reproduction. Arch Environ Contam Toxicol. 1977;6(2-3):279-92.

12. Guillette LJ, 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. Environ Health Perspect. août 1994;102(8):680-8.

13. Les perturbateurs endocriniens | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/les-perturbateurs-endocriniens

14. Gore AC, Crews D, Doan LL, Merrill ML, Patisaul H, Zota A. Introduction aux Pertubations du Systeme Endocrinien par les Substances Chimiques. :88.

15. 0.814.03.pdf [Internet]. [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20021480/200703270000/0.814.03.pdf

16. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Le plan national santé environnement (PNSE3) 2015-2019 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-d-action-nationaux/article/le-plan-national-sante-environnement-pnse3-2015-2019

17. 144000689.pdf [Internet]. [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: https://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/144000689.pdf

18. solidaire L consultations publiques du ministère de la T écologique et. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 2 [Internet]. 2019 [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: http://www.consultations-publiques.developpement-durable.gouv.fr/strategie-nationale-sur-les-perturbateurs-a1916.html

19. PLAZA M. Perturbateurs endocriniens : l'Europe nous empoisonne ! Vraiment ? #DecodeursUE [Internet]. France - European Commission. 2017 [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/france/news/20171222_perturbateursendocriniens2_fr

20. Research - Endocrine disruptors - Environment - European Commission [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/documents/research_en.htm

21. Comprendre REACH - ECHA [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach

22. Reach : l'enregistrement des substances chimiques obligatoire pour les professionnels [Internet]. Ministère de la Transition écologique et solidaire. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: http://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/reach-lenregistrement-des-substances-chimiques-obligatoire-professionnels

23. Liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation - ECHA [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table

24. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Programme national nutrition santé (PNNS) - Professionnels [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/le-programme-national-nutrition-sante/article/programme-national-nutrition-sante-pnns-professionnels

25. NUT2012SA0103Ra-1.pdf [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-1.pdf

26. Santé publique France - Santé publique France présente les nouvelles recommandations sur l'alimentation, l'activité physique et la sédentarité [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/Accueil-Presse/Tous-les-communiques/Sante-publique-France-presente-les-nouvelles-recommandations-sur-l-alimentation-l-activite-physique-et-la-sedentarite

27. Recommandations relatives à l'alimentation, à l'activité physique et à la sédentarité pour les adultes / 2019 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2019/Recommandations-relatives-a-l-alimentation-a-l-activite-physique-et-a-la-sedentarite-pour-les-adultes

28. Recommandations relatives à l'alimentation, à l'activité physique et à la sédentarité pour les adultes / 2019 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2019/Recommandations-relatives-a-l-alimentation-a-l-activite-physique-et-a-la-sedentarite-pour-les-adultes

29. Des parabènes présents dans 400 médicaments. 23 mai 2011 [cité 19 mars 2019]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2011/05/23/des-parabenes-presents-dans-400-medicaments_1525948_3244.html

30. Présentation de l'Association Santé Environnement France par le mot du Président de l'association [Internet]. Association Santé Environnement France. 2017 [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: http://www.asef-asso.fr/nous-connaitre/

31. Présentation du CRIIGEN [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: http://www.criigen.org/Qui-Sommes-Nous

32. (PDF) Évaluation des risques et perturbateurs endocriniens : le changement de paradigme [Internet]. ResearchGate. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/251710614_Evaluation_des_risques_et_perturbateurs_endocriniens_le_changement_de_paradigme

33. Lecoq P, Dor F, Kairo C. Description des valeurs repères toxicologiques utilisées lors d'expositions aiguës par inhalation des populations. :71.

34. LAPPEL-DE-PRAGUE-MAI-2005.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: https://www.alerte-medecins-pesticides.fr/wp-content/uploads/2013/09/LAPPEL-DE-PRAGUE-MAI-2005.pdf

35. Bouskine A, Nebout M, Brücker-Davis F, Benahmed M, Fenichel P. Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. Environ Health Perspect. juill 2009;117(7):1053-8.

36. Kortenkamp A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. Environ Health Perspect. déc 2007;115 Suppl 1:98-105.

37. Peronnet F. Chromatine et Mécanismes Epigénétiques. :76.

38. Menezo YJ, Dale B, Elder K. The negative impact of the environment on methylation/epigenetic marking in gametes and embryos: A plea for action to protect the fertility of future generations. Mol Reprod Dev [Internet]. [cité 21 janv 2019];0(ja). Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mrd.23116

39. Corpet A, De Koning L, Toedling J, Savignoni A, Berger F, Lemaître C, et al. Asf1b, the necessary Asf1 isoform for proliferation, is predictive of outcome in breast cancer. EMBO J. 2 févr 2011;30(3):480-93.

40. Morgan HD, Sutherland HG, Martin DI, Whitelaw E. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. Nat Genet. nov 1999;23(3):314-8.

41. Wolff GL, Kodell RL, Moore SR, Cooney CA. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. août 1998;12(11):949-57.

42. Fénichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren--the transgenerational effect. Ann Endocrinol. juill 2015;76(3):253-9.

43. Rochefort H. Endocrine disruptors (EDs) and hormone-dependent cancers: Correlation or causal relationship? C R Biol. 1 sept 2017;340(9):439-45.

44. Soyer-Gobillard M-O, Gaspari L, Courtet P, Puillandre M, Paris F, Sultan C. Neurodevelopmental disorders in children exposed in utero to synthetic progestins: analysis from the national cohort of the Hhorages Association. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. 9 janv 2019;1-4.

45. Substitution du bisphénol A. 2013;204.

46. CHIM2009sa0331Ra-1.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0331Ra-1.pdf

47. SUBCHIM2009sa0331Ra-104.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-104.pdf

48. SUBCHIM2009sa0331Ra-105.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-105.pdf

49. SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf

50. Shu H, Jönsson BA, Gennings C, Svensson Å, Nånberg E, Lindh CH, et al. Temporal trends of phthalate exposures during 2007-2010 in Swedish pregnant women. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2018;28(5):437-47.

51. Parabènes et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: http://www.cancer-environnement.fr/420-Parabenes.ce.aspx

52. Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Bishop AM, Needham LL. Urinary concentrations of four parabens in the U.S. population: NHANES 2005-2006. Environ Health Perspect. mai 2010;118(5):679-85.

53. Anonymous. New EU rules on the use of Butylparaben and Propylparaben in cosmetics products [Internet]. Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs - European Commission. 2015 [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/growth/content/new-eu-rules-use-butylparaben-and-propylparaben-cosmetics-products_en

54. Guide-Perturbateurs-Endocriniens.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: http://www.urps-ml-paca.org/wp-content/uploads/2018/10/Guide-Perturbateurs-Endocriniens.pdf

55. SUBCHIM2009sa0331Ra-101.pdf [Internet]. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-101.pdf

56. SUBCHIM2009sa0331Ra-102.pdf [Internet]. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-102.pdf

57. SUBCHIM2009sa0331Ra-103.pdf [Internet]. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-103.pdf

58. Jutkina J, Marathe NP, Flach C-F, Larsson DGJ. Antibiotics and common antibacterial biocides stimulate horizontal transfer of resistance at low concentrations. Sci Total Environ. mars 2018;616-617:172-8.

59. Comprendre REACH - ECHA [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach

60. Retardateurs de flamme et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: http://www.cancer-environnement.fr/499-Retardateurs-de-flamme.ce.aspx

61. liste_ppp.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: https://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/liste_ppp.pdf

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

63. Elsabbagh HS, Moussa SZ, El-tawil OS. Neurotoxicologic sequelae of tributyltin intoxication in rats. Pharmacol Res. mars 2002;45(3):201-6.

64. Kim K-H, Kabir E, Jahan SA. Exposure to pesticides and the associated human health effects. Sci Total Environ. 1 janv 2017;575:525-35.

65. Amr S, Dawson R, Saleh DA, Magder LS, St George DM, El-Daly M, et al. Pesticides, gene polymorphisms, and bladder cancer among Egyptian agricultural workers. Arch Environ Occup Health. 2015;70(1):19-26.

66. Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Sandler DP, Lynch CF, Louis LM, et al. Cancer incidence in the Agricultural Health Study after 20 years of follow-up. Cancer Causes Control CCC. 25 févr 2019;

67. RCCP-Sy-DioxineIncine.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP-Sy-DioxineIncine.pdf

68. PCB, carte d'identité | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/pcb-carte-d%E2%80%99identit%C3%A9

69. Akahane M, Matsumoto S, Kanagawa Y, Mitoma C, Uchi H, Yoshimura T, et al. Long-Term Health Effects of PCBs and Related Compounds: A Comparative Analysis of Patients Suffering from Yusho and the General Population. Arch Environ Contam Toxicol. févr 2018;74(2):203-17.

70. ESPA2015SA0070.pdf [Internet]. [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/en/system/files/ESPA2015SA0070.pdf

71. L'Anses émet des recommandations pour réduire la contamination des denrées alimentaires par les huiles minérales | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99anses-%C3%A9met-des-recommandations-pour-r%C3%A9duire-la-contamination-des-denr%C3%A9es-alimentaires-par

72. Gauthier A. Évaluation des risques associés aux poussières riches en métaux lourds. 2013;4.

73. Gauthier A. Développement de cultures agricoles sur un sol contaminé : transfert des métaux et évaluation des risques sanitaires. 2012;(19):4.

74. Laboratoire National de Référence pour Métaux lourds dans les denrées alimentaires d'origine animale | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 19 mars 2019]. Disponible

sur: https://www.anses.fr/fr/content/laboratoire-national-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-pour-m%C3%A9taux-lourds-dans-les-denr%C3%A9es-alimentaires-dorigine

75. PHYTO-OESTROGENES [Internet]. [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/PHYTOESTROGENES.html

76. Guiloski IC, Ribas JLC, Piancini LDS, Dagostim AC, Cirio SM, Fávaro LF, et al. Paracetamol causes endocrine disruption and hepatotoxicity in male fish Rhamdia quelen after subchronic exposure. Environ Toxicol Pharmacol. juill 2017;53:111‑20.

77. Xing J-S, Bai Z-M. Is testicular dysgenesis syndrome a genetic, endocrine, or environmental disease, or an unexplained reproductive disorder? Life Sci. 1 févr 2018;194:120‑9.

78. Meng Y, Lin R, Wu F, Sun Q, Jia L. Decreased Capacity for Sperm Production Induced by Perinatal Bisphenol A Exposure Is Associated with an Increased Inflammatory Response in the Offspring of C57BL/6 Male Mice. Int J Environ Res Public Health. 01 2018;15(10).

79. Adoamnei E, Mendiola J, Moñino-García M, Vela-Soria F, Iribarne-Durán LM, Fernández MF, et al. Urinary concentrations of benzophenone-type ultra violet light filters and reproductive parameters in young men. Int J Hyg Environ Health. 2018;221(3):531‑40.

80. Mehrpour O, Karrari P, Zamani N, Tsatsakis AM, Abdollahi M. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. Toxicol Lett. 15 oct 2014;230(2):146‑56.

81. Pesticides : Effets sur la santé [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/pesticides-effets-sur-sante

82. Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG, Milani S, Limonta G, Bertona M, et al. Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. Environ Health Perspect. janv 2008;116(1):70‑7.

83. Watkins DJ, Téllez-Rojo MM, Ferguson KK, Lee JM, Solano-Gonzalez M, Blank-Goldenberg C, et al. In utero and peripubertal exposure to phthalates and BPA in relation to female sexual maturation. Environ Res. oct 2014;134:233‑41.

84. Wright DL, Afeiche MC, Ehrlich S, Smith K, Williams PL, Chavarro JE, et al. Hair mercury concentrations and in vitro fertilization (IVF) outcomes among women from a fertility clinic. Reprod Toxicol Elmsford N. janv 2015;51:125‑32.

85. Du Y-Y, Guo N, Wang Y-X, Hua X, Deng T-R, Teng X-M, et al. Urinary phthalate metabolites in relation to serum anti-Müllerian hormone and inhibin B levels among women from a fertility center: a retrospective analysis. Reprod Health. 23 févr 2018;15(1):33.

86. Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. J Endocrinol. 2017;233(3):R109-29.

87. Vagi SJ, Azziz-Baumgartner E, Sjödin A, Calafat AM, Dumesic D, Gonzalez L, et al. Exploring the potential association between brominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, perfluorinated compounds, phthalates, and bisphenol A in polycystic ovary syndrome: a case-control study. BMC Endocr Disord. 28 oct 2014;14:86.

88. Akın L, Kendirci M, Narin F, Kurtoglu S, Saraymen R, Kondolot M, et al. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. avr 2015;104(4):e171-177.

89. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev. juin 2009;30(4):293-342.

90. Hauser R, Gaskins AJ, Souter I, Smith KW, Dodge LE, Ehrlich S, et al. Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Reproductive Outcomes among Women Undergoing in Vitro Fertilization: Results from the EARTH Study. Environ Health Perspect. 2016;124(6):831-9.

91. Paris F, Gaspari L, Servant N, Philibert P, Sultan C. Increased serum estrogenic bioactivity in girls with premature thelarche: a marker of environmental pollutant exposure? Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. août 2013;29(8):788-92.

92. Buluş AD, Aşci A, Erkekoglu P, Balci A, Andiran N, Koçer-Gümüşel B. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. Toxicol Mech Methods. sept 2016;26(7):493-500.

93. Paca D. Les malformations congénitales du petit garçon en Languedoc-Roussillon. 1998;56.

94. 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. Hum Reprod Oxf Engl. août 2008;23(8):1708-18.

95. Shekhar S, Sood S, Showkat S, Lite C, Chandrasekhar A, Vairamani M, et al. Detection of phenolic endocrine disrupting chemicals (EDCs) from maternal blood plasma and amniotic fluid in Indian population. Gen Comp Endocrinol. 15 2017;241:100-7.

96. Montrose L, Padmanabhan V, Goodrich JM, Domino SE, Treadwell MC, Meeker JD, et al. Maternal levels of endocrine disrupting chemicals in the first trimester of pregnancy are associated with infant cord blood DNA methylation. Epigenetics. 2018;13(3):301-9.

97. Brantsæter AL, Torjusen H, Meltzer HM, Papadopoulou E, Hoppin JA, Alexander J, et al. Organic Food Consumption during Pregnancy and Hypospadias and Cryptorchidism at Birth: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). Environ Health Perspect. mars 2016;124(3):357-64.

98. Warembourg C, Botton J, Lelong N, Rouget F, Khoshnood B, Le Gléau F, et al. Prenatal exposure to glycol ethers and cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. Occup Environ Med. 2018;75(1):59-65.

99. Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, et al. Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. Eur Urol. déc 2015;68(6):1023-30.

100. Komarowska MD, Hermanowicz A, Czyzewska U, Milewski R, Matuszczak E, Miltyk W, et al. Serum Bisphenol A Level in Boys with Cryptorchidism: A Step to Male Infertility? Int J Endocrinol. 2015;2015:973154.

101. Garlantézec R, Monfort C, Rouget F, Cordier S. Maternal occupational exposure to solvents and congenital malformations: a prospective study in the general population. Occup Environ Med. juill 2009;66(7):456-63.

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

103. 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. Hum Reprod Oxf Engl. févr 2015;30(2):447-53.

104. Rochefort H. Endocrine disruptors (EDs) and hormone-dependent cancers: Correlation or causal relationship? C R Biol. oct 2017;340(9-10):439-45.

105. Hall JM, Korach KS. Endocrine disrupting chemicals promote the growth of ovarian cancer cells via the ER-CXCL12-CXCR4 signaling axis. Mol Carcinog. sept 2013;52(9):715-25.

106. Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Strohsnitter W, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. août 2006;15(8):1509-14.

107. Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park J-S, Zimmermann L, et al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. J Clin Endocrinol Metab. août 2015;100(8):2865-72.

108. Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park J-S, Zimmermann L, et al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. J Clin Endocrinol Metab. août 2015;100(8):2865-72.

109. Dhimolea E, Wadia PR, Murray TJ, Settles ML, Treitman JD, Sonnenschein C, et al. Prenatal exposure to BPA alters the epigenome of the rat mammary gland and increases the propensity to neoplastic development. PloS One. 2014;9(7):e99800.

110. Morgan M, Deoraj A, Felty Q, Roy D. Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer. Mol Cell Endocrinol. 5 déc 2017;457:89-102.

111. Deb P, Bhan A, Hussain I, Ansari KI, Bobzean SA, Pandita TK, et al. Endocrine disrupting chemical, bisphenol-A, induces breast cancer associated gene HOXB9 expression in vitro and in vivo. Gene. 30 sept 2016;590(2):234-43.

112. Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. Lancet Lond Engl. 5 oct 2002;360(9339):1044-9.

113. Mordukhovich I, Beyea J, Herring AH, Hatch M, Stellman SD, Teitelbaum SL, et al. Vehicular Traffic-Related Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Exposure and Breast Cancer Incidence: The Long Island Breast Cancer Study Project (LIBCSP). Environ Health Perspect. janv 2016;124(1):30-8.

114. Frost G, Brown T, Harding A-H. Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. Occup Med Oxf Engl. août 2011;61(5):303-10.

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

116. Lemarchand C, Tual S, Boulanger M, Levêque-Morlais N, Perrier S, Clin B, et al. Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort. Scand J Work Environ Health. mars 2016;42(2):144-52.

117. Prince MM, Ruder AM, Hein MJ, Waters MA, Whelan EA, Nilsen N, et al. Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). Environ Health Perspect. oct 2006;114(10):1508-14.

118. Lim J-E, Nam C, Yang J, Rha KH, Lim K-M, Jee SH. Serum persistent organic pollutants (POPs) and prostate cancer risk: A case-cohort study. Int J Hyg Environ Health. 2017;220(5):849-56.

119. Paoli D, Giannandrea F, Gallo M, Turci R, Cattaruzza MS, Lombardo F, et al. Exposure to polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene, semen quality and testicular cancer risk. J Endocrinol Invest. juill 2015;38(7):745-52.

120. Purdue MP, Engel LS, Langseth H, Needham LL, Andersen A, Barr DB, et al. Prediagnostic serum concentrations of organochlorine compounds and risk of testicular germ cell tumors. Environ Health Perspect. oct 2009;117(10):1514-9.

121. Darbre PD. Endocrine Disruptors and Obesity. Curr Obes Rep. mars 2017;6(1):18-27.

122. Janesick AS, Blumberg B. Obesogens: an emerging threat to public health. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(5):559-65.

123. Braun JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(3):161-73.

124. Shafei AE-S, Nabih ES, Shehata KA, Abd Elfatah ESM, Sanad ABA, Marey MY, et al. Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors and Reprogramming of Adipogenesis: An Early-Life Risk Factor for Childhood Obesity. Child Obes Print. 2018;14(1):18-25.

125. Environmental estrogens and obesity. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 20 mars 2019]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433252

126. Blumberg B. Obesogens, stem cells and the maternal programming of obesity. J Dev Orig Health Dis. févr 2011;2(1):3-8.

127. Sakkiah S, Wang T, Zou W, Wang Y, Pan B, Tong W, et al. Endocrine Disrupting Chemicals Mediated through Binding Androgen Receptor Are Associated with Diabetes Mellitus. Int J Environ Res Public Health. 23 2017;15(1).

128. Guide-Perturbateurs-Endocriniens.pdf [Internet]. [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: http://www.urps-ml-paca.org/wp-content/uploads/2018/10/Guide-Perturbateurs-Endocriniens.pdf

129. Schug TT, Blawas AM, Gray K, Heindel JJ, Lawler CP. Elucidating the links between endocrine disruptors and neurodevelopment. Endocrinology. juin 2015;156(6):1941-51.

130. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. Environ Health Perspect. oct 2014;122(10):1103-9.

131. González-Alzaga B, Hernández AF, Rodríguez-Barranco M, Gómez I, Aguilar-Garduño C, López-Flores I, et al. Pre- and postnatal exposures to pesticides and neurodevelopmental effects in children living in agricultural communities from South-Eastern Spain. Environ Int. déc 2015;85:229-37.

132. Muñoz-Quezada MT, Lucero BA, Barr DB, Steenland K, Levy K, Ryan PB, et al. Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: a systematic review. Neurotoxicology. déc 2013;39:158-68.

133. Préau L, Fini JB, Morvan-Dubois G, Demeneix B. Thyroid hormone signaling during early neurogenesis and its significance as a vulnerable window for endocrine disruption. Biochim Biophys Acta. févr 2015;1849(2):112-21.

134. Préau L, Fini JB, Morvan-Dubois G, Demeneix B. Thyroid hormone signaling during early neurogenesis and its significance as a vulnerable window for endocrine disruption. Biochim Biophys Acta. févr 2015;1849(2):112-21.

135. Hatcher-Martin JM, Gearing M, Steenland K, Levey AI, Miller GW, Pennell KD. Association between polychlorinated biphenyls and Parkinson's disease neuropathology. Neurotoxicology. oct 2012;33(5):1298-304.

136. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocr Rev. déc 2015;36(6):593-602.

137. Aker AM, Watkins DJ, Johns LE, Ferguson KK, Soldin OP, Anzalota Del Toro LV, et al. Phenols and parabens in relation to reproductive and thyroid hormones in pregnant women. Environ Res. nov 2016;151:30-7.

138. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty A-C, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. Ann Epidemiol. févr 2016;26(2):100-105.e4.

139. Romano ME, Webster GM, Vuong AM, Thomas Zoeller R, Chen A, Hoofnagle AN, et al. Gestational urinary bisphenol A and maternal and newborn thyroid hormone concentrations: the HOME Study. Environ Res. avr 2015;138:453-60.

140. Shi W, Lin Z, Liao C, Zhang J, Liu W, Wang X, et al. Urinary phthalate metabolites in relation to childhood asthmatic and allergic symptoms in Shanghai. Environ Int. 2018;121(Pt 1):276-86.

141. Li M-C, Chen C-H, Guo YL. Phthalate esters and childhood asthma: A systematic review and congener-specific meta-analysis. Environ Pollut Barking Essex 1987. oct 2017;229:655-60.

142. Petit guide santé de l'alimentation [Internet]. calameo.com. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: https://www.calameo.com/read/002546570d615da001e66

143. Le petit guide santé de la Beauté - Edition 2016 [Internet]. calameo.com. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: https://www.calameo.com/read/002546570731619a52bba

144. Le petit guide santé du Bio-ménage - Edition 2015 [Internet]. calameo.com. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: https://www.calameo.com/read/00254657038ff1cc2407b

145. Le petit guide santé de l'Air intérieur - Edition 2016 [Internet]. calameo.com. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: https://www.calameo.com/read/002546570c469464685dc

146. Petit guide santé du bio-bébé [Internet]. calameo.com. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: https://www.calameo.com/read/002546570d1d4ad34d710

147. Petit guide santé de la femme enceinte [Internet]. calameo.com. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: https://www.calameo.com/read/00254657002c4a79044ee

148. cnom_atlas_2018_0.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/cnom_atlas_2018_0.pdf

149. Vezin L. Les illustrations, leur rôle dans l'apprentissage des textes. Enfance. 1986;39(1):109-26.

IX. Lexique

AA : acide aminé

AB : agriculture biologique

AESA : autorité européenne de sécurité des aliments

ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ASEF : association santé environnement France

BPA : bisphénol A

BDE : bromodiphénylether

BDR : Bouches-du-Rhône

CDOM : conseil départemental de l'ordre des médecins

CED : courbe effet-dosse

CIRC : centre international de recherche sur le cancer

CNGE : collège national des généralistes enseignants

CNOM : conseil national de l'ordre des médecins

CGEAM : collège des généralistes enseignants d'Aix-Marseille

CREDO: the Cluster of Research into Endocrine Disruption in Europe

CRIIGEN : comité de recherche et d'information indépendantes en génie génétique

DBP : phtalate de dibutyle

DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane

DDE : dichlorodiphényldichloroéthylène

DEHP : di (2-ethylhexyl) phtalate

DES : diéthylstilbestrol

DGS : direction générale de la santé

DHEA-S : dihydroépiandrostérone sulfate

DJA : dose journalière autorisée

DREES : La Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

ECHA : agence européenne des produits chimiques

EFSA : agence européenne de sécurité des aliments

EPA : environmental protection agency

ERU : excès de risque unitaire

ESPE: european society for pediatric endocrinology

EVBS : espérance de vie en bonne santé

FIC : fiche d'information et de conseils

HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques non alkylés

HAS : haute autorité de santé

HHORAGES : halte aux hormones artificielles pour les grossesses

LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level

MEHP: mono(2-éthylhexyl) phtalate

MG : médecin généraliste

MOH : hydrocarbures d'huiles minérales

MOAH : hydrocarbures aromatiques d'huile minérale

MOSH : hydrocarbures saturés d'huile minérale

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level

ONG : organisation non gouvernementale

PACA : Provence-Alpes-Côte d'Azur

PCB : polychlorobiphényle

PE : perturbateurs endocriniens

PFOA : acide perfluorooctanoïque

PFOS : acide perfluorooctansulfonique

PNNS : plan national nutrition santé

PNRPE : programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens

PNSE : plan national santé environnement

POP : polluant organique persistant

PPC : puberté précoce centrale

PPP : puberté précoce périphérique

PRSE : plan régional santé environnement

QR: questionnaire

REACH: Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

RES : réseau environnement santé

SDT : syndrome de dysgénésie testiculaire

SNPE : stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens

SNPE : stratégie nationale pour les perturbateurs endocriniens

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

SPF : santé publique France

TDS : syndrome de dysgénésie testiculaire (testicular dysgenesis syndrome)

TBT : trybutylétain

TDA : trouble du spectre autistique

UE : union européenne

URPS : union régionale des professionnels de santé

WECF: women engaged for a common future (c'est une ONG)

X. Annexes

A. Annexe 1 : annonce type envoyée aux généralistes

Ce message était accompagné d'une pièce jointe, en annexe 2, et d'un lien vers le questionnaire (QR en annexe 3).

Chères consœurs, chers confrères,

Voici une fiche d'information et de conseils concernant les PERTURBATEURS ENDOCRINIENS(PE). Elle est courte et concise. Elle vous donne les informations essentielles et des conseils pratiques pour savoir comment conseiller efficacement votre patientèle, et votre entourage.

Je suis Christelle Dagher et comme vous, je suis médecin généraliste. J'effectue ces travaux dans le cadre de mon mémoire et de ma thèse.

Mon mémoire m'a permis d'élaborer ce document après une revue de la littérature.

Ma thèse consiste en l'évaluation de cette fiche sur les PE.

Je vous propose donc d'en prendre connaissance (pièce jointe ci-dessus), puis de répondre au questionnaire (dont vous trouverez le lien ci-dessous).

Ce questionnaire est bien entendu anonyme.

https://fr.surveymonkey.com/r/XMQ6LCG

Cette fiche est un MOYEN D'INFORMATION et un OUTIL de transmission de l'information.

Toutes les informations ont été validées par le Docteur Spiroux de Vendômois, médecin généraliste, et membre du conseil scientifique du CRIIGEN (centre de recherche et d'information indépendant sur le génie génétique). Il a publié de nombreux papiers dans ce cadre.

Il travaille en collaboration étroite avec tous les praticiens impliqués dans la recherche sur les PE (Dr Demeinex (CNRS), Pr Sultan , Pr Paris, Pr Fenichel..)

Merci de votre aide précieuse !

Christelle Dagher

Médecin généraliste remplaçant

christelledagher@hotmail.fr

Fiche d'information et d'aide au conseil sur les perturbateurs endocriniens (PE)

1- Les planches sont volontairement synthétiques. Elles sont là pour VOUS informer, et pour vous AIDER à informer vos patients. Les deux premières comportent la majorité des informations à connaître.

2- La 4e fiche a été imaginée comme un outil explicatif . Elle est compréhensible une fois que vous avez lu les deux premières planches, et en résume le contenu. Elle peut vous aider à informer les patients en difficulté de compréhension écrite. (analphabètes, étrangers..)

3- Enfin la 3e planche est une façon d'aller plus loin en ayant des sites de référence, et des outils concrets (supermarchés bio en ligne, applications), pour vous et pour vos patients.

Cette fiche est issue de plusieurs mois de travail, basée sur une revue de la littérature et validée par un expert des PE.

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Substance EXOGENE chimique ou naturelle
Pouvant interagir avec le SYSTÈME ENDOCRINIEN

SOURCES

- **Aliments, boissons, leurs contenants :** Fruits, légumes(pesticides), poissons gras et prédateurs (PCB et métaux lourds), aliments gras, transformés, cannettes, conserves, viandes et produits laitiers..
- **Plastiques :** Biberons, barquettes alimentaires, jouets, boites de conservation alimentaire (type tupperware), ustensiles de cuisine, plastique chauffé..
- **Cosmétiques et produits d'hygiène:** Maquillage, crèmes, parfums, vernis, gels douches, shampoings, solution hydro alcoolique, déodorant, dentifrice, filtre solaire..
- **Produits ménagers et d'intérieur:** Liquide vaisselle, détergents, parfums d'ambiance, bougies, désodorisants, bombes et prises insecticides...
- **Meubles et textiles:** Retardateurs de flammes (canapés ..), colles, vernis, panneaux MDF, vêtements, traitements des bois, peluches..
- **Autres :** Tabac, médicaments, poêle avec revêtement antiadhésif, peinture, poussière résultants des sources ci-dessus...

Pollution air intérieur

PERIODES DE VULNERABILITE

Si exposition pendant ces périodes: effets délétères majeurs

Passage placentaire et amniotique (sang)

- Femmes enceintes *(prénatal / in utéro)*, en âge de procréer et allaitantes
- Jeunes enfants
- Adolescents

Passage lait maternel

Modes de contamination

- Aérien (poussières, air)
- Alimentaire(nourriture, eau)
- Cutané (contact)

↓

Passage Sanguin (*passage dans le cordon, le placenta, le liquide amniotique, le lait maternel..*)

Effets spécifiques

cocktail

Effet décuplé lors de l'association de plusieurs PE

épigénétiques

Modification de l' expression des gênes. Parfois transmission à le descendance

paradoxal

Certains ont un effet délétère à très faible dose et inversement

période

Effet plus grave si exposition pendant le stade embryologique

cumulatifs

Accumulation dans les cellules de l'organisme, notamment dans les cellules adipeuses

CONSEQUENCES

- **Troubles de fertilité et puberté précoce:** baisse fertilité, baisse quantité spermatozoïdes, Puberté précoce
- **Pathologies congénitales:** malformations: hypospadias, cryptorchidie, micropénis
- **Cancers:** sein, prostate, testicule, ovaire, rein..
- **Troubles métaboliques:** Diabète de type 2, obésité..
- **Troubles neurodégénératifs et neuro comportementaux:** trouble de l'attention, syndromes autistiques hyperactivité chez l'enfant, baisse du QI Maladie de Parkinson
- **Troubles thyroïdiens:** Dysthyroïdies in utéro: baisses de QI etc..
- **Troubles immunitaires :** asthme, allergies..

Dans la cuisine

- Eviter les boîtes de conserve et les cannettes. Privilégier les conserves et bouteilles en verre.
- Eviter tous les plastiques. Si plastique indispensable, éviter les suivants: 1 2 5 6 7
- Proscrire le contact des aliments ou boissons chauds avec tout plastique (bouilloire en métal)
- Favoriser les plats et la vaisselle en verre, métal, grès ou fonte, les ustensiles en bois brut ou métal
- Eviter les revêtements intérieurs en aluminium s'ils sont directement en contact avec les aliments
- Après achat, transférer les aliments (viandes..)de leur barquette à des récipients en verre ou métal
- Eviter les emballages en carton recyclé
- Varier son alimentation

Alimentation

- Privilégier l'alimentation BIO, locale et de saison
- Eviter les aliments et boissons trop gras
- Eviter les aliments transformés (et les boissons également, comme les sodas par exemple)

- Privilégier le BIO
- Bien laver les fruits et légumes, les éplucher
- Poissons:
  - maximum deux fois par semaine, dont un gras
  - éviter les prédateurs (thon/espadon/requin..)
  - limiter les poissons d'eau douce à 1fois tous les 2 mois
  - varier les espèces
- Viande: pas quotidiennement, privilégier la viande BIO

Boissons

- Vins bio
- Boissons peu sucrées
- Eviter les cannettes, préférer les bouteilles en verre

Cosmétique/hygiène

LES PE SONT PARTOUT DANS LES COSMETIQUES

- Utiliser le moins de cosmétiques possible, notamment pendant les périodes à risque
- Favoriser les produits labéllisés:

- Et **s'il ne le sont pas**, alors utiliser:
. Des crèmes solaires à base de filtres minéraux
. Des eaux de toilette plutôt que des parfums, les appliquer sur les habits et non sur la peau
- Eviter:
. Les produits non rinçables et/ou en contact prolongé avec la peau ou les muqueuses (fond de teint…)
. Déodorants aux sels d'aluminium, avec triclosan, en bombe aérosol
. Les teintures, le vernis, la laque, le rouge à lèvres…

Produits ménagers

- Privilégier les produits d'antan: savon de Marseille, savon noir, vinaigre blanc, bicarbonate de soude.. qui sont moins coûteux et efficaces

- Sinon, se tourner vers le produits labellisés:

Environnement

- Aérer tous les jours au moins 15 min
- L'air intérieur est souvent plus pollué que l'air extérieur
- Eviter les parfums d'ambiance, l'encens, les bougies,
- Nettoyer et aspirer les sols une fois/semaine (polluants volatiles)
- Proscrire le tabac en intérieur
- Pas de bombes et prises anti insectes

Pour nos bambins

- Privilégier les Jouets en bois, brut si possible, et/ou labelisés
- Sortir les jeux de leurs emballages quelques jours avant de les présenter aux enfants
- Meubles(lit..) : En bois brut ou deuxième main
- Ne pas parfumer, maquiller, vernir les enfants
- Biberons en verre, pas de vaisselle en plastique. Sinon ne rien chauffer dedans
- Laver peluches et vêtements avant utilisation

Femmes enceintes et allaitantes

- Se faire remplacer pour les travaux et le ménage
- Manger bio, labellisé
- Pour les poissons, 1/semaine maximum (petits: type sardines)
- Pas d alcool, pas de tabac, pas d'anti-moustiques
- Limiter les cosmétiques au maximum
- Protéger les femmes ayant des professions à risque: fleuristes, coiffeuses, esthéticiennes..
- Ne consommer que les médicaments indispensables

Perte de poids

Ne pas perdre plus de 4 Kg de par mois: risque de relargage des PE stockés dans les cellules adipeuses.

PLANCHE 2

Quelques pistes pour aller plus loin...

Mécanismes

- Hormonomimétique: (agoniste)
Induction de réponses en activant les récepteurs des organes cibles, mais réponses inappropriées, non physiologique
- Antagoniste:
Le PE se fixe sur un récepteur et le bloque. L'hormone physiologique ne peux plus s'y fixer
- Via de multiples mécanismes autres:
Interférences avec:
Le transport, la synthèse, le métabolisme, la liaison, l'action et la dégradation..

Quelques PE

Bisphénol, Poly bromés, Pesticides (organochlorés, Organophosphorés, herbicides..) Triclosan, Dioxines, Bisphénols, Phtalates, Parabènes, Hydrocarbures, PFOA, Métaux lourds...

A savoir

- L'air intérieur est beaucoup plus pollué que l'air extérieur
- OUI, MANGER bio diminue l'exposition aux PE et donc les facteurs de risques
- Ce n'est pas parce qu'une substance est naturelle qu'elle n'est pas perturbatrice

Sites de référence

- association santé environnement France (ASEF)
- reseau-environnement-sante.fr
- endocrinedisruption.org (en anglais)
- projetnesting.fr

Manger bio et peu cher

- la fourche bio.fr (supermarché bio en ligne, peu cher)
- la paume de terre (livraison en points relais)
- association pour le maintien d'une agriculture de proximité (AMAP)
- supermarchés traditionnels: de plus en plus de bio

Applications utiles

Yuka , Quel cosmetic, Clean beauty

Professions à risque

Coiffeur/euse, fleuriste, esthéticienne, manucure, agriculteur/trice, jardinier/ère, laborantin/tine, technicien/ne de surface, infirmier/ère.....

Définition de l'EPA*

Un Perturbateur endocrinien est un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme

Prévention prioritaire auprès des femmes enceintes et des jeunes enfants
Mais nous sommes TOUS touchés

Exemples emblématiques

Le distilbène : effets visibles jusqu'à la 3e génération, alors qu'il a été retiré du marché depuis 1977
Le DDT: interdit en 1973 en France
Le crétinisme: manque de thyroxine avant la naissance, retard mental profond irréversible

Un mot sur leur toxicité

- Ce n'est pas la dose qui fait le poison, mais le MOMENT DE L'EXPOSITION
- Bioaccumulation (concentration du produit toxique dans un organisme augmente tout au long de la chaine alimentaire). Les toxiques sont stockés dans nos adipocytes.
- Effets non proportionnels à la dose
- Effets différés dans le temps
- Effet cocktail (synergique)

PLANCHE 3

Aliments et leurs contenants ⊘

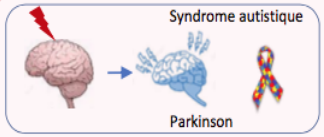
Produits cosmétiques et d'hygiène ⊘

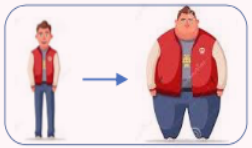
Produits ménagers et d'intérieur: ⊘

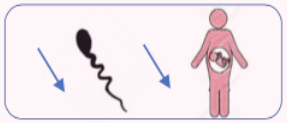
conséquences

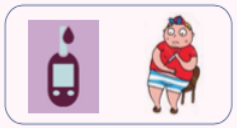
Système endocrinien

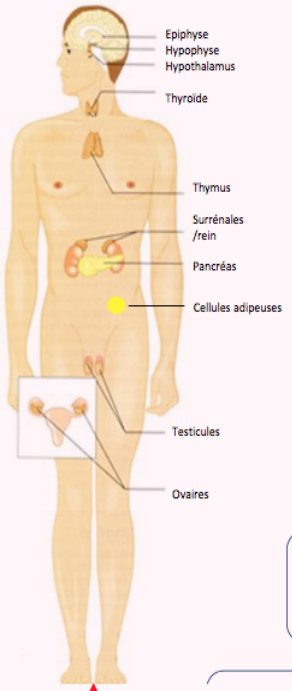
Conseils











Meubles et textiles ⊘

Plastiques alimentaires ou non ⊘

Autres: cigarette, poêle, colle, vernis, peintures, voitures neuves.. ⊘

PLANCHE 4

C. *Annexe 3 : questionnaire*

Evaluation d'une fiche d'information et de conseils sur les perturbateurs endocriniens (PE).

Fiche rédigée à l'attention des médecins généralistes comme moyen de s'informer, et d'informer autrui.

Bienvenue!

Merci d'avoir accepté de compléter ce questionnaire.

Les données recueillies sont ANONYMES

Le but est d'évaluer une fiche d'information et de conseils au sujet des perturbateurs endocriniens (PE).
Elle a été relue et validée par des spécialistes du sujet.

A noter que cette fiche est destinées d'abord à VOUSinformer vous, médecins. Mais elle a également été conçue pour VOUS permettre d'informer, de conseiller et d'aider VOS PATIENTS.
C'est une SOURCE et un OUTIL d'information.
Les conseils sont pratiques et concrets, pour permettre à vos patients de les comprendre et de les appliquer au mieux.

Evaluation d'une fiche d'information et de conseils sur les perturbateurs endocriniens (PE).

Fiche rédigée à l'attention des médecins généralistes comme moyen de s'informer, et d'informer autrui.

Parlons un peu de vous

* 1. Vous êtes:

- ◯ Une femme
- ◯ Un homme

* 2. Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous?

- ◯ < 30 ans
- ◯ 30-40
- ◯ 41-50
- ◯ 51-60
- ◯ >61

* 3. Quel est votre mode d'exercice

- ◯ en cabinet, seul
- ◯ en cabinet de groupe/maison de santé
- ◯ en établissement de santé(hôpital ou clinique)
- ◯ en maison médicale d'urgence
- ◯ activité mixte
- ◯ autre

* 4. Exercez-vous en milieu:

- ◯ rural
- ◯ urbain
- ◯ semi-rural

* 5. Dans votre pratique, avez-vous une tendance à réaliser plus particulièrement des consultations:

- ☐ de pédiatrie
- ☐ de gynécologie, (suivi de grossesse en particulier)
- ☐ de nutrition
- ☐ de suivi de personnes obèses
- ☐ aucune de ces propositions

* 6. Quelle(s) population(s) représente(nt) le mieux votre patientèle?

- ☐ enfants/adolescents
- ☐ 18- 40 ans
- ☐ 40- 65 ans
- ☐ plus de 65 ans

Evaluation d'une fiche d'information et de conseils sur les perturbateurs endocriniens (PE).

Fiche rédigée à l'attention des médecins généralistes comme moyen de s'informer, et d'informer autrui.

Vous et les PE: face à face

* 7. Portez-vous un intérêt à la thématique des perturbateurs endocriniens?

- ◯ oui, un fort intérêt (volonté de se renseigner, recherches effectuées, ...)
- ◯ oui, le sujet m'intéresse mais je ne m'y suis pas plongé(e)
- ◯ non , pas particulièrement

* 8. Comment avez-vous entendu parler initialement des perturbateurs endocriniens?

- ◯ médias (radio, TV, presse écrite..)
- ◯ entourage professionnel
- ◯ patients
- ◯ réseaux sociaux (publications)
- ◯ entourage personnel
- ◯ formation dédiée
- ◯ revue médicale
- ◯ livres
- ◯ vous n'en avez jamais entendu parler
- ◯ société savante, ou association de médecins
- ◯ Autre:

* 9. Les perturbateurs endocriniens vous semblent être:

- ◯ pas d'avis
- ◯ une tendance, une mode, sans preuve(s) établie(s)
- ◯ un sujet qui vous interpelle, même si vous n'avez que peu de notion le concernant
- ◯ un véritable problème de santé publique

* 10. Souhaiteriez-vous avoir plus d'informations sur les perturbateurs endocriniens?

- ◯ oui
- ◯ non

* 11. Avez-vous déjà eu des questions de la part de vos patients concernant les perturbateurs endocriniens?

- ◯ oui
- ◯ non

12. Si oui, êtes-vous parvenu à donner des informations sur les PE? (avant lecture de la fiche)

- ◯ oui
- ◯ non

* 13. Avez-vous lu la fiche d'information et de conseils jointe (sous le lien de ce questionnaire)?

- ◯ oui
- ◯ non

* 14. Si non, pourquoi?

- ◯ manque de temps
- ◯ manque d'intérêt
- ◯ Autre

Evaluation d'une fiche d'information et de conseils sur les perturbateurs endocriniens (PE).

Fiche rédigée à l'attention des médecins généralistes comme moyen de s'informer, et d'informer autrui.

temps de lecture

* 15. Combien de minutes avez-vous mis pour lire le document?

- ◯ Moins de 5 minutes
- ◯ 5 minutes
- ◯ entre 6 et 7 minutes
- ◯ entre 8 et 10 minutes
- ◯ plus de 10 minutes

Evaluation d'une fiche d'information et de conseils sur les perturbateurs endocriniens (PE).

Fiche rédigée à l'attention des médecins généralistes comme moyen de s'informer, et d'informer autrui.

Intérêt des différentes planches

* 16. Une ou plusieurs planche(s) vous ont-elles paru moins intéressante(s)?

- ○ oui, en effet
- ○ non, pas particulièrement

17. Si oui, la/lesquelle(s)?

- ☐ les généralités (planche 1)
- ☐ les conseils pratiques (planche 2)
- ☐ les informations complémentaires (planche 3)
- ☐ l'outil imagé (planche 4)

18. Pour quelle(s) raison(s)?

Evaluation d'une fiche d'information et de conseils sur les perturbateurs endocriniens (PE).

Fiche rédigée à l'attention des médecins généralistes comme moyen de s'informer, et d'informer autrui.

Evaluation de la fiche en détail..

* 19. Avez-vous appris des choses en lisant ce document?

- oui
- non

* 20. Comment évaluez-vous la QUANTITE des informations et conseils qui VOUS sont transmis par cette fiche, en tant que médecin?

très mauvaise				moyenne					très satisfaisante
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

* 21. Comment évaluez vous la QUALITE des informations qui VOUS sont transmises dans cette fiche, en tant que médecin?

très mauvaise				moyenne					très satisfaisante
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

* 22. Comment évaluez-vous l'ergonomie/facilité de consultation de la fiche?

très mauvaise				moyenne					très satisfaisante
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

* 23. Comment évaluez-vous la CLARTE des informations de la fiche?

Très mauvaise		Moyenne		très bonne
○	○	○	○	○

* 24. Estimez-vous que la fiche rempli son rôle d'outil de délivrance d'une information CONCRÈTE et PRATIQUE à vos patients, pour que vous puissiez les aider à se protéger des PE s'ils le souhaitent?

- oui
- non

25. si non, pourquoi?

* 26. Y a-t-il des informations/conseils qui ne sont pas abordés dans le document et que vous auriez aimé y voir?

- oui, en effet
- non, tout ce que je voulais savoir y est

si oui, le/lesquel(s)?

* 27. Y a-t-il de points abordés qui vous ont semblé sans intérêt?

- oui
- non

si oui, le/lesquel(s)?

* 28. Maintenant que vous avez bien pris en main la fiche, vous semble-t-il aisé d'y récupérer/retrouver une information précise lorsque vous en avez besoin ?

- oui
- non

Evaluation d'une fiche d'information et de conseils sur les perturbateurs endocriniens (PE).

Fiche rédigée à l'attention des médecins généralistes comme moyen de s'informer, et d'informer autrui.

Enfin la fin!

* 29. Pensez-vous que c'est aux médecins généralistes (entre autre) d'assurer la prévention contre les perturbateurs endocriniens?

- oui
- non

* 30. Envisagez-vous d'utiliser cette fiche pour informer vos patients?

- oui
- je ne sais pas
- non

* 31. Trouvez-vous intéressant d'avoir un outil imagé pour les patients les moins à l'aise avec l'écrit?

- oui
- non

* 32. De façon globale, comment évaluez-vous cette fiche?

très mauvaise				moyenne					très satisfaisante
○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

33. Avez-vous participé les 18 et/ou 19 janvier à la formation sur les PE organisée par l URPS à Marseille, pour laquelle vous avez probablement été contacté(e) par email?

- oui
- non

Evaluation d'une fiche d'information et de conseils sur les perturbateurs endocriniens (PE).

Fiche rédigée à l'attention des médecins généralistes comme moyen de s'informer, et d'informer autrui.

MERCI D'AVOIR REPONDU A CE QUESTIONNAIRE!!

34. Si vous souhaitez laisser un commentaire, n'hésitez pas!

XI. Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.