

*Illustration par Michael Waraksa*

# L'exposition toxique ordinaire

RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES TOXIQUES  
CACHÉS DANS DES PRODUITS D'USAGE COURANT ET  
LEURS EFFETS SUR LA SANTÉ.

QUENTIN DOUILLET

## Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à ce TFE, et qui m'ont aidé dans sa rédaction.

Tout d'abord j'adresse mes remerciements à **Jean Pauluis** pour m'avoir aidé à trouver un sujet de recherche dans mon domaine d'intérêt, la santé environnementale. Merci aussi à **Marie Christine Dewolf** pour toute la documentation fournie et les aides techniques pour le travail en équipe.

Je tiens à remercier **Ségolène de Rouffignac** pour sa disponibilité, sa patience lors de nos longues conversations téléphoniques et ses précieux conseils sur la méthodologie.

Merci à **Corine Charlier** pour son avis d'experte et son partage de connaissances sur le sujet des perturbateurs endocriniens. Merci aussi à **Jennifer Chisholm** pour son TFE réalisé en 2016 sur la prévention autour de la naissance des perturbateurs endocriniens.

Merci à **Sarah de Munck** pour son enthousiasme, sa patience et nos discussions animées sur les sujets brûlants de santé environnementale et à **Robert Douillet** pour sa relecture attentive.

Enfin je tiens à remercier **toute l'équipe d'Espace Santé**, mes collègues attentionnés, pour avoir optimisé mon temps de travail et merci à **mes colocataires** pour leur bienveillance et leur soutien logistique, ainsi que pour leur attrait pour les « slow cosmétiques ».

## Abstract

*Introduction :* De nombreux toxiques sont retrouvés dans notre environnement immédiat suite à l'essor et la démocratisation des produits issus de la chimie de synthèse. Nous allons voir en détail certains de leurs effets potentiels sur notre santé et celle de nos enfants, et proposerons des moyens de limiter notre exposition.

*Méthode :* Nous avons choisi de réaliser une revue de la littérature de synthèse, via la recherche et l'étude critique des dernières revues systématiques et méta-analyses sur les toxiques couramment retrouvés dans les trois grands secteurs que sont les produits cosmétiques et ménagers, les plastiques et l'ameublement intérieur.

*Résultats :* L'exposition courante aux toxiques étudiés dans ce travail (éthers diphenyliques polybromés (PBDE), triclosan, benzophenone-3, phtalates...) semble être corrélée à des effets sur l'incidence du cancer du sein et de l'ovaire, des atteintes du neurodéveloppement, une baisse du QI et des troubles de l'attention, ainsi qu'une dysfonction thyroïdienne et une certaine altération des processus de reproduction. Il semblerait que leur mécanisme d'action commun soit principalement une perturbation hormonale.

*Conclusion :* Les préoccupations concernant certains toxiques cachés dans les produits courants sont fondées. Les femmes enceintes et jeunes enfants sont une population particulièrement à risque car plus sensibles aux perturbateurs endocriniens. La formation médicale devrait comporter un volet environnemental afin de privilégier la prévention.

## Mots clés :

Santé environnementale, Pollution intérieure, Perturbateurs endocriniens, Education médicale continue, Lecture critique de la littérature.

## Table des matières

Remerciements .....	1
Abstract .....	2
Mots clés : .....	2
Prologue .....	4
Introduction .....	5
Méthode .....	7
Résultats.....	10
Maladie cancéreuse : .....	10
Cancers du sein.....	10
Cancer de la vessie .....	12
Cancer de l’ovaire.....	12
Troubles du développement :.....	13
Neurodeveloppement .....	13
QI et troubles de l’attention.....	14
Dysfonction thyroïdienne.....	15
Troubles de la reproduction .....	10
Benzophenone 3.....	17
<i>Phtalates</i> .....	18
PBDE .....	19
Discussion.....	20
Principales classes de toxiques .....	20
PBDE .....	20
Triclosan .....	23
Benzophenone-3 .....	25
Phtalates.....	26
Talc .....	27
Teintures capillaires .....	28
Les Perturbateurs endocriniens.....	29
DOHaD, l’acquis module l’inné.....	31
Manufacture du doute .....	31
Principe de précaution .....	32
Limites de la méthode .....	33
Biais possibles liés à la méthode.....	34
Qualité globale des résultats .....	35
Validation de l’hypothèse de travail.....	35
Conclusion .....	37
Epilogue.....	38
Bibliographie .....	39
Annexes.....	43

## Prologue

Quels toxiques sont retrouvés dans les produits de beauté, dans les plastiques, les mousses de canapés ou les poussières de maison ? Quels effets sur notre santé et celle de nos enfants ? Ces questions, de plus en plus d'actualité avec la modernisation de notre mode de vie et de l'omniprésence des produits chimiques dans notre environnement ne sont que rarement posées aux médecins généralistes.

Pourtant selon certaines estimations reprises par l'OMS, près du quart de toutes les maladies seraient dues à une exposition environnementale(1). Mais quelle part de responsabilité donner à l'exposition individuelle aux toxiques présents dans notre environnement et comment la réduire ?

L'omniprésence de substances chimiques et le manque de connaissances sur la complexité des modes d'action de certaines d'entre elles ne nous facilitent pas la tâche, comme le montrent les Perturbateurs Endocriniens (PE) qui remettent en cause la toxicologie classique et le principe de Paracelse(2)... Avez-vous déjà entendu parler d'effet à faibles dose, d'effet cocktail ou de relations dose-réponse non monotone ?

Nous nous retrouvons face à un manque de formation car il n'existe pas de module « santé environnementale » dans notre cursus de médecins. Nous devons cependant savoir quels sont les risques potentiels à communiquer à nos patients et quelle part de responsabilité nous engageons à ne pas le faire.

Pour nous aider à répondre à ces questions, en 2003 la Belgique mettait en place un plan national Environnement- Santé, baptisé NEHAP (National Health and Environmental Action Plan) qui formule sept recommandations et priorités (ANNEXE 1) parmi lesquelles figure « le développement de cours et de formations sur les relations entre environnement et santé ».

Ce sujet étant d'importance pour moi, j'ai personnellement choisi d'intégrer l'équipe du Dr Pauluis chargé par le NEHAP de la création d'une formation en ligne de santé environnementale et de réaliser le module « life style » discutant des toxiques retrouvés dans les produits d'usage courants.

Ce TFE n'est que le début de mes recherches sur le sujet.

## Introduction

« L'espérance de vie n'augmentera plus », tel est le titre d'une tribune(3) publiée dans *Le monde* par trois spécialistes dont André Cicollela, toxicologue, président du réseau environnement santé (RES). Derrière ce titre choc se cache une réalité : nous interprétons l'espérance de vie comme l'âge jusqu'auquel nous pouvons espérer vivre, alors qu'il s'agit plutôt de la photographie de la durée de vie moyenne à un instant donné.

L'espérance de vie que l'on calcule est celle des personnes qui meurent aujourd'hui, c'est-à-dire celle de la génération née avant la seconde guerre mondiale, qui a vécu dans un environnement toxique très différent du nôtre et qui a connu les progrès de la médecine en termes d'hygiène, de baisse de la mortalité infantile... Depuis, l'homme a inventé et produit un nombre considérable de substances chimiques. La quantité totale produite par année serait passée d'environ un million de tonnes en 1930 à un milliard de tonnes en 2000, soit une augmentation d'un facteur mille(4).

La nouvelle "épidémie" de maladies chroniques remplace maintenant celles des maladies infectieuses des siècles passés, c'est le concept de transition épidémiologique (5). L'OMS qualifie cette épidémie comme « l'un des principaux défis du XXI<sup>e</sup> siècle »(6). Elle est bien sûr due à de nombreux autres facteurs tels que l'alimentation plus calorique et la sédentarité... Mais la pollution dès la vie fœtale par des substances chimiques de synthèse ne peut être totalement ignorée.

D'après le rapport de l'UNEP de 2011 (le programme de l'ONU dédié à l'environnement(7)), 4.9 millions de morts (soit 8.3% du total des décès dans le monde) étaient liés à l'utilisation croissante des produits chimiques, en particulier dans les pays du sud. Le rapport précise que « Cette estimation globale sous-estime le fardeau réel imputable aux produits chimiques » car l'analyse de l'OMS n'a inclus qu'un petit nombre de produits en raison de la disponibilité limitée des données.

Ces décès étaient-ils évitables ? Dans un second rapport(8) publié en 2018, l'OMS estime que « le bénéfice lié aux maladies évitables grâce à une gestion rationnelle et à une réduction des substances chimiques présentes dans l'environnement serait d'environ 1,6 million de vies et d'environ 45 millions d'années de vie sans incapacité gagnées en 2016 » avant de préciser de nouveau que ces chiffres sont aussi probablement sous-estimés.

Face à ce constat se pose la question de la responsabilité imputable au médecin vis-à-vis de sa patientèle. Un avis du Pr G. Sokal alors membre du bureau national de l'Ordre des médecins était donné en 1999 dans un article de la revue *Le Généraliste* « *La transparence de l'information lorsqu'il existe [...] pour toute une communauté un risque d'altération de la santé par des facteurs environnementaux [...] impose (de la part du système) une information à plusieurs niveaux. Elle doit être complète y compris la part d'incertitude, vis-à-vis de ceux qui sont responsables en première ligne de santé : les médecins généralistes.* »(9)

Il s'agit bien entendu d'un avis non contraignant, mais d'importance quand on examine la loi relative aux droits du patient(10) du 22 août 2002, article 7 : « *le patient a droit, de la part du praticien professionnel à toutes les informations qui le concernent et peuvent lui être nécessaires pour comprendre son état de santé et son évolution probable* ». L'état de santé et son évolution probable dépendent aussi de l'exposition environnementale. En vertu de cette loi, un patient pourrait théoriquement demander une indemnité à son médecin si celui-ci estime avoir été mal informé.

Prenons un exemple. Vous avez probablement déjà entendu parler du Bisphénol A (BPA) via le scandale médiatique autour de cette hormone de synthèse. En 1930, c'est bien en tant qu'hormone qu'il a été étudié(11) avant d'être récupéré par l'industrie. Ce monomère avait la particularité bien utile pour les industriels de se polymériser avec lui-même pour donner le polycarbonate, polymère plus translucide que ses cousins les autres matières plastiques. L'industrie a jugé bon d'en faire des biberons en plastique et des revêtements de boîtes de conserves ou autres canettes de boissons.

On sait donc depuis les années 30 que le BPA est une hormone de synthèse. Dans certaines conditions physico-chimiques externes (température, acidité, vieillissement...) le polycarbonate va s'hydrolyser et conduire à la libération de sa forme libre, le BPA. Parce qu'il est stable et résistant, il s'accumule depuis plusieurs décennies dans l'environnement où il a conduit à une exposition généralisée de la population humaine(12). Or c'est un xéno-œstrogène, un leurre hormonal, capable de mimer l'activité des œstrogènes endogènes...(13) Les liens entre santé et environnement sont ténus et complexes.

Ce sujet est bien trop vaste pour être débattu dans un TFE. Nous nous concentrerons donc seulement sur quelques-uns des nombreux toxiques auxquels une personne peut être

exposée dans son quotidien, et essaierons d'en tirer des conclusions de conseils pratiques à donner par un médecin généraliste.

## Méthode

Nous avons choisi de faire une revue critique de la littérature, afin d'essayer de répondre au mieux à la question posée. Le défi de taille consistait à répondre à une question aussi vaste, pour que ce travail soit utilisable comme recherche préliminaire à la réalisation d'un module de formation aux médecins généraliste et qu'il entre dans les critères méthodologiques d'un TFE de médecine générale.

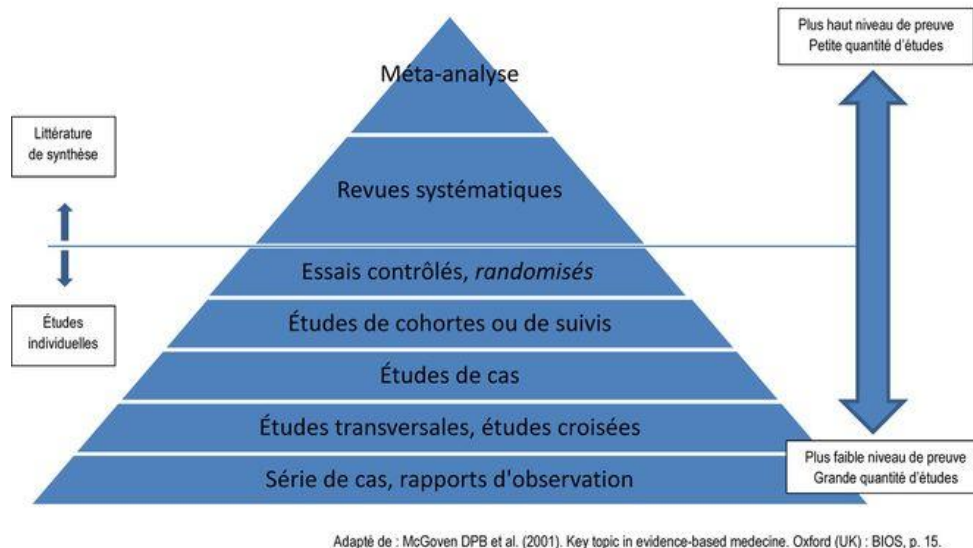
En d'autres mots, nous ne pouvions nous contenter ni de rédiger un « cours » de toxicologie, ni une revue de la littérature classique sur une substance précise. Suite à des recherches préliminaires, comprenant la consultation d'ouvrages de référence, de conférences et discussions avec différents experts, nous avons émis le choix, certes réducteur, de nous concentrer sur 3 grandes sources d'intoxication quotidienne probable : les produits cosmétiques et ménagers, les plastiques et l'ameublement intérieur. Cet exercice de revue n'a pas l'ambition d'analyser toute la littérature disponible, mais bien de donner une idée générale d'où en est la recherche scientifique sur le sujet.

Nous avons utilisé la base de données PubMed avec les termes MeSH suivants : (*"Toxic Actions"[Mesh] OR "Risk Factors" [Mesh] OR "Neurodevelopmental Disorders"[Mesh] OR "Embryonic and Fetal Development"[Mesh] OR "Carcinogenesis"[Mesh]) AND ("Household Products"[Mesh] OR "Cosmetics"[Mesh] OR "Anti-Infective Agents, Local"[Mesh] OR "Plasticizers"[Mesh] OR "Flame Retardants"[Mesh] )*

A défaut de MeSH « furniture » existant pour la partie ameublement de notre analyse, nous avons fait le choix d'intégrer une classe de molécules directement dans les termes de la recherche : les retardateurs de flammes. Nous avons ensuite filtré les résultats des recherches les plus récentes (10 dernières années) ainsi que gardé les résultats concertants seulement les études sur l'humain. Nous obtenons alors à la date du 6/04/19 1594 entrées. Nous nous sommes alors concentrés sur la « littérature de synthèse », qui comprend les méta-analyses et les revues systématiques, ce qui diminue fortement le nombres d'étude et augmente leur puissance statistique (FIGURE 1). Cependant elles sont aussi sujettes à des biais et sans être



partiales, elles sont souvent partielles, c'est-à-dire qu'elles ne reflètent qu'une tendance générale. Nous développons les biais possibles de notre méthode dans la discussion.



(FIGURE 1) : Hiérarchie des preuves scientifiques dans la recherche médicale

Nous trouvons alors 34 études, après sélection sur la pertinence du contenu nous gardons 16 études. Notre premier critère d'exclusion sont les **études portant sur une exposition professionnelle** : ici 3 études sur les problèmes de santé liés au métier de coiffeur sont retirés : une portant sur le risque de cancer de la vessie(14), une qui étudie le risque de troubles de la fertilité (15) et une étude sur le risque général de cancer(16). Trois méta-analyses montrant par ailleurs une association entre le métier de coiffeur avec une augmentation du risque de cancer.

Notre second critère d'exclusion concerne les études qui ne se focalisent pas sur un **lien entre exposition et problème de santé**. Nous avons exclu un article sur l'exposition aux retardateurs de flamme dont le but était d'identifier et d'évaluer les preuves actuelles d'associations entre les concentrations de poly bromodiphényléthers (PBDE) chez l'homme et leur exposition via des poussières et aliments, sans prendre en compte de lien avec un problème de santé(17). Ainsi qu'un article se focalisant sur la concentration de Triclosan dans l'eau de boisson aux Etats Unis(18).

Une dernière étude sur les filtres UV(19) a été exclue, car elle a été classée selon nous de manière aberrante parmi les revues systématiques, comme le montre l'absence d'information concernant sa méthodologie dans l'article.

Nous avons donc sélectionné 10 études d'intérêt pour notre travail, que nous avons passé à travers les critères PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (ANNEXE 2). Au nombre de 27, ces critères se réfèrent au contenu d'une revue systématique ou d'une méta-analyse, comprenant le titre, le résumé, la méthode, les résultats, la discussion et le financement. Ils ne constituent pas vraiment une mesure de la qualité de la revue en tant que telle mais sont susceptibles d'offrir entre autres une certaine transparence dans le processus de sélection des articles s'ils sont respectés. Le nombre de critères validés sur les 27 nous donne donc une idée de la qualité de la méthodologie de l'étude. Nous avons repris les critères validés pour chaque étude sous forme de tableau et de graphique en (ANNEXE 3).

Chaque étude incluse a aussi été reprise dans un tableau récapitulatif, comprenant différents critères tels que le design, le nombre d'études incluses, les principaux biais et un résumé succinct de ses conclusions (ANNEXE 4). Les résultats de cette revue critique de la littérature seront exploités pour initier un travail de compilation de données, qui sera à son tour éventuellement utilisable pour réaliser un module de formation en ligne en santé environnementale à destination des médecins généralistes.

## Résultats

Nous abordons ici une synthèse des résultats des 10 études incluses dans cette revue, organisés en trois parties : dans un premier temps nous aborderons les maladies cancéreuses, puis les troubles du neurodéveloppement et enfin les troubles de la reproduction.

Trois études concernent les effets des retardateurs de flamme sur la santé. Deux investiguent le lien entre coloration capillaire et cancer. Une étude porte sur les déodorants et anti transpirants, une sur les filtres UV, une autre sur les risques de l'utilisation du talc périnéal, les phtalates dans les cosmétiques et une dernière sur le triclosan, un biocide contenu dans les produits désinfectants. Les conclusions par étude et les principaux biais sont repris dans le tableau récapitulatif en (ANNEXE 4).

### Maladie cancéreuse

#### Cancer du sein

Dans un premier temps, nous allons analyser les résultats des études incluses montrant un lien avec différents types de cancers. L'analyse de risque de cancer du sein est retrouvée dans 3 études, une sur les déodorants (20), une sur les phtalates (21) et une sur les colorations capillaires (22).

#### *Déodorants*

Farouk et al. se sont penchés sur l'analyse d'un lien éventuel entre l'utilisation de déodorants ou antitranspirants et la survenue d'un cancer du sein (20). Ils n'ont retrouvé que deux études cas-témoins de respectivement 683 et 54 cas et en ont fait une méta analyse, qui ne montre pas une association mais plutôt une association inverse, c'est-à-dire un effet protecteur des anti-transpirants sur la survenue de cancer du sein. Nous ne nous attarderons pas sur cette étude car les données de base sont insuffisantes pour en faire une analyse quantitative, leur qualité est limitée et la méthodologie est faible comme le montre les seuls 10 critères PRISMA validés.

#### *Phtalates*

Une seconde revue systématique (21) analyse le risque de cancer du sein, en lien avec l'exposition aux phtalates . Les phtalates sont des dérivés de l'acide phtalique et sont utilisés pour rendre flexibles des plastiques ou comme matrice de produits cosmétiques. Cette étude

passé en revue plusieurs publications sur le sujet ayant des résultats contradictoires et conclut à une littérature insuffisante pour montrer un lien avec le développement de cancer du sein chez la femme.

#### *Colorants capillaires*

La troisième étude, une méta-analyse (22) publiée en 2018, investigate le lien entre l'utilisation de coloration capillaire et cancer du sein. Cette étude amène des résultats plus significatifs. Elle intègre 8 études cas-témoins qui comparent deux groupes d'exposition : un groupe de femmes qui n'ont jamais utilisé de colorant capillaire versus un qui l'utilise régulièrement. Elle suggère que « *l'utilisation personnelle de colorants capillaires est associée à un risque accru de développer un cancer du sein* » avec un Risque Relatif (RR) estimé à 1.1465 (CI=0.9962-1.3194).

Comme l'intervalle de confiance comprend l'unité, la probabilité que le vrai RR soit de moins de 1 a été calculé à 2.84%. Une des études incluses semble présenter un biais de publication au funnel plot. Une réduction des biais de publications selon la méthode de Duval et Tweedie a donc été réalisée, et le RR ajusté calculé à 1.188 (95% CI=1.032-1.369), ce qui correspond à une augmentation de 18,8% de risque de développer un cancer du sein.

Cet ajustement donne seulement une estimation du risque et les résultats doivent être interprétés avec une grande prudence, car il repose sur l'hypothèse forte qu'il devrait exister un tracé symétrique au funnel plot, et rien ne garantit que l'effet d'intervention ajusté ne corresponde à ce qui aurait été observé en l'absence de biais de publication. De plus les auteurs mettent en garde car de nombreux facteurs confondants sont possibles dans une telle association, comme la variation entre différentes populations, allant de la génétique aux habitudes culturelles.

La responsabilité d'un composant particulier des teintures pour cheveux n'est pas analysée de manière formelle dans cette étude, cependant le para-phénylènediamine (PPD) est suspect car cette amine aromatique est connue pour être un sensibilisant cutané, mutagène in vitro et est associé à une incidence augmentée de tumeurs de la glande mammaire chez l'animal (23).

Les auteurs citent deux autres méta-analyses similaires qui suggèrent une augmentation du risque pour les colorations après décoloration chimique, ou chez les femmes qui utilisent un

rinçage ou un refroidissement des cheveux avant coloration, ainsi qu'une augmentation du risque si deux (ou plus) produits sont utilisés. Ils concluent le besoin d'études futures pour que « *tous les composés chimiques utilisés dans les colorants capillaires qui sont considérés comme mutagènes et cancérigènes [...] soient identifiés et la présence de ces composants et leurs concentrations réelles dans le colorant capillaire utilisé enregistrées avec précision* ».

### Cancer de la vessie

Une méta-analyse plus ancienne (2014) avait déjà investigué le lien entre les colorants capillaires et le cancer de la vessie (24). Basée sur 17 études et plus de 8 500 cas, elle compare un groupe ayant utilisé au moins une fois dans sa vie une coloration capillaire avec un autre groupe n'ayant jamais utilisé de coloration. Le RR calculé est de 0.93 (95% CI, 0.82-1.05). Les auteurs concluent qu'elle « *permet d'exclure définitivement tout rôle pertinent de l'utilisation personnelle de colorants capillaires sur le cancer de la vessie chez les femmes et les hommes* »

Cette étude est ajustée pour certains critères comme le statut de fumeur, et investigate cette fois seulement les colorations « personnelles », c'est-à-dire appliquée de manière autonome à domicile. La mesure d'exposition n'est pas la plus appropriée car elle ne reflète pas la répétition du risque. Cependant les analyses en sous-groupe pour les durées d'exposition les plus grandes tentent d'y remédier et montrent des résultats similaires.

### Cancer de l'ovaire

Le talc, constitué de silicate de magnésium hydraté, est utilisé pour absorber l'humidité du corps. Certaines femmes choisissent d'épousseter du talc sur leur périnée ou de l'appliquer sur des diaphragmes contraceptifs ou des serviettes hygiéniques « *pour réduire les frottements, maintenir la peau sèche, réduire les odeurs ou prévenir les éruptions cutanées* » (25).

Une méta-analyse australienne (25), parue en 2018, signale une association positive entre l'utilisation de talc périnéal et le cancer de l'ovaire, en particulier pour les sous-types histologiques séreux et endométrïodes (OR)=1.31, 95%CI 1.24-1.39). Elle reprend des données provenant de cinq études sur une exposition non périnéale, huit études ayant fourni des données sur l'utilisation du talc sur un diaphragme et 12 sur des serviettes hygiéniques.

La qualité des études incluses dans cette revue est raisonnablement élevée d'après les auteurs, et le grand nombre de cas (n = 14 311) a permis à la méta-analyse de mieux détecter

une taille d'effet relativement petite. Il existe tout de même un biais non négligeable : le recours à la mémoire et à l'auto-évaluation pour la collecte de données sur l'utilisation du talc périnéal (biais de rappel) particulièrement avec l'attention intense des médias après le début du litige en 2014, que nous développerons dans la partie discussion.

Les résultats de cette revue indiquent que l'utilisation du talc périnéal est associée à un risque accru de cancer de l'ovaire de 24% à 39%. Les auteurs suggèrent une relation de causalité, face à la force de preuve statistique.

Le mécanisme est encore incompris, mais une hypothèse a été posée. Le talc serait reconnu comme un corps étranger et remonterait du vagin jusqu'aux trompes pour induire une inflammation pelvienne chronique qui serait préalable au développement d'un cancer : « *Il est avancé que les lésions cellulaires, le stress oxydatif et l'augmentation locale du nombre de médiateurs inflammatoires tels que les cytokines et les prostaglandines peuvent être mutagènes et donc favoriser la cancérogenèse [de l'ovaire]. (26) »*

## Troubles du développement

### Neurodéveloppement

Les éthers diphenyliques polybromés, communément appelés polybromés ou PBDE, constituent un groupe de composés chimiques synthétiques aux propriétés ignifuges qui sont appliqués largement aux meubles, plastiques, matériel électronique, peintures, textiles, et matériaux de construction. Les PBDE ont été associés à des perturbations du système endocrinien et labellisés neurotoxiques, comme nous allons le voir via trois études différentes.

Deux revues systématiques (27,28) se penchent sur les effets neurodéveloppementaux des PBDE. Nous allons reprendre les principales conclusions de ces études avec le risque de simplification et de biais cognitifs que cela comporte.

La plupart des études examinées dans la revue de A. Gibson et Al. (27) suggèrent une association entre l'exposition aux PBDE et une diminution des résultats neurodéveloppementaux chez les enfants. Les 16 études sélectionnées sont toutes des études de cohortes, longitudinales, dont la puissance statistique est théoriquement meilleure qu'une étude cas-témoins. Cependant la force de l'association rapportée varie considérablement

entre et au sein des études, en fonction de l'âge au moment de l'évaluation et du test utilisé pour mesurer le résultat.

L'exposition aux PBDE a été associée de manière répétée à une diminution de la fonction cognitive dans les 13 études analysées, même si tous les âges / tests n'étaient pas statistiquement significatifs. Pour l'évaluation des effets comportementaux, 12 études sont analysées, et les auteurs concluent que *« chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, l'exposition aux PBDE était systématiquement associée à une perturbation du développement neurologique, à des troubles comportement ou à une augmentation de ses problèmes, bien que, là encore, toutes les mesures ne soient pas statistiquement significatives. »*

Notons à ce stade qu'il existe un degré élevé de co-linéarité entre intoxication aux PBDE et à d'autres substances chimiques, dites co-polluants, qui pourraient agir comme facteurs confondants en raison de l'exposition simultanée à divers polluants organiques persistants (POP) lors de la consommation alimentaire, mais les corrélations ne sont pas prouvées (29).

De même, le biais de sélection qui s'applique aussi à beaucoup d'autres études est bien expliqué dans cette revue : *« Si les personnes les plus susceptibles de ne pas participer à l'étude sont également celles qui subissent les expositions les plus élevées - comme c'est souvent le cas, étant donné que la vulnérabilité sociale tend à coïncider avec des taux plus élevés d'exposition aux produits chimiques et des taux d'abandon plus élevés dans les études - l'étude perd précisément ces participants qui pourraient potentiellement démontrer une association plus forte. »*

## QI et troubles de l'attention

Les études sur les enfants se sont aussi beaucoup focalisées sur le QI et les troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). C'est ce qu'a analysé l'équipe de Lam et al. (30) sous forme d'une revue systématique. Elle dispose d'une méthodologie claire et de bonne qualité (25 critères PRISMA validés sur 27), avec une attention particulière aux biais de chaque étude. Sur les 15 études incluses, toutes sont des études de cohortes sauf deux.

## Mesure de l'intelligence

Dix des 15 études sélectionnées sont pertinentes pour la mesure de l'intelligence et 9 pour celle du TDAH. Parmi celles-ci, 4 études mesurent le BDE-47 (un type de PBDE) dans le sérum maternel pendant la gestation ou à la naissance ou dans le sang de cordon à la naissance. Elles

ont été utilisées pour réaliser une méta-analyse qui montre une diminution de 3.7 points de QI (95% CI : 0.83, 6.56) à chaque fois que l'exposition aux PBDE est multipliée par 10, avec une force de preuve « suffisante » d'après les auteurs.

#### *Troubles de l'attention*

Dans les études de TDAH ou troubles de l'attention il n'y avait pas assez d'études combinables pour réaliser une méta-analyse. Une association entre exposition aux PBDE et TDHD est généralement retrouvée, même si les données sont limitées et l'intervalle de confiance chevauche parfois le zéro. Mais dans cette partie il n'y a de nouveau pas assez de données pour éliminer complètement le biais de publication. La force de preuve est donc « limitée ». Les auteurs concluent que « *Ces résultats mettent en évidence l'importance de l'intensification des efforts pour prévenir la prolifération de neurotoxiques potentiels dans l'environnement et pour éliminer les PBDE et les autres produits chimiques industriels qui sont devenus omniprésents dans notre environnement* ».

#### Dysfonction thyroïdienne

##### *PBDE*

La revue systématique de Kim et al. (28) inclut 36 études sur les conséquences diverses de **l'exposition aux PBDE**, dont la plupart sont des cohortes rétrospectives et des études cas-témoins ou des études transversales. Parmi celles-ci, 9 études investiguent le lien avec la thyroïde. Certaines montrent un lien entre exposition et niveau de TSH durant la grossesse, une autre suggère une augmentation du taux plasmatique de T4 libre en fonction du taux de PBDE, et l'association entre PBDE et hormones thyroïdiennes néonatales est proposée par une dernière. Les relations observées vont globalement dans le même sens, cependant les études sur la thyroïde montrent des résultats parfois divergents, et elles ne sont pas toujours statistiquement significatives. Trois études n'ont pas trouvé d'associations statistiquement significatives et une montre une association inverse.

De plus il a été prouvé que « *Les PBDE et la thyroxine (T4), principale hormone thyroïdienne circulatoire, ont une structure stéréochimique similaire (31). [...] Des preuves in vitro suggèrent que les PBDE peuvent perturber la production d'hormones thyroïdiennes en se liant aux récepteurs des hormones thyroïdiennes* »(27).



### Triclosan

Une autre revue systématique (32) a pour but d'évaluer les liens entre **l'exposition au triclosan**, un biocide largement utilisé, et une toxicité développementale et/ou sur la reproduction chez l'homme ou la femme. Le triclosan est un antiseptique synthétique de large spectre qui a été développé il y a 50 ans comme désinfectant chirurgical. On le retrouve depuis dans de nombreux produits de consommation antimicrobiens, y compris les savons et autres produits de soins personnels, les produits dentaires, les vêtements, les peintures, les plastiques et les jouets pour enfants... (33)

Lors de leur recherche les auteurs ont sélectionné 6 études sur l'humain et 13 sur les rongeurs traitant d'une possible toxicité sur le développement ou la reproduction. Parmi ces études, la plupart se concentrait sur l'effet perturbateur endocrinien du triclosan. Trois des 6 études sur l'humain reportent une association entre triclosan et hormones thyroïdiennes mais une seule quantifie l'exposition via un dosage urinaire, les 2 autres prenaient comme exposition l'usage d'un dentifrice au triclosan.

Bien qu'une méta-analyse était alors impossible chez l'humain, 6 des 8 études incluses sur le rat ont permis sa réalisation. Peu d'association entre le dosage de triclosan pendant la gestation et le fonctionnement de la thyroïde à la naissance est retrouvée, cependant cette méta-analyse trouve une relation claire après la naissance : 0.31% de réduction du niveau de thyroxine par unité de triclosan en mg/kg chez le rat (95% CI – 0.38 à -0.23).

Malgré que le risque de biais des études animales a été calculé et estimé probablement haut, en particulier concernant la dissimulation et l'aveuglement des affectations, les auteurs sont parvenus à un consensus sur la force globale finale des preuves concernant les rongeurs qu'ils ont qualifiée de « suffisante », sur la base de la cohérence des résultats des études et de l'estimation par méta-analyse de la réduction des concentrations de thyroxine en relation avec l'exposition postnatale au triclosan. La force d'association est par ailleurs jugée inadéquate chez l'humain par manque de données, et les données des études sur l'animal ne peuvent pas toujours être extrapolées chez l'humain.

Les auteurs concluent sur base des *critères du guide de navigation*, issus de la Navigation Guide Systematic Review Methodology : « *il existe des preuves « suffisantes » non humaines et des preuves « inadéquates » humaines d'un lien entre l'exposition au triclosan et les*

*concentrations de thyroxine. Par conséquent, nous avons conclu que le triclosan est « potentiellement toxique » pour la santé en matière de reproduction et de développement. »*

## Troubles de la reproduction

Trois études portant chacune sur une molécule différente investiguent une relation exposition toxicité sur les mécanismes de la reproduction :

### Benzophenone 3

Une revue systématique(34) fait le point sur la toxicité reproductive de la **benzophénone 3 (BP-3)**. Cette molécule est fréquemment utilisée comme filtre UV dans les produits cosmétiques et comme additif alimentaire. Cette revue reprend 23 études, 11 concernent les effets chez l'humain et 12 chez l'animal. Seulement 4 des études sur l'humain montrent une différence statistiquement significative : chez l'homme, l'exposition accrue au BP-3 a été associée à une diminution de l'âge gestationnel dans une étude, impliquant un accouchement plus précoce de 0,45 semaine en moyenne. Une différence de poids de naissance a aussi été observée dans 3 études, diminuant de 21g chez la fille et augmentant de 26 à 46g chez le garçon. Les autres études ne montrent pas de lien significatif avec le ratio homme femme, la qualité du sperme et l'infertilité masculine, ou encore le taux d'avortement spontané.

Les auteurs proposent une explication du résultat dichotomique spécifique au sexe : « [il] *peut être attribué à l'effet perturbateur endocrinien du BP-3, ciblant les précurseurs d'hormones sexuelles ayant une incidence sur les niveaux d'œstrogène et de testostérone chez le fœtus en développement* ». C'est ce que confirment les études sur les animaux aquatiques, en particulier celle sur les poissons medaka. Chez l'animal, il existe une abondante littérature sur les effets de BP-3 sur les résultats de la reproduction chez différentes espèces, des modifications du poids à la naissance et de l'âge gestationnel à la diminution de la production ou encore le taux d'éclosion des œufs. Par exemple les deux études sélectionnées sur les poissons Medaka montrent un net effet de l'exposition au BP-3 : dans ces deux études la quantité d'œufs produits et celle d'œufs viables diminuaient avec l'augmentation du taux de BP-3.

Les autres études sont difficiles à synthétiser car la nature de la méthode d'exposition ainsi que la quantité de BP-3 et la variable analysée varient fortement d'une étude à l'autre. Les

résultats globaux de cette revue suggèrent que l'exposition à la BP-3 est statistiquement associée à une toxicité sur la reproduction chez l'homme et les animaux, mais la signification clinique n'est pas encore claire... Les auteurs proposent une explication possible : « *Ces associations positives peuvent être attribuées à un équilibre altéré en œstrogènes et en testostérone résultant des effets perturbateurs du PB-3 sur le système endocrinien* ». Cependant « *la littérature actuelle est limitée par une exposition non uniforme et des mesures de résultats différentes à la fois à travers et au sein d'une même espèce* ».

### *Phtalates*

Les **phtalates** ont aussi été accusés d'induire une toxicité sur la reproduction. Une revue systématique(21) fait le point sur la littérature disponible en 2013 pour ces substances rendant les plastiques flexibles, ou retrouvés comme matrice de certains produits cosmétiques. Sa méthodologie est critiquable et peu systématique comme le montre les seuls 10 critères PRISMA validés. En particulier il existe un réel biais de sélection : la partie méthodologie n'est pas assez détaillée, le nombre final d'études incluses n'est pas communiqué. Il est aussi repris que d'autres études sont ajoutées sur des sujets connexes de manière non systématique. Il existe enfin une difficulté inhérente au dosage des phtalates, car ils sont fréquemment présents en tant que plastifiant dans l'équipement analytique, les solvants et l'air contenu dans les laboratoires.

Ainsi Key et al. (21) ne relèvent pas de lien entre exposition maternelle aux phtalates et une puberté précoce ni un développement mammaire tardif, car les études sont trop contradictoires. Le taux d'endométriase à l'âge adulte ne semble pas lié non plus à l'exposition aux phtalates. Une étude montre un lien entre exposition et fausse couche précoce(35) mais l'échantillon est jugé trop petit. Enfin les résultats sont mitigés à propos de la durée de grossesse, l'exposition pourrait être associée à un accouchement avant terme à condition d'inclure les grands prématurés dans les critères d'inclusion de certaines des études revues. Le niveau de preuve est donc trop faible pour conclure.

Il est intéressant de noter que les jeunes femmes ont des taux urinaires d'esters de phtalates plus élevés que les hommes du même âge, possiblement dû à un usage plus grand de produits cosmétiques (36). De plus l'exposition peut être beaucoup plus grande pour les personnes

prenant des médicaments contenus dans des capsule de délivrance prolongée où l'on retrouve des phtalates(37).

Vingt-huit études sur l'animal ont été retenus pour le DEHP (di-ethylhexyl phtalate, le plus commun). Certaines sont contradictoires mais en résumé, *« l'exposition au DEHP peut affecter la structure des organes reproducteurs et leur fonctionnement, comme l'indiquent les modifications des concentrations d'hormones reproductives en circulation, la santé des ovocytes, l'ovulation, la fertilité et la progression de la grossesse chez les souris et les rats adultes »*. Notons cependant que les études qui ont montrées un effet chez l'animal sont surtout celles qui investiguaient une exposition à des doses plus élevées que celles représentatives de l'exposition humaine classique.

#### PBDE

Les effets sur la reproduction des **PBDE** sont aussi analysés via 17 études sélectionnées dans la revue systématique de Kim et al. (28) que nous avons évoqué plus haut. Les résultats les plus significatifs comprennent une ménarche précoce liée à une exposition prénatale, des menstruations irrégulières, une incidence de malformation génitales doublées et une diminution du poids à la naissance. Cependant ces résultats sont extraits d'études individuelles et la plupart des autres études ne montrent pas d'association, une association plus faible ou une association non statistiquement significative. Ces résultats nous font suspecter un lien entre PBDE et différents troubles de la reproduction, avec une faible force de preuves.

## Discussion

### Principales classes de toxiques

Nous sommes exposés dans notre environnement immédiat et via notre mode de vie à des substances dont la toxicité pose parfois question, avec des effets sur la santé. Nous avons vu que le niveau de preuves varie substantiellement en fonction de la molécule d'intérêt, du nombre et de la qualité des études réalisées.

Nous discuterons ici des différentes classes de molécules ou formules ayant montré des effets sur la santé. Nous passerons en revue les PBDE ou retardateurs de flammes, le Triclosan un antiseptique, la Benzophenone-3 un filtre UV, des phtalates ou plastifiants communs et le talc. Enfin nous ferons un point sur les colorations pour cheveux. Nous verrons où en est la législation et quelles sont les moyens de diminuer notre exposition.

### PBDE

Les éthers diphenyliques polybromés (PBDE) sont une classe de molécules intégrées dans meubles, voitures, plastiques, matériel électronique, peintures, textiles, et matériaux de construction pour leurs propriétés ignifuges. Ces retardateurs de flamme sont rejetés dans l'environnement car ils ne sont pas liés de manière covalente à d'autres matériaux(30). Les PBDE sont des polluants organiques persistants (POP) aux propriétés lipophiles qui s'accumulent dans les tissus riches en lipides(28). Cela entraîne une concentration accrue dans les espèces au sommet de la chaîne alimentaire particulièrement préoccupante car elle représente pour l'homme une exposition à faible dose tout au long de la vie, qui se poursuit malgré la suppression progressive de leur utilisation commerciale.

Nous reprenons ici seulement les résultats les plus significatifs, à savoir sur le neurodéveloppement et la fonction thyroïdienne.

### *Neurodéveloppement*

Nous avons vu que les taux de PBDE dans le sérum maternel ainsi que dans le sang de cordon étaient liés à une diminution de points de QI des jeunes enfants (30), alors que QI mesuré à l'âge scolaire est un bon indicateur de santé du cerveau de l'enfant et est prédictive de réussite dans sa vie d'adulte(30)...

Ces taux de PBDE sont aussi liés à une suspicion de plus grandes chances de développer des troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (30). Ces résultats sont corroborés par deux autres revues systématiques qui montrent un lien entre taux de PBDE augmenté dans le plasma maternel ou le sang de cordon à la naissance et retard de développement neurologique et (27,28).

Les TDAH augmentent aux Etats Unis et dans le monde depuis 40 ans, et l'on estime qu'ils affectent jusque 15% des enfants américains. Même si les méthodes diagnostiques et la connaissance de ce syndrome peuvent jouer un rôle ils n'expliquent pas entièrement cette augmentation (38). Il paraît raisonnable de penser qu'une augmentation de la toxicité chimique environnementale par les PBDE pourrait être responsable de modifications dans le développement du cerveau des fœtus et des enfants.

#### *Effets sur la thyroïde*

La thyroïde joue un rôle central lors du neurodéveloppement, tel que neurogénèse, migration cellulaire, développement synaptique, croissance neuronale, et myélinisation(39). Le fœtus est donc particulièrement sensible à des variations mêmes minimales de ces taux hormonaux, et de petites fluctuations dans certaines périodes critiques peuvent avoir des effets à long terme dramatiques. De plus sachant que le fœtus ne peut produire de TSH avant le 2ème trimestre de grossesse, une dysfonction thyroïdienne maternelle durant le début de la grossesse peut affecter le développement cognitif de l'enfant(39).

Sachant que la structure dans l'espace des PBDE est similaire à celle de la T4 (31), Kim et al. ont cherché à vérifier l'hypothèse que les PBDE joueraient le rôle de « perturbateurs endocriniens », en faisant compétition avec les hormones thyroïdiennes (28). Les études manquent pour établir un lien de causalité et sont parfois contradictoires, mais cette hypothèse reste plausible. Gibson et al. (27) en arrivent à la même conclusion et proposent la (FIGURE 2) pour schématiser l'hypothèse du lien entre PBDE et le neurodéveloppement des enfants. Ils y listent les facteurs confondants à prendre en compte pour les études prospectives que sont entre autres le sexe de l'enfant, l'âge de la mère, son statut socioéconomique et son niveau de QI.

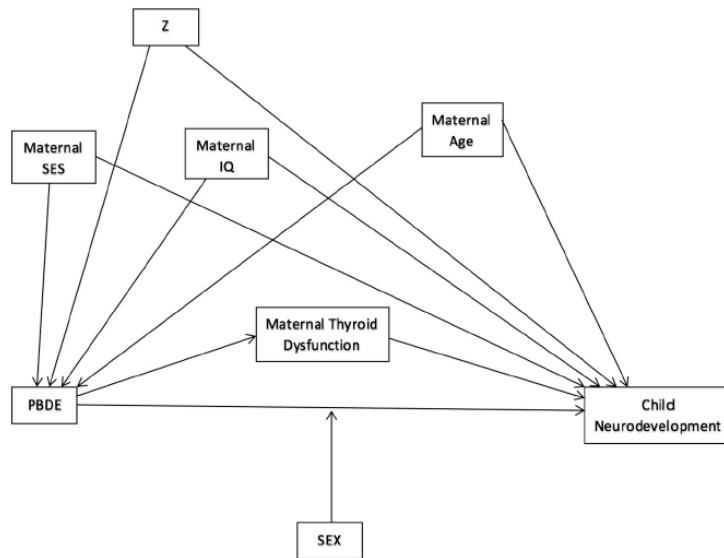


Figure 6. Hypothesized Directed Acyclic Graph of PBDE exposure and neurodevelopment. 1. DAG shows theoretical direct effect of PBDEs on child neurodevelopment, possibly mediated by maternal thyroid dysfunction, confounded by maternal SES, age, and IQ, and any possible "Z" confounders, and modified by child sex.

FIGURE 2 : hypothèse des liens entre PBDE et le neurodéveloppement (27)

### Règlementation et controverse

C'est par la rupture des liaisons covalentes avec leurs différents atomes de brome sous l'effet de la chaleur que les PBDE sont sensés retarder le départ des flammes. Deux autres classes chimiques comprenant des liaisons à un halogéné : les PCB avec le chlore ou les PFC avec le fluor, deux autres suspects de perturbations de l'hormone thyroïdienne (40). Les PCB ont d'ailleurs été les premiers retardateurs de flamme, rapidement interdits pour cette utilisation aux états unis en 1977. Contrairement aux PCB les PBDE sont cependant encore autorisés à la vente en Europe pour leurs propriétés ignifuges.

Il semblerait que la législation de nouveau PBDE suive un cycle répétitif d'autorisation / de restriction voire d'interdiction(41). Le programme REACH (en français enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques) est un règlement du parlement européen et du conseil de l'union européenne qui a pour mission d'évaluer et autoriser la plupart des substances chimiques sur le marché. Ainsi certains PBDE sont interdits en Europe depuis 2004 comme le pentaBDE et l'octaBDE, mais la plupart sont seulement limités à une concentration de 0.1% en poids de produit fini et toujours largement utilisé dans les secteurs du textile et des plastiques entre autres.

Cette lenteur de législation pourrait être due à l'absence d'alternatives efficaces et prouvées sans danger. Un récent rapport de l'ANSES publié en 2014 (42) met d'ailleurs en doute la pertinence de l'utilisation des retardateurs de flamme, en relevant que les données relatives à leur efficacité en prévention d'incendie sont selon leur groupe d'experts « jugées insuffisantes ».

### *Recommandations*

Mais quel rôle pour le médecin généraliste ? Ces décisions apparemment politiques sont souvent accélérées par un effet de « lobbys citoyens », qui peuvent être facilement déclenchés dès qu'un niveau de preuves suffisant est atteint pour invoquer le principe de précaution. Nous insistons sur l'importance du rôle du médecin généraliste dans cette prise de conscience via l'information de ses patients, et l'impact qu'il peut avoir en prévention primaire. Selon nous, les mesures de précautions contre les PBDE à communiquer aux patients seraient (et a fortiori pour les femmes enceintes ou jeunes enfants) :

- Dépoussiérer régulièrement les moquettes et les tissus d'ameublement avec un aspirateur à filtre HEPA et les surfaces dures avec un chiffon humide,
- Privilégier les matelas en laine pure qui sont moins inflammables et ne nécessitent pas de retardateurs de flamme,
- Encourager le lavage des mains pour réduire l'ingestion de poussières, ainsi que tous les objets destinés aux bébés,
- Limiter l'apport de poissons gras qui concentrent les POP,
- Aérer régulièrement, en particulier les bureaux où la concentration de PBDE est la plus grande via la ventilation des ordinateurs et autre matériel électronique en chauffe.

### Triclosan

Une autre substance interagissant probablement avec l'axe thyroïdien est le triclosan, pesticide organochloré entrant dans la composition de certains dentifrices et savons. Il est aussi retrouvé dans de nombreux autres produits vendus « pré imprégnés », comme certains ustensiles de cuisine, jouets, literie, sacs poubelle, chaussettes anti-odeurs ou éponges... En Europe, l'on produit encore 1000 tonnes de triclosan par an et il est tenu comme un des facteurs contribuant au problème croissant de la résistance aux antibiotiques (40).



D'après Johnson et Al. il n'existe pas encore assez de preuves concernant la toxicité du triclosan sur l'homme, mais les preuves sur l'animal sont jugées « suffisantes » pour montrer un effet perturbateur endocrinien (32). Malgré une forte persistance dans l'environnement, la variabilité temporelle de ces composants dans l'organisme (courte demi vie) les rend plus difficile à analyser chez l'homme(5). Il serait donc utile de réaliser des recherches s'appuyant sur des prélèvements biologiques répétés pour chaque sujet afin de mieux caractériser l'exposition.

#### *Règlementation et controverse*

Malgré le manque d'études, en 2016 la FDA publie outre atlantique une réglementation. Elle y interdit à la « vente libre » le triclosan et son homologue le triclocarban, 44 ans après la proposition de réglementation initiale. Ils sont avec 17 autres substances, « non reconnus comme sûres et efficaces » en partie à cause de leur capacité à induire des résistances bactériennes. Cependant en Europe l'utilisation du triclosan n'a pas été revue depuis 2014 et est toujours autorisée jusqu'à un taux maximum de 0,3 % dans certaines catégories de cosmétiques, à savoir : les dentifrices, les savons pour les mains, les savons pour le corps et gels de douche, les déodorants (autres que sous forme de spray), les poudres pour le visage, les fonds de teint, et les produits pour les ongles. Le triclosan est également autorisé dans les bains de bouche, à une concentration maximale de 0,2 %.

Ces restrictions ne sont pas suffisantes pour plus de 200 scientifiques et professionnels de la santé du monde entier, qui ont lancé en 2016 un appel : « la déclaration de Florence sur le triclosan et le triclocarban »(43). Leur affirmation, appuyée sur de nombreuses recherches examinées par des pairs, est que « *ces produits chimiques ne parviennent pas à protéger la santé des consommateurs et peuvent en réalité présenter des risques graves pour la santé humaine et l'environnement* », autrement dit les risques excèderaient largement les bénéfices, selon ces scientifiques qui évoquent un « coup marketing ».

#### *Recommandations*

Ce produit lipophile traverse la peau et les muqueuses, et est régulièrement retrouvé à des taux jusque 5 fois plus élevé chez les femmes, ce qui est probablement dû à une utilisation plus importante de produits cosmétiques (40). Reprenons quelques mesures de précaution de l'EWG (Environmental Working Group) :

- Ne pas utiliser de savon antibactérien,
- Eviter les produits de soins personnels comprenant du Triclosan ou son analogue le Triclocarban,
- Eviter de manière générale les produits labélisés « antibactériens ».

### Benzophénone-3

Le Benzophénone-3, utilisé comme filtre UV dans certaines crèmes solaires et aussi retrouvé dans beaucoup de produits cosmétiques comme agent conservateur. C'est un perturbateur endocrinien possible d'après la revue systématique de Ghazipura et al. (34). En effet les études chez l'homme et chez l'animal tendent à montrer une toxicité sur la reproduction, ce malgré des résultats variés et parfois inconstants. L'hypothèse proposée est une action sur l'axe reproducteur via un dérèglement des hormones sexuelles, comme le suggère la dichotomie des résultats liée au sexe : l'exposition au BP-3 du fœtus masculin donne un poids de naissance augmenté, et diminué chez le fœtus féminin. Cela pourrait signaler une altération de l'équilibre entre œstrogène et testostérone chez le fœtus.

### Règlementation

Cet effet perturbateur endocrinien ne fait cependant pas l'unanimité et le BP-3 est toujours le filtre UV le plus fréquemment utilisé dans les crèmes solaires (44). En Europe il y est autorisé à une hauteur maximale de 6%, et de 0.5% comme agent conservateur dans les produits cosmétiques non réservés à la protection solaire.

Le taux d'absorption cutanée du BP-3 est de près de 10% d'après un rapport de l'AFSSAPS (45), qui émet un avis favorable à son utilisation aux concentrations autorisées chez l'adulte, c'est-à-dire maximum 18g de crème solaire par jour pour un adulte de 60kg. l'AFSSAPS émet cependant un avis défavorable chez l'enfant, et recommande de ne pas utiliser les formulations contenant du BP-3 jusqu'à 6% chez les moins de 10 ans.

### Recommandations

Compte tenu des avantages reconnus de la protection UV, l'utilisation d'écrans solaires reste un élément important d'une stratégie de photoprotection globale (44).

Nous reprenons la recommandation de L'AFSSAPS :

- Ne pas utiliser de crèmes solaires contenant du BP-3 chez les enfants de moins de 10 ans

Et nous ajoutons, par mesure de précaution :

- Eviter dans la mesure du possible, son utilisation chez les femmes enceintes.
- Mettre un chapeau et une chemise plutôt que de la crème solaire

## Phtalates

Les Phtalates constituent un vaste groupe de produits chimiques aux usages extrêmement étendus. Leur éventail d'applications va des matériaux plastiques pour usage médical aux produits d'hygiène et de beauté en passant par les jouets pour enfants. Ils sont produits à la hauteur de 3 millions de tonnes par an dans le monde. L'essor des phtalates s'est fait en parallèle avec celui du PVC et certains (de haut poids moléculaire) sont utilisés pour l'assouplir, on parle de plastifiants. Les phtalates de faible poids moléculaire sont quand à eux utilisés comme solvant ou fixateurs dans les parfums et autres cosmétiques(5).

Ses voies principales d'exposition sont l'ingestion (poussière intérieure, aliments), la peau (produits d'hygiène et de beauté) et l'inhalation de particules de peinture ou d'autres matériaux de construction. La libération des phtalates des plastiques (emballages alimentaires) vers les aliments est possible en raison du faible lien de ces composés avec les matériaux auxquels ils ont été incorporés(46).

### *Troubles de la reproduction*

La revue systématique de Ray et al. (21) se concentre sur le système reproducteur féminin et ne montre pas de lien avec le cancer du sein ni avec la plupart des troubles de la reproduction étudiés chez la femme, si ce n'est une possible augmentation des accouchements avant terme, mais les résultats sont contradictoires et d'un faible niveau de preuves. Les études chez l'animal sont plus significatives, mais souvent à des niveaux d'exposition supérieurs aux doses retrouvées dans la vie courante.

Cependant, la plupart des études existantes sur les phtalates ont été réalisées sur le système reproducteur masculin, car elles sont de plus en plus soupçonnées d'être des anti-androgènes interférant avec les hormones sexuelles mâles(40). Notre revue de la littérature se

concentrant sur le système reproducteur féminin, elle ne nous permet pas de conclure de manière suffisante sur la toxicité des phtalates.

### *Règlementation*

La réglementation européenne de 2006 émet des restrictions quant à certains phtalates dans les jouets à destination des enfants de moins de 3 ans (moins de 0.1 % en masse de matière plastifiée). Certains autres phtalates ne sont réglementés que pour les objets « qui peuvent être mis en bouches » (47). Plus récemment, l'UE a pris la décision via la commission du 4 juillet 2017 d'identifier quatre phtalates : le DEHP, le DBP, le BBP et le DIBP en tant que substances « extrêmement préoccupantes » exerçant une action sur le système endocrinien (48).

### *Recommandations*

Malgré le manque de données retrouvées dans notre revue de la littérature, et considérant que pour qu'une substance soit classée extrêmement préoccupante par l'union européenne la force de preuve doit être suffisante pour appliquer le principe de précaution, nous reprenons les recommandations suivantes(40) :

- Limiter la consommation des aliments en contact avec des emballages plastiques,
- Eviter de conserver vos aliments dans des récipients en plastiques, préférer le verre ou la céramique,
- Ne pas chauffer au microonde les conteneurs en plastiques, même ceux considérés comme « utilisables au microonde »,
- Pour votre bébé et pendant votre grossesse, éviter les cosmétiques contenant des phtalates,
- Utiliser des biberons en verre.

### Talc

Les résultats sur les dangers de l'application de talc périnéal se démarquent de notre travail par un mécanisme d'action suspecté différent. Sa toxicité serait due au passage de particules via l'utérus et les trompes dans la cavité pelvienne jusqu'à induire une inflammation locale chronique, augmentant le risque de cancer de l'ovaire. D'après la méta-analyse de Penninkilampi et al.(25), l'usage de talc périnéal tel que sur des serviettes hygiéniques ou des

dispositifs contraceptifs génèrerait une augmentation de 24% à 39% du risque de cancer de l'ovaire.

Le sujet des risques de cancers de l'ovaire liés à l'application de produits contenant du talc est bien connu du public américain. Des milliers de procès concernant cette poudre ont été intentés à partir de 2014 contre une entreprise américaine, Johnson & Johnson. Plus de 5500 femmes ont affirmé que Shower-to-Shower de J & J, une poudre pour bébé ainsi que d'autres produits à base de talc leur avait provoqué un cancer de l'ovaire. J & J a déjà été condamné en 2017 à verser des centaines de millions de dollars d'indemnisation mais de nombreux cas sont toujours en instance...(49)

Cette histoire montre l'importance d'études bien conduites donnant une force de preuve suffisante pour établir un lien de causalité, prérequis souvent nécessaire à une nouvelle législation. Ces études peuvent ensuite être reprises par la justice pour dédommager les victimes potentielles.

### Teintures capillaires

Il n'existe pas de consensus sur l'augmentation de risques de cancer liée aux colorations capillaires. Il ne semble en tout cas pas y avoir d'augmentation de risque de cancer de la vessie(24). En revanche d'après la méta-analyse de Gera et al. il semblerait que l'usage de colorants capillaires soit associé à une augmentation du risque de développer un cancer du sein de 18%(22). Résultat à interpréter avec précaution car il existe de nombreux facteurs confondants qu'il conviendrait d'éliminer via plus d'études sur le sujet, ainsi qu'un biais de publication ayant amené à calculer une estimation du RR dans cette méta-analyse.

Cependant la banalisation des teintures pour cheveux dans la population générale nous incite à la prudence, ainsi « *Entre 50 et 80 % des femmes ont utilisé une coloration dans leur vie aux Etats Unis, Japon et Union Européenne* »(24). Les colorations permanentes (80% du marché) utilisent comme intermédiaire primaire du para-phenylenediamine (PDD) qui va réagir avec un « coupleur » en présence de peroxyde d'hydrogène pour former des oligomères colorés. Le PPD est associé a une incidence augmentée de tumeurs de la glande mammaire chez l'animal (23). De plus depuis 2005 il est interdit en Europe dans tous les cosmétiques car très allergisant, sauf dans les colorations pour cheveux.

En attendant plus d'études sur le sujet, reprenons quelques recommandations utiles issues d'un communiqué de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) :

- Ne pas faire de coloration avant l'âge de 16 ans, comme mentionné sur les emballages depuis novembre 2011,
- Ne pas faire de teintures sur les cils et les sourcils, ou sur un cuir chevelu irrité,

Nous ajoutons, suivant le principe de précaution :

- Eviter dans la mesure du possible les colorations capillaires et à fortiori durant la grossesse.

### Les perturbateurs endocriniens

La plupart des résultats obtenus dans ce travail sont imputables à des substances perturbatrices endocriniennes, ciblant en particulier les hormones thyroïdiennes et les hormones sexuelles. Le lien de causalité est souvent plus difficile à établir, car les PE ne se comportent pas vraiment comme les autres toxiques. Ils sont susceptibles d'effets à faible dose, d'effets cocktails et de périodes de vulnérabilité.

**Des effets à faible dose** peuvent déjà exister lorsque l'on étudie les PE, ainsi que des effets dose réponse « non monotones ». Ce sont des effets qui n'augmentent pas de façon continue avec la dose, ce qui entraîne, par exemple, des courbes en forme de U ou en forme de U inversé lorsqu'elles sont projetées sur un graphique. Il est par conséquent important de tester aussi des faibles doses, afin de ne pas conclure faussement à une relation dose réponse classique.

Le conseil supérieur de la santé (CSS) a publié en 2014 un avis concernant les PE : « *Malgré le fait qu'il n'y a (toujours) pas de consensus scientifique sur cette problématique [...] le CSS conclut que la relation dose-effet non-monotone mérite davantage d'attention tant au niveau de la recherche qu'au niveau de la réglementation* »(2). Si ce concept vient à être validé, cela amènerait à un changement de paradigme ou les fondements de la toxicologie classique résumés par la célèbre phrase de Paracelse « *tout est poison, rien n'est poison, seule la dose fait le poison* » seraient rendus caduques.

**Les effets cocktails** : il est admis que le mélange de plusieurs produits aux doses correspondant au NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) de chacune des substances agissant via des mécanismes différents, n'entraînent pas un effet toxique. Il semblerait que concernant les PE, des substances actives en mélange peuvent exercer des effets à des doses inférieures à leur NOAEL – que leur mécanisme d'action soit similaire ou différent – lorsqu'elles ont pour cible un même tissu.

L'effet cocktail avait déjà été démontré sur les animaux, mais en 2017 une étude in vitro chez l'homme montre que lorsqu'il y a exposition à un mélange de substances, on observe des effets anti androgénique décuplés par rapport à l'exposition aux substances individuelles(50). Nous avons vu combien nous somme exposés à de nombreux perturbateurs endocriniens probables tout au long de notre vie. Souvent une seule de ces substances étudiées chez l'homme ne montre que peu d'effet aux doses d'exposition classique. Mais si l'on combine les quelques molécules vues dans ce travail, il est possible qu'il y ait un effet cocktail et que l'effet total soit supérieur à la somme des effets individuels.

Nous introduisons donc ici le concept récent d'exposome, proposé initialement en 2005 par le Dr Christopher Wild épidémiologiste du cancer britannique, en complément du génome. Il s'agit d'un concept correspondant à la totalité des expositions à des facteurs environnementaux que subit un organisme humain de sa conception à sa fin de vie en passant par le développement in utero.

Il n'est pas encore possible de mesurer ou de modéliser l'exposome complet mais son étude devrait favoriser la découverte de nouvelles sources d'exposition responsables de maladies chroniques encore mal comprises, et d'éventuellement aider à réduire ces risques.

**La période de vulnérabilité** reflète l'hypothèse selon laquelle une exposition précoce à des facteurs d'environnement délétères pourrait entraîner des altérations cellulaires responsables d'une modification des processus physiologiques et donc de pathologies à l'âge adulte... Ce laps de temps parfois important entre exposition et développement de la maladie complique encore un peu l'étude des PE.

Nous avons vu par exemple dans l'étude des PBDE que l'on suspecte de discrètes variations des hormones thyroïdiennes durant certaines phases cruciales du développement du cerveau responsables d'effets dramatiques sur le neurodéveloppement (30). Notons que la

concentration plasmatique de PBDE a été retrouvée jusque 4 à 5 fois plus élevée chez les enfants que les adultes (28), résultat probablement lié à l'allaitement et au fait de mettre en bouche et jouer plus proche du sol (poussières) d'après les auteurs.

L'expression des 1000 premiers jours désigne la période qui va de la conception aux deux ans de l'enfant. Le concept a été initialement développé par L'UNICEF pour lutter contre la malnutrition. Il a rapidement été étendu aux pays développés où sévissent les maladies non transmissibles. Il est important de comprendre que durant cette période l'enfant n'est pas un adulte miniature. C'est un organisme en développement ayant des capacités de métabolisation moins grandes que l'adulte, d'autant plus sensible aux polluants du fait de l'immaturité de son système immunitaire et de son neurodéveloppement inachevé...

## DOHaD, l'acquis module l'inné

La programmation au cours du développement du risque de maladie chronique à l'âge adulte est établie depuis les années 80, à la suite des travaux de David Barker, un autre épidémiologiste britannique, qui soulève l'hypothèse que le risque de décès par maladie coronarienne à l'âge adulte serait corrélé au poids du sujet à sa naissance, et ce beaucoup plus qu'à tous les autres facteurs de risque comportementaux(51). C'étaient les prémices du concept « d'origine développementales de la santé et des maladies » ou **DOHaD**, l'acronyme anglais retenu.

Les mécanismes du DOHaD reposent sur le principe de l'épigénétique qui module l'expression des gènes sans changer leur séquence. Ces marques épigénétiques sont sensibles aux variations de l'environnement. Ainsi un facteur environnemental donné à un moment crucial du développement pourrait perturber les modifications épigénétiques et entraîner des écarts dans la programmation ayant des effets à long terme. Ce domaine en plein essor, et intimement connecté à la thématique des PE nécessite un effort de recherches à la hauteur des enjeux qu'il soulève...

## Manufacture du doute

Les enjeux de santé soulevés par l'existence de 800 produits chimiques reconnus comme perturbateurs endocriniens par l'OMS sont à contrebalancer avec les millions de dollars de chiffre d'affaire que leur production continue d'engendrer. Il semble au regard de l'histoire que les lobbys industriels aient élaboré une stratégie destinée à éviter toute réglementation



de santé publique ou environnementale qui puisse nuire à leurs intérêts. « *Une stratégie toute simple, qui a consisté à nier en bloc les preuves scientifiques de la dangerosité du tabac, du DDT, de la réalité du trou dans la couche d'ozone, des atteintes environnementales de pluies acides et aujourd'hui du réchauffement climatique* » expliquent Naomie Oreskes et Erik M. Conway dans un ouvrage intitulé « Les marchands de doute ».

D'après eux, la stratégie de base des partisans du statu quo est de « nourrir la controverse » en entretenant le doute et la confusion après qu'un consensus scientifique s'est établi, en discréditant les études scientifiques existantes voire en véhiculant de la fausse information. Face à la progression de la contamination « chimique » généralisée des écosystèmes et des êtres humains, nous espérons que l'augmentation des pathologies endocriniennes et la responsabilité des PE soient prises au sérieux et ne donnent pas lieu à une manufacture du doute. Nous sommes d'autant plus préoccupés que les difficultés inhérentes à la nature des PE risquent de retarder l'obtention d'une force de preuve suffisante comme le veut la toxicologie classique.

### Principe de précaution

Certes chacun peut contribuer à réduire son exposition et inciter les organismes décideurs à agir. Mais qu'en est-il des personnes qui ne sont pas informées, ou qui n'ont pas le choix d'éviter l'exposition ? Dans ce cadre il est reconnu que les décisions politiques ont souvent d'avantage d'effet que les choix de style de vie individuels. Le rôle du médecin généraliste est crucial car il se situe à cheval entre la sphère décisionnelle grâce à sa formation scientifique et son rôle d'observateur, et la prévention grâce à sa position sociale privilégiée. Le sensibiliser plus tôt dans sa formation aux enjeux de santé communautaire et environnementaux et ainsi l'encourager à faire de la prévention primaire serait selon nous un choix stratégique. Les bénéfices en termes de santé publique et les économies faites aux caisses de sécurité sociales pourraient être conséquents.

Longtemps on a exigé la certitude scientifique pour pouvoir agir sur une substance jugée nocive, tout en étant dépendants des stratagèmes permettant de retarder l'éclosion de cette certitude. Puis l'on a développé une logique de ne pas attendre la certitude avant d'agir face à un danger majeur. C'est le principe de précaution. Il est repris dans la déclaration de Rio sur l'environnement et le développement de 1992 : « *En cas de risque de dommages graves ou*

*irréversibles, l'absence de certitude scientifique absolue ne doit pas servir de prétexte pour remettre à plus tard l'adoption de mesures effectives visant à prévenir la dégradation de l'environnement* ». Ce principe de précaution né des problématiques environnementales devrait être transposé de manière plus contraignante aux problématiques médicales.

Aux états unis la mise sur le marché d'un nouveau produit chimique passe par le processus d'enregistrement EPA si elle est destinée à être produite ou importé à hauteur de plus de 10 tonnes. L'EPA a alors 90 jours pour se prononcer en fonction de différentes méthodes de détection des risques afin de faciliter l'évaluation en absence de données précises ... Environ 9 dixième des 1000 nouveaux produits chimiques sont ainsi enregistrés chaque année, sans véritable test de sa toxicité in vivo (40).

Heureusement en Europe la procédure de mise sur le marché d'un nouveau produit chimique est bien plus stricte depuis la mise en place de la réglementation REACH en 2007, et va dans le sens du principe de précaution. Ainsi la réglementation REACH reprend dans son article premier : *« Il incombe aux fabricants, aux importateurs et aux utilisateurs en aval de veiller à fabriquer, mettre sur le marché ou utiliser des substances qui n'ont pas d'effets nocifs pour la santé humaine et l'environnement »*.

### Limites de la méthode

Nous sommes bien conscients que la principale limite de la méthode utilisée est la difficulté de faire une recherche sur un thème aussi vaste. Ce travail ne reprend donc qu'une quantité infime des études réalisées sur le thème donné. Nous n'avions pas l'ambition d'être d'exhaustifs, plusieurs grandes classes de polluants environnementaux retrouvés dans les produits d'usage courants ne sont donc pas abordées.

Nous avons essayé plusieurs méthodologies, comme faire une recherche de la littérature seulement qualitative, qui n'a pas donné assez de résultats. Puis nous avons fait une recherche quantitative en texte libre avec des synonymes, qui a donné trop de résultats, ininterprétables dans le cadre d'un TFE. Nous nous sommes donc contentés d'une recherche avec des MeSH ciblés sur les trois thèmes que sont les cosmétiques, les plastifiants et les retardateurs de flamme.

Beaucoup d'articles investiguant les effets sur la santé d'un produit suspect ne sont malheureusement pas référencés sous le MeSH général « Cosmetics » ou « Household

Products », ou encore « Plasticizers ». Cela a par conséquent fortement limité la quantité de nos résultats. Pour pallier cette limitation, il faudrait idéalement lister puis rechercher chacune des substances concernées, impossible dans le cadre d'un TFE. Nous n'avons donc pour certaines des catégories de molécules d'intérêt qu'une seule méta analyse ou revue systématique, qui bien que reprenant plusieurs études, se concentre souvent sur un seul thème, comme par exemple les effets des Phtalates sur la toxicité reproductive chez la femme, ceci au risque de passer à côté de résultats plus significatifs chez l'homme.

Une autre stratégie possible aurait été de sélectionner une dizaine de substances controversées et d'en faire une revue de la littérature. Dans ce cas nous aurions gagné en précision et retrouvé tous les articles liés à chaque substance, mais nous aurions perdu une certaine objectivité liée à cette sélection préliminaire.

La sélection des seules revues systématiques et méta-analyses amène aussi une limite. En effet les toxiques qui ont été suffisamment étudiés mais à propos desquels aucun auteur n'a (encore) réalisé de méta analyse ou de revue systématique n'ont pas été abordés. Enfin il existe des biais inhérents à la « matière première » (données, connaissances), et les biais inhérents à la conduite de la revue elle-même, tels que les biais cognitifs.

### Biais possibles liés à la méthode

Les biais cognitifs liés au processus d'analyse et de synthèse de résultats de revues systématiques ne sont pas négligeables. Nous reprenons ici garde au « codex des biais cognitifs » de Buster Benson certains d'entre eux qui ont pu influencer notre travail :

**Nous écartons les spécificités et formons des généralités**, en effet par mesure de simplification nous avons parfois interprété des résultats comme ceux d'une classe de molécules (comme par exemple pour les PBDE), alors que chaque représentant de cette classe possède probablement une toxicité différente.

**Nous réduisons les listes de résultats à leurs éléments clés**, malgré nos tentatives de présenter une vue la plus objective possible sur un thème donné en discutant des études contradictoires dans une même revue systématique, les résultats clés positifs (ou négatifs) pour notre étude ont probablement plus vite été repris que les résultats moins significatifs.

**Nous sommes attirés par des détails qui confirment nos propres croyances préexistantes,** de part notre sensibilité aux problématiques environnementales, nous introduisons un biais dans l'extraction et l'interprétation des résultats.

**Nous simplifions les probabilités et les nombres pour les rendre plus faciles et abordables à notre pensée,** nous avons choisi de ne reprendre l'intégralité des données quantitatives et mesures d'incertitudes de seulement certaines des études analysées.

**Pour accomplir nos tâches, nous avons tendance à vouloir compléter celles dans lesquelles nous avons déjà (ou nous allons) investir du temps et de l'énergie,** en effet nous avons réalisé ce travail après des recherches personnelles qui l'ont orienté vers une direction compatible avec une mission future pour le NEHAP (National Health and Environmental Action Plan).

### Qualité globale des résultats

La qualité des résultats est assez hétérogène en fonction des classes de molécules analysées. Elle va d'une suspicion d'effets sur l'homme par extrapolation des études sur l'animal à des preuves jugées « suffisantes » pour établir une association. Nous avons essayé de refléter de manière la plus objective possible ces différences de forces de preuves via notre lecture critique des articles et leurs biais synthétisés dans le tableau récapitulatif (ANNEXE4)

La qualité des résultats dépend évidemment de la qualité des données primaires, qui sont souvent jugées insuffisantes par manque d'études de cohortes prospectives, excepté peut être pour les PBDE où l'évaluation des effets de l'exposition s'est faite quelques mois après la naissance. Cependant la méthodologie de la revue systématique ou méta-analyse joue aussi énormément. C'est afin d'en avoir une idée globale rapide que nous avons passé dans les critères PRISMA chacune des études analysées.

La force de preuve de l'étude est différente selon son design. Une revue systématique est une manière approfondie, globale et explicite d'interroger la littérature médicale. Une méta-analyse donne un résultat statistique plus fort car elle vise à combiner des résultats normalement issus d'une revue systématique.

### Validation de l'hypothèse de travail

Notre hypothèse de travail selon laquelle nous sommes exposés via notre mode de vie à des substances chimiques ayant montré des effets néfastes sur la santé est validée par ce travail.

Notons néanmoins que les données ne sont pas toujours concordantes, la force de preuve est parfois faible, et les doses étudiées ne correspondent pas toujours aux niveaux d'exposition courants.

Il est donc nécessaire de compléter nos connaissances via de nouvelles études, en particulier des études de cohortes prospectives, avec une mesure d'exposition précise. Nous appelons aussi à la réalisation d'études sur l'exposome, afin de mesurer l'impact combiné des divers polluants sur la santé humaine.

## Conclusion

Les préoccupations concernant certains toxiques cachés dans les produits courants sont fondées, et notre exposome en tant qu'individus nés durant la seconde moitié du vingtième siècle reflète probablement le véritable cocktail toxique dans lequel nous avons baigné durant toutes ces années.

Il est temps que le monde médical prenne ses responsabilités et assume sa position influente d'expert de la santé voire de lanceur d'alerte face à ces sujets d'actualité. Le médecin généraliste en particulier, légitime par sa formation scientifique et son contact avec un large éventail de population, occupe une position privilégiée pour aider à cette prise de conscience.

La formation médicale devrait donc comporter un volet environnemental afin de développer de vrais outils de prévention, sous forme de formations continues à destination des médecins, et d'ajout dans le cursus de notions de médecine environnementale. Certaines mesures permettant de minimiser l'exposition à l'échelle individuelle ont été proposées dans ce travail, en particulier ciblées sur les femmes enceintes et les jeunes enfants. Ce n'est qu'une ébauche qui devrait faire l'objet d'un travail ultérieur plus approfondi.

Nous espérons voir arriver un changement de paradigme de notre vision de la santé, qui serait axé sur la prévention des maladies chroniques dès le plus jeune âge. Ce système devrait être combiné à l'organisation précise et complète de la surveillance de l'environnement et des expositions humaines en résultant. Enfin il serait nécessairement muni d'un arbitrage transparent entre intérêts économiques et santé publique.

De telles dispositions seraient bénéfiques tant pour l'homme que pour l'environnement, car la majorité du vivant est sensible aux mêmes contaminants que l'humain.

Enfin il incombe aussi aux responsables politiques de faire en sorte que l'industrie chimique utilise sa puissance de recherche pour résoudre ces problèmes, sans quoi les générations futures n'auront peut-être plus l'intelligence de le faire.

## Epilogue

Ce TFE m'a permis de me familiariser avec le processus de revue de la littérature, et d'apprendre les rudiments de la médecine environnementale. J'ai dû aiguiser ma lecture critique d'articles, afin de ne pas faire de généralité ou tomber dans des conclusions simplistes.

Ce travail me sera d'une grande aide pour l'élaboration d'un module de formation à destination des médecins généralistes, et je reprendrai probablement quelques-uns des résultats les plus significatifs et certains éléments de la méthodologie.

Le fait de savoir que ce processus servira dans le futur à la formation continue de nombreux autres médecins m'a encouragé à chercher tout azimut et motivé à ne pas me limiter aux quelques articles analysés ici.

J'espère que cela signera aussi le début d'un engagement personnel plus conséquent dans la prévention des maladies chroniques via la sensibilisation de ma patientèle et celle de mes confrères et consœurs sur les causes environnementales des maladies.

## Bibliographie

1. A Prüss-Ustün, J Wolf, C Corvalán, R Bos and M Neira World Health Organization. **Preventing Disease Through Healthy Environments : A global assessment of the burden of disease from environmental risks**. Geneva. World Health Organization ; 2006.
2. Bourguignon JP, Charlier C, Dewalque L, Dirinck E, Hens L, Maghuin G et al. **Perturbateurs endocriniens: Effets à faible dose, relation dose-effet non monotone et périodes critiques de sensibilité** Avis du conseil supérieur de la santé n°8915 - SPF Santé Publique ; 2014.
3. Aubert C, Cicoella A, Chevallier L. **[L'espérance de vie n'augmentera plus]**. Le monde 2010, 23 septembre ; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/idees/article/2010/09/23/l-espérance-de-vie-n-augmentera-plus\\_1415107\\_3232.html](https://www.lemonde.fr/idees/article/2010/09/23/l-espérance-de-vie-n-augmentera-plus_1415107_3232.html)
4. McNeill JR. **Du nouveau sous le soleil. Une histoire de l'environnement mondial au XXe siècle**. Points, 2013
5. Slama R, **Le mal du dehors. L'influence de l'environnement sur la santé**. Edition Quae, 2017.
6. Riley L., Gouda H, Cowan M. **Suivi des progrès dans la lutte contre les maladies non transmissibles**. Genève, World health organisation, 2017.
7. Madsen K, Quiblier P, Lemmet S, Kasten T, Bakken P, Keita F et al : **Global Chemicals Outlook Towards Sound Management of Chemicals – Synthesis Report**, United Nations Environment Programme, 2012.
8. Alpizar F, Backhaus T, Decker N, Eilks I, Escobar N, Fantje P et al : **Global Chemicals Outlook II From Legacies to Innovative Solutions: Implementing the 2030 Agenda for Sustainable Development – Synthesis Report**, Uruguay, United Nations Environment 2019
9. Sokal G. **[Information et transparence]** Le Généraliste 31/03/1999.
10. **Loi du 22 aout 2002 relative aux droits du patient**. SPF Santé Publique. 2016 [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.health.belgium.be/fr/loi-du-22-aout-2002-relative-aux-droits-du-patient>
11. C. Dodds E, Lawson W. **Synthetic OEstrogenic Agents without the Phenanthrene Nucleus**. Nature. 1 janv 1936;137:996-996.
12. vom Saal FS, Hughes C. **An Extensive New Literature Concerning Low-Dose Effects of Bisphenol A Shows the Need for a New Risk Assessment**. Environ Health Perspect. août 2005;113(8):926-33.
13. Wang H, Li J, Gao Y, Xu Y, Pan Y, Tsuji I, et al. **Xeno-oestrogens and phyto-oestrogens are alternative ligands for the androgen receptor**. Asian J Androl. juill 2010;12(4):535-47.
14. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, Dulon M, Nienhaus A. **Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis**. Occup Environ Med. mai 2010;67(5):351-8.



15. Kim D, Kang M-Y, Choi S, Park J, Lee H-J, Kim E-A. **Reproductive disorders among cosmetologists and hairdressers: a meta-analysis.** *Int Arch Occup Environ Health.* juill 2016;89(5):739-53.
16. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Montes-Martínez A. **Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis.** *Int J Epidemiol.* déc 2009;38(6):1512-31.
17. Bramwell L, Glinianaia SV, Rankin J, Rose M, Fernandes A, Harrad S, et al. **Associations between human exposure to polybrominated diphenyl ether flame retardants via diet and indoor dust, and internal dose: A systematic review.** *Environ Int.* août 2016;92-93:680-94.
18. Perez AL, De Saylor MA, Slocombe AJ, Lew MG, Unice KM, Donovan EP. **Triclosan occurrence in freshwater systems in the United States (1999-2012): a meta-analysis.** *Environ Toxicol Chem.* juill 2013;32(7):1479-87.
19. Wang J, Pan L, Wu S, Lu L, Xu Y, Zhu Y, et al. **Recent Advances on Endocrine Disrupting Effects of UV Filters.** *Int J Environ Res Public Health.* 03 2016;13(8).
20. Allam MF. **Breast Cancer and Deodorants/Antiperspirants: a Systematic Review.** *Cent Eur J Public Health.* 2016;24(3):245-7.
21. Kay VR, Chambers C, Foster WG. **Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in females.** *Crit Rev Toxicol.* mars 2013;43(3):200-19.
22. Gera R, Mokbel R, Igor I, Mokbel K. **Does the Use of Hair Dyes Increase the Risk of Developing Breast Cancer? A Meta-analysis and Review of the Literature.** *Anticancer Res.* 2018;38(2):707-16.
23. Chong HP, K R, Ng K, Koh RY, Ng H, Soi Moi C. **para-Phenylenediamine Containing Hair Dye: An Overview of Mutagenicity, Carcinogenicity and Toxicity.** *Journal of Environmental & Analytical Toxicology.* 1 janv 2016;6.
24. Turati F, Pelucchi C, Galeone C, Decarli A, La Vecchia C. **Personal hair dye use and bladder cancer: a meta-analysis.** *Ann Epidemiol.* févr 2014;24(2):151-9.
25. Penninkilampi R, Eslick GD. **Perineal Talc Use and Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Epidemiology.* 2018;29(1):41-9.
26. Ness RB, Cottreau C. **Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer.** *J Natl Cancer Inst.* 1 sept 1999;91(17):1459-67.
27. Gibson EA, Siegel EL, Eniola F, Herbstman JB, Factor-Litvak P. **Effects of Polybrominated Diphenyl Ethers on Child Cognitive, Behavioral, and Motor Development.** *Int J Environ Res Public Health.* 02 2018;15(8).
28. Kim YR, Harden FA, Toms L-ML, Norman RE. **Health consequences of exposure to brominated flame retardants: a systematic review.** *Chemosphere.* juill 2014;106:1-19.

29. Lee D-H, Steffes MW, Sjödin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR. **Low Dose of Some Persistent Organic Pollutants Predicts Type 2 Diabetes: A Nested Case–Control Study.** Environ Health Perspect. sept 2010;118(9):1235-42.
30. Lam J, Lanphear BP, Bellinger D, Axelrad DA, McPartland J, Sutton P, et al. **Developmental PBDE Exposure and IQ/ADHD in Childhood: A Systematic Review and Meta-analysis.** Environ Health Perspect. 03 2017;125(8):086001.
31. Gill U, Chu I, Ryan JJ, Feeley M. **Polybrominated Diphenyl Ethers: Human Tissue Levels and Toxicology.** In: Ware GW, éditeur. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology [Internet]. New York, 2004 [cité 14 avr 2019]. p. 55-97.
32. Johnson PI, Koustas E, Vesterinen HM, Sutton P, Atchley DS, Kim AN, et al. **Application of the Navigation Guide systematic review methodology to the evidence for developmental and reproductive toxicity of triclosan.** Environ Int. août 2016;92-93:716-28.
33. Halden RU. **On the Need and Speed of Regulating Triclosan and Triclocarban in the United States.** Environ Sci Technol. 1 avr 2014;48(7):3603-11.
34. Ghazipura M, McGowan R, Arslan A, Hossain T. **Exposure to benzophenone-3 and reproductive toxicity: A systematic review of human and animal studies.** Reprod Toxicol. 2017;73:175-83.
35. Toft G, Jönsson BAG, Lindh CH, Jensen TK, Hjollund NH, Vested A, et al. **Association between pregnancy loss and urinary phthalate levels around the time of conception.** Environ Health Perspect. mars 2012;120(3):458-63.
36. Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Brüning T. **Assessing exposure to phthalates - the human biomonitoring approach.** Mol Nutr Food Res. janv 2011;55(1):7-31.
37. Hernández-Díaz S, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. **Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population.** Environ Health Perspect. févr 2009;117(2):185-9.
38. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, et al. **Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008.** Pediatrics. juin 2011;127(6):1034-42.
39. Gilbert ME, Rovet J, Chen Z, Koibuchi N. **Developmental thyroid hormone disruption: Prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences.** NeuroToxicology. 1 août 2012;33(4):842-52.
40. Demeneix B. **Cocktail toxique, Comment les perturbateurs endocriniens empoisonnent notre cerveau.** France : Edition Odile Jacob, 2017
41. Bornert G, Albasi C, Ayrault S, Baron J, Bornet G, Boudenne JL et al. **Note d'appui scientifique et technique de l'Anses relative à la présence de composés polybromés dans les eaux continentales et les eaux destinées à la consommation humaine.** France, Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, 2014.

42. Erne V, Henry E, Laurent B, Pichery C, Pomade A, Vergnaud JC, **Evaluation des risques liés à l'exposition aux retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés - Partie 1: Efficacité contre le risque d'incendie des retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés.** France, Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, 2014.
43. Halden R, Lindeman A, Aiello A, Andrews D, Arnold W, Fair P et al : **The Florence Statement on Triclosan and Triclocarban**, Environmental Health Perspectives | Vol. 125, No. 6, 2017.
44. Burnett ME, Wang SQ. **Current sunscreen controversies: a critical review.** Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine. 2011;27(2):58-67.
45. **Utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques.** France, Avis de l'Afssaps - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2009.
46. Dong RH, Zhang H, Zhang MR, Chen JS, Wu M, Li SG, et al. **Association between Phthalate Exposure and the Use of Plastic Containers in Shanghai Adults.** Biomed Environ Sci. oct 2017;30(10):727-36.
47. **Décret n°2006-1361 du 9 novembre 2006 relatif à la limitation de l'emploi de certains phtalates dans les jouets et les articles de puériculture.** 2006-1361 nov 9, 2006.
48. **Décision d'exécution (UE) 2017/1210 de la Commission du 4 juillet 2017 sur l'identification du phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP), du phtalate de dibutyle (DBP), du phtalate de benzyle et de butyle (BBP) et du phtalate de diisobutyle (DIBP) en tant que substances extrêmement préoccupantes conformément à l'article 57, point f), du règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil [Internet].** Disponible sur: <https://securibase.com/#fiche/21144/23731>
49. **Talcum Powder Lawsuit - Link Between Talc & Ovarian Cancer** [Internet]. Consumer Safety Guide. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.consumersafetyguide.com/legal/talcum-powder-lawsuit/>
50. Gaudriault P, Mazaud-Guittot S, Lavoué V, Coiffec I, Lesné L, Dejuçq-Rainsford N et al. **Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants.** Environmental Health Perspectives. 125(8):087004.
51. Fleming T, Velazquez M, Eckert J. Embryos, **DOHaD and David Barker.** Journal of Developmental Origins of Health and Disease. oct 2015;6:377-83.

## Annexes

### **(ANNEXE 1) : Recommandations du NEHAP :**

Conformément aux engagements pris vis-à-vis de l'OMS, la Belgique s'est dotée en 2003 d'un plan national Environnement- Santé, baptisé NEHAP (National Health and Environmental Action Plan) qui formule sept recommandations et priorités :

1. Établir une collaboration fonctionnelle entre les structures existantes dans les domaines de l'environnement et de la santé ;
2. Développer et gérer des bases de données concernant l'ensemble des aspects environnement- santé ;
3. Définir les priorités de recherche sur les relations entre l'environnement et la santé ;
4. Développer une politique de prévention ;
5. Développer une politique de communication ;
6. Soutenir le développement de cours et de formations sur les relations entre l'environnement et la santé ;
7. Sensibiliser et éduquer aux relations entre environnement et santé.

A l'examen de ces recommandations, il apparaît que le médecin généraliste s'inscrit comme un acteur fondamental et incontournable de cette politique.