UCL Université catholique de Louvain

Faculté de médecine et médecine dentaire

École de médecine

Perturbateurs endocriniens : Pourquoi faut-il protéger le cerveau de nos patients en médecine générale ?

Travail de fin d'études réalisé par

Camille Dubus

Master de spécialisation en médecine générale

Année académique 2019-2020

Promoteur :

Dr. Jean Pauluis

Abstract

Nous ne sommes pas toujours conscients de la quantité de substances toxiques contenues dans de nombreux produits d'usage courant. Nombre d'entre elles peuvent interférer avec notre système endocrinien : elles sont communément appelées "perturbateurs endocriniens". J'expliquerai comment ces perturbateurs endocriniens interfèrent avec notre développement, sur la glande thyroïde en particulier, en accordant une attention particulière aux fœtus, qui, en plein développement et à cause de particularités qui leurs sont propres, semblent être particulièrement fragiles à ces perturbateurs. Troubles de l'attention, autisme, perte de QI, de nombreux troubles neurocomportementaux semblent être en relation avec les perturbateurs endocriniens, mais le lien causal n'est pas toujours mis en évidence. J'analyserai pourquoi ce lien n'est pas facile à faire, et explique pourquoi nous devons respecter le « principe de précaution ». Je conclurai finalement ce travail en soulignant l'importance du rôle du médecin traitant dans la prévention des troubles liés aux perturbateurs endocriniens.

Mots-Clés : Perturbateurs endocriniens, troubles neurocomportementaux, autisme, ADHD, hormone thyroïdienne

Table des matières

1 Introduction **1**
1.1 Motivation personnelle . . . 1
1.2 Méthodologie . . . 2
1.3 Perturbateurs endocriniens . . . 3
1.3.1 Constat . . . 3
1.3.2 Définition et court historique . . . 4

2 Thyroïde, développement cérébral et impact des perturbateurs endocriniens **6**
2.1 Fonctionnement de la thyroïde et des hormones thyroïdiennes . . . 6
2.2 Rôle de la signalisation des hormones thyroïdiennes dans l'embryogenèse et le développement cérébral . . . 8
2.3 Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens . . . 9
2.4 DOHaD et épigénétique . . . 11

3 Le 21ème siècle et l'augmentation exponentielle de l'incidence des maladies neuro-comportementales **12**
3.1 Autisme . . . 12
3.1.1 Prévalence . . . 12
3.1.2 Etiologies . . . 13
3.2 Hyperactivité et troubles de l'attention . . . 15
3.3 Troubles de la motricité fine : Le cas du chlordécone . . . 17
3.4 Baisse du QI . . . 18
3.5 Maladies neurodégénératives . . . 22
3.5.1 Maladie de Parkinson . . . 22

4 Problématique : difficultés de caractériser la relation entre l'exposition et l'effet **24**
4.1 Difficultés liées à l'étude et aux mesures de l'exposition . . . 24
4.2 Toxicité à faible dose des perturbateurs endocriniens : de nombreux défis . . . 25
4.2.1 Dynamique dose-réponse non traditionnelle . . . 26
4.2.2 L'âge à l'exposition . . . 26
4.2.3 Latence de réponse . . . 27
4.2.4 Effet cocktail . . . 28
4.3 Mesure des troubles neurologiques . . . 30

5 Principe de précaution, législation européenne et responsabilité citoyenne **31**
5.1 Législation européenne : Où en sommes-nous ? 31
5.2 Tous responsables 33

6 Rôle du médecin généraliste **34**
6.1 Cibler les patient(e)s et évaluer leurs connaissances 35
6.2 Evaluer l'exposition : anamnèse environnementale 36
6.3 Informer par rapport aux perturbateurs endocriniens 37

7 Conclusion **40**

Abréviations

Beta-hCG Hormone chorionique gonadotrope humaine

DSM 5 Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 5ème édition

ECHA Agence Européenne des Produits Chimiques

l'INSERM Institut National (France) de la Santé et de la Recherche Médicale

OMS Organisation Mondiale de la Santé

PBDE Polybromodiphényléthers

PCB Biphényles polychlorés

PE Perturbateur endocrinien

POP Polluants organiques persistants

QI Quotient intellectuel

SSRI Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

T3 Tri-iodothyronine

T4 Tétra-iodothyronine ou thyroxine

TBG Thyroxine-binding globulin

TDAH Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

TSA Troubles du spectre autistique

TSH Thyroid-stimulating hormone

TTR Transthyrétine, "binding protein" plasmatique

1 Introduction

1.1 Motivation personnelle

Nous serions tentés de dire que nous sommes parvenus, au cours de ces derniers siècles, à « apprivoiser » quelque peu notre environnement grâce aux progrès de la médecine : la mortalité liée aux maladies infectieuses a en effet fortement diminué, et l'espérance de vie a considérablement augmenté. Mais cette vision n'est pas tout à fait vraie. En réalité, le pourcentage de personnes en bonne santé n'a pas augmenté. [1] Avec la révolution industrielle bouleversant la répartition des éléments naturels dans les différents milieux, puis la révolution chimique contemporaine permettant entre autres l'exploitation de dérivés du pétrole, surgissent les maladies « chroniques et dégénératives », dites « non-transmissibles ». On ne meurt désormais plus tant de la variole, de la peste ou du choléra, que du cancer ou des maladies cardio-vasculaires. L'allongement de l'espérance de vie liée au renversement des causes de décès dans les pays industrialisés, est ce qu'on appelle la transition épidémiologique [2]. Et si l'espérance de vie a augmenté, l'espérance de vie sans maladie chronique diminue. Au Pays-Bas par exemple, l'espérance de vie sans maladie chronique a diminué de 51,4 ans à 48,1 ans chez les hommes entre 1985 à 2012, et de 48,8 ans à 40,5 ans chez les femmes. Le nombre moyen de maladies chroniques est passé de 1,3 à 1,8 entre 1992 et 2009 [1].

Depuis la parution de l'« Origine des Espèces » par Darwin qui postule que chaque espèce évolue de manière à s'adapter à son environnement, il est communément admis que celui-ci a un impact énorme sur la vie, et donc sur notre santé. En 2011, Margareth Chan, alors directrice de l'OMS, nous lançait le signal d'alarme suivant : « *la catastrophe au ralenti des maladies non transmissibles peut submerger même les nations les plus riches si les causes profondes de l'épidémie, qui sont principalement liées aux modes de vie, ne sont pas abordées* ». Selon l'OMS, 23% des décès dans le monde sont attribuables à des causes environnementales [3].

En tant que médecin généraliste, nous devons être conscients de l'impact de l'environnement sur notre santé. Tabac, alcool, sédentarité, alimentation riche en sucres et en graisses... Nous essayons de prévenir le plus possible ces facteurs de risque chez nos patients. Nous savons l'importance de protéger les femmes enceintes, à cause de la grande vulnérabilité du fœtus qu'elles portent. Cependant, trop peu formés concernant l'impact possible des perturbateurs endocriniens sur le nouveau-né, peu

d'entre nous promulguent des conseils adaptés. Et pourtant de nombreux scientifiques tirent la sonnette d'alarme : les progrès de la science révèlent de plus en plus les conséquences de notre exposition aux perturbateurs endocriniens.

De mes 22 à 25 ans, j'ai eu la chance énorme de pouvoir animer des camps d'été pour enfants atteints de troubles neuro-développementaux (retards mentaux, handicaps moteurs divers, autisme). J'y ai appris énormément. Cependant, j'ai été également très touchée par le bouleversement familial que le trouble a pu occasionner, et triste de savoir que certains d'entre eux auraient sans doute pu avoir une vie normale si des comportements, des situations ou un environnement avaient été modifiés...

Par le biais de ce travail, je souhaite apporter aux médecins généralistes quelques clefs pour la compréhension de l'impact des perturbateurs endocriniens sur la santé en me focalisant sur les troubles neurocomportementaux. Ces clefs sont autant d'arguments soulignant la nécessité de protéger le cerveau de nos patients en médecine générale, et donc d'améliorer la prévention liée aux perturbateurs endocriniens en consultation.

1.2 Méthodologie

Pour répondre à la question « Perturbateurs endocriniens : Pourquoi et de quoi devons-nous protéger le cerveau de nos patients en médecine générale ? » et m'approprier le sujet, j'ai tout d'abord lu plusieurs livres conseillés par mon promoteur le Dr Pauluis :

- « Cocktail Toxique » de Barbara Demeneix
- « Perturbateurs endocriniens, comment les cerner pour s'en protéger ? » de Jean-Pierre Bourguignon
- « Intoxication » de Stéphane Horel
- « Santé et Environnement » de William Dab.

Ces lectures, très bien référencées, m'ont à leur tour renvoyée vers d'autres documents et articles scientifiques. J'ai ensuite examiné leurs bibliographies, et consulté les sources qui me semblaient pertinentes pour ce travail.

Ces livres m'ont permis de déterminer le fil rouge de mon travail, que j'ai voulu enrichir par une revue de la littérature. Je n'ai pas l'ambition de revoir toute la littérature sur le sujet, qui est bien trop vaste, mais plutôt d'argumenter mes propos en décrivant les recherches déjà effectuées.

J'ai utilisé pour cela la bibliothèque Medline via Pubmed, en orientant mes recherches grâce aux termes MeSH (Medical Subject Headings) tels que "endocrine disruptors, neurodevelopmental disorders, autism spectrum disorder, attention deficit disorder with hyperactivity".

J'ai préféré choisir les articles datant de moins de 10 ans, francophones et anglophones sur base de leur titre et/ou de leur abstract. J'ai également essayé de privilégier les revues de littérature disponibles sur le sujet.

Je voulais savoir quelle était la position de la Belgique en la matière et j'ai donc lu le rapport du Conseil Supérieur de la Santé sur les perturbateurs endocriniens. Je me suis également intéressée à notre voisine française, qui, avec la Finlande et la Suède, a une longueur d'avance sur les autres pays européens. En 2014, elle s'était déjà dotée d'une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens(SNPE). Sa deuxième stratégie nationale est en cours d'élaboration et vise à mobiliser l'ensemble des acteurs concernés pour agir de manière structurée dans un but de prévention.

J'ai choisi de focaliser mon attention sur les perturbateurs endocriniens rencontrés dans la vie courante, je n'aborderai donc pas l'exposition professionnelle par exemple, ni l'exposition « volontaire » aux médicaments perturbateurs du système endocrinien.

1.3 Perturbateurs endocriniens

1.3.1 Constat

Les produits chimiques sont omniprésents : bouteilles en plastique, médicaments, pyjamas, rideaux, mascara ou boites à tartines, il n'y a aucun moyen d'y échapper. Parallèlement à cette augmentation explosive des matières synthétiques, on assiste à une augmentation de nombreuses maladies. Seule une modification de notre environnement peut expliquer un changement épidémiologique aussi important. L'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) a répertorié 145 297 produits chimiques avant 2008, et l'on estime que 2000 substances nouvelles sont mises sur le marché chaque année. [1] Seulement 1% environ de ces produits chimiques ont été étudiés.

1.3.2 Définition et court historique

L'expression « Perturbateur Endocrinien » (en anglais « Endocrine Disruptor ») fut introduite en 1991 lors de la conférence de Wingspread par la zoologiste et épidémiologiste américaine Théo Colborn. Celle-ci avait alors réuni 21 scientifiques de disciplines différentes ayant, chacun selon leur spécialité, étudié les effets des produits chimiques sur le système hormonal. Théo Colborn elle-même avait étudié les effets de la pollution des Grands Lacs d'Amérique du Nord sur la faune. Dans son livre « L'homme en voie de disparition », Theo Colborn nous explique que les objectifs de cette rencontre étaient non seulement de « *mettre en commun les découvertes de chacun, mais de tirer également des conclusions fiables des données existantes pour proposer un programme de recherches afin de dissiper les incertitudes qui subsistent* ». Ils en conclurent avec certitude qu'«*un grand nombre de produits chimiques de synthèse libérés dans la nature, ainsi que certains composés naturels, sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris l'homme* » [4]. Pour illustrer leurs propos, ils nous rappellent la catastrophe du distilbène dans les années 1970. Ce médicament aux propriétés oestrogéniques, prescrit entre 1940 et 1970 pour diminuer le risque de complications liées à la grossesse, est interdit aux femmes enceintes en France en 1977 suite à l'augmentation significative de l'incidence du cancer du vagin chez les femmes dont les mères avaient été exposé pendant la grossesse. Une augmentation du risque d'infertilité par rapport aux femmes dont les mères n'ont pas été exposées (33,3% vs 15%,5%), d'avortements spontanés (50,3% vs 38,6%), et d'autres troubles lui ont également été attribués [5]. La Déclaration de Wingspread souligne que «*les effets observés chez les victimes du distilbène sont semblables à ce que l'on observe chez les animaux contaminés, dans la nature et en laboratoire. Cela suggère que les humains partagent les mêmes risques*».

En 2002, l'OMS définit les perturbateurs endocriniens comme des « *substances ou un mélange de substances exogènes (donc étrangères à l'organisme), qui peut altérer le fonctionnement du système endocrinien et ainsi causer des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou (sous-)populations* ». [6]

Le système endocrinien régule, par des concentrations en hormones parfois extrêmement faibles, le développement du corps humain, sa croissance, la reproduction, le métabolisme, le comportement et l'immunité. Les perturbateurs endocriniens, en interférant avec ces hormones naturelles, bouleversent ces mécanismes et peuvent impacter la santé, parfois longtemps après l'exposition [5]. C'est le DOHAD que je développe plus loin.

Sur la liste du Endocrine Disruption Exchange [7], plus d'un millier de molécules chimiques sont enregistrées comme étant des perturbateurs endocriniens potentiels. Omniprésents, nous y sommes exposés 24 heures sur 24 soit par inhalation, soit par ingestion ou par contact cutané [8].

Diminution de la fertilité, malformations génitales, puberté précoce, troubles de l'immunité, cancer de la prostate ou du sein, obésité, diabète ou asthme, de nombreuses pathologies sont en augmentation et les perturbateurs endocriniens sont de plus en plus souvent incriminés, au moins partiellement.

Une hormone retiendra en particulier toute mon attention : l'hormone thyroïdienne.

2 Thyroïde, développement cérébral et impact des perturbateurs endocriniens

Dans l'Antiquité, l'on soignait déjà les goîtres par des traitements à base d'éponges et d'algues. Des centaines d'années plus tard, en 1820, un médecin suisse, Jean-François Coindet, remarque avec beaucoup de clairvoyance que la clef de l'efficacité de ces traitements réside sans doute dans l'élément iode, mis en évidence quelques années plus tôt. En 1850, le botaniste français Gaspard-Adolphe Chatin étudie les concentrations en iode dans l'environnement et note que là où celles-ci sont les plus faibles, les goitres y sont plus fréquents, mais également le crétinisme.

Puis Théodore Kocher, récompensé pour ses recherches par le prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1909, observe que les jeunes patients opérés d'une thyroïdectomie développaient une déficience intellectuelle et un important retard de croissance. Le lien entre glande thyroïde, goître et crétinisme est fait. D'autres essais cliniques sont réalisés en 1891 sur des patients adultes devenus hypothyroïdiens : suite à l'injection d'extraits de thyroïde de mouton, George Murray décrit chez sa patiente une « *parole plus fluide* », « *son esprit est plus actif et sa mémoire se développe* ». Mais chez des jeunes patients souffrant de crétinisme depuis leur naissance, les comprimés thyroïdiens n'améliorent que faiblement leurs capacités intellectuelles : la déficience en hormone thyroïdienne durant la grossesse de leurs mères a eu chez eux un impact trop important sur le développement cérébral et ne pourra plus être corrigée [9].

Des centaines d'études ont aujourd'hui démontré l'influence de la carence en iode sur les fonctions cognitives, et de l'importance de la substitution pendant la grossesse. Cependant, l'explication des mécanismes de l'influence de l'hormone thyroïdienne sur le développement du cerveau et donc sur le développement psychomoteur reste un grand défi de la recherche.

2.1 Fonctionnement de la thyroïde et des hormones thyroïdiennes

Pour mieux comprendre comment les perturbateurs endocriniens peuvent interférer avec les hormones thyroïdiennes, il me semble utile de se rappeler le fonctionnement de celles-ci.

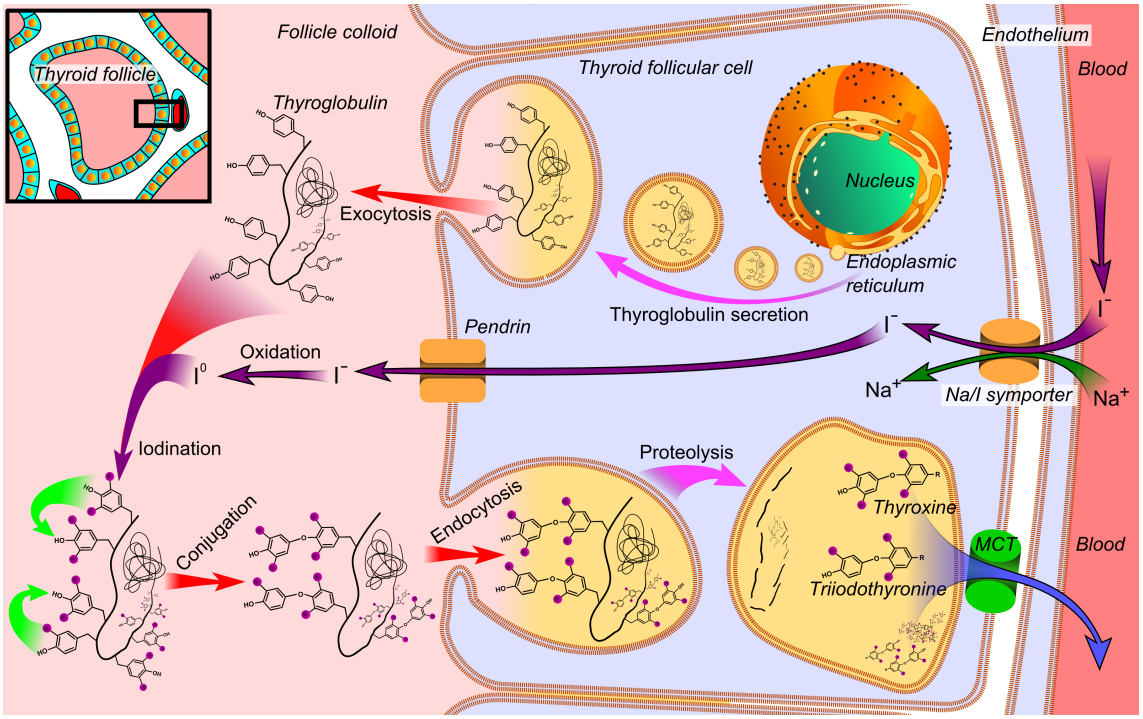

FIGURE 2.1 – Synthèse de l'hormone thyroïdienne (utilisé avec la permission de Mikael Häggström)

Comme illustré par la figure 2.1, l'iodure présent dans la circulation sanguine est capté au pôle basal de la cellule thyroïdienne via un symporteur Na/I- puis sécrété via la pendrine au pôle apical du thyréocyte, dans le colloïde, où il va subir une oxydation. Ensuite, c'est au sein de la thyroglobuline, synthétisée par le thyréocyte, que s'effectue l'iodation sur ses résidus tyrosines pour former la mono-iodotyrosine (MIT) et la di-iodotyrosine (DIT). En se couplant entre elles, celles-ci formeront à leur tour la tétra-iodothyronine ou thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3). Finalement, la thyréoglobuline sera recaptée et lysée pour libérer la T4 et la T3 dans la circulation sanguine. Ces réactions sont toutes dépendantes de la thyroid-stimulating-hormone ou TSH.

La thyroïde produit 80% de T4 et moins de 10% de T3. La T4 sera désiodée en périphérie par la thyroxine5'- désiodase (la DIO2 plus précisément) pour former la T3, qui est finalement l'hormone active se fixant sur les récepteurs spécifiques des noyaux cellulaires.

Plus de 99% des taux circulants de T4 et T3 sont liés à des protéines plasmatiques, la transthyrétine (TTR), la thyroxine- binding globulin (TBG) ou l'albumine. Seules les fractions libres de ces hormones pourront traverser la membrane capillaire pour exercer leur action. [10] Arrivées dans le système nerveux central, les hormones

thyroïdiennes vont déterminer l'expression de nombreux gènes en se fixant à leurs récepteurs nucléaires (TR). Lorsque la T3 se lie à son récepteur nucléaire, la transcription de l'ADN en ARN est finalement activée. Notons que la quantité d'hormone thyroïde T3 disponible est très précisément modulée par les différents types d'iodothyronine désiodases [11] . L'ARN, exporté vers le cytoplasme, est ensuite traduit en protéine. Les hormones thyroïdiennes sont donc essentielles à de nombreux processus tels que la migration cellulaire, la différenciation neuronale, la synaptogenèse ou encore la myélinisation [12]. Ces processus-là sont évidemment encore plus importants lors du développement cérébral, c'est-à-dire durant les premiers mois de grossesse jusqu'à la petite enfance. Le fœtus est tout particulièrement vulnérable à chaque petite interférence avec ces processus complexes.

Les hormones thyroïdiennes sont donc indispensables pour assurer le bon développement du cerveau, mais également du squelette [13]. Un léger dérèglement de ces hormones engendre potentiellement des troubles du développement, pouvant être la cause de diverses maladies.

2.2 Rôle de la signalisation des hormones thyroïdiennes dans l'embryogenèse et le développement cérébral

De nombreux arguments plaident pour le fait que les hormones thyroïdiennes jouent un rôle prépondérant sur le cerveau du fœtus avant même le développement de sa glande thyroïde au cours de la gestation. Premièrement, l'hormone hCG produite par les cellules fœtales trophoblastiques, agissent comme la TSH et stimulent ainsi directement les thyréocytes et ainsi la sécrétion de T4 maternel libre. Par ailleurs, les taux de TBG maternels sont eux aussi transitoirement augmentés. Deuxièmement, la synthèse et la sécrétion de la TTR par le placenta maternel sont augmentées lors du premier trimestre, ce qui aurait comme explication de faciliter l'accès du fœtus aux hormones thyroïdiennes maternelles. Tertio, les concentrations en T4 dans les fluides maternels et fœtaux sont similaires. Enfin, certains récepteurs nucléaires aux hormones thyroïdiennes (notamment Tra1 et TRb1) sont détectés à des niveaux faibles dès 8 à 10 semaines de gestation, et leur taux augmentent jusqu'à 8-10 fois en 8 à 10 semaines. Finalement, de hauts taux de T3 sont retrouvés dans le cortex humain de la 9ème à la 13ème semaine de vie fœtale, et environ 25% des récepteurs

nucléaires sont liés à T3 [11].

On sait aussi que des dysfonctions mineures de l'axe thyroïdien maternel sont suffisantes pour altérer le développement psychomoteur de l'enfant. Il a été démontré, à l'aide de clichés IRM, que l'aspect de certaines structures cérébrales est perturbé chez les nouveau-nés dont la mère a été diagnostiquée hypothyroïdienne pendant la grossesse. Une taille réduite de l'hippocampe, entrainant des troubles de la mémoire chez des enfants dont la mère souffrait de niveaux d'hormones thyroïdiennes faibles lors du premier trimestre de grossesse, prouve que cette période est particulièrement sensible aux hormones thyroïdiennes, qui contrôlent différents mécanismes de neurogenèse.

Le rôle des hormones thyroïdiennes sur le développement cérébral au niveau cellulaire et moléculaire est étudié sur des animaux pour des raisons éthiques évidentes, mais ne sera pas plus longuement décrit ici. Les modèles animaux n'enlèvent cependant rien à la pertinence des études. En 1911 un scientifique allemand, Joseph Frederick Gudernatsch, démontre pour la première fois le côté universel de l'hormone thyroïdienne. En mettant en contact des têtards avec des petits morceaux de thyroïde de cheval, de porc ou de lapin, il observe que les têtards se développent beaucoup plus rapidement que ceux n'ayant pas été en contact avec ces extraits de thryoïde. Tout au long de l'évolution, certains traits sont restés immuables : l'hormone thyroïdienne a la même structure et agit de la même manière chez tous ces animaux[9].

2.3 Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens

Barbara Demeneix nous explique dans son livre « Cocktail Toxique » pourquoi tant de substances chimiques affectent la signalisation thyroïdienne. La première explication se trouve dans la complexité de synthèse, de distribution, d'activation et métabolisation de l'hormone thyroïdienne. Les substances chimiques peuvent par exemple entraver l'absorption de l'iode ou bloquer les enzymes nécessaires à la production de l'hormone dans la glande, ou encore empêcher la liaison des hormones aux protéines porteuses, et ainsi de suite... Tout en compromettant alors tous les mécanismes en aval. Les perturbateurs endocriniens peuvent donc produire des effets de façon indirecte.

La deuxième explication se trouve dans la structure de l'hormone thyroïdienne ; celle-ci est composée de deux anneaux phényles portant l'iode. L'iode est, comme les autres halogènes (chlore, brome, fluor), très réactif, propriété très exploitée par les chimistes : de nombreuses molécules de synthèse possèdent une liaison à un halogéné et rappellent la structure de l'hormone thyroïdienne. Notre système endocrinien est alors trompé. Le chlore se retrouve dans les pesticides et plastiques, le brome dans l'essence au plomb et les retardateurs de flammes, le fluor dans les imperméabilisants et les poêles non-adhésives. En résumé, les perturbateurs endocriniens vont directement imiter, du moins partiellement, les hormones produites par le corps humain, et ainsi modifier l'action des hormones endogènes. Leur action va cependant au-delà de la modification de la signalisation nucléaire, car ils peuvent également jouer sur les récepteurs membranaires, les co-activateurs, le transport, la signalisation cellulaire et même altérer la programmation épigénétique[14].

Balaguer et al. ont déchiffré 3 mécanismes d'interactions de haute affinité entre des récepteurs nucléaires et des perturbateurs endocriniens. L'α-zéaronole (un mycoestrogène), structurellement différente du 17β-estradiol, interagit pourtant de façon similaire avec le récepteur α des oestrogènes. Les organoétains utilisent eux, à des concentrations nanomolaires, une liaison covalente pour s'attacher au récepteur X de l'acide rétinoïque - récepteur activé par les proliférateurs des peroxisomes, et ainsi moduler son activité transcriptionnelle. Le troisième mécanisme mis en évidence est la liaison coopérative de 2 substances chimiques, formant un "ligand supramoléculaire" et activant alors, avec une puissance encore plus importante que chaque composé séparément, le récepteur de la prégnane X. [15] Ces interactions de haute affinité expliquent comment des effets à très faible dose (équivalentes aux concentrations que l'on retrouve dans l'environnement) peuvent se produire. J'y reviendrai plus tard.

Pendant le développement fœtal, il est apparu que les perturbateurs endocriniens étaient capables de traverser la barrière placentaire pour atteindre le cerveau [14]. Une étude a mis en évidence la présence de différents perturbateurs endocriniens sur des échantillons de cerveau de foetus morts in utéro et de nourrissons morts subitement de cause inexpliquée. Les auteurs concluent que le terme "barrière" placentaire reste à redéfinir : ils parlent plutôt de "retardateur". [16].

2.4 DOHaD et épigénétique

Nous avons expliqué pourquoi l'hormone thyroïdienne était indispensable à la formation du cerveau, et donc comment une perturbation de ces hormones pouvait occasionner de lourds dégâts chez le fœtus. Cependant, les effets des perturbateurs endocriniens ne s'arrêtent pas là.

La DOHaD hypothesis souligne encore davantage l'impact des facteurs environnementaux sur la période intra-utérine. Selon cette hypothèse, appelée DOHaD pour « Developmental Origin of Health and Disease », de nombreux problèmes de santé auraient une origine développementale. Ainsi, des maladies chroniques de l'âge adulte sont au moins partiellement causées par l'influence de certains facteurs environnementaux sur les périodes des plus précoces du développement, c'est-à-dire de la période périconceptionnelle à la petite enfance. Un des mécanismes du phénomène est l'épigénétique. L'épigénétique étudie entre autres les caractères héritables des changements d'expression des gènes, sans qu'il n'y ait de modification de l'ADN. L'environnement influence, par des mécanismes épigénétiques, l'expression des gènes. Pour rappel, la chromatine est la structure qui résulte de l'enroulement de l'ADN autour des histones. Lorsque celle-ci est « ouverte », elle pourra être transcrite, et à l'inverse si elle est compactée, les gènes qu'elle porte ne pourront pas être exprimés. Sous l'influence des facteurs environnementaux, différents mécanismes peuvent modifier la structure des histones et ainsi changer l'expression de certaines parties de l'ADN, et ce pour un génome identique. Ces modifications épigénétiques, héritables, peuvent donc entrainer des effets transgénérationnels. [17]

En résumé, pour un génome identique, certaines parties de l'ADN peuvent être exprimées ou non sous l'influence des facteurs environnementaux.

3 Le 21ème siècle et l'augmentation exponentielle de l'incidence des maladies neuro-comportementales

3.1 Autisme

Les personnes atteintes d'autisme présentent selon les critères du DSM 5 des déficits persistants de la communication et de l'interaction sociale dans des contextes variés. La deuxième dimension symptomatique de l'autisme est le caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts et des activités[18]. L'autisme est le deuxième trouble du développement le plus fréquent chez les enfants, après la déficience intellectuelle [19]. Il survient plus fréquemment chez les garçons que chez les filles avec une proportion de 4/1.

3.1.1 Prévalence

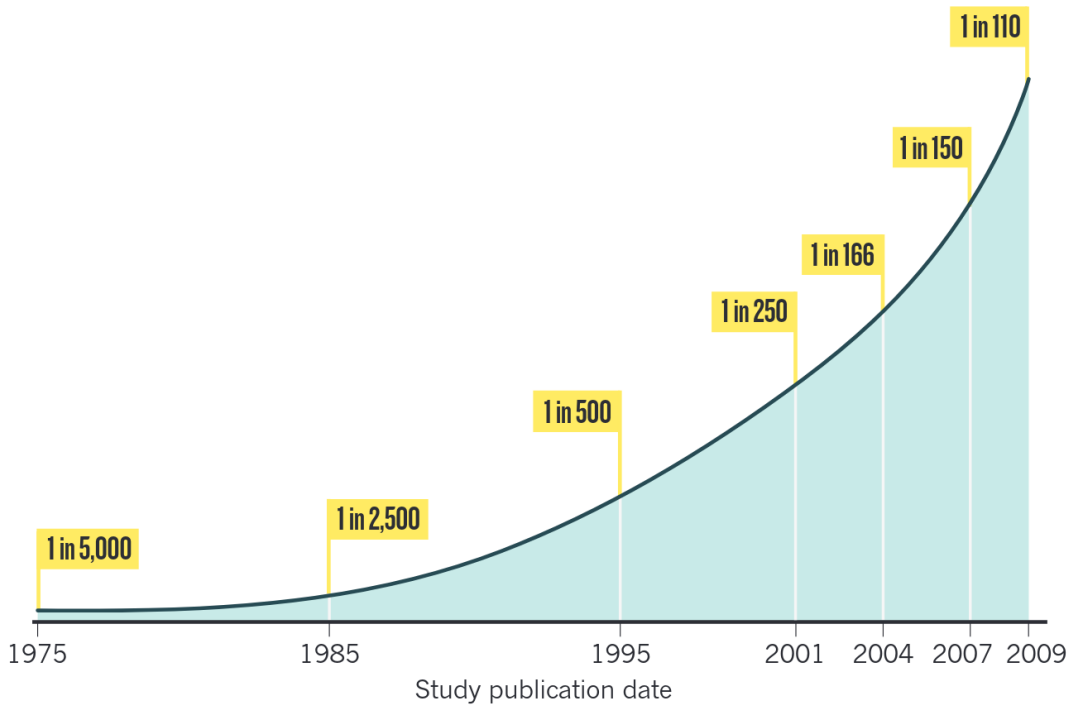

FIGURE 3.1 – Prévalence de l'autisme aux États-Unis de 1975 à 2009 (source : Karen Weintraub , 2011)

La prévalence de l'autisme varie d'une région à l'autre mais augmente dans la plupart des pays [19]. Le Centre pour le Contrôle et la Prévention des Maladies (CDC pour Centers for Disease Control and Prevention), la plus importante agence fédérale pour la santé publique aux Etats-Unis, enregistre au cours de ces dernières décennies une importante augmentation de la prévalence de l'autisme (voir figure 3.1 page précédente). Alors qu'en 2001 un enfant sur 250 était porteur du diagnostic, en 2018 il s'agirait d'un enfant sur 59 ! Dans les années 70, la prévalence était estimée à seulement 3 sur 10 000 personnes [19]. Cette augmentation explosive peut cependant être expliquée par divers facteurs [20]. Un sociologue de la Columbia University de New York, Peter Bearman, a essayé d'en éclaircir les causes. 25% de cette augmentation de prévalence, selon lui, serait due à un élargissement des critères diagnostiques. 15% de l'augmentation est attribuée à une vigilance plus importante de la part des parents et des praticiens. Le regroupement géographique serait responsable de 4% de l'augmentation. Ceci s'explique probablement par le fait que les spécialistes, attirés par les associations de parents impliqués dans la pathologie de leurs enfants, diagnostiqueront plus facilement d'autres enfants de cette agglomération. Finalement, 10% de l'augmentation est expliqué par le changement des comportements sociaux et de leurs implications biologiques : les enfants nés de parents âgés de plus de 35 ans ont plus de risque d'être porteur de la maladie. 46% de l'augmentation reste donc inexpliqué. La plupart des scientifiques s'accordent à dire que l'augmentation de la prévalence de l'autisme est donc bien réelle, et que si cette augmentation ne peut pas être justifiée seulement par l'augmentation de diagnostic, de vigilance et de facteurs sociaux, c'est que d'autres nouveaux facteurs interviennent, et au moins une partie de ceux-ci sont environnementaux.

3.1.2 Etiologies

Les causes d'autisme font encore débat, cependant peu s'opposent à l'idée qu'elles seraient tant génétiques que environnementales, et certains auteurs proposent l'hypothèse d'une interaction entre ces facteurs génétiques et environnementaux pour expliquer la maladie [14], [21]. Il y a par ailleurs très peu d'éléments qui plaident pour des facteurs d'origine post-natale. Un enfant est autiste dès sa naissance [21].

Il n'y a en effet plus de doute concernant la part importante de la génétique dans l'autisme depuis la mise en évidence d'une plus grande concordance de diagnostic chez des jumeaux monozygotes que chez des jumeaux dizygotes par Folstein et Rutter en 1977. Depuis, plus de 100 gènes sont connus pour augmenter le risque d'autisme.

Cependant la génétique n'explique pas tout, d'autres nombreuses hypothèses plus ou moins plausibles ont été avancées, telles que des troubles du système immunitaire, un faible apport en vitamine D et acide folique, une infection pendant la grossesse comme le virus de la rubéole par exemple, l'utilisation de médicaments pendant la grossesse, l'exposition aux métaux lourds tels que le mercure ou l'exposition aux rayons électromagnétiques [19], [21].

Différentes études ont recherché l'association possible entre l'exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens et le trouble du spectre autistique. Une revue systématique de la littérature, publiée en 2018 et recensant les articles sur le sujet de 2005 à 2016, évalue la qualité du lien entre l'exposition prénatale aux PE et le trouble autistique comme « modéré » [12]. Le peu de données épidémiologiques disponibles, la faible association des études et la compréhension imparfaite des mécanismes biologiques empêchent l'établissement d'un lien causal. Ce lien mis en évidence est cependant biologiquement plausible [12] ! Les mécanismes biologiques peuvent en effet être déduits des modèles animaux ou in vitro. Les études ont montré que l'exposition aux perturbateurs endocriniens résultait en une diminution des taux de T4 et/ou une augmentation de la TSH. Les PE et leurs métabolites interagissent avec le système moléculaire endocrinien comme des ligands ou des facteurs de transcriptions, perturbant les mécanismes neurophysiologiques. Comme expliqué plus haut, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle critique dans le développement neuronal. Par ailleurs, l'autisme est quatre fois plus fréquent chez les garçons que chez les filles, ce qui indiquerait que les hormones sexuelles joueraient probablement également un rôle dans la maladie. Donc l'exposition aux perturbateurs endocriniens avant la naissance pourrait modifier l'expression des gênes, altérer des voies neuronales et ainsi induire des comportements autistiques.

Une autre revue de la littérature [14] publiée en 2019 et sélectionnant les articles publiés jusqu'en décembre 2018 explique elle aussi les nombreuses difficultés rencontrées pour la caractérisation de ce lien entre l'exposition périnatale aux perturbateurs endocriniens et l'émergence de troubles neuro-développementaux ou psychiatriques. Elle met en garde contre la difficulté pour déterminer la spécificité du lien, mais souligne qu'il y a suffisamment de données qui soutiennent la participation des perturbateurs endocriniens dans l'émergence de troubles neuro-développementaux.

Les scientifiques abondent dans le même sens : face à l'augmentation de la prévalence des troubles neurocomportementaux, il faut rechercher de nouveaux facteurs environnementaux auxquels nous sommes plus exposés qu'au siècle dernier. Les per-

turbateurs endocriniens en font partie, et même si le lien de causalité ne peut pas (encore) être démontré, leur responsabilité semble bien être incriminée.

3.2 Hyperactivité et troubles de l'attention

Les troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) peuvent avoir de nombreuses répercussions sur le développement de l'enfant, ses capacités scolaires et son intégration. Le TDAH, caractérisé par l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité, peut persister à l'âge adulte, ce qui entraine alors des difficultés professionnelles ou sociales. Une étude conduite de 1997 à 2016 et ayant suivi 186 457 enfants, suggère que l'on assiste au cours de ces 20 dernières années à une augmentation significative de la prévalence de la pathologie chez les enfants et les adolescents aux États-Unis : alors que la prévalence était de 6,1% en 1997-1998, elle a augmenté à 10,2% en 2015-2016 [22].

L'étiologie des troubles de l'attention et de l'hyperactivité n'est à ce jour pas encore entièrement élucidée. Les facteurs génétiques seuls ne peuvent pas expliquer la pathologie, l'origine semble multifactorielle et de plus en plus de scientifiques cherchent une explication dans les facteurs environnementaux pendant la période périnatale en particulier. Une association a été retrouvée entre les TDAH et la consommation d'alcool pendant la grossesse, l'alimentation, l'exposition au tabac, le manque de sommeil et même la prise de SSRI ou de Paracétamol pendant la grossesse. Les auteurs avancent pour ce dernier l'impact sur le développement cérébral par une perturbation du système endocrinien [23], [24].

L'équipe de Lam et al. a réalisé une revue systématique reprenant 9 études concernant l'influence de l'exposition des PBDE et le développement de troubles de l'attention. Devant la trop grande hétérogénéité des études, ils conclurent que la force du niveau de preuve des études était limitée, même si une association entre exposition aux PBDE et les TDAH est généralement retrouvée [25].

En 2011, Marijke de Cock et son équipe réalisent une revue de la littérature concernant la relation entre l'exposition périnatale aux perturbateurs endocriniens et l'incidence des troubles de l'autisme ou de l'attention. Eux aussi concluent qu'une exposition périnatale aux perturbateurs endocriniens semblait effectivement être associée à la survenue de troubles du spectre autistique et des troubles de l'attention, mais que les preuves chez l'être humain étaient encore limitées. En effet, une association

positive entre autisme et exposition à toutes les substances chimiques investiguées a été mise en évidence, et 6 des 17 études sélectionnées observent une association positive ou un risque augmenté de troubles de l'attention pour de nombreuses molécules chimiques dont les polychlorbiphényles (PCB), les dialkyl phosphate (DAP) et le chlorpyriphos [26].

Bien que l'on retrouve des associations positives entre perturbateurs endocriniens et troubles de l'attention, les auteurs restent prudents : d'autres études devront être réalisées pour corroborer ces affirmations, car à ce stade les données ne sont pas encore suffisantes. Cependant, malgré ce manque de preuve, ne serait-il pas prudent d'éliminer le plus possible ces toxiques de notre environnement ?

Parenthèse sur les retardateurs de flammes bromés

Les PBDE (Polybromodiphényléthers), utilisés comme retardateurs de flammes pour leurs propriétés ignifuges, imprègnent les tapis et autres textiles de l'ameublement, l'habitacle automobile, peintures, appareils électriques, isolants, matériaux de construction mais également les peluches et pyjamas d'enfants.
Ces PBDE appartiennent à la liste des polluants organiques persistants dont nous parlerons plus loin.
Si certains PBDE comme le pentaBDE ou l'octaPBDE sont bannis aux Etats-Unis et en Europe depuis 2004, l'importation de produits contenant ces substances chimiques en provenance d'autres pays, n'étant pas soumise aux mêmes restrictions, reste problématique. Et un grand nombre des PBDE restent toujours autorisés, certes limités à une certaine concentration, mais largement utilisés.
Outre l'impact sur les TDAH, d'autres troubles sont attribués aux PBDE. Gibson et al ont réalisé une revue de 16 études sur les effets des PBDE sur le développement cognitif, comportemental et moteur de l'enfant. Les études soutiennent de manière répétée une diminution des résultats cognitifs et comportementaux chez les enfants exposés aux PBDE. Cependant, d'autres études devront être réalisées pour expliquer les mécanismes d'action. Les auteurs suggèrent entre autres une perturbation de la fonction thyroïdienne chez la femme enceinte ou l'enfant [27].

3.3 Troubles de la motricité fine : Le cas du chlordécone

Le chlordécone, pesticide organochloré persistant, a largement été utilisé dans les Antilles françaises contre le charançon du bananier dès son autorisation de mise sur le marché en 1972 et jusqu'à son interdiction en 1993. Malheureusement, la Guadeloupe et la Martinique ont longtemps fait la sourde oreille aux lanceurs d'alerte concernant la toxicité de ces produits, soucieux de préserver leurs productions. Les conséquences sanitaires qui en résultent sont déplorables. Outre l'apparition de très nombreux cancers (la Guadeloupe a le plus haut taux de cancer de la prostate au monde), différentes études montrent une relation significative entre l'exposition prénatale au chlordécone et des retards de développement cognitif et de la motricité fine. La molécule induit in vivo des effets imputables aux oestrogènes, et est capable in vitro de se fixer aux récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone et d'exercer une action sur eux. [28]. En altérant la fonction endocrinienne, elle induit des effets négatifs sur l'organisme et rentre ainsi dans les critères de définition du perturbateur endocrinien.

Polluants organiques persistants

Le chlordécone appartient à la liste des polluants organiques persistants depuis 2009. Cette liste comprend principalement les dioxines, les polychlorobiphényles, les pesticides et les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Ces substances chimiques, hautement toxiques pour l'homme et l'environnement, sont très stables et s'accumulent dans les tissus adipeux des organismes vivants, se transmettant via le lait maternel ou dans les œufs. Les hommes, au sommet de la chaine alimentaire, sont donc très exposés à ces substances chimiques, et celles-ci peuvent persister des décennies dans l'environnement avant de se dégrader [29].

Les propriétés neurotoxiques du chlordécone ont clairement été démontré par l'exposition à des doses élevées chez les ouvriers de la fabrique de Hopewell (Etat de Virginie, Etats-Unis) en 1975. Après avoir observé les effets neurologiques, comportementaux et moteurs lors d'une exposition pré- et périnatale aux chlordécone sur des animaux de laboratoire, un programme de recherche dirigé par l'INSERM est mis sur pied pour rechercher ces mêmes effets chez l'enfant. L'étude Timoun

a suivi 324 enfants guadeloupéens nés à terme d'une grossesse normale et sans retard de croissance intra-utérin. Celle-ci a permis de tirer de conclusions concernant l'exposition environnementale pré- ou post-natale de ces enfants au chlordécone.

A 7 mois, le développement cognitif, visuel et moteur de 153 enfants est évalué une première fois [30]. Les résultats montrent une diminution du score de préférence visuelle pour la nouveauté chez les enfants exposés en prénatal (estimé par des dosages dans le sang du cordon), ainsi qu'un moins bon développement de la motricité fine. L'exposition post-natale (estimée par la consommation d'aliments contaminés) était également associée à une mémoire de reconnaissance visuelle plus faible, ainsi qu'à une réduction de la vitesse d'acquisition de la mémoire visuelle. Une deuxième partie de l'étude évaluait la communication, la motricité fine, la motricité globale et la résolution des problèmes et aptitudes sociales et émotionnelles chez 141 enfants de 18 mois. A nouveau, la motricité fine des nourrissons exposés avant la naissance était moins bonne que dans le groupe témoin, et ce particulièrement chez les garçons. Le fait qu'une diminution des scores aient été obtenus chez les enfants de sexe masculin est compatible avec les propriétés oestrogéniques du chlordécone.

Ces troubles de motricité fine peuvent être mis en parallèle avec les troubles de la motricité fine que l'on retrouvait lors de leur intoxication aigüe chez des ouvriers d'Hopewel [31].

3.4 Baisse du QI

Lorsqu'en 2013 l'article « Were the Victorians cleverer than us ? » est publié dans la revue Intelligence par Michael Woodley et son équipe, l'article fait grand débat dans la communauté scientifique : en effet, il soutient un déclin général du quotient intellectuel depuis 120 ans (d'où l'allusion aux Victoriens) [32]. En analysant seize ensembles de données concernant la vitesse de réaction des gens à un stimulus visuel, ils sont arrivés à la conclusion que nous avons perdu 14 points de QI au cours de cette période.

Pour expliquer cette baisse de QI, Woodley soutient la théorie du « dysgénisme », s'opposant à l'eugénisme. Selon lui, ce sont les facteurs génétiques qui sont responsables de la baisse de QI : en résumé, les enfants qui survivaient au 19ème siècle étaient issus de classes plus aisées et donc plus éduquées, alors qu'aujourd'hui l'amélioration des conditions de vie permet aux personnes aux revenus plus faibles

de survivre. Ces derniers feraient d'ailleurs plus d'enfants que les personnes ayant de meilleures conditions de vie, et donc un QI plus élevé. Cette théorie est très contestée par Barbara Demeneix dans son livre « Cocktail Toxique ». [9] Critiquant le déterminisme génétique, elle nous rappelle qu'il n'y a pas de relation linéaire entre les gênes et l'intelligence. De nettes différences de QI peuvent être retrouvées même chez des vrais jumeaux, s'expliquant par exemple par une irrigation placentaire ou une alimentation prénatale différente, modulant ainsi la croissance et l'expression des gènes. Cet exemple souligne l'importance des facteurs externes dans la détermination de l'expression génétique menant à nos capacités physiques ou intellectuelles. Et si, comme le dit Woodley, les taux de plomb dans le sang sont en train de baisser, ceux d'autres molécules chimiques (les phtalates par exemple) affectant l'hormone thyroïdienne augmentent, et celle-ci est - comme expliqué plus haut - indispensable au développement normal du cerveau.

Une étude longitudinale publiée en 2014 a voulu voir s'il y avait un lien entre l'exposition prénatale aux phtalates et la baisse de QI chez l'enfant. Des prélèvements urinaires ont été réalisés chez 328 mères en prénatal. A l'âge de 7 ans, leurs enfants ont passé les tests de la Wechsler Intelligence Scale for Children. Les auteurs en concluent que la présence des métabolites urinaires prénatales du di-n-butyl phtalate et du di-isobutyl phtalate est effectivement inversement associée à des déficits du développement intellectuel de l'enfant à 7 ans, allant jusqu'à une perte de respectivement 6,7 et 7,6 points de QI [33].

Parenthèse sur les phtalates

Les phtalates se retrouvent dans toute une gamme de produits d'applications diverses. Ceux de haut poids moléculaire sont présents notamment dans le matériel médical pour le rendre flexible, dans les jouets pour enfant, les produits cosmétiques ou dans le polychlorure de vinyle (PVC), qui est présent dans toute une gamme de plastiques industriels : emballages alimentaires, peintures, similicuirs, revêtement de sol... Très faiblement liés chimiquement aux autres composants, ils s'en dissocient facilement pour passer dans notre environnement, directement dans notre alimentation pour les emballages alimentaires par exemple. Mais l'exposition peut aussi être cutanée ou par inhalation [34]. L'Union Européenne a identifié en 2017 4 phtalates comme étant des substances « extrêmement préoccupantes » (phtalate de di-2-éthylexyle DEHP, phtalate de dibutyle DBP, phtalate de benzyle et de butyle BBP et phtalate de diisobutyle DIBP) [34]. Jusqu'à présent, seuls certains phtalates sont limités (le plus souvent à maximum 0,1% du poids) dans les jouets et cosmétiques pour enfants.

Parmi les processus pouvant expliquer une diminution de la vitesse de réaction, Woodley met en avant la myélinisation. En effet, la qualité de la gaine de myéline, accélérant les transferts neuronaux, influence énormément les temps de réaction. Cet élément appuie la thèse de Barbara Demeneix : en effet, sachant que l'hypothyroïdie au cours du développement cérébral engendre une production insuffisante de myéline, les agents chimiques perturbant l'action des hormones thyroïdiennes réduisent donc la myélinisation et allongent le temps de réaction observé par Woodley.

Certes, l'article a été beaucoup critiqué : la méthodologie utilisée par Galton en 1880 sur laquelle Woodley s'est basée est-elle valable et aussi précise que les méthodes électroniques actuelles ? Le temps de réaction est-il un bon reflet du fonctionnement et de la neurophysiologie du cerveau, et même de l'intelligence ?

Cependant, d'autres publications sont en faveur d'une baisse de QI au cours de ces dernières années : Edward Dutton réalise en 2016 une revue systématique de la littérature nommée « The negative Flynn Effect » [35]. L'effet Flynn, désignant une hausse des performances des tests d'intelligence dans la population générale dans le temps, est bien établi dans de nombreux pays développés ou moins développés. Les chercheurs ont cependant trouvé 9 études montrant clairement un déclin du

QI dans 7 pays, notamment le Danemark, la Finlande, la Norvège, la France, la Grande Bretagne, l'Estonie mais aussi l'Australie. James Flynn, professeur émérite de l'Université d'Otago en Nouvelle-Zélande et spécialiste du QI dans le monde ne conteste pas les conclusions de Dutton, mais d'autres études doivent être menées pour confirmer ces résultats et convaincre le reste de la communauté scientifique, parfois encore dubitative [36].

Un autre exemple très frappant de l'impact de certains perturbateurs endocriniens sur le QI nous vient de deux évènements dramatiques survenus en Asie. En effet, les effets des biphényles polychlorés, ou PCB, ont été mis en évidence lors de la catastrophe de Yusho [1] au Japon en 1968, puis celle de Yucheng à Taiwan en 1979 : des fuites dans les échangeurs de chaleur de l'usine de fabrication d'huile de riz, utilisée en cuisine, ont provoqué la contamination de l'huile par les PCB. Les femmes enceintes ou allaitant exposaient alors leurs enfants aux PCB, entrainant des retards mentaux, des retards du développement, des troubles hépatiques et des anomalies des yeux et de la peau [34]. Cependant, des effets à plus faible dose sont également observables : l'équipe de Paul Stewart a ainsi mis en évidence en 2008 une baisse du QI chez des enfants âgés de 9 ans qui ont été exposés in utero aux PCB dans la région des Grands Lacs [37]. Ces résultats confirment ceux d'une étude réalisée 10 ans plus tôt dans la même région.

1. Yusho et Yucheng signifient respectivement en japonais et en chinois symptômes de l'huile de riz

Parenthèse sur les PCB

Les biphényles polychlorés ou PCB, polluants organiques persistants, font partie des perturbateurs endocriniens les mieux étudiés pour leurs effets neuro-comportementaux. Bien que les recherches de leurs mécanismes d'action doivent encore être approfondis, leurs effets sur le développement cérébral n'est plus contesté [38]. Utilisés à large échelle au cours du 20ème siècle dans les transformateurs électriques pour leur stabilité à la chaleur et leur faible inflammabilité, ils sont finalement interdits de production en Europe depuis 1979 (mais pourront encore être produit pour des « indications particulières » jusque 1993). Cependant, à cause de leur très grande stabilité chimique, leur temps de demi-vie dans le corps humain varie de quelques mois à plus de 15 ans en fonction du type de PCB ! Encore présent dans le matériel électrique, dans les déchets à éliminer ou dans les cours d'eau (attention aux poissons gras), nous pouvons supposer que nous resterons exposés aux PCB pendant encore de nombreuses décennies [9].

3.5 Maladies neurodégénératives

De nombreux produits chimiques, et en particulier les pesticides, ont été mis en cause dans la survenue de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer ou de la sclérose latérale amyotrophique. Cependant, leurs mécanismes d'action ne sont pas toujours bien élucidés. J'aborde ici brièvement la maladie de Parkinson, pour laquelle l'exposition environnementale a été le mieux étudiée.

3.5.1 Maladie de Parkinson

1,5% de la population au-delà de 65 ans souffre de la maladie de Parkinson, et ce chiffre est en augmentation avec le vieillissement de la population. Celle-ci se déclare le plus souvent vers 60 ans, mais elle peut survenir à tout âge. Elle est caractérisée par une perte progressive des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striatale, mais le processus peut dépasser cette voie. La triade symptomatique, caractérisée par un tremblement de repos, une rigidité spastique et une bradykinésie, ne se manifeste qu'après la perte d'environ 60% des neurones [39]. Des mutations génétiques

ont désormais été identifiées, mais même la mutation la plus fréquemment rencontrée, LRRK2G2019S, se retrouve dans moins de 2% des cas. La grande majorité des cas de Parkinson ne peut être expliquée par la génétique. De nombreuses études épidémiologiques soutiennent fortement une association entre maladie de Parkinson et pesticides. Ces études épidémiologiques ont été appuyées par des données in vitro et des tests sur animaux. La maladie de Parkinson est d'ailleurs, depuis 2012, reconnue officiellement en France comme une maladie professionnelle agricole liée à l'exposition aux pesticides [40]. D'autres facteurs environnementaux, tels que les PCB, certains solvants ou encore le plomb ont également été incriminés, mais des études supplémentaires doivent être réalisées pour étayer ces affirmations [41].

4 Problématique : difficultés de caractériser la relation entre l'exposition et l'effet

De nombreuses études nous montrent qu'il y a un rapport entre perturbateurs endocriniens et les pathologies précédemment décrites. Cependant le lien causal est très difficile à mettre en évidence pour diverses raisons.

4.1 Difficultés liées à l'étude et aux mesures de l'exposition

L'étude des effets des perturbateurs endocriniens est très ardue. Il existe deux grandes disciplines scientifiques permettant de mettre en évidence un lien causal entre un facteur de l'environnement et une maladie. La toxicologie étudie les effets d'un principe sur un organisme. L'épidémiologie, quant à elle, observe l'homme dans ses conditions de vie réelle. Mais comme nous l'explique William Dab dans son livre « Santé et environnement », elle reste « *une science d'observation, et par conséquent l'affirmation d'une relation de nature causale demande beaucoup de prudence en raison de nombreux biais qui peuvent fausser le résultat* ». Par ailleurs, de nombreuses études sont nécessaires pour mener à une conclusion. Et ces études sont difficiles : la susceptibilité de chacun est variable, et l'exposition elle-même est laborieuse à mesurer. Tout d'abord parce qu'il y a des centaines de substances chimiques potentiellement perturbatrices, et qu'il n'est pas aisé d'en étudier une en particulier. L'exposition est principalement mesurée par des questionnaires ou directement par des prélèvements (soulignons la difficulté de ces prélèvements : les substances chimiques disparaissent parfois très rapidement de la circulation sanguine). Un nouveau terme fait ici son apparition : l'expologie, la science de l'exposition.

L'accès aux soins, à l'information, ainsi que les conditions de vie jouent une grande influence sur l'exposition. Il est plus difficile d'acheter « bio » en situation précaire. Notons que la vulnérabilité sociale, qui tend à coïncider avec des taux plus élevés d'exposition aux produits chimiques, montre des taux d'abandon plus élevés dans les études : les personnes les plus exposées sont celles qui malheureusement sont le plus susceptibles de ne pas participer à l'étude. L'étude perd alors des participants

qui pourraient potentiellement démontrer une association plus forte [27].

Par ailleurs, il existe de nombreuses voies d'exposition différentes : l'on peut retrouver des perturbateurs dans nos vêtements (exposition cutanée), dans notre alimentation, dans les murs de nos maisons (exposition par inhalation), au travail etc. Une chose est certaine, nous sommes constamment en contact avec ces perturbateurs endocriniens.

Finalement, il est important de différencier l'exposition de la dose. Celle-ci est définie par William Dab comme la « *quantité de substance effectivement active sur les cibles au sein de l'organisme humain qui va déterminer son effet* » [42].

La toxicologie nous mènera certes vers une relation causale, mais malheureusement il est souvent difficile de reproduire en laboratoire des conditions identiques à celles rencontrées chez l'homme ; l'expérimentation sur l'être humain est très réglementée pour des raisons éthiques évidentes. Et puis, des résultats obtenus en conditions expérimentales au laboratoire ne peuvent pas toujours être extrapolées aux conditions réelles chez l'humain [42].

4.2 Toxicité à faible dose des perturbateurs endocriniens : de nombreux défis

Les perturbateurs endocriniens présentent de nombreuses particularités.

La célèbre citation de Paracelse « c'est la dose qui fait le poison », qui régnait en maître en toxicologie depuis le 15ème siècle, semble désormais obsolète. Même une exposition à très faible dose peut avoir des répercussions sur le système endocrinien, surtout si l'exposition survient lors d'une période critique du développement. [43] Un effet à faible dose est défini par le programme national de toxicologie des Etats-Unis comme "*toute modification biologique survenant dans l'intervalle des expositions humaines typiques ou survenant à des doses inférieures à celles habituellement utilisées dans les protocoles de test standard*" [1]. Nous avons vu plus haut avec l'étude de Balaguer différents mécanismes expliquant d'éventuels effets à faible dose par des interactions de haute affinité.

4.2.1 Dynamique dose-réponse non traditionnelle

De plus, de nombreuses études citées par Vandenberg et al. décrivent des effets non-proportionnels à la dose : in vitro mais également in vivo, l'on observe qu'une quantité infime d'hormones peut avoir un effet important, alors que si la dose est plus importante, elle entraine une inhibition de l'effet. Parfois, l'effet peut même réapparaitre pour des doses encore plus importantes. En effet, certains perturbateurs endocriniens ont des dynamiques « dose-réponse » non traditionnelles, non linéaires, et même non monotones, comme l'ont décrit Vandenberg et al (voir figure 4.1 page suivante). L'évaluation du risque d'une substance chimique en fonction d'un "seuil de toxicité" n'a plus beaucoup de sens. Pour Vandenberg et al, une courbe dose-effet non monotone est « *une relation non linéaire entre la dose et l'effet dans laquelle une courbe change de signe quelque part dans la fourchette des doses examinées* » [44].

Ces concepts étaient bien connus pour les actions des hormones et des neurotransmetteurs, mais ce n'est que récemment qu'ils sont mis en évidence chez les perturbateurs endocriniens. Il n'est donc pas possible de prédire les effets à faible dose en observant les effets obtenus à forte dose.

4.2.2 L'âge à l'exposition

J'ai déjà brièvement parlé des fenêtres d'exposition. J'ai détaillé plus haut l'importance d'un bon équilibre hormonal dans la formation du cerveau, et ce même avant que le fœtus ait sa propre glande thyroïde. En plein développement, ce dernier est évidemment beaucoup plus sensible aux perturbations extérieures que l'adulte. Certaines molécules sont donc particulièrement toxiques à certains moments du développement, et ne le seront plus avant ni après. C'est ainsi que l'exposition au Distilbène ne montrait pas d'effets néfastes chez l'adulte, alors que les conséquences étaient dramatiques chez le fœtus. Il y a cependant d'autres fenêtres de susceptibilité comme la petite enfance et l'adolescence, où les modifications sexuelles sont rapides et les remaniements cérébraux non négligeables. Lors de ces périodes de la vie, les organes en développement sont soumis à une importante régulation hormonale. Il en est de même pour le troisième âge, qui subit les changements liés à la vieillesse.

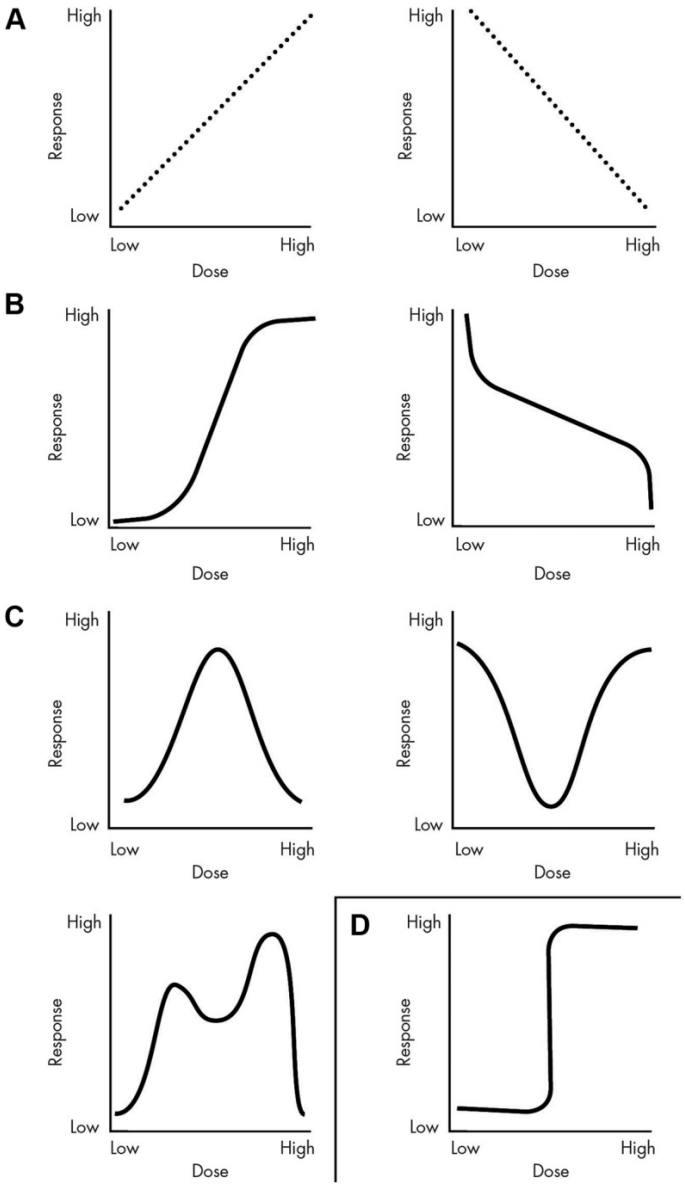

FIGURE 4.1 – Exemples de courbes dose-réponse (Source : Vandenberg 2012)

4.2.3 Latence de réponse

La latence de réponse entre l'exposition et l'effet peut être courte. En 1990, le Professeur Skakkaebaeck note une forte augmentation des hypospadias et des cryptorchidies qui était trop rapide pour résulter de mutations génétiques. Mais la latence de réponse est parfois très longue, comme dans le cancer du testicule par exemple. Le Professeur Skakkebaeck soutient l'hypothèse d'un "syndrome de dysgénésie testiculaire". Selon lui, l'augmentation de l'incidence du cancer du testicule, la diminution de qualité du sperme, l'augmentation de l'incidence des hypospadias ou de testicules non-descendus au cours de ces dernières années sont différents symptômes de

ce syndrome, syndrome de plus en plus fréquent lié à l'exposition environnementale, résultant en une perturbation de la programmation embryonnaire pendant la vie foetale. [45] Lorsque la latence de réponse est longue, de nombreux autres facteurs peuvent également influencer l'expression de la maladie, rendant le lien entre cause et maladie plus difficile à établir.

4.2.4 Effet cocktail

Un nouveau changement de paradigme en toxicologie est l'« effet cocktail ». Avant, les toxicologues partaient du principe qu'un mélange avait pour effet l'addition des effets des substances individuelles qu'il contenait. On sait aujourd'hui avec les perturbateurs endocriniens que ce n'est pas le cas. Plusieurs substances, qui prises séparément ne produiraient aucun effet, peuvent avoir un effet lorsqu'elles sont mises en commun. Ce phénomène avait déjà été mis en évidence en 2002 par Elisabete Silva, Nissanka Rajapakse et Andreas Kortenkamp : en mélangeant différents composants xenoestroegéniques à des concentrations inférieures à leur NOEC (No observed effect concentration), dont le PCB, parabène, benzophénone, bisphénol A, la génisteine, un effet oestrogénique significatif a été observé. On peut désormais affirmer que parfois 0+0+0+0 font 1. [46] Par ailleurs, Delfosse et al. ont démontré, comme je l'ai brièvement expliqué plus haut, qu'un le 17α-ethinylestradiol et un pesticide organochloré persistant, le trans-nonaclhore (TNC) , présentant tous deux une faible efficacité lorsqu'ils sont étudiés séparément, se lient de façon coopérative au récepteur de la prégnane X, conduisant à une activation synergique. Ce mélange se lie avec une avidité 100 fois plus importante que les deux composés seuls, et il induit une réponse biologique à des doses auxquelles chaque composé seul aurait été inactif. Cette étude apporte, en plus d'un nouvel éclairage de l'effet d'un perturbateur endocrinien à très faible dose, la preuve de concept de l'action synergique d'un mélange (cocktail) de composés via leur interaction simultanée avec un récepteur nucléaire. [15]

Parenthèse sur la génistéine

La génistéine ainsi que la daidzéine, flavonoïdes appartenant au groupe des polyphénols, sont reconnus pour avoir une activité oestrogénique sur les récepteurs oestrogéniques. Ce sont des « phyto-oestrogènes ». Des études ont prouvé qu'ils inhibent par ailleurs également la production d'hormone thyroïdienne chez l'être humain, pouvant entrainer l'apparition d'un goitre. Or le lait de soja est très riche en génistéine. D'autres études devront cependant être réalisées pour analyser l'impact de l'alimentation riche en soja sur la santé. C'est pourquoi Barabara Demeneix conseille vivement aux amateurs de soja d'avoir un apport régulier en iode.

Parenthèse sur le Bisphénol A

Perturbateur endocrinien emblématique - car présent dans les biberons pour enfants – le bisphénol A est depuis 2013 interdit d'utilisation en Belgique dans les contenants alimentaires pour les enfants en bas âge, ce qui n'empêche pas de le retrouver encore dans d'autres contenants alimentaires, dans les plastiques, canettes et conserves, l'eau potable du robinet et autres produits d'usage courant. Ubiquitaires, l'exposition au bisphénol A est principalement alimentaire, mais peut également se faire par voie aérienne ou cutanée. Oestrogénomimétique, on lui impute des effets délétères sur le système reproducteur, mais aussi sur le métabolisme et le système cardio-vasculaire, ainsi que des troubles neurocomportementaux.

Une autre particularité des perturbateurs endocriniens est constituée par les effets épigénétiques qu'ils sont capables de provoquer (cette particularité est d'ailleurs reprise dans la définition de l'OMS, voir chapitre "Définition et historique"). Une modification de l'expression de l'ADN sur les cellules germinales (sans modification de la structure) peut actionner les gênes ou au contraire inhiber leur expression. Comme expliqué plus haut, ce phénomène peut être transmis de génération en génération, ce qui constitue une inquiétude majeure pour notre descendance.

4.3 Mesure des troubles neurologiques

Finalement, la mesure de l'effet lui-même n'est pas aisée : le diagnostic n'est pas purement clinique, l'on met plutôt des profils différents en évidence. Par ailleurs, de nombreuses superpositions entre les différents profils de troubles neurocomportementaux sont possibles. Et finalement, nous n'avons simplement pas tous les mêmes capacités intellectuelles.

5 Principe de précaution, législation européenne et responsabilité citoyenne

Ceci nous explique pourquoi il est très difficile, voire impossible, de déterminer avec précision la part de responsabilité des perturbateurs endocriniens dans les troubles neuro-comportementaux. Démontrer un lien de certitude entre un produit chimique et un effet sur la santé peut prendre des années. Peut-on se permettre d'attendre ? Les chiffres sont là : nous assistons à une augmentation effrayante de l'autisme, des troubles de l'attention et à une perte de QI au cours de ces dernières décennies. Il reste certainement beaucoup de recherches à faire sur les mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens, mais nous en connaissons les conséquences sur la santé. Face à ces constats, difficile d'adopter la politique de l'autruche. Le principe de précaution s'impose. « *La précaution*, explique David Gee, auteur de « Late Lessons from Early Warnings » dans une interview à Stéphane Horel le 19/12/2013, *se présente dans des situations de grande complexité, d'incertitude, d'ignorance scientifique. Dans des situations où suffisamment d'éléments suggèrent la plausibilité de problèmes très graves et irréversibles comme des cancers ou des trous dans la couche d'ozone – ce genre de problèmes* » [47]. Les perturbateurs endocriniens semblent remplir tous les critères. Bien que le lien de causalité n'ait pas toujours été démontré, de nombreuses corrélations sont faites entre les perturbateurs endocriniens et les troubles neurocomportementaux et pour celles-ci, des hypothèses scientifiquement biologiquement plausibles sont proposées. Ceci devrait suffire à justifier l'application du principe de précaution. Le principe de précaution ne gèle pas le progrès scientifique : au contraire, il l'encourage à approfondir ses recherches pour mettre en évidence les mécanismes et donner une explication au phénomène.

5.1 Législation européenne : Où en sommes-nous ?

Dans son livre « Intoxication - Perturbateurs endocriniens, lobbyistes et eurocrates : une bataille d'influence contre la santé » paru en 2015, Stéphane Horel enquête brillamment sur l'influence des lobbies sur les prises de décisions politiques. Jouant sur l'incertitude liée aux perturbateurs endocriniens, des scientifiques ayant des liens avec l'industrie chimique créent une controverse concernant la corrélation entre per-

turbateurs endocriniens et leurs effets sur la santé. Ils qualifient leurs publications de « sound science » [48], « science sensée, objective », l'opposant au principe de précaution ; le débat bloque la situation, justifiant l'absence de décision du pouvoir politique. Mais faut-il vraiment mettre en balance les pertes économiques de l'industrie chimique avec le coût sanitaire ? Outre l'impact individuel et familial, le coût sociétal est lui aussi très élevé. L'équipe de la chercheuse Martine Bellanger a évalué en 2015 le coût des troubles neuro-comportementaux liés à une exposition aux perturbateurs endocriniens : ils avoisineraient pour l'Europe plus de 150 milliards d'euros par an [49]. Ce chiffre souligne davantage l'importance de contrôler l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Stéphane Horel retrace le chemin réalisé par la Commission Européenne pour arriver à une définition des perturbateurs : alors que celle-ci aurait dû être adoptée en 2013, c'est finalement fin 2017 qu'elle réunit une majorité, [50] et celle-ci ne fait certainement pas l'unanimité dans la communauté scientifique. En effet, comme l'explique Horel, c'est dans la définition-même des perturbateurs endocriniens que les lobbies ont la plus grande marge de manœuvre pour agir dans leur intérêt : plus la définition est restrictive, plus grande est la liberté d'action des industriels. Voici finalement les critères qui ont été approuvés par la Commission Européenne en décembre 2017 [51] :

— Un perturbateur endocrinien provoque des effets négatifs sur un organisme intact ou sa descendance, à savoir un changement dans la morphologie, physiologie, la croissance, le développement, la reproduction ou la durée de vie d'un organisme, un système ou une (sous-)population qui résulte d'une altération de la capacité fonctionnelle, une altération de la capacité de compenser un stress supplémentaire ou une augmentation de susceptibilité à d'autres influences
— Un perturbateur endocrinien a un mode d'action endocrinien, c'est-à-dire qu'il altère une ou des fonctions du système endocrinien
— L'effet négatif est la conséquence du mode d'action endocrinien.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, la définition de l'OMS décrit le perturbateur endocrinien comme une substance qui altère une ou des fonctions du système endocrinien. Pour la Commission, le perturbateur doit avoir un mode d'action endocrinien, ce qui réduit évidemment le nombre de molécules en jeu : une substance agissant sur un neurotransmetteur cérébral, qui ne fait à proprement parler pas partie du système endocrinien, mais qui a des répercussions sur la fonction du système endocrinien, ne rentre donc pas dans la définition [51] !

Si nous revenons à l'étymologie du mot politique, « politikè» signifie en grec « science des affaires de la Cité », c'est donc à ceux qui font de la politique de prendre les bonnes décisions pour préserver la santé de la population. Mais nous ne sommes pas impuissants.

5.2 Tous responsables

Le Dr Jean-Pierre Bourguignon publie en 2019 son livre « Les perturbateurs endocriniens : Comment les cerner pour s'en protéger ? ». Adressé au grand public, il tente d'aider le lecteur à comprendre les dangers liés aux perturbateurs endocriniens. Dans le dernier chapitre, il explique que la solution se trouve entre les mains des différents acteurs. Le citoyen doit, à travers le vote ou son choix de style de vie, son mode de consommation, pouvoir prendre les bonnes décisions pour sa santé.

Pour cela, il doit être éduqué par les scientifiques. Ceux-ci doivent s'investir dans la communication, et les médecins généralistes, par leur proximité et leur accessibilité, sont en première ligne. Et par cette information dispensée, nous pouvons espérer non seulement une prise de conscience collective, un changement de l'opinion publique, un véritable « lobby citoyen », à l'image de la prise de conscience concernant notre environnement et la victoire des partis écolos en 2019. Nous devons être le lien entre la population, pas toujours assez informée, et les décideurs politiques.

Comme le souligne le Dr Bourguignon, les scientifiques sont responsables non seulement de communication destinée au grand public, mais également de la communication aux autorités, aux ONG et autres organismes décideurs et influenceurs.

Les nouvelles réglementations doivent se baser sur les données de la science, et non plus sur l'information distillée par les puissants lobbys des industries chimiques. Finalement, au lieu d'être dans le déni ou la désinformation, l'industrie doit s'engager à rechercher des solutions alternatives. Si chacun n'y met pas du sien, il sera difficile de convaincre les autres partis de modifier leur propre comportement.

6 Rôle du médecin généraliste

En 2015, la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), représentant les sociétés nationales d'obstétrique et de gynécologie de 130 pays, lance un appel à tous les professionnels de la santé, à « *agir rapidement pour prévenir l'exposition aux toxiques chimiques environnementaux* ». Ils nous recommandent entre autres de plaider pour une politique de prévention des expositions aux toxiques environnementaux, et d'agir pour une alimentation saine pour tous et surtout d'intégrer la santé environnementale dans les soins. Cette dernière recommandation implique qu'il faut « *se renseigner sur les substances chimiques toxiques et autres expositions néfastes communes chez vos patients et sur leurs lieux de travail. Intégrer les récits d'expositions environnementales lors des visites de préconception et prénatales. Éduquer les patients sur les manières d'éviter les expositions à des substances toxiques. (...) Informer les autorités compétentes sur les dangers environnementaux que vous aurez identifiés. Travailler pour soutenir les efforts en cours vers un système de soins sans effets néfastes, pour transformer le secteur de la santé dans le monde et le rendre écologiquement durable et leader dans la santé et la justice environnementale* ». Ces recommandations sont entre autres également appuyées par le Royal College of Obstetricians and Gyneacologists et l'Endocrine Society [52].

Le médecin généraliste a deux rôles principaux. Il est d'abord détecteur d'exposition et d'effets. Dans ce contexte-là, c'est à lui de rapporter ses constatations. Les données de santé recueillies devraient être croisées avec les données d'exposition environnementales (usage de pesticides, particules, etc) pour pouvoir tirer des conclusions concernant l'effet d'une exposition.

Une des difficultés pour la mesure de l'environnement que je n'ai pas abordée plus haut est la vision sectorielle de l'environnement. L'homme est exposé simultanément aux perturbateurs endocriniens, à la pollution aérienne, au bruit, aux rayonnements ionisants ou aux ondes électromagnétiques, aux médicaments et contaminants alimentaires etc. Or le concept de santé environnementale implique d'intégrer tous ces déterminants pour avoir une vision plus globale de l'exposition. Un rapprochement entre les spécialistes et les pratiques est nécessaire pour rendre le concept de santé environnementale véritablement opérationnel [42].

Le médecin généraliste est également communicateur. Comme expliqué plus haut, ce sont les scientifiques, et en particulier les médecins généralistes, qui doivent éduquer les citoyens. En effet, quoi de plus vrai que le lien de confiance entre le patient et son

médecin traitant ? C'est ce lien qui rend le médecin généraliste légitime d'aborder le sujet. En 2017, le « International Journal of Environmental Research and Public Health » publie une étude française concernant les connaissances sur les perturbateurs endocriniens, attitudes et pratiques de 300 femmes françaises. Sur les 300 femmes, seulement 137 d'entre elles avaient entendu parler des perturbateurs endocriniens, principalement grâce à la télévision ou par des amis. Et 4,3% d'entre elles en avaient entendu parler par les professionnels de la santé. C'est pourtant notre rôle, et même notre devoir, d'informer nos patients des risques liés à leur environnement et leurs habitudes de consommation. Par ailleurs, par sa grande proximité, le médecin généraliste est bien placé pour promulguer des conseils en pré-conceptionnel concernant les perturbateurs endocriniens, contrairement à l'obstétricien qui rencontre la patiente parfois beaucoup plus tard. En fait, la prévention autour des perturbateurs endocriniens devrait faire partie de la consultation périnatale de base [53].

Autre fait intéressant : l'étude nous montre que 70,9% des femmes qui étaient informées considéraient le risque des perturbateurs endocriniens sur la santé comme élevé, et la majorité des femmes étaient prêtes à changer ses habitudes de vie pour éviter l'exposition aux produits chimiques [54]. En effet, l'on constate souvent que la grossesse motive la femme a mieux prendre soin d'elle dans l'intérêt de son enfant.

Cependant, beaucoup de scientifiques sont souvent eux-mêmes ignorants. Il nous incombe une énorme responsabilité, dont nous ne sommes parfois pas conscients. Notre rôle doit davantage être souligné dans notre formation. La santé environnementale devrait donc faire partie intégrante de notre formation.

6.1 Cibler les patient(e)s et évaluer leurs connaissances

Les soignants en contact avec des parents ayant un désir d'enfant ont une position privilégiée de prévention primaire des perturbateurs endocriniens. Comme expliqué plus haut, les conséquences des perturbateurs endocriniens sur le développement cérébral sont les plus importantes chez le fœtus. C'est pourquoi je ciblerais en particulier les jeunes femmes entre 18 et 40 ans. Si la patiente a un éventuel désir de grossesse, je lui demanderais si elle sait ce que sont les perturbateurs endocriniens et si elle désire qu'on se revoie en consultation pour en discuter. Sinon, je lui signalerais que ces perturbateurs endocriniens peuvent avoir un impact négatif sur le système

hormonal et donc la santé d'un nouveau-né et me tiendrais à sa disponibilité si elle a de nouveaux projets.

Notons que les personnes dont le statut socio-économique est plus précaire sont plus exposées que les autres. Certains métiers sont également plus à risque que d'autres. Parmi ceux-ci, retenons en particulier les personnes travaillant dans l'agriculture ou la viniculture, les jardiniers ou les professionnels de la santé : infirmier, profession en laboratoire ou dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, aide-soignant, dentiste. Finalement, les professionnels du nettoyage, les coiffeurs ou esthéticiens et les caissiers méritent eux aussi une attention particulière.

6.2 Evaluer l'exposition : anamnèse environnementale

En 2012, l'American Journal of Obstetrics and Gynecology publie un article contenant des outils pratiques pour aider le médecin généraliste à aborder la toxicité environnementale dans sa consultation prénatale. Les questions suivantes sont proposées pour le screening de l'exposition aux phtalates et au BPA : « Quel est le pourcentage de produits frais de votre alimentation ? Et de plats préparés ? Consommez-vous des cannettes, des produits en conserve ? Utilisez-vous des ustensiles de cuisine en plastique ? Combien de produits cosmétiques utilisez-vous chaque jour ? ».

Pour évaluer l'exposition aux PBDE, les questions suivantes sont utiles : « Êtes-vous exposés à du mobilier, canapés ou autre, fabriqués avant 2005 griffés ou cassés et montrant des morceaux de mousse ? Avez-vous récemment remplacé, ou avez-vous le projet de remplacer vos tapis ? » [53].

Ces questions servent surtout à susciter la curiosité chez nos patients. D'autres ressources sont utiles pour aller plus loin.

6.3 Informer par rapport aux perturbateurs endocriniens

Avant d'informer la patiente sur les perturbateurs endocriniens, il est important de se rappeler que l'information génère de l'angoisse [54]. Il s'agit ici de divulguer l'information en quantité suffisante pour que la balance penche vers une volonté de changement d'attitude grâce à l'éducation reçue, et non un basculement vers la peur de l'exposition. N'oublions pas que le stress lors de la grossesse peut lui-même influencer, par des mécanismes épigénétiques, le comportement de l'enfant à naître [51]. Il faut que le message soit perçu de manière positive par le patient, en soulignant ce qui est en son pouvoir pour réduire l'exposition au maximum [53]. Le fait d'être enceinte insuffle souvent aux patientes la volonté de prendre mieux soin d'elles-mêmes ou d'améliorer leur santé : le tabac, l'alcool, les laits non-pasteurisés sont un bon exemple, pourquoi ne pas également être encore plus attentive aux perturbateurs endocriniens ?

A mon sens, il est trop fastidieux de repérer les molécules potentiellement perturbatrices du système endocrinien dans nos produits. Cette liste sera de toute façon toujours incomplète, ne fut-ce que par les propriétés intrinsèques aux perturbateurs évoquées plus haut (l'effet « cocktail toxique » par exemple.

Par contre, il y a plus d'intérêt à essayer d'informer et modifier les comportements des patientes. Des petits changements dans nos habitudes peuvent déjà énormément diminuer notre exposition aux perturbateurs endocriniens. Voici quelques recommandations de bon sens issues de mes différentes lectures que j'essayerai de transmettre à mes patientes dorénavant :

Concernant l'alimentation :

- Préférer les produits issus de l'agriculture biologique, et bien laver et éplucher les légumes et les fruits.
- Limiter la consommation d'aliments en contact avec des emballages plastiques. Préférer également le verre ou la céramique

pour la conservation des aliments :

- Eviter la consommation de plats préparés contenant des parabènes et autres additifs, privilégier le frais
- Eviter de manger les gros prédateurs au sommet de la chaine alimentaire(requin, espadon, lamproie, marlin, siki...) et limiter la consommations des autres

prédateurs (lotte, loup, brochet, thon, anguille, raie, dorade...)

- Eviter la cuisson dans des poêles avec revêtement non-adhésif : préférer l'acier inoxidable
- Préférer de manière générale le verre, le grès, la fonte,... Et éviter les contenants en plastique PET 1, PVC 3, PS 6, O7
- Ne pas mettre le plastique en contact avec de l'alimentation réchauffée, par exemple : réchauffer un plat au micro-ondes, boire du café dans un gobelet, les biberons en plastique...

Concernant les soins corporels et les produits cosmétiques :

- Limiter le nombre de cosmétiques inutiles, comme les teintures capillaires, les vernis à ongles, en particulier s'ils contiennent des phtalates, parabènes ou du triclosan.
- Privilégier les produits bio avec écolabels (Cosmebio, Ecocert, Nature et Progrès, Natrue, BDIH)
- Préférer les produits sans parfum
- Laver les vêtements neufs avant de les porter (retardateurs de flammes polybromés, composés perfluorés)
- Préférer des vêtements à manches longues à la crème solaire

Environnement domestique :

- Aérer les pièces de vie (chambres, living) 1 à 2 fois par jour pendant 10 minutes, ainsi que les bureaux où le matériel électrionique en chauffe dégage une concentration importante de PBDE
- Eviter les travaux de peinture, tapissage, recouvrement
- Ne pas utiliser d'insecticides et pesticides
- Nettoyer l'intérieur de la maison avec des chiffons humides, limiter les poussières domestiques
- Eviter les désodorisants d'intérieur et produits nettoyants parfumés
- Privilégier les produits ménagers naturels, tels que le vinaigre blanc, le bicarbonate de soude, le savon noir, et les produits avec écolabels (Ecolabel Européen, NF Environnement)

Autres :

- Eviter de fumer du tabac, éviter le tabagisme passif

Pour les femmes enceintes :

- Eviter de manger plus d'une fois par semaine des gros poissons (au sommet de la chaine alimentaire !)
- Prendre des compléments iodés comportant 150 mcg d'iode par jour, consommer du sel iodé

— Prendre le moins de médicaments possibles, et uniquement sur avis médical

Pour les nouveaux-nés :

— Laver les jouets lavables et sortir les autres de leur emballage plusieurs jours avant de les donner à l'enfant

— Privilégier les jouets en bois brut non verni, produit dans l'Union Européenne, avec écolabels

— Choisir les objets sans PVC ni phtalates.

— Privilégier les biberons en verre et éviter de chauffer les aliments dans des contenants en plastique.

— Limiter l'utilisation de crèmes pour bébés contenant des parfums ou des conservateurs.

7 Conclusion

Après un rappel des mécanismes de fonctionnement de la thyroïde, je démontre dans le second chapitre que l'impact des perturbateurs endocriniens sur la thyroïde, les hormones thyroïdiennes et donc le développement cérébral est biologiquement plausible : j'en explique les mécanismes d'action possibles et les illustre par des exemples concrets.

Dans le troisième chapitre, j'expose les différents troubles couramment associés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens : autisme, troubles de l'attention, perte de QI, etc. Si au cours des dernières années une vigilance plus importante est accordée aux diagnostic et que les comportements sociaux ont changé, ces raisons n'expliquent que 54% de l'augmentation dans le cas de l'autisme. D'autres facteurs doivent intervenir, et la majorité des scientifiques s'accordent à dire qu'au moins une partie de ceux-ci sont environnementaux.

S'il y a aujourd'hui suffisamment d'arguments pour s'inquiéter des effets des perturbateurs endocriniens sur notre santé, les liens de causalité ne sont pas encore évidents en ne seront sans doute pas rapidement élucidés. Comme je l'explique dans le quatrième chapitre, les perturbateurs endocriniens bouleversent les anciens paradigmes de toxicologie. Effet cocktail, latence de la réponse, courbes doses-réponse non-traditionnelles sont autant de défis à relever pour la science. Mais les liens de corrélation sont faits, et si importants qu'il est impératif d'appliquer le principe de précaution.

C'est ce principe de précaution que je décris dans un cinquième chapitre. J'y décris également le rôle des différents acteurs politiques tels que les institutions européennes, lobbies et groupe citoyens influençant les législations en matière de la réglementation des perturbateurs endocriniens.

Dans un dernier chapitre, je décris le rôle primordial du médecin généraliste dans la protection du cerveau de nos patients : nous ne pouvons pas nous permettre d'attendre d'autres catastrophes comme celles de l'huile de riz ou de l'intoxication des ouvriers d'Hopewell pour enfin en tirer des leçons !

Le médecin généraliste, par sa proximité et la légitimité que lui apporte sa formation scientifique, occupe une position privilégiée pour aider le patient à prendre conscience des risques liés à son mode de vie. C'est de son devoir d'intégrer la prévention liée aux perturbateurs endocriniens dans sa consultation.

Cependant, le médecin généraliste ne peut plus rester seul face à ce problème, et chaque parti doit prendre ses responsabilités. Le système politique devrait lui faciliter son rôle de lanceur d'alerte. Le Conseil Supérieur de la Santé parle d'une "Hygiène de l'environnement physico-chimique" : elle désigne un changement global des comportements individuels mais également collectifs. La réglementation devrait conduire à limiter l'exposition aux agents nocifs pour la santé, dont les perturbateurs endocriniens font partie. Le CSS conclut que acquérir ce nouvel aspect de l'hygiène est une condition sine qua non à une prévention efficaces des pathologies de civilisation. Notre formation médicale est incomplète : la médecine environnementale doit faire partie intégrante de la formation universitaire des étudiants en médecine. Car la médecine environnementale s'étend bien au-delà des perturbateurs endocriniens : rayonnements ionisants, pollution de l'air, les sujets sont nombreux et méconnus. Des formations continues doivent être organisées à l'attention des médecins généralistes.

Grâce à ce travail, j'ai pu développer des connaissances sur un large pan de la médecine qui m'était encore inconnu. Ce TFE m'a permis de développer de nombreux arguments en faveur du principe de précaution, et j'espère pouvoir convaincre famille, amis et patients du danger que représentent de nombreux produits qui nous entourent et que nous ne remettons plus en question. J'espère également pouvoir transmettre à mes collègues l'importance de se former sur ce sujet afin d'être capable d'informer et de protéger le patient.

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce travail de fin d'études.

Un tout grand merci au Docteur Jean Pauluis pour ses explications passionnantes, ses propositions de lectures et son aide tout au long de ce travail. J'ai appris énormément grâce à lui.

Je tiens également à remercier mes parents pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de mes études de médecine. Merci Maman d'avoir créé pour nous trois ce cocon familial si bienveillant et accueillant. Merci Papa pour tes précieux conseils et pour ta relecture attentive.

Et puis merci à Charles pour nos discussions animées, pour ses relectures, pour les reportages regardés ensemble sur le sujet, pour son aide dans la mise en page de ce travail et surtout merci de me donner confiance en moi.

Bibliographie

[1] C. S. de la Santé, "Nr. 9404 Hygiène de l'environnement physico-chimique (limitation de l'exposition aux agents mutagènes ou perturbateurs endocriniens) et importance des expositions en début de vie," May 2019.

[2] R. Slama, *Le mal du dehors*. Editions Quae, 2017.

[3] OMS, "Département OMS Santé publique, déterminants sociaux et environnementaux de la santé." Disponible à `https://www.who.int/phe/infographics/environmental-impacts-on-health/fr/`.

[4] T. Colborn, D. Dumanoski, and J. P. Myers, *L'Homme en voie de disparition ?* Terre vivante, 1997.

[5] C. Monneret, "What is an endocrine disruptor ?," *Comptes rendus biologies*, vol. 340, no. 9-10, pp. 403–405, 2017.

[6] A. Bergman, United Nations Environment Programme, and World Health Organization, *State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012 an assessment of the state of the science of endocrine disruptors*. Geneva : WHO : UNEP, 2013. Disponible à `http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html`.

[7] "Search the TEDX List." Disponible à `https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list` (consulté le 04-03-2020).

[8] L. Trasande, R. T. Zoeller, U. Hass, A. Kortenkamp, P. Grandjean, J. P. Myers, J. DiGangi, M. Bellanger, R. Hauser, J. Legler, N. E. Skakkebaek, and J. J. Heindel, "Estimating Burden and Disease Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 100, pp. 1245–1255, Apr. 2015.

[9] B. Demeneix, *Cocktail toxique : comment les perturbateurs endocriniens empoisonnent notre cerveau*. Odile Jacob, 2017.

[10] A. Gauchez, "Thyroxine (totale et libre) et tri-iodothyronine (totale et libre)," *EMC - Biologie médicale*, pp. 1–6, 2014.

[11] J.-D. Gothié, B. Demeneix, and S. Remaud, "Comparative approaches to understanding thyroid hormone regulation of neurogenesis," *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 459, pp. 104–115, Dec. 2017.

[12] S. Marí-Bauset, C. Donat-Vargas, A. Llópis-González, A. Marí-Sanchis, I. Peraita-Costa, J. Llopis-Morales, and M. Morales-Suárez-Varela, "Endocrine

Disruptors and Autism Spectrum Disorder in Pregnancy : A Review and Evaluation of the Quality of the Epidemiological Evidence," *Children*, vol. 5, Nov. 2018.

[13] M.-A. Mengeot, *Perturbateurs endocriniens, un risque professionnel à (re)connaître*. etui ed., 2016.

[14] F. Rivollier, M.-O. Krebs, and O. Kebir, "Perinatal Exposure to Environmental Endocrine Disruptors in the Emergence of Neurodevelopmental Psychiatric Diseases : A Systematic Review," *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 16, Apr. 2019.

[15] P. Balaguer, V. Delfosse, M. Grimaldi, and W. Bourguet, "Structural and functional evidences for the interactions between nuclear hormone receptors and endocrine disruptors at low doses," *Comptes Rendus Biologies*, vol. 340, pp. 414–420, Sept. 2017.

[16] L. Roncati, V. Termopoli, and T. Pusiol, "Negative Role of the Environmental Endocrine Disruptors in the Human Neurodevelopment," *Frontiers in Neurology*, vol. 7, Aug. 2016.

[17] A. C. Gore, V. A. Chappell, S. E. Fenton, J. A. Flaws, A. Nadal, G. S. Prins, J. Toppari, and R. T. Zoeller, "Executive Summary to EDC-2 : The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals," *Endocrine Reviews*, vol. 36, pp. 593–602, Dec. 2015.

[18] HAS, "Recommandation de bonne pratique : Trouble du spectre de l'autisme. signe d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent," 2018. Disponible à `https://www.has-sante.fr/jcms/c_468812/fr/trouble-du-spectre-de-l-autisme-signes-d-alerte-reperage-diagnostic-et-evaluat` (consulté le 25-02-2020).

[19] S. A. Currenti, "Understanding and Determining the Etiology of Autism," *Cellular and Molecular Neurobiology*, vol. 30, pp. 161–171, Mar. 2010.

[20] K. Weintraub, "The prevalence puzzle : Autism counts," *Nature*, vol. 479, pp. 22–24, Nov. 2011.

[21] D. G. Amaral, "Examining the causes of autism," in *Cerebrum : the Dana forum on brain science*, vol. 2017, Dana Foundation, 2017.

[22] G. Xu, L. Strathearn, B. Liu, B. Yang, and W. Bao, "Twenty-Year Trends in Diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among US Children and Adolescents, 1997-2016," *JAMA Network Open*, vol. 1, Aug. 2018.

[23] K. R. Krull, "Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents : Overview of treatment and prognosis," *UpToDate. Agustyn M, Torchia MM (Eds), UpToDate, Waltham MA. Accessed on April*, vol. 29, 2019.

[24] E. Sciberras, M. Mulraney, D. Silva, and D. Coghill, "Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD—Review of Existing Evidence," *Current Psychiatry Reports*, vol. 19, p. 1, Jan. 2017.

[25] J. Lam, B. P. Lanphear, D. Bellinger, D. A. Axelrad, J. McPartland, P. Sutton, L. Davidson, N. Daniels, S. Sen, and T. J. Woodruff, "Developmental PBDE Exposure and IQ/ADHD in Childhood : A Systematic Review and Meta," *Environmental health perspectives*, vol. 125, no. 8, p. 086001, 2017.

[26] M. de Cock, Y. G. H. Maas, and M. van de Bor, "Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders ? Review," *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, vol. 101, pp. 811–818, Aug. 2012.

[27] E. A. Gibson, E. L. Siegel, F. Eniola, J. B. Herbstman, and P. Factor-Litvak, "Effects of Polybrominated Diphenyl Ethers on Child Cognitive, Behavioral, and Motor Development," *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 15, no. 8, 2018.

[28] C. N. e. a. Multigner L, Rouget F, "Chlordécone : un perturbateur endocrinien emblématique affectant les antilles françaises.," *Bull Epidémiol Hebd.*, vol. 22-23, pp. 480–485, 2018.

[29] "Les Polluants Organiques Persistants (POPs)," *SPF Santé Publique*, Jan. 2016. Disponible à `https://www.health.belgium.be/fr/environnement/substances-chimiques/substances-dangereuses/les-polluants-organiques-persistants-pops`, (consulté le -09-01).

[30] R. Dallaire, G. Muckle, F. Rouget, P. Kadhel, H. Bataille, L. Guldner, S. Seurin, V. Chajès, C. Monfort, O. Boucher, J. Pierre Thomé, S. W. Jacobson, L. Multigner, and S. Cordier, "Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone," *Environmental Research*, vol. 118, pp. 79–85, Oct. 2012.

[31] M. Maudouit and M. Rochoy, "Revue systématique de l'impact du chlordécone sur la santé humaine aux antilles françaises," *Therapies*, vol. 74, no. 6, pp. 611–625, 2019.

[32] M. A. Woodley, J. te Nijenhuis, and R. Murphy, "Were the Victorians cleverer than us ? The decline in general intelligence estimated from a meta-analysis of

the slowing of simple reaction time," *Intelligence*, vol. 41, pp. 843–850, Nov. 2013.

[33] P. Factor-Litvak, B. Insel, A. M. Calafat, X. Liu, F. Perera, V. A. Rauh, and R. M. Whyatt, "Persistent Associations between Maternal Prenatal Exposure to Phthalates on Child IQ at Age 7 Years," *PloS One*, vol. 9, no. 12, p. e114003, 2014.

[34] "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 phatalte de diisobutyle (DIBP) en tant que substances extrêmement préoccupantes conformément à l'article 57, point f), du règlement (CE) nr 1907/2006 du Parlemet Européen et du Conseil.." Disponible à `https://securibase.com/fiche/21144/23731`.

[35] E. Dutton, D. van der Linden, and R. Lynn, "The negative Flynn Effect : A systematic literature review," *Intelligence*, vol. 59, pp. 163–169, Nov. 2016.

[36] "Notre QI est-il vraiment en train de baisser ?," *Libération.fr*, Nov. 2017.

[37] P. W. Stewart, E. Lonky, J. Reihman, J. Pagano, B. B. Gump, and T. Darvill, "The Relationship between Prenatal PCB Exposure and Intelligence (IQ) in 9-Year-Old Children," *Environmental Health Perspectives*, vol. 116, pp. 1416–1422, Oct. 2008.

[38] M. R. Bell, "Endocrine-disrupting actions of PCBs on brain development and social and reproductive behaviors," *Current opinion in pharmacology*, vol. 19, pp. 134–144, Dec. 2014.

[39] Collège des Enseignants de Neurologie, *Neurologie. Réussir les Epreuves Classantes Nationales*. Elsevier Masson, 4ème ed.

[40] Légifrance.gouv.fr, "Décret nr 2012-665 du 4 mai 2012 révisant et complétant les tableaux des maladies professionnelles en agriculture annexés au livre VII du code rural et de la pêche maritime," May 2012. Disponible à `https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025804441&categorieLien=id` (consulté le 12-01-2019).

[41] S. M. Goldman, "Environmental toxins and Parkinson's disease," *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 54, pp. 141–164, 2014.

[42] D. William, *Santé et Environnement*. Presses Universitaires de France, 4ème ed., 2007.

[43] D. Sheehan and J. Bergeron, "No Threshold Dose for Estradiol-induced Sex Reversal of Turtle Embryos : How Little Is Too Much ?," *Environmental Health Perspectives*, vol. 107, no. 2, p. 5, 1999.

[44] L. N. Vandenberg, T. Colborn, T. B. Hayes, J. J. Heindel, D. R. Jacobs, D.-H. Lee, T. Shioda, A. M. Soto, F. S. vom Saal, W. V. Welshons, R. T. Zoeller, and J. P. Myers, "Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals : Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses," *Endocrine Reviews*, vol. 33, pp. 378–455, June 2012.

[45] N. E. Skakkebaek, E. Rajpert-De Meyts, and K. M. Main, "Testicular dysgenesis syndrome : an increasingly common developmental disorder with environmental aspects," *Human Reproduction (Oxford, England)*, vol. 16, pp. 972–978, May 2001.

[46] E. Silva, N. Rajapakse, and A. Kortenkamp, "Something from nothing - Eight Weak Estrogenic Chemicals Combined at Concentrations below NOECs Produce Significant Mixture Effects," *Environmental Science & Technology*, vol. 36, pp. 1751–1756, Apr. 2002.

[47] S. Horel, *Intoxication.* la découverte ed., 2015.

[48] L. Trasande, L. N. Vandenberg, J.-P. Bourguignon, J. P. Myers, R. Slama, F. v. Saal, and R. T. Zoeller, "Peer-reviewed and unbiased research, rather than 'sound science', should be used to evaluate endocrine-disrupting chemicals," *Journal of epidemiology and community health*, vol. 70, pp. 1051–1056, Nov. 2016.

[49] M. Bellanger, B. Demeneix, P. Grandjean, R. T. Zoeller, and L. Trasande, "Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 100, pp. 1256–1266, Apr. 2015.

[50] "L'Union européenne adopte une définition des perturbateurs endocriniens," *Le Monde.fr*, Dec. 2017.

[51] J.-P. Bourguignon, *Perturbateurs endocriniens, comment les cerner pour s'en protéger ?* Mardaga, 2019.

[52] G. C. Di Renzo, J. A. Conry, J. Blake, M. S. DeFrancesco, N. DeNicola, J. N. Martin Jr, K. A. McCue, D. Richmond, A. Shah, P. Sutton, *et al.*, "Appel de la Fédération Internationale des Gynécologues Obstétriciens sur l'impact des produits chimiques toxiques sur la santé reproductive," 2015.

[53] S. Sathyanarayana, J. Focareta, T. Dailey, and S. Buchanan, "Environmental exposures : how to counsel preconception and prenatal patients in the clinical

setting," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 207, pp. 463–470, Dec. 2012.

[54] S. Rouillon, C. Deshayes-Morgand, L. Enjalbert, S. Rabouan, J.-B. Hardouin, V. Migeot, M. Albouy-Llaty, *et al.*, "Endocrine disruptors and pregnancy : Knowledge, attitudes and prevention behaviors of french women," *International journal of environmental research and public health*, vol. 14, no. 9, p. 1021, 2017.