

2018-2019

THÈSE

pour le

DIPLOÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Qualification en MÉDECINE GÉNÉRALE

**Évaluation des connaissances
des professionnels de santé du
Maine-et-Loire sur les
perturbateurs endocriniens et
leur impact dans la prise en
charge des femmes enceintes.**

HOUSSAIS Pierre-Antoine

Né le 24/07/92 à Angers

Sous la direction de Madame Florence Biquard

Membres du jury

Monsieur le Professeur Guillaume Legendre		Président
Madame la Docteure Florence Biquard		Directrice
Madame la Professeure Catherine De Casabianca		Membre
Madame la Directrice Cécile Rouillard		Membre
Madame la Docteure Christine Tessier Cazeneuve		Membre

Soutenue publiquement le :
27 septembre 2019

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné M. Houssais Pierre-Antoine
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire cette thèse.

signé par l'étudiant le 01/08/19

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine

JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie

BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOUEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine

O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
PAST		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
ATER		
FOUDI Nabil	Physiologie	Pharmacie
KILANI Jaafar	Biotechnologie	Pharmacie
WAKIM Jamal	Biochimie et chimie biomoléculaire	Médecine
AHU		
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie
CONTRACTUEL		
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Guillaume LEGENDRE,
Merci de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Merci pour l'accessibilité dont vous avez fait preuve à mon égard.

À Madame la Docteure Florence BIQUARD,
Merci de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour vos idées, conseils durant la construction de cette thèse. Trouvez dans ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Madame la Directrice Cécile ROUILLARD,
Merci de l'honneur que vous me faites par votre présence en participant au jury de cette thèse. Votre présence permet la représentation des sages-femmes qui ont été nombreuses à répondre au questionnaire. Merci pour votre réactivité dans les réponses à mes sollicitations.

À Madame la Professeure Catherine DE CASABIANCA,
Merci de l'honneur que vous me faites en participant à ce jury. Trouvez dans ce travail mon profond respect.

À Madame la Docteure Christine TESSIER-CAZENEUVE,
Merci de l'honneur que vous me faites de votre présence en participant à ce jury de thèse. Merci pour votre disponibilité et rapidité à trouver des solutions. Croyez en ma sincère reconnaissance.

À tous les soignants que j'ai rencontrés pendant ma formation.

À tous les co-internes que j'ai rencontrés durant mon parcours. J'ai passé de très bons moments avec vous.

Aux médecins libéraux qui m'ont donné le goût de la pratique ambulatoire.

À mes ami.e.s,
Alexis pour tes histoires de droit médical, Félix malgré la distance qui nous sépare, Kévin pour ta spontanéité. Vous êtes une bulle d'air en dehors du monde médical.
François pour nos références communes, Thomas, Maxime, Amélie, Dorian, Mégane, Jessica, Éric, Chloé, Camille, Hélène et Léa. Baptiste pour une passion commune.
Merci à toutes et à tous pour ces discussions, soirées, repas que je n'oublierai jamais.
À toutes et tous ceux que je n'ai pas cités.

REMERCIEMENTS

Bien entendu, mes remerciements à ma famille :

À mes parents pour leur soutien indéfectible dans ce parcours. Leur présence fut une condition nécessaire à ma réussite. Ma reconnaissance est infinie.

À mon frère, la distance n'étant pas un frein à notre complicité.

À ma belle-famille, pour l'accueil chaleureux dont elle a toujours fait preuve. À ma belle-sœur pour ses conseils avisés en pédiatrie.

À toi qui me comprends entièrement, sais décoder parfaitement mes paroles et pensées. Merci pour ton soutien malgré les moments difficiles, pour ton amour et ta joie de vivre.

Liste des abréviations

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PE	Perturbateur Endocrinien
RFB	Retardateurs de Flammes Bromés
POP	Polluant Organique Persistant
REACH	Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (Enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques)
ELFE	Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance
ECHA	European Chemical Agency (Agence européenne des produits chimiques)
PBT	Persistant Bioaccumulable et Toxique
vPvB	very Persistant very Bioaccumulative (très persistants et très bioaccumulables)
HTA	HyperTension Artérielle
DEHP	Phtalate de Di-(2-ÉthylHexyle)
BBP	Phtalate de ButylBenzyle
DBP	DiButyl-Phtalate
DIBP	DiIsobutyl-Phtalate
DDT	DichloroDiphénylTrichloroéthane
HAS	Haute Autorité de Santé
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund (Fonds des Nations Unies pour l'Enfance)
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
EFSA	European Food Safety Authority (Autorité Européenne de sécurité des aliments)
NMDRC	Non Monotonic Dose-Response Curve (Courbe dose-réponse non monotonique)
InVS	Institut de Veille Sanitaire
DDT	DichloroDiphénylTrichloroéthane
DPC	Développement Professionnel Continu

PLAN

RÉSUMÉ	11
INTRODUCTION	12
MÉTHODES	18
RÉSULTATS	24
DISCUSSION	31
CONCLUSION	35
BIBLIOGRAPHIE.....	36
LISTE DES FIGURES	42
LISTE DES TABLEAUX.....	43
TABLE DES MATIÈRES	44
ANNEXES.....	46

RÉSUMÉ

Évaluation des connaissances des professionnels de santé du Maine-et-Loire sur les perturbateurs endocriniens et leur impact dans la prise en charge des femmes enceintes.

INTRODUCTION :

La contamination généralisée de l'homme aux perturbateurs endocriniens (PE) est documentée. Il existe des inquiétudes grandissantes car l'exposition aux PE peut avoir des conséquences sur la santé, particulièrement durant les 1 000 premiers jours de vie. L'objectif de cette étude est de décrire les connaissances des gynécologues, médecins généralistes et sages-femmes sur quatre PE (phtalates, retardateurs de flammes bromés (RFB), parabènes/triclosan et organophosphates) et leur impact dans la prise en charge des femmes enceintes.

MÉTHODES :

Cohorte quantitative observationnelle et descriptive, incluant 228 professionnels de santé du Maine-et-Loire entre décembre 2018 et mars 2019. Un questionnaire anonyme a été réalisé par le site internet LimeSurvey. Les réponses ont été recueillies par le site et lors de la journée de formation continue de gynécologie du 1^{er} décembre 2018. Nous avons inclus les gynécologues, médecins généralistes et sages-femmes du Maine-et-Loire. L'analyse statistique a été descriptive.

RÉSULTATS :

Au total, 228 réponses ont été exploitées. Dans la population on comptait 81,6 % de femmes et 58,3 % de médecins généralistes. Les activités de stimulation et blocage du système hormonal des PE étaient connues par 50 % des professionnels. L'infertilité est la conséquence de l'exposition aux PE la plus donnée chez 80 % des professionnels. Les RFB et organophosphates étaient mal connus avec moins de 50 % de réponses correctes sur leur utilisation et voies de contamination. L'utilisation des phtalates était connue par moins de 50 % des professionnels. La contamination des phtalates par les emballages alimentaires (66,2 %), voie cutanée (54,8 %) inhalation de poussières (41,2 %) étaient les réponses correctes les plus données. 80 % des professionnels répondaient correctement sur l'utilisation et voies de contamination des parabènes/triclosan. 73,6 % des professionnels ne donnaient pas de conseils aux patientes. 94,5 % d'entre eux l'expliquaient par un manque de formation.

CONCLUSION :

Les résultats de cette étude montrent le manque de connaissances des professionnels de santé sur les PE, hormis pour les parabènes. Les 1 000 premiers jours de vie allant jusqu'aux 3 ans de l'enfant, il serait intéressant d'interroger les pédiatres sur cette thématique.

INTRODUCTION

1. Généralités

Le développement industriel a bouleversé nos modes de vie et de consommation. De nombreuses substances ont été synthétisées pour fournir les matériaux et produits qui nous entourent. Certaines de ces substances font l'objet d'inquiétudes car polluantes pour l'homme et l'environnement. L'exposition à ces polluants est une problématique concernant toute la population.

Dans ces familles de polluants, il existe des préoccupations importantes concernant les perturbateurs endocriniens (PE).

La définition donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2002 est la suivante : « *un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations* »¹. Il faut attendre le 13 décembre 2017 pour que l'Union Européenne donne une définition des perturbateurs endocriniens².

Un rapport de l'OMS en 2013 évaluait à 800 substances chimiques ayant une activité perturbatrice endocrinienne avérée ou suspectée³. La dernière liste de l'Union Européenne datant de 2016 donne 630 substances⁴.

2. Réglementation

Au niveau européen, il existe plusieurs textes qui encadrent la production et la commercialisation des PE^{5, 6} :

Le règlement (CE) n°1907/2006 du 18 décembre 2006 nommé REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) vise à limiter la commercialisation de produits chimiques sans que leurs risques n'aient été évalués. Il faut enregistrer la molécule à l'ECHA (European Chemical Agency) afin qu'elle soit étudiée avant commercialisation.

Une évaluation particulière pour l'autorisation ou la restriction concerne les substances « hautement préoccupantes » : il s'agit des substances CMR (cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques) de classe 1 et 2 ; substances Persistantes Bioaccumulables et Toxiques (PBT) ; substances très persistantes et très bioaccumulables (vPvB) ainsi que les substances ayant des activités perturbatrices endocriniennes.

Le règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009 concerne les produits phytopharmaceutiques. Ces substances sont destinées à protéger les végétaux des nuisibles, assurer leur conservation, détruire les végétaux indésirables. Ce règlement considère qu'une molécule ne peut pas être mise sur le marché si elle a une activité perturbatrice endocrinienne. Ces substances sont régies par le règlement REACH.

Le règlement n° 528/2012 du 22 mai 2012 concernant l'autorisation des produits biocides. Il en existe 4 groupes⁷ : désinfectants (humain ou animal, pour les surfaces ou l'eau potable...), produits de protection (bois, matériaux de constructions...), lutte contre les nuisibles (rodenticide, répulsif...) et autres produits biocides (embaumement). En ce qui concerne l'autorisation, elle est également régie par le règlement REACH.

3. Exposition aux perturbateurs endocriniens

Il n'est pas possible de traiter de tous les PE dans une seule thèse. Nous avons donc choisi de sélectionner 4 groupes de substances largement utilisées et scientifiquement étudiées. Il s'agit des phtalates, Retardateurs de Flammes Bromés (RFB), parabènes/triclosan et organophosphates.

3.1. Contamination de l'environnement :

L'utilisation importante des quatre PE étudiés a pour conséquence une contamination diffuse de l'environnement. Elle se fait par dégradation lente des produits les contenant.

De nombreuses études montrent leurs présences dans l'air, l'eau de pluie, les sédiments, les eaux usées industrielles et domestiques^{8, 9, 10}.

Les RFB sont aussi des Polluants Organiques Persistants (POP). Ils s'accumulent dans l'air, les sols et l'eau avec des concentrations croissantes au cours du temps¹¹. La réglementation différente aux États-Unis a pour conséquence des concentrations 10 fois plus importantes de RFB dans l'environnement qu'en France¹². Les organophosphates ne sont pas des POP mais ont des demi-vies longues. La moyenne étant de 35 jours, ils sont très présents dans l'environnement¹³.

3.2. Contamination de l'Homme :

La contamination de l'environnement, nos modes de consommation et de vie font que nous sommes tous exposés.

La cohorte française ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance) a étudié les polluants présents dans les urines de femmes enceintes. On y retrouve dans 99,6 % des cas des phtalates (989 échantillons), 100 % des RFB (277 échantillons) et 50 % des organophosphates (1 077 échantillons)¹⁴. Une autre étude de l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) trouve quant à elle des organophosphates dans les urines chez 90 % de sa population féminine (392 échantillons)¹⁵.

Les parabènes sont également très présents. Une étude américaine de 2006 en retrouvait chez plus de 92 % de sa population (2 548 échantillons)¹⁶.

Nous sommes donc tous exposés à ces substances, mais quels en sont les risques ?

4. Activité des perturbateurs endocriniens

4.1. Action sur les systèmes hormonaux :

Les hormones naturelles agissent à des doses infinitésimales de l'ordre du picomole au nanomole. Les PE¹⁷ ont des activités pour des concentrations du même ordre. Ils perturbent le système endocrinien en se fixant sur les récepteurs hormonaux, protéines de transport etc. Ils peuvent donc activer ou inhiber les systèmes hormonaux. On retrouve chez certains PE une toxicité neuronale directe¹⁸.

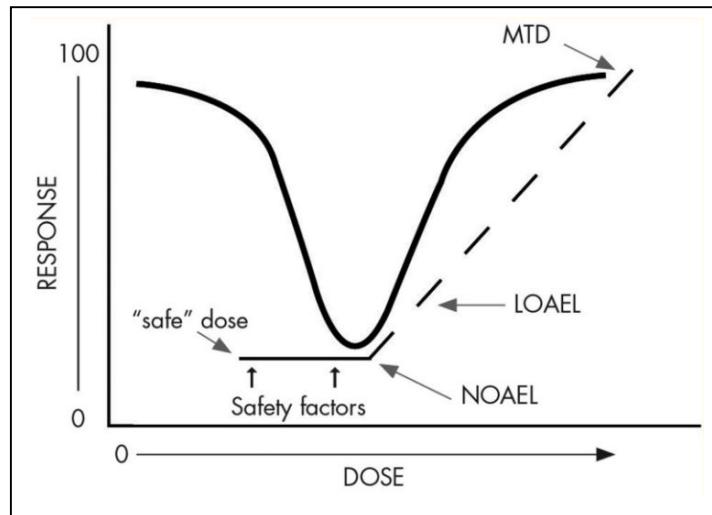
Paracelse disait : "Tout est poison et rien n'est sans poison ; la dose seule fait que quelque chose n'est pas un poison".

Cette maxime ne fonctionnerait pas pour les PE. Les études in vitro montrent que les effets ne sont pas proportionnels à l'augmentation des doses. On parle de courbe dose-réponse non monotone (NMDRC)¹⁹.

Au contraire, les réponses habituelles en toxicologie sont des courbes monotones. Elles varient toujours dans le même sens (positif ou négatif) : la réponse est proportionnelle à la dose utilisée.

Les tests toxicologiques employés pour évaluer les molécules exposent les sujets à de fortes concentrations de celles-ci. Les seuils de toxicité sont calculés à partir de ces tests. Des courbes monotoniques sont utilisées pour évaluer les molécules.

Ces tests ne pourraient pas garantir la sécurité de l'utilisation de ces molécules si elles ont une réponse non monotonique comme les PE.



MTD : Maximum tolerated dose (Dose maximale tolérée) ; LOAEL : Low observed Adverse Effect Level (Dose minimale avec effet nocif observé) ; NOAEL : No observed Adverse effect Level (Dose sans effet nocif observé)

Figure 1 : Exemple de courbe avec réponse non monotonique avec tests toxicologiques traditionnels¹⁹.

L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) a évalué ces réponses non monotoniques. Elle conclut qu'il n'existe pas de risque concernant les substances du domaine alimentaire²⁰.

Il existe un autre problème non pris en compte concernant les PE.

Les molécules sont étudiées de manière individuelle. Cela ne représente pas la réalité car nous sommes exposés à plusieurs molécules simultanément. Des études chez la souris exposée à des RFB retrouvent des effets additifs ou synergiques selon la concentration de RFB^{21, 22, 23}.

Ce concept s'appelle l'effet cocktail.

Les altérations des systèmes hormonaux les plus étudiés concernent l'axe thyroïdien et celui des stéroïdes sexuels (œstrogènes et androgènes). Plusieurs cohortes retrouvent des relations inverses entre métabolites urinaires de ces substances (phtalates^{24, 25}, parabènes^{26, 27}, RFB^{28, 29}, organophosphates^{30, 31}) et hormones thyroïdiennes périphériques (T3-T4). Cela signifie que plus les concentrations urinaires de ces métabolites sont hautes, plus la T3 et T4 sont basses.

On retrouve également des relations positives entre ces métabolites et TSH^{24, 28, 30}.

Ces substances augmenteraient les risques de troubles cognitifs (troubles de l'apprentissage, motricité fine, baisse de QI)^{32, 33, 34}, diminution de fertilité^{35, 36} ainsi que des malformations génitales³⁷.

Il y aurait également une augmentation de l'insulino-résistance et donc de diabète de type 2³⁸.

4.2. Période de susceptibilité :

On retrouve depuis plusieurs années la notion de période critique des 1 000 premiers jours de vie. Cette période théorique commence au début de la grossesse et se poursuit jusqu'aux 3 ans de l'enfant. L'exposition environnementale durant cette période serait capitale dans l'apparition de maladies à l'âge adulte.

Par exemple, la malnutrition^{39, 40} ou la surnutrition⁴¹ pendant cette période engendrerait des maladies chroniques à l'âge adulte (diabète de type 2, HTA, obésité etc.).

Les mécanismes en jeu seraient des adaptations épigénétiques secondaires à l'exposition environnementale. Des études récentes ont montré le lien entre la nutrition précoce, les modifications épigénétiques et le développement de maladies à l'âge adulte. Cependant les mécanismes épigénétiques précis en jeu restent à déterminer^{42, 43}.

Les toxiques environnementaux, l'activité physique et le sommeil⁴⁴ sont également des facteurs à prendre en compte durant cette période.

Causes précoces	Conséquences à l'âge adulte
Restrictions de croissance intra-utérine, faible poids de naissance	Diabète de type 2, surcharge adipeuse abdominale, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, maladie rénale chronique, bronchopathie obstructive
Diabète gestationnel, obésité maternelle pendant la grossesse, prise de poids gestationnelle excessive	Obésité, insulinorésistance, diabète de type 2
Prématurité	Retard cognitif et moteur, diabète de type 2
Croissance post-natale ralente	Diabète de type 2, maladies cardiovasculaires
Croissance post-natale excessive	Obésité, cancer
Exposition de la mère et du jeune enfant à des toxiques	Retard cognitif et moteur, obésité, puberté précoce, infertilité, cancer, hypertension, maladies cardiovasculaires
Infections maternelles pendant la grossesse, infections précoces de l'enfant	Asthme, maladies cardiovasculaires, autisme, schizophrénie
Situation psychosociale dans l'enfance difficile, carence affective	Retard cognitif et moteur, troubles émotionnels et comportementaux, obésité

Tableau I : Relations entre causes précoces et maladies à l'âge adulte décrites dans la littérature⁴⁴.

Il est donc primordial de cibler la population de femmes enceintes car l'exposition à des toxiques environnementaux peut avoir des conséquences sur le long terme.

Notre rôle de soignant est de pouvoir informer sur les risques de l'exposition à ces perturbateurs endocriniens. Il s'agit d'une thématique récente, avec des recommandations qui évoluent rapidement. Nous ne savons pas quelle est l'attitude des gynécologues, médecins généralistes et sages-femmes concernant cette thématique.

Notre étude a pour but de décrire les connaissances de ces professionnels de santé sur ces quatre perturbateurs endocriniens, avec leur impact dans la prise en charge des patientes.

MÉTHODES

1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal est de décrire les connaissances des gynécologues, médecins généralistes et sages-femmes sur quatre perturbateurs endocriniens : les phtalates, RFB, parabènes et triclosan, organophosphates.

Les objectifs secondaires sont d'observer les impacts de leurs connaissances dans leur prise en charge des femmes enceintes.

2. Type d'étude

Il s'agit d'une cohorte quantitative, observationnelle et descriptive, réalisée entre décembre 2018 et mars 2019. Celle-ci s'est déroulée dans le Maine-et-Loire.

3. Population d'étude

La population comprenait tous les professionnels de santé pouvant prendre en charge des femmes enceintes dans le département du Maine-et-Loire.

Les critères d'inclusions étaient :

- Être gynécologue, médecin généraliste ou sage-femme.
- Exercer dans le Maine-et-Loire

Le critère d'exclusion était l'impossibilité d'exploiter le questionnaire.

4. Modalités de réalisation

Un questionnaire a été réalisé en deux parties à partir de recherches bibliographiques :

- Une première partie sur les connaissances théoriques avec des questions sur la localisation et l'exposition de ces quatre molécules.
- Une deuxième partie sur les pratiques de conseils d'évictions de ces molécules et de supplémentation iodée.

4.1. Les phtalates :

Il s'agit d'une famille de composés comprenant de nombreuses molécules, servant à l'assouplissement des matières plastiques. Les plus connus sont les suivants : phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP), phtalate de butylbenzyle (BBP), Dibutyl-phtalate (DBP), Diisobutyl-phtalate (DIBP). Ces 4 molécules font partie du règlement REACH. Ils sont également interdits dans les jouets de puériculture destinés aux enfants de moins de 3 ans contenant du PVC⁴⁵.

Leur production mondiale est de 4 300 000 tonnes en 2006 (avec 1 000 000 de tonnes de DEHP) ⁴⁶.

Localisations^{47, 48}

On les retrouve dans pratiquement tous les plastiques à base de PVC (rigides, semi-rigides ou souples). Les cadres de fenêtres plastiques, peintures, colles, ballons, nappes, produits d'entretien, tuyaux plastiques, rideaux de douches, habitacles de voitures peuvent en contenir. Les emballages plastiques alimentaires en contiennent également.

Ils sont également utilisés dans les plastiques à l'hôpital : perfusions, cathéters etc.

Voies d'exposition

La voie orale⁴⁹ serait la principale dans la contamination humaine. Les phtalates sont lipophiles : ils s'absorbent dans les corps gras (fromage, viande, beurre). Le mécanisme serait une contamination directe par les emballages alimentaires. L'eau en bouteille serait une contamination mineure. Le lait maternel aurait des concentrations inférieures au lait infantile⁵⁰ en phtalates.

L'inhalation^{49, 51} de poussières de maison, produits ménagers, colles et revêtements d'intérieur est une exposition également importante.

La voie intraveineuse est une source d'exposition importante lors d'hospitalisation^{52, 53} (figure 2).

La voie transcutanée⁵⁷ est quantitativement moins importante que les autres.

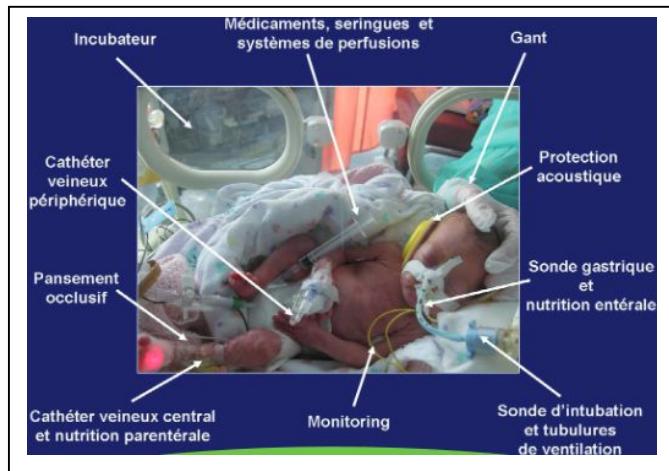


Figure 2 : Sources possibles d'exposition au DEHP en néonatalogie⁵³.

4.2. Les parabènes et triclosan :

Ils sont utilisés comme agents de conservation depuis les années 1970. Ils ont des activités antifongiques et anti-bactériennes⁵⁵. Leur production mondiale serait de l'ordre de 1 000 à 10 000 tonnes par an⁵⁶.

Localisations^{57, 58}

On les retrouve principalement dans les cosmétiques, produits d'hygiène corporelle, produits d'entretien, peintures. Le triclosan est très présent dans les dentifrices.

Au niveau alimentaire ils sont présents dans des compléments alimentaires, les colorants E214 à 219, certains bonbons et boissons sucrées.

Au niveau médical, certains médicaments (voie orale, vaginale et solutions d'injection), fils de sutures en contiennent.

Voies d'exposition

La voie transcutanée est la principale⁵⁹. Ils sont présents dans environ 80 % des produits de beauté⁶⁰.

La voie orale serait aussi présente, même si sa part dans l'exposition est difficile à quantifier. Elle est principalement due aux médicaments et estimée à 1/3 de la contamination totale⁶¹.

4.3. Les Retardateurs de Flammes Bromés (RFB) :

Il s'agit d'une famille de molécules incorporées dans des matériaux pour les rendre moins inflammables. Ils font partie du groupe des halogènes avec l'iode, le chlore, le brome et fluor. La production mondiale était de 1,8 million de tonnes par an en 2007⁶².

Localisations⁶²

On les retrouve dans les appareils électroniques. Ils sont utilisés pour les circuits imprimés, thermoplastiques des ordinateurs et téléviseurs. Ils sont présents dans les mousses de rembourrage domestiques, automobiles ainsi que dans la carrosserie. On les retrouve dans les matériaux isolants thermiques comme le polystyrène.

Voies d'exposition

Leur activité de polluant organique persistant explique la contamination de l'environnement et de l'homme.

La principale voie de contamination est orale. Les poissons et viandes, produits à base de lait (beurre, crème etc.) sont les plus concernés⁶³.

L'exposition par inhalation de poussières est estimée à 5 % de l'exposition totale^{62, 64}.

4.4. Les organophosphates :

Ils comprennent le chlorpyriphos, dimethoate, ethoprophos, fenamiphos, fosthiazate, malathion, phosmet, pirimiphos-methyl, tolclofos-methyl, autorisés en France. Ils sont utilisés en substitution des organochlorés (comme le DDT, DichloroDiphénylTrichloroéthane) depuis les années 1950. Depuis 2002 en France, les ventes sont aux alentours de 80 000 tonnes par an.

Ce sont des pesticides utilisés à 80 % en masse par quatre cultures : vigne, colza, maïs et céréales⁶⁵.

À noter que des gaz de guerre sont dérivés des organophosphates (sarin, VX).

Localisations

Ce sont des insecticides utilisés dans les cultures. On les retrouve donc dans les fruits et légumes⁶⁴. La figure 3 montre une répartition des aliments et substances contribuant à l'exposition aux organophosphates. Les données proviennent de la cohorte ELFE⁶⁶.

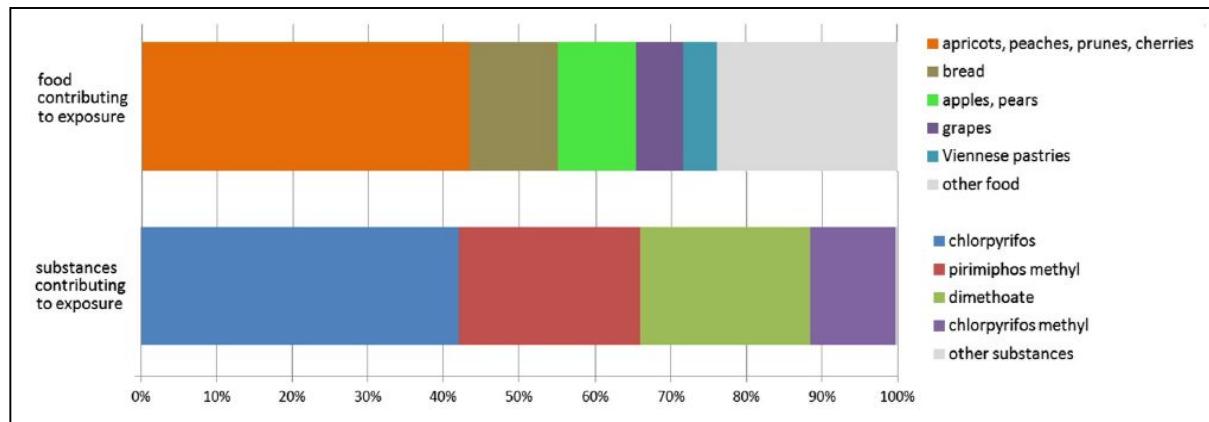


Figure 3 : Aliments et substances contribuant à une exposition cumulative conduisant à des effets neurochimiques⁶⁶.

Voies d'exposition

La voie orale est la principale, par ingestion de fruits principalement. En 2010, ils sont retrouvés dans 20 % d'échantillons de céréales et 48 % des cerises françaises⁶⁷.

4.5. Supplémentation iodée :

Il existe actuellement une carence iodée chez les femmes enceintes en Europe occidentale. Une étude entre 2000 et 2015 en Europe regroupant des études nationales a quantifié l'iodurie de femmes enceintes. L'iodurie est le moyen le plus simple pour estimer la couverture en iode. Sur les 31 pays étudiés, les femmes de 21 pays ont un apport insuffisant et celles de 10 pays un apport suffisant⁶⁸.

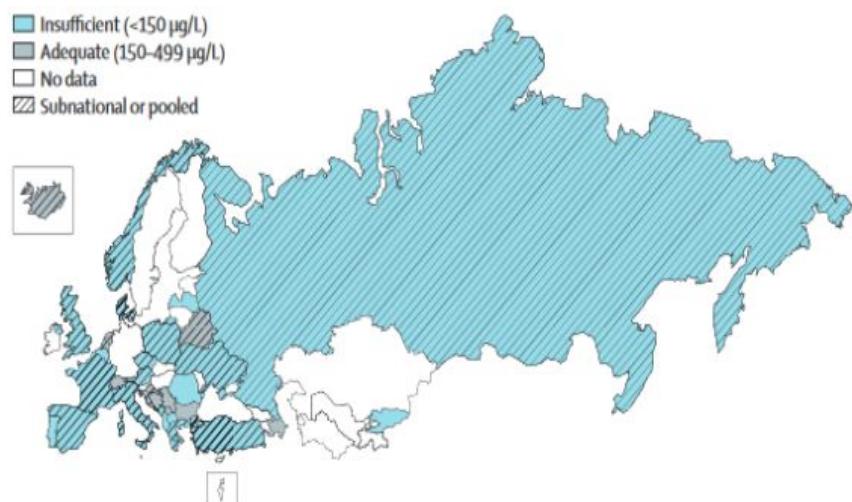


Figure 4 : Nutrition iodée pendant la grossesse dans les pays de la région européenne de l'OMS et du Kosovo, sur la base de l'excrétion urinaire d'iode ($\mu\text{g}/\text{L}$)⁶⁸.

Par extension, les estimations évoquent que 30 % de la population mondiale serait carencée⁶⁹. Une étude française de 2009 montrait que 39,4 % des femmes enceintes étaient carencées en iodure (iodurie <50µg/L) ⁷⁰.

La carence en iodure de la femme enceinte peut mener à une hypothyroïdie avec des conséquences neurocognitives chez leurs enfants à naître^{71, 72}.

En plus du risque de carence, il s'associe l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Ceux-ci ont des effets sur le développement cérébral fœtal et de la petite enfance via une perturbation de la fonction thyroïdienne.

Ces deux risques altèrent la fonction thyroïdienne par des mécanismes différents. La supplémentation en iodure pourrait préserver cette fonction thyroïdienne de la mère et le développement cérébral des enfants.

L'OMS et l'UNICEF recommandent une supplémentation systématique du sel en iodure. Si le pays a moins de 20 % de sel iodé, ils recommandent de supplémenter en iodure les femmes enceintes et allaitantes. Entre 20 et 90 % de sel iodé, ils recommandent d'augmenter l'iodation du sel ou de supplémenter en iodure⁷³.

L'iodation du sel n'est pas obligatoire en France avec une part de sel iodé diminuant au cours du temps. Les ventes de sel iodé étaient de 39,2 % en 2005 et 32 % en 2015⁷⁴.

Les derniers rapports de la HAS (2005) et de l'ANSM (2017) ne recommandent pas la supplémentation en iodure^{75, 76}.

Le CNGOF recommande depuis peu la supplémentation iodée en dehors de toute dysthyroïdie maternelle⁷⁷.

C'est pourquoi il est intéressant d'interroger les professionnels sur leur pratique de supplémentation en iodure des femmes enceintes.

5. Recueil des données

Les données collectées sont anonymes. Le questionnaire a été réalisé via le site LimeSurvey.

Les questionnaires ont été recueillis de deux façons différentes. La première sous format papier lors de la journée de gynécologie du 1^{er} décembre 2018. La seconde via le site de LimeSurvey par un lien envoyé par mail.

Les données collectées ont été saisies via les logiciels libres Office Calc et Epidata Analysis.

Les résultats ont fait l'objet d'une analyse statistique descriptive.

RÉSULTATS

1. Description de population

Cette étude a permis de recueillir 282 questionnaires, dont 54 exclusions : 45 questionnaires insuffisamment complétés, 9 questionnaires remplis par des professionnels ne faisant pas partie de la population étudiée (8 internes et 1 kinésithérapeute).

La population incluse comporte 228 professionnels de santé.

1.1. Caractéristiques démographiques :

Nous avons étudié 228 réponses de professionnels de santé du Maine-et-Loire recueillies entre décembre 2018 et mars 2019.

Dans ces réponses, 80 questionnaires ont été recueillis lors de la journée de gynécologie du 1^{er} décembre 2018 et 148 questionnaires via un questionnaire en ligne.

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le Tableau II ci-dessous.

Tableau II : Caractéristiques démographiques (n=228)

Effectif total n=228 (%)	
Age	
- Moins de 30 ans	33 (14,5%)
- 30 - 39 ans	98 (43%)
- 40 - 49 ans	48 (21,1%)
- 50 - 59 ans	38 (16,7%)
- 60 ans ou plus	11 (4,8%)
Sexe (Homme)	42 (18,4%)
Profession	
- Gynécologue	17 (7,5%)
- Médecin généraliste	133 (58,3%)
- Sage-femme	78 (34,2%)
Mode d'exercice	
- Privé (libéral, clinique)	155 (67,9%)
- Public	49 (21,5%)
- Mixte	22 (9,6%)
- Autre	1 retraitée vacataire, 1 généraliste salarié (0,9%)
Modalités de réponse	
- Questionnaire papier	80 (35,1%)
- Questionnaire en ligne	148 (64,9%)

2. Résultats principaux

2.1. Connaissances théoriques :

L'histogramme suivant (figure 5) a permis d'estimer la proportion de ces professionnels de santé déclarant connaître une ou plusieurs de ces molécules.

Les parabènes étaient connus par 84,6 % des professionnels, les phtalates par 75 % d'entre eux. Les RFB et organophosphates étaient connus par 16,2 et 26,3 % de la population respectivement. 7,5 % déclaraient n'en connaître aucun.

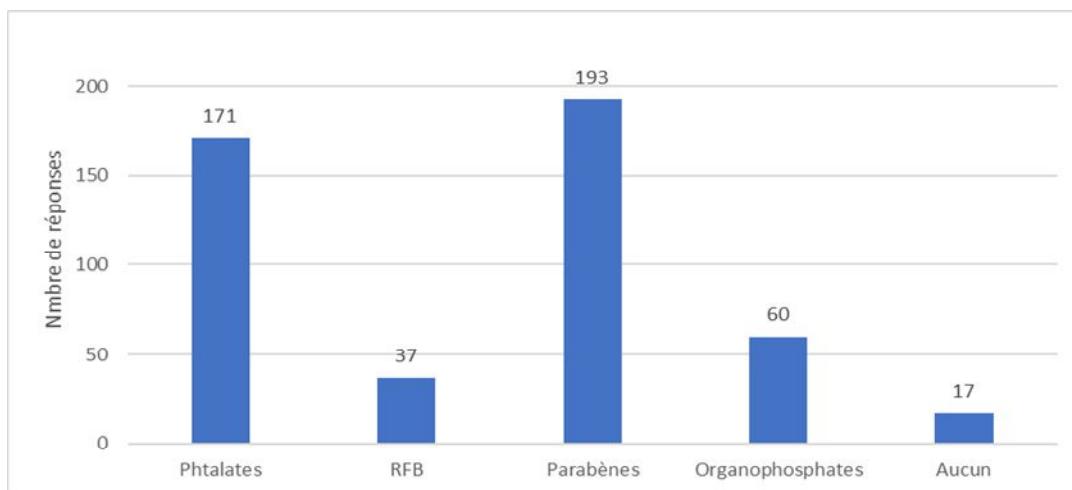


Figure 5 : Connaissances des perturbateurs endocriniens des professionnels de santé interrogés (n=228).

Le diagramme suivant (figure 6) correspond aux effets de ces perturbateurs endocriniens selon ces professionnels.

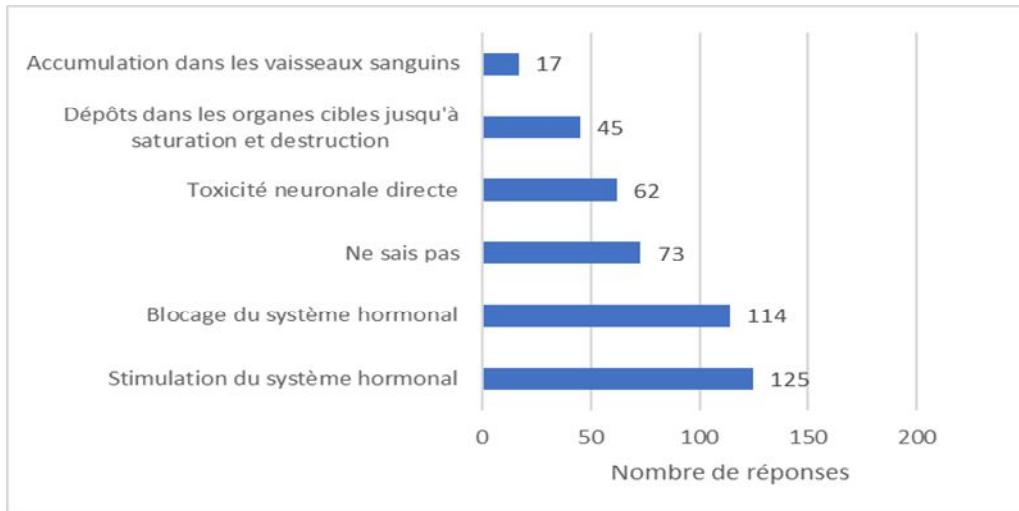


Figure 6 : Effets des perturbateurs endocriniens selon les professionnels de santé interrogés (n=228).

Les réponses stimulation et blocage du système hormonal étaient retrouvées dans 54,8 % et 50 % des réponses respectivement. La toxicité neuronale était donnée dans 27,2 % des cas. 32 % de la population ne savait pas quels étaient les effets de ces molécules. Le reste des réponses était retrouvé dans moins de 20 % des cas.

Les conséquences suspectées des perturbateurs endocriniens sont représentées dans la figure 7 ci-dessous.

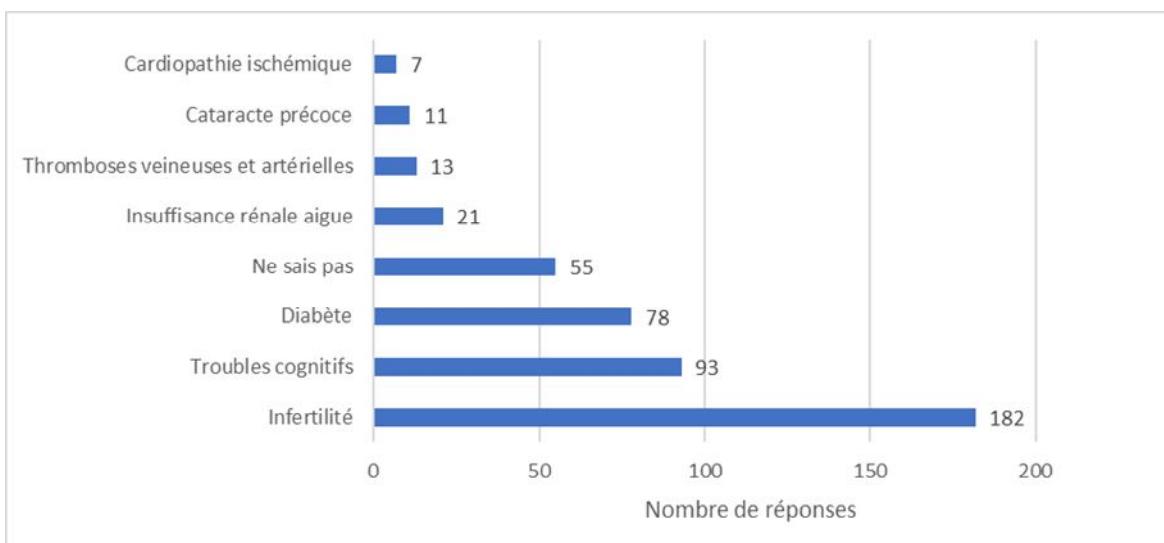


Figure 7 : Conséquences suspectées des perturbateurs endocriniens selon les professionnels de santé interrogés (n=228).

L'infertilité, les troubles cognitifs et le diabète étaient évoqués dans 79,8 %, 40,8 % et 34,2 % des réponses respectivement. 24,1 % des professionnels n'en connaissaient pas. Les autres réponses (insuffisance rénale, thrombose, cataracte et cardiopathie) étaient données dans moins de 10 % à chaque réponse.

Nous avons par la suite étudié les connaissances concernant l'utilisation des perturbateurs endocriniens. Les réponses des praticiens sont présentées dans le tableau III.

Tableau III : Utilisation de ces perturbateurs endocriniens selon les professionnels de santé (n=228).

	Phtalates	RFB	Parabènes	Organophosphates
	N (%)			
Pesticides	36 (15,8)	0 (0)	22 (9,6)	83 (36,4)
Cosmétiques	47 (20,6)	1 (0,4)	184 (80,7)	1 (0,4)
Meubles agglomérés	46 (20,2)	59 (25,9)	12 (5,3)	3 (1,3)
Peintures et colles	61 (26,8)	37 (16,2)	35 (15,4)	10 (4,4)
Matériel médical plastique	58 (25,4)	5 (2,2)	21 (9,2)	2 (0,9)
Emballages alimentaires	81 (35,5)	5 (2,2)	40 (17,5)	3 (1,3)
Produits à base de plastique PVC ou non	99 (43,3)	23 (10,1)	43 (18,9)	8 (3,5)
Appareils électroniques	9 (3,9)	33 (14,5)	4 (1,8)	2 (0,9)
Ne sais pas	93 (40,8)	156 (68,4)	38 (16,7)	144 (63,2)

Le Tableau IV ci-dessous liste les réponses des professionnels de santé concernant les voies de contamination de ces perturbateurs endocriniens.

Tableau IV : Voies de contamination des perturbateurs endocriniens selon les professionnels de santé interrogés (n=228).

	Phtalates	RFB	Parabènes	Organophosphates
	N (%)			
Fruits et légumes (pesticides)	93 (40,8)	8 (3,5)	22 (9,6)	76 (33,3)
Inhalation via l'air dans maison/appartement (poussières)	94 (41,2)	70 (30,7)	30 (13,2)	20 (8,8)
Corps gras (huile, beurre, fromages, viande)	36 (15,8)	4 (1,8)	20 (8,8)	12 (5,3)
Voie cutanée (cosmétiques, produits d'entretien)	125 (54,8)	31 (13,6)	183 (80,3)	14 (6,1)
Voie intra-veineuse (matériel médical)	35 (15,4)	5 (2,2)	8 (3,5)	1 (0,4)
Alimentaire (emballages plastiques)	151 (66,2)	20 (8,8)	57 (25,0)	9 (3,9)
Ne sais pas	48 (21,1)	148 (64,9)	31 (13,6)	141 (61,8)

2.2. Pratiques professionnelles :

Nous avons demandé aux professionnels de santé s'ils donnaient des conseils à leurs patientes sur leur exposition aux perturbateurs endocriniens. Le nombre de réponses est de 224 (4 questionnaires partiellement remplis).

59 professionnels (26,3 %) donnent des conseils et 165 (73,6 %) n'en donnent pas sur 224 questionnaires.

La figure 8 présente les conseils donnés par les professionnels de santé ayant répondu « Oui » à la question : « Donnez-vous des conseils à vos patients sur l'exposition des perturbateurs endocriniens ? ».

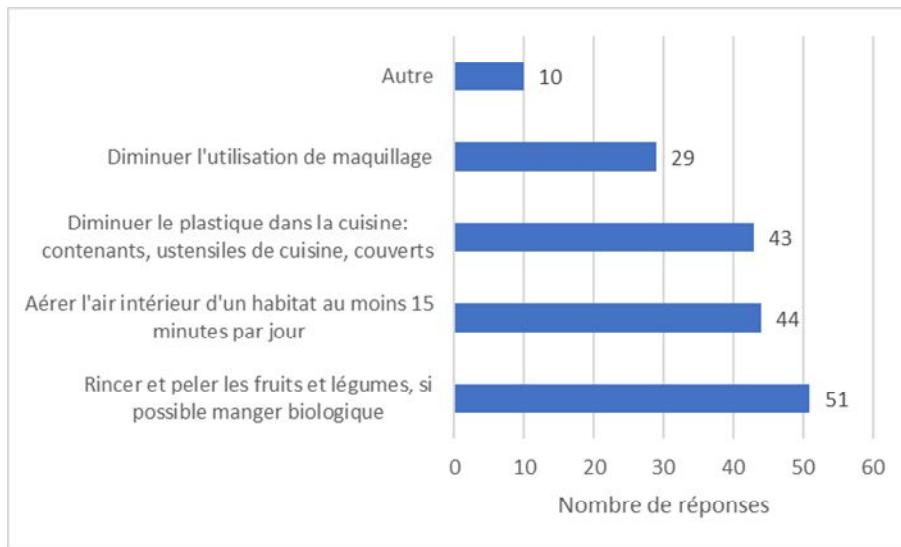


Figure 8 : Conseils donnés par les professionnels de santé sur leur exposition aux perturbateurs endocriniens (n=59).

Dans les réponses « autres » (n=8), nous retrouvions des conseils de prudence quant aux peintures lors de déménagement/emménagement de chambre (n=4) ; attention aux cosmétiques/lingettes chez le bébé (n=4) ; éviter les médicaments contenant le E171 (n=1) ; utilisation d'applications smartphone détaillant la composition des cosmétiques et des produits alimentaires (n=1).

La figure 9 donne les raisons de l'absence d'information concernant l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

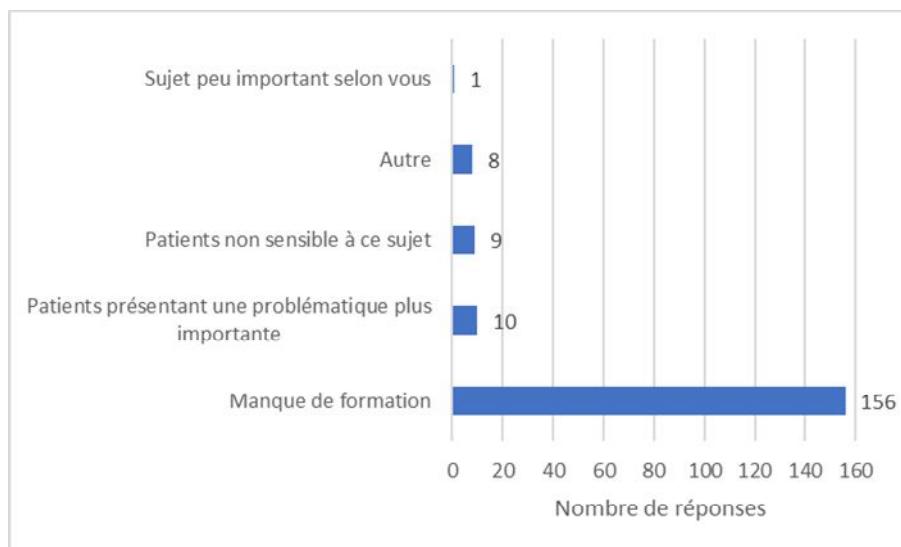


Figure 9 : Raisons évoquées de l'absence d'informations données sur l'exposition aux perturbateurs endocriniens (n=165).

Le manque de formation était donné par 94,5 % des répondants.

Dans la réponse « Autre » (n=8), nous retrouvions : anxiogène pour le patient (n=2) ; informations recueillies par les patientes ailleurs que dans le domaine médical (n=1) ; compliqué d'ajouter ces informations en plus de celles habituelles partiellement suivies (toxoplasmose, listeria, CMV...) (n=1) ; absence de demande (n=1) ; problème de société plus que médical (n=2) ; temps de consultation trop court (n=1).

Pour terminer, il leur était demandé s'ils supplémaient leurs patientes en cours de grossesse. Ces résultats sont présentés dans la figure 10.

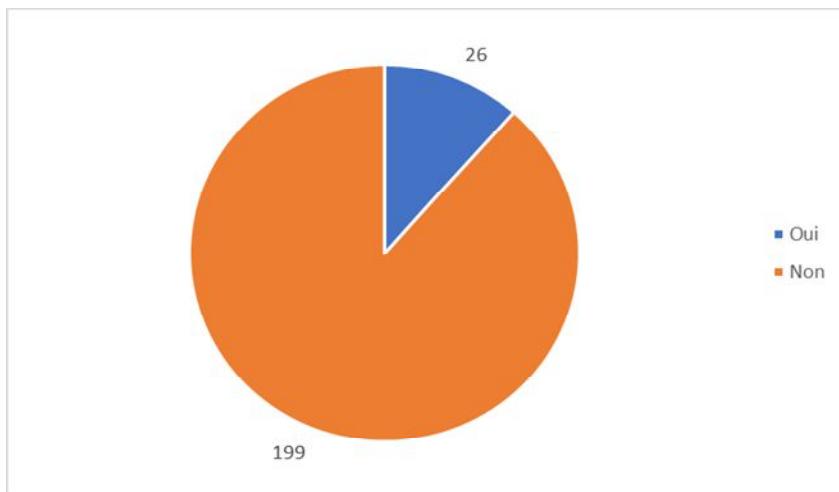


Figure 10 : En l'absence de pathologie thyroïdienne, supplémentez-vous vos patientes enceintes ou allaitantes en iodé (n=225) ?

La supplémentation iodée était prescrite par 11,6 % des professionnels.

DISCUSSION

L'objectif était de décrire les connaissances des gynécologues, médecins généralistes et sages-femmes sur quatre perturbateurs endocriniens : les phtalates, RFB, parabènes/triclosan et organophosphates ; ainsi que l'impact de leurs connaissances dans leur prise en charge des femmes enceintes.

Concernant les effets des PE, 1 professionnel sur 2 répondait correctement en donnant les réponses « Stimulation » et « Blocage du système hormonal ». Un tiers de la population admettait ne pas connaître les effets et moins de 30 % estimait qu'il y avait une toxicité neuronale directe. La conséquence suspectée la plus donnée était l'infertilité dans 80 % des réponses. Les troubles cognitifs et le diabète arrivaient loin derrière dans 40 % des réponses et moins respectivement.

Les réponses sur l'utilisation et voies de contamination de ces PE revenant le plus régulièrement étaient « Ne sais pas ». Celle-ci a été donnée à plus de 60 % pour les RFB et les organophosphates à chaque fois.

Pour les RFB, l'utilisation d'appareils électroniques a été très peu évoquée (14,5 %). La contamination par inhalation de poussières (30,7 %) et ingestion de corps gras (1,8 %) était minoritaire.

Les pesticides sont donnés dans 36,4 % pour les organophosphates. La contamination par les fruits et légumes est retrouvée dans la même proportion (33,3 %) pour cette classe.

Concernant l'utilisation des phtalates, moins d'un professionnel sur deux donnait une réponse correcte. La contamination des phtalates par les emballages alimentaires (66,2 %), la voie cutanée (54,8 %) et l'inhalation de poussières (41,2 %) étaient les bonnes réponses les plus données. À noter que 40,8 % des interrogés pensaient que les fruits et légumes étaient une voie de contamination des phtalates, à tort.

Les questions sur les parabènes concentraient le plus de bonnes réponses. L'utilisation de cosmétiques avec contamination par voie cutanée était donnée par plus de 4 professionnels sur 5.

La plupart des professionnels ne donnaient pas de conseils à leurs patientes (73,6 %). La raison majeure donnée était le manque de formation chez 94,5 % des personnes interrogées.

La supplémentation iodée n'était prescrite que par 11,6 % de ces professionnels.

Ces résultats montrent que les effets des PE sont mal connus. L'infertilité est la conséquence suspectée connue par les professionnels. Les molécules étudiées sont également mal connues, hormis les parabènes. La conséquence directe est l'absence de conseils donnés, retrouvée dans la seconde partie du questionnaire.

Il n'est pas possible de comparer ces données avec celles de la littérature car aucune étude de ce type n'a été retrouvée.

Le point fort de cette étude est sa méthodologie originale. Interroger les praticiens sur leurs connaissances détaillées des PE n'a pas été identifié dans la littérature. Cette étude a été réalisée dans tous les corps de métiers prenant en charge les patientes enceintes, quel que soit leur mode d'exercice.

La principale limite est l'utilisation d'un questionnaire non validé. Les items du questionnaire ont été réalisés à partir de recherches bibliographiques. Étant donné l'absence de questionnaire validé sur ce sujet, nous avons été dans l'obligation d'en produire un. Le choix arbitraire d'interroger sur ces 4 perturbateurs endocriniens peut être également discutable. Ils ont été sélectionnés car largement utilisés et scientifiquement étudiés.

La grande représentation féminine dans cette population (81,6 %) est partiellement expliquée par la participation des sages-femmes. La proportion d'hommes est de 2,6 % dans ce corps de métier au niveau national⁷⁸ et de 43 % chez les médecins généralistes⁷⁹. L'âge jeune des répondants (43 % ont entre 30 et 39 ans dans cette étude contre 17,4 % au niveau national⁸⁰) et la faible participation peuvent également limiter la généralisation de ces résultats.

Les résultats trouvés dans cette étude peuvent être expliqués par l'absence de formation sur cette thématique. L'intérêt porté sur ces molécules étant récent, peu de filières de formation ont pu être mises en place. Cependant, les réponses correctes concernant les parabènes posent la question de l'origine de ces connaissances.

Une thèse de 2016 a interrogé des médecins généralistes sur les moyens d'informations des PE⁸¹. Ceux-ci ont répondu connaître les PE grâce aux médias (69,5 %), loin devant les revues médicales (44,3 %).

Les conseils n'étaient que peu donnés par les professionnels car ceux-ci estimaient manquer de formation. On le retrouvait dans une étude réalisée par l'INPES⁸² où 72 % des médecins estimaient être mal informés aux problèmes de santé liés à l'environnement.

1 professionnel sur 10 supplémentait en iode ses patientes enceintes. La recommandation très récente du CNGOF concernant la supplémentation en iode des femmes enceintes peut expliquer le taux très bas de prescription d'iode.

Au cours de la réalisation de cette thèse, une consultation de dépistage et prévention a été mise en place dans le service de gynécologie au CHU d'Angers. Nommée CODEPP (COnsultation de Dépistage et Entretien Prénatal Précoce), celle-ci a pour but de réaliser des dépistages organisés (trisomie 21), mais aussi d'informer les patientes quant aux risques infectieux, aux consommations de toxiques ainsi qu'aux polluants environnementaux.

Il existe quelques bons outils pour pouvoir s'informer sur les PE :

L'URPS-ML⁸³ (Union Régionale des Professionnels de Santé – Médecins Libéraux) de la région PACA (Provence Alpes Côte d'Azur) a réalisé un guide pour les professionnels concernant tous les perturbateurs endocriniens. Il contient des connaissances théoriques puis une partie pratique sur l'évitement de ceux-ci.

Depuis 2011 dans le Nord-Pas-de-Calais, le projet FEES⁸⁴ (Femme Enceintes, Environnement et Santé) a été entrepris par l'APPA (Association pour la Prévention de la Pollution Atmosphérique) et la Mutualité Française. Ils proposent des formations pour les professionnels, ainsi que des fiches et affiches à destination des patients (consultables gratuitement).

UFC-Que Choisir à créer l'application « Quel Cosmetic ». Celle-ci a pour but de détailler les compositions à risque des cosmétiques au consommateur.

Il est nécessaire d'informer les futurs parents des risques qui les entourent. Les professionnels de santé ont un rôle de prévention à jouer. Il faut cependant qu'ils aient les clés pour donner ces informations ou répondre aux interrogations des patient(e)s. La formation initiale et continue des professionnels doit évoluer pour prendre en compte ces thématiques.

Le Ministère de la Transition Écologique et Solidaire a publié en Janvier 2019 la « Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens 2 »⁸⁵. Celle-ci a plusieurs objectifs, dont déployer de nouvelles formations initiales et DPC (Développement Professionnel Continu) pour les professionnels de santé. Elle sera mise en place entre 2019 et 2022.

Il serait également intéressant que les producteurs de ces substances se sentent concernés par la question. Les industriels ont leur rôle à jouer dans la substitution de ces molécules. Ils n'ont pas encore pris la mesure de leurs conséquences. Pour exemple, le bisphénol A a été

substitué par les bisphénols F et S, non réglementés et avec des activités de PE qui seraient similaires^{86, 87}.

CONCLUSION

Cette étude observationnelle avait pour but de décrire les connaissances et les pratiques des professionnels de santé concernant les perturbateurs endocriniens, chez la femme enceinte. Les résultats montrent une méconnaissance concernant les effets des PE.

La conséquence suspectée la plus connue est l'infertilité par 80 % des professionnels. Les utilisations et voies de contaminations des phtalates, RFB et organophosphates sont également peu connues. Pour les parabènes, la contamination par voie cutanée via l'utilisation de cosmétiques est connue par plus de 80 % des professionnels. L'absence de conseils donnés aux patientes vient d'un manque de formation. La supplémentation iodée était prescrite par 1 professionnel sur 10.

La théorie des 1 000 premiers jours de vie englobe du début de la vie fœtale jusqu'aux 3 ans de l'enfant. La période post-natale n'ayant pas été abordée, il serait intéressant d'interroger les pédiatres sur cette thématique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Définition des perturbateurs endocriniens selon OMS [Internet]. [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr..//layout/set/print/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Perturbateurs-endocriniens>
2. EFSA Scientific Committee. Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the env: Identification/Characterisation of EDs: scientific criteria and test methods. EFSA Journal. mars 2013;11(3):3132.
3. Liste des perturbateurs endocriniens selon l'OMS en 2013 [Internet]. WHO. [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
4. Liste des perturbateurs endocriniens Union Européenne. [Internet]. [cité 7 sept 2018]. Disponible sur:
https://www.chemsafetypro.com/Topics/EU/Endocrine_Disruptors_Regulations_and_Lists_in_EU.html
5. La réglementation REACH [Internet]. Ministère de la Transition écologique et solidaire. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/reglementation-reach>
6. Les produits biocides | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur:
<https://www.anses.fr/fr/content/les-produits-biocides>
7. Perturbateurs endocriniens. Cadre réglementaire - Risques - INRS [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/cadre-reglementaire.html>
8. Chalew TE, Halden RU. Environmental Exposure of Aquatic and Terrestrial Biota to Triclosan and Triclocarban. J Am Water Works Assoc. 2009;45(1):4-13.
9. Bergé A, Cladière M, Gasperi J, Coursimault A, Tassin B, Moilleron R. Meta-analysis of environmental contamination by phthalates. Environ Sci Pollut Res. 1 nov 2013;20(11):8057-76.
10. Yueh M-F, Tukey RH. Triclosan: A Widespread Environmental Toxicant with Many Biological Effects. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 6 janv 2016;56:251-72.
11. Composés retardateurs de flamme [Internet]. [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: http://www.ceaeq.gouv.qc.ca/analyses/nouv_para_org.html
12. Kohler M, Zennegg M, Bogdal C, Gerecke AC, Schmid P, V. Heeb N, et al. Temporal Trends, Congener Patterns, and Sources of Octa-, Nona-, and Decabromodiphenyl Ethers (PBDE) and Hexabromocyclododecanes (HBCD) in Swiss Lake Sediments. Environ Sci Technol. 1 sept 2008;42(17):6378-84.
13. rap_restitution_sphair_1_2.doc. :139. [Internet]. [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/rap_restitution_sphair_1_2.pdf
14. Guldner L, Dereumeaux C, Saoudi A, Pecheux M, Berat B, Wagner V, et al. Exposition aux polluants de l'environnement des femmes enceintes et de leurs enfants in utero: premiers résultats obtenus dans le cadre du volet périnatal du programme national de biosurveillance (mères incluses dans la cohorte ELFE). Archives de Pédiatrie. 1 mai 2015;22(5, Supplement 1):35-6.
15. plaquette_exposition_polluants_enns.pdf [Internet]. [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2011/exposition_polluants_enns/plaquette_e

[xposition_polluants_enns.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2011/exposition_polluants_enns.pdf)http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2011/exposition_polluants_enns/plaquette_exposition_polluants_enns.pdf

16. Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Bishop AM, Needham LL. Urinary Concentrations of Four Parabens in the U.S. Population: NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect.* Mai 2010;118(5):679-85.
17. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee D-H, et al. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocr Rev.* Juin 2012;33(3):378-455.
18. Developmental neurotoxicity of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos: from clinical findings to preclinical models and potential mechanisms [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5673499/>
19. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee D-H, et al. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocr Rev.* juin 2012;33(3):378-455.
20. Le point sur la relation dose-réponse non-monotone [Internet]. European Food Safety Authority. 2016 [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/160503>
21. Chen H, Liu Z, Zhang X, Jia X, Li Q, Su Q, et al. Assessment of synergistic thyroid disrupting effects of a mixture of EDCs in ovariectomized rats using factorial analysis and dose addition. *Toxicol Res (Camb).* 1 nov 2016;5(6):1585-93.
22. Crofton KM, Craft ES, Hedge JM, Gennings C, Simmons JE, Carchman RA, et al. Thyroid-Hormone-Disrupting Chemicals: Evidence for Dose-Dependent Additivity or Synergism. *Environ Health Perspect.* nov 2005;113(11):1549-54.
23. Miller VM, Sanchez-Morrissey S, Brosch KO, Seegal RF. Developmental coexposure to polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers has additive effects on circulating thyroxine levels in rats. *Toxicol Sci.* mai 2012;127(1):76-83.
24. Meeker JD, Ferguson KK. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environ Health Perspect.* oct 2011;119(10):1396-402.
25. Childhood Exposure to Phthalates: Associations with Thyroid Function, Insulin-like Growth Factor I, and Growth [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2957929/><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2957929/><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2957929/><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2957929/><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2957929/><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2957929/>
26. Wang X, Ouyang F, Feng L, Wang X, Liu Z, Zhang J. Maternal Urinary Triclosan Concentration in Relation to Maternal and Neonatal Thyroid Hormone Levels: A Prospective Study. *Environ Health Perspect.* 27 2017;125(6):067017.
27. Koepp ES, Ferguson KK, Colacino JA, Meeker JD. Relationship between urinary triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007-2008. *Sci Total Environ.* 15 févr 2013;445-446:299-305.
28. Xu X, Liu J, Zeng X, Lu F, Chen A, Huo X. Elevated Serum Polybrominated Diphenyl Ethers and Alteration of Thyroid Hormones in Children from Guiyu, China. *PLoS One* [Internet]. 21 nov 2014 [cité 21 janv 2019];9(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4240651/>

29. Jacobson MH, Barr DB, Marcus M, Muir AB, Lyles RH, Howards PP, et al. Serum polybrominated diphenyl ether concentrations and thyroid function in young children. *Environmental Research.* 1 août 2016;149:222-30.
30. Meeker JD, Barr DB, Hauser R. Thyroid hormones in relation to urinary metabolites of non-persistent insecticides in men of reproductive age. *Reprod Toxicol.* oct 2006;22(3):437-42.
31. Fortenberry GZ, Hu H, Turyk M, Barr DB, Meeker JD. Association between urinary 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol, a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, and serum T4 and TSH in NHANES 1999-2002. *Sci Total Environ.* 1 mai 2012;424:351-5.
32. Mughal BB, Fini J-B, Demeneix BA. Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocr Connect.* 14 mars 2018;7(4):R160-86.
33. Pesticides : Effets sur la santé | Inserm [Internet]. [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/pesticides-effets-sur-sante>
34. Kim YR, Harden FA, Toms L-ML, Norman RE. Health consequences of exposure to brominated flame retardants: a systematic review. *Chemosphere.* juill 2014;106:1-19.
35. Burdorf A, Brand T, Jaddoe VW, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers E a. P. The effects of work-related maternal risk factors on time to pregnancy, preterm birth and birth weight: the Generation R Study. *Occup Environ Med.* mars 2011;68(3):197-204.
36. 4820.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4820/?sequence=83>
37. Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res.* Oct 2008;108(2):177-84.
38. Nalbone G, Cicolella A, Laot-Cabon S. Perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques : un défi majeur en santé publique. *Sante Publique.* 4 avr 2013;Vol. 25(1):45-9.
39. Barker DJP, Lampl M, Roseboom T, Winder N. Resource allocation in utero and health in later life. *Placenta.* 1 nov 2012;33:e30-4.
40. Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev.* 1 avr 2014;72(4):267-84.
41. Duque-Guimarães DE, Ozanne SE. Nutritional programming of insulin resistance: causes and consequences. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 1 oct 2013;24(10):525-35.
42. Junien C. [Early determinants of health and disease: epigenetics and environment]. *Bull Acad Natl Med.* mars 2011;195(3):511-26; discussion 526-7.
43. Attig L, Gabory A, Junien C. Early nutrition and epigenetic programming: chasing shadows. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 1 mai 2010;13(3):284-93.
44. Manifeste-1000-premiers-jours.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://s3.amazonaws.com/danone-grandforum-prod/wp-content/uploads/2016/09/27115306/Manifeste-1000-premiers-jours.pdf>
45. Règlement REACH : ajout de sept phtalates à la liste des substances soumises à autorisation | Substitution des phtalates [Internet]. [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: <https://substitution-phtalates.ineris.fr/fr/actualites/reglement-reach-ajout-sept-phtalates-liste-substances-soumises-autorisation>
46. Rank J. The Case of DEHP in the Light of REACH. :15.
47. Bergé A, Cladière M, Gasperi J, Coursimault A, Tassin B, Moilleron R. Meta-analysis of environmental contamination by phthalates. *Environmental Science and Pollution Research.* nov 2013;20(11):8057-76.
48. Peijnenburg WJGM, Struijs J. Occurrence of phthalate esters in the environment of the Netherlands. *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 1 févr 2006;63(2):204-15.

49. Bergé A. Identification des sources d'alkylphénols et de phtalates en milieu urbain: comparaison des rejets à dominante urbaine (domestique) par rapport à des rejets purement industriels. :295.
50. Fromme H, Gruber L, Seckin E, Raab U, Zimmermann S, Kiranoglu M, et al. Phthalates and their metabolites in breast milk — Results from the Bavarian Monitoring of Breast Milk (BAMBI). *Environment International*. 1 mai 2011;37(4):715-22.
51. Deshayes S. Identification des sources de phtalates et d'alkylphénols (polluants émergents) en milieu urbain et compréhension des processus d'élimination. :253.
52. Green R, Hauser R, Calafat AM, Weuve J, Schettler T, Ringer S, et al. Use of Di(2-ethylhexyl) Phthalate-Containing Medical Products and Urinary Levels of Mono(2-ethylhexyl) Phthalate in Neonatal Intensive Care Unit Infants. *Environ Health Perspect*. sept 2005;113(9):1222-5.
53. Fischer Fumeaux C, Bickle Graz M, Muehlethaler V, Palmero D, Stadelmann C, Tolsa J-F. Phtalates chez les nouveau-nés hospitalisés : quels dangers ? *Cahiers de la Puéricultrice*. oct 2013;50(270):30-2.
54. Müller AK, Nielsen E, Ladefoged O, Denmark, Fødevare direktoratet. Human exposure to selected phthalates in Denmark. Søborg: Danish Veterinary and Food Administration; 2003.
55. What Are Parabens? | Uses, Benefits, and Chemical Safety Facts [Internet]. ChemicalSafetyFacts.org. 2014 [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.chemicalsafetyfacts.org/parabens/>
56. [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwi0wp_O3JrgAhW850AKHVR4BjMQFjAAegQIChAC&url=https%3A%2F%2Fsubstances.ineris.fr%2Ffr%2Fsubstance%2FgetDocument%2F9833&usg=AOvVaw3nHrj95mNsIR5StrfmRO9o
57. Conseils pour l'utilisation des cosmétiques et produits ménagers: [Internet]. ANEP France - Education Prénatale. [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.anep-france.org/conseils-lutilisation-cosmetiques-produits-menagers/>
58. Eriksson E, Andersen HR, Ledin A. Substance flow analysis of parabens in Denmark complemented with a survey of presence and frequency in various commodities. *Journal of Hazardous Materials*. 15 août 2008;156(1):240-59.
59. expcol_2011_reproduction_Synthese_fr_Vc.pdf [Internet]. [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/223/expcol_2011_reproduction_Synthese_fr_Vc.pdf?sequence=4
60. Corre et al. - les parabens quelle problématique pour la santé .pdf [Internet]. [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Ehesp/memoires/ase_igs/2009/parabens.pdf
61. 222.pdf [Internet]. [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=71>
62. Marteau C. Retardateurs de flamme bromés : Métabolites actifs et biomarqueurs d'exposition chez l'Homme. :268.
63. 222.pdf [Internet]. [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=56>
64. Johnson-Restrepo B, Kannan K. An assessment of sources and pathways of human exposure to polybrominated diphenyl ethers in the United States. *Chemosphere*. 1 juill 2009;76(4):542-8.
65. Pesticides : Effets sur la santé [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/pesticides-effets-sur-sante>

66. de Gavelle E, de Lauzon-Guillain B, Charles M-A, Chevrier C, Hulin M, Sirot V, et al. Chronic dietary exposure to pesticide residues and associated risk in the French ELFE cohort of pregnant women. *Environment International*. 1 juill 2016;92-93:533-42.
67. PHYTO2012sa0178.pdf [Internet]. [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/PHYTO2012sa0178.pdf>
68. Zimmermann MB, Gizak M, Abbott K, Andersson M, Lazarus JH. Iodine deficiency in pregnant women in Europe. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 1 sept 2015;3(9):672-4.
69. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global Iodine Status in 2011 and Trends over the Past Decade. *J Nutr*. 1 avr 2012;142(4):744-50.
70. Hiéronimus S, Bec-Roche M, Ferrari P, Chevalier N, Fénichel P, Brucker-Davis F. Statut iodé et fonction thyroïdienne chez 330 femmes de la région niçoise évaluées en deuxième partie de grossesse. /data/revues/00034266/v70i4/S0003426609000663/ [Internet]. 11 sept 2009 [cité 1 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/225498>
71. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed Neurobehavioral Development in Children Born to Pregnant Women with Mild Hypothyroxinemia During the First Month of Gestation: The Importance of Early Iodine Supplementation. *Thyroid*. 6 avr 2009;19(5):511-9.
72. Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M, Forns J, Garcia-Estebe R, et al. Thyroxine Levels During Pregnancy in Healthy Women and Early Child Neurodevelopment. *Epidemiology*. janv 2013;24(1):150-7.
73. OMS | Supplémentation en iode pendant la grossesse [Internet]. WHO. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/elenia/titles/iodine_pregnancy/fr/
74. Chiffres clés du sel | Sels de France [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.selsdefrance.org/pour-aller-plus-loin/chiffres-cles/>
75. femmes_enceintes_recos.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/femmes_enceintes_recos.pdf
76. NUT2013SA0240Ra.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2013SA0240Ra.pdf>
77. Gynécologie Obstétrique [Internet]. iPublishcentral. [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.elsevierlibrary.fr/product/gynecologie-obstetrique15187236>
78. Rapport D'activité Cnosc 2017 [Internet]. calameo.com. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/005126917185b2b041e2f?page=3>
79. cnom_atlas_2018_0.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/cnom_atlas_2018_0.pdf
80. 2016-10-03-22h16-these_CARDIN_final.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: https://www.alerte-medecins-pesticides.fr/wp-content/uploads/2016/10/2016-10-03-22h16-these_CARDIN_final.pdf
81. <https://www.lamedicale.fr/documents/201506AtlasMdc.pdf>
82. Ménard C, Léon C, Benmarhnia T. Médecins généralistes et santé environnement. (26):6.
83. Guide-Perturbateurs-Endocriniens.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.urps-ml-paca.org/wp-content/uploads/2019/06/Guide-Perturbateurs-Endocriniens.pdf>
84. Nos outils FEES – Projet FEES [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.projetfees.fr/outils-2/outils/>
85. solidaire L consultations publiques du ministère de la T écologique et. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 2 [Internet]. 2019 [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.consultations-publiques.developpement-durable.gouv.fr/strategie-nationale-sur-les-perturbateurs-a1916.html>

86. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwi2467PlcDhAhX3AmMBHRopCCwQFjAAeqQIBBAC&url=https%3A%2F%2Fsubstances.ineris.fr%2Fr%2Fsubstance%2FgetDocument%2F7855&usg=AOvVaw0c3g3NZVP18c2QUAg8rCH0>

87. Rochester Johanna R., Bolden Ashley L. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental Health Perspectives*. 1 juill 2015;123(7):643-50.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Exemple de courbe avec réponse non monotonique avec tests toxicologiques traditionnels.

Figure 2 : Sources possibles d'exposition au DEHP en néonatalogie.

Figure 3 : Aliments et substances contribuant à une exposition cumulative conduisant à des effets neurochimiques.

Figure 4 : Nutrition iodée pendant la grossesse dans les pays de la région européenne de l'OMS et du Kosovo, sur la base de l'excrétion urinaire d'iode ($\mu\text{g/L}$).

Figure 5 : Connaissances des perturbateurs endocriniens des professionnels de santé interrogés ($n=228$).

Figure 6 : Effets des perturbateurs endocriniens selon les professionnels de santé interrogés ($n=228$).

Figure 7 : Conséquences suspectées des perturbateurs endocriniens selon les professionnels de santé interrogés ($n=228$).

Figure 8 : Conseils donnés par les professionnels de santé sur leur exposition aux perturbateurs endocriniens ($n=59$).

Figure 9 : Raisons évoquées de l'absence d'informations données sur l'exposition aux perturbateurs endocriniens ($n=165$).

Figure 10 : En l'absence de pathologie thyroïdienne, supplémentez-vous vos patientes enceintes ou allaitantes en iodé ($n=225$) ?

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Relations entre causes précoces et maladies à l'âge adulte décrites dans la littérature.

Tableau II : Caractéristiques démographiques (n=228).

Tableau III : Utilisation de ces perturbateurs endocriniens selon les professionnels de santé (n=228).

Tableau IV : Voies de contamination des perturbateurs endocriniens selon les professionnels de santé interrogés (n=228).

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	11
INTRODUCTION	12
1. Généralités	12
2. Réglementation	12
3. Exposition aux perturbateurs endocriniens	13
3.1. Contamination de l'environnement :	13
3.2. Contamination de l'Homme :	13
4. Activité des perturbateurs endocriniens.....	14
4.1. Action sur les systèmes hormonaux :	14
4.2. Période de susceptibilité :	16
MÉTHODES	18
1. Objectifs de l'étude.....	18
2. Type d'étude.....	18
3. Population d'étude	18
4. Modalités de réalisation.....	18
4.1. Les phtalates :	19
4.2. Les parabènes et triclosan :	20
4.3. Les Retardateurs de Flammes Bromés (RFB) :	21
4.4. Les organophosphates :	21
4.5. Supplémentation iodée :	22
5. Recueil des données	23
RÉSULTATS	24
1. Description de population	24
1.1. Caractéristiques démographiques :	24
2. Résultats principaux	25
2.1. Connaissances théoriques :.....	25
2.2. Pratiques professionnelles :	28
DISCUSSION	31
CONCLUSION	35
BIBLIOGRAPHIE.....	36
LISTE DES FIGURES	42

LISTE DES TABLEAUX	43
TABLE DES MATIÈRES	44
ANNEXES	46
1. Questionnaire de recueil de données	46

ANNEXES

1. Questionnaire de recueil de données

Bonjour,

Je suis interne en médecine générale à Angers. Je réalise une thèse avec le Docteur Biquard, gynécologue au CHU d'Angers.

Celle-ci a pour but de réaliser une évaluation des connaissances des professionnels de santé (médecins généralistes, gynécologues et sages-femmes) du Maine et Loire sur les conséquences de l'exposition des femmes enceintes aux perturbateurs endocriniens.

Un questionnaire suit cette présentation.

Toutes les réponses sont importantes, y compris celles négatives ! Ce questionnaire vous prendra 4 minutes.

Si vous souhaitez des informations complémentaires ainsi que le résultat de cette thèse, n'hésitez pas à laisser votre adresse email à la fin du questionnaire.

Par avance, merci.

Pierre-Antoine Houssais

06.08.99.22.15

houssais.pa@hotmail.fr

Partie A: Population d'étude

A1. Quel est votre sexe?

Féminin

Masculin

A2. Quel est votre âge?

Moins de 30 ans

30-39 ans

40-49 ans

50-59 ans

60 ans ou plus

A3. Quelle est votre profession?

Gynécologue

Médecin généraliste

Sage-femme

A4. Quel est votre mode d'exercice?

Public

Prive (liberal, clinique)

Mixte

Autre

Autre

Partie B: Généralités sur les perturbateurs endocriniens:

Depuis plusieurs dizaines d'années, des recherches sont réalisées sur la période foetale et la petite enfance. Il en ressort que cette période des 1000 premiers jours de vie serait capital pour l'état de santé à l'âge adulte. L'environnement y aurait un rôle prépondérant.

La période foetale et de la petite enfance seraient particulièrement à risque d'effets à long terme de l'exposition à ces polluants.

B1. Parmi les perturbateurs endocriniens ci-dessous, lequel(s) connaissez-vous?

Phtalates

Retardateurs de flammes bromés	<input type="checkbox"/>
Parabènes	<input type="checkbox"/>
Organophosphates (ex: chloryrifos)	<input type="checkbox"/>
aucun	<input type="checkbox"/>
Autre	<input type="checkbox"/>

Autre

B2. Quels sont les effets des perturbateurs endocriniens sur l'organisme?

- | | |
|--|--------------------------|
| Dépôts dans les organes cibles jusqu'à saturation et destruction | <input type="checkbox"/> |
| Toxicité neuronale directe | <input type="checkbox"/> |
| Blocage du système hormonal | <input type="checkbox"/> |
| Accumulation dans les vaisseaux sanguins | <input type="checkbox"/> |
| Stimulation du système hormonal | <input type="checkbox"/> |
| Je ne sais pas | <input type="checkbox"/> |

B3. Quelles sont les conséquences suspectées de l'exposition des perturbateurs endocriniens?

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Cardiopathie ischémique | <input type="checkbox"/> |
| Troubles cognitifs | <input type="checkbox"/> |
| Infertilité | <input type="checkbox"/> |
| Insuffisance rénale aigüe | <input type="checkbox"/> |
| Cataracte précoce | <input type="checkbox"/> |
| Thromboses veineuses et artérielles | <input type="checkbox"/> |
| Diabète | <input type="checkbox"/> |
| Je ne sais pas | <input type="checkbox"/> |

Partie C: Phtalates

C1. A quoi servent les phtalates?

- | | |
|-------------|--------------------------|
| Pesticides | <input type="checkbox"/> |
| Cosmétiques | <input type="checkbox"/> |

Meubles agglomérés	<input type="checkbox"/>
Peintures et colles	<input type="checkbox"/>
Materiel médical plastique	<input type="checkbox"/>
Emballages alimentaires	<input type="checkbox"/>
Produits à base de plastique (PVC ou non)	<input type="checkbox"/>
Appareils électroniques	<input type="checkbox"/>
Je ne sais pas	<input type="checkbox"/>

C2. Selon vous, quelles sont les voies de contamination?

Fruits et légumes (pesticides)	<input type="checkbox"/>
Inhalation via l'air dans maison/appartement (poussières)	<input type="checkbox"/>
Corps gras (huile, beurre, fromages, viande)	<input type="checkbox"/>
Voie cutanée (cosmétiques, produits d'entretien)	<input type="checkbox"/>
Voie intra-veineuse (materiel médical)	<input type="checkbox"/>
Alimentaire (emballages plastiques)	<input type="checkbox"/>
Je ne sais pas	<input type="checkbox"/>

Partie D: Retardateurs de flammes bromés

D1. A quoi servent les retardateurs de flammes bromés?

Pesticides	<input type="checkbox"/>
Cosmétiques	<input type="checkbox"/>
Meubles agglomérés	<input type="checkbox"/>
Peintures et colles	<input type="checkbox"/>
Materiel médical plastique	<input type="checkbox"/>
Emballages alimentaires	<input type="checkbox"/>
Produits à base de plastique (PVC ou non)	<input type="checkbox"/>
Appareils électroniques	<input type="checkbox"/>
Je ne sais pas	<input type="checkbox"/>

D2. Selon vous, quelles sont les voies de contamination?

Fruits et légumes (pesticides)	<input type="checkbox"/>
Inhalation via l'air dans maison/appartement (poussières)	<input type="checkbox"/>

- | | |
|--|--------------------------|
| Corps gras (huile, beurre, fromages, viande) | <input type="checkbox"/> |
| Voie intra-veineuse (materiel medical) | <input type="checkbox"/> |
| Voie cutanée (cosmétiques, produits d'entretien) | <input type="checkbox"/> |
| Alimentaire (emballages plastiques) | <input type="checkbox"/> |
| Je ne sais pas | <input type="checkbox"/> |

Partie E: Parabènes et triclosan

E1. A quoi servent les parabènes et triclosan?

- | | |
|---|--------------------------|
| Pesticides | <input type="checkbox"/> |
| Cosmétiques | <input type="checkbox"/> |
| Meubles agglomérés | <input type="checkbox"/> |
| Peintures et colles | <input type="checkbox"/> |
| Materiel medical plastique | <input type="checkbox"/> |
| Emballages alimentaires | <input type="checkbox"/> |
| Produits à base de plastique (PVC ou non) | <input type="checkbox"/> |
| Appareils électroniques | <input type="checkbox"/> |
| Je ne sais pas | <input type="checkbox"/> |

E2. Selon vous, quelles sont les voies de contamination?

- | | |
|---|--------------------------|
| Fruits et légumes (pesticides) | <input type="checkbox"/> |
| Inhalation via l'air dans maison/appartement (poussières) | <input type="checkbox"/> |
| Corps gras (huile, beurre, fromages, viande) | <input type="checkbox"/> |
| Voie intra-veineuse (materiel medical) | <input type="checkbox"/> |
| Voie cutanée (cosmétiques, produits d'entretien) | <input type="checkbox"/> |
| Alimentaire (emballages plastiques) | <input type="checkbox"/> |
| Je ne sais pas | <input type="checkbox"/> |

Partie F: Organophosphates (ex: chlorpyrifos)

F1. A quoi servent les organophosphates comme le chlorpyrifos?

- | | |
|-------------|--------------------------|
| Pesticides | <input type="checkbox"/> |
| Cosmétiques | <input type="checkbox"/> |

Meubles agglomérés	<input type="checkbox"/>
Peintures et colles	<input type="checkbox"/>
Matiel médical plastique	<input type="checkbox"/>
Emballages alimentaires	<input type="checkbox"/>
Produits à base de plastique (PVC ou non)	<input type="checkbox"/>
Appareils électroniques	<input type="checkbox"/>
Je ne sais pas	<input type="checkbox"/>

F2. Selon vous, quelles sont les voies de contamination?

Fruits et légumes (pesticides)	<input type="checkbox"/>
Inhalation via l'air dans maison/appartement (poussières)	<input type="checkbox"/>
Corps gras (huile, beurre, fromages, viande)	<input type="checkbox"/>
Voie intra-veineuse (matériel médical)	<input type="checkbox"/>
Voie cutanée (cosmétiques, produits d'entretien)	<input type="checkbox"/>
Alimentaire (emballages plastiques)	<input type="checkbox"/>
Je ne sais pas	<input type="checkbox"/>

Partie G: Pratique

G1. Donnez-vous des conseils à vos patients sur l'exposition des perturbateurs endocriniens?

Oui	<input type="checkbox"/>
Non	<input type="checkbox"/>

G2. Si oui, quels sont-ils?

Aérer l'air intérieur d'un habitat au moins 15 minutes par jour	<input type="checkbox"/>
Diminuer le plastique dans la cuisine: contenants, ustensiles de cuisine, couverts	<input type="checkbox"/>
Rincer et peeler les fruits et légumes, si possible manger biologique	<input type="checkbox"/>
Diminuer l'utilisation de maquillage	<input type="checkbox"/>
Autre	<input type="checkbox"/>

Autre

G3. Si non, quelles en sont les raisons?

Manque de formation

Sujet peu important selon vous

Patients présentant une problématique plus importante

Patients non sensible à ce sujet

Autre 

Autre

G4. En l'absence de pathologie thyroïdienne, supplémentez-vous vos patientes enceintes ou allaitantes en iodé?

Oui

Non

G5. Si vous souhaitez connaitre les résultats de cette thèse, merci de laisser votre email ci-dessous.

Merci d'avoir rempli ce questionnaire !

HOUSSAIS Pierre-Antoine

Évaluation des connaissances des professionnels de santé du Maine-et-Loire sur les perturbateurs endocriniens et leur impact dans la prise en charge des femmes enceintes.

RÉSUMÉ

INTRODUCTION :

La contamination généralisée de l'homme aux perturbateurs endocriniens (PE) est documentée. Il existe des inquiétudes grandissantes car l'exposition aux PE peut avoir des conséquences sur la santé, particulièrement durant les 1 000 premiers jours de vie.

L'objectif de cette étude est de décrire les connaissances des gynécologues, médecins généralistes et sages-femmes sur quatre PE (phtalates, retardateurs de flammes bromés (RFB), parabènes/triclosan et organophosphates) et leur impact dans la prise en charge des femmes enceintes.

MÉTHODES :

Cohorte quantitative observationnelle et descriptive, incluant 228 professionnels de santé du Maine-et-Loire entre décembre 2018 et mars 2019. Un questionnaire anonyme a été réalisé par le site internet LimeSurvey. Les réponses ont été recueillies par le site et lors de la journée de formation continue de gynécologie du 1^{er} décembre 2018. Nous avons inclus les gynécologues, médecins généralistes et sages-femmes du Maine-et-Loire. L'analyse statistique a été descriptive.

RÉSULTATS :

Au total, 228 réponses ont été exploitées. On comptait 81,6 % de femmes et 58,3 % de médecins généralistes. Les activités de stimulation et blocage du système hormonal des PE étaient connus par 50 % des professionnels. L'infertilité est la conséquence de l'exposition aux PE la plus donnée chez 80 % des professionnels. Les RFB et organophosphates étaient mal connus avec moins de 50 % de réponses correctes sur leur utilisation et voies de contamination. L'utilisation des phtalates était connue par moins de 50 % des professionnels. La contamination des phtalates par les emballages alimentaires (66,2 %), voie cutanée (54,8 %) inhalation de poussières (41,2 %) étaient les réponses correctes les plus données. 80 % des professionnels répondent correctement sur l'utilisation et voies de contamination des parabènes/triclosan. 73,6 % des professionnels ne donnaient pas de conseils aux patientes. 94,5 % d'entre eux l'expliquaient par un manque de formation.

CONCLUSION :

Les résultats de cette étude montrent le manque de connaissances des professionnels de santé sur les PE, hormis pour les parabènes. Les 1 000 premiers jours allant jusqu'aux 3 ans de l'enfant, il serait intéressant d'interroger les pédiatres sur cette thématique.

Mots clés : perturbateurs endocriniens, femmes enceintes, professionnels de santé.

Assessment of health professionals knowledge from Maine et Loire about endocrine disruptors and their impact in the care of pregnant women.

ABSTRACT

INTRODUCTION :

Generalized human contamination of endocrine disruptors (ED) is documented. There is growing concern because EDs exposure may have health consequences, especially during the first 1 000 days of life.

The objective of this study is to describe the knowledge of gynecologists, general doctors and midwives on four ED (phtalates, brominated flame retardants (BFR), parabens/triclosan and organophosphates) and their impact in the care of pregnant women.

METHODS :

Quantitative observational and descriptive cohort, including 228 health professionals from Maine-et-Loire between December 2018 and March 2019. An anonymous questionnaire was conducted by the LimeSurvey website. Answers were collected by the website and during the continuing education in gynecology of the 1st December 2018. We included gynecologists, general doctors and midwives from Maine et Loire. Statistical analysis was descriptive.

RESULTS :

A total of 228 responses were exploited. There were 81,6 % of women, 58,3 % were general doctors. ED stimulation and blocking activities were known by 50 % of professionals. Infertility is the consequence of ED exposure most given by 80 % of professionals. BFR and organophosphates were poorly known with less than 50 % correct answers on their use and routes of exposure. The use of phtalates was known by less than 50 % of professionals. Contamination of phtalates by food packaging (66,2 %), dermal route (54,8 %) and dust inhalation (41,2 %) were the most correct answers given. 80 % of professionals answered correctly about the use and routes of contamination of parabens/triclosan. 73,6 % of professionals did not give advices to patients, and 94,5 % of them explained it due to lack of training.

CONCLUSION :

The result of this study show the lack of knowledge of health professionals on ED, except for parabens. The first 1 000 days of life including the child up to 3 years old, it would be interesting to ask pediatricians about this topic.

Keywords : endocrine disruptors, pregnant women, health professionals.



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS