

# Perturbateurs endocriniens (expositions professionnelles et issues sur la grossesse et les nouveau-nés – présence au niveau urinaire et testostérone chez des adolescents)

Patrick THONNEAU | [thonneaupatrick@yahoo.fr](mailto:thonneaupatrick@yahoo.fr)

Inserm - EA 3694 - Toulouse

Mots clés : Benzophénone-3, bisphénol A, durée de gestation, expositions professionnelles, parabène, poids de naissance, testostérone, triclosan

Depuis plusieurs décennies, un nombre croissant de publications internationales mettent en avant le rôle potentiellement délétère sur la santé humaine, en particulier sur les fonctions reproductrices, développementales, neurocomportementales et immunologiques, de composés chimiques considérés comme des perturbateurs endocriniens (PE) (1). Parmi les principaux composés chimiques synthétiques ou naturels suspectés d'agir en tant que PE, on trouve les hydrocarbonés aromatique polycycliques (HAP), les bisphénols poly-chlorés (PCB), des pesticides, les phtalates\*, les solvants organiques, les phénols et en particulier le bisphénol A (BPA), le triclosan (TCS)\* ainsi que la benzophénone-3 (BP-3)\*, les composés alkyl phénols (APCs), les retardateurs de flamme bromés (BFRs), le parabène\* (2-5). Les expositions à ces PE sont multiples, environnementales, alimentaires, professionnelles, ou encore via des usages cosmétiques et/ou pharmaceutiques. Les effets hormonaux de ces PE peuvent être de type anti-androgénique ou oestrogénique, voire combinant les deux effets. Dans le domaine des PE, plusieurs publications ont mis en évidence des fenêtres d'expositions particulièrement sensibles à ces produits, et en particulier les périodes embryonnaire, périnatale et pubertaire – les PE interférant alors, par leurs propriétés hormonales intrinsèques, avec les mécanismes de mise en place, de développement et de régulation des organes de la sphère reproductrice. Par ailleurs, ces mêmes expositions aux PE pourraient être particulièrement prononcées lorsqu'elles surviennent dans un cadre professionnel. Toutefois, si quelques publications ont montré l'impact de l'exposition professionnelle maternelle au PE sur le développement fœtal, le faible nombre de personnes enrôlées dans ces études n'a pas permis de dégager des conclusions générales (6, 7). Le premier article de cette note vise à évaluer les conséquences d'expositions professionnelles aux PE de femmes au cours de la grossesse, sur la durée de leur grossesse ainsi que le poids à la naissance de leur enfant, dans une étude portant sur plus de 100 000 mères (8). Depuis le début des années 2000, une large étude nord-américaine portant sur la santé et la nutrition (et en particulier sur les conséquences des PE), auprès d'un échantillon très important de la population américaine est menée par le Centre National des Statistiques Sanitaires (NCHS) et le CDC d'Atlanta ; cette étude inclut des questionnaires personnels, familiaux, professionnels, domestiques, environnementaux, ainsi que de nombreux prélèvements sanguins et urinaires. Les premiers résultats de cette étude NHANES 2011-2012 ont montré une large exposition au BPA, BP-3, TCS ainsi qu'au parabène de la population nord-américaine, y compris chez les jeunes enfants et les adolescents. Le second article de cette note analyse, au sein de cette étude NHANES (second volet), les dosages de testostérone chez les jeunes enfants et adolescents, en fonction de leurs expositions au BPA, BP-3, TCS et parabène (9).

## Expositions professionnelles aux perturbateurs endocriniens et conséquence sur la durée de la grossesse et le poids à la naissance

Birks L. et al. (2016). Occupational Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Birth Weight and Length of Gestation: A European Meta-Analysis. *Environ Health Perspect.* Vol. 124(11): p.1785–1793.

### Résumé

Cette étude a été menée auprès de 133 957 paires « mère-enfant », issues de treize cohortes européennes, de naissances survenues de 1994 à 2011. Dans ce travail, les auteurs ont mis en relation l'occupation professionnelle de

la mère avec une caractérisation de l'exposition en dix groupes de perturbateurs endocriniens (PE) potentiels, en utilisant une matrice emploi-exposition. Pour chaque groupe de PE, le niveau d'exposition professionnel a été catalogué en « possible » ou « probable », et ensuite comparé (méta-analyses) avec les issues de grossesse (durée de la grossesse, poids à la naissance), entre les groupes exposé aux PE et non-exposé aux PE. En se basant sur l'énoncé de la profession, 11% des femmes enceintes ont ainsi été classées comme ayant été exposées à des PE lors de leur grossesse, et ceci dans le cadre de leur activité professionnelle. Le fait pour une femme d'avoir été classée comme professionnellement exposée à un ou plusieurs groupes de PE au cours de la grossesse était significativement associé à une majoration du risque de

faible poids de naissance (OR=1.25 ; 95% 1.04 – 1.49) – ce risque de survenue d'un faible poids de naissance se majorant en cas d'expositions à plusieurs PE (ainsi OR=2.11 ; 95% 1.10 – 4.06 lors d'expositions à 4 et plus PE). Par ailleurs, les femmes ayant déclaré une profession considérée comme ayant entraîné une probable exposition au Bisphénol A ou aux retardateurs de flamme bromés, ont présenté une augmentation de la durée de leur grossesse (par rapport aux femmes du groupe non-exposé).

### Commentaire

Cette étude, la plus importante à ce jour en termes d'inclusions (n=133 957) met en évidence l'importance de la période de la grossesse et donc des expositions aux PE survenues au cours de la période embryonnaire, une période particulièrement sensible sur le plan hormonal – le fait de retrouver une réduction du poids de naissance dans cette méta-analyse portant sur 13 études de cohortes est un élément majeur de robustesse quant aux conclusions des auteurs. De même, la prise en compte de facteurs maternels (parité\*, pays d'origine, statut marital, niveau d'éducation, tabac, poids et taille maternels de départ) ne modifie aucunement les résultats, voire majore ceux-ci pour les femmes exposés au tabac et présentant un niveau moindre d'éducation. Finalement, le seul bémol important de cette étude tient au fait que la classification de l'exposition professionnelle maternelle s'est faite via une matrice emploi-exposition (Job Exposure Matrix en anglais), méthode qui consiste à associer l'emploi déclaré à une exposition (10). On ne peut non plus exclure que l'emploi déclaré par la femme enceinte de tel ou tel pays ne soit pas totalement synonyme de telle ou telle exposition, selon la codification du travail des pays européens concernés. De même, les législations européennes souvent différentes au moment de l'enquête et la durée d'éviction professionnelle des femmes enceintes a pu générer des erreurs de classifications, ou de sous ou surestimation de certaines expositions – certaines habitudes de vie et/ou alimentaires spécifiques à certaines sous-populations européennes peuvent également avoir contribué à des expositions concomitantes variables selon les sous-populations concernées. Enfin et malgré le nombre très important de femmes ayant participé dans cette étude, le nombre effectif de femmes professionnellement exposées au cours de leur grossesse, rapporté aux divers groupes de PE génère quelquefois des effectifs très réduits avec des conclusions difficiles à tirer, montrant ainsi les difficultés à mener ce type d'étude en milieu professionnel.

### Concentrations en testostérone et niveaux de bisphénol A, benzophénone-3, triclosan, parabène, chez de jeunes enfants et adolescents

Scinicariello F. et al. (2016). Serum Testosterone Concentrations and Urinary Bisphenol A, Benzophenone-3, Triclosan, and Paraben Levels in Male and Female Children and Adolescents: NHANES 2011–2012. *Environ Health Perspect*, vol.124(12): p.1898–1904.

### Résumé

En utilisant les données provenant de l'étude NHANES 2011-2012, les auteurs ont examiné (via des régressions linéaires multiples) les associations entre les teneurs urinaires (quartiles) en bisphénol A (BPA), benzophénone-3 (BP-3), triclosan (TCS) et parabènes, et les concentrations en testostérone total, chez des enfants (6 - 11 ans) et adolescents (12 - 19 ans). Les résultats mettent en avant une relation statistiquement significative entre la présence de bisphénol A et de benzophénone-3 (BP-3) et des taux plus faibles de testostérone chez les adolescents masculins. Toutefois, les auteurs notent, chez les adolescentes filles, une augmentation significative du taux de testostérone total en fonction d'une exposition croissante au bisphénol A (cette augmentation n'étant pas retrouvée chez les jeunes enfants de sexe féminin). Aucune association significative n'a été mise en évidence entre les taux de testostérone pour le triclosan et ou pour les parabènes.

### Commentaire

Ces résultats intéressants mettent en avant une interaction possible entre BPA et testostérone chez de jeunes enfants et corroborent les résultats de plusieurs travaux antérieurs menés chez l'animal montrant également une relation entre BPA et un taux de testostérone abaissé chez des animaux mâles exposés (11, 12). Les résultats obtenus entre la teneur en benzophénone-3 (BP-3) et des taux plus faibles de testostérone chez des adolescents masculins sont les premiers publiés sur ce composé, excepté une publication de 2004 qui retrouvait ces mêmes résultats mais uniquement dans les premières heures de l'exposition (13). Plusieurs limites méthodologiques importantes doivent cependant être soulignées. D'une part, le fait de grouper des adolescents âgés de 12 à 19 ans revient à inclure et à réunir des adolescents pré et post-pubères, avec comme conséquences des profils hormonaux très différents selon que la puberté a été, ou non, réalisée. D'autre part, l'utilisation d'un seul prélèvement pour mesurer le taux de testostérone est générateur d'estimations erronées liées aux variations diurnes et nocturnes de cette hormone – de même, l'utilisation d'un seul prélèvement urinaire pour le dosage du BPA et des parabènes ne reflète pas adéquatement l'exposition à ces composés ayant des demi-vies courtes.

Enfin, comme le soulignent les auteurs, d'autres expositions chimiques environnementales, potentiellement anti-androgéniques, comme les phtalates, n'ont pas été considérés dans cette étude (14).

**CONCLUSION GÉNÉRALE**

Ces deux études menées sur les Perturbateurs Endocriniens (PE) mettent en avant, d'une part la possible contribution et ceci de manière importante, d'expositions professionnelles à ces PE lors de périodes charnières dans le développement et en particulier lors de la grossesse. Ainsi, dans la première étude, une réduction du poids des enfants à la naissance est notée chez des femmes professionnellement exposées aux PE, tout particulièrement en cas d'expositions péri-gravidique au Bisphénol A ou aux retardateurs de flamme bromés. D'autre part, la seconde étude menée sur un très large échantillon de la population nord-américaine montre quant à elle, une relation entre la présence de deux PE, bisphénol A et benzophénone-3, et des taux plus faibles de testostérone chez les adolescents garçons. Par ailleurs les auteurs notent, une augmentation des taux de testostérone total après expositions au bisphénol A chez les adolescentes filles.

Ces deux études apportent des contributions novatrices à une meilleure compréhension des modalités d'expositions aux PE, à la fois dans un cadre professionnel et dans des populations vulnérables.

**GENERAL CONCLUSION**

*These two studies on Endocrine Disruptors (ED) highlight, on the one hand, the possible significant contribution of occupational exposures to these PE during key periods in human development, and especially during pregnancy. Thus, in the first study, a reduction in the weight of children at birth was observed in women who were professionally exposed to ED, especially in the case of Bisphenol A or brominated flame retardants peri-gravidic exposures. On the other hand, the second study conducted in a very large sample of the North American population shows a relationship between the presence of two ED, Bisphenol A and Benzophenone-3 (BP-3) and lower levels of testosterone in male adolescents, and a significant increase in female adolescents in case of Bisphenol A exposure.*

*Both of these studies contribute to a better and new understanding of exposure patterns in both professional settings and in vulnerable populations.*

**Lexique**

**Benzophénone** : Molécule utilisée dans les encres et les vernis d'imprimerie, qui agit comme intermédiaire dans la synthèse de composés pharmaceutiques, agrochimiques et dans l'industrie des parfums (les benzophénones sont réglementées par le règlement cosmétique (CE) n°1223/2009

**Parabène** : Conservateur (antimicrobien et antifongique) essentiellement utilisé dans les cosmétiques et de façon plus marginale dans les médicaments et certains aliments comme additifs alimentaires.

**Parité** : Nombre d'enfants vivants (dans cette définition, est aussi comptabilisé le nombre de fois où une femme a accouché d'un bébé de plus de 500g ou de plus de 22 semaines d'aménorrhée).

**Perturbateur endocrinien** : Molécule qui mime, inhibe ou modifie l'action d'une hormone et perturbe le fonctionnement normal d'un organisme.

**Phtalates** : Composés chimiques ubiquitaires et essentiellement utilisés comme plastifiants, avec comme métabolites, le DEHP (diethylhexylphtalate), le MECPP (mono(2-ethyl-5-carboxypentyl)phtalate), le MEHHP (mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phtalate), le MEOHP (mono(2-ethyl-5-oxohexyl)phtalate).

**Triclosan** : Pesticide organochloré qui est largement utilisé depuis les années 1970, dans des centaines de produits, dont les produits de soins courants. Il possède des propriétés biocides (antifongique et antibactérien à large spectre) et est réglementé par le règlement cosmétique (CE) n°1223/2009.

**Publications de référence**

**1 WHO/UNEP 2013.** The state of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012 (Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zo: update of experimental and human evidence, 2007-2013. Eller RT, eds). Geneva UNEP/WHO. <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html> (accessed October 2016).

**2 Perez J, Vrooman L, Ricke WA, Hunt PA et al.** Bisphenol A and reproductive health: update of experimental evidence, 2007-2013. Environ Health Perspect 2014 122:775-786.

**3 Calafat AM, Ye X, Wong LY, Bishop AM, Needham LL.** Urinary concentrations of four parabens in the US population: NAHES 2005-2006. Environ Health Perspect 2010 118:679-685.

**4 Gee RH, Charles A, Taylor N, Darbre PD.** Estrogenic and androgenic activity of triclosan in breast cancer cells. J Appl Toxicol 2008 28(1):78-91.

**5 Krause M, Klit A, Jensen M, Sorborg T et al.** Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. Int J Androl 2012 35(3): 424-436.

**6 Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, et al.** Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European birth cohorts. Environ Health Perspect 2012 120:162-170.

**7 Snidjer CA, Roeleveld N, Te Velde E, et al.** Occupational exposure to chemicals and fetal growth: the Generation R Study. Hum Reprod 2012 27:910-920.

**8 Birks L, Casas M, Garcia AM, et al.** Occupational Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Birth Weight and

Length of Gestation: A European Meta-Analysis. *Environ Health Perspect.* 2016 Nov; 124(11): 1785–1793.

**9 Scinicariello F, Buser MC.** Serum Testosterone Concentrations and Urinary Bisphenol A, Benzophenone-3, Triclosan, and Paraben Levels in Male and Female Children and Adolescents: NHANES 2011–2012. *Environ Health Perspect.* 2016 Dec; 124(12): 1898–1904.

**10 Van Tongeren M, Nieuwenhuijsen MJ, Gardiner K,** et al. A job-exposure matrix for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the ascition between maternal occupational exposure and hypospadias. *Ann Occup Hyg* 2002 46:465-477.

**11 Chen F, Zhou L, Bai Y,** et al. Sex differences in the abduct HPA axis and affective behaviors are altered by perinatal exposure to a low dose of bisphenol A. *Toxicol Sci* 2014; 139(1):198-209 Res 2014 1571:

**12 Fernandez M, Bourguignon N, Lux-Lantos V,** et al. Neonatal exposure to bisphenol A and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adults rats. *Environ Health Perspect.* 2010 118:103-1608.

**13 Janjua NR, Mogensen B, Anderson AM,** et al. Systematic absorption of the sunscreens benzophenone-3, octyl-methoxycinnamate, and 3-(4methyl-benzylidene) camphor after whole-body topical application and reproductive hormone levels in humans. *J Invest Dermatol* 2004 123:57-61.

**14 Meeker JD, Ferguson KK.** Urinary phtalates metabolites are associated with decreased serum testosterone in men, women, and children from NAHNES 2011-2012. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 99:4346-4352.

#### Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.