

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2025

THESE 2025/TOU3/2027

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

DAMASIO Annelyse

**L'INFLUENCE DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX DANS LA PUBERTE
PRECOCE**

Le jeudi 17 avril 2025

Directeur de thèse : Dr. LE NAOUR Augustin

JURY

Président : Pr. BOUTET Elisa
1er assesseur : Dr. LE NAOUR Augustin
2ème assesseur : Dr. GAUSSERAND Arnaud

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 22/01/2025

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	M. BOUAJILA J.(*)	Chimie Analytique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme BOUTET E.	Toxicologie – Sémiologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	Mme COLACIOS C.(*)	Immunologie
M. FAVRE G.	Biochimie	Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
M. PASQUIER C.	Bactériologie – Virologie	M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. PUISSET F.(*)	Pharmacie Clinique	Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique	M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. VALENTIN A.	Parasitologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
		M. GUIARD B.	Pharmacologie
		M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
		Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
		M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		Mme TOURRETTE-DIALLO A.(*)	Pharmacie Galénique
		Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

M. ANTRAYGUES Kevin	Chimie thérapeutique
Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie – Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme COMPAGNE Nina	Chimie Pharmaceutique
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
M. FARGE Thomas	Physiologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme GERAUD M.	Biochimie
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme PETIT A-E.	Pharmacie Clinique
Mme PEREZ P.	Hématologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. SAOUDI M.	Pharmacie Galénique

SERMENT DE GALIEN

« En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque. »

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur LE NAOUR d'avoir accepté d'être mon maître de thèse et de m'avoir accompagné tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre soutien.

Je remercie Madame BOUTET et Monsieur GAUSSERAND d'avoir accepté ma demande d'être membres du jury. Merci pour votre intérêt et votre présence.

Je remercie aussi la Faculté et tous les professeurs qui m'ont apporté un socle de connaissances solide afin d'exercer mon métier en toute sécurité.

Je remercie la pharmacie La Croix de Seilh où j'ai effectué mon stage de 6^{ème} année et où je travaille toujours.

Merci Monsieur LOPEZ de prendre le temps de partager vos connaissances et votre expérience pour que je puisse évoluer et devenir une pharmacienne d'officine accomplie.

Merci à toute l'équipe officinale qui m'accompagne au quotidien. Je remercie les pharmaciens Mélanie LOPEZ, Ombeline CHAPONNET et Sofiane AHRAB ainsi que les préparatrices en pharmacie Sabrina MENGARDUQUE et Manon BULAK.

Je remercie ma famille qui m'a soutenue tout au long de mes études et qui me soutient toujours. Merci à mes parents de m'avoir accompagnée dans ces longues études et de m'avoir aidée à devenir la personne que je suis. Merci à mes sœurs, Marie-Laure et Coraline, pour leurs conseils et leur bienveillance.

Et un grand merci à ma maman, à Marie-Laure, à Coraline et à ma marraine pour la correction des petites fautes d'orthographe qui s'étaient glissées dans le manuscrit.

Je remercie Julien, mon compagnon, pour son soutien sans faille et ses encouragements. Merci de me pousser à donner le meilleur de moi-même.

Je remercie mes amis qui m'ont soutenue.

Je remercie tout particulièrement Gwenola, mon amie d'enfance, que je connais depuis maintenant 22 ans. Merci de croire en moi.

Merci à mes amies du collège et du lycée, Laura, Céline, Susana, Marilyse et Eva. Merci d'être toujours là, de m'aider à avancer et pour tous ces merveilleux souvenirs partagés avec vous.

Merci à tous mes compagnons de plumes que j'ai rencontrés par hasard et que je ne voudrais jamais oublier. Remerciements tout particulier à Laurie, qui m'a encouragée et soutenue, en espérant ne jamais te perdre de vue. Merci Françoise pour votre attention, votre écoute et vos mots chaleureux et justes.

TABLE DES MATIERES

SERMENT DE GALIEN	3
REMERCIEMENTS.....	4
TABLE DES MATIERES.....	6
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	10
PHYSIOPATHOLOGIE	12
1) LA PHYSIOLOGIE DE LA PUBERTE	12
1.1) <i>La levée d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique</i>	12
1.2) <i>L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique</i>	14
1.3) <i>Le développement des caractères sexuels primaires et secondaires</i>	15
1.4) <i>Facteurs internes et externes influençant le début de la puberté</i>	18
2) LA PUBERTE PRECOCE	20
2.1) <i>Différencier la puberté précoce centrale et la puberté précoce périphérique</i>	21
2.1.1) La puberté précoce centrale	21
2.1.2) La puberté précoce périphérique	21
2.2) <i>Epidémiologie de la puberté précoce centrale</i>	22
2.3) <i>Les conséquences de la puberté précoce</i>	24
2.4) <i>Le diagnostic</i>	24
2.3.1) Le diagnostic clinique	24
2.3.2) Le diagnostic biologique	26
2.3.3) Le diagnostic étiologique	26
2.4) <i>Le traitement de la puberté précoce centrale</i>	27
2.4.1) Les conditions de la prise en charge thérapeutique	27
2.4.2) Les raisons de la prise en charge	27
2.4.3) Le traitement par les analogues de la GnRH	28
2.4.3.1) Mécanisme d'action	28
2.4.3.2) Posologie	28
2.4.3.3) Effets indésirables	28
2.4.3.4) Contre-indications	29
2.4.3.5) L'arrêt du traitement	30

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	30
1) DEFINITION	30
2) HISTORIQUE	32
3) LES EFFETS GENERAUX DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	34
3.1) <i>Période de vulnérabilité</i>	34
3.2) <i>Le mécanisme d'action et l'effet multigénérationnel</i>	34
3.3) <i>L'épigénétique et l'effet transgénérationnel</i>	36
3.4) <i>La notion de dose</i>	36
3.5) <i>L'effet cocktail</i>	39
4) LES SUBSTANCES	39
4.1) <i>Le Bisphénol A</i>	40
4.1.1) Généralités	40
4.1.2) Sources d'exposition	41
4.1.3) Mécanisme d'action	42
4.1.4) Réglementation	43
4.1.5) La substitution du Bisphénol A	44
4.1.6) Les autres phénols	45
4.2) <i>Les phtalates</i>	46
4.2.1) Généralités	46
4.2.2) Sources d'exposition	47
4.2.3) Mécanisme d'action	48
4.2.4) Réglementation	49
4.3) <i>Les pesticides organochlorés</i>	50
4.3.1) Généralités	50
4.3.2) Source d'exposition	51
4.3.3) Mécanisme d'action	52
4.3.4) Réglementation	53
4.4) <i>Phytoestrogènes</i>	54
4.4.1) Généralités	54
4.4.2) Source d'exposition	55
4.4.3) Mécanisme d'action	55
4.4.4) Recommandations	56
5) COMMENT EVITER LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	57
LES AUTRES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	59
1) SURPOIDS ET OBESITE	59

1.1)	<i>Lien entre obésité et puberté précoce</i>	60
1.2)	<i>Les hormones et les lipides dans l'obésité</i>	60
1.2.1)	La leptine	60
1.2.2)	L'insuline	61
1.2.3)	Les céramides	62
1.3)	<i>L'alimentation riche en graisse</i>	62
1.3.1)	L'inflammation hypothalamique	63
1.3.2)	La phénixine	63
1.3.3)	Le microbiote intestinal	63
2)	L'ADOPTION A L'ETRANGER	64
2.1)	<i>La croissance de rattrapage post-adoption</i>	66
2.2)	<i>Le changement d'exposition aux perturbateurs endocriniens</i>	67
3)	LA PANDEMIE DE LA COVID-19	68
3.1)	<i>L'infection par la COVID-19</i>	69
3.2)	<i>Le stress</i>	70
3.3)	<i>Les écrans</i>	71
	CONNAISSANCES DES JEUNES PARENTS SUR LA PUBERTE PRECOCE ET LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	72
1)	LE CONTENU DU QUESTIONNAIRE	73
2)	LES REPONSES	74
3)	DISCUSSION	81
3.1)	<i>La puberté précoce</i>	81
3.2)	<i>Les perturbateurs endocriniens</i>	82
3.3)	<i>L'information sur les perturbateurs endocriniens</i>	88
4)	AVANTAGES ET LIMITES DU QUESTIONNAIRE	90
5)	CONCLUSION SUR LES RESULTATS DU QUESTIONNAIRE	91
	CONCLUSIONS	92
	REFERENCES	95
	ANNEXES	107
	RESUME	115

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Age (moyen ou médian) d'apparition des premières règles (menarcheal age), dans différents pays en voie de développement, en fonction des conditions de vie aisées (well-off) ou non (underprivileged)	11
Figure 2 : Modulation de l'axe HHG par divers mécanismes influençant l'arrivée de la puberté	13
Figure 3 : Représentation de l'axe HHG	14
Figure 4 : Les étapes du développement sexuel chez les filles et les garçons.....	16
Figure 5 : Les stades de Tanner.....	17
Figure 6 : Les facteurs internes et externes pouvant influencer sur les mécanismes de début et de fin de la puberté.....	20
Figure 7 : Taux prédits d'incidence de puberté précoce centrale idiopathique dans les départements français chez les filles âgées de moins de 9 ans (en orange) et les garçons de moins de 10 ans (en bleu) à la première délivrance d'agonistes de la GnRH, à partir des données de remboursement de 2011-2013	23
Figure 8 : Suspicion de puberté précoce, quand faut-il explorer ?.....	25
Figure 9 : L'exposition aux perturbateurs endocriniens	31
Figure 10 : Les effets néfastes liés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens ...	32
Figure 11 : L'exposition pendant la grossesse touche trois générations	35
Figure 12 : L'exposition aux perturbateurs endocriniens cause des effets multigénérationnels (F1 et F2) et transgénérationnel (F3).....	36
Figure 13 : Exemple de courbe dose-réponse.....	38
Figure 14 : Structure chimique du 17 β -œstradiol.....	40
Figure 15 : Structure chimique du Bisphénol A.....	41
Figure 16 : Structure chimique du DEHP	47
Figure 17 : Structure chimique du DDT	51
Figure 18 : Structure chimique de l'isoflavone	54
Figure 19 : Les facteurs environnementaux, modifiés par la pandémie du Covid-19, ayant pu influencer l'incidence de la puberté précoce	69

INTRODUCTION

Avant toute chose, il est très intéressant de noter que l'âge d'apparition de la ménarche (première occurrence des menstruations) aurait avancé de 4 ans, entre le milieu du XIX^{ème} siècle et le milieu du XX^{ème} siècle, passant en moyenne de 17 ans à 13 ans, en France et aux Etats-Unis ainsi que dans d'autres pays industrialisés. Cette progression de l'âge peut être rattachée à l'amélioration des conditions socio-économiques, du statut nutritionnel et de l'hygiène. (1)

En allant un peu plus loin, il semblerait qu'il y ait une différence d'âge d'apparition de la puberté entre les habitants de différents pays. Dans les pays développés, la puberté apparaît plus tôt par rapport aux pays en voie de développement.

Il existerait aussi des différences entre les habitants d'un même pays en fonction des conditions de vie aisées ou non des différentes populations (figure 1). Ainsi, si on prend la ménarche comme point de repère, elle apparaîtrait plus tard au sein des populations défavorisés. (2)

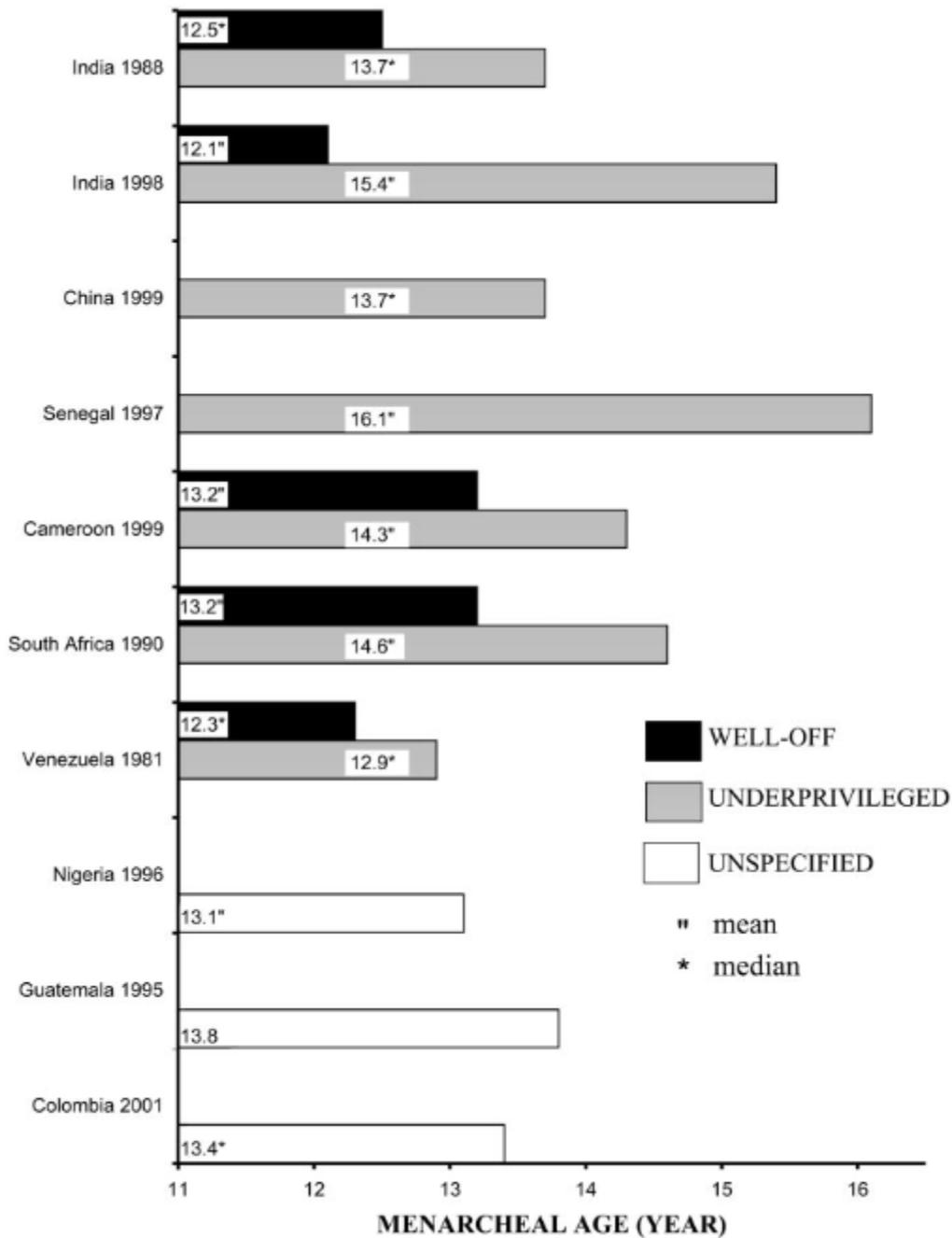


Figure 1 : Age (moyen ou médian) d'apparition des premières règles (menarcheal age), dans différents pays en voie de développement, en fonction des conditions de vie aisées (well-off) ou non (underprivileged)

Source : Parent AS et al. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. 2003.

Pour conclure, l'âge d'apparition de la puberté peut différer à travers le monde. En France, il semble correspondre aux standards européens.

PHYSIOPATHOLOGIE

1) LA PHYSIOLOGIE DE LA PUBERTE

La puberté est une période de transition de l'enfance à l'âge adulte. L'enfant devient un adolescent et son corps développe les caractères sexuels primaires et secondaires qui aboutiront à la maturité physico-psychique et à la fonction de reproduction.

1.1) La levée d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique

La puberté débute lors de la levée d'inhibition d'un axe neuroendocrine : l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HHG). Cet axe est sous le contrôle de nombreux signaux neuronaux : certains inhibiteurs et d'autres activateurs (figure 2).

La kisspeptine joue un rôle clé dans la régulation de l'axe HHG. C'est un neuropeptide codé par le gène *KISS1* que l'on retrouve dans 2 types de neurones présents dans l'hypothalamus : le neurone à kisspeptine et le neurone KNDy (neurone de la kisspeptine, de la neurokinine B et de la dynorphine A).

Dans le neurone KNDy, la sécrétion de la kisspeptine est régulée, via un système autocrine, par la neurokinine B qui est stimulatrice et par la dynorphine A qui est inhibitrice. Cette balance activatrice / inhibitrice permet un contrôle précis de la sécrétion de kisspeptine.

Cette kisspeptine vient ensuite se fixer à son récepteur KISS1R (aussi nommé GPR54) présent sur les neurones à GnRH pour venir activer cet axe HHG. (3) (4)

Bien évidemment, le contrôle de la puberté est bien plus complexe que cela. Ainsi d'autres signaux rentrent aussi en compte dans l'activation de cet axe. Pour illustrer mon propos, il est intéressant de parler du monoxyde d'azote (NO). Ce neuromodulateur joue le rôle inverse de la kisspeptine : il inhibe l'axe HHG. La kisspeptine et le monoxyde d'azote seraient alors comme le yin et le yang et sont inclus dans un système que l'on appelle KiNG (Kisspeptine-nNOS-GnRH). La kisspeptine provoque la sécrétion de la gonadolibérine (GnRH) et le monoxyde d'azote

provoque des arrêts de cette sécrétion : on obtient alors une sécrétion pulsatile de cette GnRH qui est cruciale pour le développement et la fonction de l'axe reproducteur. (5)

D'autres signaux peuvent venir inhiber la sécrétion de GnRH tels que l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), la dynorphine A et MKRN3 (*Makorin Ring Finger Protein 3* : il s'agit notamment d'une protéine qui a un effet inhibiteur sur la GnRH durant l'enfance et donc qui empêche le déclenchement de la puberté). Ces signaux sont eux-mêmes inhibés par d'autres facteurs, comme la leptine et le glutamate, ce qui va résulter à la sécrétion de GnRH. (3) (6)

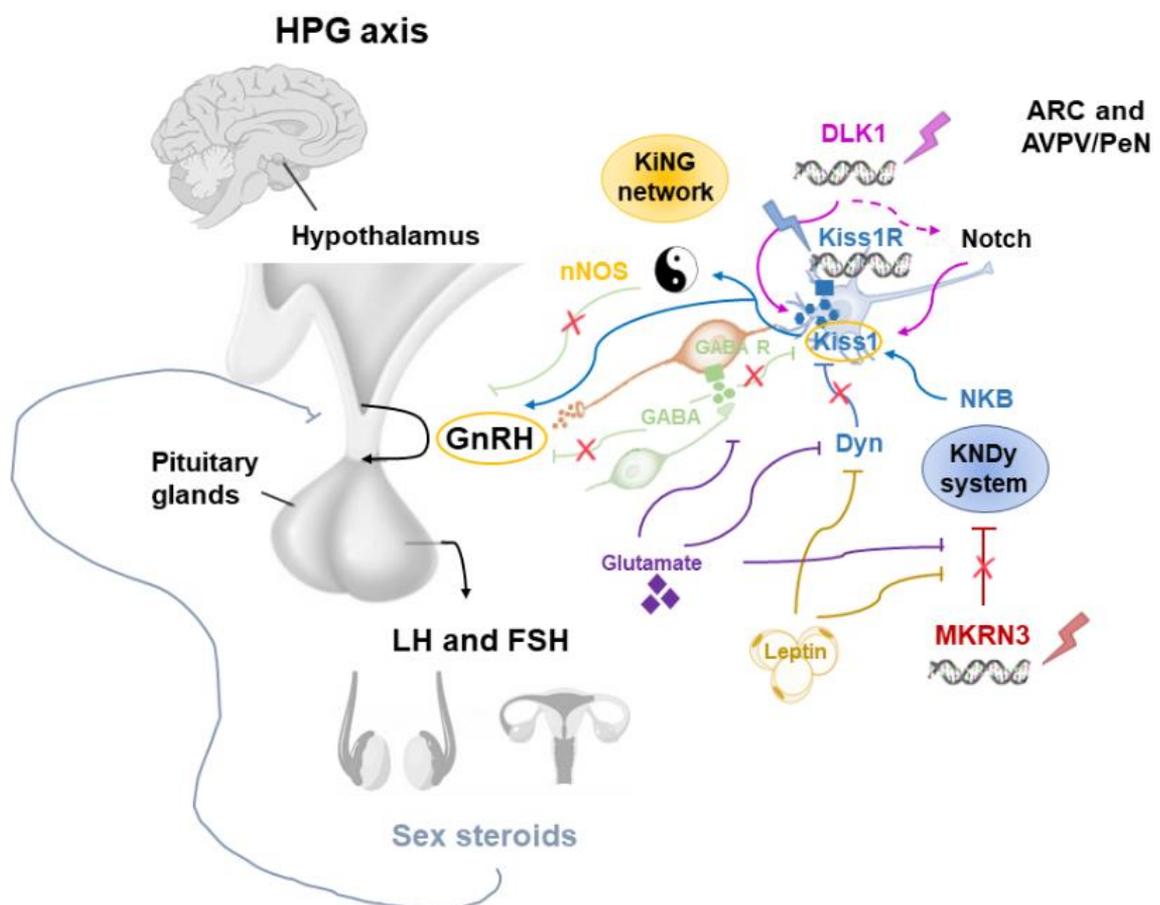


Figure 2 : Modulation de l'axe HPG par divers mécanismes influençant l'arrivée de la puberté.

ARC and AVPV/PeN, noyaux de l'hypothalamus ; *Dyn*, dynorphine A ; *NKB*, neurokinine B ; *KNDy system*, système KNDy ; *Kiss1*, kisspeptine ; *Kiss1R*, gène du récepteur de la kisspeptine ; *KING network*, kisspeptine-nNOS-GnRH ; *nNOS*, oxyde nitrique synthase neuronale

Source : Faienza MF et al. Genetic, epigenetic and environmental influencing factors on the regulation of precocious and delayed puberty. 2022.

1.2) L'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique

Au début de la puberté, notamment sous le contrôle de la kisspeptine, l'hypothalamus débute la sécrétion diurne et pulsatile de la GnRH qui vient stimuler la sécrétion des hormones gonadotropes au niveau de l'hypophyse : l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH). La LH et la FSH vont ensuite jusqu'aux gonades pour permettre la synthèse des hormones sexuelles et la gamétogénèse. Les hormones sexuelles féminines sont la progestérone et les œstrogènes, alors que c'est la testostérone au niveau masculin (figure 3). Ces hormones sexuelles vont mener au développement des caractères sexuels primaires et secondaires. (7)

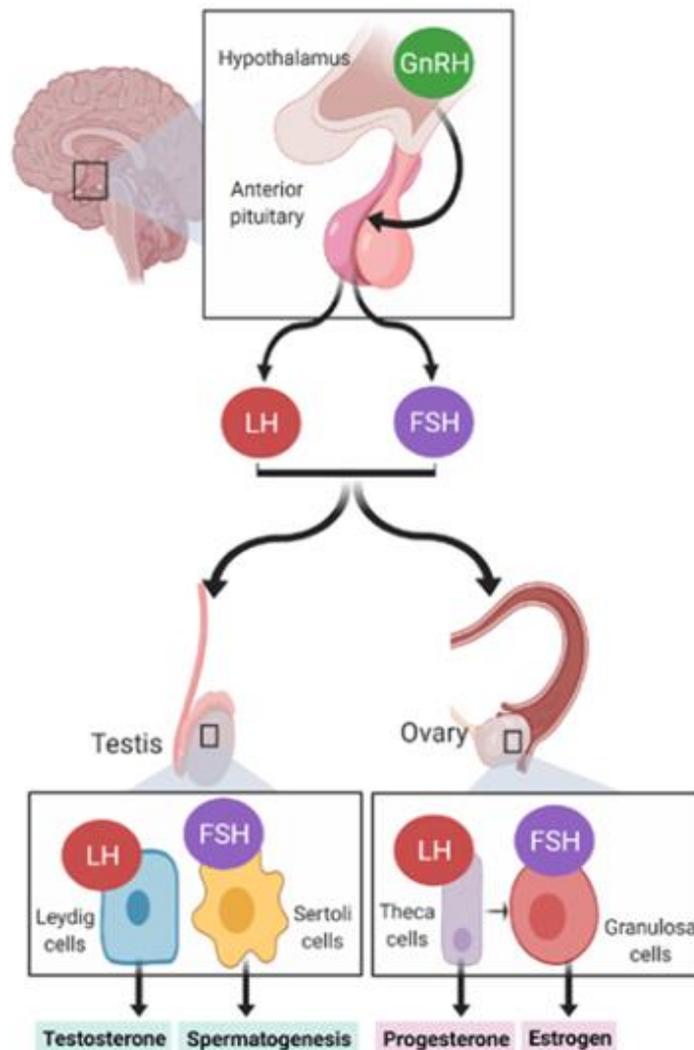


Figure 3 : Représentation de l'axe HHG

Source : Manotas MC et al. *Genetic and Epigenetic Control of Puberty*. 2022.

1.3) Le développement des caractères sexuels primaires et secondaires

Les caractères sexuels primaires correspondent aux organes reproducteurs. Chez le garçon, cela englobe le pénis et les testicules. Chez la fille, sont regroupés la vulve, le vagin, l'utérus et les ovaires.

Les caractères secondaires correspondent aux modifications corporelles qui se produisent lors de la puberté et qui sculptent la silhouette féminine ou masculine.

Chez la fille, la puberté débute entre 8 et 12 ans par la thélarche (le développement des seins). D'autres changements surviennent ensuite comme la poussée de croissance, l'apparition des poils axillaires, la pubarche (l'apparition de la pilosité pubienne), l'augmentation de la masse graisseuse et l'élargissement des hanches. La ménarche survient généralement 2 à 3 ans après la thélarche.

Chez le garçon, la puberté est plus tardive. Elle commence entre 9 et 14 ans et est initiée par l'augmentation du volume testiculaire au-delà de 4mL (qui atteindra, au final, 20mL). Les autres signes sont la poussée de croissance, l'apparition des poils axillaires, la pubarche, l'augmentation de la masse musculaire, la mue de la voix, l'allongement de la taille du pénis et les premières éjaculations. (8)

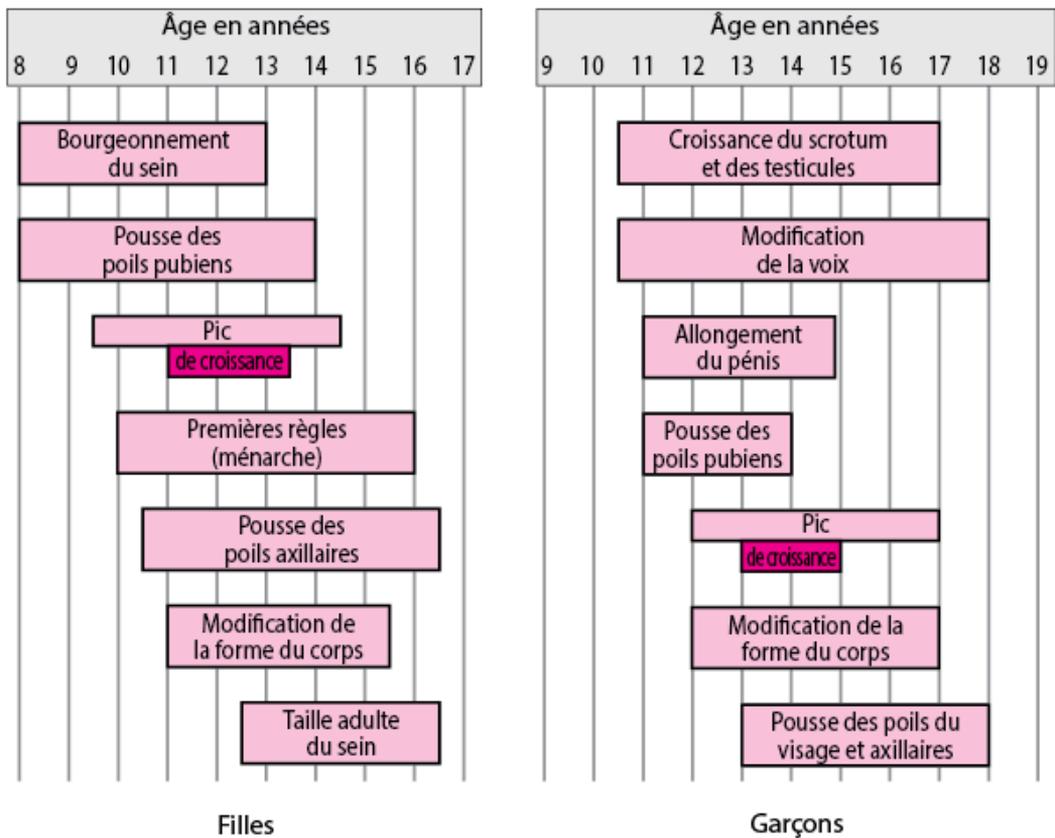


Figure 4 : Les étapes du développement sexuel chez les filles et les garçons

Source : merckmanuals.com

Le stade de Tanner permet d'évaluer l'évolution des caractères sexuels secondaires. Cette classification divise en 5 stades le développement des seins, des poils pubiens et des organes génitaux. Le stade 1 correspond à la prépuberté et le stade 5 à une puberté terminée (figure 5).

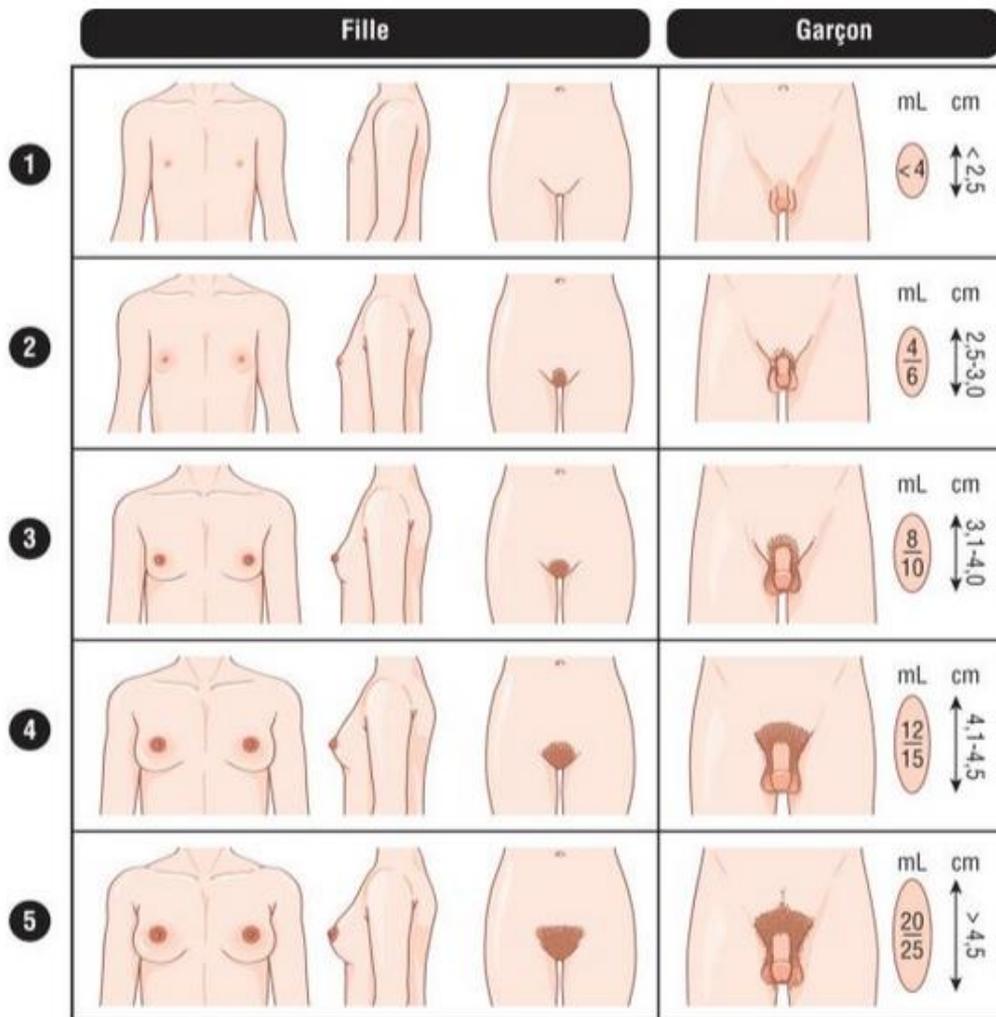


Figure 5 : Les stades de Tanner

Source : Collège national des pédiatres universitaires. Puberté normale ou pathologique.
<https://www.pedia-univ.fr/deuxieme-cycle/referentiel/croissance-developpement/puberte-normale-pathologique>

	Développement mammaire chez la fille	Développement des organes génitaux externes chez le garçon	Développement de la pilosité pubienne
Stade I	Absence de développement mammaire	Testicules et verges infantiles	Absence de pilosité
Stade II	Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole	Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6 mL	Quelques poils sur le pubis
Stade III	Glande mammaire dépassant la surface de l'aréole	Augmentation du volume testiculaire de 6 à 12 mL et de la taille de la verge	Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse
Stade IV	Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande, sillon sous-mammaire	Augmentation du volume testiculaire de 12 à 16 mL et de la taille de la verge	Pilosité pubienne fournie n'atteignant pas la racine des cuisses
Stade V	Aspect adulte	Morphologie adulte	Aspect adulte (triangulaire chez la femme, losangique chez l'homme s'étendant à la racine des cuisses et s'allongeant vers l'ombilic)

1.4) Facteurs internes et externes influençant le début de la puberté

Nous avons déjà vu les signaux activateurs et inhibiteurs de la sécrétion de GnRH. Mais d'autres facteurs vont pouvoir influencer l'axe HHG comme (figure 6) :

- Les perturbateurs endocriniens (PE) qui viennent altérer le signal hormonal par divers mécanismes.
- Le surpoids et l'obésité : par exemple, les cellules adipeuses vont sécréter de la leptine qui induit une augmentation de la sécrétion de LH.

- Le système digestif avec la découverte de l'axe « microbiote-intestin-cerveau ». Une altération du microbiote intestinal pourrait être à l'origine d'une augmentation de la sécrétion de GnRH et de kisspeptine au niveau de l'hypothalamus.
 - Le stress lors de la vie foétale. L'hypothèse serait la suivante : si un stress est subi lors de la vie foétale (comme par exemple un retard de croissance foetal) et que ce stress est susceptible d'augmenter le risque de maladie ou de mortalité, alors l'individu devrait être capable de se reproduire plus tôt afin de compléter son cycle de vie.
 - Le stress psychosocial qui pourrait être associé au niveau socio-économique dans lequel l'individu se développe. En effet, les jeunes filles qui migrent d'un pays en cours de développement vers un pays développé sont plus à risque d'initier une puberté précoce (notamment dans le cadre d'une adoption à l'étranger).
 - L'épigénétique qui va modifier l'expression des gènes. Par exemple, une modification de la méthylation du promoteur du gène *KISS1* augmente l'expression de ce gène et peut ainsi avancer l'âge de survenue de la puberté.
- (9)

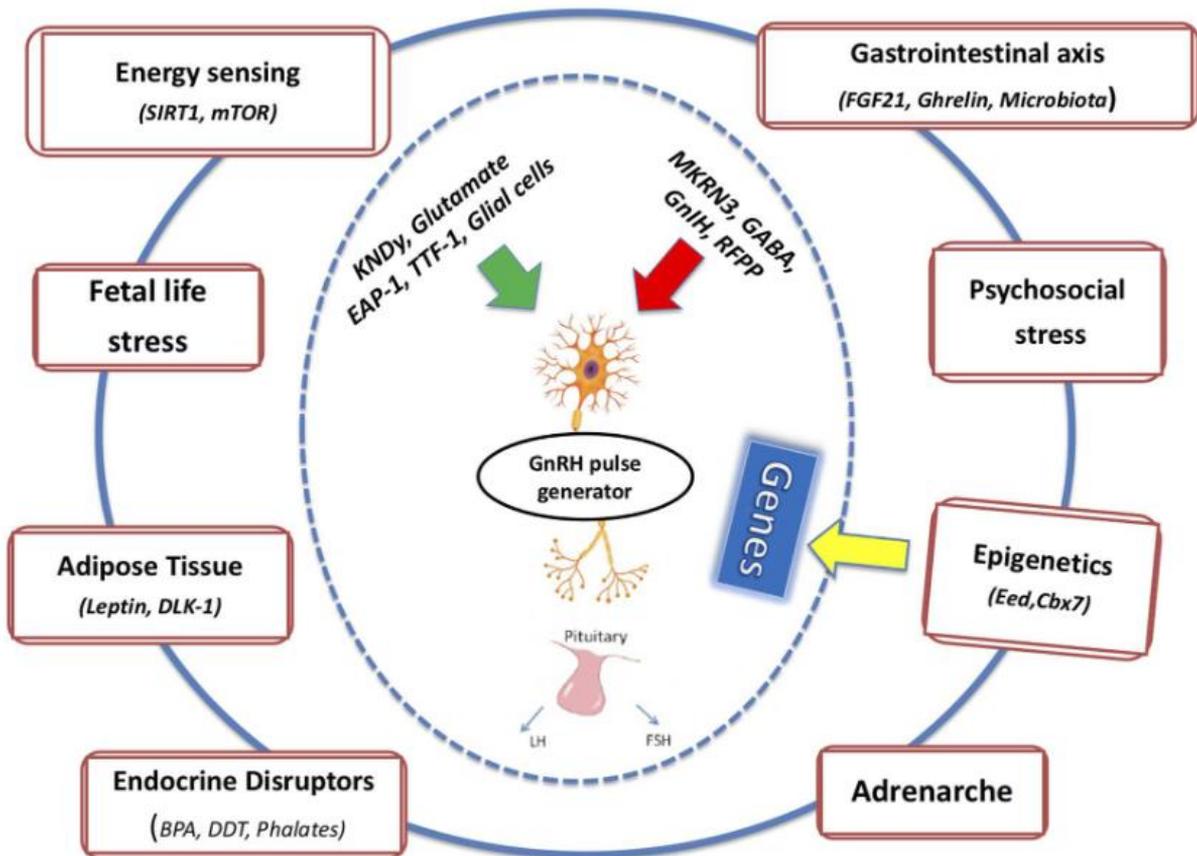


Figure 6 : Les facteurs internes et externes pouvant influencer sur les mécanismes de début et de fin de la puberté

Source : Livadas S, Chrousos GP. Molecular and Environmental Mechanisms Regulating Puberty Initiation: An Integrated Approach. Frontiers in Endocrinology. 2019

2) LA PUBERTE PRECOCE

La puberté précoce est définie par l'apparition des caractères sexuels secondaires avant l'âge de 8 ans pour les filles et avant l'âge de 9 ans pour les garçons. Les premiers signes sont respectivement le développement des seins et l'augmentation du volume testiculaire. Secondairement, d'autres signes pourront être retrouvés comme l'apparition des poils pubiens et axillaires, la croissance staturale, le développement de la musculature ou l'acné. (10)

Il existe deux types de puberté précoce : la puberté précoce centrale dite GnRH dépendante et la puberté précoce périphérique dite GnRH indépendante.

2.1) Différencier la puberté précoce centrale et la puberté précoce périphérique

2.1.1) La puberté précoce centrale

La puberté précoce centrale (PPC) est GnRH dépendante, c'est-à-dire qu'elle est causée par l'activation de l'axe HHG. Elle peut être fonctionnelle ou déclenchée par des lésions du système nerveux central (SNC).

- La PPC fonctionnelle est souvent idiopathique (cela signifie que l'étiologie est inconnue). Chez la fille, c'est la cause de puberté précoce la plus retrouvée. Plusieurs hypothèses sont aujourd'hui étudiées afin de mieux comprendre l'apparition de la puberté précoce centrale idiopathique (PPCI). Il est notamment question de la présence de mutation génétique (au niveau de *KISS1*, *KISS1R* ou *MKRN3*) et de l'implication des facteurs environnementaux (PE, surpoids et obésité, stress ainsi que l'adoption des enfants à l'étranger).
- La PPC induite par des lésions ou des malformations du SNC est plus rare et est plutôt diagnostiquée chez le garçon. On pourra retrouver comme étiologie des tumeurs du SNC, des kystes arachnoïdiens ou des atteintes post-radiothérapie. (11)

Dans le cadre de cette thèse, seulement la PPCI sera développée car c'est cette de forme de puberté qui est influencée par les facteurs environnementaux.

2.1.2) La puberté précoce périphérique

La puberté précoce périphérique (PPP) est GnRH indépendante. Elle est causée par une production des hormones sexuelles dans les gonades ou dans des zones extra-gonadiques, sans que l'axe HHG ne rentre en jeu. La PPP peut être congénitale ou acquise. L'étiologie la plus souvent retrouvée est l'hyperplasie congénitale des surrénales, mais il existe aussi les tumeurs gonadiques ou le syndrome de McCune-

Albright. En fonction de l'étiologie, l'apparition des caractères sexuels peut différer par rapport à la puberté « classique » et la PPC. (12)

2.2) Epidémiologie de la puberté précoce centrale

Les données épidémiologiques concernant la puberté précoce sont récentes et rares au niveau international.

Une étude a été réalisée par Santé Publique France (SPF) en 2017 afin d'estimer l'incidence de la PPCI en France Métropolitaine et afin d'analyser la répartition géographique. Pour ce faire, ils ont utilisé un indicateur reflétant le nombre d'enfants traités par un analogue de la GnRH entre 2011 et 2013.

L'étude a montré que le taux d'incidence annuel est de 2,68 pour 10 000 filles (soit 1173 nouveaux cas par an) et 0,24 pour 10 000 garçons (soit 117 nouveaux cas par an). Les filles sont donc 10 fois plus touchées que les garçons. (13)

Il y a donc environ 1300 nouveaux cas de PPCI par an dans notre pays. L'incidence a augmenté de 4,5% entre 2007 et 2017. (14)

De plus, il y a une hétérogénéité géographique importante de l'incidence de la PPCI ce qui questionne l'influence des facteurs environnementaux dans ce trouble (figure 7). L'incidence de la PPCI serait supérieure dans le sud de la France avec de nombreux cas en région Midi-Pyrénées ainsi que dans la zone Rhône-Alpes. Plusieurs hypothèses sont étudiées dans ces deux régions : un contexte fort d'immigration et la richesse des cultures agricoles. Cependant, d'autres régions qui connaissent une forte immigration ou qui possèdent des terres agricoles riches ne font pas l'objet d'une plus forte incidence. (13)

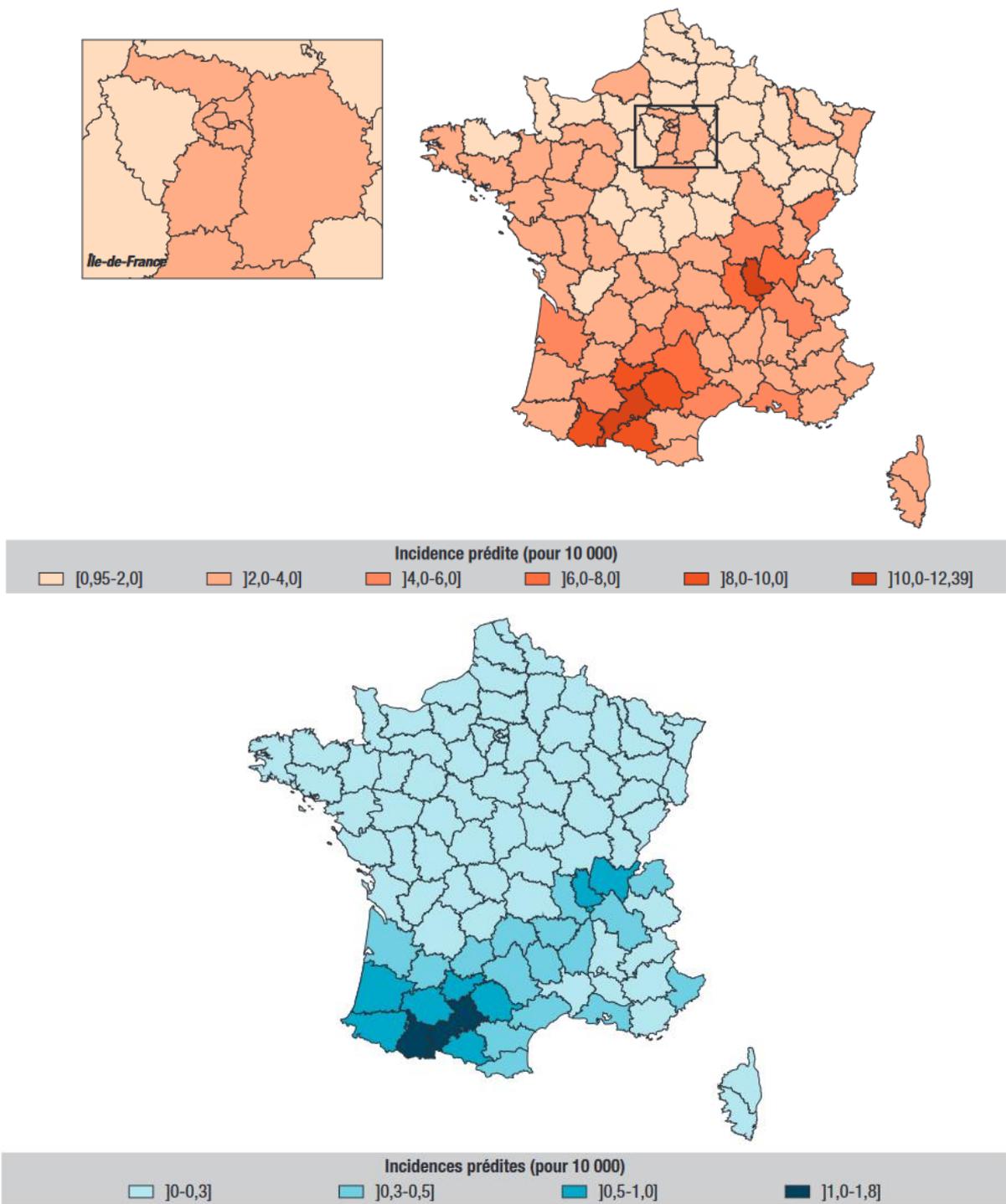


Figure 7 : Taux prédits d'incidence de puberté précoce centrale idiopathique dans les départements français chez les filles âgées de moins de 9 ans (en orange) et les garçons de moins de 10 ans (en bleu) à la première délivrance d'agonistes de la GnRH, à partir des données de remboursement de 2011-2013

Source : Rigou A et al. L'incidence de la puberté précoce centrale idiopathique en France révèle une hétérogénéité géographique importante. 21 sept 2017

Il est tout de même important de noter que cette étude se base sur les données de remboursement des analogues de la GnRH. Elle ne prend pas en compte les PPCI non diagnostiquées ou non traitées. Ainsi l'incidence de la PPCI est possiblement sous-évaluée.

2.3) Les conséquences de la puberté précoce

La toute première conséquence d'une puberté précoce est la perte de chance d'atteindre la taille adulte potentielle, causée par une maturation osseuse trop rapide (par fermeture précoce des cartilages de croissance). Le traitement de la puberté précoce est essentiellement donné pour permettre à l'enfant de grandir et améliorer le pronostic de sa taille adulte.

La puberté est aussi le début des changements émotionnels de l'enfant. Beaucoup de parents veulent traiter une puberté précoce pour des raisons socio-psychologiques. Certaines études suggèrent que la puberté précoce est associée à des problèmes scolaires, de l'agressivité, une augmentation de la libido, des pulsions sexuelles voire une exhibition ou une instabilité, pouvant persister jusqu'à l'âge adulte. Ces problèmes seraient moins fréquents chez les enfants traités. (15)

Des études montrent qu'une avancée de la ménarche est aussi associée à une augmentation du risque de comorbidités à l'âge adulte : maladies métaboliques (obésité, insulino-résistance, diabète de type 2, hypertension), pathologies cardiovasculaires (hypertension, AVC, ischémie cardiaque, ...) et cancer du sein. (16)

2.4) Le diagnostic

Le diagnostic se fait en trois temps : il est d'abord clinique, puis biologique et enfin étiologique.

2.3.1) Le diagnostic clinique

Le diagnostic clinique correspond à l'interrogatoire des parents et à l'examen clinique de l'enfant.

Les parents vont tout d'abord être alertés par le développement précoce d'un ou plusieurs caractère(s) sexuel(s) chez leur enfant. Ils vont alors consulter un médecin qui va réaliser un interrogatoire (âge d'apparition des premiers signes, vitesse de propagation, antécédent de puberté précoce dans la famille...) ainsi qu'une évaluation clinique (poids, taille, évaluation du stade pubertaire...) et neuropsychologique de l'enfant.

En fonction des critères relevés, une exploration approfondie pourra être réalisée (figure 8). (17)

Filles	Garçons
Poussée mammaire vue strictement avant 8 ans	Augmentation du volume testiculaire avant l'âge de 9,5 ans
Pilosité pubienne avant 8 ans	Pilosité pubienne avant l'âge de 9,5 ans
Poussée mammaire vue entre 8 et 9 ans ; explorer dans certains cas seulement : <ul style="list-style-type: none"> • début pubertaire avant 8 ans (interrogatoire) • vitesse de croissance > 6 cm/an, pronostic de taille inférieur à la taille cible familiale • évolutivité clinique importante (passage d'un stade à un autre en moins de 6 mois) • arguments cliniques pour une pathologie neurogène • arguments cliniques pour une puberté précoce périphérique 	Développement pubertaire vu autour de 10 ans ; explorer dans certains cas seulement : <ul style="list-style-type: none"> • début pubertaire avant 9 ans et demi (interrogatoire) • vitesse de croissance > 6 cm/an, pronostic de taille inférieur à la taille cible familiale • évolutivité clinique importante (passage d'un stade à un autre en moins de 6 mois) • arguments cliniques pour une pathologie neurogène • arguments cliniques pour une puberté précoce périphérique
Règles avant 10 ans	

Figure 8 : Suspicion de puberté précoce, quand faut-il explorer ?

Source : Léger J, Carel JC. *Diagnostic clinique et biologie des pubertés précoces centrales.* 2014

S'il le souhaite, le médecin peut aussi demander à réaliser une radiographie de la main et du poignet gauche afin d'estimer l'âge osseux de l'enfant. Si l'enfant a une puberté précoce, alors son âge osseux sera avancé de plus de 1 à 2 ans par rapport à son âge biologique. Bien évidemment, si la puberté précoce est débutante, alors l'écart entre l'âge osseux et l'âge biologique ne sera pas significatif. (18) (19)

2.3.2) Le diagnostic biologique

Si l'enfant a un des critères du tableau précédent, il fera par la suite un bilan biologique : un dosage hormonal sérique.

- Le test à la GnRH permet de préciser si la puberté précoce est d'origine centrale ou périphérique. Ce test consiste à injecter de la GnRH et à étudier les variations de concentration de la LH et de la FSH plasmatique. En période pré-pubertaire, le taux de LH et FSH va augmenter avec une réponse prédominante de la FSH. Si la puberté précoce est centrale, alors après l'injection de GnRH, la réactivité de la réponse prédomine pour la LH. En cas de PPP, la réactivité de la réponse en FSH ou LH sera nulle. (18)
- Chez le garçon, une testostéronémie peut aussi être réalisée. Le début de la puberté sera suspecté à partir d'un taux de testostérone supérieur à 0,7 nmol/L.
- Chez la fille, le dosage de l'œstrogène est inutile. Sa sécrétion pulsatile rend difficile son interprétation. (17)

2.3.3) Le diagnostic étiologique

En cas de PPC confirmée par biologie, il est recommandé de réaliser une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale afin de trouver l'étiologie.

- Une IRM anormale peut être évocatrice de lésions hypothalamiques : tumeur cérébrale, malformation du SNC (kyste, dysplasie), lésions intracrâniennes (d'origine traumatique ou infectieuse, ou à la suite d'irradiations), etc.
- Une IRM normale peut évoquer une exposition précoce à des agents environnementaux ou endogènes modifiant l'activation pulsatile de la GnRH : exposition précoce à des stéroïdes gonadiques, anomalie de la voie des kisspeptines, adoption à l'étranger, ou d'autres causes idiopathiques. (20)

2.4) Le traitement de la puberté précoce centrale

Un traitement de la PPC par les analogues de la GnRH peut être envisagé selon différents critères (évolutivité de la PPC, taille adulte potentielle). Il se fera sous la surveillance générale d'un pédiatre, d'un endocrinologue ou d'un endocrino-pédiatre.

2.4.1) Les conditions de la prise en charge thérapeutique

Si la PPC a bien été diagnostiquée, un traitement pourra être envisagé selon des critères cliniques d'évolutivité ainsi qu'en fonction du rapport bénéfice / risque.

Si la consultation initiale est proche de l'apparition des premiers signes de la puberté, alors le médecin estimera l'évolutivité de cette puberté sur une période de 3 à 6 mois. S'il estime que le développement mammaire ou testiculaire est rapide, ou si la vitesse de croissance est importante, alors il pourra décider de commencer un traitement. En revanche, si les premiers signes pubertaires sont apparus il y a plus de 6 ou 9 mois, ou s'ils sont à un stade avancé (stade III ou plus de la classification de Tanner), alors le médecin pourra immédiatement initier le traitement. (21)

En cas de formes lentement progressives de puberté précoce, l'instauration d'un traitement n'est pas indiquée. En effet, l'âge moyen des premières règles chez les filles ayant eu cette forme de puberté précoce est dans la norme (la ménarche apparaît environ vers 11 ans).

Dans le cadre d'une PPC liée à une tumeur cérébrale évolutive, l'instauration d'un traitement se fera au cas par cas. (22)

2.4.2) Les raisons de la prise en charge

La PPC peut être prise en charge afin de limiter le risque que l'enfant ait une petite taille lorsqu'il atteindra l'âge adulte. En effet, il est estimé que la perte staturale peut aller jusqu'à 20 cm chez la fille et 12 cm chez le garçon. Grâce au traitement, le gain statural serait de 3 à 10 cm. Ce gain est d'autant plus important lorsque le traitement est initié avant l'âge de 6 ans. A l'inverse, si le traitement est instauré tardivement (proche de 8 ans), le gain statural est presque nul. (15) (21)

Un traitement pourrait également être initié afin de limiter le risque de comportements délictueux, de diminuer le risque de grossesse précoce et de limiter les difficultés psychologiques. (21)

2.4.3) Le traitement par les analogues de la GnRH

Le traitement se fait essentiellement par l'injection intra-musculaire ou sous-cutanée d'un analogue de la GnRH : la triptoréline (DECAPEPTYL® ou GONAPEPTYL®) ou la leuproréline (ENANTONE® ou ZEULIDE®). La triptoréline est sous forme LP et existe aux dosages 3 mg, 3,75 mg et 11,25 mg. La leuproréline est sous forme LP et existe aux dosages 1,88 mg, 3,75 mg et 11,25 mg. (23)

2.4.3.1) Mécanisme d'action

L'injection d'un analogue va permettre la mise en place d'un taux de GnRH constant et continu. Les analogues vont donc, dans un premier temps, induire l'activation de l'axe HHG puis une désensibilisation des récepteurs hypophysaires (qui induisent la sécrétion des gonadotrophines). Il n'y aura donc plus de sécrétion de LH et de FSH. Le développement pubertaire sera arrêté tant que le traitement continu, et il reprendra lorsque le traitement sera stoppé. (21)

2.4.3.2) Posologie

Pour rester efficace, il faut respecter les posologies.

La triptoréline LP 3 mg et LP 3,75 mg ainsi que la leuproréline LP 1,88 mg et LP 3,75 mg doivent être administrées une fois par mois.

La triptoréline LP 11,25 mg et la leuproréline LP 11,25 mg suivent un schéma d'administration trimestrielle. (23) (24)

2.4.3.3) Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables peut légèrement varier en fonction du médicament administré.

Les effets indésirables ci-dessous correspondent à ceux du DECAPEPTYL® LP 11,25mg :

- L'effet indésirable le plus fréquent chez les filles (plus de 1 cas sur 10 individus) est la présence de saignements vaginaux dans le mois qui suit la première injection.
- Sont ensuite fréquemment repérés (de 1 à 10 cas sur 100 individus) : une hypersensibilité à un des composants, une réaction au site d'injection (douleur, érythème, inflammation), des céphalées, des douleurs abdominales, de l'acné, une prise de poids.
- Les effets indésirables peu fréquents (de 1 à 10 cas sur 1000 individus) sont les suivants : obésité, humeur modifiée, défauts visuels, épistaxis, nausées et vomissements, constipation, affection de la peau (prurit, rash, urticaire), cervicalgie, douleur mammaire, malaise.
- Enfin, certains effets indésirables ont été rapportés mais leur fréquence reste indéterminée : choc anaphylactique, labilité émotionnelle, dépression, nervosité, hypertension intracrânienne idiopathique, perturbation visuelle, hypertension artérielle, œdème angioneurotique, myalgie, hyperprolactinémie. (23)

2.4.3.4) Contre-indications

Les contre-indications sont :

- Une hypersensibilité à une substance présente dans le médicament (hypersensibilité à la substance active, à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des excipients mentionnés dans la composition). (23)
- Des saignements vaginaux non diagnostiqués. (24)

2.4.3.5) L'arrêt du traitement

Le traitement est généralement arrêté vers l'âge de 11 ans (cet âge est associé à un pronostic de taille optimale). Les signes pubertaires réapparaissent quelques mois après l'arrêt du traitement. Chez la fille, les règles surviennent entre 12 et 18 mois après l'arrêt de l'analogue à la GnRH. (21)

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

1) DEFINITION

D'après la définition proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2002 et révisée en 2012 : « 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)-population. »

Les PE peuvent être synthétiques ou naturels. Ils sont de toutes sortes : plastifiants, pesticides, polluants organiques persistants, solvants, retardateurs de flamme, etc. Ainsi, ils peuvent se retrouver partout dans l'environnement : nourriture, contenant alimentaire, cosmétique, médicaments, eau, produits ménagers, jouets et autres produits du quotidien contenant du plastique ou des matières synthétiques, etc. (figure 9). (25)



Figure 9 : L'exposition aux perturbateurs endocriniens

Source : Plaquette SNPE publiée par le Ministère de l'Environnement, de l'Energie et de la Mer et par le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Octobre 2016.

Les effets néfastes qu'ils peuvent induire incluent l'obésité et d'autres troubles métaboliques, des troubles de la reproduction, des cancers (notamment hormono-dépendants), des troubles thyroïdiens, des pathologies du neurodéveloppement et la baisse du Quotient Intellectuel (QI), etc. (figure 10).

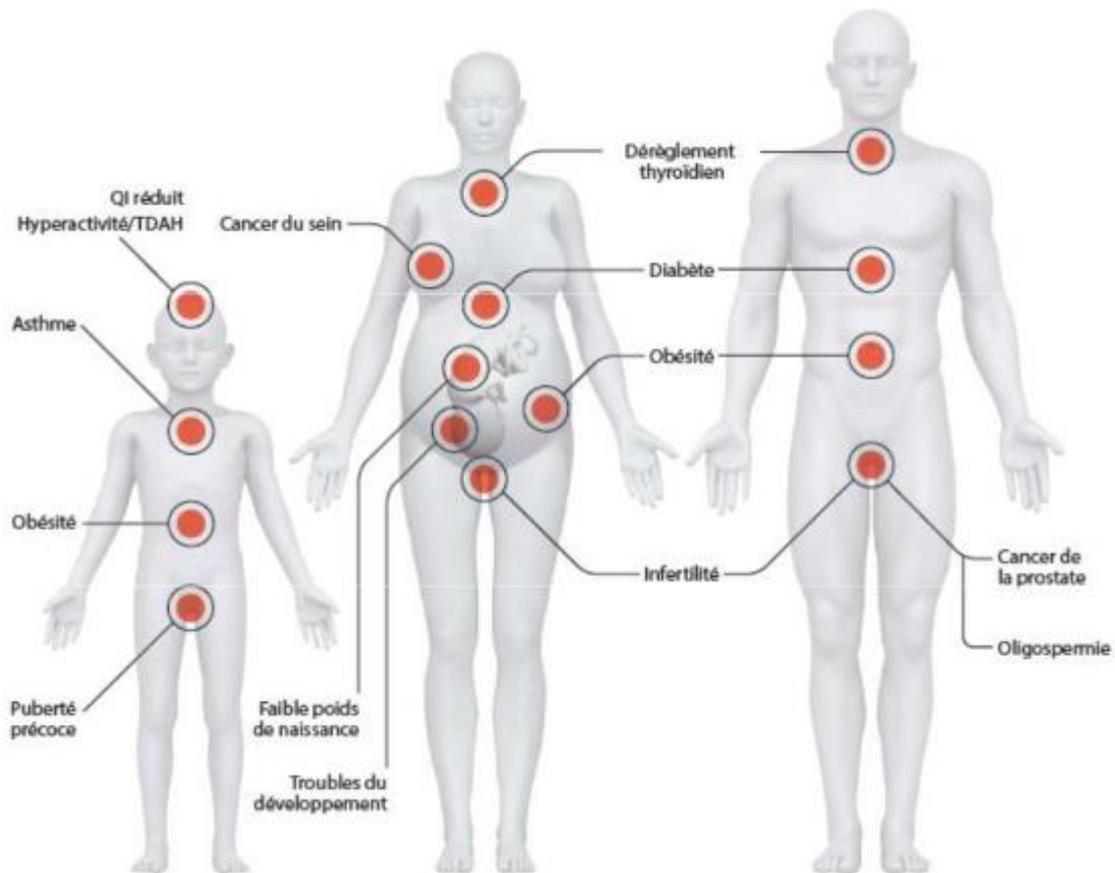


Figure 10 : Les effets néfastes liés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens

Source : BEC E. Journée d'échanges régionale. Dossier de connaissance. Puberté précoce et perturbateur endocrinien : comprendre, repérer, prévenir. 2021

2) HISTORIQUE

Les phénomènes des PE ont été décrits pour la première fois en 1962 (bien que le terme « perturbateur endocrinien » n'a pas été utilisé) par Rachel CARSON. Elle associait la diminution de la population des poissons et des oiseaux à l'accumulation du DDT (Dichlorodiphényltrichloroéthane, un insecticide) et de ses métabolites dans leurs organes. (26)

En 1971, le diéthylstilbestrol, un médicament qui était prescrit pour prévenir le risque de fausse couche et autres complications de la grossesse, a été associé à une augmentation du nombre de cancers vaginaux post-ménopausiques chez les femmes nées de mères qui ont utilisé ce médicament pendant leurs grossesses. Le

médicament a été retiré du marché dans plusieurs pays dont la France en 1977. Plus tard, d'autres effets de cette molécule ont été évoqués : troubles de l'appareil reproducteur, infertilité, cancer prostatique, cancer des testicules. Les effets ne s'arrêtent pas aux enfants mais vont aussi jusqu'aux petits enfants avec une augmentation des irrégularités menstruelles, du cancer des ovaires et de l'hypospadias (malformation de la verge). (26) (27)

Les PE sont définis pour la première fois en 1991 lors de la conférence Wingspread. Ils ont été décrits comme étant un problème mondial pour la nature sauvage mais aussi pour les êtres humains, pouvant induire des pathologies tardives dans la vie. (26)

En 2002, l'OMS sort une première définition des PE : « Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants. » Celle-ci sera réévaluée en 2012 avec les modifications suivantes : « 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)-population. » Cette réévaluation a permis de mettre en avant que les PE peuvent agir en synergie et qu'ils peuvent avoir un effet sur des (sous)-populations entières, et non pas uniquement sur un organisme et sa descendance.

En 2013, six évènements de santé reproductive ont été mis sous surveillance pour leur lien avec les PE : cancer du sein et de la prostate, sexe ratio à la naissance, endométriose et fibrome utérin, indicateurs de syndrome de dysgénésie testiculaire, puberté précoce, taux des hormones de la reproduction dans le sang. (28)

En 2014, la France est le premier pays à mettre en place une Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE), dans le cadre du Programme National de Recherche Environnement – Santé – Travail (PNR EST). Elle a nommé l'Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

(ANSES) pour évaluer, chaque année, une liste de substances suspectées comme étant des PE. (29)

En 2021, SPF a initié l'étude PEPS'PE (Priorisation des Effets sanitaires à surveiller dans le cadre du Programme de Surveillance en lien avec les Perturbateurs Endocriniens), dans le cadre de la SNPE. Ainsi, 59 pathologies ou effets sur la santé sont suspectés d'être en lien avec une exposition à des PE. Parmi ces 59 pathologies, 21 ont été classées comme prioritaires et à surveiller pour leur lien avec les PE (avec une priorité forte, la puberté précoce en fait partie). (28)

Depuis décembre 2022, la classe de danger « Perturbateur endocrinien » a été inclus dans le règlement CLP (Classification, Labelling, Packaging : relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges), au même titre que les substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR). (30)

3) LES EFFETS GENERAUX DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

3.1) Période de vulnérabilité

Les périodes où l'organisme est le plus sensible à l'effet des PE se situent pendant la grossesse ainsi qu'après la naissance (du nourrisson jusqu'aux jeunes enfants). En effet, cela peut s'expliquer par le fait que le corps est en plein développement et que certains mécanismes endocriniens ne sont pas encore matures. (31)

3.2) Le mécanisme d'action et l'effet multigénérationnel

Les PE vont pouvoir affecter la synthèse, la régulation, le transport ainsi que l'élimination des hormones naturelles. Ils peuvent agir via plusieurs mécanismes d'action : effet agoniste (le PE va imiter l'action d'une hormone en se fixant sur son récepteur), effet antagoniste (le PE va empêcher l'hormone de se fixer à son récepteur et ainsi inhiber le signal hormonal), modulation de la régulation des hormones ou de leurs récepteurs, perturbation du transport des hormones ou de leur élimination. (25)
(32)

Ce mécanisme d'action peut avoir un effet multigénérationnel : c'est-à-dire que toutes les générations directement exposées à un PE vont avoir des effets liés à ce PE. Si nous prenons l'exemple d'une femme enceinte, qui correspond à la génération F0, qui est exposée à un PE, elle expose également son enfant *in utero* qui est de la génération F1, ainsi que la génération F2 en exposant les gamètes en développement de son fœtus (figure 11). (33)

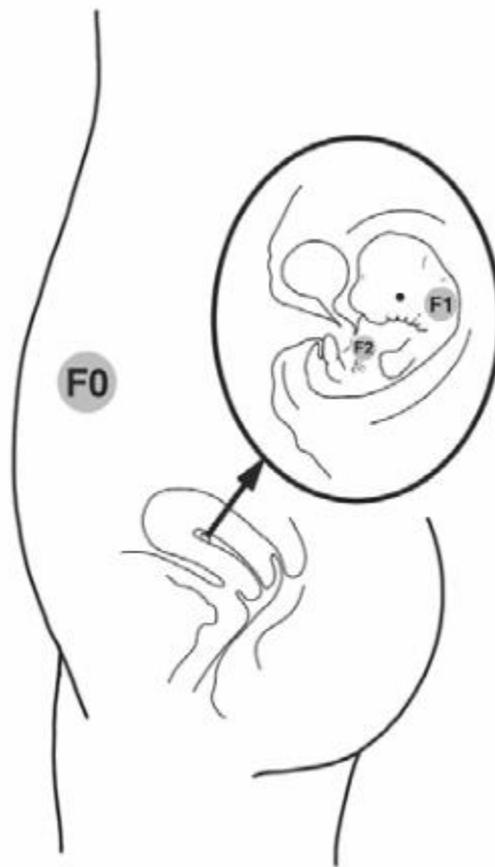


Figure 11 : L'exposition pendant la grossesse touche trois générations

La mère (F0), le fœtus (F1) et la prochaine génération au travers des cellules germinales en cours de développement dans le fœtus (F2)

Source : Demeneix B. Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection. 2019 ;

3.3) L'épigénétique et l'effet transgénérationnel

Les PE peuvent aussi influencer l'épigénétique, c'est-à-dire réguler l'expression des gènes sans modifier le code génétique. Ils peuvent, par exemple, induire une modification de la méthylation de l'ADN ou de la chromatine ainsi que des ARN non codants. (34)

Ces changements de l'épigénome conduisent à des modifications du développement des cellules et des tissus. Cet épigénome est héréditaire et sera transmis de générations en générations. Ainsi, les générations futures auront toujours des effets liés aux PE, même si elles n'ont pas été directement exposées. C'est ce qu'on appelle l'effet transgénérationnel (figure 12). (33)

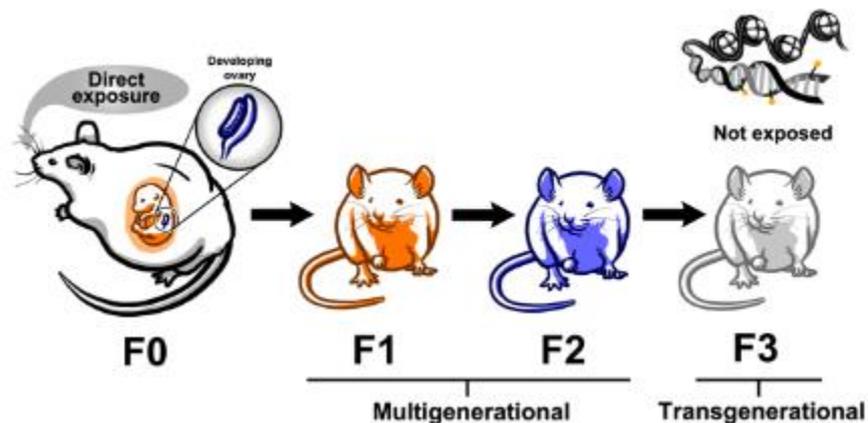


Figure 12 : L'exposition aux perturbateurs endocriniens cause des effets multigénérationnels (F1 et F2) et transgénérationnel (F3)

Source : Rattan S, Flaws JA. The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations†. Biol Reprod. Sept 2019

3.4) La notion de dose

Les PE peuvent agir à faible dose, tout comme les hormones endogènes, car les récepteurs hormonaux ont une haute affinité pour leur ligand.

La dose-réponse classique correspond à une courbe sigmoïde (une réponse monotone et non-linéaire, courbes B de la figure 13). En résumé, de petites variations de concentrations des hormones à faible dose vont induire des différences d'effets

plus importants que des variations similaires à forte dose. A faible dose, les PE peuvent donc s'ajouter aux hormones endogènes et lier leurs récepteurs ce qui augmente fortement la réponse. (35)

En toxicologie, il est généralement dit que « la dose fait le poison ». La courbe sigmoïde en est un exemple (en augmentant la dose, la réponse se renforce). Mais les PE peuvent aussi agir selon une courbe dose-réponse non-monotone et non-linéaire : elle est en forme de U ou de U inversé (courbes C de la figure 13). Ainsi, si on prend la courbe en U, l'effet des PE est maximal à faible dose et à forte dose, et minimal à des doses intermédiaires. Pour la courbe en U inversé, l'effet est maximal à des doses intermédiaires.

Ce schéma de réponse peut être expliqué par divers mécanismes dont : le phénomène de désensibilisation et d'internalisation des récepteurs, la sélectivité des récepteurs, la cytotoxicité et le rétrocontrôle négatif. (35) (36)

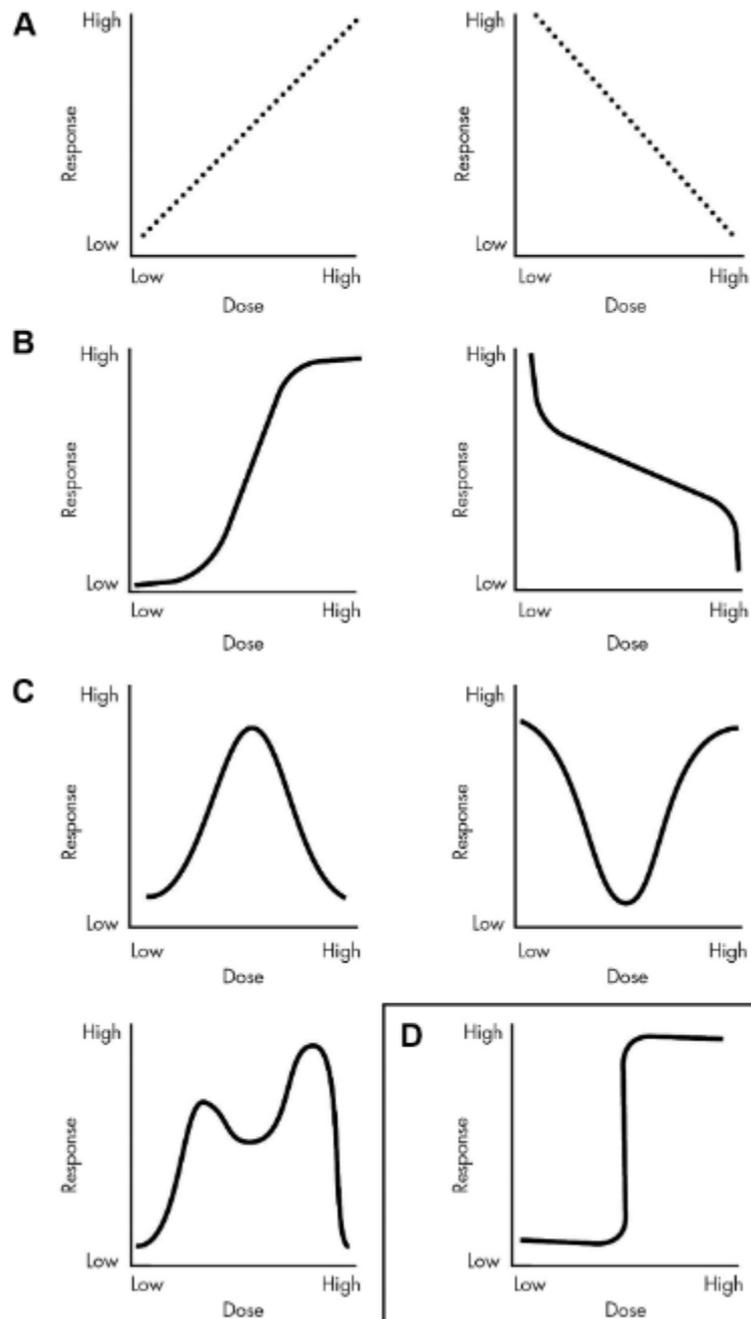


Figure 13 : Exemple de courbe dose-réponse

A : réponse linéaire ; B : réponse monotone et non-linéaire ; C : réponse non-monotone et non-linéaire ; D : réponse binaire

Source : Vandenberg LN et al. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals : Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. Endocrine Reviews. 1 juin 2012

3.5) L'effet cocktail

L'effet cocktail peut être défini par l'effet que va provoquer un mélange de substances sur un organisme. En effet, même si les PE sont souvent étudiés séparément pour comprendre l'effet de chacun sur les êtres vivants, il est primordial de se rappeler que l'Homme est exposé chaque jour à plusieurs substances qui vont pouvoir agir en synergie ou non (leurs effets pourront s'additionner, se multiplier ou bien s'annuler). Ainsi, des études récentes ont montré que certains éléments chimiques utilisés en combinaison avaient des effets qui n'avaient pas été prédits lors de leur utilisation individuelle. (37) (38)

Il est néanmoins difficile de prédire l'effet d'un mélange de substances sur un organisme. Cet effet cocktail complique donc l'étude des PE.

4) LES SUBSTANCES

Il existe trois listes pour classer les PE : la liste des substances classées comme PE avérés au niveau de l'UE (liste I), la liste des substances ayant un possible effet PE en cours d'évaluation au niveau de l'UE (liste II), et la liste des substances considérées comme ayant une activité PE par l'un des Etats de l'UE (liste III). Elles sont mises à jour au moins deux fois par an. (39)

Dans le cadre de cette thèse, nous allons nous intéresser uniquement aux substances pouvant avoir un lien avec la PPCI. Cependant, il faut savoir qu'il est difficile de fournir des preuves sur une relation causale entre l'exposition aux PE et l'apparition d'une puberté précoce, notamment à cause du délai entre exposition et apparition de l'effet indésirable. De plus, l'organisme est exposé à des dizaines voire des centaines de substances, à faibles doses, dès la période prénatale, rendant difficile les études à ce sujet. Ces études sont même, parfois, contradictoires quant à leurs résultats. Enfin, dans ces études, les échantillons sont souvent petits (notamment à cause du faible nombre de cas de PPCI) ce qui peut constituer un biais et diminuer la fiabilité des résultats.

La recherche a tout de même mis en évidence un lien entre la puberté précoce et certains PE. Parmi les substances pouvant induire une PPCI, nous pouvons retrouver le Bisphénol A ainsi que d'autres phénols, les phtalates, des pesticides comme le DDT, etc. Ces composés sont des agonistes des récepteurs des œstrogènes (ER), ou bien des antagonistes des récepteurs des androgènes. Ils peuvent ainsi mimer l'effet des hormones grâce à des similitudes au niveau de leur structure. (40) (41)

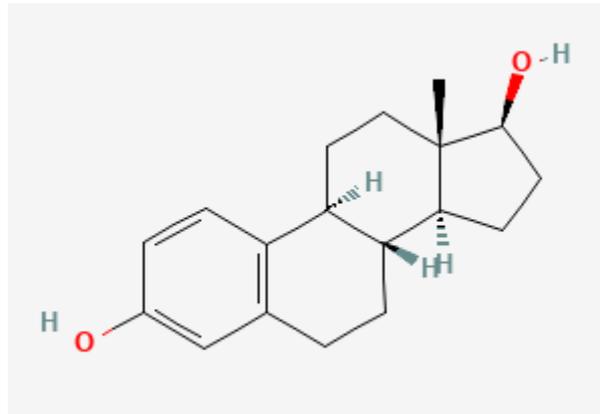


Figure 14 : Structure chimique du 17β-œstradiol

Source : PubChem

4.1) Le Bisphénol A

4.1.1) Généralités

Le Bisphénol A (BPA), aussi nommé 4'4-isopropylidenediphenol, et de formule chimique $C_{15}H_{16}O_2$, est un produit chimique organique qui a été synthétisé pour la première fois en 1891. Depuis, il a été largement utilisé dans l'industrie pour la fabrication de plastiques (polycarbonates), de résines époxy et autres polymères.

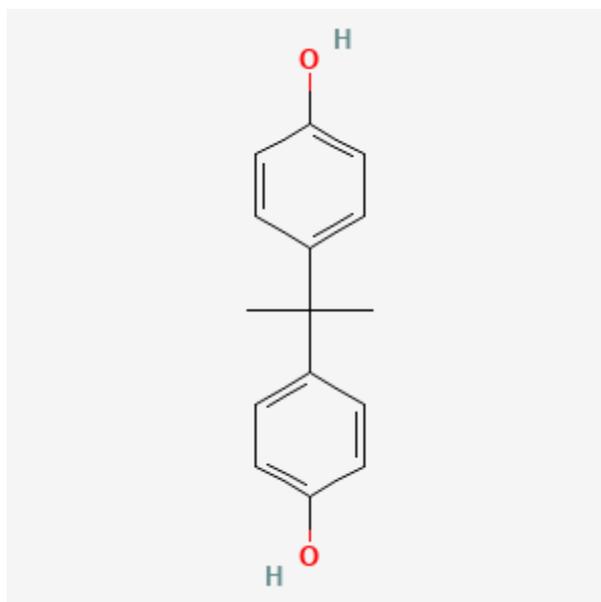


Figure 15: Structure chimique du Bisphénol A

Source : PubChem

Les polycarbonates à base de BPA possèdent d'excellentes propriétés physico-chimiques (transparence, résistance et dureté, stabilité thermique, résistance aux acides et aux huiles). De tels matériaux ont donc servi à la production de contenants alimentaires comme des bouteilles plastiques ou des biberons, mais aussi pour la production de lunettes, de CD, de jouets, etc. (42)

Il est classé dans la liste I des substances identifiées comme PE au niveau de l'UE.

4.1.2) Sources d'exposition

La première et principale source d'exposition au BPA concerne l'alimentation et l'eau. Entre 2005 et 2010, les apports alimentaires quotidiens en BPA ont été estimés entre 0,03 et 0,07 µg/kg de poids corporel/jour chez un adulte. Ces doses pouvaient être multipliées par 1,4 ou par 2 chez l'enfant et la femme enceinte. Les bébés allaités sont aussi exposés via le lait maternel (le bisphénol est très lipophile et peut donc s'accumuler dans la graisse de la glande mammaire).

La deuxième source d'exposition est l'air et la poussière. Certains articles ménagers peuvent libérer du BPA en cas d'utilisation prolongée (revêtements de sol à base

d'époxy, adhésif, équipements électroniques, circuits imprimés, etc.). Les travailleurs embauchés dans des usines utilisant le BPA sont les plus exposés à cette source.

Une autre source d'exposition était le papier thermique (notamment utilisé pour imprimer les tickets de caisse et ticket de carte bancaire). Depuis janvier 2020, le BPA est interdit dans le papier thermique en France.

Le BPA est aussi utilisé pour la fabrication de mastics dentaires, mais l'exposition a été qualifiée de minime. (42)

4.1.3) Mécanisme d'action

Le BPA a été largement étudié pour ses propriétés œstrogène-like. Sa structure moléculaire possède des similarités avec le 17β -œstradiol, il peut donc y avoir une compétition au niveau des ER (cérébraux et périphériques) entre les deux composés. Le BPA, grâce à son effet agoniste, peut entraîner un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de GnRH et ainsi induire une puberté précoce.

Toutefois, le BPA peut aussi agir comme antagoniste en fonction de la voie de signalisation qu'il active et de la présence de 17β -œstradiol. Ainsi, le BPA aurait la possibilité d'induire des pubertés précoces mais aussi d'avoir un impact négatif sur la fécondité. (43)

Les études concernant le BPA sont nombreuses et contradictoires. Une méta-analyse a comparé 19 études qui ont recherché une association entre le BPA et l'âge de la puberté. Sur ces 19 études, seulement 7 ont trouvé un lien. Il est intéressant de noter que 5 études étaient américaines et n'ont trouvé aucun lien entre BPA et puberté précoce ; alors que 13 études étaient asiatiques, et parmi elles, 7 ont trouvé une corrélation. Ces différences de résultat pourraient s'expliquer par une exposition différente au BPA en fonction des pays, ou alors par une différence de métabolisation du BPA et de la pharmacocinétique en fonction du groupe ethnique. (43)

Une étude menée chez des rats femelles a démontré un lien entre l'exposition orale maternelle au BPA et l'avancée de la puberté chez les ratons. Les rates ont été

exposées soit à 0,05 mg/kg/jour de BPA (faible dose), soit à 5 mg/kg/jour de BPA, soit à de l'huile de maïs (groupe contrôle) du 1^{er} jour de la gestation au 21^{ème} jour post-natal. Les rats ont ensuite été étudiés.

Les rats provenant du groupe exposé à des faibles doses de BPA ont eu une ouverture vaginale (c'est un marqueur de la puberté chez la rate) 1,5 jours plus tôt que le groupe contrôle (résultat statistiquement significatif), alors que le groupe exposé à de fortes doses a eu une ouverture vaginale retardée de 1 jour par rapport au groupe contrôlé et de 2,5 jours par rapport au groupe exposé à de faibles doses (résultats non significatifs). (44)

Il semblerait, en effet, que le BPA possède des effets oestrogéniques plus forts à des doses nanomolaires qu'à des doses micromolaires. Ainsi, le BPA ne suit pas le schéma classique d'une courbe dose-réponse sigmoïde retrouvée généralement en toxicologie. L'hypothèse que le BPA suive une courbe non-monotone non-linéaire en forme de U peut être évoquée, mais il faudrait étudier son effet à des doses intermédiaires ainsi qu'à très fortes doses pour la valider. (45)

Une autre étude menée sur des rats femelles juvéniles a démontré que le BPA peut aussi avoir un effet épigénétique. Il induirait une modification de la méthylation des histones, au niveau du promoteur du gène *KISS1*, augmentant l'expression du gène et avançant ainsi l'âge de la puberté. (46)

4.1.4) Réglementation

En 2006, la dose journalière tolérable est évaluée à 50 µg/kg/jour (microgrammes par kilogramme de poids corporel par jour) par l'EFSA dans sa première évaluation des risques du BPA. (47)

Le 30 juin 2010, la loi n° 2010-729 suspend « la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux de biberons produits à base de bisphénol A ». (48)

En 2012, la loi n° 2010-729 du 30 juin 2010 est modifiée et suspend « la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux de tout

conditionnement, contenant ou ustensile comportant du bisphénol A et destiné à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires pour les nourrissons et enfants en bas âge ». (48)

En 2015, la loi n° 2010-729 du 30 juin 2010, modifiée en 2012, est de nouveau mise à jour. Elle suspend « l'importation et la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux de tout conditionnement, contenant ou ustensile comportant du bisphénol A et destiné à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires pour les nourrissons et enfants en bas âge ». (48)

Suite à la publication par l'ANSES, d'un rapport sur le BPA en 2011 puis de l'évaluation des risques du BPA en 2013, l'EFSA a réévalué la dose journalière tolérable. Elle a été abaissée à 4 µg/kg/jour en 2015 dans l'évaluation de l'exposition du BPA et de sa toxicité. (47)

En 2017, le BPA a été classé comme « substance extrêmement préoccupante » (au vu de ses propriétés de PE), dans le cadre du règlement européen REACH. Ainsi, la présence de BPA dans un article (fabriqué ou importé) doit être notifiée à l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) ; et si l'acquéreur le demande, l'industriel a obligation de l'informer sur la présence de BPA. (49)

En 2020, en France, le BPA a été interdit d'utilisation dans les papiers thermiques. (49)

En avril 2023, l'EFSA publie un avis scientifique sur la réévaluation des risques pour la santé publique liés à la présence de BPA dans les denrées alimentaires. Par la même occasion, la dose journalière tolérable est de nouveau modifiée et abaissée à 2 ng/kg/jour. (50)

4.1.5) La substitution du Bisphénol A

Il existe d'autres bisphénols (B, S et F) qui sont parfois utilisés pour remplacer le BPA. Par exemple, le Bisphénol S peut être utilisé dans le papier thermique à la place du

BPA. Bien que les études soient moins nombreuses, il a été démontré que ces bisphénols possèdent aussi des effets œstrogénomimétiques. Le bisphénol B et le bisphénol S sont classés dans la liste des PE avérés au niveau de l'UE. (51) (52)

La Commission Européenne travaille actuellement sur un projet de restriction à l'utilisation du BPA et des autres bisphénols dans les matériaux destinés à entrer à contact avec les denrées alimentaires. (53)

4.1.6) Les autres phénols

Le BPA et les autres bisphénols ne sont pas les seuls phénols étudiés pour leur lien avec la puberté précoce. D'autres phénols et dérivés phénoliques sont suspectés d'avancer l'âge de la puberté :

- le triclosan (aussi appelé 5-chloro-2-phénol), utilisé comme agent antibactérien dans certains dentifrices et savons pour les mains, classé comme PE suspecté et en cours d'évaluation par l'UE,
- le 2,4-dichlorophénol, un produit de dégradation du triclosan utilisé dans la fabrication de pesticides et dans les boules antimites,
- le 2,5-dichlorophénol, utilisé dans les désodorisants pour toilettes et autres pièces,
- les parabènes, tels que le méthyl-parabène et le propyl-parabène, utilisés comme conservateurs dans les cosmétiques et les médicaments (comme les crèmes), classés comme PE suspectés et en cours d'évaluation par l'UE. (41)

Concernant le triclosan, il semblerait que de fortes concentrations urinaires maternelles en ce composé soient liées à une avancée de l'âge de la ménarche chez les filles (qui ont donc été exposées en période prénatale). (41) (54)

Une étude menée sur des rats a montré que les rates exposées *in utero* et pendant la lactation à de faibles doses de triclosan avaient une ouverture du vagin qui se passait

3 jours plus tôt par rapport au groupe contrôle. Le triclosan induirait une augmentation de la concentration de GnRH et de son ARNm, ainsi qu'une augmentation des concentrations de LH, de FSH et d'œstradiol. (55)

En revanche, par rapport aux résultats précédents, une étude a démontré que le triclosan pourrait causer une puberté précoce uniquement chez des filles en surpoids et en obésité. (56)

Concernant le 2,4-dichlorophénol, une forte concentration urinaire maternelle en cette molécule serait liée à une avancée de l'âge de la ménarche chez les filles. (41) (54)

Concernant le 2,5-dichlorophénol, une étude montre une association entre une concentration urinaire élevée en 2,5-dichlorophénol chez des jeunes filles et une avancée de l'âge de la ménarche via une activité œstrogène-like. (56)

A l'opposé, une autre étude a montré qu'une exposition post-natale au 2,5-dichlorophénol induirait un retard de l'âge de la pubarche chez les filles ayant des concentrations urinaires élevées en ce composé. (41) (54)

Concernant les parabènes, des concentrations urinaires élevées en méthyl-parabène ou propyl-parabène chez des jeunes filles âgées de 9 ans induisent une avancée de l'âge de la ménarche. Le méthyl-parabène est aussi associée à une pubarche et une thélarche plus précoce. Ces résultats sont la conséquence d'une faible activité oestrogénique de ces substances. (41) (54)

Chez les garçons, seule une association a été trouvée : un développement génital plus précoce lié à des concentrations urinaires élevées en propyl-parabène. (54)

4.2) Les phtalates

4.2.1) Généralités

Les phtalates sont des substances chimiques qui ont une structure de base identique (un noyau benzénique et deux groupements ester placés en ortho) avec des différences au niveau des chaînes latérales. Parmi les phtalates, nombreux sont ceux qui ont été identifiés toxiques pour la reproduction, et cinq d'entre eux ont été reconnus

PE selon le règlement des produits chimiques de l'UE (REACH) : le phtalate de di-(2-éthylhexyle) (DEHP), le phtalate de benzylbutyle (BBP), le phtalate de dibutyle (DBP), le phtalate de di-isobutyle (DIBP) et le phtalate de dicyclohexyle (DCHP). Ces cinq phtalates sont classés dans la liste I des PE avérés par l'UE. (57)

Il y aurait notamment un lien entre DEHP, DBP et puberté précoce. (58)

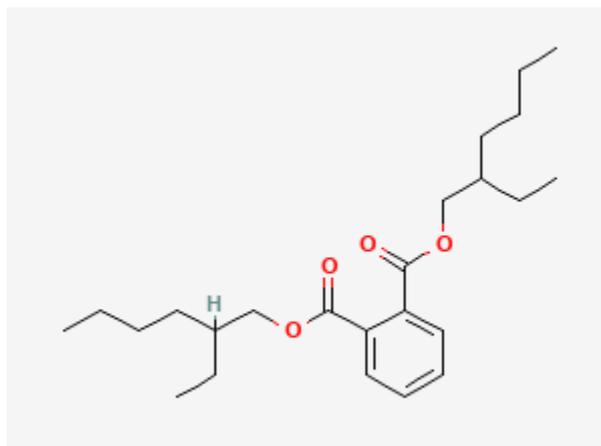


Figure 16 : Structure chimique du DEHP

Source : PubChem

Les phtalates sont utilisés pour la production de polychlorure de vinyle (PVC) pour améliorer la flexibilité et la durabilité des plastiques. Ils peuvent donc être retrouvés dans de nombreux produits de consommation comme des contenants alimentaires, des jouets, des cosmétiques, des dispositifs en plastique (comme les dispositifs médicaux), etc. (59)

En plus de cette utilisation pour le plastique, les phtalates sont utilisés comme lubrifiants non gras, agents anti-mousse, solvants, excipients (plastifiants pour enrobage, comme par exemple, dans les gélules gastro-résistantes) ainsi que comme fluides porteurs (dans les cosmétiques, parfums et pesticides). (57) (60)

4.2.2) Sources d'exposition

Dans les matières plastiques, les phtalates ne sont pas liés de manière covalente au PVC. Ils peuvent donc se répandre dans l'environnement et contaminer les aliments, l'eau et l'air.

La majorité de l'exposition se fait par ingestion d'aliments (elle représente 90% de l'exposition totale). Les phtalates peuvent migrer de l'emballage vers l'aliment, mais la contamination se fait majoritairement lors de la préparation des aliments (les ingrédients ont été en contact avec des matériaux contenant des phtalates comme par exemple les ustensiles en plastique). En Europe, le DEHP est retrouvé en majorité dans la nourriture riche en matière grasse au vu de son caractère lipophile.

L'air est aussi une voie de contamination. En effet, les phtalates peuvent se volatiliser à partir des équipements et matériaux dans lesquels ils sont présents. Par exemple, les écoles ont tendance à avoir des taux de phtalates dans l'air supérieurs à ceux des logements. Parmi les phtalates mesurés et retrouvés dans l'air, il y a le DEHP, le DIBP et le DBP.

Il existe aussi une contamination par voie cutanée, comme par exemple via les cosmétiques et les produits ménagers (avec le DEP et le DIBP), ainsi que par les dispositifs médicaux (avec le DEHP). (61)

4.2.3) Mécanisme d'action

Il semblerait que les phtalates puissent induire une puberté précoce ou une puberté retardée en fonction, entre autres, de leur concentration et du moment de l'exposition. Par exemple, une étude a montré que des rats mâles exposés à 750mg/kg de DEHP ont tendance à faire une puberté retardée, alors que les rats mâles exposés à 10mg/kg ont plutôt eu une puberté précoce.

Il y aurait aussi l'influence de l'ethnicité (il y aurait une différence d'activité des enzymes en fonction des groupes ethniques) et de la région du monde (l'Asie est le continent avec le plus haut taux de phtalates, suivi par l'Europe puis les Etats-Unis). (62)

Les phtalates ont une structure similaire aux hormones stéroïdiennes. Ils peuvent agir comme agonistes des ER et antagonistes des récepteurs aux androgènes en fonction, notamment, de la taille de leur chaîne latérale. En se liant aux ER, ils augmentent la synthèse de LH et de FSH. (63)

Une étude conduite sur des rats femelles a émis l'hypothèse que le DEHP induirait une meilleure efficacité de traduction des ARNm produisant la kisspeptine. Il y aurait alors une baisse du nombre d'ARNm avec, en parallèle, une augmentation de la quantité de kisspeptine produite. De plus, il y aurait un plus grand nombre de récepteurs à la kisspeptine produit. Tout cela conduirait à l'augmentation de la synthèse de GnRH et donc à une puberté précoce. (64) (65)

Le DEHP pourrait aussi induire une puberté précoce chez les filles en agissant comme un composé obésogène. En résumé, les phtalates augmenteraient le risque d'apparition d'une obésité. Les lipides induiraient alors une production de leptine qui viendrait stimuler l'axe HHG. (62)

4.2.4) Réglementation

Le DEHP est classé comme CMR de catégorie 2 (toxique pour la reproduction), comme le Bisphénol A.

L'arrêté du 21 juillet 2000 suspend « pour une durée d'un an à compter de la publication du présent arrêté la fabrication, l'importation, l'exportation, y compris les échanges intracommunautaires et la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux des jouets et articles de puériculture destinés à être mis en bouche par des enfants de moins de trois ans, fabriqués, en totalité ou en partie, en PVC souple contenant, en termes de poids, plus de 0,1 % d'une ou de plusieurs des substances suivantes : Di-iso-nonyl phtalate (DINP) ; Di-iso-décyl phtalate (DIDP) ; Di-(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) ; Di-butyl phtalate (DBP) ; Di-n-octyl phtalate (DNOP) ; Butylbenzyl phtalate (BBP) ». Ces dispositions s'appliquent « aux anneaux de dentition, aux jouets en forme de hochets et aux sucettes de puériculture ainsi qu'à tout nouveau type de produit destiné à être mis en bouche par des enfants de moins de trois ans ». (66)

Le décret n°2006-1361, sorti en novembre 2006 et modifié en janvier 2007, interdit « la fabrication, l'importation, l'offre, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la mise en vente, la vente ou la distribution à titre gratuit de jouets ou d'articles de puériculture contenant plus de 0,1 % en masse de matière plastifiée de

l'une des substances suivantes : le di (2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) ; le dibutyl phtalate (DBP) ; le butyl benzyl phtalate (BBP). »

Il interdit aussi « la fabrication, l'importation, l'offre, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la mise en vente, la vente ou la distribution à titre gratuit de jouets ou d'articles de puériculture pouvant être mis en bouche par les enfants et contenant plus de 0,1 % en masse de matière plastifiée de l'une des substances suivantes : le di-isononyl phtalate (DINP) ; le di-isodecyl phtalate (DIDP) ; le di-n-octyl phtalate (DNOP). » (67)

En janvier 2011, le règlement de l'Union Européenne n°10/2011 a rédigé une liste de substances autorisées à entrer dans la formulation de matières plastiques en contact avec des denrées alimentaires. Sur cette liste figurent des phtalates dont : le phtalate de dibutyle (DBP), le phtalate de benzylbutyle (BBP), le phtalate de di-2-éthyl-hexyle (DEHP), le phtalate de diallyle. Bien évidemment, ces substances sont admises avec quelques restrictions (elles doivent notamment respecter une limite de migration). De plus, si le DEHP est pris comme exemple, il peut être utilisé comme « plastifiant dans des matériaux et des objets réutilisables en contact avec des denrées alimentaires non grasses ». Cette liste a été révisée pour la dernière fois en août 2023. (68)

Le décret n°2013-396 du 13 mai 2013 a abrogé le décret n°2006-1361 relatif à la limitation de l'emploi de certains phtalates dans les jouets et les articles de puériculture. (69)

L'arrêté du 13 avril 2017 interdit l'utilisation de « tubulures, utilisées dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité, comportant du DEHP à une concentration supérieure à 0,1 % masse/masse de matière plastifiée. ». (70)

4.3) Les pesticides organochlorés

4.3.1) Généralités

Synthétisés pour la première fois en 1874, les pesticides organochlorés ont été associés à des effets néfastes sur la faune dès la fin de la Seconde Guerre Mondiale

(déclin de populations d'oiseaux, de poissons et de mammifères consommateurs de poissons). Parmi ces pesticides, le DDT est depuis interdit d'utilisation dans les pays occidentaux. (71)

Le DDT était utilisé comme insecticide dans l'agriculture, mais aussi dans la lutte contre le paludisme, le typhus et les poux de corps. Il a une bonne solubilité dans la plupart des solvants organiques ainsi que dans les graisses et dans l'huile. De plus, il a tendance à s'accumuler dans l'environnement. (72)

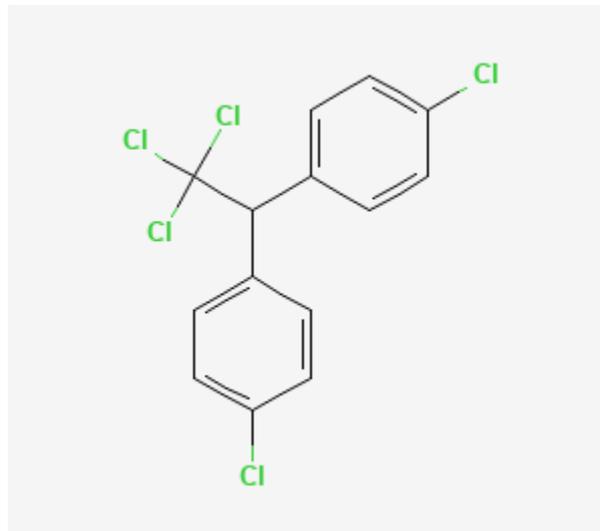


Figure 17 : Structure chimique du DDT

Source : PubChem

4.3.2) Source d'exposition

Le DDT est un polluant organique persistant. Grâce à sa stabilité, il persiste longtemps dans l'environnement. Ainsi, même s'il n'est plus utilisé dans de nombreux pays, une faible exposition persiste.

De plus, le DDT peut être transporté loin de son point d'origine et se retrouver ainsi dans des régions très éloignées. C'est ce qu'on appelle le transport atmosphérique à longue distance. Le DDT, transporté dans l'air, va ensuite pouvoir se déposer sur les sols (notamment grâce à la pluie) où il va être absorbé par les plantes. (73)

Le DDT va en plus utiliser deux processus : la bioaccumulation et la bioamplification.

Grâce à la bioaccumulation, le DDT peut se concentrer dans les tissus adipeux des animaux au fur et à mesure qu'ils vieillissent car son taux d'élimination est plus faible que son taux d'absorption. Un animal âgé aura donc des concentrations de DDT plus élevées qu'un animal jeune.

La bioamplification se voit à l'échelle de la chaîne alimentaire. Une plante aura des concentrations de DDT plus faibles qu'un herbivore qui, lui-même, aura des concentrations inférieures à celles d'un carnivore. (73) (74)

L'humain est principalement contaminé par voie orale en mangeant des aliments contenant de petites concentrations de DDT. Les aliments riches en graisse facilitent l'absorption du DDT au niveau de l'intestin par rapport à des aliments riches en fibre. Le DDT va ensuite se stocker dans le tissu adipeux. Un nouveau-né qui est allaité par sa mère sera exposé via le lait maternel.

Du fait de la faible solubilité des polluants organiques persistants dans l'eau, cette dernière ne représente pas un élément d'exposition majeur. De même, la voie inhalée et la voie cutanée sont des voies d'exposition minoritaires. (74) (75)

4.3.3) Mécanisme d'action

Le DDT est un œstrogénomimétique. Il peut avoir plusieurs mécanismes d'action. Il peut, par exemple, rentrer en compétition avec les œstrogènes au niveau des ER intracellulaires, ou stimuler la sécrétion de GnRH en impliquant les ER et les récepteurs au glutamate. Son métabolite, le dichlorodiphényldichloroéthylène ou DDE, possède les mêmes effets. (76)

Les études concernant le DDT sont assez contradictoires. Certaines ont trouvé qu'il y a un lien entre DDT et puberté précoce, d'autres entre DDT et puberté retardée, d'autres n'ont pas trouvé de corrélation. Certaines disent qu'en fonction de la période d'exposition, le DDT peut induire les deux (si l'exposition est prénatale, alors le risque de puberté précoce est plus important ; si l'exposition est postnatale, alors ce sera une puberté retardée). (77) (78)

Une étude publiée en 2016 au Kazakhstan, un pays d'Asie centrale, a comparé deux populations de filles : un groupe de 253 filles vivant près des cultures de coton et un groupe de 271 filles vivant près d'élevage (où il n'y a jamais eu de cultures de coton). Les organochlorés ont été fortement utilisés dans les cultures de coton avant d'être interdits en 2007. Il reste aujourd'hui les conteneurs des pesticides qui sont utilisés à des fins domestiques (pour garder la nourriture et l'eau). Cette étude a démontré que les filles grandissant autour des champs de coton ont plus de risque de développer une puberté retardée. En effet, une exposition à long terme au DDT, et donc une stimulation continue de l'axe HHG, induirait un rétrocontrôle négatif de cet axe menant à une diminution de la production d'hormones sexuelles. (79)

Plusieurs études ont rapporté des cas de puberté précoce chez des enfants adoptés à l'étranger ou immigrés. Une étude belge datant de 2001 a découvert que, sur 145 enfants atteints de puberté précoce, 28% étaient des enfants d'origine étrangère (ils ont immigré vers l'âge moyen de 3,3 – 3,9 ans et ont eu un diagnostic de puberté précoce vers la moyenne d'âge de 7,8 – 8,3 ans). Les régions d'origine étaient le plus souvent l'Amérique latine, l'Afrique ou l'Asie. Parmi les pesticides étudiés, seul le DDE (le métabolite du DDT) était détectable chez les enfants immigrés alors qu'il n'était presque pas détecté chez les enfants natifs de Belgique. Les chercheurs ont calculé une prévalence de puberté précoce 80 fois plus élevée chez les enfants immigrés que chez les enfants natifs belges. (80)

Ce phénomène pourrait s'expliquer par la levée du rétrocontrôle négatif induit par le DDT sur l'axe HHG. Ainsi, en supprimant l'exposition aux organochlorés, l'axe HHG n'est plus réprimé ce qui peut expliquer l'apparition de signes pubertaires précoces. (81)

4.3.4) Réglementation

Le texte de la Convention de Stockholm, adopté en 2001, entré en vigueur en 2004 et révisé en 2019, restreint la production et l'utilisation du DDT à la lutte contre les vecteurs pathogènes (comme la malaria). Chaque partie (Etat ou organisation constituée par des Etats souverains d'une région donnée) voulant utiliser le DDT doit

s'assurer qu'elle ne possède pas « de solutions de rechange locales sûres, efficaces et abordables » et doit le notifier au Secrétariat qui tient le registre DDT.

Chaque partie doit fournir tous les trois ans, au Secrétariat et à l'OMS, « des informations sur la quantité utilisée, les conditions de cette utilisation et son intérêt pour la stratégie prophylactique de cette partie ».

Tous les trois ans, la conférence des parties, en lien avec l'OMS, évalue si « le DDT reste nécessaire pour la lutte contre les vecteurs pathogènes, sur la base des informations scientifiques, techniques, environnementales et économiques disponibles. » (82)

4.4) Phytoestrogènes

4.4.1) Généralités

Les phytoestrogènes sont des molécules provenant des plantes et ayant une structure similaire aux œstrogènes endogènes. (83)

Il existe deux types de phytoestrogènes : les flavonoïdes et les isoflavonoïdes. L'un des composés le plus consommé est un isoflavonoïde : l'isoflavone. Les isoflavones sont composés à 50% de génistéine et à 40% de daidzéine. (84) (85)

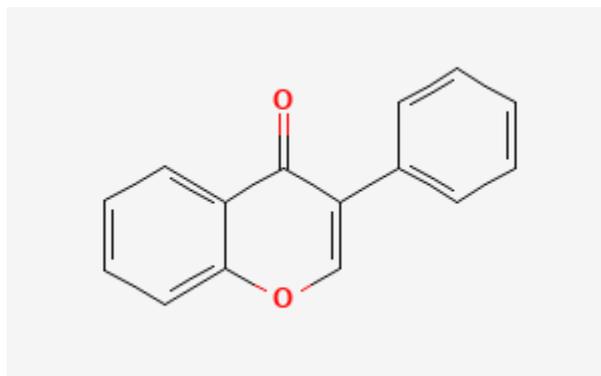


Figure 18 : Structure chimique de l'isoflavone

Source : PubChem

Des études ont démontré un effet bénéfique du soja sur la santé. Consommé à l'âge adulte, il diminuerait le nombre de cancer du sein et ses récives. Une consommation

régulière permettrait d'atténuer les effets vasomoteurs liés à la ménopause (à une dose de 40-120 mg d'isoflavones par jour). Enfin, il pourrait diminuer les risques cardio-vasculaires. (85)

Malgré ces bénéfices, des populations sont sensibles et doivent consommer des aliments à base de soja avec précaution. Il s'agit notamment des enfants prépubères (risque de PPCI), des femmes ayant des cellules prolifératives de la glande mammaire sensibles aux effets des œstrogènes (risque de cancer du sein) ainsi que les femmes enceintes (le fœtus est très sensible aux effets des PE). (86)

4.4.2) Source d'exposition

Les phytoœstrogènes se trouvent surtout dans notre alimentation : fruits et légumes (brocolis, oignons, tomates, soja, etc.), noix, chocolat noir, vin rouge et thé vert. (84)

Ces dernières années, la consommation de produits dérivés du soja a augmenté (alimentation végétarienne ou végan, nécessité de remplacer la viande animale par un mode d'alimentation plus durable, allergie et intolérance aux protéines de lait de vache, etc.). Il y a donc eu apparition et augmentation de l'utilisation de lait de soja et autres jus à base de soja, farine de soja, sauce soja, tofu et autres aliments industrialisés à base de soja. (87) (88)

La consommation moyenne de soja dans le monde est de 100 g/jour et la consommation moyenne d'isoflavone est de 40-100 mg/jour dans le monde. Les pays d'Asie sont ceux qui consomment le plus de produits dérivés du soja. (89)

4.4.3) Mécanisme d'action

Les phytoœstrogènes ont la possibilité de lier les ER, entrant en compétition avec le 17 β -œstradiol, induisant ainsi des effets œstrogéniques (par une action agoniste) ou anti-œstrogéniques (par une action antagoniste). Ces deux mécanismes d'action seraient liés à la concentration endogène de 17 β -œstradiol. A noter que les isoflavones ont une faible affinité pour les ER. (90) (91)

De nombreuses études ont étudié le lien entre soja et puberté précoce, mais les résultats sont contradictoires.

Des études ont montré qu'une forte consommation de soja est liée à un retard pubertaire chez des enfants d'origine chinoise. Une hypothèse serait de dire que les isoflavones inhibent l'aromatase (une enzyme responsable de la formation d'œstrogènes à partir d'androgènes). Ainsi, l'inhibition de l'aromatase limite la production d'œstrogènes et peut retarder la puberté. (92)

D'autres études démontrent un lien entre puberté précoce et consommation de soja. Par exemple, une étude coréenne a mis en évidence que les concentrations sériques d'isoflavone sont plus importantes chez les filles ayant une puberté précoce que chez les filles sans puberté précoce. Les isoflavones pourraient induire une puberté précoce en liant les ER de manière agoniste. (91)

Au Maroc, un cas de prématurité thélarche isolée a été rapportée chez une fille âgée de 3 ans suite à la consommation prolongée de soja sur une période de 6 mois. A l'arrêt de cette consommation, après un délai de 6 mois, les médecins ont noté une régression spontanée et complète de l'hypertrophie mammaire. C'est un cas intéressant mais qui ne permet pas de conclure s'il y a un lien entre consommation de soja et apparition de la thélarche. (93)

Bien sûr, et pour finir, d'autres études n'ont démontré aucun lien entre soja et puberté précoce. (88) (90)

Avec un poids de preuve faible, il y aurait tout de même un lien entre puberté précoce et consommation prolongée et précoce d'aliments à base de soja pendant la petite enfance (dont les laits infantiles à base de soja), en particulier chez les jeunes filles. (86)

A noter que les isoflavones peuvent induire des effets PE à faible dose (17 mg/kg/jour de génistéine + 12 mg/kg/jour de daidzéine) comme à forte dose (170 mg/kg/jour de génistéine + 120 mg/kg/jour de daidzéine). (89)

4.4.4) Recommandations

En 2005, il était recommandé de ne pas dépasser 1 mg/kg/jour en isoflavone. Pour information, les aliments traditionnels à base de soja (lait de soja, tofu, miso, edamame...) contiennent environ 3,5 mg d'isoflavones par gramme de protéines. En moyenne, il y a 20 à 30 mg d'isoflavones par portion (une portion correspond, par

exemple, à 250 mL de lait de soja ou 100 g de tofu), tout en sachant que ces concentrations peuvent varier du simple ou double en fonction de la teneur en isoflavones des graines de soja mais aussi en fonction des procédés de production et de fabrication. (85) (94)

Par précaution, l'ANSES recommandait d'éviter les préparations à base de protéines de soja avant l'âge de 6 mois et de limiter les produits à base de soja durant la diversification alimentaire et jusqu'à 3 ans à cause de la présence de phytoestrogènes et notamment d'isoflavones. Les femmes enceintes devaient aussi limiter les aliments à base de soja. (95)

En mars 2025, l'ANSES a publié le rapport intitulé « VTR long terme par voie orale pour les isoflavones ». Une VTR (Valeur Toxicologique de Référence) correspond à la concentration maximale à laquelle un individu peut théoriquement être exposé sans risque d'effets néfastes pour sa santé. Cette VTR a été fixée à 0,02 mg/kg/j dans la population générale et à 0,01 mg/kg/j dans les populations vulnérables (femmes enceintes, femmes en âge de procréer, enfants prépubères). Si, en 2005, une femme en âge de procréer pouvait consommer un yaourt à base de soja par jour (en considérant qu'il y a 10 mg d'isoflavone dans un yaourt de 100g), aujourd'hui elle ne pourrait consommer qu'un yaourt tous les 16 jours (et sans consommer d'autres aliments à base de soja) afin de ne pas dépasser la VTR. Un enfant de 3 à 5 ans peut consommer un yaourt à base de soja tous les 63 jours. (86) (96)

5) COMMENT EVITER LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Comme vu précédemment, beaucoup de PE sont absorbés par voie alimentaire. Voici les conseils pour cette voie :

- Acheter des fruits et légumes issus de l'agriculture biologique. Les laver et les éplucher avant de les consommer. Cela permet, par exemple, de limiter l'ingestion de 2,4-dichlorophénol utilisé comme herbicide dans certaines cultures.

- Acheter des aliments frais ou des aliments surgelés non préparés plutôt que des conserves et des plats cuisinés. En bref, préférer le « fait maison » car cela limite l'ingestion de phtalates.
- Favoriser les contenants en verre plutôt qu'en plastique pour conserver les aliments mais aussi pour les faire chauffer au micro-onde (la chaleur favorise la migration des polluants). En effet, les phtalates peuvent migrer du contenant vers les aliments car ils ne sont pas liés de manière covalente au plastique.
- Limiter la consommation d'aliments gras et de viande, et éviter de les conserver dans du plastique ou au contact de film étirable (les corps gras favorisent la migration des polluants). Par exemple, les phtalates sont lipophiles et s'accumulent plus facilement dans la nourriture riche en matière grasse.
- Eviter le matériel de cuisine en aluminium, plastique ou Teflon et préférer utiliser de la céramique, du verre ou de l'inox. Là encore, ces ustensiles de cuisine peuvent être contaminés par les phtalates. (97) (98) (99)

Concernant la voie inhalée :

- Aérer les pièces du logement au moins 10 minutes par jour et tous les jours.
- Eviter les parfums d'ambiance, les désodorisants, les bougies parfumées et l'encens car ils peuvent contenir du 2,5-dichlorophénol. Préférer aérer pour chasser une mauvaise odeur. Si jamais un de ces produits est utilisé, penser tout de même à aérer après usage.
- Limiter l'utilisation de multiples produits ménagers et utiliser des produits simples (bicarbonate de sodium, vinaigre blanc, savon noir, etc.).
- Faire le ménage régulièrement pour éliminer les poussières qui peuvent transporter des bisphénols et des phtalates.

- Limiter l'exposition des femmes enceintes et des jeunes enfants aux produits chimiques (parfum, produits ménagers, peinture, etc.). (97) (98) (99)

Concernant la voie cutanée :

- Eviter les cosmétiques contenant des phtalates, des parabènes et du triclosan. Limiter les cosmétiques pour les femmes enceintes et les nourrissons.
- Eviter les fragrances qui contiennent des phtalates.
- Laver les vêtements neufs avant de les porter une première fois et éviter les imprimés plastifiés.
- Laver et aérer les jouets pour bébé en plastique (et si possible, éviter le plastique) pour limiter l'exposition au BPA et aux phtalates. (97) (98) (99)

L'ARS de Nouvelle-Aquitaine a publié un guide en 2024 : « Des solutions pour un quotidien plus sain » pour aider la population à éviter les perturbateurs endocriniens mais aussi les allergisants et autres polluants (Annexe A).

LES AUTRES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

1) SURPOIDS ET OBESITE

L'obésité est un problème majeur de santé publique dans le monde. L'obésité et le surpoids sont des formes de malnutrition : les apports énergétiques provenant des boissons et des aliments dépassent les besoins physiologiques. Cela est causé, entre autres, par l'augmentation des aliments ultra-transformés et une diminution de l'activité physique. (100)

En 2019, il a été estimé que 38,3 millions d'enfants âgés de moins de 5 ans souffrent de surpoids dans le monde (soit 5,6% des enfants âgés de moins de 5 ans) alors qu'ils n'étaient que 30,3 millions en 2000 (soit 4,9%). Presque la moitié de ces enfants (en surpoids, de moins de 5 ans) vivent en Asie (45%) et plus d'un quart en Afrique (24%). Il est intéressant de noter que seuls l'Asie du Sud-Est et l'Amérique du Nord ont eu une augmentation significative du nombre d'enfant de moins de 5 ans en surpoids depuis 2000. (100)

1.1) Lien entre obésité et puberté précoce

Une étude a été menée en Chine en 2021 pour étudier l'effet de l'obésité sur la puberté précoce. Pour cela, 846 enfants avec une puberté précoce ont été comparés à un groupe contrôle de 1650 enfants. Chez les filles et chez les garçons présentant une puberté précoce, le taux de surpoids et d'obésité était supérieur par rapport au groupe contrôle. Après analyse des résultats, le surpoids et l'obésité sont associés à une augmentation du risque de PPC chez les filles, mais les résultats n'ont pas été significatifs pour les garçons. (101)

Une méta-analyse datant de 2022 est arrivée à la même conclusion que l'étude chinoise de 2021 mais avec une légère nuance : les filles en surpoids entreraient dans la période de la puberté plus tôt que les filles en obésité. Le risque de puberté précoce augmente de 4,67 fois avec le surpoids et de 2,22 fois avec l'obésité.

Cette augmentation du risque de puberté précoce en lien avec le surpoids et l'obésité serait notamment causée par des hormones comme, par exemple, la leptine. (102)

1.2) Les hormones et les lipides dans l'obésité

L'obésité est accompagnée d'altérations du métabolisme avec une modification de la sécrétion de certaines hormones (comme la leptine et l'insuline) ou des lipides (comme les céramides) qui vont influencer l'axe HHG.

1.2.1) La leptine

La leptine, une adipokine, joue un rôle majeur dans le lien entre obésité et PPC.

La leptine est l'hormone la plus importante dans l'équilibre entre l'état nutritionnel, la fonction du tissu adipeux et la régulation de l'appétit. Elle est sécrétée par les adipocytes et exerce un effet anorexigène et thermogénique via l'hypothalamus. Avant la puberté, la concentration de leptine augmente progressivement avec l'âge. Il est connu qu'un pic de leptine précède le pic de la GnRH. (103) (104)

Il faut savoir que les concentrations de leptine sont directement corrélées à la quantité de réserve de graisse corporelle. Les enfants atteints d'obésité ont donc des taux supérieurs par rapport à ceux en bonne santé. Dans le cadre de l'obésité, une résistance à la leptine se met en place : l'hormone n'arrive plus à réguler l'appétit et les dépenses énergétiques. Ces taux élevés de leptine, sans rétrocontrôle, entraînent une stimulation de la sécrétion de kisspeptine et déséquilibre la balance entre la neurokinine B (stimulatrice) et la dynorphine A (inhibitrice) qui régule cette sécrétion. Le début de la puberté est ainsi accéléré. (104)

1.2.2) L'insuline

L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas et est impliquée dans la régulation de la glycémie. Lors d'une hyperglycémie, l'insuline est sécrétée afin de faire passer le glucose de la circulation sanguine vers les cellules : ce mécanisme permet de faire baisser la glycémie. (104)

Dans le cadre de l'obésité, une insulino-résistance peut se mettre en place. Les cellules deviennent moins sensibles à l'effet de l'insuline qui n'arrive plus à réguler la glycémie. Cette résistance à l'effet de l'insuline entraîne deux effets : une hyperglycémie prolongée et une sécrétion plus importante d'insuline pour essayer de compenser l'insensibilité. Cette sécrétion d'insuline pourrait accélérer le début de la puberté, bien que le mécanisme ne soit pas encore élucidé. De plus, il semblerait que l'insuline stimule la synthèse de leptine dans les adipocytes. Il est possible que ces deux hormones agissent en synergie pour moduler le début de la puberté. (104)

1.2.3) Les céramides

Les céramides appartiennent à une large famille de molécules de signalisation lipidique avec un rôle métabolique important. (105) Au niveau de l'hypothalamus, les céramides pourraient servir de voie de signalisation alternative pour faire le lien entre obésité et PPC. (104)

Une étude a été menée en 2020 sur des rates suralimentées. Ces rates ont eu une augmentation du poids corporel pendant la période post-natale et péri-pubertaire puis une avancée de la puberté avec une ouverture du vagin et un œstrus qui se sont déclarés plus tôt par rapport à des rates alimentées « normalement ». Ce phénotype a été associé à une augmentation de la concentration totale de céramides au niveau de l'hypothalamus.

Deux tests ont alors été réalisés : un consistait à induire une stimulation importante de la synthèse de céramide, et l'autre à inhiber cette synthèse. La stimulation chronique de la production de céramide a induit une puberté précoce chez les rates alors que l'inhibition a induit un retard pubertaire. Ces tests ont permis de montrer le rôle important des céramides dans l'initiation de la puberté. Il est intéressant de noter qu'un dimorphisme sexuel existe : les rats mâles soumis à ces tests n'ont eu aucune différence d'âge d'entrée dans la puberté.

De plus, l'étude a mis en évidence une voie indépendante et complémentaire de la GnRH et des gonadolibérines pour initier la puberté : cette voie relierait les céramides hypothalamiques, la kisspeptine et le système nerveux sympathique ovarien. Ainsi, chez les rates suralimentées, l'innervation sympathique ovarienne est dérégulée, ce qui pourrait induire une maturation précoce des ovaires et l'avancée de l'âge de la puberté. (105)

1.3) L'alimentation riche en graisse

Les habitudes alimentaires ont changé dans de nombreux pays depuis les dernières décennies. Aux Etats-Unis, depuis un siècle, la proportion de calories provenant des graisses a augmenté de 32% à 43% et celle des glucides a diminué de 57% à 45%. En Europe, ainsi que dans d'autres pays méditerranéens, le régime méditerranéen

(riche en végétaux) est délaissé et remplacé par un régime occidental (riche en graisses). (106)

Un régime riche en graisse peut induire une puberté précoce via divers mécanismes (qui ne sont pas encore totalement élucidés) : le développement d'une inflammation hypothalamique et l'activation des cellules microgliales, l'augmentation de la concentration de phénixine et la modification du microbiote intestinal. (106)

1.3.1) L'inflammation hypothalamique

Une alimentation riche en graisse (notamment riche en acides gras saturés) est responsable de dépôt ectopique de graisse qui induit une neuro-inflammation, et plus précisément, une inflammation de l'hypothalamus. Il y a donc une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. De plus, une telle alimentation induit la prolifération de la microglie et des astrocytes dans l'hypothalamus, ce qui augmente encore la sécrétion des cytokines inflammatoires. Parmi ces cytokines, la prostaglandine permet de médier des communications entre la microglie et les cellules à GnRH, ce qui pourrait entraîner une puberté précoce. (106) (107)

1.3.2) La phénixine

La phénixine est un neuropeptide et un médiateur de l'activation des neurones à kisspeptine et des neurones à GnRH. Elle induit une sécrétion importante de GnRH médiée par la kisspeptine.

Il semblerait que l'acide palmitique (un acide gras saturé), l'acide docosahexaénoïque (un acide gras polyinsaturé oméga-3) et l'oléate (un sel de l'acide oléique qui est un acide gras monoinsaturé) peuvent stimuler l'expression du gène de la phénixine et ainsi induire une activation prématurée des neurones à GnRH. (106) (107)

1.3.3) Le microbiote intestinal

Le microbiote joue un rôle important dans l'équilibre énergétique du corps. Il interagit avec les hormones afin de maintenir un équilibre physiologique. Par exemple, la flore

intestinale peut produire des enzymes afin de réguler les taux d'hormones et elle peut produire de l'œstrogène en dissociant le complexe acide biliaire – œstrogène. (108)

L'obésité est souvent accompagnée d'un déséquilibre de la flore intestinale.

Une étude de 2022, menée chez des souris obèses (obésité causée par un régime riche en graisse), avait pour objectif d'évaluer les bactéries présentes dans leur système digestif. En comparaison au groupe contrôle, les souris obèses ont eu des altérations majeures de leur microbiote. En effet, leurs selles étaient enrichies en *Desulfovibrio*, *Bilophia*, *Lactococcus*, *Lachnoclostridium*, *Streptococcus*, *GCA_900066575* et *Anaerotruncus*, alors que les selles du groupe contrôle étaient enrichies d'*Akkermansia* et de *Lactobacillus*. Ces altérations étaient accompagnées d'une augmentation de l'expression de la GnRH et de la kisspeptine au niveau de l'hypothalamus ainsi que d'une augmentation du niveau de leptine et d'œstradiol. Ces souris ont commencé la puberté en avance par rapport au groupe contrôle.

Pour vérifier que le microbiote peut avoir un lien avec la puberté précoce, les chercheurs ont transplanté le microbiote fécal des souris obèses chez des souris saines. Ces souris saines ont développé une puberté précoce.

Des bactéries spécifiques pourraient même jouer un rôle dans le développement de la puberté puisque les scientifiques ont trouvé une corrélation positive entre leur présence dans la flore intestinale et celle de la GnRH dans l'hypothalamus : *Desulfovibrio*, *Lachnoclostridium*, *GCA-900066575*, *Streptococcus*, *Anaerotruncus*, and *Bifidobacterium*. (106) (108)

2) L'ADOPTION A L'ETRANGER

L'adoption à l'étranger, ou adoption internationale, correspond à l'adoption d'un enfant d'un pays A par une personne ou un couple vivant dans un pays B.

Les chiffres de l'adoption internationale ont été très changeants ces dernières décennies. Dans le monde, dans les années 1950-1960, 2500 mineurs ont été adoptés à l'étranger. Au milieu des années 2000, il y a eu plus de 40 000 adoptés à l'internationale par an. Ce chiffre diminue ensuite progressivement au fur et à mesure

des années jusqu'à atteindre moins de 4000 adoptions internationales par an dans le monde après 2020. (109)

En France, nous sommes passés d'environ 4000 adoptions internationales par an au milieu des années 2000 à environ 250 adoptions internationales par an depuis 2020. Les pays qui adoptent le plus d'enfant à l'étranger sont les Etats-Unis, l'Italie, l'Espagne, la France et le Canada. Les pays qui font le plus adopter d'enfant à l'étranger sont la Chine, la Russie, l'Ethiopie, le Guatemala et la Colombie. (110)

Les conditions de vie des enfants dans leur pays d'origine sont très variables. La plupart des enfants vivent dans des orphelinats et peuvent être victimes d'abandon émotionnel, de négligence physique, de malnutrition, ou ils peuvent être exposés à des maladies infectieuses. Des problèmes médicaux sont rapportés dans plus de 40% des cas dont notamment le développement pubertaire précoce, la malnutrition chronique et le faible poids corporel. Dans les 6 mois qui suivent l'adoption, la plupart des enfants ont une excellente croissance de rattrapage. (111)

Une étude espagnole publiée en 2010 a récupéré les données de 250 cas (226 filles et 24 garçons) de puberté précoce diagnostiquée entre 1997 et 2009. Parmi ces cas, entre 2000 et 2009, 44 étaient des enfants adoptés (39 filles et 5 garçons), et 22 des enfants immigrés. Parmi les enfants adoptés, 7 ont eu une adoption locale (adoption d'un enfant qui vit dans le même pays que le couple ou la personne qui adopte), 3 venaient d'Afrique, 18 d'Asie, 5 de l'Europe Centrale et de l'Est et 11 d'Amérique Latine. De plus, 12 des enfants adoptés à l'étranger sont arrivés avant l'âge de 3 ans, 19 entre 3 et 6 ans, et 6 après 6 ans.

Le temps moyen écoulé entre l'arrivée d'un enfant adopté dans le pays et le diagnostic d'une PPC était de 2,95 ans (avec une fourchette allant de 0,5 à 7 ans). Ce temps moyen était de 2,8 ans pour les enfants immigrés (avec une fourchette de 0,4 à 7 ans). D'après cette étude, les enfants adoptés (localement ou à l'étranger) ont 25 fois plus de risque de développer une PPC par rapport à la population d'enfants nait en Espagne. En revanche, les scientifiques n'ont pas trouvé de lien entre PPC et immigration. Les hypothèses concernant cette différence sont la suivante : les enfants immigrés migrent avec leur famille ce qui réduit le risque de carence affective et nutritionnelle. (112)

Deux phénomènes pourraient augmenter le risque de puberté précoce chez les enfants adoptés à l'étranger : la croissance de rattrapage post-adoption et le changement d'exposition aux PE. (111)

2.1) La croissance de rattrapage post-adoption

La croissance de rattrapage est une croissance accélérée qui permet de compenser, totalement ou partiellement, le retard de croissance précédent. Ce phénomène survient lors de la réhabilitation nutritionnelle des enfants adoptés qui souffrent de retard de croissance. (113)

Une étude italienne datant de 1998 a suivi 19 filles ayant une puberté précoce (dont 16 avec une PPCI). Elles ont toutes été adoptées et étaient originaires de pays en voie de développement (15 venaient de l'Inde). Ces filles ont été réparties en deux groupes : le groupe 1 était constitué de 10 filles adoptées avant l'âge de 4 ans et le groupe 2 regroupait les filles adoptées après l'âge de 5 ans. Elles avaient entre 0,33 ans et 8 ans à leur arrivée en Italie et elles souffraient de sous-nutrition chronique (régime alimentaire végétarien, pauvre en protéine et en énergie).

Après l'adoption, le régime alimentaire a été enrichi et équilibré et leur poids s'est normalisé. Les filles du groupe 1 ont débuté la puberté à l'âge de 6,5 ans en moyenne, et celles du groupe 2 ont commencé la puberté à 7,2 ans en moyenne (pour ce groupe, la thélarche démarrait généralement 0,36 ans après l'adoption). (114)

Une étude américaine publiée en 2017 avait pour objectif de confirmer le lien entre le passage d'un environnement défavorisé à un foyer avec des ressources élevées et l'avancée de l'âge puberté. Pour cela, 127 enfants (dont 80 filles) adoptés dans des orphelinats à l'étranger ont été comparés à 156 enfants (dont 85 filles) non adoptés. Les sujets avaient entre 7 et 14 ans au moment de l'étude.

Au moment de l'adoption, les enfants avaient un poids et une taille inférieurs à la norme par rapport à leur âge. Ils ont par la suite eu une croissance de rattrapage. Un seul cas de puberté précoce a été diagnostiqué chez une fille adoptée.

En moyenne, les filles adoptées ont eu une ménarche vers 11,7 ans et les filles non adoptées vers 12,09 ans. La différence n'est pas statistiquement significative. Les scientifiques ont donc conclu qu'il n'y a pas de lien entre une adversité importante, un retard de croissance et la PPC. L'étude donne différentes hypothèses pour expliquer ce résultat :

- Les enfants ont été adoptés avant l'âge de 5 ans. Peut-être qu'ils ont été adoptés assez tôt, ou qu'ils ont eu des soins médicaux, ou que leur environnement familial a aidé à atténuer les risques du rattrapage de croissance. Il faut tout de même noter que l'étude italienne précédente a travaillé sur des cas de puberté précoce survenue chez des filles adoptées avant l'âge de 4 ans, mais nous ne pouvons pas savoir si les conditions de vie étaient différentes.
- Les enfants (adoptés et non adoptés) avaient des taux d'obésité inférieurs au standard américain. Peut-être que le développement d'une puberté précoce chez les enfants à risque est étroitement lié à un environnement obésogène et à des taux d'adiposité nécessaires aux hormones pubertaires. Encore une fois, l'étude italienne précédente n'avait pas de cas de surpoids ou d'obésité chez les jeunes filles atteintes de puberté précoce. (115)

Le mécanisme qui pourrait lier la croissance de rattrapage et la puberté précoce n'est pas encore élucidé. Il semblerait que plus le retard de croissance est important, plus la croissance de rattrapage est rapide et plus la ménarche débute tôt. Les scientifiques disent aussi que plus le rebond d'adiposité (augmentation de l'IMC qui se fait normalement entre 6 et 8 ans) se fait tôt, plus la ménarche débute tôt. (111) (113)

2.2) Le changement d'exposition aux perturbateurs endocriniens

Le sujet a déjà été évoqué notamment avec le cas du DDT dans la partie sur les PE. Des signes de puberté précoce sont survenus chez des enfants nés dans des pays où le DDT est encore utilisé et venus en Europe suite à une adoption (mais aussi après l'émigration de leur famille). Le DDT induit une stimulation continue de l'axe HHG qui

finit par se réprimer. Lorsque l'enfant émigre, il n'est plus exposé et la répression de l'axe HHG est levée. Ainsi, les signes pubertaires apparaissent. (80) (81)

Les PE peuvent être une des causes de la survenue de la PPCI suite à une adoption, mais ils ne peuvent pas être l'unique responsable. La croissance de rattrapage semble être un facteur majeur. (113)

3) LA PANDEMIE DE LA COVID-19

Suite à la pandémie de la Covid-19, de nombreuses études sont parues pour notifier d'une augmentation du nombre de cas de puberté précoce depuis 2020.

Une étude italienne de Florence est parue dès novembre 2020. Les scientifiques ont dénombré, pendant et après le confinement (en comparaison avec les 5 années précédentes), une augmentation de l'incidence des PPC mais aussi une progression plus rapide des PPC déjà diagnostiquées. (116) Une étude chinoise et une étude coréenne, datant toutes les deux de 2022, ont constaté la même tendance. (117) (118) En 2023, une étude provenant de Rome en Italie a fait le même constat avec une nuance : entre 2019 et 2020, l'incidence de la puberté précoce a augmenté avant de diminuer dès 2021. En 2019, 78 filles ont consulté pour suspicion de puberté précoce, 202 en 2020, 158 en 2021 et 112 en 2022. Parmi ces cas suspectés, 18 filles avaient une PPC en 2019, 86 en 2020, 56 en 2021 et 35 en 2022. (119)

Une étude turque datant de 2022 n'a pas trouvé de différence d'incidence entre 2019 et 2020. En revanche, l'âge d'admission, le stage pubertaire et l'âge au début des traitements après le diagnostic de PPC étaient plus précoces pendant la pandémie. (120)

Il est difficile de savoir quelles sont les causes précises de cette augmentation, mais plusieurs hypothèses ont été formulées : le stress lié à la pandémie, la modification du sommeil, l'augmentation de l'utilisation des appareils électroniques et des écrans, l'infection par la Covid-19, la modification de l'alimentation et la diminution de l'activité physique causée par les mesures de confinement (et donc l'augmentation de l'IMC), etc. (121)

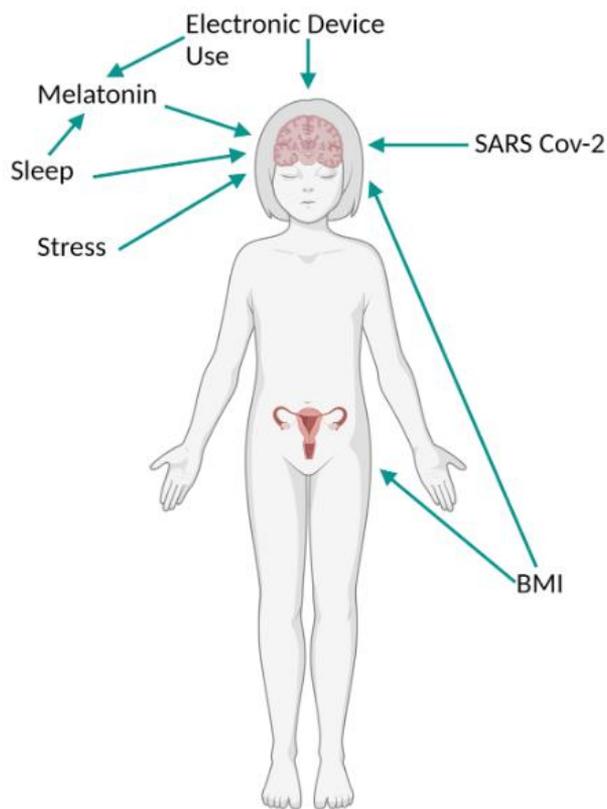


Figure 19 : Les facteurs environnementaux, modifiés par la pandémie du Covid-19, ayant pu influencer l'incidence de la puberté précoce

Source : Hoskyns RB, Howard SR. Effects of the COVID-19 pandemic on the incidence of central precocious puberty; a narrative review. 2024.

Pour le moment, les scientifiques ne savent pas lequel de ces facteurs a eu le plus d'impact sur l'apparition des pubertés précoces, notamment car les études sont rétrospectives mais aussi à cause du petit nombre d'individus inclus dans les études. De plus, les mesures prises lors de la pandémie n'ont pas été identiques entre les pays ce qui peut rendre les comparaisons difficiles.

3.1) L'infection par la COVID-19

Un possible effet direct de l'infection par la Covid-19 au niveau de l'hypothalamus a été étudié. La théorie repose sur la neuro-invasivité du virus : la Covid-19 peut rentrer dans le système nerveux central via la voie nasale et le bulbe olfactif. Cette théorie

prend racine dans le fait que le virus peut causer de l'anosmie (perte totale de l'odorat, temporaire ou permanente) via l'inflammation du bulbe. De plus, au niveau de cette zone du cerveau, se trouve des neurones GABAergiques qui sont impliqués dans le démarrage de la puberté. (121) (122)

Il existerait un autre mécanisme qui pourrait induire une PPC via les cytokines pro-inflammatoires. En effet, les cytokines peuvent stimuler les récepteurs au NMDA qui sont responsables de la sécrétion pulsatile de GnRH via le glutamate. (121) (122)

Il est tout de même intéressant de noter que la plupart des enfants, qui ont eu un diagnostic de PPC pendant la pandémie, avaient un diagnostic moléculaire négatif pour la Covid-19. De plus, l'anosmie causée par une infection par la Covid-19 est rare chez les enfants. (121)

3.2) Le stress

Dans les premiers mois qui ont suivis le début de la pandémie, des mesures sanitaires ont été prises (telles que le confinement ou la distanciation sociale) afin de diminuer la transmission du virus. Mais ces mesures ont eu des effets psychologiques négatifs sur les adultes comme sur les enfants. Les enfants se sont vus supprimer la pratique de certaines activités qui agissent comme des régulateurs de stress (contact avec d'autres enfants, sortie sur des terrains de jeu, activités en groupe, etc.). Tous ces changements ont abouti à une augmentation du stress et de l'anxiété, à des taux de dépression plus élevés et à un sentiment d'impuissance. (121) (122)

La peur et l'anxiété peuvent jouer un rôle dans l'augmentation des cas de puberté en agissant sur des médiateurs du SNC comme le NMDA ou le glutamate. (122)

Les scientifiques pensent que les catécholamines (comme la noradrénaline et le cortisol), des hormones clé dans la régulation du stress, peuvent influencer l'âge de début de la puberté. En effet, une étude menée chez des souris a trouvé que l'administration de catécholamines exogènes accélère la puberté. (121)

Outre le stress induit par la pandémie, il semblerait que le stress psychosocial (lié à une relation conflictuelle ou des liens instables avec les parents) ainsi que l'anxiété pourraient aussi avancer l'âge de la puberté. (119)

Les mécanismes d'induction de la puberté par le stress, la peur ou l'anxiété ne sont pas encore totalement élucidés.

3.3) Les écrans

Une étude italienne, menée à Bologne, datant de 2022, a évalué la durée d'utilisation des appareils électroniques grâce à un questionnaire réalisé entre le 9 mars 2020 et le 30 avril 2021 (période de confinement). Les résultats ont été comparés entre deux groupes (un groupe constitué de 17 filles ayant eu un diagnostic de PPC pendant cette période et un groupe contrôle constitué de 26 enfants sans puberté précoce). Au moment du diagnostic, les filles avaient en moyenne 6,99 ans +/- 1,38 ans (à ne pas confondre avec l'âge d'apparition des premiers signes pubertaires qui étaient de 6,43 ans +/- 1,5 ans). Le pourcentage de filles qui ont utilisé des appareils électroniques (ordinateurs et smartphones) plus de 2 heures par jour, pendant le confinement, était significativement supérieur dans le groupe avec une PPC par rapport au groupe contrôle. De plus, le pourcentage de filles ayant une PPC et qui a utilisé des appareils électroniques (ordinateurs et tablettes) plus de 2 heures par jour, était significativement supérieur pendant le confinement, en comparaison avec la période précédente. (123)

L'étude italienne, provenant de Rome, de 2023, a eu des résultats similaires avec son questionnaire : la durée d'utilisation des appareils électroniques (tablettes, ordinateurs et smartphones) sur une semaine était significativement supérieure en 2020, en comparaison avec 2019 et 2022. (119)

L'étude italienne de Florence, de 2020, a eu les mêmes résultats. Avant le confinement, les appareils électroniques étaient utilisés 1,6 heures par jour +/- 0,9 h/j, puis ils étaient utilisés 3,9 h/j +/- 1,5 h/j pendant le confinement. L'utilisation principale était pour l'école et l'apprentissage (1,8 h/j +/- 0,8 h/j) ainsi que pour le divertissement comme la télévision ou les jeux vidéo (1,3 h/j +/- 0,8 h/j). Les scientifiques ont aussi remarqué, via leur questionnaire, que l'utilisation de ces appareils augmentait

significativement quelques heures avant de dormir. Le temps passé par les enfants devant les écrans a augmenté d'un facteur de 2,5 pendant le confinement. (116)

Il est tout de même intéressant de noter que l'étude argentine de 2023 n'a pas trouvé de différence significative de durée d'utilisation des écrans sur une journée entre le groupe ayant une PPCI et le groupe contrôle. (124)

La théorie serait la suivante : l'utilisation d'appareils électroniques expose les enfants à un champs électromagnétique qui diminue la sécrétion de mélatonine.

La mélatonine est aussi appelée hormone du sommeil. Les taux sériques nocturnes de mélatonine sont les plus élevés chez les nourrissons et les jeunes enfants. Ces taux diminuent ensuite de 80% lors de l'enfance et de l'adolescence. En parallèle de cette diminution, la maturation sexuelle progresse. (119) (123)

Plusieurs études ont été menées sur cette hormone. *In vitro*, l'exposition à des champs électromagnétiques a mené à une diminution de la production de mélatonine. Des modèles animaux ont démontré qu'une réduction en mélatonine accélère le développement pubertaire, et que son administration supprime la sécrétion de GnRH. (119)

CONNAISSANCES DES JEUNES PARENTS SUR LA PUBERTE PRECOCE ET LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Dans le cadre de cette thèse, j'ai réalisé un questionnaire afin d'évaluer les connaissances générales des jeunes parents (parents d'un enfant de moins de 9 ans) et futurs parents sur la puberté précoce et les PE. L'objectif était de déterminer si les thématiques abordées sont bien connues du grand public et si nous, professionnels de santé, sommes capables d'accompagner les (futurs) parents dans la compréhension des PE.

Le questionnaire a été créé sur Google Forms et diffusé autour de moi (famille, amis, proches et connaissances) ainsi que sur internet via les réseaux sociaux (partage sur Facebook et mis sur des groupes d'entraide). Les réponses ont été recueillies de manière anonyme.

Le questionnaire était ouvert du 22 février 2024 au 22 mai 2024 (soit 3 mois).

1) LE CONTENU DU QUESTIONNAIRE

Le questionnaire était découpé en 3 parties (les participants devaient répondre à la première partie afin d'avoir accès à la deuxième, puis devaient répondre à cette deuxième partie pour avoir accès à la troisième et dernière séquence du questionnaire) : la première partie correspondait aux questions 1 et 2 relatives aux généralités sur les participants, la deuxième partie traitait de la puberté précoce et comprenait les questions 3 et 4, enfin la dernière partie était axée sur les PE et allait des questions 5 à 11.

La majorité des questions posées étaient ouvertes afin de ne pas influencer les réponses.

Voici les questions :

1. Êtes-vous... ?
 - a. Parent d'un enfant jeune (parent d'un enfant de moins de 9 ans)
 - b. Futur parent (vous attendez un enfant)
 - c. Les deux

2. Êtes-vous un professionnel de santé ?
 - a. Oui
 - b. Non

3. Comment définiriez-vous la puberté précoce ?

4. Pour vous, qu'est-ce qui pourrait favoriser l'apparition d'une puberté précoce ?

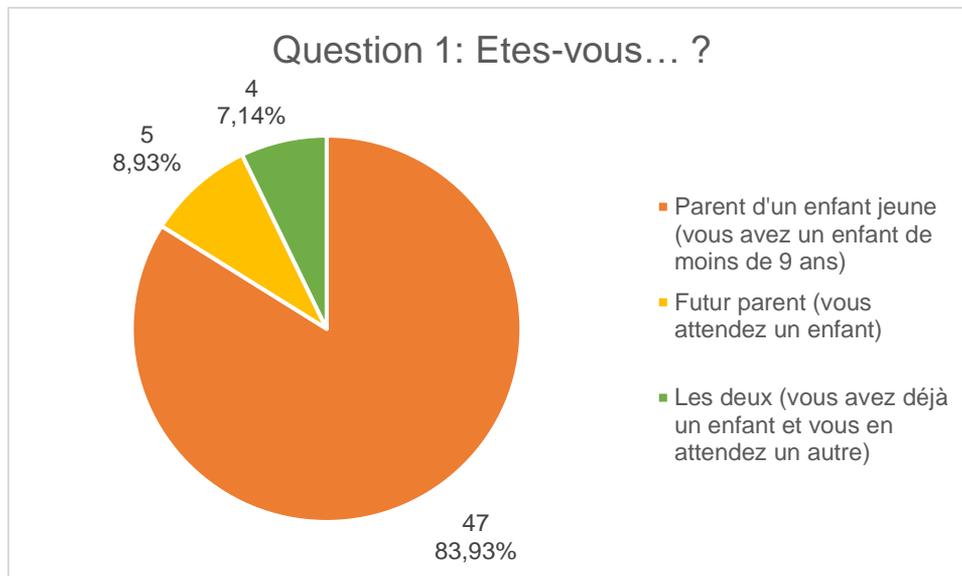
5. Comment définiriez-vous un perturbateur endocrinien ?

6. Savez-vous où peuvent se trouver les perturbateurs endocriniens ? Si oui, pouvez-vous donner des exemples ?

7. Connaissez-vous des perturbateurs endocriniens ? Si oui, pouvez-vous en citer ?
8. Pensez-vous être assez informé sur les perturbateurs endocriniens ?
9. Avez-vous déjà posé des questions à un professionnel de santé (médecin, pharmacien, infirmier, sage-femme...) au sujet des perturbateurs endocriniens ?
10. Si oui à la question 9, à quel(s) professionnel(s) de santé ?
 - a. Médecin généraliste
 - b. Pharmacien
 - c. Infirmier
 - d. Sage-femme
 - e. Gynécologue
 - f. Autre (précisez)
11. Si oui à la question 9, le professionnel de santé a-t-il su répondre à vos questions ?
 - a. Oui
 - b. Non

2) LES REPONSES

J'ai récolté 56 réponses que j'ai ensuite triées et analysées. La majorité des répondants sont des parents d'un enfant jeune (question 1), et 11 répondants (20%) sont des professionnels de santé (question 2).



La question 3 concerne la définition de la puberté précoce. Sur les 56 réponses, 47 des répondants ont évoqué une notion d'âge (83,9%), d'enfant jeune ou de précocité, 38 ont parlé de changements physiques (67,9%), 7 de changements hormonaux (12,5%) et 2 n'ont pas su répondre (3,6%).

Parmi les 47 réponses liées à une notion d'âge :

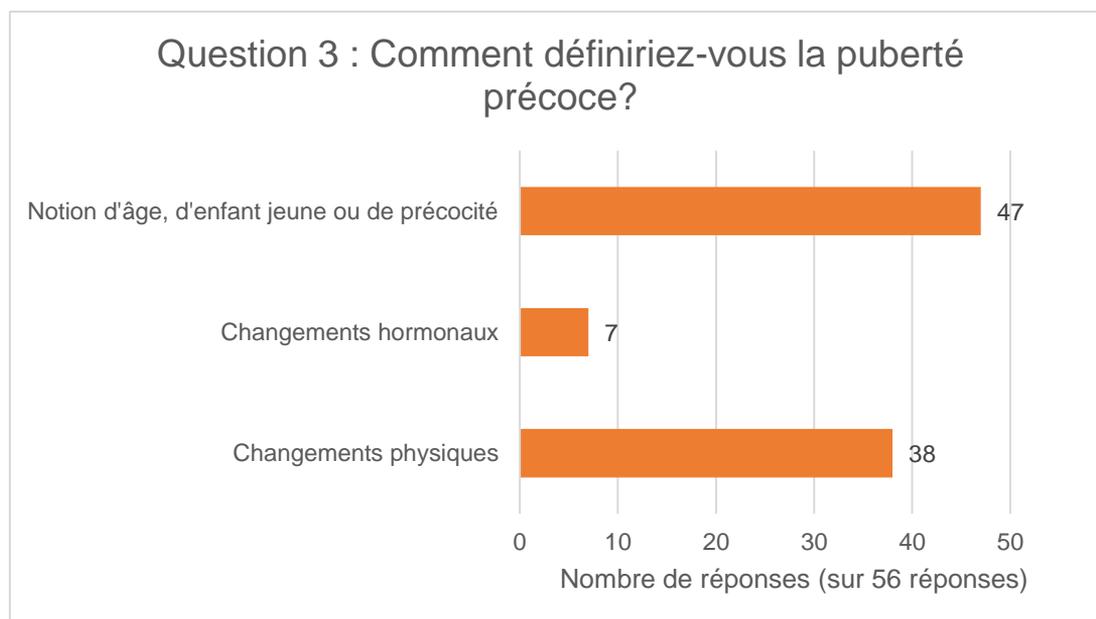
- 5 (10,6%) ont donné l'âge exact que l'on retrouve dans la définition de la puberté précoce (la puberté précoce survient avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon)
- 14 (29,8%) ont donné un âge qui correspond plutôt à l'âge moyen de la puberté « normale » (entre 10 et 12 ans)
- 2 (4,3%) ont donné d'autres âges que je ne considère pas comme justes au vu de la définition de la puberté précoce (« règles avant 13-14 ans », « signes de puberté avant l'âge de 15 ans »)
- 26 (55,3%) participants n'ont pas mentionné d'âge, mais certains ont précisé que cela survenait « à l'école primaire » ou « avant le collège » (la rentrée au collège se fait généralement vers 11-12 ans).

- Parmi les 11 professionnels de santé, 2 ont donné l'âge de la définition de la puberté précoce, 5 ont donné l'âge moyen de la puberté et 4 n'ont pas précisé.

Concernant les 38 participants qui ont évoqué les changements physiques, la moitié (20 participants soit 53%) a donné au moins un exemple de changement pubertaire et l'autre moitié n'a pas détaillé. Parmi les changements évoqués, on retrouve : les règles et la croissance mammaire chez la fille, la mue chez le garçon, l'apparition des poils et l'acné.

Tous les professionnels de santé ont donné au moins un exemple de développement pubertaire à cette question.

Dans l'ensemble, la puberté précoce semble être plutôt bien connue. Presque la totalité des participants ont su donner un critère pour la définir, parfois même en donnant des exemples.

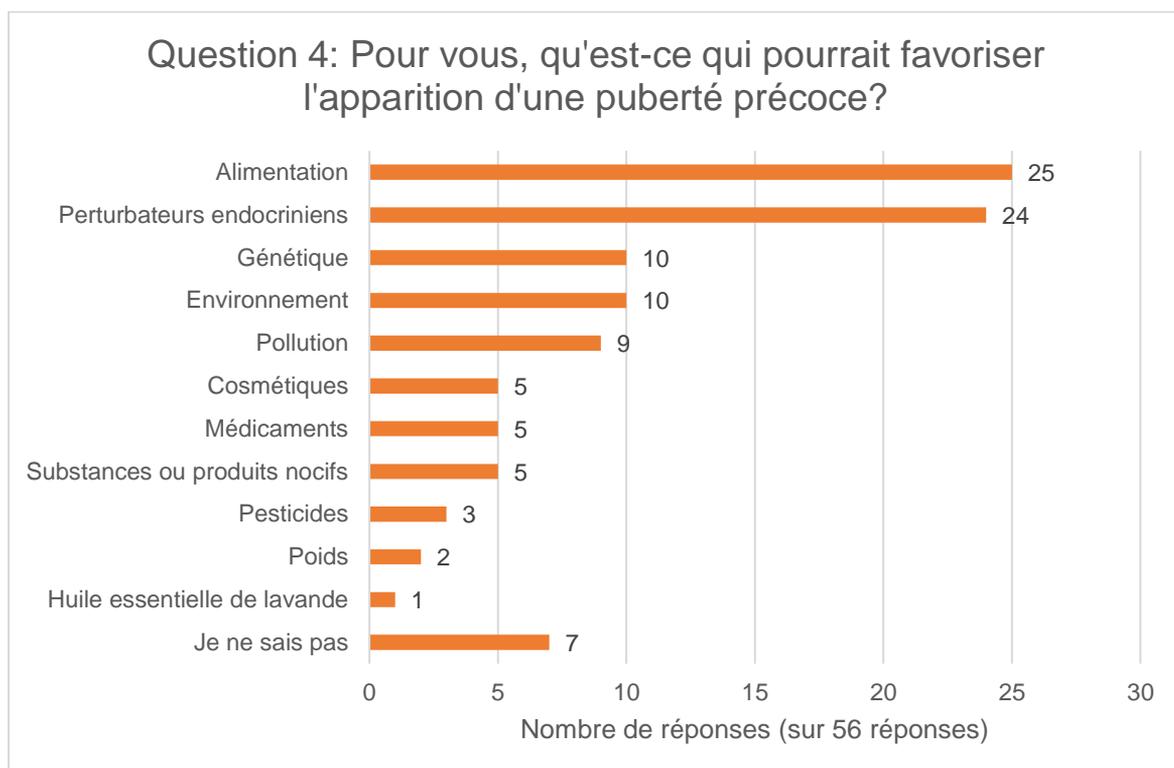


Concernant la question 4, presque la moitié des participants pensent que l'alimentation (44,6%, le soja a notamment été nommé) et les PE (42,9%) peuvent favoriser l'apparition de la puberté précoce. Sont ensuite incriminés la génétique (17,9%), « l'environnement » (17,9%) et la pollution (16,1%). Dans une moindre mesure, les cosmétiques (8,9%), les médicaments (8,9%) et des « substances ou

produits nocifs » (8,9%) ont été cités. Enfin, ont été évoqués, de manière plus anecdotique, les pesticides (5,4%), l'influence du poids (3,6%, surpoids et obésité) et l'huile essentielle de lavande (1,8%).

Sept participants n'ont pas su répondre à cette question (12,5%).

Les 11 professionnels de santé ont su répondre et ont cité en majorité l'alimentation (7 réponses), les perturbateurs endocriniens (5 réponses) et la génétique (4 réponses).



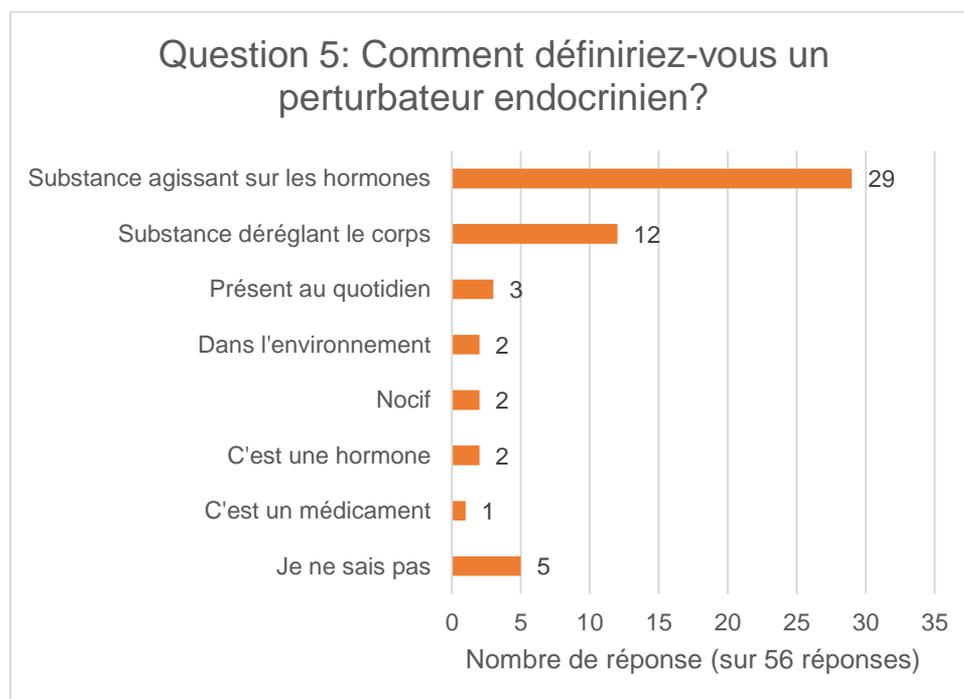
Concernant la question 5 sur la définition d'un PE, la moitié des participants ont su dire que les PE altèrent le fonctionnement des hormones (51,8%), et 12 les ont décrits comme des substances qui dérèglent le corps sans donner plus de détails (21,4%).

Trois participants les ont définis comme des substances présentes au quotidien (5,3%) et 2 ont dit qu'ils sont présents dans l'environnement (3,6%). Deux répondants les ont qualifiés de nocifs (3,6%). Deux répondants ont écrit que les PE sont des hormones (3,6%) et 1 a noté que c'est un médicament (1,8%).

Cinq n'ont pas su répondre à la question (8,9%).

Parmi les professionnels de santé, 8 ont défini les PE comme des substances agissant sur les hormones, 1 comme une substance nocive, 1 que c'est une substance présente dans l'environnement et 1 a dit qu'un PE est une hormone.

Plus de la moitié des participants ont su définir les PE, parfois simplement (« nocif »), souvent en faisant le lien avec les hormones. Mais certains les confondent avec des médicaments ou des hormones dont un professionnel de santé.



La question 6 est la suivante : Savez-vous où peuvent se trouver les perturbateurs endocriniens ? Si oui, pouvez-vous donner des exemples ?

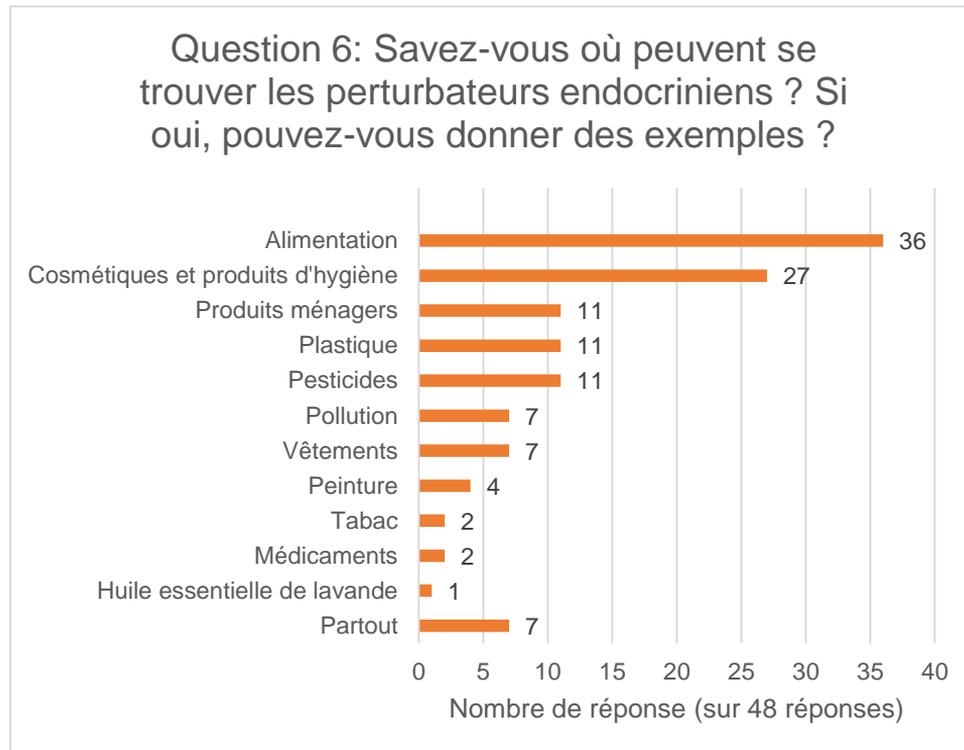
48 répondants (86%) ont dit oui et m'ont donné des exemples. Plus de la moitié des participants pensent que les PE sont présents dans l'alimentation (le soja et les aliments transformés ont été nommés 3 fois chacun) et dans les cosmétiques et produits d'hygiène (le déodorant a été cité 7 fois, les crèmes 3 fois et les gels douches et les shampoings 1 fois).

Le plastique (dont les biberons cités 2 fois), les pesticides et les produits ménagers (comme la lessive citée 5 fois) sont ensuite cités dans une moindre mesure, suivis de la pollution et des vêtements. Certains répondants ont aussi évoqué la présence de PE dans la peinture, le tabac, les médicaments et l'huile essentielle de lavande.

7 participants pensent que les PE peuvent se trouver absolument partout.

8 participants soit 14% n'ont pas su répondre à cette question.

Les 11 professionnels de santé ont su répondre à cette question.

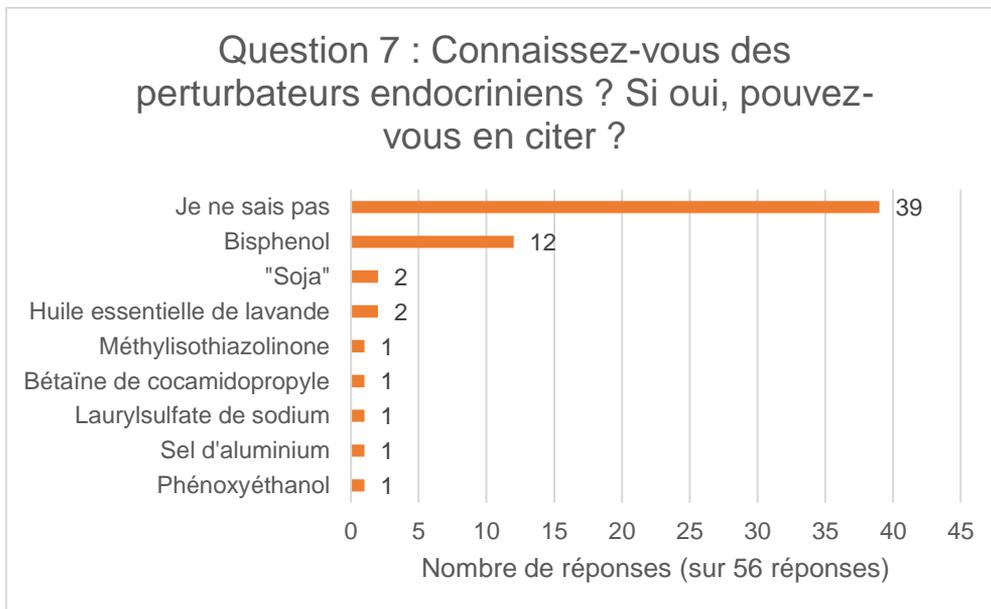


La question 7 est la suivante : connaissez-vous des perturbateurs endocriniens ? Si oui, pouvez-vous en citer ?

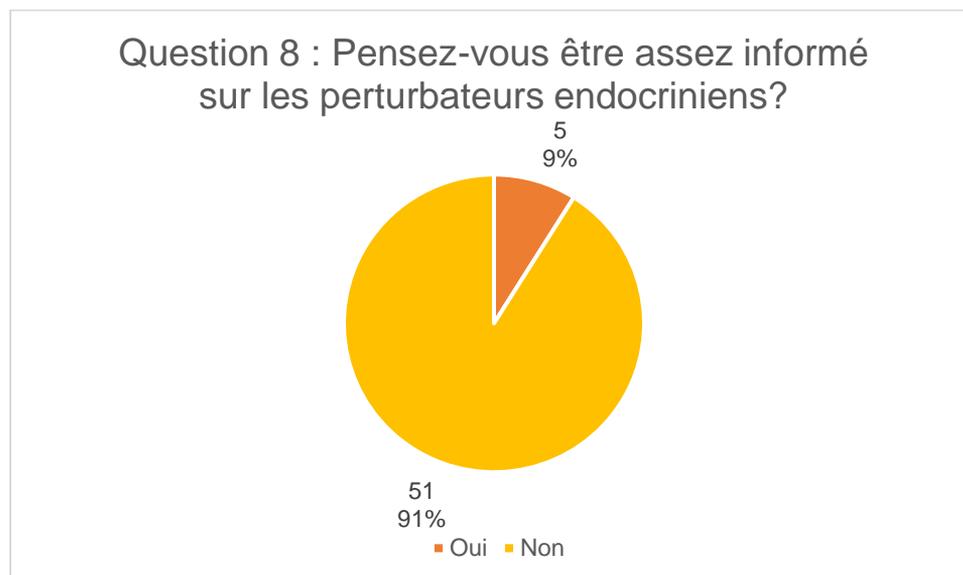
70% des participants (soit 39 participants) n'ont pas su répondre à cette question.

Les bisphénols (et notamment le BPA) ont été cités 12 fois. 2 répondants ont parlé de « soja » (donc de phytoestrogène), et 2 ont parlé d'huile essentielle de lavande. J'ai ensuite retrouvé dans les réponses le méthylisothiazolinone, la bétaine de cocamidopropyle, le laurylsulfate de sodium, le sel d'aluminium et le phénoxyéthanol.

Parmi les professionnels de santé, 6 n'ont pas su nommer de PE. Les 5 autres m'ont parlé de BPA et un professionnel a indiqué le phénoxyéthanol.

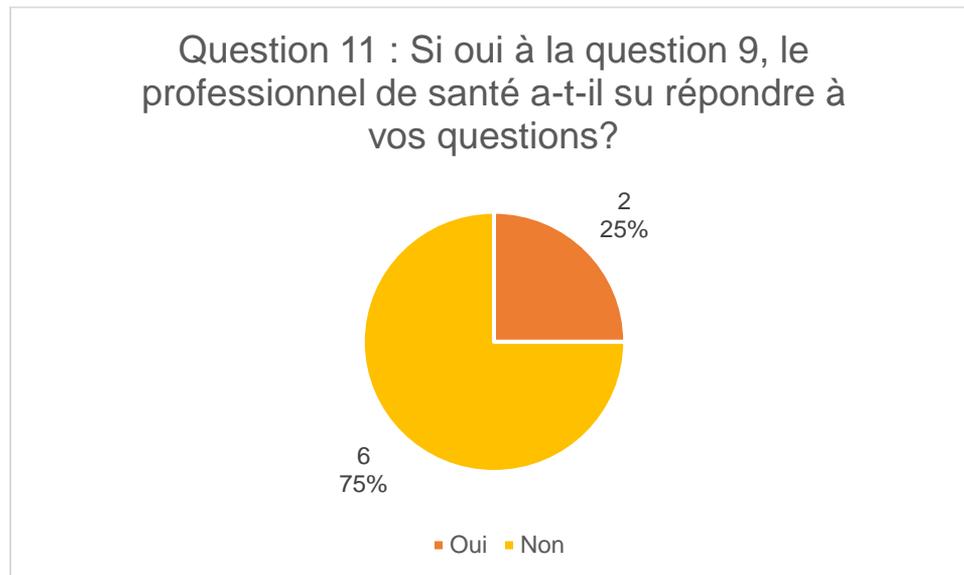


Concernant la question 8, seulement 5 participants (9%) se sentent assez informés sur les PE et 51 participants (91%) pensent ne pas être suffisamment informés. Les 11 professionnels de santé ont répondu négativement à cette question.



Concernant les questions 9, 10 et 11, uniquement 8 participants (14%) ont déjà posé des questions à un ou plusieurs professionnel(s) de santé au sujet des PE. Parmi les professionnels de santé, le pharmacien a été cité 3 fois, le médecin généraliste, la sage-femme et le gynécologue ont été cités 2 fois chacun, et le pédiatre a été nommé

1 fois. Parmi tous ces professionnels de santé, seul un médecin généraliste, un gynécologue et un pédiatre ont su répondre aux questions posées.



3) DISCUSSION

Pour rappel, ce questionnaire avait pour but d'évaluer les connaissances des futurs parents et des jeunes parents au sujet de la puberté précoce et des PE.

3.1) La puberté précoce

La puberté précoce semble être assez comprise à la vue des définitions qui m'ont été confiées. En effet, les participants ont surtout évoqué l'âge (83,9%) et les changements physiques pubertaires (67,9%) qui sont les deux premiers facteurs facilement repérables qui alertent les parents sur un possible développement de la puberté précoce chez leur enfant. Il est tout de même important de noter que, parmi les participants ayant parlé de l'âge de la puberté précoce, la majorité (85,1%) ont mentionné l'âge moyen de la puberté (10-12 ans) et non pas l'âge donné par la définition de la puberté précoce (8-9 ans). En effet, seul 10,6% des participants ont su donner l'âge inscrit dans la définition.

Les changements hormonaux ont moins été cités (12,5%) mais ils sont tout aussi important car ils permettent le diagnostic.

Concernant les facteurs de risque de la puberté précoce, le facteur le plus mentionné est l'alimentation (44,6%) ce qui est une réponse juste : un régime riche en graisse peut influencer le début de la puberté et la nourriture peut être contaminée par des PE. Les PE sont justement la deuxième réponse la plus donnée (42,9%). En revanche, le surpoids et l'obésité ne sont mentionnés que deux fois (3,6%) alors qu'ils font partie des facteurs de risque de la PPCI (et ils peuvent aussi être liés à l'alimentation et aux PE). La génétique a aussi été citée (17,9%).

Les participants ont ensuite donné des facteurs de risque comme l'environnement, la pollution, les pesticides, les cosmétiques, les médicaments, les substances et produits nocifs. Tout ceci pourrait rentrer sous le terme « PE » puisque ce sont des éléments pouvant en contenir. L'huile essentielle de lavande a aussi été citée, sûrement pour un possible rôle de PE (voir ci-dessous dans la partie sur les PE).

Néanmoins, de nombreux facteurs environnementaux semblent inconnus du public. Du moins, le stress, les écrans et l'adoption à l'étranger sont des notions qui n'ont pas été évoquées.

Le rôle des pharmaciens d'officine dans la puberté précoce est surtout un rôle de prévention et d'information ; le diagnostic étant réservé aux médecins. Si des parents ont des inquiétudes concernant une éventuelle puberté précoce chez leur enfant, le pharmacien pourra répondre aux questions et les inciter à consulter un médecin. Par la suite, si le diagnostic est posé et qu'un traitement est débuté, il pourra délivrer sur prescription un analogue de la GnRH en réexpliquant l'intérêt du médicament, son fonctionnement et ses potentiels effets indésirables.

3.2) Les perturbateurs endocriniens

Comparé à la puberté précoce, les PE semblent plus difficiles à cerner pour les participants. La moitié des répondants (51,7%) ont su dire que les PE agissent sur les hormones. Certains (21,4%) savent que les PE « dérèglent » le corps sans pouvoir mieux les définir. D'autres (12,5%) ont juste su dire qu'ils se trouvent dans l'environnement, qu'ils sont présents autour de nous au quotidien ou qu'ils sont nocifs.

Enfin, il semble que des participants soient confus quant à leur nature puisque 5,4% des participants pensent que ce sont directement des hormones ou des médicaments. Pour rappel, la définition de l’OMS sur les PE dit : « Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien... ». Un PE peut être un médicament ou une hormone, mais il peut aussi être un pesticide, un produit chimique de synthèse, un solvant, etc. Ainsi dire qu’un PE est une hormone ou un médicament est un raccourci dangereux puisque l’inverse n’est pas forcément vrai : un médicament n’est pas obligatoirement un PE.

Presque la totalité des participants (86%) a répondu à la question « Où peuvent se trouver les PE ? ». Ils ont répondu en majorité (36 participants) que les PE se trouvent dans l’alimentation (dont le soja et les aliments transformés).

Quelques participants ont désigné les « aliments transformés » comme source de PE. Pour information, les aliments transformés et ultra-transformés sont deux catégories spécifiques. Les aliments transformés sont fabriqués à partir d’aliments bruts et peu transformés par des procédés simple comme le pain ou le fromage. Les aliments ultra-transformés sont fabriqués par des procédés industriels et à partir des denrées précédentes (aliments bruts, peu transformés et transformés), de produits industriels et d’additifs (soda, gâteau industriel, biscuits apéritifs, plats cuisinés, etc.). Ces aliments ultra-transformés sont souvent pratiques (aliment-minute, conservation longue) et très gouteux, mais ils cachent une forte quantité de sel, de sucre et de gras saturés ainsi que des arômes et des additifs (émulsifiants, exhausteurs de goût, antioxydants, etc.) alors qu’ils sont pauvres en fibres et en vitamines. De plus, ils sont généralement conservés dans des emballages plastiques. Comme nous avons vu dans la partie « PE » de cette thèse, les emballages plastiques peuvent être source de PE et les aliments gras ont tendance à mieux absorber les PE présent dans ces plastiques. Enfin, les aliments ultra-transformés sont produits avec des arômes et des additifs mais nous ne connaissons pas encore leur impact sur la santé à long terme. Ces aliments favoriseraient les troubles métaboliques (surpoids et obésité, diabète, etc.) qui peuvent être associés à l’apparition d’une puberté précoce. (125) (126)

Après l’alimentation, ce sont les produits de beauté et d’hygiène qui sont incriminés (27 participants les ont cités). Nous avons déjà vu que les parabènes et le triclosan sont des PE qui peuvent être présents dans ces produits.

Le plastique, les pesticides et les produits ménagers ont ensuite été incriminés 11 fois chacun. Nous avons déjà évoqué la présence de phtalates dans le plastique ainsi que le DDT, un polluant organique persistant, qui a été utilisé comme pesticide. Enfin, les produits ménagers ont été cités comme la lessive. Pour rappel, dans les conseils donnés pour limiter l'exposition aux PE, il faut éviter les fragrances qui cachent souvent des phtalates, faire attention à la présence de parabènes et utiliser des produits ménagers simples (et ne pas mélanger les produits ménagers).

La pollution et les vêtements ont été cités 7 fois chacun. En effet, des PE peuvent se retrouver dans l'air et dans les eaux pollués par des polluants organiques persistants et des pesticides. Concernant les vêtements, des PE peuvent en effet se trouver dans les imprimés plastifiés (qu'il faut donc éviter).

Enfin, des participants ont évoqué la présence de PE dans la peinture, le tabac, les médicaments et l'huile essentielle de lavande. Des PE peuvent en effet être trouvés dans la peinture, notamment des solvants, c'est pour cela qu'il faut privilégier des peintures, des vernis, des colles et des adhésifs « sans solvants » et étiquetés « A+ ». De plus, il est important de rappeler de bien aérer le logement lors des travaux et d'éviter d'exposer les femmes enceintes et les enfants à ces produits. (127)

Des PE sont retrouvés dans le tabac, et notamment dans la fumée de la cigarette. Par exemple, la combustion produit un hydrocarbure aromatique polycyclique, le benzo(a)pyrène, qui est un PE. (128)

Concernant les médicaments, on peut retrouver des parabènes utilisés comme conservateur, notamment dans les crèmes.

Il est intéressant de noter que 14% des participants n'ont pas su dire où peuvent se trouver les PE. Cela peut être problématique, surtout lorsque l'on voudrait les éviter. Ainsi, il est important d'éduquer la population afin de leur donner toutes les clés pour mieux comprendre ces substances et pour avoir la possibilité de les éviter.

Par la suite, donner des exemples de PE a été l'exercice le plus compliqué pour les participants : 69,6% des participants n'ont pas su citer un PE. Seulement 21,4% participants ont pu donner le nom du BPA, sûrement le PE le plus connu du grand public (au moins de nom). Cette connaissance pourrait par exemple s'expliquer par la mention « garanti sans Bisphénol A » qui est régulièrement présente au dos des

tickets de caisse, mais aussi parce que, de temps en temps, des produits font l'objet de rappel de lot comme des gourdes pour enfant, à l'effigie des Jeux Olympiques « Paris 2024 », qui ont été rappelées le 19 juillet 2024, car la « teneur en Bisphénol A ne respectait pas la réglementation MCDA » (matériaux destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires).

Le soja a aussi été cité deux fois ce qui correspond aux phytoœstrogènes. En effet, ils peuvent avoir un effet PE, c'est pour cela qu'ils sont à limiter aujourd'hui (en particulier chez les populations vulnérables comme les femmes enceintes ou les enfants prépubères).

Concernant l'huile essentielle de lavande, il n'est aujourd'hui pas prouvé qu'elle soit un PE. Il faut savoir qu'une huile essentielle est un mélange complexe de plusieurs substances chimiques d'origine naturelle (les huiles essentielles sont directement extraites des plantes). La composition de l'huile essentielle de lavande est la suivante : linalool (20–45%), acétate de linalyle (25–47%), 1,8-cinéole (eucalyptol; <2.5%), β -ocimène, terpinène-4-ol (0.1–8%) et camphre (<1.2%). Le linalool et l'acétate de linalyle passent la barrière cutanée. Elle peut être utilisée pour ses propriétés antibactérienne, antifongique, sédative et antidépressive, myorelaxante ainsi que pour soigner des dermatites, des brûlures et des piqûres d'insecte. Elle peut être retrouvée dans des produits de beauté et des shampoings pour sa fragrance ou son effet antimicrobien. (129)

Des études controversées auraient démontré un lien entre l'exposition à l'huile essentielle de lavande et l'apparition d'une gynécomastie ou de la thélarche chez des enfants. L'huile essentielle de lavande possède en effet des activités œstrogéniques et anti-androgéniques *in vitro*. En revanche, aucune étude menée chez l'Homme n'a démontré une activité œstrogénique clinique. (130) (131) (132)

Plusieurs études ont rapporté des cas prématurés de gynécomastie et de thélarche (12 cas au total) en s'appuyant uniquement sur des cas isolés d'enfant ayant développé ces symptômes suite à l'utilisation de produits topiques contenant de l'huile essentielle de lavande ou de l'huile essentielle d'arbre à thé. Après avoir arrêté l'utilisation des produits, les symptômes ont régressé. Il y a une notion de temporalité importante, mais il faut savoir que la gynécomastie et la thélarche régressent souvent spontanément, et sans réintroduction du produit mis en cause, nous ne pouvons pas

être sûrs de son implication. De plus, les produits utilisés n'ont pas toujours été nommés. Les quelques produits cités ont été testés afin de vérifier leur composition : trois produits ont sûrement été étiquetés à tort comme contenant de l'huile essentielle de lavande, mais parmi eux, un contenait un PE connu de la famille des phtalates. (129)

Pour finir, de nombreux auteurs ont remis en question l'association huile essentielle de lavande et gynécomastie et thélarche pour les raisons suivantes : le temps limité de contact cutané de certains produits (comme les shampoings qui sont rincés), le passage transdermique limité de certaines substances (qui réduit donc la biodisponibilité), l'absence d'activité œstrogénique *in vivo* dans plusieurs études, la nature volatile des huiles essentielles et la possible exposition à d'autres PE. (129)

Il en va de même pour l'huile essentielle d'arbre à thé.

Pour rappel, certaines huiles essentielles sont déconseillées voire contre-indiquées pendant la grossesse, l'allaitement et chez les enfants de moins de 7 ans en raison des risques qu'elles peuvent engendrer (présence de substances neurotoxiques ou fœtotoxiques). Avant de donner une huile essentielle à un enfant, il faut demander conseil à un professionnel de santé. (133)

Lors de la réponse à ce questionnaire, d'autres substances ont été citées comme PE. La bétaine de cocamidopropyle est un tensioactif, dérivé de l'huile de noix de coco, utilisé dans les cosmétiques et les produits d'hygiène (shampoing, savon liquide, etc.). C'est un produit suspecté d'être allergisant et de provoquer des irritations cutanées. (134)

Le laurylsulfate de sodium est aussi un tensioactif que l'on peut retrouver dans les lessives liquides et les shampoings. Il peut causer des irritations cutanées. (135)

Le méthylisothiazolinone est un biocide et un conservateur (agent antifongique et antimicrobien). Il est utilisé dans les produits d'entretien ménager ou industriel ainsi que dans certains cosmétiques (uniquement les produits à rincer). Il serait responsable de dermatites allergiques. (136) (137)

Pour ces trois substances, la bétaine de cocamidopropyle, le laurylsulfate de sodium et le méthylisothiazolinone, aucune étude ne mentionne un potentiel effet PE. Ces exemples nous montrent qu'il est parfois difficile pour le consommateur de faire la différence entre différents pouvoirs nocifs des composés d'un produit. Il existe tout un

tas de substances, certaines classées comme PE, d'autres comme irritantes ou encore comme allergisantes.

Le phénoxyéthanol est un éther de glycol utilisé comme fixateur de parfum, répulsif à insecte, antiseptique, solvant (pour peinture, vernis, laque, encre d'imprimerie et colorant textile), conservateur (dans les produits cosmétiques et les médicaments), biocide (dans les agents de nettoyage) et anesthésique des poissons de l'aquaculture. Certains éthers de glycol sont classés comme reprotoxiques, mais le phénoxyéthanol n'en fait pas partie (des études ont démontré un effet reprotoxique chez les rongeurs uniquement si les mères sont exposées à des doses toxiques). De plus, aucun effet PE n'a été mis en évidence pour cette substance, pourtant, énormément de sites internet et de blogs accusent le phénoxyéthanol d'être un PE (sans donner leurs sources). Pour finir, nous manquons très certainement de données et d'études pour cette molécule. Les quelques études réalisées ont été faites chez le lapin, le rat ou le poisson, mais il n'existe peu voire pas de données pour l'homme. (138) (139) (140) (141)

Les sels d'aluminium peuvent être retrouvés dans l'eau et les aliments (en tant qu'additif comme colorant ou antiagglomérant), dans des cosmétiques (déodorant antitranspirant, dentifrice, stick à lèvres), dans du caoutchouc et des matières plastiques (en tant que retardateur de flamme), dans le verre, les céramiques, les encres, les peintures mais aussi dans les produits pharmaceutiques (notamment présents dans les antiacides et les pansements gastro-intestinaux comme le MAALOX®, le ROCGEL®, le GELOX® ou le MOXYDAR® ou alors présents comme adjuvants dans les vaccins). Les sels d'aluminium ont été accusés de développer des cancers du sein, des maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, etc) ainsi que des maladies osseuses. Néanmoins, à ce jour, aucun lien de causalité entre les sels d'aluminium et ces maladies n'a été trouvé. Ainsi, son potentiel effet cancérigène et son potentiel effet PE n'ont pas été démontrés. (142) (143) (144)

3.3) L'information sur les perturbateurs endocriniens

Une grande majorité des participants (91%) ne se sent pas suffisamment informée au sujet des PE et cela se ressent dans les réponses : les définitions données sur les PE sont parfois approximatives et les participants ne savent pas donner de noms de PE bien qu'ils savent où les trouver. De plus, comme évoqué ci-dessus, il y a des confusions entre les possibles effets nocifs des composés d'un produit (irritant, allergisant, PE, etc...) renforcées par de fausses informations relayées par internet. Il est parfois difficile de démêler le vrai du faux et de savoir à qui faire confiance. De plus, en cherchant sur internet des informations, beaucoup de sites non fiables et d'articles non sourcés apparaissent en premier dans la liste des pages proposées par le moteur de recherche. Pour rechercher des informations sur les PE que les participants ont cités, je me suis surtout appuyée sur l'ANSM, l'ANSES, SPF, ainsi que la Commission Européenne qui s'appuient sur des études et sur des sources fiables pour en arriver aux conclusions obtenues.

Peu de participants ont déjà questionné un professionnel de santé au sujet des PE, mais il semblerait que les professionnels de santé ne soient pas assez formés à ce sujet puisqu'ils n'ont pas forcément su répondre aux questions posées par les participants. Le pharmacien a été le professionnel de santé le plus sollicité puisqu'il a été questionné trois fois sur ce sujet mais n'a pas su répondre (il aurait d'ailleurs été judicieux de demander dans le questionnaire quels ont été les questions posées aux professionnels de santé).

Rappelons que seulement 9% des participants se sentent assez informés sur ce sujet, et que 100% des professionnels de santé ayant participé à ce questionnaire ne se sentent pas assez informés. Il aurait aussi été bien de rajouter les questions suivantes : « Aimeriez-vous être plus informé ? » et « Où avez-vous entendu / lu des informations au sujet des PE ? ». En effet, cette deuxième question permettrait de savoir si les participants ont lu leurs connaissances des sites officiels, des articles de presse, des blogs, ou s'ils ont vu des documentaires, etc. Enfin, j'aurai aussi pu rajouter les questions suivantes : « Concrètement, quelles actions pouvez-vous mener au quotidien pour éviter les PE ? » et « Que faites-vous pour éviter les PE au

quotidien ? ». Les participants savent, en général, où trouver les PE. Peut-être ont-ils donc mis des actions en place chez eux afin de les limiter dans leur quotidien.

Pour information, en tant que future pharmacienne, je n'ai eu aucune formation à la faculté sur les PE. C'est un sujet sur lequel il faut se questionner individuellement, mais voici quelques ressources qui peuvent aider à mieux les connaître :

- SPF a mis en ligne depuis 2019 un site intitulé « 1000 premiers jours » à destination des futurs parents et des jeunes parents. Sur ce site, une page est dédiée aux PE afin d'aider les parents à mieux comprendre ces substances et à les éviter. (145)
- Le Ministère de la Santé et de la Prévention a publié, en décembre 2023, deux fiches : une à destination des professionnels de santé et une à destination des patients (Annexe B). Ces fiches sont un outil de prévention des expositions aux PE. Elles expliquent, en deux pages, ce qu'est un PE, où ils peuvent se trouver et comment les éviter. Elles sont disponibles sur le site du Cespharm (catalogue / thème : environnement et santé). (146) (147)
- Une thèse publiée en 2023 par A. Cornuau est à destination des pharmaciens d'officine. Elle s'intitule « Rôle de prévention du pharmacien d'officine pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens lors de la grossesse : mise en place d'un outil d'informations destiné aux pharmaciens et aux femmes enceintes ». C'est un outil d'information qui donne toutes les clés pour répondre aux questions des patients au sujet des PE (qu'est-ce que c'est, où les trouver, comment les éviter). Une partie de cette thèse est réservée à l'exposition lors de la grossesse et peut être utile lors des entretiens en pharmacie avec les femmes enceintes. (148)
- L'École des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP) propose, depuis 2020, une formation continue en e-learning, intitulée « Perturbateurs endocriniens et risque chimique autour de la périnatalité et l'enfance : les outils pour comprendre et agir », à destination des professionnels de santé (médecins

généralistes, pédiatres, endocrinologues, gynécologues obstétriciens, infirmiers diplômés d'Etat, sages-femmes et pharmaciens). (149)

4) AVANTAGES ET LIMITES DU QUESTIONNAIRE

Les réponses au questionnaire ont été recueillies de manière anonyme. L'anonymat permet de faciliter le recueil des réponses et d'avoir des réponses plus complètes malgré la peur de l'erreur.

J'ai volontairement réduit le nombre de questions au minimum afin d'éviter que les participants bâclent les réponses (en effet, un questionnaire trop long est parfois fastidieux à remplir et les participants peuvent se dépêcher de répondre et ne plus prendre le temps de développer leurs réponses).

La plupart des questions étaient ouvertes et sans réponse prédéfinie afin d'éviter d'influencer les participants.

La limite qui peut rendre difficile l'interprétation des résultats est la petite taille de l'échantillon qui peut être associée à un biais d'échantillonnage. En effet, un échantillon de 56 participants ne garantit pas que mes conclusions soient fiables et représentatives de la population générale.

Faire un questionnaire anonyme sur internet peut avoir ces avantages, mais il existe aussi des inconvénients. Avant le début du questionnaire, j'avais écrit la mention suivante : « Ceci est un questionnaire anonyme, n'ayez pas peur de mettre de mauvaises réponses. Ne trichez pas car cela fausserait les résultats. Vous avez tout à fait le droit de ne pas savoir répondre à certaines questions, dans ce cas-là, écrivez simplement "Je ne sais pas" dans la case de réponse. » En revanche, ce n'est pas parce que c'est écrit que les participants l'ont respecté. Ainsi, il est possible que certains participants aient cherché des réponses sur Internet ce qui peut fausser les résultats obtenus.

Il est possible que j'ai influencé les réponses et ainsi créé un biais car j'avais mentionné le titre de la thèse « L'influence des facteurs environnementaux dans la puberté précoce » avant le début du questionnaire.

Enfin, mon questionnaire étant en plusieurs parties (dont une partie sur la puberté précoce et l'autre sur les PE), il est possible que les réponses de la deuxième partie aient été influencées par la première.

5) CONCLUSION SUR LES RESULTATS DU QUESTIONNAIRE

En conclusion, ce questionnaire a permis de mettre en lumière les connaissances des parents et futurs parents sur la puberté précoce et les PE. La puberté précoce est un sujet plutôt connu et compris. Les participants ont su majoritairement la définir et au moins donner un facteur de risque. En revanche, les PE sont plus difficiles à définir et à nommer. Les participants savent, en majorité, où peuvent se trouver les PE, mais il leur est difficile de donner des noms de PE. D'ailleurs, mis à part les Bisphénols et les phytoestrogènes, toutes les substances citées étaient des allergisants ou des irritants sans pour autant être des PE avérés. Ces substances citées sont la preuve d'une mauvaise et/ou insuffisante information et d'une incompréhension des participants. Ces mêmes participants ne se sentent pas assez informés au sujet des PE et la désinformation relayée sur Internet, en plus des informations non sourcées, n'aide en rien la population à mieux comprendre. Enfin, les professionnels de santé semblent insuffisamment formés sur les PE. C'est à eux de le faire via des sites fiables et des formations agréées.

Pour les pharmaciens d'officine, ce rôle d'information est important puisqu'ils peuvent être amenés à répondre à des questions au comptoir. Etant un professionnel de santé travaillant sans rendez-vous du lundi au samedi, du matin au soir, il est facilement accessible. Pour rappel, d'après l'article Article R5125-33-6 du Code de la Santé Publique, le pharmacien d'officine peut « mettre en place des actions de prévention et de promotion de la santé parmi les domaines d'action prioritaires de la stratégie nationale de santé définie en application de l'article L. 1411-1-1. Dans ce cadre, il contribue aux campagnes de sensibilisation et d'information sur des sujets de santé publique. Il transmet aux différents publics concernés des informations scientifiquement validées sur les moyens de prévention et sur les maladies, avec le souci de délivrer un message adapté et accessible au public. » Il me paraîtrait donc essentiel que les pharmaciens d'officine soient formés sur les PE afin de sensibiliser

et d'informer ses patients, d'autant plus dans le cadre des entretiens avec les femmes enceintes.

CONCLUSIONS

La PPCI est une pathologie rare (1500 nouveaux cas par an) avec un taux d'incidence en évolution. Elle est caractérisée par une hétérogénéité d'apparition au niveau du sexe (les filles sont dix fois plus touchées que les garçons) mais aussi au niveau géographique (incidence supérieure dans le sud de la France notamment en région Midi-Pyrénées et dans la zone Rhône-Alpes). Elle est caractérisée par l'apparition de la thélarche avant 8 ans chez la fille et l'augmentation du volume testiculaire avant 9 ans chez le garçon. Elle est traitée par injection d'analogue de la GnRH afin de permettre à l'enfant de continuer à grandir et de se rapprocher de sa taille adulte potentielle.

On ne connaît pas toujours la cause d'un déclenchement d'une PPCI, mais il semblerait que les mutations génétiques et les facteurs environnementaux soient impliquées dans son apparition.

Les premiers facteurs environnementaux mis en cause sont les PE. Les PE sont nombreux et peuvent se trouver partout dans notre environnement et induire différentes pathologies (PPCI, obésité, cancers, etc.). Ils agissent en influençant les différents systèmes endocriniens du corps humain. Ils peuvent avoir un effet multigénérationnel (exposition de la femme enceinte, de son fœtus et des gamètes du fœtus) et transgénérationnel (par un mécanisme épigénétique). La période où nous sommes le plus vulnérable aux effets des PE correspond à toute la période de développement (*in utero* jusqu'aux jeunes enfants).

Pour rappel, l'étude des PE est complexe car nous sommes exposés chaque jour, depuis la période *in utero*, à des dizaines de PE. De plus, certains agissent en synergie via l'effet cocktail. Il est donc parfois difficile d'associer un PE ou un mélange de PE avec une pathologie.

Parmi les PE influençant l'axe HHG et pouvant causer une PPCI, on retrouve le BPA ainsi que d'autres bisphénols (comme le triclosan, le 2,4-dichlorophénol et les

parabènes), les phtalates (avec le DEHP et le DBP) et un pesticide organochloré nommé DDT (il peut induire une PPCI chez les enfants qui ont été exposés puis qui ne le sont plus suite à une adoption ou une émigration). L'implication des phytoestrogènes dans l'apparition d'une PPCI reste un sujet controversé (il n'existe qu'un poids de preuve faible quant à leur implication dans la PPCI), mais de nouvelles recommandations viennent limiter le risque qu'ils peuvent avoir sur la santé des populations vulnérables.

D'autres facteurs pouvant influencer l'apparition d'une PPCI sont le poids et l'alimentation riche en graisse. Le surpoids et l'obésité pourrait modifier la sécrétion de certaines hormones (comme la leptine ou l'insuline) ainsi que de lipides (comme les céramides) qui entraîneraient une activation précoce de l'axe HHG. De plus, des études ont mis en évidence qu'un régime riche en acides gras saturés est responsable d'une inflammation hypothalamique et de la prolifération de la microglie (et donc d'une production de cytokines inflammatoires), d'une stimulation de l'expression du gène de la phénixine et d'une modification du microbiote intestinal. Ces trois facteurs pourraient perturber le début de la puberté en influençant l'axe HHG.

Depuis plusieurs années, l'adoption à l'étranger et l'apparition d'une PPCI est étudiée. En effet, il semblerait que les enfants adoptés depuis un autre pays soient plus à risque de développer une puberté précoce. La croissance de rattrapage post-adoption (bien que les mécanismes ne soient pas élucidés et que les études sont contradictoires) et la modification d'exposition aux PE sont mises en cause.

Enfin, pendant la pandémie de la Covid-19, une explosion du nombre de cas de puberté précoce a été remarquée dans plusieurs pays dont l'Italie, la Chine et la Corée. L'incidence semble revenir à la normale après la pandémie. Plusieurs hypothèses ont été étudiées, mais pour le moment, les scientifiques ne savent pas laquelle a eu le plus d'influence. Il semble peu probable que le virus lui-même soit responsable de l'avancée de la puberté. Les hypothèses les plus étudiées sont l'influence du stress induit par la pandémie et les mesures de confinement ainsi que l'augmentation du temps d'utilisation des appareils électroniques et des écrans.

Pour finir, le questionnaire que j'ai réalisé a mis en lumière quelques points :

- Les participants savent définir la puberté précoce. Les facteurs de risque de la PPCI les plus connus sont l'alimentation, la génétique et les PE.
- Les participants savent où peuvent se trouver les PE, mais ils ont eu beaucoup de mal à citer des noms de PE et les ont parfois confondus avec des substances irritantes ou allergisantes.
- Les participants dont les professionnels de santé ne se sentent pas assez informés sur les PE. De plus, les professionnels de santé ne sont pas formés à ce sujet.

Il me semble important que les professionnels de santé se forment sur les PE, notamment les pharmaciens qui peuvent aujourd'hui réaliser des entretiens avec les femmes enceintes. Il est important de sensibiliser la population sur les PE qui peuvent, certes influencer l'âge de la puberté, mais aussi être l'origine d'autres pathologies qu'elles soient thyroïdiennes, cancéreuses, métaboliques, etc.

REFERENCES

1. Cartault A, Edouard T, Pienkowski C. Données actuelles épidémiologiques. In: Bouvattier C, Pienkowski C, éditeurs. Puberté précoce [Internet]. Paris: Springer; 2014 [cité 5 oct 2023]. p. 3-11. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0521-4_1
2. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. *Endocrine Reviews*. 1 oct 2003;24(5):668-93.
3. Faienza MF, Urbano F, Moscogiuri LA, Chiarito M, De Santis S, Giordano P. Genetic, epigenetic and enviromental influencing factors on the regulation of precocious and delayed puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 22 déc 2022;13:1019468.
4. Polak M, Samara-boustani D, Beltrand J, Flechtner I, Thalassinos C, Bidet M, et al. Le systeme gnrh : implications dans la puberté précoce de l'enfant. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2014;167(1):79-85.
5. Delli V, Silva MSB, Prévot V, Chachlaki K. The KiNG of reproduction: Kisspeptin/ nNOS interactions shaping hypothalamic GnRH release. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 15 juill 2021;532:111302.
6. Sabban S. Intérêts des antécédents familiaux dans la prise en charge des pubertés précoces. Dans quels cas cliniques rechercher l'anomalie du gène MKRN3 ? À partir du suivi d'une consultation d'endocrinologie pédiatrique au CHU d'Amiens [Internet]. Université de Picardie Jules Verne; 2017 [cité 9 juill 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01951612>
7. Manotas MC, González DM, Céspedes C, Forero C, Rojas Moreno AP. Genetic and Epigenetic Control of Puberty. *Sex Dev*. janv 2022;16(1):1-10.
8. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 1 mars 2016;4(3):254-64.
9. Livadas S, Chrousos GP. Molecular and Environmental Mechanisms Regulating Puberty Initiation: An Integrated Approach. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2019 [cité 19 oct 2023];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00828>
10. Kota AS, Ejaz S. Precocious Puberty. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544313/>
11. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2019;33(3):101262.

12. Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2019;33(3):101273.
13. Rigou A, Le Moal J, Le Tertre A, De Crouy-Chanel P, Léger J, Carel JC. L'incidence de la puberté précoce centrale idiopathique en France révèle une hétérogénéité géographique importante // The incidence of idiopathic central precocious puberty in France indicates a marked geographic pattern. 21 sept 2017;
14. Santé publique France [Internet]. 2022 [cité 17 oct 2023]. Perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens>
15. Chao C, Christin-Maitre S. Devenir à moyen terme et à long terme des pubertés précoces centrales. In: Bouvattier C, Pienkowski C, éditeurs. *Puberté précoce* [Internet]. Paris: Springer; 2014 [cité 11 oct 2023]. p. 93-104. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0521-4_10
16. Maione L, Bouvattier C, Kaiser UB. Central precocious puberty: Recent advances in understanding the aetiology and in the clinical approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. oct 2021;95(4):542-55.
17. Léger J, Carel JC. Diagnostic clinique et biologie des pubertés précoces centrales. In: Bouvattier C, Pienkowski C, éditeurs. *Puberté précoce* [Internet]. Paris: Springer; 2014 [cité 11 oct 2023]. p. 65-74. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0521-4_7
18. E. Haïne. Puberté précoce : managing precocious puberty. Pole de Diabétologie et Endocrinopédiatrie, ESPIC Hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval. 2019.
19. Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LCP, Lucena IRS, Silveiro SP. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr*. 1 oct 2021;180(10):3073-87.
20. Coutant R. Diagnostics étiologiques des pubertés précoces centrales. In: Bouvattier C, Pienkowski C, éditeurs. *Puberté précoce* [Internet]. Paris: Springer; 2014 [cité 11 oct 2023]. p. 75-82. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0521-4_8
21. Bouvattier C. Prise en charge thérapeutique : traitement par les analogues de la GnRH. In: Bouvattier C, Pienkowski C, éditeurs. *Puberté précoce* [Internet]. Paris: Springer; 2014 [cité 11 oct 2023]. p. 83-91. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0521-4_9
22. Carel JC. Les indications des traitements freinateurs de la puberté en pédiatrie – Académie nationale de médecine [Internet]. 2012 [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/les-indications-des-traitements-freinateurs-de-la-puberte-en-pediatrie/>
23. VIDAL [Internet]. [cité 8 juill 2024]. VIDAL, Éclairer vos décisions médicales. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
24. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

25. ANSES. Les Cahiers de la Recherche N° 23: les perturbateurs endocriniens. juin 2024;
26. Demeneix B. Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection. 2019;
27. Newbold RR. Prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES). *Fertility and Sterility*. 1 févr 2008;89(2):e55-6.
28. Peyronnet A, Naud J, Caudeville J. Étude PEPS'PE : priorisation des effets sanitaires à surveiller dans le cadre du programme de surveillance en lien avec les perturbateurs endocriniens. Résultats [Internet]. 2023 [cité 9 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/etude-peps-pe-priorisation-des-effets-sanitaires-a-surveiller-dans-le-cadre-du-programme-de-surveillance-en-lien-avec-les-perturbateurs-endocrini>
29. ANSES. Les Cahiers de la Recherche N°13 : les perturbateurs endocriniens. juill 2019 [cité 12 oct 2023]; Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/CDLR-mg-PerturbateursEndocriniens13.pdf>
30. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2024 [cité 11 juill 2024]. Les travaux de l'Anses pour mieux connaître les perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/travaux-anses-sur-perturbateurs-endocriniens>
31. ANSES. Les Cahiers de la Recherche N°18: L'exposition des enfants. 2021.
32. Guarnotta V, Amodei R, Frasca F, Aversa A, Giordano C. Impact of Chemical Endocrine Disruptors and Hormone Modulators on the Endocrine System. *Int J Mol Sci*. 20 mai 2022;23(10):5710.
33. Rattan S, Flaws JA. The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations†. *Biol Reprod*. sept 2019;101(3):635-44.
34. Anway MD, Skinner MK. Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors. *Endocrinology*. 1 juin 2006;147(6):s43-9.
35. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. déc 2015;36(6):E1-150.
36. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, et al. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocrine Reviews*. 1 juin 2012;33(3):378-455.
37. Delfosse V, Huet T, Harrus D, Granell M, Bourguet M, Gardia-Parège C, et al. Mechanistic insights into the synergistic activation of the RXR–PXR heterodimer by endocrine disruptor mixtures. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 5 janv 2021;118(1):e2020551118.

38. ANSES. Les Cahiers de la Recherche N°16: Les contaminants chimiques seuls ou en mélange. 2021.
39. Endocrine Disruptor List [Internet]. [cité 25 juill 2024]. Disponible sur: <https://edlists.org/>
40. Predieri B, Iughetti L, Bernasconi S, Street ME. Endocrine Disrupting Chemicals' Effects in Children: What We Know and What We Need to Learn? *Int J Mol Sci.* 7 oct 2022;23(19):11899.
41. Abbasi J. Chemicals in Consumer Products Associated With Early Puberty. *JAMA.* 23 avr 2019;321(16):1556.
42. Ma Y, Liu H, Wu J, Yuan L, Wang Y, Du X, et al. The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environmental Research.* 1 sept 2019;176:108575.
43. Leonardi A, Cofini M, Rigante D, Lucchetti L, Cipolla C, Penta L, et al. The Effect of Bisphenol A on Puberty: A Critical Review of the Medical Literature. *Int J Environ Res Public Health.* sept 2017;14(9):1044.
44. Jiang C, Dong W, Gao G, Sun W, Wang Y, Zhan B, et al. Maternal oral exposure to low-dose BPA accelerates the onset of puberty by promoting prepubertal Kiss1 expression in the AVPV nucleus of female offspring. *Reproductive Toxicology.* 1 mars 2024;124:108543.
45. Cimmino I, Fiory F, Perruolo G, Miele C, Beguinot F, Formisano P, et al. Potential Mechanisms of Bisphenol A (BPA) Contributing to Human Disease. *Int J Mol Sci.* 11 août 2020;21(16):5761.
46. Dong W, He J, Wang J, Sun W, Sun Y, Yu J. Bisphenol A exposure advances puberty onset by changing Kiss1 expression firstly in arcuate nucleus at juvenile period in female rats. *Reproductive Toxicology.* 1 juin 2022;110:141-9.
47. EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal.* 2015;13(1):3978.
48. LOI n° 2010-729 du 30 juin 2010 tendant à suspendre la commercialisation de tout conditionnement comportant du bisphénol A et destiné à recevoir des produits alimentaires. 2010-729 juin 30, 2010.
49. Ministère du travail, de la santé et des solidarités [Internet]. 2023 [cité 25 juill 2024]. Bisphénols. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/article/bisphenols>
50. EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids (CEP), Lambré C, Barat Baviera JM, Bolognesi C, Chesson A, Cocconcelli PS, et al. Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal.* 2023;21(4):e06857.

51. SPF. Imprégnation de la population française par les bisphénols A, S et F : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. 2019 sept [cité 25 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-bisphenols-a-s-et-f-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>
52. Silva ABP, Carreiró F, Ramos F, Sanches-Silva A. The role of endocrine disruptors in female infertility. *Mol Biol Rep.* 2023;50(8):7069-88.
53. European commission. Draft: Commission regulation on the use of bisphenol A (BPA) and other bisphenols and their derivatives with harmonised classification for specific hazardous properties in certain materials and articles intended to come into contact with food. févr, 2024.
54. Harley KG, Berger KP, Kogut K, Parra K, Lustig RH, Greenspan LC, et al. Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. *Hum Reprod.* janv 2019;34(1):109-17.
55. Gan H, Lan H, Hu Z, Zhu B, Sun L, Jiang Y, et al. Triclosan induces earlier puberty onset in female mice via interfering with L-type calcium channels and activating Pik3cd. *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 1 janv 2024;269:115772.
56. Binder AM, Corvalan C, Calafat AM, Ye X, Mericq V, Pereira A, et al. Childhood and adolescent phenol and phthalate exposure and the age of menarche in Latina girls. *Environ Health.* 3 avr 2018;17:32.
57. Office fédéral de la santé publique de Suisse. Fiche d'information: les phtalates. 2021.
58. Wen Y, Liu SD, Lei X, Ling YS, Luo Y, Liu Q. Association of PAEs with Precocious Puberty in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* déc 2015;12(12):15254-68.
59. Jung MK, Choi HS, Suh J, Kwon A, Chae HW, Lee WJ, et al. The analysis of endocrine disruptors in patients with central precocious puberty. *BMC Pediatr.* 7 sept 2019;19:323.
60. ANSM. Questions/Réponses : Phtalates et médicaments. 2013.
61. SPF. Imprégnation de la population française par les phtalates : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. 2019 sept [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-phtalates-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>
62. Hliseníková H, Petrovičová I, Kolena B, Šidlovská M, Sirotkin A. Effects and Mechanisms of Phthalates' Action on Reproductive Processes and Reproductive Health: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* sept 2020;17(18):6811.
63. Zheng X, Su H, Huang S, Su W, Zheng R, Shang Y, et al. Secondary oxidized di-2-ethylhexyl phthalate metabolites may be associated with progression from isolated premature thelarche to central precocious or early puberty. *Sci Rep.* 5 avr 2023;13:5560.

64. Liu T, Wang Y, Yang M, Shao P, Duan L, Li M, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate induces precocious puberty in adolescent female rats. *Iran J Basic Med Sci.* août 2018;21(8):848-55.
65. Yu Z, Zhan Q, Chen A, Han J, Zheng Y, Gong Y, et al. Intermittent fasting ameliorates di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced precocious puberty in female rats: A study of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis. *Reproductive Biology.* 1 sept 2021;21(3):100513.
66. Arrêté du 21 juillet 2000 portant suspension de la mise sur le marché et ordonnant le retrait de certains jouets et articles de puériculture destinés à être mis en bouche par les enfants de moins de trois ans - Légifrance [Internet]. juill 21, 2000. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000218239>
67. Décret n° 2006-1361 du 9 novembre 2006 relatif à la limitation de l'emploi de certains phtalates dans les jouets et les articles de puériculture. nov 9, 2006.
68. Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food Text with EEA relevance [Internet]. OJ L janv 14, 2011. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2011/10/oj/eng>
69. Décret n° 2013-396 du 13 mai 2013 portant modification de décrets pris en application du livre II du code de la consommation et du code du sport - Légifrance [Internet]. mai 13, 2013. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000027409219/2013-05-16
70. Arrêté du 13 avril 2017 fixant les niveaux de concentration en di-(2-éthylhexyl) phtalate au-dessus desquels l'utilisation de tubulures qui en comportent est interdite en application de l'article L. 5214-1 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. avr 13, 2017. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000034449871>
71. Charlier C, Plomteux G. Effets perturbateurs endocriniens des pesticides organochlores. *Acta Clin Belg.* 2002;57 Suppl 1:2-7.
72. PubChem. Clofenotane [Internet]. [cité 20 août 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih-gov.gorgone.univ-toulouse.fr/compound/3036>
73. Gouvernement des territoires du nord-ouest. Survol des contaminants, santé environnementale - Série de feuillets d'information sur les contaminants [Internet]. 2016 [cité 22 août 2024]. Disponible sur: <http://www.hss.gov.nt.ca/fr>
74. Gouvernement des territoires du nord-ouest. DDT, santé environnementale - série de feuillets d'information sur les contaminants [Internet]. 2016 [cité 22 août 2024]. Disponible sur: <http://www.hss.gov.nt.ca/fr>
75. Chen Y, Juhasz A, Li H, Li C, Ma LQ, Cui X. The Influence of Food on the In Vivo Bioavailability of DDT and Its Metabolites in Soil. *Environ Sci Technol.* 21 avr 2020;54(8):5003-10.

76. Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans--a review. *Med Sci Monit.* 29 mai 2009;15(6):RA137-45.
77. Schell LM, West CN. Age at menarche and chemical exposure: per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS), dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT), dichloro-diphenyl-dichloroethylene (DDE), and polychlorinated biphenyls (PCBs). *Annals of Human Biology.* 2 janv 2023;50(1):282-92.
78. Den Hond E, Schoeters G. Endocrine disrupters and human puberty. *International Journal of Andrology.* 2006;29(1):264-71.
79. Bapayeva G, Issayeva R, Zhumadilova A, Nurkasimova R, Kulbayeva S, Tleuzhan R. Organochlorine pesticides and female puberty in South Kazakhstan. *Reproductive Toxicology.* 1 oct 2016;65:67-75.
80. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Human Reproduction.* 1 mai 2001;16(5):1020-6.
81. Charlier C. Contribution à l'étude des effets perturbateurs endocriniens des polluants environnementaux. *Endocrine Effects of Environmental Pollutants [Internet].* 2005 [cité 20 août 2024];160(5-6). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/18042>
82. Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants (POP). 2019.
83. Ceccarelli I, Bioletti L, Peparini S, Solomita E, Ricci C, Casini I, et al. Estrogens and phytoestrogens in body functions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 1 janv 2022;132:648-63.
84. Camerlingo C. The effect of endocrine disruptors on the reproductive system – current knowledge [Internet]. *European Review.* 2021 [cité 20 août 2024]. Disponible sur: <https://www.europeanreview.org/article/26450>
85. ONAV. Consommation alimentaire de soja et action sur la santé humaine. 2023.
86. ANSES. VTR long terme par voie orale pour les isoflavones. 2025.
87. Olías R, Delgado-Andrade C, Padial M, Marín-Manzano MC, Clemente A. An Updated Review of Soy-Derived Beverages: Nutrition, Processing, and Bioactivity. *Foods.* janv 2023;12(14):2665.
88. Oliveira FRK, Gustavo AFS e, Gonçalves RB, Bolfi F, Mendes AL, Nunes-Nogueira V dos S. Association between a soy-based infant diet and the onset of puberty: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE.* 18 mai 2021;16(5):e0251241.
89. Sleiman HK, de Oliveira JM, Langoni de Freitas GB. Isoflavones alter male and female fertility in different development windows. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 1 août 2021;140:111448.

90. Sinai T, Ben-Avraham S, Guelmann-Mizrahi I, Goldberg MR, Naugolni L, Askapa G, et al. Consumption of soy-based infant formula is not associated with early onset of puberty. *Eur J Nutr.* 1 mars 2019;58(2):681-7.
91. Kim J, Kim S, Huh K, Kim Y, Joung H, Park M. High serum isoflavone concentrations are associated with the risk of precocious puberty in Korean girls. *Clinical Endocrinology.* 2011;75(6):831-5.
92. Xiong J, Xu Y, Liu X, Wang X, Shan S, Crabbe MJC, et al. Prospective association of dietary soy and fibre intake with puberty timing: a cohort study among Chinese children. *BMC Med.* 4 avr 2022;20:145.
93. Maataoui S, Amjoud K, Lazrak H, Gaouzi A. Prématurité thélarche chez une fille de 3 ans suite à une consommation prolongée du soja : à propos d'un cas. *Annales d'Endocrinologie.* 1 sept 2017;78(4):283.
94. AFSSAPS. Rapport « Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation ». 2005.
95. ANSES. Repères alimentaires pour les populations spécifiques. 2019.
96. ANSES. Avis de l'ANSES relatif à une demande d'évaluation du risque sanitaire de la consommation d'aliments contenant des isoflavones. 2025.
97. ARS Nouvelle-Aquitaine. Guide santé environnement: des solutions pour un quotidien plus sain. 2022.
98. Wong KH, Durrani TS. Exposures to Endocrine Disrupting Chemicals in Consumer Products—A Guide for Pediatricians. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care.* 1 mai 2017;47(5):107-18.
99. Desbiolles A, Gaillot J. Institut national du cancer : Perturbateurs endocriniens / Fiches repères. 2019.
100. UNICEF, WHO, World Bank Group Joint Child Malnutrition Estimates. Levels and Trends in Child Malnutrition: Key Findings of the 2020 Edition. 2020.
101. Liu G, Guo J, Zhang X, Lu Y, Miao J, Xue H. Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study. *BMC Pediatr.* 16 nov 2021;21:509.
102. Zhou X, Hu Y, Yang Z, Gong Z, Zhang S, Liu X, et al. Overweight/Obesity in Childhood and the Risk of Early Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 3 juin 2022;10:795596.
103. Bruno C, Vergani E, Giusti M, Oliva A, Cipolla C, Pitocco D, et al. The “Adipo-Cerebral” Dialogue in Childhood Obesity: Focus on Growth and Puberty. Physiopathological and Nutritional Aspects. *Nutrients.* oct 2021;13(10):3434.
104. Shi L, Jiang Z, Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. *Front Endocrinol.* 18 nov 2022;13:1056871.

105. Heras V, Castellano JM, Fernandois D, Velasco I, Rodríguez-Vazquez E, Roa J, et al. Central Ceramide Signaling Mediates Obesity-Induced Precocious Puberty. *Cell Metabolism*. 1 déc 2020;32(6):951-966.e8.
106. Calcaterra V, Magenes VC, Hruby C, Siccardo F, Mari A, Cordaro E, et al. Links between Childhood Obesity, High-Fat Diet, and Central Precocious Puberty. *Children (Basel)*. 29 janv 2023;10(2):241.
107. Valsamakis G, Arapaki A, Balafoutas D, Charmandari E, Vlahos NF. Diet-Induced Hypothalamic Inflammation, Phoenixin, and Subsequent Precocious Puberty. *Nutrients*. oct 2021;13(10):3460.
108. Bo T, Liu M, Tang L, Lv J, Wen J, Wang D. Effects of High-Fat Diet During Childhood on Precocious Puberty and Gut Microbiota in Mice. *Front Microbiol [Internet]*. 14 juill 2022 [cité 27 sept 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.930747/full>
109. Mignot JF. L'adoption internationale dans le monde : les raisons du déclin. 2015;
110. Selman P. Global Statistics for Intercountry Adoption: Receiving States and States of origin 2004-2022. 2024.
111. Stagi S, Papaciuoli V, Boiro D, Maggioli C, Ndambao NN, Losi S, et al. Auxological and endocrinological features in internationally adopted children. *Ital J Pediatr*. 10 juin 2020;46:82.
112. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central Precocious Puberty in Children Living in Spain: Incidence, Prevalence, and Influence of Adoption and Immigration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 sept 2010;95(9):4305-13.
113. Proos L, Gustafsson J. Is Early Puberty Triggered by Catch-Up Growth Following Undernutrition? *Int J Environ Res Public Health*. mai 2012;9(5):1791-809.
114. Viridis R, Street M, Zampolli M, Radetti G, Pezzini B, Benelli M, et al. Precocious puberty in girls adopted from developing countries. *Arch Dis Child*. févr 1998;78(2):152-4.
115. Reid BM, Miller BS, Dorn LD, Desjardins C, Donzella B, Gunnar M. Early-growth faltering in post-institutionalized youth and later anthropometric and pubertal development. *Pediatr Res*. août 2017;82(2):278-84.
116. Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, Paci S, Parpagnoli M, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr*. 4 nov 2020;46:165.
117. Chen Y, Chen J, Tang Y, Zhang Q, Wang Y, Li Q, et al. Difference of Precocious Puberty Between Before and During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Among Shanghai School-Aged Girls. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 21 mars 2022;13:839895.

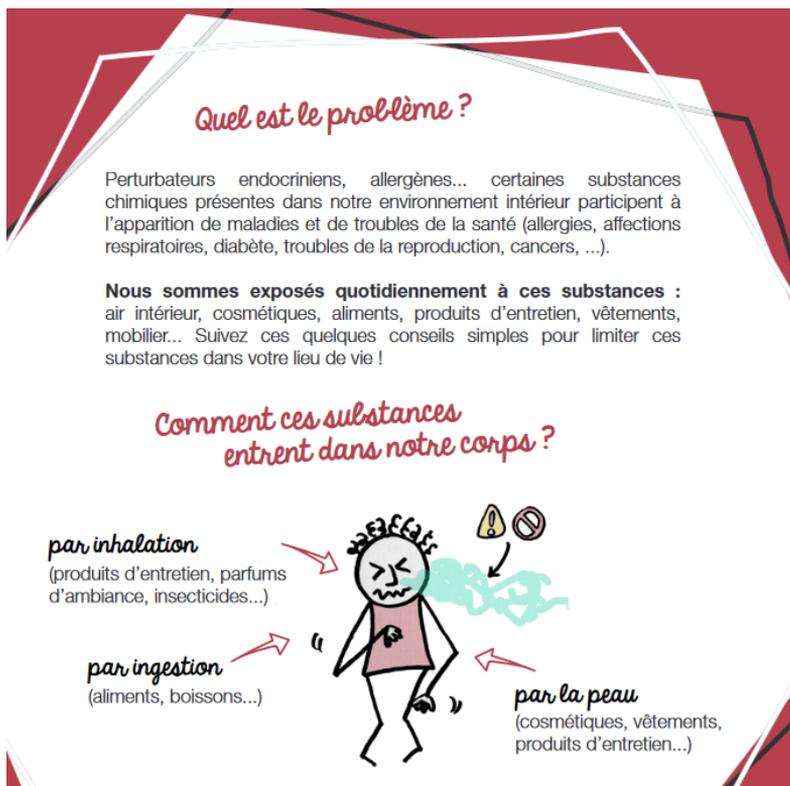
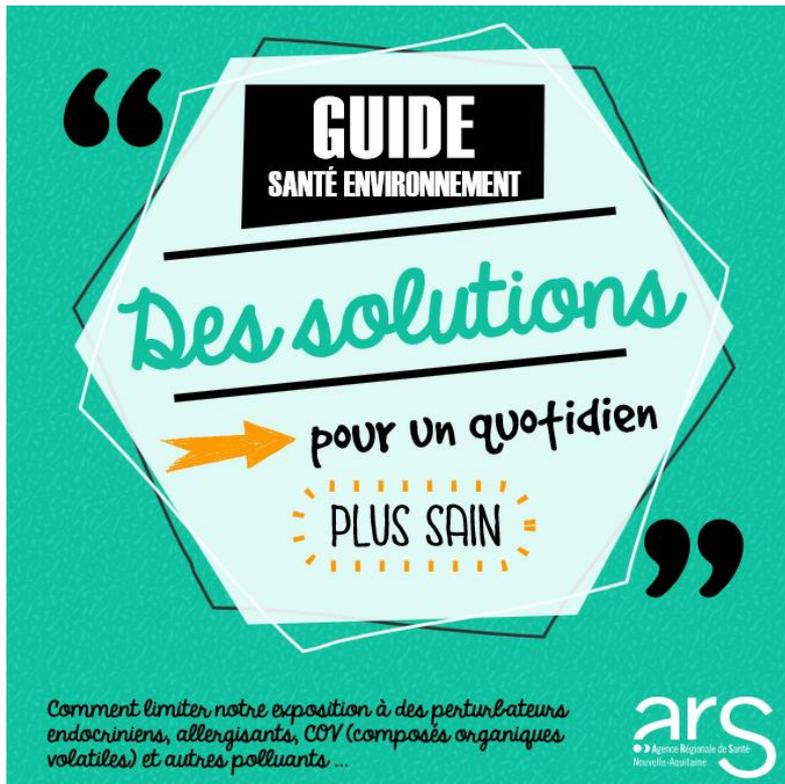
118. Choi KH, Park SC. An increasing tendency of precocious puberty among Korean children from the perspective of COVID-19 pandemic effect. *Front Pediatr.* 25 août 2022;10:968511.
119. Chioma L, Chiarito M, Bottaro G, Paone L, Todisco T, Bizzarri C, et al. COVID-19 pandemic phases and female precocious puberty: The experience of the past 4 years (2019 through 2022) in an Italian tertiary center. *Front Endocrinol (Lausanne).* 28 févr 2023;14:1132769.
120. Orman B, Esen S, Keskin M, Şahin NM, Savaş-Erdeve Ş, Çetinkaya S. Status of Central Precocious Puberty Cases at the Onset of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Single-Center Experience. *Turk Arch Pediatr.* 1 mai 2022;57(3):349-53.
121. Hoskyns RB, Howard SR. Effects of the COVID-19 pandemic on the incidence of central precocious puberty; a narrative review. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 1 févr 2024;37(2):102-9.
122. Proserpi S, Chiarelli F. Early and precocious puberty during the COVID-19 pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne).* 9 janv 2023;13:1107911.
123. Barberi C, Di Natale V, Assirelli V, Bernardini L, Candela E, Cassio A. Implicating factors in the increase in cases of central precocious puberty (CPP) during the COVID-19 pandemic: Experience of a tertiary centre of pediatric endocrinology and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 30 nov 2022;13:1032914.
124. Benedetto M, Riveros V, Eymann A, Terrasa S, Alonso G. Analysis of the incidence of central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs. Impact of the COVID-19 pandemic. *Arch Argent Pediat [Internet].* 1 juin 2023 [cité 12 sept 2024];121(3). Disponible sur: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/v121n3a17e.pdf>
125. Canada S. Guide alimentaire canadien. 2020 [cité 19 févr 2025]. Limitez la consommation d'aliments hautement transformés. Disponible sur: <https://guide-alimentaire.canada.ca/fr/recommandations-en-matiere-dalimentation-saine/limitez-consommation-aliments-hautement-transformes/>
126. INSERM. Inserm. [cité 19 févr 2025]. Pas si super – C'est quoi un aliment ultra-transformé ? Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/pas-si-super-cest-quoi-un-aliment-ultra-transforme/>
127. INRS. Perturbateurs endocriniens. Sources d'exposition [Internet]. 2021 [cité 20 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/sources-exposition.html>
128. Cancer environnement. Perturbateurs endocriniens et effets sur la santé [Internet]. Cancer Environnement. [cité 20 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/perturbateurs-endocriniens/>
129. Braunstein EW, Braunstein GD. Are Prepubertal Gynaecomastia and Premature Thelarche Linked to Topical Lavender and Tea Tree Oil Use? *touchREVIEWS in Endocrinology.* nov 2023;19(2):60.

130. Ramsey JT, Li Y, Arao Y, Naidu A, Coons LA, Diaz A, et al. Lavender Products Associated With Premature Thelarche and Prepubertal Gynecomastia: Case Reports and Endocrine-Disrupting Chemical Activities. *J Clin Endocrinol Metab.* 8 août 2019;104(11):5393-405.
131. Larkman T. Letter to the Editor: “Lavender Products Associated With Premature Thelarche and 1 Prepubertal Gynecomastia: Case Reports and Endocrine-Disrupting Chemical Activities”. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 sept 2020;105(9):e3486-7.
132. Giroux JM, Orjubin M. Letter to the Editor: “Lavender Products Associated With Premature Thelarche and Prepubertal Gynecomastia: Case Reports and Endocrine-Disrupting Chemical Activities”. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* juill 2020;105(7):e2677.
133. ANSES. Vigil’Anses : le bulletin des vigilances (numéro 24). déc 2024;
134. PubChem. Cocamidopropyl Betaine [Internet]. [cité 13 déc 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cocamidopropyl-Betaine>
135. PubChem. Sodium 1-dodecanesulfonate [Internet]. [cité 13 déc 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23665726>
136. PubChem. Methylisothiazolinone [Internet]. [cité 13 déc 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/39800>
137. INRS. Fiche toxicologique : CMIT / MIT. 2021.
138. PubChem. Phenoxyethanol [Internet]. [cité 13 déc 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31236>
139. INRS. Fiche toxicologique : 2-Phénoxyéthanol. 2022.
140. Santé Publique France. Imprégnation de la population française par les éthers de glycol : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. 2019.
141. Dréno B, Zuberbier T, Gelmetti C, Gontijo G, Marinovich M. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2019;33(S7):15-24.
142. INRS. Fiche toxicologique : aluminium et ses composés minéraux. 2021.
143. AFSSAPS. Rapport d’expertise : évaluation du risque lié à l’utilisation de l’aluminium dans les produits cosmétiques. 2011.
144. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. Opinion on the safety of aluminium in cosmetic products: submission II. [Internet]. LU: Publications Office; 2020 [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/887898>

145. 1000 Premiers Jours [Internet]. [cité 10 févr 2025]. Limiter les perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/limiter-les-perturbateurs-endocriniens>
146. Cespharm - Perturbateurs endocriniens - fiche praticien [Internet]. [cité 10 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/catalogue/perturbateurs-endocriniens-fiche-praticien>
147. Cespharm - Perturbateurs endocriniens - fiche patient [Internet]. [cité 10 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/catalogue/perturbateurs-endocriniens-fiche-patient>
148. Cornuau A. Rôle de prévention du pharmacien d'officine pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens lors de la grossesse: mise en place d'un outil d'informations destiné aux pharmaciens et aux femmes enceintes. Université de Nantes - UFR sciences pharmaceutiques et Biologiques; 2023.
149. Perturbateurs endocriniens et risque chimique autour de la périnatalité et l'enfance : les outils pour comprendre et agir | EHESP [Internet]. [cité 10 févr 2025]. Disponible sur: <https://formation-continue.ehesp.fr/formation/perturbateurs-endocriniens-et-risque-chimique>

ANNEXES

Annexe A : Guide santé environnement de l'ARS de Nouvelle-Aquitaine. Des solutions pour un quotidien plus sain. 2024

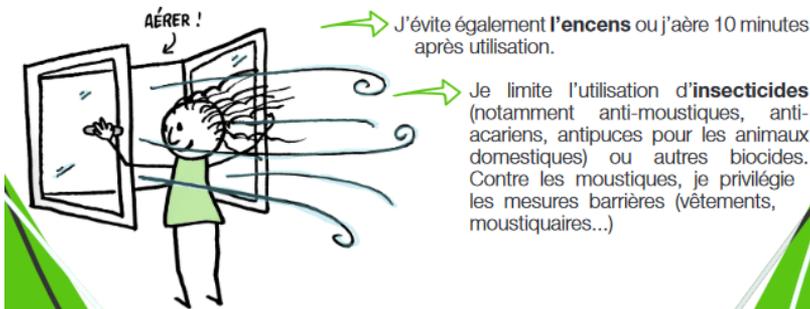


J'entretiens la qualité de mon air intérieur

L'air intérieur peut être 5 à 8 fois plus pollué que l'air extérieur !

Une fois ce constat étonnant intégré, on veille à aérer régulièrement et à ne pas polluer l'air en utilisant des produits d'ambiance. D'origine naturelle ou (le plus souvent) synthétique, ils émettent dans l'air intérieur des composés organiques volatiles (COV) dont certains sont allergisants voir cancérogènes comme le benzène, le formaldéhyde, ou le limonène.

- ➔ J'aère mes pièces de vie au moins 10 minutes tous les jours en fermant les radiateurs durant ce temps (pour les chambres, aérer le matin et le soir avant le coucher si possible).
- ➔ Je bannis la fumée de cigarette à l'intérieur.
- ➔ J'évite les bougies parfumées, les désodorisants d'intérieur et autres parfums d'ambiance dans des pièces fermées et je préfère aérer quand je veux chasser une mauvaise odeur.



J'opte pour un nettoyage "sain"

- ➔ je limite le nombre de produits pour éviter des interactions dangereuses et je préfère les produits simples : vinaigre blanc, savon noir, bicarbonate de sodium... de nombreux guides proposent des recettes simples, efficaces et... économiques !
- ➔ J'utilise la microfibre pour laver et dépeussier.
- ➔ Je privilégie et m'intéresse aux produits labellisés ou bios :



- ➔ Je fais attention aux sigles des produits chimiques et je porte des gants si j'en utilise :

	Bombe explosant (pour les dangers d'explosion ou de réactivité)		Flamme (pour les dangers d'incendie)		Flamme sur un cercle (pour les matières combustibles)
	Bouteille à gaz (pour les gaz sous pression)		Corrosion (peut être corrosif pour les métaux ainsi que la peau ou les yeux)		Tête de mort sur deux tibias (peut être toxique ou mortel après une courte exposition à de petites quantités)
	Danger pour la santé (peut avoir ou est présumé avoir de graves effets sur la santé)		Point d'exclamation (peut entraîner des effets moins sévères sur la santé ou couche d'ozone*)		Environnement* (peut être nocif pour le milieu aquatique)
	Matières infectieuses présentant un danger biologique (pour les organismes ou les toxines susceptibles de causer des maladies chez l'humain ou chez l'animal)				

* Le pictogramme également un groupe de dangers pour l'environnement. Ce groupe et les classes qu'il englobe n'ont pas été adoptés dans le Règlement REACH. Cependant, les différents classes liés à l'environnement peuvent figurer sur les étiquettes et les fiches de données de sécurité (FDS). Le Règlement REACH permet de fournir des renseignements concernant les dangers pour l'environnement.

je veille à mon alimentation

→ Je lave systématiquement mes **fruits et légumes** et je les épluche afin de diminuer les pesticides s'ils ne sont pas bio.

→ Je fais le tri dans mes placards et je choisis des **contenants alimentaires** sans bisphénol A, sans phtalates... Je privilégie les contenants en verre plutôt qu'en plastique, surtout lorsque je fais réchauffer ma nourriture (la chaleur favorisant la migration des polluants dans l'alimentation).



→ Je fais attention à **la cuisson de mes aliments** : j'évite l'aluminium et les plastiques, je préfère l'inox et la céramique plutôt que le Teflon (sinon, sans PFOA, sorte de colle industrielle servant à faire tenir le Teflon).

→ J'évite de **conserver les aliments** dans du film étirable en contact avec l'aliment (surtout les corps gras comme le fromage ou la charcuterie qui augmente la migration des plastifiants).

→ Je privilégie du **matériel de cuisine** en inox ou verre plutôt qu'en plastique (bouilloires, gourdes, ustensiles de cuisine...).

Pour mes travaux, je choisis des matériaux "non émissifs"

→ Je m'assure, pour mes travaux intérieurs, d'utiliser une peinture d'intérieur à très faible «**émission dans l'air**» (A+). J'aère dans tous les cas la pièce peinte.

→ Pour le **revêtement de mes sols**, je privilégie des matériaux sans phtalates ni formaldéhyde.

→ Je fais «**dégazer**» les **meubles neufs** à l'extérieur des pièces à vivre (notamment le bois aggloméré qui libère du formaldéhyde).

→ Si je fais moi-même des **travaux**, je me protège avec des gants et un masque.

→ Si je suis enceinte, je fais faire les travaux par quelqu'un d'autre pour me préserver et préserver la santé de mon enfant.

→ Pour les **produits utilisés**, je fais attention aux étiquettes (voir partie «nettoyage»).



je préserve la santé de mon enfant

Tous les conseils précédents sont à appliquer à la maison, à l'attention de toute la famille. Pour **les bébés et les enfants, plus sensibles aux substances chimiques**, une attention supplémentaire permet de mieux les préserver.

flashez pour découvrir d'autres documents conseil



➔ Dans **la salle de bain**, je suis vigilant dans le choix des produits : j'évite les produits sans rinçage, je privilégie les produits simples ou labellisés. Je préfère pour la toilette de mon enfant, l'eau et le savon surgras. Je limite le nombre de cosmétiques et je ne parfume pas bébé.

➔ J'opte pour **des vêtements** plutôt simples sans motif et imprimé plastifiés qui peuvent contenir des substances indésirables. Je lave les vêtements neufs avant de les faire porter à bébé (valable aussi pour les adultes !).

➔ Je lave ou j'aère tous **les jouets et peluches** avant de les donner à bébé. Je ne laisse pas bébé porter n'importe quel jouet en plastique à la bouche, car il peut contenir des substances chimiques pouvant être toxiques.



➔ Si je suis adepte de l'utilisation d'huiles essentielles, je me renseigne sur les conditions d'utilisation : beaucoup sont à éviter durant la grossesse et avec de jeunes enfants.

➔ Je fais attention aux produits contenus dans **les fournitures scolaires** de mon enfant.
En savoir + : <http://cartable-sain-durable.fr/>

“

Un guide à mettre entre toutes les mains ...

RETROUVEZ D'AUTRES CONSEILS
SANTÉ ENVIRONNEMENT SUR

www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr

www.nouvelle-aquitaine.prse.fr

”

Conception : ARS Nouvelle-Aquitaine • Juin 2018
Maquette : Département communication Nouvelle-Aquitaine • Freepik
Illustrations : Aurélie Riquelme

ars
Agence Régionale de Santé
Nouvelle-Aquitaine



Annexe B : Fiches à destination des professionnels de santé et des patients sur les PE, publiée par le Ministère de la Santé et de la Prévention, 2023

MIEUX COMPRENDRE : LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Fiche pour le praticien

Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien (PE) ?

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, un PE est une substance ou un mélange exogène 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.

Comment agissent les PE ?

Les PE agissent en perturbant le système endocrinien par de multiples mécanismes : interaction avec les récepteurs hormonaux, modification de la production, du stockage, du transport ou de l'élimination des hormones...

Les périodes de la préconception, du développement foeto-embryonnaire, de la petite enfance et de la puberté présentent une sensibilité accrue aux PE.

Les effets des PE ne sont pas forcément dose-dépendants (cf. courbes). Ils peuvent être différés dans le temps et se transmettre sur plusieurs générations.



Les effets néfastes des PE peuvent se manifester à forte dose puis diminuer (courbe en cloche) ou à très faible dose puis régresser et augmenter (courbe non monotone).

Quelles sont les données d'exposition chez l'Homme (biosurveillance) ?

L'enquête Esteban, menée par Santé publique France de 2014 à 2016, a estimé l'imprégnation de la population française aux produits du quotidien en mesurant, dans le sang et dans les urines de 1 104 enfants et 2 503 adultes, différentes substances dont : bisphénols, phtalates, composés perfluorés, parabènes, éthers de glycol, retardateurs de flamme bromés. Ces polluants étaient présents dans l'organisme de l'ensemble des adultes et des enfants. Des niveaux d'imprégnation plus élevés étaient retrouvés chez les enfants.

La nouvelle enquête Albane, menée par Santé publique France et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), va poursuivre la surveillance de l'imprégnation de la population aux substances chimiques.

Quels sont les impacts des PE sur la santé ?

Diverses troubles et pathologies sont suspectés d'être en lien avec une exposition à des PE (cf. schéma p. 2). L'identification d'un lien de cause à effet entre l'action d'un PE et ses effets néfastes est complexe. Les pathologies liées à la perturbation endocrinienne sont pour la plupart multifactorielles. De plus, un même individu est exposé à un grand nombre de substances chimiques au cours de sa vie (exposome) et l'effet cocktail qui en résulte est encore peu connu.

Santé publique France assure la surveillance épidémiologique de certains indicateurs sanitaires en lien avec les PE. Historiquement basée sur la santé reproductive, cette surveillance devrait progressivement s'étendre à d'autres pathologies prioritaires lors de l'étude PEPS'PE : Priorisation des effets sanitaires à surveiller dans le cadre du programme de surveillance lié aux perturbateurs endocriniens.

Quels sont les impacts* potentiels des PE sur la santé ?

Les effets potentiels sur la santé présentés ci-dessous sont issus de la revue de la littérature de l'étude PEPS*PE, qui classe les effets selon trois niveaux de preuves décroissants : **suffisant**, **plausible** et **insuffisant**. Ces effets ne sont pas à imputer à la seule exposition à des PE et sont, pour la plupart, multifactoriels (autres facteurs de risque : génétiques, mode de vie...).



Quelle est la réglementation en la matière ?

La mise sur le marché des substances chimiques est soumise au règlement européen REACH (« Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals ») qui identifie les **substances extrêmement préoccupantes**, dont des PE.

Les substances chimiques identifiées comme dangereuses sont classées par le règlement européen CLP (« Classification, Labelling and Packaging ») dans plusieurs catégories, dont **cancérogène**, **mutagène**, **toxique pour la reproduction (CMR)** et, depuis 2023, **perturbateur endocrinien (PE)**.

Il existe plusieurs substances reconnues au niveau européen en tant que PE, listées sur le site edlists.org. Toutefois, les études investiguant les propriétés PE ne sont pas disponibles pour toutes les substances mises sur le marché et ces effets sont complexes à caractériser.

L'Anses est en charge de l'évaluation du caractère PE des substances chimiques et contribue à de nombreux travaux européens pour **accélérer l'identification des PE**.

En outre, l'Anses participe à la mise en œuvre du règlement REACH. Les industriels produisent des informations sur les propriétés physico-chimiques, toxicologiques et écotoxicologiques des substances qu'ils fabriquent ou importent. Ces données sont utilisées pour évaluer les risques des substances chimiques pour la santé humaine et l'environnement.

En France, la loi n° 2020-105 du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire, dite « AGEC » a introduit une obligation pour tous les metteurs sur le marché d'informer le public quant à la présence de PE dans les produits à destination des consommateurs, via une page internet dédiée ou via l'application Scan4Chem.

La réglementation française pour les travailleurs exposés à des substances dangereuses, dont les PE, prévoit notamment de former et d'informer les salariés, dont ceux en âge de procréer, sur la **prévention des risques**. Les femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse, potentiellement exposées à des PE, sont encouragées à contacter leur service de santé au travail.

Malgré ces réglementations et au regard des nombreuses substances chimiques qui nous entourent, il est justifié de prendre des mesures de précaution pour limiter les expositions à ces substances, tant dans la vie courante que professionnelle.

Ce QR code peut être présenté à votre patient, afin de lui fournir les informations et les conseils pour limiter son exposition aux substances chimiques dont les PE :



LIMITER LES EXPOSITIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (PE)

Fiche pour le patient

Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien (PE) ?

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques qui interfèrent avec le système hormonal des organismes vivants, en entraînant des effets néfastes sur la santé humaine et sur l'environnement.

Quelles sont les voies d'exposition aux PE ?

Les substances chimiques, dont les PE, sont largement présentes dans notre environnement. Elles peuvent pénétrer dans l'organisme par différentes voies : digestive (alimentation, allaitement), respiratoire (produits d'entretien, de bricolage), cutanée (produits cosmétiques, textiles). Le fœtus peut être aussi exposé pendant la grossesse.

Chaque individu est exposé différemment selon ses habitudes de consommation, son milieu de vie et de travail.

Quels sont les principaux effets des PE sur la santé ?

De nombreuses études décrivent un lien entre l'exposition à certains PE et les effets suivants : anomalies du développement des organes de la reproduction, endométriose, infertilité, troubles de la puberté, cancers hormono-dépendants comme le cancer du sein ou le cancer de la prostate. Des altérations du développement neurologique, des pathologies thyroïdiennes et des troubles métaboliques comme le diabète ou l'obésité sont également suspectés d'être associés à une exposition aux PE.

L'enfant, de sa conception jusqu'à la fin de sa puberté, est particulièrement sensible aux PE. Il est donc important que les futurs parents, aussi bien les futures mères que les futurs pères, soient informés sur les PE dès le projet de grossesse, pour limiter les expositions.

Quelles sont les sources potentielles d'exposition aux substances chimiques dont les PE ?

L'exposition à ces produits n'engendre pas forcément un risque pour la santé mais, en cumulant toutes ces sources, le risque peut augmenter. L'objectif est de tendre vers la sobriété chimique.



Quelques conseils faciles et pratiques pour limiter les expositions aux substances chimiques dont les PE



Le site 1000-premiers-jours.fr fournit des conseils aux futurs et jeunes parents pour limiter les expositions aux PE.



Alimentation

- Consommer des fruits et légumes locaux, de saison et, si possible, issus de l'agriculture biologique en les lavant et les épluchant ;
- Privilégier la cuisine faite maison ;
- Pour cuisiner, privilégier les **matériaux aptes au contact alimentaire** comme le verre, l'inox, la fonte, le bois non traité (éviter les poêles antiadhésives, les bouilloires et les contenants en plastique) ;
- Éviter de réchauffer, par ex. au micro-ondes, les aliments dans des récipients ou des emballages en plastique.



Air intérieur, produits ménagers

- Ouvrir en grand les fenêtres au moins 10 minutes dans chaque pièce, au moins une fois par jour, été comme hiver ;
- Privilégier un aspirateur avec filtre HEPA ou effectuer un lavage humide des sols ;
- Laver à la vapeur pour remplacer les produits ménagers ;
- Privilégier des produits simples, avec peu de composants, naturels (vinaigre blanc, bicarbonate de soude, savon noir, etc.) ;
- Limiter le nombre de produits d'entretien et éviter d'utiliser les produits en spray ;
- Le propre n'a pas d'odeur : éviter les parfums d'ambiance, les sprays désodorisants et, en général, tout produit parfumé ;
- Éviter l'usage de pesticides (par ex. insecticides) ;
- Ne jamais fumer ni vapoter.



Hygiène et cosmétique

- Utiliser des produits les plus simples possibles (par ex. savon à base végétale, sans parfum ni antibactérien, et huile végétale telle que l'huile d'amande douce) ;
- Privilégier les produits avec des listes d'ingrédients courtes ;
- Limiter l'usage de cosmétiques, de parfums, de maquillage, etc. ;
- L'utilisation des huiles essentielles est déconseillée pendant la grossesse, l'allaitement et la petite enfance.



Mobilier, travaux

- Il est fortement conseillé que les femmes enceintes ne participent pas aux travaux exposant à des substances chimiques ;
- Privilégier des peintures, vernis, colles, adhésifs, etc. « sans solvants », étiquetés « A+ » ;
- Finaliser l'aménagement de la chambre du bébé plusieurs mois avant sa naissance, en aérant le plus possible.



Articles de la vie courante

- Laver les vêtements neufs et les articles de la vie courante qui sont lavables, avant usage, en respectant les conditions de lavage ;
- Privilégier les **jouets conformes à la réglementation actuelle** et acheter des jouets des magasins ou sur des sites internet de confiance ;
- Privilégier les vêtements en matière naturelle (coton, laine, lin, etc.).

LABEL

En privilégiant des produits porteurs de **labels environnementaux**, vous consommez responsable et, de plus, certains labels intègrent des critères sur la composition chimique (ex. substances dangereuses limitées ou interdites).

En suivant ces conseils, vous réduisez les effets des PE sur votre santé et vous préservez l'environnement.
QUAND ON VEUT ON PEUT FAIRE LA CHASSE AUX PE !



Pour réduire mon exposition aux PE, je « Scan4chem »



Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE)

La France a été un des pays précurseurs en Europe sur le sujet des PE avec l'interdiction du bisphénol A dans les biberons et les contenants alimentaires (loi du 24 décembre 2012). Les ministères chargés de la **Santé** et de l'**Écologie** ont lancé en 2014 la première stratégie **SNPE** et en 2019 la seconde **SNPE 2**.

RESUME

L'INFLUENCE DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX DANS LA PUBERTE PRECOCE

La puberté précoce centrale idiopathique est une pathologie rare qui touche majoritairement les filles. Elle est traitée par analogue de la GnRH principalement pour éviter que les enfants aient une petite taille à l'âge adulte. De nombreux facteurs environnementaux seraient à l'origine de l'augmentation du nombre de cas de puberté précoce. Parmi ces facteurs, sont retrouvés les perturbateurs endocriniens (les phénols, les phtalates et un pesticide organochloré), le surpoids et l'obésité ainsi que l'alimentation riche en graisse, et enfin l'adoption à l'étranger. Pour finir, il y a eu une explosion de l'incidence de la puberté précoce dans le monde pendant la pandémie de la Covid-19, les hypothèses étudiées sont : l'infection par le virus, le stress et l'augmentation du temps d'utilisation des appareils électroniques et des écrans.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS IN PRECOCIOUS PUBERTY

Idiopathic central precocious puberty is a rare disease occurring mostly in girls. It is treated with a GnRH analogue, mainly to prevent children from growing up shorter than expected. Many environmental factors are thought to be responsible for rising number of precocious puberty cases. These include endocrine disruptors (such as phenols, phthalates and an organochlorine pesticide), overweight and obesity, high-fat diets and international adoption. Finally, there was a significant increase in the incidence of precocious puberty worldwide during the Covid-19 pandemic, with the following hypotheses being explored : infection by the virus, stress and increased use of electronic devices and screens.

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : puberté, puberté précoce, facteurs environnementaux, perturbateurs endocriniens

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse
35, chemin des Maraichers
31400 TOULOUSE

Directeur de thèse : Dr. LE NAOUR Augustin