

Université Libre de Bruxelles  
Institut de Gestion de l'Environnement et d'Aménagement du Territoire  
Faculté des Sciences  
Master en Sciences et Gestion de l'Environnement

# **LA FEMINISATION DES POISSONS PAR LA PRESENCE D'ŒSTROGENES EN EAUX DE SURFACE**

## **ROLE DES CONTRACTIONS ŒSTROPROGESTATIVES ET PRISE EN COMPTE PAR LE MONDE MEDICAL**

Mémoire de Fin d'Etudes présenté par SALMON AGATHE  
en vue de l'obtention du grade académique de  
Master en Sciences et Gestion de l'Environnement  
Finalité Gestion de l'Environnement Ma120 ECTS ENVI5G-T

Année Académique : 2015-2016

Directeurs : Prof. Anne Steenhout  
Prof. Catherine Bouland



## RÉSUMÉ

La présence de perturbateurs endocriniens dans l'environnement a pris de plus en plus d'ampleur sur les dernières décennies. Ces micropolluants capables d'interférer avec l'homéostasie endocrinienne des organismes humains et animaux sont extrêmement multiples et variés. Parmi eux, les œstrogènes naturels : le  $17\beta$ -œstradiol, l'œstrone, l'œstriol ; l'œstrogène synthétique : le  $17\alpha$ -éthynylestradiol et quelques xénoœstrogènes ont d'importants effets négatifs sur l'environnement. D'origine agricole, humaine ou industrielle, ils se retrouvent dans les cours d'eau et estuaires à des concentrations suffisantes pour perturber le système reproducteur de certains poissons, allant dans certains cas jusqu'à féminiser des populations entières alors incapables de se reproduire. Le  $17\alpha$ -éthynylestradiol, composant de la pilule contraceptive œstroprogestative est conçu pour résister à la dégradation de manière à agir efficacement après l'ingestion. Il est ainsi très persistant dans l'environnement après excrétion et passage en station d'épuration et il a un pouvoir œstrogénique bien plus élevé que les œstrogènes naturels. La pilule contraceptive est l'un des médicaments les plus consommés au monde et elle est le moyen contraceptif le plus utilisé en occident. Cependant, son impact sur l'environnement est peu connu. Il n'est abordé dans le cursus médical que de manière anecdotique et semble avoir une place dérisoire dans la pratique de la médecine. Pourtant l'analyse d'enquêtes révèle qu'autant les étudiants en médecine que les médecins prescripteurs de contraceptifs (gynécologue et généraliste pratiquant la 'petite gynécologie') sont intéressés de recevoir une meilleure information sur les pollutions liées à la pratique de la médecine et les alternatives moins polluantes qui existent ; certains se disent même prêts à participer à des projets développant de telles alternatives. Dans l'attente de directives européennes restreignant les concentrations permises pour ces molécules, la conscientisation du monde médical et des patientes concernées est un premier pas.

Celui-ci peut, par exemple, prendre la forme de l'attribution de notes écologiques aux différents moyens de contraception, ce qui permettrait d'introduire cette dimension aux nombreux critères entrant en compte lors du choix d'un contraceptif, comme c'est le cas en Suède.

## REMERCIEMENTS

De nombreuses personnes ont participé d'une manière ou d'une autre au cheminement de ce mémoire. Je profite de cet espace pour les remercier sincèrement.

Je commencerai par remercier mes deux promotrices, Anne Steenhout et Catherine Bouland pour leurs précieux conseils qui m'auront permis d'approfondir le sujet et de ne pas trop m'éloigner des indispensables « rigueur scientifique » et « cohérence ».

J'envoie ensuite un gigantesque merci à toutes ces personnes dont ce n'est pas le rôle mais qui ont pris le temps avec enthousiasme et bienveillance et ont été d'un soutien incroyable tout au long de ce travail. J'en envoie donc

À Aline, la première personne que j'ai rencontrée en entretien, pour ce chouette échange qui m'a permis de mettre le pied à l'étrier et m'a motivée à entamer ce mémoire.

À Isabelle Jeanjot et Yannick Manigart pour leur temps et le précieux contenu qu'ils ont apportés à nos entretiens.

Aux 792 étudiants en médecine et aux 47 médecins qui ont pris le temps de répondre aux enquêtes avec intérêt et franchise.

À Julie, Fred et AnneSo, mes sociologues ressources et à Marine pour leurs judicieuses remarques lors de l'élaboration des questionnaires.

À Elise Willame et à la Fédération Laïque des Plannings Familiaux sans qui le chiffre 47 n'aurait pas été atteint.

Aux nombreux correcteurs orthographiques pour leur patience et leur efficacité : Joëlle, Micheline et Jean Dumont et Geneviève Payez (et Daniel Debliquy qui ne devait pas être bien loin).

À Die Marie ünd der Roman pour leuRs Exceliens talents.

Et enfin, à Sylvain Debliquy pour sa sérénité contagieuse et la confiance qu'il m'a rendue les nombreuses fois où je l'avais perdue.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>III</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>IV</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>V</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES</b> .....	<b>VII</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>VIII</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>IX</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>METHODOLOGIE</b> .....	<b>5</b>
1. Etude de la littérature .....	5
2. Entretiens semi-directifs .....	5
3. Enquêtes par questionnaires auto-administrés .....	5
<b>PARTIE I. PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES DES POISSONS PAR LES OESTROGÈNES EN EAUX DE SURFACE</b> .....	<b>9</b>
<b>1. BREF HISTORIQUE</b> .....	<b>9</b>
1.1. Féminisation volontaire.....	9
1.2. Perturbations involontaires.....	9
1.3. Le Rapport Weybridge.....	10
1.4. Avènement des contraceptions œstroprogestatives .....	11
<b>2. LES SOURCES D’OESTROGÈNES DANS L’ENVIRONNEMENT</b> .....	<b>15</b>
2.1. Rejets d’œstrogènes par l’agriculture .....	16
2.1.1. Les élevages.....	16
2.1.2. L’aquaculture.....	17
2.2. Rejets d’œstrogènes par les organismes humains .....	17
2.2.1. La pilule contraceptive .....	18
2.3. Conclusion .....	21
<b>3. CHEMINEMENT DANS L’ENVIRONNEMENT, MODES D’ACTION ET EFFETS DES OESTROGENES</b> <b>23</b>	
3.1. MOLECULES CONCERNEES .....	24
3.1.1. Les œstrogènes naturels et synthétiques.....	24
3.1.2. Les xœnoestrogènes .....	26
3.2. BIODEGRADATION ET ADSORPTION .....	27
3.2.1. Adsorption : .....	27
3.2.2. Biodégradation aérobie : .....	27
3.3. STATION D’EPURATION .....	29
3.3.1. Traitement par adsorption .....	30
3.3.2. Traitement par membrane de filtration .....	30
3.3.3. Traitement par boues actives .....	31
3.3.4. Photo-dégradation .....	31
3.3.5. Traitement par ozonation.....	31
3.4. ECOTOXICITÉ .....	32
3.4.1. Production de vitellogénine.....	32
3.4.2. Intersexualité.....	33
3.5. FACTEURS D’INFLUENCE.....	34
3.5.1. Pouvoir œstrogénique .....	34
3.5.2. Concentrations effectives.....	35
3.5.3. Rapport de proportionnalité entre les concentrations et l’ampleur des impacts .....	36
3.5.4. Cocktails chimiques .....	37
3.5.5. Effets de l’âge à l’exposition .....	38

3.5.6. Impact des saisons.....	40
3.6. IMPACTS SUR LES POPULATIONS .....	41
3.6.1. Taille des populations.....	41
3.6.2. Adaptation des populations .....	42
<b>4. CADRE LEGISLATIF .....</b>	<b>43</b>
4.1. Niveau international.....	43
4.1.1. IOMC : Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals.....	43
4.1.2. SAICM : Strategic Approach to International Chemicals Management .....	43
4.1.3. United States Environmental Protection Agency .....	44
4.2. Niveau européen .....	44
4.2.1. La Directive Cadre EAU 2000/60/CE .....	44
4.2.2. La Directive relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine .....	46
4.2.3. ECHA & REACH.....	46
4.2.4. Mise à jour de la Commission européenne .....	47
<b>PARTIE II. PERCEPTION DE LA PROBLEMATIQUE ET PRISE EN COMPTE PAR LE MONDE</b>	
<b>MEDICAL .....</b>	<b>49</b>
<b>1. PERCEPTION PAR LES CITOYENS LAMBDA .....</b>	<b>50</b>
1.1. PERCEPTION DES RISQUES ENVIRONNEMENTAUX .....	50
1.2. CORRÉLATION ENTRE LA PERCEPTION DU RISQUE ET LE COMPORTEMENT.....	51
1.3. PRIMAUTÉ DE LA SANTÉ HUMAINE SUR LA PRÉSERVATION DE L'ENVIRONNEMENT .....	52
1.4. CORRÉLATION ENTRE UN MODE DE VIE ÉCOLOGIQUE ET LES HABITUDES D'ÉVACUATION DES DÉCHETS MÉDICAMENTEUX.....	53
1.5. LA NOTE ENVIRONNEMENTALE DES MÉDICAMENTS .....	53
<b>2. PERCEPTION DES ÉTUDIANTS EN MÉDECINE .....</b>	<b>54</b>
2.1. ANALYSE DU QUESTIONNAIRE .....	54
2.1.1. Profil des répondants .....	54
2.1.2. Evaluation de la conscience des pollutions liées à la médecine occidentale : .....	55
2.1.3. Connaissance des perturbateurs endocriniens et de leur impact environnemental .....	56
2.1.4. Connaissance de l'impact des œstrogènes dans les milieux aquatiques et intention des futurs médecins .....	57
2.1.5. Corrélations entre les tendances et le profil des répondants .....	59
<b>3. PERCEPTION DES PRESCRIPTEURS DE MOYENS CONTRACEPTIFS .....</b>	<b>61</b>
3.1. ANALYSE DU QUESTIONNAIRE .....	61
3.1.1. Profil des répondants .....	61
3.1.2. La prescription de moyens de contraception .....	62
3.1.3. Evolution des pratiques de contraception.....	63
3.1.4. Connaissance de l'impact des œstrogènes dans les milieux aquatiques et intention des médecins prescripteurs .....	63
3.1.5. Place de l'aspect environnemental dans le choix du contraceptif .....	64
3.1.6. Place de l'aspect environnemental dans la pratique de la médecine .....	65
<b>4. CONCLUSION .....</b>	<b>66</b>
<b>PARTIE III. DISCUSSION DES RESULTATS .....</b>	<b>67</b>
<b>1. MODELE FPEIR.....</b>	<b>67</b>
<b>2. RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>69</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>71</b>
<b>LIMITES ET PISTES DE RECHERCHES.....</b>	<b>71</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>73</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>81</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

- AEE** : Agence Européenne de l'Environnement
- Apd** : A partir de
- BCF** : Body condition factor = body weight/ total length
- BPA** : Bisphenol A
- DCE** : Directive Cadre Eau
- DIU** : Dispositif Intra-Utérin (ou Stérilet)
- E<sub>1</sub>** : Oestrone (œstrogène naturel)
- E<sub>2</sub>** : Oestradiol (œstrogène naturel)
- E<sub>3</sub>** : Oestriol (œstrogène naturel)
- ECHA**: European CHemical Agency
- EDCs** : Endocrine-Disrupting Chemicals
- EE<sub>2</sub>**: 17 $\alpha$ -éthynylestradiol (œstrogène synthétique)
- EEQ** : Equivalent œstradiol
- EPA** : Environmental Protection Agency (USA)
- FAO** : Food and Agriculture Organization of the United Nations
- FPEIR**: Forces directrices – Pressions – Etat de l'environnement – Impacts – Réponses
- GSI** : Gonadosomatic index = gonad weight/whole body weight x100
- HSI** : Hepatosomatic Index = liver weight/whole body weight x100
- ILO** : International Labour Office
- IOMC**: Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals
- IP** : Indice de Pearl = nombre de grossesses sur le nombre total de cycles pour 1000 femmes par an.
- LOEC** : Lowest Observable Effect Concentration
- MNU** : Médicaments Non Utilisés
- NOEC**: No Observable Effect Concentration
- NP** : Nonylphénol
- NQE** : Normes de Qualité environnementale
- OCDE**: Organisation et Coopération de Développement Economique
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- PE** : Perturbateur Endocrinien
- PISSC**:Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques (mené par l'OMS, en anglais 'IPCS')
- PNEC**: Predicted No Effects Concentrations
- REACH**:Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals
- STEP**: STation d'Epuration
- UE** : Union européenne
- UNEP**: United Nations Environment Programme /Programme des Nations Unies pour l'Environnement
- VTG** : Vitellogénine
- WRP** : Water Reclamation Plant
- WWTW**: Waste Water Treatment Work

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Développement des différents moyens de contraception de 1960 à aujourd'hui	12
Figure 2: Pourcentage de femmes de 15 à 49 ans mariées utilisant une contraception entre 1960 et 2009	12
Figure 3: Quantité de prescriptions de contraceptifs oraux et leurs dosages en œstrogènes aux Etats-Unis entre 1964 et 1988	13
Figure 4: Sources d'EE <sub>2</sub> dans les milieux aquatiques	15
Figure 5: Métabolisme et excrétion de l'EE <sub>2</sub> par le corps humain	20
Figure 6: Structures chimiques des œstrogènes naturels et synthétiques	24
Figure 7: Conjugaison du 17 $\alpha$ -éthynilestradiol	25
Figure 8: Biodégradation de l'E <sub>2</sub> , l'EE <sub>2</sub> , le NP et le BPA en système sols-eaux sous conditions aérobies	28
Figure 9: Biotransformation des œstrogènes stéroïdaux	28
Figure 10: Sources, exposition et traitements de l'EE <sub>2</sub>	29
Figure 11: Production de vitellogénine par voie naturelle et par perturbation exogène	32
Figure 12: Coupe histologique des gonades chez un <i>Rutilus rutilus</i> intersex	33
Figure 13: Rapport de proportionnalité entre la quantité de carpes mâles dont le système reproducteur est perturbé et la concentration d'œstrogènes en équivalent E <sub>2</sub>	36
Figure 14: Corrélation (a) Incidence d'intersex / Age et (b) Intensité d'intersex / Age	39
Figure 15 : Corrélation entre saisons et indices hépatosomatiques et gonadosomatiques	40
Figure 16: Corrélation entre la perception du risque environnemental et la gestion des déchets médicamenteux	52
Figure 17: Corrélation entre un mode de vie écologique et la gestion des déchets médicamenteux	53
Figure 18: Pensez-vous que la médecine occidentale ait des impacts négatifs sur l'environnement ? (792 réponses)	55
Figure 19: Selon vous, la médecine occidentale a des impacts sur...	56
Figure 20: Le sujet des perturbateurs endocriniens a-t-il été traité dans l'un de vos cours de médecine ?	56
Figure 21: Est-ce que l'impact environnemental des perturbateurs endocriniens y a aussi été abordé ?	57
Figure 22: De quelle affirmation vous sentez-vous le (la) plus proche? "En tant qu'étudiant(e) en médecine, je trouve que... (792 réponses)	58
Figure 23: De quelle affirmation vous sentez-vous le (la) plus proche? "En tant que futur médecin, je pense que ... (792 réponses)	59
Figure 24: Corrélation entre l'éducation à l'écologie et l'importance donnée à la présence de l'aspect environnemental dans le cursus de médecine	60
Figure 25: Corrélation entre le sexe des répondants et leur opinion sur la place de l'environnement dans la pratique de la médecine occidentale	60

Figure 26: Quelle quantité de chacun des contraceptifs suivants avez-vous prescrite sur la dernière année?	62
Figure 27: De quelle affirmation vous sentez-vous le ou la plus proche ? "En tant que médecin prescripteur, je pense que..."	64
Figure 28: De quelle affirmation vous sentez-vous le (la) plus proche ?	65
Figure 29: FPEIR discussion des résultats	67

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1: Estimation des excréctions annuelles d'hormones stéroïdes par les animaux d'élevage	16
Tableau 2: Estimation de la part d'excrétion d'œstrogènes par personne et par jour dans les affluents et les effluents de STEP à boues actives	18
Tableau 3: Utilisation par type de moyens de contraception par les femmes mariées ou en couple âgées de 15 à 49 ans sur l'année 2015	19
Tableau 4: Habitudes d'élimination des déchets médicamenteux	21
Tableau 5: Propriétés physico-chimiques des œstrogènes naturels et synthétique	24
Tableau 6: NOEC et LOEC pour l'induction de vitellogénine et d'intersex chez des cyprinidés mâles	35
Tableau 7: Perception des répondants sur la dangerosité pour l'environnement des déchets pharmaceutiques	50



# INTRODUCTION

## Problématique

Le rôle de perturbateur endocrinien joué par les micropolluants pharmaceutiques dans l'environnement est observé depuis les années 1970. Grâce à l'amélioration des techniques de détection des molécules sur les dernières décennies, ce phénomène est aujourd'hui connu et avéré.

Les déchets médicamenteux atteignent l'environnement par les rejets agricoles, industriels, et ménagers principalement. En effet, une certaine proportion des composants actifs de médicaments ingérés est excrétée via l'urine et les matières fécales et se retrouve dans les eaux usées. Une partie d'entre eux passe par les stations d'épuration, mais dans la majorité des cas celles-ci ne sont pas équipées pour filtrer de telles substances souvent présentes en très faibles concentrations de l'ordre du ng/L. Parmi ces nombreux perturbateurs endocriniens d'origine pharmaceutique, les œstrogènes synthétiques avec leurs homologues naturels et de nombreux xénoœstrogènes sont considérés comme ayant l'impact environnemental le plus important. En effet, ces molécules sont capables d'activer les récepteurs œstrogéniques de certains organismes aquatiques, dont une série de poissons et d'ainsi perturber leur système reproducteur.

Le 17 $\alpha$ -éthinyloestradiol, composant des pilules contraceptives œstroprogestatives a l'activité œstrogénique la plus élevée. Or, l'utilisation répandue des pilules contraceptives dans le monde pose la question de savoir dans quelle mesure les impacts négatifs qu'elle engendre sur l'environnement sont connus de ses utilisatrices et du monde médical en général et dans un deuxième temps, de savoir quelle place cet impact peut prendre dans le choix du contraceptif.

## Questions de recherches

Nous avons dès lors choisi de nous focaliser sur les questions de recherches suivantes :

- Quels sont les impacts et modes d'action des molécules œstrogéniques sur le système reproducteur des poissons ?
- Quelles sont les principales sources d'œstrogènes et quelle part de responsabilité est attribuable à la pilule contraceptive œstroprogestative?
- Y a-t-il une législation européenne à ce sujet et si oui, quelle est-elle?
- Les acteurs de la santé connaissent-ils ce phénomène et quelle est la place donnée aujourd'hui en Belgique à l'impact environnemental de la médecine et plus particulièrement des œstrogènes dans la pratique de la médecine ?

## **Hypothèses**

Nous supposons, au vu de l'étendue de la consommation de pilules contraceptives dans le monde et certainement en Europe, que sa part de responsabilité n'est certainement pas négligeable. Nous pensons que les impacts induits sur les systèmes reproducteurs de certains poissons peuvent mener à d'importantes dérégulations des écosystèmes aquatiques.

D'autre part, nous posons l'hypothèse selon laquelle ce phénomène est très peu, voire pas du tout connu des médecins prescripteurs de moyens de contraception et qu'il n'entre dès lors pas en compte au moment du choix du contraceptif. Nous pensons que les externalités négatives de la médecine occidentale ne sont pas abordées durant le cursus de médecine.

## **Choix du sujet**

Ce sujet nous semble très intéressant de par son côté holistique. En effet il questionne l'hyperspécialisation d'un domaine qui tend à la bonne santé de l'humain tout en détruisant l'environnement de cet humain qu'il veut soigner, le tout dans l'ignorance avérée de ce paradoxe. Sans vouloir pointer du doigt un responsable, nous désirons mettre en lumière l'incohérence des interactions réciproques entre l'Homme et son environnement.

Or c'est le propre de la gestion de l'environnement d'évaluer un problème de manière pluridisciplinaire pour pouvoir cibler les manquements et ensuite proposer des solutions pertinentes.

La pilule contraceptive étant l'un des médicaments le plus utilisé au monde et principalement dans les régions occidentales à ce jour, elle nous a paru être l'objet d'étude adéquat.

D'autre part la littérature scientifique autour des perturbations endocriniennes induites par les œstrogènes est abondante, mais très peu existe sur la perception qu'a le monde médical de cette problématique. Or nous pensions avoir les contacts nécessaires pour atteindre un grand nombre d'étudiants en médecine et de médecins gynécologues de manière à entamer l'évaluation de cette perception.

## **Déroulement**

Nous commencerons cette recherche par un bref historique de la problématique rappelant les premières observations de poissons intersex en milieu aquatique et l'initiation des recherches sur ce sujet. Nous aborderons ensuite les différentes sources possibles d'œstrogènes et principalement de 17 $\alpha$ -éthynylestradiol dans l'environnement. Un grand chapitre sera ensuite dédié aux propriétés physico-chimiques des œstrogènes, à leur dégradation dans

l'environnement et en station d'épuration pour certains, à leur mode d'action comme perturbateur des systèmes reproducteurs de poissons et à l'ensemble des facteurs influant sur l'ampleur de ces perturbations. Tout au long de ce chapitre, l'accent sera principalement mis sur le 17 $\alpha$ -éthynylestradiol. Une analyse des régulations actuelles en Europe et aux Etats-Unis sur ces molécules viendra terminer cette première partie.

La deuxième grande partie de ce mémoire sera consacrée à l'analyse des résultats d'enquêtes menées auprès d'étudiants en médecine et de médecins gynécologues. Elle permettra d'évaluer la connaissance de la problématique dans le milieu médical et la place accordée à l'environnement dans la pratique de la médecine occidentale.

Nous concluons ce mémoire par une discussion des résultats obtenus et la proposition de pistes de recommandation.



# **METHODOLOGIE**

Pour tester nos hypothèses, nous avons eu recours à trois types de méthodes : L'étude de la littérature scientifique et des directives européennes concernées, la tenue d'entretiens semi-directifs et l'administration d'enquêtes par questionnaires.

## **1. Etude de la littérature**

Les mécanismes de féminisation des poissons par les œstrogènes environnementaux, les sources de ces œstrogènes et leur cheminement dans l'environnement sont abordés par l'étude de la littérature scientifique sur le sujet. Les techniques de recherche ayant fortement évolué sur les dernières décennies, nous favorisons les références datant d'après 2002. Nous nous basons beaucoup sur les recherches du Professeur Susan Jobling, directrice de l'*Institut d'Environnement, Santé et Société* de la *Brunel University* à Londres, elle a aussi été co-éditrice de récents rapports du PNUE et de l'AEE sur les perturbateurs endocriniens et est une des premières à avoir démontré la corrélation entre la féminisation de certains poissons et la présence d'œstrogènes naturels et synthétiques dans leur environnement aquatique.

D'autre part, concernant la législation en vigueur, une série d'organismes officiels ont été consultés, tels que la Commission et le Parlement européen, le PNUE, l'OMS et l'ECHA.

## **2. Entretiens semi-directifs**

Dans le cadre de l'élaboration des questionnaires et pour compléter l'analyse de leurs résultats, trois entretiens semi-directifs ont été menés avec des professionnels du domaine (A. Assadourian : pharmacienne, I. Jeanjot et Y. Manigart : gynécologues). Le guide d'entretien et les fiches descriptives des interviewés sont en annexes 1 et 2. Ils ont eu lieu soit dans le bureau de l'intéressé soit dans un café calme et ont tous les trois duré une demi-heure environ. Les entretiens nous auront permis de bien comprendre les points techniques pour pouvoir les aborder correctement et d'enrichir le questionnaire de certaines notions et formulations.

## **3. Enquêtes par questionnaires auto-administrés**

Deux questionnaires ont été réalisés, l'un à destination des étudiants en médecine, l'autre à destination des gynécologues et médecins généralistes prescripteurs de moyens de contraception.

## *Etapas*

Avant et pendant l'élaboration des questionnaires, trois professionnels du domaine ont été rencontrés dans le cadre d'entretiens semi-directifs. Ces rencontres nous ont permis de mieux maîtriser le sujet et de compléter les enquêtes de certaines notions et formulations spécifiques.

Une première version du questionnaire destiné aux étudiants a été testée par une quinzaine d'étudiants en médecine et en sociologie. Leurs retours ont permis de rectifier la présence de biais d'interprétation et d'améliorer la chronologie des questions. Le questionnaire à destination des prescripteurs a aussi été testé par une dizaine de personnes. Pour éviter de lasser ou de décourager le répondant, les questionnaires ont été volontairement créés de manière à être courts et présentent une grande alternance dans le type de questions posées (ouvertes, fermées, à choix multiples, à échelle d'intensité, ...).

Le questionnaire à destination des étudiants a ensuite été posté sur les réseaux sociaux dans une dizaine de groupes d'étudiants en médecine, du bachelier à l'assistantat, dans les universités wallonnes et bruxelloises.

Celui à destination des prescripteurs a été envoyé par e-mail à une centaine de plannings familiaux bruxellois et wallons et à tous les hôpitaux bruxellois disposant d'un service gynécologie. Il a en outre été relayé sur le site interne de la Fédération Laïque des Plannings Familiaux.

Les résultats des deux questionnaires ont été analysés par un tri à plat, et le grand nombre de répondants étudiants a permis une analyse multivariée de cette enquête.

## *Echantillon*

Le questionnaire à destination des étudiants en médecine a récolté 792 réponses.

En supposant que la grande majorité des étudiants en médecine en Wallonie et à Bruxelles sont dans les groupes d'étudiants créés sur les réseaux sociaux par année d'étude, nous pouvons estimer que tous les membres de la population ciblée ont eu la même chance de voir l'annonce. D'autre part, celle-ci ne mentionnait pas l'aspect environnemental du questionnaire, mais juste le besoin d'un grand nombre de réponses par des étudiants en médecine ; ainsi le choix d'ouvrir ou non le document n'a pas été influencé par l'intérêt porté par les personnes sur les questions d'écologie, ce qui aurait biaisé les résultats.

Le questionnaire à destination des prescripteurs de contraceptifs a récolté 47 réponses. Il n'est pas représentatif de la population ciblée, mais il met en lumière certaines tendances.

*Points positifs :*

L'échantillon est représentatif de la population étudiante en faculté de médecine dans les universités wallonnes et bruxelloises du point de vue du sex-ratio avec une p-value de 0,0001 (Annexe 4). Le grand nombre de répondants a permis une analyse statistique des données révélant deux relations de corrélations entre le type de réponse et le profil des répondants, dont une concernant le sex-ratio.

D'autre part, nous pouvons envisager de refaire cette même enquête auprès des étudiants en médecine dans cinq, dix ou vingt ans pour observer l'évolution des tendances.

Le plus petit nombre attendu de prescripteurs répondants a permis d'insérer deux questions ouvertes, ce qui augmente la qualité des données recueillies.

*Limites :*

- Analyse statistique

Le questionnaire destiné aux étudiants ayant récolté près de 800 réponses, nous avons pu en faire une brève analyse statistique. Les liens entre les questions 6, 9, 10, 11 et 12 (Annexe 3) et les différents éléments de profil des répondants (qu. 1, 2, 3, 4, 5 et 14) ont subi une analyse de régression multivariée dans le logiciel R version 3.2.0. La mise en évidence de certaines corrélations significatives avec des p-value plus ou moins élevées en est ressortie (Annexe 5). Pour diverses raisons, toutes n'ont pas été concluantes: le logiciel a pu détecter une corrélation avec la tranche d'âge par exemple, mais qui correspond simplement à la majorité des étudiants, certaines réponses à choix multiples étaient difficilement traitables, et quand trop de choix étaient possibles entre les deux questions croisées la représentation graphique perdait toute clarté.

- Biais de désirabilité

Comme pour toute enquête, le risque de biais de désirabilité était présent. Cependant nous avons veillé à le limiter au maximum en proposant ou en formulant des choix de réponses pouvant être vus comme « socialement indésirables » dans le but de rendre

toutes les réponses acceptables (Berthier, 2010, p.98). Nous avons aussi veillé à placer les questions d'opinion et d'intention, plus importantes pour la recherche, avant les questions de comportements, qui jouent un rôle secondaire dans la vérification des hypothèses.

- Enquête par internet

Les enquêtes par internet permettent d'atteindre un nombre important de personnes sur un délai assez court. De plus, elles permettent d'introduire des illustrations, comme c'est le cas dans les questionnaires attribués ici. Cependant, elle induit des biais d'échantillonnage dus à l'aspect « connecté » de ce mode d'enquête. Ils ne sont pas à prendre en compte dans le questionnaire destiné aux étudiants en médecine. En effet ces biais sont induits dans le cas d'enquêtes ouvertes à la population générale et risquent de ne pas être représentatifs de celle-ci, n'atteignant que les personnes les plus à l'aise avec l'informatique. Ce n'est pas le cas ici, car il s'agit d'un public très ciblé: jeune, universitaire et habitué aux outils informatiques. Il se peut par contre qu'il explique en partie le moindre taux de répondants à l'enquête destinée aux gynécologues.

Finalement, comme il s'agit d'une enquête auto-administrée, il n'y a pas de moyen de contrôle sur l'enquêté : 'Correspond-il au public ciblé ?', 'Répond-il bien une seule fois ?', 'Comprend-il bien les questions ?'. Ces biais ont été évités au maximum par la transmission des questionnaires uniquement dans des réseaux correspondants au public ciblé et par la description claire du profil de répondants recherché.

# PARTIE I. PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES DES POISSONS PAR LES OESTROGÈNES EN EAUX DE SURFACE

## 1. BREF HISTORIQUE

### 1.1. Féminisation volontaire

Dès les années '60 – '70, les poissons mâles de certaines espèces<sup>1</sup> étaient **volontairement féminisés** par l'administration d'oestrogènes en post-natal (période de différenciation sexuelle des gonades). Le but était d'obtenir des individus 'parents' génétiquement mâles (XY) avec un système reproducteur féminin qui croisés avec des vrais mâles permettent de créer des générations F1 monosexes (entièrement mâles) et plus adéquates à l'élevage (Hopkins et al., 1979; Jensen & Shelton, 1979; Melard, 1995).

Les oestrogènes utilisés étaient l'œstriol, l'œstrone, le 17β-œstradiol (Jensen & Shelton, 1979; Johnstone et al., 1978; Nakamura, 1984; Yamamoto & Matsuda, 1963) et le 17α-éthynylestradiol (Hopkins et al., 1979; Melard, 1995). L'œstriol, l'œstrone et le **17β-œstradiol** induisent une féminisation partielle des tissus gonadiques proportionnelle aux dosages reçus. Avec des doses élevées, (20mg/kg) Johnstone et al. (1978) sont parvenus à obtenir des gonades féminisées indiscernables de celles des femelles témoins.

L'administration de **17α-éthynylestradiol** semble plus efficace (Blazquez et al.; 1998), elle a permis dans plusieurs cas de doubler le nombre de poissons présentant des phénotypes féminins (Blazquez et al., 1998 ; Hopkins et al., 1979; Melard, 1995).

**L'impact de ces molécules sur les systèmes reproducteurs des poissons était donc déjà bien connu.**

### 1.2. Perturbations involontaires

**En 1978**, le biologiste anglais Tony Dearsley, alors qu'il faisait des analyses de routine sur la santé des poissons de la rivière Lea, a découvert des ovules en développement dans les testicules de 5 poissons mâles de l'espèce *Rutilus rutilus*. Cet événement serait selon Jobling & Owen (2013, p.314) le point de départ de l'intérêt porté à une probable contamination hormonale de l'eau.

---

<sup>1</sup> Il s'agit du *Tilapia* (Hopkins et al., 1979 ; Jensen & Shelton, 1979; Melard, 1995) ; de l'*Oncorhynchus masou* et l'*O. keta* (Nakamura, 1984) ; du *Medaka* (Yamamoto & Matsuda, 1963) ; de la truite arc-en-ciel et du saumon atlantique (Johnstone et al., 1978) ; du *Micropterus Salmoides* (Blazquez et al., 1998).

Un peu plus tard, dans le milieu des années '90, l'évolution des techniques de détection et d'évaluation de la toxicité ont permis d'augmenter et d'approfondir les recherches dans ce domaine (Bound et al., 2006,p.301).

### **1.3. Le Rapport Weybridge**

En 1996, la Commission européenne, l'Agence Européenne de l'Environnement, l'OMS, l'OCDE, l'ECETOC et les autorités nationales des Etats Membres de l'UE dont des participants américains et japonais se sont réunis à Weybridge lors d'un **congrès** autour de **l'impact des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine et sur la nature**.

« La problématique des perturbations endocriniennes étant de plus en plus mise en évidence par le monde environnemental et médical [...] et au vu des incertitudes et inquiétudes planant sur ce sujet, il y était nécessaire d'établir un plan intégré pour diriger les futures recherches et monitorings internationaux » (traduit de l'anglais àpd : Bergman et al., 1996, p.5)

Les objectifs principaux de la rencontre visaient une évaluation de l'ampleur du phénomène en Europe, l'identification des lacunes à combler en termes de connaissances de la problématique, les besoins en termes de monitoring,... Il s'agissait de faire un état des lieux du problème et de sa gestion.

C'est à cette occasion, qu'il a été proposé d'établir une liste de substances prioritaires à étudier (p.12) et qu'une définition officielle du terme « perturbateur endocrinien » a été donnée : « Un perturbateur endocrinien est toute substance exogène causant des effets négatifs sur la santé d'un organisme initialement intact ou sur sa progéniture via des modifications de ses fonctions endocriniennes » (traduit de l'anglais àpd : Bergman et al., 1996, p.5)

Concernant l'impact des œstrogènes sur le système reproducteur des poissons, aucune corrélation n'était encore clairement établie, mais quelques éléments menaient déjà à étudier cette hypothèse :

- On y parlait de développer des méthodologies d'évaluation du risque pour les molécules perturbatrices du système sexuel (p.12).
- Parmi les observations dans la nature, des cas de perturbations de systèmes reproducteurs chez les poissons avaient été rapportés, tels que des individus

hermaphrodites et la production de vitellogénine chez les mâles. L'hypothèse de modifications endocriniennes comme causes de ces événements avait été posée, mais les preuves de corrélation étaient trop faibles (p.14).

- Cependant les auteurs reconnaissaient que le petit nombre d'observations montrant une corrélation entre la présence de substances anthropogéniques et les perturbations de systèmes reproducteurs puisse être dû à un manque de connaissance et non à une absence de cas dans l'environnement (p.24-25).
- On y évoquait même (p.29) les probables effets de certains agents médicamenteux 'hormonaux' (dont le 17 $\alpha$ -éthynylestradiol) sur certains organes récepteurs de stéroïdes sexuels.
- Finalement, de manière à gérer le risque et les impacts, il a été proposé de créer une classification du « potentiel chimique » des molécules en terme d'équivalents-œstrogènes (p.77), ce qui permettait de coupler exposition et pouvoir œstrogénique.

Lors de cette première rencontre l'attention a été particulièrement portée sur les perturbations sexuelles et thyroïdiennes. Grâce aux progrès scientifiques, la décennie suivante a vu le spectre d'intérêt s'élargir aux autres systèmes hormonaux.

Plus tard, deux nouvelles rencontres ont eu lieu : Weybridge+10, suivie de Weybridge+15. Ces événements ont pris place dans un contexte où les maladies et perturbations endocriniennes chez l'Homme étaient en augmentation parallèlement au développement de l'industrie chimique, ce qui induisait clairement l'hypothèse d'une causalité (Jobling et al., 2012, p.6).

D'autre part, la corrélation entre l'exposition de certains poissons à des substances chimiques et des dysfonctionnements de leurs systèmes reproductifs est plus forte (p.6).

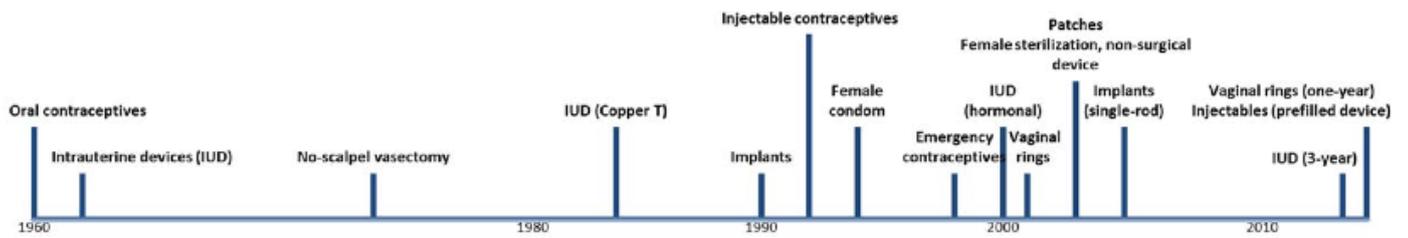
#### **1.4. Avènement des contraceptions œstroprogestatives**

De son côté, la pilule a été mise au point dans le début des années '50 et a été mise sur le marché en 1960 aux Etats-Unis.

Elle arrive peu à peu en Europe et est, par exemple, légalisée en France en 1967.

La pilule est suivie quelques années plus tard par une série d'autres moyens de contraception (Fig.1).

Figure 1: Développement des différents moyens de contraception de 1960 à aujourd'hui

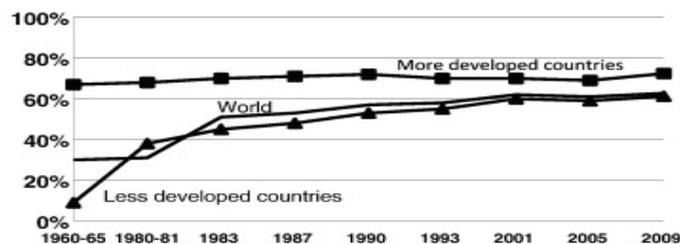


Source : United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division, 2015, p.23

Parmi ceux-ci, seuls la pilule œstroprogestative ('oral contraceptives' sur le schéma), le patch et l'anneau ont une composante œstrogénique. L'implant, l'injection, la pilule sans œstrogènes et le DIU hormonal ne contiennent qu'un progestatif.

Depuis l'avènement de la pilule, les pratiques de contraception en général n'ont fait que croître partout dans le monde (Fig.2).

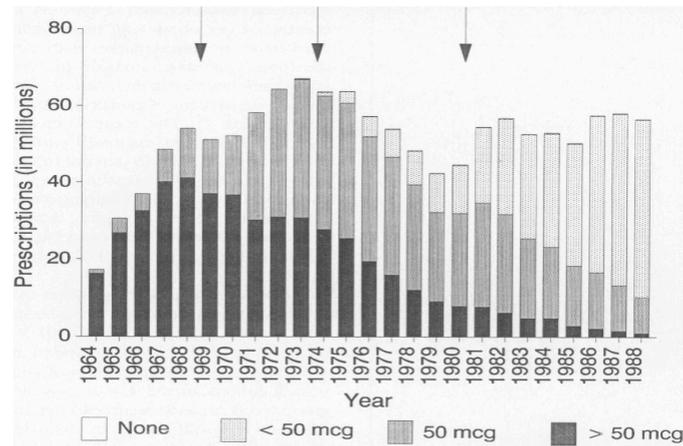
Figure 2: Pourcentage de femmes de 15 à 49 ans mariées utilisant une contraception entre 1960 et 2009



Source : Darroch, 2013, p.261

Aux Etats-Unis, les prescriptions de contraceptifs oraux ont vu une constante augmentation de 1960 à 1973 où elles ont atteint un pic correspondant à 68 millions de prescriptions ; la tendance a ensuite baissé puis stagné entre les 50 et 60 millions de prescriptions par an depuis 1981 (Gerstman et al., 1991, p.90). Cette évolution s'est accompagnée d'une réduction constante des doses d'œstrogènes dans les pilules (Fig.3), celles-ci correspondant à des composés actifs tels que l'éthinylestradiol et le mestranol (se métabolisant en éthinylestradiol lors de son passage dans l'organisme) (p.92).

Figure 3: Quantité de prescriptions de contraceptifs oraux et leurs dosages en œstrogènes aux Etats-Unis entre 1964 et 1988



\*Les flèches indiquent les moments où la méthode de collection des données à changer  
 Source : Gerstman et al., 1991, p.91

**L'hypothèse d'une augmentation parallèle de la présence d'éthinylestradiol dans l'environnement est dès lors posée.**

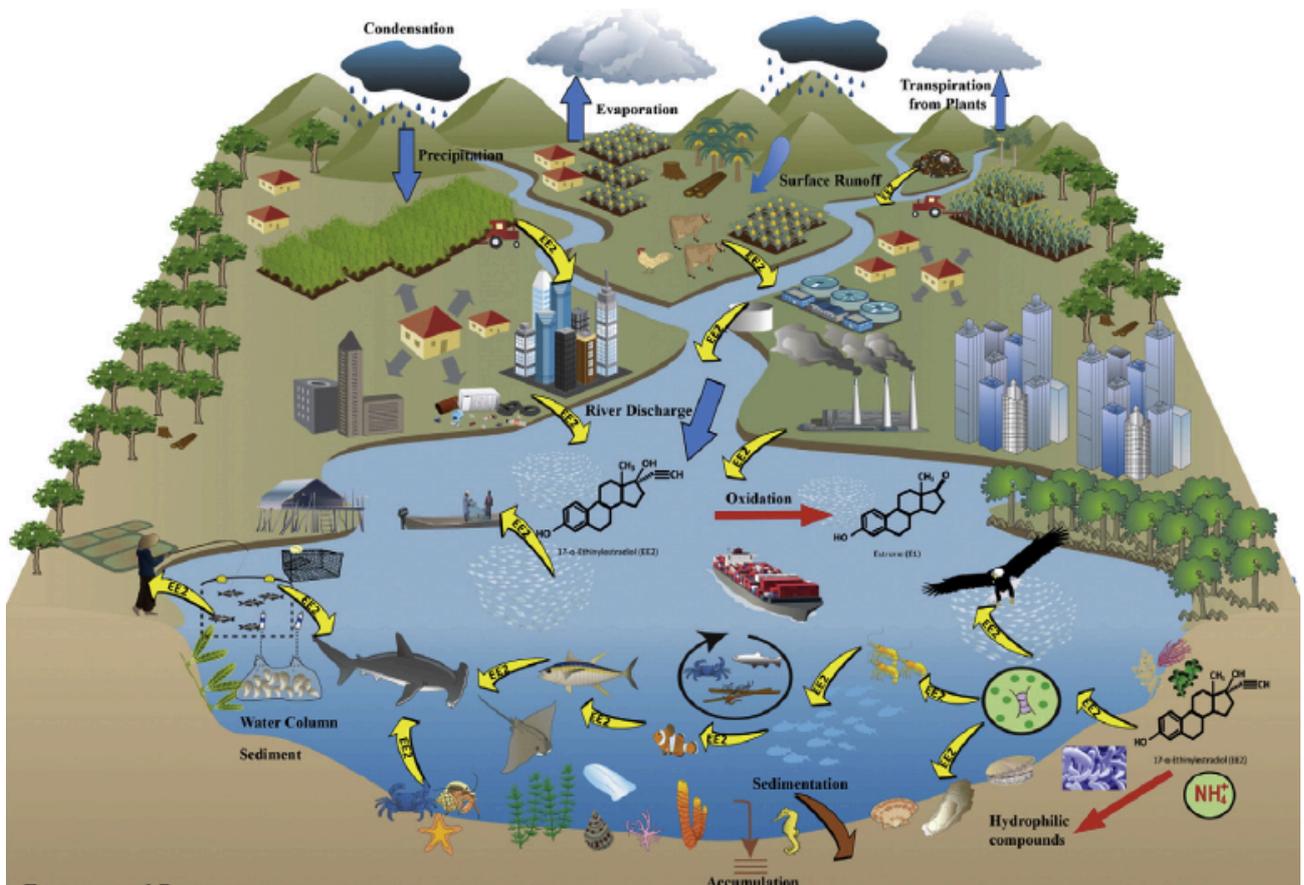


## 2. LES SOURCES D'OESTROGÈNES DANS L'ENVIRONNEMENT

Cela fait des milliers d'années que les **hormones naturelles** (œstrone : E<sub>1</sub> ; œstradiol : E<sub>2</sub> ; œstriol : E<sub>3</sub>) d'origine humaines et animales se retrouvent dans l'environnement, mais les dernières décennies ont vu leur présence croître suite à la pression démographique et l'intensification de l'élevage.

Le 17 $\alpha$ -éthynylestradiol (EE<sub>2</sub>) est l'une des molécules chimiques les plus utilisées par l'Homme, le bétail et par les activités d'aquaculture. Cette molécule est, comme les hormones naturelles, excrétée par les organismes humains et par le bétail. Elle se retrouve dans les effluents de stations d'épuration, les systèmes septiques et les coulées de terres agricoles (quand le fumier est utilisé comme engrais) et d'élevage puis atteignent les eaux de surface et souterraines. Les effluents d'usines de production de cette hormone synthétique contribuent aussi à la présence d'œstrogènes dans l'environnement aquatique (Aris et al., 2014, p.106 ; Dohle et al., 2013, p.46) (Fig.4).

Figure 4: Sources d'EE<sub>2</sub> dans les milieux aquatiques



Source : Aris et al., 2014, p.107

A côté des œstrogènes à proprement parler, il existe une série de molécules capables d'activité œstrogénique. Il s'agit de composés œstrogéniques synthétiques non-stéroïdaux tels que les nonylphénols (NP) et le bisphénol A (BPA) ; de phytoœstrogènes ; de certains pesticides tels que l'atrazine et le nitrofen; de polychlorobiphényles (PCBs), de plastifiants tels que les phtalates et de certains métaux lourds (mercure, cadmium et plomb) (Matozzo et al., 2008, p.532). Cependant, comme abordé plus loin, ces composés ont un pouvoir œstrogénique bien plus faible que les œstrogènes naturels ( $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ , ... ) et synthétiques ( $EE_2$ ). Ces derniers étant, de plus, la principale source d'œstrogènes dans les écosystèmes aquatiques via les excréments humains et animaux (Matozzo et al., 2008, p.532), c'est sur eux que nous nous concentrerons.

## **2.1. Rejets d'œstrogènes par l'agriculture**

### ***2.1.1. Les élevages***

Tous les vertébrés produisent des oestrogènes naturels, garants de la régulation de différents systèmes, dont le système reproducteur. Ils les rejettent via leurs excréments et l'urine. Comme pour l'Homme, les quantités excrétées dépendent du genre, de l'âge et du cycle ovarien. On peut le constater à la lecture du tableau 1, les individus mâles excrètent eux aussi des quantités non négligeables d'œstrogènes ; pour les femelles, on observe des quantités augmentées en cas de grossesse (*pregnant*) et selon qu'elle soient en âge de se reproduire (*cycling*).

Tableau 1: Estimation des excréments annuels d'hormones stéroïdes par les animaux d'élevage

Species	Category	Oestrogens (mg)	Androgens (mg)	Gestagens (mg)
Cattle	Calves	16	120 (male)	
	Cycling	110		3200
	Pregnant	990	4400	
	Bulls	200	390	
Pigs	Cycling	43		1700
	Pregnant	70		3900
	Boar	830	670	
Sheep	Cycling	8.4		730
	Pregnant	19		850
	Rams	9.1		
Chickens	Female broilers	0.34	0.7	
	Male broilers	0.07	0.7	
	Laying hens	7.1	3.4	
	Cocks	1.2	8.9	

Source : Lange et al., 2002, p.29

Il s'agit pour les bovins principalement des hormones naturelles, œstrone et œstradiol (Ahn et al., 2012 ; Chen et al., 2010 ; Lange et al., 2002).

D'après Lange et al. (2002, p.31), les quantités d'œstrogènes (naturels et synthétiques confondus) rejetées par l'élevage de bovins sur une année équivalent à environ 33 tonnes pour l'Union européenne et 49 tonnes pour les Etats-Unis<sup>2</sup>.

Les excréments bovins étant dans de nombreux cas répandus sur les cultures agricoles comme fertilisants naturels; les hormones qu'ils contiennent peuvent s'infiltrer dans les sols ou rejoindre les eaux de surface via les écoulements (Lange et al., 2012, p.33 ; Matozzo et al., 2008, p.533). En effet, au contraire des effluents ménagers qui sont en partie traités dans les stations d'épuration avant leur rejet dans la nature, les excréments bovins se retrouvent tels quels dans l'environnement.

Les stations d'épuration ne sont pour la plupart et à ce jour pas équipées pour récupérer la classe de micropolluants que constituent les hormones. Or leurs effluents ainsi que les boues de stations d'épuration sont dans certains cas épandus sur les cultures, pour irrigation et fertilisation, ce qui participe aussi à la contamination des sols et des eaux par ces perturbateurs endocriniens (Li et al., 2013, p.3).

### ***2.1.2. L'aquaculture***

L'EE<sub>2</sub> est aussi administré en aquaculture pour créer des générations de poissons unisex, facilitant ainsi leur croissance et la production piscicole (Aris et al., 2014, p.105), comme évoqué dans la partie *Historique* de ce mémoire.

## **2.2. Rejets d'œstrogènes par les organismes humains**

Les œstrogènes naturels sont excrétés par l'Homme dans des proportions dépendantes de l'âge, du sexe, et du fait que les femmes soient enceintes ou pas (Jobling et al., 2006, p.33 ; Johnson & Williams, 2004, p.3651).

Selon les calculs de Johnson & Williams (2004) chaque être humain excrète en moyenne 0,89 µg/jour d'EE<sub>2</sub> ; 3,3 µg/jour d'E<sub>2</sub> et 13,8 µg/jour d'E<sub>1</sub> sous forme libres ou conjuguées (Tabl.2).

---

<sup>2</sup> Données pour l'année 2000

Ces œstrogènes se retrouvent dans les eaux usées affluant vers les stations d'épuration dont une partie est éliminée lors du traitement.

Tableau 2: Estimation de la part d'excrétion d'œstrogènes par personne et par jour dans les affluents et les effluents de STEP à boues actives

steroid	mean (range) of multiplication no. for influent (S <sub>7</sub> ) (µg/person/d)	mean (range) multiplication no. for effluent (µg/person/d)
EE2	0.89 (0.82–0.96)	0.13 (0.08–0.19)
E2	3.3 (2.6–4.2)	0.6 (0.2–1.2)
E1	13.8 (9.9–17.6)	4.9 (2.9–7.2)

<sup>a</sup> Concentration values are obtained by dividing by the flow (m<sup>3</sup>/d) to give ng/L.

Source : Johnson & Williams, 2004, p.3656

D'après Pauwels et al. (2008, p. 684) l'urine humaine est la principale source d'œstrogènes naturels et synthétiques dans les eaux usées. L'EE<sub>2</sub>, cet « œstrogène récalcitrant », est présent à des concentrations de l'ordre du ng/L dans les effluents de stations d'épuration urbaines. L'EE<sub>2</sub> est avec les œstrogènes naturels (E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> et E<sub>3</sub>) la cause principale de l'activité œstrogénique dans les effluents de STEP (p.683) ; « étant de loin le plus puissant des quatre » (traduit de l'angl. à pd : Jobling & Owen, 2013, p.313).

*« Bien qu'il soit aujourd'hui certain que les espèces naturelles sont exposées et impactées par un cocktail de perturbateurs endocriniens, il y a aussi une certitude scientifique suffisante selon laquelle l'EE<sub>2</sub> joue un rôle significatif, et à des concentrations extrêmement basses, dans l'environnement. »* (traduit de l'anglais à pd : Jobling & Owen, 2013, p.279)

En effet, l'EE<sub>2</sub> est très résistant au métabolisme humain et persistant dans l'environnement, il se dégrade moins facilement que les œstrogènes naturels, il peut activer les récepteurs œstrogéniques d'organismes aquatiques à de très faibles concentrations et sa consommation à travers le monde est très répandue.

### 2.2.1. La pilule contraceptive

Le 17 $\alpha$ -éthinyloestradiol (EE<sub>2</sub>) est le composé actif de la plupart des pilules contraceptives, on le trouve aussi dans les moyens de contraception tels que le patch et l'anneau vaginal et il est toujours combiné à un progestatif qui est le réel inhibiteur de l'ovulation.

L'EE<sub>2</sub> se retrouve aussi dans les traitements de substitution prescrits en cas de ménopause ou de déficience œstrogénique (Jobling et al., 2006, p.33). Cependant, d'après Johnson & Williams, la part d'excrétion d'EE<sub>2</sub> due à ces traitements est négligeable car ils sont de plus en plus composés d'œstrogènes naturels (2004, p.3652).

#### Consommation dans le monde :

En 2015, 8,8% des femmes mariées ou en couple ayant entre 15 et 49 ans utilisaient la pilule à travers le monde (Tabl.3). Ce sont dans les régions occidentalisées que ce type de contraception prime avec 21,9 % d'utilisatrices en Europe, 21,6% en Océanie et 16,5% en Amérique du Nord.

Au sein de l'Europe, ce sont les pays de l'Ouest qui en consomment le plus (37,5%) avec la France en première place (39,5%) suivie de près par la Belgique (35,9%).

Tableau 3: Utilisation par type de moyens de contraception par les femmes mariées ou en couple âgées de 15 à 49 ans sur l'année 2015

Région	Toutes méthodes	Stérilisation féminine	Stérilisation masculine	Pilule	Injectable	Implant	DIU	Préservatif masculin	Autres méthodes
<b>MONDE</b>	<b>63,6</b>	<b>19,2</b>	<b>2,4</b>	<b>8,8</b>	<b>4,6</b>	<b>0,7</b>	<b>13,7</b>	<b>7,7</b>	<b>8</b>
<b>Afrique</b>	33,4	1,6	0	8,7	9,8	2,3	3,8	2,1	5
<b>Asie</b>	67,8	23,7	2,2	6,4	3,9	0,4	17,4	7,6	6,2
<b>Europe</b>	69,2	3,7	3,3	21,9	0,4	0,2	11,3	16,7	11,5
Europe de l'Est	68,7	1,5	0	13,2	0	0	13,6	24,1	16,2
Europe du Nord	76,7	6,9	16,4	25,5	1,6	1	10,4	8,8	6
Europe du Sud	65,1	4,1	4,1	15,7	0,2	0	5,1	20,6	15,1
Europe de l'Ouest	70	5,9	2,7	37,5	0,8	0,2	11,7	7,4	4
<i>Belgique</i>	68,5	8,1	8,1	35,9	0	0	8,9	5,8	1,6
<i>France</i>	74,3	3,7	0,8	39,5	1	0,1	18,4	7,7	3,2
<b>Amérique Latine et Caraïbes</b>	72,7	25,7	2,6	15	6,8	0,3	6,4	9,6	6,3
<b>Amérique du Nord</b>	74,8	20,6	11,9	16,5	0,1	0,9	4,7	11,9	8,2
<b>Océanie</b>	59,4	8	6,3	21,6	5	1,9	1,1	10,2	5,3

Source : *Elaboration personnelle à partir de United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division, 2015, p.50-56*

D'autre part, il est attendu que les pratiques de contraception continuent à s'étendre d'ici à 2030 principalement en Afrique subsaharienne et en Océanie, atteignant 778 millions de femmes contre 758 millions en 2015 (United Nations, 2015, p.1).

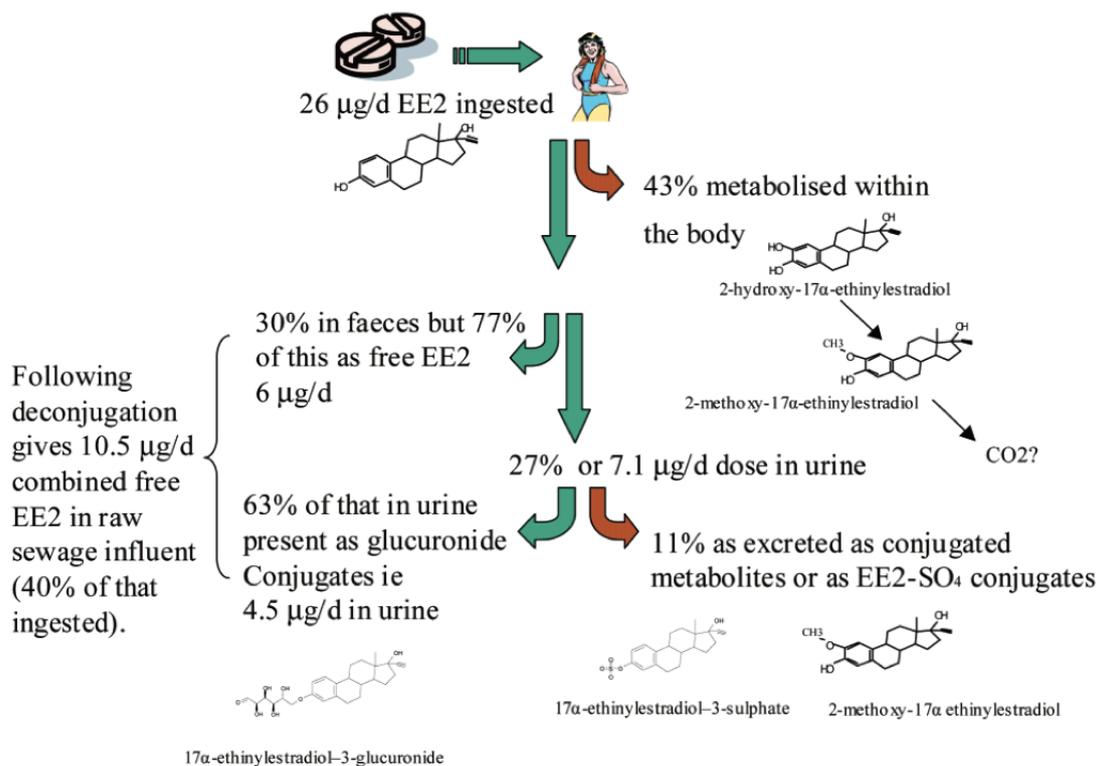
Excrétion via l'organisme :

Sur base de la littérature et de précédents travaux menés par Johnson et al. (2000) ; Johnson & Williams (2004) ont élaboré une méthode permettant d'évaluer la quantité d'œstrogènes excrétés par le corps humain, celui-ci tient compte des rejets via l'urine et les matières fécales et comprend les œstrogènes libres et conjugués.

Prenant comme moyenne 35 µg comme dose d'EE<sub>2</sub> présent dans une pilule contraceptive, ils ont conclu que les femmes ingérant la pilule 3 semaines sur 4 avaient une consommation continue de 26 µg/jour.

Selon leur étude, 43% de la dose sont métabolisés par l'organisme, 30% sont excrétés dans les matières fécales et 27% dans les urines. Ainsi les rejets quotidiens sont de 10,5 µg d'éthinylestradiol libre et glucurono-conjugué (p.3653) (Fig.5).

Figure 5: Métabolisme et excrétion de l'EE<sub>2</sub> par le corps humain



Source : Johnson & Williams, 2004, p.3653

### Elimination des ‘médicaments non utilisés’ :

Bound et Voulvoulis ont mené une enquête en 2005 auprès de 400 ménages au Royaume Uni dans le but d'évaluer leurs habitudes d'élimination de médicaments non utilisés (Tabl. 4).

Tableau 4: Habitudes d'élimination des déchets médicamenteux

Drug	Present	When				How			
		Empty	Expired	Treatment finished	Other	Trash bin	Sink/toilet	Pharmacy	Other
Painkiller	94.1	79.2	18.4	2	0.4	69.6	10.9	18.5	1
Antihistamine	45.9	61.4	33	3.7	1.9	75.3	9.1	14.3	1.3
Antibiotic	56.4	17.6	10.5	69.9	2.1	71.4	3.6	14.3	10.7
Antiepileptic	2	66.7	22.2	11.1	0	100	0	0	0
B-Blocker	11.2	46.8	12.8	38.3	2.1	66.7	16.7	16.7	0
Hormone	23.2	68.1	4.3	26.6	1.1	75	0	25	0
Lipid regulator	6.9	41.4	6.9	51.7	0	66.7	0	0	33.3
Antidepressant	9.7	53.7	14.6	29.3	2.4	66.7	0	33.3	0

Source : Bound & Voulvoulis, 2005, p.1708

Il en ressort que les plaquettes de pilules sont dans 68,1 % des cas jetées vides. Lorsqu'il reste des pilules non utilisées, c'est parce que le traitement est fini ou a été volontairement arrêté, c'est rarement dû au dépassement de la date de péremption.

Les plaquettes sont à 25% ramenées en pharmacie et le reste est jeté à la poubelle. Une petite partie risque donc d'atteindre l'environnement via l'enfouissement des déchets ; mais selon l'enquête, aucune pilule ne serait évacuée via les eaux usées et ne pourrait dès lors atteindre directement l'environnement aquatique.

### **2.3. Conclusion**

Les sources d'œstrogènes dans l'environnement sont nombreuses et variées. Attribuer des parts d'excrétion aux différents domaines concernés n'est dès lors pas un travail aisé. Nous pouvons nous baser sur l'étude de Sim et al. (2011a) menée en Corée et comparant les concentrations d'œstrogènes dans les eaux usées et effluents de quatre types de stations de traitements: des STEP municipales, récupérant principalement les effluents des particuliers; des STEP hospitalières, des STEP pharmaceutiques et finalement des STEP d'élevage.

Les STEP recevant les concentrations les plus élevées d'œstrogènes sont les STEP d'élevage, suivies de près par les STEP municipales et ensuite viennent les STEP hospitalières et pharmaceutiques. Cette classification vaut pour les concentrations d'œstrogènes tant en amont qu'en aval des STEP.



### **3. CHEMINEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT, MODES D'ACTION ET EFFETS DES OESTROGENES**

Les preuves de perturbations endocriniennes sur les populations de poissons exposées aux œstrogènes ou autres molécules chimiques œstro-mimétiques dans les rivières et estuaires sont de plus en plus nombreuses. Elles révèlent que les organismes exposés sont susceptibles de voir leur anatomie, leur physiologie et leur système reproducteur perturbés (Schultz et al., 2013, p.138 ; Tyler & Jobling, 2008, p.1052).

Les perturbateurs endocriniens peuvent affecter le système de différentes façons :

- En mimant les effets de l'hormone endogène via liaison au même récepteur,
- En agissant comme antagoniste de l'hormone endogène, bloquant ou perturbant la liaison de l'hormone naturelle à son récepteur,
- En perturbant la synthèse et le métabolisme de l'hormone endogène,
- En perturbant la synthèse du récepteur de l'hormone concernée, menant à la perturbation à différents niveaux du système endocrinien de l'organisme exposé (Ahn et al., 2012, p.1757 ; Aris, 2014, p.104-105 ; Matozzo et al., 2008, p. 532).

Nous allons dans ce chapitre aborder les différentes molécules ayant un pouvoir œstrogénique et les perturbations qu'elles engendrent chez certaines espèces de poissons.

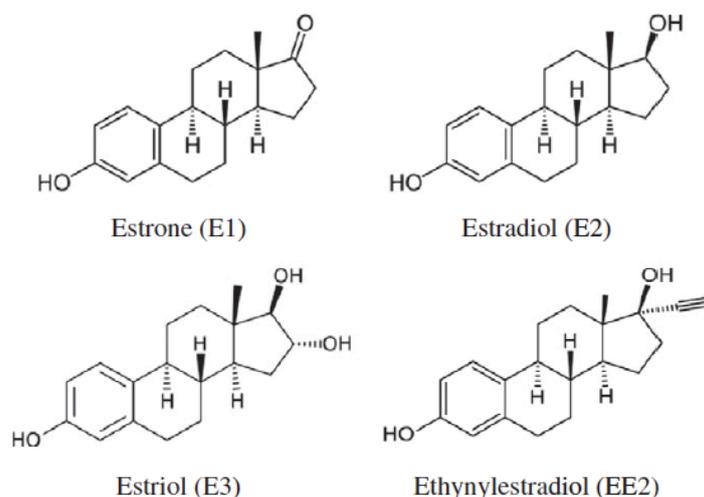
Nous verrons aussi qu'une série de facteurs entrent en compte et influencent la gravité des dérégulations sur ces organismes. Il s'agit des concentrations, de l'âge à l'exposition, du temps d'exposition, de la capacité d'adaptation des espèces et de la dégradation des molécules. Nous concluons en évaluant les impacts de ces perturbations sur les populations concernées.

### 3.1. MOLECULES CONCERNEES

#### 3.1.1. Les œstrogènes naturels et synthétiques

Propriétés physico-chimiques :

Figure 6: Structures chimiques des œstrogènes naturels et synthétiques



Source : Aris et al., 2014, p.105

D'un point de vue physico-chimique, l'EE<sub>2</sub> peut être défini comme une molécule hydrophobe ayant une faible volatilité et une certaine résistance à la biodégradation, malgré la similarité de sa structure à celle de l'E<sub>2</sub>. Ceci est dû à la présence du groupe éthyne en position 17, élément le distinguant de l'E<sub>2</sub> et le stabilisant face à l'oxydation en un groupement cétone (Aris et al., 2014, p.105 ; Weber et al., 2005, p.106). A contrario, les œstrogènes naturels : E1, E2 et E3 sont elles, plus solubles dans l'eau (Tabl. 5).

Tableau 5: Propriétés physico-chimiques des œstrogènes naturels et synthétique

Compound	Formula	Molecular weight	Water solubility (mg/l at 20 °C)	Vapor pressure (mm Hg)	Log K <sub>ow</sub>
Estrone (E1)	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	270.4	13	2.3 × 10 <sup>-10</sup>	3.43
17β-estradiol (E2)	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	272.4	13	2.3 × 10 <sup>-10</sup>	3.94
Estriol (E3)	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	288.4	13	6.7 × 10 <sup>-15</sup>	2.81
17α-ethynylestradiol (EE2)	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	296.4	4.8	4.5 × 10 <sup>-11</sup>	4.14

Source : Pojana et al. (2007) & Ying et al. (2002) IN Aris et al., 2014, p.105

D'autre part, le groupement phénol des œstrogènes leur permet de se lier à la matière organique. Ces deux atouts fournissent un caractère résistant à l'EE<sub>2</sub> et lui permettent d'arriver tel quel dans l'environnement aquatique depuis les effluents ménagers ou d'élevage,

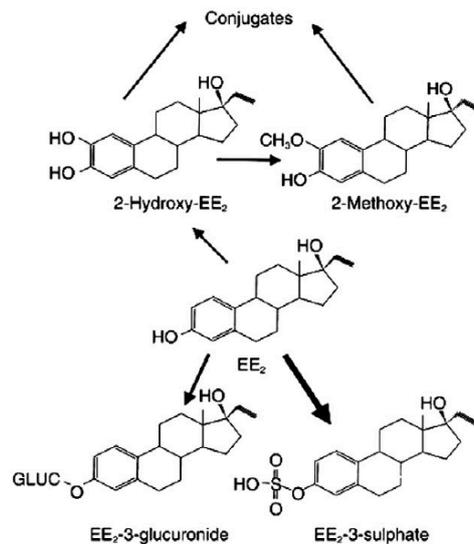
puis de persister dans ce milieu et de s'accumuler dans les sédiments et dans les organismes aquatiques tout au long de la chaîne alimentaire réduisant ainsi en partie sa concentration dans l'eau (Aris, 2014, p.105 ; Lange et al., 2002, p.33).

L'éthinylestradiol a été conçu pour être résistant; les hormones naturelles étant rapidement désactivées car métabolisées, il fallait une molécule suffisamment efficace pour les traitements à base d'œstrogènes (Lange et al., 2002, p.28).

### Métabolisation :

Les œstrogènes sont métabolisés par le foie, ils en ressortent conjugués dans la plupart des cas à un groupement glucuronide (>65%) ou sulfate (<35%). Les œstrogènes conjugués sont plus solubles dans l'eau et ainsi plus facilement excrétés et plus mobiles dans l'environnement que sous leur forme libre. Les hormones naturelles sont majoritairement excrétées via l'urine. L'EE<sub>2</sub> est excrété autant via les matières fécales que via l'urine (Fig.5). Les œstrogènes présents dans les matières fécales le sont sous forme libre car les bactéries E.coli y sécrètent des enzymes β-gucuronidases hydrolysant les liaisons avec les hormones conjuguées (de Mes et al., 2005, p.276).

Figure 7: Conjugaison du 17α-éthinylestradiol



Source : Aris et al., 2014, p.106

Selon les résultats d'analyses de l'étude de Jobling et al. (2009) dans les rivières anglaises, la présence d'E<sub>1</sub> est fortement liée à celle d'E<sub>2</sub>, ce qui est logique puisque l'E<sub>2</sub> est oxydé en E<sub>1</sub> (métabolite). La présence d'EE<sub>2</sub>, qui est l'hormone de synthèse présente dans les pilules contraceptives est elle aussi liée à la présence d'E<sub>2</sub> (p.799).

### ***3.1.2. Les xénoestrogènes***

La faible spécificité des récepteurs œstrogènes permet à une grande variété de xénoestrogènes de s'y fixer (de Mes et al., 2005, p.275; Matozzo et al., 2008, p.532). Ces composés non stéroïdaux ayant un faible pouvoir œstrogénique contribueraient à 1-4% de l'activité œstrogénique totale des eaux usées (de Mes et al., 2005, p.275)

#### Les alkyphenols :

Comme dit plus haut et illustré dans la figure 4, les oestrogènes ne sont pas les seules molécules capables de perturber les fonctions reproductives. Certains xénoestrogènes présents dans les effluents de STEP, tels que le 4-t-nonylphenol, ont aussi des propriétés oestrogéniques : synthèse de VTG, malformation des canaux gonadiques, ovocytes dans les testicules (Blackburn and Waldock 1995; Harries et al. 1996; Sheahan et al. 2002; Sole et al. 2000 in Jobling et al., 2006, p.33).

Ces substances sont issues de la dégradation d'alkyphenols polyethoxylates, composants de produits nettoyants et autres éléments spécifiques industriels.

#### Les phtalates, bisphenols, herbicides et pesticides :

Les effluents de STEP contiennent un grand nombre de substances, il est dès lors plus que probable que d'autres éléments soient capables d'interagir avec l'équilibre endocrinien des poissons. Des molécules plastifiantes telles que les **phtalates** et les **bisphénols**, et d'autres produits tels que des **herbicides et pesticides** ont aussi un pouvoir œstrogénique sur les poissons *Rutilus rutilus* (gardon); cependant ce pouvoir est nettement plus faible que celui reconnu aux œstrogènes stéroïdes et il est peu probable qu'ils puissent avoir un impact significatif individuellement (Tyler & Jobling, 2008, p.1054-1055).

### Les anti-androgènes :

S'ajoute à cette liste un type de substances: les anti-androgènes. Ils sont selon l'Agence de l'Environnement (2007) présents en grandes quantités dans les effluents de STEP anglaises (in Tyler & Jobling, 2008, p.1054-1055).

Les anti-androgènes utiliseraient à la fois les mêmes et d'autres mécanismes que ceux empruntés par les œstrogènes pour féminiser les organismes (Tyler & Jobling, 2008, p.1055).

## **3.2. BIODEGRADATION ET ADSORPTION**

L'évolution des micropolluants dans l'environnement dépend principalement de deux processus : la biodégradation et l'adsorption (Li et al., 2013, p.3).

### ***3.2.1. Adsorption :***

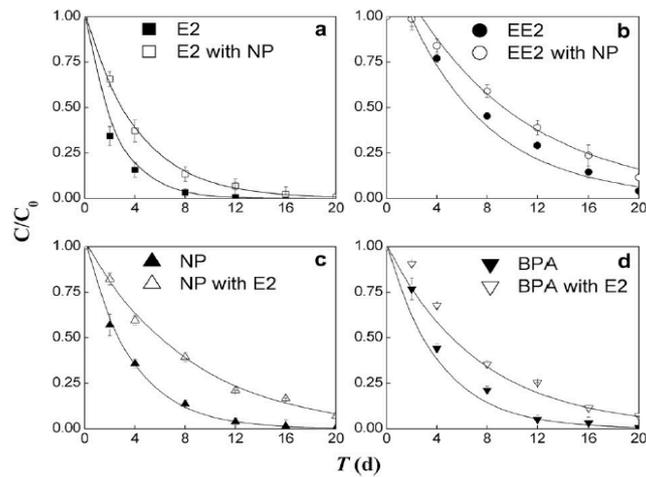
L'adsorption de substances par les sols dépend du type de sols et principalement du caractère hydrophobe des molécules (p.5). Ainsi, dans l'étude de Li et al. (2013) le nonylphenol (NP) était le plus facilement adsorbé ( $\text{Log } K_{ow} = 5,76$ ), suivi de l'E<sub>2</sub> et l'EE<sub>2</sub> à des taux similaires, puis du BPA ( $\text{Log } K_{ow} = 3,32$ ) (p.4).

### ***3.2.2. Biodégradation aérobie :***

Dans leur expérience, Li et al. ont recréé un système sols-eau aérobie et ont observé l'évolution des contaminants œstrogéniques dans ce milieu. Il en résulte que les temps de demi-vie de l'E<sub>2</sub> et de l'EE<sub>2</sub> sont respectivement de 1,7 jours et 3 jours. L'E<sub>2</sub> prend dès lors 15 jours pour se dégrader de plus de 95% tandis qu'il en faut plus de 20 à l'EE<sub>2</sub> pour atteindre 90% de dégradation. D'autre part, l'étude révèle qu'en présence de composés phénols, le temps de biodégradation de ces œstrogènes est prolongé. Passant, en présence de NP, à 3 jours pour l'E<sub>2</sub> et à 7 jours pour l'EE<sub>2</sub> (Fig.8). Dans les deux cas, le temps de demi-vie de l'EE<sub>2</sub> vaut plus du double de celui de l'E<sub>2</sub> et est plus élevé que ceux du NP et du BPA, ceci démontre encore le caractère résistant de ce premier (2013, p.5).

La concentration initiale influence aussi le temps de demi-vie, celui-ci étant nettement réduit en cas de faibles concentrations (de Mes et al., 2005, p.275).

Figure 8: Biodégradation de l'E<sub>2</sub>, l'EE<sub>2</sub>, le NP et le BPA en système sols-eaux sous conditions aérobies

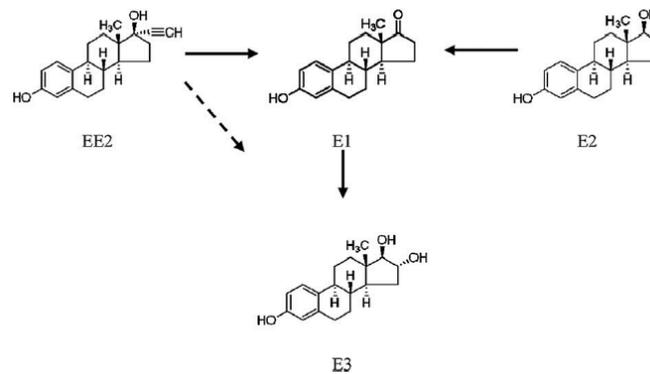


Source : Li et al., 2013, p.5

### Biotransformation des œstrogènes :

Selon l'étude de Li et al., les œstrogènes se décomposent comme illustré sur la figure 9.

Figure 9: Biotransformation des œstrogènes stéroïdes



\* traits continus = trajets observés dans 90% des échantillons ; traits discontinus = dans 10% des échantillons

Source : Li et al., 2013, p.6

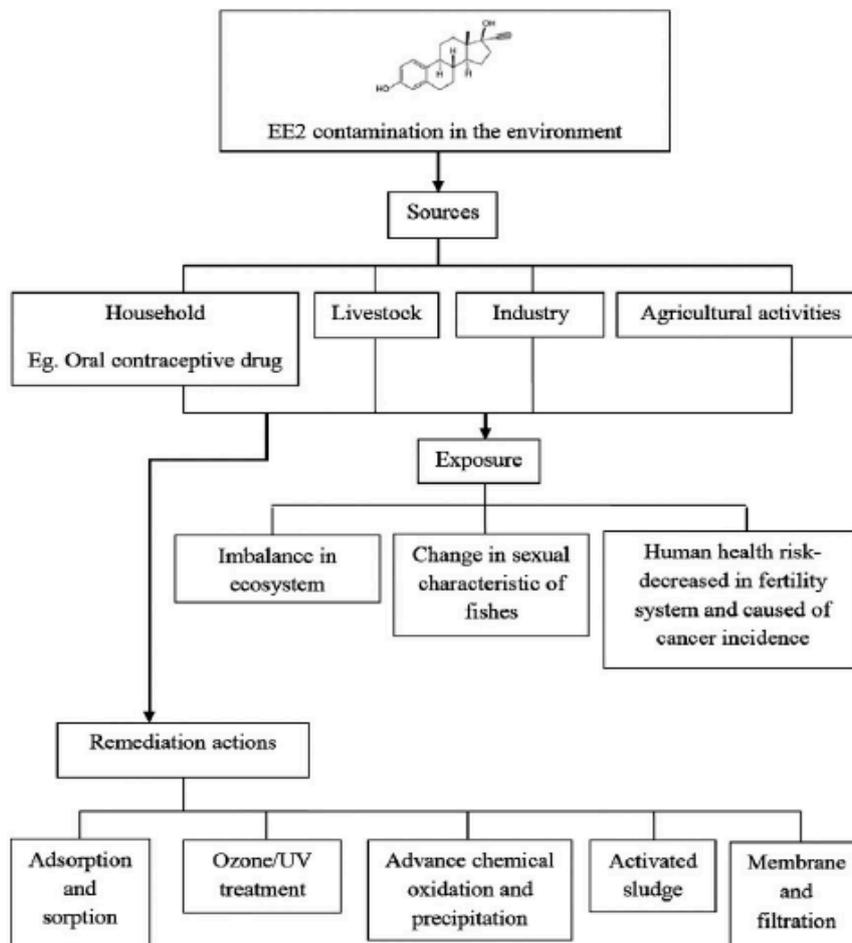
Ce déroulement concorde avec la diminution proportionnelle d'activité œstrogénique au cours de la dégradation de l'EE<sub>2</sub> et de l'E<sub>2</sub>, leurs métabolites ayant un moindre pouvoir œstrogénique (Li et al., 2013, p.6).

### 3.3. STATION D'EPURATION

Nous avons vu qu'une grande variété de molécules est capable d'activité œstrogénique et qu'il existe de nombreuses voies de libération d'œstrogènes dans le milieu aquatique. Parmi celles-ci, les effluents ménagers et certains effluents industriels sont d'abord traités dans des stations d'épuration (STEP) avant d'être renvoyés à la nature (Fig.10).

Cependant, de nombreuses études révèlent la présence de composés ou d'activités œstrogéniques dans les eaux de surface en aval de stations d'épuration (de Mes et al., 2005, p.275 ; Jobling et al., 2006, p.35; Johnson & Williams, 2004, p.3649). En effet, les stations d'épuration traditionnelles n'ont pas la capacité de nettoyer l'eau de ses micropolluants œstrogéniques (Aris et al., 2014, p.110). Nous allons dans cette partie nous intéresser à différents traitements capables de dégrader en partie les composés œstrogéniques présents dans l'eau.

Figure 10: Sources, exposition et traitements de l'EE<sub>2</sub>



Source : Aris et al., 2014, p.114

Avant l'arrivée des eaux usées à l'entrée de la station d'épuration, il y a déjà modification chimique des composés. En effet, leur passage par les égouts peut durer jusqu'à deux heures (cas du Royaume-Uni) et les conditions physico-chimiques sont susceptibles de participer à la biodégradation :  $\pm 15^{\circ}\text{C}$ , présence d'oxygène et d'une certaine flore bactérienne. Ainsi, D'Ascenzo et al. (2003) ont constaté lors d'une étude sur la biodégradation des œstrogènes conjugués dans les égouts de Rome, que la quantité d'œstrogènes-glucuronides diminuait fortement au cours du trajet immeuble-STEP tandis que la quantité d'œstrogènes-sulfates restait élevée. La majorité de l'EE<sub>2</sub> est en fait déconjuguée par l'action d'une enzyme  $\beta$ -glucuronidase produite par des bactéries fécales (E. Coli).

Les œstrogènes naturels sont en général facilement éliminés dans les stations d'épuration par des traitements bactériens aérobies ou anaérobies (Aris et al., 2014, p.110). Mais l'EE<sub>2</sub> étant apolaire est plus difficilement dégradé.

### ***3.3.1. Traitement par adsorption***

L'adsorption consiste à adsorber les micropolluants en phase aqueuse sur une surface solide, or comme vu plus haut, l'EE<sub>2</sub> étant hydrophobe est facilement adsorbé (Silva et al., 2012, p.39). Elle peut se faire sur des particules en suspension présentes dans les boues actives, les résultats de cette pratique sont très variables d'une étude à l'autre. Elle peut aussi se faire sur un matériel adsorbant tel que le charbon actif. Cependant, l'EE<sub>2</sub> ayant pour spécificité de se lier facilement à la matière organique, il est en grande partie déjà adsorbé à d'autres particules dans les eaux usées, il y a donc compétition entre celles-ci et le matériel adsorbant présenté durant le traitement ce qui entrave à la récupération des hormones synthétiques (Silva et al., p.41).

Les points faibles de cette technique sont les déchets de matériaux d'adsorption qu'elle induit, sa faible efficacité d'élimination des œstrogènes et les coûts élevés dûs à la maintenance du charbon actif (Aris et al., 2014, p.115).

### ***3.3.2. Traitement par membrane de filtration***

Les membranes de filtration sont des membranes semi-perméables dont les propriétés physiques et chimiques permettent de filtrer efficacement les perturbateurs endocriniens. Elle permet de combiner adsorption, filtre physique et répulsion de charge (Silva et al., 2014, p.41). Cette technique est capable d'éliminer des micropolluants présents à de très faibles

concentrations, mais elle est assez coûteuse et énergivore et produit des déchets toxiques (Aris et al., 2014, p.115)

### ***3.3.3. Traitement par boues actives***

Les boues actives contiennent un mélange de bactéries capables de dégrader toute sorte de molécules. Elles peuvent aussi agir par adsorption à des solides en suspension (Silva et al., 2012, p.39). Ce type de traitement est déjà largement utilisé pour les eaux usées, mais il produit des déchets de boues toxiques (Aris et al., 2014, p.115).

Certains traitements par boues actives pourraient, avec un certain mélange de bactéries, enlever jusqu'à 100% de l'E<sub>2</sub> et de l'EE<sub>2</sub> présents dans les eaux usées (Weber et al., 2005).

### ***3.3.4. Photo-dégradation***

La photo-dégradation est un traitement qui peut être ajouté à la chaîne des traitements d'une STEP conventionnelle. Il s'agit d'activer un catalyseur, du titane (TiO<sub>2</sub>) par exemple, via des rayonnements UV. Une fois activé, ce catalyseur produit des radicaux hydroxyles (-OH\*) et superoxydes (-O<sub>2</sub>\*) qui sont très réactifs et cassent les liaisons des molécules d'œstrogènes en produisant du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) et de l'eau (H<sub>2</sub>O) (Sornalingam et al., 2016). Ces technologies sont en voie d'expansion mais restent assez coûteuses et induisent des sous-produits très toxiques.

### ***3.3.5. Traitement par ozonation***

Ce traitement d'oxydation par ozonation est souvent couplé à un autre traitement par microfiltration ou par photo-dégradation par exemple. Elle est très efficace, mais coûteuse et génère des sous-produits mutagènes (Aris et al., 2014, p.115).

Cette revue non-exhaustive des traitements existants nous permet d'illustrer la diversité des techniques capables d'éliminer les micropolluants œstrogéniques. Chacune a ses avantages et ses inconvénients, ces derniers sont dans la plupart des cas liés aux coûts des processus et la production de sous-produits dangereux.

### 3.4. ECOTOXICITÉ

La liaison de ces différentes molécules aux récepteurs d'œstrogènes active une série de mécanismes initialement strictement féminins: production de vitellogénine, développement de tissus ovariens dans les gonades masculines,...

Elle induirait aussi des concentrations anormales d'hormones sexuelles stéroïdiennes (Jobling et al. 1998 in Jobling et al. 2006, p.32) et une perturbation des comportements parentaux.

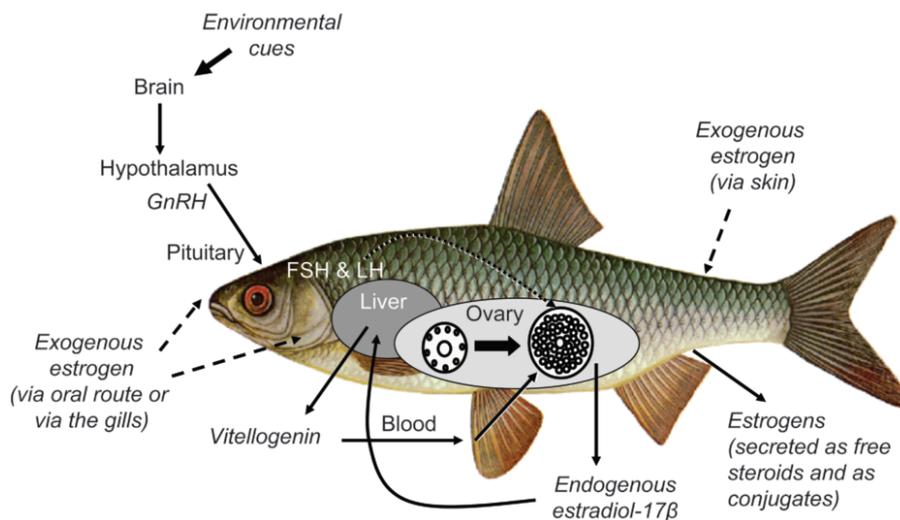
#### **3.4.1. Production de vitellogénine**

La vitellogénine est une protéine essentielle au développement de l'embryon chez les organismes ovipares. Elle est synthétisée chez les femelles matures sous stimulation œstrogénique.

Une série d'études évaluant la corrélation entre les effluents de STEP et la présence de vitellogénine dans les organismes de poissons mâles ont été menées. La technique d'étude consiste à placer des individus mâles, dans des cages, à proximité ou dans des effluents de STEP pendant 2 à 3 semaines et d'analyser ensuite la constitution de leur sang. Dans beaucoup de cas de forts taux de vitellogénine dans le sang (plus de 50mg/ml) ont été observés, ce qui est plus élevé que ceux trouvés chez les femelles matures portant des milliers d'ovocytes ((Purdom et al. 1994) in Tyler & Jobling, 2008, p.1051).

La figure ci-dessous illustre les mécanismes induisant la fabrication de vitellogénine dans le foie par la voie naturelle (traits continus) et sous l'influence d'œstrogènes exogènes (traits discontinus).

Figure 11: Production de vitellogénine par voie naturelle et par perturbation exogène



Source : Tyler & Jobling, 2008, p.1052.

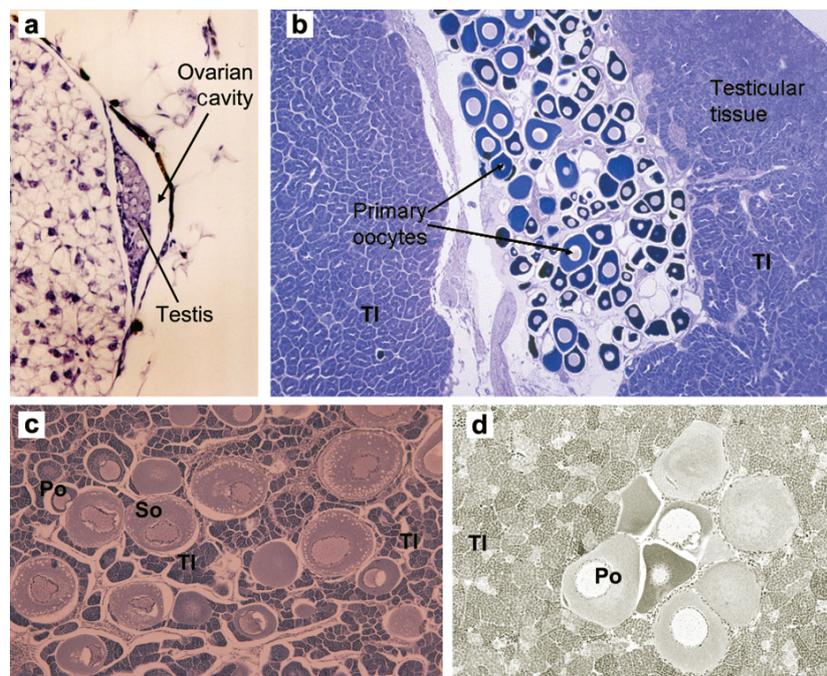
Selon Liney et al., 2005 & Lange et al., 2008 (IN Tyler & Jobling, 2008, p.1056), la vitellogénine n'a pas d'office d'effets sur les organismes exposés car dès que la stimulation œstrogénique disparaît, la vitellogénine présente dans le sang en est évacuée.

Elle est par ailleurs synthétisée par le foie dans les quelques jours suivant l'exposition aux œstrogènes et se dégrade assez rapidement, avec un temps de demi-vie allant de 10 à 21 jours. Dès lors, elle ne peut être considérée comme un indicateur de l'exposition à long terme des organismes étudiés, par opposition à la condition d'intersex qui démontre elle une exposition en bas-âge ou une accumulation de contacts avec des molécules d'œstrogènes (Jobling et al., 2006, p.38).

### 3.4.2. Intersexualité

Quand le temps d'exposition et la concentration de composés œstrogéniques sont suffisants, les individus mâles voient leurs gonades se féminiser. On le voit clairement à l'analyse histologique, des éléments génitaux féminins tels que des ovocytes en développement ou des canaux sécréteurs typiquement féminins s'installent dans les testicules (Fig.12).

Figure 12: Coupe histologique des gonades chez un *Rutilus rutilus* intersex



- a) Présence de cavité ovarienne femelle dans un testicule normal
- b) Gonade grandement intersex : testicule contenant de nombreux ovocytes primaires
- c) Gonade grandement intersex : nombreux ovocytes primaires et secondaires dispersés au sein d'un testicule
- d) Gonade moyennement intersex : petit nombre d'ovocytes primaires au sein du testicule

**Abréviations:** TI : lobule testiculaire; Po : Ovocyte primaire; So : Ovocyte secondaire.

Source : Tyler & Jobling, 2008, p.1053.

Les perturbations des gonades peuvent, à un degré élevé, empêcher la production de gamètes par l'individu intersex. Ces cas extrêmes sont très rares, cependant les gamètes sécrétés par les individus intersex sont généralement de moins bonne qualité que ceux des individus sains. En outre, les poissons mâles exposés à l'activité œstrogénique des effluents de STEP voient leurs périodes d'accouplement perturbées et leur production de sperme diminuée, ils génèrent dès lors moins de descendants (Tyler & Jobling, 2008, p.1056).

Les poissons femelles sont aussi impactés, des cas d'atrésie ovarienne et des productions réduites d'ovocytes ont été observés (ibid).

Notons qu'au contraire de l'induction de vitellogénine qui est une réponse réversible à l'exposition ; les caractères intersexuels s'installent de manière irréversible dans les organismes atteints (Jobling & Owen, 2013).

### **3.5. FACTEURS D'INFLUENCE**

#### ***3.5.1. Pouvoir œstrogénique***

Comme dit plus haut, la présence du groupement éthynil en position 17 permet une grande **stabilité** à l'EE2.

D'autre part, l'**affinité** de l'EE2 pour le récepteur œstrogène (ER) peut être jusqu'à deux fois plus élevée que celle de l'hormone naturelle E2 chez l'Homme. Et pour certaines espèces de poissons, elle peut être jusqu'à cinq fois plus élevée (Aris, 2014, p.105).

Ces deux atouts lui confèrent un pouvoir œstrogénique bien plus élevé que celui des hormones naturelles (de Mes et al., 2005, p.277) et expliquent sa capacité d'impact à de très faibles concentrations, de l'ordre du nanogramme par litre. Ainsi, pour un même effet contraceptif, il faut ingérer 4mg/jour d'E<sub>2</sub> contre seulement 30-50 µg/jour d'EE<sub>2</sub> (Johnson & Williams, 2004, p.3649).

Différentes études ont été menées dans le but d'évaluer le pouvoir œstrogénique de chacune de ces molécules. Celui de l'EE<sub>2</sub> est selon les cas entre 20 et 40 fois plus élevé que celui de l'E<sub>2</sub> pris comme référence (Jobling et al. 2006, p.34)

A titre d'exemples, dans le cas de l'induction de vitellogénine : Van den Belt et al. (2004, p.191) ont observé les pouvoirs œstrogéniques suivants (en Equivalents E<sub>2</sub>) : **1 E<sub>2</sub> : 0,8 E<sub>1</sub> : 30,6 EE<sub>2</sub>** chez des poissons zèbres femelles. Brian et al. (2005 IN Jobling et al., 2006) ont

rapporté : **1 E<sub>2</sub> : 40 EE<sub>2</sub>**; chez des adultes mâles Pimephales Promelas ; et Thorpe et al. (2001 IN Jobling et al., 2006) ont eu comme résultats : **1 E<sub>2</sub> : 0,36 E<sub>1</sub> : 25 EE<sub>2</sub>** pour des femelles Pimephales Promelas.

La capacité œstrogénique de ces molécules se décline comme suit :  $EE_2 > E_2 > E_1 > E_3$  (Li et al., 2013, p.6).

Les œstrogènes naturels et synthétiques sont ensemble les composés ayant l'activité œstrogénique la plus élevée. Celle des xœstrogènes (NP, BPA, ... ) est nettement plus faible ( $NP = 6.10^{-4}$  Equivalent E<sub>2</sub> dans l'étude de Van den Belt et al. (2004, p.191)), mais s'ils sont présents à des concentrations très élevées, ils peuvent eux aussi perturber le système reproducteur des organismes aquatiques dont ceux des poissons (Li et al., 2013, p.3).

### 3.5.2. Concentrations effectives

Du pouvoir œstrogénique des molécules découlent les concentrations nécessaires pour qu'il y ait un effet sur les organismes. Ces concentrations sont traitées en terme de

NOEC : No Observed Effect Concentration = Concentration à partir de laquelle aucun effet n'est observé

LOEC : Lowest Observed Effect Concentration = Plus faible concentration à laquelle un effet est observé

Ces valeurs varient selon les études en fonction des espèces étudiées et du temps d'exposition; cependant voici à titre d'exemples les valeurs déterminées par différentes études sur la production de vitellogénine après trois semaines d'exposition et l'initiation de caractère intersex après 4 mois d'exposition de cyprinidés mâles aux œstrogènes suivants. (IN Jobling et al., 2006, p.34) :

Tableau 6: NOEC et LOEC pour l'induction de vitellogénine et d'intersex chez des cyprinidés mâles

	Induction de vitellogénine		Induction d'intersex		Source
	NOEC	LOEC	NOEC	LOEC	
<b>E1</b>	9,9 ng/L	31,8 ng/L	1ng/L	10 ng/L	(Panter et al., 1998)/(Metcalfé et al. 2001)
<b>E2</b>	5 ng/L	25 ng/L	1 ng/L	10 ng/L	(Brion et al., 2004)/(Metcalfé et al. 2001)
<b>EE2</b>	0,07 ng/L	0,7 ng/L	0,2 ng/L	2 ng/L	(Pawlowski et al., 2004)/(Balch et al. 2004)

Source : Élaboration personnelles à partir de la revue Jobling et al., 2006, p.34

On constate que le 17 $\alpha$ -éthynylestradiol (EE<sub>2</sub>) est capable d'induire une production dérégulée de vitellogénine à des concentrations 35 fois plus faibles que le 17 $\beta$ -œstradiol (E<sub>2</sub>) et 45 fois plus faibles que l'œstrone (E<sub>1</sub>).

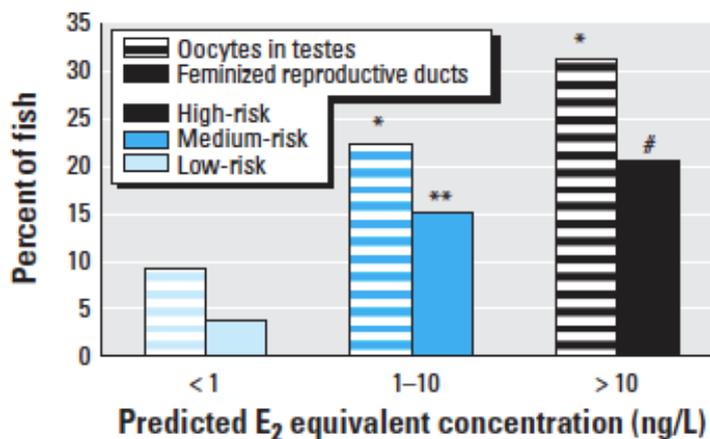
Comme le rappelle Gilbert (2012, p.503), si la concentration standard d'EE<sub>2</sub> de 0,035ng/L proposée par la Commission européenne venait à être appliquée, les niveaux de pollutions œstrogéniques seraient en sévère chute.

### 3.5.3. Rapport de proportionnalité entre les concentrations et l'ampleur des impacts

L'étude de Jobling et al. (2006), menée sur 45 sites dans 39 rivières anglaises a permis de constater une double corrélation entre la concentration d'E<sub>1</sub>, d'E<sub>2</sub> et d'EE<sub>2</sub> et le pourcentage de poissons intersex d'une part et l'ampleur des perturbations sexuelles d'autre part.

En effet, la sévérité des caractères intersexuels observés chez les poissons mâles va d'un petit nombre d'ovocytes présents dans les tissus testiculaires à des organes reproducteurs presque entièrement constitués de tissus féminins. Or ces individus sont répartis dans différentes zones contenant des taux plus ou moins élevés d'œstrogènes. Comme illustré dans la figure 13, le nombre de poissons intersex et la proportion de caractères intersex sévères augmentent avec la concentration d'œstrogènes présente dans le milieu.

Figure 13: Rapport de proportionnalité entre la quantité de carpes mâles dont le système reproducteur est perturbé et la concentration d'œstrogènes en équivalent E<sub>2</sub>



Différences significatives du sex ratio attendu avec p-value : \* = 0,05 ; \*\* = 0,01 ; # = 0,001

Source : Jobling et al., 2006, p.37

Cette corrélation a aussi été constatée dans une étude de Jobling et al. (2009), où l'exposition de carpes mâles aux plus hautes concentrations d'anti-androgènes et d'œstrogènes stéroïdes induisait la prévalence la plus élevée d'ovotestis (gonade présentant à la fois du tissu ovarien

et testiculaire), d'ovocytes dans les testicules et les plus hautes concentrations de vitellogénine (p.800).

Ainsi, Tyler & Jobling (2008, p.1053) ont observé que le degré de féminisation sexuelle des carpes était plus élevé si elles vivaient aux abords des stations d'épuration, du côté des effluents.

Cet effet peut aller jusqu'à la transformation sexuelle complète. En effet, l'exposition de poissons *Rutilus rutilus* à des doses de 4ng/L d'EE<sub>2</sub> a induit des transformations menant à des populations de femelles uniquement. De telles concentrations existent dans les effluents les plus contaminés (Tyler & Jobling, 2008, p.1054-1055).

Notons aussi que l'exposition à long terme induit une diminution du seuil de concentration à partir duquel une réponse est observée (Jobling et al., 2006, p.38).

#### **3.5.4. Cocktails chimiques**

Nous l'avons vu, chacun de ces œstrogènes et xœstrogènes est capable d'induire une réponse selon son pouvoir œstrogénique et sa concentration. Cependant, ces composés sont présents simultanément dans l'environnement et forment un mélange de composés œstrogéniques parmi un mélange encore plus vaste de perturbateurs endocriniens en tous genres. Lorsqu'ils sont associés, ils sont susceptibles d'induire des effets cocktails.

Les cocktails peuvent être de deux sortes (Bound et al., 2006, p.302-303) :

- Il peut s'agir de molécules aux caractères similaires qui isolées et à de faibles doses n'ont pas d'effet, mais dont l'**accumulation des concentrations** respectives peut excéder le seuil NOEC.
- Il peut aussi s'agir de molécules très différentes qui interagissent les unes avec les autres produisant des effets distincts de leurs effets isolés de manière **synergique ou antagoniste**.

Les xœstrogènes, ont comme dit plus haut un faible pouvoir œstrogénique s'ils agissent individuellement, mais combinés leur capacité de perturbation prend de l'ampleur (Tyler & Jobling, 2008, p.1055).

Il en va de même pour les différents œstrogènes E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, EE<sub>2</sub>, E<sub>3</sub>,... Thorpe et al. (2003) ont ainsi pu prédire le pouvoir œstrogénique combiné d'E<sub>2</sub> et EE<sub>2</sub> par addition de leurs puissances individuelles : le cocktail avait une concentration effective médiane de 15ng/L dont 14,4ng d'E<sub>2</sub> et 0,6ng d'EE<sub>2</sub>.

De ce fait, même lorsque ces œstrogènes sont présents en concentrations plus faibles que leur seuil NOEC, ils sont susceptibles d'induire des perturbations endocriniennes par effet de combinaison.

En 2009, une étude menée par Susan Jobling & al. visait à évaluer statistiquement la part d'effets attribuables aux œstrogènes et aux anti-androgènes respectivement. Elle analysait l'intensité des effets observés sur les poissons et les mettait en relation avec les concentrations d'œstrogènes et d'anti-androgènes présents dans les eaux concernées. La comparaison d'une multitude de zones leur a permis de tirer la conclusion suivante :

« Les résultats fournissent un argument fort envers l'hypothèse d'un caractère multicausal de la féminisation répandue des poissons sauvages dans les rivières anglaises et ce induisant la contribution commune d'œstrogènes stéroïdaux, de xénoœstrogènes et d'autres contaminants (encore inconnus) aux propriétés anti-androgènes. » (traduit de l'anglais à pd : Jobling et al., 2009, p.797).

Ceci étant, Jobling et al. rappellent que les effluents de STEP contiennent plus de 100.000 substances différentes parmi lesquelles un grand nombre est capable de perturber l'homéostasie endocrinienne des corps exposés. Ils suggèrent dès lors que certains mécanismes d'action, bien que non-œstrogéniques, puissent participer au sein d'un cocktail chimique à la féminisation des poissons (2009, p.797).

### ***3.5.5. Effets de l'âge à l'exposition***

L'âge auquel un individu est exposé à des perturbateurs endocriniens est un facteur non négligeable qui joue un rôle important dans le degré des perturbations subies.

En effet, si l'organisme est soumis à des stimuli œstrogéniques durant la période de développement de son système reproducteur les perturbations seront induites avec plus de facilité que face à un organisme déjà normalement constitué et risquent de le fragiliser.

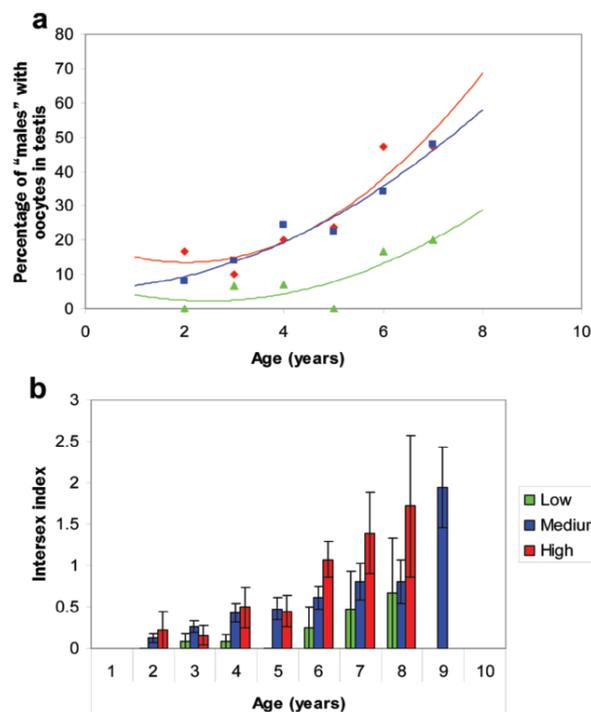
Ainsi l'exposition de poissons medaka en bas-âge a induit l'apparition d'ovocytes dans les testicules à des **concentrations considérablement plus faibles** que chez les adultes (Thorper

et al., 2013, p.1143). Et l'induction de vitellogénine chez les carpes en début de vie peut consommer suffisamment d'énergie que pour mettre en péril la survie de l'individu (Tyler & Jobling, 2008, p.1056).

Selon Jobling et al. (2006, p.37), des effets tels que l'apparition de canaux excréteurs féminins sont des réponses induites pendant les premières étapes de développement de l'organisme exposé, tandis que d'autres effets comme l'apparition d'ovocytes dans les testicules peuvent apparaître tout au long de la vie.

Certains impacts sont au contraire bien plus importants chez les individus adultes. Tyler & Jobling (2008, p.1053) observent dans l'analyse de leurs résultats que le pourcentage d'individus intersex et l'intensité des perturbations intersex sont tous les deux fortement corrélés à l'âge des poissons analysés (Fig.14).

Figure 14: Corrélation (a) Incidence d'intersex / Age et (b) Intensité d'intersex / Age



Relation en l'âge et

a) la proportion de carpes intersex capturées dans la population sauvage  
 b) le degré de perturbation sexuelles à faible (vert), moyenne (bleu) et haute (rouge) exposition aux œstrogènes.

L'indice intersex va de 0 à 7, 0 étant un testicule normal, 1 à 6 un testicule avec augmentation de tissu femelle et 7 un ovaire normal

Source : Tyler & Jobling, 2008, p.1054.

En effet, l'induction d'un ovotestis par exemple est progressive et nécessite une exposition à long terme. D'autre part l'exposition à long terme diminue le seuil de concentration nécessaire à une série de réponses.

### 3.5.6. Impact des saisons

Il est important de noter que les saisons sont des facteurs influant sur les perturbations subies par les organismes (Schultz et al., 2013 ; Tyler & Jobling, 2008, p.1052).

Schultz et al., qui ont analysé les modifications physiologiques d'individus exposés aux œstrogènes ont par exemple observé que la production de vitellogénine était plus importante au printemps qu'en automne (2013, p.146).

Leur étude portait entre autres sur l'analyse des indices hépatosomatiques et gonadosomatiques (= indices permettant de comparer la masse du foie et des gonades entre différents organismes, ici : 'exposés en été' vs. 'exposés en automne'). Elle a révélé une différence significative pour ces deux indices entre les saisons, montrant que le foie et les gonades des individus plongés en cage dans la rivière au printemps avaient un indice (HSI et GSI) jusqu'à deux fois plus élevé que ceux exposés en automne (2013, p.144).

Figure 15 : Corrélation entre saisons et indices hépatosomatiques et gonadosomatiques

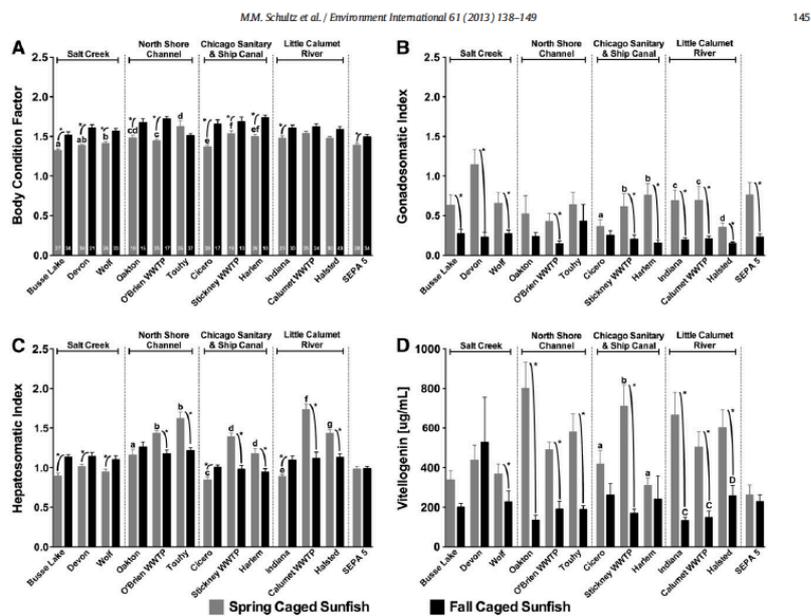


Fig. 4. Summary of male body condition factor (A); gonadosomatic index (B); and hepatosomatic index (C); and mean plasma vitellogenin concentrations in male sunfish caged in the Chicago area watersheds. Caging data for each site are combined for spring (gray bars; 2009 and 2010) and fall (black bars; 2010 and 2011), respectively. Numbers in each column in (A) indicate sample size. Arcs and asterisks indicate significant differences ( $p < 0.05$  Mann-Whitney  $U$  test for A, B, C;  $t$ -test for D) between spring and fall collections. Small letters indicate significant differences ( $p < 0.05$  Kruskal-Wallis for A, B, C; ANOVA for D) between sites within a watershed in spring, capital letters indicate differences in fall.

Source : Schultz et al., 2013, p. 145

Les causes de ces variations ne sont pas encore certaines. Cependant, Tyler & Jobling (2008, p.1052) mettent en évidence le fait que les saisons influencent le pouvoir œstrogénique des effluents et supposent que cela soit dû à des modifications de l'activité microbienne.

Une supposition partagée par Chen et al. (2010, p.3223), selon qui une plus faible activité microbienne durant les saisons fraîches permettrait des concentrations plus élevées d'œstrogènes. En effet, les taux de minéralisation ont été observés plus élevés à des températures de 20 à 25°C en comparaison à des températures de 5 à 10 °C (de Mes et al., 2005, p.306).

Ces variations saisonnières concerneraient en premier lieu les œstrogènes exogènes (Scott et al., 2006 IN Jobling et al., 2006, p.38), les œstrogènes endogènes ayant une meilleure capacité de biodégradation.

### **3.6. IMPACTS SUR LES POPULATIONS**

#### ***3.6.1. Taille des populations***

L'augmentation du nombre d'individus intersex peut interférer avec la capacité reproductive de la population touchée. En effet, si l'intensité des modifications physiologiques est élevée, les organismes perdent leur fertilité. Selon Tyler & Jobling, concernant les populations des *Rutilus rutilus* dans les rivières anglaises : « Il y a une forte probabilité d'impacts sur les tailles des populations » (traduit de l'anglais) mais cette hypothèse reste à vérifier (2008, p.1057).

Ce risque a été démontré par Kidd et al. (2007). Ils ont mené une étude longue de sept ans sur un lac entier en Ontario qui a démontré que l'exposition chronique de *Pimephales promelas* à de faibles concentrations (5-6ng/L) de 17 $\alpha$ -éthynylestradiol pouvait mener à l'effondrement presque total de la population. En effet, la féminisation des poissons mâle (VTG et intersex) additionnée à la perturbation de l'ovogenèse chez les femelles (par production dérégulée de VTG) perturbe fortement la capacité reproductive de la population. D'autre part, les *Pimephales promelas* ont une petite durée de vie : entre deux et quatre ans au maximum, et la maturité sexuelle n'apparaît que durant la deuxième année. Le frai (période de rapprochement sexuel) prend place une fois par an pendant 2 mois. Ainsi, un bouleversement des capacités reproductives deux années de suite peut fortement impacter la taille d'une population.

Tyler & Jobling (2008, p.1058) ont observé le même effet de féminisation complète d'une population de *Rutilus rutilus* exposée à des doses chroniques de 4ng/L. Or de telles concentrations existent dans les effluents les plus contaminés

### ***3.6.2. Adaptation des populations***

La présence d'éléments œstrogéniques dans les cours d'eau et estuaires peut durer des décennies si des STEP en amont y rejettent continuellement des effluents contaminés. Dès lors, la question se pose de savoir si les populations de poissons impactées développent ou non des adaptations d'une génération à l'autre. Et si elles le font, en quoi consistent ces évolutions ?

Nash et al. (2004) ont eux constaté une « forte régulation de la réponse VTG dans les générations F1 de poissons zèbres après une exposition multigénérationnelle à long terme des poissons zèbre à l'EE<sub>2</sub> » (traduit de l'anglais). Seki et al. (2005 in Jobling et al., 2006, p.38) ont constaté le même effet sur les générations F1 de poissons medakas.

## 4. CADRE LEGISLATIF

### 4.1. Niveau international

#### 4.1.1. IOMC : *Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals*

L'IOMC est l'organe de coordination international autour de la sécurité chimique. Il rassemble la FAO, l'ILO, l'UNDP, le PNUE, l'UNIDO, l'UNITAR, la Banque Mondiale, l'OCDE et l'OMS qui en est l'entité administrative.

L'IOMC a publié en 2013 le « State of the science of Endocrine Disrupting Chemicals-2012 » qui est l'actualisation du « Global Assessment of the state of the science of endocrine disruptors » publié en 2002 par le PISSC<sup>3</sup> (Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques). Tous deux reconnaissent l'action des œstrogènes (naturels : E<sub>1</sub> et E<sub>2</sub> et synthétiques : EE<sub>2</sub>) sur les systèmes reproducteurs de certains poissons, la taille amoindrie de leurs testicules et l'hypertrophie de leurs foies liée à la production anormale de vitellogénine ; tout en mentionnant la probable part de responsabilités des nonylphénols et du BPA dans ces événements (Damstra et al., 2002, p.42 ; Bergman et al., 2013, p.72).

#### 4.1.2. SAICM : *Strategic Approach to International Chemicals Management*

Le PNUE est l'organe qui au sein du système des Nations Unies travaille à la gestion des produits chimiques, comme le fait l'OMS via le PISSC. Le PNUE tend à mettre à disposition des pays l'information scientifique de base concernant divers produits chimiques toxiques.

Via le SAICM (Approche Stratégique de la Gestion Internationale des Produits Chimiques), le PNUE remplit son rôle de conseiller politique et de soutien technique autour des activités sur les produits chimiques. Le SAICM renvoie lui aussi au « State of the science of Endocrine Disrupting Chemicals » (Bergman et al., 2013).

Il y donc clairement un intérêt international autour du rôle de perturbateur endocrinien joué par les œstrogènes naturels et synthétiques et une reconnaissance des impacts induits. Cependant, aucune recommandation ni directive claire imposant le contrôle de ces micropolluants n'a à ce jour été émise par les Nations Unies ou l'OCDE.

---

<sup>3</sup> **Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques** a été mis en place en 1980 conjointement par l'OMS, l'UNEP et l'ILO pour établir les bases scientifiques via lesquelles gérer la sécurité chimique qui vise à « assurer la protection de la santé humaine **et de l'environnement** dans le cadre de **toutes les activités** impliquant l'utilisation de substances chimiques. Elle [la sécurité chimique] couvre l'ensemble des substances chimiques, **naturelles ou artificielles** et l'éventail complet des situations où l'exposition à ces substances peut survenir (**présence dans l'environnement à l'état naturel**, extraction, **synthèse**, production industrielle, transport, **utilisation, élimination**) » (OMS, n.d.). Les résultats de ce travail sont entre autres utilisés par l'OCDE pour une « gestion rationnelle des substances chimiques » (ibid).

### ***4.1.3. United States Environmental Protection Agency***

Aux USA, l'EPA a établi en 1948 le Clean Water Act qui gère à la fois la qualité des eaux de surface et la qualité de l'eau destinée à la consommation humaine.

Les standards nationaux de qualité des eaux de surface concernent 126 substances, mais aucun œstrogène (naturel ou synthétique) ne s'y retrouve à ce jour (EPA, 2015).

Le « Safe Drinking Water Act » qui contrôle la qualité de l'eau potable surveille 88 contaminants, parmi lesquels aucun œstrogène ne se retrouve. Cependant une liste de « candidats contaminants » est régulièrement proposée et les deux dernières listes émises (la CCL3 en 2009 et la CCL4 en 2015) proposaient de considérer le 17 $\alpha$ -éthynylestradiol comme contaminant à contrôler (EPA, 2016).

## **4.2. Niveau européen**

### ***4.2.1. La Directive Cadre EAU 2000/60/CE***

Cette directive européenne a été adoptée le 23 octobre 2000 et « établit un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau ». Elle a été élaborée sous l'impulsion de divers séminaires ministériels autour des eaux de surface et souterraines dès 1988 et du rapport de l'Agence Européenne de l'Environnement sur l'environnement dans l'Union européenne datant de 1995 (Directive Cadre Eau, 2000, L327/1).

La DCE s'inscrit dans la politique communautaire de l'environnement qui « doit être fondée sur **les principes de précaution et d'action préventive** et sur le **principe de la correction, par priorité à la source**, des atteintes à l'environnement ainsi que sur le **principe du pollueur-payeur** » (DCE, 2000, L327/2 (11)).

L'objectif général de la DCE est l'établissement d'un cadre pour la protection des eaux (de surface, côtières, souterraines, ... ) qui, entre autres, « promeut une **utilisation durable de l'eau** » et « **préserve les écosystèmes aquatiques** » notamment via la réduction « des rejets, émissions et pertes de substances prioritaires ». (DCE, 2000, L327/3, a)b)c))

Concernant les eaux de surface, la DCE stipule à l'article 4 a) iii) : « Les Etats Membres protègent et améliorent toutes les masses d'eau artificielle et fortement modifiées<sup>4</sup>, en vue

---

<sup>4</sup> Masse d'eau artificielle : Masse d'eau de surface qui, par suite d'altérations physiques dues à l'activité humaine, est fondamentalement modifiée quant à son caractère, telle que désignée par l'Etat membre conformément aux dispositions de l'annexe II (DCE, 2000, L327/6).

d'obtenir **un bon potentiel écologique et un bon état chimique**<sup>5</sup> des eaux de surface au plus tard **quinze ans après la date d'entrée en vigueur** [le 22/12/2000] de la présente directive ». (DCE, 2000, L327/9)

Notons que les rivières sont considérées en « très bon état » concernant leur qualité physico-chimique lorsque « leur valeur correspond totalement ou presque totalement aux conditions non-perturbées » (annexe V de la DCE, 2000, L327/41).

Nous sommes aujourd'hui en 2016, la date limite de réalisation des objectifs de la DCE a été repoussée à l'année 2021, un deuxième et dernier report peut être envisagé pour 2027.

Cependant, de nouvelles Normes de Qualité Environnementales (NQE) ont été établies par la directive 2008/105/CE et la liste des substances prioritaires a été actualisée. Une valeur standard de concentration de l'EE<sub>2</sub> a été proposée à 0,035ng/L.

#### Les substances prioritaires :

Dans sa stratégie de lutte contre la pollution de l'eau, la Commission a établi une liste de substances prioritaires « sélectionnées parmi celles qui présentent un risque significatif pour ou via l'environnement aquatique » (DCE, 2000, L327/17). L'évaluation du risque comprend « l'écotoxicité aquatique » et « la toxicité pour l'homme via l'environnement aquatique » (ibid).

Dans la première liste définie en 2000, parmi les 33 substances reprises se trouvent les nonylphenols (substance **dangereuse** prioritaire), dont le 4-nonylphenol. Ni les oestrogènes naturels ou synthétiques, ni le BPA, ou les phtalates ne s'y retrouvent (Décision 2455/2001/CE, 2001, L331/4-5). Ces derniers ne sont pas non plus présents dans la liste révisée en 2013 qui s'est vue attribuer 12 nouvelles substances via la directive modificative 2013/39/UE. Cependant, suite à une nouvelle disposition visant à surveiller des substances en préparation à la mise à jour de la liste des substances prioritaires une première **liste de vigilance** a vu le jour en 2015. Celle-ci comprend le 17 $\alpha$ -éthinylestrodiol (EE<sub>2</sub>), le 17 $\beta$ -œstrodiol (E<sub>2</sub>) et l'œstrone (E<sub>1</sub>), ce dernier étant métabolite de décomposition de l'E<sub>2</sub> (Décision d'exécution (UE) 2015/495, 2015, L78/40(5) et 42).

---

<sup>5</sup> Bon état chimique d'une eau de surface: l'état chimique requis pour atteindre les objectifs environnementaux fixés à l'article 4, paragraphe 1, point a), pour les eaux de surface, c'est-à-dire l'état chimique atteint par une masse d'eau de surface dans laquelle les concentrations de polluants ne dépassent pas les normes de qualité environnementale fixées à l'annexe IX (DCE, 2000, 327/7).

#### **4.2.2. La Directive relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine**

D'autre part, la Directive 98/83/CE [relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine], n'inclut pas le 17 $\alpha$ -éthynylestradiol parmi les 26 substances qu'elle impose de contrôler régulièrement (Directive 98/83/CE, 2015).

#### **4.2.3. ECHA & REACH**

L'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) « promeut la protection de la santé humaine et de l'environnement ainsi que l'innovation et la compétitivité », c'est un organe central pour la mise en œuvre du programme REACH (*Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals*), législation européenne sur les produits chimiques. (ECHA (e), n.d.)

Sous REACH, les produits sont enregistrés, évalués puis autorisés ou interdits.

Le registre de l'ECHA informe sur les propriétés dangereuses des substances chimiques fabriquées et importées en Europe. On y trouve les informations suivantes sur les molécules qui nous intéressent :

**L'éthinylestradiol** est considéré comme **dangereux** : « Il serait suspecté de causer des cancers, d'endommager la fertilité des fœtus, il est très toxique pour la vie aquatique et a des effets à long terme, il endommage les organes par expositions prolongées ou répétées ; il est nocif si avalé, et pourrait être nocif pour les enfants nourris au sein. » (traduit de l'anglais àpd : ECHA (a), 2016)

**L'œstradiol et l'œstrone** sont considérés comme **dangereux** : « Ils seraient susceptibles d'endommager la fertilité des fœtus, ils sont aussi suspectés de causer des cancers et pourraient être nocifs pour les enfants nourris au sein » (traduit de l'anglais àpd : ECHA (b), 2016 & ECHA (c), 2016)

Malgré ces évaluations négatives, les trois produits ne sont pas interdits par la législation européenne. L'Agence Européenne des produits chimiques précise : « L'inventaire n'est pas un outil de classification; il ne présente que des éléments qui suscitent des préoccupations. Par exemple, le fait qu'une substance soit indiquée comme «Suspectée d'être mutagène» ne signifie pas que l'ECHA la considère comme une substance classée comme mutagène. **Il convient de prendre en considération tous les éléments de preuve avant de conclure à la**

**nécessité d'une classification.** » (ECHA (d), n.d.)

Cette vision s'oppose fortement à celle du **principe de précaution**<sup>6</sup> prônée dans la Directive Cadre Eau, bien que celle-ci soit tout comme l'ECHA une initiative européenne.

#### ***4.2.4. Mise à jour de la Commission européenne***

Le 15 juin 2016, la Commission européenne a « présenté des critères scientifiques permettant d'identifier les perturbateurs endocriniens dans le domaine des pesticides et biocides »

Elle a officialisé cette définition établie en 2002 par le PISSC (qui est très similaire à celle donnée dans le rapport Weybridge de 1996<sup>7</sup>) :

- Un perturbateur endocrinien est **«une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant de ce fait des effets indésirables sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au niveau des (sous)-populations».**

La Commission (qui est le premier système au monde à définir de tels critères dans sa législation), a aussi approuvé trois critères d'identification d'un perturbateur endocrinien:

«

- La mise en évidence des preuves scientifiques pertinentes;
- L'utilisation de la pondération d'une approche fondée sur des éléments concrets;
- L'exécution d'un examen systématique et solide

»

(Communiqué de presse CE IP/16/2152, 2016)

Ces critères, s'éloignent eux aussi du principe de précaution dans le fait qu'ils impliquent de devoir démontrer la nocivité des produits pour les réglementer et non de démontrer leur innocuité pour pouvoir les mettre sur le marché. Selon l'Endocrine Society : « La Commission européenne a placé la barre si haut qu'il sera ardu de l'atteindre, même si il existe les preuves scientifiques de dommages » (traduit de l'anglais à pd : Endocrine Society, 2016)

---

<sup>6</sup> « Le principe de précaution permet de réagir rapidement face à un possible danger pour la santé humaine, animale ou végétale, ou pour la protection de l'environnement. En effet, dans le cas où les données scientifiques ne permettent pas une évaluation complète du risque, le recours à ce principe permet, par exemple, d'empêcher la distribution ou même de retirer du marché des produits susceptibles d'être dangereux » (EUR-Lex Access to European Union Law, 2015).

<sup>7</sup> Voir p.10, définition de PE Weybridge 1996.

Bien qu'il s'agisse de la réglementation des pesticides et biocides, il se pourrait, comme le soulève Stéphane Horel, journaliste au Monde que « Dans un souci de cohérence, ces critères s'appliqueront à l'ensemble de la réglementation européenne. **Cosmétiques, médicaments, plastiques...** des pans entiers de l'industrie devront tôt ou tard s'y conformer. » (Horel, 2016).

## **PARTIE II. PERCEPTION DE LA PROBLEMATIQUE ET PRISE EN COMPTE PAR LE MONDE MEDICAL**

Nous l'avons vu, la pollution de l'environnement par les déchets pharmaceutiques est sur les dernières décennies devenue une préoccupation importante aux yeux des pouvoirs régulateurs et des organismes défenseurs de l'environnement. Il semble cependant que ce fait soit assez méconnu du grand public et du monde médical, qui sont pourtant deux maillons principaux de la chaîne de consommation de ces produits.

Les moyens de contraception œstroprogestatifs (pilule œstroprogestative, patch et anneau) étant une source importante de la présence de l'œstrogène synthétique 17 $\alpha$ -éthynylestradiol dans l'environnement, nous avons voulu savoir à quel point cette problématique était connue et prise en compte par la population et le monde médical. Dans cette partie, nous allons premièrement aborder la conscience des citoyens lambda autour de cette problématique via une brève recherche bibliographique. Ensuite, nous nous intéresserons plus précisément à la perception de l'impact environnemental des œstrogènes par une partie du monde médical.

Ainsi, nous exposerons les résultats de deux enquêtes menées auprès de 792 étudiants en médecine pour la première et auprès de 47 prescripteurs de moyens de contraception (gynécologues ou médecins généralistes) pour la deuxième. Trois entretiens exploratoires réalisés avec des gynécologues et une pharmacienne viendront compléter notre analyse.

Nous posons l'**hypothèse** selon laquelle ces événements sont assez méconnus du grand public et du monde médical. De plus, nous pensons que le monde médical occidental a tendance à faire primer la santé sur l'environnement, qu'il a une vision anthropocentrée de la médecine par opposition à une vision holistique qui tiendrait compte des interactions réciproques entre l'être humain et l'environnement, voire à une vision de *deep ecology* qui mettrait la protection de l'environnement en première importance. Ainsi, nous supposons que les impacts environnementaux de la médecine occidentale ne sont que très peu voire pas du tout étudiés durant le cursus de médecine. S'il s'avère qu'une partie des répondants montre un certain intérêt pour la prise en compte des impacts environnementaux dans la pratique de la médecine, nous supposons que ces personnes sont de jeunes médecins ou des étudiants en master ayant reçu une éducation écologiquement consciente.

Dès lors, **les objectifs** poursuivis par ces enquêtes sont les suivants :

- Evaluer la connaissance qu'ont les citoyens lambda et le monde médical de la pollution médicamenteuse de l'environnement et plus précisément des perturbations endocriniennes induites par la présence d'œstrogènes sur les systèmes reproducteurs des poissons
- Evaluer les réactions et les intentions des répondants après exposition des faits
- Examiner de probables corrélations entre les personnes conscientes du problèmes et leur profil: leur âge, leur université, leurs habitudes écologiques, leur ancienneté pour les médecins, le fait d'avoir suivi une autre formation que la médecine,...

## 1. PERCEPTION PAR LES CITOYENS LAMBDA

À ce jour, il existe peu d'études évaluant la connaissance des pollutions issues de la pratique de la médecine occidentale. Rien n'a été trouvé autour, précisément, de la connaissance des pollutions œstrogéniques par les citoyens lambda. Cependant, quelques articles analysent la perception des risques environnementaux liés à la présence de produits pharmaceutiques dans la nature.

Ainsi, une enquête menée par Bound et al. (2006) auprès de 400 ménages anglais, a permis d'évaluer leur niveau de conscience du risque environnemental des déchets pharmaceutiques (Tabl.7) et dans quelle mesure ce niveau de conscience influait sur leur façon de se débarrasser de ce type de déchets.

### 1.1. PERCEPTION DES RISQUES ENVIRONNEMENTAUX

Tableau 7: Perception des répondants sur la dangerosité pour l'environnement des déchets pharmaceutiques

Drug	Perceived risk (%)					Disposal method (%)			
	Hazardous	Probably hazardous	Not sure	Probably not	Not hazardous	Bin	Sink/toilet	Pharmacy	Other
Painkiller	20.1	39.8	20.7	18.1	1.4	69.6	10.9	18.5	1
Antihistamine	11.7	42.1	26.6	17.9	1.7	75.3	9.1	14.3	1.3
Antibiotic	37.8	38.8	18.0	5.3	0.2	71.4	3.6	14.3	10.7
Antiepileptic	22.7	34.3	39.6	3.3	0.2	100	–	–	–
β-Blocker	27.5	36.4	30.0	6.0	0.2	66.7	16.7	16.7	–
Hormone	42.5	31.1	22.1	3.8	0.5	75	–	25	–
Lipid regulator	18.6	34.7	39.4	7.2	0.2	66.7	–	–	33.3
Antidepressant	30.5	38.9	25.5	4.5	0.7	66.7	–	33.3	–

Source : Bound et al., 2006, p. 304

D'après le tableau 7, les hormones sont perçues comme les molécules les plus nocives pour l'environnement par les répondants (représentants ici la population anglaise) avec 42,5% de répondants les considérant « dangereuses » et 31,1% « probablement dangereuses ».

Les médicaments régulièrement utilisés et disponibles sans prescription, comme les antihistaminiques ou les antidouleurs sont considérés comme moins dangereux pour l'environnement car ils sont perçus comme « moins forts » (Bound et al., p.305).

Concernant l'ensemble des réponses, la tendance est la considération des produits cités comme '*probablement dangereux*', suivis de '*dangereux*', et de '*je ne sais pas*'. Une partie de la population est donc clairement consciente des risques liés à la présence de médicaments dans l'environnement et le reste manque d'information pour pouvoir s'exprimer sur le sujet.

Les auteurs mettent en cause le manque de connaissance du traitement des eaux usées et de leur retour dans les eaux de surface (p.305).

Selon Dohle et al. (2013) qui ont mené une enquête auprès de 640 américains visant à évaluer la corrélation entre la perception des risques environnementaux et le choix des produits pharmaceutiques ; « le fait que les substances pharmaceutiques soient encore régulièrement jetées aux toilettes dans la plupart des ménages suggère qu'il y a peu de conscience de la potentielle menace des pharmaceutiques envers l'environnement naturel » (p.46).

Kotchen et al. (2009) confirment : il ressort de leur enquête sur les habitudes d'évacuation des MNU effectuée auprès de 1500 personnes en Californie, que moins de la moitié des répondants connaît la problématique des pollutions pharmaceutiques du milieu aquatique et que la plupart d'entre eux se débarrasse des médicaments non utilisés (MNU) dans les toilettes (p.1476).

## **1.2. CORRÉLATION ENTRE LA PERCEPTION DU RISQUE ET LE COMPORTEMENT**

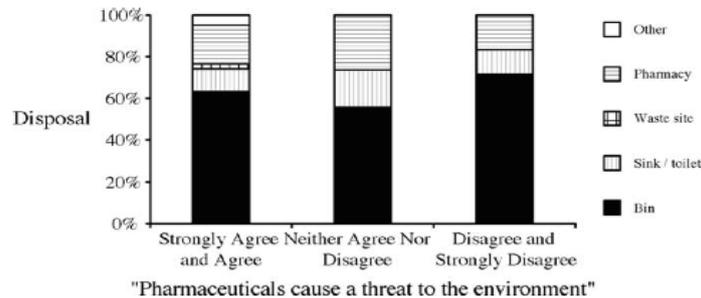
Concernant un probable lien entre la conscience du danger environnemental de ces substances et la gestion adéquate des déchets médicamenteux (à savoir le retour à la pharmacie), aucune corrélation n'a pu être clairement établie par l'étude de Bound et al. (Fig. 16).

Selon les auteurs, ce phénomène peut être dû à une impression des répondants d'avoir un impact individuel trop faible que pour être significatif.

Cependant, dès lors que les risques sont exposés aux enquêtés, 70% des répondants de Kotchen et al. (2009) se disent tout à fait d'accord de ramener leurs MNU en pharmacie et il

ressort une importante volonté de payer un peu plus (1,53\$ par prescription) pour « supporter l'établissement d'un programme de gestion des déchets pharmaceutiques » (p. 1476).

Figure 16: Corrélation entre la perception du risque environnemental et la gestion des déchets médicamenteux



Source : Bound et al., 2006, p.304

### 1.3. PRIMAUTÉ DE LA SANTÉ HUMAINE SUR LA PRÉSERVATION DE L'ENVIRONNEMENT

Par contre, lorsqu'il s'agit de mettre dans la balance la santé humaine d'un côté et la préservation de l'environnement de l'autre, les enquêtés répondent en majorité que la santé des patients prime (Dohle et al., 2013, p.56). Un écart de perception persiste : dans l'étude de Bound et al., 55,1 % des répondants sont « tout à fait d'accord » et 39,8% sont « d'accord » avec l'affirmation selon laquelle une mauvaise utilisation des médicaments peut être nocive pour la santé. Mais seulement la moitié d'entre eux pensent que ces mêmes médicaments peuvent être nocifs pour l'environnement (2006, p.303).

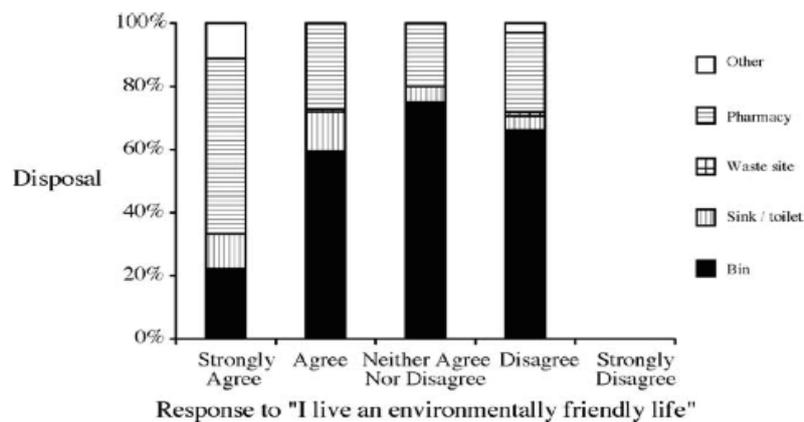
De la même manière, la majorité des répondants se positionne pour une moindre utilisation d'antibiotiques dans les fermes. Dans le cadre de la médecine, ils sont prêts à considérer les conséquences environnementales dans leur choix de médicament voire de se résigner à en prendre lorsqu'il s'agit de maladies bénignes, comme un simple rhume. Pour les maladies graves (comme les cancers), c'est l'efficacité du traitement qui l'emporte (Dohle et al., 2013, p.46).

Dans la même lignée, selon Bound et al., même si les personnes sont conscientes d'un danger environnemental, elles ne changent leur comportement qu'en cas de danger pour leur propre santé ou celle d'autres êtres humains. « Même l'effet le plus sérieux de la pollution pharmaceutique tel que la féminisation des poissons peut ne pas être vu comme une menace pour la population humaine. Comparée aux menaces qui peuvent être directement vécues et comprises comme l'inconfort d'un air pollué [...] il est compréhensible que cela ait une moindre priorité. » (traduit de l'anglais apd : Bound et al., 2006, p.305)

#### 1.4. CORRÉLATION ENTRE UN MODE DE VIE ÉCOLOGIQUE ET LES HABITUDES D'ÉVACUATION DES DÉCHETS MÉDICAMENTEUX

L'étude de Bound et al. a par contre pu établir une corrélation entre d'une part les habitudes écologiques des répondants évaluées via leur réponse à la question : « Avez-vous un mode de vie respectueux de l'environnement ? » et d'autre part leur gestion des déchets pharmaceutiques (Fig.17).

Figure 17: Corrélation entre un mode de vie écologique et la gestion des déchets médicamenteux



Source : Bound et al., 2006, p.304

On remarque que les personnes considérant avoir un mode de vie respectueux de l'environnement ramènent à valeur de presque 60% leurs déchets médicamenteux en pharmacie, contre 20 à 30% pour les moins *eco-friendly*.

L'étude n'a en outre pas trouvé de corrélation entre la perception et le niveau socio-économique des répondants (p.304).

L'auteur indique une série de facteurs influençant la perception du risque (p.304-305) : Par exemple, le type de conséquences peut jouer sur la capacité d'un individu à être plus ou moins tolérant au risque la causant. Ainsi, des événements catastrophiques seraient pris plus au sérieux que des effets chroniques. Et plus une personne en connaît sur le risque, plus elle aurait tendance à l'accepter.

#### 1.5. LA NOTE ENVIRONNEMENTALE DES MÉDICAMENTS

Pour sensibiliser la population au problème des pollutions pharmaceutiques, le *County council* de Stockholm a mis en place un système de classification environnementale des médicaments. Une note environnementale est donnée aux médicaments. Celle-ci tient compte de la persistance du principe actif dans l'environnement, de sa potentielle bioaccumulation et de

son écotoxicité (Wennmalm & Gunnarson, 2009, p.775). L'organisation espère ainsi augmenter la demande de produits moins nocifs pour l'environnement pour pousser la production dans ce sens. Ces données sont entre autres disponibles pour les médecins qui désirent prescrire l'équivalent le plus écologique quand les choix de médications sont comparables.

## **2. PERCEPTION DES ÉTUDIANTS EN MÉDECINE**

Nous allons maintenant analyser les résultats de l'enquête sur la perception par les étudiants en médecine des perturbations endocriniennes induites sur les poissons d'eau douce par les micropolluants œstrogéniques issus de la pilule contraceptive.

Cette enquête par questionnaire anonyme et auto-administré a été conduite entre le 17 juin et le 9 juillet 2016. Elle a récolté **792 réponses** d'étudiants en médecine de la 1<sup>ère</sup> année de bachelier à l'assistantat, dans cinq universités wallonnes et bruxelloises. Le questionnaire est repris en annexe 3.

Elle se décline en quatre parties :

Une première partie dresse le profil des répondants (sexe, âge, université, année d'étude en médecine et autre formation s'il en est). La deuxième a pour but d'évaluer la connaissance par les étudiants en médecine de la problématique des impacts environnementaux de la médecine occidentale, de celle des perturbations endocriniennes en général et de la place donnée à cette thématique dans le cursus de médecine. Une troisième partie entre ensuite dans le vif du sujet : les perturbations sur les organes reproducteurs de certains poissons suite à leur exposition aux œstrogènes dont ceux issus des déchets de pilules présents dans les milieux aquatiques. L'enquête tente ici d'évaluer la connaissance du problème par les répondants, leur ressenti et leur(s) intention(s) en tant qu'étudiants en médecine par rapport à ce fait clairement établi. Finalement, deux dernières questions de comportement permettent d'évaluer brièvement la conscience écologique des répondants.

### **2.1. ANALYSE DU QUESTIONNAIRE**

#### ***2.1.1. Profil des répondants***

Les premières questions de l'enquête dressent le profil des répondants. Elles sont ici mises en parallèle avec les données du CRef (Conseil des recteurs des universités francophones de Belgique), organisme établissant annuellement un relevé détaillé de la composition étudiante de chaque cursus pour les universités francophones en Wallonie et à Bruxelles.

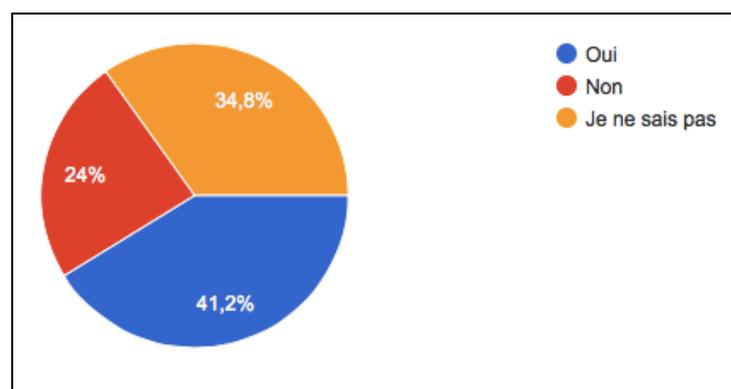
- **Age** : 92% des répondants ont entre 17 et 25 ans.

- **Sex-ratio :** 69,4% des répondants sont de sexe féminin et 30,6% sont de sexe masculin. Selon le test  $\chi^2$  (Annexe 4) l'échantillon présente un sex-ratio statistiquement extrêmement significatif avec une probabilité de 0,0001.
- **Année d'étude:** Le questionnaire a principalement atteint des étudiants en bachelier ou en master, pas en spécialisation (master complémentaire) ni en formation doctorale. Ainsi les étudiants en bachelier sont sous-représentés de 5,3% avec 56% de répondants en bachelier, or ils correspondent à 50,7% de la totalité des étudiants en médecine dans une université de la fédération Wallonie-Bruxelles.  
Les étudiants en master sont eux fortement surreprésentés composant 43% du pool de répondants contre 24,4% dans la réalité selon le CRef. Les étudiants en cours de spécialisation sont les grands absents des résultats avec seulement 0,3% de répondants contre 20,3% d'assistants dans la réalité (CRef, 2014).
- **Université :** Deux universités sont fortement surreprésentées : L'UCL représentant 47,9% des répondants (contre 35% selon le CRef) et l'ULB dont sont issus 35% des répondants (alors qu'ils sont 24% en réalité). Cela, au détriment de l'ULG (CRef 21%) qui n'est pas du tout représentée ; et de l'UMons (0,9% des répondants contre 6% dans la répartition réelle). L'UNamur est, elle, fidèlement représentée par 15% des répondants (CRef : 13%).

### 2.1.2. Evaluation de la conscience des pollutions liées à la médecine occidentale :

Aux questions visant à évaluer la conscience qu'ont les étudiants en médecine des impacts environnementaux issus de la médecine occidentale, les réponses révèlent ceci (Fig.18).

Figure 18: Pensez-vous que la médecine occidentale ait des impacts négatifs sur l'environnement ?  
(792 réponses)

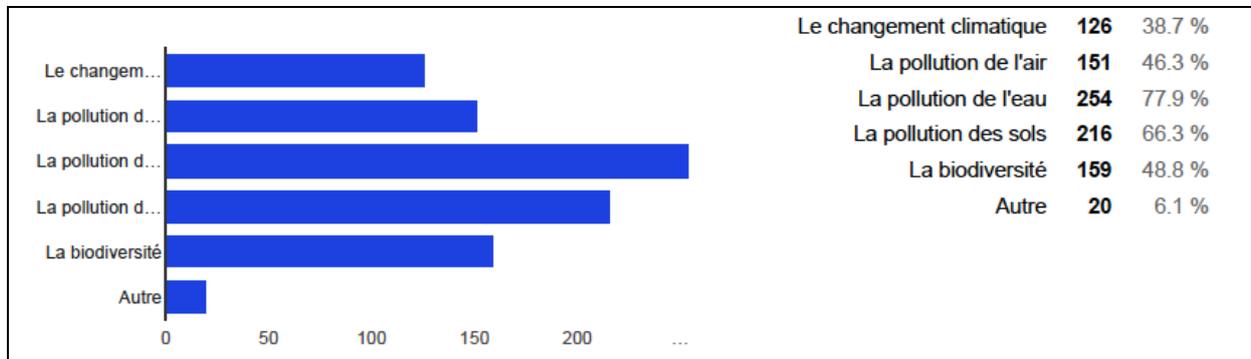


Source : Élaboration personnelle à partir du questionnaire destiné aux étudiants en médecine

24% des répondants pensent que la médecine occidentale n'a pas d'impact négatif sur l'environnement, 34,8% ne savent pas et **41,2% pensent qu'elle en a un.**

- Parmi ces 41,2%, 77,9% pensent qu'il s'agit entre autres de pollution de l'eau. (Fig.19)

Figure 19: Selon vous, la médecine occidentale a des impacts sur...

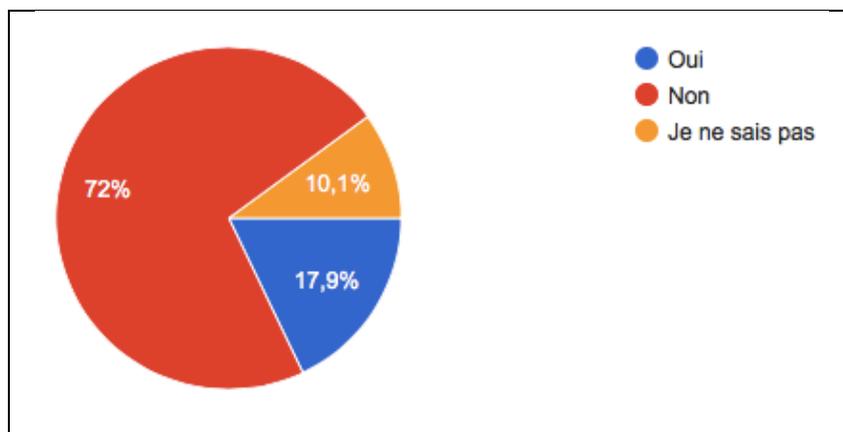


Source : Élaboration personnelle à partir du questionnaire destiné aux étudiants en médecine

### 2.1.3. Connaissance des perturbateurs endocriniens et de leur impact environnemental

Parmi un choix de définitions du terme « perturbateur endocrinien », 86,6 % des répondants ont coché la bonne proposition : *Une substance capable d'interférer avec la régulation hormonale de l'organisme.* 6,6% ont reconnu ne pas savoir ce qu'est un perturbateur endocrinien et les 6,8% restants ont coché des définitions erronées le présentant comme *Un pesticide capable de bloquer certains récepteurs endocriniens* (5,2%), *Un mélange d'hormones induisant un effet non désiré sur l'organisme* (1,1%) ou *Une hormone présente en trop grande quantité dans l'organisme* (0,5%).

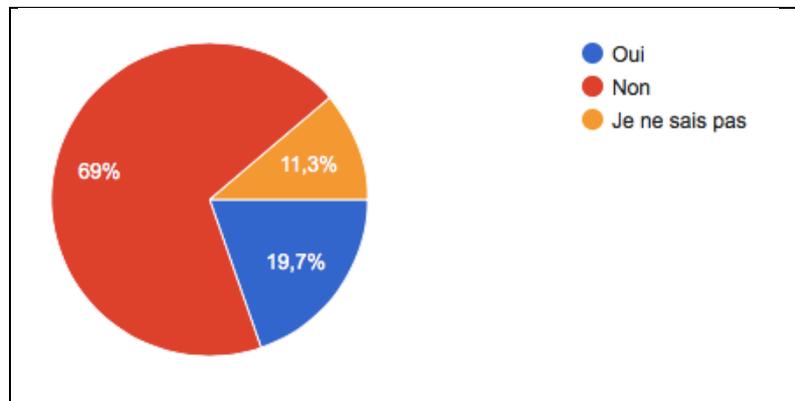
Figure 20: Le sujet des perturbateurs endocriniens a-t-il été traité dans l'un de vos cours de médecine ?



Source : Élaboration personnelle à partir du questionnaire destiné aux étudiants en médecine

Seulement 17,9% des répondants confirment que le sujet des perturbateurs endocriniens a été traité dans l'un des cours de médecine. 72% ont répondu le contraire et 10,1% ne savent pas. Parmi les 17,9% qui affirment en avoir entendu parler en cours, seulement un cinquième des répondants est certain que l'impact environnemental y a aussi été abordé (Fig. 21).

Figure 21: Est-ce que l'impact environnemental des perturbateurs endocriniens y a aussi été abordé ?



Source : Élaboration personnelle à partir du questionnaire destiné aux étudiants en médecine

Ainsi, sur les 792 répondants totaux, seulement 28 déclarent que l'impact environnemental des perturbateurs endocriniens est vu dans le cursus de médecine (3,5%). Ceux-ci viennent autant de l'ULB (13) que de l'UCL (13) et 2 sont de l'UNamur et sont répartis sur l'ensemble des années d'études de la 1<sup>ère</sup> année de bachelier à la 3<sup>ème</sup> année de master. Le cours concerné varie fortement selon les répondants : « *Endocrinologie, Santé et environnement, ATPB, Pharmacologie, Physiologie et Toxicologie* ».

Sur ces 28 répondants, seulement la moitié déclare avoir déjà 'entendu parler' de la problématique spécifique de féminisation des poissons par les œstrogènes environnementaux.

#### ***2.1.4. Connaissance de l'impact des œstrogènes dans les milieux aquatiques et intention des futurs médecins***

Les perturbations sur les systèmes reproducteurs de certains poissons par la présence d'œstrogènes (dont le 17 $\alpha$ -éthynylestradiol composant de la pilule contraceptive) ont ici été expliquées et illustrées par des lames histologiques montrant le développement de tissu ovarien dans les testicules de poisson.

- **65,5%** des répondants affirment n'avoir **jamais entendu parler de ce phénomène**. Ceux qui le connaissent, en ont principalement *entendu parler par hasard* (22,1%) ou ont *lu/vu des articles/reportages sur le sujet*. Seulement 4,3% des répondants ont coché le choix *Oui, via des cours de médecine*. Ce qui confirme, avec les réponses

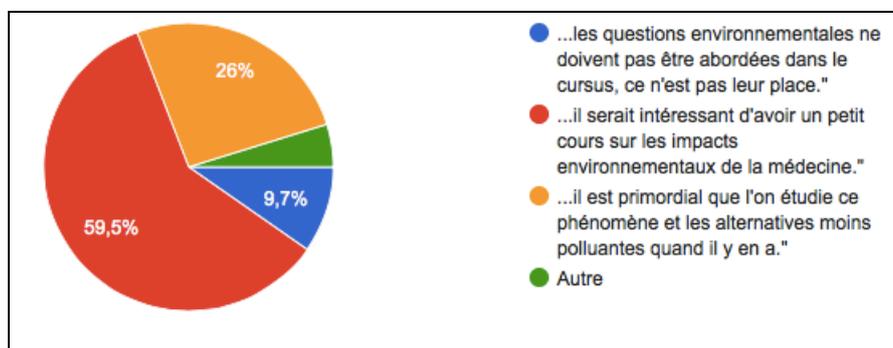
précédentes, l'hypothèse de départ selon laquelle ce phénomène n'est que très peu, voire pas du tout abordé dans le cursus.

- Concernant la réaction des étudiants en médecine face à cette explication :
  - 24,6% affirment que cette information les laisse *indifférent(e)s*.

Les autres se disent prêts à s'appropriier le sujet de différentes manières :

- 9,5% comptent *en parler avec des personnes ressources du monde médical (professeurs ou autres)*
  - 45,7% déclarent être *prêts à s'informer davantage sur le sujet via des recherches personnelles*
  - 25,3% se disent *prêts à participer à un projet développant des alternatives moins polluantes*
- Concernant la place des questions environnementales dans le cursus de médecine :

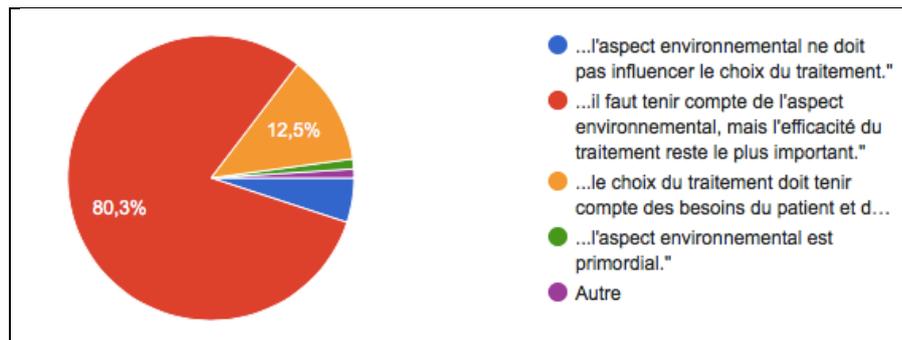
Figure 22: De quelle affirmation vous sentez-vous le (la) plus proche? "En tant qu'étudiant(e) en médecine, je trouve que... (792 réponses)



Source : Élaboration personnelle à partir du questionnaire destiné aux étudiants en médecine

- La majorité des répondants (59,5%) trouverait *intéressant d'avoir un petit cours sur les impacts environnementaux de la médecine*
  - 26% considèrent cela *primordial*
  - Et 9,7% considèrent que *les questions environnementales n'ont pas leur place dans le cursus*
- Concernant la place de l'aspect environnemental dans la pratique de la médecine occidentale (Fig. 23):

Figure 23: De quelle affirmation vous sentez-vous le (la) plus proche? "En tant que futur médecin, je pense que ... (792 réponses)



Source : Élaboration personnelle à partir du questionnaire destiné aux étudiants en médecine

- Une grande majorité des répondants (80,3%) considère que l'aspect environnemental a sa place dans la pratique de la médecine, mais que *l'efficacité du traitement reste le plus important.*
- Seulement 5% ont répondu que *l'aspect environnemental ne doit pas influencer le choix du traitement*
- Une très faible proportion (1,1%) trouve que *l'aspect environnemental est primordial*
- Et les 12,5% restants mettent sur *un même pied d'égalité les besoins du patient et l'impact environnemental dans le choix du traitement*

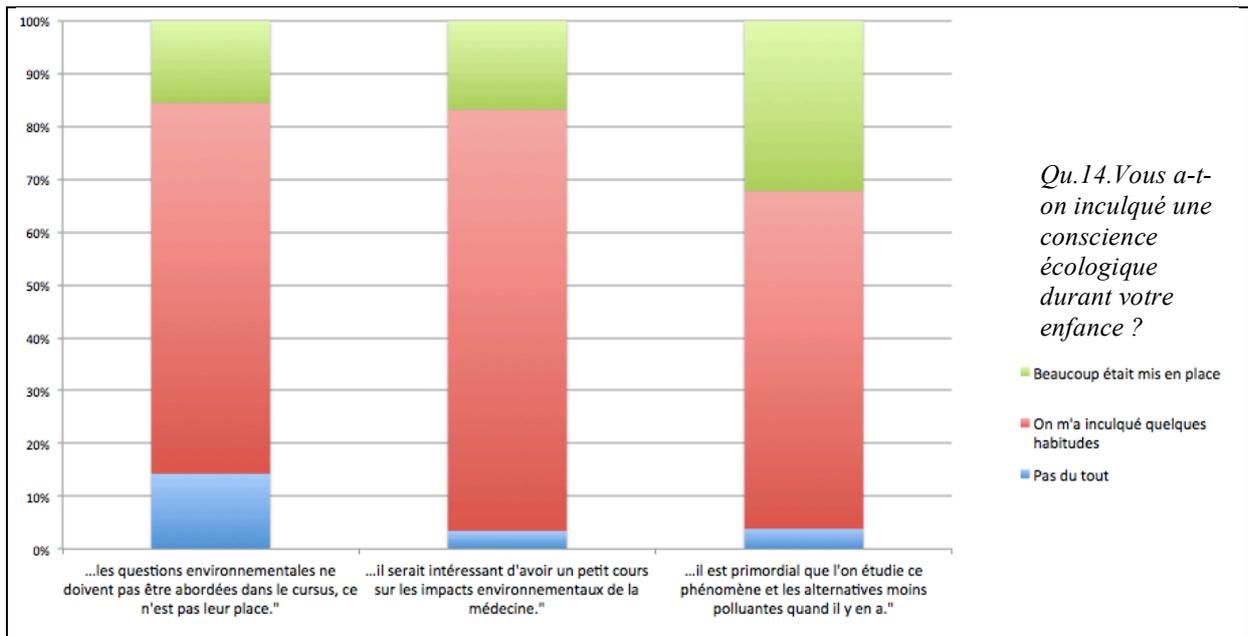
### 2.1.5. Corrélations entre les tendances et le profil des répondants

Nous allons dans cette partie évaluer la présence de corrélations entre les tendances qu'on pourrait nommer de *deep ecology* et d'*anthropocentrée* d'une part et le profil des répondants d'autre part. Les liens entre les questions 6, 9, 10 11 et 12 (Annexe 3) et les différents éléments de profil des répondants (qu. 1, 2, 3, 4, 5 et 14) ont subi une analyse de régression multivariée dans le logiciel R version 3.2.0. La mise en évidence de certaines corrélations significatives avec des probabilités (p-value) plus ou moins élevées en est ressortie (Annexe 5). Pour diverses raisons, toutes n'ont pas été concluantes (voir méthodologie) : Ainsi aucune corrélation n'a été établie en fonction de l'âge, l'année d'étude ou l'université d'origine.

Nous avons cependant pu établir deux liens de corrélations :

- ***Plus les répondants considèrent avoir reçu une éducation consciente de l'environnement, plus ils trouvent important de donner une place aux aspects environnementaux dans le cursus médical*** (Fig. 24)

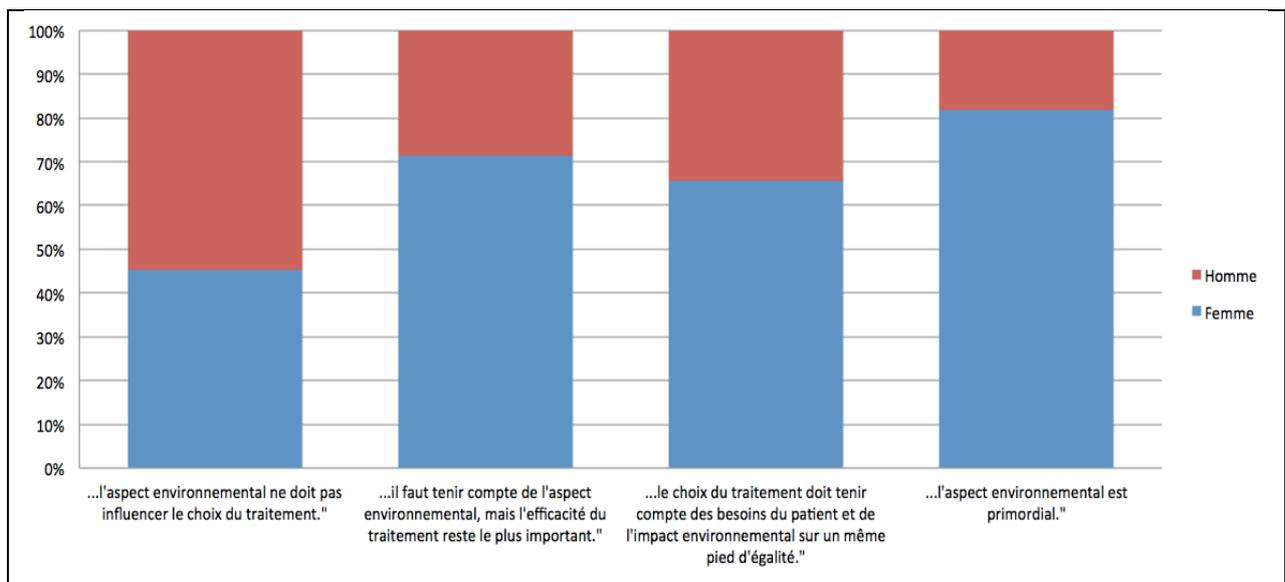
Figure 24: Corrélation entre l'éducation à l'écologie et l'importance donnée à la présence de l'aspect environnemental dans le cursus de médecine



Source : Élaboration personnelle à partir du questionnaire destiné aux étudiants en médecine

➤ **Il y a une corrélation évidente entre le fait d'être de sexe féminin et la volonté de considérer l'aspect environnemental dans le choix d'un traitement (Fig. 25)**

Figure 25: Corrélation entre le sexe des répondants et leur opinion sur la place de l'environnement dans la pratique de la médecine occidentale



Source : Élaboration personnelle à partir du questionnaire destiné aux étudiants en médecine

Bien que cette question ne vise pas précisément les moyens de contraception, nous supposons qu'en fin de questionnaire, les femmes utilisatrices directes d'œstrogènes synthétiques se sentent plus touchées par la problématique, voire plus responsables que les hommes.

### 3. PERCEPTION DES PRESCRIPTEURS DE MOYENS CONTRACEPTIFS

Passons maintenant à l'analyse des résultats du questionnaire destiné aux prescripteurs de moyens de contraception et visant à évaluer leur perception de la problématique. Il est repris en annexe 6. Les répondants sont des gynécologues et médecins généralistes pratiquant la 'petite gynécologie' à Bruxelles et en Wallonie. Leurs réponses ont été récoltées entre le 7 et le 25 juillet 2016.

Le questionnaire réalisé auprès des prescripteurs de moyens de contraceptions a été rempli par 47 personnes, il ne sera dès lors pas approprié d'en faire une analyse statistique (Lugen, s.d., p.15). Cependant, certaines tendances se dégagent et nous tenterons ici de les mettre en évidence. Celles-ci seront appuyées ou contestées par les dires d'Aline Assadourian, pharmacienne ; d'Isabelle Jeanjot et de Yannick Manigart, gynécologues rencontrés dans le cadre d'entretiens exploratoires (Annexe 2). Ce questionnaire a été construit de façon à pouvoir être comparé en certains points aux réponses données par les étudiants en médecine, mais le faible nombre de répondants ne permettra pas une comparaison correcte.

#### 3.1. ANALYSE DU QUESTIONNAIRE

##### *3.1.1. Profil des répondants*

Nous n'avons pas de données nous permettant d'estimer la représentativité des prescripteurs de moyens de contraception pratiquant en Wallonie et à Bruxelles dans cet échantillon.

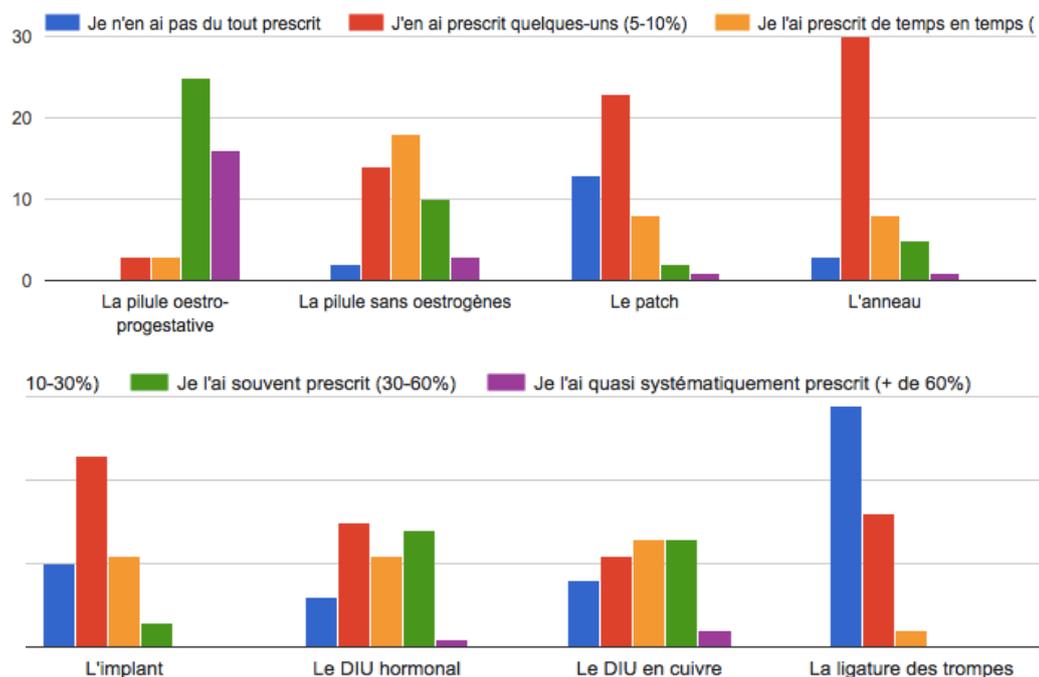
- **Age :** Chaque tranche d'âge est représentée avec 19 répondants ayant 30 ans ou moins, les 8 suivants ayant entre 31 et 50 ans et les 11 derniers ayant plus de 50 ans dont 6 ont plus de 60 ans.
- **Sex-ratio :** La majorité des répondants sont des femmes (42/47).
- **Université :** Les médecins ayant répondu à l'enquête sont principalement issus de l'ULB (16), l'ULG (13) et l'UCL (12), et en moindre mesure de l'UNamur et de l'UMons.
- **Début de carrière :** En parallèle à la catégorie 'âge', 18 répondants ont commencé à pratiquer la médecine entre 2011 et 2016. Ils font partie des 30 qui ont commencé après l'an 2000. 13 autres répondants ont entamé leur carrière avant 1990, dont un avant 1975.
- **Lieux de pratique :** L'ensemble des lieux de pratique sont représentés : *en maison médicale*, *à domicile*, avec un taux de réponses plus important pour les plannings familiaux (27), les hôpitaux (22) et les cabinets privés (21). La plupart des répondants consultent à plusieurs endroits.

### 3.1.2. La prescription de moyens de contraception

Il a été demandé aux répondants d'évaluer la quantité prescrite de chaque type de moyen contraceptif sur la dernière année. Il en résulte que :

- La pilule œstroprogestative a été *souvent* (25) ou *systématiquement* (16) prescrite. ce qui correspond aux données des Nations Unies (Tabl. 3)
  - ❖ Nos trois interviewés affirment sans hésitation que la pilule est le moyen le plus prescrit.
- La pilule sans œstrogène, le DIU hormonal et le DIU en cuivre ont reçu des réponses très mitigées selon les répondants, allant du *pas du tout prescrit* au *systématiquement prescrit*. Le patch, l'anneau et l'implant sont peu voire pas du tout prescrits. Et la ligature des trompes serait la contraception la moins pratiquée par les médecins répondants (Fig.26).

Figure 26: Quelle quantité de chacun des contraceptifs suivants avez-vous prescrite sur la dernière année?



Source : Élaboration personnelle à partir du questionnaire destiné aux médecins prescripteurs de contraceptifs

- La place du contraceptif le plus prescrit par les médecins répondants est dans la majorité des cas due à son *efficacité*, son *prix* et au *confort* qu'il procure aux patientes. L'option suggérant *son moindre impact environnemental* comme critère de sélection n'a été cochée par **aucun répondant**.

- ❖ Les trois interviewés ont spontanément cité l'aspect peu invasif de la pilule en comparaison aux DIU, implants ou anneaux. Et selon I. Jeanjot : « la plupart des patientes ont déjà décidé qu'elles veulent prendre la pilule avant leur première consultation »

### ***3.1.3. Evolution des pratiques de contraception***

36 répondants sur 47 confirment avoir constaté des évolutions dans les habitudes de contraception sur les dernières décennies (8 ne savent pas et 3 répondent par la négative, mais ces personnes sont pour la plupart diplômées depuis moins de 10 ans).

Il ressort une nette modification des habitudes que les interviewés et les répondants au questionnaire expliquent comme suit : les patientes sont de plus en plus en demande de contraception non hormonale, ou du moins sans œstrogènes, elles passent donc principalement au DIU en cuivre, mais aussi à d'autres contraceptions composées de progestatifs seuls. Cette évolution des tendances est due à la médiatisation des risques thromboemboliques attribués aux œstrogènes synthétiques de la pilule. Seul un répondant mentionne le facteur environnemental comme deuxième raison de ce changement.

### ***3.1.4. Connaissance de l'impact des œstrogènes dans les milieux aquatiques et intention des médecins prescripteurs***

Après avoir expliqué le phénomène de perturbations sexuelles des poissons par la présence d'œstrogènes dans les milieux aquatiques, nous avons comme pour les étudiants en médecine essayé d'évaluer la connaissance de la problématique et l'intention des répondants dans leur rôle de médecins prescripteurs de ces molécules.

#### Connaissance de la problématique :

- 12 répondants sur 47 déclarent ne jamais en avoir entendu parler. Parmi ceux qui y sont familiers, 5 médecins rapportent que des patientes leur en ont parlé et 5 personnes considèrent que *cette information est connue dans le monde médical*. Les autres l'ont majoritairement *entendu par hasard* (14) ou ont *lu/vu des articles/reportages sur le sujet* (14).
- ❖ Parmi les interviewés A. Assadourian et Y. Manigart connaissent la problématique parce qu'ils portent un intérêt personnel à l'écologie. I. Jeanjot n'en avait jamais entendu parler, mais n'était pas du tout étonnée par cette information. Les trois interviewés pensent que cette problématique n'est pas connue du monde

de la santé, voire qu'elle est niée car « tout ce qui remet en cause le droit de la femme à disposer de son corps est mal vu parce que ça donne des arguments aux anti-féministes et aux pro-vies» (Y. Manigart)

Intention en tant que médecin prescripteur :

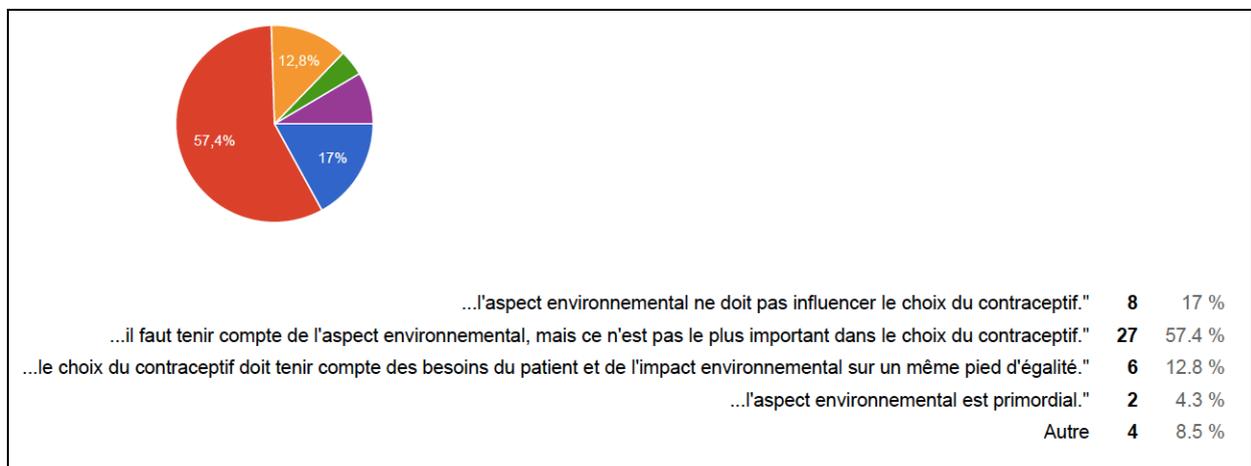
- 9 répondants sur 47 se déclarent *indifférents* par rapport à cette information, ce qui équivaut aux proportions des étudiants pour cette réponse.

Les autres comptent *en parler avec des collègues* (12), voire *faire des recherches personnelles pour en savoir plus* (9). Près de la moitié des répondants (21) se dit prête à *participer à un projet développant des alternatives moins polluantes*.

**3.1.5. Place de l'aspect environnemental dans le choix du contraceptif**

- La majorité des médecins prescripteurs répondants (27/47) considère que l'aspect environnemental a sa place dans le choix du contraceptif, mais qu'il n'est pas primordial. Ce qui confirme la tendance de la question 2b pour laquelle l'aspect environnemental ne fait jamais partie des 3 premiers critères de choix d'un moyen de contraception. Seulement 2 répondants considèrent que l'aspect environnemental est un critère primordial (mais ne l'ont pas coché dans la question 2b, reflétant peut-être le seul avis des patientes). Et 8 personnes trouvent qu'il n'entre pas dans le débat. (Fig. 27)

Figure 27: De quelle affirmation vous sentez-vous le ou la plus proche ? "En tant que médecin prescripteur, je pense que..."

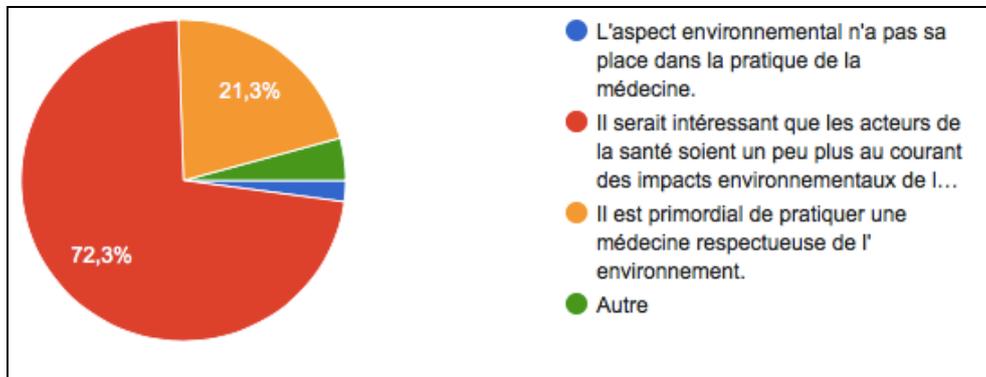


Source : Élaboration personnelle à partir du questionnaire destiné aux médecins prescripteurs de contraceptifs

### 3.1.6. Place de l'aspect environnemental dans la pratique de la médecine

Pour conclure ce questionnaire à destination des prescripteurs de moyens de contraception, voici un aperçu de la place qu'ils attribuent à l'environnement dans la pratique de la médecine (Fig.28)

Figure 28: De quelle affirmation vous sentez-vous le (la) plus proche ?



Source : Élaboration personnelle à partir du questionnaire destiné aux médecins prescripteurs de contraceptifs

- Une grande majorité (34/47) trouverait *intéressant que les acteurs de la santé soient un peu plus au courant des impacts environnementaux de la médecine occidentale et des alternatives moins polluantes*, et 10 répondants trouvent *primordial de pratiquer une médecine respectueuse de l'environnement*. Seul un répondant pense que *l'aspect environnemental n'a pas sa place dans la pratique de la médecine*.
- ❖ Selon I. Jeanjot, s'il arrive de parler médecine-environnement entre collègues, on parle plus de l'impact de la pollution sur l'Homme que l'inverse. Le probable retour jusqu'à l'Homme de ses pollutions pharmaceutiques n'est que peu perçu. On ne sait d'ailleurs pas vraiment ce qu'il advient des déchets médicaux au sein des équipes de médecins.

Y. Manigart et certains répondants mettent en garde face à ce genre d'informations qui risque de stigmatiser la pilule et au danger de ne se focaliser que sur l'aspect environnemental. En effet, une multitude de facteurs entrent en compte dans le choix du contraceptif : l'âge, la culture (certaines patientes veulent avoir des règles tous les mois parce que c'est considéré comme un nettoyage du corps), le fait d'avoir eu ou non des rapports... Si on enlève les contraceptifs qui contiennent de l'EE<sub>2</sub> (pilule, patch et anneau), il ne reste que le DIU et l'implant qui sont des méthodes assez invasives. Il est donc vraiment important de choisir au cas par cas selon la réalité de chaque patiente.

## 4. CONCLUSION

L'analyse de ces questionnaires et entretiens répond aux hypothèses posées. Le phénomène de féminisation des poissons par la présence d'œstrogènes naturels et synthétiques dans les milieux aquatiques est effectivement méconnu par le monde médical, tout comme l'ensemble des pollutions liées à la pratique de la médecine. Cette problématique est peu ou pas abordée durant le cursus de médecine.

D'autre part, la pilule est bel et bien le principal moyen de contraception utilisé en Wallonie et à Bruxelles et l'aspect environnemental n'a à ce jour pas d'influence sur le choix du contraceptif. En effet, la santé et le confort du patient priment. Il y a cependant de plus en plus de demande pour des contraceptions non-hormonales, mais à nouveau la protection de l'environnement n'a rien à voir avec cette tendance.

Nous constatons, comme attendu, la vision anthropocentrée du monde médical et des citoyens lambda. Cependant, après exposition des faits on observe autant chez les citoyens lambda que les étudiants et les médecins une volonté de se responsabiliser en ramenant les MNU en pharmacie, en s'informant sur le sujet ou en participant à des projets de recherche d'alternative. D'autre part, les réponses reflètent clairement une demande d'être plus informés sur le sujet. Les étudiants sont à 86% ouverts à l'introduction de ce thème dans le cursus et les médecins sont 72% à considérer important d'être informé sur le problème et ses solutions. Comme attendu, les personnes plus sensibles à l'écologie dans leur quotidien sont les plus à même de ramener leurs MNU en pharmacie et sont celles pour qui l'information autour de ce thème est considérée comme primordiale.

Nous ne nous attendions par contre pas à trouver de corrélation par rapport au sexe des répondants, mais supposons que si les femmes sont plus sensibles à l'impact environnemental de la médecine, c'est parce qu'elles se sentent plus proches du phénomène spécifique de la pilule contraceptive.

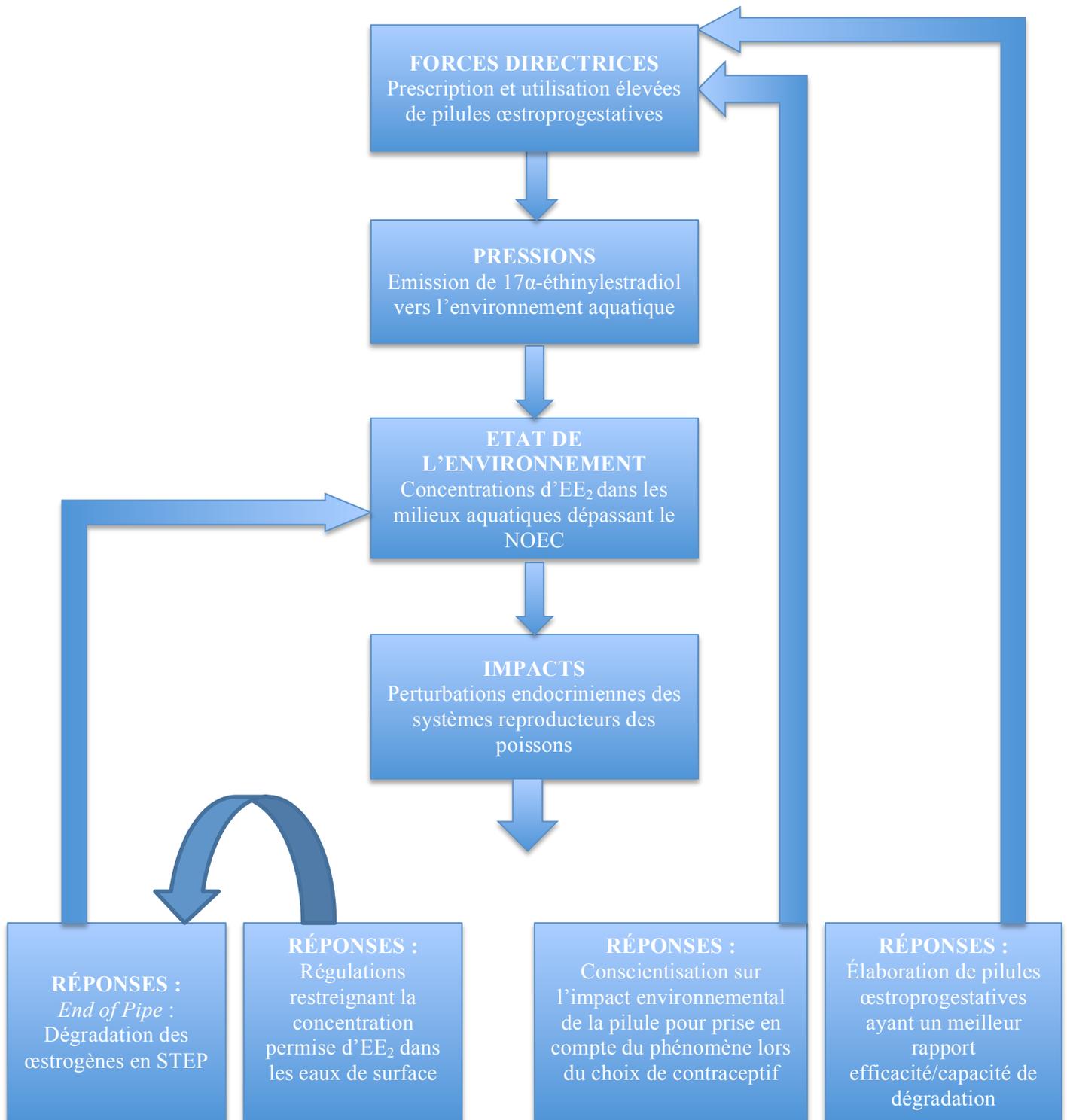
# PARTIE III. DISCUSSION DES RESULTATS

## 1. MODELE FPEIR

Nous allons aborder la discussion des résultats obtenus via l'application du modèle FPEIR

(Fig.29)

Figure 29: FPEIR discussion des résultats



Source : *Elaboration personnelle à partir des résultats de la recherche*

La pilule contraceptive est l'un des médicaments les plus consommés au monde et est le moyen de contraception le plus utilisé en Europe, en Océanie et sur le continent américain. Or son composé œstrogénique, le 17 $\alpha$ -éthynylestradiol est beaucoup plus résistant et puissant que ses homologues naturels. Ses caractéristiques physico-chimiques lui permettent de résister en partie à la métabolisation dans le corps qui l'ingère (humain, bovin, ... ) et à être excrété dans les urines ou excréments. Il se retrouve ainsi dans le réseau des eaux usées, puis dans les milieux aquatiques naturels.

Pour des raisons de clarté, la figure 29 est simplifiée, mais il faut également tenir compte des autres sources d'œstrogènes dans l'environnement (agricole, hospitalières, industrielles,...) et des autres types de molécules ayant une activité œstrogénique (œstrogènes naturels et xœnoestrogènes).

L'EE<sub>2</sub> se retrouve donc dans les milieux aquatiques naturels en concentration suffisante pour perturber le système reproducteur de certains poissons, ou dans certains cas en concentration individuellement insuffisante mais permettant un effet cocktail par la présence d'autres substances œstrogéniques.

De leur côté, les médecins, étant régulièrement amenés à prescrire des moyens de contraceptions (gynécologues et certains médecins généralistes), n'ont que très peu connaissance de ce phénomène. Les impacts environnementaux de la médecine occidentale ne sont pas enseignés dans le cursus de médecine. Et l'aspect environnemental ne fait, selon les enquêtés, pas partie des critères influençant le choix du moyen de contraception.

Notre hypothèse de départ semble correcte, la médecine occidentale ne tient que peu, voire pas du tout compte de ses externalités négatives dans sa pratique.

Cependant, les enquêtes révèlent une volonté claire de la part des étudiants et des médecins consultés d'être mieux informés sur cette problématique en général et de connaître les alternatives moins polluantes quand elles existent. Le risque de biais de désirabilité est bien sûr présent, mais cette tendance dépasse les 80% dans les deux enquêtes, elle ne peut donc pas être considérée comme anodine.

## 2. RECOMMANDATIONS

Cela nous amène aux différentes « réponses » proposées dans le FPEIR.

- Prévention
  - *Bottom Up* : Au vu de la volonté du monde médical (ou du moins la partie interrogée de celui-ci) d'être renseigné sur le sujet, donner une place à la thématique dans le cursus médical et les séminaires peut être un premier pas vers la conscientisation.  
Une autre piste de conscientisation est l'attribution de notes écologiques à chaque moyen de contraception, permettant d'intégrer ce facteur dans les critères de choix du moyen de contraception de chaque personne.
  - *Top Down* : Les régulations européennes ont dernièrement introduit le 17 $\alpha$ -éthynylestradiol dans une « liste de vigilance » et il sera peut-être ajouté à la liste de substances prioritaires lors de sa prochaine mise à jour.
  - *Recherche* : L'élaboration de pilules œstroprogestatives ayant une meilleure capacité de dégradation tout en gardant l'efficacité et la durée de vie nécessaires à leur activité dans le corps humain ou animal.
  
- End of Pipe
  - *Recherche* : De nombreuses recherches sont actuellement en cours dans le but de compléter le traitement des stations d'épuration par des techniques capables de dégrader les micropolluants pharmaceutiques. Ces méthodes sont cependant souvent coûteuses et génèrent d'autres déchets ou boues toxiques.



## CONCLUSION

Nous avons à travers ce travail pu répondre en partie aux questions de recherches et tester nos hypothèses. La part exacte des perturbations sexuelles des poissons attribuable au 17 $\alpha$ -éthynylestradiol est difficilement évaluable, en effet cette molécule est présente dans les milieux aquatiques parmi une multitude d'autres perturbateurs endocriniens dont des œstrogènes naturels et xénoestrogènes. Nous avons cependant pu mettre en lumière l'ampleur de sa consommation à travers le monde et l'importance de sa capacité d'activité œstrogénique à des concentrations minimales.

Concernant la perception de la problématique par le monde médical, nos résultats correspondent aux hypothèses posées. Trois informations pertinentes en ressortent :

- Les étudiants en médecine et médecins praticiens sont demandeurs d'une meilleure information autour des impacts environnementaux de la médecine occidentale et des solutions existantes.
- Le fait de s'être vu inculquer une conscience écologique durant l'enfance semblerait influencer la vision des étudiants en médecine sur la place à donner à l'environnement dans la pratique de la médecine. Ceux-ci sont plus nombreux à la considérer primordiale.
- Les femmes sont proportionnellement plus nombreuses à considérer que les externalités négatives sur l'environnement doivent être prises en compte dans le choix d'un traitement. Cette tendance est peut-être influencée par l'objet principal des enquêtes, à savoir les impacts négatifs de la pilule contraceptive. Nous pouvons considérer que les femmes, utilisatrices directes de ce médicament se soient senties plus touchées par le sujet.

## LIMITES ET PISTES DE RECHERCHES

Une série d'objets n'ont pas pu être abordés dans ce travail et en seraient une extension pertinente :

- *L'aspect économique* : La *valuation* économique des impacts écosystémiques induits par les perturbations endocriniennes des œstrogènes pourrait être comparée aux coûts liés aux différentes solutions proposées.
- *Le retour à l'homme* : Il est fortement suspecté, mais encore peu démontré, que les œstrogènes rejetés dans l'environnement retournent jusqu'à l'homme via sa

consommation d'eau potable ou d'animaux ayant bioaccumulé ces substances. Si ce phénomène est avéré, la population et le monde médical seront probablement plus prêts à tenir compte des pollutions engendrées dans leur utilisation de la pilule. En effet, comme vu dans la partie *Perception*, les gens sont plus à même de changer leurs habitudes quand la santé humaine est en jeu et l'externalité perceptible, que quand la pollution paraît lointaine et qu'elle est mal comprise.

- *Le cas de la Belgique* : Il serait intéressant d'aborder le cas de la Belgique qui a mis en place deux projets pour pallier la présence de micropolluants tels que les hormones dans ses eaux de surface et souterraines (IMHOTEP et BIODIEN)
- *L'impact des progestatifs* : Tous les contraceptifs hormonaux contiennent des molécules progestatives. En effet ce sont elles qui sont responsables du blocage de l'ovulation. Au vu de la consommation élevée de contraception en général, il serait pertinent d'étudier le devenir de ces molécules après ingestion et leurs probables impacts sur l'environnement.
- *Etendre l'évaluation de la perception par le monde médical* : Les enquêtes menées n'ont récolté les réponses que d'étudiants en médecine et de médecins gynécologues. Pour prétendre refléter la perception du monde médical, de nouvelles enquêtes devraient être menées auprès de professeurs, chercheurs, un plus grand nombre de médecins et auprès de l'industrie pharmaceutique.

## BIBLIOGRAPHIE

### Articles de périodiques

- Ahn, B-Y., Kang, S-W., Yoo, J., Kim, W-K., Bae, P-H. & Jung, J. (2012). Identification of estrogenic activity change in sewage, industrial and livestock effluents by gamma-irradiation. *Radiation Physics and Chemistry*, 81, 1757-1762.  
DOI : 10.1016/j.radphyschem.2012.06.012
- Aris, A.Z., Shamsuddin, A.S., Praveena, S.M. (2014). Occurrence of 17 $\alpha$ -ethynylestradiol (EE<sub>2</sub>) in the environment and effect on exposed biota: a review. *Environment International*, 69, 104-119.  
DOI : 10.1016/j.envint.2014.04.011
- Blazquez, M., Zanuy, S., Carrillo, M. & Piferrer, F. (1998). Structural and functional effects of early exposure to estradiol-17 $\beta$  and 17 $\alpha$ -ethynylestradiol on the gonads of the gonochoristic teleost *Dicentrarchus labrax*. *Fish Physiology and Biochemistry*. 18(1), 37-47.  
DOI: 10.1023/A:1007736110663
- Bound, J.P., Kitsou, K. & Voulvoulis, N. (2006). Household disposal of pharmaceuticals and perception of risk to the environment. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 21, 301-307.  
DOI: 10.1016/j.etap.2005.09.006
- Chen, T-S., Chen, T-C., Yeh, K-J., C., Chao, H-R., Liaw, E-T., Hsieh, C-Y., Chen, K-C., Hsieh, L-T., Yeh, Y-L. (2010). High estrogen concentrations in receiving river discharge from a concentrated livestock feedlot. *Science of the Total Environment*, 408, 3223-3230.  
DOI : 10.1016/j.scitotenv.2010.03.054
- D'Ascenzo, G., Di Corcia, A., Gentili, A., Mancini, R., Mastropasquq, R., Nazzari, M. & Samperi, R. (2003). Fate of natural estrogen conjugates in municipal sewage transport and treatment facilities. *The Science of the Total Environment*, 302, 199-209.  
DOI : 10.1016/S0048-9697(02)00342-X
- Darroch, J.E. (2013). Trends in contraceptive use. *Contraception*, 87, 259-263.  
DOI: 10.1016/j.contraception.2012.08.029
- De Mes, T., Zeeman, G. & Lettinga, G. (2005). Occurrence and fate of estrone, 17  $\beta$ -estradiol and 17  $\alpha$ -ethynylestradiol in STPs for domestic wastewater. *Environmental Science and Bio/Technology*, 4, 275-311.  
DOI : 10.1007/s11157-004-3216-2
- Dohle, S., Campbell, V.E.A. & Arvai, J.L. (2013). Consumer-perceived risks and choices about pharmaceuticals in the environment: a cross-sectional study. *Environmental Health*, 12(1), 45-57.  
DOI: 10.1186/1476-069X-12-45

- Gerstman, B.B., Gross, T.P., Kennedy, D.L., Bennett, R.C., Tomita, D.K & Stadel, B.V. (1991). Trends in the content and use of oral contraceptives in the united state, 1964-88. *American Journal of Public Health*, 81(1), 90-96.  
DOI: 10.2105/AJPH.81.1.90
- Gilbert, N. (2012). Drug-pollution law all washed up. *Nature*, 491, 503-504.  
DOI : 10.1038/491503a
- Hopkins, K.D., Shelton, W.L., Engle, C.R. (1979). Estrogen sex-reversal of Tilapia Aurea. *Aquaculture*, 18, 263-268.  
DOI: 10.1016/0044-8486(79)90017-6
- Jensen, G.L. et Shelton, W.L. (1979). Effects of estrogens on Tilapia Aurea: implications for production of monosex genetic male Tilapia. *Aquaculture*, 16, 233-242.  
DOI: 10.1016/0044-8486(79)90111-X
- Jobling, S., Williams, R., Johnson, A., Taylor, A., Gross-Sorokin, M., Nolan, M., Tyler, C.R., Van Aerle, R., Santos, E. & Brighty, G. (2006). Predicted exposures to steroid estrogens in U.K. rivers correlate with widespread sexual disruption in wild fish populations. *Environmental Health Perspectives*, 114(1), 32-39.  
DOI: 10.1289/ehp.8050
- Jobling, S., Burn, R.W., Thorpe, K., Williams, R. & Tyler, C. (2009). Statistical modeling suggests that antiandrogens in effluents from wastewater treatment works contribute to widespread sexual disruption in fish living in english rivers. *Environmental Health Perspectives*, 117(5), 797-802.  
DOI: 10.1289/ehp.0800197
- Johnson, A.C. & Williams, R., J. (2004). A model to estimate influent and effluent concentrations of estradiol, estrone, and ethinylestradiol at sewage treatment works. *Environmnetal Science and Technology*, 38, 3649-3658.  
DOI : 10.1021/es035342u
- Johnstone, R., Simpson, T.H. & Youngson A.F. (1978). Sex reversal in salmonid culture. *Aquaculture*, 13(2), 115-134.  
DOI: 10.1016/0044-8486(78)90106-0
- Kidd, K.A., Blanchfield, P.J., Mills, K.H., Palace, V.P., Evans, R.E., Lazorchak, J.M. & Flick, R.W. (2007). Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(21), 8897-8901.  
DOI : 10.1073/pnas.0609568104
- Kotchen, M., Kallaos, J., Wheeler, K., Wong, C. & Zahller, M. (2009). Pharmaceuticals in wastewater : Behavior, preferences, and willingness to pay for a disposal program. *Journal of Environmental management*, 90, 1476-1482.  
DOI: 10.1016/j.jenvman.2008.10.002

- Lange, I.G., Daxenberger, A., Schiffer, B., Witters, H., Ibarreta, D., & Meyer, H.H.D. (2002). Sex hormones originating from different livestock production systems: fate and potential disrupting activity in the environment. *Analytica Chimica Acta*, 473, 27-37. DOI : 10.1016/S0003-2670(02)00748-1
- Li, J., Jiang, L., Liu, X. & Lv, J. (2013). Adsorption and aerobic biodegradation of four selected endocrine disrupting chemicals in soil-water system. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 76, 3-7. DOI : 10.1016/j.ibiod.2012.06.004
- Martinovic-Weigelt, D., Minarik, T.A., Curran, E.M., Marchuk, J.S., Pazderka, M.J., Smith, E.A., Goldenstein, R.L., Miresse, C.L., Matlon, T.J., Schultz, M.M. & Schoenfuss, H.L. (2013). Environmental estrogens in urban aquatic ecosystem: I. Spatial and temporal occurrence of estrogenic activity in effluent-dominated systems. *Environment International*, 61, 127-137. DOI: 10.1016/j.envint.2013.07.018
- Matozzo, V., Gagné, F., Marin, M.G., Ricciardi, F. & Blaise, C. (2008). Vitellogenin as biomarker of exposure to estrogenic compounds in aquatic invertebrates : A review. *Environment International*, 34, 531-545. DOI : 10.1016/j.envint.2007.09.008
- Melard, C. (1995). Production of a high percentage of male offspring with 17 $\alpha$ -ethynylestradiol sex-reversed *Oreochromis aureus*. I. Estrogen sex-reversal and production of F2 pseudofemales. *Aquaculture*, 130(1), 25-34. DOI: 10.1016/0044-8486(94)00313-D
- Nakamura, M. (1984). Effects of estradiol-17 $\beta$  on gonadal sex differentiation in two species of salmonids, the Masu salmon, *oncorhynchus masou*, and the Chum salmon, *O. Keta*. *Aquaculture*, 43, 83-90. DOI: 10.1016/0044-8486(84)90012-7
- Nash, J.P, Kime, D.E, Van der Ven, L.T.M, Wester, P.W., Brion, F., Maack, G., Stahlschmidt-Allner & Tyler, C. (2004). Long-term exposure to environmental concentrations of the pharmaceutical ethynylestradiol causes reproductive failure in fish. *Environmental Health Perspectives*, 112(17), 1725-1733. DOI : 10.1289/ehp.7209
- Pauwels, B., Wille, K., Noppe, H., De Brabander, H., Van de Wiele, T., Verstraete, W. & Boon, N. (2008). 17 $\alpha$ -ethynylestradiol cometabolism by bacteria degrading estrone, 17 $\beta$ -estradiol and estriol. *Biodegradation*, 19, 683-693. DOI : 10.1007/s10532-007-9173-z
- Schultz, M.M., Minarik, T.A., Martinovic-Weigelt, D., Curran, E.M., Bartell, S.E., & Schoenfuss, H.L. (2013). Environmental estrogens in an urban aquatic ecosystem: II. Biological effects. *Environment International*, 61, 138-149. DOI: 10.1016/j.envint.2013.08.006

- Silva, C.P., Otero, M. & Esteves, V. (2012). Processes for the elimination of estrogenic steroid hormones from water : A review. *Environmental Pollution*, 165, 38-58.  
DOI : 10.1016/j.envpol.2012.02.002
- Sim, W.J., Lee, J.W., Lee, E.S., Shin, S.K., Hwang, S.R. & Oh, J.E. (2011a). Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. *Chemosphere*, 82, 179–86.  
DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.10.026
- Sim, W-J., Lee, J-W., Shin, S-K., Song, K-B. & Oh, J-E. (2011b). Assessment of fates of estrogens in wastewater and sludge from various types of wastewater treatment plants. *Chemosphere*, 82(10), 1448-1453.  
DOI : 10.1016/j.chemosphere.2010.11.045
- Sornalingam, K., McDonagh, A. & Zhou, J.L. (2016). Photodegradation of estrogenic endocrine disrupting steroidal hormones in aqueous systems : Progress and future challenges. *Science of the Total Environment*, 550, 209-224.  
DOI : 10.1016/j.scitotenv.2016.01.086
- Tang, X., Naveedullah, Hashmi, M. Z., Zhang, H., Qian, M., Yu, C., Shen, C., Qin, Z., Huang, R., Qiao, J. & Chen, Y. (2013). A preliminary study on the occurrence and dissipation of estrogen in livestock watsewater. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 90, 391-396.  
DOI : 10.1007/s00128-012-0912-4
- Thorpe, K.L., Cummings, R.I., Hutchinson, T.H., Scholze, M., Brighty, G., Sumpter, J.P. & Tyler, C.R. (2003). Relative potencies and combination effects of steroidal estrogens in fish. *Environmental Science & Technology*, 37, 1142-1149.  
DOI : 10.1021/es0201348
- Thorpe, K.L., Hutchinson, T.H., Hetheridge, M.J., Scholze, M., Sumpter, J.P. & Tyler, C.R. (2001). Assessing the biological potency of binary mixtures of environmental estrogens using vitellogenin induction in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environmental Science & Technology*, 35(12), 2476-2481.  
DOI: 10.1021/es001767u
- Tyler, C.R. & Jobling, S. (2008). Roach, sex, and gender-bending chemicals : The feminization of wild fish in english rivers. *BioScience*, 58(11), 1051-1059.  
DOI: 10.1641/B581108
- Van den Belt, K., Berckmans, P., Vangenechten, C., Verheyen, R. & Witters, H. (2004). Comparative study on the vitro/in vivo estrogenic potencies of 17  $\beta$ -estradiol, estrone, 17  $\alpha$ -ethynylestradiol and nonylphenol. *Aquatic Toxicology*, 66, 183-195.  
DOI : 10.1016/j.aquatox.2003.09.004
- Weber, S., Leuschner, P., Kämpfer, P., Dott, W. & Hollender, J. (2005). Degradation of estradiol and ethinyl estradiol by activated sludge and by a defined mixed culture. *Applied Microbial and Cell Physiology*, 67, 106-112.  
DOI : 10.1007/s00253-004-1693-4

Wennmalm, A. & Gunnarsson, B. (2009). Pharmaceutical management through environmental product labeling in Sweden. *Environment International*, 35, 775-777. DOI: 10.1016/j.envint.2008.12.008

Yamamoto, T-O. & Matsuda, N. (1963). Effects of estradiol, stilbestrol and some alkyl-carbonyl androstanes upon sex differentiation in the medaka, *Oryzias latipes*. *General and Comparative Endocrinology*, 3(2), 101-110. DOI: 10.1016/0016-6480(63)90029-7

Zhang, X., Gao, Y., Li, Q., Li, G., Guo, Q. & Yan, C. (2011). Estrogenic compounds and estrogenicity in surface water, sediments, and organisms from yundang lagoon in Xiamen, China. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 61, 93-100. DOI : 10.1007/s00244-010-9588-0

## Organismes officiels

Bergman, A., Brandt, I., Brouwer, B., Harrison, P., Holmes, P., Keiding, N., Randall, G., Sharpe, R. & Skakkebaek, N. (1996). *European workshop on the impact of endocrine disruptors on human health and wildlife. Reports of proceedings (EUR 17549)*: Weybridge, UK: Environment and Climate Research Programme – DGXII European Commission.

Bergman, A., Heindel, J.J., Jobling, S., Kidd, K.A. & Zoeller, R.T. (2013). *State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012: An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme and World Health Organization*. Genève Nairobi: WHO UNEP. ISBN: 978 92 4 150503 1 (WHO) & 978-92-807-3274-0 (UNEP)

Communiqué de presse de la Commission européenne IP/16/2152: La Commission présente des critères scientifiques permettant d'identifier les perturbateurs endocriniens dans le domaine des pesticides et biocides. (2016). *European Commission Press Release Database*, 15 juin.

Damstra, T., Barlow, S., Bergman, A., Kavlock, R. & Van Der Kraak, G. (2002). *Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. An assessment prepared by an expert group on behalf of the World Health Organization, the International Labour Organisation, and the United Nations Environment Programme (Publication WHO/PCS/EDC/02.2)*. Repéré sur la page web [http://www.who.int/ipcs/publications/new\\_issues/endocrine\\_disruptors/en/](http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/), consulté le 2 juin 2016.

Décision n°2455/2001/CE du Parlement européen et du Conseil du 20 novembre 2001 établissant la liste des substances prioritaires dans le domaine de l'eau et modifiant la directive 2000/60/CE. (2001). *Journal officiel des communautés européennes*, 15 décembre.

- Décision d'exécution (UE) 2015/495 de la Commission du 20 mars 2015 établissant une liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau en vertu de la directive 2008/105/CE du parlement européen et du Conseil. (2015). *Journal officiel des communautés européennes*, 24 mars.
- Directive 2000/60/CE [Cadre Eau] du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau. (2000). *Journal officiel des communautés européennes*, 22 décembre.
- Directive 2008/105/CE du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 établissant des normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau, modifiant et abrogeant les directives du Conseil 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE, 86/280/CEE et modifiant la directive 2000/60/CE. (2008). *Journal officiel de l'Union européenne*, 24 décembre.
- Directive 2013/39/UE du Parlement Européen et du Conseil du 12 août 2013 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau. (2013). *Journal officiel de l'Union européenne*, 24 août.
- Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. (dernière modification M3 : 2015). *Journal officiel des communautés européennes*, 27 octobre.
- ECHA (a). (2016). *Substance information Ethinylestradiol*. En ligne <http://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.311>, consulté le 9 juillet 2016.
- ECHA (b). (2016). *Substance information Estradiol*. En ligne <http://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.022>, consulté le 9 juillet 2016.
- ECHA (c). (2016). *Substance information Estrone*. En ligne <http://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.150>, consulté le 9 juillet 2016.
- ECHA (d). (n.d.). *Annexe III – Inventaire*. En ligne <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/annex-iii-inventory/-/dislist/details/AIII-100.000.311>, consulté le 9 juillet 2016.
- ECHA (e). (n.d.). *A propos de l'Agence*. En ligne <http://echa.europa.eu/about-us>, consulté le 9 juillet 2016.
- EPA. (2015). *Summary of the Clean Water Act*. En ligne <https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-clean-water-act>, consulté le 10 juillet 2016.
- EPA. (2016). *Drinking Water Contaminants – Standards and Regulations*. En ligne <https://www.epa.gov/dwstandardsregulations>, consulté le 10 juillet 2016.

*Étudiants par domaine, cursus, orientation et catégorie d'études, selon le sexe, en distinguant la nationalité (Belges, Etrangers de l'U.E. et Etrangers hors U.E.) – Tableau interuniversitaire et tableaux par institution (Tableau 1.7.2.).* (2014). Bruxelles : CRef. En ligne : <http://www.cref.be/annuaire/2014/>

EUR-Lex Access to European Union Law. (2015). *Principe de précaution*. En ligne <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=URISERV%3A132042>, consulté le 9 juillet 2016.

Jobling, S. & al. (2012). *The impacts of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments The Weybridge+15 (1996-2011) report (EEA Technical report n°2/2012)*. Luxembourg: Publications Office of the European Union. DOI: 10.2800/41462

Jobling, S. & Owen, R. (2013). Ethinyl œstradiol in the aquatic environment. In D. Gee, P. Grandjean, S.F. Hansen, S. van den Hove, M. MacGarvin, J. Martin, G. Nielsen, D. Quist & D. Stanners (Eds), *Late lessons from early warnings : science, precaution, innovation* (pp.279-307). Luxembourg & Copenhagen : Publications Office of the European Union & European Environment Agency. DOI : 10.2800/73322

Organisation Mondiale de la Santé. (s.d.). *Programme international sur la sécurité des substances chimiques*. En ligne sur le site web de l'OMS <http://www.who.int/ipcs/fr/>, consulté le 2 juin 2016.

United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. (2015). *Trends in Contraceptive Use Worldwide 2015 (ST/ESA/SER.A/349)*. New York: United Nations. ISBN 978-92-1-151546-6

## **Littérature grise**

Endocrine Society. (2016). *Breaking: EC's overreaching decision fails to protect public health*. En ligne <http://endocrinenews.endocrine.org/european-commissions-overreaching-decision-fails-to-protect-public-health/>, consulté le 2 juillet 2016.

Horel, S. (2016). Perturbateurs endocriniens : tollé contre Bruxelles. *Le Monde*, En ligne [http://www.lemonde.fr/planete/article/2016/06/16/perturbateurs-endocriniens-tolle-contre-bruxelles\\_4951900\\_3244.html](http://www.lemonde.fr/planete/article/2016/06/16/perturbateurs-endocriniens-tolle-contre-bruxelles_4951900_3244.html), consulté le 2 juillet 2016.

## **Méthodologie**

Berthier, N. (2010). *Les Techniques d'enquête en sciences sociales Méthodes et exercices corrigés* (4<sup>e</sup> éd.). Paris : Armand Colin.

Lugen, M. (s.d.). *Petit guide de méthodologie de l'enquête*. Document non publié, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles.



# ANNEXES

## *Annexe 1. Guide d'entretien*

### **Guide d'entretien**

*Les entretiens effectués avec une pharmacienne et deux gynécologues lors de la phase préparatoire à l'élaboration des questionnaires (destinés aux gynécologues et aux étudiants en médecine) se sont tous les trois basés sur ce guide d'entretien.*

#### **Traitements œstroprogestatifs**

- Dans quels types de traitements trouve-t-on des œstrogènes et de la progestérone : Contraception ? Ménopause ? Autres ?
- Quels traitements sont le plus prescrits et selon quels critères ?
- Quelles raisons priment en général pour les patientes?
- Comment fonctionnent les différentes contraceptions ? Passages systémiques ou pas ?
- Où puis-je trouver des informations chiffrées sur les prescriptions de traitements œstroprogestatifs?
- Y a-t-il eu une évolution dans le nombre de personnes sous contraception hormonale sur les dernières décennies (l'âge auquel on la commence, ... ) ?
- Le nombre de personnes qui prennent un traitement substitutif pendant la ménopause est-il conséquent ?
- Quels sont les impacts avérés sur la santé des femmes qui prennent des traitements œstroprogestatifs ou à œstrogènes seuls ?

#### **Perturbateurs endocriniens**

- Qu'est-ce que ce terme évoque pour vous ?
- Avez-vous déjà entendu parler du fait que les œstrogènes peuvent perturber le système reproducteur de certains poissons quand ils se retrouvent concentrés dans les milieux aquatiques ?
- Est-ce que c'est un phénomène connu dans le monde médical ?
  - Si oui, quelles réactions observe-t-on autour de ce phénomène ? On y prête attention ? Ca importe peu ? Ca change quelque chose dans la pratique ?
  - Si non, avez-vous des pistes qui expliqueraient pourquoi ça n'est pas connu ?
- Quelle est votre réaction ?

#### **Conscience générale des impacts environnementaux de la médecine occidentale**

- Y a-t-il une connaissance en général des impacts de la médecine occidentale sur l'environnement ?
- Savez-vous ce qu'il advient des déchets médicamenteux ?

## **Entretiens préparatoires à l'élaboration des questionnaires**

### **Fiches des interviewés**

Aline Assadourian-pharmacienne : (rencontrée le 21 mars, durée 30 min)

Aline Assadourian a 36 ans et est pharmacienne. Elle a fini ses études en 2004.

Nous l'avons rencontrée dans le cadre d'un entretien semi-directif dans le but d'explorer le sujet avec une experte du domaine. Cet entretien nous a permis de nous familiariser avec les aspects pharmaceutiques du sujet : les différentes utilisations des œstrogènes, la connaissance de la problématique dans le milieu pharmaceutique, la conscience écologique des patientes et le traitement des déchets pharmaceutiques.

Isabelle Jeanjot-gynécologue : (rencontrée le 18 mai, durée 30 min)

Isabelle Jeanjot est gynécologue-sénologue, elle pratique la gynécologie depuis 2010. Elle a travaillé plusieurs années dans le service gynécologie de l'hôpital Saint-Pierre et est maintenant en planning familial. Nous l'avons rencontrée dans le cadre d'un entretien semi-directif qui nous aura permis de tester l'ébauche de questionnaire destiné aux gynécologues et ainsi d'approfondir le sujet et de mieux comprendre les différents traitements contenant des œstrogènes, les habitudes de prescriptions, la connaissance du sujet par le monde médical et par les patientes, la place de l'environnement dans la pratique de la médecine,...

Cette rencontre nous aura permis d'améliorer le questionnaire d'une part et de compléter leur analyse d'autre part.

Yannick Manigart-gynécologue : (rencontré le 8 juin, durée 30 min)

Yannick Manigart est gynécologue-obstétricien, il a 45 ans et pratique dans le service gynécologie à l'hôpital Saint Pierre. Il nous a été recommandé pour l'intérêt qu'il porte aux impacts des contraceptifs. Nous l'avons rencontré dans le cadre d'un entretien semi-directif qui nous aura permis de tester l'ébauche de questionnaire destiné aux gynécologues et ainsi d'approfondir le sujet, de mieux comprendre les différents traitements contenant des œstrogènes, les habitudes de prescriptions, la connaissance du sujet par le monde médical et par les patientes, la place de l'environnement dans la pratique de la médecine, la perception des patientes et de ramener l'aspect environnemental au niveau des autres facteurs influençant le choix du contraceptif.

### Annexe 3. Questionnaire destiné aux étudiants en médecine en Wallonie et à Bruxelles

Questionnaire destiné aux étudiant(e)s en médecine

27/07/16 02:35

## Questionnaire destiné aux étudiant(e)s en médecine

NB: Ce questionnaire est totalement anonyme. Il a pour objectif de refléter des faits. Nous comptons donc sur vous pour y répondre de la manière la plus proche possible de la réalité. D'avance merci.

\*Obligatoire

1. **1. Quel âge avez-vous ? \***

*Une seule réponse possible.*

- 16 ans ou moins
- entre 17 et 20 ans
- entre 21 et 25 ans
- entre 26 et 30 ans
- entre 31 et 35 ans
- 36 ans ou plus

2. **2. Vous êtes \***

*Une seule réponse possible.*

- Une femme
- Un homme

3. **3. En quelle année d'études êtes-vous actuellement? \***

*Une seule réponse possible.*

- 1ère année de bachelier
- 2ème année de bachelier
- 3ème année de bachelier
- 1ère année de master
- 2ème année de master
- 3ème année de master
- 4ème année de master
- assistantat

**4. 4. Dans quelle université faites-vous vos études de médecine ? \***

*Une seule réponse possible.*

- UCL
- ULB
- UMONS
- UNamur
- ULG
- Autre : .....

**5. 5. Avez-vous suivi une(d') autre(s) formation(s) avant d'entamer vos études de médecine ou en parallèle de celles-ci ? \***

*Une seule réponse possible.*

- Oui     *Passez à la question 6.*
- Non     *Passez à la question 7.*

### **Autre formation**

**6. 5a. Quelle(s) formation(s) ? \***

.....

.....

.....

.....

.....

**7. 6. Pensez-vous que la médecine occidentale ait des impacts négatifs sur l'environnement ? \***

*Une seule réponse possible.*

- Oui     *Passez à la question 8.*
- Non     *Passez à la question 9.*
- Je ne sais pas     *Passez à la question 9.*

### **Impacts de la médecine occidentale**

**8. 6a. Selon vous la médecine occidentale a des impacts sur \****Plusieurs réponses possibles.*

- Le changement climatique
- La pollution de l'air
- La pollution de l'eau
- La pollution des sols
- La biodiversité
- Autre : .....

**Les perturbateurs endocriniens****9. 7. Selon vous un "perturbateur endocrinien" est : (qcm sans point négatif ;- ) \****Une seule réponse possible.*

- Une hormone présente en trop grande quantité dans l'organisme
- Un pesticide capable de bloquer certains récepteurs endocriniens
- Une substance capable d'interférer avec la régulation hormonale de l'organisme
- Un mélange d'hormones induisant un effet non désiré sur l'organisme
- Je ne sais pas ce qu'est un perturbateur endocrinien

**10. 8. Le sujet des perturbateurs endocriniens a-t-il été traité dans l'un de vos cours de médecine ? \****Une seule réponse possible.*

- Oui     *Passez à la question 11.*
- Non     *Passez à la question 13.*
- Je ne sais pas     *Passez à la question 13.*

**PE en cours****11. 8a. Dans quel(s) cours les perturbateurs endocriniens ont-ils été abordés ? (si vous vous en souvenez) \***

.....

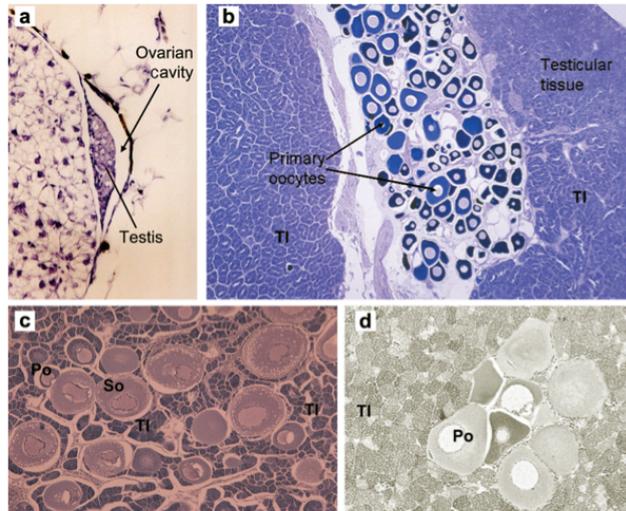
**12. 8b. Est-ce que "l'impact environnemental" des perturbateurs endocriniens y a aussi été abordé ? \****Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

## L'impact des oestrogènes et de la progestérone dans les milieux aquatiques (\*lire les lignes ci-dessous)

Selon l'Agence Européenne de l'Environnement et de nombreuses études ayant traité ce sujet, il y a une forte corrélation entre les rejets de substances oestro-progestatives (issues entre autres des contraceptions hormonales) et la féminisation de certains poissons dans les milieux aquatiques (voir coupe histologique ci-dessous). Ces événements induisent d'importantes dérégulations des écosystèmes touchés.

### Phénotypes intersex : coupes histologiques



**Figure 3. Histological sections showing intersex phenotypes in roach (*Rutilus rutilus*). (a) Presence of a female-like ovarian cavity in an otherwise normal testis. (b) severely intersex gonad showing a testis containing a large number of primary oocytes at a single focus, (c) severely intersex gonad with large numbers of both primary and secondary oocytes dispersed throughout the testis, and (d) mildly intersex gonad with a small number of primary oocytes found at focal points throughout the testis (the more common condition in roach living in English rivers). Abbreviations: TI, testis lobule; Po, primary oocyte; So, secondary oocyte. The scale bar represents 100 micrometers.**

Source : Tyler, C.R. & Jobling, S. (2008). Roach, sex, and gender-bending chemicals : The feminization of wild fish in english rivers. *BioScience*, 58(11), 1051-1059.

#### 13. 9. En aviez-vous déjà entendu parler? \*

Plusieurs réponses possibles.

- Non
- Oui, j'ai déjà entendu cette information par hasard
- Oui, via des cours de médecine
- Oui, j'ai lu/vu des articles/reportages sur le sujet
- Autre : .....

**14. 10. En tant qu'étudiant(e) en médecine, \****Plusieurs réponses possibles.*

- cette information vous laisse indifférent(e).
- vous comptez en parler avec vos professeurs et autres personnes ressources du domaine médical.
- vous êtes prêt(e) à faire des recherches personnelles sur le sujet pour en savoir davantage.
- vous êtes prêt(e) à participer à un projet développant des alternatives moins polluantes.
- Autre : .....

**15. 11. De quelle affirmation vous sentez-vous le (la) plus proche ? "En tant qu'étudiant(e) en médecine, je trouve que... \****Une seule réponse possible.*

- ...les questions environnementales ne doivent pas être abordées dans le cursus, ce n'est pas leur place."
- ...il serait intéressant d'avoir un petit cours sur les impacts environnementaux de la médecine."
- ...il est primordial que l'on étudie ce phénomène et les alternatives moins polluantes quand il y en a."
- Autre : .....

**16. 12. De quelle affirmation vous sentez-vous le (la) plus proche ? "En tant que futur médecin, je pense que... \****Une seule réponse possible.*

- ...l'aspect environnemental ne doit pas influencer le choix du traitement."
- ...il faut tenir compte de l'aspect environnemental, mais l'efficacité du traitement reste le plus important."
- ...le choix du traitement doit tenir compte des besoins du patient et de l'impact environnemental sur un même pied d'égalité."
- ...l'aspect environnemental est primordial."
- Autre : .....

## Habitudes écologiques

## 17. 13. Où situez-vous vos habitudes par rapport aux comportements suivants ? \*

Une seule réponse possible par ligne.

	Je n'y fais pas attention	Ça m'arrive de temps en temps	La plupart du temps	Systématiquement	Je le fais, mais pas pour des raisons environnementales
Je ramasse mes déchets (ex: mégots, canettes, emballages sur la plage, dans les parcs,...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
J'achète local et de saison	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je privilégie la mobilité douce (ped, vélo, transports en communs,...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je fais attention à ma consommation d'eau (ex: temps des douches, robinet fermé pendant le brossage des dents,...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## 18. 14. Vous a-t-on inculqué une conscience écologique durant votre enfance? \*

Une seule réponse possible.

- Pas du tout
- On m'a inculqué quelques habitudes par-ci par-là (ex: trier les déchets, éteindre les lumières en quittant la pièce,...)
- Beaucoup de choses étaient mises en places pour limiter l'impact environnemental du ménage (ex: réutilisation des eaux usées, compost, déplacements à vélo principalement,...)
- Autre : .....

Passez à "Un grand merci pour vos précieuses réponses!".

**Un grand merci pour vos précieuses réponses!**

*Annexe 4. Test  $\chi^2$  du le sex-ratio de l'échantillon d'étudiants en médecine*

**Test  $\chi^2$  : Evaluation du sex-ratio du questionnaire destiné aux étudiants en médecine**

	femmes	hommes	Total
Questionnaire	550	242	792
Réalité (CRef)	5293	3484	8777
Total	5843	3726	9569

Performed Test: Chi-square with Yates correction  
 Chi squared equals 25.136 with 1 degrees of freedom.  
 p-Value The two-tailed P value is less than 0.0001  
 The association between rows (groups) and columns (outcomes) is considered to be extremely statistically significant.

*Annexe 5. Test de corrélations*

**Recherche de corrélations entre les questions d'opinion de comportement ou d'intention et les questions déterminant le profil des répondants.**

*Analyse de régression multivariable via R version 3.2.0*

p-value : \*\*\* < 0,001  
 \*\* < 0,01  
 \* < 0,05

Q6.Pensez-vous que la médecine occidentale ait des impacts négatifs sur l'environnement ?						
	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	p-value	Significance
Q1. Age	1	0,268664474	0,268664474	0,359935665	0,548715104	
Q2. Sexe	1	3,848128962	3,848128962	5,155422437	0,023444074	*
Q3. Année d'étude	1	5,318673455	5,318673455	7,12554302	0,007756351	**
Q4. Université	1	1,303668818	1,303668818	1,746553596	0,186695603	
Q5. Autre formation	1	0,48303875	0,48303875	0,647137566	0,421381492	
Q14. Education à l'écologie	1	1,678735858	1,678735858	2,249039103	0,134099451	
Residuals	785	585,942524	0,746423597	NA	NA	

<b>Q9. En aviez-vous déjà entendu parler?</b>						
	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	p-value	Significance
Q1. Age	1	167,2548124	167,2548124	12,29970693	0,000478771	***
Q2. Sexe	1	0,360015861	0,360015861	0,02647511	0,870787279	
Q3. Année d'étude	1	81,75531705	81,75531705	6,0121824	0,01442424	*
Q4. Université	1	0,019661106	0,019661106	0,001445853	0,969677918	
Q5. Autre formation	1	4,495816333	4,495816333	0,330616635	0,565460972	
Q14. Education à l'écologie	1	5,810966253	5,810966253	0,427331093	0,51349289	
Residuals	785	10674,64685	13,59827624	NA	NA	

<b>Q10. Intention: En tant qu'étudiant en médecine...</b>						
	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	p-value	Significance
Q1. Age	1	638,2116548	638,2116548	2,162758821	0,141791339	
Q2. Sexe	1	1571,727665	1571,727665	5,326239102	0,02126585	*
Q3. Année d'étude	1	236,89588	236,89588	0,802787994	0,370535776	
Q4. Université	1	62,64440576	62,64440576	0,212288102	0,645107508	
Q5. Autre formation	1	33,79389258	33,79389258	0,114520064	0,735146136	
Q14. Education à l'écologie	1	29,02252478	29,02252478	0,098350948	0,75390092	
Residuals	785	231646,7949	295,0914585	NA	NA	

<b>Q11. Place de l'aspect environnemental dans le cursus de médecine: En tant qu'étudiant(e) en médecine, je trouve que...</b>						
	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	p-value	Significance
Q1. Age	1	208,5655545	208,5655545	0,833539797	0,36153126	
Q2. Sexe	1	462,7619586	462,7619586	1,849444938	0,174238401	
Q3. Année d'étude	1	69,92926496	69,92926496	0,279474842	0,597195061	
Q4. Université	1	71,59560137	71,59560137	0,286134415	0,592859886	
Q5. Autre formation	1	1563,151063	1563,151063	6,24718987	0,012642194	*
Q14. Education à l'écologie	1	4092,448939	4092,448939	16,3556205	5,77E-05	***
Residuals	785	196420,088	250,2166726	NA	NA	

<b>Q12. Place de l'aspect environnemental dans la pratique de la médecine: En tant que futur médecin, je pense que...</b>						
	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	p-value	Significance
Q1. Age	1	6,641108695	6,641108695	0,437571289	0,508491135	
Q2. Sexe	1	123,6913137	123,6913137	8,14980903	0,004420093	**
Q3. Année d'étude	1	121,9202795	121,9202795	8,033118619	0,004710896	**
Q4. Université	1	4,041361603	4,041361603	0,266278402	0,60598456	
Q5. Autre formation	1	66,62278907	66,62278907	4,389661584	0,036477367	*
Q14. Education à l'écologie	1	13,05760456	13,05760456	0,860343224	0,353927754	
Residuals	785	11914,10509	15,17720393	NA	NA	

Source : Elaboration personnelle à partir des résultats du questionnaire à destination des étudiants en médecine

## Questionnaire destiné aux gynécologues et médecins généralistes pratiquants la 'petite' gynécologie (contraceptions,...)

NB: Ce questionnaire est totalement anonyme. Il a pour objectif de refléter des faits. Nous comptons donc sur vous pour y répondre de la manière la plus proche possible de la réalité. D'avance merci!

\*Obligatoire

1. **1a. Vous êtes \***

*Une seule réponse possible.*

- Une femme  
 Un homme

2. **1b. Quel âge avez-vous ? \***

*Une seule réponse possible.*

- 30 ans ou moins  
 entre 31 et 35 ans  
 entre 36 et 40 ans  
 entre 41 et 45 ans  
 entre 46 et 50 ans  
 entre 51 et 55 ans  
 entre 56 et 60 ans  
 plus de 60 ans

3. **1c. Où avez-vous suivi vos études de médecine ? \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- UCL  
 ULB  
 ULG  
 UNamur  
 UMONS  
 Autre : .....

**4. 1d. Quand avez-vous commencé à pratiquer ? \***

*Une seule réponse possible.*

- Avant 1975
- 1976 - 1980
- 1981 - 1985
- 1986 - 1990
- 1991 - 1995
- 1996 - 2000
- 2001 - 2005
- 2006 - 2010
- 2011 - 2015
- en 2016

**5. 1e. Où pratiquez-vous actuellement? (plusieurs réponses possibles) \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- en hôpital
- en maison médicale
- en planning familial
- en cabinet privé
- à domicile
- Autre : .....

**6. 1f. Vous êtes**

*Une seule réponse possible.*

- Gynécologue
- Médecin généraliste pratiquant aussi la 'petite' gynécologie
- Autre : .....

## Prescription de contraceptifs

7. **2a. Quelle quantité environ de chacun des contraceptifs suivants avez-vous prescrite sur la dernière année ? (approximation en % de prescriptions totales de contraceptifs) \***

Une seule réponse possible par ligne.

	Je n'en ai pas du tout prescrit	J'en ai prescrit quelques-uns (5-10%)	Je l'ai prescrit de temps en temps (10-30%)	Je l'ai souvent prescrit (30-60%)	Je l'ai quasi systématiquement prescrit (+ de 60%)
La pilule oestro-progestative	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La pilule sans oestrogènes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Le patch	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L'anneau	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L'implant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Le DIU hormonal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Le DIU en cuivre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La ligature des trompes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

8. **2b. Comment expliquez-vous la place du(des) contraceptif(s) que vous avez le plus prescrit(s) ? (de 1 à 3 réponses) \***

Plusieurs réponses possibles.

- Le confort des patientes (moins voire pas de saignements, moins de douleurs de règles,...)
- L'efficacité du contraceptif
- Le prix du contraceptif
- Son moindre impact environnemental
- La réputation du contraceptif (très connu grâce au bouche à oreille, médias,...)
- Son côté naturel (pas ou peu d'hormones administrées à l'organisme)
- Son aspect "peu invasif"
- Autre : .....

9. **2c. Avez-vous observé des changements/évolutions au niveau des habitudes de contraception sur les dernières décennies ? \***

Une seule réponse possible.

- Oui      *Passez à la question 10.*
- Non      *Passez à la question 11.*
- Je ne sais pas      *Passez à la question 11.*

## Evolution des habitudes de contraception

10. **2d. Pouvez-vous décrire de manière concise l' (les) évolution(s) que vous avez observée(s) et les raisons de celle(s)-ci ? \***

.....

.....

.....

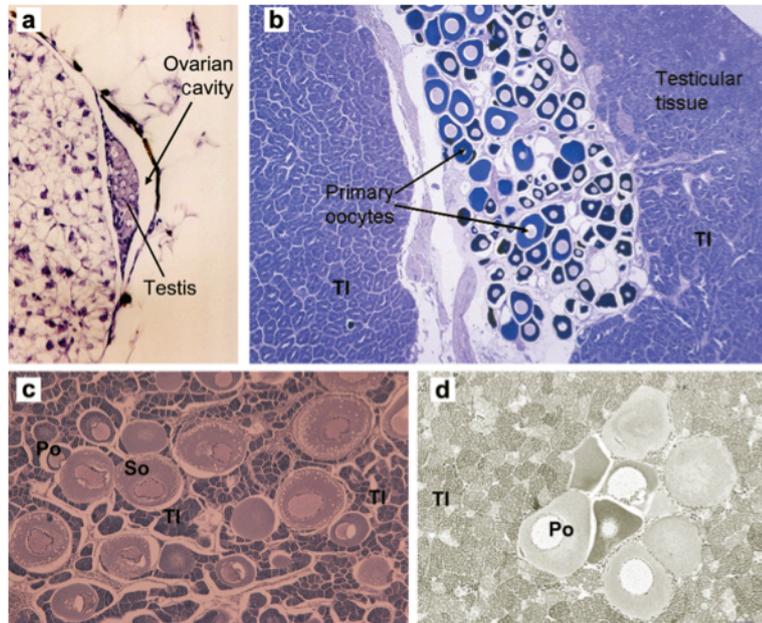
.....

.....

### L'impact des oestrogènes dans les milieux aquatiques

Selon l'Agence Européenne de l'Environnement et de nombreuses études ayant traité ce sujet, il y a une forte corrélation entre les rejets d'oestrogènes (issus entre autres des contraceptifs hormonaux) et la féminisation de certains poissons dans les milieux aquatiques (voir coupes histologiques ci-dessous). Ces événements induisent d'importantes dérégulations des écosystèmes touchés.

### Phénotypes intersex : coupes histologiques



**Figure 3. Histological sections showing intersex phenotypes in roach (*Rutilus rutilus*).** (a) Presence of a femalelike ovarian cavity in an otherwise normal testis, (b) severely intersex gonad showing a testis containing a large number of primary oocytes at a single focus, (c) severely intersex gonad with large numbers of both primary and secondary oocytes dispersed throughout the testis, and (d) mildly intersex gonad with a small number of primary oocytes found at focal points throughout the testis (the more common condition in roach living in English rivers). Abbreviations: TI, testis lobule; Po, primary oocyte; So, secondary oocyte. The scale bar represents 100 micrometers.

Source : Tyler, C.R. & Jobling, S. (2008). Roach, sex, and gender-bending chemicals : The feminization of wild fish in english rivers. *BioScience*, 58(11), 1051-1059.

11. **3a. En aviez-vous déjà entendu parler ? (plusieurs réponses possibles) \****Plusieurs réponses possibles.*

- Non.
- Oui, j'ai déjà entendu cette information par hasard.
- Oui, des patientes m'en ont parlé.
- Oui, c'est une information connue dans le monde médical.
- Oui, j'ai lu/vu des articles/reportages sur le sujet.
- Autre : .....

12. **3b. En tant que médecin gynécologue/généraliste : (plusieurs réponses possibles) \****Plusieurs réponses possibles.*

- Vous êtes prêt(e) à participer à un projet développant des alternatives moins polluantes
- Cette information vous laisse indifférent(e)
- Vous comptez faire des recherches personnelles pour en savoir plus sur ce sujet
- Vous comptez en parler avec vos collègues
- Autre : .....

13. **3c. De quelle affirmation vous sentez-vous le (la) plus proche ? "En tant que médecin gynécologue / généraliste, je pense que..." \****Une seule réponse possible.*

- ...l'aspect environnemental ne doit pas influencer le choix du contraceptif."
- ...il faut tenir compte de l'aspect environnemental, mais ce n'est pas le plus important dans le choix du contraceptif."
- ...le choix du contraceptif doit tenir compte des besoins du patient et de l'impact environnemental sur un même pied d'égalité."
- ...l'aspect environnemental est primordial."
- Autre : .....

## Prise en compte des impacts environnementaux de la médecine occidentale par le milieu médical

14. **4. De quelle affirmation vous sentez-vous le/la plus proche ? \****Une seule réponse possible.*

- L'aspect environnemental n'a pas sa place dans la pratique de la médecine.
- Il serait intéressant que les acteurs de la santé soient un peu plus au courant des impacts environnementaux de la médecine occidentale et des alternatives moins polluantes.
- Il est primordial de pratiquer une médecine respectueuse de l'environnement.
- Autre : .....

**15. 5. Espace libre et facultatif pour vos commentaires sur le sujet:**

.....

.....

.....

.....

.....

**Un grand merci pour vos précieuses réponses!**

