



Perturbateurs Endocriniens: Le point de vue d'un Toxicologue



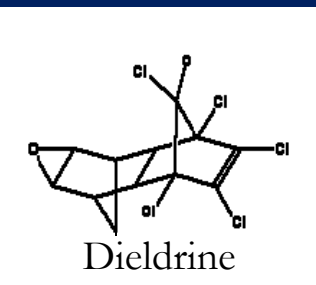
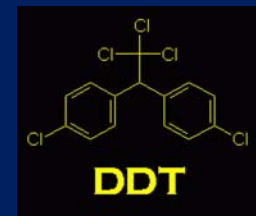
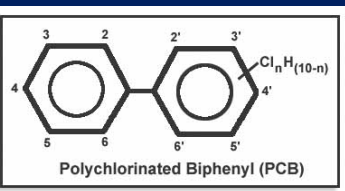
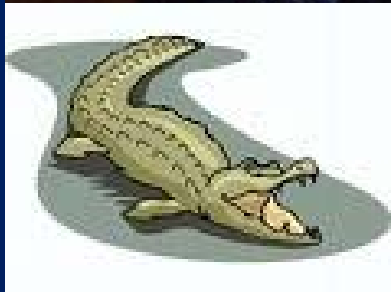
Jean François Narbonne

Pr. Honoraire de Toxicologie (UBx-CNRS),
Ancien expert ANSES et CE

e mail: narbonne.jf@gmail.com

Controverse / Polémique

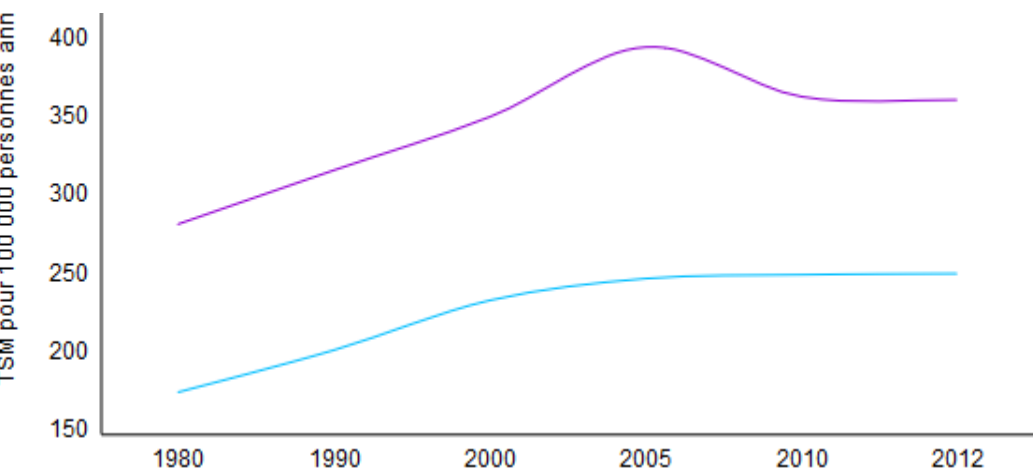
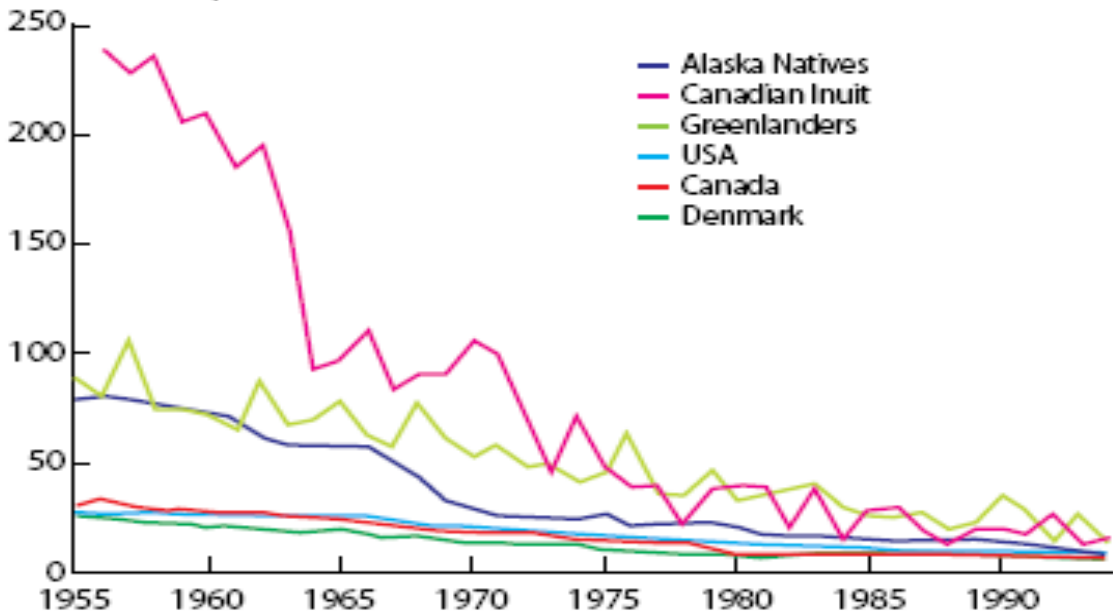
- En décembre 2011, un rapport de plusieurs scientifiques rédigé sous la direction du professeur A. Kortenkamp
- Il dresse un état des lieux des connaissances scientifiques relatives aux perturbateurs endocriniens et a été remis à la direction générale de l'environnement de la Commission européenne
- Ce rapport indique que l'exposition à certaines substances chimiques contribue aux désordres endocriniens chez l'homme et l'animal.



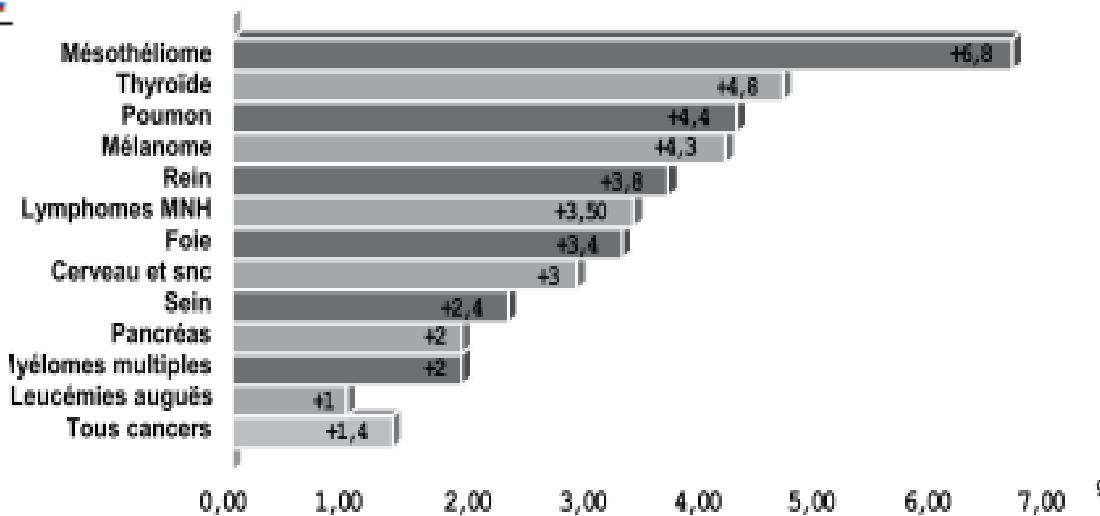
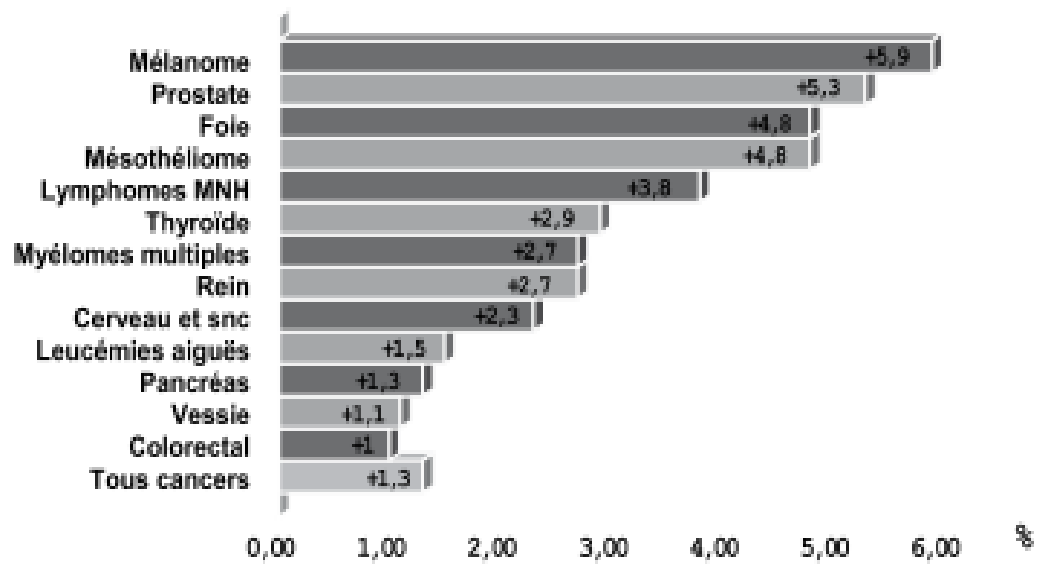
Les atteintes de la faune :

- Les pygargues à tête blanche : désintérêt pour la reproduction, stérilité, diminution de l'épaisseur des coquilles (DDT, dieldrine)
- Disparition des loutres : dieldrine
- Stérilité des visons : miettes de poulet au distilbène et poissons des Grands lacs (PCB)
- Goélands : malformations des oisillons et dioxines, femelles nichant ensemble et coquilles minces (DDT et surtout DDE)
- Alligators et micropenis et stérilité (lac Apopka) : dicofol
- Syndrome de dépérissement chez les oisillons
- Trouble de la fertilité chez les ours : PCB surtout..

Infant deaths per 1000 live births



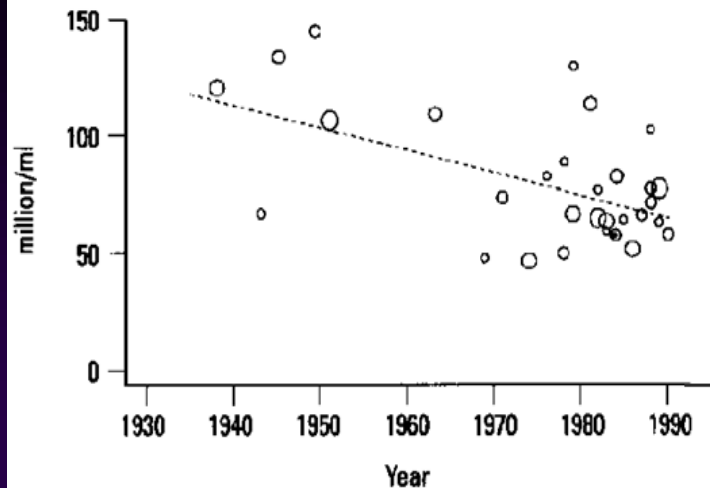
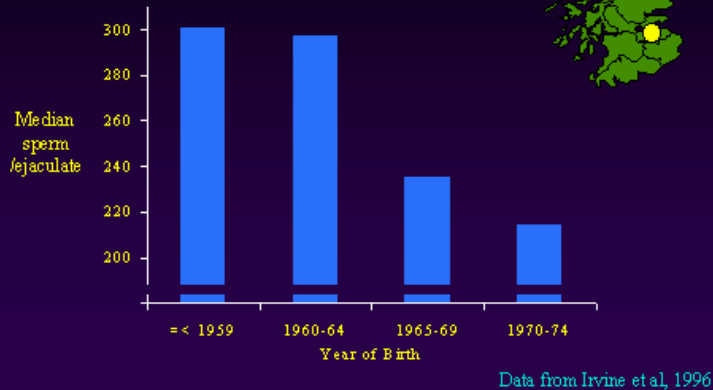
Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012.



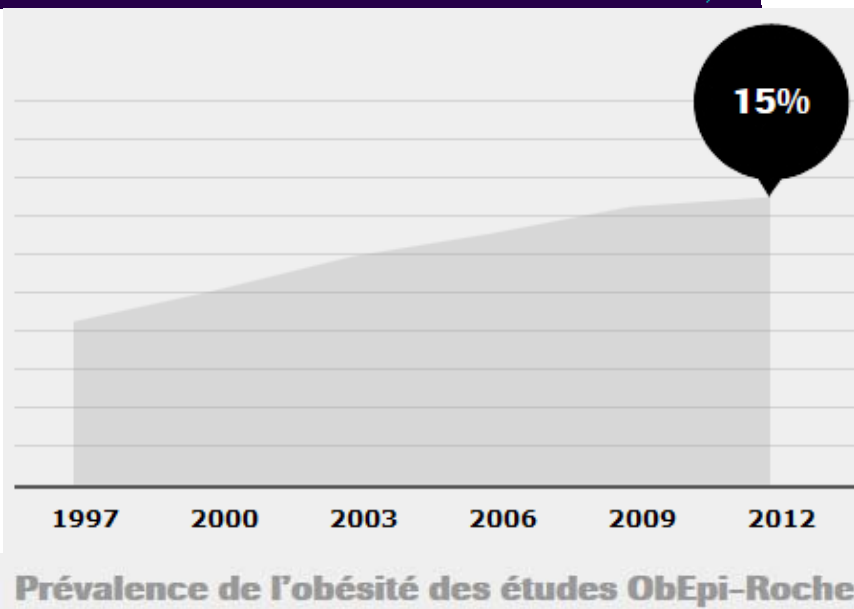
Taux annuel moyen d'augmentation de l'incidence des cancers en France (1978-2000)

Conséquences sanitaires de la pollution massive des 30 glorieuses

Semen quality in Edinburgh



AUTISM	10X	increase early 80's-1996
MALE BIRTH DEFECTS	2X	increase hypospadias, 1970-1993
CHILDHOOD ASTHMA	2X	increase 1982-1993
ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	62%	increase in children, 1973-1999
CHILDHOOD BRAIN CANCER	40%	increase 1973-1994
PRETERM BIRTH	23%	increase mid 80's-2002
INFERTILITY	5-10%	of couples
BIRTH DEFECTS	3-5%	of all babies
SPERM COUNTS	1%	decrease yearly 1934-1996

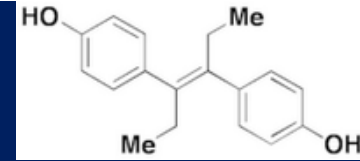


A BABY'S ORGANS AND SYSTEMS ARE RAPIDLY DEVELOPING, AND THUS ARE OFTEN MORE VULNERABLE TO DAMAGE FROM CHEMICAL EXPOSURE.

Les Exemples

- DES
- Pesticides Organochlorés
- Les PCBs

Diéthylstilboestrol (DES)/ Distilbène



- Œstrogène de synthèse pour grossesse difficile, arrêt lactation, bouffées de chaleur, pilule du lendemain, acné, cancer de la prostate....
- En France, environ 200 000 femmes traitées entre 1948 et 1977, 160 000 naissances, 80 000 filles et 80 000 fils
- Chez les filles de femmes traitées : anomalies au niveau du vagin, du col et du corps de l'utérus, des trompes, malformations génitales graves pouvant entraîner une stérilité.
- Responsable de cancers du vagin (adénocarcinome à cellules claires) et du col de l'utérus.
- Chez les garçons de femmes traitées : kystes épидидymaires, anomalies testiculaires, hypospadias, épispadias plus fréquents que dans la population générale. Ainsi que cancers testiculaires, pathologies rhumatismales...
- Existences d'anomalies congénitales graves chez les filles DES survenant à distance, non immédiatement décelables

Pesticides et Cancers

Type de cancer	Asso.	Pesticides impliqués
LNH	++	OC, OP, Triazines, Carbamates, Phenoxy Ac, Pyréthri-noïdes
Leucémies	+	OC, OP, Carbamates, Chloroacétamides
Hodgkins	+/-	
Myélomes multiples	++	
Prostate	++	Chlordécone, OP, Carbamates, Pyréthri-noïdes
Testicule	+/-	OC
Cerveau	++	
Mélanome cutané	+/-	OC, OP, Carbamates

PE: Définition

- Une définition des Perturbateurs Endocriniens (PE) a été donnée par l'OMS en 1999 : « *Un PE est une substance exogène ou un mélange qui altère le fonctionnement du système endocrinien et qui induit des effets toxiques sur un organisme intact, ou sa descendance, ou sur certaines populations* ».
- Cette définition est floue et sujette à interprétations, car chaque terme peut avoir plusieurs sens, surtout si on tient compte des difficultés de traduction.

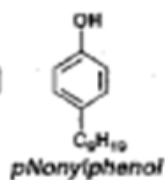
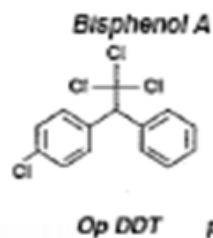
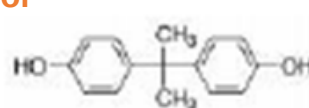
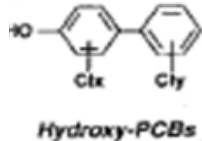
Pharmaceuticals

Atenolol
 Atorvastatin
o-Hydroxy atorvastatin
p-Hydroxy atorvastatin
 Carbamazepine
 Diazepam
 Diclofenac
 Dilantin
 Enalapril
 Fluoxetine
 Norfluoxetine
 Gemfibrozil
 Meprobamate
 Naproxen
 Risperidone
 Simvastatin
Simvastatin hydroxy acid
 Sulfamethoxazole
 Triclosan
 Trimethoprim



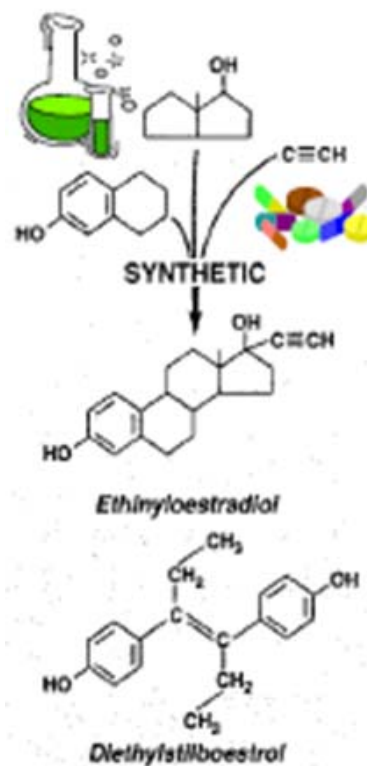
Potential EDCs

Atrazine
 Benzophenone
 BHA
 BHT
 α -BHC
 β -BHC
 γ -BHC
 δ -BHC
 Bisphenol A
 Butylbenzyl phthalate
 DEET
 Diazinon
 Dioctyl phthalate
 Galaxolide
 Linuron
 Methoxychlor
 Metolachlor
 Musk ketone
 Nonylphenol
 Octachlorostyrene
 Octylphenol
 PCBs
 TCEP
 TCPP
 Tonalide
 Traseolide
 Vinclozolin



Steroid Hormones

Estradiol
 Estrone
 Ethinylestradiol
 Progesterone
 Testosterone

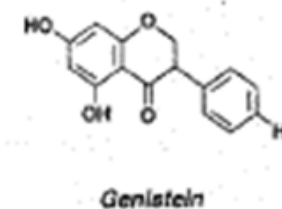
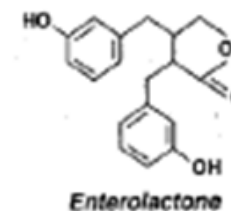


Phytoestrogens

Apigenin
 Biochanin A
 Chrysin
 Coumestrol
 Daidzein
 Equol
 Formononetin
 Genistein
 Glycitein
 Matairesinol
 Naringenin



PHYTOESTROGENS



Mécanismes d'action des PE : Liaisons aux récepteurs

(Wuttke et al, 2010) *ERE: Estrogen Response Elements, ARE: Androgene Response Elements*

Substances	Mécanismes	Effet majeur	Effets biologiques
Agonistes Bisphénol A Phtalates Polyphénols (incluant les isoflavones et la génistéine) Ecrans UV (2-benzophénone, cinnamate, dérivés du camphre)	Activation via RER	Oestrogéno-mimétique	Effets néfastes sur la reproduction ; utérus et glande mammaire
Antagonistes Pesticides, fongicides, herbicides (linuron, procymidone, vinclozoline) Dioxines	Mécanismes variés souvent par inhibition du ARE	Antiandrogénique	Effets néfastes sur la reproduction

Effets sur les protéines enzymatiques ou de transport

Substances	Mécanismes	Hormones affectées Effets biologiques
Fongicides (azoles)	Inhibiteurs de synthèse : inhibition d'une étape de la synthèse (stérol déméthylase et chromatase)	Tous les stéroïdes ; en particulier risque persistant de réduction de synthèse des corticoïdes surrénales
Isoflavones	Inhibition de la peroxydase thyroïdienne	Synthèse de la thyroxine (hypothyroïdisme)
Polyphénols (isoflavones, génistéine)	Augmentation de la sulfatase et diminution de la sulfo-transférase	Augmentation des oestrogènes libres
Effets sur les protéines de transport		
Isoflavones, diphénols polychlorés	Tranathyrétine (protéine de transport des hormones thyroïdiennes)	Altération des taux d'hormones thyroïdiennes libres

Controverse / Polémique

- Le rapport préconise la mise en place d'une réglementation spécifique pour les perturbateurs endocriniens
- Or la perturbation endocrinienne est un mécanisme d'action impliqué dans de nombreuses maladies multifactorielles, ce qui relève du **danger**, alors que la réglementation est basée sur la protection de la santé du consommateur c'est-à-dire l'absence de risques (concept d'innocuité).
- Ainsi toute substance identifiée comme perturbateur endocrinien ne sera pas approuvée et ne pourra donc pas être utilisée. D'où l'importance essentielle de la **définition d'une substance reconnue PE**.

Controverse / Polémique

- Le rapport Kortenkamp a entraîné la réaction des experts de l'évaluation des risques, 18 toxicologues affirmant qu'il n'y a pas lieu de distinguer les perturbateurs endocriniens des autres produits toxiques.
- Cette position bien que contestée par certains journalistes qui ont vu là un effet des lobbies industriels, a été celle des 2500 toxicologues réunis en septembre 2015 à l'occasion du congrès EUROTOX, où le sujet de l'évaluation des PE a fait l'objet d'une session débat.

PE: Le passé

- Les substances ayant des potentialités PE ont déjà en grande partie été réglementées ou interdites depuis les années 70, puisque deux de leurs effets importants que sont la cancérogenèse et la reprotoxicité, sont déjà pris en compte dans l'évaluation des substances CMR (cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques)

Liste des 50 substances prioritaires reprotoxiques classées par l'AFSSET Septembre 2007

Numéro CAS	Nom chimique	Score danger	Score exposition	Score total	CMR Repr Cat*
117 81 7	Phtalate de di(2-ethylhexyl)	12	12	1,750	2
85 68 7	Phtalate de benzyle et de butyle	12	10	1,583	2-3
84 74 2	Phtalate de dibutyle	10	10	1,458	2-3
7440 43 9	Cadmium	7	9	1,188	3
7439 92 1	Plomb	10	6	1,125	1-3
118 74 1	Hexachlorobenzène	6	9	1,125	
108 88 3	Toluène	7	8	1,104	3
25154 52 3	Phénol, nonyl-	5	9	1,063	3
110 80 5	Ethylène glycol éthyléther	10	5	1,042	2
17804 35 2	Benomyl	14	2	1,042	2
71 43 2	Benzène	4	9	1,000	
100 42 5	Styrène	2	10	0,958	
111 15 9	Ethylène glycol éthyléther, acétate	10	4	0,958	2
330 55 2	Linuron	10	4	0,958	2-3
50471 44 8	Vinclozoline	10	4	0,958	2
58 89 9	Hexachlorocyclohexane gamma-	4	8	0,917	
67 66 3	Chloroforme	2	9	0,875	
7440 02 0	Nickel	2	9	0,875	
50 29 3	Dichlorodiphényl trichloroéthane, p-p'	6	6	0,875	
109 86 4	Ethylène glycol méthyléther	10	3	0,875	2
75 15 0	Disulfure de carbone	7	5	0,854	3
106 46 7	Dichlorobenzène, 1,4-	4	7	0,833	
1912 24 9	Atrazine	4	7	0,833	
106 99 0	Butadiène, 1,3-	4	7	0,833	
96 12 8	Dibromo-3-chloropropane, 1,2-	12	1	0,833	1
1836 75 5	Nitrofène	8	4	0,833	2
80 05 7	Bisphénol A	5	6	0,813	3
1746 01 6	2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine	6	5	0,792	
68 12 2	N,N-diméthylformamide	6	5	0,792	2

Numéro CAS	Nom chimique	Score danger	Score exposition	Score total	CMR Repr Cat*
110 49 6	Ethylène glycol méthyléther, acétate	10	2	0,792	2
88 85 7	Dinoseb	10	2	0,792	2-3
630 08 0	Monoxyde de carbone	8	3	0,750	1
1344 37 2	Jaune de sulfochrome de plomb	8	3	0,750	1-3
7758 97 6	Chromate de plomb	8	3	0,750	1-3
121 14 2	Dinitrotoluène, 2,4-	5	5	0,729	3
79 01 6	Trichloroéthylène	2	7	0,708	
108 95 2	Phénol	2	7	0,708	
127 18 4	Tétrachloroéthylène	2	7	0,708	
50 32 8	Benzo(a)pyrène	6	4	0,708	2
7439 97 6	Mercure	6	4	0,708	
87 86 5	Pentachlorophénol	6	4	0,708	
7775 11 3	Chromate de sodium	6	4	0,708	2
7778 50 9	Dichromate de potassium	6	4	0,708	2
7789 09 5	Dichromate d'ammonium	6	4	0,708	2
32536 52 0	Oxyde de diphenyle, dérivé octabromé	6	4	0,708	2-3
1333 82 0	Chrome, trioxyde de	3	6	0,688	3
115 29 7	Endosulfan	4	5	0,667	
12427 38 2	Maneb	4	5	0,667	
106 94 5	Bromopropane, 1-	8	2	0,667	2-3
12656 85 8	Rouge de chromate, de molybdate et de sulfate de plomb	8	2	0,667	1-3

Les 3 premiers phtalates sont classés par REACH comme substituables avant 2018

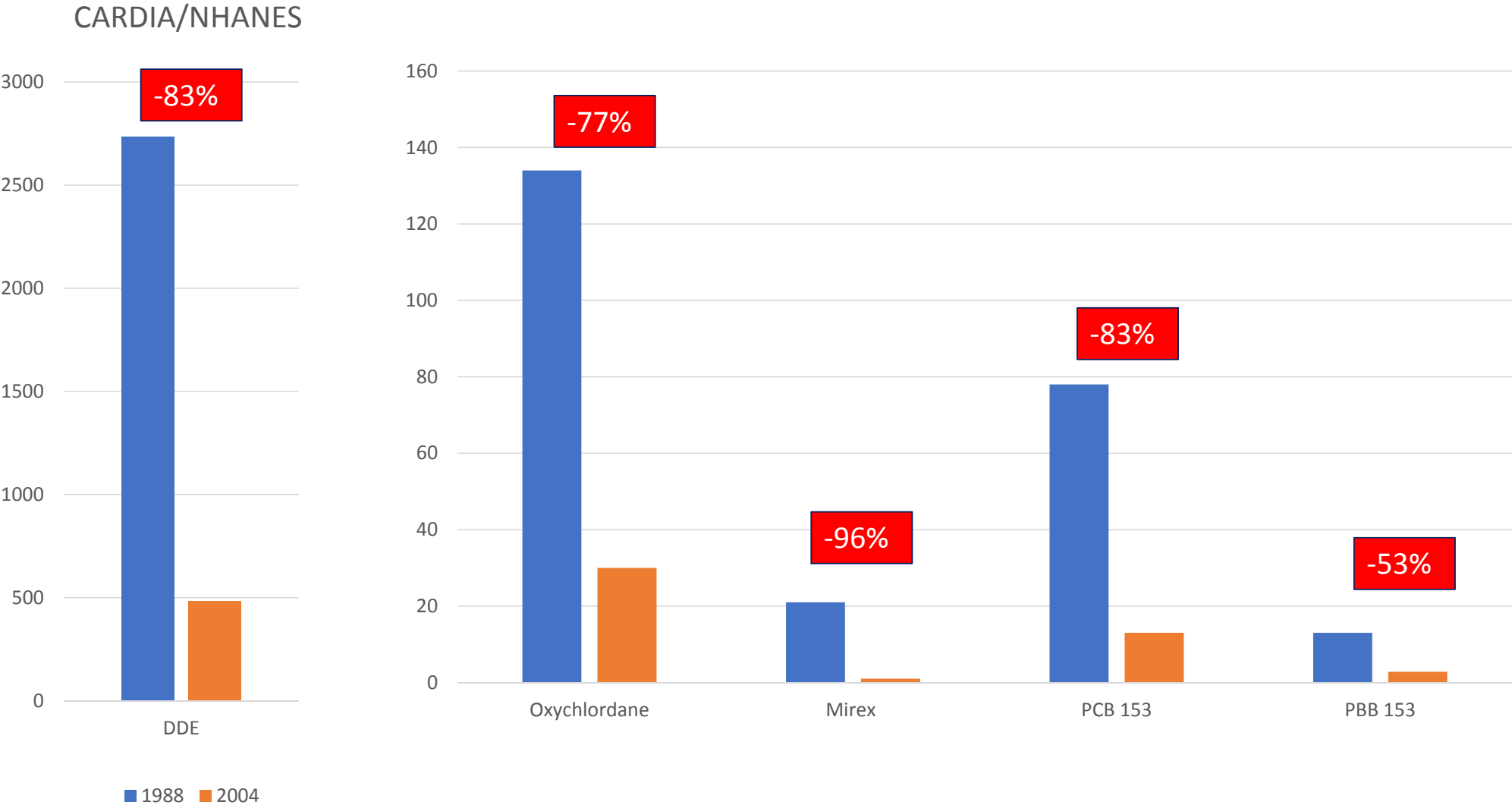
Exposition alimentaire moyenne chez les adultes pour différents PE confirmés ou potentiels, dose d'exposition et apport journalier par individu (de 60 kg)

Substances	Dose d'exposition	Exposition en µg/j
Eléments minéraux - Sb - As - Cd - Hg	µg/kg/j 0,03 0,28 0,16 0,18	37
POPs/PTS - Dioxines - PCBs - PFCs - BFRs - PAHs	ng/kg/j 0,47 1,83 1,40 1,85 0,003	0,33
Pesticides - Organochlorés - Vinclozoline - Deltaméthrine - Dithio-carbamates - Carbaryl - Endosulfan - Méthomyl	µg/kg/j 1,31 0,25 0,28 1,63 0,13 0,42 0,05	244
MCDA - BPA - Phtalates - BADGE	µg/kg/j 0,12 5,55 0,62	384
Phytoestrogènes - Isoflavones - Lignanes	µg/kg/j 8,28 0,236	510
Mycotoxines - Zéaralénone	ng/kg/j 6	0,36

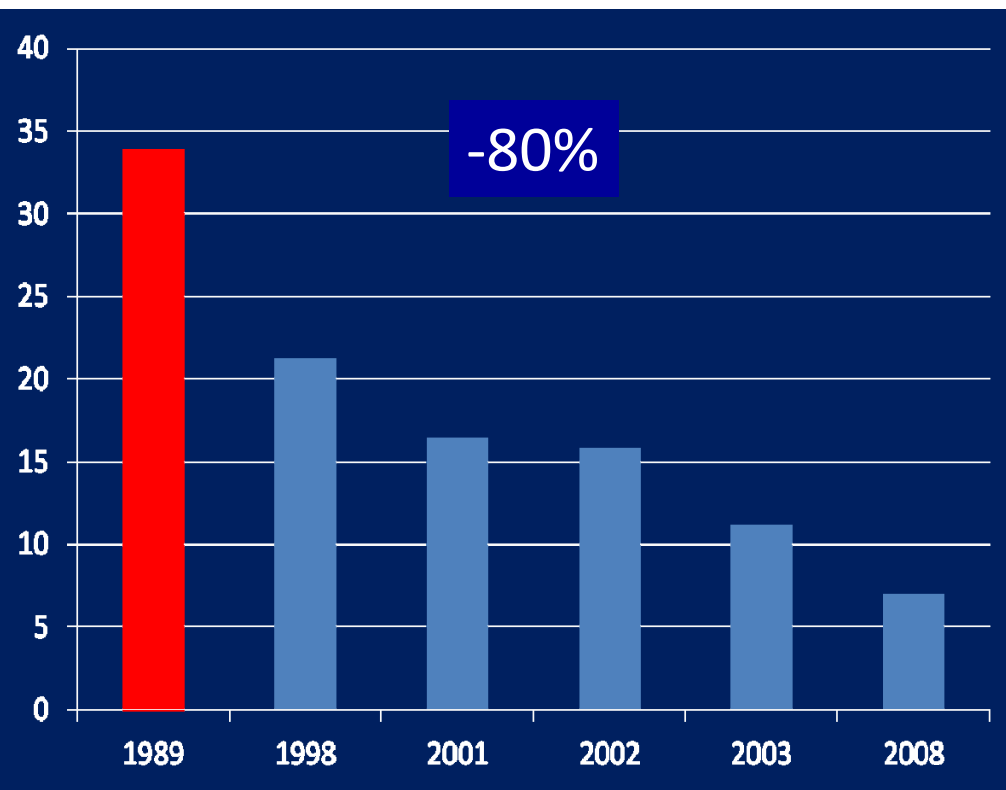
PE: Le passé

- L'application des mesures de gestion prises depuis la création des organismes et agences de sécurité sanitaire nationales et internationales s'est traduite par une baisse importante de la contamination de l'Homme et de l'environnement par ces substances (de l'ordre de 10 fois pour certaines substances) depuis les années 80.

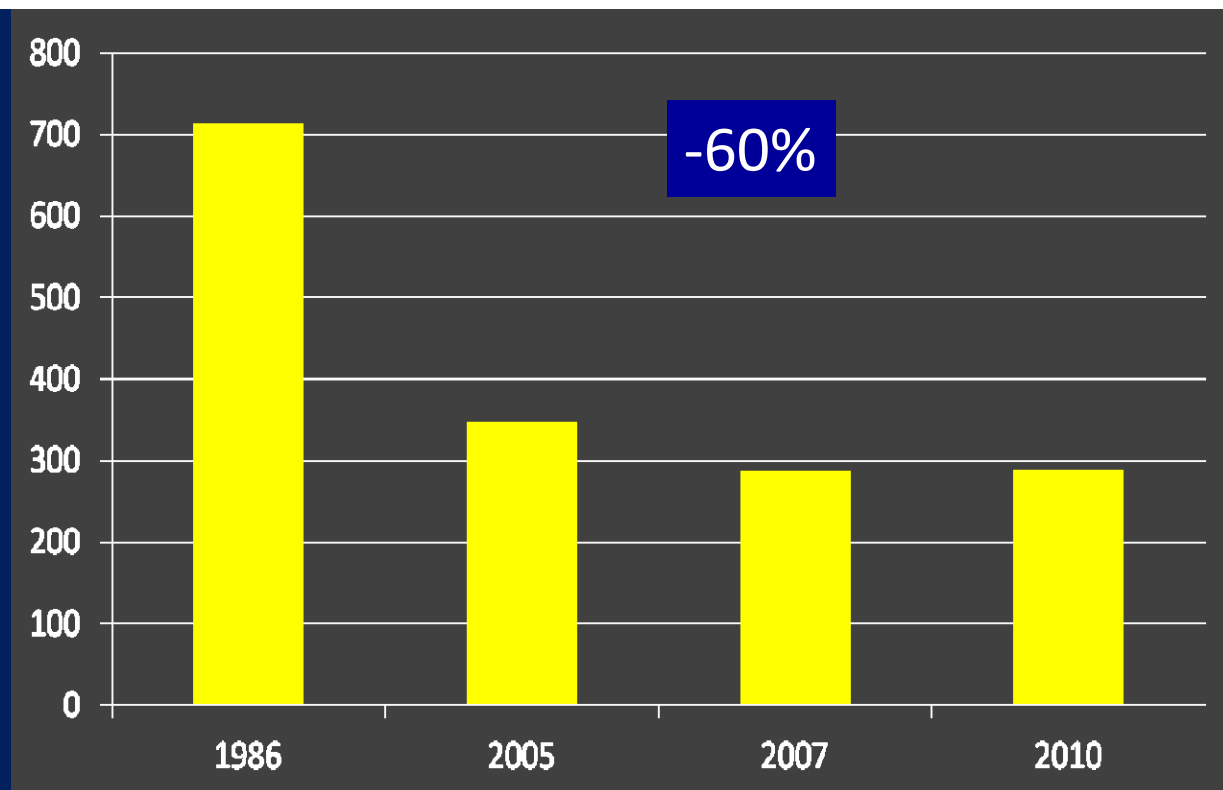
Comparison of serum concentrations (pg/g) of several selected POPs between CARDIA control and NHANES participants (USA).



Evolution en France des teneurs en PCDD/F dans le lait humain (pg TEQ/g MG) et en PCBs dans le le sang (ng/g MG)



Données InVS/ANSES

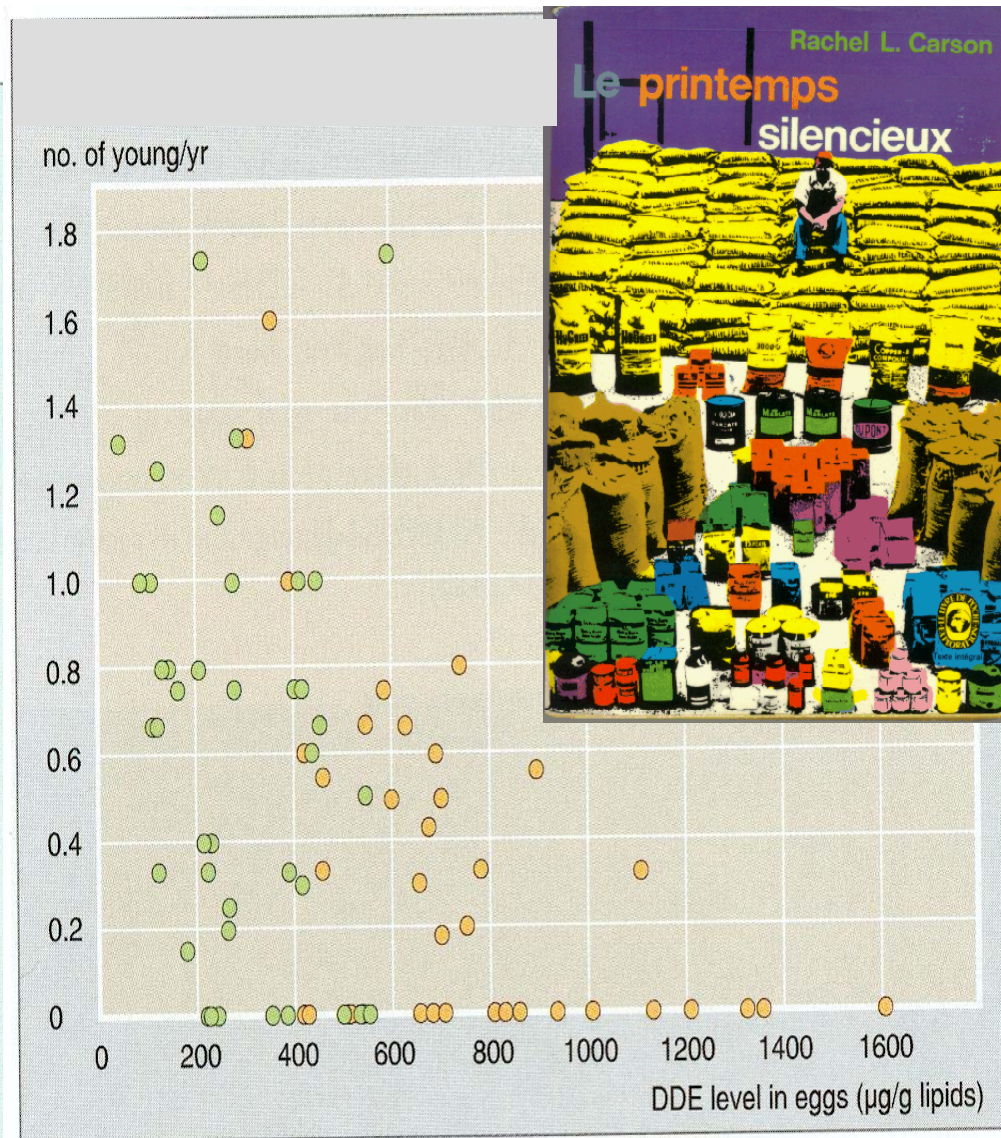
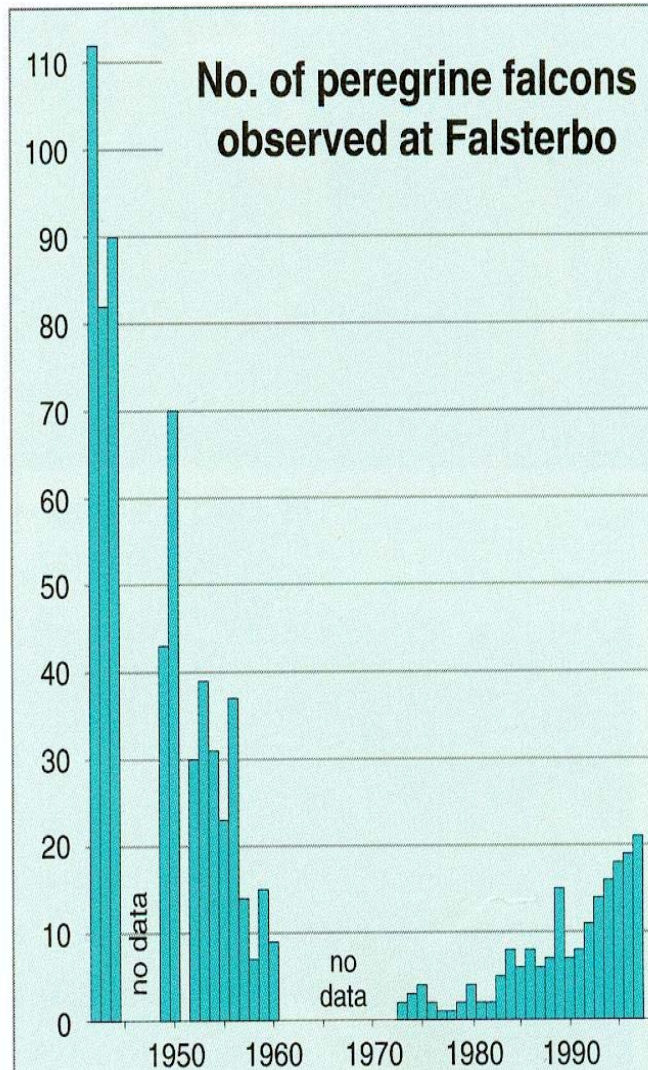


Etude ENNS 2012

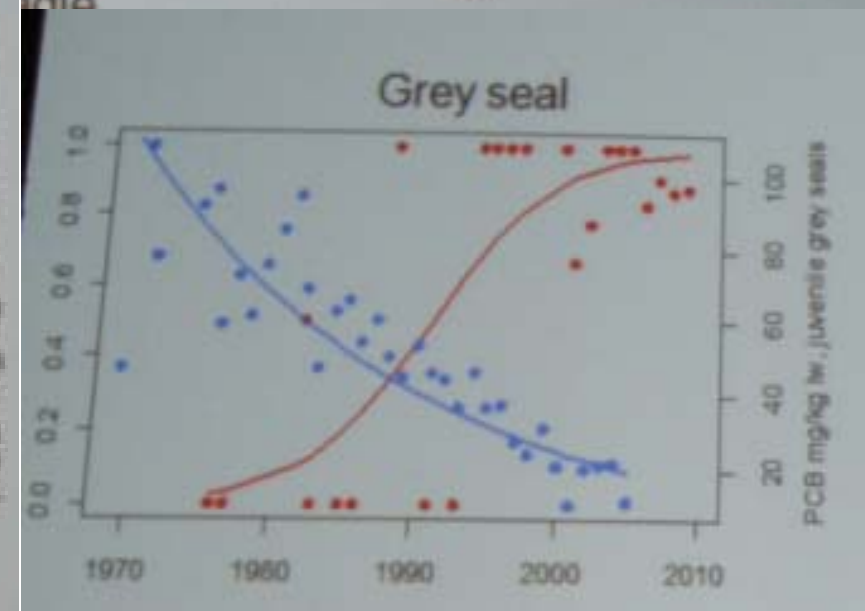
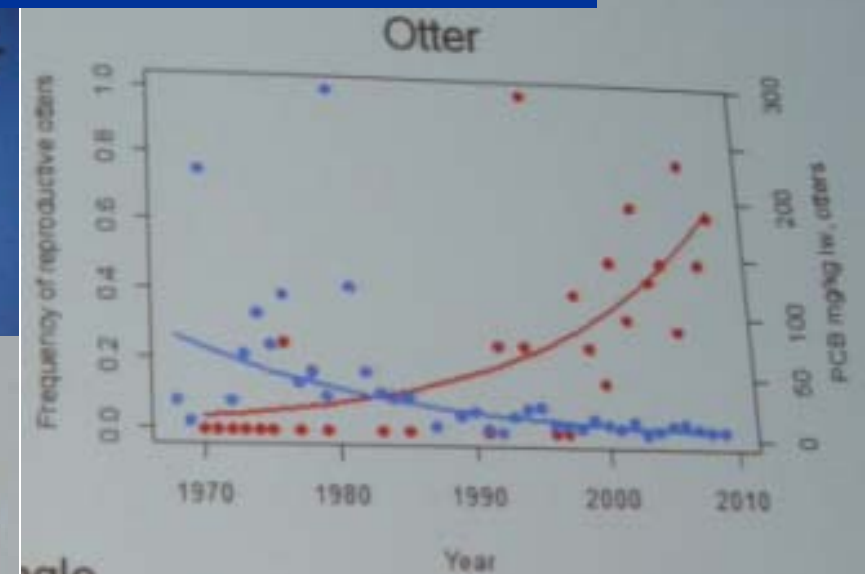
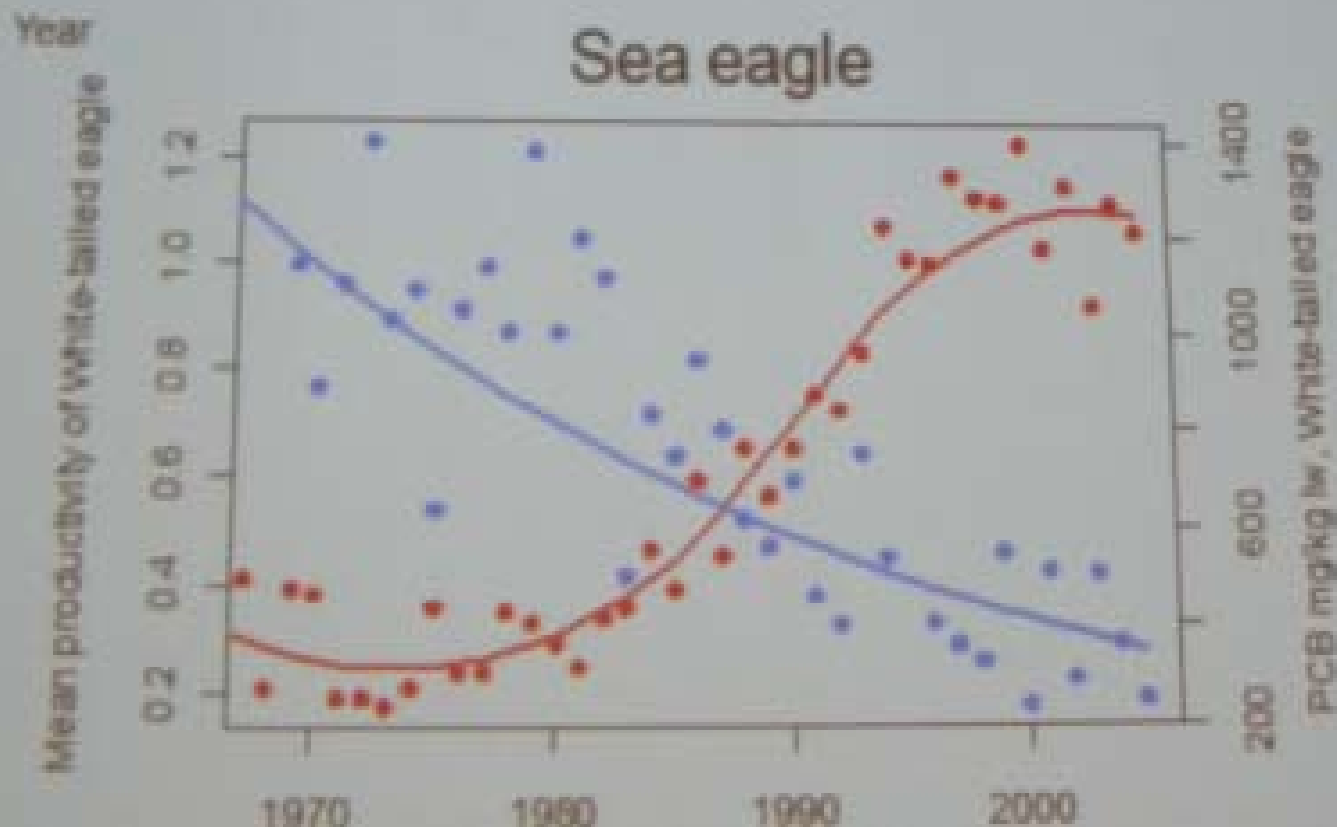
PE: Le passé

- Parallèlement cette diminution de contamination s'est traduite par une atténuation des effets délétères qui se constatent aujourd'hui en écotoxicologie (recouvrement de la prolicicité des oiseux prédateurs et des mammifères marins) et qui commencent à avoir aussi des effets sur la santé humaine avec une stabilisation (depuis 2005) de certains effets (cancers, obésité, qualité du sperme).

DDE and reproductive success of white-tailed eagle



PCBs and reproduction in different biota from the Baltic



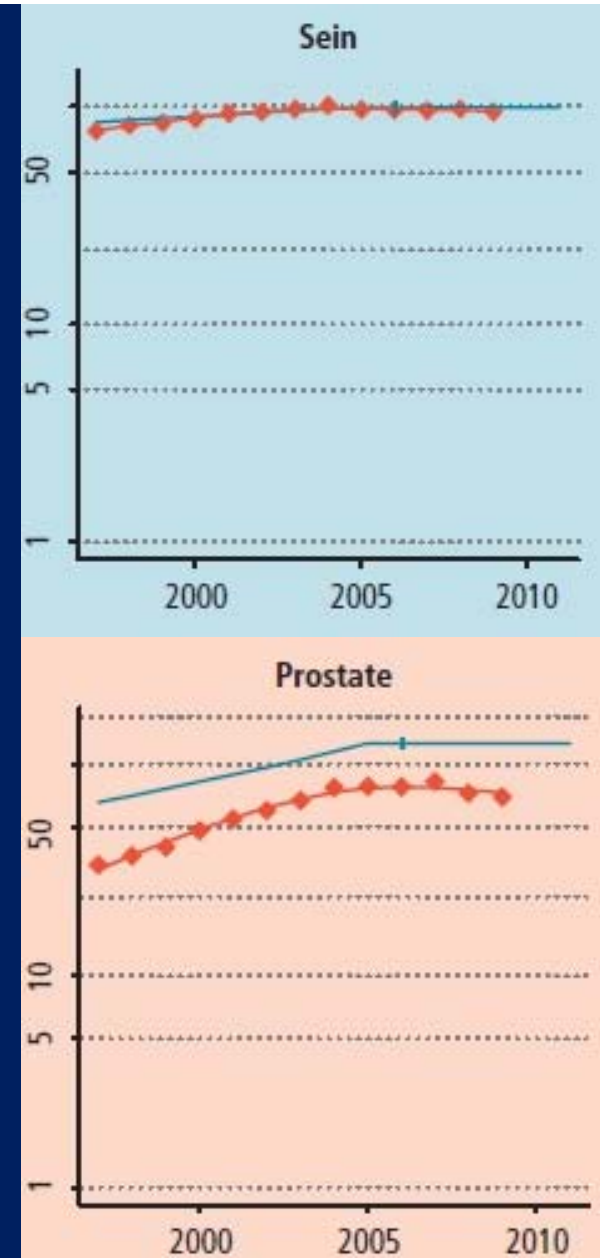
Les cancers en France

- Augmentation de plus de 90% 1980-2000
- De 2000 à 2005
 - Ralentissement de l'augmentation
 - Diminution de l'incidence pour certaines localisations
- Correction faite de la part due à l'évolution démographique (vieillissement et croissance)
 - + 35% chez l'homme
 - + 43% chez la femme

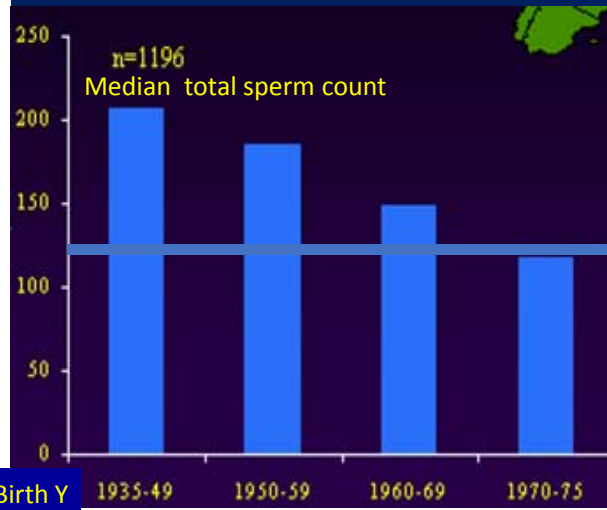
Cancer de la thyroïde, Le taux d'ALD pour le cancer de la thyroïde présente un ralentissement de la croissance chez les personnes âgées de 50 à 74 ans et une stabilisation chez les plus jeunes. Son incidence en forte augmentation depuis plus de 25 ans, soit, pour la France, de +6% par an, se stabilise.

Source : rapport AFSSET/INSERM

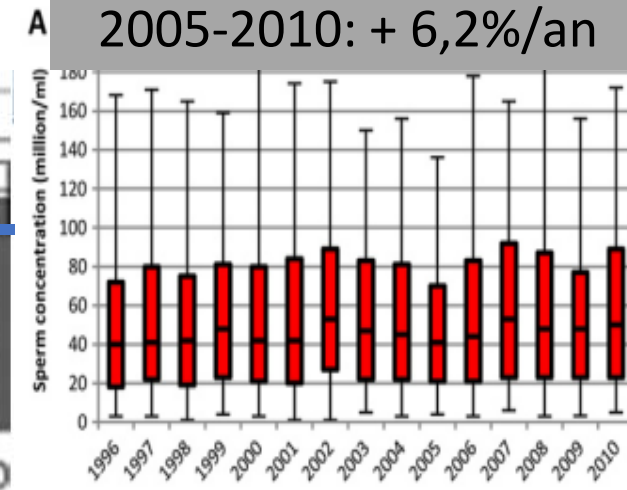
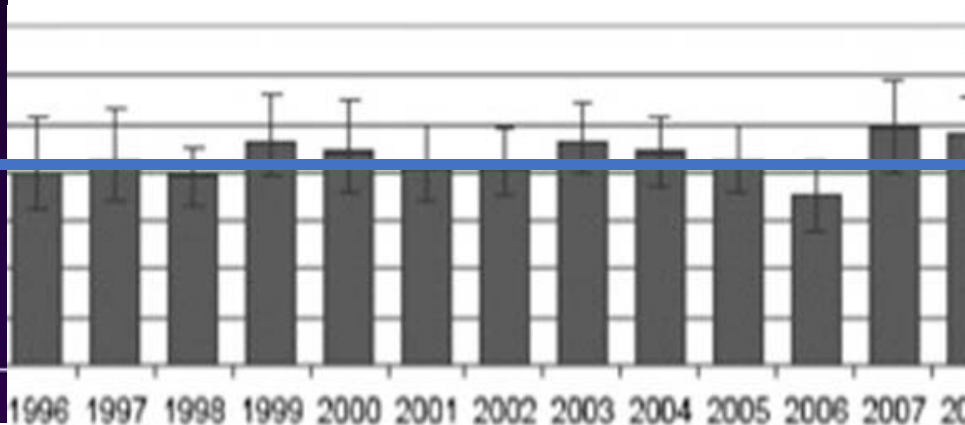
24



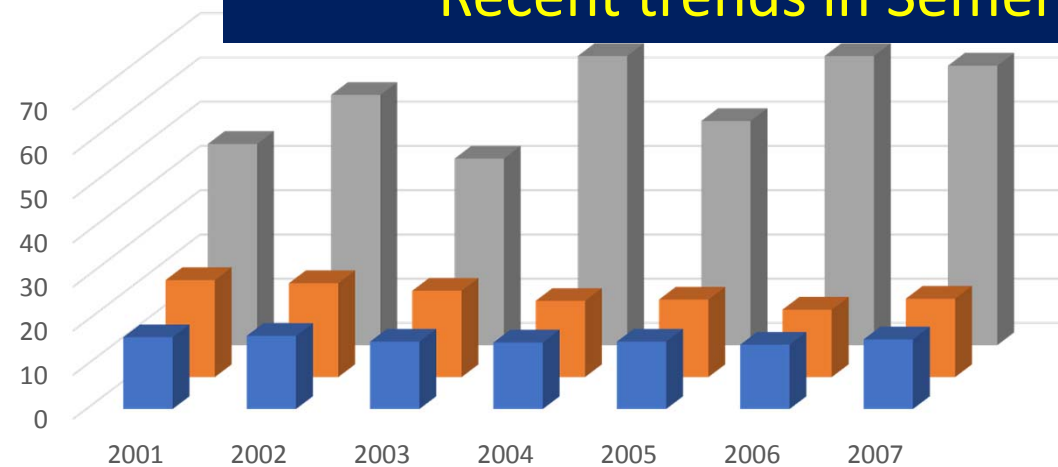
Semen quality in Danish occupational health cohort (1997) and in military cohort (2011)



n= 5000 18-year-old Danish men



Recent trends in Semen parameters exposure in Besançon



2001-2007: + 9,9%/an

A. C. Faure et al. Andrologia 2014, 46, 744–752

■ MAI ■ AMP ■ Concentration

MAI: Multiple abnormality Index (10-1), AMP: Abnormal mid piece %, Concentration: 10.6/ml

La méthodologie Actuelle

- Substances avec seuil :
 - NOAEL, LOAEL, BMDL
 - Facteurs de sécurité, DJA/T
- Substances sans seuil :
 - REU / ERI
 - MOE / MOBB
 - TTC

Carcinogenic Risk: Classification tools

- Slope Factor = a plausible upper-bound estimate of the probability of a response per unit intake of chemical over a lifetime: Risk per unit dose, Units of Risk $(\text{mg/kg-day})^{-1}$

IARC Categories	EPA Cancer Assessment Categories	
Group 1	Group A — human carcinogen	Sufficient human evidence for causal association between exposure and cancer
Group 2A	Group B1 — probably human carcinogen	Limited evidence in humans
	Group B2 — probably human carcinogen	Inadequate evidence in humans, sufficient evidence in animals
Group 2B	Group C — possible human carcinogen	Limited evidence in animals
Group 3	Group D — not classifiable as to human carcinogenicity	Inadequate evidence in animals
Group 4	Group E — no evidence of carcinogenicity in humans	At least two adequate animal tests or both epidemiology and animal studies which are negative

Les Suggestions

- Pour les aspects évaluation des risques / réglementation, il faut tenir compte des spécificités des PE qui sont des relations dose / effets non monotones, des effets décalés en fonction des « fenêtres » d'exposition.

Certaines caractéristiques comme absence de seuil d'action identifiable, effets retardés à long terme, pathologies impliquant des étapes multiples, nombreux facteurs d'interaction sont communes avec les effets des substances génotoxiques cancérogènes.

- L'évaluation des PE, peut donc se traiter dans le cadre des méthodologies existantes à condition d'inclure d'une part les **observations et les tests toxicologiques** et d'autre part les **conditions d'exposition**, spécifiques aux mécanismes d'action de ces substances (fenêtres de sensibilité).
- La responsabilité du classement de ces substances doit être séparée de l'évaluation des risques et de l'élaboration des mesures de gestion en attribuant ces deux fonctions à des organismes différents comme c'est le cas pour les substances cancérogènes (CIRC).

Tableau 10 : Dispositif proposé destiné à classer les PE
L

Dispositif proposé destiné à classer les PE

Catégories	Éléments de preuve
Niveau 1 : Données bibliographiques et études prédictives in silico	-Données toxicologiques issues de la bibliographie y compris celles venant de l'écotoxicologie, -Critères physicochimiques de la substance -Données prédictives QSAR, Read Across, ADME, études in silico...
Niveau 2 : Données in vitro sur le mécanisme d'action, tests cellulaires, subcellulaires ou moléculaires	-Etudes d'affinité sur les récepteurs, transporteurs, effecteurs du métabolisme (agonistes, antagonistes, transactivation...) -Etudes sur activation/inhibition de l'expression de gènes pertinents
Niveau 3 : Données in vivo sur le mécanisme d'action, tests tissulaires et sur l'organisme	-Etudes de toxicocinétique - Etudes sur mammifères et non mammifères sur les fonctions liées au mécanisme d'action
Niveau 4 : Etudes cliniques et épidémiologiques	-Etudes épidémiologiques de cohortes -Utilisation de biomarqueurs d'exposition et d'effets -Evaluation du lien de causalités Bradford Hill -Estimation du poids de l'évidence

La Biosurveillance

Les progrès constatés aujourd'hui dans la quantification des doses d'exposition ainsi que dans la connaissance des cocktails de substances présentes (par exemple TDS pour l'exposition alimentaire), dans les méthodes de biomonitoring permettant de mieux relier exposition et effets.

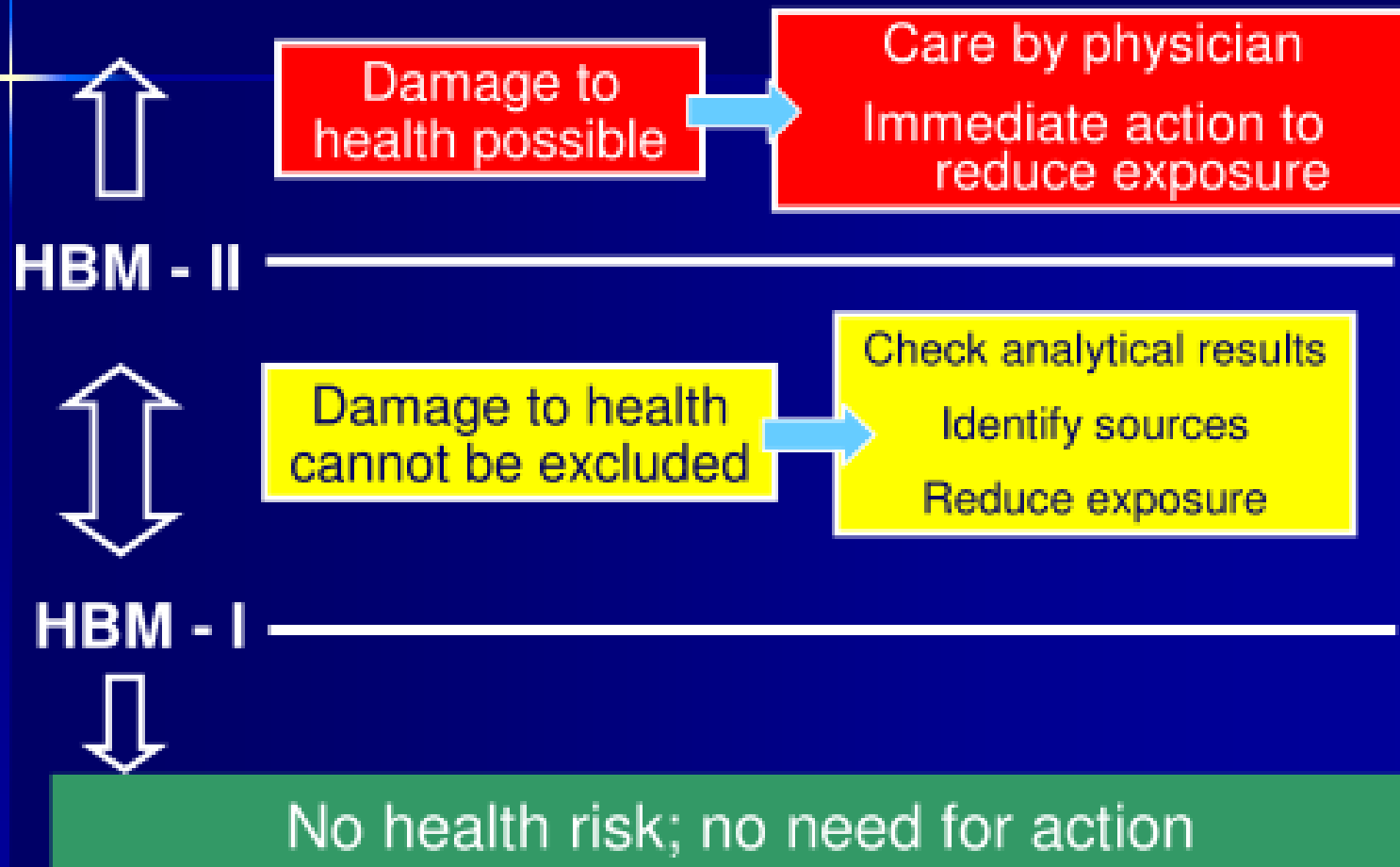
Biomarkers of exposure and Human monitoring in France

Substances	Concentrations
POPs	Sérum, ng/g lip
- Dioxines	0,249
- PCB-DL	0,028
- PCB-NDL	287
- BFRs	2,78
- PFCs	780
OCPs	Sérum ng/g lip
- HCB	24
- S HCH	31
- DDT	4
- DDE	118

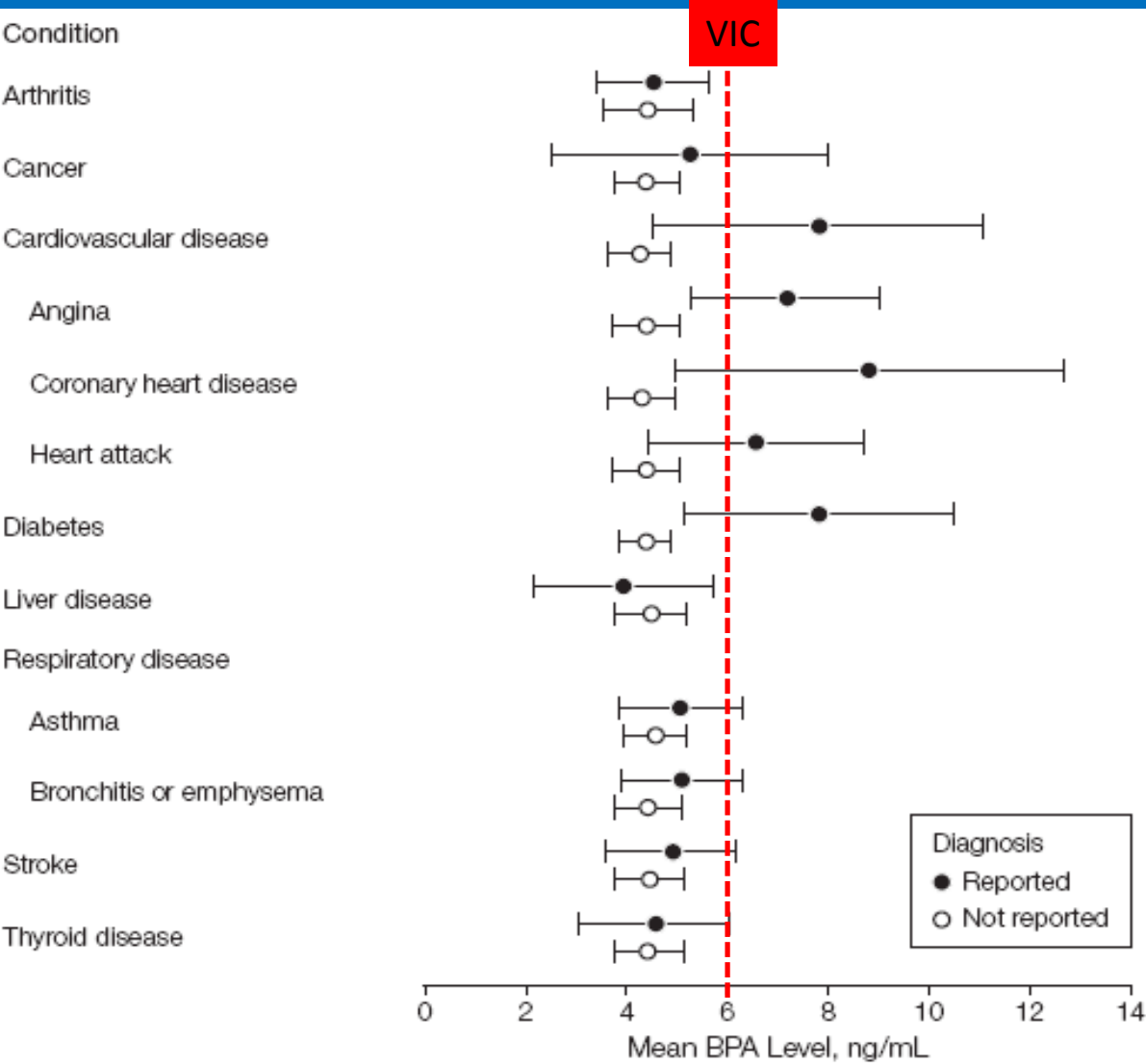
Substances	Concentrations
Métaux	Urine µg/l
- Sb	0,083
- As	3,75
- Cd	0,32
- Hg	Cheveux µg/g 0,59
Pesticides	Urine µg/l
- OP	19,38
- Pyr	1,62
MCDA	Urine µg/l
- BPA	0,69
- Phtalates	125
Chloro-Phenols	Urine µg/g créat
- MCP	5,42
- DCP	11,37
- TCP	1,38

Cohortes ENNS, PELAGIE, EDEN, ELFE, ESTEBAN, PECHEURS, KANNARI

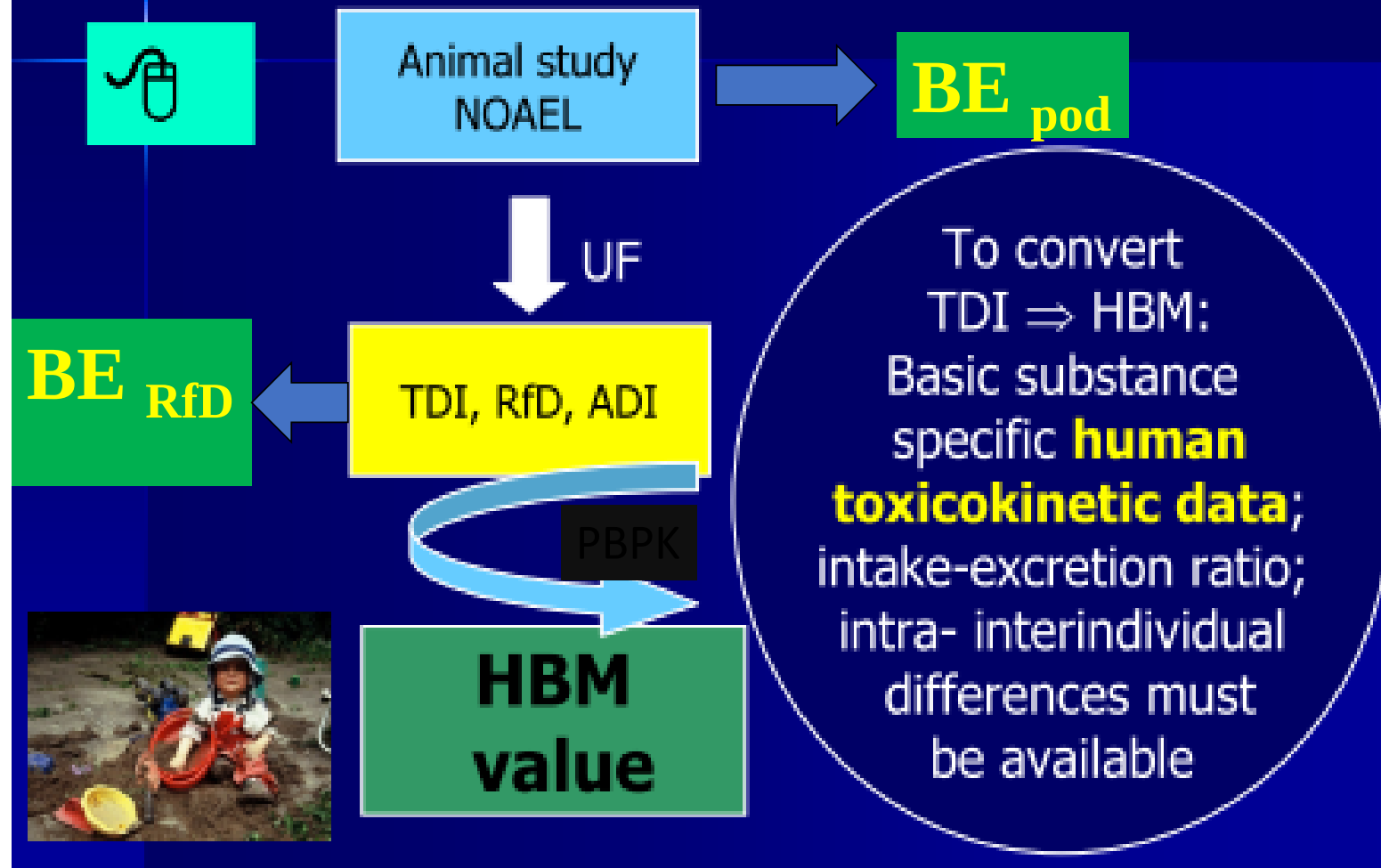
Health risk assessment: HBM values derived on the basis of toxicological/epidemiological studies by expert judgement



Estimated Mean Bisphenol A (BPA) Concentrations in Relation to Reported Diseases and Conditions



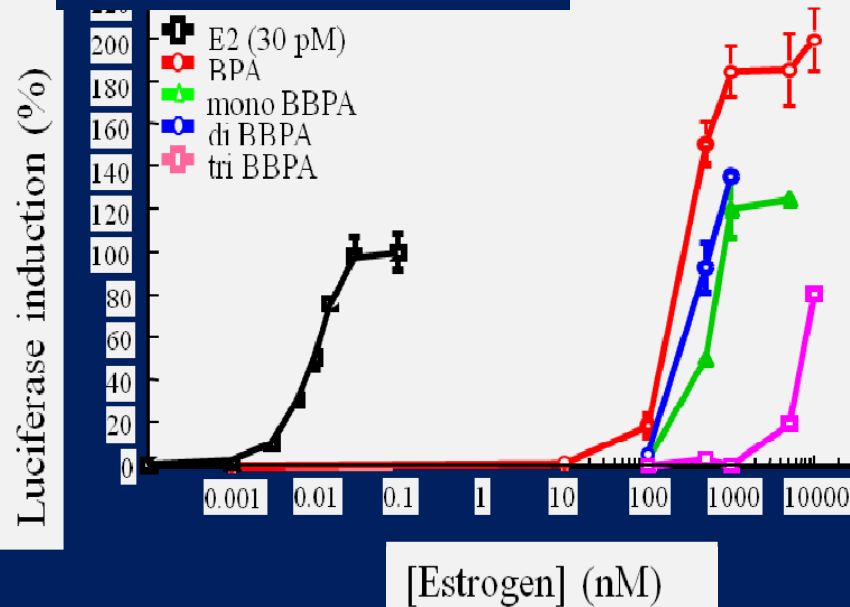
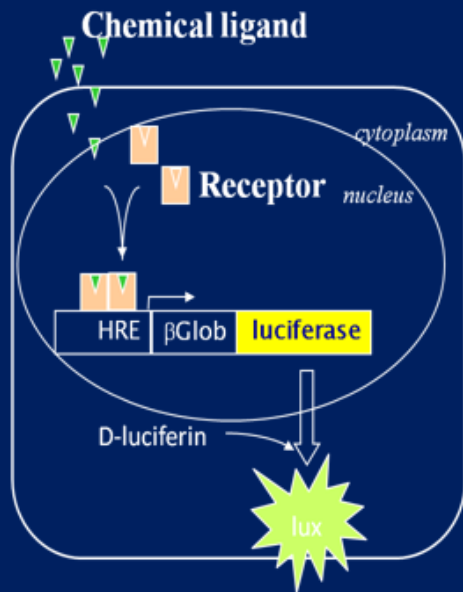
**From an animal study via
tolerable intake dose to HBGV values**



Les Bioéssais

Aujourd'hui, on dispose de bioéssais évaluant des « potentiels d'action » de PE et de mélanges, ils doivent être inclus dans la méthodologie d'évaluation et de contrôle. Par exemple les Pays Bas ont fixé des valeurs limites des cocktails de substances dans les milieux aquatiques, sur la base des réponses de ces bioéssais.

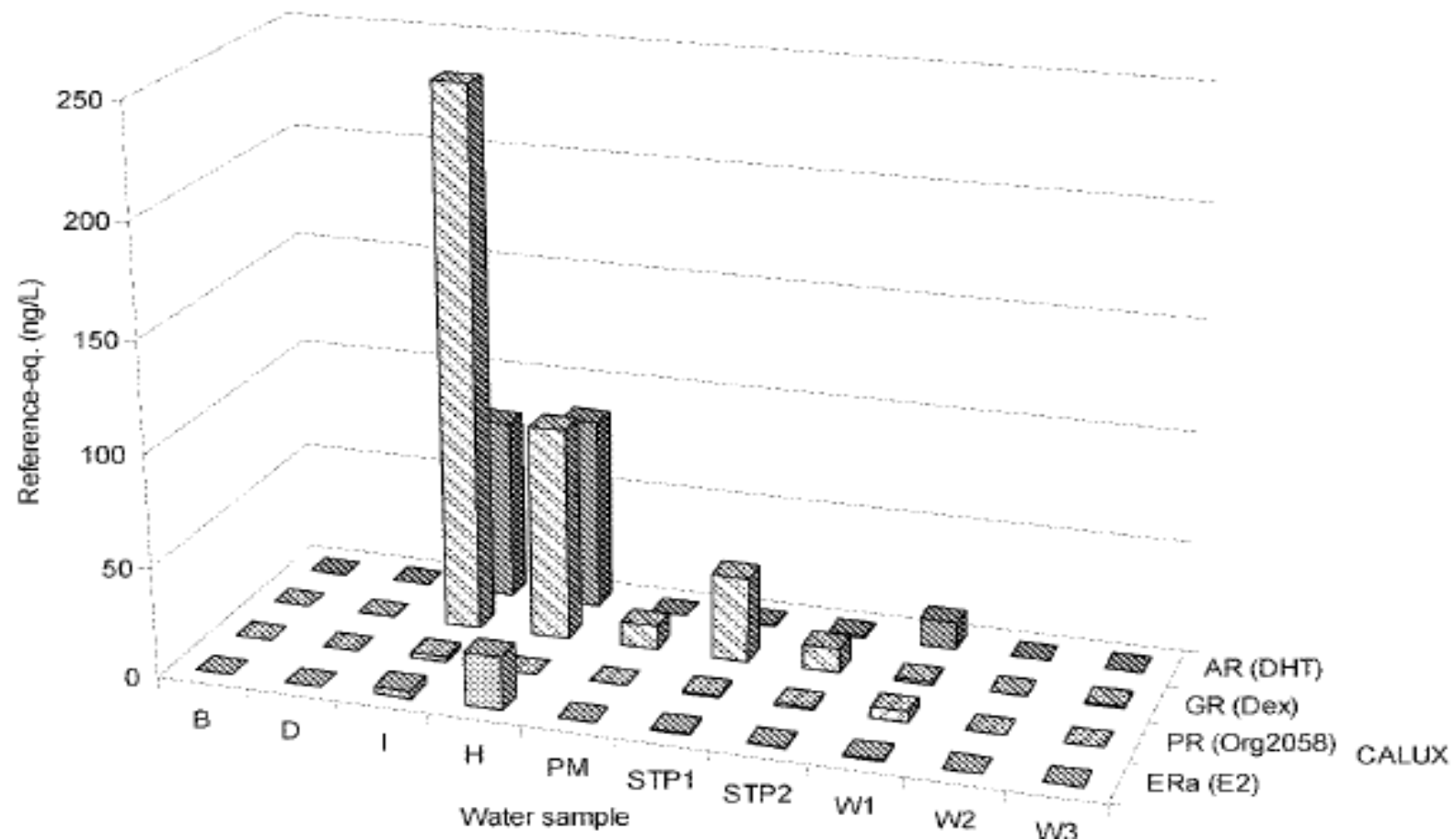
Mesure du potentiel PE: Exemple du CALUX



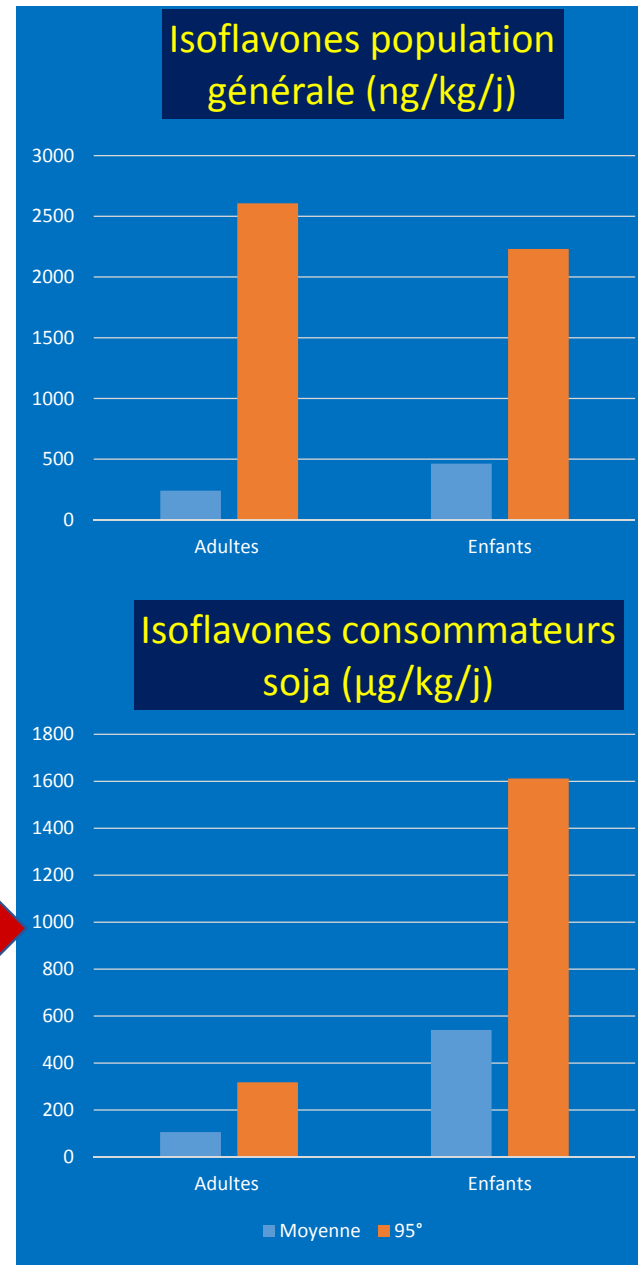
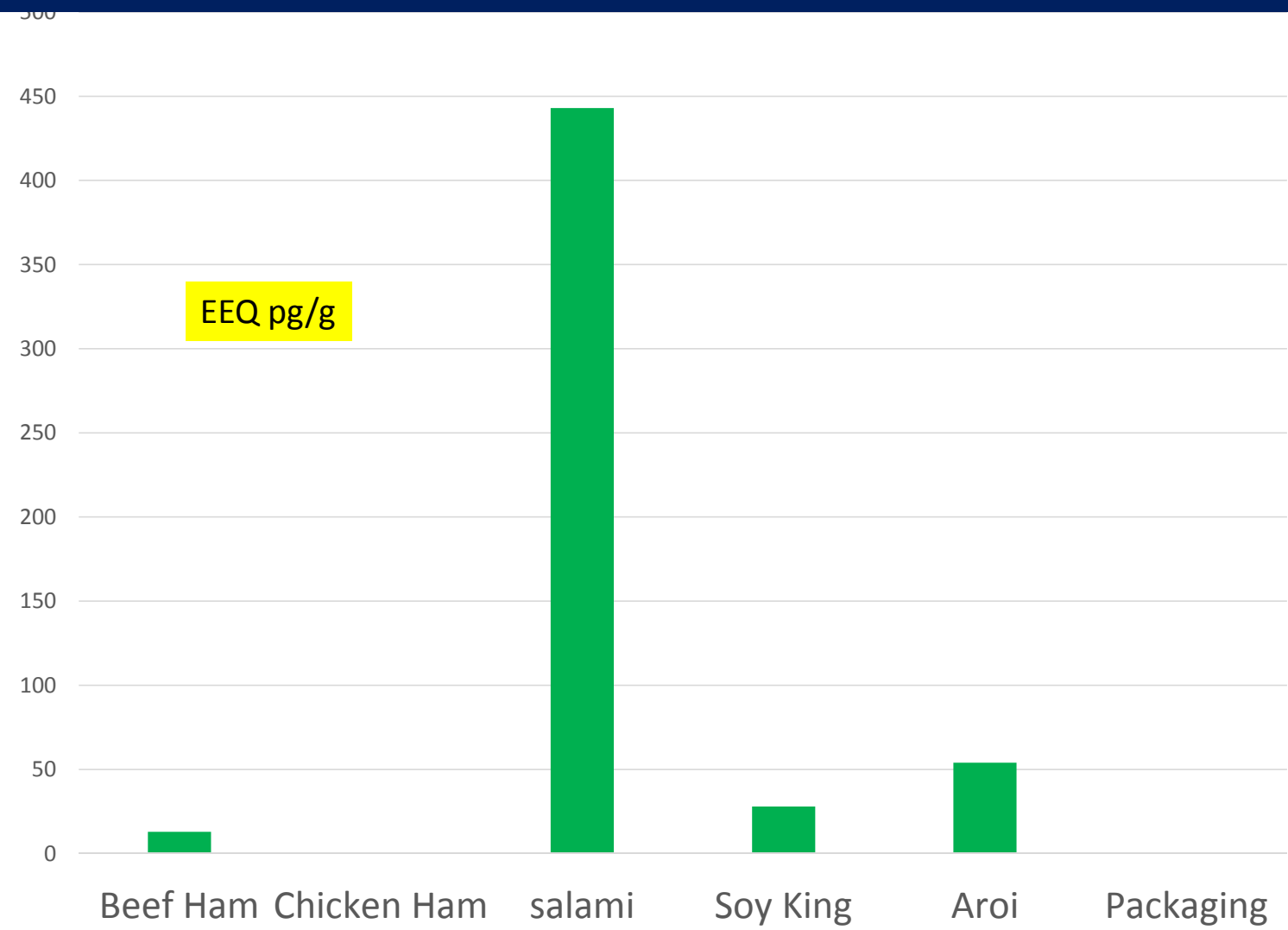
Compound	Relative potency	Compound	Relative potency
Natural Estrogens:		Synthetic estrogens:	
17 β -Estradiol	1	Ethynyl-estradiol	1.2
17 α -Estradiol	5.6×10^{-2}	Diethylstilbestrol	0.1
Estrone	1.6×10^{-2}		
Estriol	1.0	Alkylphenols:	
Estradiol 3 β -D-glucuronide	n.c.*	4-nonylphenol (NP)	2.3×10^{-5}
Phyto-estrogens:		4-octylphenol (OP)	1.4×10^{-6}
Genistin	2.6×10^{-4}	4-tert-pentylphenol	2.3×10^{-5}
Diadzein	1.3×10^{-4}	NP1EO#	3.8×10^{-6}
Formononetin	1.1×10^{-4}	NP2EO#	1.1×10^{-6}
Biochanin A	5.3×10^{-4}	NP4EO#	1.1×10^{-7}
Genistein	6.0×10^{-5}	NP10EO#	n.c.*
Pesticides:		NP1EC#	n.c.*
o,p'-DDT	9.1×10^{-6}	NP2EC#	n.c.*
o,p'-DDE	2.3×10^{-6}	OP8/9EO#	n.c.*
Methoxychlor	1.0×10^{-6}	Phthalates:	
Dieldrin	2.4×10^{-7}	dimethylphthalate	n.c.*
Endosulfan	1.0×10^{-6}	diethylphthalate	3.2×10^{-8}
Chlordane	9.6×10^{-7}	dibutylphthalate	1.8×10^{-8}
Simazine	n.c.*	butylbenzylphthalate	1.4×10^{-6}
Atrazine	n.c.*	di 2-ethylhexy phthalate	n.c.
Desethylatrazine	n.c.*	dioctylphthalate	n.c.*
Deisopropylatrazine	n.c.*		
Kepone	5.2×10^{-6}	bisphenol A	7.8×10^{-6}
Lindane	n.c.*	Benzo (a) pyrene	1.9×10^{-6}

New bioassays are being used in order to measure end-point toxicological action of a wide range of single chemical substances and mixtures of chemical materials of various origins.

AR CALUX® Androgen Responsive CALUX®, GR CALUX® Glucocorticoid Responsive CALUX®, RR CALUX® Retinoid Responsive CALUX®, TR CALUX® Thyroid Responsive CALUX®, PR CALUX® Progestin Responsive CALUX®, IR CALUX® Inflammatory Responsive CALUX®



Endocrine disrupting potential in Commercial processed food



Commentaires

- La focalisation des pouvoirs publics sur l'exposition aux PE ne doit pas détourner l'attention d'autres causes toutes aussi crédibles.
- La surconsommation médicamenteuse (se traduisant par une pollution accrue de notre environnement),
- La consommation de drogues illicites
- L'augmentation des comportements à risque (cigarettes, tatouages...)
- L'augmentation exponentielle (depuis 1995) de l'exposition aux champs électromagnétiques de radiofréquences (classés cancérogènes pour l'Homme groupe 2B par le CIRC en 2016)



Merci de votre attention