

Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle  
En vue de l'obtention du diplôme

**MASTER**

Biochimie Fondamentale

*Thème*

**Le rôle des perturbateurs endocriniens dans le  
développement de certaines pathologies**

Présenté par :

**AIT ELHARA Ali & YAHIA CHERIF Mahdi**

Soutenu le : **16/07/2022**

Devant le jury composé de :

Mme Sebaihi-Harzoune S

MCB

Présidente

Mme Mehenni. C

MCB

Encadreur

Mme Yous F

MCA

Examinatrice

**Année universitaire : 2021/2022**

# *Remerciements*

**A**vant tout, nous tenons à remercier le bon dieu qui nous a accordé courage, santé et volonté pour mener ce travail jusqu'à son bout.

**N**ous remercions notre promotrice, Mme MEHENNI qui a non seulement acceptée de nous encadrer mais aussi pour ces encouragements, sa gentillesse, ces précieux conseils et pour la confiance qu'elle nous a accordé.

**N**ous tenons à remercier également les membres du jury : Mme Sebaihi-Harzoune qui nous a honorés de sa présence en qualité de présidente et Mme YOUS qui a accepté de consacrer son temps pour l'évaluation de notre travail.

**N**os remerciements s'adressent également à l'ensemble des personnels du Département BPC.

**E**nfin nous remercions tous ceux qui nous ont aidées de près ou de loin pour l'élaboration de ce travail.

***Merci***

# *Dédicaces*

**A ma chère mère**

Qui n'a jamais cessé de me soutenir, m'épauler et de formuler des prières à mon égard.

**A mon cher père « Allah Yerehmou »**

J'aurais aimé que vous soyez parmi nous aujourd'hui pour que vous puissiez voir votre petit garçon qui a grandi et qui obtiens son diplôme.

**A mon frère Ouali et**

**A ma sœur Mona**

Vous étiez mes guides ma puissance et ma lumière.

**A mon équipe « Amazigh, Farid, Karim, Khalef, Josef et Yanis »**

Merci d'avoir été là jusqu'au bout.

**A l'ensemble du personnel du département BPC**

Merci pour tout le temps que vous m'avez consacré et pour tout le savoir que vous m'avez transmis.

**A « Aida »**

Tu m'as donné de l'espoir tu m'as donné du courage et tu m'as montré que nous devons nous battre pour ce que nous croyons. Je remercie tous les jours dieu qui t'a mis sur mon chemin.

**A mon binôme Mahdi**

Merci pour ces années qu'on a passé ensemble. C'était une expérience formidable, pleine de joie, de fous rires, de bons moments et des bons souvenirs.

# *Dédicaces*

**A** ma famille

**M**es parents la source de vie, de joie et de bonheur.

**M**es frère et sœurs, **Mohamed, Lylia et Khadidja**

Merci pour votre chaleureuse présence durant tous les moments de ma vie, j'espère pouvoir être un exemple pour vous, que dieu vous donne santé, courage et réussite.

**A** mes amis

Pour leur soutien durant tout mon parcours universitaire, merci à vous.

**A** mon binôme Ali :

Je suis ravi de vous avoir comme binôme durant toutes ces années, je vous dois une gratitude que je ne pourrais pas exprimer avec de simples mots, respect à vous et merci.

## *Liste des abréviations*

- DES** : Diéthylstilbestrol.
- DDT** : Dichlorodiphényltrichloroéthane.
- PEs** : Perturbateurs endocriniens.
- OCDE** : L'organisation pour la coopération et le développement économiques.
- PICS** : Le Programme International sur la Sécurité Chimique.
- US EPA** : L'Agence de Protection Environnementale Américaine.
- SIN** : Substitution Immédiate Nécessaire.
- ChemSec** : Secrétariat international des produits chimiques.
- ORS** : Observatoire Régional de la Santé.
- ONG** : Organisation Non Gouvernementale.
- BPA** : Bisphénol A.
- PBDE** : Polybromodiphényléthers.
- PCB** : Polychlorobiphényles.
- CC** : Caractéristiques clés.
- DiNP** : Di-iso-nonyl phtalate.
- DiNCH** : Di-isononyl-cyclohexane-1, 2-dicarboxylate.
- DiDP** : Di-iso-decyl phtalate.
- TDS** : Le syndrome de dysgénésie testiculaire.
- ICMESA** : Industrie Chimiche Mendionali Società Azionaria.
- HCB** : Hexachlorobiphényle.
- DDE** : Dichlorodiphényldichloroéthylène.
- PFOA** : Acide perfluorooctanoïque.
- PFOS** : Acide perfluorooctansulfonique.
- SOPK** : Syndrome des ovaires polykystiques.
- DEHP** : Di-2-ethylhexyl phtalate.
- DnBP** : Di-n-butyl phtalate.
- BBP** : Butyl benzyl phtalate.
- DnOP** : Di-n-octyl phtalate.
- FIV** : Fécondation in vitro.
- DHEA-S** : Dihydroépiandrostérone sulfate.
- PPC** : Puberté précoce centrale.
- PPP** : Puberté précoce périphérique.
- MEHP** : Mono-2-ethylhexyl phtalate.

**EG** : Ethers glycol.

**CIRC** : Centre international de recherche sur le cancer.

**CHDS** : Child health and development studies pregnancy cohort.

**PO** : Les phyto-œstrogènes.

**HAS** : Haute autorité de santé.

**TBT** : Tributylétain.

**INRA** : L'institut national de recherche agronomique.

**INSEE** : L'institut national de la statistique et des études économiques.

## *Liste des figures*

<b>Figure 01 :</b> Les glandes endocriniennes et les hormones qu'elles sécrètent .....	03
<b>Figure 02 :</b> Mécanismes d'action des PE.....	09
<b>Figure 03 :</b> Sources multiples des perturbateurs endocriniens .....	11
<b>Figure 04 :</b> Les perturbateurs endocriniens en milieu professionnel selon la Direction régionale de l'économie, de l'emploi, du travail et des solidarités.....	12
<b>Figure 05 :</b> Conséquences du DES sur la lignée.....	33
<b>Figure 06 :</b> L'évolution linéaire estimée pour la concentration spermatique (en million de spermatozoïdes/ml) dans les régions de France métropolitaine entre 1989 et 2015 ajustée sur l'âge	33
<b>Figure 07 :</b> Le déclin de la qualité du sperme.....	34
<b>Figure 08 :</b> L'évolution de la proportion d'enfant Conçus par assistance médicale à la procréation en France.....	34
<b>Figure 09 :</b> L'évolution du nombre de naissance tardive 1946- 2020. Elise de La Rochebrochard, à partir des données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee)...	35
<b>Figure 10 :</b> Statistiques sur la baisse de la qualité du sperme entre 1930 et 2009.....	35
<b>Figure 11 et 12 :</b> Chute de la densité du sperme entre 1930 et 1990.....	35
<b>Figure 13 :</b> Illustration synthétique de l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire.....	36
<b>Figure 14 :</b> % De TDS dans le Danemark et la Finlande .....	36
<b>Figure 15 :</b> Relation entre les différentes composantes clinique du TDS .....	36
<b>Figure 16 :</b> Représentation schématique des interactions conduisant à la survenue d'un syndrome de dysgénésie testiculaire par modification de la programmation des cellules germinales fœtales.....	37

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau 1</b> : Les différentes catégories des hormones .....	04
<b>Tableau 2</b> : Fonctions qui nécessitent l'intervention d'hormones.....	05
<b>Tableau 3</b> : Exemples de familles chimiques à effets perturbateurs endocriniens... ..	08



# Sommaire

*Remerciements*

*Dédicaces*

*Liste des abréviations*

*Liste des figures*

*Liste des tableaux*

<b>Introduction .....</b>	<b>01</b>
<b>I. Chapitre 1</b>	
<b>1. Histoire.....</b>	<b>02</b>
<b>2. Système endocrinien .....</b>	<b>03</b>
<b>2.1. Définition.....</b>	<b>03</b>
<b>2.2. Classification des hormones .....</b>	<b>04</b>
<b>2.3. Role des hormones .....</b>	<b>04</b>
<b>II. Chapitre 2</b>	
<b>1. C'est quoi un perturbateur endocrinien ? .....</b>	<b>06</b>
<b>1.1. Définition associées au perturbateur endocrinien .....</b>	<b>06</b>
<b>2. Classification des perturbateurs endocriniens.....</b>	<b>07</b>
<b>3. Mécanismes d'action .....</b>	<b>09</b>
<b>4. Voies d'exposition .....</b>	<b>09</b>
<b>5. Les effets .....</b>	<b>13</b>
• <b>Effet cumulatif.....</b>	<b>13</b>
• <b>Effet cocktail.....</b>	<b>13</b>
<b>III. Chapitre 3</b>	
<b>1. Trouble de fertilité.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Pubertés précoces .....</b>	<b>16</b>
<b>3. Malformations génitales .....</b>	<b>17</b>
<b>4. Cancer .....</b>	<b>18</b>
<b>5. Syndrome métabolique ou bien le syndrome x.....</b>	<b>20</b>
<b>6. Trouble de la thyroïde .....</b>	<b>21</b>
<b>7. Perturbation du système immunitaire .....</b>	<b>21</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>22</b>
<b>Référence.....</b>	<b>23</b>

# *Introduction*

# *Introduction*

## *Introduction*

Depuis que l'industrialisation a pour but d'améliorer la qualité de vie humaine dans tous les domaines, une multitude de composant chimique actives sur le système endocrinien nommé perturbateurs endocriniens plus spécialement les bisphénols, alkylphénols, phtalates, organochlorés, biphenyls polychlorés et substances perfluoroalkyles et même les phyto/mycoestrogènes naturels en était introduits dans l'environnement. En effet, l'écosystème est devenu un sac pour la bioaccumulation des produits chimique persistant, ces derniers sont utilisés dans la fabrication d'emballages (bouteilles et sacs en plastique), dans les retardateurs de flammes, pesticides (biocides), l'industrie cosmétique et pharmaceutique et plusieurs autre produit synthétique à usage quotidien. [20].[1].

La contamination se passe substantiellement par voie orale (nourriture contenant des phytoestrogènes ou contaminées par des organochlorés), expositions cutanées (produits cosmétiques) ou inhalation (substances volatiles). [2].

L'exposition quotidienne et le caractère bio-accumulatif de c'est polluant organiques persistants ont été associés à un vaste éventail de pathologies observé chez l'homme allant des troubles de fertilité, syndromes métaboliques, perturbation du system immunitaire jusqu'à causer des cancers hormono-dépendants. [2].

Dans cette étude on s'intéresse au rôle des perturbateurs endocriniens et leur impact dans le développement de certaines pathologies à travers l'analyse de multiples travaux de recherches effectués dans ce domaine.

Nous rappellerons dans un premier chapitre des généralités sur le système endocrinien et le rôle des hormones. Le deuxième chapitre décrit les perturbateurs endocriniens, leur classification, mécanisme d'action, effets et voies d'expositions.

Le dernier chapitre met en évidence le lien entre les perturbateurs endocriniens et certaines pathologies, on se basant sur les résultats de recherche et l'analyse des données accumulés concernant la nocivité des perturbateurs endocriniens.

# *Chapitre 1 :*

# *Généralités*

### 1 Histoire :

Le fonctionnement du corps est basé sur des réactions chimiques, Les hormones sont des molécules qui transmettent des messages chimiques afin de réguler plusieurs de ses fonctions comme l'ovulation, stress, humeur...etc. Leur perturbation peut entraîner des symptômes dangereux, certaines molécules et substances utilisées dans la fabrication des médicaments et pesticides ont été soupçonnées d'avoir des effets délétères, on peut citer :

Le Distilbène ( $C_{18}H_{20}O_2$ ) en 1948, diéthylstilbestrol (DES), il s'agit d'une hormone de synthèse très largement prescrite aux femmes enceintes, pour traiter certains avortements spontanés, hémorragies ou pour diminuer le nombre de fausses couches. Ce médicament était aussi utilisé pour traiter l'acné, stopper la croissance des jeunes filles, ou encore comme pilules du lendemain. [3].

Des pesticides synthétiques (Organochlorés : Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT)  $C_{14}H_9Cl_5$ ) : effets sur les testicules, les glandes surrénales et la thyroïde des oiseaux. Ces substances ont aussi été retrouvées dans les sols et rivières, dénoncée par Rachel Carson dans son ouvrage « Silent Spring » en 1962. [4].

Dans les années 70, explose le scandale du Distilbène, entraînant des anomalies de développement de l'appareil reproducteur, des risques de stérilité et de cancer du vagin, de l'utérus et des seins. Il fut retiré du marché en 1971 aux États-Unis et 1977 en France. On estime que 4 à 8 millions de femmes dans le monde ont été exposées au DES. [3].

En 1975, des travailleurs ont développé des atteintes neurologiques et testiculaires après une exposition au Chlordécone ( $C_{10}Cl_{10}O$ ). [5, 6].

En 1976, en Italie, le réacteur d'une usine préparant du trichlorophénol ( $C_6H_2Cl_3OH$ ) émet un nuage de produit hautement toxique contenant une forte concentration de dioxine. 20 ans après, on constate que les populations qui ont été exposées présentent une réduction de la quantité et de la mobilité des spermatozoïdes, une augmentation des naissances de filles par rapport aux garçons. [7].

On a attendu jusqu'aux années 90 pour que ces molécules soient associées à des molécules de types perturbateurs endocriniens. [8].

### 2 Système endocrinien :

Afin de bien comprendre le fonctionnement des perturbateurs endocriniens (PEs), il est nécessaire de comprendre le fonctionnement des hormones et du système endocrinien.

### 2.1 Définition :

L'organisme possède 2 systèmes de régulation, parmi ces deux-là on trouve le système endocrinien, qui est un réseau dense complexe de communication entre différents tissus grâce à des glandes endocrines réparties à travers l'organisme. [9].

On compte 7 glandes chez l'humain, ces dernières possèdent la fonction de sécrétion d'hormones. Une hormone est une substance d'origine chimique qui est libérée dans le sang, une fois libérées, les hormones se rendent à leur organe ou tissu cible, qui a des récepteurs qui la reconnaissent et réagissent à celle-ci. Destinée à agir de manière spécifique et qui est éliminée par voie urinaire.

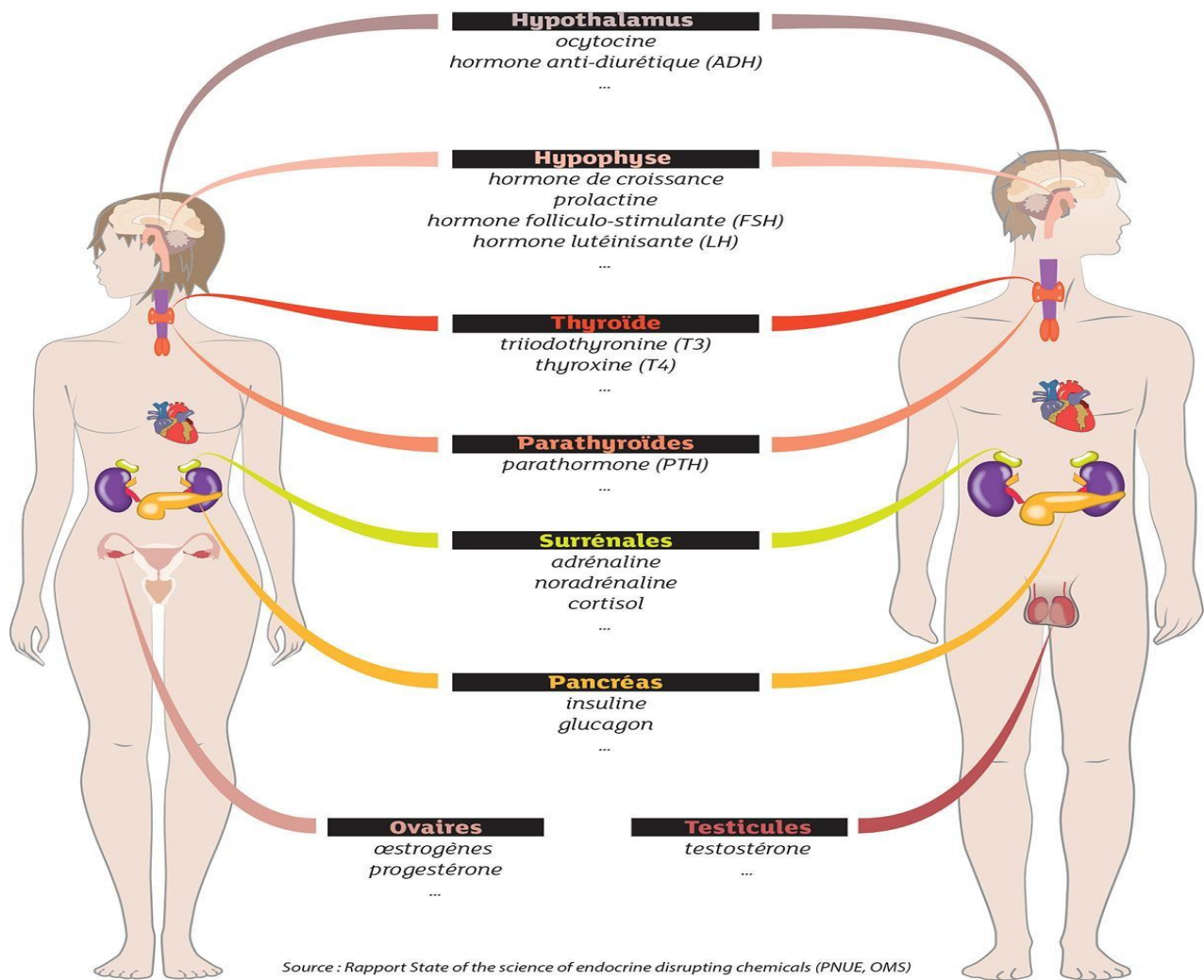


Figure 1 : Les glandes endocriniennes et les hormones qu'elles sécrètent. [10].

### 2.2 Classification des hormones :

« Huhtaniemi, I. And L. Martini » ont reparti les hormones en 3 majeures catégories :

<b>Hormones stéroïdes</b>	Dérivé du cholestérol	<b>Lipophile</b> Fixation sur des récepteurs intracellulaire ou nucléaire
<b>Hormone dérivée d'acide aminé</b>	Un Seul acide aminé (tyrosine Ou tryptophane)	<b>Hydrophile</b> Fixation sur des récepteurs de surface
<b>Hormone Peptidiques</b>	Chaîne d'acides aminés	

**Tableau 1** : Les différentes catégories des hormones. [9].

### 2.3 Rôle des Hormones :

Elles contrôlent de nombreuses fonctions dont la croissance, la reproduction, la fonction sexuelle, le sommeil, la faim, l'humeur, la différenciation cellulaire, l'homéostasie et le métabolisme. La façon dont une cellule réagit dépend de l'hormone à laquelle elle réagit.

Les hormones sont efficaces à faible dose. Elles peuvent accélérer ou ralentir l'activité de la cellule par rapport à l'activité normale.

La régulation de la sécrétion hormonale se fait par :

- Rétrocontrôle positif : augmentation de la sécrétion.
- Rétrocontrôle négatif : diminution de la sécrétion.

La régulation peut aussi être influencée par des cycles hormonaux ou systèmes en cascade. En effet la concentration de la première hormone peut influencer la libération de la ou des hormones suivantes, ou au contraire inhiber leurs libérations. [11, 12].

Donc on peut réunir les différentes fonctions qui nécessitent l'intervention d'hormones, ainsi que la réponse apportée par ses dernières. [7].



<b>Fonction</b>	<b>Hormone</b>	<b>Réponse</b>
<b>Reproduction</b>	Hormones hypophysaires (LH, FSH, prolactine) Androgènes, œstrogènes, progestérone	Production de gamètes, facteurs de croissance, lactation, gestation ; instauration des caractéristiques secondaires et du comportement sexuel
<b>Croissance et développement</b>	Hormone de croissance (GH), hormones thyroïdiennes, insuline, glucocorticoïdes, androgènes, œstrogènes, progestérone	Large action sur la croissance
<b>Maintien de l'environnement interne</b>	Vasopressine (ADH), aldostérone, hormone parathyroïdienne et prostaglandine	Contrôle du volume et de la pression artérielle. Contrôle de la balance des électrolytes. Contrôle des os, des muscles et de la graisse
<b>Disponibilité énergétique</b>	Insuline, glucagon, hormones thyroïdiennes	Régulation du métabolisme

**Tableau 2 :** Fonctions qui nécessitent l'intervention d'hormones. Selon « Huhtaniemi, I. And L. Martini » [9].

*Chapitre 2*

*Les perturbateurs  
endocriniens*

### 1. C'est quoi un perturbateur endocrinien ?

Comme on la citer auparavant, on a attendu jusqu'aux années 90 pour associer le terme de « *Perturbateur endocrinien* » à la substance. Jusqu'à présent, il n'existe aucune définition mondiale. Par contre, en 1996 une première tentative de définition a été proposé par l'union européenne, qui n'a pas cessé améliorée ensuite au fil des années.

#### 1.1 Définitions associées au perturbateur endocrinien :

En 1991, L'expression « *Perturbateur endocrinien* » était employée pour la première fois lors d'une conférence scientifique pluridisciplinaire réunie à l'initiative de *Theo Colborn*, professeur de zoologie et experte en santé environnementale, afin de désigner l'action de produits chimiques synthétiques non dégradables sur les diverses fonctions du système endocriniens. [8].

En 1996, à Weybridge, au Royaume-Uni, l'organisation pour la coopération et le développement économiques (OCDE), l'organisation mondiale de la santé, la Commission européenne et l'industrie chimique européenne. On définit les PEs comme : « *Substance étrangère à l'organisme qui produit des effets délétères sur un organisme vivant ou sa descendance à la suite de changements d'une modification hormonale* ». [13].

En 2002, le Programme International sur la Sécurité Chimique (PICS) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) propose une définition améliorée : « *Une substance ou un mélange exogène altérant une ou plusieurs fonctions du système endocrinien et provoquant de ce fait des effets néfastes sur la santé de l'organisme intact ou sur celle de sa descendance* ». [14].

La définition de l'OMS a été complétée par la notion de perturbateur endocrinien : « *Une substance ou un mélange exogène possédant des propriétés dont l'on peut attendre qu'elles conduisent à une perturbation endocrinienne sur un organisme intact ou sa descendance* ». [8].

En 2013, Le Comité scientifique de l'Autorité européenne de sécurité des aliments reprend la définition de l'OMS en ajoutant la notion d'effet direct ou non pour palier au désaccord international de la version précédente : « *Tous produits chimiques susceptibles d'interagir directement ou indirectement avec le système endocrinien, et par voie de conséquence de produire un effet sur ce dernier et d'impacter les organes et les tissus* ». [15]. L'Agence de Protection Environnementale Américaine (US EPA) a sa propre définition d'un PE, En ce qui concerne les Etats-Unis : « *Un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison,*

*l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme* ». [16].

Aujourd'hui, la définition qui fait le plus de consensus est celle proposée par l'OMS en 2002 : « *Un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous)- populations* ». [17].

### 2. Classification des perturbateurs endocriniens :

Aucune classification n'est à ce jour admise par tous, mais en fonction de leurs origines et de leurs modes d'actions, on peut définir 3 classes de PEs : naturelle, synthétique et anthropique. [9].

❖ **Les substances naturelles** : sont des hormones synthétisées par le corps. Elles comprennent la progestérone, l'œstrogène, la testostérone, l'insuline...etc. Cependant ce type d'hormones n'est pas uniquement présent chez l'homme. En effet on en retrouve dans les gonades des animaux et dans les végétaux sous forme de phyto-œstrogène (PO) comme dans le soja. La consommation de soja ou de viande animale ne pourrait pas faire augmenter le taux d'hormones sexuelles chez l'homme et ainsi jouer le rôle de PEs. Il a été montré que ce type d'hormones ne s'accumule pas dans l'organisme, mais elles pourraient avoir un probable effet chez le nouveau-né notamment. Une étude montre d'ailleurs que l'exposition au Soja pendant les périodes critiques engendre des anomalies au niveau de l'appareil reproducteur. [2, 18].

❖ **Les substances de synthèses** :

Sont la plupart du temps des hormones identiques aux hormones naturelles. Elles comprennent :

- Les hormones utilisées dans les contraceptifs (progestérone et œstrogène) oraux.
- Les hormones pour pallier au déficit hormonal de certaines maladies (Exemple : le diabète).
- Les hormones de traitement de la ménopause.

Dans tous les cas, elles sont fabriquées et administrées à l'homme pour accomplir 2 tâches:

- Réguler le système endocrinien
- Pallier au manque ou déficit d'hormones du système endocrinien

❖ **Les substances anthropiques** :

Sont des substances chimiques utilisées par les industries cosmétiques, pour leurs propriétés physico-chimiques. Elles contiennent des molécules comme : les phtalates, les filtres solaires, les parabènes. Ce sont en générale des molécules liposolubles qui vont avoir tendance à être stockées rapidement par l'organisme. Une liste des principales sources de PEs suspectées a pu être établie

grâce à la liste Substitution Immédiate Nécessaire (SIN). Cette liste contient 46 substances, et elle est développée grâce à la collaboration du Secrétariat international des produits chimiques (ChemSec), Observatoire Régional de la Santé (ORS) et les Organisation Non Gouvernementale (ONG) dont 14 sont utilisées dans les produits cosmétique. [19, 20].

Familles chimiques	Utilisations	Exemples de substances
Dérivés phénoliques	Plastiques alimentaires, cosmétiques	Bisphénol A (BPA), parabens
Phtalates	Plastiques, cosmétiques	Dibutyl phtalate
Composés bromés	Retardateurs de flamme, dans les mousses, pour mobiliers, tapis, équipements électroniques	Polybromodiphényléthers (« PBDE »)
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	Produits de combustion : fumée de cigarettes, émissions de moteurs diesel, incendies, . . .	Benzo(a)pyrène
Composés organochlorés	Pesticides anciennement utilisés (pollution rémanente)	DDT, lindane, pentachlorophenol
Triazines, dérivés nitrés	Pesticides actuels (agriculture, nettoyage urbain, jardins particuliers)	Atrazine, alachlor
Œstrogènes stéroïdiens	Médicaments contraceptifs	17 $\beta$ -estradiol
Polychlorobiphényles (PCB)	Transformateurs électriques, condensateurs (isolants, lubrifiants)	PCB 126

**Tableau 3 :** Exemples de familles chimiques à effets perturbateurs endocriniens. [1].

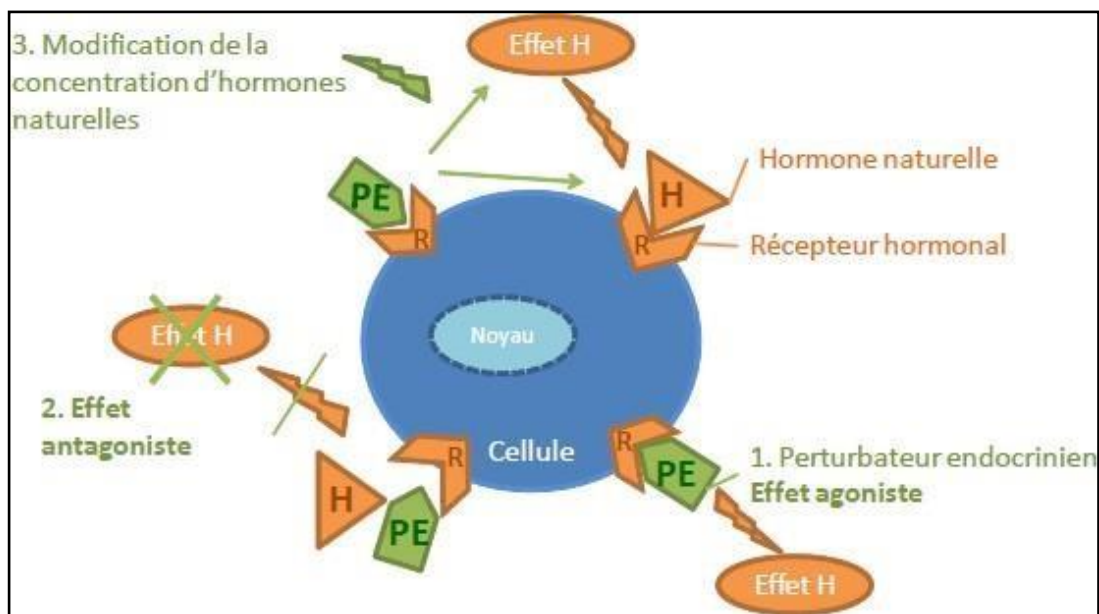
### 3. Mécanismes d'action :

Même si tous les scientifiques n'arrivent pas à établir une seule et même définition des PE, mais concernant leurs interactions avec le système endocrinien, ils en arrivent au même constat : celui qu'ils agissent généralement selon trois mécanismes distincts [17, 21, 22].

✓ **Effet agoniste :** qui imite l'action d'une hormone naturelle en se fixant sur son récepteur. Ce qui entraîne l'émission d'une réponse cellulaire normale (**Figure 2** : effet 1).

✓ **Effet antagoniste :** en se liant au récepteur hormonal et en empêchant alors l'émission du signal de régulation (**Figure 2** : effet 2).

✓ **Effet de gêne ou blocage** : affecte la biodisponibilité des hormones, en jouant sur leurs mécanismes de synthèse, de dégradations ou de circulations (**Figure 2** : effet 3).



**Figure 2** : Mécanismes d'action des PE [1].

D'après la Merrill et ses collaborateurs en 2020 ; les produits chimiques qui interfèrent avec l'action hormonale ont des caractéristiques clés (CC) liées à leur capacité à interagir avec les principales étapes des systèmes hormonaux et ces CC peuvent être utilisés pour identifier les perturbateurs endocriniens. [23].

### 4. Voies d'expositions :

L'homme peut donc être exposé à ses PE par différentes voies, car on les retrouve dans de nombreux objets du quotidien: plastiques, pesticides, aliments, cosmétiques, meubles, électroniques, vêtements... Cependant, il y a aussi tous les perturbateurs en lien avec notre ressenti, nos peines, nos joies, notre environnement et nos activités. En effet, tous ces paramètres vont également avoir un impact sur notre système hormonal et à ce titre, on peut les considérer comme des PE. **[2. 8. 24. 25].**

- **Voies digestives :** aliments et boissons, mais aussi les contenants alimentaires
- **Voies respiratoires :** poussière ou vapeur pouvant contenir des PE
- **Voie cutané :** cosmétique, eau
- **Voie naturelle et émotionnelle :** sentiments, environnement, activité sportive, ...



Figure 3 : Sources multiples des perturbateurs endocriniens. [26].



## Quels sont-ils ? Où sont-ils ?



**Biocides** Bisphénol  
Crème solaire Alkylphénol **Parabens** Revêtement de sol  
**Phtalates** Vernis/peinture  
**Métaux lourds** Tickets de caisse  
**Pesticides**  
Plastifiants Composés polybromés  
**Filtre UV** Retardateurs de flammes  
**Colorants capillaires**

Liste non exhaustive à titre d'exemple

Source : Les perturbateurs endocriniens en milieu professionnel, La DREETS - Centre-Val de Loire

**Figure 4** : Les perturbateurs endocriniens en milieu professionnel selon la Direction régionale de l'économie, de l'emploi, du travail et des solidarités. [27].

### 5. Les effets :

En général, l'exposition aux PE se fait à faibles doses. Et avec les phénomènes de bioaccumulation on finit par retrouver des quantités importantes de PE dans l'organisme humain. Les effets cumulatifs et les effets cocktails sont deux facteurs qui vont multiplier les risques de nocivité des perturbateurs. [7].

#### ✓ **Effet cumulatif :**

C'est l'exposition d'une personne à une molécule dite perturbatrice à de multiples reprises. Ainsi, la probabilité qu'elle subisse la nocivité de ce PE est d'autant plus importante. La fréquence d'exposition va donc rendre la personne plus vulnérable aux effets engendrés par les PE. Dans le cas des cosmétiques, le triclosan est reconnu comme faisant partie des matières premières qui perturbent le système endocrinien. Cette matière est utilisée dans de nombreux produits cosmétiques en tant que conservateur mais aussi comme agent déodorant. De ce fait, on le retrouve dans, des mousses et crèmes à raser, des gels de toilettes intimes et même des dentifrices. [8].

#### ✓ **Effet cocktail :**

Est défini comme différentes substances reconnues comme PE, et contenues dans un ou plusieurs produits, ayant des propriétés biologiques qui peuvent interagir ensemble. Plus leurs interactions seront additives et synergiques, plus le risque d'effet néfaste sera grand. Cet effet est donc important dans les produits cosmétiques étant donné que plusieurs matières premières sont suspectées d'être des perturbateurs. [8].

*Chapitre 3*  
*Pathologies liées*  
*aux perturbateurs*  
*endocriniens*

De nombreuses maladies humaines sont soupçonnées d'être dues à l'exposition à des perturbateurs endocriniens, comme le développement de certains cancers hormonodépendants. L'un des exemples les plus connus est le diéthylstilbestrol (Distilbène ou DES) un médicament prescrit à la femme enceinte en 1948 pour la prévention des fausses couches.

Il était interdit dans les années 1970 après la découverte d'un possible lien entre administrations DES chez la femme enceinte et survenue de cancers du vagin, du sein et de l'utérus chez les filles des mères qui ont été soignée pendant des générations. [28].

### 1. Trouble de fertilité :

Les PE causent des troubles de la fertilité, aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

Le Bisphénol A (BPA) provoque des troubles de la fertilité, une toxicité mammaire en fonction de la fenêtre d'exposition, des troubles métaboliques, des déficits neurocomportementaux etc... [29].

A noter que plus de 99% des femmes enceintes testées dans plusieurs études présentaient au moins un métabolite des phtalates « di-iso-nonyl phtalate (DiNP)  $C_{26}H_{42}O_4$ , di-iso-decyl phtalate (DiDP)  $C_{28}H_{46}O_4$ , di-isononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DiNCH)  $C_6H_{10} (CO_2C_9H_{19})_2$ . » dans leurs urines. [30].

#### ➤ Chez l'Homme :

Depuis une cinquantaine d'année, et d'après une méta-analyse réalisée par Carlsen et col, 1992 ; Swan et col, 1997. La qualité du sperme a chuté de 50%, une baisse significative du volume séminal, ainsi que de la concentration spermatique. [31].

**Le syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) :** qui se définit par un trouble du développement des testicules, pouvant conduire à des anomalies congénitales chez le garçon comme :

❖ **L'hypospadias :** pénis mal formé, pénis anormalement petit.

❖ **La cryptorchidie :** testicules non descendus dans le scrotum.

À un risque accru de cancer du testicule, et à une diminution de la qualité du sperme à l'âge adulte. [32].

L'étude de Xing et Bai, en 2018 a démontrée qu'un des facteurs de risque de ce syndrome est l'exposition environnementale due à notre mode de vie en pays développé. [32].

Bouskine et al. En 2009 démontrent que le Bisphénol A (BPA) qui est un pesticide en petite dose a une forte affinité avec les Récepteur couplé aux protéines G (GPCR). Ce qui pourrait induire à une interférence avec le développement et la différenciation des cellules germinales. [33].

En 2018 Meng Y et al. Démontre aussi la diminution de la production de sperme chez les souris, suite à une exposition prénatale au BPA. [34].

Dans la même année, Adoamnei E et al. Incrimine Les benzophénones des filtres solaires, et met en évidence une association négative entre le taux urinaire de benzophénone-2 et la fécondité. Qui réduit cette dernière de 30 %. [35].

Mehrpour O et Al. En 2014 pointent sur les effets ostrogéniques de certains pesticides sur les hommes, qui altèrent indéniablement la qualité du sperme. [36].

Une autre substance qui est le chlordécone a aussi été considéré comme responsable d'altérations spermatiques. [37].

L'accident de Seveso en 1976, nous informe sur un élément supplémentaire qui est la dioxine. Des enfants de 1 à 9 ans ayant été exposés au nuage de dioxines libéré par l'usine chimique « Industrie Chimiche Mendionali Società Azionaria » (ICMESA) ont été suivis, et présentaient une diminution significative de la concentration et de la mobilité de leurs spermatozoïdes à l'âge adulte. [38].

#### ➤ **Chez la Femme :**

Généralement sont dus à des mécanismes physiopathologiques variés, telles que des pathologies tubaires, des endométrioses, des folliculogénèses anormales, des malformations utérines, des troubles de l'ovulation etc... [39].

La plus par des pathologies converge vers un point, qui est de provoquer une baisse de la fertilité. Suite à une exposition à une toxine chimique. On peut citer de nombreuses molécules : le DES, le BPA, le DDT, les phtalates, les polychlorobiphényle (PCB). [40, 41, 42].

En 2017 Rattan et al. Montre que l'exposition aux pesticides, et plus précisément au 2,2', 4,4', 5,5'-hexachlorobiphényle  $C_{12}H_4Cl_6$  (HCB-153) et au dichlorodiphényldichloroéthylène  $C_{14}H_8Cl_4$  (DDE) peut causer un risque d'avortement spontané précoce. [43].

Le Dr Vagi démontre en 2014 qu'il y'a une concentration plus forte dans les urines de composés perfluorés « acide perfluorooctanoïque (PFOA) et acide perfluorooctansulfonique (PFOS) » chez les patientes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). [44].

Diamanti-kandarakis et Al. Démontrent un lien entre taux plasmatiques de phtalates et endométriose en 2009 « réduit la distance anogénitale et la fonction des cellules leydig et induit une diminution de la synthèse de testostérone ». Concentrations plasmatiques élevées de di-(2-ethylhexyl) phtalate  $C_{24}H_{38}O_4$  (DEHP) chez les femmes atteintes d'endométriose par rapport aux témoins.

Niveaux élevés de phtalates « di-n-butyl phtalate  $C_{16}H_{22}O_4$  (DnBP), butyl benzyl phtalate  $C_{19}H_{20}O_4$  (BBP), di-n-octyl phtalate  $C_{24}H_{38}O_4$  (DnOP), DEHP » chez les femmes indiennes atteintes d'endométriase par rapport aux témoins. [45].

L'étude du Dr Hauser montre que les phtalates ont un impact négatif sur les probabilités de succès d'une fécondation in vitro (FIV) en 2016 et montre aussi que les fortes concentrations plasmatiques en métabolites de certains phtalates sont associées à une diminution du nombre d'ovocytes matures. [46].

### 2. Pubertés précoces :

Malheureusement une des conséquences des PES est la puberté précoce.

Watkins et al en 2014. Ont démontré que le taux de phtalates dans les urines était linéairement associé à un taux plus important de dihydroépiandrostérone sulfate (DHEA-S), qui est lui-même un indicateur de puberté, ainsi qu'à un score de Tanner plus avancé pour les poils pubiens. [28].

Paris et al en 2013. Ont montré que 9 filles exposées in utero à des PE avaient leur moyenne de bioactivité œstrogénique significativement supérieure à celle des 6 filles présentant une thélarche mais non exposées. [47].

Une deuxième étude qui vient appuyer notre dernier point : (02) groupes de jeunes filles ont été étudiées :

- **Groupe 1** : Un groupe porteur de puberté précoce centrale (PPC) idiopathique.
- **Groupe 2** : Un groupe porteur de puberté précoce périphérique (PPP).

Des phtalates et métabolites de phtalates ont été dosés dans leur sang, ainsi que le BPA dans leurs urines. Ces deux groupes ont été comparés à un groupe contrôle. Les taux de BPA n'étaient pas différents, dans les groupes contrôle, PPC et PPP ; cependant les taux di-2-éthylhexyl phtalate (DEHP) et de mono-2-éthylhexyl phtalate  $C_{16}H_{21}O_4$  (MEHP) plasmatiques étaient significativement supérieurs dans le groupe des pubertés précoces centrales (PPC) par rapport aux deux autres populations étudiées. Les phtalates pourraient donc jouer un rôle dans la survenue de pubertés précoces centrales. [48].

Chez les filles, dans les pays occidentaux, l'observation la plus marquante concerne la tendance séculaire à une puberté plus précoce. La courbe de cette évolution varie d'un pays à l'autre. En France, une diminution de 0,18 an par décennie est observée. [49].

### 3. Malformations génitales :

Paca D.1998 a remarqué une forte augmentation dans les malformations génitales de l'appareil masculin durant ces deux dernières décennies. [50].

Une autre étude apportée par l'hôpital de Nice, démontre plus de 400 perturbateurs endocriniens différents dans le sang du cordon ombilical de 27 enfants. Le résultat était intéressant et montre des taux élevés de PE retrouvés dans le sang de cordon, le colostrum et le placenta, sont associés à des taux plus importants de malformations génitales. 150 xénobiotiques y ont été repérés dans le sang du cordon et des concentrations significativement supérieures de ces contaminants ont été dosés et décelées chez les garçons porteurs de cryptorchidie, par comparaison à la population contrôle. [51].

D'autres études démontrent qu'en réalité il y a une exposition aux PEs même in utero. Les substances chimiques arrivent jusqu'au cordon ombilical, et le liquide amniotique.

En 2018 Montrose L et Al. ont noté une méthylation de l'ADN chez les enfants ayant le plus de PE dans le sang du cordon lors du premier trimestre plus précisément des phtalates. [52].

Brantsæter A et Al en 2016. Montre que les malformations les plus rencontrées chez le petit garçon en plus grande proportion sont : la cryptorchidie et l'hypospadias. Ces deux derniers plus le cancer testiculaire et l'inflexion de la qualité du sperme forment le TDS. Ces malformations pouvaient être secondaires à des expositions à des PEs. [53].

Une exposition dans l'environnement professionnel des parents aux molécules/substances chimiques, et plus précisément la mère pendant sa grossesse, étaient des facteurs de risque d'hypospadias, et de manière plus importante si l'exposition avait eu lieu durant la période de différenciation sexuelle. [53, 54].

Kalfa N et Al. En 2015. Suit deux groupes de garçon :

- **le premier groupe** : les garçons sont nés avec un hypospadias.
- **le deuxième groupe** : pas d'hypospadias à la naissance.

On retrouve des taux significativement augmentés d'exposition des parents aux PE dans le groupe de garçons porteurs de la malformation, plus une exposition fœtale significativement plus importante durant la période de formation génitale in utero aux PEs. [55].

Warembourg C et al. ont étudiés les urines des femmes enceintes qui ont été exposées aux éthers glycol (EG), ils ont dosé des éthers glycol qui se trouvent dans l'urine. Puis ils ont suivi les

enfants avec des malformations type hypospadias ou cryptorchidie. Les taux de l'un des éthers glycol ont été retrouvés significativement plus élevés dans le groupe des garçons hypospades. [54].

Komarowska MD et Al. En 2015 on souligne un taux plus important circulant de BPA chez les garçons porteurs de cryptorchidie. [56].

D'autres substances sont incriminées dans ces malformations comme les solvants. Garlantézec R et Al. Met en évidence un lien statistiquement significatif entre l'exposition de 3005 femmes enceintes à des solvants dans un environnement professionnel et la survenue de malformations génitales chez le garçon exposé in utéro. [57].

La consommation du paracétamol peut engendrer des malformations génitales si l'exposition a eu lieu in utéro. [58].

#### 4. Cancer :

L'apparition des cancers hormonaux-dépendants est lié aux rôles des PE, mais aussi certaines substances ayant des propriétés de perturbateurs endocriniens ont également un effet cancérigène avéré par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). [59].

Rocheffort H et Al. Mis en évidence l'association statistique de l'exposition à des molécules perturbatrices comme le BPA et le DDT, dans la survenue de cancers hormonodépendants. [60, 61].

##### ➤ Cancer du sein :

Le plus fréquent et le plus mortel chez la femme, L'exposition des femmes au DES dans les années 1950, a été positivement corrélée à la survenue de cancers du sein chez les filles de ces femmes exposées. [62].

Cohn BA et Al en 2015. Souligne que l'exposition des femmes au DDT avant leurs 14 ans à un risque significativement supérieur de développer un cancer du sein avant leurs 50 ans. [63].

Ils ont étudiés une cohorte de 1500 patients de « child health and development studies pregnancy cohort » (CHDS), avec un suivi sur trois générations. Les scientifiques ont suivi les filles de mères exposées ayant développé un cancer du sein jusqu'à l'âge de 52 ans. Une corrélation entre la survenue de cancer du sein chez les filles des femmes exposées et l'exposition de la mère au DDT à été trouvée. [63].

Aujourd'hui plusieurs classes de PE sont reconnues comme étant des facteurs de risque de cancer du sein, Le mécanisme le plus courant est l'action oestrogène-like de plusieurs substances comme :

- le BPA. [64].



➤ Le DES, les phyto-œstrogènes(PO), les hydrocarbures et les organochlorés. [65].

En 2016 Deb et al. Montre que le BPA induit l'expression du gène HOXB9, qui joue un rôle clé dans le développement de la glande mammaire. [66, 67, 68].

➤ **Cancer de la prostate :**

Le cancer de la prostate représente 25 % des cancers masculins. Rare avant 50 ans, son incidence augmente progressivement avec l'âge. C'est un cancer avec un taux de survie à 5 ans élevé. [69].

Utilisé dans les bananeraies dans les Antilles françaises, Le chlordécone a montré qu'il entraînait un risque augmenté de cancer de la prostate. [70, 71].

En 2006, une étude menée sur plus de 14000 hommes travaillant dans le démantèlement des condensateurs a mis en évidence une corrélation importante entre une exposition prolongée aux polychlorobiphényle (PCB) et la survenue de cancer de la prostate. [72].

Lemarchand C et Al. En 2016 Démontrent le risque de cancer de la prostate est augmenté dans certaines professions agricoles, et notamment celles faisant un usage régulier de pesticides. [73].

➤ **Cancer du testicule :**

Comme évoqué précédemment, le cancer du testicule fait partie du syndrome de dysgénésie testiculaire. Il est en augmentation rapide et régulière dans les pays industrialisés depuis 1960.

Paoli D et Al. Souligne le lien entre la quantité de PCB circulant, et le risque de cancer du testicule. [74].

Purdue MP et Al en 2009. ont évalué les doses de PCB sur des prélèvements sanguins effectués entre 1972 et 1978. Les taux circulant de PCB chez les porteurs de cancer testiculaire étaient significativement plus élevés. [75].

### 5. **Syndrome métabolique (SM) ou bien le « Syndrome X » :**

Selon la haute autorité de santé (HAS), c'est la coexistence de plusieurs troubles de sources lipidique, glucidique et vasculaire associé à un excès de poids. Il augmente fortement le risque de développer une maladie métabolique comme le diabète, hypertension ou encore les maladies rénales. [76].

Parmi les pathologies suspectées d'être induites par les PEs on trouve le diabète qui a augmenté de 199% entre 1990 et 2008. [77].

De 1997 jusqu'à 2009, l'obésité dans la population française augmente de 8.5 à 14.5%. C'est difficile d'allouer cette augmentation uniquement aux apports nutritionnels. [78, 79].

L'étude de Fanny Rancière en 2021, prouve que certains PE sont obésogènes. Le BPA est capable d'induire une prédisposition plus importante à développer un surpoids pathologique. [80].

Braun JM et al en 2016, démontre que l'obésité serait programmée par l'exposition précoce dans la vie des enfants. [81].

Shafei AE-S et al en 2018, explique l'apparition de troubles métaboliques à l'âge adulte par l'exposition in utero à des produits toxiques. [82].

Selon Retha R N et al en 2009 dans leur article : « Environmental estrogens and obesity », les PEs agissent sur le tissu adipeux plus exactement sur l'action de l'adipogénèse. [83].

Pour appuyer ce dernier point, une étude qui consiste à exposer des souris gestantes au tributylétain  $C_{12}H_{28}Sn$  (TBT) « un pesticide », la lignée de ces souris exposées présentait une augmentation de l'adipogénèse avec un effet sur les deux générations suivantes, conclusion : un effet transgénérationnel des anomalies liées à l'exposition. [84].

Sakkiah S et al, démontrent une corrélation entre la concentration urinaire de métabolites de phtalates et la résistance à l'insuline. [85].

## 6. Trouble de la thyroïde :

Le dérèglement de la thyroïde peut induire à plusieurs pathologies, plus ou moins importantes en fonction de l'âge de l'atteinte et du type de dysrégulation. [86].

La dysthyroïdie de la mère pendant la grossesse peut entraîner des cas très graves de déficit cognitif chez l'enfant.

Exemple : « crétins des alpes » des enfants avec une hypothyroïdie non corrigée, les conséquences étaient des retards mentaux sévères. [87].

Aker Am et Al en 2016, démontre une corrélation entre les taux de phénols et de parabènes, et les taux d'hormones reproductives et thyroïdiennes chez 106 femmes, Ils ont mis en évidence l'association entre la présence de certains parabènes ou phénols et des taux anormaux d'hormones féminines ou thyroïdiennes. [87].

Romano ME et Al en 2015, montre que les taux de bisphénol A étaient inversement proportionnels au taux d'hormones thyroïdiennes retrouvées chez les bébés filles de cette cohorte de maman. [88].

#### **7. Perturbation du système immunitaire :**

Shi et al en 2018, ont mis en évidence des associations positives entre l'exposition aux phtalates et l'apparition de certaines allergies ou bien des troubles respiratoires comme : l'asthme et la rhinite.

L'étude a rapporté une corrélation entre les enfants atteints d'asthme et la quantité de métabolites des phtalates retrouvés dans leurs urines du matin. [89].

Une méta-analyse menée par Li et al en 2017, suggère une association positive entre l'exposition à certains phtalates et la survenue d'asthme chez l'enfant. [90].

L'exposition de nourrissons ou de jeunes enfants à des quantités élevées de phyto-œstrogènes (PO) pourrait entraîner des effets indésirables graves tels que des dysfonctionnements. [91].

Une étude réalisée par l'institut national de recherche agronomique (INRA) de Toulouse, s'est intéressée à l'impact du BPA sur l'intestin du rat femelle, Les rates, exposées in utero puis à la naissance, voient augmenter le risque de développer une maladie inflammatoire intestinale sévère à l'âge adulte. [92].

Il a été clairement démontré qu'à des doses inférieures au seuil acceptable pour l'homme, le BPA peut se substituer aux œstrogènes naturels au stade fœtal et perturber l'équilibre hormonal nécessaire au développement et au maintien d'une fonction efficace de barrière intestinale pour le reste de la vie. Donc le BPA freine les échanges avec le système immunitaire et la maturation de ce dernier. [93].

# *Conclusion*

### **Conclusion :**

Les données expérimentales et épidémiologiques dont nous disposons à ce jour semblent suffisantes pour prendre en considération les perturbateurs endocriniens comme un axe complémentaire au développement de plusieurs pathologies.

De nombreux travaux suggèrent que la susceptibilité aux perturbateurs endocriniens peut varier selon le cycle de vie, avec un pourcentage plus élevé au cours des périodes de développement (période fœtale, périnatale, néonatale, postnatal). De nos jours on n'est pas à l'abri des PEs car ils rentrent presque dans chaque composition des produits à utilisation quotidien.

Comme on la constater leurs effets peuvent se manifester sur plusieurs générations et pas seulement sur la génération exposée.

Certes Les recherches futures aideront à mieux comprendre les mécanismes d'action des PEs et même prévenir leurs effets délétères. Comme le dicton dit « vau mieux prévenir que guérir ».

*Références  
bibliographiques*

**Liste des références :**

- [1]. ORS. Les perturbateurs endocriniens. N°10 : *Les dossiers santé – environnement de l'ORS*. 2013.
- [2]. Barbier G. Rapport sur les perturbateurs endocriniens, *le temps de la précaution*. 2011.
- [3]. Prescrire-Rédactions, Les perturbateurs endocriniens. Première partie : *l'hypothèse d'un danger commun à la faune et à l'espèce humaine*. Revue Prescrire, 2011: p. 222- 228
- [4]. Carson R, Lear L, and Huxley J. *Silent spring*, ed. Harmondsorth 1999.
- [5]. Fintz M. Article de synthèse éléments historique sur l'arrivée du chlordécone en France entre 1968 et 1981. 2009.
- [6]. Zee E.C. Les perturbateurs endocriniens de notre environnement quotidien et leurs conséquences sur les principaux marqueurs de la périnatalité : *revue de la littérature sur l'état actuel des connaissances* 2012.
- [7]. Planchon P. Les perturbateurs endocriniens dans les produits de santé. 2014.
- [8]. Roumegas J.L. Rapport d'information déposé par la comission des affaires européennes sur la stratégie européenne en matière de perturbateurs endocriniens. 2014.
- [9]. Huhtaniemi I, Martini L. *Endocrinology– Study of the hormonal regulation of the body*. Elsevier Inc.2015
- [10]. INRS. Le système endocrinien. <http://www.inrs.fr/risques/perturbateursendocriniens/definition-mecanismes-action.html>. 12 Juillet 2018.
- [11]. Norman A.W, and Litwack G. Hormones. Chapter 1: *General considerations of hormones*. Vol. 2. 1997.
- [12]. WWF, Perturbateurs endocriniens et biodiversité, la diversité biologique face au risque chimique : *nécessité d'un changement de paradigme*. 2011
- [13]. European Environment Agency, The impacts of endocrine disrupters on wildlife, people and their environments. 1996-2011.

- [14]. International Programme on Chemical Safety, Chapter 1: *Executive SUMMARY*. 2002.
- [15]. L'EFSA apporte son assistance à la Commission européenne dans la définition de critères scientifiques pour les perturbateurs endocriniens. 2013.
- [16]. EPA, What is the Endocrine disruptor ?
- [17]. ANSES. Perturbateurs endocriniens. 2014. Available from : <https://www.anses.fr/fr/content/perturbateurs-endocriniens-1>.
- [18]. Dadon S.B.E, and Reifen R. Soy as an endocrine disruptor: *Cause for Caution?* 2010.
- [19]. Loumé L. Un perturbateur endocrinien dans les vernis à ongles ? 2015; Available from: <http://www.sciencesetavenir.fr/sante/dermato/20151026.OBS8300/unperturbateur-endocrinien-dans-les-verniss-a-ongles.html>.
- [20]. ChemSec, The 32 to leave behind. 2015.
- [21]. Ministère de l'écologie et du développement durable. Programme national de recherche : *Perturbateurs endocriniens*. Rapport de recherche. 2005.
- [22]. Desmots S, Brulez C, Lemazurier E. Perturbateurs de la fonction endocrinienne et santé : *un point non exhaustif sur les connaissances*. *Environnement, Risques et Santé*. 2005 ; 4 (3) : 195-204.
- [23]. La Merrill M.A, Vandenberg L.N, Smith M.T, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol* 16, 45–57 (2020)
- [24]. Bergman A, et al, Etat de l'art sur les perturbateurs endocriniens state of the science of endocrine disrupting chemicals.2012
- [25]. Verier-Mine O. Perturbateurs endocriniens, états des lieux des connaissances.
- [26]. Via : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Environnement/Perturbateurs-endocriniens>.
- [27]. Via : <https://centre-val-de-loire.dreets.gouv.fr/Les-perturbateurs-endocriniens-en-milieu-professionnel>.
- [28]. Cancer Environnement. Perturbateurs endocriniens et risques de cancer. <https://www.cancer-environnement.fr/274-Perturbateurs-endocriniens.ce.aspx>. 11 Décembre 2018



- [29]. CHIM2009sa0331Ra-1.pdf [Internet]. [Cité 6 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0331Ra-1.pdf>
- [30]. Shu H, Jönsson BA, Gennings C, Svensson Å, Nånberg E, Lindh CH, et al. Temporal trends of phthalate exposures during 2007-2010 in Swedish pregnant women. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2018; 28(5):437-4.
- [31]. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek N.E. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br. Med. J.*, 1992, 305 : 609-613.
- [32]. Xing J-S, Bai Z-M. Is testicular dysgenesis syndrome a genetic, endocrine, or environmental disease, or an unexplained reproductive disorder? *Life Sci*. 1 Février 2018 ; 194:120-9.
- [33]. Bouskine A, Nebout M, Brücker-Davis F, Benahmed M, Fenichel P. Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. *Environ Health Perspect*. Juillet 2009 ; 117(7) :1053-8.
- [34]. Meng Y, Lin R, Wu F, Sun Q, Jia L. Decreased capacity for sperm production induced by perinatal Bisphenol A exposure is associated with an increased inflammatory response in the offspring of C57BL/6 Male Mice. *Int J Environ Res Public Health*. Janvier 2018; 15(10).
- [35]. Adoamnei E, Mendiola J, Moñino-García M, Vela-Soria F, Iribarne-Durán LM, Fernández MF, et al. Urinary concentrations of benzophenone-type ultra violet light filters and reproductive parameters in young men. *Int J Hyg Environ Health*. 2018; 221(3):531-40.
- [36]. Mehrpour O, Karrari P, Zamani N, Tsatsakis AM, Abdollahi M. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicol Lett*. 15 Octobre 2014; 230(2):146-56.
- [37]. Pesticides : Effets sur la santé [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [Cité 19 mars 2019]. Disponible SUR : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/pesticides-effets-sur-sante>.
- [38]. Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG, Milani S, Limonta G, Bertona M, et al. Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect*. Janvier 2008 ; 116(1) :70-7.

- [39]. Watkins DJ, Téllez-Rojo MM, Ferguson KK, Lee JM, Solano-Gonzalez M, Blank-Goldenberg C, et al. In utero and peripubertal exposure to phthalates and BPA in relation to female sexual maturation. *Environ Res.* Octobre 2014 ; 134:233-41.
- [40]. Wright DL, Afeiche MC, Ehrlich S, Smith K, Williams PL, Chavarro JE, et al. Hair mercury concentrations and in vitro fertilization (IVF) outcomes among women from a fertility clinic. *Reprod Toxicol Elmsford N.* Janvier 2015 ; 51:125-32.
- [41]. Du Y-Y, Guo N, Wang Y-X, Hua X, Deng T-R, Teng X-M, et al. Urinary phthalate metabolites in relation to serum anti-Müllerian hormone and inhibin B levels among women from a fertility center : a retrospective analysis. *Reprod Health.* 23 Février 2018 ; 15(1) :33.
- [42]. Fénichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbène (Diéthylstilbestrol) told to grandchildren--the transgenerational effect. *Ann Endocrinol.* Juillet 2015 ; 76(3) :253-9.
- [43]. Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood : *consequences for female fertility.* *J Endocrinol.* 2017 ; 233(3) :R109-29.
- [44]. Vagi SJ, Azziz-Baumgartner E, Sjödin A, Calafat AM, Dumesic D, Gonzalez L, et al. Exploring the potential association between brominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, perfluorinated compounds, phthalates, and bisphenol A in polycystic ovary syndrome: a case-control study. *BMC Endocr Disord.* 28 Octobre 2014 ; 14:86.
- [45]. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting CHEMICALS: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* Juin 2009 ; 30(4) :293-342.
- [46]. Hauser R, Gaskins AJ, Souter I, Smith KW, Dodge LE, Ehrlich S, et al. Urinary phthalate metabolite concentrations and reproductive outcomes among women undergoing in vitro fertilization: results from the EARTH study. *Environ Health Perspect.* 2016 ; 124(6) :831-9.
- [47]. Paris F, Gaspari L, Servant N, Philibert P, Sultan C. Increased serum estrogenic bioactivity in girls with premature thelarche: a marker of environmental pollutant exposure? *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* Août 2013 ; 29(8) :788-92.
- [48]. Buluş AD, Aşci A, Erkekoglu P, Balci A, Andiran N, Koçer-Gümüşel B. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. *Toxicol Mech Methods.* Septembre 2016 ; 26(7) :493-500.

- [49]. INSERM, Les troubles de la fertilité – état des connaissances et pistes pour la recherche. Remis au Parlement le 18 Décembre 2012.
- [50]. Paca D. Les malformations congénitales du petit garçon en Languedoc-Roussillon. 1998.
- [51]. Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, Ducot B, Ferrari P, Bongain A, et al. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod Oxf Engl*. Août 2008; 23(8):1708-18.
- [52]. Montrose L, Padmanabhan V, Goodrich JM, Domino SE, Treadwell MC, Meeker JD, et al. Maternal levels of endocrine disrupting chemicals in the first trimester of pregnancy are associated with infant cord blood DNA methylation. *Epigenetics*. 2018; 13(3):301-9.
- [53]. Brantsæter AL, Torjusen H, Meltzer HM, Papadopoulou E, Hoppin JA, Alexander J, et al. Organic food consumption during pregnancy and hypospadias and cryptorchidism at Birth: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Environ Health Perspect*. Mars 2016 ; 124(3) :357-64.
- [54]. Warembourg C, Botton J, Lelong N, Rouget F, Khoshnood B, Le Gléau F, et al. Prenatal exposure to glycol ethers and cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Occup Environ Med*. 2018 ; 75(1) :59-65.
- [55]. Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, et al. Is hypospadias associated with prenatal exposure to endocrine disruptors? A french collaborative controlled study of a cohort of 300 Consecutive Children without Genetic Defect. *Eur Urol*. Décembre 2015 ; 68(6) :1023-30.
- [56]. Komarowska MD, Hermanowicz A, Czyzewska U, Milewski R, Matuszczak E, Milyk W, et al. Serum bisphenol A level in boys with cryptorchidism: A step to male infertility? *Int J Endocrinol*. 2015 ; 2015 :973154.
- [57]. Garlandezec R, Monfort C, Rouget F, Cordier S. Maternal occupational exposure to solvents and congenital malformations: a prospective study in the general population. *Occup Environ Med*. Juillet 2009 ; 66(7) :456-63.
- [58]. Mazaud-Guittot S, Nicolas Nicolaz C, Desdoits-Lethimonier C, Coiffec I, Ben Maamar M, Balaguer P, et al. Paracetamol, aspirin, and indomethacin induce endocrine disturbances in the human

fetal testis capable of interfering with testicular descent. *J Clin Endocrinol Metab.* Novembre 2013 ; 98(11) :E1757-1767.

[59]. Léna Theaux. Identification des perturbateurs endocriniens dans les matières premières cosmétiques. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2020. ffdumas-03096656.

[60]. Rochefort H. Endocrine disruptors (EDs) and hormone-dependent cancers : Correlation or causal relationship ? *C R Biol.* Octobre 2017 ; 340(9-10) :439-45.

[61]. Hall JM, Korach KS. Endocrine disrupting chemicals promote the growth of ovarian cancer cells via the ER-CXCL12-CXCR4 signaling axis. *Mol Carcinog.* Septembre 2013 ; 52(9) :715-25.

[62]. Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Strohsnitter W, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* Août 2006 ; 15(8) :1509-14.

[63]. Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park J-S, Zimmermann L, et al. DDT exposure in utero and breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* Août 2015 ; 100(8) :2865-72.

[64]. Dhimolea E, Wadia PR, Murray TJ, Settles ML, Treitman JD, Sonnenschein C, et al. Prenatal exposure to BPA alters the epigenome of the rat mammary gland and increases the propensity to neoplastic development. *PloS One.* 2014 ; 9(7) :e99800.

[65]. Morgan M, Deoraj A, Felty Q, Roy D. Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 5 Décembre 2017 ; 457:89-102.

[66]. Deb P, Bhan A, Hussain I, Ansari KI, Bobzean SA, Pandita TK, et al. Endocrine disrupting chemical, bisphenol-A, induces breast cancer associated gene HOXB9 expression in vitro and in vivo. *Gene.* 30 Septembre 2016 ; 590(2) :234-43.

[67]. Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet Lond Engl.* 5 Octobre 2002 ; 360(9339) :1044-9.

[68]. Mordukhovich I, Beyea J, Herring AH, Hatch M, Stellman SD, Teitelbaum SL, et al. Vehicular traffic-related polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and breast cancer incidence: The Long Island Breast Cancer Study Project (LIBCSP). *Environ Health Perspect.* Janvier 2016 ; 124(1) :30-8.

[69]. Panorama des cancers en France - Édition 2021 Édité par l'Institut national du cancer (INCa) Tous droits réservés – Siren 185 512 777- ISBN : 978-2-37219-820-2

- [70]. Frost G, Brown T, Harding A-H. Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occup Med Oxf Engl*. Août 2011 ; 61(5) :303-10
- [71]. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juillet 2010 ; 28(21) :3457-62.
- [72]. Prince MM, Ruder AM, Hein MJ, Waters MA, Whelan EA, Nilsen N, et al. Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Environ Health Perspect*. Octobre 2006 ; 114(10) :1508-14.
- [73]. Lemarchand C, Tual S, Boulanger M, Levêque-Morlais N, Perrier S, Clin B, et al. Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort. *Scand J Work Environ Health*. Mars 2016 ; 42(2) :144-52.
- [74]. Paoli D, Giannandrea F, Gallo M, Turci R, Cattaruzza MS, Lombardo F, et al. Exposure to polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene, semen quality and testicular cancer risk. *J Endocrinol Invest*. Juillet 2015; 38(7):745-52.
- [75]. Purdue MP, Engel LS, Langseth H, Needham LL, Andersen A, Barr DB, et al. Prediagnostic serum concentrations of organochlorine compounds and risk of testicular germ cell tumors. *Environ Health Perspect*. Octobre 2009 ; 117(10) :1514-9.
- [76]. Accessible VIA: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/hta\\_2005](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/hta_2005).
- [77]. Ricci P, Blotière P-O, Weill A. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ?
- [78]. Darbre PD. Endocrine Disruptors and Obesity. *Curr Obes Rep*. Mars 2017 ; 6(1) :18-27
- [79]. Janesick AS, Blumberg B. OBESOGENS: an emerging threat to public health. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 ; 214(5) :559-65.
- [80]. Influence des facteurs environnementaux sur la survenue de diabète de type 2. UMR1153, Centre de recherche en épidémiologie et statistiques–CRESS Équipe HERA, *Faculté de Pharmacie de Paris*. Juin 2021.
- [81]. Braun JM. Early-life exposure to EDCs : role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 ; 13(3) :161-73.

- [82]. Shafei AE-S, Nabih ES, Shehata KA, Abd Elfatah ESM, Sanad ABA, Marey MY, et al. Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors and Reprogramming of Adipogenesis: An early life risk factor for childhood obesity. *Child Obes Print*. 2018 ; 14(1) :18-25.
- [83]. Environmental estrogens and obesity. - Pub Med - NCBI [Internet]. [cité 20 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433252>.
- [84]. Blumberg B. Obesogens, stem cells and the maternal programming of obesity. *J Dev Orig Health Dis*. Février 2011 ; 2(1) :3-8.
- [85]. Sakkiah S, Wang T, Zou W, Wang Y, Pan B, Tong W, et al. Endocrine disrupting chemicals mediated through binding androgen receptor are associated with diabetes mellitus. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 ; 15(1).
- [86]. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. Executive summary to EDC-2: The endocrine society's second scientific statement on endocrine disrupting chemicals. *Endocr Rev*. Décembre 2015 ; 36(6) :593-602.
- [87]. Aker AM, Watkins DJ, Johns LE, Ferguson KK, Soldin OP, Anzalota Del Toro LV, et al. Phenols and parabens in relation to reproductive and thyroid hormones in pregnant women. *Environ Res*. Novembre 2016 ; 151:30-7.
- [88]. Romano ME, Webster GM, Vuong AM, Thomas Zoeller R, Chen A, Hoofnagle AN, et al. Gestational urinary bisphenol A and maternal and newborn thyroid hormone concentrations: the HOME Study. *Environ Res*. Avril 2015 ; 138:453-60.
- [89]. Shi W, Lin Z, Liao C, Zhang J, Liu W, Wang X, et al. Urinary phthalate metabolites in relation to childhood asthmatic and allergic symptoms in Shanghai. *Environ Int*. 2018 ; 121(Pt 1) :276-86.
- [90]. Li M-C, Chen C-H, Guo YL. Phthalate esters and childhood asthma: A systematic review and congener-specific meta-analysis. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. Octobre 2017 ; 229:655-60.
- [91]. Jean-Pierre Cravedi, Daniel Zalko, Jean-François Savouret, Arnaud Menuet et Bernard Jégou. Le concept de perturbation endocrinienne et la santé humaine. *Med SCI (Paris)* 2007 ; 23 : 198–204.
- [92]. Braniste V. Jouault A. Gaultier E. Polizzi A. Buisson-Brenac C. Leveque M. Martin P.G. Theodorou V. Fioramonti J et Houdeau E. Impact of oral Bisphenol A and reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats, *PNAS Early Edition*, 2009. P1-6.

- [93]. Geneviève Duval, Brigitte Simonot. Les perturbateurs endocriniens : un enjeu sanitaire pour le XXIème siècle. *Air Pur* –N79-2010.
- [94]. Shanna Swan. Les liens entre pollution chimique et problèmes de fertilité : Les perturbateurs endocriniens altèrent notre fertilité. 2017.
- [95]. Elise de La Rochebrochard « 1 enfant sur 30 conçu par assistance médicale à la procréation en France », *Population et Sociétés*, n° 556. DOI : 10.3917/popsoc.556.0001. 2018
- [96]. Elise de La Rochebrochard. Evolution du nombre de naissance tardive 1946- 2020. À partir des données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), « Les naissances de 2020 – Tableaux de séries longues. État civil – Insee Résultats », tableau 48, Nés vivants selon l'âge atteint dans l'année de la mère - Séries depuis 1946 pour la France métropolitaine, 1994 pour la France entière (<https://www.insee.fr/fr/statistiques/5414759?sommaire=5414771>)
- [97]. René Habertet al. Exposition des testicules humains aux effets du MEHP. 2008
- [98]. M. Gilbert BARBIER. Rapport n° 765 (2010-2011), fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, déposé le 12 juillet 2011.
- [99]. Wohlfahrt-Veje C., Main K.M., Skakkebaek N.E. Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems. *Clin Endocr.* 2009 ; 71:459-465. 4
- [100]. Skakkebaek N.E, Rajpert-De Meyts E, Main K.M. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001 ; 16:972-978. 5

## Glossaire :

- **Le syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) :** Le syndrome de dysgénésie testiculaire est un trouble du développement des testicules pouvant conduire à des malformations congénitales chez le garçon (hypospadias, cryptorchidie) ainsi qu'à un risque accru de cancer testiculaire et à une mauvaise qualité spermatique à l'âge adulte.
- **L'hypospadias :** Est une anomalie congénitale rare uniquement présente chez la gent masculine. Elle se caractérise par le méat qui ne se trouve pas à l'extrémité du pénis, mais au niveau de la verge, le long du canal urinaire.
- **La cryptorchidie :** Appelée aussi trouble de la migration du testicule, est un héritage du grec « *kryptos* » qui signifie caché et « *orkhis* » que l'on traduit par testicule. Cette anomalie de l'appareil génital masculin est plus volontiers connue sous le nom de « testicule non descendu » qui correspond comme son nom l'évoque à l'absence du testicule dans la bourse.
- **Endométrioses :** Est une maladie gynécologique chronique de la femme en âge de procréer qui se caractérise par le développement d'une muqueuse utérine (l'endomètre) en dehors de l'utérus, colonisant d'autres organes avoisinants.
- **Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) :** Est la maladie hormonale la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer. Il peut entraîner des troubles de la fertilité et de la pilosité (hirsutisme), ainsi que des complications métaboliques (diabète). A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique.
- **L'asthme :** Est une maladie chronique des bronches, dont les premières manifestations surviennent le plus souvent chez l'enfant. L'inflammation est responsable de divers phénomènes au niveau des voies respiratoires (œdème, contraction des muscles bronchiques, sécrétion de mucus) qui provoquent une obstruction bronchique.
- **La rhinite :** Est l'inflammation de la muqueuse nasale, avec pour conséquence une congestion nasale.



# **Annexes**

# Annexes



Figure 5 : Conséquences du DES sur la lignée. [91].

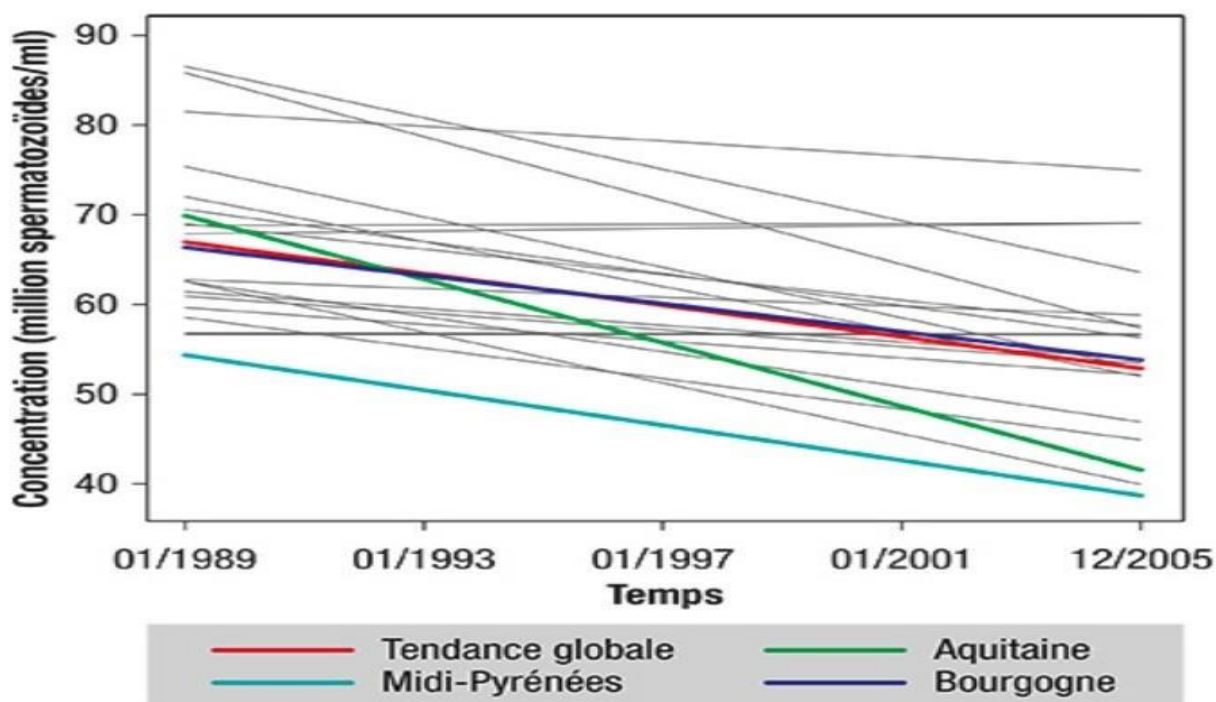
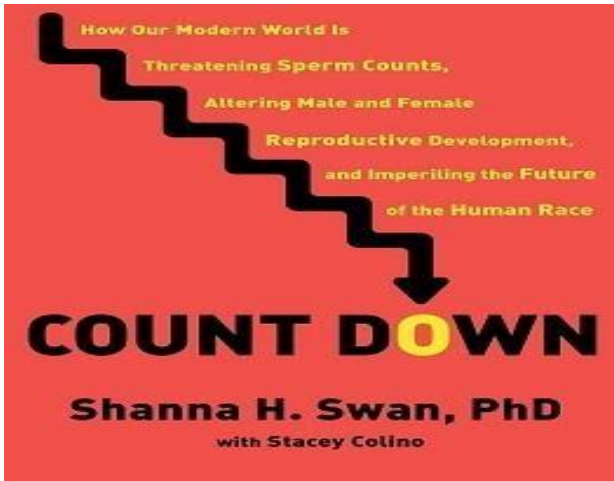


Figure 6 : L'évolution linéaire estimée pour la concentration spermatique (en million de spermatozoïdes/ml) dans les régions de France métropolitaine entre 1989 et 2015 ajustée sur l'âge.

Shanna Swan. Les liens entre pollution chimique et problèmes de fertilité : Les perturbateurs endocriniens altèrent notre fertilité. 2017. [94].



**Figure 7 :** Le déclin de la qualité du sperme.

Count Down : How Our Modern World Is Threatening Sperm Counts, Altering Male and Female Reproductive Development, and Imperiling the Future of the Human Race, de Shanna Swan et Stacey Colino, aux éditions

Simon & Schuster, Février 2021. [94].



**Figure 8 :** L'évolution de la proportion d'enfant

Conçus par assistance médicale à la procréation en France.

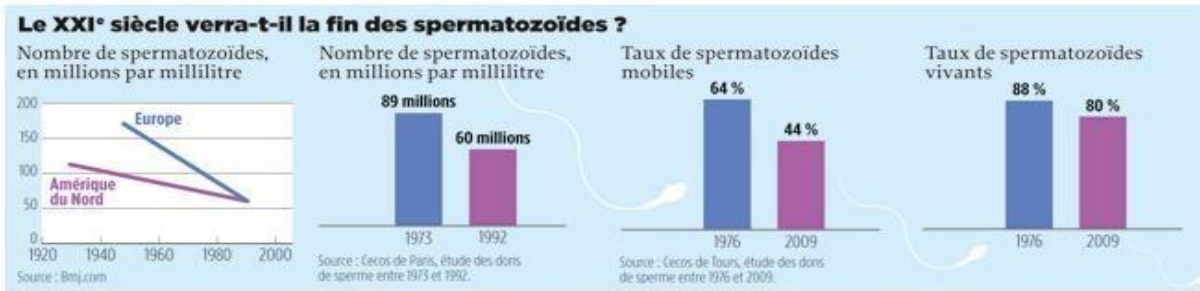
Elise de La Rochebrochard « 1 enfant sur 30 conçu par assistance médicale à la procréation en France », Population et Sociétés, 2018 n° 556. DOI :



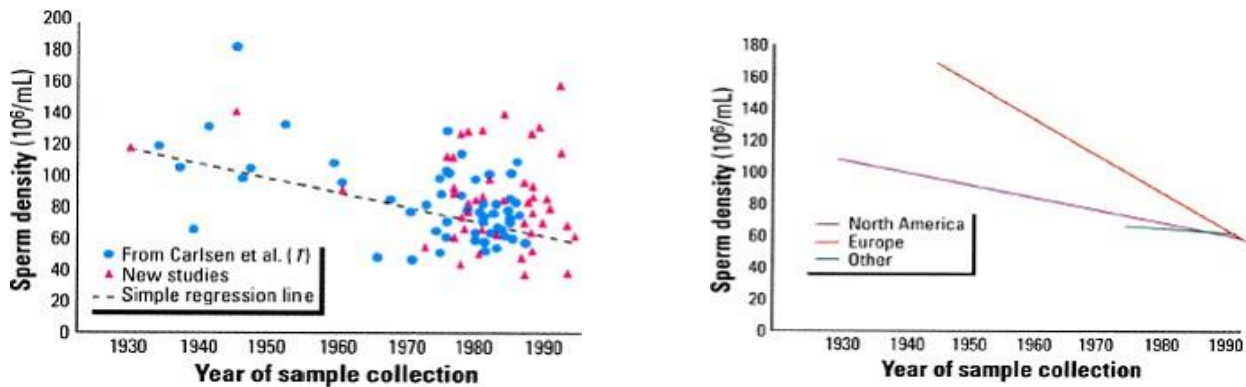
10.3917/popsoc.556.0001. [95].

**Figure 9 :** Evolution du nombre de naissance tardive 1946- 2020. Elise de La Rochebrochard, à partir des données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), « Les naissances de 2020 – Tableaux de séries longues. État civil – Insee Résultats », tableau 48, Nés vivants selon l'âge

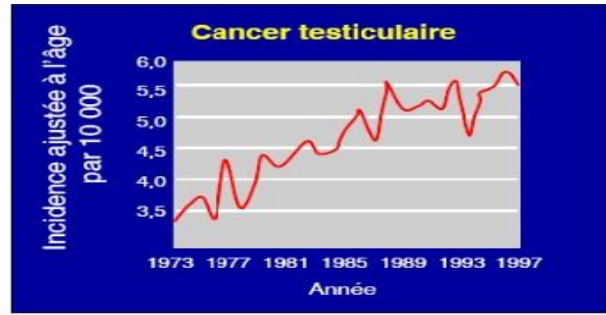
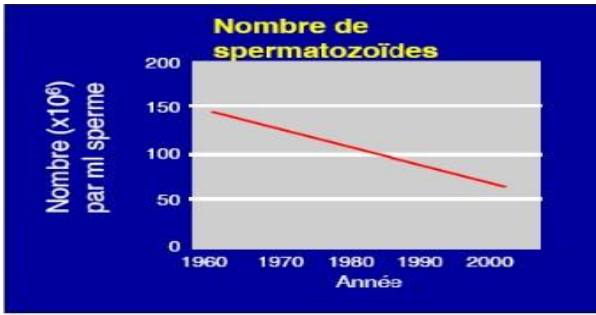
atteint dans l'année de la mère - Séries depuis 1946 pour la France métropolitaine, 1994 pour la France entière (<https://www.insee.fr/fr/statistiques/5414759?sommaire=5414771>) [96].



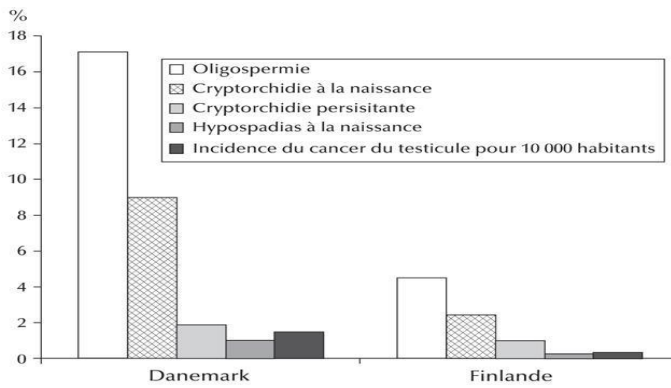
**Figure 10 :** Statistiques sur la baisse de la qualité du sperme entre 1930 et 2009. René Habertet al.2008 exposition des testicules humaines aux effets du MEHP. [97].



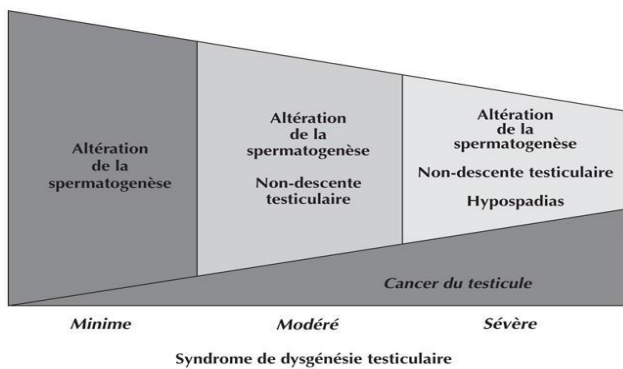
**Figure 11 et 12 :** Chute de la densité du sperme entre 1930 et 1990. Carlsen et al. 61 articles de 1938 à 1990 Swan et al : 101 articles de 1934 à 1996 [31].



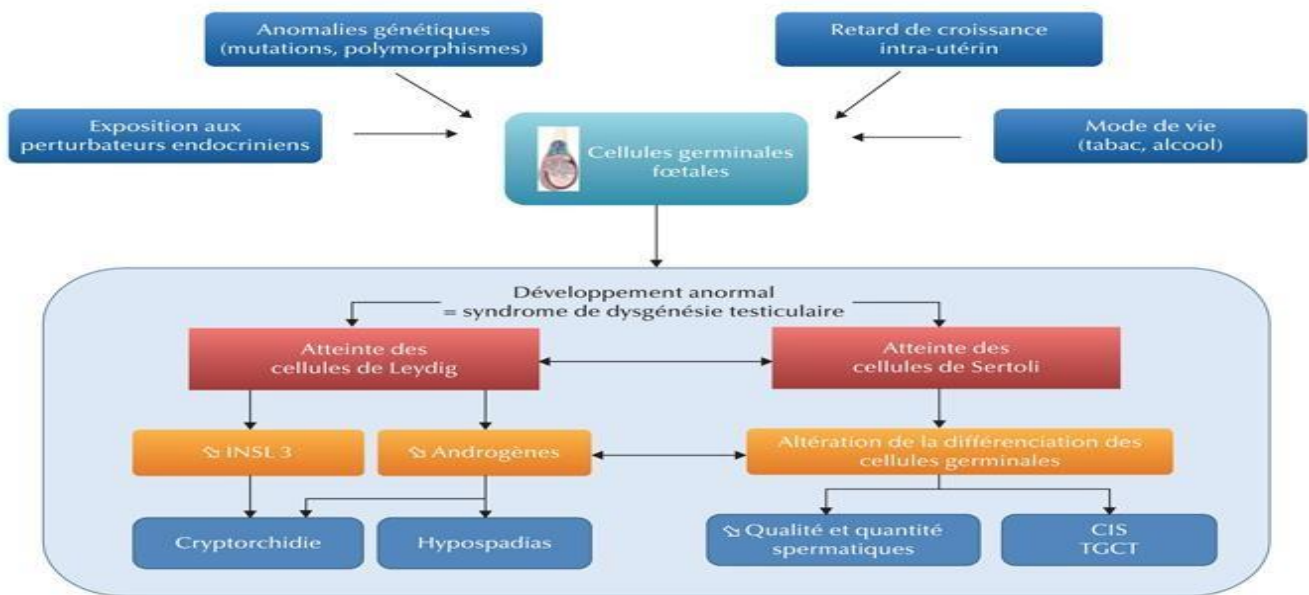
**Figure 13 :** Illustration synthétique de l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire. [98].



**Figure 14 :** % De TDS dans le Danemark et la Finlande. [99].



**Figure 15 :** Relation entre les différentes composantes clinique du TDS, en sachant que son incidence diminue avec sa sévérité alors que l'incidence du cancer germinal testiculaire augmente parallèlement à la sévérité du TDS. Skakkebaek et al [100].



**Figure 16 :** Représentation schématique des interactions conduisant à la survenue d'un syndrome de dysgénésie testiculaire par modification de la programmation des cellules germinales fœtales. Skakkebaek et Al. (Cis : Carcinome in situ. TGCT : Tumeur des cellules germinales testiculaires.). [100].

## Résumé :

Les perturbateurs endocriniens sont des molécules naturels, synthétique ou anthropique présentent d'une façon ubiquitaire dans l'environnement, rendant l'exposition quasi inévitable. Ils sont capables d'altérer la régulation endocrine chez les humains et les animaux grâce à leurs propriétés imitatrices d'hormones endogènes et leur capacité a affecté la biodisponibilité de ces dernières.

Les cibles principales des PE sont les hormones stéroïdiennes, qui régulent la croissance et la fonction sexuelle causant des troubles de fertilité comme le cas du BPA et DES, puberté précoces par cause d'exposition au phtalate et leurs métabolites. Leur passage au cordon ombilical peut entraîner des malformations génitales et ils sont mêmes à l'origine de certains cancers hormonodépendants (cancer du sein et de la prostate). Certains PE sont obésogènes, dans certaines études il a été montré que certains polluant organiques et phthalate agissent sur les tissus adipeux plus exactement sur l'action de l'adipogénèse, qui joue un rôle dans le développement de l'obésité, ils sont aussi suspects dans la survenue de la résistance à l'insuline.

**Mots clés :** Perturbateurs endocriniens, Régulation endocrine, Hormones, Pathologies.

## Abstract :

Endocrine disruptors are natural, synthetic or anthropogenic molecules present ubiquitously in the environment, making exposure almost inevitable. They are able to alter endocrine regulation in humans and animals through their mimic properties of endogenous hormones and their ability has affected the bioavailability of the latter.

The main targets of PEs are steroid hormones, which regulate growth and sexual function causing fertility disorders such as BPA and DES, precocious puberty due to exposure to phthalates and their metabolites. Their passage through the umbilical cord can cause genital malformations and they are even the cause of certain hormone-dependent cancers (breast and prostate cancer). Some PEs are obesogenic, in some studies it has been shown that some organic pollutants and phthalates act on adipose tissue more precisely on the action of adipogenesis, which plays a role in the development of obesity, they are also suspect in the development of insulin resistance.

**Keywords:** Endocrine disruptors, Endocrine regulation, Hormones, Pathologies.

## المخلص

المواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء هي جزيئات طبيعية أو اصطناعية أو بشرية المنشأ موجودة في كل مكان في البيئة، مما يجعل التعرض أمرًا لا مفر منه تقريبًا. إنهم قادرون على تغيير تنظيم الغدد الصماء لدى البشر والحيوانات من خلال خصائصهم

المحاكية للهرمونات الذاتية وقد أثرت قدرتها على التوافر البيولوجي للأخيرة

الأهداف الرئيسية للمواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء هي هرمونات الستيرويد، التي تنظم النمو والوظيفة الجنسية التي تسبب اضطرابات الخصوبة والبلوغ المبكر بسبب التعرض للفتالات ومستقلباتها. يمكن أن يتسبب مرورها عبر الحبل السري في حدوث تشوهات في الأعضاء التناسلية، كما أنها تسبب بعض أنواع السرطانات المعتمدة على الهرمونات سرطان الثدي وسرطان البروستات

بعض أنواع البولي إيثيلين تسبب السمنة، وقد ثبت في بعض الدراسات أن بعض الملوثات العضوية والفتالات تعمل على الأنسجة الدهني بشكل أكثر دقة على عمل التكوّن الشحمي، والذي يلعب دورًا في تطور السمنة، كما أنه يشتبه في تطوير مقاومة الأنسولين

**الكلمات المفتاحية:** اضطرابات الغدد الصماء، تنظيم الغدد الصماء، الهرمونات، الأمراض