

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le Mercredi 8 novembre 2023**

**Par Mme BAILLIEUX Marie**

---

**Titre**

**LES IMPACTS DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS SUR LA THYROÏDE,  
LA REPRODUCTION ET LES STRATEGIES DE PREVENTION.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Professeur Damien CUNY, Faculté de pharmacie Lille

**Directeur de thèse :** Professeur Damien CUNY, Faculté de pharmacie Lille

**Asseseurs :**

Mme Beatrice GRAVE, Maitre de conférences, Faculté de Pharmacie Lille

Mme Anne GARAT, Maitre de conférences Dr en Pharmacie Praticien  
hospitalier, Faculté de Pharmacie Lille

**Membre extérieur :**

Hélène MOCHE, Ingénieur de recherche PhD et Dr en Pharmacie, Institut  
Pasteur de Lille



<b>REDACTION</b>	<b>VERIFICATION</b>	<b>APPROBATION</b>
<b>Audrey Hennebelle</b> Assistante de direction	<b>Cyrille Porta</b> Responsable des Services	<b>Delphine Allorge</b> Doyen

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85

M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86



### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour

## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **Remerciements**

### **A mon directeur de thèse et Président du jury,**

M. Damien Cuny, pour me faire l'honneur de présider ce jury à l'occasion de cette soutenance et pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci pour votre disponibilité, vos nombreux conseils et vos compétences qui ont permis l'aboutissement de mon travail. Je vous suis sincèrement reconnaissante.

### **Aux membres du jury,**

Mme Anne Garat, Maître de conférences et Praticien Hospitalier, vous avez accepté avec bienveillance de juger cette thèse,

Mme Béatrice Grave, Maître de conférences, vous avez accepté avec gentillesse de juger cette thèse,

Mme Hélène Moche, PhD, Docteur en Pharmacie et ingénieur de recherche, j'ai eu le plaisir de travailler avec vous lors d'une mission au sein de l'Institut Pasteur de Lille. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée, pour votre empathie, et les compétences que vous m'avez apportées.

### **A mes parents, mon frère Clément, ma belle-sœur Océane, ma sœur Pauline et mon beau-frère Sylvain,**

Pour leur confiance inconditionnelle, tout le soutien face au stress de ces études trépidantes et leur amour. Vous avez toujours été là, merci d'avoir toujours cru en moi.

### **A mes 4 petits amours Léon & Rose, Lou & Auguste**

Pour leur énergie rayonnante et leurs sourires d'amour.

**A mes grands-mères, mamy Cécile et mamie Edith,** sans oublier mes grands-pères qui je suis sûr m'ont donné la force d'en arriver là aujourd'hui.

### **A ma famille, mes oncles & tantes, mes cousins & cousines,**

### **A mes amis,**

La « Team pharma » Gathou, Kam, Céleste, Eugénie, Fédé, Gwendo, Jojo, Juliette, Laure, Ludivine, Marion, Clément et Guigui.

Mathilde, Julie, Lou', Eva, Clémence, Thibaut, Xavier, Laura et Pauline.

**A Annie et Françoise Tacquet,**

Je vous considère comme « mes mamans de la pharmacie », un grand merci pour votre confiance, vos précieux conseils, le partage de votre expérience, vos encouragements et votre soutien.

**A tous mes responsables de stages et leur équipe,**

Que ce soit en officine, lors de mes stages en industries ou lors de l'externat : Céline, Nathalie, Claire, Damien, Doriane, Mme Allorge et Davy. Merci pour les savoirs que vous m'avez partagés durant chaque expériences auprès de vous.

**A vous tous, famille, amis, collègues, merci d'être là aujourd'hui, merci de m'avoir encouragé durant toutes ces années ...**

# Table des matières

Remerciements .....	12
Liste des Figures .....	18
Liste des tableaux .....	20
Liste des abréviations et des acronymes .....	21
Introduction générale .....	25
<b>A. Les perturbateurs endocriniens .....</b>	<b>26</b>
<b>a) Définition et historique .....</b>	<b>26</b>
<b>b) Les effets des perturbateurs endocriniens .....</b>	<b>28</b>
1. Mode d'action .....	28
<b>c) Système endocrinien .....</b>	<b>28</b>
1. Le système endocrinien .....	28
2. Les glandes sécrétrices d'hormones .....	29
3. Les hormones .....	31
4. Le mécanisme d'action des hormones .....	31
<b>d) Les perturbateurs endocriniens dans notre environnement .....</b>	<b>33</b>
1. Où les trouve-t-on ? <sup>12-14</sup> .....	33
2. Les différentes portes d'entrées dans l'organisme .....	35
i. L'exposition par voie orale .....	35
ii. L'exposition par inhalation .....	35
iii. L'exposition par voie cutanée .....	35
iv. L'exposition par voie oculaire .....	35
v. L'exposition par voie sanguine directe .....	35
3. Qui impactent-ils ? .....	35
i. Les effets sanitaires .....	35
ii. Les effets environnementaux .....	37
4. Données épidémiologiques sur les effets des perturbateurs endocriniens ....	37
i. Les perturbateurs endocriniens .....	37
ii. Perturbation du développement neurologique fœtal .....	37
iii. Les impacts sur la reproduction .....	38
iv. Les cancers .....	39
v. Les maladies métaboliques .....	39
5. Des substances étudiées .....	42
i. Bisphénol A .....	42
ii. Les phtalates .....	43
iii. Les parabènes .....	44
iv. Le resvératrol .....	45

v.	Caféine.....	45
vi.	Soja (Daidzéine / Génistéine) .....	45
vii.	Triclosan .....	46
viii.	Diethylstilbestrol (Distilbène).....	47
ix.	Polychlorobiphényle (PCB).....	47
x.	Les Perchlorates.....	48
e)	Challenge pour les toxicologues.....	49
1.	La toxicologie .....	49
2.	L'étude de dose- réponse.....	49
3.	L'effet cocktail .....	51
f)	Réglementation – les produits concernés .....	52
1.	En France.....	52
i.	L'ANSES.....	52
2.	En Europe :.....	52
ii.	REACH.....	53
iii.	L'ECHA & l'EFSA .....	53
iv.	L'OCDE.....	54
v.	Fitness Check.....	55
B.	Les impacts des perturbateurs endocriniens sur la fonction thyroïdienne .....	57
a)	Physiologie de la fonction thyroïdienne .....	57
1.	Localisation et rôle de la Thyroïde .....	57
2.	Régulation des hormones thyroïdiennes.....	57
i.	Les enzymes impliquées dans le métabolisme des hormones.....	59
ii.	Les protéines de transports des hormones thyroïdiennes.....	61
iii.	NIS .....	62
iv.	La pendrine .....	62
v.	TPO.....	62
3.	Le mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes .....	62
i.	Les récepteurs nucléaires thyroïdien .....	63
4.	Les conséquences des dysrégulations du système thyroïdien .....	64
b)	Les effets des perturbateurs thyroïdiens.....	66
c)	Études de la perturbation sur les récepteurs thyroïdiens : .....	66
i.	Effets des bisphénols.....	66
ii.	Effets des phtalates .....	68
C.	Les impacts des perturbateurs endocriniens sur la reproduction .....	70
a)	Physiologie de la fonction de reproduction .....	70
1.	L'appareil reproducteur masculin.....	70
i.	Les testicules.....	70

ii. Les hormones androgènes.....	71
iii. La régulation de la synthèse des androgènes.....	73
iv. Mécanisme d'action des hormones androgènes.....	75
v. Les conséquences des dysrégulations de la testostérone.....	76
2. L'appareil reproducteur féminin.....	77
I. Les ovaires.....	77
II. Les hormones estrogéniques.....	77
III. Régulation de la synthèse des estrogènes.....	79
IV. Mécanisme d'action des hormones estrogènes.....	80
V. Les conséquences des dysrégulations des estrogènes.....	81
b) Études de la perturbation des hormones reproductrices.....	83
i. Impacts des bisphénols.....	83
ii. Impacts des phtalates.....	86
D. Les stratégies de prévention pour limiter les expositions aux perturbateurs endocriniens.....	88
a) Le pouvoir public et les industriels.....	88
1. Les stratégies nationales de préventions.....	88
i. Plan national santé-environnement :.....	88
ii. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens :.....	88
iii. La loi « AGECE » n° 2020-105 du 10 février 2020.....	88
2. A l'échelle de certaines villes en France.....	88
3. Les tests de toxicologie réglementaire de l'OCDE.....	89
4. Liste européenne des substances perturbatrices endocriniennes.....	92
5. CLP.....	92
6. REACH.....	93
7. Zoom sur les réglementations concernant les phtalates et les bisphénols.....	94
i. Règlement n° 2021/2045 (UE).....	94
ii. Décret n°2006-1361 du 9 novembre 2006 pour les jouets et articles de puériculture (Fr).....	95
iii. Directive (UE) 2015/863 pour les équipements électriques & électroniques et les dispositifs médicaux.....	95
iv. Directive 2007/19/CE pour les matériaux de contact avec les denrées alimentaires.....	96
v. Règlement CE n°1272/2008 et directive européenne 2007/47/CE pour les dispositifs médicaux.....	96
vi. Arrêté du 30 avril 2009 pour les produits de construction et de décoration.....	97
vii. Règlement européen n°1223/2009 pour les cosmétiques.....	97
viii. Règlement (UE) 2018/1513 pour les textiles et vêtements.....	97
ix. Loi n°2012-1442 du 24 Décembre 2012.....	98



x.	Règlement (EU) No 321/2011 pour les biberons.....	99
xi.	Le règlement (UE) 2018/213 de la Commission Européenne a modifié le règlement (UE) n°10/2011 du 14 janvier 2011 pour les matériaux en contact avec des denrées alimentaires .....	99
xii.	Directive européenne 2020/2184 pour les eaux destinées à la consommation humaine .....	99
xiii.	Annexe II de la directive 2009/48/CE pour les jouets.....	100
xiv.	Dose journalière tolérable du bisphénol A.....	100
xv.	Règlement (UE) 2016/2235 pour le papier thermique .....	100
8.	Les sigles des différents plastiques.....	100
b)	Les axes d'amélioration.....	102
1.	Industriels et politiques :.....	102
2.	Le patient consommateur <sup>14,325,331-334</sup> .....	104
i.	Diminuer son exposition via l'alimentation.....	104
ii.	Limiter l'exposition via les cosmétiques.....	107
iii.	Limiter son exposition aux polluants présents dans l'air .....	108
iv.	Limiter son exposition aux polluants contenus dans les textiles : .....	109
v.	D'autres gestes et habitudes pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens :.....	109
vi.	Préventions particulières pour les personnes fragiles .....	110
3.	La communauté scientifique .....	111
	Conclusion .....	113
	Bibliographie .....	114

# Liste des Figures

Figure 1: Page de couverture de Silent Spring de Rachel Carson.....	26
Figure 2: Page de couverture d'Our Stolen Future de Theo Colborn.....	26
Figure 3: Définition européenne d'un perturbateur endocrinien <sup>4</sup> .....	27
Figure 4: Schéma des différents modes d'action <sup>5</sup> .....	28
Figure 5: Les différentes glandes endocrines et leurs hormones <sup>6</sup> .....	30
Figure 6: Schéma d'un récepteur nucléaire aux hormones stéroïdiennes <sup>6</sup> .....	32
Figure 7: Illustrations des sources multiples de perturbateurs endocriniens <sup>14</sup> .....	34
Figure 8: Les périodes de vulnérabilité lors du développement face aux perturbateurs endocriniens <sup>21</sup> .....	36
Figure 9: Schéma récapitulatif des potentiels actions des perturbateurs endocriniens.....	41
Figure 10: Molécule de Bisphénol A <sup>90</sup> .....	42
Figure 11: Squelette chimique commun aux molécules de la famille des phtalates <sup>101</sup> .....	43
Figure 12: Structure moléculaire générale de parabène <sup>107</sup> .....	44
Figure 13: Structure chimique du resvératrol <sup>112</sup> .....	45
Figure 14: Structure chimique de la caféine <sup>115</sup> .....	45
Figure 15: Structure chimique de la daidzéine <sup>119</sup> .....	46
Figure 16: Structure chimique de la génistéine <sup>120</sup> .....	46
Figure 17: Structure chimique du Triclosan <sup>125</sup> .....	46
Figure 18: Structure chimique du diethylstilbestrol <sup>127</sup> .....	47
Figure 19: Squelette chimique de polychlorobiphényle <sup>139</sup> .....	48
Figure 20: Structure chimique du perchlorate <sup>146</sup> .....	48
Figure 21: Exemple de différentes courbes dose-réponse monotones <sup>148</sup> .....	50
Figure 22: Exemples de différentes courbes dose-réponse non monotones <sup>148</sup> .....	50
Figure 23: Ligne directrice de l'ECHA & EFSA (2018) régulant l'identification des Perturbateurs Endocriniens.....	53
Figure 24: Guide de l'OCDE regroupant les différents essais permettant l'évaluation des substances ayant une éventuelle perturbation endocrinienne.....	54
Figure 25: Localisation et organisation microscopique de la glande thyroïdienne.....	57
Figure 26: Schéma de la régulation de l'axe thyroïdien.....	58
Figure 27: Schéma cellulaire de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes <sup>170</sup> .....	59
Figure 28: Schéma des voies de désiodation des hormones thyroïdiennes <sup>169</sup> .....	60
Figure 29: Schéma adapté des différentes voies de métabolisation des hormones thyroïdiennes <sup>169</sup> .....	61
Figure 30: Molécule de Monoiodotyrosine <sup>178</sup> .....	62
Figure 31: Molécule de Diiodotyrosine <sup>179</sup> .....	62
Figure 32: Schéma de la cascade de transduction activée par la tri-iodothyronine T <sub>3</sub> <sup>181</sup> .....	63
Figure 33: Chronologie des évènements neurodéveloppementaux régulés par les hormones thyroïdiennes maternelles et/ou fœtales de la conception à 6 mois de vie post-natale <sup>184</sup> .....	64
Figure 34: Schéma de l'appareil reproducteur masculin <sup>202</sup> .....	70
Figure 35: Schéma organisationnel d'un testicule <sup>206</sup> .....	71
Figure 36: Métabolisme de la Testostérone <sup>209</sup> .....	72
Figure 37: Schéma de la régulation des androgènes <sup>206</sup> .....	73
Figure 38: Mécanisme d'action des androgènes <sup>212</sup> .....	75
Figure 39: Photo d'un visage de femme avec une pilosité excessive <sup>221</sup> .....	76
Figure 40: Schéma de l'appareil reproducteur féminin <sup>223</sup> .....	77
Figure 41: Synthèse de l'Estradiol (E <sub>2</sub> ).....	78
Figure 42: Synthèse de l'Estrone (E <sub>1</sub> ).....	78
Figure 43: Variations hormonales au cours d'un cycle menstruel <sup>231</sup> .....	80
Figure 44: Schéma de la régulation des hormones féminines.....	80

Figure 45: Mécanisme d'action de l'estrogène <sup>232</sup> .....	81
Figure 46: Schéma récapitulatif des diverses sources de BPA, de son mode d'action et de son impact sur la santé des femmes. <sup>248</sup> .....	85
Figure 47: Affiche de la ville de Lille qui s'engage contre les perturbateurs endocriniens <sup>287</sup> .	89
Figure 50: Les deux nouvelles catégories de dangers des perturbateurs endocriniens pour la santé humaine <sup>294</sup> .....	93
Figure 51: Les pictogrammes CLP pouvant être retrouvés <sup>305,306</sup> .....	96
Figure 52: Affiche sur les principaux pictogrammes des DM réalisé par l'OMEDIT et CRMRV du Pays de la Loire <sup>308</sup> .....	97
Figure 53: Label AB certifie que le produit est issu de l'agriculture biologique pratiquée en France <sup>325</sup> .....	105
Figure 54: Label certifiant qu'un produit est issu de l'agriculture biologique telle que pratiquée sur le territoire européen <sup>325</sup> .....	105
Figure 55: Les labels écologiques des cosmétiques <sup>325</sup> .....	108
Figure 56: Labels écologique des textiles <sup>325</sup> .....	109
Figure 56: Illustration de l'opération zéro phtalates du Réseau Environnement Santé. <sup>338</sup> ...	112

## Liste des tableaux

Tableau 1: Récapitulatif des différentes autorités européennes selon les secteurs d'activités .....	52
Tableau 2: Les différents niveaux de tests de toxicologie des Perturbateurs endocriniens <sup>159</sup>	54
Tableau 3: Aperçu du cadre réglementaire existant, en 2019, en matière de protection concernant les perturbateurs endocriniens sur la santé. <sup>163</sup> .....	56
Tableau 4: Synthèse des signes cliniques de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie .....	66
Tableau 5: Récapitulatif des effets de la testostérone et la Dihydrotestostérone .....	73
Tableau 6: Récapitulatif des tests de la ligne directrice de l'OCDE .....	90
Tableau 7: Synthèse des tests de l'axe thyroïdiens présentés par la commission européenne .....	91
Tableau 8: Phtalates et Bisphénols inscrits comme SVHC par REACH .....	94
Tableau 9: Les vêtements et textiles intégrés dans le règlement (UE) 2018/1513.....	98
Tableau 10: Récapitulatif des sigles de plastiques .....	101

## Liste des abréviations et des acronymes

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AhR</b>	Récepteur d'aryl hydrocarbone
<b>ANSES</b>	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
<b>AR</b>	Récepteur aux androgènes
<b>ARE</b>	Elément de réponse aux androgènes
<b>BBP</b>	Benzyl butyl phthalate
<b>BBzP</b>	
<b>BPA</b>	Bisphénol A
<b>CBG</b>	Corticosteroid binding globulin
<b>Cl<sup>-</sup></b>	Chlorure
<b>CYP</b>	Cytochrome P450
<b>DBP</b>	Di-butylphthalate
<b>DEHP</b>	Bis(2-ethylhexyl)phthalate
<b>DEP</b>	Diéthyle phthalate
<b>DiBP</b>	Diisobutyle phthalate
<b>DIDP</b>	Di-isodecylphthalate
<b>DINP</b>	Di-isononylphthalate
<b>DIT</b>	Di-iodotyrosine
<b>DHEA</b>	Déhydroépiandrostérone
<b>DHT</b>	Dihydrotestostérone
<b>E<sub>1</sub></b>	Estrone
<b>E<sub>2</sub></b>	Estradiol
<b>E<sub>3</sub></b>	Estriol
<b>E214</b>	Ethyl-parabène
<b>E216</b>	Propyl-parabène

<b>E218</b>	Méthyl-parabène
<b>EATS</b>	Estrogènes, Androgènes, hormones Thyroïdiennes et Stéroïdes
<b>EC</b>	Commission européenne
<b>ECHA</b>	Agence européenne des produits chimiques
<b>EDSTAC</b>	Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee
<b>EFSA</b>	Agence européenne de sécurité des aliments
<b>EMA</b>	Agence européenne des médicaments
<b>EPA</b>	Environmental protection agency
<b>ER</b>	Récepteur estrogénique
<b>ERE</b>	Elément de réponse aux estrogènes
<b>FSH</b>	Follicle stimulating hormone
<b>GnRH</b>	Gonadotropin-releasing hormone
<b>I<sup>-</sup></b>	Iodure
<b>ICH</b>	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
<b>IPCS</b>	International Programme on Chemical Safety
<b>IRD</b>	Inner ring deiodination
<b>ISO</b>	Organisation internationale de normalisation
<b>LDL</b>	Low density lipoprotein
<b>LH</b>	Hormone lutéinisante
<b>MEP</b>	Monoethyl phthalate (métabolite du DEP)
<b>MIT</b>	Monoiodotyrosine
<b>NIS</b>	Symporteur sodium/iodure
<b>OCDE</b>	Organisation de coopération et de développement économiques
<b>-OH</b>	Groupement hydroxy

<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>ORD</b>	Outer ring deiodination
<b>PC<sub>max</sub></b>	La concentration d'un produit chimique d'essai induisant la $rp_{C_{max}}$
<b>PC<sub>50</sub></b>	La concentration d'un produit chimique d'essai à laquelle la réponse dans un essai agoniste est de 50 % de la réponse induite par le produit chimique de référence dans chaque plaque.
<b>PC<sub>10</sub></b>	La concentration d'un produit chimique d'essai à laquelle la réponse dans un essai agoniste est de 10 % de la réponse induite par le produit chimique de référence dans chaque plaque.
<b>PD</b>	Pharmacodynamie
<b>PE</b>	Perturbateur.s Endocrinien.s
<b>PK</b>	Pharmacocinétique
<b>PPP</b>	Produit phytopharmaceutique
<b>REACH</b>	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
<b>rT3</b>	T3 reverse
<b>SHBG</b>	Sex hormone binding globulin
<b>SCCS</b>	Scientific Committee on Consumer Safety
<b>-SO<sub>3</sub>H</b>	Groupe ment acide sulfonique
<b>T2</b>	3,3'-diiodothyronine
<b>T3</b>	Triiodothyronine
<b>T3-Gluc</b>	T3-glucuronide
<b>T4</b>	Thyroxine
<b>T4-Gluc</b>	T4-glucuronide
<b>TBG</b>	Thyroxine binding globulin
<b>TeBG</b>	Testosterone-estradiol binding globulin
<b>TG</b>	Triglycerides

<b>Tg</b>	Thyroglobuline
<b>TPO</b>	Thyropéroxydase
<b>TR<math>\alpha</math></b>	Récepteur Thyroïdien $\alpha$
<b>TR<math>\beta</math></b>	Récepteur Thyroïdien $\beta$
<b>TRE</b>	Thyroid response element
<b>TRH</b>	Thyrotropin-releasing hormone
<b>TSH</b>	Thyroid-stimulating hormone
<b>TTR</b>	Transthyrétine
<b>UDP-GT UGTs</b>	UDP-glucuronyltransférases
<b>UDPGA</b>	UDP-acide glucuronique
<b>UGT1A1</b>	UDP-glucuronyltransférases 1A1
<b>UE</b>	Union européenne
<b>VTR</b>	Valeur Toxicologique de référence



## **Introduction générale**

A l'heure actuelle, les perturbateurs endocriniens sont une préoccupation majeure étant donné qu'ils peuvent toucher le développement, la croissance, le métabolisme et la reproduction chez l'Homme. La population s'intéresse davantage à la composition des produits qu'elle consomme. Notamment avec les applications qui sont arrivées depuis quelques années et qui sensibilisent les consommateurs avec, par exemple, des notes pour les produits de l'agroalimentaire et des cosmétiques. En parallèle la population est également sensible aux effets des perturbateurs endocriniens relargués dans la nature. Les perturbateurs endocriniens sont aussi, assurément, un sujet politico-médiatique, nous avons tous entendu parler du bisphénol A ou des phtalates. L'objectif de la thèse est ici de faire un état des lieux des impacts des perturbateurs endocriniens sur la thyroïde, la reproduction puis de voir les stratégies de prévention.

## A. Les perturbateurs endocriniens

### a) Définition et historique

Dès les années 1962, Rachel Carson, une biologiste américaine, a publié un livre à succès « Silent Spring » traduit en français « Printemps silencieux » ( Figure 1). Elle évoquait dans cet ouvrage les problèmes environnementaux liés aux usages des pesticides. Trente-quatre ans plus tard « Our Stolen Future » de Theo Colborn, a été publié ( Figure 2). Bien qu'écrit sous forme narrative, ce livre contient des preuves scientifiques concernant les effets des perturbateurs endocriniens.

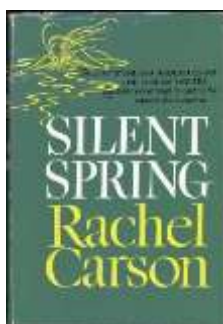


Figure 1: Page de couverture de Silent Spring de Rachel Carson

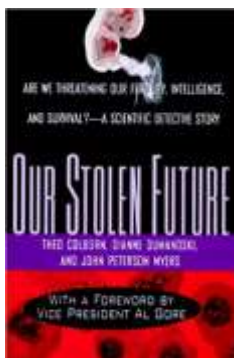


Figure 2: Page de couverture d'Our Stolen Future de Theo Colborn

Ces ouvrages ont influencé la politique du gouvernement américain qui a mené à la création l'Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee (EDSTAC) de l'Environmental Protection Agency (EPA)<sup>1</sup> en 1996. Le comité américain considérait alors les perturbateurs endocriniens comme étant des « *agents exogènes qui interfèrent avec la synthèse, la sécrétion, le transport, l'action de liaison ou l'élimination des hormones naturelles véhiculées par le sang et sont responsables de l'homéostasie, de la reproduction, et du processus de développement* ». <sup>2</sup> C'est la première agence à mettre en place, dans les années 1990-2000, un comité d'évaluation des perturbateurs endocriniens, ainsi que des tests.

En parallèle, l'Union Européenne (UE) en 1996 a défini les perturbateurs comme étant une « *substance exogène qui provoque des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, ou de sa descendance, suite à des modifications de la fonction endocrinienne* »<sup>3</sup>. On remarque que l'UE aborde dans sa définition le concept « d'effets » qui correspond à la notion « d'interférence » qu'utilise l'EPA.



En 2002 l'International Programme on Chemical Safety (IPCS) et l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) se positionnent pour définir les perturbateurs endocriniens comme « *Une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)- populations* ».



En 2016, la Commission Européenne ajoute la notion de « *mode d'action endocrinien* »<sup>4</sup>. Cela consiste à distinguer une substance qui agit sur le système endocrinien sans effet indésirable contrairement au perturbateur endocrinien qui impacte le mode d'action endocrinien en induisant un effet néfaste tout en ayant une relation de cause à effet (Figure 3).

On remarque encore aujourd'hui que ces 3 conditions sont surtout exprimées à l'échelle européenne pour déterminer le statut d'un perturbateur endocrinien, mais ne sont pas reprises à l'échelle mondiale.

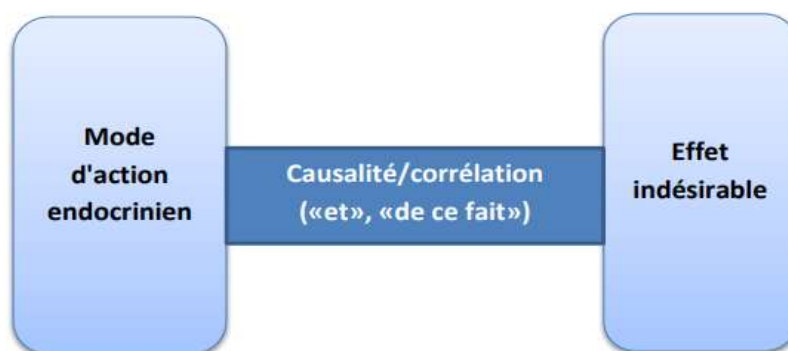


Figure 3: Définition européenne d'un perturbateur endocrinien<sup>4</sup>

<sup>4</sup> Mode d'action endocrinien est la capacité inhérente d'une substance à interagir ou à interférer avec un ou plusieurs composants du système endocrinien, sans nécessairement générer d'effet indésirable.

## b) Les effets des perturbateurs endocriniens

### 1. Mode d'action

Les perturbateurs endocriniens peuvent avoir différents effets sur le système endocrinien (Figure 4). Ils se fixent sur des récepteurs nucléaires ou non nucléaires d'hormones stéroïdiennes (tels que les récepteurs estrogéniques des membranes), des récepteurs non stéroïdiens (comme les récepteurs des neurotransmetteurs), des récepteurs orphelins (par exemple, le récepteur d'aryl hydrocarbure (AhR)), des récepteurs enzymatiques et des voies impliquées dans la biosynthèse et/ou le métabolisme des stéroïdes, ou encore via de nombreux autres mécanismes qui convergent sur les systèmes endocrinien.<sup>2</sup> Ils vont ainsi agir soit en mimant des hormones (ce qui provoque un effet agoniste), soit en bloquant la liaison d'hormones à certaines de leurs cibles (ce qui provoque un effet antagoniste), soit en perturbant la régulation de la synthèse, du catabolisme, ou encore le transport des hormones.

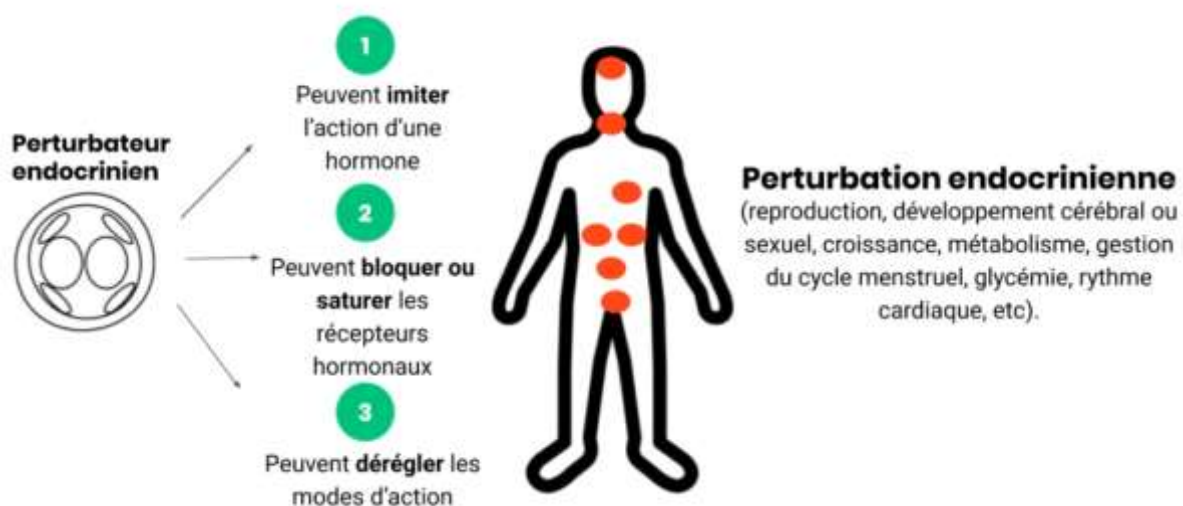


Figure 4: Schéma des différents modes d'action<sup>5</sup>

## c) Système endocrinien

### 1. Le système endocrinien

L'organisme humain est composé de grands systèmes de communications : le système nerveux, le système sanguin et le système endocrinien.

Ici nous nous intéresserons au système endocrinien qui a un rôle essentiel dans le développement physiologique et dans l'homéostasie. Ce système est composé d'organes sécréteurs. Les glandes sécrétrices y synthétisent et libèrent les hormones dans l'organisme.

## 2. Les glandes sécrétrices d'hormones

Les glandes à l'origine des hormones sont dites endocrines lorsqu'elles sécrètent à l'intérieur de l'organisme dans la circulation sanguine ( Figure 5 ) et exocrines lorsqu'elles libèrent leurs sécrétions à l'extérieur de l'organisme. Certaines sont à la fois endocrines et exocrines, comme le pancréas et les testicules.

Parmi les glandes sécrétrices, on observe :

- **L'hypothalamus et l'hypophyse** : elles sont situées à la base du cerveau. Ce sont des glandes régulatrices des hormones qui modulent la synthèse d'autres hormones telles que l'antidiurétique hormone (ADH), l'ocytocine, les hormones de croissances et la prolactine.
- **La thyroïde** : elle se situe devant le larynx et la trachée et secrète les hormones thyroïdiennes : la thyroxine ( $T_4$ ), la triiodothyronine ( $T_3$ ) et la calcitonine.
- **Le pancréas** : localisé dans l'abdomen, il sécrète l'insuline et le glucagon.
- **Les reins** : ils sécrètent l'érythropoïétine, le calcitriol et la rénine.
- **Les glandes surrénales** : elles sont situées au-dessus de chaque rein. Elles sécrètent d'une part l'adrénaline et la NorAdrénaline et d'autre part le cortisol, la corticostérone, l'aldostérone et les hormones androgènes androstènedione, DHEA (déhydroépiandrostérone).
- **Les testicules** : elles sécrètent principalement la testostérone.
- **Les ovaires** : ils sécrètent les estrogènes et progestérone

En plus de ces glandes endocrines spécialisées, de nombreux organes font partie d'autres systèmes corporels, comme le cœur, le tissu adipeux, les muscles, le foie, les intestins ont des fonctions endocriniennes et sécrètent également des hormones.<sup>6</sup>

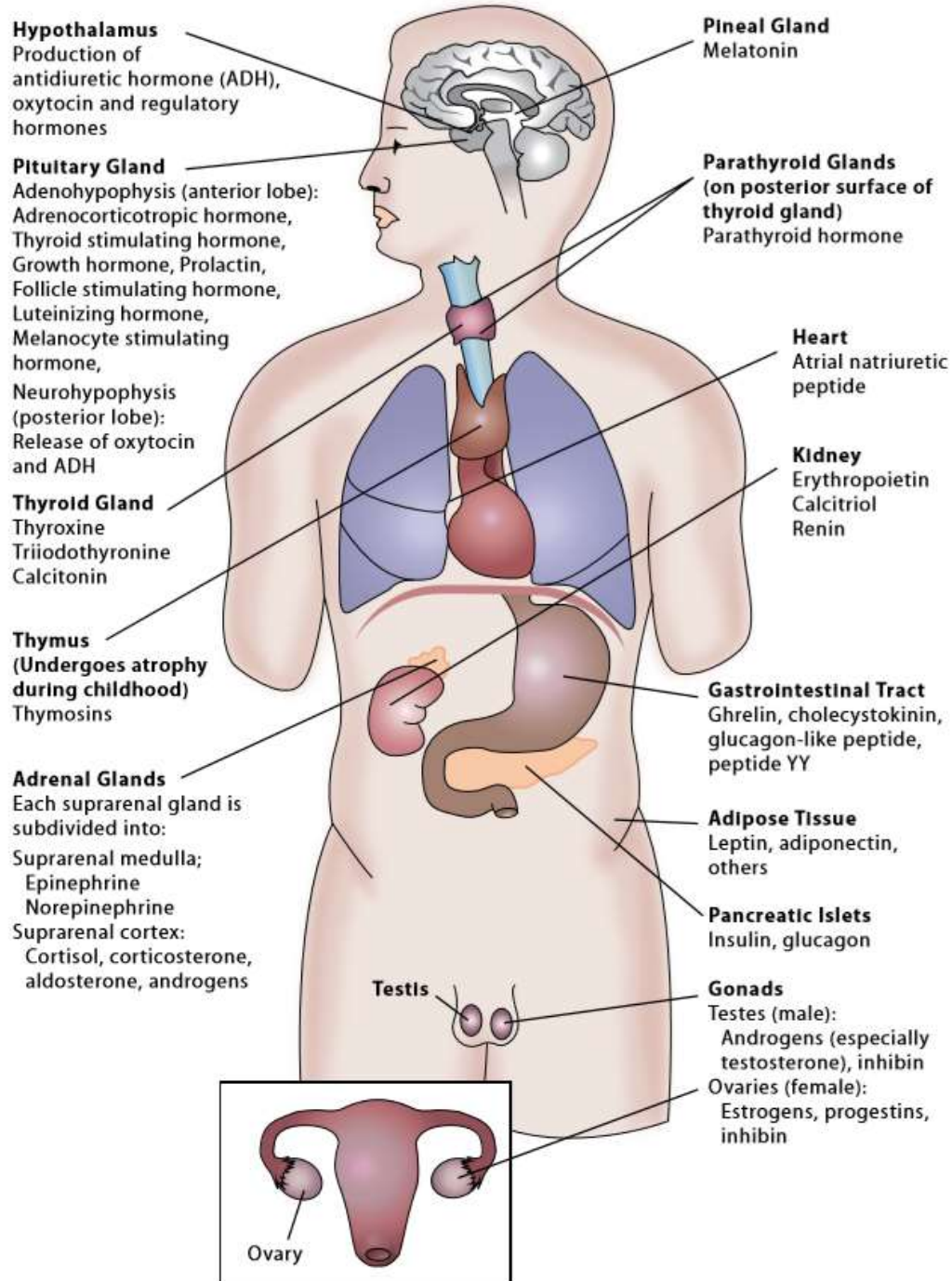


Figure 5: Les différentes glandes endocrines et leurs hormones<sup>6</sup>

### 3. Les hormones

Les hormones sont des messagers chimiques qui circulent dans le sang. Elles provoquent un effet en atteignant leurs cibles qui sont des protéines ayant le rôle de récepteurs spécifiques d'hormones. Ces récepteurs, spécifiques à une hormone, ne sont pas présents sur toutes les cellules de l'organisme. La répartition spatiale des récepteurs hormonaux peut varier considérablement et peut expliquer les différentes actions qu'une hormone peut avoir.<sup>6</sup>

*Par exemple, la présence de récepteur d'insuline partout dans l'organisme engendre des effets qui vont affecter de nombreux tissus. Alors que les récepteurs de la thyroïdostimuline (TSH) qui sont principalement dans la glande thyroïdienne, font que l'effet est beaucoup plus limité.*

Concernant les hormones, il est important de noter qu'elles n'agissent pas toutes en même temps, ni de la même manière dans toutes les cellules ou dans une même cellule, selon le stade de développement. Certaines hormones agissent par l'intermédiaire de multiples récepteurs alors que d'autres agissent sur un seul récepteur.<sup>6</sup>

### 4. Le mécanisme d'action des hormones

Les hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes vont agir grâce aux récepteurs nucléaires (Figure 6). Étant lipophiles, les hormones traversent la membrane et sont présentes dans la cellule.<sup>7</sup>

C'est dans le cytoplasme qu'elles vont activer le récepteur en formant un complexe hormone-récepteur. Ce complexe va ensuite entrer dans le noyau de la cellule pour aller se lier sur le promoteur de l'ADN, qui est appelé « l'Élément de réponse ».

La liaison de l'homodimère à l'élément de réponse active la transcription du gène qui suit.

Ces hormones régulent l'expression de leurs récepteurs ( $TR\alpha$ ,  $TR\beta$ ,  $ER\alpha$ ,  $ER\beta$ , AR) dans divers types de cellules (cellules du cerveau, cellules hépatiques, cellules cardiaques...) ou à différents moments du développement (stade embryonnaire ou plus tardivement dans le développement).

*Par exemple le  $17\beta$ -estradiol au niveau du tissu cérébral sur les récepteurs  $ER\alpha$  peut avoir un impact sur le poids.<sup>8</sup> Alors que cette même hormone au niveau des tissus cardiovasculaire peut avoir un effet cardio-protecteur en se liant aux récepteurs  $ER\alpha$  et  $ER\beta$ .<sup>9,10</sup>*

*De la même manière, le récepteur  $TR\alpha_1$  est exprimé lors du développement embryonnaire alors que  $TR\beta$  est exprimé plus tardivement dans le développement.<sup>11</sup>*

Il est intéressant de noter qu'il existe également des récepteurs membranaires pour certaines hormones stéroïdiennes qui agissent par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires, comme pour les œstrogènes et les progestatifs.

Dans ce cas, le récepteur membranaire est couplé à des voies d'action rapides qui entraînent des effets immédiats.

Les récepteurs nucléaires contrairement aux récepteurs membranaires mettent plusieurs heures à stimuler la production de nouvelles protéines et exercer des effets.

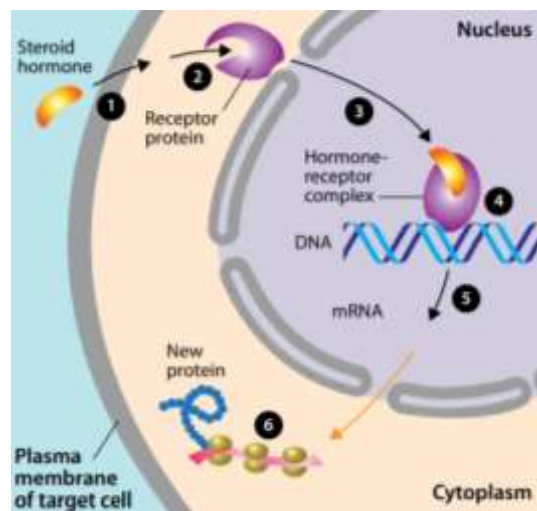


Figure 6: Schéma d'un récepteur nucléaire aux hormones stéroïdiennes<sup>6</sup>



## d) Les perturbateurs endocriniens dans notre environnement

### 1. Où les trouve-t-on ? <sup>12-14</sup>

L'exposition aux perturbateurs endocriniens est quotidienne.

Ils sont présents dans de nombreux produits :

- Les produits alimentaires : les emballages plastiques (les sachets plastiques, les films alimentaires), les contenants alimentaires ou de boissons (les boîtes de conservation, les pots de yaourts, les bouteilles), les boîtes de conserve en métal, les aliments<sup>15</sup>, les ustensiles de cuisine.
- Les produits domestiques : les détergents, les produits d'entretien, les lessives, les jouets, les cosmétiques, les vernis à ongles, les lingettes nettoyantes, la peinture, la colle, les résines époxy.
- Des produits de santé : certains dispositifs médicaux (lentilles de contacts, cathéters, poches de sang, sacs intraveineux, les gants jetables), certains médicaments (les traitements hormonaux), les répulsifs.
- Les produits phytopharmaceutiques : les pesticides et les biocides.

Ces derniers peuvent être retrouvés à différents endroits dans l'environnement comme la terre, l'eau, les récoltes agricoles et l'air. De même, il est possible d'être exposé aux perturbateurs endocriniens par des particules et par certains gaz.



Figure 7: Illustrations des sources multiples de perturbateurs endocriniens<sup>14</sup>

## **2. Les différentes portes d'entrées dans l'organisme**

### ***i. L'exposition par voie orale***

L'exposition aux perturbateurs endocriniens est possible par voie orale. Présents dans l'environnement, ils peuvent polluer l'eau, les cultures. Certains aliments, fruits ou légumes, peuvent être ainsi concernés. Les emballages ou les contenants alimentaires contiennent des substances qui peuvent migrer dans l'alimentation.<sup>16</sup>

### ***ii. L'exposition par inhalation***

L'utilisation de détergents, produits d'entretiens, pesticides par les professionnels et les particuliers est une porte d'entrée des perturbateurs endocriniens dans l'organisme par inhalation.<sup>17</sup>

### ***iii. L'exposition par voie cutanée***

Au contact de la peau des produits cosmétiques, chimiques, détergents, des produits d'entretiens ou phytosanitaires peuvent être à l'origine du passage de perturbateurs endocriniens dans l'organisme par la voie cutanée.<sup>18</sup>

### ***iv. L'exposition par voie oculaire***

D'éventuelles éclaboussures de produits ménagers peuvent être source d'exposition aux perturbateurs endocriniens par la voie oculaire.

### ***v. L'exposition par voie sanguine directe***

L'application de certains dispositifs médicaux en contact directement avec le sang peuvent être source d'exposition de l'organisme aux perturbateurs endocriniens.<sup>19,20</sup>

## **3. Qui impactent-ils ?**

### ***i. Les effets sanitaires***

Les perturbateurs endocriniens peuvent impacter les sujets tout au long de la vie : *In-utero*, à la naissance, à l'adolescence, à l'âge de la procréation, ou le sujet plus âgé. Les périodes de la procréation et du développement *in-utéro* sont des périodes critiques où l'organisme est d'autant plus vulnérable aux variations hormonales. Les séquelles pourraient être chroniques, irréversibles et/ou se transmettre sur plusieurs générations.

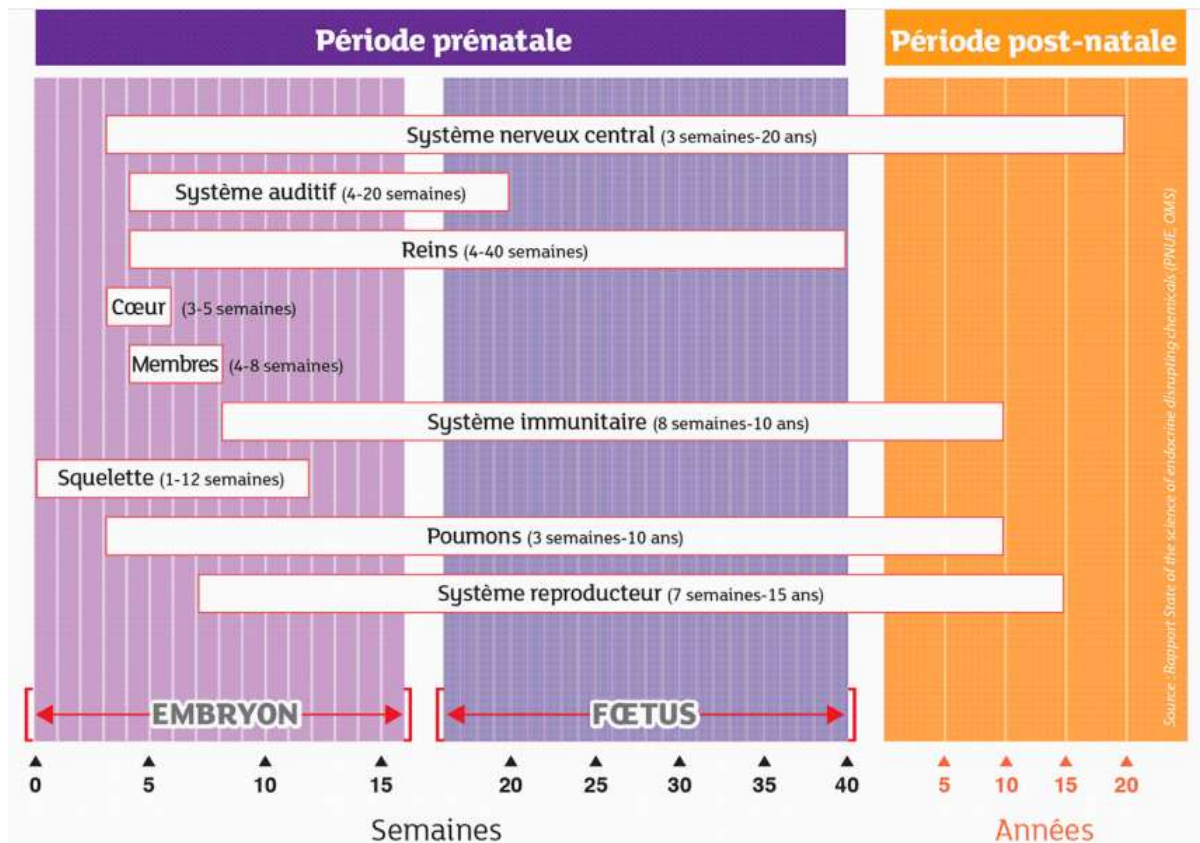


Figure 8: Les périodes de vulnérabilité lors du développement face aux perturbateurs endocriniens<sup>21</sup>

Les impacts se manifesteraient de différentes façons telles que :<sup>21-23</sup>

- Perturbations du développement du système neural *in-utero* jusqu'à la naissance. (Troubles de l'attention, troubles intellectuels, retard de croissances, malformations)
- Perturbation du développement des organes sexuels durant l'enfance. (Syndrome de dysgénésie testiculaire).
- Puberté précoce, endométriose, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) à l'adolescence.
- Développement de cancers hormono-dépendants, à l'âge adulte. (Cancer du sein, cancer de l'endomètre, cancer de l'utérus, cancer de la prostate, cancer des testicules et cancer de la thyroïde)
- Troubles de la reproduction au moment de la procréation. (Diminution de la fertilité, baisse de la testostérone)
- Perturbations lors de l'accouchement. (Accouchement prématuré, ou au contraire, accouchement après terme)
- Pathologies métaboliques à l'âge adulte à la suite d'une exposition *in-utéro*. (Diabète de type 2 et obésité)

## **ii. Les effets environnementaux**

Le développement de la faune et la flore peut également être impactés par la présence des perturbateurs endocriniens dans les différents milieux.

Le milieu aquatique est le lieu de vie de nombreux animaux. Les perturbateurs endocriniens ont la capacité d'impacter le développement et la reproduction des animaux (féminisation des poissons males, réduction de la taille du pénis des alligators, amincissement de coquille d'œufs d'oiseaux piscivores, masculinisation des escargots).<sup>24-27</sup> De la même manière, les végétaux peuvent être affectés dû à la proximité d'une eau contaminée.

## **4. Données épidémiologiques sur les effets des perturbateurs endocriniens**

### **i. Les perturbateurs endocriniens**

D'après Santé publique France, en 2019, 800 molécules sont avérées ou suspectées perturbateurs endocriniens.<sup>28</sup> La société internationale d'endocrinologie, estime à 1000 ou plus le nombre de produits chimiques pouvant être perturbateurs endocriniens.<sup>29</sup>

Les perturbateurs endocriniens sont accusés d'être facteurs de risque de nombreuses pathologies.

### **ii. Perturbation du développement neurologique fœtal**

Les troubles neurodéveloppementaux peuvent être la conséquence d'une hypothyroïdie congénitale. Une étude épidémiologique, en France, menée entre 2002 et 2012 a décrit une incidence de l'hypothyroïdie congénitale globale de l'ordre de 33 cas sur 100 000. Cette même étude observait une disparité du taux d'incidence selon les régions de France.<sup>30</sup> La région Franche Comté et la région Picardie avaient en effet un taux d'incidence supérieur de 26,8 et 21,4 respectivement par rapport au taux national de 11,8 ; alors que la région Centre avait un taux d'incidence de 4,7 inférieur au taux national.<sup>30</sup>

Les phtalates, le bisphénol A et ses analogues, les polychlorobiphényles et les perfluoroalkylés, le distilbène sont des substances qui pourraient être associées à de potentiels troubles du neurodéveloppement.<sup>31-36</sup>

---

<sup>ii</sup> En épidémiologie, le taux d'incidence rapporte le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée

### **iii. Les impacts sur la reproduction**

#### Développement des organes sexuels :

En France, entre 2002 et 2014, il a été estimé que le taux d'incidence de cryptorchidie aurait augmenté de 37,1%. Les phtalates, le distilbène, le bisphénol A, les parabènes, pourraient être associés à cette augmentation du risque de cryptorchidie.<sup>37-40</sup>

L'exposition aux phtalates et au bisphénol lors de la période prénatale pourrait être liée à la diminution de la distance anogénitale chez les garçons, ce qui aurait un effet féminisant.<sup>41</sup> Pour les parabènes des études complémentaires sont encore nécessaires.<sup>39,40</sup>

iii La puberté précoce serait multifactorielle et de plus en plus fréquente, d'autant plus chez les filles que chez les garçons.<sup>42,43</sup> Les produits à base de bisphenol A, phtalates et parabènes pourraient perturber la puberté.<sup>44-46</sup>

Le syndrome des ovaires polykystiques touche environ 5 à 25% des femmes en âge de procréer.<sup>47,48</sup> Des interrogations se posent sur l'étiologie de ce syndrome dû aux perturbateurs endocriniens, le bisphénol A, les phtalates, les parabènes, le triclosan, les polychlorobiphényles.<sup>49-53</sup>

Concernant l'endométriose, une première étude entre 2011 et 2017 a observé une augmentation de prise en charge à l'hôpital de 8,5% chez les femmes de 10 ans et plus et 10,4% chez les femmes de 25 à 49 ans (Attention cependant, les chiffres de cette étude ne prennent pas en compte la fréquence réelle de l'endométriose en France).<sup>54</sup> Les polychlorobiphényles, les bisphenols et les phtalates sembleraient contribuer à la physiopathologie de l'endométriose.<sup>40,55,56</sup>

#### Baisse de la fertilité :

Dans le monde, l'infertilité est en augmentation. Dans 50% des cas c'est la fertilité masculine qui est touchée, avec une qualité anormale du sperme et une diminution de la concentration des spermatozoïdes.<sup>57-59</sup>

Des études avec les phtalates, le bisphenol A, les polychlorobiphényles scrutent les effets de ces substances sur la qualité du sperme.<sup>40,60</sup>

Chez les femmes, le distilbène, les phtalates, le bisphénol A, les parabènes, les polychlorobiphényles pourraient mener à l'infertilité.<sup>40</sup>

---

iii L'apparition de la puberté avant l'âge de 8 ans chez les filles et 9 ans chez les garçons.

## La grossesse :

Les perturbateurs endocriniens seraient un facteur de risque de complication lors de la grossesse, ou d'accouchements prématurés.<sup>41</sup> Les phtalates, le bisphénol A, le distilbène sont étudiés dans ce contexte pour évaluer un potentiel causalité.<sup>35,41,61-65</sup>

### ***iv. Les cancers***

Le cancer de la prostate, est le cancer qui avait la plus grande incidence en France, tout cancer confondu, en 2015.<sup>66</sup> Les phtalates, les phytoestrogènes dont la génistéine, le bisphénol A et ses analogues sont des substances pour lesquelles des interrogations sur le mécanisme et l'impact sur la prostate se posent.<sup>67-69</sup>

Le cancer du sein est le plus fréquent chez les femmes, dans le monde comme en Europe et en France. Entre 1990 et 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein à presque doublé.<sup>70</sup> L'exposition aux pesticides, au distilbène ou à l'éthinylestradiol pourraient être des facteurs de risque. Des études supplémentaires sont nécessaires concernant le bisphénol A, les parabènes et les phtalates pour supposer un impact potentiel.<sup>64,71-76</sup>

Le cancer de l'endomètre a eu, de 1980 à 2012, un taux d'incidence de 10,8 pour 100 000 et qui est resté plutôt stable en France.<sup>77,78</sup>

Le développement du cancer de l'endomètre avec les perturbateurs endocriniens, comme le bisphénol A et les polychlorobiphényles, serait plausible.<sup>79,80</sup>

L'incidence du cancer de la thyroïde entre 1980 et 2005 a nettement augmenté. Alors qu'il était respectivement chez les femmes et les hommes de 2,9 et 1 pour 100 000 en 1980, il est passé de 12,7 et 4,2 pour 100 000 en 2005.<sup>81</sup> Les perturbateurs endocriniens tels que le bisphénol AF, le bisphénol E, le phtalate DEHP, pourraient avoir un impact sur le développement des cancers de la thyroïde.<sup>82-84</sup>

### ***v. Les maladies métaboliques***

Le diabète est une maladie qui touche de plus en plus de personnes. En 2019, 463 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans, étaient atteints de diabète dans le monde. La fédération internationale de diabète estime que le nombre de patients, atteindra 700 millions dans le monde en 2045.<sup>85</sup>

Depuis plusieurs années, on constate que les chiffres concernant l'obésité augmentent. En effet, dans le monde, entre 1975 et 2016, la prévalence de l'obésité aurait triplé.<sup>86</sup>

Le bisphénol A, les phtalates, les polychlorobiphényles pourraient avoir un lien avec l'obésité et le diabète.<sup>33,35,39,41</sup>



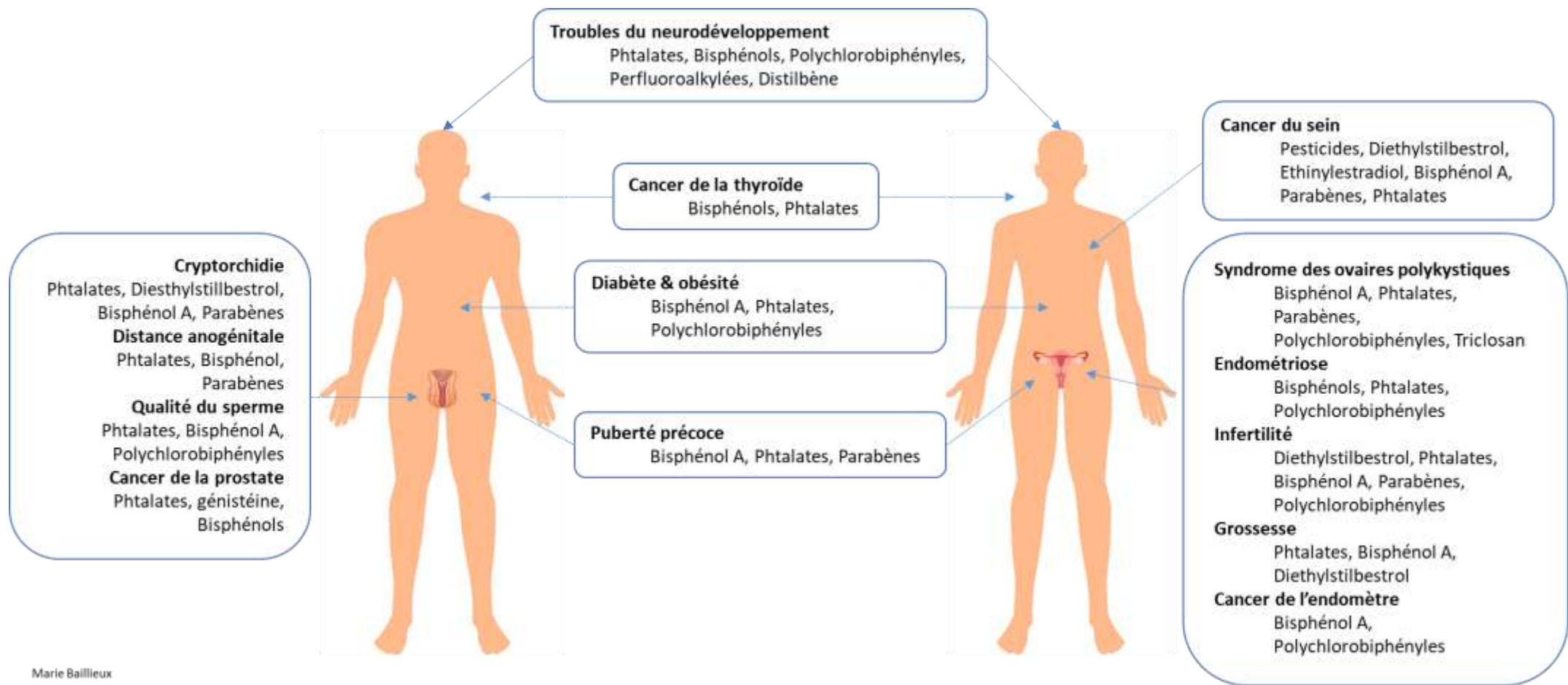


Figure 9: Schéma récapitulatif des potentiels actions des perturbateurs endocriniens

Malgré toutes ces suggestions, des études supplémentaires sont nécessaires afin de pouvoir établir un lien entre l'exposition à des perturbateurs endocriniens et les pathologies présentées.

## 5. Des substances étudiées

Nous décrivons ici une dizaine de molécules présentes dans différents secteurs industriels ou retrouvées dans des produits naturels. Le choix de ces 10 substances est fait selon des informations retrouvées dans la bibliographie scientifique, mais aussi selon les sujets sur lesquels nous avons travaillé durant nos expériences professionnelles.

Certaines de ces molécules sont déjà connues pour avoir un impact sur l'organisme et sont associées aux potentiels perturbateurs endocriniens alors que d'autres sont suspectées ou au tout début d'une phase de recherche. De même parmi ces substances certaines sont déjà interdites, autorisées mais réglementées, ou soumises à aucune réglementation.

### *i. Bisphénol A*

Le Bisphénol A (BPA ou *4,4'-dihydroxy-2,2-diphénylpropane*, (Figure 10)) est à l'origine un monomère estrogénique<sup>87</sup> utilisé dans la fabrication industrielle, par polymérisation, de plastiques de type polycarbonate et de résines époxy.

Il entre dans la composition de produits comme les dispositifs médicaux (lentilles de contact, composites en dentisterie), les couveuses de nourrissons, les bouteilles (lait, eau, soda), le revêtement interne de contenants alimentaires (canettes, boîtes de conserves) et également dans la composition des papiers thermosensibles comme les tickets de caisse.

Le Bisphénol A est aujourd'hui reconnu perturbateur endocrinien.<sup>16</sup> Dans certain cas, il est substitué par d'autres bisphénols, comme le Bisphénol S, le Bisphénol F et le Bisphénol AP, qui eux même révèlent avoir des propriétés estrogéniques et pourraient être aussi des perturbateurs endocriniens.<sup>32,88,89</sup>

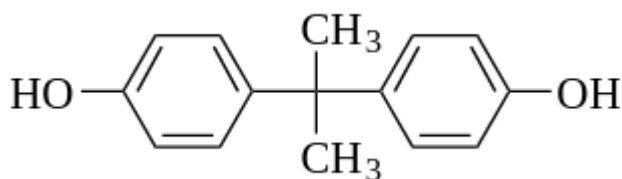


Figure 10: Molécule de Bisphénol A<sup>90</sup>

Il est capable de migrer dans l'alimentation ou les boissons à partir des contenants alimentaires. Étant donné son caractère lipophile, il s'accumule dans les tissus qui sont riches en lipides. Il est ainsi détectable dans les tissus adipeux, le cerveau, le foie et le lait maternel. Il peut être détecté chez le fœtus du fait qu'il traverse la barrière fœto-placentaire.<sup>91,92</sup>

Le Bisphénol A est suspecté chez l'Homme d'être à l'origine de troubles de la reproduction principalement, mais également de l'obésité, du diabète, de maladies cardiovasculaires, de dysfonctionnements thyroïdiens et de cancers du sein ou de la prostate<sup>93-96</sup>.

## ii. Les phtalates

Les phtalates sont des diesters de l'acide orthophtalique<sup>97</sup> ( Figure 11 ). Cette famille de molécules comprend entre autre le *di-butylphthalate* (DBP), le *butyl-benzyl-phthalate* (BBP), le *bis(2-ethylhexyl)phthalate* (DEHP), le *di-isononylphthalate* (DINP) et le *di-isodecylphthalate* (DIDP).

Ils sont utilisés pour rendre plus souple ou plus flexible les matières plastiques et peuvent jouer également sur la transparence du plastique.<sup>98</sup> Ils sont présents dans des contenants alimentaires, des peintures, des cosmétiques (parfums, déodorants, shampoings, vernis à ongle, etc), des jouets, des chaussures, des dispositifs médicaux (les poches de sang, les sacs intraveineux, les poches de nutrition, les tubes, les cathéters, les sondes nasogastriques, les masques respiratoires et les gants jetables<sup>99</sup>), des encres d'imprimeries.<sup>97</sup>

Les phtalates sont reconnus comme substances toxiques pour la reproduction (catégorie 1B) selon le règlement européen n°1272/2008.<sup>97</sup> Le DBP, BBP, DEHP et DIDP précisément sont eux confirmés comme perturbateurs endocriniens d'après l'ECHA.<sup>100</sup>

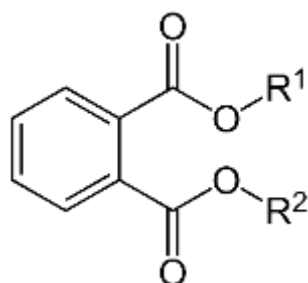


Figure 11: Squelette chimique commun aux molécules de la famille des phtalates<sup>101</sup>

Les phtalates ont un caractère lipophile. Ils se distribuent rapidement dans l'organisme mais ne semblent pas avoir d'organe ou tissu cible spécifique.<sup>97</sup>

Des effets sur la fertilité et la reproduction comme les accouchements prématurés, l'endométriose, la diminution de la spermatogénèse, sur le développement des testicules comme la cryptorchidie, ou l'augmentation du risque de maladies coronarienne sont supposées.<sup>102,103</sup>

### **iii. Les parabènes**

Les parabènes sont des esters de l'acide parahydroxybenzoïque<sup>104</sup> (Figure 12), dont les molécules connues sont l'*éthyl-parabène* (E214), le *méthyl-parabène* (E218), le *propyl-parabène* (E216), le *butyl-parabène*, l'*isopropyl-parabène*, l'*isobutyl-parabène*, le *phényl-parabène*, le *pentyl-parabène* et le *benzyl-parabène*. Ils sont utilisés comme conservateurs, grâce à leur action antibactérienne, dans des produits pharmaceutiques, des produits cosmétiques et dans certains produits alimentaires.<sup>104</sup> Actuellement seuls le méthyl-, l'éthyl-, le propyl- et le butylparabène sont classés dans la catégorie 1 de la liste européenne des potentiels perturbateurs endocriniens. Ça veut dire qu'il existe au moins une étude *in-vivo*, qui évoque, chez le rongeur, des possibles effets sur l'appareil reproducteur mâle avec un impact sur la production de sperme<sup>104,105</sup>. Concernant l'appareil reproducteur des femelles, chez le rongeur, la présence d'estrogène semble augmenter en présence de parabène.<sup>104,105</sup> Chez l'Homme cette fois, une étude s'interroge sur les effets du parabène et l'obésité chez l'enfant<sup>106</sup>.

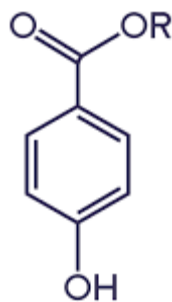


Figure 12: Structure moléculaire générale de parabène<sup>107</sup>

Les parabènes ont un caractère lipophile selon la longueur de leur chaîne alkylée. Après absorption, les parabènes sont <sup>iv</sup>hydrolysés au niveau de la peau, du foie, de la muqueuse digestive et respiratoire.<sup>104</sup> Ils sont ensuite éliminés par les urines.<sup>108</sup>

---

<sup>iv</sup> Décomposition d'une substance par action de l'eau

#### iv. Le resvératrol

Le resvératrol est un polyphénol ( Figure 13 ) que l'on retrouve principalement dans la peau du raisin, mais également dans les mûres et les cacahuètes. Il est régulièrement consommé pour ses effets antioxydants, anti-inflammatoires et antiprolifératifs.<sup>109</sup>

A l'heure actuelle, le resvératrol n'est pas suspecté par les autorités comme perturbateur endocrinien. Malgré tout, des scientifiques s'intéressent aux effets de cette molécule qui pourrait montrer un potentiel perturbateur endocrinien.<sup>109-111</sup>

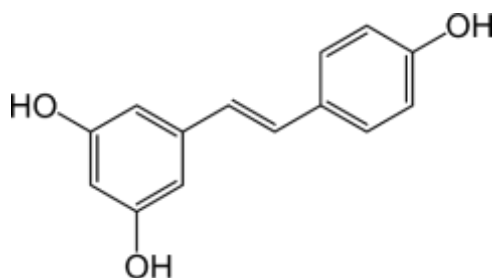


Figure 13: Structure chimique du resvératrol<sup>112</sup>

#### v. Caféine

La caféine est un alcaloïde ( Figure 14 ), présente dans le café et ses boissons dérivées, ainsi que dans le thé, le maté, et le guarana. Elle est connue pour ses différentes actions : excitatrice du système nerveux central diminuant la somnolence et stimulatrice du système cardiovasculaire.<sup>113</sup> La reconnaissance de la caféine en tant que perturbateur endocrinien n'est pas d'actualité pour les autorités mais des études scientifiques s'intéressent à leur potentiel impact sur le système endocrinien. De potentiels effets sur l'activité des hormones sexuelles et des hormones thyroïdiennes auraient été observés pour la caféine.<sup>110,114</sup>

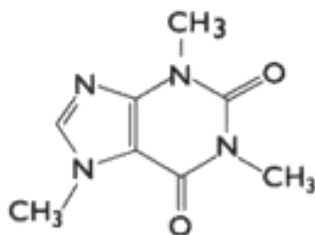


Figure 14: Structure chimique de la caféine<sup>115</sup>

#### vi. Soja (Daidzéine / Génistéine)

La daidzéine ainsi que la génistéine appartiennent à la famille des isoflavones ( Figure 15 Figure 16). Ces substances sont considérées comme des phytoestrogènes, c'est-à-dire qu'elles sont semblables aux estrogènes.<sup>116</sup> Elles sont principalement présentes dans le soja et ses produits dérivés (comme le lait de soja et le tofu). Elles sont connues

pour leurs propriétés antioxydantes. L'union européenne les a placées dans la liste officielle pour évaluer leur potentiel perturbation endocrinienne.<sup>117</sup> La daidzeine et la génistéine ont des effets supposés sur la concentration de spermatozoïdes dans le sperme.<sup>118</sup>

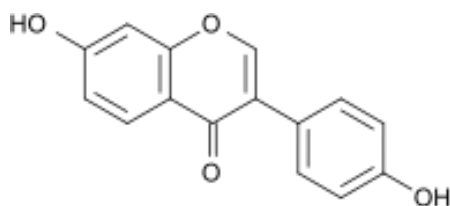


Figure 15: Structure chimique de la daidzéine<sup>119</sup>

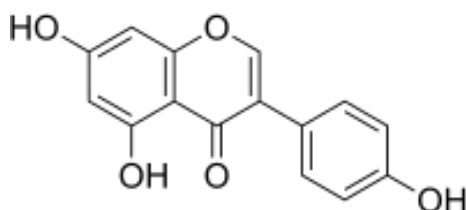


Figure 16: Structure chimique de la génistéine<sup>120</sup>

### vii. **Triclosan**

Le triclosan, également appelé 5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenol ( Figure 17) est utilisé comme antiseptique, désinfectant et conservateur dû à ses propriétés antibactériennes.<sup>121,122</sup> Il est présent dans des cosmétiques (savons, crème hydratantes, déodorants, fond de teint, dentifrice) , du matériel en matière plastique (sac poubelles, ustensiles de cuisines), des jouets, des dispositifs médicaux (fils de sutures, gants chirurgicaux), des produits ménagers (produits lave-vaisselle, détergents) et dans certains textiles (literies et vêtements).<sup>122,123</sup>

D'après la liste II de l'ECHA, le triclosan est en cours d'évaluation quant à ses propriétés de perturbateur endocrinien.<sup>117</sup> A l'heure actuelle, des effets sur la fertilité masculine et féminine seraient observés *in vivo* et chez l'Homme après exposition au triclosan.<sup>124</sup>

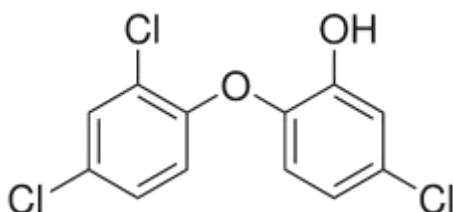


Figure 17: Structure chimique du Triclosan<sup>125</sup>

### viii. **Diethylstilbestrol (Distilbène)**

Le Distilbène nommé aussi diethylstilbestrol est un œstrogène de synthèse ( Figure 18). C'est un médicament qui est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate.<sup>126</sup>

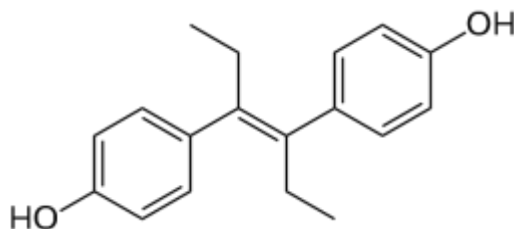


Figure 18: Structure chimique du diethylstilbestrol<sup>127</sup>

Des années 1940 jusque 1977, en France, le Distilbène avait une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les femmes enceintes pour réduire le risque de fausses couches.<sup>128,129</sup> Cette molécule, parmi les fœtus qui ont été exposés, a provoqué des anomalies du système reproducteur qui ont favorisé l'émergence de cryptorchidie<sup>130</sup>, d'hypospadias, d'infertilité ou des grossesses à risques.<sup>128</sup> Le distilbène peut également augmenter l'incidence de cancers chez des sujets exposés *in utero*. Les effets observés chez les filles, sont des cancers de l'ovaire, du col de l'utérus, de l'endomètre ou du sein.<sup>132,133</sup> De plus, ces effets peuvent se reproduire sur plusieurs générations.<sup>128</sup>

### ix. **Polychlorobiphényle (PCB)**

Les polychlorobiphényles sont une grande famille de 209 molécules composés de cycles aromatiques chlorés (Figure 19), connu également sous le nom de pyralène. Ils ont été utilisés pour leur fonction d'isolant dans les condensateurs et transformateurs électriques, mais aussi pour leur stabilité chimique dans des peintures, des encres, des résines et des colles. Malgré l'interdiction de production industrielle de ces substances, en 1987, leur présence persiste encore dans l'environnement, les sols, les bâtiments, les rivières, l'air et les vêtements.<sup>134-136</sup> La pollution de ces milieux peut alors entraîner la contamination d'aliments d'origines végétale et animale comme les légumes, les poissons, la viande, les produits laitiers et les œufs.<sup>137,138</sup>

---

<sup>v</sup> « Malformation de l'urètre caractérisée par un méat urinaire situé à la face inférieure de la verge ou même au niveau du périnée (et non à l'extrémité de la verge) »<sup>131</sup>

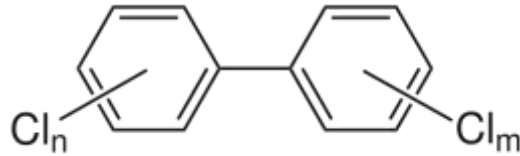


Figure 19: Squelette chimique de polychlorobiphényle<sup>139</sup>

La stabilité et la nature lipophile des PCB font qu'ils peuvent se stocker dans les tissus adipeux, passer la barrière placentaire et être présents dans le lait maternel.<sup>140</sup> Ils impactent les hormones sexuelles et les hormones thyroïdiennes.<sup>136,141,142</sup> Ils peuvent réduire la fertilité, avoir un impact sur le développement fœtal des organes et sur le poids des nouveaux nés à l'accouchement.<sup>136,140,143</sup> Ces effets seraient retransmis sur plusieurs générations.<sup>136</sup>

#### x. Les Perchlorates

Les perchlorates sont présents dans l'environnement sous différentes formes de sels : perchlorate d'ammonium, perchlorate de potassium, perchlorate de magnésium ou perchlorate de sodium ( Figure 20). Ils sont principalement utilisés dans les domaines militaires, (fabrication des poudres d'armes à feu), aérospatial (propulseurs de fusées) et des dispositifs pyrotechniques. A première vue, ils ne sont pas consommés par la population. Seulement lorsqu'ils sont utilisés lors de combat, feux d'artifice, ou à la suite de rejets industriels, ils peuvent être retrouvés dans l'environnement, notamment dans l'eau. C'est alors par l'exposition au contact avec à l'eau que nous pouvons être exposés avec les perchlorates.<sup>144,145</sup> Notre région comporte également de nombreuses cavités de stockage de munitions ou des munitions de la première guerre mondiale dans les sols. La dégradation de ces matériels entraîne une pollution des sols par les perchlorates qui peuvent se transférer dans la chaîne alimentaire.

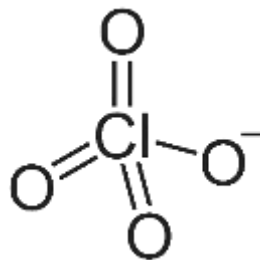


Figure 20: Structure chimique du perchlorate<sup>146</sup>

Le perchlorate est connu pour réduire la fonction thyroïdienne en inhibant l'entrée de l'iode au niveau de la thyroïde.<sup>147-149</sup> Malgré tout, il est nécessaire de réaliser des recherches supplémentaires pour étudier l'effet du perchlorate sur le développement cérébral des fœtus.<sup>150,151</sup>



## e) Challenge pour les toxicologues

### 1. La toxicologie

La toxicologie est la science qui traite des substances toxiques, de leurs effets sur l'organisme et de leur identification<sup>152</sup>. Les toxicologues observent dans un premier temps le profil toxicologique de la substance ; est-ce la cause d'un effet néfaste observé ?

Ensuite ils estiment la relation doses/réponses afin d'estimer la valeur toxicologique de référence (VTR), c'est-à-dire la quantité à laquelle un individu peut être exposé sans effet néfaste.

Pour terminer, un travail est mené sur l'évaluation d'exposition qui dépend de la population : la voie d'exposition puis la fréquence, la durée et l'intensité d'exposition à la substance.

Il est important de rappeler également que le danger est la propriété d'une substance à provoquer un effet néfaste sur l'homme ou l'environnement. Les toxicologues s'intéressent principalement au risque qui est la probabilité qu'une personne subisse des effets nocifs pour sa santé en cas d'exposition à un danger.

$$\text{Risque} = \text{Danger} \times \text{Exposition}$$

### 2. L'étude de dose- réponse

Les études de dose-réponse sont impliquées dans les études de sécurité des produits comme les cosmétiques, les produits chimiques & agrochimiques, les produits de santé humaine et vétérinaire.

Le concept de dose-réponse introduit par le paradigme de Paracelse « *Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison* ». C'est un dogme bien intégré dans les études pour observer les effets des substances actives à différentes doses. L'effet dose est présenté par une courbe avec la dose sur l'axe des abscisses et l'effet évalué (la réponse) sur l'axe des ordonnées (Figure 21).

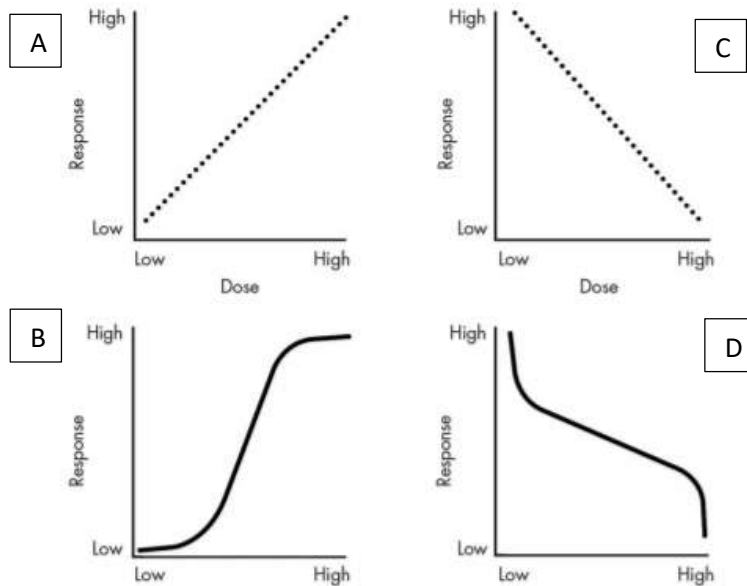


Figure 21: Exemple de différentes courbes dose-réponse monotones<sup>148</sup>

L'effet dose-réponse monotone correspond au fait que l'effet et la dose évoluent toujours dans la même direction.<sup>153</sup>

- Dans les cas A et B, les effets augmentent avec la dose.
- Dans les cas C et D, les effets diminuent avec la dose.

Cependant, depuis la publication de 2012 de Vandenberg<sup>148</sup>, certaines substances reconnues perturbateurs endocriniens remettent en cause le paradigme de Paracelse. Ainsi, il y a des effets doses-réponses non monotones (Figure 22).

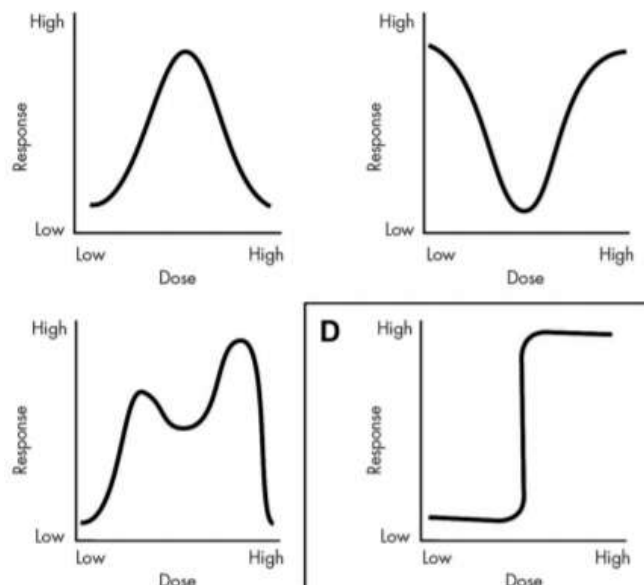


Figure 22: Exemples de différentes courbes dose-réponse non monotones<sup>148</sup>

Des effets à faible dose d'exposition et une dose-réponse non-monotone, sont un vrai challenge pour les toxicologues étant donné que la plupart des tests toxicologiques sont validés pour des substances ayant des effets avec une relation effet-dose monotone.

### **3. L'effet cocktail**

Dans la majorité des études de toxicologie, les chercheurs s'intéressent à une substance ou à un produit fini. Seulement, dans la vie réelle, nous ne sommes pas exposés à une seule substance ou un seul produit à la fois, mais bien à un mélange de différentes substances.

Les scientifiques s'interrogent alors sur un possible effet cocktail. Une substance seule sans activité perturbatrice sur le système endocrinien, associée à une ou à d'autres substances, sans activité endocriniennes, pourraient avoir ensemble un effet néfaste sur l'activité hormonale.

A l'inverse certaines substances entre elles peuvent-elles inhiber un effet perturbateur endocrinien ?

## f) Réglementation – les produits concernés

Face aux effets sanitaires et environnementaux, les autorités réglementaires compétentes ont mis en place de nouvelles stratégies et réglementation pour encadrer l'évaluation de xénobiotiques sur le risque perturbateur endocrinien potentiel.

### 1. En France

#### i. L'ANSES

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) par ses missions de veille, de vigilance et de surveillance dans les domaines de la santé humaine, la santé et le bien-être animal ainsi que la santé végétale, est l'autorité compétente de l'évaluation des risques auxquels les individus peuvent être exposés<sup>154</sup>.

L'ANSES a été responsable de l'évaluation de 15 substances sur 3 ans dans le cadre de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 2014-2016). La France est le premier pays à avoir mis en place une stratégie sur le sujet, dont l'objectif est de réduire l'exposition de la population et de l'environnement aux perturbateurs endocriniens<sup>155</sup>.

### 2. En Europe :

En Europe, la Commission Européenne délègue la surveillance et la mise en place de lignes directrices à différentes agences (Tableau 1). On trouve l'European Food Safety Authority (EFSA) qui assure la réglementation des produits alimentaires et des produits phytopharmaceutiques (PPP). L'European Chemical Agency (ECHA) est en charge de la réglementation et de la surveillance des substances chimiques et des biocides. L'European Medicines Agency (EMA) supervise les dossiers d'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Concernant les cosmétiques le Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) évalue les rapports toxicologiques.

Tableau 1: Récapitulatif des différentes autorités européennes selon les secteurs d'activités

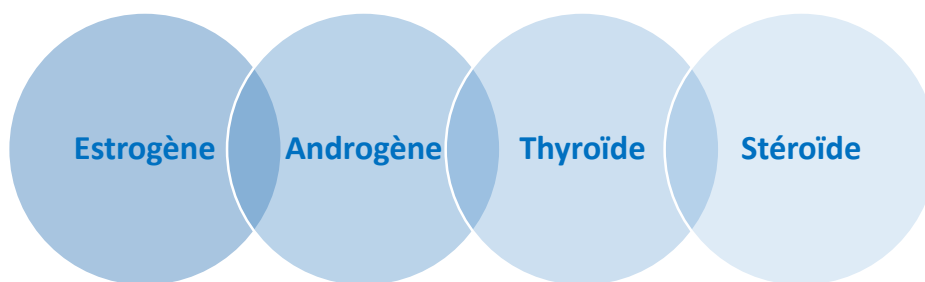
Médicaments	Chimie	Pesticides		Cosmétiques	Alimentation
		Biocides	PPP		
<b>EMA</b>	<b>ECHA</b>	<b>ECHA</b>	<b>EFSA</b>	<b>SCCS</b>	<b>EFSA</b>

## ii. REACH

REACH est l'acronyme de « Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals ». Ce règlement mis en place en juin 2007, concerne les substances chimiques utilisées dans l'union européenne. Il a pour objectif de « protéger la santé humaine et l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques ».<sup>156</sup> L'ECHA est l'agence chargée d'évaluer le respect du REACH. Le programme REACH a introduit dans l'article 57 l'identification de substances « perturbant le système endocrinien ».<sup>157</sup>

## iii. L'ECHA & l'EFSA

L'ECHA et l'EFSA se sont associées en 2018 pour publier une ligne directrice visant à évaluer le potentiel perturbateur endocrinien des biocides et des produits phytopharmaceutiques (Figure 23). Cette ligne directrice se concentre principalement sur l'évaluation de l'activité de xénobiotiques en établissant une classification des tests selon 4 axes hormonaux : estrogénique, androgénique, thyroïdien et stéroïdien (EATS) et une stratégie d'évaluation pour les pesticides.<sup>158</sup>



GUIDANCE



ADOPTED (ECHA): 5 June 2018  
ADOPTED (EFSA): 5 June 2018  
doi: 10.2903/j.efsa.2018.5311

### Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009

European Chemical Agency (ECHA) and European Food Safety Authority (EFSA) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC)

Niklas Andersson, Maria Arena, Domenica Auteri, Stefania Barmaz, Elise Grignard, Aude Kienzler, Peter Lepper, Alfonso Maria Lostia, Sharon Munn, Juan Manuel Parra Morte, Francesca Pelizzato, Jose Tarazona, Andrea Terron and Sander Van der Linden

#### Abstract

This Guidance describes how to perform hazard identification for endocrine-disrupting properties by following the scientific criteria which are outlined in Commission Delegated Regulation (EU) 2017/2100 and Commission Regulation (EU) 2018/605 for biocidal products and plant protection products, respectively.

© 2018 European Chemicals Agency and © European Food Safety Authority.

Figure 23: Ligne directrice de l'ECHA & EFSA (2018) régulant l'identification des Perturbateurs Endocriniens

#### iv. L'OCDE

La publication de l'OCDE (Figure 24), en septembre 2018, permet la mise en place de 5 niveaux pour classer les tests d'évaluations de l'activité endocrinienne des nouvelles substances (

Tableau 2).

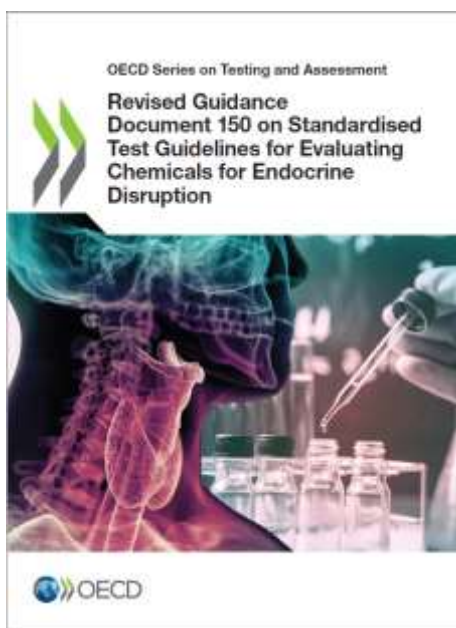


Figure 24: Guide de l'OCDE regroupant les différents essais permettant l'évaluation des substances ayant une éventuelle perturbation endocrinienne.

Tableau 2: Les différents niveaux de tests de toxicologie des Perturbateurs endocriniens<sup>159</sup>

<b>Niveau 1</b>	Données existantes et modèles informatiques utilisés pour trier et classer les substances et les mécanismes par ordre de priorité
<b>Niveau 2</b>	Essais <i>in vitro</i> renseignant sur des mécanismes/voies de signalisation
<b>Niveau 3</b>	Essais <i>in vivo</i> renseignant sur des mécanismes/voies de signalisation
<b>Niveau 4</b>	Essais <i>in vivo</i> renseignant sur les effets néfastes au niveau de l'organisme entier
<b>Niveau 5</b>	Essais <i>in vivo</i> renseignant sur les effets indésirables des perturbateurs endocriniens sur le cycle de vie des organismes.

## **v. *Fitness Check***

A l'heure actuelle, seules les industries des pesticides sont soumises à l'évaluation de l'identification des potentiels perturbateurs endocriniens.

Le fitness check fait suite à la publication de la ligne directrice de l'ECHA & l'EFSA. C'est une consultation publique qui sert à faire un bilan de qualité de la législation de l'union européenne concernant les perturbateurs endocriniens. La réglementation étant construite à différents moments et avec des objectifs différents, la question est de savoir si la ligne directrice est applicable à différents secteurs industriels en vue de protéger les citoyens et l'environnement.<sup>160</sup>

Le fitness check publié en octobre 2020 dans le but d'élargir l'évaluation à d'autres secteurs industriels<sup>161</sup>, mentionne que les lignes directrices de l'OCDE ne sont actuellement pas suffisantes pour évaluer les différentes façons dont le système endocrinien peut être perturbé. Ceci limiterait l'identification des perturbateurs endocriniens.<sup>162</sup>

Il énonce également des problèmes de coordinations concernant l'évaluation des perturbateurs endocriniens entre les différents secteurs comme les biocides, les produits phytopharmaceutiques, les cosmétiques, les dispositifs médicaux, les matériaux en contact avec les denrées alimentaires et les additifs alimentaires. La commission et les autorités européennes reconnaissent le problème et travaillent sur l'harmonisation de la réglementation entre les différents secteurs concernés par l'évaluation des perturbateurs endocriniens.<sup>158,163</sup>

Pour tout cela une approche horizontale, « une substance, une évaluation »<sup>161</sup> et de nouvelles méthodologies sont attendues, tout en cherchant à réduire au maximum l'expérimentation animale.<sup>162</sup>

Tableau 3: Aperçu du cadre réglementaire existant, en 2019, en matière de protection concernant les perturbateurs endocriniens sur la santé.<sup>163</sup>

Secteur/Réglementation	Etapes réglementaires pour protéger la santé				
	Définition des PE	Ligne directrice	Tests	Exigences de test	Logique de gestion de risque
Produits phytosanitaires	O	O	I	I	O
Biocides	O	O		I	O
Substances chimiques REACH	I	N		I	I
Cosmétiques	N	N		N	N
Additifs alimentaires	N	N		N	N
Matériau au contact des aliments	N	N		N	N
Eau potable	N	N		N	N
Jouets	N	N		N	N
Réglementation du travail	N	N		N	N
Dispositifs médicaux	O	N		I	O

I: Insuffisant / besoin de renforcement. N: Non, aucun ou très limité. O: Oui, réglementation en vigueur satisfaisante



## B. Les impacts des perturbateurs endocriniens sur la fonction thyroïdienne

### a) Physiologie de la fonction thyroïdienne

#### 1. Localisation et rôle de la Thyroïde

La thyroïde est une glande endocrinienne située dans la région du cou. Elle est composée de follicules thyroïdiens, formés par des cellules folliculaires entourant la colloïde (Figure 25). Le rôle principal de la glande thyroïdienne est de produire les hormones thyroïdiennes : la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3).

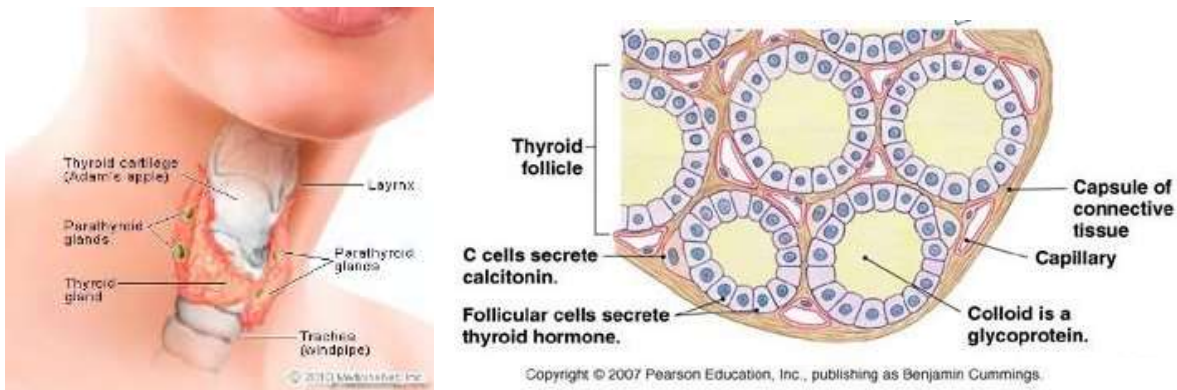


Figure 25: Localisation et organisation microscopique de la glande thyroïdienne

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle majeur dans l'ontogénèse<sup>vi</sup> du système nerveux central ainsi que dans la régulation du système sensoriel, du système cardiovasculaire, du métabolisme énergétique (glucidique et thermogénique) et du système respiratoire<sup>164</sup>.

#### 2. Régulation des hormones thyroïdiennes

La synthèse de ces hormones est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire (Figure 26). Dans un premier temps, la *Thyrotropin-Releasing Hormone* (TRH), synthétisée par l'hypothalamus stimule les cellules thyrotropes de l'hypophyse. En réponse, l'hypophyse sécrète alors de la *Thyroid-Stimulating Hormone* (TSH) qui, par liaison aux récepteurs de la TSH de la glande thyroïdienne, va stimuler la synthèse des hormones thyroïdiennes au sein des follicules thyroïdiens. Pour cela, l'iode, élément apporté par l'alimentation et fondamental dans la production des hormones thyroïdiennes<sup>165</sup> est transporté du sang vers l'intérieur des cellules folliculaires thyroïdiennes<sup>166</sup> via le symporteur sodium/iodure (NIS) exerçant un gradient électro-

<sup>vi</sup> Développement progressif d'un individu, de sa conception jusqu'à l'état adulte

chimique<sup>167</sup> (Figure 27). Ensuite l'iode est acheminé dans la colloïde via la pendrine puis oxydé en iodure sous l'action de la *Thyropéroxidase* (TPO). Cette même enzyme va également permettre l'iodation des résidus tyrosine<sup>168</sup> de la thyroglobuline, une protéine trouvée dans le lumen des cellules folliculaires et essentielle dans la production des hormones thyroïdiennes<sup>165</sup>. Enfin, un clivage permet la libération de la T3 et la T4 qui seront alors transportées jusqu'au sang pour exercer leurs actions biologiques au niveau des tissus cibles.

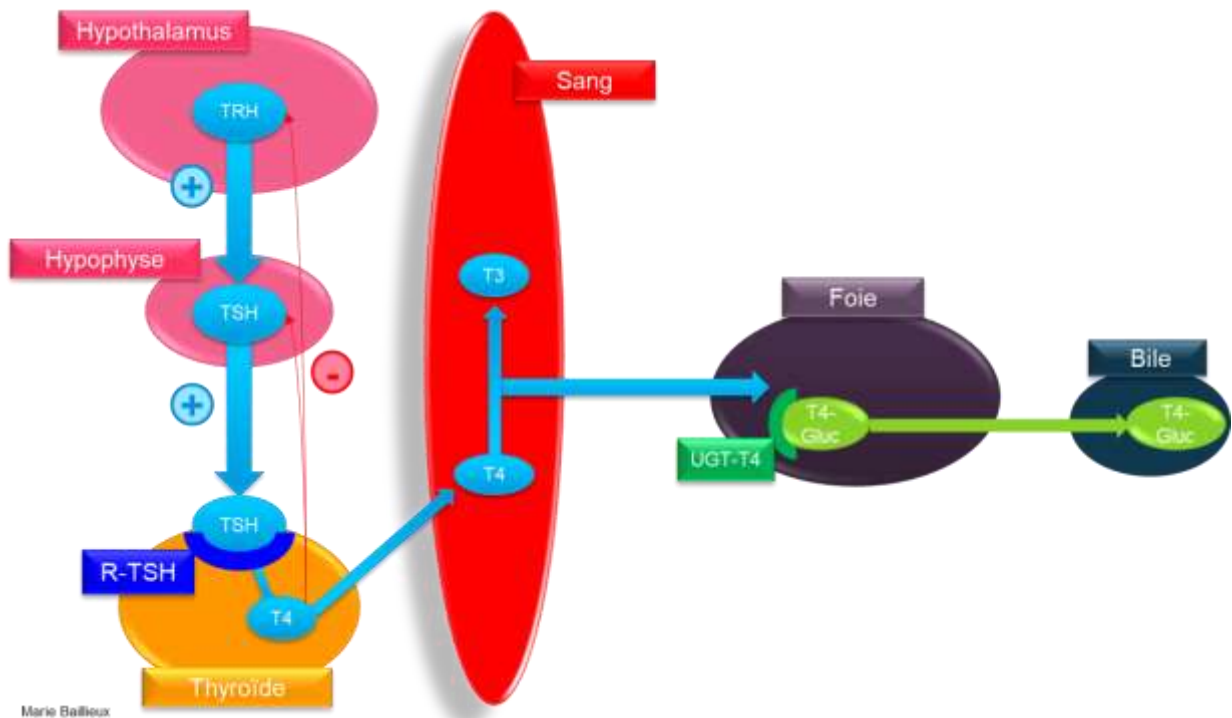


Figure 26: Schéma de la régulation de l'axe thyroïdien

Les hormones thyroïdiennes agissant sur des récepteurs à l'intérieur des cellules, elles nécessitent de protéines de transport spécifiques pour y accéder. Chez l'Homme, environ 80% des hormones synthétisées par la thyroïde sont sous forme de T4 et seulement 20% sont sous forme de T3<sup>169</sup>.

Les concentrations circulantes de T3 et T4 sont finement régulées par l'axe hypothalamo-hypophysaires-Thyroïde (HPT). En effet, les hormones thyroïdiennes agissent elles-mêmes sur la sécrétion de la TRH et de la TSH par rétro contrôle négatif pour maintenir l'homéostasie thyroïdienne<sup>164</sup>.

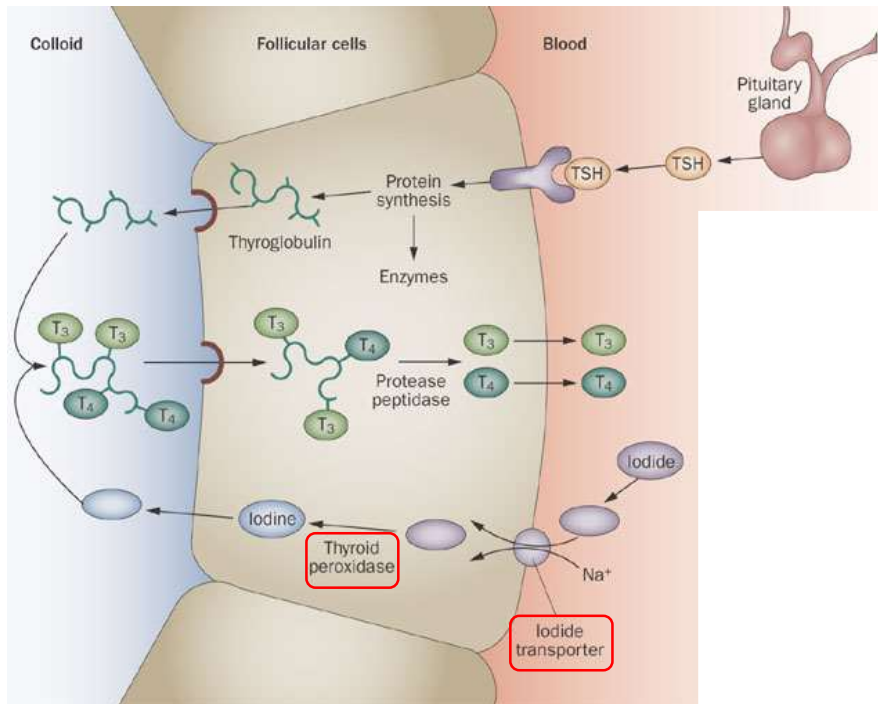


Figure 27: Schéma cellulaire de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes<sup>170</sup>

Outres la régulation par le système hypothalamo-hypophysaire, le foie a également un rôle majeur dans la régulation des concentrations circulantes des hormones thyroïdiennes. En effet, il synthétise des enzymes impliquées dans le catabolisme de ces hormones.

#### i. Les enzymes impliquées dans le métabolisme des hormones

Les principales voies du métabolisme hépatique des hormones thyroïdiennes sont la désiodation, la sulfoconjugaison et la glucuroconjugaison<sup>167,171</sup>.

##### **La désiodation**

La désiodation permet de retirer un atome d'iode des hormones. L'élimination de l'iode sur le noyau externe (ORD) de la T4 va générer de la T3, l'hormone active biologiquement. En revanche, si l'élimination de l'iode se fait sur le noyau interne (IRD) il y aura formation de la reverse T3 (Figure 28), nommé aussi rT3, et qui de son côté est un métabolite inactif<sup>169</sup>. Il existe plusieurs isoformes de désiodases selon le type de tissus et de cellules (Figure 28).

La désiodase de type 1 (D1) est retrouvée principalement dans la membrane plasmique du foie, du rein, de la thyroïde et de l'hypophyse. Contrairement aux autres isoformes, elle peut retirer un atome d'iode à la fois sur le noyau interne et sur le noyau externe des hormones thyroïdiennes. Elle a une préférence de substrat pour la rT3 (reverse T3) par rapport à la T4.<sup>169</sup>

La désiodase de type 2 (D2) est principalement localisée dans le réticulum endoplasmique des cellules du cerveau. Toutefois, on peut la retrouver également au

niveau de l'hypophyse, du tissu adipeux brun, du placenta, des cellules immunitaires innées et à un niveau relativement faible au niveau des muscles squelettiques. Contrairement à D1, D2 est capable de retirer un iode uniquement sur le noyau externe. La préférence de substrat pour cette enzyme est la T4 par rapport à la rT3.<sup>169</sup> La désiodase de type 3 (D3) est quant à elle présente dans la membrane plasmique du placenta et des neurones du cerveau. Elle a un rôle important lors du développement embryonnaire puisqu'elle participe à la régulation des concentrations en hormones thyroïdiennes circulant chez le fœtus. Cette enzyme catalyse uniquement le noyau interne de la T3 ou la T4 et est de ce fait, considérée comme une enzyme inactivante.<sup>169</sup>

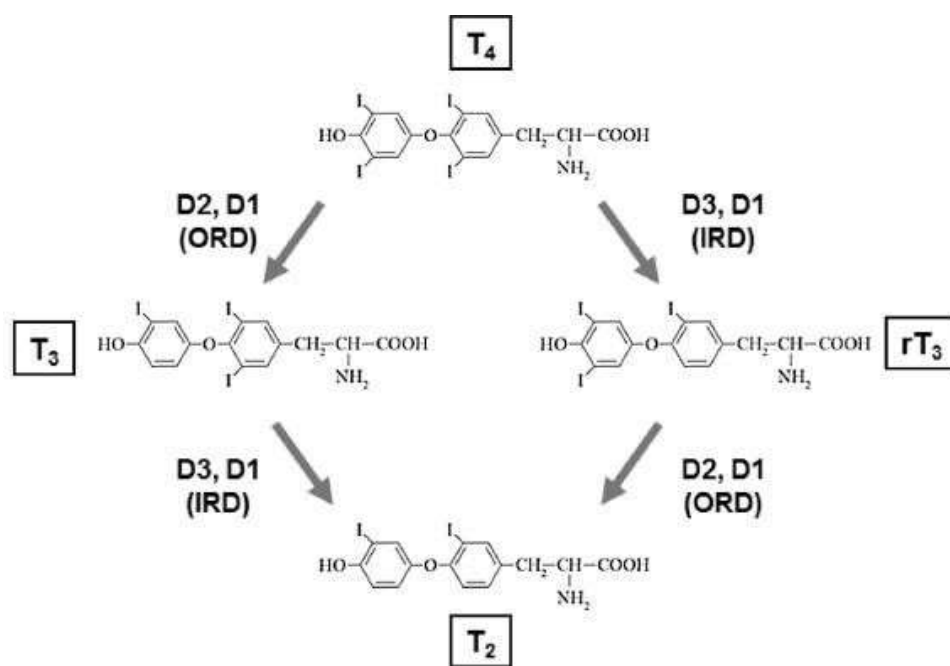


Figure 28: Schéma des voies de désiodation des hormones thyroïdiennes<sup>169</sup>

### **La sulfoconjugaison et glucuroconjugaison**

La sulfoconjugaison augmente la solubilité des hormones thyroïdiennes grâce au remplacement du groupement hydroxyle (-OH) par un groupement acide sulfonique (-SO<sub>3</sub>H) et facilite ainsi leur excrétion par la bile et l'urine. Ce mécanisme est réalisé grâce à certaines sulfotransférases possédant une affinité pour les hormones thyroïdiennes chez l'Homme (SULT1A1, -1A2, -1A3, -1B1, -1C1 et -1E1)<sup>167</sup> (Figure 29).<sup>169</sup>

La glucuroconjugaison consiste quant à elle à remplacer le groupement hydroxyle (-OH) par l'acide glucuronique (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>) afin d'augmenter la solubilité des hormones et leur excrétion par la bile et l'intestin. Cette réaction est catalysée par les UDP-glucuronyltransférases (UGTs), notamment UGT1A1, -1A6 et -2B1, et se fait en présence du cofacteur UDP-acide glucuronique (UDPGA). Elle se passe principalement au niveau du foie, mais aussi au niveau des reins et de l'intestin. La

glucuroconjugaison se fait majoritairement sur la T4, formant ainsi du T4-glucuronide (T4-Gluc) mais il peut également y avoir une formation minime de T3-Glucuronide (T3-Gluc)<sup>169</sup>.

Même si la sulfoconjugaison et la glucuroconjugaison existent chez l'homme et le rat, il existe des différences quantitatives entre ces deux espèces. En effet, chez l'homme, la T4 est majoritairement sulfoconjuguée alors que chez le rat, la glucuroconjugaison constitue la voie majoritaire.<sup>169</sup>

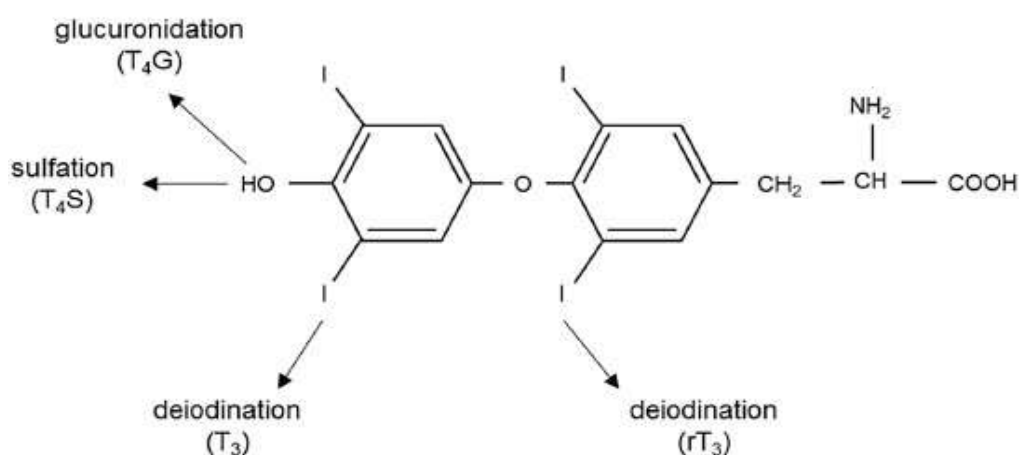


Figure 29: Schéma adapté des différentes voies de métabolisation des hormones thyroïdiennes<sup>169</sup>

## ii. Les protéines de transports des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes étant lipophiles, il est nécessaire qu'elles soient transportées par des protéines plasmatiques afin d'arriver à leurs organes cibles.

Les 3 principales protéines de transports plasmatiques sont :

- **La Thyroxine Binding Globulin (TBG)** qui a une forte affinité de liaison pour la T4, très supérieure à celle de la T3.<sup>171</sup>
- **La transthyréline (TTR)** qui peut transporter deux hormones T4, en revanche elle ne lie pas la T3.<sup>171</sup>
- **L'albumine (HSA)** qui transporte de nombreux composés endogènes et exogènes. Elle a une faible affinité pour les hormones thyroïdiennes, mais son intérêt est rattrapé par sa forte concentration sérique.<sup>171</sup>

Une fois arrivée à l'organe cible, l'hormone active T3 est acheminée par le transporteur de monocarboxylate 8 (MCT8) et l'hormone T4 quant à elle est conduite par le polypeptide transporteur d'anions organiques 1C1 (OATP1C1) dans les cellules.<sup>172-175</sup>

### iii. NIS

Le symporteur Sodium/Iodure ( $\text{Na}^+/\text{I}^-$ ) est un transporteur essentiel dans la régulation de la fonction thyroïdienne dépendant de la TSH.<sup>171</sup> Il assure le transport couplé de deux sodium et d'un iode de manière séquentielle et dans le même sens.<sup>176</sup>

Bien qu'il soit principalement retrouvé au niveau de la thyroïde, le NIS est également retrouvé au niveau des glandes salivaires, de l'estomac, des corps ciliés de l'œil, du plexus choroïde, des reins, du placenta et dans les glandes mammaires uniquement au moment de la gestation et la lactation.<sup>176</sup>

### iv. La pendrine

La pendrine est une protéine qui transporte le Chlorure  $\text{Cl}^-$  et l'Iodure  $\text{I}^-$ . Au sein de la thyroïde elle permet le passage de l'iodure entre le cytoplasme et la colloïde.<sup>171,176</sup>

### v. TPO

La Thyroïde peroxydase est une enzyme impliquée dans la synthèse des hormones thyroïdienne. Elle réalise l'iodation des résidus de tyrosines, ce qui va former un monoiodotyrosine (MIT) (Figure 30), et une diiodotyrosine (DIT) (Figure 31). Enfin le couplage des résidus va former la thyroglobuline et entrainer la formation des hormones thyroïdiennes T3, l'addition d'une MIT et une DIT, et T4 qui est formé par de deux DIT.<sup>171,177</sup>

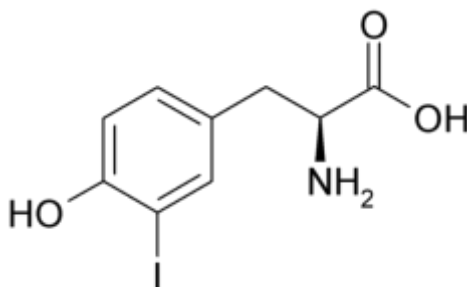


Figure 30: Molécule de Monoiodotyrosine<sup>178</sup>

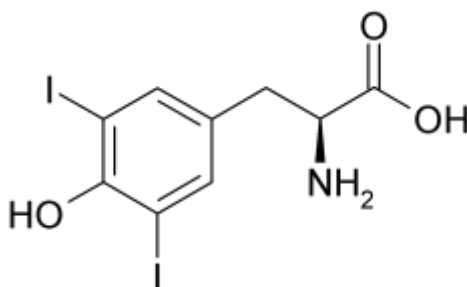


Figure 31: Molécule de Diiodotyrosine<sup>179</sup>

## 3. Le mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes

Concernant le mécanisme d'action, la T4 est considérée comme une pro-hormone et la T3 est l'hormone principalement active. T3 se lie au récepteur nucléaire thyroïdien

TR (TR $\alpha$  ou TR $\beta$ )<sup>180</sup>. L'ensemble T<sub>3</sub>-TR va alors se fixer à l'ADN au niveau de l'élément de réponse thyroïdien, également nommé TRE (Figure 32). Ce dernier représente la séquence promotrice de gènes médiés par les hormones thyroïdiennes. Le complexe Hormone-Récepteur- Promoteur va permettre l'activation de la transcription des gènes d'intérêt<sup>166</sup>.

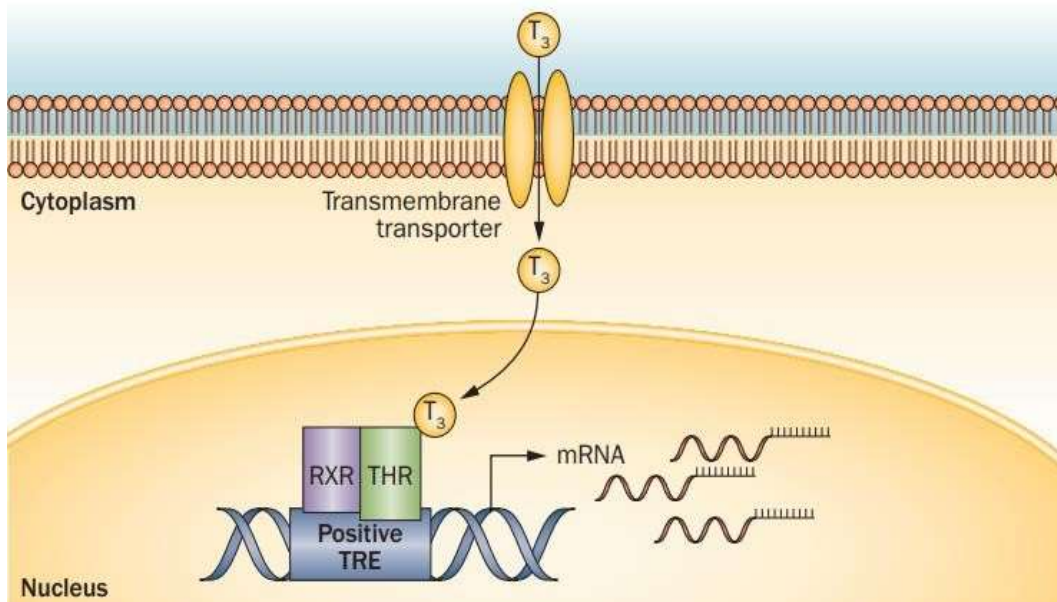


Figure 32: Schéma de la cascade de transduction activée par la tri-iodothyronine T<sub>3</sub><sup>181</sup>

### **i. Les récepteurs nucléaires thyroïdien**

Les récepteurs nucléaires thyroïdiens TR sont membres de la « superfamille » des récepteurs stéroïdiens et thyroïdiens.<sup>171</sup> Ils sont régulés par 2 gènes présents sur 2 chromosomes différents.<sup>182</sup>

Le gène TR $\alpha$ , situé sur le chromosome 17, code pour TR $\alpha$ 1 et le gène TR $\beta$ , situé sur le chromosome 3, code pour trois isoformes ( $\beta$ 1,  $\beta$ 2 et  $\beta$ 3).<sup>11</sup>

L'expression des isoformes TR dépend des tissus et est régulée par le développement.<sup>171</sup>

TR $\alpha$ 1 est exprimé au stade du développement embryonnaire, exprimé majoritairement dans le cerveau ; et à des niveaux plus faibles dans les reins, le muscle squelettique, les poumons, le cœur, les testicules et le foie.<sup>11,183</sup>

TR $\beta$  est exprimée au stade ultérieur, TR $\beta$ 1 s'exprime principalement dans les reins, le foie, le cerveau, le cœur et la thyroïde ; à des niveaux inférieurs dans le muscle squelettique, les poumons et la rate ; mais pas du tout dans les testicules.

TR $\beta$ 2 s'exprime principalement dans le cerveau, la rétine et les oreilles internes ; à de faibles niveaux dans les poumons et le cœur.

TR $\beta$ 3 est principalement exprimé dans les reins, le foie et les poumons ; à de faibles niveaux dans le muscle squelettique, la rate, le cerveau et le cœur.<sup>11</sup>

#### 4. Les conséquences des dysrégulations du système thyroïdien

Le système nerveux central est très sensible aux actions des hormones thyroïdiennes en particulier au cours des premières semaines de développement embryonnaire<sup>180</sup>. La période périnatale est une période critique où il doit y avoir un maintien de l'équilibre des concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes maternelles et fœtales pour que le développement neurologique puisse s'effectuer normalement (Figure 33).

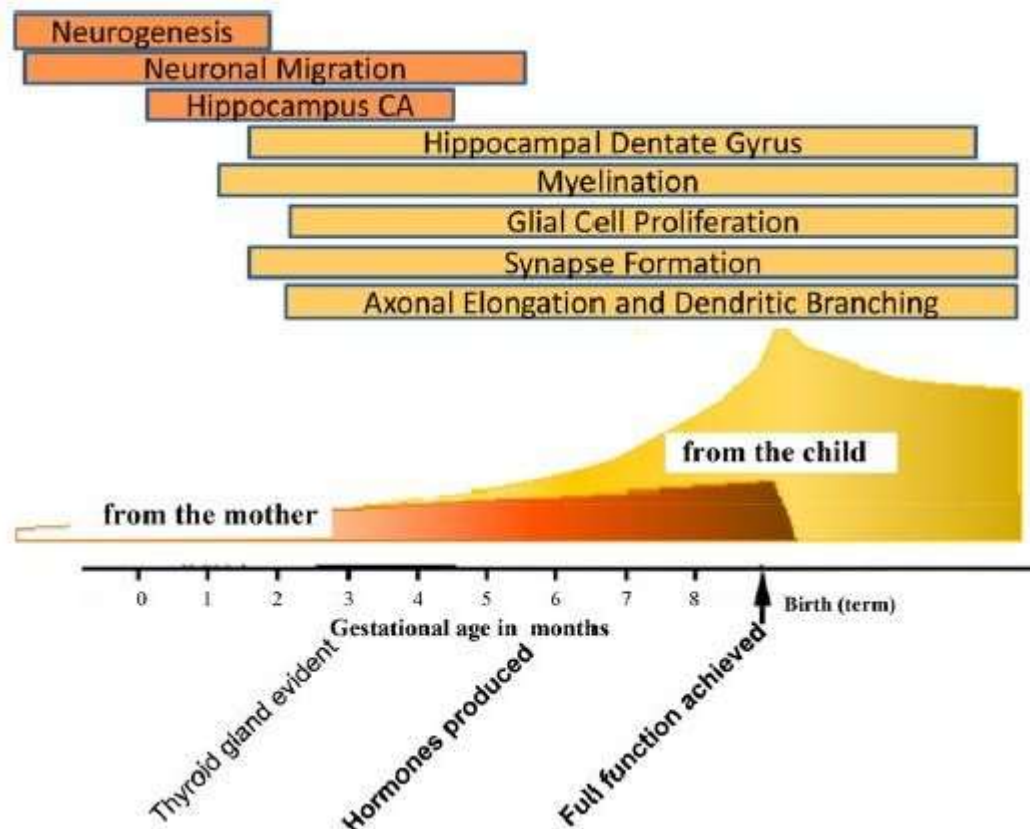


Figure 33: Chronologie des événements neurodéveloppementaux régulés par les hormones thyroïdiennes maternelles et/ou fœtales de la conception à 6 mois de vie post-natale<sup>184</sup>

Une diminution des hormones thyroïdiennes, dans la période périnatale, peut être associée à un retard de myélinisation, à une diminution de la croissance dendritique et axonale, à une diminution de la prolifération et différenciation des astrocytes et à une diminution de la vascularisation cérébrale. Dans les cas les plus graves, une déficience en hormones thyroïdiennes maternelles et fœtales engendre des troubles neurologiques irréversibles, notamment au niveau intellectuel<sup>164,171</sup>. Il peut également y avoir de graves retards de développement physique qui toutefois, peuvent être partiellement résolus par un apport exogène d'hormones thyroïdiennes dès la naissance<sup>185</sup>.



L'hyperthyroïdie accélère la différenciation au détriment de la prolifération neuronale. Au niveau comportemental, elle peut être caractérisée par une excitabilité et une irritabilité<sup>166</sup>.

A l'âge adulte, les effets d'une carence en T3 et T4 seront moins sévères et pourront être traités par un traitement à la thyroxine. En cas d'excès en hormones thyroïdiennes, des troubles hyperkinétiques, de nervosité et de fatigue pourront être observés chez l'adulte.<sup>164</sup>

Au niveau sensoriel, les hormones thyroïdiennes ont un rôle dans le développement congénital de la rétine. Par ailleurs, au niveau de l'ouïe, une surdité peut être provoquée lorsque le niveau de T3 et T4 est faible.<sup>164</sup>

Concernant le système cardiovasculaire, en cas d'excès de T3, un effet direct inotrope (augmentation de la contractibilité cardiaque), une tachycardie (accélération du rythme cardiaque) et une hypertrophie (augmentation du volume) peuvent être observés. A l'inverse, en cas d'hypothyroïdie, les signes cliniques observés sont plutôt de l'ordre de la bradycardie et d'une faible conduction atriale.<sup>164</sup>

Pour le métabolisme énergétique, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle majeur dans l'homéostasie de la température corporelle (la thermogénèse). En cas d'hypothyroïdie les patients auront tendance à être intolérants au froid voire à être en situation d'hypothermie, par opposition à l'intolérance à la chaleur, observée chez des patients atteints d'hyperthyroïdie.<sup>164</sup>

Concernant le métabolisme des nutriments, les hormones thyroïdiennes ont des propriétés lipolytiques. Ainsi, lors d'une hypothyroïdie, il peut y avoir une accumulation de Low Density Lipoprotein LDL, de Triglycérides TG et de cholestérol. Une diminution de la dégradation des protéines et une prise de poids sont également classiquement observées chez les patients hypothyroïdiens. Inversement, en cas d'hyperthyroïdie, le mécanisme de lipolyse prédomine. Il y a également une augmentation de la synthèse et de la dégradation des protéines qui tendent vers une perte de masse musculaire et jusqu'à une perte de poids en cas d'hyperthyroïdie sévère.<sup>164,171</sup>

Concernant le métabolisme glucidique les hormones thyroïdiennes stimulent la synthèse des carbohydrates<sup>164</sup>.

Tableau 4: Synthèse des signes cliniques de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie

Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie
Déficiences neurologiques (chez le fœtus) Surdité Bradycardie, Faible conduction atriale, Hypothermie Prise de poids	Trouble hyperkinétique Nervosité, Fatigue Inotrope, Tachycardie, Hypertrophie cardiaque, Hyperthermie Perte de poids

## b) Les effets des perturbateurs thyroïdiens

Les perturbateurs thyroïdiens peuvent agir à différents niveaux : des enzymes NIS, TPO et/ou des récepteurs nucléaires thyroïdiens. Ils peuvent entrer en compétition avec l'hormone T3 et ainsi perturber la transcription des gènes thyroïdiens dépendants. Sachant que lors de la période fœtale, la transcription des gènes thyroïdiens dépendants a un rôle clé dans le neurodéveloppement, il est important et nécessaire de s'intéresser aux mécanismes que les substances pourraient avoir.

## c) Études de la perturbation sur les récepteurs thyroïdiens :

### i. Effets des bisphénols

En 2002, des tests *in vitro* sur des cellules TSA201 provenant de cellules rénales embryonnaires humaines 293 et des cellules HepG2 provenant de d'hépatoblastome humain, ont été réalisés en présence de 10µM de BPA. Ces tests par la méthode de luminescence ont observé un effet antagoniste du BPA sur les récepteurs nucléaires thyroïdiens. Le BPA inhibe alors la liaison de T3 à son récepteur nucléaire et engendre la suppression de l'activité transcriptionnelle.<sup>186</sup>

Une étude sur des récepteurs nucléaires thyroïdiens de rat Sprague Dawley rapporte que le bisphénol A peut avoir un effet antagoniste sur ces récepteurs.<sup>186</sup>

En 2009, une étude *in vivo* sur des amphibiens (*Xenopus laevis*), a également observé que le BPA inhibait la transcription des gènes habituellement activée par T3. Dans le contexte de cette étude l'inhibition de transcription due au BPA a entraîné un retard de développement des têtards.<sup>187</sup>

Une récente étude *in vivo*, publiée en 2023, a évalué l'exposition du BPA, du BPS, de du tétrabromobisphénol A (TBBPA) et du tétrabromobisphénol S (TBBPS) chez des souris C57BL/6 à des doses de 0,002, 0,02, 2 et 20 mg/kg de poids corporel/jour (PC/j)

pendant cinq semaines consécutives. Leurs résultats semblent indiquer que l'exposition aux bisphénols peut présenter un risque pour la santé de dysfonctionnement thyroïdien chez la souris.<sup>188</sup>

Une étude épidémiologique a été réalisée en Chine entre juin et août 2009 chez 3394 travailleurs d'usines de résines époxydes âgés de 40 ans ou plus. Les résultats ont montré que le niveau de concentration en Bisphénol A dans l'urine était associé à un niveau de T3 libre dans le sang et inversement associé au niveau de TSH. Ils ont également observé que l'augmentation de concentration de BPA dans l'urine était liée à une augmentation de la fonction thyroïdienne.<sup>189</sup>

Après avoir observé la concentration de BPA urinaire chez des femmes enceintes, la concentration des hormones thyroïdiennes dans le sérum maternel et le niveau de TSH des nouveaux nés, Chevrier *et al.* (2013) ont observé lorsque la concentration de BPA dans l'urine maternelle était élevée, le taux de T4 dans le sérum était plus faible pendant la grossesse. Ils suggéraient également que le BPA dans l'urine maternelle puisse avoir un effet sur le niveau de TSH du nouveau-né.<sup>190</sup>

Plusieurs auteurs ont étudié l'exposition du BPA chez les femmes enceintes et le comportement de leur enfant jusque 3 à 5 ans. Braun *et al.* (2011) suggèrent ainsi que l'exposition au BPA pendant la grossesse affecte le comportement et la régulation des émotions des enfants de 3 ans, en particulier les jeunes filles.<sup>191</sup> Derakhshan *et al.*, (2019) suggèrent que le bisphénol A peut potentiellement affecter la fonction thyroïdienne et la désiodinase relativement tôt durant la grossesse.<sup>192</sup>

En Corée, une étude de cohorte prospective a été réalisée chez les enfants de 6 ans afin d'analyser la relation entre l'exposition prénatale au BPA, l'exposition au BPA, au BPF et au BPS pendant la petite enfance et la fonction thyroïdienne. Les hypothèses suggérées sont que l'exposition au BPF chez les enfants peut les exposer à un risque de diminution de la fonction thyroïdienne, essentielle à la croissance et au développement, notamment chez les filles.<sup>193</sup>

## ii. Effets des phtalates

En 2015, des rats Sprague-Dawley ont été exposés à 250, 500 et 750 mg/kg de poids corporel de DEHP par gavage pendant 30 jours. Lors de cette étude, il a été observé que le DEHP avait un effet sur la thyroïde avec des modifications histologiques. Ils suggèrent que le DEHP impacte le niveau des hormones thyroïdiennes, avec l'observation d'une diminution significative de la T3, la T4 et la TRH, ainsi qu'une accélération du métabolisme hépatique des hormones thyroïdiennes.<sup>194</sup>

Des rats Wistar mâles ont été exposés à 150 ; 300 et 600 mg/kg/jour de DEHP (respectivement 5, 10 et 20 fois la <sup>vii</sup>NOAEL) par voie intragastrique pendant 90 jours consécutifs. Les résultats suggèrent que le DEHP peut impacter les follicules thyroïdiens et l'homéostasie des hormones thyroïdiennes.<sup>195</sup>

Les résultats d'une étude *in vivo* sur des rats Wistar gravides, exposés par voie orale au DEHP (0,48 ou 4,8 mg/kg/jour), tout au long de la gestation, suggèrent que l'exposition intra-utérine au DEHP provoque des dommages à long terme dans la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HPT) des rats mâle et femelle.<sup>196</sup>

Le DEHP pourrait perturber indirectement les fonctions thyroïdiennes en impactant les récepteurs aux estrogènes.<sup>197</sup>

Chez l'Homme, les résultats d'une étude des métabolites urinaires chez des adolescents et des adultes américains, montrent un lien entre l'exposition aux phtalates et une altération des hormones thyroïdiennes.<sup>198</sup> Chez les femmes enceintes, l'exposition prénatale aux phtalates durant le premier trimestre pourrait perturber le niveau des hormones thyroïdiennes maternelles.<sup>199</sup> Cela pourrait alors être un risque potentiel pour le développement in utéro.

Lors d'une étude portant sur des femmes enceintes de Porto Rico, des échantillons de sang et d'urines ont été étudiés entre 16-20 et 24-28 semaines de gestation. Les résultats suggèrent que les métabolites du DEHP perturbent la conversion de T4 en T3.<sup>200</sup>

---

<sup>vii</sup> NOAEL : la dose sans effet nocif observé

Les résultats concernant l'impact des bisphénols et des phtalates sur la thyroïde sont encore trop fragiles. Des recherches complémentaires sont nécessaires pour déterminer les résultats. La thyroïde ayant un rôle relativement important sur le neurodéveloppement in utéro, il est essentiel de continuer à s'intéresser à l'exposition des perturbateurs thyroïdiens afin d'assurer qu'ils n'aient pas d'impact sur le développement des enfants.

## C. Les impacts des perturbateurs endocriniens sur la reproduction

### a) Physiologie de la fonction de reproduction

Pendant les 6 premières semaines *in utero* les tissus reproducteurs sont identiques pour les 2 sexes. C'est à partir de la 7<sup>e</sup> semaine *in utero* que l'appareil reproducteur va se différencier en fonction de la présence ou non du gène SRY présent sur le chromosome Y responsable du développement de l'appareil reproducteur masculin.<sup>201</sup>

#### 1. L'appareil reproducteur masculin

Chez l'homme, l'appareil reproducteur (Figure 34) est composé du pénis, du scrotum en partie externe et des testicules, de l'épididyme, du canal déférent, de la prostate et des vésicules séminales en partie interne.<sup>202,203</sup>

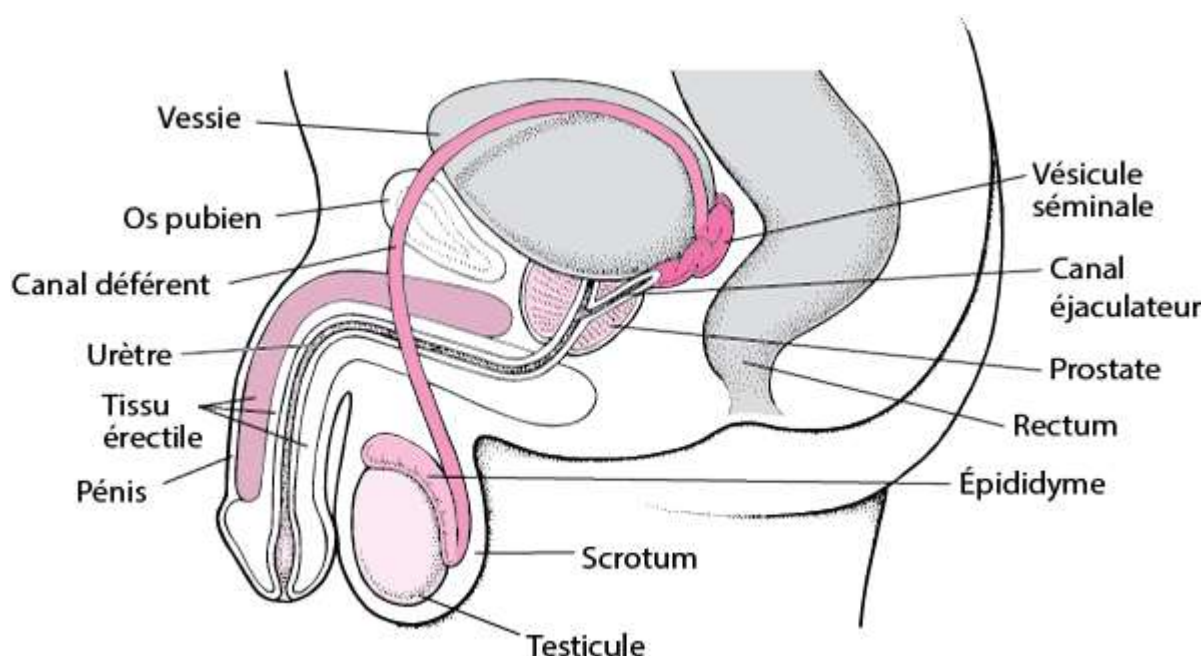


Figure 34: Schéma de l'appareil reproducteur masculin<sup>202</sup>

Il va se mettre en action à partir de la puberté, à la période de l'adolescence, où la spermatogénèse va permettre la synthèse des spermatozoïdes, et ceux jusqu'à la fin de la vie d'un homme.

#### *i. Les testicules*

Un testicule (Figure 35) est composé de lobules testiculaires. Ces lobules testiculaires sont eux même composés de tubes séminifères, ils sont tapissés par l'épithélium qui contient les cellules de Sertoli. Ces cellules ont une fonction exocrine étant données qu'elles sont le siège de la production des spermatozoïdes.<sup>204</sup>

Entre les tubes séminifères se situent les cellules de Leydig, qui par leur fonction endocrine vont sécréter les hormones androgènes.<sup>204,205</sup>

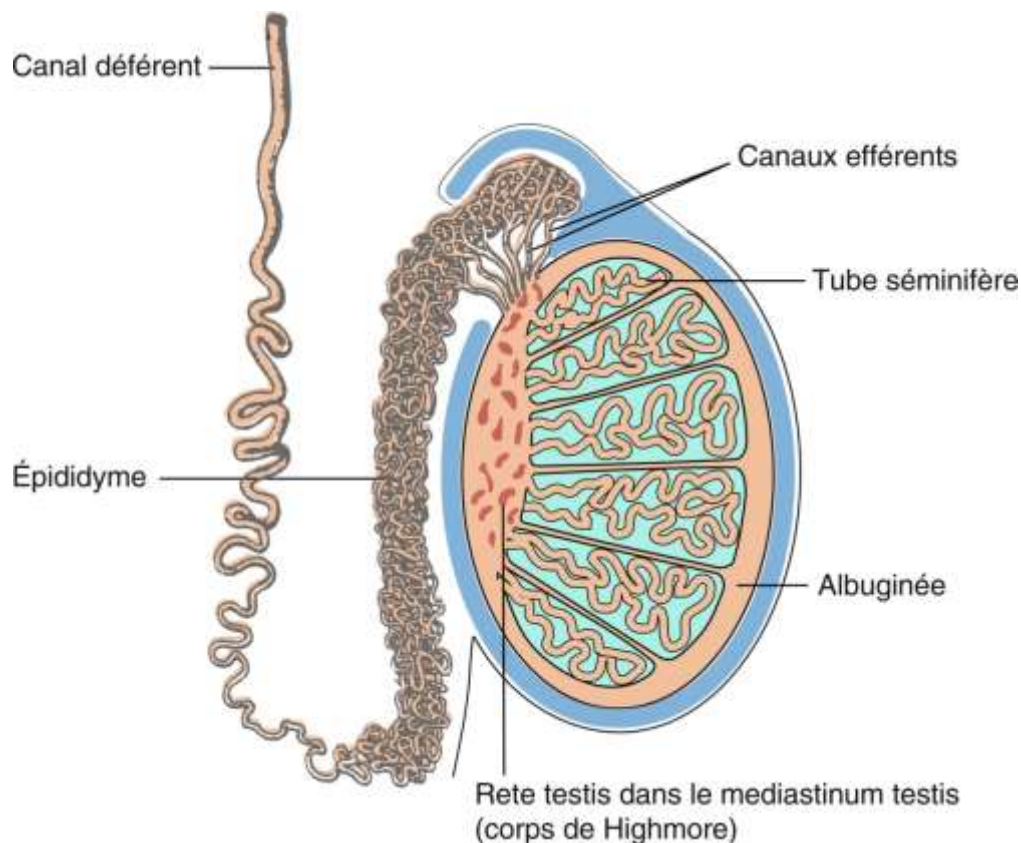


Figure 35: Schéma organisationnel d'un testicule<sup>206</sup>

## ii. Les hormones androgènes

### La testostérone

La testostérone est une hormone synthétisée, à partir du cholestérol, principalement par les gonades, les ovaires pour la femme en moindre quantité et par les cellules de Leydig chez l'homme.<sup>207</sup> Les cellules de Leydig produisent 90 à 95% de la testostérone plasmatique, mais un faible pourcentage de cette testostérone provient également du cortex surrénalien, les androgènes étant des précurseurs nécessaires à la synthèse du cortisol.<sup>208</sup> La testostérone agit sur le cerveau, l'hypophyse, les reins, les muscles, la peau, ainsi que tous les tissus du système de reproduction (les testicules, l'épididyme, la prostate, les vésicules séminales, le pénis...)<sup>209</sup>.

### La dihydrotestostérone

La dihydrotestostérone (DHT), aussi appelée l'androstanolone, est une hormone produite au niveau de la prostate, des glandes surrénaliennes et au niveau des follicules pileux.<sup>210</sup> Elle est le métabolite de la testostérone sous l'action l'enzyme 5- $\alpha$ -

réductase (Figure 36).<sup>203,211</sup> La DHT agit au niveau de l'épididyme, la peau, et la prostate.<sup>209</sup> C'est l'hormone androgène endogène la plus biologiquement active.<sup>212</sup>

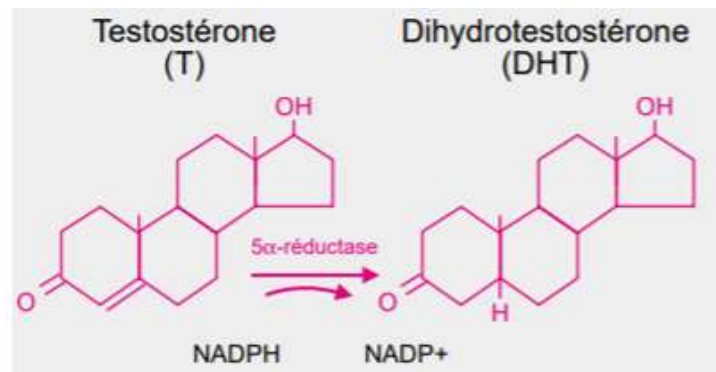


Figure 36: Métabolisme de la Testostérone<sup>209</sup>

### **Les autres hormones androgènes**

Il existe également des hormones synthétisées principalement au niveau des glandes surrénales<sup>201</sup>, la déhydroépiandrostérone (DHEA), son ester de sulfate (DHEAS) et l'androstènedione. Cependant ces 3 hormones ont un rôle mineur par rapport à la testostérone et la DHT.<sup>209,213</sup>

De même les cellules de Sertoli, présentes dans les testicules, synthétisent des hormones telles que l'inhibine B et l'hormone de régression müllérienne (MIS).<sup>203</sup> La première hormone est le reflet direct de la spermatogénèse au niveau des tubes séminifères, elle est capable de réguler négativement la production de FSH.<sup>214</sup> Concernant l'hormone de régression müllérienne (MIS) elle agit principalement dans la différenciation des organes reproducteurs lors de l'embryogénèse.

### **Le rôle de la testostérone et de la dihydrotestostérone**

La testostérone et la dihydrotestostérone jouent un rôle important lors du développement embryonnaire dans la différenciation sexuelle, elles vont permettre le développement de l'organe génital masculin. La testostérone est responsable de la descente des testicules par le canal inguinal autour du 7<sup>e</sup> mois de grossesse.<sup>201</sup>

Au moment de l'adolescence, ces deux hormones vont être à l'origine de caractères sexuels secondaires masculins. La DHT va agir sur la pilosité du visage et du corps, la production de sébum, la croissance prostatique et elle va diminuer l'obésité viscérale.<sup>215</sup> La testostérone quant à elle va stimuler la spermatogénèse<sup>205</sup> (la production de sperme), elle va agir sur la croissance squelettique, ainsi que la masse osseuse et musculaire, la distribution des graisses, la moelle osseuse, la production d'érythropoïétine et la fonction érectile.<sup>201,213,215-217</sup>

Pour les hommes comme pour les femmes, la testostérone joue aussi un rôle dans le désir sexuel ; et l'on parle de libido.<sup>207,216</sup>



Tableau 5: Récapitulatif des effets de la testostérone et la Dihydrotestostérone

Testostérone	Dihydrotestostérone
Spermatogénèse	Pilosité
Croissance squelettique	Production de sébum
Masse osseuse	Croissance prostatique
Masse musculaire	Obésité viscérale ↓
Distribution des graisses	
Moelle osseuse	
Production d'érythropoïétine	
Fonction érectile	
Libido	

### iii. La régulation de la synthèse des androgènes

De la même manière que pour l'axe thyroïdien, la synthèse des hormones androgéniques est régulée par l'axe Hypothalamo-hypophysaire (Figure 37). Ici la *Gonadotropin-Releasing Hormone* (GnRH) synthétisée par l'hypothalamus stimule les récepteurs de GnRH de l'hypophyse. Ce dernier sécrète alors l'*hormone lutéinisante* (LH) qui va stimuler la sécrétion d'androgènes, la testostérone majoritairement, via les récepteurs de LH au niveau des cellules de Leydig dans les testicules. La testostérone libre dans le sang exerce ses actions biologiques au niveau des tissus, notamment les vésicules séminales, les os, les muscles et la prostate.<sup>201</sup> L'hypophyse sous la stimulation de la GnRH va également sécréter de la *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) qui elle va agir au niveau des cellules de Sertoli dans les testicules et va favoriser la spermatogénèse.<sup>213</sup>

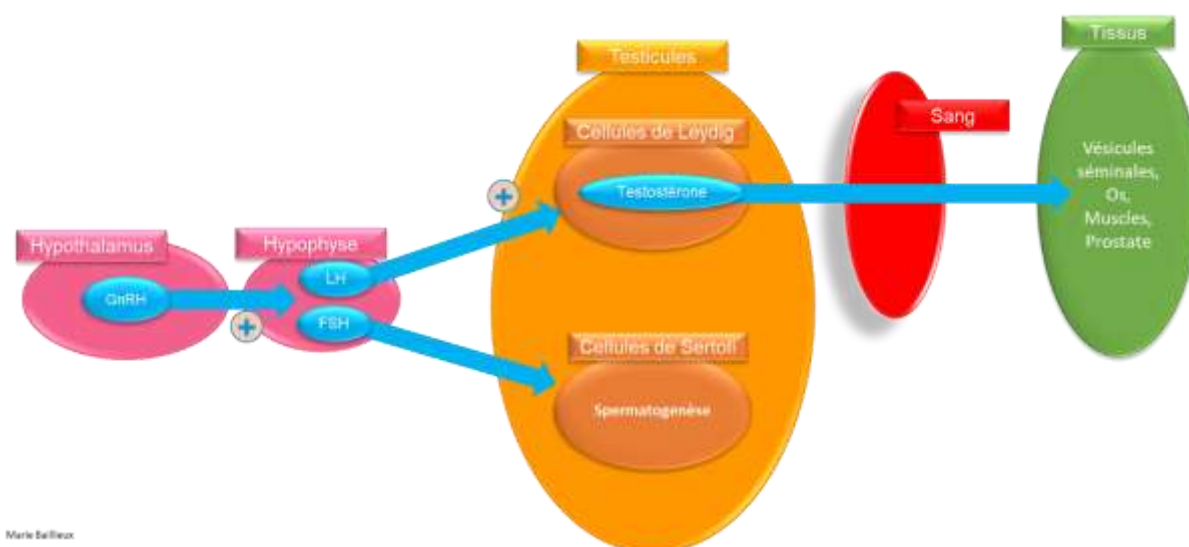


Figure 37: Schéma de la régulation des androgènes<sup>206</sup>

### ***Les protéines de transports des hormones androgènes***

Pour que les androgènes puissent exercer leur action biologique, des protéines plasmatiques leur sont nécessaires pour le transport.

Les principales protéines de transport des androgènes sont donc :

- La **Testosterone-Estradiol Binding Globulin** (TeBG), également appelée la **Sex Hormone Binding Globulin** (SHBG) est la principale protéine de transport de la testostérone<sup>201</sup> et la dihydrotestostérone chez l'homme . Les hormones occupent respectivement 34,6% et 3,6% des sites de liaison de la protéine de transport.<sup>218</sup>
- **L'albumine**, protéine de transports très présente dans le sang qui sert pour les hormones thyroïdiennes, transporte également les hormones androgènes. 50% de la testostérone<sup>201</sup> est transportée par celle-ci.<sup>218</sup>
- La **Corticosteroid Binding Globulin** (CBG) est la protéine de transport principal du cortisol avec plus de 51% de site de liaison occupé. Les androgènes l'empruntent également mais occupent moins de 1% des sites de liaison.<sup>218</sup>

#### iv. Mécanisme d'action des hormones androgènes

Lorsque les androgènes vont entrer dans la cellule, ils vont interagir avec les récepteurs androgéniques AR. Une fois les récepteurs activés en homodimère, ils vont aller se lier sur le promoteur, élément de réponse aux androgènes (ARE) de l'ADN, qui va activer la transcription du gène qui suit.

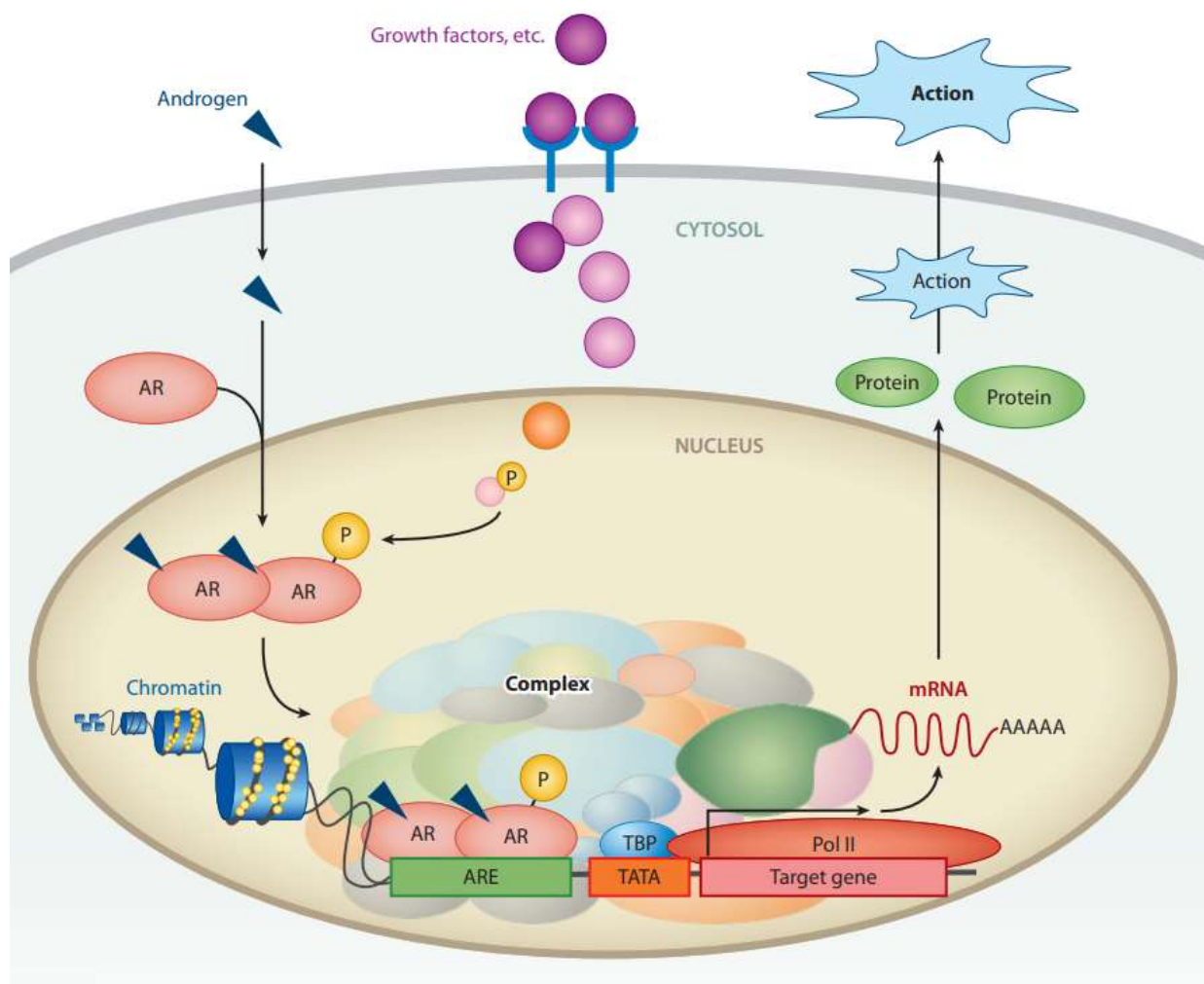


Figure 38: Mécanisme d'action des androgènes<sup>212</sup>

#### Les récepteurs aux androgènes

Les récepteurs aux androgènes AR appartiennent également à la « superfamille » des récepteurs nucléaires stéroïdiens et thyroïdiens.<sup>171</sup>

Le gène AR est situé sur le chromosome X et contrairement aux récepteurs thyroïdiens et estrogéniques il n'a pas d'isoformes. L'AR est exprimé dans différents tissus comme le muscle squelettique, les testicules, la prostate, les seins, l'utérus.<sup>219</sup> Ils sont capables d'être activés principalement par ces deux hormones, la testostérone et la DHT. En revanche l'affinité de la DHT est plus importante que celle de la testostérone sur les récepteurs.<sup>209,220</sup>

#### **v. Les conséquences des dysrégulations de la testostérone**

Lors d'hypogonadisme (déficit en testostérone), des signes cliniques peuvent être observés.

En période pré-pubertaire, les caractéristiques sont l'observation de petits testicules (un volume inférieur à 20mL), d'un petit phallus, de la diminution des caractéristiques sexuelles secondaires comme la pilosité, d'une gynécomastie (le développement excessif des glandes mammaires), de la difficulté à prendre de la masse musculaire, d'un faible nombre de spermatozoïdes (diminution de la fertilité) dû à l'interruption de la spermatogénèse<sup>205</sup> et d'une faible libido.<sup>201</sup>

En période post-pubertaire, on peut observer les mêmes caractéristiques que lors de la période pré-pubertaire, excepté la taille du phallus, ainsi que l'ostéoporose et les bouffées de chaleurs.<sup>201</sup>

Lors de l'hyperandrogénie chez les garçons prépubères, il est possible d'observer une virilisation qui présente comme effet clinique une hypertrophie du pénis et une pilosité excessive (l'hirsutisme) (Figure 39) dans les zones androgéno-dépendantes.<sup>201</sup>

Bien que la testostérone soit présente en plus faible quantité chez les filles, il est malgré tout possible d'observer une hyperandrogénie.

Chez les filles prépubères l'hyperandrogénie se manifeste par une clitoromégalie (élargissement anormal du clitoris), de l'acné et l'hirsutisme.<sup>201</sup>

Chez les femmes adultes, un excès de testostérone provenant des surrénales peut entraîner de l'acné, de l'hirsutisme, des irrégularités menstruelles, de l'infertilité, une calvitie ou une virilisation.<sup>201</sup>



*Figure 39: Photo d'un visage de femme avec une pilosité excessive<sup>221</sup>*

## 2. L'appareil reproducteur féminin

Chez la femme, le mont de Vénus, les grandes lèvres, les petites lèvres, les glandes de Bartholin et le clitoris sont les organes externes de l'appareil reproducteur, plus généralement connu sous un seul nom, la vulve.<sup>222</sup>

En interne, le vagin, l'utérus, les trompes de Fallope et les ovaires qui sont les organes impliqués dans la reproduction.<sup>223</sup>

Les seins peuvent également être reconnus comme faisant parti de l'appareil reproducteur féminin.

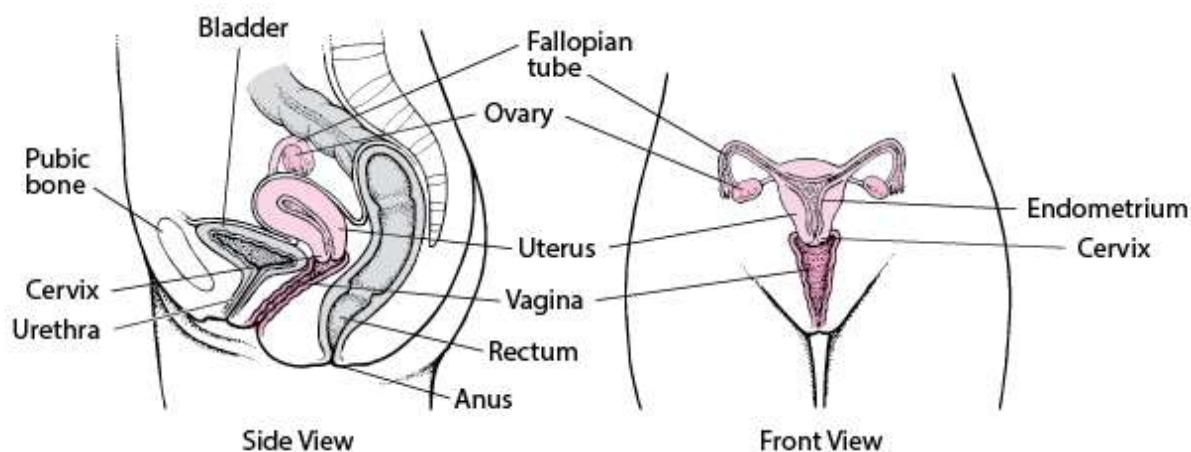


Figure 40: Schéma de l'appareil reproducteur féminin<sup>223</sup>

Les fonctions de reproduction féminines vont s'initier à partir de la puberté, vers 13 ans, avec l'apparition des premières règles. Contrairement à la fonction de reproduction masculine, l'appareil reproducteur féminin cesse de fonctionner à la ménopause, vers l'âge de 50 ans.

### I. Les ovaires

Les ovaires ont une fonction gamétogène dû à la croissance, la maturation et l'émission du gamète femelle que l'on nomme ovocyte<sup>224</sup>. Ils libèrent les ovocytes matures fécondables à intervalles réguliers à partir de la puberté jusqu'à la ménopause chez les femmes. Ils ont ensuite la fonction endocrine du fait de sécréter les hormones féminines telles que les estrogènes et la progestérone, indispensables à la fonction de reproduction.<sup>206</sup>

### II. Les hormones estrogéniques

Les hormones estrogéniques sont des hormones féminines présentes chez les femmes en âge de procréer. Elles sont principalement synthétisées dans les ovaires, mais elles sont également retrouvées dans les glandes surrénales et le tissu adipeux.<sup>225</sup>

L'estradiol appelé également le 17 $\beta$ -estradiol (E<sub>2</sub>) est synthétisé à partir du cholestérol produit essentiellement dans les ovaires, il provoque notamment l'ovulation au 14<sup>e</sup> jour du cycle menstruel (le pic d'estradiol).<sup>226</sup> Il a une activité agoniste sélective pour le récepteur estrogéniques alpha (E $\alpha$ ).<sup>227</sup>

Il existe également d'autres estrogènes comme l'Estrone (E<sub>1</sub>), nettement moins sensible que l'estradiol (E<sub>2</sub>), et l'Estriol (E<sub>3</sub>) qui est le métabolite de l'E<sub>1</sub> et l'E<sub>2</sub>, en conséquent moins actif que ses précurseurs. Cette dernière est utilisée comme marqueur sérique maternelle de la trisomie 21 (T<sub>21</sub>) foétale (le taux étant plus faible en cas de T<sub>21</sub>).<sup>6</sup> On notera que la testostérone et l'androsténedione, par l'activité de l'aromatase (CYP19), sont précurseurs de l'estradiol (E<sub>2</sub>) et de l'estrone (E<sub>1</sub>) (Figure 41, Figure 42).<sup>215</sup>

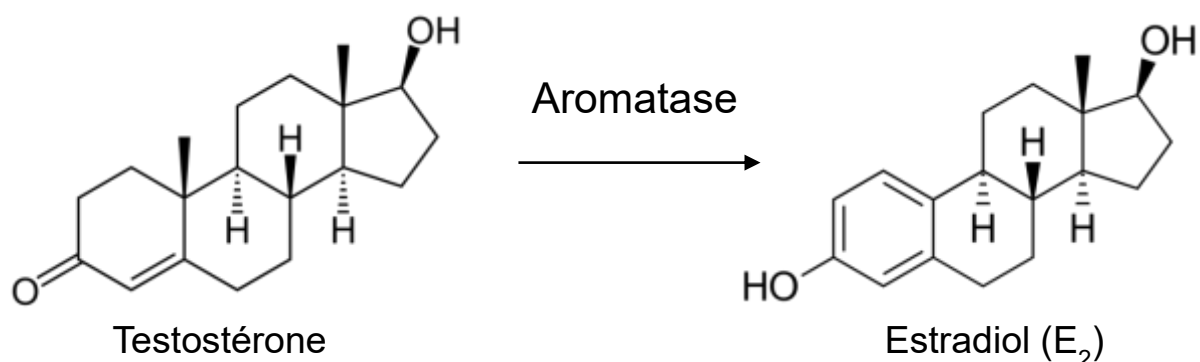


Figure 41: Synthèse de l'Estradiol (E<sub>2</sub>)

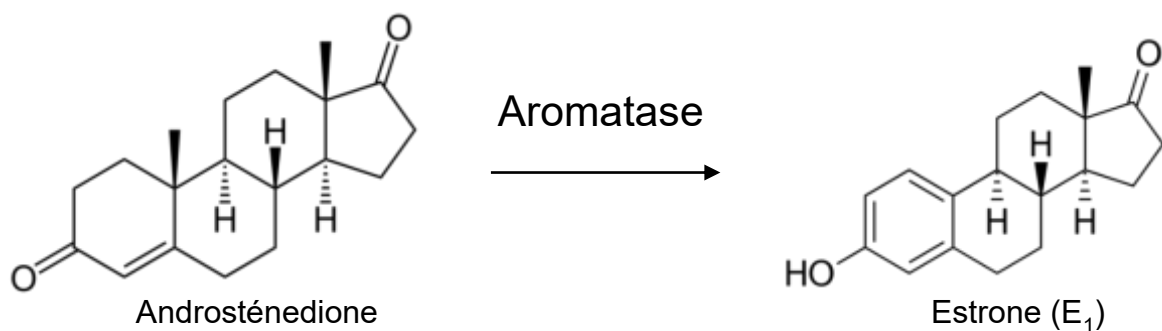


Figure 42: Synthèse de l'Estrone (E<sub>1</sub>)

A noter que l'aromatase qui est répartie dans le corps, dans les cellules de la granulosa ovarienne, le tissu placentaire, adipeux, cutané, osseux et cérébral est une enzyme clé pour la synthèse des hormones estrogéniques.<sup>228</sup>

### **Le rôle des hormones**

Les estrogènes sont responsables des caractères sexuelle secondaires, la préparation et la croissance des tissus liés à la reproduction.<sup>228,229</sup> Ils agissent sur des tissus de l'organisme féminin comme le système uro-génital, la glande mammaire, le squelette,

la peau & les muqueuses, le système cardiovasculaire, le cerveau et le système digestif.<sup>229,230</sup>

Lors de la ménopause, il y a une diminution importante de ces hormones. Il y aura un impact sur le tissu osseux, diminution de la masse calcique, qui peut mener à une installation de l'ostéoporose chez certaines personnes, et un impact sur la peau qui devient moins élastique.<sup>230</sup>

### **III. Régulation de la synthèse des estrogènes**

Contrairement à la régulation des hormones androgènes, la régulation des hormones estrogéniques sont cycliques (tous les 28 jours environs) (Figure 43).

La synthèse des hormones est régulée par l'axe Hypothalamo-hypophysaire (Figure 44). La *Gonadotropin-Releasing Hormone* (GnRH) synthétisée par l'hypothalamus stimule les récepteurs de GnRH de l'hypophyse. Ce dernier régule alors l'*hormone folliculo-stimulante* (FSH) et l'*hormone lutéinisante* (LH) au niveau des ovaires.

Lors de la phase folliculaire (du 1<sup>er</sup> au 13<sup>e</sup> jour), la FSH va se lier à ses récepteurs localisés au niveau des follicules qui se trouvent dans les ovaires qui sécrètent l'estrogène. Les estrogènes vont agir au niveau de l'utérus et agir sur l'épaississement de l'endomètre.

A partir de l'ovulation (le 14<sup>e</sup> jour approximativement) jusqu'à la fin de la phase lutéale (jusqu'au 28<sup>e</sup> jour), il y a un pic de LH et de FSH. Ce pic permet le développement du follicule de de Graaf en corps jaune. Le corps jaune sécrète alors la progestérone dans la deuxième phase du cycle menstruel qui aura une action sur le myomètre.

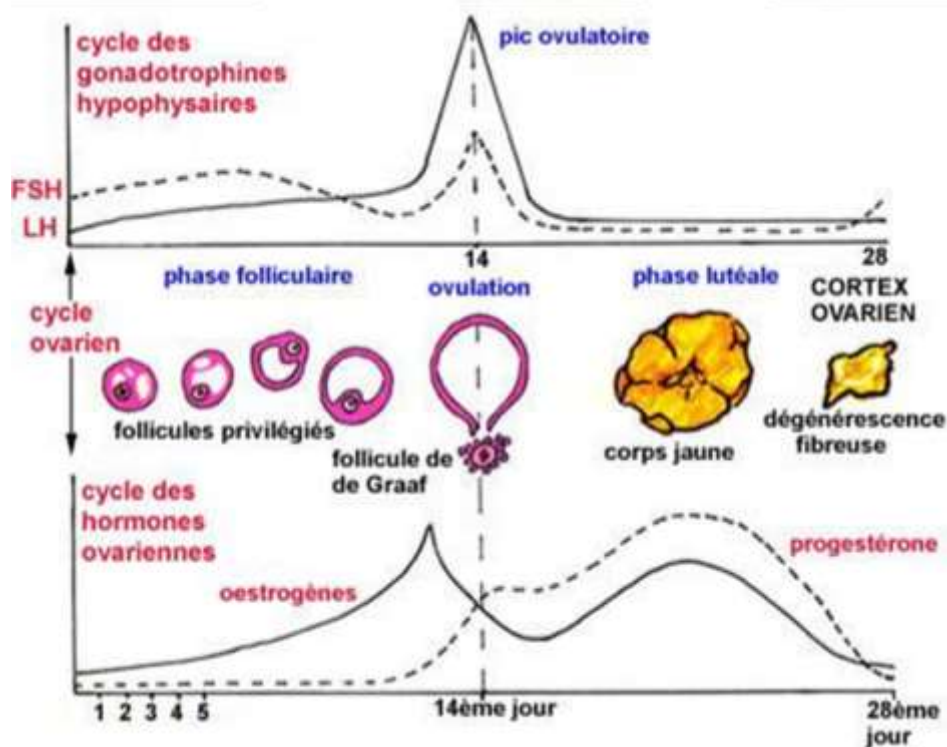


Figure 43: Variations hormonales au cours d'un cycle menstruel<sup>231</sup>

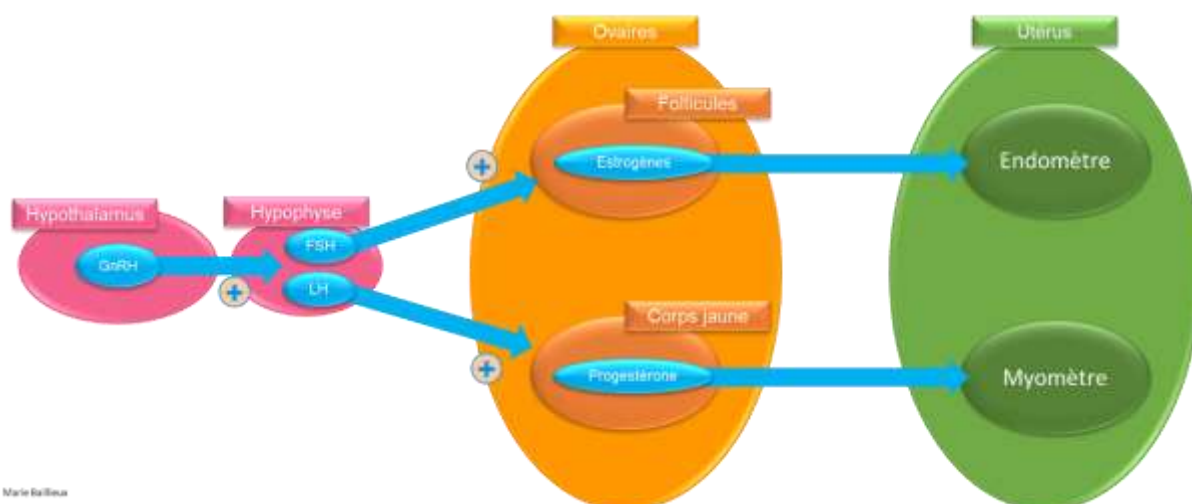


Figure 44: Schéma de la régulation des hormones féminines

#### IV. Mécanisme d'action des hormones estrogènes

Lorsque les estrogènes vont entrer dans la cellule, ils vont interagir avec les récepteurs estrogéniques ER. Une fois les récepteurs activés en homodimère, ils vont aller se lier sur le promoteur, élément de réponse aux estrogènes (ERE) de l'ADN, qui va activer la transcription du gène qui suit.



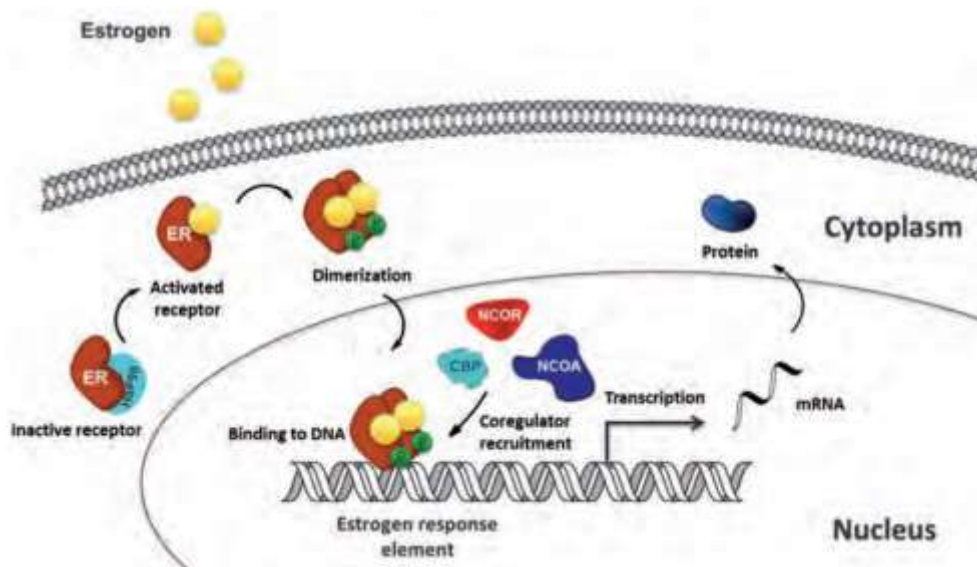


Figure 45: Mécanisme d'action de l'estrogène<sup>232</sup>

### **Les récepteurs estrogéniques**

Les récepteurs nucléaires estrogéniques ER, comme les récepteurs stéroïdiens font partie de la 3<sup>e</sup> classe des récepteurs nucléaires.<sup>233</sup>

Le gène d'ER $\alpha$  nommé ESR1 est situé sur le chromosome humain 6 et code pour 3 isoformes ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 et  $\alpha$ 3). En parallèle, le gène d'ER $\beta$  appelé ESR 2 est situé sur le chromosome humain 14 et code pour 5 isoformes ( $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3,  $\beta$ 4 et  $\beta$ 5).<sup>229,234</sup>

Les deux sous-types sont nettement exprimés dans les systèmes cardiovasculaire et nerveux central.

Les récepteurs ER  $\alpha$  sont principalement présents dans la glande mammaire, l'utérus, les ovaires (cellules thécales), le squelette (les os), les organes reproducteurs masculins (testicules et épидидyme), la prostate (stroma), le foie, le rein, le tissu adipeux et le cerveau.<sup>229,235</sup>

Les récepteurs ER  $\beta$  sont pour leur part exprimés dans les tissus de la prostate (épithélium), la vessie, les ovaires (cellules de la granulosa), le côlon, le tissu adipeux, les glandes salivaires, l'endothélium vasculaire, les poumons, les testicules et le système immunitaire.<sup>229,235</sup>

### **V. Les conséquences des dysrégulations des estrogènes**

Les signes d'une hypoestrogénie sont les signes évocateurs de la ménopause. Le déficit important en estrogène met à l'arrêt le cycle hormonal menstruel et impacte la fertilité des femmes.<sup>236</sup>

A court termes les signes vont être de l'ordre de bouffées vasomotrices plus communément appelée bouffée de chaleur, de suées nocturnes, de troubles du

sommeil (les réveils en deuxième partie de nuit, les difficultés de rendormissement), de l'atrophie de la muqueuse vulvovaginale et d'une diminution des sécrétions vaginales (les sécheresses vaginales), d'un manque d'intérêt sexuel, de troubles urinaires, d'amincissement et de la perte d'élasticité de la peau.

A moyen terme, un déficit en estrogène impacte le squelette et accélère la perte osseuse qui peut mener à l'ostéoporose. Enfin, au long terme, c'est le risque cardiovasculaire qui augmente lorsque le taux d'estrogène diminue.<sup>237-239</sup>

Inversement l'hyperestrogénie, par hyperactivité de l'aromatase s'apparente au syndrome prémenstruel. Les signes cliniques sont alors la mastodynie (les douleurs mammaires), la prise de poids par rétention hydrosodée, les troubles de l'humeur avec angoisse, anxiété, agressivité, une possible hyperplasie de l'endomètre, les ménométrorragies (des saignements importants pendant et en dehors des règles) et/ou les changements fibrokystique du sein.<sup>237,240</sup> L'excès d'estrogènes est aussi associé à une augmentation du risque de thrombose.<sup>241</sup>

## **b) Études de la perturbation des hormones reproductrices**

Les perturbateurs endocriniens peuvent mimer les hormones, bloquer les récepteurs comme antagoniste ou dérégler la synthèse des hormones. En connaissant le rôle et les effets des hormones reproductrices, il est important de s'intéresser à l'exposition des bisphénols et des phtalates et les impacts qu'ils peuvent avoir sur l'organisme.

### ***i. Impacts des bisphénols***

Dans les années 1930 Edward Charles Dodds a identifié les propriétés estrogéniques du Bisphénol A. A l'origine le bisphénol A était synthétisé dans le cadre de la recherche d'un estrogène de synthèse pour remplacer les hormones naturelles des femmes ménopausées.<sup>242</sup> Depuis les années 1950 il est utilisé dans l'industrie du plastique, alors qu'il n'a jamais été utilisé en tant que médicament, ce pour quoi il était développé à la base.<sup>243</sup>

Une revue s'intéresse à l'impact de l'exposition aux bisphénols sur la reproduction des poissons.<sup>244</sup> Chez les mâles les effets observés sont l'altération de la structure et du développement des gonades, la diminution de la densité/quantité et qualité du sperme, la réduction de la motilité et de la vitesse des spermatozoïdes.<sup>244</sup> Chez les poissons femelles l'exposition au bisphénol A augmente l'atrésie folliculaire<sup>viii</sup> et retarde l'ovulation.<sup>244</sup>

En plus d'impacter la reproduction des poissons adultes, les troubles de la reproduction due au BPA se transmettraient à la génération suivante et l'exposition au cours du développement pourrait engendrer un retard du développement embryonnaire et augmenter l'incidence de la mortalité embryonnaire.<sup>244</sup>

L'exposition du bisphénol F sur certaines espèces de poissons, comme le poisson zèbre, montre des effets comme une diminution de spermatocytes<sup>ix</sup>, une augmentation d'estrogène et une diminution de testostérone, des niveaux de vitellogénine<sup>x</sup> élevés qui peuvent être sources d'anomalies de la reproduction.<sup>244</sup>

Des études chroniques chez les rats exposés au BPA, BPF et BPS montrent que les bisphénols peuvent avoir un impact délétère sur la spermatogénèse, avec une diminution de la quantité de spermatozoïdes et/ou de leur motilité.<sup>245-247</sup>

D'après une revue concernant le bisphénol A sur la santé des femmes.<sup>248</sup>

---

<sup>viii</sup> Une baisse de la réserve ovarienne.

<sup>ix</sup> Les cellules productrices des spermatozoïdes.

<sup>x</sup> Une protéine spécifique produite dans le foie des femelles ovipares et ovivipares. Elle sert de nutriment interne à l'œuf.

Le bisphénol A est retrouvé dans différents fluides et tissus comme les urines, le lait maternel, le sérum des femmes enceintes, le sang de cordon et le tissu placentaire, le foie fœtal humain, et le liquide amniotique et folliculaire.<sup>248</sup>

Des études suggèrent que le bisphénol A altère la fertilité féminine, en impactant la folliculogénèse ovarienne (en diminuant le nombre de follicules) et les niveaux d'hormones qui diminuent les capacités de reproduction.<sup>248–255</sup>

Des études chez les rats et l'humain menées lors de la grossesse associent l'exposition au BPA à une distance anogénitale plus courte chez les nouveau-nés.<sup>248,256–258</sup>

De plus, le BPA augmenterait la prolifération des cellules cancéreuses de l'ovaire humain, et serait à l'origine d'accouchement prématuré.<sup>248,259,260</sup>

Une étude chez des femmes mexicaines au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse a mis en évidence que les femmes ayant accouchées avant 37 semaines de gestation avaient des concentrations plus élevées en BPA par rapport aux femmes ayant accouchées après 37 semaines.<sup>261</sup>

Dans une étude de cohorte prospective sur les naissances au Brigham and Women's Hospital de Boston, Massachusetts, réalisée entre 2006 et 2008, les concentrations de BPA dans des échantillons d'urines ne permettaient pas de faire une relation entre l'exposition au BPA et les naissances prématurées.<sup>262</sup>

Lors d'une étude cas-témoins en milieu hospitalier en Chine réalisée de 2014 à 2016, différents bisphénols (BPA, BPAF, BPAP, BPB, BPP et BPS) ont été mesurés dans des échantillons d'urines de femmes ayant eu des fausses couches. L'étude suggère que l'exposition aux bisphénols pourrait être associée à un risque accru de fausses couches à répétition<sup>xi</sup> inexplicables.<sup>263</sup>

Plusieurs études montrent un possible lien entre l'exposition au bisphénol A et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Une étude sur des femmes atteintes de SOPK montrent un taux de BPA plus élevé par rapport aux témoins.<sup>264</sup>

Une étude chez des femmes préménopausées observe les concentrations sériques de BPA. Les résultats inattendus montrent un taux sérique significativement plus faible chez les femmes préménopausées atteinte d'un cancer de l'endomètre par

---

<sup>xi</sup> Définit comme « deux fausses couches consécutives ou plus avant 20 semaines de gestation »<sup>263</sup>

rapport au groupe témoin et aux femmes ménopausées atteinte d'hyperplasie de l'endomètre.<sup>265</sup>

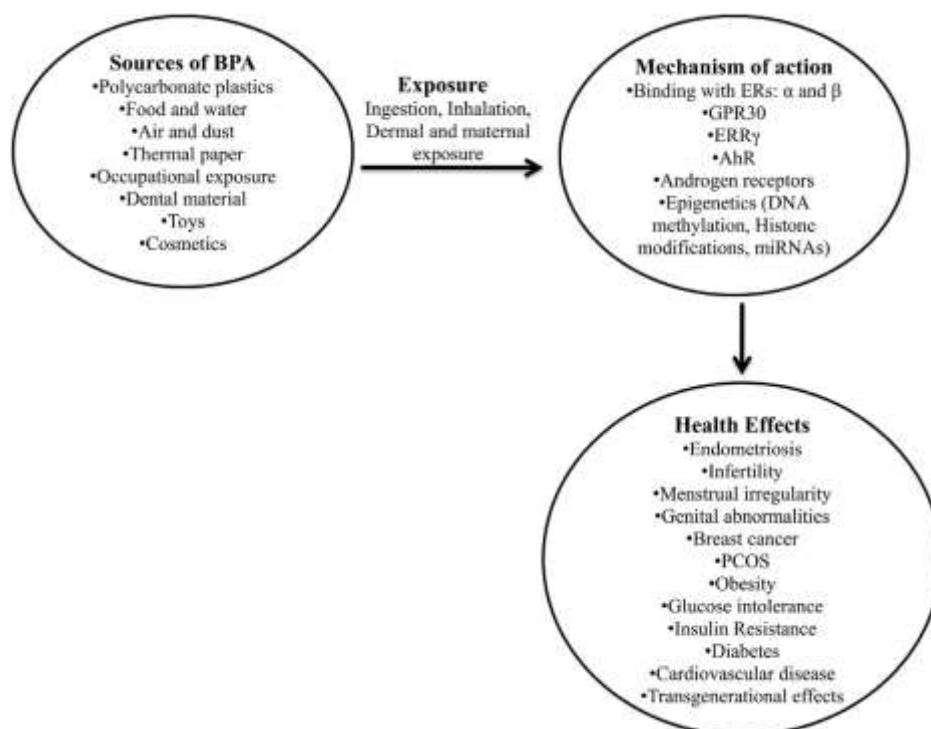


Figure 46: Schéma récapitulatif des diverses sources de BPA, de son mode d'action et de son impact sur la santé des femmes.<sup>248</sup>

Chez les hommes, une diminution de la qualité du sperme serait associée avec une exposition au BPA mise en évidence par sa présence dans les urines.<sup>266</sup> Une étude sur 98 mères et 100 nourrissons masculins réalisée entre février 2014 et mai 2014, a mis en évidence que le taux de bisphénol A dans le sang du cordon ombilical était associé à la diminution de la longueur du pénis étirée.<sup>267</sup>

Contrairement aux études des bisphénols sur la thyroïde, on remarque que la recherche des bisphénols sur l'axe de la reproduction est plus ancienne, plus fournie et mieux connue.

## **ii. Impacts des phtalates**

Lors d'une étude d'exposition *in vivo* de souris gestantes au DEHP, les auteurs ont observés chez la descendance mâle que le DEHP induit une sénescence reproductive prématurée qui correspond à une altération de la production de testostérone et à une baisse de la qualité du sperme.<sup>268</sup>

Une étude assez similaire a été réalisée chez des souris mâles adultes, exposés à un mélange de différents phtalates (15 % de DiNP, 21 % de DEHP, 36 % de DEP, 15 % de DBP, 8 % de DiBP et 5 % de BBzP) *in utero*. Les résultats ont montré que l'exposition prénatale au mélange de phtalates, comparable aux niveaux d'exposition humaine, perturbe la stéroïdogénèse testiculaire, la qualité du sperme et la fertilité. Ils observent que l'impact le plus sévère sur la reproduction des animaux testés était une dose réponse non monotone.<sup>269</sup>

L'exposition aux phtalates de la mère semble affectée *in utero*, les hormones stéroïdes sexuelles des fœtus, mais d'autres études sont encore nécessaires pour déterminer s'ils agissent de manières positives ou négatives sur les taux hormonaux.<sup>270-273</sup>

D'après une étude de cohorte américaine, l'exposition prénatale au MEP (un métabolite du DEP) semblait associée à l'apparition des poils pubiens de manière précoce chez les jeunes filles.<sup>46</sup> Dans une autre étude, le MEP serait associé à une maturation osseuse accélérée chez des jeunes filles atteintes de puberté précoce.<sup>45</sup>

Dans une étude de cohorte les auteurs ont observé que le métabolite du MEHP était associé à une fréquence plus élevée de fausses couches.<sup>274</sup> De même, au cours d'une étude prospective, les auteurs ont mis en évidence que les concentrations urinaires du métabolite du DEHP semblaient être associées au risque de fausses couches.<sup>275</sup> En chine, une étude chez des femmes enceintes, a suggéré également que l'exposition aux phtalates au début de la grossesse présentait un risque de fausses couches.<sup>276</sup> D'autres études sont toutefois nécessaires pour apporter plus de précision sur les mécanismes d'action.

Une étude de cohorte observationnelle et prospective de femmes enceintes américaines suggère que les femmes exposées aux phtalates pendant la grossesse ont un risque considérablement accru d'accoucher prématurément.<sup>277</sup>

De même une étude prospective sur des femmes chinoises enceintes suggère des associations non linéaires entre l'exposition aux métabolites des phtalates et le risque global d'accouchement prématuré. L'exposition à certains types de métabolites de

phtalates était également associée à des risques accrus d'accouchements très prématurés, ou après termes.<sup>61</sup>

L'exposition intra utérine aux phtalates anti androgènes pendant la fenêtre de programmation masculine serait à l'origine d'une diminution de la production de testostérone ce qui engendrerait le développement d'un hypospadias et une cryptorchidie.<sup>39</sup>

L'exposition aux phtalates *in utero*, pourrait avoir un impact sur la distance anogénitale.<sup>270</sup> En effet une étude sur des jeunes garçons suédois de 21 mois, suggère une association entre l'exposition au DiNP et une distance anogénitale plus courte, qui peut altérer les fonctions de reproductions à l'âge adulte.<sup>278</sup>

Ces études montrent que l'exposition aux bisphénols et/ou aux phtalates *in utero* pourraient avoir des conséquences importantes sur la reproduction à l'âge adulte.

Il est fondamental d'étudier plus précisément les mécanismes d'actions des substances chimiques sur le système endocrinien pour que des stratégies et des consignes se mettent en place si nécessaire afin de limiter leurs expositions et leurs impacts sur la santé humaine.

## **D. Les stratégies de prévention pour limiter les expositions aux perturbateurs endocriniens**

### **a) Le pouvoir public et les industriels**

#### **1. Les stratégies nationales de préventions**

##### ***i. Plan national santé-environnement :***

Les perturbateurs endocriniens sont intégrés depuis 2010, dans le 2<sup>nd</sup> plan national santé-environnement (PNSE) considérés comme risque émergent.<sup>279</sup> Dans le 4<sup>e</sup> PNSE de 2021-2025, les objectifs sont :

- Mieux connaître les expositions et les effets de l'environnement sur la santé des populations ;
- Informer, communiquer et former les professionnels et les citoyens ;
- Réduire les expositions environnementales affectant la santé ;
- Démultiplier les actions concrètes menées dans les territoires.<sup>279,280</sup>

##### ***ii. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens :***

En parallèle, la France était le premier pays, au niveau mondial, à instaurer une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) en 2014.<sup>281</sup> Cette stratégie permet alors d'organiser « des actions de recherche, d'expertise, d'information du public et de réflexion sur leur encadrement réglementaire ».<sup>280</sup>

L'objectif de la SNPE est de réduire l'exposition des perturbateurs endocriniens pour la population et l'environnement.<sup>281,282</sup>

##### ***iii. La loi « AGEC » n° 2020-105 du 10 février 2020***

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2022, l'article 13.II, de la loi « AGEC » n° 2020-105 du 10 février 2020, prévoit que les consommateurs soient informés sur la présence de perturbateurs endocriniens contenus dans certaines catégories de produits par « voie électronique, dans un format ouvert, aisément réutilisable et exploitable par un système de traitement automatisé ».<sup>283-285</sup>

#### **2. A l'échelle de certaines villes en France**

A plus petite échelle, certaines villes ont signé la charte « Villes et Territoires sans perturbateurs endocriniens » (VTSPE). Comme à Lille (Figure 47), la ville s'engage à limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens en « adoptant des mesures



supplémentaires pour la formation de ses agents, en souhaitant sensibiliser ses habitants et les professionnels de santé et en intégrant systématiquement l'absence de perturbateurs endocriniens dans l'ensemble de sa commande publique ».<sup>286</sup>



Figure 47: Affiche de la ville de Lille qui s'engage contre les perturbateurs endocriniens<sup>287</sup>

### 3. Les tests de toxicologie réglementaire de l'OCDE

La publication des lignes directrices par l'OCDE en 2018 afin d'évaluer le potentiel toxicologique des perturbateurs endocriniens est une stratégie réglementaire, de la part des autorités européennes afin de limiter l'exposition de substances perturbatrices endocriniennes.

Les tests sont répartis en 5 niveaux comme décrit dans le Tableau 2: Les différents niveaux de tests de toxicologie des Perturbateurs endocriniens<sup>159</sup>.

Selon les niveaux, les tests sont classés pour les mammifères et les non mammifères. L'évaluation des potentiels perturbateurs endocriniens mélange des tests de toxicologie évaluant l'effet sur la santé et des tests pour évaluer les effets sur les systèmes biologiques. D'autres tests issus de l'Environmental Protection Agency des Etats-Unis sont aussi intégrés dans le tableau de l'OCDE.<sup>288,289</sup>

Tableau 6: Récapitulatif des tests de la ligne directrice de l'OCDE

<b>Niveau 2</b>		
<i>Essais in vitro renseignant sur des mécanismes/voies de signalisation</i>		
Affinité de liaison aux récepteurs	Récepteurs des <b>œstrogènes</b>	OECD TG 493
	Récepteurs des <b>androgènes</b>	US EPA TG OPPTS 890.1150
Transactivation des récepteurs aux œstrogènes		OECD TG 455, ISO 19040-3
Dépistage des œstrogènes de levure		ISO 19040-1 & 2
Transactivation des récepteurs aux androgènes		OECD TG 458
Stéroïdogenèse in vitro		OCDE TG 456
Dosage aromatase		US EPA TG OPPTS 890.1200
Tests de perturbation de la thyroïde		
Essais de transactivation des récepteurs des rétinoïdes		
Autres dosages de récepteurs hormonaux, le cas échéant		
Écrans à haut débit		
<b>Niveau 3</b>		
<i>Essais in vivo renseignant sur des mécanismes/voies de signalisation</i>		
Test utérotophique		OECD TG 440
Test de Hershberger		OECD TG 441
Essai de métamorphose des amphibiens		OECD TG 231
Test de reproduction à court terme des poissons (FSTRA)		OECD TG 229
Essai sur les poissons de 21 jours		OECD TG 230
Dépistage des épinoches femelles androgénisées (AFSS)		OECD GD 148
Détection de substances agissant par l'intermédiaire de récepteurs d'œstrogènes (EASZY)		OECD TG 250
Essai de signalisation thyroïdienne embryonnaire de Xenopus (XETA)		OECD TG 248
Rapide androgen disruption adverse Outcomate Reporter (RADAR)		OECD TG 251
Juvenile medaka anti-androgen screening assay (JMASA)		
Essai de dépistage à court terme de l'activité hormonale juvénile à l'aide de Daphnia magna		
<b>Niveau 4</b>		
<i>Essais in vivo renseignant sur les effets néfastes au niveau de l'organisme entier</i>		
Étude à doses répétées de 28 jours		OECD TG 407
Étude à doses répétées de 90 jours		OECD TG 408
Test du développement pubertaire et de la fonction thyroïdienne chez des rats mâles péripubertaires (test mâle PP)		US EPA TG OPPTS 890.1500
Test du développement pubertaire et de la fonction thyroïdienne chez des rats femelles péripubertaires (dosage PP femelle)		US EPA TG OPPTS 890.1450
Étude de toxicité sur le développement prénatal		OECD TG 414
Études combinées de toxicité chronique et de cancérogénicité		OCDE TG 451-3
Test de dépistage de la toxicité pour la reproduction/le développement		OCDE TG 421
Étude de toxicité à doses répétées combinée avec le test de dépistage de la toxicité pour la reproduction/le développement		OECD TG 422
Neurotoxicité développementale		OCDE TG 426
Toxicité cutanée à doses répétées : étude de 21/28 jours		OCDE TG 410
Toxicité cutanée subchronique : étude de 90 jours		OCDE TG 411
Étude de toxicité par inhalation (subaiguë) de 28 jours		OCDE TG 412
Toxicité subchronique par inhalation : étude de 90 jours		OCDE TG 413
Étude de toxicité orale à doses répétées de 90 jours chez des non-rongeurs		OCDE TG 409
Test de développement sexuel des poissons (FSDT)		OCDE TG 234
Test de croissance et de développement des larves d'amphibiens (LAGDA)		OECD TG 241
Essai de reproduction aviaire		OECD TG 206
Test de toxicité des poissons aux premiers stades de vie (FELS)		OECD TG 210
Nouveau document d'orientation sur le test de développement et de reproduction des copépodes harpacticoïdes avec Amphiascus		OECD GD 201
Test de reproduction Potamopyrgus antipodarum		OCDE TG 242
Test de reproduction Lymnaea stagnalis		OCDE TG 243
Test de toxicité des chironomides		TG 218 & TG 219
Test de reproduction de Daphnia Magna (avec induction mâle)		OECD TG 211
Test de reproduction des vers de terre		OECD TG 222
Test de reproduction des enchytrées		OCDE TG 220
Test de toxicité du Lumbriculus dans l'eau des sédiments à l'aide de sédiments enrichis		OCDE TG 225
Test de reproduction d'acariens prédateurs dans le sol		OCDE TG 226
Test de reproduction des collemboles dans le sol		OCDE TG 232
<b>Niveau 5</b>		
<i>Essais in vivo renseignant sur les effets indésirables des perturbateurs endocriniens sur le cycle de vie des organismes.</i>		
Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (EOGRTS)		OCDE TG 443
Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations		OCDE TG 416
Test de toxicité du cycle de vie des poissons (FLCTT)		US EPA TG OPPTS 850.1500
Medaka Extended One-Generation Reproduction Test (MEOGRT)		OECD TG 240
Test de toxicité aviaire sur deux générations chez la caille japonaise (ATGT)		US EPA TG OCSPP 890.2100/740-C-15-003
Test de toxicité du cycle de vie des sédiments et des chironomidés		OECD TG 233
Test sur plusieurs générations de daphnies pour l'évaluation des perturbateurs endocriniens		
Test de reproduction étendu sur une génération du poisson zèbre (ZEOGRT)		

Suite à un « document d'orientation sur les essais *in vitro* et *ex vivo* pour l'identification des modulateurs de la signalisation des hormones thyroïdiennes » publié en 2014 par l'OCDE,<sup>290</sup> la commission européenne a publié en 2023 la « Validation d'une batterie de méthodes mécanistes pertinentes pour la détection de substances chimiques pouvant perturber le système hormonal thyroïdien » qui pourraient être ajoutées comme tests aux lignes directrices de l'OCDE.<sup>291</sup>

Tableau 7: Synthèse des tests de l'axe thyroïdiens présentés par la commission européenne

Régulation centrale (HPT)	1	Activation des récepteurs de TRH	PATHHUNTER® BETAARRESTIN thyrotropinreleasing hormone receptor activation (beta-galactosidase) measuring agonist and antagonist activities
		Activation des récepteurs de TSH	Thyrotropin-stimulating hormone receptor activation based on cyclic adenosine monophosphate (cAMP) measurement.
Synthèses des hormones thyroïdiennes	2	Inhibition de la TPO	Thyroid peroxidase (TPO) inhibition based on oxidation of Amplex UltraRed®
		Inhibition de l'iodation de la Tyrosine	Tyrosine iodination using liquid chromatography
		Inhibition du NIS	Activation of the sodium iodide symporter (NIS) based on Sandell-Kolthoff reaction
Liaison et transport dans le serum	3	Liaison avec les protéines sériques	Thyroxine-binding prealbumin (TTR) / thyroxinebinding prealbumin (TBG) binding using fluorescence displacement (ANSA) Thyroxine-binding prealbumin (TTR) binding using fluorescence displacement (FITC-T4).
		Inhibition de l'activité deiodinase 1	Deiodinase 1 activity based on Sandell-Kolthoff reaction
Métabolisme et excrétion (par les déiodinases hépatiques, la glucuronidation et sulfatation)	4	Inhibition de la glucuronidation des hormones thyroïdiennes	Inhibition of THs glucuronidation using liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS)
		Inhibition de la sulfatation des hormones thyroïdiennes	Inhibition of THs sulfation using liquid chromatography
		Inhibition du transporteur MCT8	Inhibition of monocarboxylate transporter 8 (MCT8) based on SandellKolthoff reaction
Concentrations cellulaires locales (transporteurs membranaires sélectifs comme MCT8)	5	Inhibition de l'activité agoniste des récepteurs TRα and TRβ	Human TH receptor alpha (TRα) and Human TH receptor beta (TRβ) reporter gene transactivation measuring agonist activities
Réponses cellulaires (l'activation de récepteurs nucléaires spécifiques TRα et TRβ)	6	Récepteur TRβ humain (in-) activaté (agoniste et agoniste)	TRCALUX human TH receptor beta (TRβ) reporter gene transactivation measuring agonist and antagonist activities.
Essais pertinents à court terme intégrant plusieurs mécanismes d'actions	7	Modification de T4 intrafolliculaire chez le poisson zèbre eleutheroembryons	Measurement of intrafollicular T4 using Zebrafish eleutheroembryos.
Essais cellulaires intégrés	8	Modification de la prolifération des cellules sensibles aux Hormones thyroïdiennes	T-screen assay measuring cell proliferation of GH3 cells using alamar blue/resazurin
		Altération de la myélinisation dans un modèle de cerveau en 3D	Proliferation, migration and oligodendrocyte maturation (including myelin formation) in mixed neuronal/glial culture (neurospheres) derived from human induced Pluripotent Stem Cells (hiPSC)
		Inhibition de la vasculogénèse / angiogénèse	In vitro human adipose stromal cell-human umbilical vein endothelial cell (hASCHUVEC) vasculogenesis / angiogenesis method

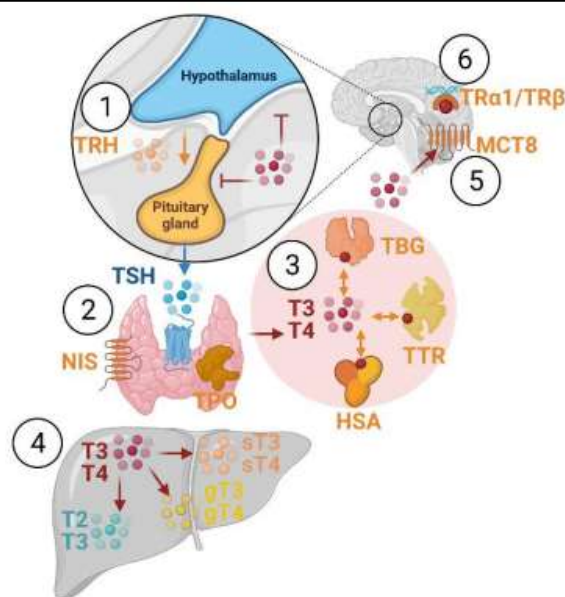


Figure 48: Les cibles des différents tests pour en savoir plus sur le mécanisme des substances évaluées.<sup>291</sup>

#### 4. Liste européenne des substances perturbatrices endocriniennes

Au niveau de l'Union Européenne, il existe 3 listes accessibles au grand public concernant les perturbateurs endocriniens.<sup>292</sup>

La **liste I** regroupe toutes les substances identifiées comme perturbateurs endocriniens au niveau de l'UE, évaluées sous les réglementations des pesticides, biocides ou REACH.

La **liste II** rassemble les substances en cours d'évaluation d'une perturbation endocrinienne en vertu d'une législation de l'UE.

La **liste III** contient les substances considérées, par l'autorité nationale d'évaluation, comme ayant des propriétés de perturbation endocrinienne.

Ces listes sont accessibles sur le lien : <https://edlists.org/the-ed-lists>

#### 5. CLP

Le « Classification, Labelling, Packaging » correspond à la classification, l'étiquetage et l'emballage, connu aussi sous le nom de CLP. C'est le règlement en vigueur de l'union européenne pour la classification et l'étiquetage des substances et des mélanges.

Une nouvelle classe de risques y est mise à jour pour les perturbateurs endocriniens (Figure 49):

**Catégorie 1** : perturbateur endocrinien connu ou présumé.

**Catégorie 2** : perturbateur endocrinien suspecté.

La différence entre les deux catégories est le degré de preuves disponibles. Il n'y aura pas de nouveaux pictogrammes, mais une indication sur l'étiquette indiquant la présence d'un risque ou une suspicion. Les catégories de dangers s'appliquent pour la santé humaine et la santé environnementale.<sup>293,294</sup>

Catégories	Critères
CATÉGORIE 1	<p>Perturbateurs endocriniens connus ou présumés pour la santé humaine</p> <p>La classification dans la catégorie 1 est largement fondée sur des preuves issues d'au moins un des éléments suivants:</p> <p>a) données relatives à l'être humain;  b) données relatives aux animaux;  c) données non relatives aux animaux fournissant une capacité de prédiction équivalente aux données visées aux points a) ou b).</p> <p>Ces données apportent la preuve que la substance réunit tous les critères suivants:</p> <p>a) une activité endocrinienne;  b) un effet néfaste sur un organisme intact ou sa descendance ou les générations futures;  c) un lien biologique plausible entre l'activité endocrinienne et l'effet néfaste.</p> <p>Néanmoins, lorsque des informations mettent en doute la pertinence du lien biologique plausible chez l'être humain, la classification dans la catégorie 2 peut être envisagée.</p>
CATÉGORIE 2	<p>Perturbateurs endocriniens suspectés pour la santé humaine</p> <p>Une substance est classée dans la catégorie 2 lorsque les critères suivants sont réunis:</p> <p>a) il existe des preuves:  i) d'une activité endocrinienne; et  ii) d'un effet néfaste sur un organisme intact ou sa descendance ou les générations futures;  b) la preuve visée au point a) n'est pas suffisamment convaincante pour classer la substance dans la catégorie 1;  c) il existe une preuve d'un lien biologique plausible entre l'activité endocrinienne et l'effet néfaste.</p>

Figure 49: Les deux nouvelles catégories de dangers des perturbateurs endocriniens pour la santé humaine<sup>294</sup>

## 6. REACH

Dans le cadre du règlement REACH, les perturbateurs endocriniens sont classés comme des « Substance of Very High Concern » (SVHC), c'est-à-dire des substances extrêmement préoccupantes qui peuvent causer des effets néfastes sur l'Homme et/ou l'environnement. Au même titre que les produits chimiques connus pour provoquer des cancers, des mutations et une toxicité pour la reproduction sont aussi considérés SVHC.<sup>295-297</sup>

Les substances répertoriées SVHC doivent être « contrôlées et substituées, c'est-à-dire remplacées par d'autres substances dont les propriétés ne sont pas préoccupantes, lorsque cela est possible techniquement et viable économiquement. »<sup>297</sup>

Les industriels qui utilisent une substance inscrite sur la liste SVHC

- « Sont responsables de la gestion des risques liés à cette substance. »
- Doivent donner à leurs clients et aux consommateurs suffisamment d'informations pour qu'ils puissent utiliser en toute sécurité les articles qui en contiendraient plus de 0,1% (en poids).

- En application de la directive-cadre sur les déchets, ils ont l'obligation de notifier dans la base de données SCIP (**S**ubstances of **C**oncern **I**n articles **P**roducts)<sup>298</sup> de l'Echa les articles contenant cette substance à une concentration supérieure à 0,1 %. »

C'est le cas par exemple pour des phtalates et des bisphénols.

*Tableau 8: Phtalates et Bisphénols inscrits comme SVHC par REACH*

Phtalates <sup>299</sup>	<p>Le bis(2-éthylhexyl) tétrabromophtalate (tout isomère individuel et/ou toute combinaison)</p> <p>Le Benzyle Butyle Phtalate (BBP)</p> <p>Le Di(2-EthylHexyl) Phtalate (DEHP)</p> <p>Le DiButyle Phtalate (DBP)</p> <p>Le DiIsoButyle Phtalate (DIBP)</p> <p>Le Diisopentyle phtalate,</p> <p>Le mélange de phtalates en C6-C8 ramifiés (riche en C7),</p> <p>Le mélange de phtalates en C7-C11 linéaires et ramifiés,</p> <p>Le mélange de phtalates en C5 linéaires et ramifiés,</p> <p>Le bis(2-méthoxyéthyle) phtalate,</p> <p>Le DiPentyle Phtalate (DPP),</p> <p>Le n-pentyle-isopentyle phtalate,</p> <p>Le phtalate de dihexyle, ramifié ou linéaire,</p> <p>Le phtalate de dihexyle linéaire (DnHP) et le mélange de phtalates de didécyle, de dihexyle et de dioctyle avec un pourcentage supérieur ou égal à 0,3 % de phtalate de dihexyle</p>
Bisphénols <sup>300</sup>	<p>Le bisphénol A</p> <p>Le bisphénol S</p> <p>2,2',6,6'-tétrabromobisphénol A</p>

## 7. Zoom sur les réglementations concernant les phtalates et les bisphénols

### *i. Règlement n° 2021/2045 (UE)*

Le règlement (UE) 2021/2045 de la commission européenne du 23 novembre 2021, modifiant l'annexe XIV du règlement (CE) n° 1907/2006 prend en compte que les phtalates **DEHP**, **BBP**, **DBP**, **DIBP** ont des propriétés de perturbation endocrinienne pour lesquels il existe des preuves scientifiques d'effets graves sur la santé humaine ou environnementale.<sup>299,301</sup>

Désormais, leur utilisation fait l'objet d'une autorisation :

- Pour le **DEHP** présent dans les dispositifs médicaux et les matériaux en contact avec les denrées alimentaires.
- Pour les mélanges contenant soit du **DEHP**, soit du **BBP**, soit du **DBP**, soit du **DIBP** à des concentrations supérieures ou égales à 0,1% en poids.
- Pour le **DEHP**, le **BBP** ou le **DBP** compris dans les conditionnements primaires de médicaments.<sup>301</sup>

**ii. Décret n°2006-1361 du 9 novembre 2006 pour les jouets et articles de puériculture (Fr)**

Le décret n°2006-1361 du 9 novembre 2006 impacte « la fabrication, l'importation, l'offre, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la mise en vente, la vente ou la distribution à titre gratuit des jouets et les articles de puériculture pouvant être mis à la bouche par les enfants ». Ils ne peuvent pas contenir « plus de 0,1% en masse de matière plastifiée » individuellement ou en combinaison de ces phtalates : **DEHP**, **DBP**, **BBP**, **DINP**, **DIDP**, **DNOP**.<sup>302</sup>

Ce décret est abrogé depuis mai 2013 en France, mais il est aujourd'hui inclus dans l'annexe XVII du règlement REACH pour le **DEHP**, **DBP**, **BBP** et **DIBP**.<sup>299</sup>

**iii. Directive (UE) 2015/863 pour les équipements électriques & électroniques et les dispositifs médicaux**

La directive (UE) 2015/863 restreint l'utilisation du **DEHP**, du **BBP**, du **DBP** et du **DIBP** dans les équipements électriques et électroniques (EEE) à 0,1% de concentration maximales tolérées en poids. La limitation de ces phtalates s'applique également aux dispositifs médicaux.<sup>303</sup>

Cependant il existe des exemptions pour :

- « L'utilisation du **DEHP** dans certains composants en caoutchouc des systèmes moteurs (*exemption accordée jusqu'au 21/07/2024*) ;
- L'utilisation du **DEHP** dans les composants plastiques des bobines de détection d'imagerie par résonance magnétique (IRM) (*exemption accordée jusqu'au 01/01/2024*)
- L'utilisation du **DEHP** dans les électrodes sélectives d'ions pour l'analyse des fluides corporels humains et/ou dans les fluides de dialysat (*exemption accordée jusqu'au 21/07/2028*)

- L'utilisation du **DEHP**, du **BBP**, du **DBP** et du **DIBP** dans les pièces détachées récupérées et utilisées pour la réparation ou la remise à neuf de dispositifs médicaux (y compris les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, et de leurs accessoires) (*exemption accordée jusqu'au 21/07/2028*) »<sup>299</sup>

**iv. Directive 2007/19/CE pour les matériaux de contact avec les denrées alimentaires**

La directive 2007/19/CE prend en compte la restriction du **DBP**, du **BBP**, du **DIDP** et du **DINP** entre autres pour les matériaux de contact avec les denrées alimentaires.<sup>299</sup>

**v. Règlement CE n°1272/2008 et directive européenne 2007/47/CE pour les dispositifs médicaux**

Le règlement CE n°1272/2008 impose un étiquetage approprié pour l'ensemble des **phtalates** et du **bisphénol** classés comme carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, de la classe 1A ou 1B.<sup>299,304</sup> L'étiquetage est présenté sous forme de pictogrammes et/ou sous forme de phrases « mention de danger » (Figure 50).



*Figure 50: Les pictogrammes CLP pouvant être retrouvés<sup>305,306</sup>*

Pour les dispositifs médicaux contenant des phtalates, le pictogramme approprié est tel que celui encadré en rouge dans la Figure 51, ci-après.<sup>19,307</sup>





Figure 51: Affiche sur les principaux pictogrammes des DM réalisé par l'OMEDIT et CRMRV du Pays de la Loire<sup>308</sup>

**vi. Arrêté du 30 avril 2009 pour les produits de construction et de décoration**

En France, l'arrêté du 30 avril 2009 interdit la mise sur le marché des produits de construction et de décoration s'ils ont 1 µg/m<sup>3</sup> ou plus de **DEHP** et de **DBP**.<sup>299,309</sup>

**vii. Règlement européen n°1223/2009 pour les cosmétiques**

En Europe, le règlement n°1223/2009 interdit l'utilisation d'un ensemble de phtalates (**DBP**, **DEHP**, **BBP**, **DMEP**, etc ...) dans les cosmétiques.<sup>299</sup>

**viii. Règlement (UE) 2018/1513 pour les textiles et vêtements**

Le Règlement (UE) 2018/1513 de la Commission du 10 octobre 2018 porte sur les textiles, les vêtements et les chaussures qui ne doivent pas comporter des concentrations supérieures à 1000 mg/kg de **bis(2-methoxyethyl) phtalate**, de **DiPP**, de **DPP** ou de **DnHP** (Individuellement ou en combinaison avec les autres phtalates).<sup>310</sup>

Tableau 9: Les vêtements et textiles intégrés dans le règlement (UE) 2018/1513

<p>«Vêtements et accessoires connexes »</p>	<p>Hauts, chemises, chemisiers  Sous-vêtements  Vêtements de nuit  Bonneterie (par exemple, chaussettes, collants, bas, jambières)  Pantalons  Vestes, manteaux, imperméables, capes,  Robes, jupes,  Costumes tailleurs  Vêtements de sport  Vêtements de bain (par exemple, maillots de bain, bikinis, caleçons de bain)  Gants (y compris les gants en latex) moufles, manchons  Echarpes, foulards, châles, étoles  Cravates  Chapeaux, casquettes, bonnets, voiles  Sacs à main, sacs à dos, porte-documents  Bracelets de montre  Déguisements, costumes</p>
<p>«Textiles autres que des vêtements qui, dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles, entrent en contact avec la peau humaine dans une mesure semblable à celle des vêtements»,</p>	<p>Linge de lit (par exemple, draps, housses de couettes, taies d'oreiller)  Couvertures, jetés  Tissus d'ameublement (tissu couvrant les chaises, fauteuils et canapés, etc.)  Housses pour coussins  Peignoirs de bain, serviettes de toilette  Couches et serviettes hygiéniques réutilisables  Sacs de couchage  Fil et étoffes destinés au consommateur final</p>
<p>Les chaussures</p>	

**ix. Loi n°2012-1442 du 24 Décembre 2012**

En France, l'article 4 de la loi n°2012-1442 vise l'interdiction de l'utilisation de **DEHP**, le **DBP** et le **BBP** dans les dispositifs médicaux

L'article 3 prévoit l'interdiction de l'utilisation de **bisphénol A** dans les biberons répondant à la définition de dispositifs médicaux et les tubulures comportant du **DEHP** dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité.

Dans *l'article 2*, ce sont les collerettes de tétines, de sucettes et des anneaux de dentition comportant du **bisphénol A** qui sont ciblés par les interdits.<sup>299,300</sup>

Et pour finir, cette loi, « suspend l'importation et la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux de tout conditionnement, contenant ou ustensile comportant du bisphénol A et destiné à entrer en contact direct avec toutes les denrées alimentaires », mais n'interdit pas la fabrication et l'exportation de ces produits.<sup>311</sup>

**x. Règlement (EU) No 321/2011 pour les biberons**

En Europe, le règlement d'exécution (UE) No 321/2011 de la commission du 1er avril 2011 interdit la production et l'importation en Europe de biberons produits à partir de **bisphénol A**.<sup>300,312</sup>

**xi. Le règlement (UE) 2018/213 de la Commission Européenne a modifié le règlement (UE) n°10/2011 du 14 janvier 2011 pour les matériaux en contact avec des denrées alimentaires**

Le règlement (UE) 2018 autorise l'utilisation de **bisphénol A** dans « les matériaux en matière plastique entrant en contact avec des denrées alimentaires, dans les résines époxy pour les vernis et revêtements, en particulier pour les applications sur l'intérieur des boîtes de conserve à usage alimentaire ».

Malgré tout, la présence de bisphénol A « ne doit pas excéder une limite de migration spécifique de 0,05 mg de BPA par kg de denrées alimentaires (mg/kg) ».

En revanche aucune migration de BPA n'est autorisée pour les produits à destination des nourrissons, bébés et enfants de bas âges.<sup>93,313</sup>

Il semble que le bisphénol S soit également autorisé dans « les matières plastiques et articles destinés à être en contact avec les aliments, avec un taux de migration de 0,05 mg/kg ». <sup>300</sup>

**xii. Directive européenne 2020/2184 pour les eaux destinées à la consommation humaine**

La directive européenne 2020/2184 impose que « les eaux destinées à la consommation humaine ne doivent pas contenir plus de 2,5 µg/l de **bisphénol A** ». <sup>314</sup>

Seulement il y a une période de transition pour que chaque Etat membre prenne les mesures nécessaires pour garantir la qualité des eaux. Les fournisseurs d'eau ne sont donc pas tenus de surveiller la présence de bisphénol A jusqu'à la date du 12 janvier 2026.

### **xiii. Annexe II de la directive 2009/48/CE pour les jouets**

Dans l'annexe C de l'annexe II de la directive 2009/48/CE une limite de migration de 0,04 mg/L de **bisphénol A** est imposée pour « les jouets destinés à être utilisés par des enfants de moins de 36 mois ou dans d'autres jouets destinés à être mis en bouche ». <sup>315</sup>

### **xiv. Dose journalière tolérable du bisphénol A**

Une communication de l'EFSA du 19 avril 2023 indique qu'une réévaluation de la *Dose Journalière Tolérable*<sup>xii</sup> (DJT) de bisphénol A a été établie par un groupe d'expert scientifique de l'EFSA. La DJT du bisphénol A est donc fixée aujourd'hui à 0,2 ng/Kg de poids corporel par jour, contre 0,4µg/Kg de poids corporel par jour en 2015, soit une DJT 20 000 fois moins élevée aujourd'hui. <sup>316,317</sup>

### **xv. Règlement (UE) 2016/2235 pour le papier thermique**

Le règlement (UE) 2016/2235 de la commission européenne tend à limiter l'utilisation de bisphénol A dans les papiers thermiques. <sup>318</sup>

Finalement depuis janvier 2020, le bisphénol A est bien interdit dans l'utilisation du papier thermique. Toutefois, le bisphénol A est substitué par le bisphénol S, lui-même suspecté d'être dangereux. <sup>319-321</sup>

## **8. Les sigles des différents plastiques**








Sur certains emballages plastiques, il est possible d'observer un triangle avec un numéro à l'intérieur. Le sigle n'est pas toujours présent ou très visible. Il informe sur la composition du plastique qui constitue l'emballage.

*\*Sûrs : en l'état actuel des connaissances. Il n'est pas exclu que les données puissent évoluer.*

---

<sup>xii</sup> La DJT définit par l'EFSA « La quantité qui peut être ingérée quotidiennement tout au long de la vie sans présenter de risque appréciable pour la santé »

Tableau 10: Récapitulatif des sigles de plastiques

Sigle	Nom	Utilisations <sup>322</sup>	Sûrs? <sup>323</sup>
 01 PET	<b>Polyéthylène téréphtalate</b> PET ou PETE	Bouteilles d'eau, bières, boissons gazeuses, produits de bains de bouche et toutes sortes de barquettes alimentaires à faire réchauffer au four.	<b>Risqué</b> Présence de PE
 02 PE-HD	<b>Polyéthylène haute densité</b> PEHD ou HDPE	Bouteilles de lait, jus de fruits, produits ménagers, certains paquets de céréales, de plaquettes de beurres et yaourts.	<b>Sûrs*</b>
 03 PVC	<b>Polychlorure de vinyle</b> PVC ou V	Bouteilles de produits ménagers, de shampoing, le matériel médical ou le revêtement extérieur, de fenêtre ou de tuyautage.	<b>Risqué</b> présence de phtalate <sup>324,325</sup>
 04 PE-LD	<b>Polyéthylène faible densité</b> PELD ou PEBD	Sacs plastiques, sacs de courses, des bouteilles compressibles, des vêtements ou film plastique. <sup>325</sup>	<b>Pas certain</b> <sup>326</sup>
 05 PP	<b>Polypropylène</b> PP	Pots de yaourts, bouteilles de sirop et sauces, médicaments.	<b>Sûrs*</b>
 06 PS	<b>Polystyrène expansé</b> PS	Les boîtiers CD, les verres et assiettes jetables ou encore boîtes à œufs.	<b>Pas certain</b>
 07 O	<b>Autres</b> O	bonbonnes d'eau, revêtement intérieur des conserves alimentaires, poêles, casseroles et moules de cuisson, vaisselle, tétines et sucres pour bébés. <sup>327</sup>	<b>Risqué</b> présence de bisphénol A <sup>325,328,329</sup>

## **b) Les axes d'amélioration**

### **1. Industriels et politiques :**

A première vue, la solution de la prévention serait de supprimer l'emploi des perturbateurs endocriniens. Seulement l'arrêt immédiat est compliqué à gérer pour les industriels. Il est inévitable de devoir passer par des phases de transitions, de recherche de substitutions ; de trouver des produits qui rendent les mêmes services avec une moindre dangerosité.

A l'heure actuelle les principaux domaines contraints par des tests réglementaires pour l'évaluation des perturbateurs endocriniens sont ceux des produits phytosanitaires, les pesticides et les biocides. Toutefois des substances présentes dans des produits du quotidien ne sont toujours pas réglementées malgré l'existence de différentes études qui suggèrent des effets perturbateurs endocriniens. Il est nécessaire que la réglementation des différents domaines industriels soit harmonisée dans les domaines de l'agroalimentaire, des cosmétiques, des peintures, ou soit plus stricte encore dans le domaine notamment des dispositifs médicaux (bien que la balance bénéfice risque reste une priorité).

Toutes les substances présentes sur la liste européenne des substances perturbatrices endocriniennes utilisées devraient être mentionnées de la part des exploitants. De plus elles devraient faire l'objet de substitutions ou d'interdiction d'utilisation afin de préserver la santé humaine ou environnementale.

Les consommateurs réclament plus de transparence de la part des industriels, avec la présence de tous les ingrédients, des détails sur les précautions d'emplois ainsi que sur l'élimination et le recyclage.

Avoir des informations sur le recyclage des différents plastiques des différents emballages. Lorsqu'ils sont présents dans les poubelles, les déchets, sont-ils tous mélangés, ou triés selon les catégories de plastiques comme présentés dans le Tableau 10 ?

Concernant les médicaments, notamment ceux contenant des hormones, comment sont-ils éliminés ? Quels sont les mises en œuvre pour limiter la contamination environnementale ?

Informez et éduquez la population à repérer quels produits peuvent contenir des bisphénols, phtalates, parabènes et connaître les impacts qu'ils peuvent avoir sur la santé.

- En ayant une fiche de synthèse qui permette de repérer les différents noms chimiques qu'une molécule peut avoir
- En initiant l'observation et la lecture des étiquettes, comme certaines applications de scan commencent à faire. En prenant compte de la toxicologie (l'exposition au risque, les seuils réglementaires autorisés) et pas juste la présence ou non.

Limitez l'utilisation d'emballages plastiques, substituez quand c'est possible par des matériaux inertes.

Les industriels doivent avoir comme objectif la substitution, utiliser des produits qui rendent les mêmes services avec une moindre dangerosité ; plutôt que remplacer une substance par une autre tout aussi toxique.

*Exemple du bisphénol A substitué par le bisphénol S.*

Il est important que les industriels appliquent et fassent appliquer les gestes de prévention pour protéger l'ensemble des salariés des entreprises exposés aux perturbateurs endocriniens en mettant en place :

- Des ventilations efficaces, avec l'extraction de vapeurs suffisantes.
- Des formations à l'utilisation des substances chimiques utilisées.

Le respect des règles d'hygiène qui permettent de réduire l'exposition des travailleurs :

- Se laver les mains, voire les avant-bras, régulièrement.
- Prendre une douche après l'utilisation d'un produit reconnu perturbateur endocrinien.
- Laver les vêtements de travail séparément des « vêtements du quotidien ».
- Porter de gants, des vêtements de protection, un masque respiratoire, des lunettes de sécurité, une blouse ou une combinaison et une charlotte.

Lorsque la situation le permet, il est important de choisir des produits de nettoyage sans composés organiques volatils, les remplacer par un produit aqueux ou des solvants moins volatilisables.

La surveillance médicale et toxicologique est renforcée pour les professionnels exposés aux substances reconnues ou potentiellement perturbatrices endocriniennes. Un suivi de traçabilité au travers de la rédaction d'une fiche d'exposition, avec un rendez-vous au moins annuel est appliqué.<sup>330</sup>

Les femmes enceintes et allaitantes ont interdiction d'être sur des postes de travail exposé aux substances perturbateurs endocriniens.<sup>331</sup>

Pour une prévention et un suivi optimal, il est important que les professionnels prennent en compte les mises à jour concernant les nouvelles substances intégrées à la liste européenne des substances perturbatrices endocriniennes.

Ces protocoles sont appliqués pour certains domaines industriels, peuvent-ils être appliqué de manière plus globale ?

Par exemple, les personnes utilisant du papier thermiques (tickets de caisse, tickets de carte bleu), les techniciens de surfaces, ont-ils une surveillance particulière ?

## **2. Le patient consommateur**<sup>14,325,331-334</sup>

Si ce ne sont pas les industriels qui limitent l'utilisation de substances potentiellement perturbatrices endocriniennes, le consommateur a un rôle important à jouer pour être acteur de sa santé, celle de son entourage et de la santé environnementale.

Dans ce contexte et avec ses nouvelles missions de préventions, le pharmacien d'officine à ici tout son rôle à jouer pour informer et conseiller les patients.

### ***i. Diminuer son exposition via l'alimentation***

Il est recommandé de privilégier le « fait maison » en utilisant des aliments ou des produits frais non préparés (fruits, légumes, poissons). Cela permet d'éviter de nombreux additifs (colorants, émulsifiants, conservateurs, exhausteurs de goût, arômes) et de possibles contaminations des aliments avec les contenants alimentaires industriels.





Source 1: Freepik

Il est également recommandé de privilégier les produits de saison, de filière courte d'approvisionnement et d'origine biologique. S'ils ne sont pas labellisés, il est alors conseillé de les éplucher.<sup>332</sup>



Figure 52: Label AB certifie que le produit est issu de l'agriculture biologique pratiquée en France<sup>325</sup>



Figure 53: Label certifiant qu'un produit est issu de l'agriculture biologique telle que pratiquée sur le territoire européen<sup>325</sup>

La consommation de poissons nécessite d'être variée, tout en limitant la consommation de poissons prédateurs. Il est recommandé de ne pas consommer plus de 2 fois par semaine car ils peuvent avoir une teneur en polluants importante. Il convient donc de privilégier la consommation de petits poissons et d'ôter la peau de ces poissons avant de les manger.<sup>332</sup>



Source 2: Freepik

Il convient également de privilégier autant que possible les contenants en matériaux inertes comme le verre, la porcelaine ou l'inox et limiter l'utilisation des contenants plastiques, particulièrement au moment de la cuisson. Lors de l'utilisation de contenants plastiques, il est nécessaire d'éviter de réchauffer les aliments, ou de mettre des aliments chauds au contact du plastique.<sup>14</sup>



Source 3: Freepik

Ce qui est valable pour les contenants, l'est aussi pour les autres ustensiles de cuisine comme les poêles avec des revêtements antiadhésifs, les bouilloires, les passoires, les couverts, les moules en silicones ou même les robots mixeurs.

La consommation de boissons stockées dans les bouteilles ou les gourdes en plastiques doit également être limitée. Si toutefois l'eau est dans un contenant plastique, il faut éviter qu'elle soit exposée au soleil.

Pour conserver les liquides, il est conseillé d'utiliser des bouteilles en verre recyclable ou les gourdes en inox.<sup>332</sup>

Avec ce lien <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/eaux/eau#Resultats-du-contrôle-sanitaire-de-la-qualite-de-l-eau-potable-en-ligne-nbsp> ou via l'application Lyzo il est possible d'accéder aux informations concernant la qualité de l'eau du robinet. Pour une consommation de l'eau du robinet optimisée il est recommandé de la laisser reposer dans une carafe la veille ou quelques heures avant de la consommer.



Source 4: Freepik

Enfin, il est conseillé de privilégier les achats en vrac pour éviter les emballages et suremballages industriels qui peuvent contenir des perturbateurs endocriniens.



Source 5: Freepik

*Exemple, il est préférable de consommer du thé en vrac dans un infuseur en inox plutôt que du thé en sachet ou dans un infuseur en plastique.*

## **ii. Limiter l'exposition via les cosmétiques**

Afin de limiter les expositions aux PE via les cosmétiques, il est conseillé en premier lieu de se poser la question de l'utilité des différents produits, de limiter leur utilisation, d'éviter les produits sans rinçage, les teintures pour cheveux, y compris les teintures dites « naturelles » comme le henné. Ces conseils sont renforcés pour les femmes

enceintes, les nourrissons et les enfants chez lesquels il est déconseillé d'utiliser des cosmétiques.<sup>14</sup> Ainsi, pour un bébé, il faut bannir les parfums, utiliser de l'eau et du savon plutôt que lingettes et des produits pour le change. Si un enfant a des poux, il vaut mieux ne pas utiliser un insecticide neurotoxique, mais avoir recours à un produit qui étouffe les poux.

De la même manière, il est conseillé de privilégier les cosmétiques avec les labels suivants :



Figure 54: Les labels écologiques des cosmétiques<sup>325</sup>

Les cahiers de charges de chaque label sont différents, mais tous limitent les ingrédients toxiques.

### ***iii. Limiter son exposition aux polluants présents dans l'air***

Il est vivement conseillé d'aérer 10 minutes par jour son logement durant toute l'année afin de limiter l'exposition aérienne aux polluants dont les perturbateurs endocriniens et pour améliorer la qualité de l'air. Cette aération est d'autant plus importante lors des moments de travaux de bricolage, de cuisine, de ménage, de douche et de bain.

En revanche, les sources de produits supposés parfumer ou assainir l'atmosphère qui polluent l'air intérieur (diffuseur d'odeur, sprays, encens, bougies parfumées, vaporisateurs de parfum) sont à éviter. A l'aération des locaux, il est nécessaire d'associer une température autour de 19°C et une maîtrise de l'humidité (entre 40 et 60%). En effet, ces paramètres facilitent notamment la volatilisation des polluants, la formation de composés secondaires, le développement des biocontaminants (moisissures...).

**iv. Limiter son exposition aux polluants contenus dans les textiles :**

Concernant les textiles, il vaut mieux les laver avant de les porter ou avant leur première utilisation et privilégier les vêtements avec les labels suivants :



Figure 55: Labels écologique des textiles<sup>325</sup>

Le label Oeko-Tex® garantit que « le produit fini qu'il soit en fibres synthétiques ou naturelles ne contient aucune substance toxique ». Le label Gots, lui garantit « un mode de production écologique et socialement responsable ».<sup>335,336</sup>

**v. D'autres gestes et habitudes pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens :**

A la maison, il est important de participer au recyclage, au rejet des déchets dans les contenants appropriés. Ce sont des gestes simples pour limiter la pollution environnementale.

Pour bannir la présence de perturbateurs endocriniens au sol, il convient de proscrire les revêtements de sol en PVC et la moquette (surtout dans les chambres d'enfant) de passer l'aspirateur très régulièrement puis la serpillière afin que les enfants jouent sur un sol dépoussiéré.

Lors de travaux pour une chambre de bébé à naître, peindre et meubler la chambre bien à l'avance et aérer abondamment.

Lutter contre les mouches avec des moyens mécaniques (bandes collantes, tapette) plutôt que des aérosols.

Pour limiter le contact cutané avec les PE, il vaut mieux éviter de prendre et toucher le papier thermique comme les tickets de caisses et les tickets de carte bancaire.

Il est recommandé de limiter l'usage en nombre et en quantité des produits d'entretiens et de plutôt opter pour des produits écologiques et biodégradables. En cas d'utilisation veillez à porter des gants, éloigner les enfants, aérer ou éventuellement le faire dehors.

Pour le ménage, privilégier tant que possible les produits tel que vinaigre blanc, bicarbonate de soude et savon noir. Il est formellement déconseillé de mélanger plusieurs produits d'entretien et conseillé de bien respecter les conditions d'utilisation de chaque produit.

Pour jardiner il existe des alternatives aux produits phytosanitaires (pesticides, désherbants, anti-limace, mélanges contenant des engrais, anti-moisissures) comme les associations de plantes, des rotations ou du paillage.

D'une manière générale il est nécessaire de lire et se concentrer sur les étiquettes des produits chimiques pour observer s'il y a des informations sur la présence des perturbateurs endocriniens.

***vi. Préventions particulières pour les personnes fragiles***

Pour les femmes enceintes et les jeunes enfants, il est important de limiter l'utilisation de ces produits chimiques (peintures, pesticides domestiques, produits d'entretien, produits cosmétiques, bougies et encens) à d'autres personnes.

Pour restreindre l'exposition des perturbateurs endocriniens aux nourrissons il vaut mieux privilégier l'allaitement (lait maternel) si possible plutôt que les laits maternisés qui peuvent être contaminés par les contaminants (la boîte de lait industriel et/ou le biberon en plastique).

### 3. La communauté scientifique

Il est important que les scientifiques continuent de s'intéresser aux mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens pour que la réglementation puisse s'adapter : optimiser les tests réglementaires, élargir l'évaluation à d'autres axes endocriniens autres que « EATS ».

Pour cela, la stratégie nationale des perturbateurs endocriniens (SNPE) est à l'initiative de l'association Pepper, qui a mis en place une plateforme public-privé. Les entreprises privées et les laboratoires publics s'associent pour accélérer la recherche et l'innovation des tests concernant les perturbateurs endocriniens, requis auprès des instances comme l'OCDE et avec l'aide financière de la plateforme.

La vulgarisation de l'information doit être adaptée pour l'ensemble de la population afin que la population générale soit bien informée et éduquée. En plus des professionnels de santé et de la petite enfance, il faut poursuivre ce travail de prévention auprès de tous publics : enfants, adolescents, adultes et personnes âgées sous différentes formes : animations, formations, infographies, jeux, quizz, vidéos, etc ...

Il serait pertinent d'approfondir les études concernant l'impact d'une consommation excessive de phytoestrogènes sur l'organisme humain.

Les scientifiques sont invités à davantage s'intéresser à l'exposition d'un « cocktail » de substances. De la même manière que les autorités sont appelées à revoir les seuils d'exposition. Non plus pour une substance à la fois, mais en prenant en compte les familles de substances et/ou l'ensemble des substances présentes au quotidien.<sup>337</sup>

En plus d'étudier l'impact des rejets industriels, il serait intéressant aussi d'étudier les rejets ménagers et humains. Quels sont les effets sur l'environnement des produits d'entretiens et des excréments (selles et/ou urine) sur l'environnement, suite à une prise de traitement hormonal ?

En 2018, l'association Réseau Environnement Santé a proposé aux villes signataires de la charte VTSPE (citée précédemment) de suivre l'opération zéro phtalates, puis en 2020 l'opération s'est élargie aux professionnels de la santé et de la petite enfance. Le principe de cette opération est d'analyser sur une mèche de cheveux la contamination humaine en phtalates, avec pour objectif d'identifier les sources

d'expositions et d'agir pour les éliminer dans le but de faire reculer les maladies chroniques liées aux phtalates.<sup>338</sup>



Figure 56: Illustration de l'opération zéro phtalates du Réseau Environnement Santé.<sup>338</sup>



## Conclusion

Perturbateurs endocriniens, un mot qui est apparu dans le vocabulaire courant depuis quelques années seulement, en 1991.

Il serait utopique de vouloir éliminer tous les perturbateurs endocriniens de son quotidien à l'heure actuelle.

Il est important d'avoir conscience qu'ils se retrouvent un peu partout dans notre quotidien. Il y a des gestes qui permettent de diminuer leur exposition et de rendre acteur le consommateur de demain.

Les connaissances sur le sujet des perturbateurs endocriniens en sont encore à leurs débuts. Il faut noter la variété des études cités précédemment : *in vitro*, *in vivo* et sur la population. Même si des résultats peuvent tendre vers des observations similaires, avec la bibliographie actuelle, des impacts sont en effet observés mais les expositions (dose d'exposition, le nombre de dose, la durée, le mode d'administration, l'environnement ...) différents, la répétabilité n'est pas suffisante et les mécanismes d'action sont encore à étayer pour pouvoir faire les liens de cause à effets des substances sur le système endocrinien.

Les prochaines années seront riches d'informations complémentaires.

Il faut souhaiter que les politiques et les industriels prennent en compte les données des substances reconnues ou suspectées perturbatrices endocriniennes et les impacts qu'elles peuvent avoir sur la santé humaine et environnementale afin que la réglementation continue d'évoluer pour la santé publique de tous.

**Gardons en tête que « L'absence de preuve n'est pas la preuve de l'absence ».**

## Bibliographie

1. EDSTAC Final Report Chapter One August 1998.
2. Diamanti-Kandarakis, E. *et al.* Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* **30**, 293–342 (2009).
3. European Workshop on the impact of endocrine disruptors on human health and wildlife, 2-4 December, 1996.  
[https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/documents/reports\\_conclusions\\_en.htm](https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/documents/reports_conclusions_en.htm).
4. COM(2016) 350 final Perturbateur Endocrinien.
5. Les perturbateurs endocriniens dans l'alimentation. *Siga*  
<https://siga.care/blog/perturbateurs-endocriniens-alimentation/> (2019).
6. Bergman, A., Heindel, J., Jobling, S., Kidd, K. & Zoeller, T. State-of-the-science of endocrine disrupting chemicals, 2012. *Toxicology Letters* **211**, S3 (2012).
7. Masson, E. Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action : Récepteurs intracellulaires. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/10413/biochimie-des-hormones-et-leurs-mecanismes-d-actio>.
8. Saito, K. & Cui, H. Emerging Roles of Estrogen-Related Receptors in the Brain: Potential Interactions with Estrogen Signaling. *Int J Mol Sci* **19**, 1091 (2018).
9. Pakdel, F. Molecular Pathways of Estrogen Receptor Action. *Int J Mol Sci* **19**, 2591 (2018).
10. Aryan, L. *et al.* The Role of Estrogen Receptors in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci* **21**, 4314 (2020).
11. Cheng, S.-Y., Leonard, J. L. & Davis, P. J. Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions. *Endocr Rev* **31**, 139–170 (2010).

12. Yilmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S. & Kelestimur, F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord* **21**, 127–147 (2020).
13. Monneret, C. What is an endocrine disruptor? *Comptes Rendus Biologies* **340**, 403–405 (2017).
14. Les perturbateurs endocriniens - Environnement. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Environnement/Perturbateurs-endocriniens>.
15. Moche, H., Platel, A. & Nessler, F. Les perturbateurs endocriniens dans l'alimentation française (infantile et adulte). *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail* 29 (2021).
16. Kim, M. J. & Park, Y. J. Bisphenols and Thyroid Hormone. *Endocrinol Metab (Seoul)* **34**, 340–348 (2019).
17. Health and Environment Alliance | Current pesticide reduction measures fail to protect vulnerable groups from pesticide pollution, new study from Italy shows. *Health and Environment Alliance* <https://www.env-health.org/current-pesticide-reduction-measures-fail-to-protect-vulnerable-groups-from-pesticide-pollution-new-study-from-italy-shows/> (2022).
18. Perturbateurs endocriniens. Sources d'exposition - Risques - INRS. <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/sources-exposition.html>.
19. ANSM - Contrôle du marché des DM en PVC annoncés sans DEHP.pdf.
20. Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution. <https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-76517.html>.
21. Perturbateurs endocriniens. Effets suspectés sur la santé - Risques - INRS. <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/effets-sur-la-sante.html>.

22. Guide-PE-Dossier-scientifique.pdf.
23. Grasselli, E., Dvorakova, M. & Graceli, J. B. Editorial: Presence and Daily Exposure to Endocrine Disruptors: How Can Human Life Change? *Front Endocrinol (Lausanne)* **12**, 790853 (2021).
24. Les perturbateurs endocriniens dans l'environnement aquatique- Onema - 2009.
25. Risques pour l'homme et l'environnement ? *perturbateur-endocrinien.com*  
<https://www.perturbateur-endocrinien.com/risques/>.
26. Guillette, L. J. *et al.* Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ Health Perspect* **102**, 680–688 (1994).
27. Lecomte, V. Les effets des perturbateurs endocriniens sur l'environnement.  
*Ecotoxicologie.fr* <https://ecotoxicologie.fr/perturbateurs-endocriniens> (2012).
28. Perturbateurs endocriniens. /determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens.
29. Common EDCs and Where They Are Found.  
<https://www.endocrine.org/topics/edc/what-edcs-are/common-edcs>.
30. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire.  
[http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/15-16/2015\\_15-16\\_2.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_2.html).
31. Lucaccioni, L. *et al.* Perinatal Exposure to Phthalates: From Endocrine to Neurodevelopment Effects. *Int J Mol Sci* **22**, 4063 (2021).
32. Kiess, W., Häussler, G. & Vogel, M. Endocrine-disrupting chemicals and child health. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **35**, 101516 (2021).
33. Ramírez, V. *et al.* Role of endocrine disrupting chemicals in children's neurodevelopment. *Environmental Research* **203**, 111890 (2022).

34. Jiang, Y. *et al.* Prenatal exposure to bisphenol A and its alternatives and child neurodevelopment at 2 years. *Journal of Hazardous Materials* **388**, 121774 (2020).
35. Kahn, L. G., Philippat, C., Nakayama, S. F., Slama, R. & Trasande, L. Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Lancet Diabetes Endocrinol* **8**, 703–718 (2020).
36. Kioumourtzoglou, M.-A., Coull, B. A., O'Reilly, É. J., Ascherio, A. & Weisskopf, M. G. Association of Exposure to Diethylstilbestrol During Pregnancy With Multigenerational Neurodevelopmental Deficits. *JAMA Pediatr* **172**, 670–677 (2018).
37. SPF. Variations spatiotemporelles du risque de cryptorchidies opérées en France et hypothèses environnementales. Synthèse.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/import/variations-spatiotemporelles-du-risque-de-cryptorchidies-operees-en-france-et-hypotheses-environnementales.-synthese>.
38. Virtanen, H. E. & Adamsson, A. Cryptorchidism and endocrine disrupting chemicals. *Molecular and Cellular Endocrinology* **355**, 208–220 (2012).
39. Di Pietro, G., Forcucci, F. & Chiarelli, F. Endocrine Disruptor Chemicals and Children's Health. *International Journal of Molecular Sciences* **24**, 2671 (2023).
40. Laws, M. J., Neff, A. M., Brehm, E., Warner, G. R. & Flaws, J. A. Endocrine disrupting chemicals and reproductive disorders in women, men, and animal models. *Adv Pharmacol* **92**, 151–190 (2021).
41. Padmanabhan, V., Song, W. & Puttabyatappa, M. Praegnatio Perturbatio—Impact of Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev* **42**, 295–353 (2021).
42. Kota, A. S. & Ejaz, S. *Precocious Puberty*. *StatPearls [Internet]* (StatPearls Publishing, 2022).

43. Lopez-Rodriguez, D., Franssen, D., Heger, S. & Parent, A.-S. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **35**, 101579 (2021).
44. Dong, W. *et al.* Bisphenol A exposure advances puberty onset by changing Kiss1 expression firstly in arcuate nucleus at juvenile period in female rats. *Reproductive Toxicology* **110**, 141–149 (2022).
45. Huang, S. *et al.* Association between phthalate exposure and accelerated bone maturation in Chinese girls with early puberty onset: a propensity score-matched case–control analysis. *Sci Rep* **12**, 15166 (2022).
46. Harley, K. G. *et al.* Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. *Hum Reprod* **34**, 109–117 (2019).
47. Eiras, M. C. *et al.* Polycystic Ovary Syndrome: the Epigenetics Behind the Disease. *Reprod. Sci.* **29**, 680–694 (2022).
48. Bruni, V., Capozzi, A. & Lello, S. The Role of Genetics, Epigenetics and Lifestyle in Polycystic Ovary Syndrome Development: the State of the Art. *Reprod. Sci.* **29**, 668–679 (2022).
49. Palioura, E. & Diamanti-Kandarakis, E. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and endocrine disrupting chemicals (EDCs). *Rev Endocr Metab Disord* **16**, 365–371 (2015).
50. Akgül, S. *et al.* Bisphenol A and phthalate levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* **35**, 1084–1087 (2019).
51. Milankov, A. *et al.* The effects of phthalate exposure on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. *Clinica Chimica Acta* **540**, 117225 (2023).
52. Srnovršnik, T., Virant-Klun, I. & Pinter, B. Polycystic Ovary Syndrome and Endocrine Disruptors (Bisphenols, Parabens, and Triclosan)—A Systematic Review. *Life (Basel)* **13**, 138 (2023).

53. Brennan, E. *et al.* A case-control study of polychlorinated biphenyl association with metabolic and hormonal outcomes in polycystic ovary syndrome. *J Environ Sci Health C Toxicol Carcinog* **40**, 86–105 (2022).
54. SPF. Épidémiologie de l'endométriose prise en charge à l'hôpital en France : étude de 2011 à 2017. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/epidemiologie-de-l-endometriose-prise-en-charge-a-l-hopital-en-france-etude-de-2011-a-2017>.
55. Dutta, S., Banu, S. K. & Arosh, J. A. Endocrine disruptors and endometriosis. *Reproductive Toxicology* **115**, 56–73 (2023).
56. Rumph, J. T., Stephens, V. R., Archibong, A. E., Osteen, K. G. & Bruner-Tran, K. L. Environmental Endocrine Disruptors and Endometriosis. *Adv Anat Embryol Cell Biol* **232**, 57–78 (2020).
57. Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N. & Skakkebaek, N. E. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* **305**, 609–613 (1992).
58. Stukenborg, J.-B., Mitchell, R. T. & Söder, O. Endocrine disruptors and the male reproductive system. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **35**, 101567 (2021).
59. Vander Borgh, M. & Wyns, C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry* **62**, 2–10 (2018).
60. Rodprasert, W., Toppari, J. & Virtanen, H. E. Endocrine Disrupting Chemicals and Reproductive Health in Boys and Men. *Front Endocrinol (Lausanne)* **12**, 706532 (2021).
61. Gao, H. *et al.* Prenatal phthalate exposure in relation to gestational age and preterm birth in a prospective cohort study. *Environmental Research* **176**, 108530 (2019).
62. Adu-Gyamfi, E. A., Rosenfeld, C. S. & Tuteja, G. The impact of bisphenol A on the placenta†. *Biol Reprod* **106**, 826–834 (2022).

63. Kolan, A. S. & Hall, J. M. Association of Preterm Birth and Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals. *Int J Mol Sci* **24**, 1952 (2023).
64. Reed, C. E. & Fenton, S. E. Exposure to diethylstilbestrol during sensitive life stages: a legacy of heritable health effects. *Birth Defects Res C Embryo Today* **99**, 134–146 (2013).
65. Wu, Y. *et al.* Maternal exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs) and preterm birth: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Environ Pollut* **292**, 118264 (2022).
66. Cancer de la prostate et facteurs de risque • Cancer Environnement. *Cancer Environnement* <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-de-la-prostate/>.
67. Zhu, M. *et al.* Butyl benzyl phthalate promotes prostate cancer cell proliferation through miR-34a downregulation. *Toxicology in Vitro* **54**, 82–88 (2019).
68. Lacouture, A., Lafront, C., Peillex, C., Pelletier, M. & Audet-Walsh, É. Impacts of endocrine-disrupting chemicals on prostate function and cancer. *Environmental Research* **204**, 112085 (2022).
69. De Falco, M. & Laforgia, V. Combined Effects of Different Endocrine-Disrupting Chemicals (EDCs) on Prostate Gland. *Int J Environ Res Public Health* **18**, 9772 (2021).
70. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>.
71. Rocha, P. R. S., Oliveira, V. D., Vasques, C. I., dos Reis, P. E. D. & Amato, A. A. Exposure to endocrine disruptors and risk of breast cancer: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **161**, 103330 (2021).



72. Crobeddu, B., Ferraris, E., Kolasa, E. & Plante, I. Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) increases proliferation of epithelial breast cancer cells through progesterone receptor dysregulation. *Environmental Research* **173**, 165–173 (2019).
73. Wan, M. L. Y., Co, V. A. & El-Nezami, H. Endocrine disrupting chemicals and breast cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **62**, 6549–6576 (2022).
74. Mughees, M., Chugh, H. & Wajid, S. Mechanism of phthalate esters in the progression and development of breast cancer. *Drug Chem Toxicol* **45**, 1021–1025 (2022).
75. Hager, E., Chen, J. & Zhao, L. Minireview: Parabens Exposure and Breast Cancer. *Int J Environ Res Public Health* **19**, 1873 (2022).
76. Fiolet, T. *et al.* Dietary intakes of dioxins and polychlorobiphenyls (PCBs) and breast cancer risk in 9 European countries. *Environment International* **163**, 107213 (2022).
77. Cancer de l'endomètre et facteurs de risque • Cancer Environnement. *Cancer Environnement* <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-de-lendometre/>.
78. Prise en charge des cancers de l'endomètre à l'ICM | ICM Montpellier. <https://www.icm.unicancer.fr/fr/pathologies/cancers-gynecologiques/cancer-de-lendometre>.
79. Caserta, D., De Marco, M. P., Besharat, A. R. & Costanzi, F. Endocrine Disruptors and Endometrial Cancer: Molecular Mechanisms of Action and Clinical Implications, a Systematic Review. *Int J Mol Sci* **23**, 2956 (2022).
80. Mallozzi, M., Leone, C., Manurita, F., Bellati, F. & Caserta, D. Endocrine Disrupting Chemicals and Endometrial Cancer: An Overview of Recent Laboratory Evidence and Epidemiological Studies. *Int J Environ Res Public Health* **14**, 334 (2017).

81. Cancer de la thyroïde et facteurs de risque • Cancer Environnement. *Cancer Environnement* <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-de-la-thyroïde/>.
82. Ciaula, A. D., Bonfrate, L., Noviello, M. & Portincasa, P. Thyroid Function: A Target for Endocrine Disruptors, Air Pollution, and Radiofrequencies. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* **22**, 1–10.
83. Pitto, L., Gorini, F., Bianchi, F. & Guzzolino, E. New Insights into Mechanisms of Endocrine-Disrupting Chemicals in Thyroid Diseases: The Epigenetic Way. *Int J Environ Res Public Health* **17**, 7787 (2020).
84. Marotta, V. *et al.* Human exposure to bisphenol AF and diethylhexylphthalate increases susceptibility to develop differentiated thyroid cancer in patients with thyroid nodules. *Chemosphere* **218**, 885–894 (2019).
85. Diabète - Ministère de la Santé et de la Prévention. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>.
86. Obésité et surpoids. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
87. Braun Joe M. *et al.* Prenatal Bisphenol A Exposure and Early Childhood Behavior. *Environmental Health Perspectives* **117**, 1945–1952 (2009).
88. Accueil | Substitution des bisphénols. <https://substitution-bp.ineris.fr/fr>.
89. Evaluation des dangers de composés de la famille des bisphénols. *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* <https://www.anses.fr/fr/content/evaluation-des-dangers-de-compos%C3%A9s-de-la-famille-des-bisph%C3%A9nols> (2017).
90. Laboratoire d'analyse du Bisphénol A par HPLC. *FILAB* <https://filab.fr/nos-prestations/analyse/analyses-chimiques/analyse-bisphenol-a/>.

91. Gorini, F., Bustaffa, E., Coi, A., Iervasi, G. & Bianchi, F. Bisphenols as Environmental Triggers of Thyroid Dysfunction: Clues and Evidence. *Int J Environ Res Public Health* **17**, (2020).
92. Corrales, J. *et al.* Global Assessment of Bisphenol A in the Environment. *Dose Response* **13**, (2015).
93. Bisphénol A et effets sur la santé • Cancer Environnement. *Cancer Environnement* <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/bisphenol-a/>.
94. Wehbe, Z., Nasser, S. A., El-Yazbi, A., Nasreddine, S. & Eid, A. H. Estrogen and Bisphenol A in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* **22**, 23 (2020).
95. Engin, A. B. & Engin, A. The effect of environmental Bisphenol A exposure on breast cancer associated with obesity. *Environ Toxicol Pharmacol* **81**, 103544 (2021).
96. Tomza-Marciniak, A., Stępkowska, P., Kuba, J. & Pilarczyk, B. Effect of bisphenol A on reproductive processes: A review of in vitro, in vivo and epidemiological studies. *Journal of Applied Toxicology* **38**, 51–80 (2018).
97. Imprégnation de la population française par les phtalates. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. 52.
98. FAQ sur les phtalates dans les matériaux plastiques en contact avec des aliments | Autorité européenne de sécurité des aliments. <https://www.efsa.europa.eu/fr/news/faq-phthalates-plastic-food-contact-materials>.
99. [https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-03/citizens\\_phthalates\\_fr\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-03/citizens_phthalates_fr_0.pdf).
100. Search | Endocrine Disruptor List. <https://edlists.org/soeg>.
101. Phtalate. *Wikipédia* (2023).

102. Mariana, M., Feiteiro, J., Verde, I. & Cairrao, E. The effects of phthalates in the cardiovascular and reproductive systems: A review. *Environment International* **94**, 758–776 (2016).
103. Mesquita, I., Lorigo, M. & Cairrao, E. Update about the disrupting-effects of phthalates on the human reproductive system. *Molecular Reproduction and Development* **88**, 650–672 (2021).
104. Imprégnation de la population française par les parabènes. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. 41.
105. Parabènes et effets sur la santé • Cancer Environnement. *Cancer Environnement*  
<https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/parabenes/>.
106. Philippat, C. *et al.* Prenatal Exposure to Phenols and Growth in Boys. *Epidemiology* **25**, 625–635 (2014).
107. Paraben. *Wikipedia* (2023).
108. Lessmann, F. *et al.* Exposure to the plasticizer di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHTP) in Portuguese children – Urinary metabolite levels and estimated daily intakes. *Environment International* **104**, 25–32 (2017).
109. Giuliani, C. *et al.* Resveratrol has anti-thyroid effects both in vitro and in vivo. *Food and Chemical Toxicology* **107**, 237–247 (2017).
110. Oliveira, K. J., Chiamolera, M. I., Giannocco, G., Pazos-Moura, C. C. & Ortiga-Carvalho, T. M. Thyroid function disruptors: from nature to chemicals. *Journal of Molecular Endocrinology* **62**, R1–R19 (2019).
111. Qasem, R. J. The estrogenic activity of resveratrol: a comprehensive review of in vitro and in vivo evidence and the potential for endocrine disruption. *Critical Reviews in Toxicology* **50**, 439–462 (2020).
112. Resvératrol. *Wikipédia* (2023).

113. Caféine - Complément alimentaire. VIDAL  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/caffeine-theine.html>.
114. Tinwell, H., Colombel, S., Blanck, O. & Bars, R. The screening of everyday life chemicals in validated assays targeting the pituitary–gonadal axis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **66**, 184–196 (2013).
115. SemiColonWeb. Caféine. *Resimede* <http://resimede.info/glossaire/caffeine/>.
116. Yuan, G. *et al.* Associations between semen phytoestrogens concentrations and semen quality in Chinese men. *Environment International* **129**, 136–144 (2019).
117. Substances under evaluation for endocrine disruption under an EU legislation | Endocrine Disruptor List. <https://edlists.org/the-ed-lists/list-ii-substances-under-eu-investigation-endocrine-disruption>.
118. Chavarro, J. E., Toth, T. L., Sadio, S. M. & Hauser, R. Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic. *Human Reproduction* **23**, 2584–2590 (2008).
119. Daidzéine. *Wikipédia* (2021).
120. Génistéine. *Wikipédia* (2022).
121. European Commission. Directorate-General for Health and Consumers. *Opinion on triclosan : antimicrobial resistance*. (European Commission, 2010).
122. Triclosan et la résistance aux antibiotiques.  
[https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/opinions\\_layman/triclosan/fr/index.htm](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/triclosan/fr/index.htm).
123. Dhillon, G. S. *et al.* Triclosan: Current Status, Occurrence, Environmental Risks and Bioaccumulation Potential. *Int J Environ Res Public Health* **12**, 5657–5684 (2015).
124. Marques, A. C., Mariana, M. & Cairrao, E. Triclosan and Its Consequences on the Reproductive, Cardiovascular and Thyroid Levels. *IJMS* **23**, 11427 (2022).

125. Triclosan. *Wikipédia* (2023).
126. Résumé des Caractéristiques du Produit. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235927.htm>.
127. Diéthylstilbestrol. *Wikipédia* (2023).
128. L'HISTOIRE DU DISTILBÈNE® RACONTÉ AUX PETITS ENFANTS : L'EFFET TRANSGÉNÉRATIONNEL (2014).
129. Historique du Distilbène DISTILBÈNE - DES France. <https://www.des-france.org/distilbene/historique-de-la-molecule/>.
130. Palmer, J. R. *et al.* Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Environ Health* **8**, 37 (2009).
131. hypospadias - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert. <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/hypospadias>.
132. Harris, R. M. & Waring, R. H. Diethylstilboestrol—A long-term legacy. *Maturitas* **72**, 108–112 (2012).
133. Distilbène® : des risques accrus de cancer pour les filles. *Ligue contre le cancer* [https://www.ligue-cancer.net/vivre/article/26749\\_distilbener-des-risques-accrus-de-cancer-pour-les-filles](https://www.ligue-cancer.net/vivre/article/26749_distilbener-des-risques-accrus-de-cancer-pour-les-filles).
134. Guénel, P. Perturbateurs endocriniens et cancer du sein. 4 (2014).
135. Partitioning of PCBs from air to clothing materials in a Danish apartment - Morrison - 2018 - Indoor Air - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary-wiley-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1111/ina.12411>.
136. He, Q.-L., Zhang, L. & Liu, S.-Z. Effects of Polychlorinated Biphenyls on Animal Reproductive Systems and Epigenetic Modifications. *Bull Environ Contam Toxicol* **107**, 398–405 (2021).

137. Polychlorobiphényles et effets sur la santé • Cancer Environnement. *Cancer Environnement* <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/polychlorobiphenyles-pcb/>.
138. La Rocca, C. & Mantovani, A. From environment to food: the case of PCB. *Ann Ist Super Sanita* **42**, 410–416 (2006).
139. Polychlorobiphényle. *Wikipédia* (2023).
140. Fiandanese, N. *et al.* Maternal exposure to a mixture of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and polychlorinated biphenyls (PCBs) causes reproductive dysfunction in adult male mouse offspring. *Reproductive Toxicology* **65**, 123–132 (2016).
141. Curtis, S. W. *et al.* Thyroid hormone levels associate with exposure to polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls in adults exposed as children. *Environ Health* **18**, 75 (2019).
142. Pessah, I. N., Lein, P. J., Seegal, R. F. & Sagiv, S. K. Neurotoxicity of Polychlorinated Biphenyls and Related Organohalogenes. *Acta Neuropathol* **138**, 363–387 (2019).
143. Patel, J. F., Hartman, T. J., Sjodin, A., Northstone, K. & Taylor, E. V. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and fetal growth in British girls. *Environment International* **116**, 116–121 (2018).
144. |. <https://www.anses.fr/fr/content/ions-perchlorate-travaux-et-recommandations-de-1%E2%80%99anses>.
145. Perchlorates dans l'eau du robinet - Ministère des Solidarités et de la Santé. <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/eaux/article/perchlorates-dans-l-eau-du-robinet>.
146. HPLC Methods for analysis of Perchlorate ion. *HELIX Chromatography* <https://helixchrom.com/compounds/perchlorate-ion/> (2019).

147. Leung, A. M., Pearce, E. N. & Braverman, L. E. Perchlorate, iodine and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **24**, 133–141 (2010).
148. Vandenberg, L. N. *et al.* Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocrine Reviews* **33**, 378–455 (2012).
149. Steinmaus, C. M. Perchlorate in Water Supplies: Sources, Exposures, and Health Effects. *Curr Environ Health Rep* **3**, 136–143 (2016).
150. Pleus, R. C. & Corey, L. M. Environmental exposure to perchlorate: A review of toxicology and human health. *Toxicology and Applied Pharmacology* **358**, 102–109 (2018).
151. Niziński, P., Błażewicz, A., Kończyk, J. & Michalski, R. Perchlorate – properties, toxicity and human health effects: an updated review. *Reviews on Environmental Health* **36**, 199–222 (2021).
152. Larousse, É. Définitions : toxicologie - Dictionnaire de français Larousse.  
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/toxicologie/78799>.
153. Diagrammes de relations linéaires, non linéaires et monotones.  
<https://support.minitab.com/fr-fr/minitab/20/help-and-how-to/statistics/basic-statistics/supporting-topics/basics/linear-nonlinear-and-monotonic-relationships/>.
154. Présentation de l'Anses | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.  
<https://www.anses.fr/fr/content/pr%C3%A9sentation-de-lanses>.
155. Les perturbateurs endocriniens | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/content/les-perturbateurs-endocriniens>.
156. Comprendre REACH - ECHA.  
<https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach>.



157. Règlement REACH > Titre VII | REACH INFO. [https://reach-info.ineris.fr/consultation\\_section/28654/28732#28736](https://reach-info.ineris.fr/consultation_section/28654/28732#28736).
158. Andersson, N. *et al.* Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. *EFSA Journal* **16**, e05311 (2018).
159. OECD. *Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption*. (OECD, 2018).  
doi:10.1787/9789264304741-en.
160. RES. Commission européenne : consultation publique sur les perturbateurs endocriniens. *Réseau Environnement Santé* <http://www.reseau-environnement-sante.fr/commission-europeenne-consultation-publique-sur-les-perturbateurs-endocriniens/> (2020).
161. SWD\_on\_Endocrines\_disruptors.pdf.
162. SWD(2020) 225 final - Executive summary of the Fitness check on endocrine disruptors.
163. Demeneix, B. Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection.
164. Ortiga-Carvalho, T. M., Chiamolera, M. I., Pazos-Moura, C. C. & Wondisford, F. E. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol* **6**, 1387–1428 (2016).
165. Shahid, M. A. & Sharma, S. Physiology, Thyroid Hormone. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2020).
166. Pérez-Martin, A. Physiologie de la glande thyroïde. 9 (2007).
167. Rousset, B. Structure, expression tissulaire et régulation de l'expression du symporteur Na<sup>+</sup> / I<sup>-</sup>. [/data/revues/00034266/00620005/472\\_2/](/data/revues/00034266/00620005/472_2/) (2008).
168. Carvalho, D. P. & Dupuy, C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Molecular and Cellular Endocrinology* **458**, 6–15 (2017).

169. van der Spek, A. H., Fliers, E. & Boelen, A. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. *Molecular and Cellular Endocrinology* **458**, 29–38 (2017).
170. Cohen-Lehman, J., Dahl, P., Danzi, S. & Klein, I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* **6**, 34–41 (2010).
171. Espiard, S. & Vlaeminck-Guillem, V. Structure et physiologie de la thyroïde. *EMC-Endocrinologie Nutrition* **16**, 18 (2019).
172. Schwartz, C. E. & Stevenson, R. E. The MCT8 thyroid hormone transporter and Allan--Herndon--Dudley syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **21**, 307–321 (2007).
173. Bernal, J. Thyroid Hormones in Brain Development and Function. in *Endotext* (eds. Feingold, K. R. et al.) (MDText.com, Inc., 2000).
174. Groeneweg, S., van Geest, F. S., Peeters, R. P., Heuer, H. & Visser, W. E. Thyroid Hormone Transporters. *Endocrine Reviews* **41**, 146–201 (2020).
175. Salveridou, E., Mayerl, S., Sundaram, S. M., Markova, B. & Heuer, H. Tissue-Specific Function of Thyroid Hormone Transporters: New Insights from Mouse Models. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **128**, 423–427 (2020).
176. Plantin-Carrenard, E., Foglietti, M.-J. & Beaudeau, J.-L. Le symporteur sodium/iodure : données récentes et perspectives thérapeutiques. *Pathologie Biologie* **53**, 174–182 (2005).
177. Ruf, J. & Carayon, P. Structural and functional aspects of thyroid peroxidase. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **445**, 269–277 (2006).
178. Monoiodotyrosine. *Wikipédia* (2018).
179. Diiodotyrosine. *Wikipédia* (2018).
180. Prezioso, G., Giannini, C. & Chiarelli, F. Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. *HRP* **90**, 73–81 (2018).

181. Ortega-Carvalho, T. M., Sidhaye, A. R. & Wondisford, F. E. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nat Rev Endocrinol* **10**, 582–591 (2014).
182. Carosa, E., Lenzi, A. & Jannini, E. A. Thyroid hormone receptors and ligands, tissue distribution and sexual behavior. *Molecular and Cellular Endocrinology* **467**, 49–59 (2018).
183. Williams, G. R. Cloning and Characterization of Two Novel Thyroid Hormone Receptor  $\beta$  Isoforms. *Mol Cell Biol* **20**, 8329–8342 (2000).
184. Gilbert, M. E., Rovet, J., Chen, Z. & Koibuchi, N. Developmental thyroid hormone disruption: Prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *NeuroToxicology* **33**, 842–852 (2012).
185. Salisbury, S. Cretinism: The past, present and future of diagnosis and cure. *Paediatr Child Health* **8**, 105–106 (2003).
186. Moriyama, K. *et al.* Thyroid Hormone Action Is Disrupted by Bisphenol A as an Antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **87**, 5185–5190 (2002).
187. Heimeier, R. A., Das, B., Buchholz, D. R. & Shi, Y.-B. The Xenoestrogen Bisphenol A Inhibits Postembryonic Vertebrate Development by Antagonizing Gene Regulation by Thyroid Hormone. *Endocrinology* **150**, 2964–2973 (2009).
188. Hu, C. *et al.* Bisphenol analogues induce thyroid dysfunction via the disruption of the thyroid hormone synthesis pathway. *Science of The Total Environment* **900**, 165711 (2023).
189. Wang, T. *et al.* Urinary bisphenol a concentration and thyroid function in Chinese adults. *Epidemiology* **24**, 295–302 (2013).

190. Chevrier Jonathan *et al.* Maternal Urinary Bisphenol A during Pregnancy and Maternal and Neonatal Thyroid Function in the CHAMACOS Study. *Environmental Health Perspectives* **121**, 138–144 (2013).
191. Braun, J. M. *et al.* Impact of Early-Life Bisphenol A Exposure on Behavior and Executive Function in Children. *Pediatrics* **128**, 873–882 (2011).
192. Derakhshan, A. *et al.* Association of urinary bisphenols and triclosan with thyroid function during early pregnancy. *Environment International* **133**, 105123 (2019).
193. Jang, Y. *et al.* Associations Between Thyroid Hormone Levels and Urinary Concentrations of Bisphenol A, F, and S in 6-Year-old Children in Korea. *J Prev Med Public Health* **54**, 37–45 (2021).
194. Liu, C., Zhao, L., Wei, L. & Li, L. DEHP reduces thyroid hormones via interacting with hormone synthesis-related proteins, deiodinases, transthyretin, receptors, and hepatic enzymes in rats. *Environ Sci Pollut Res* **22**, 12711–12719 (2015).
195. Wu, H. *et al.* Novel insights into di-(2-ethylhexyl)phthalate activation: Implications for the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Mol Med Rep* **23**, 290 (2021).
196. Sousa-Vidal, É. K., Henrique, G., da Silva, R. E. C. & Serrano-Nascimento, C. Intrauterine exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) disrupts the function of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis of the F1 rats during adult life. *Front Endocrinol (Lausanne)* **13**, 995491 (2023).
197. Zhang, X. *et al.* Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and thyroid: biological mechanisms of interference and possible clinical implications. *Environ Sci Pollut Res* **29**, 1634–1644 (2022).
198. Meeker, J. D. & Ferguson, K. K. Relationship between Urinary Phthalate and Bisphenol A Concentrations and Serum Thyroid Measures in U.S. Adults and Adolescents from the

- National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008. *Environmental Health Perspectives* **119**, 1396–1402 (2011).
199. Yao, H.-Y. *et al.* Maternal phthalate exposure during the first trimester and serum thyroid hormones in pregnant women and their newborns. *Chemosphere* **157**, 42–48 (2016).
200. Cathey, A. L. *et al.* Associations of Phthalates and Phthalate Replacements With CRH and Other Hormones Among Pregnant Women in Puerto Rico. *J Endocr Soc* **3**, 1127–1149 (2019).
201. Nassar, G. N. & Leslie, S. W. Physiology, Testosterone. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2021).
202. Structure du système reproducteur masculin - Problèmes de santé de l'homme. *Manuels MSD pour le grand public* <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-l%E2%80%99homme/biologie-du-syst%C3%A8me-reproducteur-masculin/structure-du-syst%C3%A8me-reproducteur-masculin>.
203. Gurung, P., Yetiskul, E. & Jialal, I. Physiology, Male Reproductive System. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2021).
204. Anatomie et physiologie des testicules - Cours soignants. *EspaceSoignant.com* <https://www.espacesoignant.com/soignant/anatomie-physiologie/anatomie-physiologie-des-testicules>.
205. Smith, L. B. & Walker, W. H. The Regulation of Spermatogenesis by Androgens. *Semin Cell Dev Biol* **0**, 2–13 (2014).
206. La physiologie de l'appareil reproducteur masculin et féminin - Physiologie humaine et physiopathologie - ClinicalKey Student. <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000485>.

207. A quoi sert la testostérone ? *Sciences et Avenir* [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/a-quoi-sert-la-testosterone\\_115403](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/a-quoi-sert-la-testosterone_115403).
208. Mawhinney, M. & Mariotti, A. Physiology, pathology and pharmacology of the male reproductive system. *Periodontology 2000* **61**, 232–251 (2013).
209. Blanchard, Y. & Robaire, B. Le mode d’action des androgènes et la 5 $\alpha$ -réductase. *Mechanism of androgen action and role of 5 $\alpha$ -reductase* (1997) doi:10.4267/10608/401.
210. Qu’est-ce le dihydrotestostérone | Yetkin Bayer. <https://www.yetkinbayer.com/fr/quest-ce-le-dihydrotestosterone.html> (2020).
211. DHT - Dihydrotestostérone - sérum | Référentiel des examens. *Eurofins Biomnis* <https://www.eurofins-biomnis.com/en/english-news/>.
212. Matsumoto, T. *et al.* The Androgen Receptor in Health and Disease. *Annu. Rev. Physiol.* **75**, 201–224 (2013).
213. Physiologie des androgènes chez l’homme adulte. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/physiologie-des-androgenes-chez-lhomme-adulte> (2018).
214. Georges, A. *et al.* Intérêt du dosage d’inhibine B dans l’exploration d’une stérilité masculine grave en vue d’AMP. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* **17**, 176–180 (2002).
215. 11. Metabolism of Testosterone, Dihydrotestosterone, Estrone and Estradiol. <https://www.ergogenics.org/anabolenboek/index11en.html>.
216. La testostérone : une hormone essentielle à la sexualité masculine. *Brunet* <https://www.brunet.ca/sante/conseils-sante/testosterone-sexualite-masculine/>.
217. Universalis, E. SEXUALISATION, biologie. *Encyclopædia Universalis* <https://www.universalis.fr/encyclopedie/sexualisation-biologie/>.
218. Dunn, J. F., Nisula, B. C. & Rodbard, D. Transport of Steroid Hormones: Binding of 21 Endogenous Steroids to Both Testosterone-Binding Globulin and Corticosteroid-Binding

- Globulin in Human Plasma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **53**, 58–68 (1981).
219. Narayanan, R., Coss, C. C. & Dalton, J. T. Development of Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs). *Mol Cell Endocrinol* **465**, 134–142 (2018).
220. Tan, M. E., Li, J., Xu, H. E., Melcher, K. & Yong, E. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin* **36**, 3–23 (2015).
221. Hirsutisme et hypertrichose - Troubles dermatologiques. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/troubles-des-cheveux-et-des-pois/hirsutisme-et-hypertrichose>.
222. Organes génitaux féminins externes - Problèmes de santé de la femme. *Manuels MSD pour le grand public* <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/biologie-de-l%E2%80%99appareil-g%C3%A9nital-f%C3%A9minin/organes-g%C3%A9nitaux-f%C3%A9minins-externes>.
223. Organes génitaux féminins internes - Problèmes de santé de la femme. *Manuels MSD pour le grand public* <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/biologie-de-l%E2%80%99appareil-g%C3%A9nital-f%C3%A9minin/organes-g%C3%A9nitaux-f%C3%A9minins-internes>.
224. Bachelot, A. Physiologie ovarienne. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* **10**, 1–11 (2013).
225. Fuentes, N. & Silveyra, P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol* **116**, 135–170 (2019).
226. Oestrogènes (Estrogens) : définition et rôles chez la femme. [https://www.aly-abbara.com/livre\\_gyn\\_obs/termes/oestrogenes.html](https://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/oestrogenes.html).
227. Barkhem, T. *et al.* Differential Response of Estrogen Receptor  $\alpha$  and Estrogen Receptor  $\beta$  to Partial Estrogen Agonists/Antagonists. *Mol Pharmacol* **54**, 105–112 (1998).

228. Nelson, L. R. & Bulun, S. E. Estrogen production and action. *Journal of the American Academy of Dermatology* **45**, S116–S124 (2001).
229. Vrtačnik, P., Ostanek, B., Mencej-Bedrač, S. & Marc, J. The many faces of estrogen signaling. *Biochem Med (Zagreb)* **24**, 329–342 (2014).
230. Qu'est-ce que les oestrogènes et à quoi servent-ils ? - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. <https://www.chu-toulouse.fr/qu-est-ce-que-les-oestrogenes-et-a>.
231. Le cycle menstruel. <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>.
232. Wang, S. Toxicogenomics-based in vitro alternatives for estrogenicity testing.
233. Pelekanou, V. *et al.* Estrogen receptor-alpha isoforms are the main estrogen receptors expressed in non-small cell lung carcinoma. *Steroids* **142**, 65–76 (2019).
234. Younes, M. & Honma, N. Estrogen Receptor  $\beta$ . *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* **135**, 63–66 (2011).
235. Paterni, I., Granchi, C., Katzenellenbogen, J. A. & Minutolo, F. Estrogen Receptors Alpha (ER $\alpha$ ) and Beta (ER $\beta$ ): Subtype-Selective Ligands and Clinical Potential. *Steroids* **0**, 13–29 (2014).
236. Shufelt, C. L., Torbati, T. & Dutra, E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Seminars in reproductive medicine* **35**, 256 (2017).
237. Formathon - Congrès de médecine Générale. <https://formathon.fr/Formathon/311/le-suivi-de-la-femme-en-perimenopause>.
238. Chevalier, N. Item 124 - Ménopause, Insuffisance ovarienne prématurée. *Société Française d'Endocrinologie* <https://www.s fendocrino.org/item-124-menopause/> (2022).
239. Inserm. Ménopause · Inserm, La science pour la santé. *Inserm* <https://www.inserm.fr/dossier/menopause/>.



240. Changements fibrokystiques - Les maladies du sein. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Changements-fibrokystiques>.
241. Tribout, B. & Gencer, B. Risque thrombotique sous procréation médicalement assistée. *Rev Med Suisse* **281**, 357–360 (2011).
242. Perturbateurs endocriniens / Le bisphénol A (BPA). <https://spip.telug.ca/pe/spip.php?article6>.
243. Vogel, S. A. The Politics of Plastics: The Making and Unmaking of Bisphenol A “Safety”. *Am J Public Health* **99**, S559–S566 (2009).
244. Faheem, M. & Bhandari, R. K. Detrimental Effects of Bisphenol Compounds on Physiology and Reproduction in Fish: A Literature Review. *Environmental Toxicology and Pharmacology* **81**, 103497 (2021).
245. Chianese, R. *et al.* Chronic exposure to low dose of bisphenol A impacts on the first round of spermatogenesis via SIRT1 modulation. *Sci Rep* **8**, 2961 (2018).
246. Ullah, A. *et al.* Impact of low-dose chronic exposure to bisphenol A and its analogue bisphenol B, bisphenol F and bisphenol S on hypothalamo-pituitary-testicular activities in adult rats: A focus on the possible hormonal mode of action. *Food and Chemical Toxicology* **121**, 24–36 (2018).
247. Eladak, S. *et al.* A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertility and Sterility* **103**, 11–21 (2015).
248. Kawa, I. A. *et al.* Endocrine disrupting chemical Bisphenol A and its potential effects on female health. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* **15**, 803–811 (2021).
249. Pivonello, C. *et al.* Bisphenol A: an emerging threat to female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology* **18**, 22 (2020).

250. Rubin, B. S., Murray, M. K., Damassa, D. A., King, J. C. & Soto, A. M. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environmental Health Perspectives* **109**, 675–680 (2001).
251. Briño-Enríquez, M. A. *et al.* Human meiotic progression and recombination are affected by Bisphenol A exposure during in vitro human oocyte development. *Human Reproduction* **26**, 2807–2818 (2011).
252. Caserta, D. *et al.* The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecological Endocrinology* **29**, 444–447 (2013).
253. Zhou, W. *et al.* Bisphenol A and Ovarian Reserve among Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **14**, 18 (2017).
254. Chen, W., Lau, S.-W., Fan, Y., Wu, R. S. S. & Ge, W. Juvenile exposure to bisphenol A promotes ovarian differentiation but suppresses its growth - Potential involvement of pituitary follicle-stimulating hormone. *Aquat Toxicol* **193**, 111–121 (2017).
255. Zhang, H.-Q. *et al.* Fetal exposure to bisphenol A affects the primordial follicle formation by inhibiting the meiotic progression of oocytes. *Mol Biol Rep* **39**, 5651–5657 (2012).
256. Barrett, E. S. *et al.* First-Trimester Urinary Bisphenol A Concentration in Relation to Anogenital Distance, an Androgen-Sensitive Measure of Reproductive Development, in Infant Girls. *Environmental Health Perspectives* **125**, 077008.
257. Christiansen, S. *et al.* Low-dose effects of bisphenol A on early sexual development in male and female rats. *Reproduction* **147**, 477–487 (2014).
258. Miao, M. *et al.* In utero exposure to bisphenol-A and anogenital distance of male offspring. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* **91**, 867–872 (2011).

259. Huang, S. *et al.* Bisphenol A and bisphenol S exposures during pregnancy and gestational age – A longitudinal study in China. *Chemosphere* **237**, 124426 (2019).
260. Park, S.-H. *et al.* Cell Growth of Ovarian Cancer Cells is Stimulated by Xenoestrogens through an Estrogen-Dependent Pathway, but Their Stimulation of Cell Growth Appears not to be Involved in the Activation of the Mitogen-Activated Protein Kinases ERK-1 and p38. *Journal of Reproduction and Development* **55**, 23–29 (2009).
261. Cantonwine, D. *et al.* Bisphenol a exposure in Mexico City and risk of prematurity: a pilot nested case control study. *Environ Health* **9**, 62 (2010).
262. Cantonwine, D. E., Ferguson, K. K., Mukherjee, B., McElrath, T. F. & Meeker, J. D. Urinary Bisphenol A Levels during Pregnancy and Risk of Preterm Birth. *Environ Health Perspect* **123**, 895–901 (2015).
263. Ao, J. *et al.* Environmental exposure to bisphenol analogues and unexplained recurrent miscarriage: A case-control study. *Environmental Research* **204**, 112293 (2022).
264. Kandaraki, E. *et al.* Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Elevated Serum Levels of Bisphenol A in Women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **96**, E480–E484 (2011).
265. Hiroi, H. *et al.* Differences in Serum Bisphenol A Concentrations in Premenopausal Normal Women and Women with Endometrial Hyperplasia. *Endocrine Journal* **51**, 595–600 (2004).
266. Meeker, J. D. *et al.* Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reproductive Toxicology* **30**, 532–539 (2010).
267. Sunman, B. *et al.* Prenatal bisphenol a and phthalate exposure are risk factors for male reproductive system development and cord blood sex hormone levels. *Reproductive Toxicology* **87**, 146–155 (2019).

268. Barakat, R. *et al.* Prenatal Exposure to DEHP Induces Premature Reproductive Senescence in Male Mice. *Toxicol Sci* **156**, 96–108 (2017).
269. Barakat, R., Seymore, T., Lin, P.-C. P., Park, C. J. & Ko, C. J. Prenatal Exposure to an Environmentally Relevant Phthalate Mixture Disrupts Testicular Steroidogenesis in Adult Male Mice. *Environ Res* **172**, 194–201 (2019).
270. Qian, Y., Shao, H., Ying, X., Huang, W. & Hua, Y. The Endocrine Disruption of Prenatal Phthalate Exposure in Mother and Offspring. *Front Public Health* **8**, 366 (2020).
271. Lin, L.-C. *et al.* Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in human infants. *Chemosphere* **83**, 1192–1199 (2011).
272. Kolatorova, L. *et al.* Phthalate metabolites in maternal and cord plasma and their relations to other selected endocrine disruptors and steroids. *Physiol Res* **67**, S473–S487 (2018).
273. Araki, A. *et al.* Prenatal di(2-ethylhexyl) phthalate exposure and disruption of adrenal androgens and glucocorticoids levels in cord blood: The Hokkaido Study. *Science of The Total Environment* **581–582**, 297–304 (2017).
274. Toft, G. *et al.* Association between Pregnancy Loss and Urinary Phthalate Levels around the Time of Conception. *Environ Health Perspect* **120**, 458–463 (2012).
275. Messerlian, C. *et al.* Urinary Concentrations of Phthalate Metabolites and Pregnancy Loss Among Women Conceiving with Medically Assisted Reproduction. *Epidemiology* **27**, 879–888 (2016).
276. Gao, H. *et al.* Urinary concentrations of phthalate metabolites in early pregnancy associated with clinical pregnancy loss in Chinese women. *Sci Rep* **7**, 6800 (2017).
277. Ferguson, K. K., McElrath, T. F. & Meeker, J. D. Environmental phthalate exposure and preterm birth. *JAMA Pediatr* **168**, 61–67 (2014).

278. Bornehag, C.-G. *et al.* Prenatal Phthalate Exposures and Anogenital Distance in Swedish Boys. *Environ Health Perspect* **123**, 101–107 (2015).
279. Le plan national santé environnement (PNSE). *Ministères Écologie Énergie Territoires* <https://www.ecologie.gouv.fr/plan-national-sante-environnement-pnse>.
280. Perturbateurs endocriniens. Politique et stratégies nationales - Risques - INRS. <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/politique-et-strategie-nationales.html>.
281. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. *Ministères Écologie Énergie Territoires* <https://www.ecologie.gouv.fr/strategie-nationale-sur-perturbateurs-endocriniens>.
282. Deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens : quel bilan à mi-parcours ? *Ministères Écologie Énergie Territoires* <https://www.ecologie.gouv.fr/deuxieme-strategie-nationale-sur-perturbateurs-endocriniens-quel-bilan-mi-parcours>.
283. LOI n° 2020-105 du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire (1) - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000041553778>.
284. *Décret n° 2021-1110 du 23 août 2021 relatif à la mise à disposition des informations permettant d'identifier les perturbateurs endocriniens dans un produit. 2021-1110 (2021)*.
285. Chapitre II : Produits et objets divers. (Articles L5232-1 à L5232-5) - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000041598730/2022-01-01>.
286. La Ville agit contre les perturbateurs endocriniens. <https://www.lille.fr/Actualites/La-Ville-agit-contre-les-perturbateurs-endocriniens>.

287. RES. La Ville de Lille agit contre les perturbateurs endocriniens. *Réseau Environnement Santé* <http://www.reseau-environnement-sante.fr/la-ville-de-lille-agit-contre-les-perturbateurs-endocriniens/> (2022).
288. OECD Work Related to Endocrine Disrupters - OECD.  
<https://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdworkrelatedtoendocrinedisrupters.htm>.
289. US EPA, O. Series 890 - Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines.  
<https://www.epa.gov/test-guidelines-pesticides-and-toxic-substances/series-890-endocrine-disruptor-screening-program> (2015).
290. New Scoping Document on in vitro and ex vivo Assays for the Identification of Modulators of Thyroid Hormone Signalling | READ online. [https://read.oecd-ilibrary.org/environment/new-scoping-document-on-in-vitro-and-ex-vivo-assays-for-the-identification-of-modulators-of-thyroid-hormone-signalling\\_9789264274716-en#page1](https://read.oecd-ilibrary.org/environment/new-scoping-document-on-in-vitro-and-ex-vivo-assays-for-the-identification-of-modulators-of-thyroid-hormone-signalling_9789264274716-en#page1).
291. Bernasconi, C. *et al.* Validation of a battery of mechanistic methods relevant for the detection of chemicals that can disrupt the thyroid hormone system. *JRC Publications Repository* <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC132532> (2023) doi:10.2760/862948.
292. The ED Lists | Endocrine Disruptor List. <https://edlists.org/the-ed-lists>.
293. FOURTH ANNUAL FORUM ON ENDOCRINE DISRUPTORS - Streaming Service of the European Commission. <https://webcast.ec.europa.eu/fourth-annual-forum-on-endocrine-disruptors-22-09-21>.
294. *Règlement délégué (UE) 2023/707 de la Commission du 19 décembre 2022 modifiant le règlement (CE) no 1272/2008 en ce qui concerne les classes de danger et les critères de classification, d'étiquetage et d'emballage des substances et des mélanges (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)*. *OJ L* vol. 093 (2022).

295. Perturbateurs endocriniens - ECHA. <https://echa.europa.eu/fr/hot-topics/endocrine-disruptors>.
296. Liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation - ECHA. [https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table?p\\_p\\_id=disslists\\_WAR\\_disslistsportlet&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=normal&p\\_p\\_mode=view&\\_disslists\\_WAR\\_disslistsportlet\\_haz\\_detailed\\_concern=&\\_disslists\\_WAR\\_disslistsportlet\\_orderByCol=dte\\_inclusion&\\_disslists\\_WAR\\_disslistsportlet\\_substance\\_identifieur\\_field\\_key=&\\_disslists\\_WAR\\_disslistsportlet\\_orderByType=desc&\\_disslists\\_WAR\\_disslistsportlet\\_dte\\_inclusionFrom=&\\_disslists\\_WAR\\_disslistsportlet\\_dte\\_inclusionTo=&\\_disslists\\_WAR\\_disslistsportlet\\_doSearch=&\\_disslists\\_WAR\\_disslistsportlet\\_deltaParamValue=50&\\_disslists\\_WAR\\_disslistsportlet\\_resetCur=false&\\_disslists\\_WAR\\_disslistsportlet\\_delta=200](https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table?p_p_id=disslists_WAR_disslistsportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_disslists_WAR_disslistsportlet_haz_detailed_concern=&_disslists_WAR_disslistsportlet_orderByCol=dte_inclusion&_disslists_WAR_disslistsportlet_substance_identifieur_field_key=&_disslists_WAR_disslistsportlet_orderByType=desc&_disslists_WAR_disslistsportlet_dte_inclusionFrom=&_disslists_WAR_disslistsportlet_dte_inclusionTo=&_disslists_WAR_disslistsportlet_doSearch=&_disslists_WAR_disslistsportlet_deltaParamValue=50&_disslists_WAR_disslistsportlet_resetCur=false&_disslists_WAR_disslistsportlet_delta=200).
297. SVHC : substances extrêmement préoccupantes | Ineris. <https://www.ineris.fr/fr/risques/dossiers-thematiques/substances-chimiques-consommation-scan4chem-accompagne/svhc-substances>.
298. SCIP - ECHA. <https://echa.europa.eu/fr/scip>.
299. Information réglementaire | Substitution des phtalates. <https://substitution-phtalates.ineris.fr/fr/information-reglementaire>.
300. Information réglementaire | Substitution des bisphénols. <https://substitution-bp.ineris.fr/fr/information-reglementaire>.
301. *Commission Regulation (EU) 2021/2045 of 23 November 2021 amending Annex XIV to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) (Text with EEA relevance). OJ L vol. 418 (2021).*

302. Décret n°2006-1361 du 9 novembre 2006 relatif à la limitation de l'emploi de certains phtalates dans les jouets et les articles de puériculture. - Légifrance.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000006054690>.
303. *Directive déléguée (UE) 2015/863 de la Commission du 31 mars 2015 modifiant l'annexe II de la directive 2011/65/UE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la liste des substances soumises à limitations (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). OJ L vol. 137 (2015).*
304. Règlement (CE) n o 1272/2008 du Parlement européen et du Con... - EUR-Lex.  
<https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/classification-packaging-and-labelling-of-chemical-substances-and-mixtures.html>.
305. Pictogrammes CLP - ECHA. <https://echa.europa.eu/fr/regulations/clp/clp-pictograms>.
306. Règlement CLP > Introduction | CLP INFO. <https://clp-info.ineris.fr/reglementation-clp>.
307. Contrôle du marché des DM. ANSM <https://ansm.sante.fr/documents/referance/controle-du-marche-des-dm>.
308. Pictogrammes des dispositifs médicaux - OMEDIT Pays de la Loire. *OMEDIT*  
<https://www.omedit-paysdelaloire.fr/bon-usage-des-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/pictogrammes/>.
309. Arrêté du 30 avril 2009 relatif aux conditions de mise sur le marché des produits de construction et de décoration contenant des substances cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques de catégorie 1 ou 2 - Légifrance.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020671607>.
310. RÈGLEMENT (UE) 2018/ 1513 DE LA COMMISSION - du 10 octobre 2018 - modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) no 1907/ 2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances



(REACH), en ce qui concerne certaines substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) des catégories 1A ou 1B.

311. Mise en œuvre de la Loi bisphénol A (BPA).

<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/mise-en-oeuvre-loi-bisphenol-a-bpa>.

312. Règlement d'exécution (UE) no 321/2011 de la Commission du 1er avril 2011 modifiant le règlement (UE) no 10/2011 en ce qui concerne la restriction de l'utilisation du bisphénol A dans les biberons en plastique pour nourrissons Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.

313. RÈGLEMENT (UE) 2018/ 213 DE LA COMMISSION - du 12 février 2018 - relatif à l'utilisation du bisphénol A dans les vernis et les revêtements destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires et modifiant le règlement (UE) no 10/ 2011 en ce qui concerne l'utilisation de cette substance dans les matériaux en matière plastique entrant en contact avec des denrées alimentaires.

314. EUR-Lex - 32020L2184 - FR - EUR-Lex. <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj>.

315. *Directive 2009/48/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2009 on the safety of toys (Text with EEA relevance)Text with EEA relevance.* (2019).

316. Le bisphénol A dans les aliments présente des risques pour la santé | EFSA.

<https://www.efsa.europa.eu/fr/news/bisphenol-food-health-risk> (2023).

317. Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs | EFSA. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6857> (2023).

318. *Commission Regulation (EU) 2016/2235 of 12 December 2016 amending Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) as regards bisphenol A (Text with EEA relevance ). OJ L vol. 337 (2016).*

319. All news - ECHA. <https://echa.europa.eu/fr/-/bisphenol-s-has-replaced-bisphenol-a-in-thermal-paper>.
320. Ruffinengo, E. Le bisphénol S, substitut du bisphénol A est lui aussi un perturbateur endocrinien. *WECF France* <https://wecf-france.org/le-bisphenol-s-le-substitut-du-bisphenol-a-est-lui-aussi-un-perturbateur-endocrinien/> (2019).
321. Perturbateurs endocriniens : pourquoi les remplaçants du bisphénol A posent aussi problème. *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* <https://www.anses.fr/fr/content/perturbateurs-endocriniens-pourquoi-les-repla%C3%A7ants-du-bisph%C3%A9nol-posent-aussi-probl%C3%A8me> (2022).
322. Les sigles du plastique. *Olmoplast* <https://www.olmiplast.fr/les-sigles-du-plastique/> (2018).
323. Identification Plastique. *perturbateur-endocrinien.com* <https://www.perturbateur-endocrinien.com/identification-plastique/>.
324. Polychlorure de vinyle (PVC) - Base de données Plastiques, risque et analyse thermique - INRS. [https://www.inrs.fr/publications/bdd/plastiques/polymere.html?refINRS=PLASTIQUES\\_polymere\\_12](https://www.inrs.fr/publications/bdd/plastiques/polymere.html?refINRS=PLASTIQUES_polymere_12).
325. Comment analyser mon environnement ? – Perturbateurs Endocriniens. <https://lesperturbateursendocriniens-mamaison.com/comment-analyser-mon-environnement/>.
326. La cuisine – Perturbateurs Endocriniens. <https://lesperturbateursendocriniens-mamaison.com/la-cuisine/>.
327. Protégez-Vous. Les 7 familles de plastique. <https://www.protegez-vous.ca/sante-et-alimentation/numeros-plastique> (2020).

328. Polycarbonate (PC) - Base de données Plastiques, risque et analyse thermique - INRS.  
[https://www.inrs.fr/publications/bdd/plastiques/polymere.html?refINRS=PLASTIQUES\\_polymere\\_11](https://www.inrs.fr/publications/bdd/plastiques/polymere.html?refINRS=PLASTIQUES_polymere_11).
329. Public exposure to widely used Bisphenol A exceeds acceptable health safety levels.  
<https://www.eea.europa.eu/en/newsroom/news/public-exposure-to-bisphenol-a> (2023).
330. Prevention, O. La prévention des risques professionnels des perturbateurs endocriniens.  
<https://www.officiel-prevention.com/dossier/protections-collectives-organisation-ergonomie/risque-chimique-2/la-prevention-des-risques-professionnels-des-perturbateurs-endocriniens>.
331. Perturbateurs endocriniens. Prévention des risques - Risques - INRS.  
<https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/prevention-des-risques.html>.
332. Comment se protéger des perturbateurs endocriniens à la maison ?  
<https://www.alptis.org/esprit-alptis/cap-sante-durable/chasser-perturbateurs-endocriniens-pesticides-de-maison/>.
333. Perturbateurs endocriniens – Comment s’en prémunir ?  
<https://www.quechoisir.org/conseils-perturbateurs-endocriniens-comment-s-en-premunir-n42384/>.
334. Perturbateurs Endocriniens - ma maison. <https://lesperturbateursendocriniens-mamaison.com/>.
335. GOTS. <https://www.labelinfo.be/fr/label/gots>.
336. Oeko-tex 100. <https://www.labelinfo.be/fr/label/construction-oeko-tex-100>.
337. Caporale, N. *et al.* From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *Science* **375**, eabe8244 (2022).
338. RES. Présentation de l’opération Zéro Phtalates. *Réseau Environnement Santé*  
<https://www.reseau-environnement-sante.fr/operation-zero-phtalates/> (2020).

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom : BAILLIEUX**  
**Prénom : Marie**

**Titre de la thèse : Les impacts des perturbateurs endocriniens sur la thyroïde, la reproduction et les stratégies de prévention.**

**Mots-clés : Perturbateurs endocriniens, impacts thyroïdiens, impacts sur la reproduction, réglementation, prévention.**

---

**Résumé :**

A l'heure actuelle, les perturbateurs endocriniens sont une préoccupation majeure. Ils sont présents dans notre quotidien et peuvent avoir un impact sur la santé humaine. Quelles sont les répercussions sur les systèmes thyroïdien et de la reproduction ?

Les perturbateurs endocriniens sont aussi, assurément, un sujet politico-médiatique mondial. La réglementation des perturbateurs endocriniens se met en place progressivement. Il est utopique de vouloir s'en débarrasser totalement, des axes de prévention et d'amélioration peuvent alors permettre de limiter l'exposition...

---

**Membres du jury :**

**Président :** Professeur Damien CUNY, Faculté de pharmacie Lille

**Directeur de thèse :** Professeur Damien CUNY, Faculté de pharmacie Lille

**Assesseurs :**

Mme Beatrice GRAVE, Maitre de conférences, Faculté de Pharmacie Lille

Mme Anne GARAT, Maitre de conférences Dr en Pharmacie Praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie Lille

**Membre extérieur :**

Hélène MOCHE, Ingénieur de recherche PhD et Dr en Pharmacie, Institut Pasteur de Lille