

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل  
Université Mohammed -Seddik Benyahia – Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de la  
Vie  
Département : Biologie Moléculaire et  
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة  
قسم: البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

## Mémoire de Master

Filière : Sciences biologiques

Option : Sciences pharmacologiques

## THÈME

**Exposition du consommateur aux perturbateurs endocriniens  
par les produits alimentaires et cosmétiques, dangers et  
contraintes**

### Membres de Jury

Président : Dr. LEBSIR D.  
Examineur : Mm AZZOUZ W.  
Encadreur : Dr. MEDJAHED Z.

### Présenté par :

Benhamada Aya rayene  
Benayed Ines

Année Universitaire 2020-2021

Numéro d'ordre (bibliothèque) : .....

## **Remerciement**

*Tout d'abord, nous tenons à remercier **ALLAH**, de nous avoir donné la santé,  
la volonté et la patience et le courage pour*

*Être ici ce jour là.*

*Nous tenons à remercier notre encadrant **Dr***

***Medjahed Zeineb** pour sa patience sa disponibilité et ses*

*Conseils toujours efficaces.*

*Nous tenons à gratifier aussi les membres du jury **Dr. LEBSIR ET Mm**  
**AZZOUZ** pour l'intérêt qu'elles ont été portées à notre travail en acceptant  
d'examiner ce modeste travail.*

*Nos remerciement vont aussi à monsieur **Leghouchi** et **Mr. Amieur chouaib**  
d'e nous avoir aidé*

*Et à tous les **employant de l'administration de la direction du commerce**  
pour leurs éclairéments et compréhension*

*Nous adressons aussi nos remerciements à **M. BOUHOUS**, chef de  
département de BMC, et à tous **les enseignants et enseignantes** de la filière  
des sciences de la nature et de la vie.*

*Enfin, nous adressons nos sincères sentiments de gratitude et de  
reconnaissances à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à  
la réalisation de ce travail.*

## Dédicace

Je dédie ce mémoire :

♥ À *mon héros mon cher père* **الله يرحمها** pour sa tendresse, son amour, son affection, sa patience, son sacrifice et ses valoureux conseils durant ma vie qui m'ont donné confiance, Courage et sécurité.

♥ À *ma chère mère* pour son sacrifice.

♥ À *ma grand-mère* **الله يرحمها** qui est ma deuxième mère pour son soutien, sa gentillesse, son aide et sa confiance et surtout pour sa noblesse infinie.

♥ À *mon grand-père* pour avoir soutenu mon cheminement d'études tout le temps.

♥ Aux meilleurs *frères* du monde : *Abderrouf, Nabil, Salahddine et Islam*.

Et Aux meilleurs *sœurs* du monde : *Amira, Chaima et Marwa* sources de joie et de bonheur.

♥ À *Ragene* chère amie avant d'être mon binôme ma source d'espoir et de motivation.

♥ À tous mes amis : *Ranya, Amira, Touria*.

*la promotion pharmacologie 2020-2021 et nous leur parlerons beaucoup de réussite.*

♥ Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin que ce projet soit possible, je vous dis

Merci.

INES

## Dédicace

Je dédie ce mémoire :

♥ À *mes chers parents*

Aujourd'hui je regarde ma vie et je réalise que j'ai accompli de grandes choses grâce à vos prières et vos bons conseils.

Merci d'être toujours là pour moi ♥

♥ À *ma grand-mère* **الله يرحمها** ma deuxième mère

♥ À *mes frères* : *Mehdi et Ammar.*

♥ À la plus jolie sœur au monde *Amira.*

♥ À *Ines* ma deuxième sœur et ma source de joie avant d'être mon binôme

♥ À toutes mes amies : ma chère *Ikram*

*Touria et Sihem* mes belles rencontres de l'université

*La promotion pharmacologie 2020-2021 et nous leur parlerons beaucoup de réussite.*

♥ Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin que ce projet soit possible, je vous dis

**Merci.**



**AYA RAYENE**

**Sommaire :**

**Introduction** ..... 1

**Recherche bibliographique**

**Chapitre I : Système endocrinien**

1. Définition .....3

2. Glandes .....4

    2.1. Hypothalamus .....4

    2.2. Hypophyse .....5

    2.3. Thyroïde .....5

    2.4. Parathyroïde .....5

    2.5. Surrénales .....6

    2.6. Testicule .....6

    2.7. Pancréas .....7

    2.8. Ovaire .....8

3. Hormones .....9

**Chapitre II : Perturbateurs endocriniens**

1. Définition .....12

2. Sources d'exposition .....12

3. Mécanisme d'action .....12

    3.1. Actions génomiques et non génomiques des perturbateurs endocriniens sur les récepteurs nucléaires (RN).....13

        3.1.1. Action génomique des récepteurs nucléaires .....13

        3.1.2. Action non génomique des récepteurs nucléaires .....14

    3.2. Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens .....16

        3.2.1. Activation de la voie de signalisation d'hormone .....16

        3.2.2. Inhibition de la voie de signalisation d'hormone .....17

3.2.3. Interaction avec les composants de la voie de signalisations hormonales .....	17
3.2.4. Concentration d'hormones endogènes .....	18
3.2.5. Liaison à la protéine circulante de liaison aux hormones.....	20
3.2.6. Stimulation ou inhibition de la synthèse ou de la dégradation des protéines de liaison aux hormones.....	20
3.2.7. PE affectant la rotation des récepteurs d'hormones endogènes.....	20
4. Effet de l'exposition aux perturbateurs endocriniens sur la santé .....	21
5. Effet cocktail .....	27
6. Perturbateur endocrinien dans les produits alimentaires (Bisphénol A).....	29
6.1. Généralités.....	29
6.2. Cinétique .....	30
6.3. Sources d'exposition .....	30
6.4. Mode d'action.....	31
6.5. Effet sur la santé .....	32
7. Perturbateur endocrinien dans les produits cosmétique (Triclosan) .....	37
7.1. Généralités.....	37
7.2. Cinétique .....	38
7.3. Source d'exposition.....	38
7.4. Mode d'action .....	39
7.5. Effet sur la santé.....	41
8. Perturbateurs endocriniens dans les médicaments (Phtalate) .....	43
8.1. Généralité.....	43
8.2. Cinétique .....	44
8.3. Sources d'exposition .....	44
8.4. Mode d'action .....	46

8.5. Effet de phtalate sur la santé .....	46
8.6. Autres phtalates .....	47

**Chapitre III : PE présents dans les produits comestibles en Algérie et des Méthodes de lutte contre ces derniers**

1.Présence de PE dans les produits comestibles dans le marché algériens.....	50
1.1. Produits cosmétiques dans le marché algérien.....	50
1.2. Produits alimentaires dans le marché algérien.....	53
2. Méthodes de lutte contre les perturbateurs endocriniens.....	57
2.1. Réglementation sur les perturbateurs endocriniens .....	57
2.1.1. Algérie .....	57
2.1.2 France. ....	58
2.1.3. Union Européenne.....	58
2.1.4. Etats-Unis .....	58
2.2. Plantes médicinales et molécules naturelles.....	58
<b>Conclusion.....</b>	<b>62</b>

**Références Bibliographiques**

**Annexes**

**Résumé**

<b>Figure 01</b> : Système endocrinien humain : glandes et principales hormones.....	3
<b>Figure 02</b> : Hypophyse et hypothalamus.....	4
<b>Figure 03</b> : Les glandes thyroïde et parathyroïde.....	5
<b>Figure 04</b> : Localisation des glandes surrénales.....	6
<b>Figure 05</b> : Anatomie du testicule .....	7
<b>Figure 06</b> : Anatomie du Pancréas .....	8
<b>Figure 07</b> : Les ovaires .....	9
<b>Figure 08</b> : Mécanisme de signalisation AhR.....	13
<b>Figure 09</b> : Actions génomiques des perturbateurs endocriniens sur les récepteurs.....	14
<b>Figure 10</b> : Modèle de la signalisation canonique des hormones via les récepteurs nucléaires .....	15
<b>Figure 11</b> : Organisation structurale des protéines et des structures chimiques du PE associé .....	16
<b>Figure 12</b> : Effets perturbateurs du TCS sur le testicule la stéroïdogénèse et les modes d'action potentiels.....	18
<b>Figure 13</b> : TCS stimule la sécrétion par les cellules stromales du cancer de la prostate humaine de Vascular Facteur de croissance endothélial (VEGF).....	19
<b>Figure 14</b> : Mécanismes d'action potentiels des perturbateurs endocriniens (PE).....	21
<b>Figure 15</b> : Développement d'un syndrome métabolique ou d'un diabète de type 2.....	24
<b>Figure16</b> : Classes chimiques (et d'une molécule représentative) des perturbateurs endocriniens ayant un impact sur le système IGF.....	25
<b>Figure 17</b> : EE2 et le TNC activent PXR de façon synergique.....	28
<b>Figure 18</b> : Interaction entre l'éthinylestradiol (EE2) et le trans-nonachlor (TNC) .....	29
<b>Figure 19</b> : Structure chimique générale du bisphénol A.....	30



<b>Figure 20</b> : Voies et sources d'exposition au BPA chez l'homme et les échantillons biologiques de détection du BPA.....	31
<b>Figure 21</b> : Mécanismes d'action du bisphénol A (BPA).....	32
<b>Figure 22</b> : BPA et voies de signalisation cellulaire liées au cancer.....	33
<b>Figure 23</b> : Modèle d'action du BPA sur la cellule $\beta$ pancréatique .....	36
<b>Figure 24</b> : Structure chimique du triclosan (TCS).....	38
<b>Figure 25</b> : Source d'exposition de triclosan.....	39
<b>Figure 26</b> : TCS améliore métabolisme du glucose via la glycolyse chez l'homme cellules de la granulosa ovarienne.....	39
<b>Figure 27</b> : Mécanisme d'inhibition des mastocytes et cellules T par le TCS.....	40
<b>Figure 28</b> : Effet de triclosan sur le stress oxydatif.....	42
<b>Figure 29</b> : Structure chimique de phtalate .....	43
<b>Figure 30</b> : Voie du métabolisme des phtalates dans le corps humain.....	44
<b>Figure 31</b> : Sources potentielles d'exposition aux phtalates dans la vie quotidienne.....	45

**Liste des Tableaux**

**Tableau 01** : Hormones essentiels sécrétés par les glandes.....9

**Tableau 02** : Fenêtre d'exposition au cours d'une grossesse et impacts potentiels.....22

**Tableau 03** : Perturbateurs endocriniens et santé humaine.....26

**Tableau 04** : Effet de quelques autres perturbateurs endocriniens .....48

**Tableau 05** : Produits cosmétique utilisé en Algérie.....51

**Tableau 06** : Produits alimentaires consommés en Algérie.....54

- . **ACLY** : ATP cit rate lyase
- . **ACTH** : corticotrophine
- . **ADH** : hormone antidiurétique
- . **ADN** : acide désoxyribonucléique
- . **AFP** :  $\alpha$ -foetoprotéine
- . **AGD** : distance anogénitale raccourcie
- . **AgRP** : peptide lié à l'agouti orexigène
- . **AhR** : récepteur des hydrocarbures aryliques
- . **Akt** : protéine kinase B
- . **AMPc** : adénosine monophosphate cyclique
- . **APFO** : acide perfluorooctanoïque
- . **ARC** : arc noyau
- . **BBzP** : phtalate de benzyle et de butyle
- . **BBP**: butyl benzyl phtalate.
- . **BPA** : bisphénol A
- . **BPF** : bisphénol F
- . **BPS** : bisphénol S
- . **BzBP** : Bezybutylphthalate
- . **CART** : transcrit régulée par la cocaïne et les amphétamines
- . **Casp** : caspase
- . **CAT** : catalase
- . **CGR** : cellules gliales radiales
- . **CPP** : 5-Chloro-2-phenoxyphenol
- . **cRE** : récepteur de l'œstrogène situé dans le cytoplasme
- . **CREB** : protéine de liaison d'élément de réponse à l'adénosine monophosphate cyclique
- . **CREDO** : cadre du Groupe de recherche européen
- . **CS** : citrate synthase

- .c-Src** : pp60c-Src
- .DBD** : domaine de liaison à l'ADN
- .DBBP**: dibutylbenzyl-phtalate.
- .DDT** : dichlorodiphényltrichloro éthane
- .DEP** : phtalate de diéthyle
- .DES** : diéthylstilbestrol
- .DEHP** : di-(2-éthylhexyl)-phtalate
- .DEET** : N,N-Diéthyl-m-toluamide
- .DHT**: Androstanolone.
- .DJT** : la dose journalière tolérable
- .DiBP** : phtalate de diisobutyle
- .DiDP** : phtalate de di-isodécyle
- .DiNP** : phtalate de diisononyle (DiNP)
- .DM** : Deltaméthrine
- .DnBP** : phtalate de di-n-butyle
- .DnOP** : phtalate de di-n-octyle
- .ED** : produits chimiques perturbateurs endocriniens
- .EE2** : additive du couple éthinylestradiol
- .EFSA** : Autorité européenne de sécurité des aliments
- .EGFR** : récepteur du facteur de croissance épidermique
- .EPA** : Agence américaine de protection de l'environnement
- .ERE** : élément de réponse aux œstrogènes
- .ERK1** : kinase régulée par le signal extracellulaire 1
- .ERK2** : kinase régulée par le signal extracellulaire 2
- .ETR** : élément de réponse thyroïdienne
- .EZH2** : histone méthyltransférase liée au risque de cancer du sein
- .FasL** : ligand Fa

- .FICZ** : 6-formyindolo (3,2) carbazole
- .FPP** : 5-fluoro-2-phenoxyphenol
- .FSH** : l'hormone folliculo-stimulante
- .FT** : facteurs de transcription
- .GAPDH** : glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase
- .GD90** : mi-gestation
- .GD65** : début de gestation
- .GE**: extrait de gingembre.
- .GFP** : protéine fluorescente verte
- .GH** : hormone de croissance
- .GLUT1** : transporteur de glucose 1
- .GPCR** : le récepteur couplé aux protéines G
- .GPER** : récepteur d'œstrogène couplé à la protéine G
- .GPx** : glutathion peroxydase
- .Grb2** : protéine 2 liée au récepteur du facteur de croissance
- .GSH** : taux réduits de glutathion
- .GST** : glutathion-S-transférase
- .HDAC** : histones désacétylases
- .HUVEC** : Cellules Endothéliales de la Veine de Cordon Ombilical
- .IKK $\beta$**  : I  $\kappa$ B kinase- $\beta$
- .JAK** : Janus kinase
- .JNK** : kinase N-terminale c-Jun
- .KTZ** : kétoconazole
- .LAMP3** : protéine membranaire associée aux lysosomes 3
- .LBD** : Domaine de liaison du ligand
- .LH** : hormone lutéinisante
- .LPO** : Peroxydation lipidique

- .**MAPK** : protéine kinase activée par les mitogènes
- .**MBH** : hypothalamus médiobasal
- .**mbNRs** : récepteur nucléaires associés à la membrane
- . **MDA**: Méthylène dioxyamphétamine.
- . **MEHP**: Mono(2-éthylhexyl)phthalate.
- .**MR** : récepteur minéralocorticoïde
- . **ML**: malathion.
- .**MMP** : métalloprotéinase matricielle
- .**MS** : messagers secondaire
- . **MXC**: méthoxychlore.
- . **Np**: Nomyphénol.
- .**NPY** : neuropeptide Y
- .**nRE** : récepteur de l'œstrogènesituédansle noyau
- .**OC** : organochlorés
- .**OEO** : huile d'Olea europaea L(olive)
- .**OXphos** : phosphorylation oxydative
- .**PBDE** : polybromodiphényléthers
- .**PC** : protéines carbonyles
- .**PCB** : polychlorobiphényles
- .**PE** : perturbateurs endocriniens
- .**PFAS** : Les substances perfluoroalkyle et polyfluoroalkyle
- .**PKA** : protéine kinase A
- .**PKM** : pyruvate la kinase M
- .**PLC** : phospholipase C
- .**PMF** : poids moléculaire faible
- .**PM** : poids moléculaire

**.PNRPE** : Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens

**.POMC** : proopiomélanocortine anorexigène

**.PP** : 2 -phenoxyphenol

**.PPAR** : les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes

**.PPCI** : puberté précoce centrale idiopathique

**.Pg** : Progestérone

**.PTH** : l'hormone parathyroïdienne

**.PTEN** : Homologue de la phosphatase et de la tensine

**.PXR** : Pregnane X Receptor

**.RA** : récepteurs aux androgènes

**.RAAS** : système rénine-angiotensine-aldostérone

**.RN** : récepteurs nucléaires

**.RE $\alpha$**  : récepteur de l'estradiol $\alpha$

**.RE $\beta$**  : récepteur de l'estradiol  $\beta$

**.RE $\gamma$**  : récepteur de l'estradiol $\gamma$

**.RGF** : restriction de la croissance fœtale

**.SHBG** : protéine de liaison aux hormones stéroïdes

**.SNPE** : stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens

**.SOS** : fils d'homologue de sept ans

**.SOD** : superoxyde dismutase

**.SOPK** : syndrome des ovaires polykystiques

**.STAT** : transducteur de signal et activateur de transcription

**.TBT** : tributylétain

**.TCA** : acide tricarboxylique

**.TCS** : triclosan

**.TCDD** : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin

**.TDAH** : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

- .**TNC** : trans-nonachlore
- .**TNF $\alpha$**  : facteur de nécrose tumorale
- .**TR** : récepteurs des hormones thyroïdiennes
- .**TRH** : hormone de libération
- .**TSA** : Troubles du spectre autistique
- .**TSH** : la thyroestimuline
- .**TTR** : transthyrétine
- .**VEGF** : facteur de croissance endothélial vasculaire
- .**XRE** : éléments de réponse xénobiotiques



# ***INTRODUCTION***

Certaines substances chimiques, contenues dans des produits de consommation courante, cosmétique ou même de médicament, sont capables d'interagir avec la régulation hormonale des êtres vivants, et susceptibles d'entraîner des effets néfastes sur la santé. Elles sont connues sous le nom de « perturbateurs endocriniens » (PE). ( Rolfo et *al.*, 2020)

Ils peuvent ainsi être présents dans notre environnement quotidien, de manière diffuse.

Étant donnée la diversité des fonctions physiologiques impliquant le système endocrinien, les PE, connus pour leur action à différents niveaux et de différentes façons, peuvent agir au niveau des récepteurs cellulaires en imitant l'action d'hormones naturelles par fixation à la place du ligand endogène ou, alternativement, en bloquant ces récepteurs, empêchant ainsi l'action des hormones, ou en altérant le nombre de réceptions disponibles, ou encore en interférant avec les différents cofacteurs des récepteurs responsables de l'induction des gènes cibles des hormones. (Giulivo et *al.*, 2016).

L'interférence concerne (ou peut affecter) toutes les grandes fonctions des organismes vivants : croissance, reproduction, comportement, nutrition, métabolisme, système nerveux...etc. Chez certaines espèces animales, elle peut aussi provoquer d'autres effets comme le changement de sexe ou le changement de comportement. (Louis et *al.*, 2018 ; Street & Bernasconi, 2020).

Lorsque l'exposition est composée de plusieurs substances chimiques, se pose la question de la manière de prendre en compte leur effet combiné. Selon les cas, ils peuvent être : sans interaction notable, antagonistes (l'effet combiné est inférieur à l'effet de l'une des substances), additifs (l'effet combiné correspond à la somme des deux effets isolés), synergiques (l'effet combiné est supérieur à la somme des deux effets isolés). Le but de cette étude est de donner de plus amples informations sur l'effet cocktail des PE, ainsi que leurs cumulations dans l'organisme, pour cela ce travail est divisé en deux parties, Une recherche bibliographique a été faite sur les bases de données PubMed, Web of Science, Cochrane Library, complétée par une recherche de recommandations des autorités Algérienne. (Barbier et *al.*, 2011).

Les références ont été choisies suivant une évaluation de leur pertinence avec notre sujet.

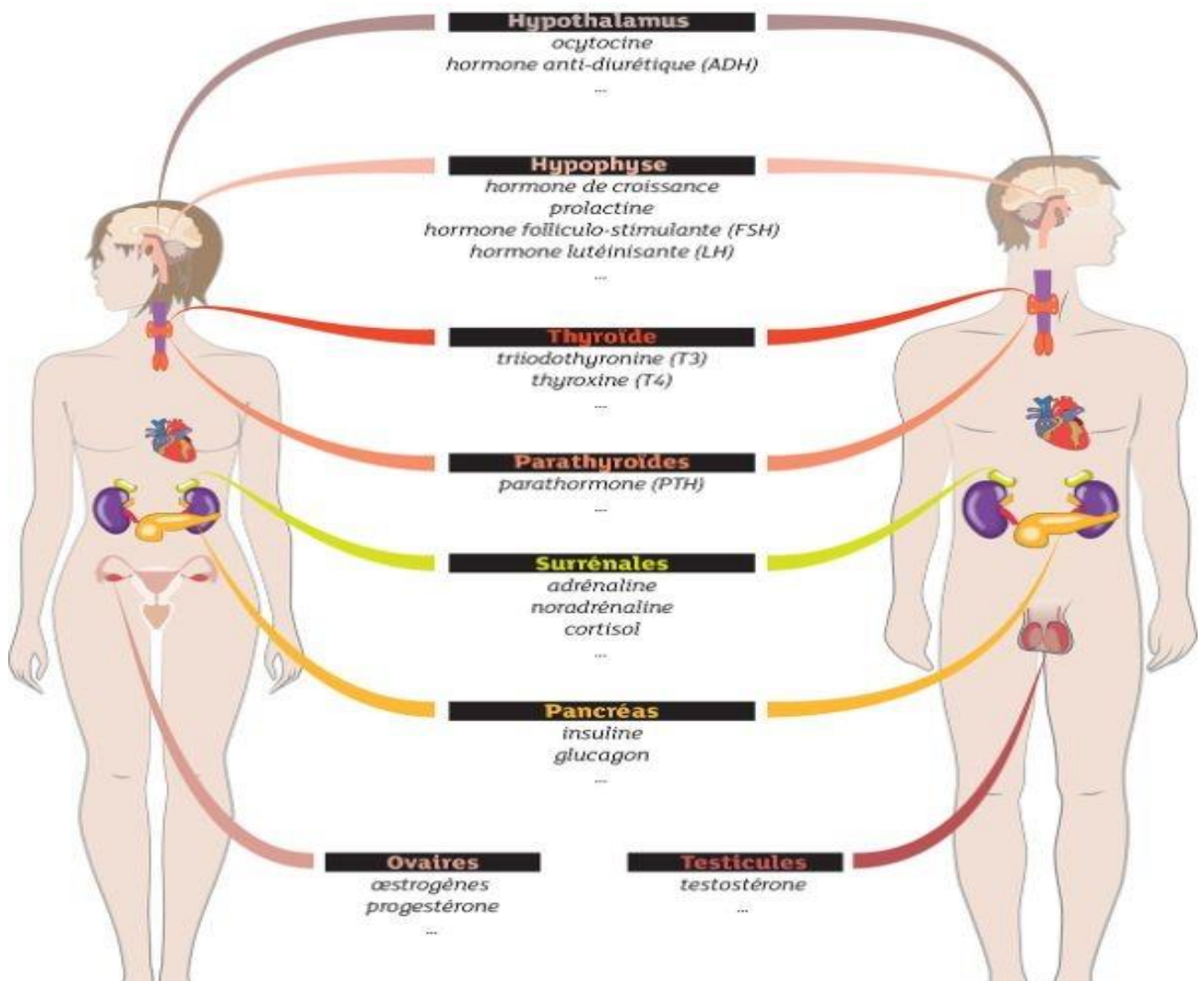
Première partie dont on définit d'une manière générale les différentes fonctions de systèmes endocriniens, ainsi que sa sensibilité et son rôle important dans les différents rôles de l'organisme,

Deuxième partie quant à elle, s'est consacrée à l'étude des perturbateurs endocriniens les plus connus ; leur mécanismes d'action ainsi que leurs effets séparés et combinés, de plus, on s'est intéressé à réaliser une enquête auprès des organismes responsables de contrôle de la qualité et des industries afin de recenser la présence de perturbateurs endocriniens de nos produits alimentaires, cosmétiques et médicamenteux, dans le marché algérien, enfin, on termine la partie par citer quelques moyens de lutte contre ses perturbateurs endocriniens, y compris dans l'environnement et dans l'organisme.

***CHAPITRE I :***  
***SYSTÈME ENDOCRINIEN***

## 1. Définition

Le système endocrinien est constitué d'un vaste réseau d'hormones (Fig.01), permettant les fonctions de coordination de dizaines de types cellulaires différents, dans des organismes multicellulaires. Ce réseau possède de nombreuses boucles de stimulation et de rétroaction en cascade, pour que les différents paramètres physiologiques (tels que glycémie, lipœdème, équilibres hydro-minéraux, etc.) et physiologiques (tels que développement, croissance, reproduction, etc.) soient placés dans la bonne gamme pour le bien, la santé de tout l'organisme, et pour la survie de l'espèce (Combarous, 2017; Warner *et al.*, 2020).



**Figure 01** : Système endocrinien humain : glandes et principales hormones (Inrs,2018).

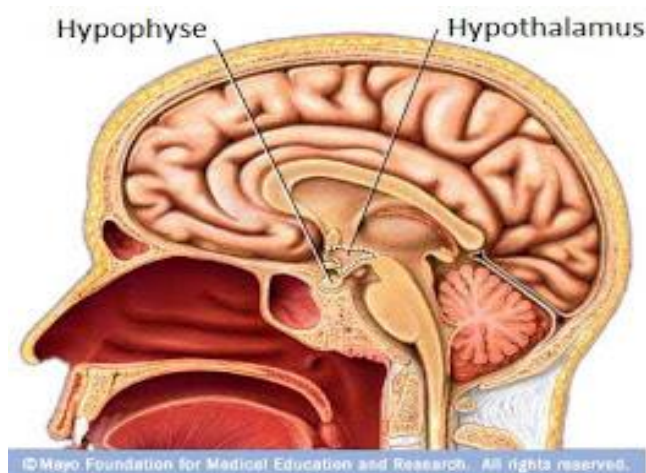
## 2. Glandes

### 2.1. Hypothalamus

L'hypothalamus est un ensemble de noyaux gris centraux, situé dans le plancher du troisième ventricule du cerveau, et qui a sous sa dépendance le contrôle d'une autre glande du cerveau : l'hypophyse (Oye et *al.*, 2019), est composé de deux populations neuronales fonctionnellement antagonistes, à savoir orexigène (AgRP)/neuropeptide Y (NPY) et proopiomélanocortine anorexigène (POMC)/transcrit régulé par la cocaïne et les amphétamines (CART) (Seong et *al.*, 2019).

### 2.2. Hypophyse

L'hypophyse (glande pituitaire), est une Glande située à la base de l'encéphale, reliée à l'hypothalamus par une tige (Fig.02), est divisée en lobes. Le lobe antérieur (adénohypophyse) sécrète de très nombreuses hormones : l'hormone de croissance (GH) la prolactine ; la corticotrophine (ACTH), la thyroïdostimuline (TSH) les hormones gonadotropes (sexuelles) : l'hormone lutéinisante (LH). L'hormone folliculostimulante (FSH), la mélanocortine (MSH). Le lobe postérieur (neurohypophyse), libère deux hormones, l'hormone antidiurétique (ADH) et l'ocytocine (Pillai et Debono, 2020).



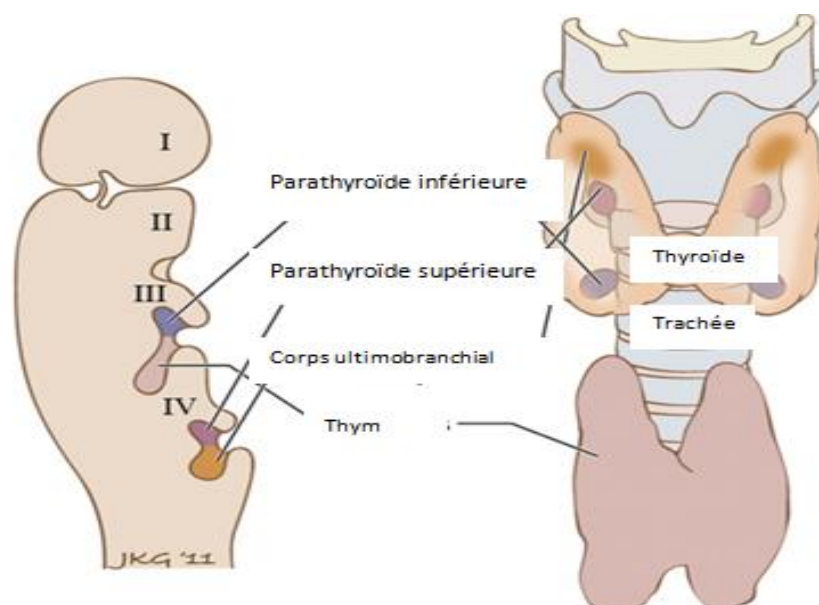
**Figure 02** : Hypophyses et hypothalamus (MFMER,2021)

### 2.3. Thyroïde

La glande thyroïde est un organe bilobé (Fig.03), situé dans la partie médiane du cou immédiatement en avant du larynx et de la trachée. Les hormones thyroïdiennes (thyroxine (T4), et triiodothyronine (T3)) stimulent le métabolisme, régulent la croissance et la maturation des tissus de l'organisme et peuvent affecter la vigilance et l'humeur. La thyroïde sécrète également la calcitonine, qui abaisse le taux sanguin de calcium (calcémie) et est un antagoniste direct de la parathormone sécrétée par les glandes parathyroïdes (De Paula & Rosen, 2010). Une action anormale des hormones thyroïdiennes entraîne plusieurs affections, notamment diabète, maladies cardiovasculaires, dysfonctionnements respiratoires, troubles immunitaires, maladie rénale chronique, carence en vitamine D, système RAS dérégulé, stress oxydatif, hypertension, vieillissement et divers cancers. De plus, l'hormone thyroïdienne régule l'expression des protéines ACE et ACE2 dans les cellules endothéliales (Kumari et al., 2020).

### 2.4. Parathyroïde

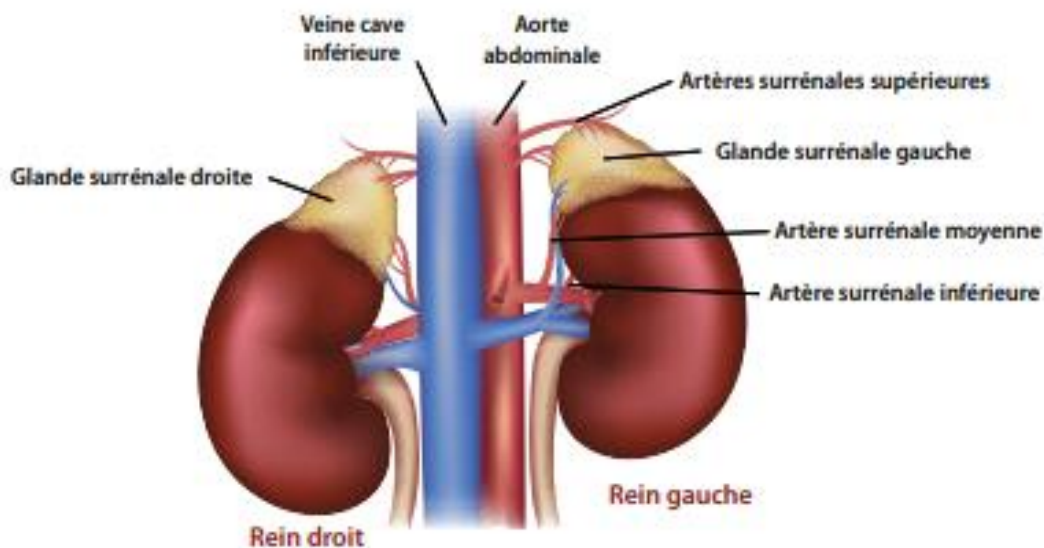
Les glandes parathyroïdes maintiennent les taux du calcium sérique (Fig.03). Les glandes sont constituées de deux principaux types de cellules : Les cellules principales contiennent un grand nombre d'appareils de Golgi et réticulum endoplasmique, des granules de sécrétion, qui produisent de l'hormone parathyroïdienne (PTH). Les cellules oxyphiles sont plus grosses et moins nombreuses (Tageldin & Martin, 2020).



**Figure03** : Les glandes thyroïde et parathyroïde (Policeni et al., 2012).

## 2.5. Surrénales

Les glandes surrénales sont deux glandes endocrines, appartenant à l'axe neuroendocrine hypothalamus-hypophyse-surrénale (HPA), de forme triangulaire, au pôle supérieur de chaque rein, dans la loge rétropéritonéale, au sein de la loge rénale (Fig.04), elles sécrètent un groupe d'hormones rassemblant l'adrénaline et la noradrénaline. Ces hormones participent au stress en augmentant la pression artérielle et le rythme cardiaque. Elles sont régulées par un mécanisme complexe de diaphonie entre ses principaux composants, pendant le stress, les hormones contribuent à l'homéostasie du corps et au maintien de l'équilibre ionique (De Lorenzo et al., 2020).

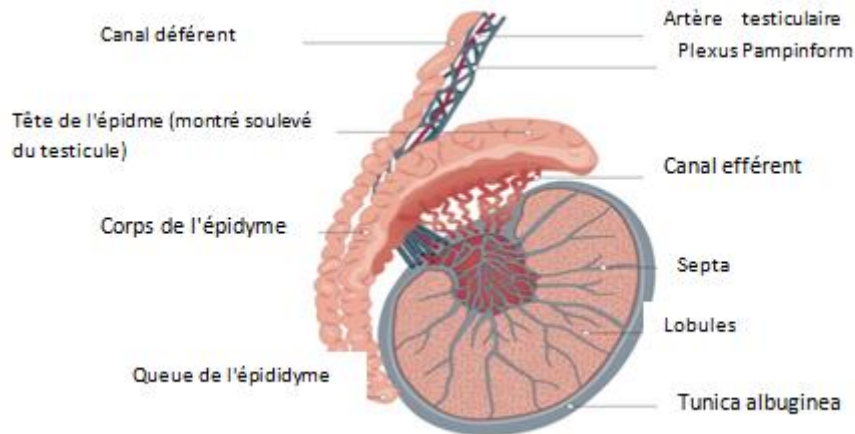


**Figure 04 :** Localisation des glandes surrénales (Turquetil & Reznik, 2019).

## 2.6. Testicules

Le testicule est la glande reproductrice mâle (Fig.05), qui est principalement responsable de la production de spermatozoïdes et de la fabrication d'androgènes. Les niveaux de testostérone sont contrôlés par la libération d'hormone lutéinisante (LH) par l'hypophyse antérieure ; tandis que les niveaux d'hormone folliculostimulante (FSH) contrôlent la production de sperme (Tiwana & Leslie, 2017).

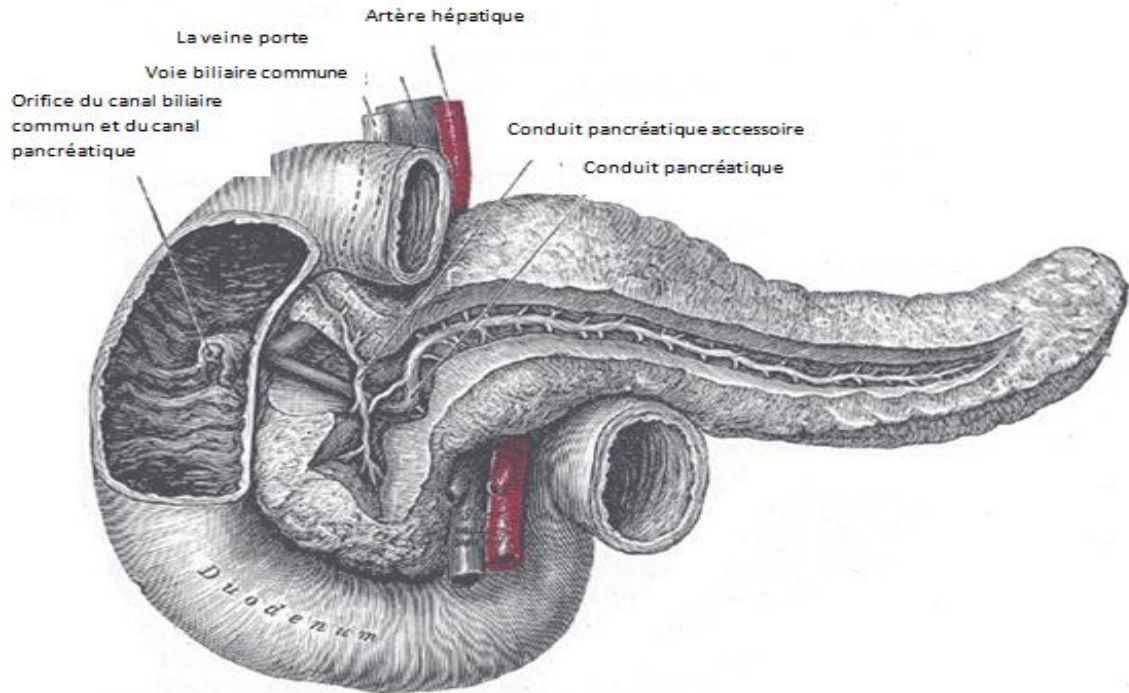




**Figure05** : Anatomie du testicule (Tiwana & Leslie, 2017).

## 2.7. Pancréas

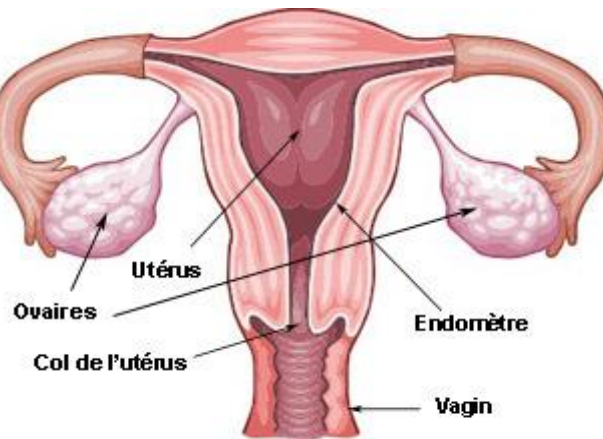
Le pancréas est une glande digestive accessoire étendue (figure06), qui se trouve rétropéritonéale, traversant les corps des vertèbres, L1 et L2 sur la paroi abdominale postérieure. Le pancréas se situe transversalement dans la partie supérieure de l'abdomen, entre le duodénum à droite et la rate à gauche. Le pancréas produit une sécrétion exocrine (suc pancréatique des cellules acineuses), qui pénètre ensuite dans le duodénum par les canaux pancréatiques principaux et accessoires, et des sécrétions endocrines (glucagon et insuline des îlots pancréatiques de Langerhans) qui pénètrent dans le sang (Talathi et *al.*, 2020).



**Figure 06:** anatomie du Pancréas(Talathi et *al.*, 2020).

## 2.8. Ovaire

L'ovaire est constitué d'un cortex et d'une moelle, qui ne sont pas distingués échographiquement. Le cortex contient des follicules, constitués d'ovocytes et de cellules de la granulosa(Fig.07) (Zivanovic et *al.*, 2017).C'est un organe endocrinien intrapéritonéal apparié généralement, trouvé dans les quadrants inférieurs gauche et droit de l'abdomen. Les ovaires jouent un rôle fondamental dans la reproduction ainsi que dans la production d'hormones(Tetkova et *al.*, 2019). Les ovaires commenceront à sécréter des niveaux croissants d'hormones ( progestérone ,œstrogène) ,Deuxièmement, l'ovaire abrite les ovules, ou ovocytes, qui commencent à se développer *in utero* et interrompent le développement jusqu'à la puberté(Owens et *al.*, 2019).



**Figure 07** : Les ovaires. (Gibson & Mahdy, 2020).

### 3.Hormones

Une fois les caractéristiques du système endocrinien connues, il est important de connaître les différentes hormones et leur fonctionnement pour comprendre comment les perturbateurs endocriniens peuvent agir.

**Tableau 01** : Hormones essentiels sécrétés par les glandes (Chiamolera & Wondisford, 2009 ; Vella, 2015 ; Riou,2016).

Glandes sécrétrices	Hormones essentielles	Mode d'action	Tissus sur lesquels l'hormone agit
<b>Hypothalamus</b>	TRH (hormone de libération)	Lors de la liaison TRHa sa cible, il Médie sa signalisation par le recrutement de la protéine Gq conduisant ainsi à la stimulation de la phospholipase C.	Sur l'hypophyse et contrôle les grandes fonctions de l'organisme (faim, soif, éveil, régulation de la température, système cardio-respiratoire, viscères, etc.).
<b>Hypophyse</b>	Thyréostimuline (TSH)  Folliculostimuli	La TSH Augmentation de la production de thyroxine  FSH Stimule la sécrétion d'œstrogène et du	Tous les tissus

	ne (FSH) Hormone de croissance	développement du follicule ; Maturation des spermatozoïdes	
<b>Parathyroïdes</b>	Parathormone (PTH)	Libération du calcium dans les fluides	Os, rein, intestin
<b>Thyroïde</b>	T3, T4	Stimulation du métabolisme des tissus, de l'utilisation de l'énergie, de la croissance	Tous les tissus
<b>Thyroïde</b>	Calcitonine	Diminution des concentrations de calcium dans les fluides	Os et rein
<b>Glandes surrénales</b>	Cortisol ou hydrocortisone Adrénaline	Augmentation de la production de glucose et la libération des acides aminés Stress et réponses immunitaires	Tous les tissus  Hormone du « Stress »
<b>Glandes surrénales</b>	Aldostérone	Augmentation de la réabsorption du sel et de l'eau ; Accélération du passage du potassium dans les urines	Reins, glandes salivaires, muscle
<b>Glandes</b>	Androgènes	Rôle dans l'apparition des caractères sexuels	Peau, phanères, muscles, graisses, organes génitaux

<b>surrénales</b>	surrénaliens	secondaires et fonctionnement des gonades	et seins
<b>Pancréas</b>	Insuline	Diminution du sucre sanguin ; Formation de glycogène	Cellules musculaires et graisseuses Cellules hépatiques
<b>Pancréas</b>	Glucagon	Augmentation du sucre sanguin ; Conversion du glycogène en glucose	Foie et muscles
<b>Ovaires</b>	Estrogènes  Progesterone	Croissance de l'endomètre et développement des caractères secondaire  Croissance de l'endomètre et empêchement de la contraction du muscle utérin	Ovaires
<b>Testicules</b>	Testostérone	Augmentation de la croissance des spermatozoïdes, des poils, des muscles, des os	Testicules

***CHAPITRE II :***

***PERTURBATEURS***

***ENDOCRINIENS***

## 1. Définitions

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances d'origine naturelle ou artificielle, capables d'interférer avec le système endocrinien à chaque étape du fonctionnement hormonal, modifiant ainsi les processus biologiques clés pour le développement, la reproduction, l'immunité, le métabolisme, les troubles neurologiques et le comportement (Baboudjian et *al.*, 2019; Rolfo et *al.*, 2020). De plus, l'exposition à de faibles doses de PE, suffit pour maintenir une toxicité importante (Coumoul, 2016).

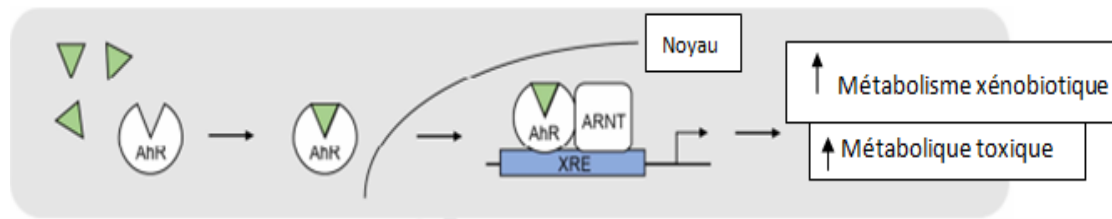
## 2. Sources d'exposition

Les PE sont présentes dans plusieurs produits du quotidien, y compris les bouteilles en plastique, les retardateurs de flamme, les isolants électriques, les pesticides, les émoullients, les médicaments d'usage courant, et ils sont facilement absorbés par l'apport alimentaire (conservateurs, adoucissants...) (Rolfo et *al.*, 2020), la contamination des eaux souterraines, par le ruissellement de produits chimiques agricoles contenant des pesticides, comme le dichloro-diphényl-trichloro éthane (DDT) et des herbicides, comme l'atrazine. Les personnes vivant à proximité des autoroutes sont également plus exposées aux hydrocarbures aromatiques polycyclique (HAP) qui sont souvent des composants de polluants atmosphériques dangereux dans les véhicules gaz d'échappement (Moosa et *al.*, 2018). Les produits de soins personnels tels que les cosmétiques, les savons, et les écrans solaires, dont beaucoup contiennent des phtalates, constituent une autre voie d'exposition (Philippat et *al.*, 2015).

## 3. Mécanisme d'action

Les perturbateurs endocriniens peuvent se lier aux récepteurs pour imiter les hormones endogènes, comme ils agissent en modifiant la signalisation hormonale de diverses manières. Comme ils peuvent interagir avec plusieurs récepteurs, y compris les récepteurs non nucléaires, comme agonistes, dans lesquels ils facilitent les interactions génomiques, ou comme antagonistes, dans lesquels ils provoquent un changement conformationnel du récepteur (Giulivo et *al.*, 2016).

De plus, ils interagissent avec les récepteurs nucléaires, qui fonctionnent respectivement comme des régulateurs transcriptionnels dans le noyau, tels que les membres de la superfamille des récepteurs nucléaires (RN) (Fig.08) (Giulivo et *al.*, 2016).



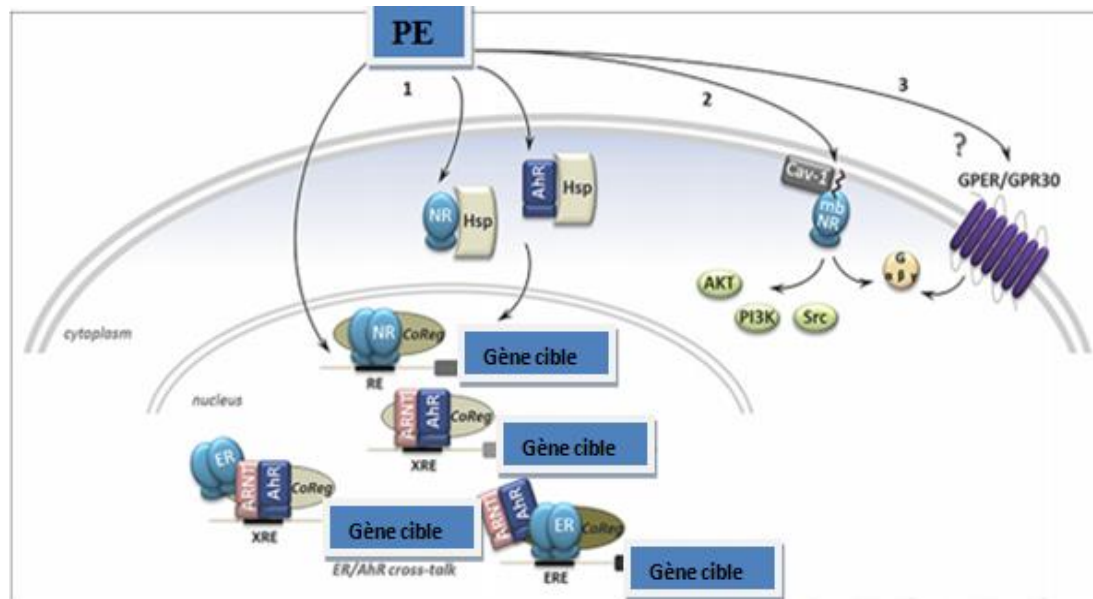
**Figure 08** : Mécanisme de signalisation AhR (Warner et *al.*, 2020). La dioxine (triangles verts) active AhR en se liant au récepteur et en se déplaçant vers le noyau, où le complexe se dimérise avec le translocateur nucléaire de récepteur d'hydrocarbure aryle (ARNT) et contrôle la transcription en interagissant avec les éléments de réponse xénobiotiques (XRE) dans l'ADN. La régulation transcriptionnelle par les perturbateurs endocriniens à une régulation positive du métabolisme des xénobiotiques pour créer des métabolites toxiques qui ont un impact sur le système immunitaire, la fonction neurologique, la reproduction et la cancérogenèse.

### 3.1. Actions génomiques et non génomiques des perturbateurs endocriniens sur les récepteurs nucléaires (RN)

#### 3.1.1. Actions génomiques des récepteurs nucléaires

Les RN peuvent agir en tant que répresseurs ou activateurs de la transcription génique, en fonction de leur manière de liaison au ligand qui, à son tour, détermine la capacité à recruter des Co régulateurs, pour cibler les promoteurs de gènes (Fig.09). Les coactivateurs contribuent à l'amélioration de la transcription en acétylant les histones, un processus qui joue un rôle important dans l'ouverture de la chromatine lors de l'activation de la transcription, alors que les corépresseurs affichent l'activité inverse en recrutant des histones désacétylases (HDAC). Le recrutement des coactivateurs dépend généralement du ligand, alors que les corépresseurs interagissent dans la plupart des cas avec des récepteurs. En l'absence du ligand apparenté, certains RN, se lient aux éléments de réponse ADN (acide désoxyribonucléique) de leurs gènes cibles, et recrutent des corépresseurs, tandis que d'autres sont situés dans le cytoplasme dans un complexe inactif avec chaperons (Fig.09). La liaison au ligand induit des altérations structurales majeures des récepteurs de domaine de liaison de ligand (LBD) conduisant à (1) la déstabilisation des interfaces corépresseurs ou chaperons, (2) l'exposition des signaux de localisation pour permettre la translocation nucléaire et la liaison à l'ADN des récepteurs cytoplasmiques, et (3) recrutement de coactivateurs déclenchant la transcription génique par chromatine remodelage et activation de la machinerie générale de transcription (Balaguer et *al.*, 2019).

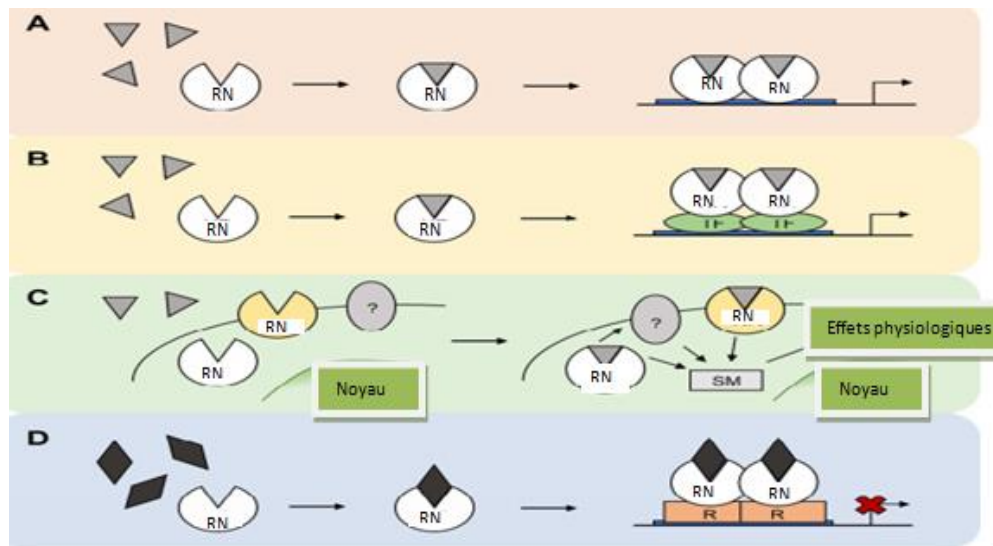




**Figure 09** : Actions génomiques des perturbateurs endocriniens sur les récepteurs nucléaires (Balaguer et *al.*, 2019). Les PE ciblent les voies cellulaires. Les voies génomiques des récepteurs nucléaires (RN) et AhR, 2 la voie de signalisation extranucléaire des RN liés à la membrane (mbNR), et 3 la Voie du récepteur 30 couplé aux protéines G (GPER / GPR30). Les coactivateurs et les corépresseurs sont de grands groupes de protéines avec une gamme variée d'activités et de fonctions enzymatiques qui contribuent à la régulation de la transcription par les RN et de nombreux autres facteurs de transcription, y compris AhR.

### 3.1.2. Actions non génomiques des récepteurs nucléaires

De nombreuses actions non génomiques sont initiées au niveau de la membrane cellulaire. Il a été démontré que les fongicides prochloraz et vinclozoline ciblent directement le récepteur membranaire des androgènes (ZIP9), pour bloquer l'afflux de zinc et l'apoptose induits par la testostérone dans les cellules cancéreuses de la prostate PC3 (Thomas & Dong, 2019). Une autre étude a démontré que l'herbicide atrazine et le pesticide trans-nonachlore ciblent le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et bloquent l'activation et l'autophosphorylation des récepteurs (Fig.10) (Hardesty et *al.*, 2018).

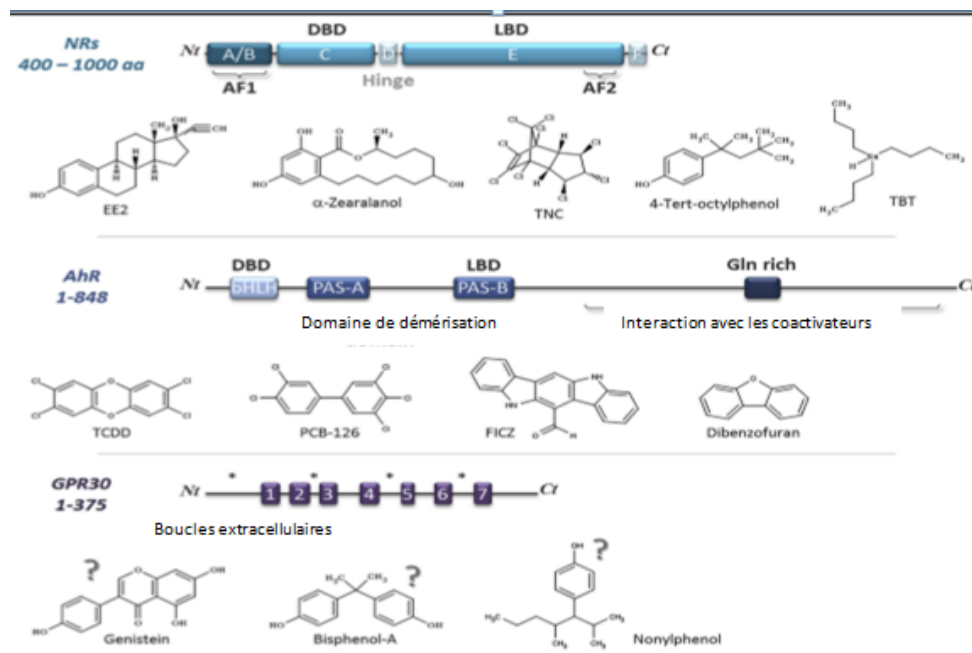


**Figure 10 :**Modèle de la signalisation canonique des hormones via les récepteurs nucléaires (RN )(Warner et *al.*, 2020).Hormones (gris triangles) agissent comme ligands pour les récepteurs nucléaires qui peuvent se lier directement à l'ADN (A) ou indirectement via facteurs de transcription (TF) (B) pour réguler l'expression génique. Les hormones peuvent également signaler par des voies non génomiques en interagissant avec des récepteurs nucléaires membranaires ou des récepteurs cytoplasmiques pour initier des cascades de signalisation via des messagers secondaires (SM) qui conduisent à des effets physiologiques rapides sans altérer l'expression des gènes (C). Les produits chimiques imitant les hormones peuvent fonctionner par l'un des mécanismes montrés dans A-C ainsi que recruter des corépresseurs pour bloquer la transcription génique (D).

D'autres simulations d'ancrage protéine-ligand suggèrent que le trans-nonachlore agit comme un antagoniste compétitif de l'EGFR, tandis que l'atrazine bloque l'activité tyrosine kinase du récepteur (Hardesty et *al.*, 2018). L'insecticide cyperméthrine peut également inhiber l'activité de l'EGFR et l'activation de MAPK en aval, en interférant avec la signalisation non classique de la testostérone, dans les cellules de Sertoli, entraînant une réduction de la viabilité et de la prolifération des cellules (Qi Wang et *al.*, 2019).

Une autre étude a démontré que la cyperméthrine induisait l'afflux de calcium qui déclenchait une activation rapide de la signalisation MAPK, entraînant une augmentation de la sécrétion de gonadotrophines à partir de cellules hypophysaires cultivées (Li et *al.*, 2018).En effet, il est désormais bien admis qu'une petite quantité de RN (quelques pour cent) sont positionnés au membrane, tels que, la progestérone, l'androgène, l'hormone thyroïdienne ou les récepteurs de la vitamine D (Rosenfeld & Cooke, 2019)

Plusieurs mécanismes sont attribués aux modes d'action des perturbateurs endocriniens (Combarous & Nguyen, 2019). Les récepteurs nucléaires, AhR et GPR30 sont les principales cibles connues des perturbateurs endocriniens (Fig.11) (Balaguer et al., 2019)



**Figure 11:** Organisation structurelle des protéines et des structures chimiques du PE associé (Balaguer et al., 2019). AhR, récepteur d'hydrocarbure aryle ; DBD, domaine de liaison à l'ADN ; ED, produits chimiques perturbateurs endocriniens ; EE2, 17 $\alpha$ -éthynylestradiol ; FICZ, 6-formyindolo (3,2) carbazole ; LBD, domaine de liaison au ligand ; RN, récepteurs nucléaires ; PCB-126, biphénylepolychloré 126 ; TBT, tributylétain ; TCDD, 2,3,7,8-tétrachloro-dibenzo-p-dioxine ; TNC, trans-nonachlore

### 3.2. Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens

#### 3.2.1. Activation de la voie de signalisation d'hormone

Ce mécanisme concerne essentiellement les xénobiotiques. En effet, ces récepteurs possèdent des sites de liaison aux hormones de taille plutôt réduite, pouvant potentiellement accueillir de nombreuses molécules organiques synthétiques d'origine industrielle, mais aussi des molécules naturelles. De plus, comme ces récepteurs présentent une activité transcriptionnelle, leur activation par les xénobiotiques peut profondément affecter le phénotype des cellules cibles (Sheng et al., 2019).

### 3.2.2. Inhibition de la voie de signalisation d'hormone

Certaines PE peuvent figer la conformation des récepteurs dans leur état inactif, et ainsi s'opposer à l'action des hormones endogènes, les PCB peuvent supprimer la transcription en inhibant la liaison de T3 aux récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR), et par conséquent, en dissociant le complexe hétéro dimère de récepteur TR/rétinoïde X, transcriptionnellement actif de l'élément de réponse thyroïdienne (ETR) (Combarnous & Nguyen, 2019). De plus, des activités anti-ostrogéniques, anti-androgènes, anti-progestéroniques ont été détectées dans des échantillons provenant de stations d'épuration (Rao *et al.*, 2014).

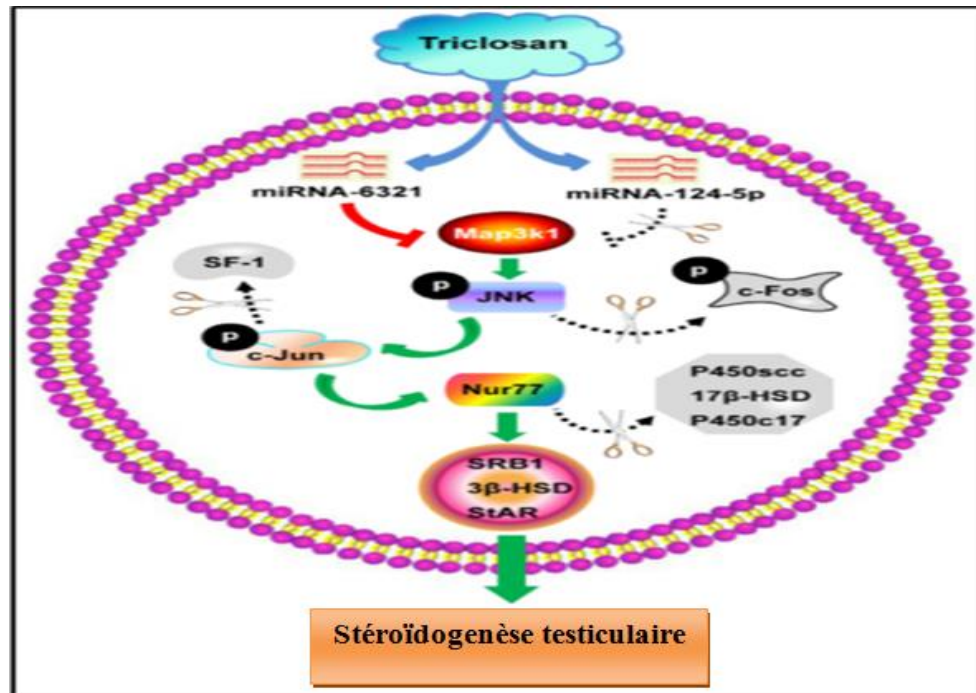
### 3.2.3. Interactions avec les composants de la voie de signalisation hormonale

Les PE n'interfèrent pas avec les récepteurs hormonaux mais en aval de ceux-ci, sur de nombreux sites avec les composants de la voie de signalisation hormonale, en aval de l'activation du récepteur. Un certain nombre de perturbateurs endocriniens interagissent avec RE, par le biais d'interactions directes. (Combarnous & Nguyen, 2019). Le plastifiant di-(2-éthylhexyl)-phtalate (DEHP) est classé comme perturbateur endocrinien, mais aussi comme obésogène, et il a été démontré qu'il agit via les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) (Schaedlich *et al.*, 2018), provoquant des effets en aval sur la protéine kinase activé par l'adénosine monophosphate (AMPK), à savoir l'activation ERK1, ERK2 et ACC par phosphorylation (Nguyen, 2017).

Récemment, il a été démontré que les pesticides néonicotinoïdes, induisent un changement dans l'activation du promoteur CYP19 (aromatase) dans les cellules cancéreuses du sein Hs578t, entraînant une activité catalytique de l'aromatase et l'activation des voies MAPK 1/3 et/ou phospholipase C (PLC). Ce mécanisme est similaire à celui observé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein hormono-dépendant (Caron-Beaudoin *et al.*, 2018).

Les tests chromatine immunoprécipitation (ChIP) et réaction de polymérisation en chaîne quantitative en temps réel (qPCR) ont confirmé que c-Jun se liait directement aux régions promotrices de l'ADN Nur77 pour réguler l'expression de Nur77. Le knockdown et la surexpression de Nur77 ont démontré, que le déclin médié par JNK/c-Jun dans la transcription et la traduction de Nur77 entraînait la dépression des protéines stéroïdogènes, notamment SRB1, StAR et 3 $\beta$ -HSD. Curieusement, les expressions protéiques des 5 $\alpha$ -réductases

(SRD5A1 et SRD5A2) ont également été régulées à la baisse après l'exposition au TCS (Fig.12) (Ha *et al.*, 2018).



**Figure 12:** Effets perturbateurs du TCS sur le testicule la stéroïdogénèse et les modes d'action potentiels (Ha *et al.*, 2018). Le miR-6321/Map3k1-modulé JNK/c-Jun/Nur77 cascade a contribué à la suppression induite par le TCS hormones stéroïdes testiculaires.

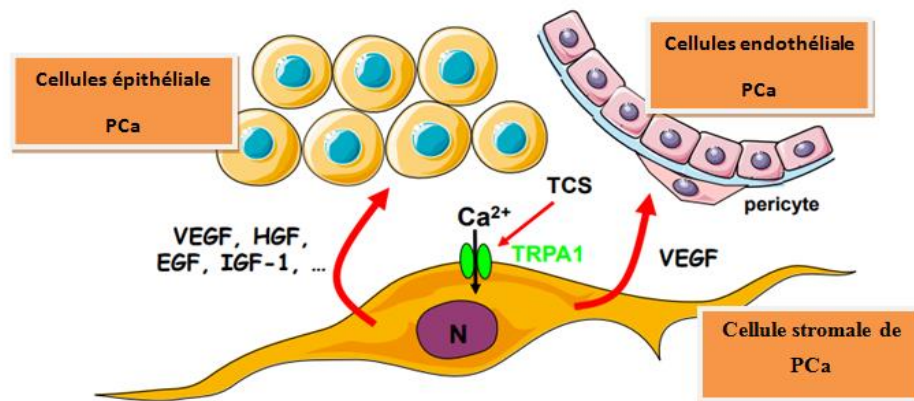
### 3.2.4. Concentration d'hormones endogènes

Les hormones hydrophobes (stéroïdes et hormones thyroïdiennes), sont transportées par des protéines de liaison dans le sang. Étant donné que les PE sont généralement hydrophobes, ils sont susceptibles d'entrer en compétition avec de petites hormones hydrophobes par rapport à ces protéines de transport (Combarous & Nguyen, 2019).

De nombreuses molécules peuvent exercer une perturbation endocrinienne en affectant, positivement ou négativement, la biosynthèse ou la dégradation d'hormone(s) endogène(s). De telles molécules présentent généralement des structures différentes de celles des hormones, puisqu'elles n'entrent pas en compétition avec les hormones au niveau des récepteurs. (Combarous & Nguyen, 2019).

### 3.2.4.1. Stimulation de biosynthèse hormonale endogène

Le BPA, à faible dose, inhibe la sécrétion d'adiponectine *in vitro* dans les adipocytes humains (Qiu et *al.*, 2013). Il a été montré que le PE 4-nonyphénol (4-NP) inhibe la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig stimulées par la gonadotrophine chorionique humaine (Jambor et *al.*, 2017). Et le triclosan induit la sécrétion du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) par les cellules cancéreuses de la prostate humaine ( Fig.13) (Derouiche et *al.*, 2017).



**Figure 13** :TCS stimule la sécrétion par les cellules stromales du cancer de la prostate humaine de Vasculaire Facteur de croissance endothélial (VEGF) (Derouiche et *al.*, 2017).

### 3.2.4.2. L'inhibition d'une biosynthèse hormonale endogène

Les retardateurs de flamme tels que les polybromodiphényléthers (PBDE) ont été prouvé avoir des effets sur l'augmentation de l'élimination de la T4, et à une diminution de sa concentration dans le sang, par l'induction d'enzymes hépatiques impliquées dans la glucuronidation(Boas et *al.*, 2012).

Les parabens, qui sont des conservateurs efficaces largement utilisés dans les produits cosmétiques, inhibent la 17-beta-hydroxysteroid déshydrogénaseet par conséquent inhibent la dégradation des œstrogènes,conduisant potentiellement à une augmentation de la concentration d'hormones dans le sang (Engeli et *al.*, 2017).



### 3.2.5. Liaison à la protéine circulante de liaison aux hormones

Il a été démontré que de nombreux produits chimiques interagissent avec la protéine de liaison aux hormones stéroïdes (SHBG) ou l' $\alpha$ -foetoprotéine (AFP) et peuvent ainsi interférer avec le transport et la concentration des hormones stéroïdes dans le sang (Hong et *al.*, 2015; Sheikh et *al.*, 2016). Ces derniers présentent des ressemblances structurelles avec les hormones, et se lient aux protéines de transport de liaison aux hormones. Dans ce mécanisme, les PE n'entrent pas en compétition avec les hormones au niveau des récepteurs, mais au niveau de leurs protéines de liaison circulantes (Combarous & Nguyen, 2019).

### 3.2.6. Stimulation ou inhibition de la synthèse ou de la dégradation des protéines de liaison aux hormones

Ce type de mécanisme peut présenter des structures chimiques très différentes de celles des hormones (Combarous & Nguyen, 2019). Les PBDE (Polybromodiphényléther) agissent par régulation négative de transthyrétine (TTR) et par conséquent abaissent la concentration de T4 dans le sang. Les protéines de transport de liaison aux hormones sont souvent synthétisées et/ou dégradées par le foie, qui est la cible principale des toxiques (Rao et *al.*, 2014).

### 3.2.7. PE affectant la rotation des récepteurs d'hormones endogènes

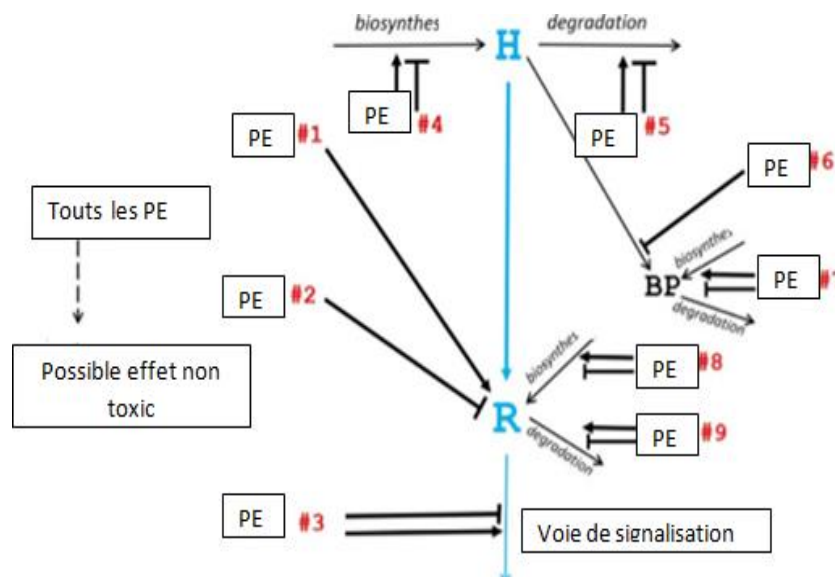
#### 3.2.7.1. Stimulation de l'expression des récepteurs hormonaux

Il a été démontré que l'exposition au cadmium des cellules endothéliales (HUVEC) *in vitro* a induit une augmentation significative des enzymes du récepteur de l'estradiol  $\beta$  (RE $\beta$ ) et Cyp19a1 aux niveaux ARNm et de protéine (Fittipaldi et *al.*, 2019).

#### 3.2.7.2. Inhibition de l'expression des récepteurs hormonaux

Il a été décrit, qu'une faible dose orale de BPA administrée à des rats peut inhiber l'expression des récepteurs des œstrogènes, dans leurs cellules hypothalamiques (Rebuli et *al.*, 2014). De même, l'inhibition des expressions des récepteurs androgènes par le BPA a été décrite *in vivo* et *in vitro*, chez des cellules de patients atteints de cancer du sein ou de la prostate. Une telle inhibition a également été observée, chez des rats nouveau-nés exposés au BPA, et a été attribuée à une hyperméthylation du promoteur du récepteur aux androgènes (Stossi et *al.*, 2016). De plus, le BPA peut affecter sélectivement l'expression du gène du récepteur de l'ecdysone chez les insectes, alors qu'il favorise une diminution de RE $\alpha$ , RE $\beta$  et

GPR30 dans la glande mammaire fœtale (Wadia *et al.*, 2013). La synthèse et/ou la dégradation des récepteurs sont souvent contrôlées par son hormone apparentée, dans ce cas, la similitude structurelle des PE avec les hormones peut être responsable de cet effet (Combarnous & Nguyen, 2019).



**Figure 14 :** Mécanismes d'action potentiels des perturbateurs endocriniens (PE) (Combarnous & Nguyen, 2019). Le mécanisme hormonal physiologique est représenté en bleu. Les divers mécanismes d'action de PE (PE # 1 à PE # 9 en rouge), sont représentés par des flèches noires pointant vers leur site d'action (→ stimulation ; —| inhibition).

#### 4. Effets de l'exposition aux PE sur la santé

L'exposition aux PE a été associée à des troubles de la reproduction, des déficits congénitaux et divers cancers liés à la dose, la durée, et le moment (Gore *et al.*, 2015; Heindel *et al.*, 2015; La Merrill *et al.*, 2020). Il a été suggéré que les PE peuvent affecter la croissance, de nombreux chercheurs ont étudié la relation entre l'exposition aux PE, la dysfonction érectile et le poids à la naissance, d'où un faible poids et un retard de croissance pendant la croissance (Louis *et al.*, 2018; Street & Bernasconi, 2020).

Dans une étude basée sur 7 cohortes européennes différentes, l'exposition prénatale au polychlorobiphényl 153 (PCB-153) et aux substances perfluoroalkyle et polyfluoroalkyle (PFAS) était associée à un risque accru, d'avoir des nouveau-nés de petite taille pour l'âge gestationnel (Govarts *et al.*, 2018).



#### 4.1. Exposition au cours d'une grossesse

Plusieurs études réalisées sur des modèles *in vitro*, *in vivo*, des études épidémiologiques et démographiques, ont suggéré que les perturbateurs endocriniens, pourraient avoir un impact négatif sur la santé du fœtus et du placenta en interférant avec l'épigénome en développement embryonnaire. De plus, ils pourraient causer et / ou contribuer à l'apparition de conditions gestationnelles graves, telles que la prééclampsie, la restriction de la croissance fœtale (RGF) et le diabète gestationnel. Comme ils sont à l'origine de l'obésité, le diabète et les complications cardiovasculaires à bas âge (Tableau 02)(Rolfo et *al.*, 2020).

**Tableau 02:**Fenêtre d'exposition aux PE au cours d'une grossesse et impacts potentiels (Béranger, 2017).

Fenêtre d'exposition	Impact potentiel
<b>Exposition avant 14 jours de grossesse</b>	Fausse couches spontanées
<b>Exposition au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse</b>	Malformation physique
<b>Exposition au cours de la vie fœtale</b>	Altération du fonctionnement de certains organes (trouble du développement neurologique)
<b>Exposition prénatale</b>	Troubles métabolique, cardiovasculaire ....

#### 4.2. Effet sur la Reproduction

De nos jours, des composés potentiellement perturbateurs endocriniens sont détectables un peu partout dans notre environnement. De nombreuses études ont démontré que des expositions régulières, voire continues, à certains de ces composés sont responsables d'un nombre important de pathologies développées chez la personne exposée, mais également potentiellement chez sa descendance (Nassouri et *al.*, 2012).

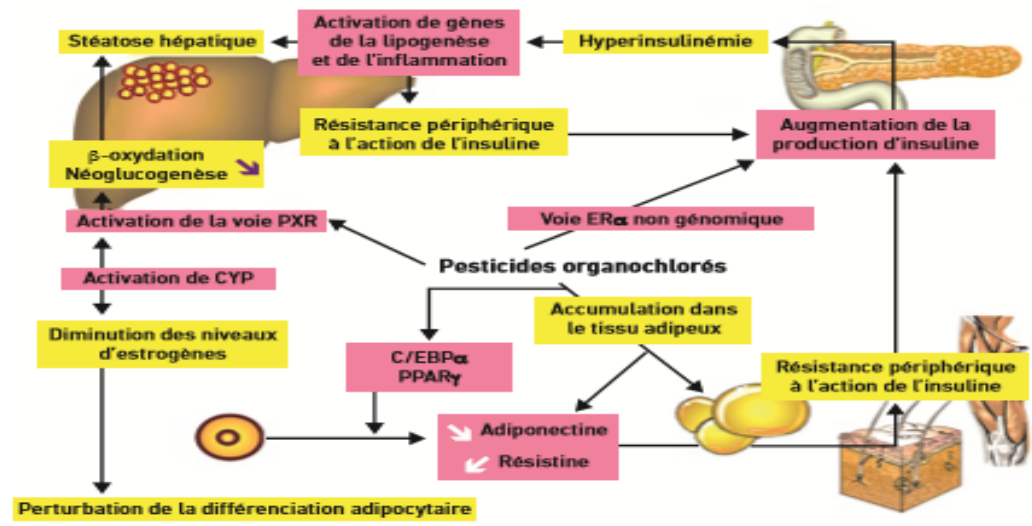
Des études toxicologiques ont mis en évidence une perturbation du développement et de la lactation médiée par les perfluoroalkyle et polyfluoroalkyle (PFAS) Plus précisément, les souris exposées à l'APFO (l'acide perfluoro-octanoïque) pendant la grossesse, ont présenté une différenciation réduite de la glande mammaire et une involution épithéliale retardée.

Les souris traitées à l'APFO n'avaient pas non plus d'alvéoles remplies de lait juste avant la naissance, ce qui suggère une altération de la lactogénèse. Une association inverse entre l'APFO et le développement de la glande mammaire s'est également produite chez les souris exposées à l'APFO *in utero* et chez les juvéniles, de plus ses effets persistent dans la génération F2 (Criswell et *al.*, 2020).

L'APFO active le récepteur alpha, activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR $\alpha$ ) (Rosen et *al.*, 2018; Schlezinger et *al.*, 2020), ce qui peut altérer le développement des lobules dans la glande mammaire, la croissance, la différenciation et la production de lait ainsi que des altérations de l'expression du protéogène du lait (Napso et *al.*, 2018).

#### 4.3. Effet sur le métabolisme

Le tissu adipeux est une zone de régulation de l'activité de l'insuline, et de sécrétion des estrogènes et androgènes, c'est aussi un lieu de stockage des PE. Il relargue ces PE tout au long de la vie, y compris de la mère au fœtus. Des études récentes, montrent les relations entre les phtalates, les organochlorés avec la cellule adipeuse (Fig.15) d'où le développement du syndrome métabolique, du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et de l'hyperandrogénie (acné, hirsutisme) qui sont à l'origine d'une surcharge pondérale, d'un excès de tissu adipeux, et d'une consommation excessive de sucre (Bartaire, 2018).



**Figure 15 :** Développement d'un syndrome métabolique ou d'un diabète de type 2 (Bartaire, 2018). Différenciation adipocytaire et sa production de cytokines/adipokines sont perturbées par des doses assez élevées d'organochlorés (OC) (DDT, aldrine, endrine, dieldrine).

Il a été démontré que l'exposition fœtale au BPA réduit le taux de l'œstradiol sérique, modifiant les gènes impliqués dans l'inactivation du chromosome X et supprimant les gènes candidats aux troubles du spectre autistique (TSA) liés à l'X, y compris *Fmr1* et *Nlgn3*, dès la 3<sup>ème</sup> semaine après la naissance, dans le cerveau des personnes exposées (Moosa et al., 2018).

Il a été également montré, que l'exposition *in vitro* des cellules neuronales murines à certains pesticides et fongicides, tels que la roténone et la pyraclostrobine, peuvent induire des changements transcriptionnels associés aux TSA (Pearson et al., 2016).

#### 4.3. Effets sur Le facteur de croissance analogue à l'insuline

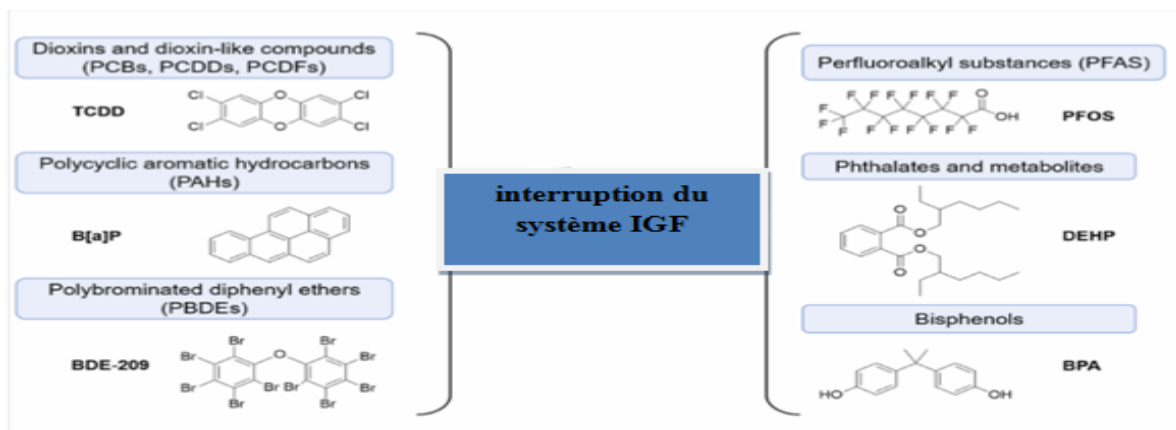
Ce système est une voie de signalisation hautement conservée. Le système IGF (Fig.16)

(facteur de croissance de l'insuline) est impliqué dans la régulation de la croissance, de la prolifération et de la différenciation des cellules et agit de manière endocrine, paracrine et autocrine (Rajpathak et al., 2009).

Les effets de l'exposition à la 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) sur la voie de l'IGF ont été largement étudiés sur plusieurs lignées cellulaires humaines (principalement des lignées humaines de cancer du sein et d'hépatocarcinome) et animales (Talia et al., 2021).

L'exposition des lignées cellulaires du cancer du sein humain à la 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), a montré une inhibition de la prolifération cellulaire médiée par l'IGF-1 et l'IGF-2, par une diminution du nombre de sites de liaison induits par ces derniers (Salisbury *et al.*, 2013).

Il a été trouvé une association positive, entre l'exposition à la TCDD et les niveaux d'IGFBP-1 dans la lignée cellulaire d'hépatocarcinome humain HepG2, et que la TCDD, diminue l'expression de l'IGFBP-5 et augmente celle de l'IGFBP-1, et stimule l'IGFBP-3. Sur une lignée cellulaire épithéliale mammaire (MCF-10A), la TCDD a induit la prolifération cellulaire et activé les voies IGF-1, imitant la signalisation via l'IGF-1R (Talia *et al.*, 2021). Chez une autre lignée cellulaire d'hépatome de rat (5L), l'exposition à la TCDD, stimule l'IGFBP-4 (IGFBP-1 à IGFBP-7) (Brandner *et al.*, 2013).



**Figure 16 :** Classes chimiques (et d'une molécule représentative) des perturbateurs endocriniens ayant un impact sur le système IGF (Rigiracciolo *et al.*, 2020).

#### 4.4. Impact sur le risque de TSA (Troubles du spectre autistique) et le développement neurologique

En raison de l'importance des hormones sexuelles sur le développement du cerveau, il a été suggéré, que les expositions prénatales et périnatales aux perturbateurs endocriniens, peuvent augmenter le risque de TSA, par la perturbation ou le dérèglement des voies de signalisation hormonales normales, en induisant des déséquilibres neurologiques et comportementaux de longue durée (Rebuli & Patisaul, 2016; Schug *et al.*, 2015). D'autres chercheurs, ont montré, que l'exposition au BPA, induit des changements transgénérationnels dans l'expression de plusieurs récepteurs hormonaux ; d'œstrogènes, l'ocytocine et la vasopressine (Moosa *et al.*, 2018), ainsi que des troubles de mémoire et locomotrices

(Wolstenholme et *al.*, 2013).Cependant, une étude antérieure, a observé des dimorphismes sexuels, lors d'une administration d'un amalgame de PE a des rats femelles gestantes (7e jour de gestation jusqu'au sevrage) (Lichtensteiger et *al.*, 2015).

Kinch et ses collaborateurs, (2018)ont montré que l'exposition embryonnaire au BPS (un substituant du BPA), à une concentration équivalente à 0,1 % du niveau d'exposition humaine toléré, peut perturber la neurogenèse et provoquent une hyperactivité en médiant l'activation des récepteurs androgènes qui, à son tour, perturbe la transcription de l'aromatase dans le cerveau (Kinch et *al.*, 2015; Moosa et *al.*, 2018).

D'autre part, des études menées par l'équipe de Nowak, (2019), ont montré qu'une exposition aux BPA et aux DES augmente le taux des cellules  $\beta$ , d'où une atteinte de lupus érythémateux disséminé, et une augmentation de la production d'immunoglobuline M (IgM). Des études de cohorte dans lesquelles la concentration de PCB a été mesurée dans le sang de femmes enceintes, dans des échantillons de lait de mères peu après la naissance et dans le sang d'enfants vaccinés contre le tétanos et la diphtérie, ont indiqué une production perturbée d'anticorps spécifiques contre les agents pathogènes. La recherche a montré qu'avec l'augmentation des concentrations de PCB, la quantité d'anticorps diminue ; cependant, pas en dessous du niveau qui offre une protection contre les infections, ce qui peut entraîner des maladies auto-immunes et des déficits immunitaires (Ratajczak-Wrona et *al.*, 2019).

**Tableau 03** : Perturbateurs endocriniens et santé humaine (Bergman et *al.*, 2013).

Fonctions reproductives/endocrines	Système cardio-pulmonaire	Fonctions immunitaires/auto-immunitaire	Système cérébral/nerveux
- cancer du sein/de la prostate	-Asthme	-Sensibilité aux infections	-Maladie d'Alzheimer
- Endométriose	-Maladies cardiaques /hypertension	- Maladies auto-immunes	-Maladie de Parkinson
- Infécondité	- Accidents vasculaires cérébraux		- TDAH/difficultés d'apprentissage
-Diabète/syndrome métabolique			

- Puberté précoce			
- Obésité			

### 5.Effet cocktail

Les PE sont omniprésents dans notre environnement et peuvent exercer entre eux des effets synergiques et cumulatifs (Duval & Simonot, 2010). Plusieurs études réalisées *in vivo* ou *in vitro*, montrent que l'administration de plusieurs produits à des rongeurs à des doses sans effet individuellement, provoque un effet marqué, si ils sont administrés conjointement (Barbier et *al.*, 2011).

L'effet cocktail des perturbateurs endocriniens est complexe à mettre en évidence : il découle parfois de l'addition des effets délétères de plusieurs composés à faibles doses, qui agissent sur les mêmes mécanismes biologiques. Ensemble, ils peuvent perturber l'organisme sans que chacun, pris isolément, n'ait d'effet. Par ailleurs, il peut y avoir des interactions entre perturbateurs endocriniens agissant par des mécanismes différents (synergiques ou antagonistes) (Inserm,2021). Et un mélange de perturbateurs endocriniens peut avoir des conséquences totalement différentes des substances prises séparément (Melchior, 2020).

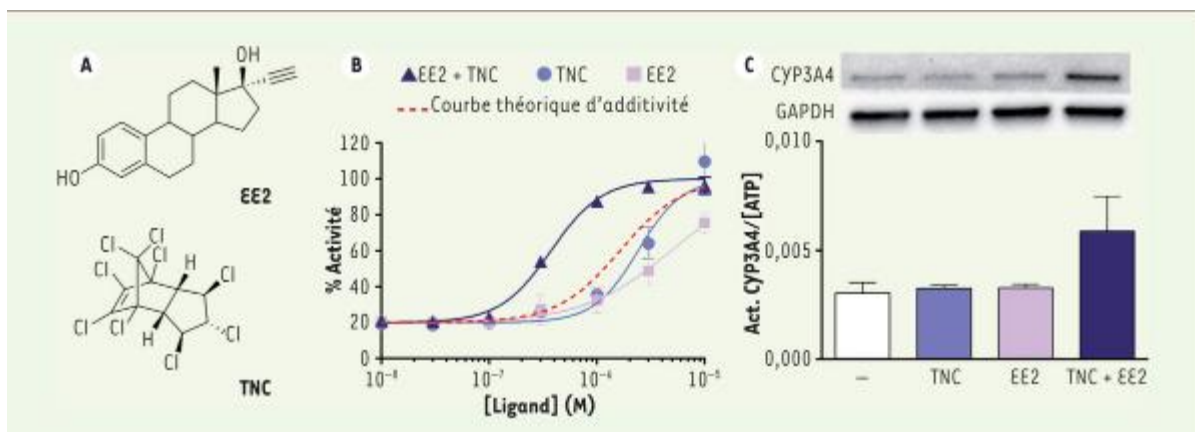
En 2017, Gaudriault et ses collaborateurs, ont testé 27 substances chimiques individuellement et après en avoir sélectionné 11 à tester en mélange, afin d'étudier l'effet cocktail de ces substances chez l'homme. Les mélanges étudiés sont composés de 4 à 8 anti-androgènes différents et ils contiennent tous du BPA. Ils ont conclu, que les mélanges inhibaient davantage l'activité de l'hormone que les composés seuls (Gaudriault et *al.*, 2017). Il a été également porté, que l'activité biologique de ces composés, lorsqu'ils sont contenus dans des mélanges, pouvait être très différente de celle observée pour les molécules testées isolément. Une autre étude confirme expérimentalement ce phénomène, et propose un mécanisme moléculaire qui pourrait expliquer une partie des effets à faibles doses des perturbateurs endocriniens, ainsi que certaines interactions médicamenteuses (Delfosse et *al.*, 2015).

D'autres travaux, combinent de façon originale des approches complémentaires de biologie cellulaire, de biologie structurale et de caractérisations biophysiques en solution. Dans un premier temps, un criblage croisé de 40 substances (médicaments, pesticides,

produits chimiques industriels, etc. ; soit 780 combinaisons à deux partenaires) testant l'activité transcriptionnelle du récepteur PXR, révèle une action plus qu'additive du couple éthinylestradiol (EE2) / trans-nonachlore (TNC). Le premier composé, l'EE2, est l'œstrogène de synthèse le plus utilisé, et l'un des deux composés actifs des pilules contraceptives combinées ; le second, le TNC, est un composant du chlordane, un pesticide organochloré persistant, connu pour être l'un des douze polluants majeurs à l'échelle mondiale (Fig.17A).

Les mesures d'activité des composés, seuls ou en mélange, dans différentes lignées cellulaires et cultures d'hépatocytes primaires humains, montrent, en effet, une action synergique des deux molécules sur la stimulation de l'activité transcriptionnelle de PXR (Figure 17B) et l'expression du cytochrome P450 3A4, un gène endogène cible de ce récepteur, essentiel pour la métabolisation de substances endogènes et exogènes (Fig.17C).

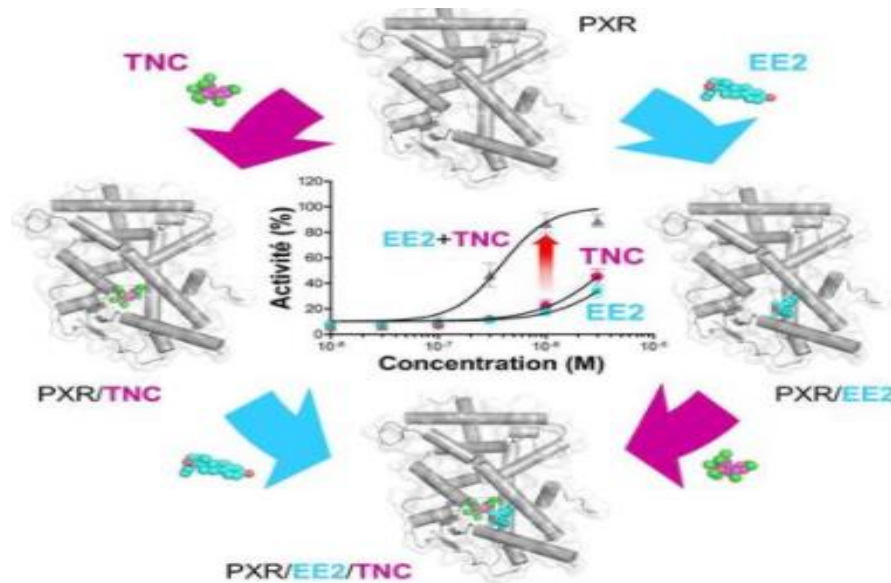
Ces expériences indiquent que le mélange binaire est capable d'induire une réponse biologique significative à des doses auxquelles les deux composés sont individuellement inactifs (Fig.17) (Delfosse et al., 2016).



**Figure17** : EE2 et le TNC activent PXR de façon synergique (Delfosse et al., 2016)

A. Structures chimiques de l'éthinylestradiol (EE2) et du trans-nonachlore (TNC). B. Courbes dose-réponse montrant l'activité transcriptionnelle de PXR (Pregnane X Receptor) en présence de l'EE2 et du TNC, seuls ou en mélange. La courbe en pointillés rouges correspond à l'activité prédite pour le mélange dans le cas d'un effet additif. C. Quantification du taux de production du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) par western-blot (comparé à un contrôle, le GAPDH) et de son activité enzymatique dans des cultures primaires d'hépatocytes humains. GAPDH : glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase. Tous les xénobiotiques se fixent sur le récepteur PXR, ce qui entraîne la synthèse d'enzymes et de transporteurs (au niveau du rein par exemple) de détoxification cellulaire, c'est-à-dire qu'elles peuvent éliminer de l'organisme ces molécules étrangères. Séparément, le EE2 et le TNC se lient seulement à forte concentration à ce récepteur. Mais ensemble, ils y parviennent à des doses très faibles, auxquelles chaque composé est inactif individuellement (Delfosse et al., 2016).





**Figure 18 :** Interaction entre l'éthinylestradiol (EE2) et le trans-nonachlor (TNC). (Delfosse *et al.*, 2016).

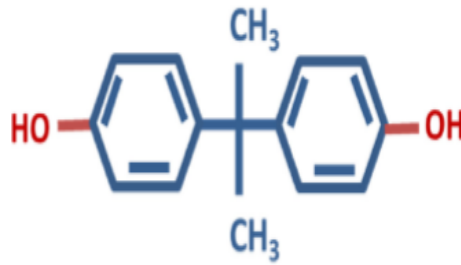
Les perturbateurs endocriniens, qui ont tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux des individus exposés, peuvent donc constituer une menace pour la santé humaine même des années après leur interdiction de la production ou de l'utilisation (Moosa *et al.*, 2018).

## 6. Perturbateur endocrinien dans les produits alimentaires (Bisphénol A)

### 6.1. Généralités

Le bisphénol A (BPA) est une molécule utilisée par l'industrie plasturgique, et a été classée comme perturbateur endocrinien pour l'Homme, suite à ses propriétés œstrogénomimétique (ECHA, 2017). Le BPA, est le nom utilisé pour le 4'4'-isopropylidènediphénol avec un poids moléculaire de 228,29 g / mol avec la formule semi développée de  $C_{15}H_{16}O_2$  (Fig.19) (Ma *et al.*, 2019). Sa grande réactivité est due à la présence de groupes hydroxyle (Almeida *et al.*, 2018), qui peuvent endommager de manière oxydative les biomolécules et les membranes, affecter la fonction des organites et induire des lésions des cellules du tubule rénal, une inflammation et un dysfonctionnement vasculaire (Dennis & Witting, 2017). Dans les conditions normales, le BPA est un composé chimiquement stable, à température élevée, il se décompose lentement en phénol ( $C_6H_6O$ ) et isopropénylphénol ( $C_9H_{12}O$ ) (Kazemi *et al.*, 2016).





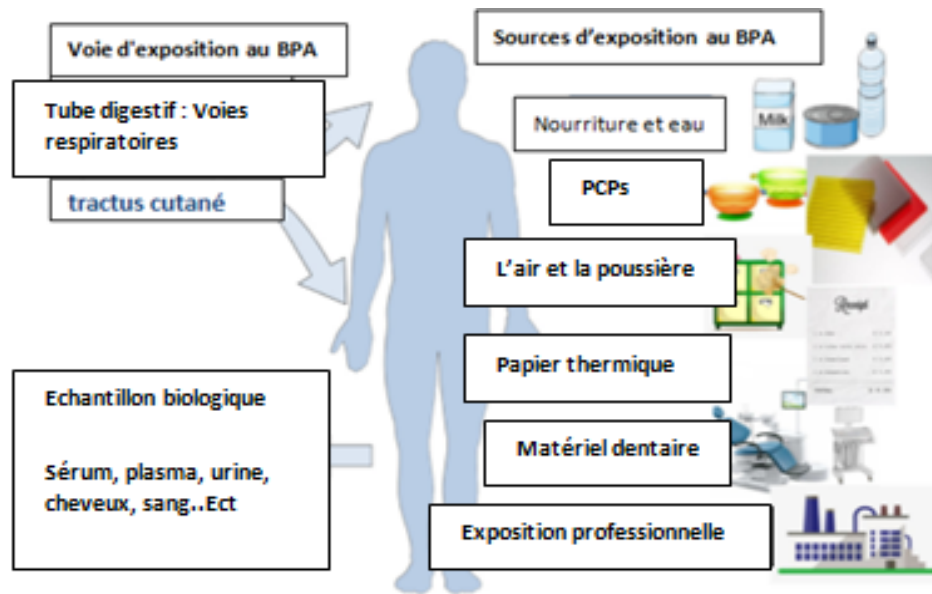
**Figure 19** : Structure chimique générale du bisphénol A (BPA)(Ma et *al.*, 2019).

## 6.2. Cinétique

Le BPA est conjugué dans le foie par glucuronidation et excrété principalement par la bile et l'urine. Dans le sang, ce composé se présente sous une forme non conjuguée. Lorsqu'il est présent dans l'urine, il indique une exposition interne au composé, un échec de la conjugaison du premier passage, ou un échec de l'élimination du composé ou de sa déconjugaison, étant lipophile, il peut s'accumuler dans le tissu adipeux. L'âge, le sexe, la fonction hépatique et l'état physiologique, sont d'autres facteurs qui influent sur le métabolisme du BPA (Bertoli et *al.*, 2015).

## 6.3. Sources d'exposition

La voie la plus prédominante d'exposition au BPA, est le tractus gastro-intestinal, suivi des voies respiratoires et cutanées. Les aliments et l'eau sont les principaux contributeurs à l'exposition au BPA, suivis de l'air et de la poussière par inhalation. L'exposition professionnelle se limite sur les caissiers et les travailleurs qui produisent des produits liés au BPA. Après l'administration, le BPA pourrait être détecté dans divers échantillons biologiques, y compris le sang, l'urine, la salive, les cheveux, etc. (Fig.20) (Ma et *al.*, 2019).

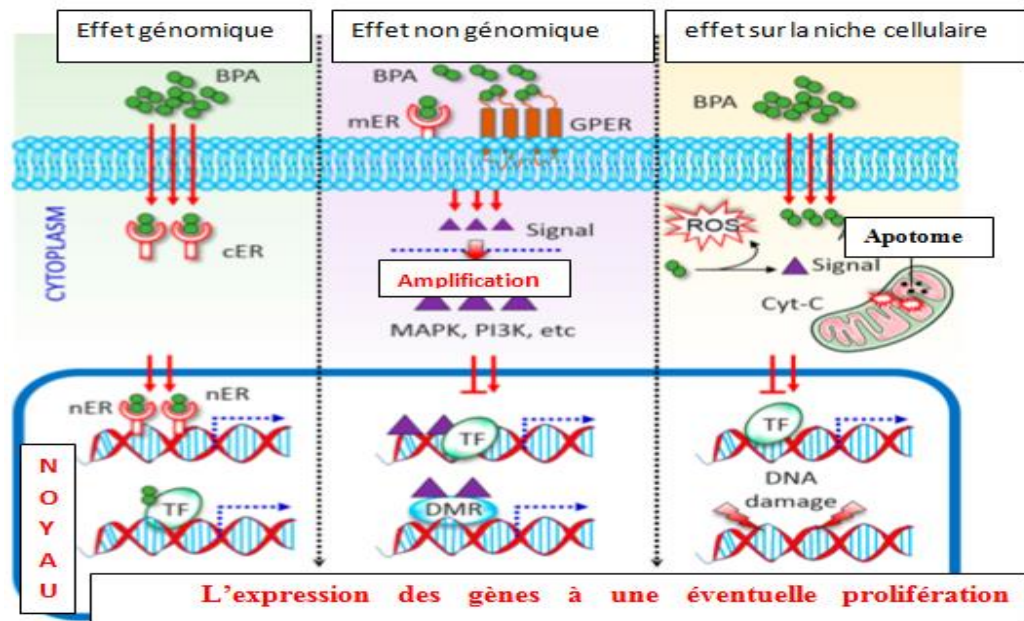


**Figure 20** : Voies et sources d'exposition au BPA chez l'homme et les échantillons biologiques de détection du BPA (Ma et *al.*, 2019).

#### 6.4. Mode d'action

Le BPA est bien connu pour son activité œstrogénique exercée par l'activation de récepteur de l'œstrogène (RE), avec une affinité plus forte pour RE $\beta$  que pour RE $\alpha$ , quant ER $\gamma$ , il exerce des effets pro-inflammatoires via l'inhibition compétitive du PPAR- $\gamma$  (Rolfo et *al.*, 2020). En tant que modulateur du RE, le BPA agit via des voies génomiques et non génomiques (Fig.21). Il est important de noter que les niveaux d'œstrogènes circulants varient considérablement chez les deux sexes, ce qui conduit à l'expression différentielle des RE dans différentes cellules/tissus entre les deux sexes. C'est probablement la principale raison pour laquelle le BPA affecte différemment les hommes et les femmes. D'autre part, le BPA manipule directement le microenvironnement cellulaire(Xin et *al.*, 2015).

De plus, bien que la majorité du BPA soit métabolisée pour générer du BPA glucuronide et du sulfate de BPA relativement moins toxiques, le BPA libre facilite la formation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) via des réactions enzymatiques et non enzymatiques (Gassman et *al.*,2017). Ces radicaux libres entraînent une altération irréversible de l'expression des gènes, qui induit à la stimulation de l'apoptose et la mort cellulaire. Le BPA interrompt l'homéostasie oxydative cellulaire en modifiant un équilibre dynamique entre les médiateurs oxydatifs et les activités des enzymes antioxydantes, prédisposant ensuite à l'apoptose (Tavakkoli et *al.*, 2020; Qing Wang et *al.*, 2019).



**Figure 21 :** Mécanismes d’action du bisphénol A (BPA) (Amjad et *al.*, 2020) Dans la voie génomique, il se lie au RE situé dans le cytoplasme (cRE) ou le noyau (nRE). Le dimère RE-BPA se lie à la chromatine et active les facteurs de transcription (FT), conduisant ainsi à la transcription de gènes cibles et affectant la fonction cellulaire. Dans la voie non génomique, il se lie aux récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) et la membrane cellulaire (mRE). L’activation des deux récepteurs déclenche une signalisation rapide des œstrogènes via la phosphorylation du FT et l’activation de plusieurs systèmes de kinase. Dans les cellules cancéreuses de l’ovaire humaines, une telle phosphorylation du FT est médiée par l’activation de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) et de la phosphatidylinositol 3-kinase, et des modifications des niveaux d’AMPc, de protéine kinase C et de protéine kinase A qui suivent la liaison du BPA au GPCR et mRE

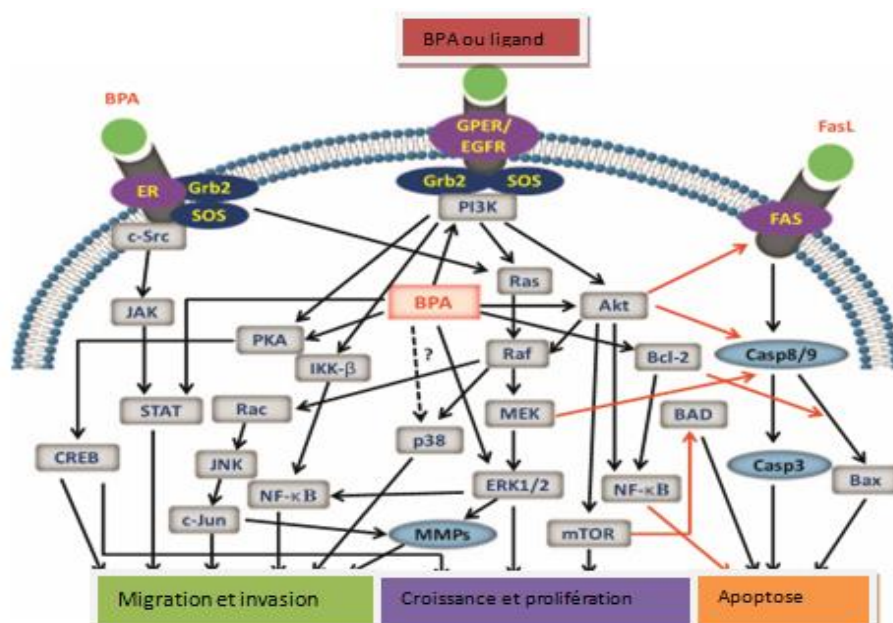
### 6.5. Effet sur la santé

#### 6.5.1. Effet sur le développement

Les effets de l'exposition au BPA sur la programmation du développement du placenta ont été étudiés dans un modèle ovin. Les placentomes ont été collectés à 2 moments différents, au jour 65 de gestation (GD65, début de gestation) et à GD90 (mi-gestation). Il a été observé que les transcrits de l'IGF-2R, de l'IGFBP-1, de l'IGFBP-2, de l'IGFBP-3 et de l'IGFBP-4, ainsi que d'IGF-1 et d'IGF-2 ont été augmentés dans le groupe traité au BPA, tandis que l'IGF-1R a été diminué (Song et *al.*, 2020). Les rats femelles exposés au BPA pendant la période néonatale, ont montré une augmentation de l'IGF-1 dans le foie, avec des niveaux approchant ceux rapportés chez les mâles, indiquant une masculinisation du système. Cependant, les niveaux de la protéine circulante n'ont pas été affectés. Tandis que, les rats pubertaires mâles exposés quotidiennement au BPA ont montré une augmentation des taux circulants d'IGF-1 (Song et *al.*, 2020; Talia et *al.*, 2021).

## 6.5.2. Cancer

Le BPA augmente la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses principalement via la voie de signalisation ERK1 / 2 et / ou Akt, ainsi que la migration et l'invasion cellulaires par les voies de signalisation médiées par le GPER. Le BPA diminue l'apoptose en régulant à la hausse les signaux pro survie (les voies phosphoinositide 3-kinase (PI3K) / cible mammifère de la rapamycine (mTOR)/ protéine kinase B (Akt)) et les signaux anti-apoptotiques lymphome 2 à cellules B (Bcl-2), et en régulant à la baisse les signaux pro-apoptotiques protéine X associée à Bcl-2 (Bax ) et promoteur de la mort associé à Bcl-2 (BAD) (Fig.22) (Murata& Kang, 2018).



**Figure 22** : BPA et voies de signalisation cellulaire liées au cancer (Murata& Kang, 2018)

Les flèches noires indiquent la cascade d'activation. Les flèches rouges indiquent la cascade d'inhibition. BAD, promoteur de la mort associé à Bcl-2; Bax, protéine X associée à Bcl-2; Bcl-2, lymphome 2 à cellules B; BPA, bisphénol A; Casp, caspase; c-Src, pp60c-Src; CREB, protéine de liaison d'élément de réponse à l'adénosine monophosphate cyclique; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique; ER, récepteur des œstrogènes; ERK1 / 2, kinase régulée par le signal extracellulaire 1/2; FasL, ligand Fas; GPER, récepteur d'œstrogène couplé à la protéine G; Grb2, protéine 2 liée au récepteur du facteur de croissance; IKKβ, I κB kinase-β; JAK, Janus kinase; JNK, kinase N-terminale c-Jun; MEK, protéine activée par un mitogène / kinase kinase régulée par le signal extracellulaire; MMP, métalloprotéinase matricielle; mTOR, cible mammifère de la rapamycine; NF-κB, activateur de chaîne légère du facteur nucléaire κ des cellules B activées; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; PKA, protéine kinase A; SOS, fils d'homologue de sept ans; et STAT, transducteur de signal et activateur de transcription.

Dhimolea et ses collaborateurs, (2014) ont trouvé que, l'exposition au BPA *in utero* chez les rats s'accompagne de modifications transcriptionnelles remarquables, induisant à la modification de la glande mammaire (Dhimolea et *al.*, 2014). De même, Chez l'homme, le BPA modifie la morphogenèse de la glande mammaire fœtale, et induit une gynécomastie chez l'homme (Vandenberg et *al.*, 2013).

### 6.5.3. Cancer de sein

Des études *in vitro* ont montré que l'exposition au BPA augmente la prolifération de la lignée cellulaire du cancer du sein humain, ainsi, le traitement des lignées cellulaires tumorales mammaires (MCF-7) avec du BPA augmente l'expression de l'ARNm et des protéines de l'histone méthyltransférase liée au risque de cancer du sein (EZH2). En parallèle, la triméthylation des histones H3 augmente lors de l'incubation avec le BPA (Bhan et *al.*, 2014; Doherty et *al.*, 2010). De même, dans les cellules MCF-7 des glandes mammaires de rats, l'expression de HOXC6, couramment régulée à la hausse dans le tissu tumoral mammaire, augmente lors de l'exposition au BPA en améliorant une modification épigénétique de la protéine d'emballage d'ADN Histone H3 (H3K4me3), l'acétylation des histones et le recrutement de l'ARN polymérase II (Hussain et *al.*, 2015).

Outre les modifications des histones, les altérations de la méthylation de l'ADN induites par le BPA sont impliquées dans la pathogenèse du cancer du sein. Dans les cellules épithéliales primaires du sein humain, le BPA à faible dose conduit à l'hyperméthylation et à l'extinction du gène de la protéine membranaire associée aux lysosomes 3 (LAMP3) (Weng et *al.*, 2010), dont la surexpression est généralement liée au caractère invasif du cancer (Cimmino et *al.*, 2020) Méthylation de l'ADN de BRCA-1 et p16 INK4 est également augmenté dans les cellules épithéliales mammaires humaines traitées avec du BPA à faible dose (Bhan et *al.*, 2014).

L'effet procancérigène du BPA est soutenu par sa capacité à déréguler l'expression des substances non codantes de l'ARN. L'effet d'amélioration du BPA sur la prolifération des cellules MCF-7 est parallèle à la surexpression des oncogènes, miR-21, miR-19a et miR-19b (Tilghman et *al.*, 2012) et par l'extinction des cibles miR-19 en aval, tels que l'homologue de la phosphatase et de la tonsine (PTEN) (Rao et *al.*, 2014) De plus, dans les lignées cellulaires placentaires humaines, le traitement au BPA induit une régulation positive des miR-146a, liée au développement d'un cancer du sein triple négatif (Avissar-Whiting et *al.*, 2010).

#### 6.5.4. Cancer de Prostate

La cancérogenèse de la prostate est également affectée par l'exposition au BPA chez le rat (Prins et *al.*, 2011) et l'homme (Prins et *al.*, 2014). L'analyse de la méthylation de l'ADN à l'échelle du génome dans des modèles de rongeurs a montré que, l'exposition néonatale au BPA induit une méthylation différentielle permanente dans 86 gènes et augmente la sensibilité au cancer de la prostate (Cheong et *al.*, 2016). Au niveau moléculaire, le BPA augmente l'auto-renouvellement des cellules souches progénitrices de la prostate et régule positivement l'expression des gènes liés au cancer de la prostate humain tel que, Creb3L4, Tpd52, Pitx3, Paqr4, et Sox2 de manière dose-dépendante (Prins et *al.*, 2017). Une puce à ADN du génome entier réalisée dans des cellules épithéliales primaires saines de la prostate, a montré que, le traitement au BPA affecte l'expression des gènes du développement du cancer et de sa progression dans les cellules prostatiques, impliquée dans les voies modulant l'angiogenèse, la prolifération cellulaire, le cycle cellulaire, la réplication et la réparation de l'ADN, le métabolisme, l'inflammation et les voies de réponse immunitaire (Renaud et *al.*, 2019).

Des résultats similaires ont été obtenus par Karaman et son équipe, (2019) qui a effectué des puces PCR (réaction de polymérisation en chaîne) dans la lignée cellulaire PC-3 d'adénocarcinome de la prostate humaine pour étudier le profilage transcriptionnel des enzymes,

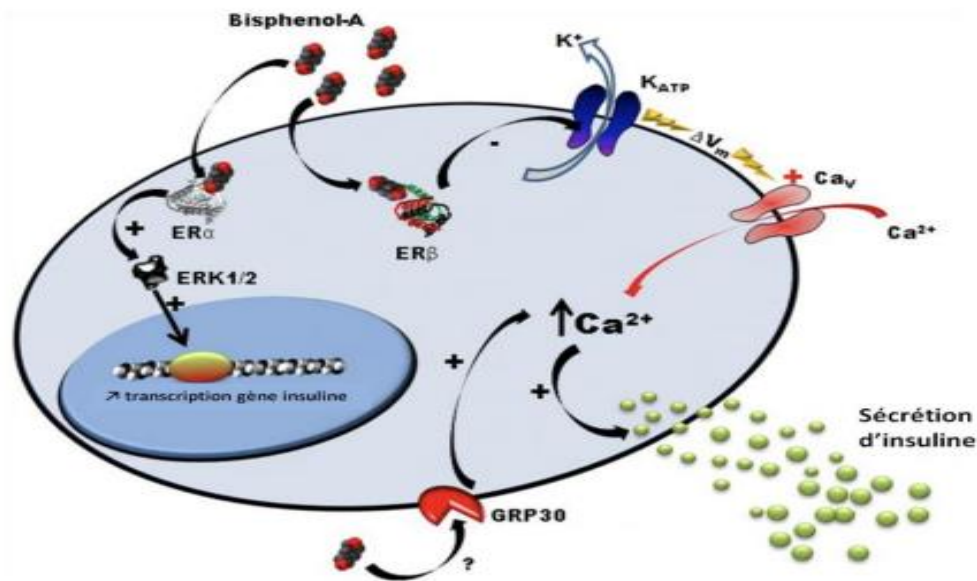
modifiant la chromatine et des niveaux de méthylation des gènes suppresseurs de la tumeur, y compris p16, cycline D2 et Rassf1 (Karaman et *al.*, 2019).

#### 6.5.5. Obésité et diabète

Chez la souris, l'exposition prénatale ou néonatale à de faibles doses de BPA, compatibles avec celles retrouvées dans l'environnement domestique, entraîne une augmentation du poids des animaux adultes, variable selon le sexe, la dose et la fenêtre d'exposition, et un syndrome métabolique. Sur des fibroblastes murins, l'exposition au BPA stimule *in vitro* la différenciation adipocytaire et l'accumulation lipidique de manière dose-dépendante. De la même manière, sur des adipocytes humains, le BPA à faibles doses inhibe la sécrétion d'adiponectine et stimule la sécrétion d'interleukine-6 et de TNF $\alpha$ , deux adipokines inflammatoires, ce qui suggère son implication possible dans l'obésité, le syndrome métabolique et l'insulinorésistance, avec un effet délétère à la fois sur la balance



énergétique et l'homéostasie glucidique (foie, tissu adipeux, îlots pancréatiques) (Fig.23) (Fenichel et *al.*, 2013).



**Figure 23 :** Modèle d'action du BPA sur la cellule β pancréatique. (Oliviero et *al.*, 2020)

### 6.5.6. Reproduction

L'exposition au BPA pendant la période prénatale pourrait affecter la croissance et le développement de la progéniture. Outre les changements dans la fonction de reproduction mentionnés ci-dessus, l'exposition maternelle au BPA et le taux de BPA dans le sang du cordon ombilical ont été observés ont un effet spécifique au sexe sur la distance anogénitale raccourcie (AGD) chez les garçons (Barrett et *al.*, 2017; Sun et *al.*, 2018).

Il a été constaté que, les filles qui avaient été exposés à des niveaux plus élevés de BPA au cours du premier trimestre avaient une AGD plus courte. Le développement de la puberté était également lié aux niveaux d'exposition au BPA (Chen et *al.*, 2018). Et les niveaux de BPA étaient associés à des puberté précoce centrale idiopathique (PPCI) chez les filles d'âge scolaire. des concentrations plus élevées de BPA pourraient induire une puberté tardive chez les filles et une puberté précoce chez les garçons, montrant un effet dépendant du sexe (Sun et *al.*, 2018).

### 6.5.7. Neuronale

De plus, l'exposition prénatale au BPA était associée avec un faible poids et une petite taille à la naissance (Pinney et *al.*, 2017; Mammadov et *al.*, 2018; Qing Wang et *al.*, 2019). Dans une cohorte prospective, des concentrations urinaires de BPA plus élevées, ont été détectées chez les mères de nourrissons de faible poids à la naissance que dans le groupe témoin (Huo et *al.*, 2015). De plus, l'inhibition de la régulation neuroendocrinienne induite par le BPA pourrait conduire à une série de symptômes mentaux et comportementaux pour la progéniture (Chen et *al.*, 2018).

Il a été démontré que l'exposition au BPA pendant la grossesse, pourrait être un facteur de risque potentiel de comportement inhabituel chez les enfants en maternelle, en particulier chez les garçons (Perera et *al.*, 2016). De plus, une exposition prénatale au BPA a été retrouvée significativement associée à la dépression et à l'anxiété chez les garçons, tandis que l'exposition postnatale au BPA n'avait aucun lien avec ces symptômes. Par conséquent, l'exposition au BPA pendant la grossesse, pourrait perturber le développement cérébral de la progéniture et augmenter le risque de problèmes de comportement. Suite à cela, le BPA a été signalé être associé au trouble d'hyperactivité, au comportement prosocial, aux problèmes liés au sommeil et au développement du langage (Chen et *al.*, 2018; Hu et *al.*, 2018; Jensen et *al.*, 2019).

Une étude utilisant le poisson zèbre comme modèle expérimental a montré que, l'exposition embryonnaire au BPS (un substitut du BPA utilisé dans les plastiques sans BPA), même à une concentration équivalente à 0,1 % du niveau d'exposition humaine accepté, peut perturber la neurogenèse et provoquer une hyperactivité en médiant l'activation des récepteurs androgènes qui, à son tour, perturbe la transcription de l'aromatase dans le cerveau (Kinch et *al.*, 2015).

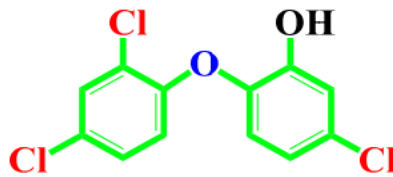
## 7. Perturbateur endocrinien dans les produits cosmétique (Triclosan)

### 7.1. Généralités

Le triclosan (TCS), un phénolique chloré synthétique, antimicrobien et antifongique, largement utilisé dans les produits cosmétique, médicaux, ménagers, vétérinaires...etc (Park et *al.*, 2019). Le TCS ou le 5-chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy)phénol (  $C_{12}H_7Cl_3O_2$  ) (Fig.24), inhibe la production d'adénosine triphosphate (ATP) et augmente le taux de consommation



d'oxygène dans plusieurs types de cellules, en raison de son proton ionisable (Weatherly et *al.*, 2016).



**Figure 24:** Structure chimique du triclosan (TCS) (Mandal et *al.*, 2020)

## 7.2. Cinétique

L'absorption cutanée du TCS est considérée être inférieure à 10 %, alors qu'il est facilement et presque complètement absorbé après exposition orale. Après absorption, le TCS est largement distribué dans le sang, l'urine et la plupart des tissus mous (le sein, le lait, le plasma, le cerveau et le tissu adipeux) (Allmyr et *al.*, 2006). Il est métabolisé par conjugaison aux glucuronides et sulfates, la principale voie d'excrétion est bien les reins (Dann & Hontela, 2011). Sa Demi-vie d'élimination est plus élevée chez l'homme que chez les animaux (13-29 h chez l'homme, 25-32 h chez le hamster, 10-15 h chez le rat et 8-12 h chez la souris (Nicnas, 2009).

## 7.3. Source d'exposition

Le TCS est facilement absorbé par la peau (Zhang et *al.*, 2019) et dans le tube digestif (Cohen Hubal et *al.*, 2019; Shin et *al.*, 2019). L'absorption cutanée se fait par l'utilisation de lotions pour le corps, de savons et d'autres produits de soins personnels, tandis que l'exposition orale se fait par l'utilisation de dentifrice et bain de bouche (Fig.25) (Lu et *al.*, 2018).

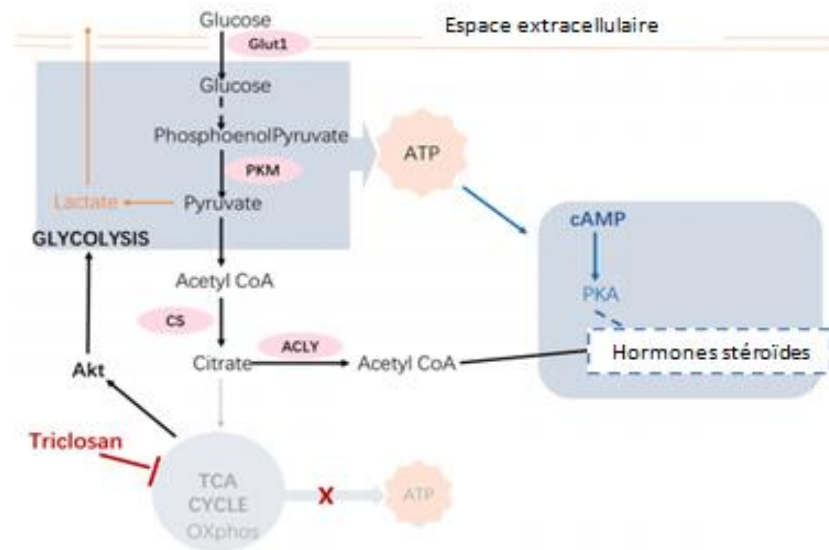


**Figure 25:** Source d'exposition de triclosan (Karthikraj et *al.*, 2020)

#### 7.4. Mode d'action

Le triclosan peut affecter les activités œstrogénique, androgéniques à des concentrations près de celles retrouvées dans l'environnement (Olaniyan et *al.*, 2016).

De plus, il affecte négativement l'expression des enzymes clés (P450C17, 3b-HSD, 17b-HSD et aromatasé) impliquées dans la régulation de la voie stéroïdienne (H. Li et *al.*, 2017). Il a été découvert, que le TCS peut améliorer l'absorption du glucose via la glycolyse, et déplacer le flux de glucose vers la stéroïdienne dans les cellules de la granulosa (Fig.26) (Du et *al.*, 2021). Comme il a été constaté, que le TCS favorise la production d'estradiol (E2) et progestérone (P4) et augmente les niveaux d'ARNm, de HSD17B1 et HSD3B2, qui sont impliqués dans la biosynthèse de E2 et P4. De plus, il diminue la production d'ATP dérivée des mitochondries, et améliore la glycolyse pour la génération d'ATP d'où une augmentation de lactate (Coupal et *al.*, 2019; Pletzer & Kerschbaum, 2014). En revanche, en présence des deux Signalisations TCS et AMPc, le flux de glucose via la glycolyse, peut être détourné et contribue à une augmentation de la stéroïdienne au lieu de la production de lactate (Farmer et *al.*, 2018; Wang et *al.*, 2017).

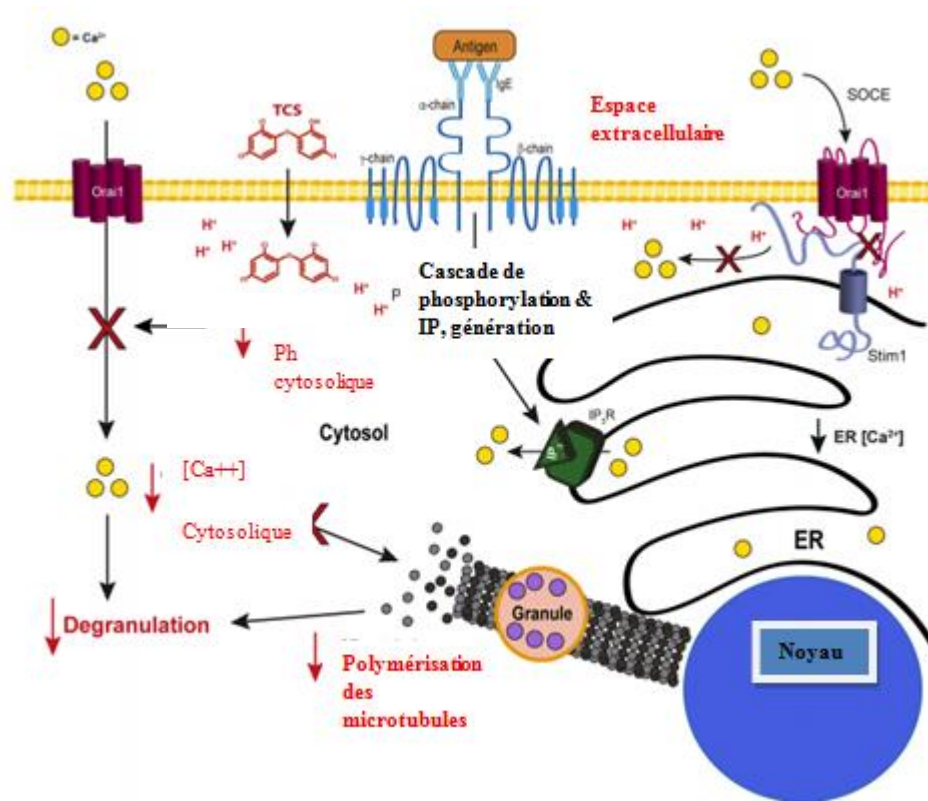


**Figure 26 :** TCS améliore métabolisme du glucose via la glycolyse chez l'homme cellules de

la granulosa ovarienne (Du et *al.*, 2021). Dans des circonstances normales, le glucose est catabolisé par glycolyse, et produit du pyruvate, qui peut être converti à l'acétyl-CoA qui entre dans le cycle du TCA, ou incorporé dans divers métabolites tels que les stéroïdes. Dans les cellules de la granulosa ovarienne traitées par TCS, le métabolisme du glucose via la glycolyse est amélioré et augmente l'accumulation de lactate. Cependant, en présence à la fois du TCS et du

Signalisation de l'AMPc, le flux de glucose via la glycolyse peut être détourné et contribue à l'augmentation de la stéroïdogenèse au lieu de la production de lactate. GLUT1, transporteur de glucose 1 ; PKM, pyruvate la kinase M ; CS, citrate synthase ; ACLY, ATP cit rate lyase ; OXphos, phosphorylation oxydative ; TCA, acide tricarboxylique ; PKA, protéine kinase A ; Akt, protéine kinase B.

Le TCS cause un découplage mitochondrial, entraînant la perturbation de la fonction normale des kératinocytes et des mastocytes humains par augmentation du  $Ca^{2+}$  (des ions de calcium) cytosolique. Il a été découvert qu'une exposition aux TCS, engendre l'activation de la caspase-1 et la sécrétion d'interleukine1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) dans les ganglions lymphatiques drainants, et dans la peau (Fig.27) (Weatherly et *al.*, 2020).



**Figure 27 :** Mécanisme d'inhibition des mastocytes et cellules T par le TCS ((Sangroula et *al.*, 2020).

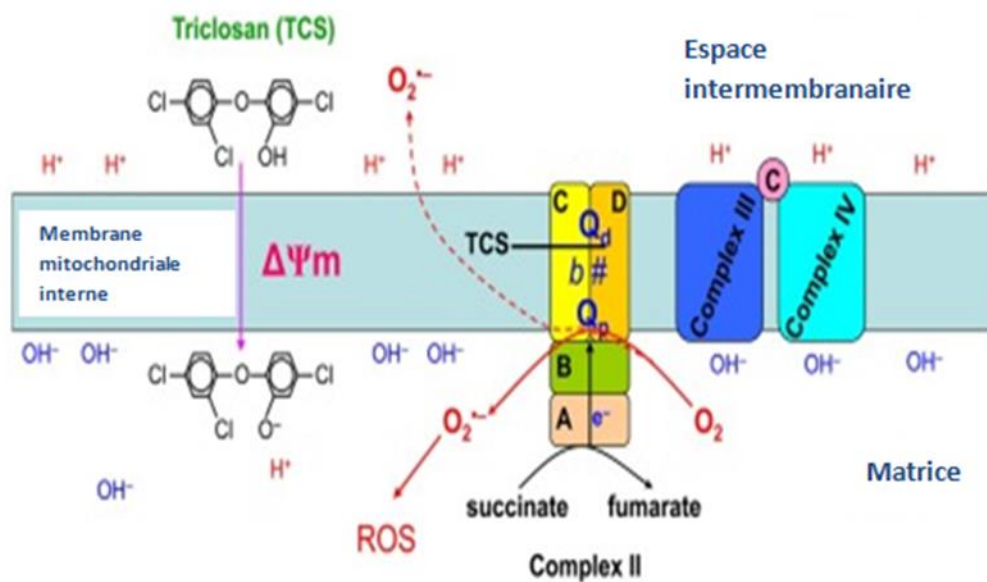
Les effets anti-estrogéniques du TCS ont été étudiés sur des embryons zf (Zebrafish) transgéniques, qui expriment la protéine fluorescente verte (GFP) sous le contrôle du promoteur *cyp19a1b* dans les cellules gliales radiales (CGR) (Brion et *al.*, 2012). Le *Cyp19a1b* pour le cerveau (aromatase B), est responsable de la conversion des androgènes en œstrogènes, et son expression est hautement inductible par les agonistes du RE au stade embryonnaire, par le biais d'une autorégulation (Serra et *al.*, 2018). Le TCS est un agoniste faible, ou nulle sur les récepteurs d'œstrogènes classiques (Cao et *al.*, 2020).

### 7.5. Effet sur la santé

Il a été démontré que l'exposition au TCS peut perturber la fonction thyroïdienne, et peut induire un stress oxydatif, l'apoptose, l'inflammation et le cancer, (Ruszkiewicz et *al.*, 2017), comme il peut être un agent de risque accru pour le diabète de type 2 chez la femme (Xie et *al.*, 2020). L'exposition est également associée à une diminution de la densité de la masse osseuse, et à une augmentation de l'ostéoporose (Cai et *al.*, 2019).

### 7.5.1. Stress oxydatif

Le TCS provoque une dépolarisation dose-dépendante de la membranes mitochondriales dans les cellules des kératinocytes (Ha CaT) (Weatherly et *al.*, 2016). D'où des différences dans les mécanismes d'inhibition du complexe II (succinate déshydrogénase) par le TCS. Le complexe II peut réguler la production de ROS dans les états pathologiques et, dans certaines conditions (par exemple, en présence d'inhibiteurs), générer les ROS avec des taux comparables à ceux d'autres sites producteurs de ROS (complexe I (le NADH déshydrogénase) et le complexe III (coenzyme Q-cytochrome c réductase)) (Anderson et *al.*, 2016). En effet, sa structure permet la protonation réversible. Par conséquent, en tant qu'ionophore protonique, il pourrait affecter de nombreux processus cellulaires, qui dépendent des gradients électrochimiques dans la membranes cellulaire (Weatherly et *al.*, 2016), qui peut causer la perte de contrôle respiratoire, et l'altération de la phosphorylation oxydative dans les substrats du complexe I, oxydant ainsi les mitochondries. il a été démontré que le TCS à des concentrations élevées inhibe le flux d'électrons entre les complexes II et III Comme il augmente la perméabilité membranaire pour les protons, inhibe le flux d'électrons à un site inhabituel dans le complexe II, et accélère la production d'anion superoxyde et sa libération de mitochondries (Fig.28) (Teplova et *al.*, 2017).



**Figure28** : Effet de triclosan sur le stress oxydatif (Xie et *al.*, 2020).

### 7.5.2. Thyroïde

Le triclosan peut altérer l'homéostasie thyroïdienne, particulièrement pour les femmes essayant de concevoir (Skarha et *al.*, 2018). Des concentrations de triclosan supérieures à ceux permises, ont montré une réduction des concentrations de thyroxine (Johnson et *al.*, 2016). Cela a été dû à une régulation à la hausse de la sulfatation et de la glucuronidation des hormones thyroïdiennes médiée par le triclosan, entraînant une augmentation de l'excrétion hormonale thyroïdienne (Aker et *al.*, 2016; Berger et *al.*, 2018; Xu et *al.*, 2021).

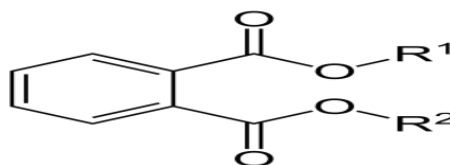
Une inverse associations de triclosan avec T3, T4 libre, a été observé. Cependant, des associations nulles ont été trouvées, dans à la fois, une intervention randomisée où les femmes enceintes ont été affectées d'utiliser des produits contenant du triclosan (Ley et *al.*, 2017).

Des études antérieures chez le rat montrent que le triclosan peut augmenter l'expression de la sulfotransférase et de la déiodinase de type 3, qui sont responsables de la conjugaison de T3 et métabolisme de la T3 en diodothyronine, respectivement (Zhang et *al.*, 2018). Ce mécanisme est cohérent avec l'inverse association qu'il a été observé entre les concentrations de triclosan et de T3 libre. Cependant, ces deux processus sont également responsables de la métabolisation de la thyroxine (T4). cependant, aucune association inverse du triclosan avec la T4 libre ou totale n'a été observée (Johnson et *al.*, 2016).

## 8. Perturbateurs endocriniens dans les médicaments (Phtalate)

### 8.1. Généralité

Les phtalates sont des di-esters d'acide phtalique, à huit carbones liés à un cycle d'acide benzène-dicarboxylique avec un poids moléculaire (PM) égal à  $390,56 \text{ g mol}^{-1}$ , et une formule chimique de  $(\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4)$  (Fig.29) (Rowdhwal & Chen, 2018; Rolfo et *al.*, 2020), de nature lipophiles. L'absence de liaisons covalentes entre la matrice plastique et les phtalates favorisent leur libération facile dans les différents compartiments environnementaux et leurs sous-exposition humaine séquentielle et absorption (Abarnou & Duchemin, 2008; Giulivo et *al.*, 2016).



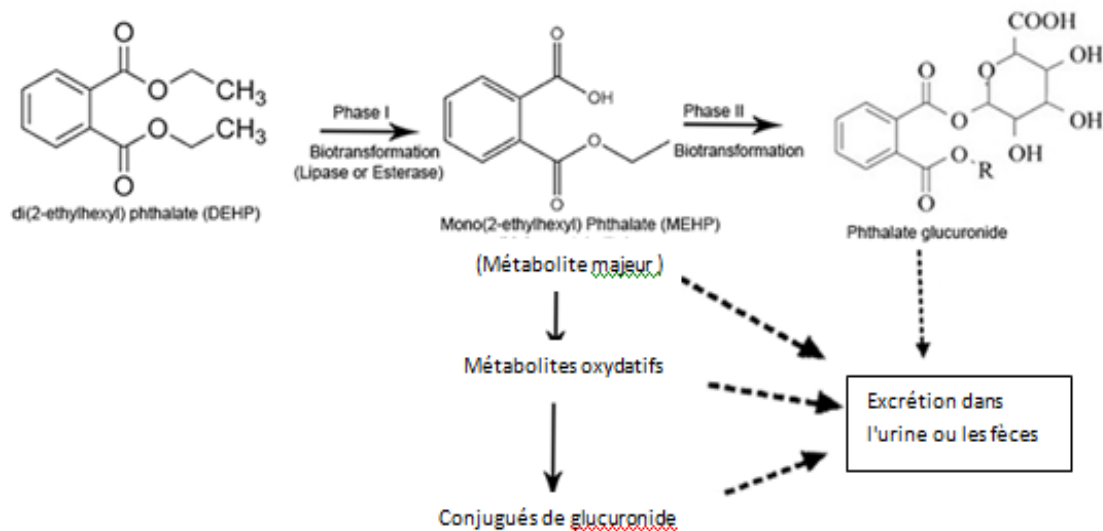
**Figure 29:** Structure chimique de phtalate (Ratajczak-Wrona et *al.*, 2019).

## 8.2. Cinétique

Lors d'une exposition humaine, ils sont hydrolysés en monoesters, puis convertis par les enzymes P450 en métabolites oxydatifs. Les métabolites peuvent également être transformés en glucuronides conjugués et libérés dans l'urine et les fèces. Le DEHP, un phtalate couramment rencontré, est hydrolysé en phtalate de diéthyle (DEP), puis métabolisé en produit oxydatifs détectés dans l'urine (Fig.30) (Dutta et *al.*, 2020).

Les principaux métabolites mono-esters du DEHP sont le phtalate de di-n-octyle (DnOP), le phtalate de di-n-butyle (DnBP), le phtalate de benzyle et de butyle (BBzP) et le phtalate de diéthyle (DEP) (Rowdhwal et Chen,2018).

Les métabolites d'oxydation secondaire du DEHP sont le mono-(2-éthyl-5-hydroxyhexyl) phtalate (5OH-MEHP), le mono-(2-éthyl-5-oxohexyl) phtalate (5-oxo-MEHP), le mono-(2-éthyl -5-carboxypentyl) phtalate (5cx-MEPP) et mono-[2-(carboxyméthyl) hexyl] phtalate (2cx-MMHP). Le CYP2C9(1) et le CYP2C19 sont les principales isoformes du CYP produisant les métabolites 5OH-MEHP et 5-oxo-MEHP, tandis que seuls les CYP2C9(1) et 2C9(2) peuvent produire du 5cx-MEPP à partir du MEHP (Choi et *al.*, 2012).



**Figure 30:** Voie du métabolisme des phtalates dans le corps humain (Dutta et *al.*, 2020).

## 8.3. Sources d'exposition

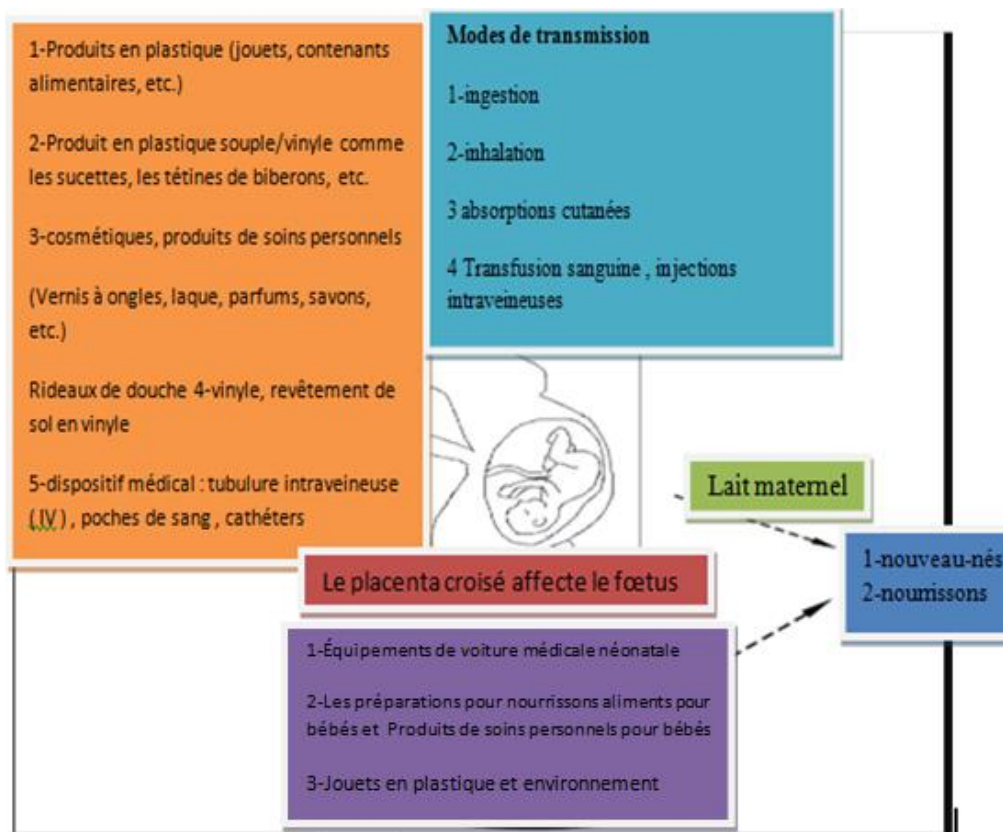
Les phtalates sont largement adoptés pour être dans le plastique plus flexibles et durables. Les phtalates de faible poids moléculaire sont principalement retrouvés dans les



produits de soins personnels et les cosmétiques, mais ils sont également largement répandus dans les insecticides et dans les emballages alimentaires en plastique (Filardi et al., 2020).

Il peut se lier aux particules de poussière dans l'air et être ramené à la terre lorsqu'il est libéré ; il peut également se lier fortement au sol et se dissout très lentement dans les eaux souterraines (Rowdhwal & Chen, 2018).

Ils pénètrent dans le corps humain par différentes voies comme l'ingestion d'aliments, l'inhalation d'air, l'ingestion de poussière ou l'absorption cutanée. Les phtalates peuvent également traverser le placenta, et affecter le développement du fœtus chez une femme enceinte. Les nourrissons et les nouveau-nés sont également exposés aux phtalates, via le lait maternel, et les jouets pour nourrissons comme les tétines, les anneaux de dentition, et les unités de soins médicaux néonataux (Fig.31) (Araki et al., 2014; Dewalque et al., 2014).



**Figure 31:**Sources potentielles d'exposition aux phtalates dans la vie quotidienne (Dutta et al., 2020).



#### 8.4. Mode d'action

De nombreuses études ont démontré que les récepteurs nucléaires PPAR (peroxysome proliferato ractivated receptor) sont des cibles privilégiées des phtalates chez les mammifères.

Les phtalates les plus actifs sur ces récepteurs sont le DEHP et son métabolite le MEHP, le BBP, le DBBP et le DIBP. Il a été démontré que le MEHP était un agoniste partiel de PPARc (SnuRM ou SPPARM pour selective PPAR modulator)(Feige et *al.*, 2007) et que son activité était plus faible sur le PPARc de souris que sur le PPARc humain. En plus le MEHP en interagissant avec PPARa induisait une carcinogenèse hépatique chez la souris (Feige et *al.*, 2010). Les récepteurs des œstrogènes a et b, le récepteur des androgènes, les récepteurs des xénobiotiques CAR et PXR sont également des cibles des phtalates. En effet, les phtalates sont des activateurs de faible affinité des récepteurs des œstrogènes (Ghisari & Bonefeld-Jorgensen, 2009) et des anti-androgènes de très faible affinité *in vitro* (Krüger et *al.*, 2008; Stroheker et *al.*, 2005) et *in vivo* (Jarfelt et *al.*, 2005).

#### 8.5. Effet de phtalate sur la santé

Les phtalates sont des substances toxiques pour la reproduction et le développement. En outre, des modifications de la structure, et de la fonction hépatiques, et de la fonction rénale, ainsi que des perturbations de la signalisation thyroïdienne, de la fonction immunitaire, et de l'homéostasie métabolique, ont été signalées. L'EPA a classé le DEHP et le BzBP (Benzylbutylphthalate ) comme cancérogènes probables et possibles pour l'homme (Yu et *al.*, 2019).

Des études *in vivo*, indiquent une régulation à la hausse de la voie de l'IGF dans les canaux de Wolff des fœtus de rats exposés prénatalement au phtalate. Les rats exposés au DEHP avaient un taux de transcription testiculaire plus élevé de l'IGF-1, alors qu'aucun effet n'a été trouvé sur l'expression de l'IGF-1R (Talia et *al.*, 2021). Les phtalates de haut poids moléculaire et, dans une moindre mesure, les phtalates de bas poids moléculaire, sont assez lipophiles et sont stockés dans le tissu adipeux (Filardi et *al.*, 2020). Ils sont transférés de la mère à l'enfant par la lactation ou à travers le placenta (Filardi et *al.*, 2020).

### 8.6. Effet du phtalate (DEHP) sur l'intestin

L'exposition *in utero* et pendant l'allaitement au DEHP, provoque une maturation imparfaite de la barrière intestinale. Une étude expérimentale a été réalisée chez 64 rats Wistar montrant une diminution de poids des rats sous l'effet du DEHP ( $p < 0,01$ ), ainsi que des lésions lymphoépithéliales au niveau du duodénum, une diminution de l'indice mitotique ( $p < 0,001$ ) et des variations dans l'équipement enzymatique des entérocytes ( $p < 0,05$ ) (Setti, 2020).

Le chercheur Harley et ses collaborateurs, (2017) ont montré à partir d'une étude sur 345 enfants le lien entre contamination en début de grossesse et le surpoids ou l'obésité de l'enfant à 12 ans pour plusieurs métabolites de phtalates (DEP, DBP, DEHP) (Harley et al., 2017). De plus, une diminution de l'expression du récepteur minéralocorticoïde (MR) dans les cellules de Leydig de rat adulte, ce qui affecte la formation d'androgènes induite par l'aldostérone, ce qui diminue probablement la production de testostérone. D'autres investigations ont révélé qu'une diminution de 50 % des concentrations d'aldostérone et de testostérone chez les rats mâles était due à une exposition *in utero* au DEHP à des doses de 100, 300 et 750 mg kg<sup>-1</sup> jour<sup>-1</sup>, alors que les taux de corticostérone n'ont pas changé (Martinez-Arguelles et al., 2013). Cela pourrait s'expliquer par une diminution significative du poids du tissu surrénal après une exposition au DEHP de 750 mg kg<sup>-1</sup> jour<sup>-1</sup> en raison de la diminution des niveaux de récepteurs de l'angiotensine II (AT) dans le tissu surrénalien. Fait intéressant, les composants du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) et les stimulants de l'aldostérone ne montrent aucun changement dans le sérum (Rowdhwal & Chen, 2018).

### 8.7. Autres phtalates

Les 10 phtalates les plus couramment utilisés dans les produits de consommation sont le phtalate de diméthyle (DMP), le phtalate de diéthyle (DEP), le phtalate de dibutyle (DBP), le phtalate de diisobutyle (DiBP), le phtalate de benzylbutyle (BzBP), le phtalate de dicyclohexyle (DCHP), le DEHP, le di- le phtalate de n-octyle (DnOP), le phtalate de diisononyl (DiNP) et le phtalate de di-isodécyle (DiDP) (Yu et al., 2019).

**Tableau 04** : Effet de quelques autres perturbateurs endocriniens(Warner et *al.*, 2020)

Perturbateur	Mode d'action	Effet
<b>Atrazine</b>	Médiée par AhR	Nephrotoxicity
<b>Dibutyltin (DBT)</b>	Activation de PPAR $\gamma$	Augmentation de l'expression des adipogènes, promu adipogène différenciation, augmentation des lipidesaccumulation, diminution du glucosetolérance, augmentation de la leptine circulanteniveaux chez les hommes
<b>Dieldrine et aldrine</b>	Antagoniste de la RA	Performances de reproduction affectées
<b>Fénarimol</b>	Antagoniste de l'AR entraînant une diminution des taux d'ARNm de la protéine de liaison à la prostate, de l'ornithine décarboxylase et du facteur de croissance analogue à l'insuline 1	Réduction du poids de la prostate ventrale, vésicules séminales et bulbo-urétra les glandes
<b>Lindane (<math>\gamma</math>-HCH)</b>	Antagoniste androgène : inhibe la liaison de la DHT à l'AR	Histologie testiculaire altérée

<b>méthoxychlore</b>	Agoniste ESR1 et ESR2	Expression nucléaire prématurée du REgène dans l'épithélium utérin néonatal
<b>Propiconazole et tébuconazole</b>	PXR Activation	Hypertrophie hépatocellulaire et stéatose hépatocellulaire
<b>2, 3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine (TCDD)</b>	Activation AhR pendant in utero exposition	Fente palatine

**CHAPITRE III :**  
**PE PRÉSENTS DANS**  
**LES PRODUITS**  
**COMESTIBLES EN**  
**ALGÉRIE ET DES**  
**MÉTHODES DE LUTTE**  
**CONTRE CES**  
**DERNIERS**

## 1.Présence de PE dans les produits comestibles dans le marché algériens

Une enquête menée par nous-même auprès des organismes de contrôle de la qualité et des industries afin de vérifier les doses autorisées de perturbateurs endocriniens dans les produits sur le marché algérien.

Un questionnaire a est présenté auprès des responsables de la direction du commerce, suite à cela, le Chef du Département de Contrôle de la Qualité, nous a fourni des annexes des concentrations maximale autorisés des perturbateurs utilisés dans les produits d'alimentation et de cosmétique.

Quant aux produits pharmaceutiques, la Direction de la Santé nous a orientés vers le service de pharmacie, le superviseur ne nous confirme qu'aucun contrôle ne s'effectue sur les médicaments.

Le laboratoire de répression de fraude nous a informer des directives prises en cas de non-respect des doses autorisées des PE dans les produits de consommation.

Une visite tenue à l'usine Ben Souhali (BIOREM Algérie), située à Awlad Saleh, région de Taher, Wilaya de Jijel, l'ouvrier de l'usine a nié l'utilisation de PE dans l'industrie pharmaceutique

D'autre part, un maximum de produits alimentaire et cosmétiques (Tableau 05), les plus consommés a été récupérés du marché algérien, afin d'affirmer les concentrations autorisées par les autorités

### 1.1. Produits cosmétiques dans le marché algérien

les produits cosmétiques les plus utilisés ont été collectés, dans les magasins de Jijel, il a été trouvé que les produits recensés, peuvent avoir présence d'un seule PE, de deux ou encore plus que deux ( tableau 5 ) , parmi ses produits, le siniore et flux et Si (des déodorants) contient le triclosane, el mordjane (lotion pour corp) contient la paraffine, le yves saint laurent (mascara) comporte le BHT, Note (fond de teint) est pourvu de dioxyde de titane, les gels douche venus et cottage contiennent le sodium laureth sulfate, laurrate (teinture pour cheveux) l'ammoniaque, et en fin no bacter (gel de rasage antibactérien) contient le triclocarban. Ce qui concerne les produits qui possèdent deux PE, on cite, le gel douche vague de fraîcheur, qui présente le sodium laurath sulfate et l'acide citrique et le shampoing

venus qui marque la présence de l'ammonium laurethsulfate. Les autres produits collectés contiennent plus de 2 perturbateurs, comme la lotion parfumé (victoria'ssecret) avec linalool, limonen, le BHT et le citrale, le savon liss contient le BHT, dioxyde de titane et l'acide citrique, et en fin, la crème keracnyl contrôle, possède quant à elle, l'acide citrique, l'acide salicylique et le BHA.

**Tableau 05** : Produits cosmétique utilisés en Algérie

Les substances	Les produits	Les doses maximale
<b>Triclosane</b>	-Le sinior(déodorant) -Flux (déodorant) -Si (déodorant)	0.3%
<b>Paraffin</b>	El mordjane (lotion pour corp)	2%
<b>Linalool</b>	-Victorias secret (lotion parfumé) -topicrème(crème correctrice jour)	0,001% dans les produits à ne pas enlever
<b>Limone</b>	- Victorias secret (lotion parfumé) -topicreme (crème correctrice jour)	Indice de peroxyde inférieur à 20 mmoles/L(*)
<b>BHT</b>	Victorias secret (lotion parfumé) -topicrème(crème correctrice jour) -liss (savon) - yves saint laurent (mascara)	0.04%
<b>Citrone</b>	-Victorias secret (lotion parfumé)	0.001%

<b>Dioxyde de titane</b>	-liss (savon) -Note (fond de teint)	25%
<b>Acide citrique</b>	-liss (savon) -keracnyl contrôle (crème) -venus (shampoing) -vague de fraîcheur (gel douche)	1g/l
<b>Sodium laureth Sulfate</b>	-swalis (savon visage) -venus (gel douche) -vague de fraîcheur (gel douche) -cottage (gel douche)	ND
<b>Amunio-laureth sulfate</b>	-venus (shampoing)	0.3g/l
<b>Ammoniaque</b>	-lauréate (teinture pour cheveux)	6%
<b>Triclocarban</b>	-nobacter(gel de rasage antibactérien)	0.2%
<b>Acide salicylique</b>	-keracnyl contrôle (crème)	2%
<b>BHA</b>	- keracnyl contrôle (crème)	0.04%



D'après les annexe la dose maximale de linalool a utilisé dans les produits a ne pas enlever c'est à 0.001 % et le limonen 20mm/1 , le citrale c'est 0.01% , l'ammoniaque a 6% ,le trilocarban a 0.2% et pour l'acide salicyique c'est 2 % .

Un seul perturbateur dans le produit, tout en respectant la concentration admissible, ne constitue pas un grand danger, or qu'il faut se méfier de l'effet accumulation du faite de la présence du même perturbateurs dans plusieurs produits consommés.

D'autre part, le fait qu'un produit contient plusieurs perturbateurs, peut entraîner l'effet cocktail, comme c'est le cas pour le savon liss qui contient du BHT, qui entraîne des perturbations, du système immunitaire, de la formule sanguine, de la thyroïde, et du foie. Il est aussi accusé de se fixer aux tissus et de passer le placenta pour atteindre le fœtus, d'être sensibilisant et de déclencher des allergies, en outre, des fortes doses de BHT, pourraient stimuler l'œstrogène, hormone sexuelle féminine, ainsi qu'empêcher l'expression des hormones sexuelles masculines, ce qui entraînerait des effets néfastes en matière de reproduction ,le deuxième constituant du produit, le dioxyde qui a un effet cancérigène, et l'Acide citrique qui favorise l'absorption de métaux, comme le plomb ou l'aluminium dans le sang. Cela peut toucher l'activité du cerveau, conduire à des troubles de mémoire et d'apprentissage, mais également jouer un rôle dans les maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson, en détruisant des cellules du cerveau. Des maladies de reins et de foie peuvent également en être la conséquence (Ufc - que choisir, 2018 ; Ufc- que choisir,2021).

La crème keracnyl contrôle, contient du BHA, qui a les mêmes effets que le BHT, l'acide citrique qui touche l'activité du cerveau et l'acide salicylique, entraînent une diminution de la testostérone et ils sont considérés comme anti-androgéniques, comme ils provoquent des perturbations de la spermatogenèse (Ufc - que choisir, 2018).

## 1.2. Produits alimentaires dans le marché algérien

Les produits alimentaires les plus consommés (plus au moins chez les enfants), ont été choisies, pour une éventuelle analyse, il a été trouvé que certains produits contiennent un seul perturbateur comme bifa (chamia) le Sin 471, Nagouas (jus) le Sin 330 et ifruit (jus) le Sin 330 et menaa (confiture) le Sin 330. D'autre produits en contiennent 2 perturbateurs comme Bifa (genoisegusti) le Sin492 et Sin 415, Moulin d'or (jus) le Sin 466 et Sin 330, candia (twist) le Sin 466 et Sin 412 et cevitala fleuriale (mayonnaise) le Sin 330 et Sin 415, amor

(confiture) et Fakia (confiture) le Sin 330 et Sin 440, rabha (caramello) le Sin 407 et Sin150c et en fin thika (trois poivre sauces) le Sin150c et Sin551. De plus, il a été constaté d'après l'analyse d'autres produits qui contiennent plus de deux perturbateurs, tel que, moulin d'or (browniz) le Sin471, Sin 330 et Sin415, bifadaily (jus) le Sin 466, Sin 415 et Sin330, star mayonnaise le Sin330, Sin 415 et Sin485, et enfin candia choco Sin 471, Sin407, Sin412 et Sin450 (tableau 6).

**Tableau 06** : Produits alimentaires consommés en Algérie.

Les substances	Les produits	Les doses maximales
<b>Sin 471</b> <b>mono et diglyceridesd</b> <b>acides gras alimentaires</b>	- Bifa( chamia ) -moulin d'or ( browniz ) -candia( candi choco )	ND
Sin 492 tristearate de sorbitane	-Bifa (Genoise gusti )	5000mg/kg
Sin 466 carboxymethylcellulose	-Bifa( jus ) -moulin d'or ( jus ) -candia( twist )	ND
Sin 412 gomme de guar	-candia( twist ) -candia( candichoco )	12mg/kg
<b>Sin 330 (acide citrique )</b>	-Bifa (jus ) -moulin d'or ( jus ) -Ngaous( jus )	3000mg/kg 3000mg/kg 3000mg /kg

	-ifruit( jus )	3000mg/kg
	-moulin d'or (Browniz )	5000mg/kg
	-star ( mayonnaise )	BPF
	-Cvetalfleurial ( mayonnaise )	BPF
	-amor ( confiture)	BPF
	-menaa (confiture )	BPF
	-Fakia( confiture )	BPF
<b>Sin 407 (Les carraghénanes)</b>	-candia( candi choco )	75 mg/kg
	-rabha( caramello )	
<b>Sin 450 (Les phosphates)</b>	-Candia ( candi choco )	4400mg/kg
<b>Sin 415 (La gomme xanthane)</b>	-Bifa (jus )	12.5mg/kg
	-Bifa( genoise gusti )	
	-moulin d'or ( browniz )	
	-Star ( mayonnaise )	
	-cevetalfleurial( mayonnaise )	
<b>Sin485 Stéaroylfumarate de sodium</b>	-star ( mayonnaise )	100mg/kg
<b>Sin440 Les pectines</b>	-amor (confiture )	BPF

	-fakia (confiture)	BPF
<b>Sin 150d Caramel au sulfite d'ammonium</b>	-rabha( caramello )	5000mg/kg
<b>Sin 150 c Caramel ammoniacal</b>	-thika(trois poivre sauce )	1500mg/kg
<b>Sin 551 Dioxyde de silicium,</b>	-thika(trois poivres sauce )	BPF

La présence de PE dans les produits alimentaires, constitue un danger réel pour la population et pour les générations, comme il a été évoqué dans les chapitres précédents, les PE sont des facteurs environnementaux susceptibles d'interférer avec le fonctionnement du système hormonal et d'induire des effets délétères sur l'organisme d'un individu ou sa descendance. L'impact des perturbateurs endocriniens a été étudié, sur la fonction de reproduction, le métabolisme, le système nerveux, et la physiologie de l'intestin. En revanche, la voie orale est la voie majeure de contamination par ces agents et l'intestin est la première région exposée. Un déséquilibre hormonal ciblant la fonction de barrière intestinale pourrait avoir des conséquences néfastes sur l'homéostasie et la santé de l'individu. En particulier, des récepteurs aux estrogènes sont largement exprimés dans l'intestin, dès la période intra-utérine ou les perturbateurs endocriniens pourraient jouer le rôle de leurre au cours du développement, puis chez l'adulte.(Braniste& Houdeau, 2012).

D'autre part, l'effet cocktail peut être observé, pour les produits collectés, tel que, le jus (bifadaily) qui contient trois perturbateurs, Sin 466, qui pourrait occasionner une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale et favoriser ainsi les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, une adiposité accrue (syndrome métabolique) et le développement de diabètes. et le sin 415 qui est la gomme xanthane, peut à son tour, baisser la glycémie, Comme pour les autres gommes, des inconforts gastro-intestinaux peuvent être occasionnés par une consommation importante ou en combinaison avec d'autres gommes (ballonnements, flatulences, effet laxatif). L'emploi du E415 est interdit dans certaines confiseries en Europe, à cause d'un risque d'étouffement. En plus des deux perturbateurs, on

retrouve chez le même produit le sin 330 qui est l'acide acétique, qui est à son tour peut provoquer des troubles de mémoire et d'apprentissage. (UFC- que-choisir,2018).

Deux études antérieures de Manikkam et ses collaborateurs, 2013. Dans un modèle de rat a confirmé qu'une exposition *in utero* à des mélanges de perturbateurs endocriniens, comme c'est le cas dans notre milieu de vie - favorise l'hérédité épigénétique transgénérationnelle des maladies de l'adulte. (Manikkam et *al.*, 2013).

En 2012, ils ont montré que l'exposition *in utero* à des mélanges de plastique (bisphénol A et phtalates), mélanges de pesticides (par méthrine et insectifuge N,N-Déthyl-m-toluamide (DEET)), dioxine (TCDD), ou un mélange d'hydrocarbures la puberté précoce apparition chez les femmes et diminution de la fonction gonadique chez les hommes (Van Cauwenbergh et *al.*, 2020).

## 2.Méthodes de lutte contre les perturbateurs endocriniens

### 2.1. Réglementation sur les perturbateurs endocriniens

Au regard des effets néfastes que peuvent engendrer de telles substances, certains pays ont adopté des mesures pour tenter de limiter leur exposition.

Plusieurs programmes de recherche s'intéressent aux PE, dans le monde, notamment :

- La Commission européenne finance plusieurs projets de recherche dans le cadre du Groupe de recherche européen Cluster of Research into Endocrine Disruption in Europe (CREDO).
- Le Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE) lancé dès 2005 par le ministère de l'Environnement, de l'Energie et de la Mer en France.
- L'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) finance également plusieurs projets de recherche (Ministère des solidarités et de la santé,2021).

#### 2.1.1. Algérie

La direction du commerce algérien nous a délivrer une liste noire des PE non autorisés dans les produits de consommation, seuls les laboratoires de répression de fraude qui contrôle la présence de ses derniers dans les produits alimentaires et cosmétiques. (Annexe).

### 2.1.2. France

En France, les responsables ont beaucoup mieux pris la mesure des enjeux de santé publique liés aux PE, et aux nouveaux défis pour les scientifiques qui souhaitent en analyser les effets, totalement différents de ceux des autres toxiques connus. En 2014, le ministère de l'Écologie a mis en place "la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens" (SNPE) 2019-2022 (Bartaire,2018). Des groupes de travail ont été mis en place pour élaborer la SNPE2, composés de l'ensemble des parties prenantes : parlementaires, organismes publics de recherche et de surveillance, associations de protection de l'environnement et de défense des consommateurs, industriels, ministères...etc. (Ministère des solidarités et de la santé, 2019).

### 2.1.3. Union Européenne

Le Règlement (UE)2017/644 de la Commission du 5 avril 2017 établissant des méthodes d'échantillonnage et d'analyse, pour le contrôle des niveaux de dioxines, de PCB de type dioxine et de PCB autres que de type dioxine, dans certaines denrées alimentaires et abrogeant le règlement (UE) n ° 589 / 2014 (Juncker, 2017).

### 2.1.4. Etats-Unis

Sur la base d'un certain nombre d'études, l'Agence de protection de l'environnement des États-Unis (EPA) a fixé une dose de référence de 50 µg / kg pc / jour pour le BPA. En réponse à une évaluation affinée des risques du BPA et de ses effets indésirables sur la santé, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), a réduit la dose journalière tolérable (DJT) à 4 µg / kgbw / jour contre 50 µg / kgbw / jour en 2015 (Ma et al., 2019).

## 2.2. Plantes médicinales et molécules naturelles

### 2.2.1. Huile d'olive (*Olea europaea L*)

Mekirsha et ses collègues, (2018) ont mené une étude visant à vérifier si l'huile d'*Olea europaea L.* (olive) (OEO) exerçait un effet protecteur, contre le stress oxydatif induit par la deltaméthrine (DM) et altérations des hormones hypophysaires, thyroïdiennes et gonadiques chez la femelle adulte des rats. Les résultats suggèrent que les changements endocriniens sont étroitement liés au stress oxydatif, présenté par des niveaux élevés de peroxydation lipidique et produits d'oxydation des protéines, et des quantités réduites de GSH et des activités

enzymatiques antioxydantes réduites dans les tissus thyroïdiens et ovariens. OEO prévient les dommages oxydatifs de la thyroïde, et des ovaires, en réduisant la MDA et PC, et améliorant le système de défense antioxydant, favorisant par cela la fonction endocrinienne des tissus hypophysaires, thyroïdiens et ovariens (Mekircha et *al.*, 2018).

### 2.2.2. Propolis

Le nonylphénol (NP) a été considéré comme un perturbateur endocrinien, provoquant le dysfonctionnement de la reproduction et l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène dans différents organes, y compris les testicules. Les travaux de Shalaby& Saleh, 2011, élucident les effets protecteurs de la propolis contre la toxicité reproductive induite par les NP chez les rats, la propolis a réduit la toxicité du stress oxydatif induite par les NP dans le système reproducteur (Shalaby& Saleh, 2011 ; Arabameri et al.,2017) . Les travaux de El-Sharkawy et ses collaborateurs, (2014) ont été conçue pour évaluer l'effet de la propolis contre la toxicité ovarienne induite par le méthoxychlore (MXC) chez le rat. Le pesticide organochloré (MXC) connu avoir des propriétés œstrogéniques, anti-œstrogéniques et anti-androgènes.

Les résultats de l'administration de la propolis suggèrent que cette dernière, est efficace pour diminuer la toxicité ovarienne induite par le MXC chez le rat (El-Sharkawy et al., 2014). Dans une étude ultérieure, il a été démontré que le NP peut conduire à des perturbations de la glande thyroïdienne, d'où il inhibe significativement l'activité de la triiodothyronine libre (FT3) et de la thyroxine libre (FT4), d'autre part, l'extrait de mûrier, a montré une détoxification efficace d'une manière significative contre le NP, avec des augmentations des taux sériques de FT3 et FT4 (He et *al.*, 2019).

### 2.2.3. *Talinumpaniculatum*

*Talinumpaniculatum* (Jacq), est largement utilisé en médecine traditionnelle asiatique comme tonique de la reproduction. Des travaux de Thanamool et ses collaborateurs, (2013) ont été menée pour explorer l'activité œstrogénique possible des extraits de *T. paniculatum*, par rapport au 17 $\beta$ -estradiol (E2), chez des rats adultes ovariectomisés bilatéralement pour le modèle expérimental de la ménopause. Les extraits de *T. paniculatum* ont montré une activité œstrogénique chez les rats ovariectomisés bilatéralement, ce qui peut être utile pour gérer la régression des tissus reproducteurs pendant la ménopause de manière naturelle (Thanamool et *al.*, 2013)

#### 2.2.4. *Melissa officinalis* L.

Le malathion (ML) est un pesticide bien connu couramment utilisé dans de nombreux procédés agricoles et non agricoles. Sa toxicité a été attribuée principalement à l'accumulation d'acétylcholine (Ach) aux jonctions nerveuses, en raison de l'inhibition de l'acétylcholinestérase (Mal). L'étude de Seif et ses collaborateurs, 2014, a permis de mettre en œuvre l'effet protecteur de l'extrait de mélisse contre les troubles de la reproduction induite par le malathion, il a été montré que l'extrait de la mélisse a corrigé les dommages histologiques des tubules séminifères, et montre une spermatogenèse complète (Seif et *al.*, 2014). D'autre part, la curcumine a prouvé un effet protecteur prometteur par l'augmentation des niveaux de marqueurs antioxydants contre le ML (Uzun et *al.*, 2009)

#### 2.2.5. *Eruca sativa* L.

Les nanoparticules d'argent (AgNPs), sont régulièrement utilisé dans les produits de consommation courante. La toxicité testiculaire et le stress oxydatif par les AgNPs et le rôle thérapeutique des graines de roquette (*Eruca sativa*) a été bien étudié par Altwaijry et ses collaborateurs, 2020. Il a été observé qu'après exposition aux AgNPs, une expression du facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), des lésions d'ADN, une augmentation significative des testicules, en revanche, le groupe traité par les graines de roquette a montré une amélioration dans les fonctions et la structure des testicules. (Altwaijry et *al.*, 2020)

#### 2.2.6. *Panax ginseng*

Le flutamide est un médicament anti-androgène non stéroïdien, couramment utilisé dans le traitement des stades avancés du cancer de la prostate, acné et hirsutisme, ce médicament peut induire une suppression de la spermatogenèse. Il a été prouvé que l'extrait de racine de *Panax ginseng* exerce un effet protecteur contre suppression de la spermatogenèse induite par le flutamide chez les rats mâles adultes (Rahim, 2014).

#### 2.2.7. Quercétine

La dioxine est connue pour altérer les fonctions testiculaires, induisant des dégénérescences des tubules séminifères, nécroses tubulaires, élargissement de lumière et déformation des cellules germinales, les effets de la quercétine sur la toxicité induite par la TCDD dans le tissu testiculaire de rats a été étudié par El-Gerbed et ses collaborateurs. Il a été



trouvé une amélioration des dommages au niveau des testicules induits par la dioxine, par l'administration de la quercétine (El-Gerbed et *al.*, 2015).

### 2.2.8. Gingembre

La toxicité du BPA est alarmante en raison des menaces potentielles pour la santé, par exemple celles concernant les glandes thyroïdes qui peuvent montrer des signes de stress oxydatif. Les effets protecteurs de l'extrait de gingembre (GE) contre la thyroïde induite par le BPA a été étudié par Mohammed et ses collaborateurs, 2020, suite à leurs travaux, il a été montré que l'extrait de gingembre exerce un effet antioxydant, en activant l'expression du gène Nrf-2/HO-1 et en améliorant la synthèse des hormones thyroïdiennes (Mohammed et al., 2020). La *Cordyceps militaris* (C. *militaris*) quant à elle, a montré une efficacité importante contre les dommages induits par le bisphénol A (Wang et *al.*, 2016).

# ***CONCLUSION***

La santé dépend du bon fonctionnement du système endocrinien qui régule la sécrétion d'hormones essentielles au métabolisme, à la croissance, au développement, au sommeil et à l'humeur. Certaines substances, tel que les perturbateurs endocriniens, peuvent perturber une ou plusieurs fonctions du système endocrinien et ainsi accroître le risque de survenue de problèmes de santé.

Le grand nombre de recherches menées expérimentalement sur des animaux et les observations sur la faune sauvage, suggèrent que les PE peuvent causer une baisse de la fécondité masculine, et une baisse du nombre des naissances masculines, des anomalies dans les organes reproducteurs mâles, des problèmes de santé reproductive des femmes, en partie relatifs à la fertilité, une puberté précoce, une augmentation des cancers du sein, de l'ovaire et de la prostate, une augmentation des maladies immunitaires et auto-immunes, certaines maladies neurodégénératives, des effets sur l'obésité et le diabète.

Dans notre vie quotidienne, nous sommes exposés de nombreux produits de consommation et d'équipement à une grande variété de PE. Même à faibles doses, certaines de ces substances peuvent agir sur le système hormonal de notre corps, ce qui fait le risque d'être exposé à un cocktail des PE, qui cause des effets néfastes sur la santé. En revanche, cela rend nécessaire la poursuite de l'études sur la gamme d'effets potentiels sur le système hormonal, produits à partir de très faibles doses, cumulatifs, voire synergiques (effet cocktail). Ces effets dépendent souvent du temps plutôt que de la dose ce qui remet en cause les principes de la toxicologie classique et de l'évaluation des risques. En ce qui concerne les perturbateurs endocriniens, ce n'est pas la dose qui fait le poison. Des expositions à de faibles niveaux (voire même une seule exposition) au cours de périodes critiques du développement peuvent avoir des effets à long terme sur l'organisme, les autorités et les organismes de protection de consommateurs ainsi que les associations restent les premiers responsables de la protection du consommateur. En outre, une détoxification par certaines plantes reste une démarche sûre et efficace.

En fin, nous proposons en perspectives, dans un premier cas, la réalisation des analyses hebdomadaires pour les produits de consommation pour identifier de manière concluante, les perturbateurs endocriniens, et un changement d'un paradigme imparfait, et fondé sur le risque à un modèle, qui exclut les produits chimiques avec des preuves de danger propriétés jusqu'à ce que des données de test plus détaillées et rassurantes deviennent disponibles, afin d'éviter l'effet cocktail. Et comme hygiène de vie et bonnes pratiques, l'élimination des micropolluants

organiques comme les pesticides par remplacement de ses derniers par des biopesticides sans dangers. D'autre part, des biocapteurs d'origine bactériennes et enzymatiques peuvent être développés comme méthodes biologique de lutte contre les PE, le charbon actif, quand à lui, peut être proposé comme méthode physique d'absorption contre ces PE.

- Abarnou Alain, Duchemin Jean (2008). Distribution et devenir de contaminants persistants dans les écosystèmes littoraux. Comparaison Manche ouest-Manche est. RAPPORT FINAL ETUDE AESN-IFREMER. CONTRAT N° 05/1215652/BF.
- Aker, A. M., Watkins, D. J., Johns, L. E., Ferguson, K. K., Soldin, O. P., Anzalota Del Toro, L. V., Alshawabkeh, A. N., Cordero, J. F., & Meeker, J. D. (2016). Phenols and parabens in relation to reproductive and thyroid hormones in pregnant women. *Environmental Research*, *151*, 30–37. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.002>
- Allmyr, M., Adolfsson-Erici, M., McLachlan, M. S., & Sandborgh-Englund, G. (2006). Triclosan in plasma and milk from Swedish nursing mothers and their exposure via personal care products. *Science of the Total Environment*, *372*(1), 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.08.007>
- Almeida, S., Raposo, A., Almeida-González, M., & Carrascosa, C. (2018). Bisphenol A: Food exposure and impact on human health. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, *17*(6), 1503–1517.
- Amjad, S., Rahman, M. S., & Pang, M.-G. (2020). Role of Antioxidants in Alleviating Bisphenol A Toxicity. *Biomolecules*, *10*(8), 1105.
- Anderson, S. E., Meade, B. J., Long, C. M., Lukomska, E., & Marshall, N. B. (2016). Investigations of immunotoxicity and allergic potential induced by topical application of triclosan in mice. *Journal of Immunotoxicology*, *13*(2), 165–172. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2015.1029146>
- Araki, A., Mitsui, T., Miyashita, C., Nakajima, T., Naito, H., Ito, S., Sasaki, S., Cho, K., Ikeno, T., & Nonomura, K. (2014). Association between maternal exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormone levels in fetal blood: the Hokkaido study on environment and children's health. *PloS One*, *9*(10), e109039.
- Avissar-Whiting, M., Veiga, K. R., Uhl, K. M., Maccani, M. A., Gagne, L. A., Moen, E. L., & Marsit, C. J. (2010). Bisphenol A exposure leads to specific microRNA alterations in placental cells. *Reproductive Toxicology*, *29*(4), 401–406.
- Baboudjian, M., Pinol, J., Ly, C., Boissier, R., & Lechevallier, É. (2019). Les perturbateurs endocriniens en urologie: quelles informations communiquer à nos patients? *Progrès En Urologie-FMC*, *29*(2), F33–F39.
- Balaguer, P., Delfosse, V., & Bourguet, W. (2019). Mechanisms of endocrine disruption through

- nuclear receptors and related pathways. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 7, 1–8.
- Barbier, E. B., Hacker, S. D., Kennedy, C., Koch, E. W., Stier, A. C., & Silliman, B. R. (2011). The value of estuarine and coastal ecosystem services. *Ecological Monographs*, 81(2), 169–193.
- Barrett, E. S., Sathyanarayana, S., Mbowe, O., Thurston, S. W., Redmon, J. B., Nguyen, R. H. N., & Swan, S. H. (2017). 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(7), 77008.
- Bassett, J. H. D., & Williams, G. R. (2008). Critical role of the hypothalamic–pituitary–thyroid axis in bone. *Bone*, 43(3), 418–426. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.05.007>
- Béranger, R. (2017). L’impact de l’environnement sur la grossesse et le développement: données de la littérature. *La Revue Sage-Femme*, 16(4), 238–242.
- Berger, K., Gunier, R. B., Chevrier, J., Calafat, A. M., Ye, X., Eskenazi, B., & Harley, K. G. (2018). Associations of maternal exposure to triclosan, parabens, and other phenols with prenatal maternal and neonatal thyroid hormone levels. *Environmental Research*, 165, 379–386. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.05.005>
- Bergman, Å., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K., Zoeller, T. R., & Organization, W. H. (2013). *State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012*. World Health Organization.
- Bertoli, S., Leone, A., & Battezzati, A. (2015). Human bisphenol A exposure and the “diabetes phenotype.” *Dose-Response*, 13(3), 1559325815599173.
- Bhan, A., Hussain, I., Ansari, K. I., Bobzean, S. A. M., Perrotti, L. I., & Mandal, S. S. (2014). Bisphenol-A and diethylstilbestrol exposure induces the expression of breast cancer associated long noncoding RNA HOTAIR in vitro and in vivo. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 141, 160–170.
- Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., & Main, K. M. (2012). Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 355(2), 240–248.
- Brandner, S., Eberhagen, C., Lichtmanegger, J., Hieber, L., & Andrae, U. (2013). TCDD induces the expression of insulin-like growth factor binding protein 4 in 5L rat hepatoma cells: A cautionary tale of the use of this cell line in studies on dioxin toxicity. *Toxicology*, 309, 107–116.
- Brion, F., Le Page, Y., Piccini, B., Cardoso, O., Tong, S.-K., Chung, B., & Kah, O. (2012). Screening estrogenic activities of chemicals or mixtures in vivo using transgenic (cyp19a1b-GFP) zebrafish

- embryos. *PloS One*, 7(5), e36069.
- Cai, S., Zhu, J., Sun, L., Fan, C., Zhong, Y., Shen, Q., & Li, Y. (2019). Association Between Urinary Triclosan With Bone Mass Density and Osteoporosis in US Adult Women, 2005–2010. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(10), 4531–4538. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00576>
- Cameron, B. E., Craig, P. M., & Trudeau, V. L. (2016). Implication of microRNA deregulation in the response of vertebrates to endocrine disrupting chemicals. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 788–793.
- Cao, L. Y., Xu, Y. H., He, S., Ren, X. M., Yang, Y., Luo, S., Xie, X. De, & Luo, L. (2020). Antimicrobial Triclocarban Exhibits Higher Agonistic Activity on Estrogen-Related Receptor  $\gamma$  than Triclosan at Human Exposure Levels: A Novel Estrogenic Disruption Mechanism. *Environmental Science and Technology Letters*, 7(6), 434–439. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.0c00338>
- Caron-Beaudoin, É., Viau, R., & Sanderson, J. T. (2018). Effects of neonicotinoid pesticides on promoter-specific aromatase (CYP19) expression in Hs578t breast cancer cells and the role of the VEGF pathway. *Environmental Health Perspectives*, 126(4), 47014.
- Chen, F., An, W., Li, Y., Liang, Y., & Cui, W. (2018). Fabricating 3D porous PANI/TiO<sub>2</sub>–graphene hydrogel for the enhanced UV-light photocatalytic degradation of BPA. *Applied Surface Science*, 427, 123–132. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2017.08.146>
- Cheong, A., Zhang, X., Cheung, Y.-Y., Tang, W., Chen, J., Ye, S.-H., Medvedovic, M., Leung, Y.-K., Prins, G. S., & Ho, S.-M. (2016). DNA methylome changes by estradiol benzoate and bisphenol A links early-life environmental exposures to prostate cancer risk. *Epigenetics*, 11(9), 674–689.
- Chiamolera, M. I., & Wondisford, F. E. (2009). Thyrotropin-Releasing Hormone and the Thyroid Hormone Feedback Mechanism. *Endocrinology*, 150(3), 1091–1096. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1795>
- Choi, K., Joo, H., Campbell Jr, J. L., Clewell, R. A., Andersen, M. E., & Clewell III, H. J. (2012). In vitro metabolism of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) by various tissues and cytochrome P450s of human and rat. *Toxicology in Vitro*, 26(2), 315–322.
- Cimmino, I., Fiory, F., Perruolo, G., Miele, C., Beguinot, F., & Formisano, P. (2020). Potential mechanisms of bisphenol A (BPA) contributing to human disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5761.

- Cohen Hubal, E. A., Wetmore, B. A., Wambaugh, J. F., El-Masri, H., Sobus, J. R., & Bahadori, T. (2019). Advancing internal exposure and physiologically-based toxicokinetic modeling for 21st-century risk assessments. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 29(1), 11–20. <https://doi.org/10.1038/s41370-018-0046-9>
- Combarrous, Y., & Nguyen, T. M. D. (2019). Comparative overview of the mechanisms of action of hormones and endocrine disruptor compounds. *Toxics*, 7(1), 5.
- Combarrous, Y. (2017). Endocrine Disruptor Compounds (EDCs) and agriculture: The case of pesticides. *Comptes Rendus Biologies*, 340(9–10), 406–409.
- Coumoul, X. (2016). Contaminants alimentaires et le risque de cancer. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 51(2), 104–110.
- Coupal, K. E., Heeney, N. D., Hockin, B. C. D., Ronsley, R., Armstrong, K., Sanatani, S., & Claydon, V. E. (2019). Pubertal Hormonal Changes and the Autonomic Nervous System: Potential Role in Pediatric Orthostatic Intolerance. *Frontiers in Neuroscience*, 13(November), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01197>
- Criswell, R., Crawford, K. A., Bucinca, H., & Romano, M. E. (2020). Endocrine-disrupting chemicals and breastfeeding duration: a review. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 27(6), 388–395. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000577>
- Dann, A. B., & Hontela, A. (2011). Triclosan: Environmental exposure, toxicity and mechanisms of action. *Journal of Applied Toxicology*, 31(4), 285–311. <https://doi.org/10.1002/jat.1660>
- De Lorenzo, A., Escobar, S., & Tibiriçá, E. (2020). Systemic endothelial dysfunction: a common pathway for COVID-19, cardiovascular and metabolic diseases. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(8), 1401–1402.
- De Paula, F. J. A., & Rosen, C. J. (2010). Back to the future: revisiting parathyroid hormone and calcitonin control of bone remodeling. *Hormone and Metabolic Research*, 42(05), 299–306.
- Delfosse, V., Balaguer, P., & Bourguet, W. (2016). L'association fait le poison-Nouveau regard sur l'effet cocktail des xénobiotiques et les interactions médicamenteuses. *Médecine/Sciences*, 32(4), 326–328.
- Delfosse, V., Dendele, B., Huet, T., Grimaldi, M., Boulahtouf, A., Gerbal-Chaloin, S., Beucher, B., Roecklin, D., Muller, C., & Rahmani, R. (2015). Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. *Nature Communications*, 6(1), 1–10.



- Dennis, J. M., & Witting, P. K. (2017). Protective role for antioxidants in acute kidney disease. *Nutrients*, *9*(7), 718.
- Derouiche, S., Mariot, P., Warnier, M., Vancauwenberghe, E., Bidaux, G., Gosset, P., Mauroy, B., Bonnal, J.-L., Slomianny, C., & Delcourt, P. (2017). Activation of TRPA1 channel by antibacterial agent triclosan induces VEGF secretion in human prostate cancer stromal cells. *Cancer Prevention Research*, *10*(3), 177–187.
- Dewalque, L., Charlier, C., & Pirard, C. (2014). Estimated daily intake and cumulative risk assessment of phthalate diesters in a Belgian general population. *Toxicology Letters*, *231*(2), 161–168.
- Dhimolea, E., Wadia, P. R., Murray, T. J., Settles, M. L., Treitman, J. D., Sonnenschein, C., Shioda, T., & Soto, A. M. (2014). Prenatal exposure to BPA alters the epigenome of the rat mammary gland and increases the propensity to neoplastic development. *PloS One*, *9*(7), e99800.
- Doherty, L. F., Bromer, J. G., Zhou, Y., Aldad, T. S., & Taylor, H. S. (2010). In utero exposure to diethylstilbestrol (DES) or bisphenol-A (BPA) increases EZH2 expression in the mammary gland: an epigenetic mechanism linking endocrine disruptors to breast cancer. *Hormones and Cancer*, *1*(3), 146–155.
- Du, Y., Wang, B., Cai, Z., Zhang, H., Wang, B., Liang, W., Zhou, G., Ouyang, F., & Wang, W. (2021). The triclosan-induced shift from aerobic to anaerobic metabolism link to increased steroidogenesis in human ovarian granulosa cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *220*, 112389. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112389>
- Dutta, S., Haggerty, D. K., Rappolee, D. A., & Ruden, D. M. (2020). Phthalate exposure and long-term epigenomic consequences: A review. *Frontiers in Genetics*, *11*, 405.
- Duval, G., & Simonot, B. (2010). Les perturbateurs endocriniens: un enjeu sanitaire pour le XXIème siècle. *Air Pur*, *79*, 9–18.
- ECHA, E. C. A. (2017). *Dissemination Site* □ *Substance Information: Bis (2-ethylhexyl) Phthalate*. European Chemical Agency.
- Engeli, R. T., Rohrer, S. R., Vuorinen, A., Herdlinger, S., Kaserer, T., Leugger, S., Schuster, D., & Odermatt, A. (2017). Interference of paraben compounds with estrogen metabolism by inhibition of 17β-hydroxysteroid dehydrogenases. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(9), 2007.

- Farmer, W. T., Louis, G. W., Buckalew, A. R., Hallinger, D. R., & Stoker, T. E. (2018). Evaluation of triclosan in the Hershberger and H295R steroidogenesis assays. *Toxicology Letters*, 291, 194–199. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.03.001>
- Feige, J. N., Gelman, L., Rossi, D., Zoete, V., Métivier, R., Tudor, C., Anghel, S. I., Grosdidier, A., Lathion, C., & Engelborghs, Y. (2007). The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  modulator that promotes adipogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 282(26), 19152–19166.
- Feige, J. N., Gerber, A., Casals-Casas, C., Yang, Q., Winkler, C., Bedu, E., Bueno, M., Gelman, L., Auwerx, J., & Gonzalez, F. J. (2010). The pollutant diethylhexyl phthalate regulates hepatic energy metabolism via species-specific PPAR $\alpha$ -dependent mechanisms. *Environmental Health Perspectives*, 118(2), 234–241.
- Fenichel, P., Chevalier, N., & Brucker-Davis, F. (2013). Bisphenol A: an endocrine and metabolic disruptor. *Annales d'endocrinologie*, 74(3), 211–220.
- Filardi, T., Panimolle, F., Lenzi, A., & Morano, S. (2020). Bisphenol A and phthalates in diet: An emerging link with pregnancy complications. *Nutrients*, 12(2), 525.
- Fittipaldi, S., Bimonte, V. M., Soricelli, A., Aversa, A., Lenzi, A., Greco, E. A., & Migliaccio, S. (2019). Cadmium exposure alters steroid receptors and proinflammatory cytokine levels in endothelial cells in vitro: a potential mechanism of endocrine disruptor atherogenic effect. *Journal of Endocrinological Investigation*, 42(6), 727–739.
- Gaudriault, P., Mazaud-Guittot, S., Lavoué, V., Coiffec, I., Lesné, L., Dejuq-Rainsford, N., Scholze, M., Kortenkamp, A., & Jégou, B. (2017). Endocrine disruption in human fetal testis explants by individual and combined exposures to selected pharmaceuticals, pesticides, and environmental pollutants. *Environmental Health Perspectives*, 125(8), 87004.
- Gibson E, Mahdy H. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Ovary. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545187/Gibson, E., & Mahdy, H. \(2020\). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Ovary. StatPearls \[Internet\].](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545187/Gibson, E., & Mahdy, H. (2020). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Ovary. StatPearls [Internet].)
- Giulivo, M., de Alda, M. L., Capri, E., & Barceló, D. (2016). Human exposure to endocrine disrupting compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. *Environmental Research*, 151, 251–264.

- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J., & Zoeller, R. T. (2015). EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews*, *36*(6), E1–E150.
- Govarts, E., Iszatt, N., Trnovec, T., de Cock, M., Eggesbø, M., Murinova, L. P., van de Bor, M., Guxens, M., Chevrier, C., & Koppen, G. (2018). Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals and risk of being born small for gestational age: pooled analysis of seven European birth cohorts. *Environment International*, *115*, 267–278.
- Ha, M., Zhang, P., Li, L., & Liu, C. (2018). Triclosan suppresses testicular steroidogenesis via the miR-6321/JNK/Nur77 cascade. *Cellular Physiology and Biochemistry*, *50*(6), 2029–2045.
- Hardesty, J. E., Al-Eryani, L., Wahlang, B., Falkner, K. C., Shi, H., Jin, J., Vivace, B. J., Ceresa, B. P., Prough, R. A., & Cave, M. C. (2018). Epidermal growth factor receptor signaling disruption by endocrine and metabolic disrupting chemicals. *Toxicological Sciences*, *162*(2), 622–634. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy004>
- Harley, K. G., Berger, K., Rauch, S., Kogut, K., Henn, B. C., Calafat, A. M., Huen, K., Eskenazi, B., & Holland, N. (2017). Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity. *Pediatric Research*, *82*(3), 405–415.
- Heindel, J. J., Newbold, R., & Schug, T. T. (2015). Endocrine disruptors and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, *11*(11), 653–661.
- Hong, H., Branham, W. S., Ng, H. W., Moland, C. L., Dial, S. L., Fang, H., Perkins, R., Sheehan, D., & Tong, W. (2015). Human sex hormone-binding globulin binding affinities of 125 structurally diverse chemicals and comparison with their binding to androgen receptor, estrogen receptor, and  $\alpha$ -fetoprotein. *Toxicological Sciences*, *143*(2), 333–348.
- Hu, L., Zhang, G., Liu, M., Wang, Q., & Wang, P. (2018). Enhanced degradation of Bisphenol A (BPA) by peroxymonosulfate with Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyst activation: Effects of pH, inorganic anions, and water matrix. *Chemical Engineering Journal*, *338*, 300–310. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.01.016>
- Huo, W., Xia, W., Wan, Y., Zhang, B., Zhou, A., Zhang, Y., Huang, K., Zhu, Y., Wu, C., Peng, Y., Jiang, M., Hu, J., Chang, H., Xu, B., Li, Y., & Xu, S. (2015). Maternal urinary bisphenol A levels and infant low birth weight: A nested case-control study of the Health Baby Cohort in China. *Environment International*, *85*, 96–103. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.09.005>

- Hussain, I., Bhan, A., Ansari, K. I., Deb, P., Bobzean, S. A. M., Perrotti, L. I., & Mandal, S. S. (2015). Bisphenol-A induces expression of HOXC6, an estrogen-regulated homeobox-containing gene associated with breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 1849(6), 697–708.
- INSREM, Gilles Bloch 13 JANV. 2021
- Jambor, T., Tvrdá, E., Tušimová, E., Kováčik, A., Bistáková, J., Forgács, Z., & Lukáč, N. (2017). In vitro effect of 4-nonylphenol on human chorionic gonadotropin (hCG) stimulated hormone secretion, cell viability and reactive oxygen species generation in mice Leydig cells. *Environmental Pollution*, 222, 219–225.
- Jarfelt, K., Dalgaard, M., Hass, U., Borch, J., Jacobsen, H., & Ladefoged, O. (2005). Antiandrogenic effects in male rats perinatally exposed to a mixture of di (2-ethylhexyl) phthalate and di (2-ethylhexyl) adipate. *Reproductive Toxicology*, 19(4), 505–515.
- Jensen, T. K., Mustieles, V., Bleses, D., Frederiksen, H., Trecca, F., Schoeters, G., Andersen, H. R., Grandjean, P., Kyhl, H. B., Juul, A., Bilenberg, N., & Andersson, A.-M. (2019). Prenatal bisphenol A exposure is associated with language development but not with ADHD-related behavior in toddlers from the Odense Child Cohort. *Environmental Research*, 170, 398–405. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.055>
- Journal officiel de l'Union européenne, Jean-Claude JUNCKER., 2017 Publier le 4 septembre 2017
- Johnson, P. I., Koustas, E., Vesterinen, H. M., Sutton, P., Atchley, D. S., Kim, A. N., Campbell, M., Donald, J. M., Sen, S., Bero, L., Zeise, L., & Woodruff, T. J. (2016). Application of the Navigation Guide systematic review methodology to the evidence for developmental and reproductive toxicity of triclosan. *Environment International*, 92–93, 716–728. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.03.009>
- Karaman, E. F., Caglayan, M., Sancar-Bas, S., Ozal-Coskun, C., Arda-Pirincci, P., & Ozden, S. (2019). Global and region-specific post-transcriptional and post-translational modifications of bisphenol A in human prostate cancer cells. *Environmental Pollution*, 255, 113318.
- Karthikraj, R., Lee, S., & Kannan, K. (2020). Biomonitoring of exposure to bisphenols, benzophenones, triclosan, and triclocarban in pet dogs and cats. *Environmental Research*, 180, 108821.

- Kazemi, S., Mousavi, S. N., Aghapour, F., Rezaee, B., Sadeghi, F., & Moghadamnia, A. A. (2016). Induction effect of bisphenol A on gene expression involving hepatic oxidative stress in rat. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016.
- Kinch, C. D., Ibhazehiebo, K., Jeong, J.-H., Habibi, H. R., & Kurrasch, D. M. (2015). Low-dose exposure to bisphenol A and replacement bisphenol S induces precocious hypothalamic neurogenesis in embryonic zebrafish. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(5), 1475 LP – 1480. <https://doi.org/10.1073/pnas.1417731112>
- Krüger, T., Long, M., & Bonefeld-Jørgensen, E. C. (2008). Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. *Toxicology*, 246(2–3), 112–123.
- Kumari, K., Chainy, G. B. N., & Subudhi, U. (2020). Prospective role of thyroid disorders in monitoring COVID-19 pandemic. *Heliyon*, 6(12), e05712. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05712>
- La Merrill, M. A., Vandenberg, L. N., Smith, M. T., Goodson, W., Browne, P., Patisaul, H. B., Guyton, K. Z., Kortenkamp, A., Coglianò, V. J., & Woodruff, T. J. (2020). Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(1), 45–57.
- Lee, H., Jeung, E., Cho, M., Kim, T., Leung, P. C. K., & Choi, K. (2013). Molecular mechanism (s) of endocrine-disrupting chemicals and their potent oestrogenicity in diverse cells and tissues that express oestrogen receptors. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 17(1), 1–11.
- Ley, C., Pischel, L., & Parsonnet, J. (2017). Triclosan and triclocarban exposure and thyroid function during pregnancy—A randomized intervention. *Reproductive Toxicology*, 74, 143–149. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.09.005>
- Levin ER, Hammes SR (2016) Nuclearreceptorsoutside the nucleus:extranuclearsignalling by steroidreceptors. *Nature reviews* 17 (12):783-797
- Li, F., Ma, H., & Liu, J. (2018). Pyrethroid Insecticide Cypermethrin Modulates Gonadotropin Synthesis via Calcium Homeostasis and ERK1/2 Signaling in L $\beta$ T2 Mouse Pituitary Cells. *Toxicological Sciences*, 162(1), 43–52. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx248>
- Li, H., Zhao, Y., Chen, L., Su, Y., Li, X., Jin, L., & Ge, R. S. (2017). Triclocarban and Triclosan Inhibit Human Aromatase via Different Mechanisms. *BioMed Research International*, 2017(Figure 2), 1–8. <https://doi.org/10.1155/2017/8284097>
- Lichtensteiger, W., Bassetti-Gaille, C., Faass, O., Axelstad, M., Boberg, J., Christiansen, S., Rehrauer,

- H., Georgijevic, J. K., Hass, U., & Kortenkamp, A. (2015). Differential gene expression patterns in developing sexually dimorphic rat brain regions exposed to antiandrogenic, estrogenic, or complex endocrine disruptor mixtures: glutamatergic synapses as target. *Endocrinology*, *156*(4), 1477–1493.
- Louis, G. M. B., Zhai, S., Smarr, M. M., Grewal, J., Zhang, C., Grantz, K. L., Hinkle, S. N., Sundaram, R., Lee, S., & Honda, M. (2018). Endocrine disruptors and neonatal anthropometry, NICHD fetal growth studies-singletons. *Environment International*, *119*, 515–526.
- Lu, S., Yu, Y., Ren, L., Zhang, X., Liu, G., & Yu, Y. (2018). Estimation of intake and uptake of bisphenols and triclosan from personal care products by dermal contact. *Science of the Total Environment*, *621*, 1389–1396. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.088>
- Ma, Y., Liu, H., Wu, J., Yuan, L., Wang, Y., Du, X., Wang, R., Marwa, P. W., Petlulu, P., & Chen, X. (2019). The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environmental Research*, *176*, 108575.
- Mammadov, E., Uncu, M., & Dalkan, C. (2018). High prenatal exposure to bisphenol A reduces anogenital distance in healthy male newborns. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, *10*(1), 25.
- Mandal, T. K., Parvin, N., Joo, S. W., & Roy, P. (2020). Risk assessment of cosmetics using triclosan on future generation's germ cell maturation via lactating mother rats. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph17041143>
- Manikkam, M., Tracey, R., Guerrero-Bosagna, C., & Skinner, M. K. (2013). Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PloS One*, *8*(1), e55387.
- Martinez–Arguelles, D. B., McIntosh, M., Rohlicek, C. V., Culty, M., Zirkin, B. R., & Papadopoulos, V. (2013). Maternal in utero exposure to the endocrine disruptor di-(2-ethylhexyl) phthalate affects the blood pressure of adult male offspring. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *266*(1), 95–100.
- Ministère des solidarités et de la santé ,FRANCIS LE GALLOU.,2021 publier le 23février 2015 et mise à jourée le 2juillet 2021
- Ministère des solidarités et de la santéFRANCIS LE GALLOU , Publier le 17janvier 2017

- Moosa, A., Shu, H., Sarachana, T., & Hu, V. W. (2018). Are endocrine disrupting compounds environmental risk factors for autism spectrum disorder? *Hormones and Behavior*, *101*, 13–21. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.10.003>
- Morgan, M., Deoraj, A., Felty, Q., & Roy, D. (2017). Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *457*, 89–102. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.10.003>
- Murata, M., & Kang, J.-H. (2018). Bisphenol A (BPA) and cell signaling pathways. *Biotechnology Advances*, *36*(1), 311–327.
- Napso, T., Yong, H. E. J., Lopez-Tello, J., & Sferruzzi-Perri, A. N. (2018). The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. *Frontiers in Physiology*, *9*(AUG), 1–39. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091>
- Nassouri, A. S., Archambeaud, F., & Desailoud, R. (2012). Perturbateurs endocriniens : échos des congrès d'Endocrinologie 2012. *Annales d'Endocrinologie*, *73*, S36–S44. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0003-4266\(12\)70013-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0003-4266(12)70013-6)
- Nguyen, T. M. D. (2017). Impact of 5'-amp-activated protein kinase on male gonad and spermatozoa functions. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *5*, 25.
- NICNAS, T. (2009). Priority existing chemical assessment report no. 30. *National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Department of Health and Ageing, Australian Government, Sydney, Australia.*
- Olaniyan, L. W. B., Mkwetshana, N., & Okoh, A. I. (2016). Triclosan in water, implications for human and environmental health. *SpringerPlus*, *5*(1). <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3287-x>
- Oliviero, F., Mselli-lakhal, L., Oliviero, F., Bisphénols, L. M., Rôles, E. T., Obésité, D. L., & Le, E. T. (2020). *Bisphénols , perturbations des voies métaboliques et rôles dans l ' obésité et le diabète*  
To cite this version : HAL Id : hal-02618176.
- Owens, L. A., Kristensen, S. G., Lerner, A., Christopoulos, G., Lavery, S., Hanyaloglu, A. C., Hardy, K., Yding Andersen, C., & Franks, S. (2019). Gene expression in granulosa cells from small antral follicles from women with or without polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *104*(12), 6182–6192.
- Oye, M., Chahin, M., Krishnan, N., & Reddy, P. (2019). Neurosarcoidosis manifesting as panhypopituitarism. *Clinical Case Reports*, *7*(12), 2472–2475. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ccr3.2521>



- Park, M., Kim, S., Kim, Y., Nam, D. J., Ryoo, J. H., & Lim, S. (2019). Relationship between personal care products usage and triclosan exposure: The second Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS 2012-2014). *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 31(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s40557-019-0283-y>
- Pearson, B. L., Simon, J. M., McCoy, E. S., Salazar, G., Fragola, G., & Zylka, M. J. (2016). Identification of chemicals that mimic transcriptional changes associated with autism, brain aging and neurodegeneration. *Nature Communications*, 7(1), 11173. <https://doi.org/10.1038/ncomms11173>
- Perera, F., Nolte, E. L. R., Wang, Y., Margolis, A. E., Calafat, A. M., Wang, S., Garcia, W., Hoepner, L. A., Peterson, B. S., Rauh, V., & Herbstman, J. (2016). Bisphenol A exposure and symptoms of anxiety and depression among inner city children at 10–12 years of age. *Environmental Research*, 151, 195–202. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.028>
- Philippat, C., Bennett, D., Calafat, A. M., & Picciotto, I. H. (2015). Exposure to select phthalates and phenols through use of personal care products among Californian adults and their children. *Environmental Research*, 140, 369–376.
- Liyanarachchi, Kamani & Debono, Miguel. (2017). Physiology of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. *Surgery (Oxford)*. 35. [10.1016/j.mpsur.2017.07.002](https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.07.002).
- Pinney, S. E., Mesaros, C. A., Snyder, N. W., Busch, C. M., Xiao, R., Aijaz, S., Ijaz, N., Blair, I. A., & Manson, J. M. (2017). Second trimester amniotic fluid bisphenol A concentration is associated with decreased birth weight in term infants. *Reproductive Toxicology*, 67, 1–9.
- Pletzer, B. A., & Kerschbaum, H. H. (2014). 50 Years of Hormonal Contraception - Time To Find Out, What It Does To Our Brain. *Frontiers in Neuroscience*, 8(8 JUL), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00256>
- Policeni, B. A., Smoker, W. R. K., & Reede, D. L. (2012). Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 33(2), 104–114.
- Prins, G. S., Hu, W.-Y., Shi, G.-B., Hu, D.-P., Majumdar, S., Li, G., Huang, K., Nelles, J. L., Ho, S.-M., & Walker, C. L. (2014). Bisphenol A promotes human prostate stem-progenitor cell self-renewal and increases in vivo carcinogenesis in human prostate epithelium. *Endocrinology*, 155(3), 805–817.
- Prins, G. S., Ye, S.-H., Birch, L., Ho, S., & Kannan, K. (2011). Serum bisphenol A pharmacokinetics and prostate neoplastic responses following oral and subcutaneous exposures in neonatal Sprague–Dawley rats. *Reproductive Toxicology*, 31(1), 1–9.



- Prins, G. S., Ye, S.-H., Birch, L., Zhang, X., Cheong, A., Lin, H., Calderon-Gierszal, E., Groen, J., Hu, W.-Y., & Ho, S.-M. (2017). Prostate cancer risk and DNA methylation Signatures in aging rats following developmental BPA exposure: a dose–response analysis. *Environmental Health Perspectives, 125*(7), 77007.
- Prossnitz ER, Arterburn JB. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVII. G Protein-Coupled Estrogen Receptor and Its Pharmacologic Modulators. *Pharmacol Rev.* 2015;67(3):505-540. doi:10.1124/pr.114.009712
- Qiu, L.-L., Wang, X., Zhang, X., Zhang, Z., Gu, J., Liu, L., Wang, Y., Wang, X., & Wang, S.-L. (2013). Decreased androgen receptor expression may contribute to spermatogenesis failure in rats exposed to low concentration of bisphenol A. *Toxicology Letters, 219*(2), 116–124.
- Rajpathak, S. N., Gunter, M. J., Wylie-Rosett, J., Ho, G. Y. F., Kaplan, R. C., Muzumdar, R., Rohan, T. E., & Strickler, H. D. (2009). The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 25*(1), 3–12.
- Rao, K., Li, N., Ma, M., & Wang, Z. (2014). In vitro agonistic and antagonistic endocrine disrupting effects of organic extracts from waste water of different treatment processes. *Frontiers of Environmental Science & Engineering, 8*(1), 69–78.
- Ratajczak-Wrona, W., Nowak, K., Garley, M., Grubczak, K., Dabrowska, D., Iwaniuk, A., Wilk, S., Moniuszko, M., Czerniecki, J., & Wolczynski, S. (2019). Expression of serine proteases in neutrophils from women and men: Regulation by endocrine disruptor bisphenol A. *Environmental Toxicology and Pharmacology, 71*, 103212.
- Rebuli, M. E., Cao, J., Sluzas, E., Delclos, K. B., Camacho, L., Lewis, S. M., Vanlandingham, M. M., & Patisaul, H. B. (2014). Investigation of the effects of subchronic low dose oral exposure to bisphenol A (BPA) and ethinyl estradiol (EE) on estrogen receptor expression in the juvenile and adult female rat hypothalamus. *Toxicological Sciences, 140*(1), 190–203.
- Rebuli, M. E., & Patisaul, H. B. (2016). Assessment of sex specific endocrine disrupting effects in the prenatal and pre-pubertal rodent brain. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 160*, 148–159.
- Renaud, L., Huff, M., da Silveira, W. A., Angert, M., Haas, M., & Hardiman, G. (2019). Genome-wide analysis of low dose bisphenol-A (BPA) exposure in human prostate cells. *Current Genomics, 20*(4), 260–274.

- Rigiracciolo, D. C., Nohata, N., Lappano, R., Cirillo, F., Talia, M., Scordamaglia, D., Gutkind, J. S., & Maggiolini, M. (2020). Correction: Rigiracciolo, DC, et al., IGF-1/IGF-1R/FAK/YAP Transduction Signaling Prompts Growth Effects in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Cells. *Cells* 2020, 9, 1010. *Cells*, 9(12), 2619.
- RIOU A., 2016, Les Perturbateurs Endocriniens dans les Produits Cosmétiques, Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie., 194p.
- Rolfo, A., Nuzzo, A. M., De Amicis, R., Moretti, L., Bertoli, S., & Leone, A. (2020). Fetal–maternal exposure to endocrine disruptors: correlation with diet intake and pregnancy outcomes. *Nutrients*, 12(6), 1744.
- Rosen, E. M., Brantsæter, A. L., Carroll, R., Haug, L. S., Singer, A. B., Zhao, S., & Ferguson, K. K. (2018). Maternal Plasma Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Breastfeeding Duration in the Norwegian Mother and Child Cohort. *Environmental Epidemiology*, 2(3).  
[https://journals.lww.com/environepidem/Fulltext/2018/09000/Maternal\\_Plasma\\_Concentrations\\_of\\_Per\\_\\_and.11.aspx](https://journals.lww.com/environepidem/Fulltext/2018/09000/Maternal_Plasma_Concentrations_of_Per__and.11.aspx)
- Rosenfeld, C. S., & Cooke, P. S. (2019). Endocrine disruption through membrane estrogen receptors and novel pathways leading to rapid toxicological and epigenetic effects. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 187, 106–117.
- Rowdhwal, S. S. S., & Chen, J. (2018). Toxic effects of di-2-ethylhexyl phthalate: an overview. *BioMed Research International*, 2018.
- Ruszkiewicz, J. A., Li, S., Rodriguez, M. B., & Aschner, M. (2017). Is Triclosan a neurotoxic agent? *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 20(2), 104–117.  
<https://doi.org/10.1080/10937404.2017.1281181>
- Salisbury, T. B., Morris, G. Z., Tomblin, J. K., Chaudhry, A. R., Cook, C. R., & Santanam, N. (2013). Aryl hydrocarbon receptor ligands inhibit igf-ii and adipokine stimulated breast cancer cell proliferation. *International Scholarly Research Notices*, 2013.
- Sangroula, S., Baez Vasquez, A. Y., Raut, P., Obeng, B., Shim, J. K., Bagley, G. D., West, B. E., Burnell, J. E., Kinney, M. S., Potts, C. M., Weller, S. R., Kelley, J. B., Hess, S. T., & Gosse, J. A. (2020). Triclosan disrupts immune cell function by depressing Ca<sup>2+</sup> influx following acidification of the cytoplasm. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 405(August), 115205.  
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115205>

- Schaedlich, K., Gebauer, S., Hunger, L., Beier, L.-S., Koch, H. M., Wabitsch, M., Fischer, B., & Ernst, J. (2018). DEHP deregulates adipokine levels and impairs fatty acid storage in human SGBS-adipocytes. *Scientific Reports*, 8(1), 1–14.
- Schlezing, J. J., Puckett, H., Oliver, J., Nielsen, G., Heiger-Bernays, W., & Webster, T. F. (2020). Perfluorooctanoic acid activates multiple nuclear receptor pathways and skews expression of genes regulating cholesterol homeostasis in liver of humanized PPAR $\alpha$  mice fed an American diet. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 405(August), 115204. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115204>
- Schug, T. T., Blawas, A. M., Gray, K., Heindel, J. J., & Lawler, C. P. (2015). Elucidating the Links Between Endocrine Disruptors and Neurodevelopment. *Endocrinology*, 156(6), 1941–1951. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1734>
- Seong, J., Kang, J. Y., Sun, J. S., & Kim, K. W. (2019). Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. *Archives of Pharmacal Research*, 42(5), 383–392.
- Serra, H., Brion, F., Porcher, J. M., Budzinski, H., & Ait-Aïssa, S. (2018). Triclosan lacks anti-estrogenic effects in Zebrafish cells but modulates estrogen response in Zebrafish embryos. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4). <https://doi.org/10.3390/ijms19041175>
- SETTI AHMED, K. (2020). *Impact des phtalates sur l'absorption entérocytaire et leur biodisponibilité.*
- Sheikh, I. A., Turki, R. F., Abuzenadah, A. M., Damanhour, G. A., & Beg, M. A. (2016). Endocrine disruption: computational perspectives on human sex hormone-binding globulin and phthalate plasticizers. *PloS One*, 11(3), e0151444.
- Sheng, Z., Wang, C., Ren, F., Liu, Y., & Zhu, B. (2019). Molecular mechanism of endocrine-disruptive effects induced by Bisphenol A: The role of transmembrane G-protein estrogen receptor 1 and integrin  $\alpha\beta 3$ . *Journal of Environmental Sciences*, 75, 1–13.
- Shin, M. Y., Shin, C., Choi, J. W., Lee, J., Lee, S., & Kim, S. (2019). Pharmacokinetic profile of propyl paraben in humans after oral administration. *Environment International*, 130(January), 104917. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.104917>
- Skarha, J., Mínguez-Alarcón, L., Williams, P., Korevaar, T., Poortere, R., Broeren, M., Ford, J., Eliot, M., Hauser, R., & Braun, J. (2018). Cross-sectional associations between urinary triclosan and serum thyroid function biomarker concentrations in women. *Environment International*, 122. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.015>

- Song, W., Li, J., Wang, Z., Fu, C., Zhang, X., Feng, J., Xu, Z., & Song, Q. (2020). Degradation of bisphenol A by persulfate coupled with dithionite: optimization using response surface methodology and pathway. *Science of The Total Environment*, 699, 134258.
- Stossi, F., Dandekar, R. D., Bolt, M. J., Newberg, J. Y., Mancini, M. G., Kaushik, A. K., Putluri, V., Sreekumar, A., & Mancini, M. A. (2016). High throughput microscopy identifies bisphenol AP, a bisphenol A analog, as a novel AR down-regulator. *Oncotarget*, 7(13), 16962.
- Street, M. E., & Bernasconi, S. (2020). Endocrine-disrupting chemicals in human fetal growth. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1430.
- Stroheker, T., Cabaton, N., Nourdin, G., Régnier, J.-F., Lhuguenot, J.-C., & Chagnon, M.-C. (2005). Evaluation of anti-androgenic activity of di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicology*, 208(1), 115–121.
- Sun, X., Li, D., Liang, H., Miao, M., Song, X., Wang, Z., Zhou, Z., & Yuan, W. (2018). Maternal exposure to bisphenol A and anogenital distance throughout infancy: a longitudinal study from Shanghai, China. *Environment International*, 121, 269–275.
- Tageldin, N., & Martin, A. (2020). Thyroid, parathyroid hormones and calcium homeostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*.
- Talathi, S. S., Zimmerman, R., & Young, M. (2020). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas. *StatPearls [Internet]*.
- Talia, C., Connolly, L., & Fowler, P. A. (2021). The insulin-like growth factor system: A target for endocrine disruptors? *Environment International*, 147, 106311.
- Tavakkoli, A., Abnous, K., Hassani, F. V., Hosseinzadeh, H., Birner-Gruenberger, R., & Mehri, S. (2020). Alteration of protein profile in cerebral cortex of rats exposed to bisphenol a: A proteomics study. *NeuroToxicology*, 78, 1–10.
- Teplova, V. V., Belosludtsev, K. N., & Kruglov, A. G. (2017). Mechanism of triclosan toxicity: Mitochondrial dysfunction including complex II inhibition, superoxide release and uncoupling of oxidative phosphorylation. *Toxicology Letters*, 275, 108–117. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.05.004>
- Tetkova, A., Susor, A., Kubelka, M., Nemcova, L., Jansova, D., Dvoran, M., Del Llano, E., Holubcova, Z., & Kalous, J. (2019). Follicle-stimulating hormone administration affects amino acid metabolism in mammalian oocytes†. *Biology of Reproduction*, 101(4), 719–732. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioz117>

- Thomas, P., & Dong, J. (2019). Novel mechanism of endocrine disruption by fungicides through binding to the membrane androgen receptor, ZIP9 (SLC39A9), and antagonizing rapid testosterone induction of the intrinsic apoptotic pathway. *Steroids*, 149, 108415. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.05.007>
- Tilghman, S. L., Bratton, M. R., Segar, H. C., Martin, E. C., Rhodes, L. V., Li, M., McLachlan, J. A., Wiese, T. E., Nephew, K. P., & Burow, M. E. (2012). Endocrine disruptor regulation of microRNA expression in breast carcinoma cells. *PLoS One*, 7(3), e32754.
- Tiwana, M. S., & Leslie, S. W. (2017). *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Testicle*.
- Turquetil, A., & Reznik, Y. (2019). Les glandes surrénales, rôle et dysfonctionnement. *Actualités Pharmaceutiques*, 58(585), 18–22.
- Ufc-Que choisir , Alain Bazot , 2018
- Ufc-Que choisir , Alain Bazot , 20121
- Van Cauwenbergh, O., Di Serafino, A., Tytgat, J., & Soubry, A. (2020). Transgenerational epigenetic effects from male exposure to endocrine-disrupting compounds: a systematic review on research in mammals. *Clinical Epigenetics*, 12, 1–23.
- Vandenberg, L. N., Hunt, P. A., Myers, J. P., & Vom Saal, F. S. (2013). Human exposures to bisphenol A: mismatches between data and assumptions. *Reviews on Environmental Health*, 28(1), 37–58.
- Vella A., 2015, Gastrointestinal Hormones and Gut Endocrine Tumors, Williams Textbook of Endocrinology 13th edition, 1701-1719
- Wadia, P. R., Cabaton, N. J., Borrero, M. D., Rubin, B. S., Sonnenschein, C., Shioda, T., & Soto, A. M. (2013). Low-dose BPA exposure alters the mesenchymal and epithelial transcriptomes of the mouse fetal mammary gland. *PLoS One*, 8(5), e63902.
- Wang, F., Guo, X., Chen, W., Sun, Y., & Fan, C. (2017). Effects of triclosan on hormones and reproductive axis in female Yellow River carp (*Cyprinus carpio*): Potential mechanisms underlying estrogen effect. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 336, 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.10.005>

- Wang, Qi, Wang, H.-X., Shen, J.-Y., Zhang, R., Hong, J.-W., Li, Z., Chen, G., Li, M.-X., Ding, Z., Li, J., Zhang, J.-P., Zhang, M.-R., & Xu, L.-C. (2019). The anti-androgenic effects of cypermethrin mediated by non-classical testosterone pathway activation of mitogen-activated protein kinase cascade in mouse Sertoli cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *177*, 58–65. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.03.109>
- Wang, Qing, Yang, H., Yang, M., Yu, Y., Yan, M., Zhou, L., Liu, X., Xiao, S., Yang, Y., & Wang, Y. (2019). Toxic effects of bisphenol A on goldfish gonad development and the possible pathway of BPA disturbance in female and male fish reproduction. *Chemosphere*, *221*, 235–245.
- Warner, G. R., Mourikes, V. E., Neff, A. M., Brehm, E., & Flaws, J. A. (2020). Mechanisms of action of agrochemicals acting as endocrine disrupting chemicals. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *502*, 110680. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110680>
- Weatherly, L. M., Shane, H. L., Friend, S. A., Lukomska, E., Baur, R., & Anderson, S. E. (2020). Topical application of the antimicrobial agent triclosan induces nlrp3 inflammasome activation and mitochondrial dysfunction. *Toxicological Sciences*, *176*(1), 147–161. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa056>
- Weatherly, L. M., Shim, J., Hashmi, H. N., Kennedy, R. H., Hess, S. T., & Gosse, J. A. (2016). Antimicrobial agent triclosan is a proton ionophore uncoupler of mitochondria in living rat and human mast cells and in primary human keratinocytes. *Journal of Applied Toxicology*, *36*(6), 777–789. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jat.3209>
- Weng, Y.-I., Hsu, P.-Y., Liyanarachchi, S., Liu, J., Deatherage, D. E., Huang, Y.-W., Zuo, T., Rodriguez, B., Lin, C.-H., & Cheng, A.-L. (2010). Epigenetic influences of low-dose bisphenol A in primary human breast epithelial cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *248*(2), 111–121.
- William Worrall Mayo, William James Mayo, Charles Horace Mayo, Mayo foundation for medical education and research , consulté le 25 juillet 2021
- Wolstenholme, J. T., Goldsby, J. A., & Rissman, E. F. (2013). Transgenerational effects of prenatal bisphenol A on social recognition. *Hormones and Behavior*, *64*(5), 833–839.
- Xie, X., Lu, C., Wu, M., Liang, J., Ying, Y., Liu, K., Huang, X., Zheng, S., Du, X., Liu, D., Wen, Z., Hao, G., Yang, G., Feng, L., & Jing, C. (2020). Association between triclocarban and triclosan exposures and the risks of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2013–2014). *Environment International*, *136*, 105445. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105445>

- Xin, L., Lin, Y., Wang, A., Zhu, W., Liang, Y., Su, X., Hong, C., Wan, J., Wang, Y., & Tian, H. (2015). Cytogenetic evaluation for the genotoxicity of bisphenol-A in Chinese hamster ovary cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *40*(2), 524–529.
- Xu, W., Fengxiu, O., Liping, F., Xia, W., Zhiwei, L., & Jun, Z. (2021). Maternal Urinary Triclosan Concentration in Relation to Maternal and Neonatal Thyroid Hormone Levels: A Prospective Study. *Environmental Health Perspectives*, *125*(6), 67017. <https://doi.org/10.1289/EHP500>
- Yu, L., Li, H.-X., Guo, J.-Y., Huang, Y.-Q., Wang, H., Talukder, M., & Li, J.-L. (2019). Di (2-ethyl hexyl) phthalate (DEHP)-induced spleen toxicity in quail (*Coturnix japonica*) via disturbing Nrf2-mediated defense response. *Environmental Pollution*, *251*, 984–989.
- Zhang, H., Shao, X., Zhao, H., Li, X., Wei, J., Yang, C., & Cai, Z. (2019). Integration of Metabolomics and Lipidomics Reveals Metabolic Mechanisms of Triclosan-Induced Toxicity in Human Hepatocytes. *Environmental Science and Technology*, *53*(9), 5406–5415. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b07281>
- Zhang, P., Yang, M., Zeng, L., & Liu, C. (2018). P38/TRHr-Dependent Regulation of TPO in Thyroid Cells Contributes to the Hypothyroidism of Triclosan-Treated Rats. *Cellular Physiology and Biochemistry*, *45*(4), 1303–1315. <https://doi.org/10.1159/000487558>
- Zivanovic, D., Masirevic, I., Ruzicka, T., Braun-Falco, M., & Nikolic, M. (2017). Pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis (PASH) and polycystic ovary syndrome: Coincidentally or aetiologically connected? *Australasian Journal of Dermatology*, *58*(2), e54–e59.

# ANNEXES



## Annexe 1

### ANNEXE III

#### PREMIERE PARTIE

#### LISTE DES SUBSTANCES QUE LES PRODUITS COSMETIQUES ET D'HYGIENE CORPORELLE NE PEUVENT CONTENIR EN DEHORS DES RESTRICTIONS ET CONDITIONS PREVUES

Numéro d'ordre	Substances	Restrictions			Conditions d'emploi et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage
		Champ d'application et /ou usage	Concentration maximale autorisée dans les produits	Autres limitations et exigences	
A	b	c	d	e	f
1 a	Acide borique, borates et tétraborates à l'exception de la substance n° 1184 de l'annexe II.	a) Talc  b) Produits pour l'hygiène buccale  c) Autres produits (à l'exception des produits pour le bain et pour l'ondulation des cheveux)	a) 5% (exprimée en acide borique masse/masse)  b) 0,1% en acide borique (masse/masse)  c) 3% en acide borique (masse/masse)	a) 1- Ne pas utiliser dans les produits pour les enfants âgés de moins de 3 ans.  2- Ne pas utiliser sur des peaux excoriées ou irritées si la concentration de borate soluble libre excède 1,5 % (exprimé en acide borique, masse/masse). b) 1- Ne pas utiliser dans les produits pour les enfants âgés de moins de 3 ans.  c) 1- Ne pas utiliser dans les produits pour les enfants âgés de moins de 3 ans.	a) 1- Ne pas utiliser chez les enfants âgés de moins de 3 ans  2- Ne pas utiliser sur des peaux excoriées ou irritées b) 1- Ne pas avaler 2- Ne pas utiliser chez les enfants âgés de moins de 3 ans c) 1- Ne pas utiliser chez les enfants âgés de moins de 3 ans.  2- Ne pas utiliser sur des peaux excoriées ou irritées

## Annexe 2

### DEUXIEME PARTIE

#### LISTE DES SUBSTANCES PROVISOIREMENT ADMISES

Numéro d'ordre	Substances	Restrictions			Conditions d'emploi et avertissement à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage
		Champ d'application et/ou usage	Concentration maximale autorisée dans le produit cosmétique fini	Autres limitations et exigences	
a	b	c	d	E	f
1	Basic blue 7 (N° CAS 2390-60-5)	Colorant non oxydant pour la coloration des cheveux	0,2%		Peut provoquer une réaction allergique
2	2-Amino-3-nitrophenol (N° CAS 603-85-0) et ses sels	a) Colorant d'oxydation pour la coloration des cheveux b) Colorant oxydant pour la coloration des cheveux	a) 3,0% b) 3,0%	En combinaison avec du peroxyde d'hydrogène, la concentration maximale d'utilisation à l'application est de 1,5%	a) b) Peut provoquer une réaction allergique
3	4-Amino-3-nitrophenol (N° CAS 610-81-1) et ses sels	a) Colorant d'oxydation pour la coloration des cheveux b) Colorant oxydant pour la coloration des cheveux	a) 3,0% b) 3,0%	En combinaison avec du peroxyde d'hydrogène, la concentration maximale d'utilisation à l'application est de 1,5%	a) b) Peut provoquer une réaction allergique
4	2,7-Naphthalenediol (N° CAS 582-17-2) et ses sels	Colorant d'oxydation pour la coloration des cheveux	1,0%	En combinaison avec du peroxyde d'hydrogène, la concentration maximale d'utilisation à l'application est de 1,5%	
5	m-Aminophenol (N° CAS 591-27-5) et ses sels	Colorant d'oxydation pour la coloration des cheveux	2,0%	En combinaison avec du peroxyde d'hydrogène, la concentration maximale d'utilisation à l'application est de 1,0%	Peut provoquer une réaction allergique
6	2,6-Dihydroxy-3,4-diméthylpyridine (N° CAS 845-40-47-6) et	Colorant d'oxydation pour la coloration des cheveux	2,0%	En combinaison avec du peroxyde d'hydrogène, la concentration	Peut provoquer une réaction allergique

## Annexe 3

### ANNEXE II :

#### LISTE DES CATEGORIES D'ALIMENTS

N°	CATEGORIE D'ALIMENT
01.0	Produits laitiers et similaires, à l'exception des produits de la catégorie 02.0
01.1	Lait et boissons lactées
01.1.1	Lait et babeurre (nature)
01.1.1.1	Lait (nature)
01.1.1.2	Babeurre (nature)
01.1.2	Boissons lactées, aromatisées et/ou fermentées (par ex., lait chocolaté, cacao, yogourt à boire, boissons à base de lactosérum)
01.2	Produits laitiers fermentés et emprésurés (nature), à l'exception des produits de la catégorie 01.1.2 (boissons lactées)
01.2.1	Laits fermentés (nature)
01.2.1.1	Laits fermentés (nature), non traités thermiquement après fermentation
01.2.1.2	Laits fermentés (nature), traités thermiquement après fermentation
01.2.2	Laits emprésurés (nature)
01.3	Laits concentrés et produits similaires (nature)
01.3.1	Laits concentrés (nature)
01.3.2	Succédanés de lait ou crème pour le café ou le thé
01.4	Crème (nature) et produits similaires
01.4.1	Crème pasteurisée (nature)
01.4.2	Crèmes stérilisées et UHT, crèmes à fouetter ou fouettées et crèmes à teneur réduite en matière grasse (nature)

## Annexe 4

### ANNEXE : III

#### A. LISTE DES ADDITIFS POUVANT ETRE INCORPORES DANS LES DENREES ALIMENTAIRES AINSI QUE LEURS LIMITES MAXIMALES AUTORISEE

- les limites maximales des additifs alimentaires concernent les produits finis.
- SIN : Système International de Numérotation des additifs alimentaires

SIN	Catégories d'aliments	Dose (mg/kg)	Observations
100	Margarine, minarine, autres émulsions de matières grasses et matières grasses et matières grasses non émulsionnées	BPF	Note 192
	Confitures, gelées et marmelades et autres préparations similaires de fruits y compris les produits à basses calories	BPF	
	Saucisses et saucissons, pâtés, pains de viande	20	Note 192
	Granules et flocons de pommes de terre séchés	BPF	
	Boissons aromatisées sans alcool	100	Note 194
	Fruits et légumes confits	200	Note 194
	Conserves de fruits rouges	200	Note 194
	Confiserie	300	Note 194
	Décorations enrobages	500	Note 194
	Boulangerie fine (telle que viennoiseries, biscuits, gâteaux et gaufrettes)	200	Note 194
	Glaces alimentaires	150	Note 194
	Fromages fondus aromatisés	100	Note 194
	Dessert, y compris produits à base de lait aromatisé	150	Note 194
	Sauces, assaisonnement (par exemple poudre de curry), cornichons, condiment, chutney et piccalilli	500	Note 194
	Moutardes	300	Note 194
	Pâtes de poisson et de crustacés	100	Note 194

<p><b>Réalisé par :</b></p> <p><b>Benhamada Aya rayene</b> <b>BenayedInes</b></p>	<p><b>Membres de jury :</b></p> <p><b>Présidente : Dr LebsirD.</b> <b>Examinatrice : Mm Azzouz W.</b> <b>Encadrante : Dr Medjahed .Z</b></p>
<p><b>Exposition du consommateur aux perturbateurs endocriniens par les produits alimentaires et cosmétiques</b></p>	
<p><b>Résumé</b></p> <p>La présente étude vise à établir une revue systématique de quelque recherche scientifique publiée sur l'exposition du consommateur aux perturbateurs endocriniens (PE) par les produits alimentaires et cosmétiques. Dans la recherche bibliographique un totale de 180 Articles qui traitent le thème ont été choisis et obtenu à partir de trois bases de données : Pub Med, Google scholar et science directe, en plus des annexes fournis par la direction du commerce. l'analyse effectuée sur les différents articles, nous a permis de mieux comprendre le mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens a effet accumulateur et a effet cocktail, l'enquête réalisée sur le marché algérien, quant a elle, a permis de dévoiler le danger des produits de consommation, en particuliers ceux destinés aux jeunes enfants, d'autre part, l'enquête a mis le points sur les stratégies des autorités algérienne pour la protection du consommateur. Outre, les plantes médicinales représente le meilleur et le plus sûr moyen de lutte contre ces perturbateurs, après une analyse de 22 articles sur les effets protecteurs des plantes contre les PE, plusieurs travaux cites des plantes prometteuses qui exhibes des effets protecteurs contre les différentes perturbations, tel que, l'huile d'olive, et <i>Melissa officinalis</i>...ect, ainsi que des molécules naturelles, comme la propolis et la quercétine.</p> <p>Mots clés : Perturbateurs endocriniens, effet cocktail, plantes médicinales, effets protecteurs</p>	
<p><b>Abstract</b></p> <p>This study aims to perform a systematic review of some published scientific research on consumer exposure to endocrine disruptors (EDs) through food and cosmetics. In the bibliographic search, 180 articles dealing with the topic were selected and obtained from three data bases: Pub Med, Google Scholar and Direct Science, as well as supplements provided by the Directorate of Commerce. The analysis of the various articles allowed us to better understand the mechanism of action of endocrine disruptors with a cumulative effect and a cocktail effect. On the other hand, the study highlighted strategies of the Algerian authorities in the field of consumer protection. Consumption of products, especially those intended for young children, In addition, medicinal plants remain the best and safest means to combat these disorders, after analyzing 22 articles on the protective effects of plants against PE, several works cited plants that show protective effects against various disorders, such as Olive oil, <i>Melissa officinalis</i>...etc., as well as natural molecules, such as propolis and quercetin.</p> <p>Key words : Endocrine disruptors, cocktail effect, medicinal plants, protective effects</p>	
<p style="text-align: right;"><b>ملخص</b></p> <p>تهدف هذه الدراسة إلى إجراء مراجعة منهجية لبعض الأبحاث العلمية المنشورة حول تعرض المستهلك لمسببات اختلال الغدد الصماء (PE) من خلال الأغذية ومستحضرات التجميل. في البحث الببليوغرافي ، تم اختيار 180 مقالا تتناول الموضوع وتم الحصول عليها من ثلاث قواعد بيانات: Pub Med و Google Scholar و Science directe ، بالإضافة إلى الملاحق التي توفرها مديرية التجارة. أتاح لنا التحليل الذي تم إجراؤه على المقالات المختلفة أن نفهم بشكل أفضل آلية عمل المواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء ذات التأثير التراكمي وتأثير الكوكتيل عند استهلاك المنتجات ، ولا سيما تلك المخصصة للأطفال الصغار ، من ناحية أخرى، أبرزت الدراسة استراتيجيات سلطات حماية المستهلك الجزائري بالإضافة إلى ذلك ، فإن النباتات الطبية موجودة وتظل أفضل وأسلم وسيلة لمكافحة هذه الاضطرابات ، بعد تحليل 22 مقالا حول التأثيرات الوقائية للنباتات ضد PE ، استشهدت العديد من الأعمال بالنباتات الواعدة التي تظهر آثارا وقائية ضد الاضطرابات المختلفة ، مثل زيت الزيتون وميليسا أوفيسيناليس ... إلخ ، وكذلك الجزيئات الطبيعية ، مثل البروبوليس والكيرسيتين .</p> <p>الكلمات المفتاحية: مضادات الغدد الصماء ، تأثير الكوكتيل ، النباتات الطبية ، التأثير الوقائي</p>	