



**HAL**  
open science

# Perturbateurs endocriniens : aspects environnementaux, biologiques et stratégiques. État de l'art en 2023

David Chauvot de Beauchêne

## ► To cite this version:

David Chauvot de Beauchêne. Perturbateurs endocriniens : aspects environnementaux, biologiques et stratégiques. État de l'art en 2023. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04262804

**HAL Id: dumas-04262804**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04262804>**

Submitted on 27 Oct 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

**UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER**  
**UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

Perturbateurs endocriniens :  
aspects environnementaux, biologiques et stratégiques.  
Etat de l'art en 2023

## **THÈSE**

Présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier  
en vue d'obtenir  
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

*David Chauvot de Beauchêne*

Soutenue le Lundi 18 Septembre 2023

**Président : Pr. Eric Raynaud de Mauverger**

Professeur des Universités,  
Praticien Hospitalier,  
Université et CHU de Montpellier

**Assesseurs : Dr. Cardell Clémence**

**Dr. Salaber Emilio**

**Dr. Massei Romain**

Docteur en Pharmacie

Docteur en Pharmacie

Docteur en Pharmacie



# REMERCIEMENTS

*À mon jury*

**Un grand merci à Monsieur le professeur Éric Raynaud de Mauverger** pour avoir accepté de présider ma thèse, mais aussi pour ses enseignements, son humour subtil et chirurgical, et pour sa faculté de rasséréner l'esprit d'étudiants tourmentés.

**À Emilio Salaber.** Dans un schéma classique de la vie, les parents éduquent leurs enfants, tandis que la fratrie, les amis, les copains, influencent cette éducation, la peaufinent, ou en exploitent les failles. Tu ne fais pas partie d'un schéma classique de la vie. J'ai découvert à tes côtés durant toutes ces années qu'une éducation, ça peut toujours être travaillé, même à 25 ans. Tu m'as ainsi permis de comprendre, à force de fessées cul-nu psychologiques, "qu'être un homme, un vrai, c'est être celui qui achète le PQ, l'huile d'olive, et qui sort les poubelles." Ainsi soit -il. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, d'avoir été patient, compréhensif, présent et à l'écoute, dur dans les moments nécessaires, doux dans nos moments de joie, réconfortant dans mes moments de tristesse, et toujours complètement taré qu'importe la situation. Ton optimisme, ta folie créative et ta positivité à toute épreuve sont un exemple pour moi. Ta capacité à me faire mourir de rire en un regard, un geste, quelques mots, rend impossible le concept de broyer du noir à tes côtés. Et si on doit considérer que "L'humour est une idiotie intelligente", alors je crois que tu es le plus beau, le plus intelligent des idiots. Sache que si je devais qualifier notre relation, je la dirais "amère", ou celle qui te place entre un ami et un frère. No voy a hablar de tu partida, pero debes saber que 4 años sin tus gritos incesantes nos parecerán muy largos.

À toi Doble Doctor, Merci.

**À Clémence Cardell,** ma grosse folle, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, mais surtout merci de m'avoir épaulé lors de mes premiers pas dans la vie officinale. Tu es une personne rayonnante, au sourire contagieux. Sauf quand il pleut. Ou qu'il y a du vent. Ou un peu de neige. Ou quand il n'y a pas assez de soleil. Voire trop, aussi. En somme, ta capacité à égayer nos journées est totalement proportionnelle à celle que tu as de râler. Ta richesse se puise dans ton caractère, dans ta volonté, dans ton franc-parler, dans ce timbre jovial que l'on entend dans toutes les phrases que tu prononces (sauf quand tu râles), et toutes ces choses qui font de toi une belle personne. En revanche, cette richesse du cœur n'est absolument pas une raison d'être aussi Gucci, donc mollo sur les Gigi Clozeau.

À toi Faisane, merci. Prends bien soin de ton petit chef et du bout de bonheur que vous avez mis au monde.

**À Romain Massei,** Chef, Boss, maître Michel. Merci beaucoup d'avoir accepté de venir donner une touche Corse à ce jury. Travailler dans votre officine est dur, éprouvant, mais il est certain que c'est aussi une chance que j'ai eu de pouvoir profiter de votre savoir et vos

enseignements. Vous êtes de ces personnes qui peuvent marquer l'esprit d'un homme à travers quelques mots simples, puissants et résonnants. Grâce à vous, à Sandrine, à la vision exemplaire du patronat que vous nous inculquez, et au gré des "c'pas carré de Beauchêne", j'espère acquérir l'organisation, l'efficacité, la patience et l'humanité dont vous faites preuve, dans ma future carrière.

À vous Romain, merci.

### *À ma famille*

**Papa et maman**, aucun mot ne sera assez puissant pour exprimer l'amour et la gratitude que j'éprouve à votre égard. Vous êtes les personnes les plus chères que j'ai sur cette Terre, et jamais je ne pourrais concevoir ne serait-ce qu'un centième de la patience et du courage dont vous avez dû faire preuve pour élever les quatre monstres que nous sommes. Aujourd'hui, si votre fiston devient docteur, c'est simplement parce que s'expriment les fruits de vos efforts acharnés, (ceux-là même qui nous ont toujours mis en main les meilleures cartes dont nous pouvions avoir besoin dans la vie.

À vous mes chers parents, merci.

**À vous mes frangins, Thomas, Yann, Romain.** Merci pour toutes ces années de déconne, de disputes, de soutien, de rires, mais aussi de larmes... Merci d'avoir, vous aussi, érigé les piliers de ma personnalité. Toutes ces années, nous avons su nous potentialiser, dans le meilleur comme (et surtout) dans le pire. Vous êtes assurément, tous les trois, mes meilleurs professeurs, mes meilleurs confidents, mes meilleurs acolytes, ceux avec qui un simple regard se passe de mille mots.

À vous mes chers frères, merci.

### *À mes amis*

**Merci à mes compères d'antan**, qui m'ont entraîné dans leur sillage ou ont suivi le mien, au gré des bonheurs et des épreuves, et qui ont eux aussi façonné la motte d'argile pour en faire un petit bonhomme ambitieux, réfléchi mais surtout plein de bêtises.

**À mes vieilles branches, les inks**, pour tous ces moments de complicité et de crapahutage sur le terrain de la vie. Certaines amitiés sont si fortes qu'elles savent s'affranchir de la distance et du silence. Vous êtes de ces amitiés, aussi précieuses que le diamant.

À vous mes meuzes, merci.

À **toi Ugo**, toi avec qui j'atteins presque les 10 piges de coloc. Ugo j'ai tout de suite compris que tu étais le bon quand tu n'as pas râlé pour mes poils dans la baignoire. Tu as toujours été là, avec ta pétillance, ta joie de vivre, qu'il vente ou qu'il pleuve, même dans mes heures les plus sombres, et je ne saurais t'en être suffisamment reconnaissant. Tu m'as constamment poussé à sortir de ma zone de confort et emmené vivre de nouvelles expériences, souvent à plusieurs, car tu es un leader, ces hommes proactifs qui savent réunir, mener, qui vont sans cesse de l'avant vers de nouveaux horizons. Bien trop fréquemment ces nouveaux horizons, lorsqu'ils se faisaient nocturnes, t'ont conduit à enfiler mentalement ta tenue de Granola afin de trouver la force de traîner mon corps gisant à travers Montpellier. Pardon, je t'en ai fait baver mon salaud.

Honnêtement, pour toi, j'aurais pu prendre un abonnement premium à Tinder juste pour te super-matcher.

À toi gros faisan, merci.

À **toi Bilel**, toi l'oublié que je n'oublierai jamais, toi qui comme moi, aime que les choses se passent "Adagio", toi cet homme si généreux.

あなたは素晴らしい人で、あなたを友達にできて幸運です。

Ta sagesse et ton calme imperturbable, nuque-proof, forcent le respect. Ta présence apaisante a toujours su s'imbriquer parfaitement dans l'ambiance de nos quotidiens, celle qui avait besoin d'être rééquilibrée à cause de nos deux timbrés préférés. Vous côtoyer, c'est se rappeler tous les jours que l'amitié est une chose si précieuse; Mais c'est aussi constater que la fraternité est un concept qui peut se passer de toute notion de gènes.

À toi haBibi, Hmm Hmmm.

P.S.: Et dire que tu aurais pu être si riche si tu t'étais inscrit à Blablacar plus tôt. En mon nom et en celui de toute la douzaine, parce qu'on ne le fera jamais assez, merci.

À **cette très chère douzaine**, qui a su me supporter tous mes états. Et voilà les états... Dieu sait que j'ai pu être insupportable en soirée et que vous méritez tous assurément une médaille, et pas du genre en plaqué or. En y repensant, on a vécu tant de choses ensemble... des WEI déjantés, des skis inoubliables, d'innombrables soirées, des voyages magiques, tous autant de moments de fous rires, d'occasions de nous rappeler que le bonheur, c'est vivre l'instant présent avec un grand sourire, être rempli de souvenirs joyeux, irremplaçables. Quand j'étais petit, mes parents me répétaient "tu verras, la fac c'est les plus belles années de ta vie", sans que je puisse vraiment le comprendre. Aujourd'hui, grâce à vous, je sais. À **petit chef**, à **Antonio Margheriti**, à **Cansby**, à **DannyChicken**, à **Babinette**, à **Paulo**, à **Kendji**, à **Tornado** et au **plus grand Prat de Los Angeles** (et ta femme, **Laura** t'es la meilleure).

À vous tous, douze mille mercis.

Et une mention spéciale à Nectapêche qui m'a rappelé pourquoi je faisais des études.

**À vous les débiles**, cette bande de sauvages sans limites. Bien sur grosse mention à **TO**, mon partenaire de la déchéance et de la rédemption, et **Zgay**, mon alter ego diabolique, deux joyeux lurons qui m'ont flanqué durant tant de nuits blanches, qu'elles soient productives afin de sauver notre scolarité, festives, ou plus centrées sur la canalisation de mes Q-spells lâchés à tout-va.

À vous les gars, merci.

**À tous les copains/copines de la fac et d'ailleurs**, tous ceux qui m'ont accompagné ces 7 (+3) dernières années dans nos vies étudiantes, au tutorat, au monôme, dans nos moments studieux à la BU ou un peu moins studieux dans les zones d'ombre de Montpellier. On a traversé ensemble des moments magiques, le genre qu'on racontera à nos gosses.

À toutes ces personnes qui se reconnaîtront, merci.

### *À mon amour*

Un jour, je t'ai dit "Laisse tomber, nous n'avons pas les mêmes centres d'intérêt."

Un jour, j'ai failli commettre la plus grosse erreur de ma vie.

Je n'aurais alors peut-être pas connu tes fous rires à te tordre le visage jusqu'à te baver dessus (et un peu sur moi accessoirement).

Je n'aurais alors peut-être pas connu toutes tes petites attentions désintéressées, cette bienveillance constante qui te définit si bien, qui s'articule parfaitement avec la douceur de ton être.

Je n'aurais alors peut-être pas connu ta patience, ta franchise, tes questions nulles parce que tu en connais déjà la réponse, ton regard inquiet lorsque tu me demandes si "ça craint pas de manger ce jambon, il périmé dans 2 semaines", tes pieds qui me rappellent la nuit que ma présence dans ton lit n'est tolérée que sur 20cm...

L'amour est un sentiment bien difficile à exprimer par des mots. Peut-être que l'amour, c'est cette aura chaleureuse qui t'entoure lorsque je te regarde, celle qui réchauffe mon cœur, qui me donne envie d'avancer, d'aller plus loin dans la vie à deux, et peut-être même celle qui me donne la force de ramasser mes chaussettes pour les mettre dans la panier de linge sale.

À toi Agathe Latapie, merci. Merci pour ces 7 années passées à tes côtés, et pour toutes celles qu'il nous reste à vivre. Je t'aime.

**À ta mère**, cette force de la nature, celle qui te montre encore à 25 ans comment on porte un frigo. Et à **André**, lui qui a eu autant de courage que ma mère pour supporter l'insupportable : 4 jeunes filles (trop) pleines de vie.

À vous, qui m'avez ouvert la porte de votre foyer avec chaleur, merci.

Et soyez rassurés, votre princesse est entre de bonnes mains.

## *À mes emmerdes*

**À la pharmacie du Vidourle**, à son équipe, à son ambiance. **À Sandrine** pour sa bienveillance constante, à la souplesse de sa patience qui, comme le roseau, se plie mais jamais ne rompt. Pourtant, je l'ai bien, bien plié ce roseau, avec mes vacances et mes petites demandes toutes fidèles à moi-même, c'est-à-dire faites au dernier moment.

À chacun d'entre vous, Merci.

Et surtout un grand miaou à mon chat, change rien t'es au top (mais mollo sur les croquettes quand même).

*“Et à toi cher ami, dont les traits sont là, peints dans mon cœur pour y rester en paix, tant il est vrai que je t'aime”.*

***Bernard, un ami, un grand père, un confident.***



## TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>1</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>10</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
<b>PREMIÈRE PARTIE</b>	
<b>Vue d'ensemble du système endocrinien .....</b>	<b>15</b>
1. Généralités .....	15
2. Hormones.....	16
2.1. Définition .....	16
2.2. Mécanisme d'action .....	16
2.3. Régulation .....	18
3. Les glandes endocrines .....	20
3.1. L'hypothalamus .....	20
3.2. L'hypophyse .....	22
3.3. Les glandes surrénales .....	24
3.4. Les gonades.....	26
3.5. La glande Thyroïde .....	28
3.6. Les glandes parathyroïdes.....	29
3.7. Le pancréas .....	29
4. Système endocrinien .....	32
4.1. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).....	32
4.2. L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HHG) .....	34
4.3. L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HHT).....	34
<b>DEUXIÈME PARTIE</b>	
<b>Les perturbateurs endocriniens : définition, origines et conséquences. ....</b>	<b>37</b>
1. Définition et contexte.....	37
1.1. Dix caractéristiques clés .....	39
2. Aspect environnemental.....	44
3. Les grandes familles de perturbateurs endocriniens .....	47
3.1. Les pesticides .....	49
3.2. Les phtalates.....	51
3.3. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques .....	52
3.4. Les retardateurs de flamme bromés .....	54
3.5. Les dioxines .....	55

3.6. Les hormones stéroïdiennes .....	56
3.7. Les alkylphénols .....	58
3.8. Les bisphénols.....	59
3.9. Parabènes .....	62
3.10. Les composés perfluorés.....	67
4. Perspective systémique des principaux PE connus.....	74
4.1. Hypophyse .....	76
4.2. Système reproducteur.....	76
4.3. Glandes surrénales .....	78
4.4. Glande thyroïde.....	79
4.5. Cancer des glandes endocrines .....	80
4.6. Un modèle de perturbation endocrinienne: le RAh .....	81

## **TROISIÈME PARTIE**

### **Emergence et évolution d'une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens...84**

1. L'émergence de la stratégie nationale française sur les perturbateurs endocriniens.....	84
1.1. Historique des premières alertes et des initiatives associées. ....	84
1.1.1. Le DDT et le livre "Silent spring" .....	84
1.1.2. Le DES et ses effets sur la santé humaine .....	84
1.1.3. Les effets des PCBs sur la faune.....	85
1.1.4. La conférence de Wingspread.....	85
1.1.5. L'étude "Our stolen future" .....	85
1.1.6. L'initiative Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) de l'EPA .....	85
1.1.7. La Stratégie communautaire pour les perturbateurs endocriniens de l'UE.....	86
1.1.8. REACH et réglementation européenne.....	86
1.2. Contexte politique et réglementaire national et européen.....	87
1.2.1. Contexte politique et réglementaire français : .....	87
1.2.1.1. Précaution et prévention .....	88
1.2.2. Contexte politique et réglementaire européen : .....	91
1.3. Mise en place de la stratégie nationale : objectifs et acteurs impliqués.....	92
1.3.1. L'accélération de la recherche et du développement des connaissances: .....	92
1.3.2. L'information, la sensibilisation et la formation des professionnels et du public: .....	92
1.3.3. L'action publique: .....	93
2. Evolution de la stratégie nationale française sur les perturbateurs endocriniens.....	95
2.1. Articulation des plans d'action gouvernementaux.....	95
2.1.1. PNSE 1 (2004-2008) et SNPE 1 .....	95
2.1.2. PNSE2 (2009-2013) et SNPE 1 .....	95

2.1.3. PNSE 3 (2015-2019) et SNPE 2 .....	96
2.1.4. PNSE 4 (2021-2025) et SNPE 2 .....	96
2.2. SNPE en 3 axes : synthèse, progression, perspectives et limites.....	98
2.2.1. Axe 1 : Former et informer .....	98
2.2.1.1. Établir une liste des substances .....	98
2.2.1.2. Informer les citoyens sur les produits chimiques dont les perturbateurs endocriniens .....	99
2.2.1.3. Former et s'appuyer sur les réseaux des professionnels, notamment des professionnels de santé, acteurs de la prévention auprès de la population .....	101
2.2.2. Axe 2 : protéger l'environnement et la population .....	102
2.2.2.1. Connaître et gérer l'imprégnation des milieux et l'exposition de la population 102	
2.2.2.2. Harmoniser la réglementation européenne qui s'applique aux objets du quotidien 106	
2.2.2.3. Guider l'action de l'industrie pour substituer et protéger .....	108
2.2.3. Axe 3 : améliorer les connaissances .....	109
2.2.3.1. Accélérer la recherche pour comprendre et adapter au mieux notre gestion des risques et la réglementation .....	109
2.2.3.2. Surveiller les indicateurs sanitaires et développer des données d'imprégnation de la population .....	110
2.2.4. Limites globales .....	112
2.2.4.1. Manque de réglementation exhaustive.....	112
2.2.4.2. Coordination des acteurs.....	112
2.2.4.3. Temps de mise en œuvre.....	112
2.2.4.4. Défis scientifiques.....	112
2.2.4.5. Résistance de l'industrie.....	112
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>114</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>117</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques clés appliquées à 3 perturbateurs endocriniens. ....	42
Tableau 2. Principales sources de PE au quotidien (59).....	48

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Représentation schématique des mécanismes de rétrocontrôle qui gouvernent l'activité du système endocrinien .....	20
Figure 2. Schéma général des principaux organes de l'être humain et leurs hormones. ....	31
Figure 3. Tableau clinique de deux pathologies associées à un défaut de régulation de la fonction adrénocorticale.....	33
Figure 4. Représentation schématique des principales voies de communication des axes endocriniens majeurs .....	36
Figure 5. Dix caractéristiques clés des perturbateurs endocriniens. ....	41
Figure 6. Structures chimiques des Bisphénol A, F et S (respectivement).....	62

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABP = Protéine de liaison aux androgènes	DGCCRF = Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
ACTH = Hormone adrénocorticotrope	DGDDI = Direction générale des douanes et droits indirects
ADN = Acide désoxyribonucléique	DL-PCB = Dioxine-like polychlorobiphényles
AFPA = Agence nationale pour la formation professionnelle des adultes	DOHAD = Developmental origin of health and adult diseases
AGEC = loi anti gaspillage pour une économie circulaire	EASZY = Endocrine Active Substances using Zebrafish embrYos
AMH = hormone anti-mullérienne	EAT = Etude de l'alimentation totale / éther allylique de 2,4,6- tribromophényle
AMI = Appel à manifestation d'intérêt	EBAT = Ether 2-bromoallylique de 2,4,6-tribromophényle
ANSES = Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	ECHA = Agence européenne des produits chimiques
ANR = Agence nationale de la recherche	EDSP = Endocrine disruptor screening program
AP(E) = Alkylphénols (éthoxylés)	EDPT = Ether 2,3-dibromopropylique de 2,4,6-tribromophényl
BPA = Bisphénol A	EFSA = Autorité européenne de sécurité des aliments
BPF = Bisphénol F	EPA = Environmental protection agency
BPS = Bisphénol S	ER = Estrogen receptor
BRGM = Bureau de recherches géologiques et minières	FIPA = Adénomes hypophysaires isolés familiaux
CC = Caractéristique clé	FSH = Hormone de stimulation des follicules
CGAAER = Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux	GH = Hormone de croissance
CGEDD = Conseil général de l'environnement et du développement durable	GHIH = Hormone d'inhibition de l'hormone de croissance
CIRC = Centre international de recherche sur le cancer	GHRH = Hormone de stimulation de l'hormone de croissance
CLP = Classification, Labeling and Packaging	GnRH = hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
CMR = Cytotoxique myélotoxique reprotoxique	HAP = Hydrocarbures aromatiques polycycliques
CNFPT = Centre national de la fonction publique territoriale	HHG = Axe hypothalamo-hypophysogonadique
CRH = Hormone de libération de la Corticotropine	HHGH = Axe hypothalamo-hypophysogonado-hépatique
DBP = Dibutylphtalate	
DDT = Dichlorodiphényltrichloroéthane	
DDPC = Dibenzo-p-dioxine polychlorée	
DEHP = Diethylhexyl phthalate	
DES = Diethylstilbestrol	
DFPC = Dibenzofuranes polychlorés	

HHS = Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien  
 HHT = Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien  
 IGAS = Inspection générale des affaires sociales  
 IGF-1 = Insulin-like growth factor 1  
 INERIS = Institut national de l'environnement industriel et des risques  
 IRSN = Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire  
 LH = hormone lutéinisante  
 MBP = Monobutyl phthalate  
 MXC = Methoxychlor  
 NHAMES = Enquête nationale sur la santé et la nutrition  
 NP = Nonylphénol  
 NQE = Norme de qualité environnementale  
 OCDE = Organisation de coopération et de développement économiques  
 OFB = Office français de la biodiversité  
 OMS = Organisation mondiale de la santé  
 OP = Octylphénol  
 OQAI = Observatoire de la qualité de l'air intérieur  
 PARC = Partenariat européen pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques  
 PBDE = Polybromodiphényléthers  
 PFAS = composés perfluoroalkylés et polyfluoroalkylés  
 PIB = Produit intérieur brut  
 PNR EST = Programme National de Recherche en Environnement-Santé-Travail  
 POP = Polluant organique persistant  
 PPAR = Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes  
 PSA = Antigène spécifique de la prostate  
 PTH = Parathormone  
 PVC = Chlorure de polyvinyle  
 REA = repressor of ER activity  
 REACH = Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques  
 RFB = Retardateur de flamme bromé  
 RHA = Récepteur des hydrocarbures aromatiques  
 RMQS = Réseau de mesure de la qualité des sols  
 SDT = Syndrome de dysgénésie testiculaire  
 SERM = Modulateur sélectif des récepteurs aux oestrogènes  
 SMRT = Silencing Mediator for Retinoid and Thyroid hormone receptors  
 SNC = Système nerveux central  
 SNPE = Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens  
 SOPK = Syndrome des ovaires polykistiques  
 SSI = Symport sodium-iodures  
 STEU = Station de traitement des eaux usées  
 T3 = Triiodothyronine  
 T4 = Thyroxine  
 TBCO = 1,2,5,6-tetrabromocyclooctane  
 TBECH = 1,2-dibromo-4-(1,2-dibromoéthyl) cyclohexane  
 TBG = Thyroxine binding globuline  
 TCDD = 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine  
 TRH = Hormone de libération de la thyrotropine  
 TSH = Hormone thyroïdostimulante  
 USEPA = United States environmental protection agency  
 VGE = valeurs guides environnementales

# INTRODUCTION

Depuis la révolution industrielle, l'humanité a été témoin d'une augmentation exponentielle dans la production et l'utilisation de composés chimiques. Bien que beaucoup de ces composés aient contribué à l'amélioration de notre qualité de vie, ils ont également généré une série de défis inattendus pour la santé humaine et l'environnement. Parmi ces défis, les perturbateurs endocriniens se distinguent par leur potentiel à interférer avec notre système endocrinien, une composante essentielle de notre physiologie responsable de la régulation d'une multitude de fonctions vitales.

Ainsi, ces substances ont été identifiées comme des contaminants émergents et représentent une grande menace pour la santé humaine et les écosystèmes. Les pesticides, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les dioxines, les retardateurs de flamme bromés, les hormones stéroïdes et les alkylphénols sont représentatifs de ce type de contaminants, qui sont étroitement liés à la vie quotidienne. Par ailleurs, l'existence des PE dans l'environnement est principalement liée aux activités humaines, notamment à travers les rejets d'eaux usées et les activités industrielles.

Au cours des dernières décennies, elles ont suscité une vive préoccupation dans les milieux scientifiques, médicaux et environnementaux. Leur capacité à interférer avec le système endocrinien, même à de très faibles doses, met en lumière la complexité des interactions entre ces molécules et le corps humain. La célèbre citation de Paracelse, "Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison", a longtemps servi de fondement à la toxicologie classique, suggérant que la dangerosité d'une substance est proportionnelle à sa concentration. Toutefois, les perturbateurs endocriniens remettent en cause ce modèle linéaire, car ils peuvent exercer des effets néfastes à de faibles doses, là où des doses plus élevées pourraient se révéler moins toxiques. Cette paradoxale "fenêtre d'effet" oblige à repenser nos approches traditionnelles d'évaluation des risques et à reconnaître l'importance des effets non monotones en toxicologie.

La première partie de cette thèse mettra en lumière l'importance du système endocrinien, qui joue un rôle crucial dans la coordination des divers processus physiologiques, du développement à la reproduction, et dont le dysfonctionnement peut avoir des conséquences majeures pour l'individu et la population dans son ensemble.



La deuxième partie se concentrera sur les perturbateurs endocriniens, ces molécules d'origine souvent synthétique, capables d'interférer avec la fonction normale des hormones. La préoccupation à leur sujet a émergé sur la scène mondiale en 1991 avec la déclaration de Wingspread, et depuis lors, leur impact sur la santé humaine et environnementale est devenu un sujet de préoccupation croissante, particulièrement en France. En effet, l'attention du public français s'est accrue, poussée par des rapports alarmants sur la contamination généralisée de l'environnement et de la chaîne alimentaire. Ces substances, présentes dans de nombreux produits du quotidien, sont suspectées d'avoir des effets néfastes sur des fonctions aussi essentielles que la reproduction, la croissance, le développement ou encore le métabolisme... pour les individus directement exposés mais également leur descendance, ainsi que l'environnement, sa faune et sa flore.

Enfin, la troisième partie de cette thèse examinera l'émergence et l'évolution d'une Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE). Les préoccupations en santé au travail et santé environnementale liées aux perturbateurs endocriniens ont donné lieu à la mise en place d'actions nationales visant à mieux comprendre et à mieux prévenir les risques. En effet, face à la complexité et à la gravité de ces risques, la réglementation a cherché à évoluer pour mieux protéger la santé publique et l'environnement. A ce titre, la France a été le premier pays à se doter en 2014 d'une Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens comprenant des actions de recherche, d'expertise, d'information du public et de réflexion sur leur encadrement réglementaire. Toutefois, ces efforts se heurtent à des défis significatifs, notamment la compréhension des mécanismes d'action endocrinienne de ces substances et l'évaluation précise de leurs risques.

Il est indéniable que les perturbateurs endocriniens représentent l'une des questions sanitaires et environnementales les plus pressantes de notre époque. En combinant une approche réglementaire, scientifique et sociétale, ce travail vise à fournir une vision complète de l'impact des PE et des efforts déployés pour gérer et atténuer leurs effets néfastes.

# PREMIÈRE PARTIE

## Vue d'ensemble du système endocrinien

### 1. Généralités

Le fonctionnement du corps humain est régi par une mécanique complexe, qui nécessite une fine régulation de son environnement interne pour opérer de manière optimale. De manière générale, une cellule requiert un équilibre délicat pour son bon fonctionnement et pour sa survie, que ce soit en termes d'apport en nutriments, dans le pH, la composition électrolytique ou la température du milieu qui l'entoure, dans la qualité et la quantité des messagers qui l'atteignent etc... On parle entre autres d'homéostasie.

Dans ce but, il est impératif que les diverses parties et organes qui composent notre organisme puissent communiquer entre elles. Cette communication est essentielle car elle permet alors à l'organisme de s'adapter efficacement à toute variation de l'environnement interne mais aussi externe.

Pour ce faire, elle s'appuie sur deux systèmes distincts et pourtant relativement intriqués l'un dans l'autre : le système nerveux et le système hormonal, ou neuroendocrine. Le premier, reposant sur la propagation de potentiels d'action à travers la structure nerveuse, permet une transmission extrêmement rapide des informations. Le second en revanche s'appuie sur la production, la libération, le transport et l'action d'hormones à travers le flux sanguin. Son délai d'action supérieur le rend plus adapté aux situations pour lesquelles l'action régulatrice requise se doit d'être plus pérenne. Logiquement, on peut qualifier ces deux systèmes de "complémentaires". De plus, ces derniers sont en constante interaction : certains stimulus nerveux vont influencer la libération de diverses hormones, et vice-versa.

Afin de pouvoir saisir l'importance de l'impact présumé des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine, il est essentiel de comprendre le rôle du système endocrinien et les propriétés biologiques des diverses hormones qui nous influencent. À l'aide des ouvrages de référence de Koenig et al. (1) et de Constanti et al. (2) Nous allons donc définir quelques termes et notions fondamentales dans cette première partie, avant de nous concentrer sur l'objet de ce travail : les perturbateurs endocriniens.

## 2. Hormones

### 2.1. Définition

(Du grec *hormân*, exciter)

- Substance sécrétée par une glande endocrine, libérée dans la circulation sanguine et destinée à agir de manière spécifique sur un ou plusieurs organes cibles afin d'en modifier le fonctionnement.

Parmi ces glandes, on peut citer l'hypothalamus, l'hypophyse (ou glande pituitaire), les surrénales, les gonades, la thyroïde, les glandes parathyroïdes et le pancréas. Elles sont dites "endocrines" - du grec ancien éndon ("dans") et krînô ("séparer, sécréter") - car, en réponse à un stimuli spécifique, elles libèrent dans la circulation sanguine certaines substances produites en amont : les hormones.

De manière générale, les hormones contrôlent la croissance, le développement et le métabolisme de l'organisme, la composition électrolytique de ses fluides, et sa fonction reproductrice. Une fois introduites dans la circulation générale, elles sont transportées par le flux sanguin jusqu'à leurs cellules cibles et leurs récepteurs spécifiques, au niveau intra ou extracellulaire. Il est important de noter que certaines hormones ne possèdent que quelques cellules cibles, tandis que d'autres agiront sur de nombreux types cellulaires à travers l'ensemble du corps. D'un point de vue biochimique, l'aboutissement d'une interaction hormone-récepteur est identique qu'importe l'hormone considérée : elle déclenche une cascade de réactions biochimiques dans la cellule cible qui modifieront éventuellement sa fonction cellulaire, ou son activité.

### 2.2. Mécanisme d'action

Il existe de nombreuses classes d'hormones, parmi lesquelles on peut citer les stéroïdes, de nature lipidique, les dérivés d'acides aminés, les polypeptidiques, ou encore les protéiques, trois classes de nature protéidique. Ces dernières diffèrent, entre autres, par leur structure moléculaire générale (i.e., par leurs propriétés physico-chimiques) et leurs mécanismes d'action, ces deux points étant étroitement liés.

**Les hormones stéroïdes**, produites au niveau du cortex surrénalien et des gonades, possèdent une structure moléculaire similaire au cholestérol, qui leur confère un caractère lipophile. Cela

leur permet de franchir aisément les membranes lipidiques comme les membranes plasmique et nucléaire, et d'interagir avec des récepteurs situés dans le cytoplasme ou le noyau cellulaire. Le complexe hormone-récepteur ainsi formé migre alors vers certaines régions bien définies de l'ADN cellulaire et se lie avec elles. In fine, ce processus va permettre de réguler l'activité de gènes spécifiques hormono-dépendants. Parmi ces hormones, on peut citer la testostérone, dont le rôle principal sera de stimuler le développement des organes reproducteurs masculins, la production de sperme et le métabolisme protidique.

**Les dérivés d'acides aminés**, comme leur nom l'indique, sont issus de modifications apportées aux briques élémentaires qui constituent les protéines. Un grand nombre de leurs représentants ont une cible extracellulaire (un récepteur situé sur la membrane plasmique). Leur mécanisme d'action sera alors similaire à celui des peptides/polypeptides et protéines citées plus bas. Ce premier cas peut être illustré par l'adrénaline, une catécholamine issue de la tyrosine, sécrétée en réponse à un état de stress ou une nécessité d'effort physique intense (exemple : un danger immédiat).

Cependant leur petite taille ainsi que leurs caractéristiques physico-chimiques leur permettent aussi, comme aux stéroïdes, d'agir à l'intérieur de la cellule. Dans ce dernier cas, leur interaction se fait généralement avec un récepteur protéique déjà préalablement associé à une région spécifique de l'ADN. Encore une fois, ce mécanisme aura pour effet de moduler l'activité du/des gènes concernés. Dans ce deuxième cas de figure, on peut citer la Thyroxine et sa forme active, la triiodothyronine (T3), hormones thyroïdiennes aux effets ubiquitaires qui influencent la croissance staturo-pondérale, la maturation du système nerveux central, qui augmente le métabolisme des glucides, lipides et protides au niveau cellulaire, favorise la thermogénèse et augmente le rythme cardiaque.

**Les polypeptides et les protéines**, quant à elles, sont issues d'un assemblage d'acides aminés disposés dans un ordre particulier leur conférant une configuration spatiale spécifique à leur fonction. Leur dénomination varie avec la longueur de l'enchaînement de ces acides aminés : dipeptide, tripeptide, oligopeptide, polypeptide... jusqu'à plusieurs dizaines voire centaines de ces briques élémentaires et on parle alors de protéines. Du fait de leur structure chimique volumineuse, elles ne peuvent entrer spontanément à l'intérieur de la cellule cible. Leur action fait appel à des récepteurs situés à la surface de ces dernières, qui initieront les modifications biochimiques aboutissant à leur action biologique. La plus célèbre d'entre elles est assurément l'Insuline, hormone de régulation de la glycémie sécrétée par les îlots de Langerhans (pancréas)

lors d'une hyperglycémie, après un repas par exemple. Son mécanisme d'action principal fait appel à une famille de récepteurs dits "tyrosine kinase" qui, une fois activés, entraînent une cascade de réactions biochimiques sur de nombreuses voies du métabolisme cellulaire. Ces réactions auront des effets très variés mais qui s'articulent parfaitement pour remplir un objectif commun : arrêter d'exploiter nos réserves de substrats énergétiques, utiliser de préférence les nutriments fraîchement arrivés et les mettre en réserve si possible.

### 2.3. Régulation

Dans le cadre de ce travail sur les perturbateurs endocriniens, il est important d'intégrer deux notions essentielles :

**Les hormones agissent à très faible dose.** Elles sont comparables à des messages envoyés pour actionner un interrupteur, et si un interrupteur peut n'allumer qu'une simple lampe de chevet, il peut aussi illuminer l'ensemble de la tour Eiffel. Mais si l'on compare la dépense énergétique et les changements opérés sur le monument que représentent le doigt qui appuie sur l'interrupteur et l'ensemble de ses luminaires qui s'allument, on peut facilement comprendre que la fluctuation des taux sériques d'une hormone donnée peut par conséquent avoir des répercussions très vastes et entraîner des situations pathologiques graves. C'est d'ailleurs cette raison qui explique que les traitements hormonaux substitutifs (utilisés, par exemple, lorsqu'une glande endocrine est déficiente) ont souvent une marge thérapeutique très étroite.

**Elles subissent, pour la plupart, un rétrocontrôle.** Leur production et leur sécrétion sont soumises à une régulation très fine, car l'homéostasie est un état d'équilibre délicat qui doit être maintenu malgré un environnement interne et externe en perpétuel mouvement. Pour ce faire, un grand nombre de processus physiologiques ne sont pas régulés par une, mais par plusieurs hormones qui se régulent les unes les autres. En guise d'exemple, l'axe hypothalamo-hypophysaire fait un parfait candidat. Pour de nombreux systèmes hormonaux, l'hypothalamus sécrète des hormones dites "de libération" (releasing hormones), transportées par la voie sanguine jusqu'à la partie antérieure de la glande pituitaire (ou antéhypophyse). Là, elles induisent la production et la sécrétion des hormones pituitaires qui, à leur tour, sont distribuées par la voie sanguine à leur glandes cibles. Dans ces dernières, l'interaction des hormones pituitaires avec leurs cibles cellulaires aboutit à la libération de nouvelles hormones qui iront in fine influencer la fonction du ou des organes cibles de cette cascade hormonale.

Cependant, afin que l'activité de ce système hormonal se maintienne dans les limites appropriées et n'entraîne pas de réaction en chaîne, un retour d'information (un "feedback") des effecteurs situés en aval vers ceux situés en amont est nécessaire. Ainsi, dans la majorité des cas, un phénomène dit de "feedback négatif" ou de "rétrocontrôle négatif" existe, dans lequel les hormones sécrétées par les glandes cibles affectent directement la glande pituitaire et/ou l'hypothalamus. Lorsque certaines concentrations prédéterminées de ces hormones sont atteintes, l'hypothalamus et/ou l'hypophyse stoppent leurs libérations hormonales respectives et, de ce fait, tarissent la source de cette cascade. Dans certains cas, ce mécanisme opère dans une boucle plus courte, où les hormones hypophysaires affectent directement l'hypothalamus.

Deux points importants sont à noter vis à vis de ce phénomène :

- Il évolue. En fonction de l'état physiologique ou à diverses étapes de la vie, la sensibilité de ce système de rétrocontrôle peut varier. C'est notamment ce qu'il se passe lors de la maturation des organes sexuels, étape durant laquelle la sensibilité de l'hypothalamus et de l'hypophyse au rétrocontrôle négatif effectué par les hormones stéroïdes diminue progressivement.
- Bien que le phénomène de rétrocontrôle négatif soit le plus courant, il existe tout de même certains systèmes hormonaux soumis au rétrocontrôle positif. C'est par exemple ce dernier qui opère durant les périodes menstruelles chez la femme : l'augmentation des taux d'œstrogènes va temporairement stimuler plutôt qu'inhiber la libération d'hormones hypothalamiques et hypophysaires, et cela va entretenir la réaction en chaîne qui mènera à un pic spécifique entraînant l'ovulation.

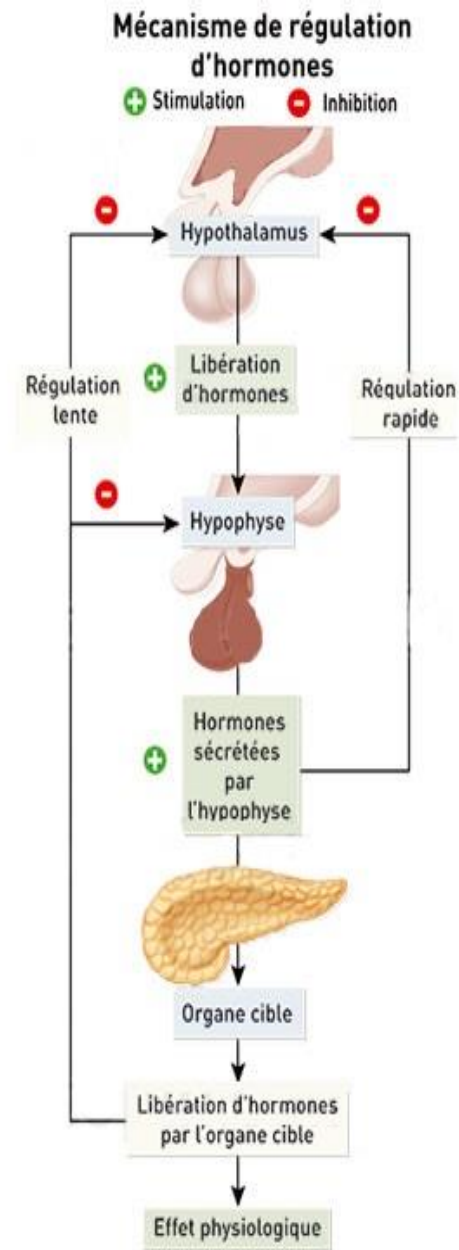


Figure 1. Représentation schématique des mécanismes de rétrocontrôle qui gouvernent l'activité du système endocrinien. Dans de nombreux cas, les hormones libérées par la glande cible agissent en retour sur l'hypophyse et/ou l'hypothalamus, réprimant la libération d'autres hormones par ces deux organes, ce qui a pour effet de freiner le système. Dans le cas d'un mécanisme de rétrocontrôle en boucle courte, les hormones hypophysaires agissent directement en retour sur l'hypothalamus, inhibant la libération d'hormones hypothalamiques.

REMARQUE :  $\oplus$  = stimule ;  $\ominus$  = inhibe

### 3. Les glandes endocrines

#### 3.1. L'hypothalamus

L'hypothalamus correspond à une petite région anatomique située au cœur du système nerveux central, composée de plusieurs sous-structures anatomiquement indépendantes appelées

noyaux. Il possède une capacité de contrôle sur de nombreuses fonctions de l'organisme, notamment sur les comportements alimentaires, sexuels, sur la tension artérielle et le rythme cardiaque, la température corporelle, le cycle veille-sommeil et les états émotionnels. En raison de sa localisation, les hormones hypothalamiques sont en fait sécrétées par des neurones : on parle alors de neurohormones.

Ces neurones établissant des connexions afférentes et efférentes avec de nombreuses régions cérébrales, la libération de leurs hormones peut alors être directement influencée par une communication interneuronale, c'est-à-dire nerveuse. C'est à cela que doit à l'hypothalamus son surnom de "carrefour" du système neuro-endocrinien : il fait le lien entre les deux systèmes de communication majeurs de l'organisme et peut alors moduler sa fonction en réponse aux informations issues d'autres centres nerveux, comme celles provenant d'une variation de l'environnement externe ou interne. Il est donc soumis à une triple influence :

- Externe, à travers les informations issues entre autres des centres visuel, olfactif, auditif et sensoriel (e.g. la température, le cycle jour-nuit).
- Interne, en réponse à des paramètres sanguins (e.g. glycémie, cytokines) et à des signaux provenant d'autres régions de l'encéphale, elles-même réagissant à des informations d'origine périphérique (e.g. nerveuses via le nerf vague, métaboliques, endocriniennes...).
- Hormonale, notamment par le phénomène de rétrocontrôle.

De manière générale, les hormones hypothalamiques sont libérées dans un réseau vasculaire particulier appelé système porte hypothalamo-hypophysaire. Comme son nom l'indique, il fait le lien entre ces deux glandes et apporte, par son réseau capillaire, les hormones libérées par l'hypothalamus directement à l'hypophyse. De ce fait, les cibles cellulaires de ces dernières résident en majorité au niveau de l'hypophyse et leur mode d'action consiste essentiellement à stimuler ou inhiber la libération de nouvelles hormones par cette glande. C'est par ailleurs à ce dernier point qu'elles doivent leur nom de "releasing" ou "inhibiting hormones".

Pour l'ensemble des glandes endocrines que l'on va aborder et par soucis de synthèse, seules les principales hormones présentant un intérêt particulier dans le cadre de ce travail seront abordées.



### 3.2. L'hypophyse

L'hypophyse, aussi appelé glande pituitaire, est une glande de petite taille située juste en dessous de l'hypothalamus. Elle fait l'interface entre celui-ci et le reste de l'organisme (i.e. les glandes endocrines cibles) et se compose de deux parties bien distinctes : l'antéhypophyse et la posthypophyse.

**L'antéhypophyse** produit de nombreuses hormones aux effets très variés. Certaines d'entre-elles agissent par stimulation d'une glande endocrine périphérique, telles que l'ACTH, les gonadotropines et la TSH. D'autres en revanche, comme la GH et la prolactine, affectent directement leurs organes cibles.

**L'hormone de croissance**, ou GH pour Growth Hormone, est la plus abondante des hormones antéhypophysaires. Elle tient un rôle clé dans le contrôle de la croissance et du développement de l'organisme, en agissant sur de multiples processus impliqués dans ce phénomène :

- Elle stimule la croissance osseuse, en particulier la croissance longitudinale des os longs par action sur les cartilages de conjugaison.
- Elle favorise le développement des organes internes, des tissus adipeux, des tissus conjonctifs, des muscles et des glandes endocrines.
- Elle contrôle le développement des organes reproducteurs.

Logiquement, les taux de GH sont maximaux durant l'enfance et la puberté, puis déclinent progressivement avec le passage à l'âge adulte. Cependant, il reste important d'avoir un certain taux (relativement bas) de GH présent tout au long de la vie. En effet, une déficience en GH pourrait contribuer à l'apparition des symptômes du vieillissement.

En parallèle de ces effets sur la croissance et le développement, l'hormone de croissance impacte plusieurs voies métaboliques de l'organisme, et ce au niveau :

- Glucidique, avec une action hyperglycémiant par réduction de la captation tissulaire du glucose par les muscles et le tissu adipeux, ainsi que par stimulation de la néoglucogenèse hépatique.
- Protéique, en amplifiant le phénomène de captation cellulaire des acides aminés depuis la circulation générale, favorisant ainsi la synthèse de protéines.

- Lipidique, en stimulant la dégradation des graisses (lipolyse) au niveau des tissus adipeux.

Afin de produire ces différents effets, cette hormone agit sur de nombreux organes cibles comme le foie, les reins, les os, le cartilage, les muscles squelettiques et les cellules adipeuses. Bien que certains de ces effets sont obtenus par action directe sur des cellules cibles, il existe aussi une voie indirecte d'obtention de ces derniers, par stimulation de la production rénale et hépatique d'IGF-1, pour Insulin-like Growth Factor 1, une molécule favorisant chez sa cellule cible une augmentation de la production de matériel génétique et de la division cellulaire subséquente, phénomènes intrinsèquement liés au processus de croissance.

La sécrétion de GH est soumise au contrôle de deux hormones hypothalamiques :

- La GHRH, ou Growth Hormones Releasing Hormone, ou encore somatolibérine.
- La GHIH, ou Growth Hormones Inhibiting Hormone, ou encore somatostatine.

La première stimule la libération de GH, la seconde l'inhibe. La dynamique de leurs manifestations respectives est soumise à un phénomène de rétrocontrôle à boucle courte, où le taux d'hormone de croissance influence directement la libération hypothalamique de somatostatine.

Pour finir, la libération de GH est aussi influencée positivement par les situations de stress, comme lors d'une hypoglycémie ou lors d'un exercice physique intense, et par l'état de sommeil profond.

**La Prolactine.** Chez la femme, elle joue un rôle central dans le développement et la croissance mammaire, en association avec d'autres hormones telles que l'oestrogène et la progesterone, mais aussi dans l'initiation et le maintien de la lactation lors des premières phases de vie d'un nouveau-né. Chez l'homme en revanche, ses fonctions ne sont pas encore totalement élucidées, bien qu'une action sur la spermatogenèse ait été mise en avant. On sait cependant qu'à des taux supra-physiologiques, elle peut conduire à une perte de libido voire une impuissance.

Divers facteurs vont contrôler la libération de prolactine par l'antéhypophyse. Par exemple, des taux croissants en sont sécrétés en réponse à l'augmentation des taux d'oestrogènes retrouvée durant la gestation. Chez la femme allaitante, elle est libérée suite à l'action mécanique de succion du mamelon par le nourrisson. D'autres facteurs de libération ou de sécrétion sont

retrouvés, par exemple au niveau hypothalamique avec la dopamine, qui exerce une rétroaction négative puissante.

**La Post-Hypophyse**, elle, ne produit pas d'hormones : elle emmagasine deux hormones - la vasopressine et l'ocytocine - produites par des neurones au niveau hypothalamique et dont les ramifications s'étendent au niveau hypophysaire.

**La Vasopressine**, ou arginine-vasopressine ou encore hormone antidiurétique, joue un rôle important dans l'osmorégulation, c'est-à-dire dans les mouvements hydriques et électrolytiques de l'organisme. Sa libération promeut la réabsorption d'eau et de sodium au niveau rénal, augmentant ainsi le volume sanguin et favorisant par conséquent l'augmentation de la tension artérielle. Elle est soumise au contrôle de barorécepteurs (réagissant à la pression sanguine) et d'osmorécepteurs (réagissant à la concentration en sodium).

**L'Ocytocine**, deuxième hormone stockée dans la post-hypophyse, remplit sa fonction lors de l'accouchement, en stimulant les contractions de l'utérus. Chez la femme allaitante, elle va aussi activer l'éjection du lait en stimulant les fibres musculaires lisses des glandes mammaires en réponse à la succion du mamelon par le nourrisson. Elle aurait aussi une influence comportementale, notamment sur l'empathie, la confiance et sur la relation mère-enfant, mais ce dernier point n'est aujourd'hui que partiellement élucidé.

### 3.3. Les glandes surrénales

Comme leur nom l'indique, ces glandes "coiffent" les reins en se situant sur leur extrémité caudale. D'un point de vue structurel et fonctionnel, on distingue deux différentes régions : le cortex en périphérie, qui forme la corticosurrénale, et la médulla en son centre, qui forme la médullosurrénale.

Les corticosurrénales produisent de nombreuses hormones, appartenant essentiellement à la famille des corticostéroïdes et synthétisées à partir du cholestérol (i.e., les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes). Elles sont aussi une source secondaire d'hormones sexuelles, mais les quantités produites de ces dernières sont insignifiantes en comparaison des productions ovarienne et testiculaire.

Les médullosurrénales, elles, produisent deux hormones primordiales au système de réponse combat-fuite face à divers facteurs de stress : l'adrénaline et la noradrénaline.

Chez l'être humain, le principal glucocorticoïde retrouvé est *le cortisol*, ou hydrocortisone, une hormone associée au stress physique ou émotionnel. Sa sécrétion est médiée par l'action de l'ACTH hypophysaire. De manière non exhaustive, on peut citer qu'il participe à la régulation du métabolisme des lipides, des glucides et des protéines, il inhibe certaines réponses immunitaires, il augmente la glycémie ainsi que la néoglucogenèse hépatique et complémente l'action de la mélatonine sur la régulation du rythme circadien. Dans les cellules musculaires et adipeuses, il diminue la captation du glucose sanguin, un effet qui s'oppose à l'action de l'insuline. Dans de nombreux tissus, il favorise la dégradation des protéines et des lipides en sous-produits (acides aminés et acides gras) mobilisables, notamment à des fins de production énergétique.

Parallèlement à ces effets métaboliques, il apparaît que le cortisol constitue un facteur de protection de l'organisme face aux effets délétères de certains facteurs de stress comme un traumatisme aiguë, une infection sévère, la douleur, le stress émotionnel, la perte de sang... Dans ces situations, on observe une augmentation drastique des taux de cortisol chez les personnes concernées. Dans le domaine médical, les glucocorticoïdes sont utilisés à haute dose afin de produire un effet anti-inflammatoire et/ou immunosuppresseur.

Chez les minéralocorticoïdes, c'est l'aldostérone qui incarne le principal protagoniste. Sa fonction principale consiste à conserver le sodium et à excréter le potassium via les urines, ce qui impacte la balance électrolytique de l'organisme ainsi que ses mouvements hydriques. Par exemple au niveau rénal, elle va influencer l'activité de pompes  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  afin d'augmenter la réabsorption du sodium et ainsi de réduire les pertes d'eau, ce qui maintient ou aide à augmenter le volume sanguin. De la même manière, l'aldostérone diminue le ratio Sodium/Potassium que l'on retrouve dans la sueur et la salive, réduisant alors les pertes de sodium et d'eau par ces voies. Cet effet est très bénéfique lors de climats chauds, où la transpiration y est abondante. Contrairement aux glucocorticoïdes, la sécrétion d'aldostérone n'est pas soumise à l'influence hormonale d'origine hypothalamique ou hypophysaire. C'est un système bien distinct, appelé système Rénine-angiotensine-aldostérone, qui remplit cette tâche, ainsi que celle de contrôler la fonction rénale dans son ensemble. De plus, les taux de sodium et/ou de potassium au niveau sanguin influencent aussi directement la libération de cette hormone.

### 3.4. Les gonades

Les gonades, c'est à dire les ovaires chez la femme et les testicules chez l'homme, remplissent deux fonctions majeures. D'une part, elles produisent les cellules germinales (i.e., ovules et spermatozoïdes). D'autre part, elles synthétisent les hormones sexuelles stéroïdiennes nécessaires au développement et au fonctionnement des organes reproducteurs masculins et féminins, ainsi que des caractères sexuels secondaires (e.g., la distribution de la pilosité, faciale chez l'homme) ou encore indispensables au bon déroulement de la gestation, l'accouchement et la lactation. Il existe trois types d'hormones sexuelles, chacune remplissant des fonctions bien distinctes : les œstrogènes, les progestagènes et les androgènes. En addition à leurs fonctions sur le système reproductif, les hormones sexuelles possèdent de nombreux rôles divers et variés à travers l'ensemble du corps. Par exemple, elles font elles-aussi partie des hormones ayant une influence sur les métabolismes lipidique et glucidique, elles agissent aussi sur le système cardio-vasculaire, la croissance osseuse et le développement général.

#### *Les Œstrogènes*

Le représentant majeur de cette famille est l'œstradiol qui, avec l'œstrone et l'œstriol en plus petites quantités, est produit principalement au niveau ovarien. D'autres sites de production mineurs existent, comme le corps jaune, le placenta et les corticosurrénales.

Chez l'homme ainsi que chez la femme ménopausée, la principale source d'œstrogènes réside dans la conversion périphérique, au niveau des tissus adipeux et cutanés, des androgènes produits par les testicules, les ovaires et les surrénales.

Le rôle majeur des œstrogènes consiste à coordonner un développement et une fonction optimale des organes génitaux et mammaires chez la femme. Durant la puberté, ils favorisent la croissance de l'utérus, du vagin et des seins ; ils influencent le schéma de répartition des graisses, que l'on appelle "gynoïde" chez la femme (à l'inverse de la répartition "androïde" chez l'homme); ils régulent le phénomène de "poussées de croissance" durant la puberté ainsi que l'arrêt de la croissance à l'âge adulte; et contrôlent le développement des caractères sexuels secondaires.

Chez la femme en âge de procréer, la fonction primaire des œstrogènes comprend la régulation du cycle menstruel, de la grossesse, de la lactation, et permet un maintien de la libido.

Durant la ménopause, la source ovarienne d'œstrogènes se tarit. Cette réduction des taux de ladite hormone emporte avec elle tout un panel de symptômes bien connus et caractéristiques cette condition : bouffées de chaleur, transpiration, irritabilité, palpitations, anxiété et

dépression, ainsi qu'une fragilité ostéo-articulaire progressive (i.e., l'ostéoporose). De nos jours, les avancées de la science en matière de thérapeutique permettent d'atténuer fortement ce tableau clinique grâce aux traitements de substitution hormonale (i.e., l'administration d'oestrogènes). De plus, ils entraînent une réduction significative du risque ostéoporotique et des complications cardiaques en postménopause. En revanche, ce type de thérapie augmente le risque d'apparition de certains types de cancers hormono-dépendants.

### ***Les progestogènes***

Leur production principale se fait au niveau ovarien durant la phase post-ovulatoire du cycle menstruel, puis au niveau placentaire pendant la quasi-totalité de la grossesse. Ils stimulent le réarrangement histologique endometrial au niveau utérin afin de préparer le tissu à accueillir un embryon et -de concert avec l'oestrogène- stimulent le développement des glandes mammaires en vue d'une future lactation. Le principal représentant de cette famille est la progestérone.

### ***Les androgènes***

Le principal stéroïde de cette famille est la testostérone, sécrétée en majorité au niveau testiculaire mais aussi, en moindre proportion, dans les glandes corticosurrénales et dans les ovaires. Elle a pour principale fonction de stimuler le développement et la croissance du tractus génital masculin. En outre, elle possède une forte capacité anabolique sur le métabolisme protéique : son action accentue la synthèse de protéines et, par conséquent, de masse musculaire. Cette caractéristique la rend sujette à de nombreux usages détournés dans le domaine sportif.

Ses fonctions spécifiques sont variées et diffèrent selon le stade de développement d'un individu :

- Au niveau foetal, elle assure le développement des organes génitaux masculins internes et externes.
- Durant la puberté, elle promeut la croissance des organes génitaux chez l'homme et est responsable du développement de caractéristiques propres à son genre, comme les poussées de croissances pubertaires et leur cessation à l'âge adulte; l'aggravation de la voix; le développement d'une pilosité faciale, axillaire, pubienne et corporelle; ou encore l'augmentation de la masse musculaire et de la force.
- Chez l'adulte, la testostérone sert principalement à maintenir la masculinité, la libido et la puissance sexuelle ainsi que de réguler la production de sperme. Avec l'âge les taux

de testostérone diminuent légèrement, bien que cette diminution ne soit pas aussi drastique que celle des œstrogènes chez la femme ménopausée.

### 3.5. La glande Thyroïde

La glande thyroïde, composée de deux lobes, se situe en avant de la trachée et en dessous du larynx. Elle produit deux hormones majeures structurellement proches : la Thyroxine (T4) et la Triiodothyronine (T3). Ces dernières sont des dérivés iodés issus d'un acide aminé : la tyrosine. Le terme "hormones thyroïdiennes" renvoie à ces deux composés. La première, T4, constitue approximativement 90% des hormones produites dans cette glande. Moins active, elle est considérée comme une forme de réserve pour la forme biologiquement très active, T3, et sera majoritairement transformée en cette dernière par le foie et les reins.

De manière générale, la fonction des hormones thyroïdiennes consiste à augmenter le métabolisme de la quasi-totalité des tissus de l'être humain. Par exemple, elle stimule la production de certaines protéines impliquées dans la génération de chaleur, fonction essentielle au maintien de la température lors d'épisodes de froid. Elle favorise l'activité de nombreuses voies métaboliques lipidiques, protidiques et glucidiques, essentielles à la génération d'énergie nécessaire aux fonctions de l'organisme. En plus de ces fonctions métaboliques, l'hormone thyroïde joue un rôle primordial dans le développement du système nerveux central durant les phases fœtales tardive et postnatale. En outre, elle exerce un effet similaire à celui de l'hormone de croissance (GH) vis-à-vis du développement et de la maturation osseuse normale. Pour finir, l'action des hormones thyroïdiennes est nécessaire au développement de la peau, des dents, des follicules pileux, ainsi qu'au bon fonctionnement du système nerveux, cardiovasculaire et gastro-intestinal.

D'autres cellules, les cellules C parafolliculaires, produisent la calcitonine, une hormone participant au maintien d'un taux normal de calcium dans le sang. En inhibant la résorption osseuse ainsi que la réabsorption rénale de calcium, elle diminue la libération de calcium de provenance osseuse. Ses effets sont opposés à ceux des hormones parathyroïdes (PTH), que nous allons évoquer dans le prochain paragraphe.

### 3.6. Les glandes parathyroïdes

Les glandes parathyroïdes, au nombre de quatre, mesurent la taille d'un petit pois, et se situent à l'arrière de la glande thyroïde. Elles sont responsables de la production de parathormone (PTH), hormone hypercalcémiant dont le rôle consiste au maintien d'une calcémie à des taux physiologiques, nécessaires pour de nombreuses fonctions de l'organisme. D'une part afin d'assurer la continuité de la qualité osseuse, mais aussi de permettre certaines fonctions cellulaires primaires comme la contraction musculaire des cellules éponymes, ou encore la transmission de signal de nombreux types cellulaires.

Cette hormone agit à plusieurs niveaux :

- Elle augmente la réabsorption rénale de calcium (et l'excrétion de phosphate dans les urines).
- Elle favorise la résorption osseuse et donc la libération du calcium contenu dans les os.
- Elle stimule l'absorption du calcium provenant du tractus gastro-intestinal.

De par son rôle central dans le maintien de l'homéostasie calcique, cette hormone ne se soumet pas à un système de régulation hormonal d'origine centrale. La stimulation ou l'inhibition de sa libération répond directement aux taux de calcium sanguins. En revanche, la calcémie en elle-même peut être influencée par l'action de nombreuses autres hormones (estrogènes, corticoïdes, hormones de croissance...). Pour finir, l'action de cette hormone nécessite (ou est facilitée par) la présence de 1,25-dihydroxycholécalférol, forme active de la vitamine D.

### 3.7. Le pancréas

Le pancréas est un organe abdominal situé à l'arrière de l'estomac possédant deux fonctions bien distinctes. La première est exocrine<sup>o</sup>, car la grande majorité des cellules qui le constituent produisent de nombreuses enzymes digestives essentielles à la transformation efficace des aliments en nutriments absorbables au niveau intestinal. La seconde, en revanche, est endocrine. En effet, certains groupes cellulaires au sein du pancréas (i.e., les îlots de Langerhans) produisent les deux hormones majeures de notre système de régulation de la glycémie : L'Insuline et le Glucagon.

**L'insuline**, produite au niveau des cellules bêta des îlots de langerhans, a pour fonction de diminuer le taux de glucose sanguin. Pour ce faire, elle influence les voies métaboliques en



faveur de l'anabolisme, c'est-à-dire de la production de formes condensées de stockage de l'énergie : le glycogène, les protéines et les lipides. En parallèle, elle inhibe les voies cataboliques visant à dégrader les formes de stockage en nutriments exploitables par les cellules de l'organisme. Ainsi, les organes cibles de l'insuline sont principalement ceux qui sont spécialisés dans le stockage de ces formes condensées : le foie, les muscles et le tissu adipeux. De manière plus spécifique, l'insuline entraîne les effets métaboliques suivants :

- Elle favorise l'absorption du glucose sanguin par les cellules et sa conversion en glycogène, stimule la dégradation du glucose et inhibe la néoglucogenèse.
- Elle stimule l'apport d'acides aminés à la cellule et la synthèse protéique des cellules musculaires, diminuant ainsi le taux d'acides aminés disponibles pour la néoglucogenèse hépatique.
- Elle augmente la synthèse des lipides dans le tissu adipeux, abaissant aussi la disponibilité du glycérol sanguin pour le foie, substance exploitable par ce dernier pour la néoglucogenèse.

La libération d'insuline est soumise à de nombreux facteurs dont la glycémie, mais aussi à d'autres hormones pouvant agir directement (e.g., glucagon) ou indirectement (e.g., GH, Glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes).

**Le Glucagon**, seconde hormone pancréatique régulatrice de la glycémie produite au niveau des cellules alpha des îlots de Langerhans. Son action est opposée à celle de l'insuline, puisqu'il entraîne une élévation de la glycémie. Il favorise donc la dégradation du glycogène, des protéines et des lipides, ainsi que la néoglucogenèse hépatique. Sa libération est influencée par les mêmes facteurs que ceux qui influencent celle de l'insuline, dans un schéma opposé. Un taux de glucose sanguin bas va donc entraîner une libération de glucagon et inhiber celle d'insuline, et inversement.

Une régulation fine de la balance entre l'activité de l'insuline et du glucagon est essentielle au maintien de l'équilibre glycémique. Lorsque cette balance est perturbée, comme lors d'une déficience dans les capacités de production de l'insuline, ou lors d'une incapacité de l'organisme à répondre correctement aux sécrétions d'insuline (i.e., insulino-résistance), de sérieux troubles métaboliques comme le diabète sucré sont alors à craindre.

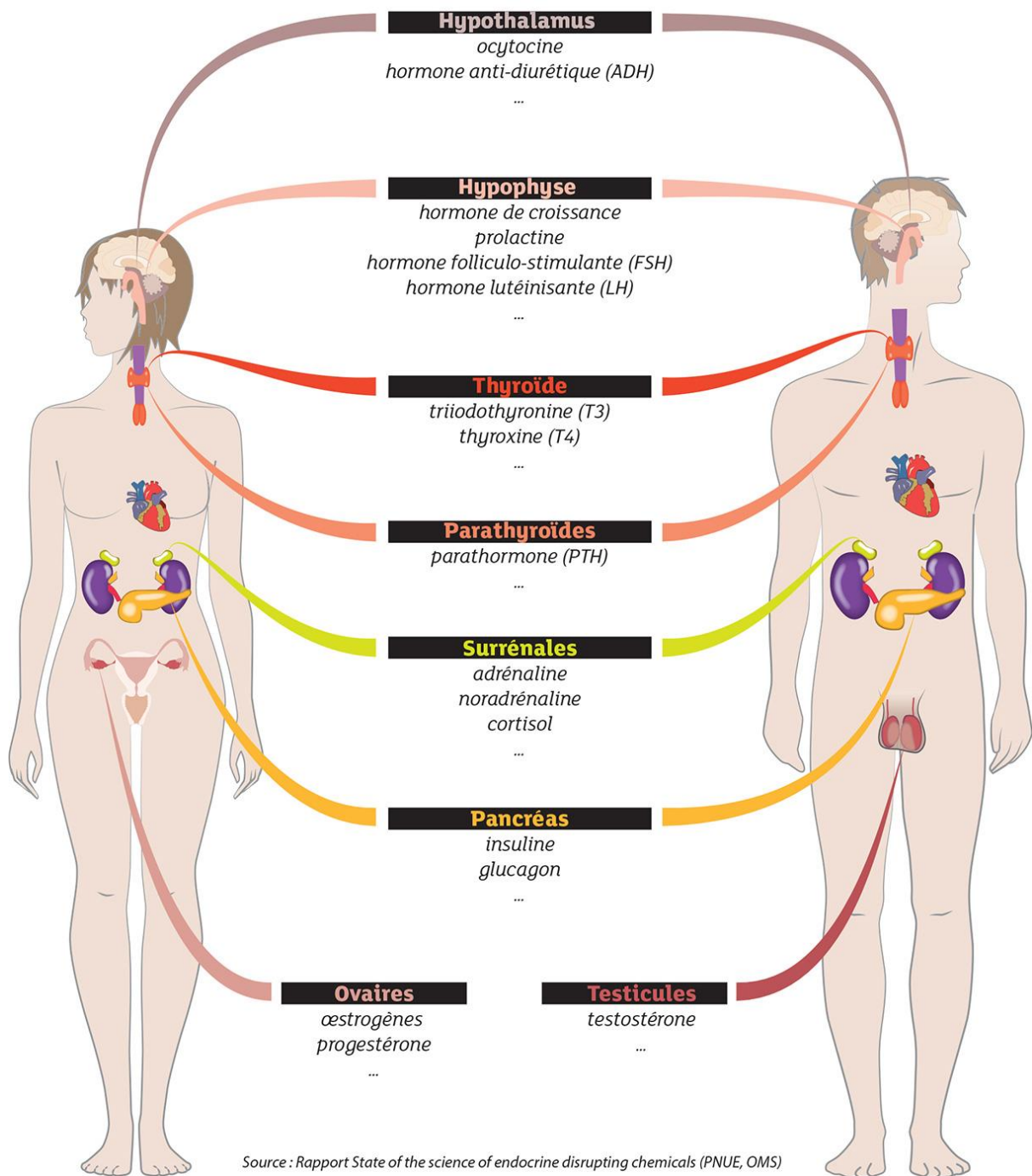


Figure 2. Schéma général des principaux organes de l'être humain et leurs hormones.

## 4. Système endocrinien

Précédemment, nous avons décrit les différentes hormones, les glandes endocrines ainsi que les organes cibles qui y sont liées. Il est maintenant important de saisir que la libération de la plupart des hormones est directement contrôlée par les voies métaboliques qu'elles influencent, comme la glycémie vis à vis de l'insuline et du glucagon, ou encore la calcémie avec la parathormone (PTH). Certaines d'entre elles sont aussi contrôlées par des systèmes centraux et répondent à des mécanismes de cascade, comme les hormones thyroïdiennes T3 et T4 en réponse à des stimuli sensoriels (e.g., la température corporelle). Nous allons brièvement voir et décrire les trois principaux systèmes répondant à de telles caractéristiques.

### 4.1. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)

L'activation de cet axe, responsable de la régulation de très nombreuses fonctions métaboliques, est initiée par la libération hypothalamique de CRH. Cette libération se produit en réponse à divers stimuli, comprenant la quasi-totalité des types de stress physiques ou psychologiques, durant certaines phases du cycle veille-sommeil, ou encore en réponse à divers neurotransmetteurs. Cette dernière va alors stimuler l'hypophyse, qui produira en retour de l'ACTH, elle-même destinée à stimuler les glandes surrénales, aboutissant ainsi à une production de Cortisol (en majorité), responsable des effets physiologiques spécifiques de ce système hormonal.

L'activité de ce système est régie par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. Ainsi, un taux de cortisol élevé réprime la production hypothalamique de CRH et celle d'ACTH par l'hypophyse. De plus, l'ACTH elle-même va inhiber directement la libération hypothalamique de CRH. La perturbation de ce système à l'équilibre finement régulé peut entraîner des conséquences médicales sérieuses. Par exemple, une production hormonale insuffisante par le cortex surrénalien peut conduire à une maladie d'Addison, dont le tableau clinique est illustré plus bas. Les patients atteints de cette maladie ont des taux sanguins de cortisol anormalement bas, tandis que leur taux d'ACTH est très élevé. Cette hausse représente la tentative vaine de l'hypophyse de faire remonter le taux de cortisol par un cortex surrénalien non-répondant.

Une autre pathologie bien connue résultant d'une dysrégulation de ce système est le syndrome de Cushing. Ce dernier, aussi appelé "hypercortisolisme chronique", est causé par des taux anormalement élevés de cortisol sanguin. Le patient aura alors un tableau clinique caractéristique que nous retrouverons sous forme illustrée plus bas.

Ses étiologies sont multiples, et les méthodes diagnostiques actuelles reposent sur le phénomène de rétrocontrôle pour déterminer son origine qui peut être :

- Primaire, souvent dû à une atteinte des corticosurrénales, où l'on retrouve un cortisol élevé, et une ACTH ainsi qu'une CRH très basse.
- Secondaire, où l'ACTH est produite en excès, souvent retrouvé dans le cas d'un adénome hypophysaire.
- Tertiaire, fréquemment dû à une atteinte hypothalamique dans laquelle une hypersecretion de CRH et d'ACTH amène à un excès de cortisol.
- Iatrogène, suite à la prise régulière et prolongée de médicaments aux mécanismes d'action ayant une composante hormonale, tels que les anti-inflammatoires stéroïdiens.

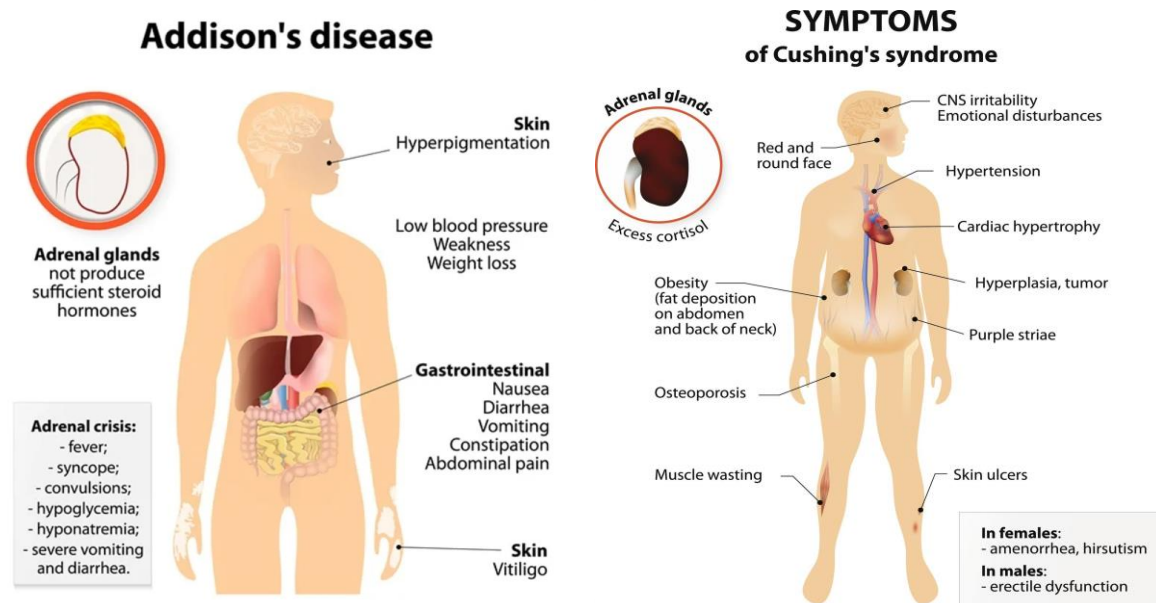


Figure 3. Tableau clinique de deux pathologies associées à un défaut de régulation de la fonction adrénocorticale.

#### 4.2. L'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (HHG)

Chez la femme ainsi que chez l'homme, l'axe HHG est le système hormonal qui contrôle l'activité des hormones sexuelles. Pour les deux sexes, ce système est activé par la GnRH, libérée au niveau de l'hypothalamus par poussées régulières. Celle-ci va stimuler l'hypophyse antérieure et ainsi entraîner la libération de FSH et de LH.

Chez l'Homme, la LH active la production de testostérone par les cellules de Leydig au niveau des testicules. Une autre variété cellulaire que l'on retrouve à ce niveau, les cellules de Sertoli, est soumise à une régulation précise par la FSH et la testostérone dans son action de support et de nutrition des spermatozoïdes durant leur maturation. De nombreux facteurs vont réguler cet axe chez l'individu masculin. Par exemple, la testostérone participe au système de rétrocontrôle négatif qui inhibe la libération de GnRH par l'hypothalamus et de LH par l'hypophyse. En parallèle, les cellules de Sertoli sécrètent une substance, appelée inhibine, qui freine la libération de FSH au niveau hypophysaire. Enfin, les cellules de Leydig et, dans une moindre mesure, les cellules de Sertoli, sont capables de sécréter une substance aux effets opposés à l'inhibine appelée activine.

Chez la Femme, durant la période des règles, la LH et la FSH stimulent le follicule ovarien contenant l'ovule en maturation, notamment afin de produire de l'estradiol. Après ovulation, la LH va aussi promouvoir la production de progesterone et d'estradiol par le reste du follicule qui prendra le nom de corps jaune. Ces deux hormones, à leur tour, iront participer au mécanisme de rétrocontrôle négatif qui orchestre le déroulement des différentes phases du cycle menstruel en réprimant la libération de GnRH et de LH par leurs glandes productrices. Cependant, peu avant l'ovulation, un phénomène de rétrocontrôle positif apparaît, durant lequel l'estradiol accélère rapidement la libération de LH hypophysaire et entraîne ainsi un pic de LH. Ce dernier est responsable du déclenchement de l'ovulation et permet ainsi la formation du corps jaune et la production de progesterone par celui-ci.

#### 4.3. L'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien (HHT)

Les hormones associées à cet axe contrôlent les processus métaboliques de l'ensemble des cellules de l'organisme et sont donc cruciales pour le bon fonctionnement de ce dernier. On retrouve le même schéma global que celui vu précédemment, avec quelques particularités qui apportent une certaine complexité à ce système. La TRH est transportée par la vasculature

hypophysaire- portale vers l'hypophyse antérieure pour stimuler la production et la libération de l'hormone stimulant la thyroïde (TSH) ou thyrotropine. La TSH hypophysaire, à son tour, va entraîner l'incorporation d'iode, la synthèse et sécrétion des hormones d'intérêt par l'organe cible : les T3 et T4 thyroïdiennes. Les hormones thyroïdiennes circulent alors dans le sang liées à des protéines spécifiques : chez l'homme, 75 % de la T4 est liée à la Thyroxine Binding Globuline (TBG), 15 % est liée à la transthyrétine et le reste à l'albumine. Il semble que, durant le développement, les organismes aient une capacité de transport maximale pour la T4 dans le sérum, plus importante que chez l'adulte. Cela pourrait permettre de maintenir la T4 à un niveau adéquat, à un moment crucial du développement. Comme nous l'avons vu précédemment, la forme biologiquement active de ces hormones est la T3, obtenue en majorité par conversion de la T4 par les déiodinases. Elles exerceront leurs effets sur des récepteurs nucléaires, dont la répartition et les isoformes varient grandement selon le tissu, le type de cellule et le stade du développement, ce qui explique la multiplicité des actions de ces hormones.

T3 et T4 ont un effet de rétroaction négative sur la libération de la TSH et sur l'activité des neurones TRH de l'hypothalamus. En revanche, la TSH n'exerce pas de rétrocontrôle négatif sur la TRH. Aussi, il a été largement mis en évidence que le mécanisme de régulation de l'expression de la TSH implique plus que la simple régulation du gène codant pour cette protéine. Le jeûne par exemple, réduit l'activité des neurones sécréteurs de TRH à travers un mécanisme impliquant la leptine (hormone de la satiété). De son côté, La glande thyroïde est principalement régulée par l'interaction entre la disponibilité de l'iode, nécessaire pour la synthèse des hormones thyroïdiennes, et la TSH hypophysaire. La TSH est elle-même régulée par une rétroaction négative des hormones thyroïdiennes et par la TRH hypothalamique. La sécrétion de TRH est également régulée par des rétroactions négatives et des entrées neuronales relayant diverses informations physiologiques, comme la température corporelle, l'état énergétique et nutritionnel, le stress, certaines pathologies et médicaments.

De nombreux processus supplémentaires contribuent à la régulation générale de l'axe HHT. Nous ne les aborderons pas par souci de synthèse, leur variété, mécanique et interactions étant multiples et complexes.

(3)

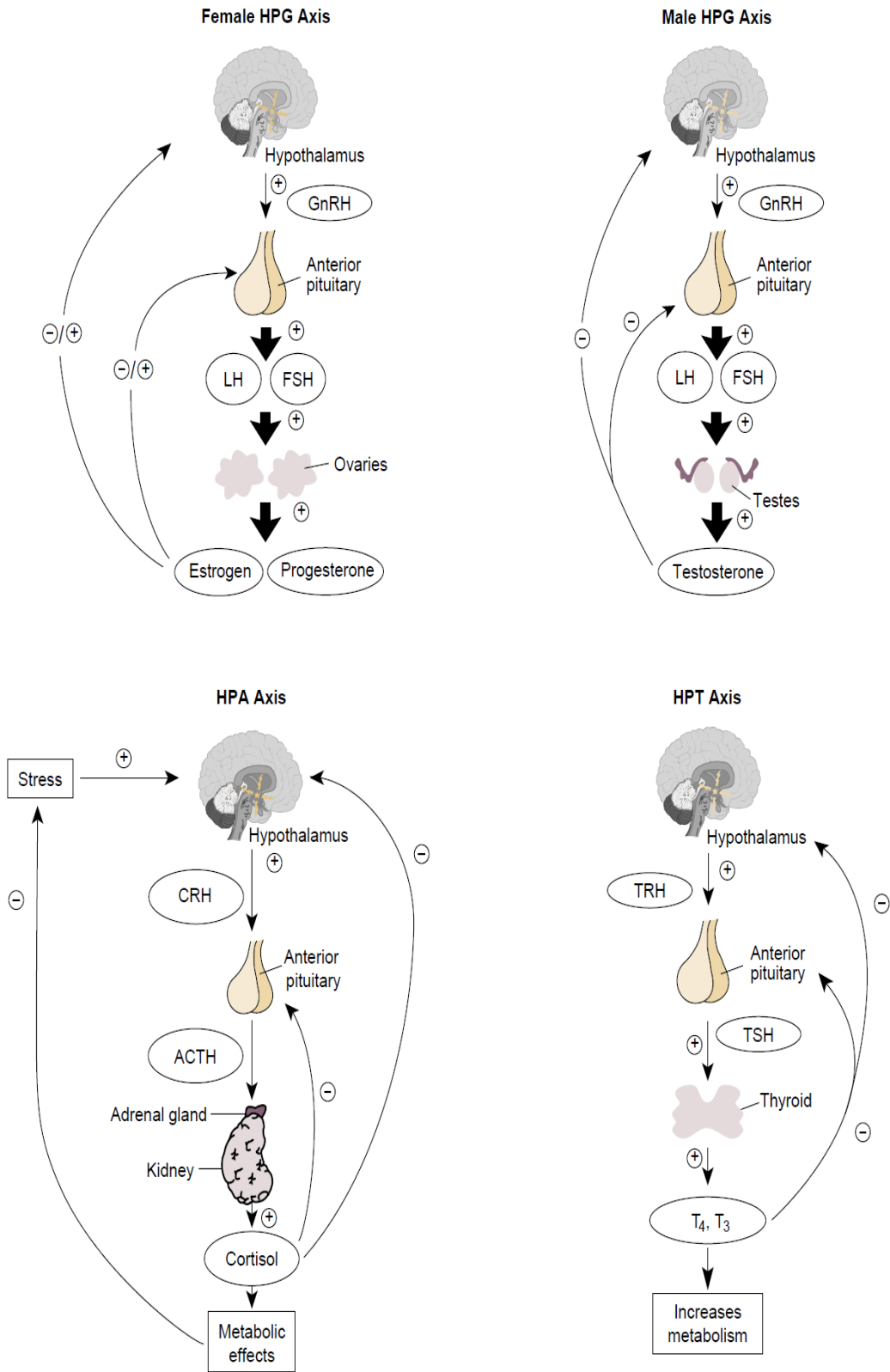


Figure 4. Représentation schématique des principales voies de communication des axes endocriniens majeurs

## DEUXIÈME PARTIE

### Les perturbateurs endocriniens : définition, origines et conséquences.

#### 1. Définition et contexte

Aujourd'hui encore, la définition d'un perturbateur endocrinien fait l'objet de débats au niveau international. La plus communément admise reste celle de l'OMS, proposée en 2012 :

“Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations”.

De nombreuses substances chimiques exogènes peuvent interférer par inadvertance avec ce système de communication complexe et avoir des effets néfastes sur la santé. Tout au long de leur vie, les êtres humains ainsi que d'autres animaux sont exposés à un large éventail de produits chimiques dits perturbateurs endocriniens (PE) dans le cadre de leur travail, dans leurs produits de consommation, leurs médicaments, dans le simple contact avec des ressources naturelles et dans d'autres circonstances. Cette liste de produits du quotidien concerne, sans s'y limiter, des cosmétiques aux aliments, en passant par les plastiques, les dispositifs médicaux, les jouets, les vêtements et même les produits ménagers. De plus, ils sont présents dans notre environnement, contaminant l'air, l'eau, le sol et les poussières. Cette exposition peut augmenter le risque de troubles de la reproduction (4–6), de déficit cognitif (7–9), de maladies métaboliques (10,11) et de divers cancers (12–15), entre autres.

Comme nous l'avons vu précédemment pour les hormones, et nous le verrons par la suite pour les PE, les actions spécifiques de ces substances dépendent de réponses spécifiques au niveau tissulaire et cellulaire, ainsi que des rythmes circadiens, des saisonnalités, du stade de vie et du sexe (16). De plus, le schéma développemental, circadien ou pulsatile de la sécrétion hormonale peut être une composante importante de leur mécanisme de signalisation, et les PE peuvent aisément interférer avec ce schéma (3,17,18). En effet, le risque d'effets néfastes à long terme, voire très long terme, sur la santé est accru lorsque les périodes d'exposition aux PE coïncident



avec celles de formation et de différenciation des organes dans les phases de développement précoces (19). De ce fait, l'impact de ces substances est d'autant plus préoccupant lorsque l'exposition se produit pendant des périodes critiques comme la gestation, la petite enfance ou la puberté, où l'organisme est particulièrement vulnérable. On parle alors de "fenêtre de sensibilité".

De plus, la réglementation relative aux perturbateurs endocriniens pose un défi majeur en raison de la complexité de leur mode d'action et du caractère récent des recherches sur le sujet. Par exemple, la quantité d'hormones nécessaire au fonctionnement physiologique du système endocrinien peut être infime, suggérant que même à faible concentration, ces substances peuvent être nuisibles. Dans certains cas, l'effet pourrait même être plus fort à faible dose qu'à forte dose, défiant ainsi le principe classique selon lequel "c'est la dose qui fait le poison". Il en résulte une relation dose/réponse non monotone qui rend inopérante l'analyse toxicologique classique consistant à définir des seuils à partir desquels le produit devient nocif. Établir un lien de causalité direct entre l'exposition à ces perturbateurs et leurs effets néfastes s'avère également difficile, d'autant plus que les impacts peuvent être retardés ou se manifester après une exposition prolongée. Les effets peuvent également se transmettre de génération en génération.

Face à la multitude de ces substances, à leurs nombreuses voies de contamination et à leur omniprésence, la question se pose d'un potentiel "effet cocktail", rendant l'analyse encore plus difficile. L'effet cocktail correspond à un ensemble de substances qui, individuellement, n'ont pas d'effet à un niveau donné de concentration, mais qui peuvent induire un effet si elles se trouvent ensemble dans un organisme à ce même niveau. Ces effets cumulatifs et synergiques peuvent remettre en cause l'approche générale de gestion du risque par la « dose journalière admissible » et la « dose journalière tolérable ».

Malgré ces challenges, le public devient de plus en plus préoccupé. Cet intérêt croissant est également alimenté par les débats autour de la sécurité de ces substances et leur apparition dans les campagnes politiques. La population attend des actions concrètes de la part des pouvoirs publics pour se protéger contre ces menaces, en particulier pour les groupes les plus vulnérables.

## 1.1. Dix caractéristiques clés

Une première étape importante dans la gestion des expositions aux substances PE réside dans l'identification de leurs caractéristiques et de leur danger intrinsèque. Les organismes de réglementation utilisent diverses approches pour évaluer les preuves disponibles, y compris pour l'identification des PE (20–25), mais elles peuvent différer dans la finalité des points analysés et dans leurs méthodes de collecte et d'interprétation des données scientifiques. Ainsi, des approches standardisées et systématiques d'organisation et d'évaluation des données, souvent complexes, relatives à une substance chimique réduirait la probabilité de voir apparaître des conclusions différentes en provenance de juridictions différentes quant à l'évaluation du danger de cette substance (26,27).

Des défis similaires ont été rencontrés par le passé, notamment concernant l'évaluation des données mécanistiques pour l'identification des risques carcinogènes (28). Par conséquent, les caractéristiques clé (CC) des agents carcinogènes pour l'être humain ont été développées, fournissant alors une base commune et uniforme en vue de rechercher, organiser et évaluer les preuves mécanistiques afin de permettre et faciliter l'identification des cancérogènes.

Cette approche basée sur les CC est maintenant largement appliquée par les autorités responsables, notamment par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), car selon les académies nationales cette méthode permet “d'éviter une approche étroite de voies et hypothèses spécifiques et permet de prévoir une considération large et holistique des preuves mécanistiques” (29).

Ainsi, un large consensus d'experts a proposé une liste de dix CC concernant les substances chimiques présumées PE, relatives à leur capacité à interagir avec des étapes clés de nos systèmes régulateurs hormonaux. Ces dernières ont été développées en partant du fait qu'il existe des points communs dans les mécanismes de régulation et d'action hormonale, indépendamment de leur diversité et de leurs effets spécifiques durant les différentes périodes de la vie. Il s'ensuit qu'il existe divers points, similaires aux points communs susmentionnés, qui caractérisent le mode d'action des substances chimiques dans leur perturbation du système endocrinien. Cette liste est basée sur une évaluation stricte de la littérature scientifique disponible à ce jour, à la fois dans le domaine de l'endocrinologie et de la recherche sur les PE, à partir de rapports de haute qualité documentant les effets d'une exposition à diverses

substances chimiques sur le système endocrinien (30,31).

En effet, comme il n'existe pas d'harmonisation au niveau international à l'égard des PE, il est peu pertinent d'envisager une stratégie consistant à n'identifier que les points communs retrouvés entre les PE en termes de mécanisme. Cette approche serait biaisée en faveur des produits chimiques bien étudiés, tels que les cancérigènes et les substances toxiques pour la reproduction ou la thyroïde, qui représentent la majeure partie des recherches actuelles sur les PE. Par conséquent, c'est sur une connaissance approfondie de l'action des hormones que se base la liste suivante, reflet de l'état actuel de nos connaissances scientifiques voué à évoluer au fil du temps et au gré des nouvelles découvertes dans le domaine :

- CC1 : Interagit ou active un récepteur hormonal
- CC2 : Antagonise un récepteur hormonal
- CC3 : Altère l'expression de récepteurs hormonaux
- CC4 : Altère la transduction du signal dans les cellules hormono-dépendantes
- CC5 : Induit des modifications épigénétiques dans les cellules hormono-productrices ou hormono-dépendantes
- CC6 : Altère la synthèse hormonale
- CC7 : Altère le transport hormonal à travers la membrane cellulaire
- CC8 : Altère la distribution hormonale ou les taux circulants d'hormones
- CC9 : Altère le métabolisme ou la clairance hormonale
- CC10 : Altère la destinée des cellules hormono-productrices ou hormono-dépendantes

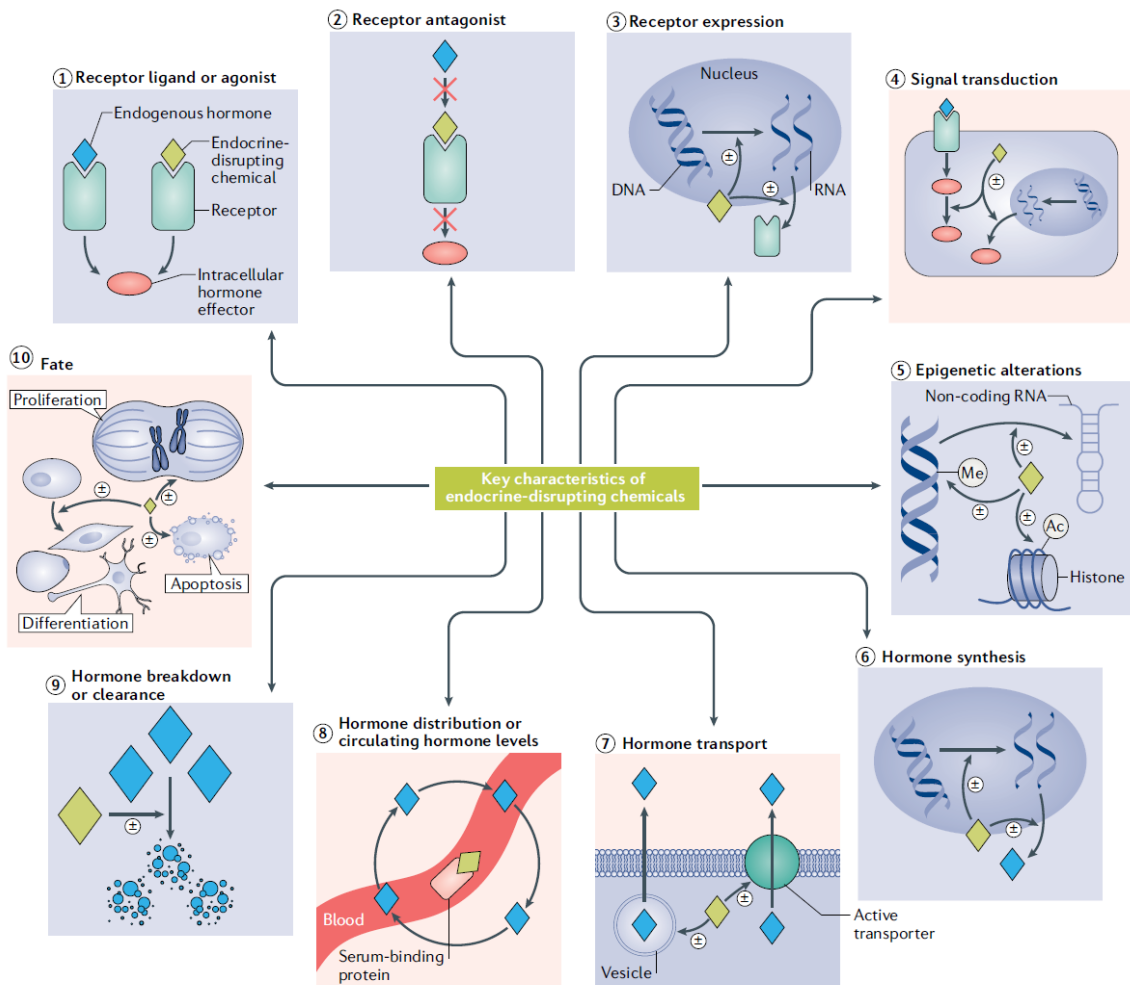


Figure 5. Dix caractéristiques clés des perturbateurs endocriniens.

De manière plus commune, on retrouve ces substances chimiques souvent divisées en trois groupes :

- Les composés androgéniques, qui imitent ou bloquent la testostérone endogène et ses apparentés.
- Les composés thyroïdiens, qui ont des effets directs ou indirects sur la glande thyroïde et les voies métaboliques qui y sont liées.
- Les composés oestrogéniques, qui imitent ou bloquent les œstrogènes naturels.

(32–34)

Key characteristic	Mechanistic evidence for DES	Mechanistic evidence for BPA	Mechanistic evidence for perchlorate
KC1. Interacts with or activates hormone receptors	DES activates nuclear and membrane ER in mammals, including humans <sup>56,109</sup>	BPA activates nuclear ERs <sup>140,141</sup> , membrane ER <sup>142</sup> and GPER <sup>143</sup> in a variety of species	No evidence
KC2. Antagonizes hormone receptors	DES antagonizes oestrogen-related receptor- $\gamma$ <sup>109</sup>	BPA antagonizes androgen receptor <sup>144</sup>	No evidence
KC3. Alters hormone receptor expression	Developmental DES exposure decreases ER $\beta$ expression in the developing female rat reproductive tract <sup>102</sup>	BPA increases the expression of ER mRNA, and its location, in specific regions of the brain in mice exposed during gestation <sup>145</sup>	No evidence
KC4. Alters signal transduction in hormone-responsive cells	DES increases ER $\alpha$ -dependent transcriptional activity of enhancers proximal to a high density of ER $\alpha$ binding sites in the uteri of mice <sup>7</sup> ; DES induces recruitment of SRC1 by ER $\alpha$ and ER $\beta$ in a dose-dependent manner <sup>62</sup>	BPA-induced proliferation of Sertoli TM4 cells is mediated by the induction of ERK phosphorylation; in a human testicular seminoma cell line (JKT-1), BPA activates cAMP-dependent and cGMP-dependent protein kinase pathways to phosphorylate CREB <sup>59</sup>	No evidence
KC5. Induces epigenetic modifications in hormone-producing or hormone-responsive cells	DES reduces trimethylation of H3K27 in the developing uteri of rats <sup>74</sup> ; the ER-binding region of the long non-coding RNA HOTAIR promoter is enriched by trimethylation on H3K4 and by H3K4-specific methyltransferases in human breast cancer cells exposed to DES <sup>73</sup>	BPA affects promoter-specific methylation in brain, prostate and human breast cancer cells <sup>73,146,147</sup> ; the ER-binding region of the long non-coding RNA HOTAIR promoter is enriched by trimethylation on H3K4 and by H3K4-specific methyltransferases in human breast cancer cells <sup>73</sup> ; in mouse prostate, neonatal exposure to BPA activates the histone methyltransferase MLL1 to persistently increase H3K4 trimethylation at genes associated with prostate cancer <sup>147</sup>	No evidence
KC6. Alters hormone synthesis	DES decreases levels of the sex hormone precursor DHEA as well as downstream sex hormones, e.g. testosterone and oestrone in men <sup>148</sup> and oestradiol in women <sup>149</sup>	BPA inhibits steroidogenesis in the rat testis <sup>150</sup> ; BPA reduces cytochrome p450 aromatase levels and the expression of other steroidogenic regulatory proteins <sup>151</sup>	Perchlorate directly interferes with thyroid hormone synthesis by inhibiting iodide uptake through the human sodium-iodide symporter on thyrocytes, thereby reducing free intracellular iodine for the synthesis of thyroid hormone <sup>152</sup>
KC7. Alters hormone transport across cell membranes	No evidence	Low BPA doses reduce insulin secretion from vesicles of pancreatic islet $\beta$ -cells <sup>56</sup>	No evidence
KC8. Alters hormone distribution or circulating levels of hormones	DES increases circulating levels of SHBG while decreasing circulating levels of LH, TSH, FSH, DHEA, testosterone and oestrone in humans <sup>88,148,149,153</sup>	In men, BPA exposure is associated with increased levels of SHBG <sup>87,154</sup> as well as decreased circulating levels of androstenedione and free testosterone <sup>87</sup>	No evidence
KC9. Alters hormone metabolism or clearance	In utero exposure to DES correlates with a shift in women's oestrogen metabolism with a relative decrease in 2-hydroxylation <sup>155</sup>	No evidence	No evidence
KC10. Alters fate of hormone-producing or hormone-responsive cells	Developmental exposure to DES increases proliferation in the developing female rat reproductive tract and abnormal mammary gland morphology <sup>102,106</sup> ; DES induces keratinization of the vaginal epithelium of mice <sup>104,105</sup>	Developmental exposures to BPA alter the differentiation of mammary epithelial cells and increase the number of alveolar buds (structures that eventually produce milk in lactating females) in the mammary gland <sup>156,157</sup> ; BPA also increases the proliferation index in the mammary gland <sup>158</sup> , pancreas <sup>8</sup> and uterine endothelial cells <sup>159</sup> , among others	No evidence

BPA, bisphenol A; CREB, cAMP-response-element binding protein; DES, diethylstilbestrol; DHEA, dehydroepiandrosterone; EDC, endocrine-disrupting chemical; ER, oestrogen receptor; ERK, extracellular signal-regulated kinase; FSH, follicle-stimulating hormone; GPER, G protein-coupled oestrogen receptor; LH, luteinizing hormone; SHBG, sex hormone-binding globulin; SRC1, steroid receptor coactivator 1.

Tableau 1. Caractéristiques clés appliquées à 3 perturbateurs endocriniens.



## 2. Aspect environnemental

Les substances PE affectent non seulement la santé humaine, mais contribuent aussi à la dégradation des écosystèmes aquatiques et de la faune (35,36). Les conséquences possibles de l'exposition aux PE comprennent, sans s'y limiter, des tumeurs malignes, des anomalies de la reproduction et du développement et d'autres pathologies liées au dysfonctionnement du système endocrinien (37).

Les recherches ont montré que le système endocrinien joue un rôle clé dans la détermination de la façon dont les organismes réagissent et s'adaptent à l'environnement. La perturbation de la signalisation et du métabolisme hormonal, ainsi que de l'action des hormones sur leurs récepteurs, peuvent être à la base de changements physiologiques induits par les PE (38).

Les problèmes environnementaux et sanitaires liés aux perturbateurs endocriniens sont difficiles à résoudre dans tous les pays du monde, même dans les pays et régions développés. Une importante quantité de PE est détectée dans les bassins versants de nombreuses régions du monde, et le problème des PE semble être plus grave dans les pays en voie de développement. Bien que les concentrations détectées dans l'environnement soient presque toujours comprises entre quelques ng/L et µg/L, elles sont souvent persistantes et bioaccumulatives, ce qui fait qu'elles peuvent atteindre des concentrations nocives lors d'une exposition à long terme (39). Un autre point à noter est que de nombreux PE sont lipophiles, ce qui leur permet d'être stockés dans le tissu adipeux humain pendant de longues périodes (40).

Une étude a évalué 17 PE provenant de Ria de Aveiro au Portugal et a constaté que chacun d'entre eux était considérablement répandu (41). Le bisphénol A (BPA), le 4-nonylphénol (4-np) et le 4-t-octylphénol (4-t-op), que l'on présentera plus tard, ont été détectés dans des tissus de poissons et des sédiments collectés sur deux sites représentatifs de la côte nord de la Sicile en Italie, ce qui indique que l'écosystème aquatique de la Méditerranée est contaminé par ces substances et que celles-ci s'accumulent dans les poissons (42).

De plus, les pressions économiques causées par les PE et leurs conséquences sont titanesques. En effet, un consensus d'experts estime que les PE participent probablement à de nombreux troubles comme la diminution du QI moyen et le handicap intellectuel associé, l'autisme, le

trouble déficit de l'attention avec hyperactivité, l'obésité infantile, l'obésité adulte, le diabète chez l'adulte, le cryptorchidisme, l'infertilité masculine, et la mortalité associée à une diminution de la testostérone. Les dépenses de l'Union Européenne imputables aux PE se comptent en centaines de milliards d'euros par an (43). Le coût médical annuel (comprenant le coût des traitements et de la perte de productivité) causé par l'exposition aux PE aux Etats-Unis est de 340 millions de dollars, soit 2.33% de son PIB (44).

Le facteur clé concernant la pollution environnementale réside dans la source de cette pollution, son intensité ainsi que le climat dans lequel elle se trouve (45). Il est donc important d'étudier les sources de contaminations. La présence de PE dans l'environnement est principalement liée aux activités humaines, et l'alimentation est le principal mode d'exposition de l'Homme à ces composés (46,47). En guise d'exemple, on peut citer le nonylphénol, un produit de dégradation des agents de surface commerciaux et industriels qui se retrouve dans une grande variété de nutriments (48).

De nos jours, la principale source de pollution environnementale par les PE réside dans les rejets des stations de traitement des eaux usées (STEU). Les rejets urbains et industriels directs constituent aussi une source considérable, mais les STEU représentent la voie la plus courante (49,50).

Parallèlement, en plus de traiter les eaux usées directement par le biais de leurs propres systèmes de traitement des eaux usées, les installations industrielles peuvent également rejeter des eaux usées dans l'environnement par le biais de stations d'épuration municipales (51). Le rejet de ces eaux contaminées par les STEU dans les ruisseaux ou les petites rivières est particulièrement préoccupant en raison de la faible capacité de dilution de ces écosystèmes d'eau douce (52). Actuellement, seules quelques STEU traitent les PE dans le cadre d'un processus normal de traitement des eaux usées (53).

Aujourd'hui, face au problème de contamination par les perturbateurs endocriniens, il est nécessaire et urgent de développer de nouvelles technologies de remédiation. À l'heure actuelle, l'adsorption est une méthode traditionnelle qui a fait l'objet de nombreuses études, et divers nouveaux matériaux d'adsorption sont encore en cours de développement. Parallèlement, certaines technologies émergentes, telles que le processus d'oxydation avancée, le bioréacteur



à membrane et le système de marais artificiel, sont également appliquées, bien qu'encore trop peu répandues du fait de leur coût de mise en œuvre et/ou de fonctionnement (54).

En plus des sources, il est important de bien saisir les effets biologiques des PE. Ils peuvent altérer les voies de développement du corps humain et provoquer certaines maladies dangereuses et héréditaires y compris, mais sans s'y limiter, certains cancers ou des maladies cardiovasculaires (55). De nombreuses études ont montré que les PE interfèrent de manière significative avec le développement sexuel et la capacité de reproduction des poissons (56). Des expériences sur des souris ont montré que l'expression de la protéine de liaison aux androgènes (ABP) chez les souris traitées au Bisphénol A est considérablement réduite (57). Parallèlement il existe de nombreuses études relatant les effets des PE sur les êtres humains. Chez l'Homme, la plupart de ces dernières ont prouvé une association entre l'exposition aux PE et les troubles de l'appareil reproducteur masculin et féminin. L'effet peut même être transmis à la génération suivante. À travers la partie suivante, nous allons passer en revue la source principale et les effets biologiques de certains PE communs à travers quelques études toxicologiques existantes.

### 3. Les grandes familles de perturbateurs endocriniens

Les sources les plus courantes de PE sont les médicaments, les tensioactifs retrouvés dans les détergents, les pesticides, de nombreuses substances chimiques synthétiques, utilisées par exemple comme solvants dans l'industrie, les lubrifiants et leurs sous-produits, les matières plastiques, les plastifiants et les substances fongicides (56–58). Le tableau 2 présente plusieurs PE courants dans la vie quotidienne et les produits desquels ils sont issus.

Ces substances étant largement détectées, leur relation avec les troubles du métabolisme, du système immunitaire, du système nerveux et du comportement est un sujet de préoccupation actuel majeur en raison de l'importance de leur exposition à l'Homme à travers l'alimentation et les produits d'hygiène personnelle, particulièrement pendant la période de gestation, la petite enfance et la sénilité (59,60). Voyons maintenant quels en sont les principaux représentants, leurs familles et leurs impacts, à partir des données disponibles à ce jour.

PHTALATES	PFOA ET PFOS	
 Vernis à ongles  Contenants alimentaires  Ustensiles de cuisine en plastique recyclé  Cosmétiques  Produits d'entretien  Bouteilles en plastique  Jouets en plastique	 Cosmétiques  Peinture  Poêles anti-adhésives  Ustensiles de cuisine en plastique recyclé  Textiles imperméables	
ALKYLPHÉNOLS		
<th data-bbox="284 943 799 987">PARABENES ET PHÉNOXYÉTHANOLS</th> <td data-bbox="804 824 1311 1301">  Cosmétiques   Détergents   Lingettes jetables   Médicaments   Cosmétiques   Lingettes jetables   Lessives         </td>	PARABENES ET PHÉNOXYÉTHANOLS	 Cosmétiques  Détergents  Lingettes jetables  Médicaments  Cosmétiques  Lingettes jetables  Lessives
PESTICIDES	FORMALDÉHYDES	
 Insecticides et répulsifs anti-moustiques, anti-poux...  Nourriture	 Produits de construction, de décoration et d'ameublement  Produits domestiques  Combustions sous toutes leurs formes	
BISPHÉNOLS		
 Films alimentaires  Canettes  Boîtes de conserve  Bouteilles en plastique		

Tableau 2. Principales sources de PE au quotidien (61).

### 3.1. Les pesticides

Les pesticides sont des composés chimiques utilisés pour prévenir, éliminer, repousser ou réduire l'action des insectes nuisibles sur les productions agricoles (62). Cependant, l'utilisation massive et généralisée des pesticides a commencé à entraîner l'apparition d'effets secondaires. En effet, d'après les données actuelles, c'est environ 2,5 millions de tonnes de pesticides qui pénètrent dans l'environnement chaque année dans le monde (63). Un certain nombre d'organisations, dont les agences de l'environnement britannique, française et allemande ainsi que l'Union européenne, ont dressé des listes de pesticides connus et susceptibles d'être des PE (64). Bien que tous les pesticides ne soient pas des PE, du fait de l'envergure de leur utilisation, les effets de perturbation endocrinienne de certains pesticides ne peuvent pas continuer à être ignorés (65).

Une grande problématique actuelle réside dans le fait que ces composés possèdent généralement une grande capacité d'accumulation dans l'environnement, des propriétés lipophiles, une longue demi-vie et une capacité de transfert à long terme, ce qui explique aussi que leurs effets sur l'environnement aient pu être étudiés depuis longtemps (66).

De plus en plus de recherches ont permis de constater que leur impact sur l'environnement écologique est assez déroutant. Il a été observé que l'utilisation de pesticides menace la biodiversité en détruisant les habitats des oiseaux et en attaquant les insectes qui favorisent la pollinisation (67). Pour l'environnement du sol, l'abus de pesticides peut entraîner un phénomène de résistance chez certains parasites, modifie la composition chimique du sol, affaiblit la capacité de fixation de l'azote, détruit sa biodiversité, augmentant au passage le taux de bioaccumulation (68). En ce qui concerne l'environnement aquatique, de nombreux pesticides sont appliqués sur les cultures et pénètrent ensuite dans l'eau par ruissellement, certains demeurants dans les feuilles et les racines des cultures (69). A ce niveau, ils polluent cet écosystème et endommagent les ressources alimentaires aquatiques ainsi que les pêcheries car ils peuvent provoquer des changements comportementaux et physiologiques des populations locales (35,70). À terme, ces pesticides se bioaccumulent et se bioamplifient dans la chaîne alimentaire (71).

Le problème majeur est que ces substances peuvent avoir des effets très néfastes sur le système endocrinien humain. Zhang et al. ont découvert que les analogues du Dichloro-Diphényl-

Trichloroéthane (DDT), un pesticide organochloré très utilisé après la seconde guerre mondiale, exercent une activité anti-glucocorticoïde à travers le récepteur des glucocorticoïdes (72). Son interdiction fit l'objet d'une polémique du fait d'une remise en cause de sa balance bénéfice-risque, en raison de sa participation dans la lutte contre certaines maladies dont le paludisme. Il reste néanmoins un contributeur probable au développement de lymphomes, de cancer du sein, d'autisme, de troubles de la reproduction et d'alzheimer.

Il a été démontré que le prothioconazole, un fongicide triazolé utilisé dans la culture de céréales, et ses métabolites perturbent le système endocrinien en affectant la fonction de plusieurs récepteurs d'hormones nucléaires (73). Chez les souris mâles, l'exposition à la deltaméthrine, un insecticide et répulsif, a entraîné une baisse significative des concentrations sériques de testostérone et d'inhibine B, ainsi qu'une forte diminution de la mobilité, du nombre et de la motilité des spermatozoïdes lors de l'éjaculation (74). Des expériences menées sur des souris avec le pesticide Chlorpyrifos ont montré que l'action de ce dernier réduisait l'expression des co-inhibiteurs de l'activité des récepteurs aux œstrogènes REA et SMRT, et diminuait les taux sériques d'estradiol, de progestérone et d'hormone lutéinisante (75). Ces résultats suggèrent que le chlorpyrifos est nocif pour la glande mammaire et constitue un facteur de risque potentiel de cancer du sein.

Gonzalez et al. ont mené une étude cas-témoins auprès de femmes enceintes et de garçons de 10 districts sanitaires d'Andalousie (Zones d'exposition importante aux pesticides perturbateurs endocriniens avérés), sur la base de données hospitalières de 1998 à 2005 (76). Ils ont constaté que les zones où l'utilisation de pesticides était plus importante présentaient des taux significativement plus élevés de cryptorchidie, de fausses couches, d'hypospadias, de faible poids de naissance et de micropénis.

Malheureusement, même si certains pesticides hautement toxiques ont été interdits, ils sont toujours présents dans l'environnement et détectés dans les échantillons biologiques (77). Et au moins pour l'instant, les pesticides sont une nécessité dans la production agricole, et il ne semble pas y avoir de substitut approprié. En outre, les problèmes de résidus de pesticides existants restent en grande partie non résolus, ce qui fait que les pesticides représentent une famille de PE qui mérite toute notre attention.

### 3.2. Les phtalates

Les phtalates sont principalement utilisés comme agents plastifiants, notamment pour la production de chlorure de polyvinyle (PVC). À l'heure actuelle, il existe plus de dix types de phtalates produits, qui peuvent être mélangés dans divers biens de consommation courante dans des proportions différentes, y compris emballages alimentaires, jouets, revêtements de sol en vinyle, produits cosmétiques, produits d'entretien ménagers, peintures, etc. (78,79). Les phtalates sont considérés comme des contaminants car ils ne se lient pas aux polymères, mais filtrent ou migrent à partir de ceux-ci, et leur impact sur la santé des organismes est de plus en plus important (80).

Herrero et al. ont utilisé les larves de moucheron comme sujets expérimentaux, et les résultats ont montré qu'une exposition de 24h à de fortes doses de phtalate de butyle et de benzyle provoque des réponses significatives à plusieurs gènes de choc thermique<sup>o</sup> chez les larves, et produit des effets significatifs de perturbation endocrinienne en régulant à la hausse les gènes des récepteurs de l'exostine<sup>o</sup> (81). Une autre recherche a montré que l'exposition au DEHP peut provoquer une perturbation des voies de biosynthèse des œstrogènes et un déséquilibre de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien chez les rats femelles (82). Cet agent, très utilisé afin de produire des versions souples de PVC (jusqu'à 60% de la masse totale) jusqu'à sa restriction d'utilisation en 2015, est aussi pointé du doigt pour ses effets de féminisation, notamment par des effets anti-androgéniques (83).

Outre les expériences sur les animaux, les effets des phtalates sur les humains ont également été largement étudiés. Une étude rétrospective a montré que les filles atteintes de puberté précoce centrale idiopathique présentaient des niveaux plus élevés de phtalates, ce qui suggère qu'ils peuvent avoir un effet sur le système nerveux central et activer les voies cellulaires et moléculaires conduisant à l'apparition de la puberté (84). Le phtalate de 2-éthylhexyle (DEHP), le dibutyle phtalate (DBP) et leurs métabolites peuvent affecter les niveaux d'hormones chez les adolescents. L'étude de Kim et al. indique que les niveaux d'exposition au DEHP et au DBP doivent être réduits chez les enfants coréens (85). Xie et al. ont étudié les effets *in vitro* du DBP et du MBP sur la fonction des spermatozoïdes humains. Les résultats ont montré que le 6-M-DBP et le 3-M-MBP et leur mélange avaient des effets négatifs sur la motilité, la pénétrabilité et la capacitation des spermatozoïdes. Et ces doses de DBP ont inhibé la phosphorylation de la tyrosine dans le sperme humain, ce qui constitue un processus qui endommage la fonction du

sperme (86). D'autre part, un sujet de préoccupation important aujourd'hui réside dans le fait que lorsqu'un récepteur sensible aux phtalates est exposé à plusieurs phtalates en même temps, ces phtalates peuvent agir par les mêmes voies biologiques dans le corps, exacerbant ainsi leurs effets sur l'organisme (87). Il est donc nécessaire d'étudier les effets de l'exposition à des phtalates mixtes.

### 3.3. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des hydrocarbures composés de plusieurs cycles aromatiques (88). Selon une recherche effectuée au Canada, les feux de forêt et les volcans sont responsables de près de la moitié (47%) des émissions de HAP dans l'atmosphère. Ils sont suivis par divers processus industriels (30%), le chauffage en milieu urbain (11%), les combustions agricoles (8%), les émissions des véhicules (4%), et enfin, les feux résidentiels et la fumée de tabac. De plus, le déversement d'hydrocarbures pétroliers dans les eaux contribue fortement à la pollution, impactant ainsi la faune marine et d'eau douce .

Pour une personne ne fumant pas, l'exposition principale aux HAP provient de l'alimentation. Les aliments peuvent être contaminés par les dépôts de particules aériennes sur les plantes, l'accumulation dans certaines espèces animales, ou pendant la cuisson au barbecue. Seulement 1% des HAP ingérés proviendraient de l'eau potable. La respiration de l'air, qu'il soit intérieur ou extérieur, est la seconde source d'exposition aux HAP pour l'homme (89).

Plus de 100 HAP ont été identifiés, et l'Agence américaine de protection de l'environnement (USEPA) en répertorie 16 comme polluants prioritaires en raison de leur toxicité (90). Les HAP s'accumulent dans les réseaux biologiques et provoquent toxicité, mutagenèse, tératogenèse et cancérogenèse (91). Leurs propriétés de perturbation endocrinienne ont été confirmées sur des modèles animaux ainsi qu'à travers des analyses cellulaires et protéiques (92).

L'exposition aux HAP aurait des effets négatifs sur l'estradiol (E2) et l'hormone antimüllérienne (AMH), et des effets positifs sur l'hormone folliculo-stimulante (FSH) dans le sérum du cordon ombilical (93). Des expériences ont montré que les benzopyrènes affectent la concentration en stéroïdes sexuels chez le crabe de manière anti-oestrogénique et anti-androgénique (94). Il peut interférer avec la voie de l'ubiquitine-protéasome, principale machinerie protéolytique de la cellule, et ainsi affecter le récepteur des œstrogènes (RE) et donc l'expression des gènes médiée par ce dernier. D'autre part, il a été démontré que l'exposition à court terme aux benzopyrènes à des concentrations sublétales a un effet significatif sur la fonction thyroïdienne chez les

poissons (95). Huang et al. ont étudié l'effet des eaux usées domestiques rurales sur le poisson-moustique occidental dans les rivières. L'expression de l'ARNm de la vitellogénine, cruciale pour la reproduction des ovipares, chez les poissons mâles de deux rivières était augmentée et le développement de leurs épines hémiales, structures comparables à nos processus épineux vertébraux, était retardé. La structure de certaines de ces épines était modifiée chez les femelles. Cela suggère un déséquilibre des hormones sexuelles chez les poissons échantillonnés, déséquilibre pour lequel les HAP représentent un facteur important (96).

Cathey et al. ont évalué des données sur des femmes enceintes à Porto Rico et ont conclu qu'une concentration accrue de HAP était associée à une diminution de la concentration de testostérone et à une augmentation du niveau de triiodothyronine (T3) totale, d'estriol (E3) et de l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) (97). En outre, certaines recherches ont également montré qu'un mode de perturbation endocrinienne par les HAP implique l'interaction entre le récepteur des hydrocarbures aromatiques (RhA) et le récepteur activé par la prolifération peroxydosomale (PPAR). Le premier est un facteur de transcription activé par un ligand, dont le rôle dans la détoxification des xénobiotiques est connu. Des études récentes ont suggéré que le RhA joue également un rôle essentiel dans le métabolisme énergétique. Le second est un régulateur central de l'adipogenèse, et son dérèglement participe à la survenue de maladies métaboliques et d'obésité. Ainsi, la perturbation de la voie PPAR médiée par le RhA affecte le métabolisme du glucose et augmente le risque de diabète (98).



### 3.4. Les retardateurs de flamme bromés

Les retardateurs de flamme sont utilisés dans une grande variété de produits de consommation, notamment les meubles rembourrés, les coques d'appareils électroniques, les matériaux de construction, afin de rendre ces produits ininflammables (99). Comme leur nom l'indique, les retardateurs de flamme bromés (RFB) sont une classe de retardateurs de flamme contenant du brome. Ils peuvent être transférés du produit à l'environnement pendant la production, l'utilisation, l'élimination et la récupération de celui-ci (100). Certains RFB sont persistants et semi-volatils dans l'environnement et peuvent aisément s'accumuler dans la chaîne alimentaire, ce qui a une importance toxicologique significative (101,102). Il a été démontré que les RFB interagissent avec les récepteurs des œstrogènes, de la progestérone et des androgènes, inhibent les enzymes impliquées dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes et affectent la sécrétion normale des hormones thyroïdiennes (103).

Une plus grande expression de la vitellogénine II, de la choriogénine H et du récepteur  $\alpha$  des œstrogènes ( $ER\alpha$ ), tous issus de gènes qui répondent aux œstrogènes, a été observée dans le foie des médaka (des poissons capables d'une inversion de sexe) exposés à de faibles concentrations de 1,2,5,6-tetrabromocyclooctane (TBCO)(104). Kharlyngdoh et al. ont détecté que trois RFB, l'éther allylique de 2,4,6-tribromophényle (EAT), l'éther 2-bromoallylique de 2,4,6-tribromophényle (EBAT) et l'éther 2,3-dibromopropylique de 2,4,6-tribromophényl (EDPT) ont régulé à la baisse l'expression des gènes cibles du récepteur des androgènes (RA) codant pour l'antigène spécifique de la prostate (PSA), les  $5\alpha$ -réductases et la  $\beta$ -microseminoprotéine (105). Lorsque deux BFR, le 1,2-dibromo-4-(1,2-dibromoéthyl)cyclohexane (TBECH) et le EDPT, étaient présents, ils avaient des effets antagonistes. Le TBECH a induit l'expression des gènes cibles du RA, tandis que le EDPT a inhibé l'expression de ces derniers (106). Au cours d'expériences sur les poissons, les éthers diphenyliques polybromés (EDPBs) ont interféré avec la signalisation thyroïdienne à travers une diminution des taux d'hormones thyroïdiennes circulantes, une inhibition du transport hormonal, et entraînant des changements dans la régulation de la transcription de certains gènes (107).

En somme, les études menées chez l'homme et les animaux montrent un lien possible entre l'exposition à ces composés et des conséquences négatives sur la santé, en particulier des troubles de la thyroïde, des problèmes comportementaux et de développement neurologique, des troubles de l'appareil reproducteur, ainsi que des maladies immunologiques, oncologiques

et cardiovasculaires. Toutefois, chez l'Homme, ces effets restent mal compris, car peu de données ont évalué leur impact sur la santé humaine (108).

### 3.5. Les dioxines

Les dioxines sont une classe d'hydrocarbures aromatiques chlorés similaires par leur structure et leurs propriétés physico-chimiques. Parmi ceux-ci, on peut notamment citer les dibenzo-p-dioxines polychlorées (DDPC), les dibenzofuranes polychlorés (DFPC) et les “dioxine-like” polychlorobiphényles (DL-PCB) (109). Les dioxines sont formées dans le cadre d'activités industrielles, notamment lors de la combustion incomplète d'hydrocarbures en présence de chlore (e.g., lors du traitement des métaux et l'incinération de déchets ménagers), tandis que très peu sont formées par des processus naturels tels que la combustion naturelle (110,111). Elles ne peuvent être dégradées qu'en petites quantités dans l'environnement, ont une longue demi-vie biologique et sont hautement toxiques pour les animaux et les humains (112).

Elles sont par ailleurs un des premiers Polluants Organiques Persistants (POP) identifiés dans le cadre de la Convention internationale de Stockholm sur les POP. Ce terme recouvre un ensemble de substances organiques qui possèdent 4 propriétés : elles sont persistantes, bioaccumulables, toxiques et mobiles sur de grandes distances.

On sait aujourd'hui que les dioxines sont liposolubles et peuvent transmettre leur toxicité de la mère à la progéniture via le placenta (113). Par leur action en aval de l'activation du RAh, les dioxines sont également considérées comme un type de PE qui affectent la fonction thyroïdienne, l'action de l'insuline, le métabolisme et la croissance (114). Des études sur les dioxines ont montré que celles-ci ont des effets néfastes sur la fonction de reproduction chez les animaux par le biais d'activités anti-oestrogéniques et anti-androgéniques (115).

La 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD) est la plus célèbre et toxique des dioxines (116). Elle est aussi connue sous le nom de “dioxine de Seveso” en raison de son implication dans la catastrophe industrielle de Seveso (Italie) en 1976, durant laquelle elle fût répandue en grande quantité sur un peu plus de 350 hectares par accident. En réalité, la TCDD est une dioxine au sens étroit du terme. La TCDD peut réduire l'expression de l'hormone lutéinisante hypophysaire chez le fœtus et conduire à l'altération de son comportement sexuel à maturité (117). Des expériences récentes sur les souris ont montré que l'exposition à court terme

à la TCDD peut réduire la motilité et la mobilité des spermatozoïdes et en augmenter la réponse acrosomique (118). De plus, les spermatozoïdes porteurs de chromosome Y avaient un temps de survie plus court que les spermatozoïdes porteurs de chromosome X sous une concentration élevée de TCDD. Miyashita et al. ont montré que l'exposition fœtale aux TCDD in utero modifie la production de stéroïdes et supprime la sécrétion d'inhibine B, une Hormone peptidique d'origine gonadique ayant une action inhibitrice sur la synthèse de FSH (119). Cependant l'âge, la durée d'exposition et les facteurs environnementaux influencent les effets de perturbation endocrinienne des TCDD (120). Des recherches supplémentaires sur ses effets de perturbation endocrinienne sont encore nécessaires. Il a été signalé que la TCDD et les dioxines-like affectent directement l'expression de l'ARNm des gènes liés à la synthèse des hormones thyroïdiennes dans les cellules thyroïdiennes aviaires (121). Les données disponibles suggèrent aussi que la TCDD réduit la sensibilité à l'insuline (122). Cela suggère un lien entre les dioxines et le diabète.

### 3.6. Les hormones stéroïdiennes

Les hormones stéroïdiennes se caractérisent par un *noyau cyclopentanophénanthrénique* (dit stérane), composé de trois cycles cyclohexane (désignés cycles A, B et C) et un cycle cyclopentane (cycle D) partiellement ou totalement hydrogéné (123). Ils sont produits naturellement ou synthétiquement par l'homme ou la faune et sont communément divisés en quatre catégories : œstrogènes, progestérone, androgènes et corticoïdes (124,125). Les androgènes s'avèrent être la catégorie d'hormone la plus abondante dans les STEU et sont principalement utilisés dans les thérapies de croissance, tandis que l'œstrogène et la progestérone sont largement utilisés dans les pilules contraceptives et les traitements hormonaux substitutifs; les glucocorticoïdes sont principalement utilisés pour leurs effets anti-inflammatoires afin de traiter les maladies rhumatismales, cutanées, respiratoires... ainsi que de nombreuses autres maladies (126). Les opérations agricoles intensives sont une source potentiellement importante d'hormones stéroïdes dans l'environnement aquatique. Par exemple, des stéroïdes anabolisants provenant des déchets agricoles et du fumier, soit d'origine naturelle soit du fait d'une utilisation à des fins de rendement (interdite en Europe mais pas aux Etats-Unis ou au Canada), entrent dans les eaux de ruissellement lors d'épisodes pluvieux ou via l'irrigation, et finalement dans les eaux de surface. Les données spécifiques montrent que l'Union européenne et les États-Unis émettent jusqu'à 33 et 49 tonnes d'estrogènes chaque année à partir du bétail (35). En outre, les poissons en aquaculture excrètent des stéroïdes conjugués et libres (127,128). Dans le même temps, la

plupart des hormones stéroïdes et leurs métabolites ont montré de fortes caractéristiques d'adsorption-désorption et une faible solubilité dans l'eau dans l'environnement du sol (129,130). Cependant, ces composants peuvent induire de fortes réponses endocriniennes (131). L'impact de ces substances sur l'environnement est principalement dû à leur capacité à provoquer des troubles sexuels chez les animaux, ce qui a notamment été démontré chez les animaux aquatiques sous forme de féminisation des mâles et de masculinisation des femelles (132,133). Des études ont montré que l'exposition à des eaux usées contenant des hormones stéroïdiennes, même à des concentrations aussi faibles que 0,1 à 4,2 ng/L, peut interférer avec le fonctionnement normal du système endocrinien des poissons et de la faune, avoir des effets négatifs sur la reproduction et le développement, en particulier la féminisation des mâles et la production de vitelloprotéines essentielles dans l'œuf, et réduire les capacités de fécondation des ovules (134). Au cours de leurs recherches, Plotan et al. ont calculé que les œstrogènes affecteraient la santé humaine dès que l'exposition dépasserait 0,3mg/jour (équivalent à 5 µg/kg de poids corporel/jour) (135). Plus précisément, il a été démontré que l'exposition à long terme aux œstrogènes était une cause majeure d'augmentation des taux de maladies reproductives et de cancers chez l'homme (136).

Il a aussi été constaté que le DES, un œstrogène de synthèse commercialisé en 1947 à des fins de réduction des taux de fausses couches, réduisait la production de spermatozoïdes chez les adolescents à des concentrations élevées (0,01-10 µg/j) et diminuait le volume du noyau des spermatocytes dans les cellules de Sertoli à faible dose (0,01-0,1 µg/j) (137). Avant son interdiction dans les années 70, plus de 200000 femmes ont été traitées par ce médicament et 160000 enfants sont nés exposés in utero. Ce qui a beaucoup participé à sa notoriété sont les conséquences qu'il a entraîné sur plusieurs générations. Chez les mères exposées, il a un rôle dans la survenue de cancers de l'endomètre, du sein, des ovaires et du col utérin. On retrouve une association avec le cancer du vagin et du col utérin chez les filles exposées in utero, ainsi que des anomalies structurales, morphologiques et fonctionnelles au niveau du vagin, du col et du corps de l'utérus chez la fille et d'autre part, au niveau des testicules, de l'urètre des épидидymes chez le garçon. En ce qui concerne la troisième génération, les enfants nés de parents exposés au DES in utero présentent principalement des problèmes liés aux complications des naissances prématurées. Jusqu'à présent, aucune corrélation n'a été établie entre une exposition in utero au DES et des anomalies du système génital chez les filles. L'apparition d'hypospadias chez les garçons indique l'importance de suivre et d'analyser les dangers multigénérationnels de malformations génito-urinaires liés à l'exposition au DES. Des

études complémentaires, et notamment sur l'atrésie de l'œsophage et le risque de malformations cardio-vasculaires, devront être menées prochainement.

D'autres données d'études toxicologiques sur les poissons ont montré que l'exposition à long terme à l'œstradiol, à la testostérone et à leur mélange affecte la transcription des gènes de l'axe HHGH (hypothalamo-hypophyso-gonado-hépatique, communément associé chez les ovipares à l'axe HHG de l'Homme), les niveaux d'hormones stéroïdiennes et les concentrations de vitello protéines dans les ovaires et le foie (138). Par conséquent, il devient nécessaire d'améliorer le traitement de l'irrigation des eaux usées, la gestion des boues ainsi que l'application du fumier. La recherche scientifique dans ce domaine se doit d'être étendue. En effet, l'essentiel de la recherche actuelle se porte sur les œstrogènes, et peu suffisamment sur les trois autres familles d'hormones, ce qui représente également un problème non négligeable. Enfin, l'effort de recherche sur les effets écologiques des hormones stéroïdes doit être renforcé, car la plupart de ces études se limitent actuellement aux poissons.

### 3.7. Les alkylphénols

Les alkylphénols (AP) sont des composés organiques composés de cycles phénoliques substitués et de chaînes alkyle (139). Les AP sont largement utilisés dans la production de tensioactifs, et sont principalement retrouvés dans l'environnement en tant que métabolites des alkylphénols éthoxylés (APE), suite au processus de biodégradation de ces derniers dans les STEU (140,141). Les APE sont des tensioactifs non ioniques communs, largement utilisés dans divers produits civils, agricoles et industriels (fabrication de produits plastiques, peintures, encres, adhésifs, pneumatiques, production de pesticides...) (142). Ces AP sont plus persistants, lipophiles et toxiques que leurs précurseurs dans les environnements aquatiques (143). Des millions de tonnes d'AP sont produites chaque année dans l'industrie, ce qui entraîne une augmentation constante des concentrations retrouvées dans l'environnement (144). Le nonylphénol (NP) et l'octylphénol (OP) sont les deux PA les plus courants. En raison de leur stabilité, ils sont omniprésents dans les environnements généraux, et particulièrement abondants dans les zones autour des villes et des usines (145). Les alkylphénols sont des PE très courants, et les NP et les OP appartiennent au premier groupe de la liste de priorité des perturbateurs endocriniens (146).

Des expériences sur des souris ont montré que l'exposition au NP et à l'OP peut augmenter de manière indirecte la charge en œstrogènes en inhibant la clairance hépatique des

estrogènes et en augmentant le rapport 17 $\beta$ -estradiol/estrone, augmentant ainsi le risque de dommages à la reproduction (142). Dans une expérience sur la carpe koï, les résultats ont montré que le 4-NP peut agir comme un œstrogène en terme de développement sexuel, d'hépatotoxicité et de toxicité gonadique, et peut également induire la production de vitellogénine et interférer avec le développement gonadique (147). Trillas et al. ont utilisé une matrice d'exposition professionnelle auto-développée pour estimer l'exposition professionnelle aux AP chez certaines patientes atteintes d'un cancer du sein et ont trouvé une relation entre le cancer du sein et l'exposition à ces derniers (148). Meier et al. ont nourri des morues (*Gadus morhua*) avec 4 concentrations différentes d'AP, dont le 4-tert-butylphénol, le 4-n-pentylphénol, le 4-n-hexylphénol et le 4-n-heptylphénol, pendant 20 semaines, et ont constaté que même une faible dose d'AP pouvait affecter l'apparition de la puberté des morues (149). Sabbieti et al. ont étudié l'effet du 4-NP sur les ostéoblastes crâniens primaires (OBC) chez les souris (150). Les résultats ont montré que le 4-NP interfère avec le 17- $\beta$ -estradiol pour réguler l'expression des récepteurs aux œstrogènes et induire l'apoptose des ostéoblastes. Une autre expérience sur des souris a montré que l'exposition à long terme aux OP provoque des anomalies tissulaires dans les organes reproducteurs mâles (151). Chez les mâles adultes, la synthèse de testostérone a diminué, la sécrétion d'œstrogènes endogènes a augmenté, l'expression des RE $\alpha$  a augmenté et l'expression des RA a été régulée à la baisse.

En raison de la toxicité confirmée des nonylphénols et octylphénols, leurs précurseurs - les nonylphénols éthoxylés et octylphénols éthoxylés - ont été ajoutés à l'Annexe XIV du Règlement REACH. Par conséquent, leur usage nécessite une autorisation depuis le 4 janvier 2021.

### 3.8. Les bisphénols

Le bisphénol A (BPA) est un PE avéré (entre autres) fréquemment utilisé dans l'industrie, notamment dans divers produits de consommation courante, surtout alimentaires, ce qui fait de l'alimentation la principale source d'exposition au BPA. Il est employé dans la fabrication de plastiques transparents (les polycarbonates), en tant qu'antioxydant, et pour revêtir l'intérieur de certaines conserves et canettes. Il a suscité des inquiétudes en raison de sa présence environnementale, particulièrement en ce qui concerne la santé des enfants (152). Avant son interdiction en France en 2010, il était d'ailleurs également utilisé dans la production de biberons. En outre, on le retrouve comme agent colorant dans les papiers thermiques,

notamment les tickets de caisse et les reçus de carte de crédit. Ces papiers sont par ailleurs une source notable de contamination de l'eau en BPA (153).

On peut souligner le fait qu'il fut initialement conçu comme un œstrogène synthétique, avant d'être remplacé par le diéthylstilbestrol pour cet usage (qui fera l'objet d'un autre scandale sanitaire). Lorsqu'il est consommé par l'Homme, le BPA est entièrement absorbé, puis subit une transformation appelée glucuronidation. Le produit résultant, le BPA-glucuronide, est principalement excrété dans l'urine. Ce processus fait appel à une famille d'enzymes hépatiques, les glucuronidases, qui n'apparaissent que très progressivement lors de la vie fœtale. Ceci suggère, comme le démontrent de nombreuses études à ce jour, que le fœtus est exposé à des doses importantes de ces composés, qui s'accumulent dans le liquide amniotique (154).

Le métabolisme et la toxicocinétique des bisphénols suivent un mécanisme multi-cibles: ses analogues interagissent et s'intègrent dans la membrane cellulaire profitant de sa structure et de sa fluidité pour faciliter leur transport à travers cette dernière. Ils se lient alors aux récepteurs des œstrogènes ( $ER\alpha$  et  $ER\beta$ ) et aux récepteurs androgéniques, ainsi qu'aux récepteurs des hydrocarbures aryliques et aux récepteurs activés par les proliférateurs de peroxydases (PPAR) (155).

Le BPA a donc des répercussions sur le système hormonal, bousculant cette harmonie et induisant des effets œstrogéniques en se liant à des récepteurs spécifiques (156). Il a été associé à une puberté précoce et à une augmentation de l'obésité (157). Chez les hommes, une forte concentration de BPA peut provoquer divers problèmes, notamment la féminisation des fœtus mâles, des anomalies testiculaires, une altération des paramètres spermatiques et une diminution du taux de testostérone (158–160). Chez les femmes, de hautes concentrations peuvent entraîner des déséquilibres hormonaux et certains troubles métaboliques comme une puberté précoce, des irrégularités menstruelles et une plus grande probabilité d'endométriose (161,162). Le BPA peut également affecter le système immunitaire, altérer la transcription de certains gènes et influencer le développement cérébral (163–165). D'autres recherches montrent que ces composés peuvent affecter la fonction adrénocorticale, le développement de la thyroïde et d'autres aspects du système endocrinien (166–169).

L'exposition au BPA peut avoir des conséquences sur la régulation du glucose. Des études ont montré qu'une exposition à des niveaux élevés de BPA peut provoquer un stress oxydatif, perturber le fonctionnement des cellules  $\beta$  pancréatiques, compliquer la régulation du glucose

et influencer sur la différenciation des îlots de Langerhans (170–174). Des tests sur des souris ont également montré que le BPA pouvait perturber la signalisation de l'insuline dans le cerveau (175). L'exposition au BPA pourrait être liée à des problèmes tels que l'hypertension (176). Il a été observé que le BPA influence l'angiogenèse, entraînant une néovascularisation incontrôlée et une augmentation de l'épaisseur septale interventriculaire (177,178). De plus, à des concentrations variables, le BPA peut augmenter les niveaux de calcium dans les érythrocytes, ce qui peut conduire à des arythmies (179–181).

Le débat, initialement controversé, concernant l'innocuité de cette substance a mené à l'interdiction de son utilisation dans de nombreux pays, en particulier dans le cadre de la production de biberons (2010) et l'emballage alimentaire (2015), après des années de collectes de données et de preuves de la part de la communauté scientifique. Dès lors, il fallut trouver des alternatives aux industriels : depuis l'interdiction du BPA, l'emploi d'analogues tels que les Bisphénols F et S, moins étudiés, s'est vu croître. On peut notamment le constater dans un rapport de l'ECHA en ce qui concerne le Bisphénol S dans les tickets de caisse (182). Par ailleurs, le bisphénol S (BPS) et d'autres analogues du BPA présentent des caractéristiques toxicologiques semblables au BPA. Chen et al. ont même trouvé que certains bisphénols avaient une activité œstrogénique équivalente, voire supérieure, à celle du BPA (183).

Or, des études récentes mettent en avant les similarités de ces composés dans leurs profils toxicologique, en particulier chez la femme enceinte et le fœtus (184). Le cas des bisphénols est donc une bonne illustration des lacunes réglementaires qui, encore aujourd'hui, mettent potentiellement en danger la santé des populations et de l'environnement.

La préoccupation concernant les bisphénols ne s'arrête pas là. En effet, sa tendance à s'accumuler chez les organismes aquatiques, conduisant à une biomagnification le long de la chaîne alimentaire des eaux de surface, a soulevé de vives inquiétudes. Des analyses ont révélé des concentrations notables de BPA dans les eaux de surface en Chine, ainsi que dans les sédiments de Corée, du Japon et des États-Unis (185). Il est donc impératif de surveiller ces composés pour favoriser une action mondiale visant une meilleure gestion des déchets industriels et l'adoption de substituts non toxiques. Plusieurs techniques, notamment biologiques, d'oxydation avancée et d'adsorption membranaire, sont étudiées pour éliminer le BPA des solutions aqueuses.



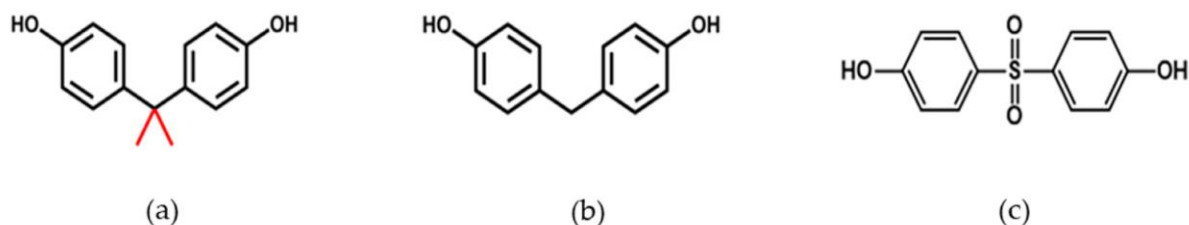


Figure 6. Structures chimiques des Bisphénol A, F et S (respectivement).

### 3.9. Parabènes

Les parabènes sont des esters d'alkyle de l'acide p-hydroxybenzoïque (PHBA) (186). Ils sont inertes, inodores, insipides, incolores, lipophiles et sont stables en solution sur une large gamme de pH. La famille des parabènes comprend principalement le méthylparabène (MeP), l'éthylparabène (EtP), le n-propylparabène (PrP), l'isopropylparabène (iPrP), le n-butylparabène (BuP), l'isobutylparabène (iBuP) et le benzylparabène (BeP). Ces composés ont trouvé une large application en tant que conservateurs antimicrobiens dans des produits transformés tels que les légumes, les produits de boulangerie, les graisses et huiles, les assaisonnements, les substituts du sucre, les extraits de café, les jus de fruits, les cornichons, les sauces, les boissons gazeuses et les produits laitiers surgelés à des concentrations comprises entre 450 et 2000 mg/kg. Ils sont aussi largement utilisés dans les produits pharmaceutiques et de soins personnels comme les lotions solaires, les déodorants, les gels capillaires, les shampoings, les crèmes et dentifrices, mais aussi dans de nombreux médicaments. Ces parabènes ont une activité antibactérienne et antifongique en raison de leur capacité à perturber les structures membranaires de la cellule, ainsi que l'activité de nombreuses enzymes microbiennes.

L'isobutylparabène et le benzylparabène sont connus pour posséder une activité antimicrobienne contre E. coli tandis qu'un mélange de méthylparabène et de propylparabène été utilisé dans la production de papier en raison de leur propriété antifongique. Il a été découvert qu'une augmentation de la longueur de la chaîne alkyle sur les parabènes entraîne une augmentation de l'activité antimicrobienne même si cela diminue leur solubilité dans l'eau. L'utilisation de produits pharmaceutiques et de soins personnels est en augmentation et a augmenté la concentration de parabènes dans notre environnement, notamment par le rinçage des corps humains, l'élimination incorrecte des produits contenant des parabènes dans les toilettes, les éviers et les poubelles. L'eau, qui est l'une des ressources naturelles les plus importantes du monde, devient rapidement un énorme réservoir pour ces parabènes. La concentration de parabènes dans les eaux européennes est encore relativement faible, allant

jusqu'à 400 ng/L de méthylparabène. Mais comme rapporté dans un rapport récent, cela a augmenté de manière significative durant ces dernières années.

Le méthylparabène et l'éthylparabène ont été signalés avec les concentrations les plus élevées de 3142 et 1060 ng/L dans les rivières chinoises tandis que l'éthylparabène était principalement observé dans les eaux indiennes. Une concentration de 2,9 mg/L était présente à l'arrivée des stations d'épuration et 60 µg/L dans leurs effluents. La présence de parabènes dans les eaux de mer est aussi préoccupante, car certains de ces composés, en particulier le BuP, peuvent provoquer un blanchissement complet des coraux à des concentrations très faibles. Haman et al. ont rapporté dans leur revue que les méthylparabènes sont plus retrouvés dans les systèmes aquatiques que les autres parabènes et que les parabènes chlorés y sont plus persistants. Les sols, les eaux souterraines et les boues sont également pollués par les parabènes, en particulier en raison de l'irrigation avec de l'eau contenant des niveaux élevés de parabènes et de la libération d'eaux usées mal traitées par les STEU. Cependant, il a été récemment signalé que des niveaux de parabènes  $\geq 1000$  mg/kg sont peu susceptibles de poser une menace sérieuse aux espèces du sol comme *Eisenia fetida* (ver de terre), surtout parce que >90% de cette concentration se dégrade en trois jours.

Des parabènes ont également été trouvés dans la vie sous-marine à la suite de leur interaction avec de l'eau polluée par ces derniers. Par exemple, les taux retrouvés chez les poissons adultes de la baie de Manille aux Philippines était de 4700 ng/g tandis qu'il était de 2200 ng/g chez les plus jeunes. Tout cela influencera, certainement négativement, la santé des humains à long terme, lorsque ces poissons pollués seront consommés comme nourriture puisque les parabènes ont eux aussi une capacité de bioaccumulation conséquente. Dans une étude récente de Wei et al. (2021), il a été conclu que même si les niveaux d'exposition humaine aux parabènes sont plus élevés aux États-Unis et dans les pays de l'UE qu'en Inde et en Chine, cela devrait probablement changer avec l'augmentation de la production de produits conservés par des parabènes dans ces derniers pays. L'industrie cosmétique (qui est le principal moteur de la pollution des systèmes aquatiques par les parabènes) devrait croître de 7,2% au cours des 6 prochaines années, une croissance qui sera évidemment portée par l'augmentation de la population mondiale. Il est donc évident que la concentration de parabènes dans l'environnement continuera d'augmenter, annonçant davantage de dangers pour la santé des hommes et des animaux. L'eau, qui demeure une denrée indispensable pour toute vie sur terre, servira de principal vecteur de transmission des parabènes aux humains et aux animaux. Bien

qu'il y ait eu des revues pour et contre l'utilisation des parabènes basées sur leur occurrence et leur devenir dans l'environnement, il est actuellement évident que les parabènes sont des contaminants préoccupants et ces derniers ont été classés en Catégorie 1 par la Commission Européenne sur la Perturbation Endocrinienne. Plusieurs pays à travers le monde ont tenté de surveiller la présence de parabènes dans leurs eaux et ont utilisé les données obtenues pour établir des politiques réglementaires qui limitent l'utilisation des parabènes et leur rejet dans leur environnement. Par exemple, la concentration maximale autorisée de 0,4% et 1,0% de parabènes a été fixée pour les cosmétiques en Chine et au Japon respectivement, et 0,4% pour un seul parabène et 0,8% pour un mélange de parabènes en Europe. De plus, l'utilisation du PrP et du BuP et de leurs sels est interdite dans les produits destinés aux enfants de moins de 3 ans, notamment dans les couches. Cependant, plusieurs pays en développement, en particulier ceux d'Afrique, n'ont pas encore fixé de limites pour cette catégorie de contaminants émergents, peut-être par manque de données sur leur présence dans les eaux de ces pays et qu'il n'y a pas suffisamment de rapports empiriques sur leur toxicité pour les animaux et les humains.

Une voie d'exposition courante chez l'homme se fait par le biais des rejets d'eaux usées industrielles mal traitées provenant des industries pharmaceutiques, des produits de soin personnel et de la papeterie. Jusqu'à récemment, les parabènes n'étaient pas considérés comme une menace pour la santé humaine et animale car ils sont facilement absorbés et transformés en un composé moins toxique, l'acide p-hydroxybenzoïque (pHBA), par des enzymes cutanées : les carboxyestérases. Ceci a encouragé leur utilisation dans le développement de divers produits utilisés par l'homme aujourd'hui. Récemment, des rapports scientifiques mettent fortement en lumière leur toxicité. Il existe de nombreux rapports sur la toxicité des parabènes sur les organismes. Dobbins et al. ont présenté les résultats d'un test de toxicité aiguë de sept parabènes (MeP, EtP, iPrP, PrP, iBuP, BuP, et BeP) sur *Daphnia magna* et *Pimephales promelas*, deux espèces aquatiques. La concentration létale tuant 50% des *Daphnia magna* et *Pimephales promelas* (LC50), était comprise entre 4,0 mg/L et 24,6 mg/L pour *D. magna* et entre 3,3 mg/L et >160,0 mg/L pour *P. promelas*. À des concentrations allant de 0,12 mg/L à 9,0 mg/L, la croissance de *D. magna* était affectée, tandis que la reproduction était influencée négativement entre 1,5 mg/L et 6,0 mg/L. Cependant, la croissance de *P. promelas* n'était négativement affectée qu'à des concentrations plus élevées, allant de 1,0 mg/L à 25,0 mg/L. Parmi les sept parabènes, Dobbins et al. ont observé que la toxicité aiguë du méthylparabène était la moins importante, tandis que le benzylparabène était le plus toxique.

Dans le même ordre d'idée, Yamamoto et al. ont rapporté les résultats des tests de toxicité aiguë de sept parabènes sur *Oryzias latipes* (le medaka, vu plus haut), *Daphnia magna* et *Pseudokirchneriella subcapitata* (une algue verte). Les valeurs LC50 pour les algues, les daphnies et les medakas étaient : méthylparaben (34 mg/L à 80 mg/L), éthylparaben (7,4 mg/L à 52 mg/L), n-propylparaben (2 mg/L à 36 mg/L), i-propylparaben (3,5 mg/L à 48 mg/L), n-butylparaben (1,9 mg/L à 9,5 mg/L), i-butylparaben (3,3 mg/L à 4,6 mg/L) et benzylparaben (0,73 mg/L à 2,1 mg/L). Cela indique que la toxicité des parabènes pourrait augmenter avec l'allongement de la chaîne alkyle ou avec la présence d'un anneau aromatique attaché à cette chaîne. En effet, ce point a été confirmé par les études menées par Terasaki et al., qui comparent la toxicité chronique du benzylparaben sur *Ceriodaphnia dubia* (un crustacé microscopique) à celle du propylparaben et de l'isopropylparaben.

De plus, l'effet des parabènes sur la croissance, la reproduction et le comportement locomoteur des organismes a été étudié avec *Caenorhabditis elegans* (un nématode du sol). Il a été mis en avant que cet effet était échelonné, avec une importance qui suit un ordre tel que BuP > PrP > EtP > MeP, et ce après 72 heures d'exposition à ces parabènes. De plus, cet organisme (*C. elegans*), montrait une forte production d'espèces oxygénées réactives, des transcriptions antioxydantes, des preuves de stress oxydatif et de perturbation endocrinienne. Ces parabènes se sont donc avérés toxiques pour l'organisme, surtout à mesure que la longueur de la chaîne alkyle augmentait.

Dans une étude ultérieure sur *Ceriodaphnia dubia*, le taux de mortalité et la réduction de la progéniture augmentaient à mesure que l'hydrophobicité des molécules augmentait et diminuait avec une augmentation de la chloration des parabènes. Sasaki et Terasaki (2018) ont démontré l'activité agoniste et antagoniste de seize parabènes, bromés ou non, sur une levure à laquelle a été transféré le RE $\alpha$ . Pour le test agoniste, cinq alkylparabènes et benzylparabènes C3–C4 ont montré une activité significative par rapport à celle du 17 $\beta$ -estradiol, mais aucun des alkylparabènes bromés n'a montré d'activité agoniste. Dans le test antagoniste, 5 parabènes monobromés et 7 parabènes dibromés ont montré une activité antagoniste significative. L'activité antagoniste des alkylparabènes C1–C4 a augmenté avec le nombre de substitutions bromées. Bien qu'il soit suggéré qu'une transformation accrue des parabènes (par chloration/halogénéation d'eaux contaminées) masque leur apparente activité œstrogénique, les composés chlorés résultants peuvent représenter un danger potentiel pour la santé humaine et

animale. Il est donc nécessaire d'effectuer d'autres tests de toxicité pour établir le véritable impact des dérivés halogénés des parabènes sur les cellules humaines.

Un autre facteur potentiel qui augmente la toxicité des parabènes dans les systèmes aquatiques, outre l'inclusion de chaînes alkyles et d'anneaux aromatiques, est leur présence simultanée dans ces systèmes. Ceci est soutenu par l'étude de Lee et al., qui ont administré un mélange de quatre parabènes : méthylparaben, éthylparaben, propylparaben et butylparaben à *Aliivibrio fischeri* (une bactérie marine bioluminescente). Le résultat du test d'inhibition de la bioluminescence suggère que la toxicité pour *A. fischeri* était plus forte en présence de parabènes mélangés qu'en présence de parabènes individuels, bien que chacun des quatre parabènes était toxique pour l'organisme.

Aujourd'hui, il existe quelques rapports, trop peu nombreux, qui relatent de leur toxicité pour les humains et les animaux. On sait maintenant que les parabènes présentent une activité œstrogénique qui altère le fonctionnement du système endocrinien. Récemment, on a établi un lien entre ces derniers et un mauvais développement du sperme chez les rats. Il a aussi été démontré que les parabènes favorisent le développement de plusieurs caractéristiques du cancer dans les cellules épithéliales du sein humain. En outre, les parabènes peuvent interagir avec différents tissus sensibles aux stéroïdes et provoquer un dysfonctionnement du système nerveux central, du système immunitaire, de l'homéostasie des lipides et du glucose, perturber le bon fonctionnement de la thyroïde, et favoriser le raccourcissement des télomères. Très récemment, il a été suggéré que l'exposition aux parabènes, en particulier au butylparaben, peut déclencher le développement du surpoids chez l'enfant en modifiant le système central de régulation de l'appétit médié par la proopiomélanocortine. En 2014, une recherche dirigée par l'Université de Grenoble en collaboration avec l'équipe d'épidémiologie environnementale de l'Inserm a étudié 520 duos mère-enfant français dans le cadre de la cohorte EDEN jusqu'aux 3 ans de l'enfant. Les résultats ont indiqué que 95% de ces femmes avaient été en contact avec des parabènes et du triclosan (un biocide présent dans certains savons et dentifrices) pendant leur grossesse. L'étude a également relevé que les niveaux urinaires de parabènes (tels que le méthylparabène, le propylparabène, le butylparabène et l'éthylparabène) chez les femmes enceintes étaient liés à un poids à la naissance et à 3 ans plus conséquent pour l'enfant.

Des travaux ultérieurs ont suggéré qu'une prise de poids rapide durant les premières années pourrait augmenter le risque d'obésité à l'âge adulte. Ainsi, l'exposition prénatale aux parabènes

pourrait augmenter le risque d'obésité à l'âge adulte. Cependant, il est essentiel que d'autres études épidémiologiques viennent valider ces conclusions.

### 3.10. Les composés perfluorés

Les substances poly- et perfluoroalkyliques (PFAS) sont une famille large de molécules qui comporte plus de 3000 composés distincts. À l'aide de l'article de Bolujoko et al. (2021), qui s'appuie sur plus de 150 études récentes, nous allons mettre en lumière ce groupe de contaminants omniprésents(187). Ceux-ci possèdent généralement une chaîne carbonée de 4 à 14 atomes de longueur complétée par une fonction chargée, telle qu'un sulfonate ou un carboxylate. Les plus étudiés de ces composés sont le perfluorooctane sulfonate (PFOS) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA). Depuis leur introduction il y a plus de 70 ans, ils ont été largement utilisés dans de nombreux produits en raison de leurs propriétés uniques : selon le composé considéré, ils peuvent être à la fois hydrophobes et lipophobes, ils résistent beaucoup à la friction, à la chaleur, aux produits chimiques, et donc aux compositions aqueuses ou huileuses. Par conséquent, les PFAS se retrouvent dans divers produits de consommation comme les ustensiles de cuisine antiadhésifs, les textiles et emballages imperméabilisés, les mousses anti-incendie et certains cosmétiques. Leur utilisation s'étend également à des applications industrielles, notamment comme tensioactifs, additifs et polymères.

Ces mêmes propriétés qui les rendent précieux sont également responsables de leur inclusion dans la catégorie des polluants organiques persistants (POP). Les PFAS sont connus pour s'accumuler dans divers organes tels que le sérum, le foie, les poumons, le cerveau et les reins et ont une longue demi-vie chez l'homme, allant de 2,3 à 5,4 ans. Cette persistance est due à la liaison carbone-fluor, la plus forte des liaisons covalentes, qui leur confère notamment une grande stabilité thermique.

Bien que les PFAS soient en cours d'élimination aux États-Unis en raison de préoccupations pour la santé humaine, et que certains, comme le PFOS, sont interdits dans l'UE depuis 2006, leur présence continue dans l'environnement provient de diverses sources, notamment la dégradation des produits de consommation, la lutte contre les incendies et les rejets industriels. De plus, bien que certains fabricants aient cessé d'utiliser des PFAS à longue chaîne, ils sont

souvent remplacés par des variantes à chaîne plus courte dont les effets sur la santé et l'environnement restent mal connus.

Les PFAS, particulièrement le PFOS et le PFOA, suscitent de plus en plus d'inquiétude en raison de leur bioaccumulation chez l'homme et la faune, et des preuves croissantes reliant leur exposition à divers effets sur la santé. En effet à ce jour, une vaste base de données épidémiologiques, pharmacocinétiques, toxicologiques et mécanistiques concernant ces composés met en évidence leur potentiel impact. Ainsi, des études ont identifié une corrélation potentielle entre les PFAS et diverses perturbations métaboliques, notamment des troubles de l'homéostasie du glucose, le syndrome métabolique, les variations du poids corporel et la résistance à l'insuline. Plus précisément, des recherches récentes ont révélé une association entre les taux sanguins de PFOA et de PFOS et des profils lipidiques modifiés, comme des variations du cholestérol total, LDL, HDL et des triglycérides. Il a été également démontré que l'exposition des fibroblastes aux PFAS favorise leur différenciation en adipocytes, suggérant ainsi un impact sur le développement des cellules osseuses et adipeuses.

Sur le plan de la santé osseuse, certains rapports ont indiqué une relation inverse entre l'exposition aux PFAS et la qualité osseuse, ce qui pourrait insinuer un rôle des PFAS dans l'ostéoporose. Le mécanisme précis reste toutefois à définir. Une autre étude a montré une association entre certains PFAS et les niveaux de vitamine D dans le sérum, suggérant un risque accru de carence en vitamine D. Bien que les recherches sur ce sujet soient encore limitées, on soupçonne certains PFAS d'affecter l'homéostasie de la vitamine D.

L'exposition aux PFAS a également été associée à des risques accrus de maladies thyroïdiennes, de cancers divers (rein, testicules, prostate) et d'autres complications, notamment l'hypertension induite par la grossesse. Des effets négatifs sur les systèmes immunitaire, endocrinien, métabolique et reproducteur (y compris la fertilité et les issues de la grossesse) ont été identifiés. Il est à noter que la qualité du sperme semble avoir diminué mondialement au fil du temps, avec une incidence croissante du cancer des testicules. Cette tendance suggère une cause commune entre la sous-fertilité masculine et le risque de cancer testiculaire.

L'une des observations les plus alarmantes concerne l'effet des PFOS/PFOA sur les cellules de Leydig dans les testicules de rat, provoquant des hyperplasies et une diminution des niveaux de testostérone semblables à celles observées chez les hommes infertiles. Les organes nécessitant

un apport hormonal constant, tels que les testicules et les ovaires, semblent particulièrement sensibles aux perturbations induites par les PFAS, notamment lors de phases cruciales de la vie comme la gestation, l'enfance, la puberté et le vieillissement.

L'exposition aux PFAS, notamment le PFOS et le PFOA, dès les premiers stades de développement, suscite de graves préoccupations en matière de santé. Des études ont montré que les souris exposées au PFOA pendant la gestation présentaient une toxicité placentaire, avec des signes tels qu'une augmentation du poids du placenta, des anomalies du ratio fœtus-placenta et des lésions placentaires. Cette toxicité est d'autant plus préoccupante que les PFAS peuvent traverser le placenta et atteindre le fœtus, ce qui signifie que l'exposition commence in utero.

Les nourrissons représentent une catégorie particulièrement à risque face aux effets du PFOA. Ils peuvent y être exposés de différentes manières : par une mère consommant de l'eau contaminée pendant sa grossesse, par le lait maternel après la naissance ou encore par des formules infantiles préparées avec de l'eau contaminée. Une étude menée aux États-Unis sur des accouchements uniques a révélé des résultats alarmants : le PFOA était détectable dans 100% des échantillons de sérum de cordon examinés (n=293), et le PFOS dans plus de 99% d'entre eux. Plus inquiétant encore, les concentrations de ces substances étaient inversement proportionnelles au poids et à la taille du nouveau-né à la naissance.

Cette exposition prénatale aux PFOS et au PFOA est d'autant plus troublante qu'elle peut influencer non seulement le développement fœtal des organes reproducteurs masculins, mais aussi avoir des conséquences à long terme, comme des perturbations des niveaux d'hormones stéroïdiennes et des anomalies spermatiques à l'âge adulte. Selon l'hypothèse de Barker concernant l'origine développementale des maladies, un perturbateur endocrinien comme les PFAS peut entraîner des changements épigénétiques dans différents systèmes organiques. Certains de ces changements peuvent ne se manifester que plus tard dans la vie, augmentant ainsi le risque de maladies à l'âge adulte.

En outre, des preuves épidémiologiques du monde entier montrent un impact prononcé des PFAS, en particulier le PFOA, sur la reproduction masculine. Par exemple, une étude menée sur les travailleurs de la société 3M, où le PFOA était produit, a révélé une élévation des niveaux d'estradiol (10%) chez ceux ayant des concentrations sanguines élevées de PFOA. Bien que



cette association ait été confondue par l'indice de masse corporelle, rendant les résultats moins concluants, elle souligne néanmoins l'importance de poursuivre les recherches sur les effets potentiels des PFAS sur la santé humaine.

Dans la région du Vénétie en Italie, une étude menée sur 212 hommes a révélé que des taux élevés de PFOA, mais pas de PFOS, étaient directement corrélés à des niveaux augmentés de testostérone et d'hormone lutéinisante (LH). Ces taux élevés ont conduit à une baisse de la qualité du sperme, une réduction du volume testiculaire, une diminution de la longueur pénienne et de la distance ano-génitale.

De manière similaire, une recherche réalisée à Nanjing, en Chine, sur 664 hommes adultes a montré que des niveaux élevés de PFOA et de PFOS dans le sperme étaient associés à une moindre mobilité des spermatozoïdes et à une augmentation de la fragmentation de leur ADN.

Une autre étude, danoise, portant sur 169 fils âgés de 19 à 21 ans exposés in utero aux PFAS a noté des tendances vers une concentration spermatique réduite, un nombre plus bas de spermatozoïdes et des niveaux accrus d'hormones LH et FSH.

Ailleurs, une recherche menée sur 1 169 garçons âgés de 6 à 9 ans vivant près d'une usine chimique dans la vallée du Mid-Ohio aux États-Unis, où il y avait une contamination de l'eau potable au PFOA, a révélé une relation inverse entre les niveaux de PFOA et de testostérone, et les taux de PFOS étaient liés à des modifications des niveaux d'estradiol, de testostérone et d'IGF-1.

En somme, les preuves épidémiologiques suggèrent que l'exposition humaine aux PFAS est corrélée à des effets négatifs sur la reproduction masculine, ainsi qu'à des perturbations des niveaux hormonaux. Ce qui est particulièrement préoccupant avec ces composés, comme pour la plupart des PE, c'est leur tendance à montrer des réponses non linéaires par rapport à la plupart des autres toxines. Pour mieux comprendre les mécanismes responsables de ces effets, il est impératif d'approfondir les études sur les rongeurs et de réaliser des expérimentations in vitro.

Les recherches, menées tant sur des animaux que via des études in vitro, ont mis en évidence que l'exposition croissante aux PFAS entraîne une diminution des niveaux de testostérone. Cette

baisse de testostérone, qu'elle soit gonadique ou sérique, conjuguée à une hausse potentielle des œstrogènes, altère le rapport testostérone/œstrogène, causant ainsi un déséquilibre hormonal. L'enzyme aromatasase joue un rôle primordial dans ce mécanisme, puisqu'elle est responsable de la transformation de la testostérone en œstrogène.

Les cellules de Leydig, situées dans les testicules, sont essentielles pour la production de la testostérone, fournissant plus de 95% de la testostérone circulante dans l'organisme. Les effets des PFAS ne se limitent cependant pas à la seule aromatasase. En effet, il a été démontré que l'exposition aux PFAS influence également l'expression d'autres enzymes fondamentales impliquées dans la stéroïdogénèse et pourraient inhiber l'activité de ces enzymes dans les cellules de Leydig, ou même affecter la maturation de ces cellules, impactant ainsi la production d'androgènes dans les testicules.

Un exemple frappant est celui de la protéine régulatrice stéroïdogénique aiguë (STARD1), qui contrôle le transfert de cholestérol vers les mitochondries, processus suivi par la transformation du cholestérol en pregnénolone sous l'action de CYP11A1. D'autres enzymes comme la 17 $\beta$ -Hydroxystéroïde déshydrogénase (HSD17B) jouent un rôle clé dans la conversion de certaines hormones. Des études sur les rongeurs ont révélé que le PFOA ou le PFOS réduisent les niveaux de plusieurs de ces enzymes. De plus, l'exposition au PFOS s'est avérée diminuer considérablement les niveaux d'expression des récepteurs testiculaires pour la gonadotropine, l'hormone de croissance, et l'IGF-1, essentiels à la régulation hormonale chez les souris. Ces découvertes renforcent l'idée que les PFAS peuvent avoir un impact profond sur l'équilibre hormonal et la fonction reproductrice.

Les cellules de Sertoli jouent un rôle essentiel dans le testicule. Ces cellules sécrètent la protéine liant les androgènes dans la lumière des tubules sous l'influence de la FSH. En outre, elles établissent des jonctions serrées entre elles, formant ainsi la barrière hémato-testiculaire. Cette barrière est cruciale car elle protège les cellules germinales en différenciation contre les attaques du système immunitaire.

Des études ont mis en évidence l'impact des PFAS, et en particulier du PFOS, sur ces cellules. Le PFOS provoque une désorganisation rapide du cytosquelette des cellules de Sertoli. Ce phénomène est médié par la protéine kinase serine/thréonine RAC-alpha (Akt1/2). En conséquence de cette perturbation, la barrière hémato-testiculaire est compromise, ce qui peut

conduire à un dysfonctionnement reproductif masculin. Des expériences ont montré que l'exposition des cellules de Sertoli de souris au PFOA entraîne une baisse de leur survie de manière dose-dépendante. De plus, chez les souris exposées au PFOS et au PFOA, des lésions morphologiques apparaissent au niveau de ces cellules. Parmi ces signes, on retrouve la présence de vacuoles, l'absence de certaines cellules de Sertoli, souvent qualifiées de "cellules fantômes", et une désorganisation des couches cellulaires à l'intérieur des tubules séminifères, probablement due à la perte de ces cellules de Sertoli. Ces résultats mettent en lumière la sensibilité des fonctions reproductrices masculines aux contaminants environnementaux tels que les PFAS.

En ce qui concerne les sources d'exposition, ces composés se retrouvent non seulement dans l'eau potable, l'eau de pluie et les eaux souterraines, mais aussi dans les eaux usées, les rivières et les lacs. L'incapacité des stations d'épuration conventionnelles à éliminer efficacement les PFAS de l'eau est d'autant plus inquiétante que ces substances, une fois libérées dans l'environnement, peuvent persister dans les organismes pendant plusieurs années. En effet, les PFAS sont désormais couramment détectés dans le sérum de la majorité des Américains, ainsi que dans d'autres populations à travers le monde. Cette omniprésence est alarmante, car même une faible concentration de PFAS dans l'eau potable peut augmenter considérablement l'exposition humaine en raison de leur capacité à s'accumuler dans le sérum.

La raison pour laquelle il est si difficile d'éliminer les PFAS des eaux est due à leur structure moléculaire robuste, avec des liaisons covalentes C-F extrêmement stables, leur faible concentration dans l'eau et du caractère fortement hydrophile de certains de leurs représentants. Si le traitement biologique peut effectivement décomposer les liaisons C-C, cela a tendance à produire des PFAS à chaîne plus courte, ce qui pourrait paradoxalement augmenter leur concentration dans l'eau traitée.

Cependant, tout n'est pas sombre. Des solutions commencent à émerger. Des installations de traitement des eaux usées équipées d'un double système de filtration ont découvert que la filtration au charbon actif granulaire peut éliminer efficacement le PFOA, un type courant de PFAS. Une étude menée dans la vallée de Virginie-Occidentale/Ohio a même montré que, grâce à cette méthode, les concentrations de PFOA dans l'eau sont passées de 1,9 à 4,9 ng/mL à des niveaux presque non détectables (<0,016 ng/mL) en seulement un an. Suite à cette intervention, la concentration de PFOA dans le sérum des résidents a également diminué d'environ 26 %

chaque année, illustrant la capacité de l'organisme à éliminer ces composés une fois l'exposition réduite.

La contamination par les PFAS ne se limite pas uniquement à l'eau potable. La population générale y est également exposée par le biais de l'alimentation. Par ailleurs, l'inhalation d'air intérieur et de poussière, notamment ceux contaminés par les meubles imprégnés de PFAS, constitue une autre voie significative d'exposition. Une preuve flagrante de la prévalence de ces substances est le fait qu'ils ont été détectés dans le sang de 100 % des individus testés, avec une concentration moyenne chez les Américains allant de 0,9 ng/mL à plus de 100 ng/mL. Dans des situations plus extrêmes, comme celle de la ville de Ronneby en Suède, où une grande partie de la population a été exposée à de l'eau potable contaminée, les concentrations sanguines de PFOS et de PFOA ont atteint des niveaux alarmants de 1500 ng/mL et 92 ng/mL, respectivement.

Par ailleurs, certaines professions sont davantage à risque d'exposition aux PFAS. Les militaires et les pompiers, par exemple, y sont fréquemment exposés en raison de l'utilisation de mousses ignifuges contenant ces composés. Les premiers intervenants lors des événements tragiques du World Trade Center ont également été exposés. De plus, les travailleurs des industries de fabrication de PFAS ont généralement les niveaux d'exposition les plus élevés. À titre d'exemple, les niveaux de PFOA dans le sang des travailleurs de l'usine DuPont en Chine ont été mesurés à 2,25 µg/mL, tandis que ceux des travailleurs de l'usine 3M ont atteint des concentrations approximatives de 100 µg/mL. Ces chiffres illustrent non seulement la prévalence des PFAS dans notre environnement, mais aussi la nécessité de mettre en œuvre des mesures de protection adéquates pour ceux qui sont les plus à risque.

En 2016, l'Agence de Protection de l'Environnement des États-Unis, l'US EPA, a formulé des recommandations sanitaires pour les niveaux de PFOA et PFOS dans l'eau potable, fixant une limite de 70 ng/L. Néanmoins, ces recommandations, bien qu'elles visent à assurer la sécurité du public, ne sont pas réglementaires et sont souvent considérées comme insuffisamment protectrices. L'une des raisons est la différence d'élimination des PFAS en fonction de la longueur de leur chaîne. Les PFAS à courte chaîne sont plus difficiles à éliminer que ceux à longue chaîne, car leur capacité d'adsorption est inférieure. Dans des conditions réelles, les PFAS sont souvent mélangés à d'autres matières organiques, rendant leur élimination encore plus complexe. Par conséquent, il est essentiel d'orienter les recherches vers des techniques

reproduisant fidèlement le milieu environnemental. Heureusement, de nouvelles méthodes, comme les processus de réduction avancés, se révèlent prometteuses pour traiter l'eau contaminée par les PFAS.

Mais au-delà des questions techniques, il existe également de nombreux défis en matière de recherche sur les effets des PFAS sur la santé humaine. Il est difficile de trouver une population témoin non exposée aux PFAS, et la complexité de ces mélanges, ainsi que les potentielles interactions synergiques entre leurs différents constituants, rendent leur étude encore plus ardue. La fenêtre d'exposition la plus critique aux PFAS n'est pas encore clairement identifiée, qu'il s'agisse de périodes sensibles comme la grossesse, la puberté, ou encore la vieillesse. De plus, les variations entre espèces, comme chez les rongeurs, et entre différentes populations humaines, ajoutent une autre couche de complexité à la compréhension des impacts toxicologiques des PFAS. Enfin, les conséquences potentielles d'une exposition chronique à de faibles niveaux de PFAS, notamment sur la santé reproductive et le système endocrinien, méritent une attention et une recherche plus poussées.

#### 4. Perspective systémique des principaux PE connus

Le mécanisme d'action le plus documenté des PE est représenté par leur capacité à se lier aux récepteurs nucléaires endocriniens, en agissant comme agonistes totaux, partiels ou inversés ou comme antagonistes (31,188–190). En particulier, ils peuvent se lier à divers récepteurs hormonaux et les activer (récepteurs aux androgènes (RA), aux œstrogènes (RE), aux glucocorticoïdes (RG), aux hormones thyroïdiennes (RT), aux hydrocarbures aryliques (RAh), récepteur constitutif des androstanes (RCA), récepteur relatif aux œstrogènes (RRE), récepteur X au rétinoïde (RXR), récepteur X au prégène (RXP)). Ils imitent alors l'action de leurs hormones naturelles respectives (188,189,191,192). Dans certains cas, la même substance peut à la fois activer certaines isoformes d'un récepteur (effet agoniste) et en bloquer d'autres isoformes (effet antagoniste), de manière similaire aux modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM, une classe médicamenteuse utilisée notamment dans le traitement des cancers du sein hormonodépendants et dans l'ostéoporose)(193). Comme nous l'avons expliqué précédemment, les PE peuvent interférer avec les voies de synthèse, de transport, de métabolisme et d'élimination des hormones, perturbant ainsi les concentrations d'hormones endogènes (16,188,190). Il est cependant nécessaire de souligner le fait que ces substances sont capables d'affecter le système endocrinien de manière cumulative et d'avoir des effets

synergiques. Un PE donné peut paraître inoffensif en soi, mais son association avec d'autres PE est susceptible d'entraîner des effets délétères : on parle alors d'effet cocktail. (192,194,195).

La complexité de la toxicité de ces mélanges, la nature de leurs interactions et la présence de fenêtres chronologiques de sensibilité (e.g., la période foetale et la petite enfance) rendent le processus d'évaluation des risques extrêmement complexe (56,195–197). Chaque axe endocrinien peut être ciblé par un même PE; leur action n'est pas limitée à un seul axe ou un seul organe, et il est désormais clair que les axes hypothalamo-hypophysio-thyroïdien (HHT), hypothalamo-hypophysio-gonadique (HHG) et hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHA) représentent les principales cibles des PE (31,56). Néanmoins, il est prouvé que certains PE peuvent affecter directement le système nerveux central (SNC) en altérant les fonctions hypothalamiques et hypophysaires, perturbant ainsi le bon fonctionnement des glandes périphériques avec des effets encore trop peu élucidés (31,56,190). Des preuves récentes montrent que les PE peuvent perturber l'homéostasie du métabolisme énergétique en modifiant le tissu adipeux (augmentation du nombre et de la taille des cellules adipeuses), en altérant la régulation endocrinienne du tissu adipeux et la production d'adipocytokines, en réduisant le métabolisme basal et en modifiant la régulation de l'appétit et de la satiété (198).

On retrouve ce phénomène particulièrement lorsque l'exposition a lieu au cours du développement précoce. Ces substances, appelées "obésogènes", pourraient prédisposer certaines personnes à prendre du poids malgré un régime alimentaire pauvre en calories et une activité physique accrue (189,199,200). Par exemple, le Diéthylstilbestrol (DES) est capable de se lier avec une grande affinité aux ER $\alpha$  et ER $\beta$ , lesquels jouent un rôle important dans la régulation de l'adiposité ainsi que dans l'équilibre énergétique central et périphérique. L'exposition au DES au cours du développement chez les souris induit une adipogenèse accrue et provoque l'obésité ou le surpoids chez ces dernières (2, 16)(31,199). En effet, l'apparition de nombreuses maladies métaboliques chroniques, telles que l'obésité, le diabète, l'hypertension et les dyslipidémie, est susceptible d'être accélérée par une exposition chronique et à faible dose aux PE, ce qui caractérise parfaitement le mode de contact humain avec les substances présumées toxiques de notre quotidien et de l'environnement, et leurs interactions (31,199,201). Des données récentes indiquent que l'exposition aux PE pendant le développement peut non seulement causer des dommages directs à l'individu exposé, mais aussi à sa progéniture et aux générations futures - un processus appelé héritage transgénérationnel. Sur la base de ces

éléments, un nouveau paradigme a été postulé pour les maladies non transmissibles : les origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD).

Des données récentes ont montré chez plusieurs mammifères, dont l'Homme, comment les PE peuvent influencer le comportement et à quel point cette interaction diffère entre les deux sexes. Des disparités ont en effet été observées entre les hommes et les femmes après une exposition au BPA *in utero* et lors des premières étapes de la vie postnatale. La littérature récente a montré que le sexe chromosomique est une variable fondamentale pour expliquer les effets du BPA sur le comportement. Plusieurs études ont confirmé la capacité du BPA et d'autres PE à influencer le développement du cerveau des rongeurs différemment en fonction du sexe, même à très faibles doses, en modifiant la programmation normale de la stéroïdogénèse dans les deux sexes par des altérations épigénétiques qui peuvent conduire à une expression génique différentielle (202).

Même dans les études épidémiologiques humaines, il semble que le BPA ait des effets spécifiques sur les deux sexes. Les niveaux prénataux d'exposition au BPA sont positivement associés à une augmentation des comportements d'externalisation chez les filles, contre une augmentation des comportements d'internalisation, de l'anxiété et de l'agressivité chez les garçons. Comme de nombreux troubles neuropsychiatriques ont une incidence spécifique selon le sexe, il est important de comprendre comment les hormones ainsi que beaucoup d'autres substances sont susceptibles de modifier les dimorphismes neurocomportementaux.

#### 4.1. Hypophyse

Le système diencephalique représente une cible préférentielle des PE, qui peuvent altérer le bon fonctionnement du SNC en imitant les actions des neurotransmetteurs, en plus de leur capacité à se lier aux récepteurs endocriniens (203). Plusieurs PE agissent sur l'hypophyse, influençant ainsi les différents axes endocriniens : en conséquence, un large éventail de manifestations cliniques a été associé à l'exposition à ces substances, telles que la puberté précoce/retardée, une perturbation du rythme circadien, des troubles du comportement sexuel etc. (204,205).

#### 4.2. Système reproducteur

Comme la structure chimique de la plupart des PE imite les hormones sexuelles et leur donne la capacité de se lier aux récepteurs endocriniens, interférant avec les signaux

hormonaux, le système reproducteur représente l'axe endocrinien le plus vulnérable aux actions des PE (191). L'Agence de protection environnementale américaine a décrit cinq classes de PE dotées de propriétés anti-androgéniques et, simultanément, d'une activité oestrogénique plus ou moins prononcée :

- Certains médicaments et œstrogènes de synthèse (i.e., 17- $\beta$ -estradiol, diethylstilbestrol)
- Les phytoestrogènes (i.e. les isoflavonoïdes du soja, les coumestans de certaines variétés de haricots, les lignanes du lin, certains stilbènes)
- Les pesticides (i.e. les organophosphorés comme le chlorpyrifos, les carbamates, les organochlorés, les pyréthroïdes).
- Les plastifiants et les produits issus de la combustion incomplète du chlorure de polyvinyle (PVC), du papier ainsi que des substances putrescibles (i.e. les dioxines)
- Les substances industrielles et leurs sous-produits (i.e. les phénols, dioxines, métaux lourds, retardateurs de flamme bromés, l'acide perfluorooctanoïque) (206,207).

Le moment de l'exposition aux PE doit être pris en compte lors de l'évaluation de leurs effets sur l'organisme; en particulier au cours des premiers stades du développement, lorsque l'organisme des mammifères est extrêmement sensible aux agents perturbateurs, l'exposition peut avoir des effets plus prononcés et plus durables (188,193,196,199,208,209). Il n'est donc pas surprenant qu'une exposition prénatale puisse entraîner des changements significatifs aux stades ultérieurs de la vie. Les effets des PE sur le développement ovarien ont principalement été étudiés à l'aide de modèles animaux ou de systèmes *in vitro*. Collectivement, les données recueillies dans la littérature ont montré que l'exposition à certains PE, comme le methoxychlor MXC (pesticide) ou le DES, endommage l'ovaire en développement en interférant avec la destruction des nids de cellules germinales, la méiose, la formation des follicules et leur vitalité (196,199,209,210). L'exposition postnatale précoce aux PE peut entraîner des changements significatifs dans la transcription génétique des cellules somatiques, altérant par exemple le bon déroulement du processus physiologique de la puberté, qui peut être retardé ou anticipé (189). De plus, les PE semblent jouer un rôle considérable dans la diminution de la fertilité masculine et féminine; l'hypotrophie testiculaire et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) semblent par ailleurs être associés à l'exposition à ces substances (189,210).

En particulier, les PE paraissent jouer un rôle causal dans l'apparition du syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT) (16,189,196). Une spermatogenèse altérée, un cancer testiculaire,



un testicule non-descendant (i.e., cryptorchidie) et un hypospadias (i.e., anomalie du développement de la verge, de l'urètre et des tissus environnants) peuvent être considérés comme les symptômes du syndrome susmentionné, une maladie en augmentation due à des influences environnementales défavorables. Des études expérimentales et épidémiologiques montrent que le SDT est le résultat d'une interruption de la programmation embryonnaire physiologique et du développement gonadique pendant la vie fœtale (211,212). Dans les formes les plus graves, on observe une baisse de la testostérone sérique (213), et un risque accru de cancer des testicules a été mis en évidence par rapport aux formes moins graves (189,214). Les phtalates, la vinchlozoline (fongicide), le paracétamol et les polybromodiphényléthers (PBDE, un retardateurs de flamme) semblent jouer un rôle étiopathogénique important dans l'apparition du SDT (189,215,216). Chez la femme, il existe encore peu de preuves accablantes concernant les effets des PE sur la fertilité. Néanmoins, ces données semblent suggérer que l'exposition à long terme aux PE peut altérer la fertilité des femmes (217). Plus particulièrement, les PE semblent jouer un rôle étiopathogénique dans l'apparition de l'endométriose et de certaines pathologies ovariennes (218).

Les phtalates, le diéthylstilbestrol, le bisphénol A ainsi que le TCDD sont suspectés d'être impliqués dans l'apparition de l'endométriose, pathologie qui survient chez 10 % des femmes fertiles et qui provoque la stérilité chez 50% d'entre-elles (190,218). Plus globalement, les données suggèrent que les pathologies ovariennes semblent être liées à une exposition aux : PCB, phtalates, atrazine, génistéine, BPA, TCDD, parabènes, triclosan, dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et au métoxychlorure (MXC)(217,219). Même chez les hommes, la fonction reproductive est très vraisemblablement affectée par les polluants et les PE, mais les preuves sont peu abondantes et les relations de causalités difficiles à établir ; les PE tels que les phtalates, le bisphénol A, les biphényles et la vinclozoline, l'utilisation répandue de médicaments thérapeutiques, l'obésité et le mode de vie sédentaire peuvent jouer un rôle crucial dans cette diminution supposée de la fertilité masculine (188–190,216,220).

### 4.3. Glandes surrénales

Un nombre encore trop peu important d'études ont évalué les effets des PE sur la glande surrénale, notamment en ce qui concerne les risques liés à l'exposition aux produits chimiques. Ce manque de preuves n'est pas facilement compréhensible, étant donné que le bon

fonctionnement de l'axe HHS est indispensable à la vie humaine et qu'il s'agit d'une cible commune à nombreux médicaments et produits chimiques. En effet, les glandes surrénales présentent certaines caractéristiques structurales et biochimiques qui en font des cibles idéales pour les PE, telles qu'un débit sanguin élevé, une structure lipophile due à la teneur élevée en acides gras polyinsaturés dans les membranes cellulaires et la présence d'enzymes CYP 450 produisant des métabolites toxiques et des radicaux libres (31,221).

L'effet le plus étudié des PE sur cet axe est représenté par leur capacité à interférer avec la biosynthèse et le métabolisme des hormones stéroïdiennes via une modulation ou une inhibition des enzymes impliquées dans la stéroïdogenèse. L'aromatase, la 5- $\alpha$  réductase, ainsi que les 3- $\beta$ , 11- $\beta$  et 17- $\beta$  hydroxystéroïdes déshydrogénases jouent un rôle crucial dans les voies métaboliques de la stéroïdogenèse surrénalienne et leur bon fonctionnement est affecté par les PE, en particulier par les xénoestrogènes, qui altèrent la fonction surrénalienne en inhibant ces enzymes (56,201). Des centaines de produits chimiques et de médicaments peuvent interagir avec l'axe HHS et chaque étape de la stéroïdogenèse peut être affectée par les PE. De même, chaque substance perturbatrice peut agir en ciblant une ou plusieurs étapes bien définies de la stéroïdogenèse, différentes selon la substance considérée (222). Lors de l'évaluation des effets pathologiques des PE sur l'axe HHS, il convient de tenir compte du fait qu'une altération, même partielle, du bon fonctionnement des glandes surrénales peut avoir des effets graves sur la santé humaine. Dans cette perspective, la bioaccumulation de ces substances chimiques dans le tissu adipeux pourrait générer un "cocktail" dont les effets cliniques ne seraient observés qu'après plusieurs années d'exposition constante à de faibles doses (201).

#### 4.4. Glande thyroïde

Plusieurs substances chimiques, naturellement présentes dans l'environnement ou résultantes d'une activité humaine, sont connues pour altérer l'absorption de l'iode en inhibant le symport sodium-iodure (SSI): en particulier, les perchlorates et les thiocyanates sont capables d'affecter le métabolisme thyroïdien en inhibant ce transporteur (56). Ce canal transporte l'iode à l'intérieur des thyrocytes et, compte tenu du rôle central joué par l'iode dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, il est compréhensible qu'une altération du SSI puisse nuire à la fonction thyroïdienne (31).

Des niveaux élevés de perchlorate sont présents dans les explosifs, les engrais et les airbags (56). Une enquête réalisée par le National Health and Nutrition Examination Survey (NHAMES) de 2001 à 2008 suggère sa présence également dans les aliments, tels que le lait, les légumes, les fruits et les œufs aux Etats-Unis (31). Les thiocyanates quant à eux sont présents dans la fumée de cigarette et dans les Brassicacées (i.e., les crucifères comme le chou, le brocolis ou encore la moutarde). Braverman et al. ont observé 3100 sujets exposés aux perchlorates, aux thiocyanates et aux nitrates; cette exposition a entraîné une diminution significative des taux de thyroxine libre, plus marquée chez les sujets pubères, et n'était pas associée à une augmentation des taux de TSH. Les perchlorates, les thiocyanate et les nitrates sont largement répandus et leur présence ne se limite pas qu'aux produits industriels : l'eau du robinet ainsi que de nombreux aliments sont contaminés par ces PE. Ils sont capables de provoquer une perte de fonction du SSI en se liant à celui-ci et en bloquant de ce fait le transport de l'iode. En conséquence, la biodisponibilité réduite de l'iode est susceptible d'entraîner une hypothyroïdie, d'autant plus si l'exposition à des doses élevées est prolongée dans certaines régions touchées par une carence en iode. Aucun résultat concluant ne peut être tiré des données actuelles, mais la supplémentation en iode pendant la grossesse et chez les enfants pourrait protéger de l'action de ces PE. De nouvelles études sont nécessaires afin d'examiner la relation dose-effet à cet égard (223).

#### 4.5. Cancer des glandes endocrines

Plusieurs institutions scientifiques, dont la Commission européenne, l'Agence européenne pour l'environnement, The Endocrine Society, l'OMS et le CIRC, ont étudié l'association entre les PE et le cancer du testicule, de la prostate, de la thyroïde et du sein, suggérant que l'exposition à certains PE peut être un facteur de risque dans le développement de ces pathologies (31,43,224,225). Les fongicides, les pesticides, le PDBE, les organochlorés, les PCB, le DDT, le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE), l'arsenic et le cadmium sont suspectés de jouer un rôle dans le développement du cancer du testicule, avec un rôle étiopathogénique dans l'apparition du SDT. Par ailleurs, les pesticides, la TCDD, les PCB et les solvants semblent être impliqués dans le cancer de la thyroïde et de nombreux autres composés sont capables d'altérer la fonction thyroïdienne ; parmi ceux-ci, les substances biocides méritent d'être mentionnés.

Dans sa définition, le terme "biocide" renvoie à toute substance ou mélange, sous la forme dans laquelle il est fourni à l'utilisateur, contenant ou consistant en une ou plusieurs substances

actives, ou pouvant en générer, dans le but de détruire, d'éliminer et de rendre inoffensif, d'empêcher l'action ou d'exercer un autre effet de contrôle sur tout organisme nuisible, par tout moyen autre qu'une simple action physique ou mécanique. Zeng et al. ont utilisé les données d'une étude cas-témoins du Connecticut et ont examiné cette association avec l'exposition professionnelle aux biocides et aux pesticides. Des informations détaillées ont été recueillies à propos du nom de l'emploi, des tâches effectuées, du nom de l'entreprise et du type d'industrie, des dates de début et de fin d'exercice des sujets pendant au moins un an. Il en a résulté que le risque de cancer de la thyroïde associé à l'exposition aux biocides et aux pesticides est augmenté de manière significative (OR=1,65; IC 95% 1,16-2,35) et que ce risque était plus marqué chez les adultes de sexe masculin (OR=3,11; IC 95% 1,25-7,72) (226).

Les PCB, les dioxines, le cadmium, les phytoœstrogènes, le DES, les furanes et l'oxyde d'éthylène semblent contribuer au développement du cancer du sein. Enfin, l'arsenic, le cadmium, les PCB et les pesticides semblent contribuer de manière importante à la carcinogenèse de la prostate (190). Une étude récente, menée par Benedetti et al., a examiné l'incidence de ces tumeurs dans certaines zones polluées d'Italie (les sites contaminés prioritaires nationaux italiens (SCPN)). Une incidence significativement plus élevée des cancers du sein et de la prostate a ainsi été observée dans ces régions; néanmoins, l'incidence du cancer du sein semble augmenter dans chaque région, tandis que l'incidence du cancer de la prostate semble augmenter dans certaines régions et diminuer dans d'autres (227). Ces données suggèrent qu'une large gamme de produits chimiques peut contribuer au développement du cancer du sein, tandis qu'une gamme plus étroite et spécifique de produits chimiques semble affecter la cancérogenèse de la prostate. Autrement, le faible nombre de cas de cancer du testicule et de la thyroïde ne permet pas de tirer des conclusions quant au rôle de ces PE dans ces pathologies.

#### 4.6. Un modèle de perturbation endocrinienne: le RAh

Comme expliqué précédemment, les PE peuvent se lier à certains récepteurs endocriniens et les activer ou les bloquer (190,228), agissant comme agonistes ou antagonistes totaux, partiels ou inversés. La capacité de se lier au RAh et les effets qui en découlent représentent une action bien connue des PE; Le RAh est un facteur de transcription ligand-dépendant situé dans le cytosol qui détecte la présence de composés étrangers tels que les polluants organiques persistants (POP) et entraîne l'activation des enzymes du cytochrome P450 nécessaires à leur

élimination de l'organisme, participant ainsi à la modulation de la réponse aux xénobiotiques (par les éléments de réponse aux xénobiotiques, XRE) (229,230). Outre la détoxification et la bioactivation des XRE, il a été démontré que le RAh régule l'expression des enzymes nécessaires au métabolisme de substances endogènes (dont les hormones) et qu'il module un éventail beaucoup plus large de voies cellulaires impliquant la prolifération et la différenciation cellulaire, ainsi que l'apoptose (190). Nous n'aborderons pas ses autres rôles, immunitaires et développementaux notamment, encore étudiés aujourd'hui et seulement partiellement élucidés.

La tétrachlorodibenzo-P-dioxine (TCDD), un ligand du RAh bien connu, exerce une activité cancérigène remarquable, ce qui suggère que l'activation du RAh peut jouer un rôle dans la cancérogenèse (190,193,228). De plus, le RAh peut être activé par bon nombre de PE, tels que les PCB, les dioxines (autres que la TCDD), les furanes et les hydrocarbures aromatiques polycycliques, bien qu'avec une intensité différente (195,229,231). En l'absence de ses ligands, le RAh se trouve dans le cytoplasme dans un état d'inactivité maintenu par un complexe de protéines chaperones (230,232). Ce maintien est médié par la protéine chaperonne XAP2, ou "AhR interacting protein" (AIP), joue donc un rôle central dans la régulation de la réponse aux XRE ; sa mutation entraîne de ce fait la perte de sa fonction et, par conséquent, une altération des voies biologiques contrôlées par le RAh, dont les voies de réponse aux xénobiotiques (229). Cependant, en présence de ses ligands, le RAh entre dans le noyau et se lie à son translocateur nucléaire et à ses coactivateurs, créant ainsi un complexe moléculaire dont la fonction est de se lier aux gènes cibles spécifiques activant les XRE (216,230,233). La perte de fonction de l'AIP causée par sa mutation a montré une association significative avec les adénomes hypophysaires isolés familiaux (FIPA); plus particulièrement, il a été observé que ces FIPA présentent une réponse moins favorable aux thérapies médicales, une plus grande sévérité et un âge d'apparition plus précoce (234,235). Aujourd'hui, certaines études ont démontré l'existence d'un lien entre les PE et le développement des FIPA, en soulignant le fait que le RAh peut être ciblé par certains PE aux propriétés mutagènes (231); c'est notamment l'association entre une exposition importante aux dioxines, capables d'interactions avec le RAh, et une incidence accrue des FIPA qui a été étudiée (236). Pesatori et al. ont montré que l'exposition massive aux dioxines (dont le TCDD) causée par la pollution industrielle due à l'explosion du 2,4,5 trichlorophénol dans l'usine chimique de Seveso mentionnée précédemment ne s'accompagnait pas d'une augmentation significative de l'incidence des FIPA (193). Néanmoins, les auteurs ont signalé un nombre accru de cas d'adénomes hypophysaires chez les sujets exposés, y compris des adénomes hypophysaires non familiaux et des

prolactinomes (237). Cannavò et al. ont concentré leur attention sur la prévalence des adénomes sécrétant de la GH, observant une prévalence plus élevée d'acromégalie dans les zones les plus polluées, qui ne pouvait s'expliquer par des causes familiales ou génétiques, et suggérant que les produits chimiques pouvaient vraisemblablement jouer un rôle dans la pathogenèse de l'adénome hypophysaire (238,239).

Après avoir exploré en profondeur le fonctionnement du système endocrinien dans la première partie, nous avons ensuite mis en lumière, dans la seconde, l'impact significatif des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine et l'environnement. Ces composés, par leurs interactions avec le système endocrinien, posent des problèmes majeurs de santé publique et soulèvent des préoccupations environnementales, nécessitant une réponse réglementaire et stratégique. C'est dans ce contexte que la France, consciente des enjeux sanitaires et environnementaux associés aux perturbateurs endocriniens, a répondu aux attentes de ses citoyens et s'est lancée dans l'élaboration et la mise en œuvre d'une stratégie nationale. La troisième partie de cette thèse se penchera ainsi sur la genèse, l'évolution et l'efficacité de cette stratégie, en soulignant comment le pays a répondu aux défis posés par ces substances chimiques perturbatrices.

# TROISIÈME PARTIE

## Emergence et évolution d'une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens.

### 1. L'émergence de la stratégie nationale française sur les perturbateurs endocriniens.

#### 1.1. Historique des premières alertes et des initiatives associées.

L'histoire des perturbateurs endocriniens est complexe et s'étend sur plusieurs décennies. Les premières alertes scientifiques ont été déclenchées par un certain nombre d'événements et d'études notables qui ont mis en évidence l'impact potentiel de ces substances sur la santé et l'environnement. Voici quelques exemples marquants :

##### 1.1.1. Le DDT et le livre "Silent spring"

Dans les années 1960, la biologiste américaine Rachel Carson a publié son livre "Silent Spring" ("Printemps silencieux"), qui dénonçait les effets néfastes de l'usage généralisé des pesticides, notamment le DDT, sur l'environnement. Comme nous avons pu le voir précédemment, le DDT est un pesticide organochloré qui a été largement utilisé après la Seconde Guerre mondiale. Carson a mis en évidence la bioaccumulation du DDT dans les organismes vivants et a souligné son rôle potentiel dans la diminution des populations d'oiseaux. Cette publication a conduit à un débat public majeur sur l'utilisation des pesticides et a finalement conduit à l'interdiction du DDT dans de nombreux pays. (240,241)

##### 1.1.2. Le DES et ses effets sur la santé humaine

Le diéthylstilbestrol (DES) est un perturbateur endocrinien bien connu qui a été prescrit à des millions de femmes enceintes entre les années 1940 et 1970 pour prévenir les fausses couches. Dans les années 1970, il a été découvert que le DES était associé à un risque accru de cancer vaginal rare chez les filles exposées in utero. Ce fut l'une des premières fois que les effets

délétères potentiels des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine furent largement reconnus. (31,232,242)

#### 1.1.3. Les effets des PCBs sur la faune

Les polychlorobiphényles (PCBs) sont un groupe de produits chimiques industriels qui ont été largement utilisés dans le passé en raison de leur stabilité chimique et de leur résistance au feu. Les PCBs sont devenus préoccupants dans les années 1960 et 1970 lorsqu'il a été découvert qu'ils s'accumulaient dans l'environnement et dans les organismes vivants et qu'ils étaient associés à des effets néfastes sur la faune, notamment la diminution des populations d'oiseaux de proie et de mammifères marins. On découvrira plus tard leurs effets néfastes sur l'être humain, notamment au niveau thyroïdien et neurodéveloppemental (62,112,113,121)

#### 1.1.4. La conférence de Wingspread

En 1991, un groupe de scientifiques s'est réuni lors de la conférence de Wingspread, dans le Wisconsin, aux États-Unis. Ils ont publié une déclaration exprimant leur préoccupation concernant les effets des perturbateurs endocriniens sur la faune et la santé humaine. Cette déclaration a été largement diffusée et a contribué à attirer l'attention du public et des décideurs politiques sur la question des perturbateurs endocriniens. (243)

#### 1.1.5. L'étude "Our stolen future"

En 1996, Theo Colborn (organisatrice de la conférence de Wingspread), Dianne Dumanoski et John Peterson Myers ont publié le livre "Our Stolen Future", qui présentait des preuves scientifiques montrant que l'exposition à certains produits chimiques pouvait interférer avec le système endocrinien des humains et des animaux sauvages. Le livre a attiré l'attention sur le fait que ces interférences pourraient avoir des conséquences graves sur le développement, la reproduction et le comportement des organismes affectés.

#### 1.1.6. L'initiative Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) de l'EPA

En 1996, l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis a lancé l'Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) en réponse à l'amendement de la loi sur la protection de l'environnement qui demandait le dépistage de tous les produits chimiques et pesticides pour les effets de perturbation endocrinienne. Ce programme a été une étape majeure dans l'identification et la réglementation des perturbateurs endocriniens. (244)



### 1.1.7. La Stratégie communautaire pour les perturbateurs endocriniens de l'UE

En 1999, l'Union européenne a adopté sa première stratégie communautaire sur les perturbateurs endocriniens, qui visait à améliorer la connaissance de ces substances, à identifier et à minimiser les expositions, et à réviser les réglementations existantes pour mieux prendre en compte les risques associés aux perturbateurs endocriniens. Celle-ci a été mise à jour en 2018 pour renforcer les règles en matière de protection contre les perturbateurs endocriniens. (245)

### 1.1.8. REACH et réglementation européenne

Entré en vigueur en 2007, le règlement REACH vise à sécuriser la fabrication et l'utilisation de substances chimiques au sein de l'Union Européenne, tout en favorisant la compétitivité de l'industrie chimique de l'UE (246). Sa dénomination est un acronyme signifiant «Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals», soit «enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques». Il promeut également l'emploi de méthodes alternatives pour l'évaluation des dangers des substances afin de réduire le nombre d'essais sur les animaux.

En principe, le règlement REACH s'adresse à toutes les substances chimiques, incluant celles employées non seulement dans l'industrie, mais aussi dans notre vie de tous les jours comme dans les produits d'entretien, les peintures, et même dans des objets tels que les vêtements, les meubles et les appareils électroniques. Ce règlement a donc des répercussions sur une grande partie des entreprises au sein de l'UE.

REACH assigne la responsabilité de la preuve aux entreprises. Pour être en conformité avec ce règlement, les entreprises sont tenues d'identifier et de contrôler les risques associés aux substances qu'elles produisent et vendent au sein de l'UE. Elles doivent prouver comment la substance peut être utilisée de manière sûre, et transmettre les procédures de gestion des risques à leurs utilisateurs.

Dans le cas où les risques ne sont pas contrôlables, les autorités ont la possibilité de limiter l'usage des substances de diverses façons. L'objectif à long terme étant que les substances les plus dangereuses soient substituées par des substances moins nocives.

Ce dernier a été modifié en 2016 pour inclure des critères plus stricts concernant les perturbateurs endocriniens.

Ces événements et initiatives ont joué un rôle crucial dans la prise de conscience des risques associés aux perturbateurs endocriniens et ont conduit à l'adoption de mesures pour réduire l'exposition à ces substances et pour protéger la santé humaine et l'environnement.

## 1.2. Contexte politique et réglementaire national et européen

### 1.2.1. Contexte politique et réglementaire français :

Les inquiétudes concernant la santé au travail et la santé environnementale dues aux perturbateurs endocriniens ont conduit à l'élaboration de mesures nationales pour approfondir notre compréhension et prévenir efficacement les dangers associés.

Bien que des questions demeurent sur les seuils de nocivité des perturbateurs endocriniens et la difficulté à cartographier précisément ces substances, les dangers avérés de certains d'entre eux, comme le DDT et le Bisphénol A, ont suscité une prise de conscience qui va au-delà de la communauté scientifique. Avec l'augmentation des cancers hormono-dépendants, de la stérilité et des cas de puberté précoce, de nombreuses associations et ONG se sont mobilisées face à une préoccupation d'autant plus grandissante que les connaissances sont encore aujourd'hui lacunaires. Bien que les perturbateurs endocriniens soient fréquemment mentionnés dans l'actualité, leur compréhension reste floue pour le grand public, accentuant leurs inquiétudes.

Ces substances illustrent une défiance croissante envers l'action publique et la fiabilité de l'information. D'après un baromètre IRSN, la confiance envers les autorités sur la question des perturbateurs endocriniens est particulièrement basse : 51,2 % des personnes n'ont pas confiance, 35% ont plus ou moins confiance et seulement 13 % ont confiance. Ces chiffres sont comparables à ceux concernant les pesticides. Avec les nanoparticules, ce sont les sujets où la confiance envers les autorités est la plus faible. De plus, 51,7 % des sondés estiment que la vérité sur les dangers des perturbateurs endocriniens n'est pas divulguée. Seulement 10 % pensent le contraire, le reste des avis étant mitigés. Il y a donc une forte demande de la part des citoyens pour une intervention plus forte des autorités en matière de protection de la santé et de l'environnement face aux risques associés à ces substances, que ce soit dans l'air, l'eau, le sol, au travail ou dans la vie quotidienne, surtout pour les populations les plus vulnérables à leurs effets. Face à cette demande, la politique de prévention vis à vis des PE démarre en 2014 avec la première SNPE, à la suite d'un engagement pris par le gouvernement français lors de la Conférence Environnementale pour la Transition Écologique en septembre 2012 (247). Ce plan est le fruit d'un processus politique et réglementaire complexe, et son élaboration se fit

dans un contexte d'inquiétude croissante de la part du public et des professionnels de santé, tant au niveau national qu'euro péen, quant à l'impact potentiel des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine, en particulier en ce qui concerne les maladies chroniques comme l'autisme, l'obésité, le diabète et les troubles de la reproduction.

De nos jours, subsiste encore en France des absences de réglementations spécifiques applicables aux perturbateurs endocriniens. Cela s'explique notamment par l'absence d'une définition réglementaire harmonisée à l'échelle européenne et mondiale. Malgré cette carence, la notion de perturbation endocrinienne a progressivement été intégrée par la Commission européenne dans l'ensemble de la réglementation communautaire pertinente.

Ainsi à ce jour, ces substances sont traitées au travers de plusieurs textes :

- Le règlement délégué (UE) n° 2023/707 du 19 décembre 2022, ou "règlement CLP" relatif aux règles de classification, d'étiquetage et d'emballages des produits chimiques.
- Le règlement (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006, ou règlement REACH, vu précédemment.
- Le règlement (CE) n° 1107/2009 du 21 octobre 2009, relatif à la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.
- Le règlement (UE) n° 528/2012 du 22 mai 2012, relatif à la mise sur le marché des produits biocides.

#### 1.2.1.1. Précaution et prévention

Le principe de prévention et le principe de précaution sont deux concepts importants dans le cadre de la gestion environnementale et de la santé publique, notamment en ce qui concerne la régulation des perturbateurs endocriniens. Ils sont souvent utilisés de manière interchangeable, mais il existe des différences significatives entre eux.

Le principe de prévention est basé sur l'idée que si une activité peut causer des dommages irréparables à l'environnement ou à la santé humaine, des mesures préventives doivent être prises, même si la relation cause-effet n'est pas totalement établie scientifiquement. Ce principe est généralement appliqué lorsqu'il existe des preuves scientifiques suffisantes pour anticiper un risque potentiel. Par exemple, si une certaine substance est suspectée d'être un perturbateur endocrinien en raison de résultats d'études expérimentales, des mesures préventives, comme la limitation de son usage, pourraient être prises.

Le principe de précaution, en revanche, est appliqué lorsque le potentiel d'un risque existe, mais où les preuves scientifiques ne sont pas encore suffisamment établies pour déterminer la probabilité ou l'ampleur de ce risque. Dans le droit français, les modalités d'application du principe de précaution, inscrit dans la constitution depuis 2005, sont précisées dans un article de la charte de l'environnement : « Lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent, par application du principe de précaution et dans leurs domaines d'attributions, à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques et à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin de parer à la réalisation du dommage. »

Il s'agit d'une stratégie pour gérer l'incertitude scientifique et est souvent utilisé dans le contexte des perturbateurs endocriniens, où le plein spectre de leurs effets sur la santé humaine et l'environnement peut ne pas être bien compris. Par exemple, en l'absence de preuves définitives, le principe de précaution pourrait guider les régulateurs à restreindre l'utilisation d'une substance suspectée d'être un perturbateur endocrinien jusqu'à ce que des informations plus complètes soient disponibles.

Il est crucial de comprendre que ces deux principes fonctionnent ensemble pour assurer une protection optimale de l'environnement et de la santé humaine. En d'autres termes, la prévention et la précaution ne sont pas mutuellement exclusives mais sont plutôt deux aspects d'une approche globale de gestion des risques. De plus, la mise en œuvre de ces principes doit toujours être équilibrée avec d'autres considérations, telles que les coûts économiques, sociaux et politiques.

Comme nous le verrons un peu plus loin, l'élaboration par l'ANSES d'une liste de substances d'intérêt associée à une stratégie de priorisation permettra de mieux appréhender le risque inhérent à une substance et d'envisager, selon son domaine d'utilisation, une application juste du principe de précaution. Cette méthodologie offrira une garantie de la prise en compte de l'ensemble des données disponibles pour une substance à un instant donné. Par un résultat gradué, elle devrait permettre d'adopter des règles d'encadrement différenciés en fonction des usages et des populations exposées : par exemple, une réglementation plus sévère pour les jouets, avec interdiction des perturbateurs endocriniens « avérés », « présumés » mais aussi « suspectés ».

La méthodologie proposée réaffirme la volonté de l'Agence d'accompagner l'évolution de la réglementation nationale et européenne dans le sens d'une meilleure prise en compte de l'incertitude scientifique et des niveaux de preuve, à l'heure où l'Europe a indiqué sa volonté de faire évoluer différentes réglementations, pour mieux prendre en compte le danger des perturbateurs endocriniens.

En revanche, comme le précise France Chimie sur son site dédié aux perturbateurs endocriniens, “[...], toute décision d’agir ou de ne pas agir en vertu du principe de précaution doit être précédée d’une évaluation du risque et des conséquences potentielles de l’absence d’action. Ce principe ne peut en aucun cas justifier une prise de décision arbitraire et ne doit pas être confondu avec le principe de prévention, qui s’applique à un effet négatif reconnu.

Son interprétation reste cependant difficile. En effet, le principe de précaution doit donner les moyens aux autorités d’accompagner le progrès, en leur permettant de mettre en œuvre un encadrement particulier lorsque certaines situations paraissent préoccupantes. Toutefois, l’aversion croissante de la société au risque, voire la recherche d’un illusoire « risque zéro » peut conduire à l’immobilisme et décourager le progrès scientifique. Une bonne application du principe demande aux autorités de trouver un bon équilibre entre précaution et innovation, dans une relation apaisée et assumée au risque.

Ainsi, avoir un doute sur le fait qu’une substance puisse être un perturbateur endocrinien ne doit pas entraîner d’emblée, selon le principe de précaution, une interdiction totale et définitive. Comme précisé ci-dessus, plusieurs étapes doivent être engagées : (1) un contradictoire scientifique pour évaluer les effets, (2) une évaluation de l’incertitude scientifique et (3) une évaluation du risque pour la société et des conséquences potentielles en l’absence d’action. L’application du principe de précaution militerait donc pour une gestion par les risques (et non dangers) des substances, en distinguant les différents usages et en ciblant en priorité les populations les plus vulnérables. Certains exemples de substitution, ordonnés précipitamment, ont conduit à la mise sur le marché d’alternatives dont les risques n’avaient pas toujours été évalués avec rigueur”.

(243,248–250)

### 1.2.2. Contexte politique et réglementaire européen :

Au niveau européen, la question des perturbateurs endocriniens a également fait l'objet d'une attention accrue. En 1999, la Commission européenne a publié une stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens, mais celle-ci a été critiquée pour son manque de mesures concrètes et d'engagements fermes. (245)

En 2013, la Commission a entamé un processus de révision de cette stratégie, mais celui-ci a été marqué par des retards et des controverses, notamment en ce qui concerne la définition des critères pour identifier les perturbateurs endocriniens. (251,252)

En 2017, l'Union européenne a adopté des critères scientifiques pour la définition des perturbateurs endocriniens, en particulier dans le domaine des pesticides, à travers le règlement délégué (UE) n° 2017/2100 du 4 septembre 2017. C'était un pas important car la définition précise et scientifiquement validée ainsi que l'identification des perturbateurs endocriniens est une question clé pour leur réglementation. Ces critères sont applicables à la réglementation de l'UE sur les pesticides et les biocides.

Selon ces critères, un perturbateur endocrinien est une substance qui a les trois propriétés suivantes :

- Elle a un effet néfaste sur la santé humaine ou animale ou sur l'environnement.
- Elle a un mode d'action endocrinien, c'est-à-dire qu'elle interfère avec le système hormonal.
- L'effet néfaste est une conséquence du mode d'action endocrinien.

Pour être considérée comme un perturbateur endocrinien, une substance doit remplir ces trois conditions. C'est-à-dire qu'une substance qui a un effet néfaste mais pas de mode d'action endocrinien, ou vice versa, ne sera pas considérée comme un perturbateur endocrinien selon ces critères.

Cette définition a été adoptée après une longue période de débat et d'examen scientifique, et elle est considérée comme un pas important vers une meilleure réglementation des perturbateurs endocriniens. Cependant, certains critiques ont fait valoir que la définition est trop stricte et pourrait exclure certaines substances qui ont un effet perturbateur endocrinien potentiel mais qui ne remplissent pas tous les critères.

Ces critères de définition sont utilisés dans le contexte de l'évaluation des risques des substances chimiques et peuvent influencer les décisions sur l'interdiction ou la restriction de l'utilisation de certaines substances. Ils sont utilisés en conjonction avec d'autres éléments de la réglementation de l'UE sur les substances chimiques, comme le règlement REACH mentionné précédemment. Ce règlement, qui traite de l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction des substances chimiques, est régulièrement modifié (environ une fois par an, voire deux) pour inclure des critères plus stricts, notamment en ce qui concerne les perturbateurs endocriniens. (253,254) (255)

La SNPE a donc été mise en place dans un contexte d'incertitude réglementaire, voire de flou juridique, et de préoccupations croissantes concernant les perturbateurs endocriniens, tant au niveau français qu'europpéen. Elle visait à renforcer les mesures de protection en France et à promouvoir une réglementation plus stricte au niveau européen.

### 1.3. Mise en place de la stratégie nationale : objectifs et acteurs impliqués

L'objectif de la SNPE 1, débutée en 2014, était de réduire l'exposition des populations et de l'environnement aux perturbateurs endocriniens (256). La SNPE 2, à son tour, a été adoptée par la France en 2019. Ses objectifs restent sensiblement similaires à ceux de la première, puisqu'elle vise à approfondir et renforcer les engagements pris et les actions menées lors de cette dernière. Globalement, les objectifs et actions menés lors de ces plans gouvernementaux peuvent être regroupés en 3 axes principaux :

#### 1.3.1. L'accélération de la recherche et du développement des connaissances :

Cet axe comprend le développement et l'amélioration des méthodes de test et d'évaluation des risques, le soutien à la recherche fondamentale, la surveillance des populations et de l'environnement et la réalisation d'études épidémiologiques. Il vise ainsi à améliorer notre compréhension des perturbateurs endocriniens, de leurs modes d'action et de leurs effets sur la santé humaine et l'environnement.

#### 1.3.2. L'information, la sensibilisation et la formation des professionnels et du public :

Cet axe vise à fournir aux différents acteurs, soit les professionnels de santé, les travailleurs exposés et le grand public, les informations nécessaires pour prendre des décisions éclairées concernant les perturbateurs endocriniens. Cela comprend la diffusion d'informations accessibles et compréhensibles, la formation des professionnels de santé, notamment par le

biais de campagnes de sensibilisation et de formation, et le développement d'outils pédagogiques pour les établissements scolaires.

### 1.3.3. L'action publique :

Cet axe vise à renforcer l'expertise nécessaire à la mise en œuvre de mesures de protection efficaces, y compris par le biais de l'évaluation des risques et de la mise en place de critères d'identification des perturbateurs endocriniens. Dans le même temps, il aspire à réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens par le biais de mesures réglementaires, de l'élaboration de normes, et de l'encouragement à la substitution de ces substances par des alternatives plus sûres. Cela comprend également la promotion de cette question au niveau européen et international.

La mise en place de ces stratégies a impliqué de nombreux acteurs, notamment :

- **Des ministères et des agences gouvernementales** : le ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie, qui a joué un rôle clé dans leur élaboration et a coordonné leur mise en œuvre. Il porte aujourd'hui le nom de « ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires ». Mais aussi d'autres ministères, comme le Ministère de l'Agriculture, le Ministère de l'Éducation Nationale, le Ministère de l'Économie et des Finances et le Ministère de la Santé et de la Prévention. Sans oublier bien sûr l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) et l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), parmi les nombreuses agences ayant participé aux projets.
- **Les chercheurs et les scientifiques** : Les chercheurs et les scientifiques ont joué un rôle important dans le développement des connaissances sur les perturbateurs endocriniens et dans l'évaluation des risques associés à ces substances.
- **Les ONG et les associations de consommateurs** : Ces organisations ont contribué à sensibiliser le public à la question des perturbateurs endocriniens et ont participé à l'élaboration des stratégies.
- **Les entreprises et les industriels** : Ces acteurs ont également été impliqués dans la mise en œuvre des SNPE, notamment en ce qui concerne la substitution des perturbateurs endocriniens par des alternatives plus sûres.



Leur mise en place a donc nécessité une coordination et une collaboration étroites entre de nombreux acteurs, et a su porter un accent de plus en plus prononcé sur la réduction de l'exposition aux perturbateurs endocriniens et la protection de la santé humaine et de l'environnement.

En février 2018, une mission conjointe composée de trois inspections générales, à savoir la CGAAER, la CGEDD et l'IGAS, a évalué le fonctionnement de la SNPE 1 (251). Un rapport présentant les résultats de cette évaluation et des recommandations a été remis au gouvernement. Nous verrons un peu plus loin les détails de ce rapport. Ultérieurement, en 2021, un bilan de mi-parcours de la SNPE 2 a été publié. Il nous servira, avec le rapport susmentionné et d'autres publications officielles, comme élément de référence pour l'analyse de la stratégie qui fait l'objet de ce travail.

## 2. Evolution de la stratégie nationale française sur les perturbateurs endocriniens

### 2.1. Articulation des plans d'action gouvernementaux

La France est parmi les pays européens les plus dévoués à la santé environnementale. Suite à la Conférence de Budapest en 2004, elle met en place un Plan National Santé Environnement (PNSE) tous les cinq ans (257). Ces plans consécutifs, ancrés dans le code de la santé publique, ont engendré des progrès significatifs pour minimiser l'effet de l'environnement sur la santé. Ils ont aussi permis une prise en compte accrue de la santé environnementale à travers toutes les régions du pays, ainsi que l'élaboration de programmes de recherche bien structurés.

Le PNSE est une stratégie globale mise en place par le gouvernement français pour prévenir les risques sanitaires liés à l'environnement (258). Les Perturbateurs Endocriniens ont été une préoccupation constante tout au long de ces plans, avec une attention croissante au fil du temps, comme en témoignent les Stratégies Nationales sur les Perturbateurs Endocriniens.

#### 2.1.1. PNSE 1 (2004-2008) et SNPE 1

Le PNSE1 était centré sur la prévention des risques sanitaires liés à l'environnement (258). Il a marqué la première prise de conscience politique majeure du lien entre santé et environnement en France. Cependant, le PNSE1 ne faisait pas spécifiquement référence aux PE, car la science des PE en était à ses débuts et les preuves de leur impact étaient encore en train d'être recueillies.

#### 2.1.2. PNSE2 (2009-2013) et SNPE 1

Le PNSE2 a commencé à aborder plus directement la question des PE, avec l'objectif d'améliorer la connaissance et la gestion des risques liés aux PE(258). C'est durant cette période que la première Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens a été élaborée (2014). La SNPE 1 visait à améliorer la connaissance des PE, à informer et à former le public et les professionnels, et à agir pour réduire l'exposition aux PE.

### 2.1.3. PNSE 3 (2015-2019) et SNPE 2

Le PNSE 3 a renforcé l'attention portée aux PE et a mis l'accent sur la réduction de l'exposition aux PE (258). Lancé par le Ministère de la Santé et le Ministère de l'Environnement, il met l'accent sur trois axes principaux :

- **Réduire l'exposition aux polluants de l'air intérieur** : Cette priorité comprend des actions pour réduire les polluants dans les logements, les écoles et autres bâtiments publics.
- **Prévenir les maladies chroniques liées à l'environnement** : Cet axe comprend des actions pour prévenir l'asthme, les allergies, les cancers et d'autres maladies chroniques liées à l'environnement.
- **Intégrer la santé environnementale dans les politiques locales** : Cette priorité vise à encourager les collectivités locales à prendre en compte la santé environnementale dans leurs politiques et leurs actions.

Le PNSE3 reconnaît spécifiquement les perturbateurs endocriniens comme un problème de santé environnementale et prévoit des actions pour réduire l'exposition à ces substances. Il appelle également à une meilleure information du public sur les risques associés aux perturbateurs endocriniens. C'est en parallèle de celui-ci que la deuxième Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE 2) a été élaborée, avant sa mise en œuvre en 2019.

### 2.1.4. PNSE 4 (2021-2025) et SNPE 2

Le 4ème Plan National Santé Environnement (PNSE 4) a été lancé en mai 2021, copiloté par les ministères des Solidarités et de la Santé et de la Transition écologique, et résulte d'une concertation avec diverses parties prenantes (258). Il s'inscrit dans un contexte où les préoccupations environnementales et sanitaires sont croissantes, notamment en raison de la crise de la Covid-19 et des interrogations sur le lien entre la santé humaine, animale et environnementale.

Le PNSE 4 propose des actions pour comprendre et réduire les risques liés aux substances chimiques, aux agents physiques et infectieux, et s'aligne avec la démarche « Une seule santé ». Il poursuit quatre objectifs principaux sur cinq ans, déclinés en vingt actions :

- **Informier et former** sur l'état de l'environnement et les bonnes pratiques, en utilisant des technologies numériques innovantes pour permettre à chacun d'être acteur de son environnement et de sa santé. Par exemple, le service numérique Recosanté propose aux citoyens une information quotidienne sur la qualité de l'air, assortie d'une recommandation de bon comportement à adopter pour protéger sa santé des impacts de la pollution de l'air ambiant. Ce service prend la forme d'une lettre d'information numérique. (259)
- **Réduire les expositions environnementales** affectant la santé humaine et celle des écosystèmes, en luttant contre diverses nuisances et en améliorant la qualité de l'air, la tranquillité sonore, etc.
- **Démultiplier les actions concrètes** menées par les collectivités locales, en encourageant les initiatives locales innovantes et en partageant les outils et les expériences à travers une plateforme collaborative.
- **Mieux connaître les expositions et les effets** de l'environnement sur la santé, en créant un espace de partage de données et en investissant dans la recherche pour comprendre l'exposome et les pathogènes émergents liés aux zoonoses.

Le PNSE 4 complète également les propositions de la France au niveau européen et les actions spécifiques de l'État en matière de santé environnement au niveau national, notamment sur la qualité de l'air, l'usage des produits phytopharmaceutiques, les perturbateurs endocriniens, et la préservation de la biodiversité.

(258)

La SNPE 2 s'inscrit donc dans le cadre plus large des PNSE 3 et surtout 4, en mettant en œuvre des actions spécifiques pour réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens et en contribuant à l'objectif global de prévention des maladies chroniques liées à l'environnement.

En somme, les PNSE et les SNPE sont étroitement liés et se renforcent mutuellement. Les SNPE ont permis de mettre en œuvre des mesures spécifiques pour aborder la question des PE dans le cadre plus large des PNSE. Les PNSE, à leur tour, ont fourni un cadre stratégique pour aborder les questions de santé environnementale, y compris les PE. Les deux stratégies ont évolué conjointement, reflétant une prise de conscience croissante de l'impact des PE sur la santé et l'environnement.

## 2.2. SNPE en 3 axes : synthèse, progression, perspectives et limites.

### 2.2.1. Axe 1 : Former et informer

#### 2.2.1.1. Établir une liste des substances

##### *Contexte et objectifs :*

La caractérisation des substances en tant que perturbateurs endocriniens est complexe. De nombreuses listes de ces substances existent, mais elles varient en termes de robustesse scientifique, rendant difficile pour le public d'accéder à une information claire et pour les évaluateurs de prioriser leurs études. L'Anses a été chargée d'établir une méthodologie pour prioriser les substances à étudier et de créer une liste transversale de substances chimiques en fonction de leur potentiel en tant que perturbateurs endocriniens. Cette liste couvrira tous les usages de ces substances, comme dans les pesticides et cosmétiques. Une fois évaluées, l'Anses publiera une liste mise à jour, catégorisant les substances selon le niveau de preuve scientifique, et ces informations seront également partagées au niveau européen. L'Anses a également pour objectif d'évaluer 9 substances depuis 2021, après avoir eu pour cible 6 substances par an en 2019 et 2020.

##### *Avancées :*

En juin 2020, grâce à une collaboration entre plusieurs États européens incluant la France, le Danemark, la Suède, les Pays-Bas, la Belgique et l'Espagne, un site web a été lancé pour répertorier les substances identifiées comme perturbateurs endocriniens selon la réglementation européenne. Ce site a plusieurs objectifs :

- Améliorer la transparence et la coopération entre les différentes agences nationales et européennes, dont l'ECHA (Agence européenne des produits chimiques) et l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments).
- Retirer rapidement du marché les substances les plus néfastes.
- Aider l'industrie à être proactive contre les substances préoccupantes.
- Sensibiliser les citoyens sur les dangers potentiels des perturbateurs endocriniens.

Le site est divisé en trois listes :

- Liste I : Substances reconnues comme perturbateurs endocriniens suite à une évaluation européenne.
- Liste II : Substances en cours d'évaluation.

- Liste III : Substances considérées comme perturbateurs endocriniens par au moins un des États membres participants.

Plusieurs substances ont été évaluées par l'Anses dans le cadre de la SNPE 2 pour leur caractère perturbateur. Par exemple, l'agence a déposé des dossiers sur le bisphénol B et le résorcinol, et elle a également lancé des évaluations sur d'autres substances, mais certains de ces travaux ont été suspendus ou restent indécis faute de données suffisantes.

Le 15 avril 2021, l'Anses a publié une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur potentielle activité endocrine. Cette liste de 16 substances prioritaires permettra d'accélérer les évaluations. L'Anses a également élaboré une méthodologie pour catégoriser ces perturbateurs en tant qu'avérés, présumés ou suspectés (249).

L'Anses travaille étroitement avec d'autres États membres pour renforcer la collaboration et accélérer les évaluations au niveau européen. Ces efforts contribuent également à un projet de l'ECHA visant à cartographier toutes les substances commercialisées en Europe dans un outil appelé "Univers des substances chimiques" afin d'identifier rapidement les familles de substances nécessitant une intervention réglementaire.

#### *Perspectives :*

Sur la base de ses travaux et de son programme en cours, l'Anses procédera à une évaluation détaillée des substances listées, les classant en trois catégories : perturbateur endocrinien avéré, présumé et suspecté. L'agence vise également à collaborer avec ses partenaires européens pour rapidement obtenir une liste catégorisée de ces substances. Cette méthodologie permettra une plus grande efficacité dans l'application du principe de précaution, qui a une volonté plus protectrice que le principe de prévention. Nous aborderons ce point plus loin.

(260)

#### 2.2.1.2. Informer les citoyens sur les produits chimiques dont les perturbateurs endocriniens

##### *Contexte et objectifs :*

Il existe une forte demande sociétale pour une information claire sur les perturbateurs endocriniens et autres produits chimiques. Cependant, l'information disponible est souvent fragmentée et technique. Une sensibilisation approfondie est cruciale pour réduire l'exposition, car elle couvre la présence de produits chimiques dans notre environnement, les risques associés à leur utilisation et les précautions à prendre. Dans le cadre de la SNPE 2, des actions sont entreprises pour fournir une information accessible au consommateur sur les produits

courants, diffuser ces informations via un site web et mener des campagnes de sensibilisation locales.

*Avancées :*

**une réglementation en faveur de l'accès du public à l'information :** La loi "AGEC" du 10 février 2020 stipule qu'à partir du 1er janvier 2022, les vendeurs doivent informer les consommateurs de la présence de perturbateurs endocriniens reconnus par l'Anses dans certains produits à risque (261). Cette information doit être disponible numériquement pour être intégrée, par exemple, dans des applications pour smartphones. Un décret détaillant l'application de cette loi sera bientôt discuté. Par ailleurs, la Commission européenne a exprimé en octobre 2020 sa volonté d'inclure davantage les perturbateurs endocriniens dans la réglementation. Des discussions sont en cours pour les intégrer dans le règlement "CLP", permettant ainsi d'étiqueter les produits contenant ces substances comme dangereux, à l'instar de ceux contenant des substances CMR (262).

**Une multiplication des actions de sensibilisation :** La stratégie vise à sensibiliser les citoyens aux perturbateurs endocriniens, notamment via les professionnels de santé. Une action phare est la mise en place du site "Agir Pour Bébé", qui deviendra ensuite "1000-premiers-jours.fr"(263). Ce site informe les futurs parents, en particulier les femmes enceintes, sur les dangers des expositions chimiques et met à leur disposition une information claire et vérifiée sur l'influence des environnements affectifs, sociaux, physiques et chimiques sur leur santé et celle de leur enfant.

Par ailleurs, la Commission européenne tient annuellement un forum sur les perturbateurs endocriniens afin de renforcer les échanges et de promouvoir les avancées réglementaires à différentes échelles. Lors du forum de décembre 2020, Barbara Pompili (ministre de la transition écologique) a présenté la stratégie française et a invité à un partage renforcé d'informations entre les pays concernés par ce sujet (264). Une présentation de l'application web "EASIS", qui vise à atteindre ce but de simplification et d'optimisation des échanges internationaux sur le sujet, s'est déroulée lors du dernier forum de Mars 2023 (265).

*Perspectives :*

La France intensifiera ses efforts pour établir une définition européenne des perturbateurs endocriniens, similaire à celle des substances "CMR". Des campagnes nationales, en particulier dans les établissements jeunes, diffuseront des informations sur les risques des perturbateurs

endocriniens. Santé publique France continuera de promouvoir son site "1000 premiers jours", avec une communication destinée aux professionnels de santé et de la petite enfance mais aussi aux futurs parents et ceux d'enfants de moins de 2 ans

### 2.2.1.3. Former et s'appuyer sur les réseaux des professionnels, notamment des professionnels de santé, acteurs de la prévention auprès de la population

#### *Contexte et objectifs :*

La formation des professionnels poursuit deux buts : informer la population par le biais des acteurs de prévention et protéger les professionnels exposés aux perturbateurs endocriniens. Elle cible les professionnels de santé et de la petite enfance, acteurs clés de la prévention, ainsi que ceux exposés dans des secteurs comme le bâtiment, l'agriculture et les cosmétiques, afin de les sensibiliser aux risques et aux méthodes de réduction de l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

#### *Avancées :*

Dans ce contexte, les professionnels de santé bénéficient d'une formation continue, avec l'inscription de ce sujet dans les orientations prioritaires du développement professionnel continu (DPC) pour 2020-2022, prolongée pour 2023-2024. L'EHESP a ainsi lancé en 2020 une formation en ligne centrée sur les perturbateurs endocriniens, visant à équiper les professionnels de santé des outils nécessaires pour sensibiliser leurs patients (266).

Dans certains hôpitaux, les plateformes PREVENIR (PREvention, ENvIronnement, Reproduction) offrent des consultations spécifiques sur les dangers liés aux perturbateurs endocriniens, avec une attention particulière portée sur les problèmes de fertilité et les pathologies de la grossesse (267).

Dans le cadre de la protection des travailleurs exposés, l'AFPA a réalisé un inventaire des professions les plus à risque pour proposer des formations adaptées.

Le CNFPT a élaboré une stratégie de formation sur le sujet, ciblant divers métiers des collectivités, allant des services de santé aux services de l'eau et des espaces verts. En mars et avril 2021, quatre journées de séminaires apprenants ont été programmées, et un document récapitulatif des webinaires et séminaires a été publié en ligne (268).



*Perspectives :*

Pour intégrer le risque lié aux perturbateurs endocriniens dans les titres et certifications professionnelles, une initiative vise à définir le meilleur support de formation. Cette démarche ambitionne d'ancrer durablement un module consacré à la prévention des risques chimiques dans les formations concernées. Le Plan National de Santé Environnement 4 (PNSE 4), introduit en mai 2021, comporte également des mesures pour renforcer la formation continue des professionnels sur les dangers des substances chimiques, avec une focalisation sur les perturbateurs endocriniens.

### 2.2.2. Axe 2 : protéger l'environnement et la population

#### 2.2.2.1. Connaître et gérer l'imprégnation des milieux et l'exposition de la population

*Contexte et objectifs :*

Afin d'optimiser les politiques publiques contre les perturbateurs endocriniens, il est crucial d'approfondir notre compréhension de la contamination des milieux par ces substances. Cette connaissance permettra d'identifier les sources d'exposition et les origines des pollutions, facilitant ainsi leur traitement et élimination.

*Avancées :*

**Recenser et connaître les substances présentes dans l'environnement :** La SNPE 2 met en avant la nécessité de surveiller et valoriser les données relatives à la présence des perturbateurs endocriniens dans l'air, l'eau et le sol. On peut notamment citer les points clés suivants :

**Air :** L'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) lance une campagne "logement" visant à étudier 40 nouvelles substances, dont des perturbateurs endocriniens (269). Par ailleurs, un suivi des pesticides dans l'air ambiant a été démarré en juillet 2021, appuyé par les résultats d'une campagne antérieure où 10 perturbateurs endocriniens ont été identifiés.

(270)

**Eau :** Une surveillance accrue des rejets des stations de traitement des eaux usées est en cours. L'Ineris a étudié 96 substances pour identifier celles ayant un effet perturbateur endocrinien. Les collectivités doivent identifier et prendre des mesures contre les sources d'émissions. De plus, l'Ineris développe une méthode (EASZY) pour quantifier l'activité œstrogénique des substances chimiques, approuvée par l'OCDE. Un groupe de travail, collaborant avec l'OFB,

visé à développer la surveillance des effets biologiques de la contamination chimique dans les milieux aquatiques. (271)

**Sol :** Le Réseau de Mesure de la Qualité des Sols (RMQS) étudie la présence de substances chimiques, y compris des perturbateurs endocriniens, dans le sol. Un rapport du Bureau de Recherches Géologiques et Minières (BRGM), publié en décembre 2020, met en évidence la présence de composés perfluorés (PFAS) dans le sol, et identifie les principales sources, notamment les mousses anti-incendie et l'épandage de boues d'épuration (272).

En conclusion, une surveillance étroite et une valorisation des données concernant les perturbateurs endocriniens sont essentielles pour une meilleure compréhension et gestion de ces substances dans différents milieux. Des mesures sont prises pour surveiller, identifier et prendre des mesures contre les sources de ces perturbateurs.

**Renforcer les connaissances en matière d'exposition des populations aux perturbateurs endocriniens :** L'Ineris s'est penché sur le lien entre l'exposition au bisphénol A (BPA) et son taux dans les urines, en utilisant une modélisation spécifique, la "Physiologically Based Pharmacokinetic" (dite "PBPK") (273). Ces recherches visaient à clarifier les relations entre l'exposition et l'imprégnation, essentielles pour mettre en place des actions pertinentes contre les expositions.

La SNPE 2, quant à elle, s'est concentrée sur l'alimentation comme possible source majeure d'exposition aux perturbateurs endocriniens (274). Dans ce contexte, l'Anses réalise la troisième Étude de l'Alimentation Totale (EAT3). Cette étude évalue le niveau de contamination des aliments par une variété de substances, dont de nombreux perturbateurs endocriniens tels que divers bisphénols, phtalates, PFAS, dioxines, et furanes. Ces substances ont été sélectionnées parmi 300 en considérant le caractère perturbateur endocrinien comme critère prioritaire.

L'échantillonnage, représentatif de la consommation moyenne française, a débuté en mai 2021 et durera une année, couvrant une vaste gamme d'aliments. Les premières analyses ont débuté fin 2022 et les premiers résultats se font encore attendre à ce jour.

**Connaître l'impact des PE sur la biodiversité :** L'impact des perturbateurs endocriniens sur les milieux et la biodiversité nécessite des études plus approfondies. Deux grandes initiatives ont été lancées dans ce sens par l'OFB et l'Ineris :

- **Validation de l'intersexualité comme biomarqueur :** Une étude est en cours pour valider l'intersexualité comme indicateur de la perturbation endocrinienne chez les poissons d'eau douce (275). Après avoir cartographié le phénomène à travers 234 sites en France (hors DROM) en 2019, des investigations supplémentaires sont planifiées sur les sites avec un taux d'intersexualité élevé, pour identifier les substances chimiques responsables. Quatre sites sont examinés chaque année depuis de 2021.
- **Identification des lacunes dans les connaissances :** L'OFB a lancé une étude en novembre 2020 pour cibler les domaines où les connaissances sur les effets des perturbateurs endocriniens sur la faune sauvage doivent être développées (256,276). Ceci comprend un travail d'enquête auprès de plus de 40 scientifiques et une recherche bibliographique pour cartographier les connaissances actuelles. Les premiers résultats montrent des lacunes importantes, notamment pour certains groupes taxonomiques, une compréhension limitée de l'imprégnation du milieu et des espèces terrestres, ainsi qu'un manque d'études de terrain spécifiques. Le travail est en cours de consolidation.

Ensemble, ces études soulignent la nécessité d'une exploration plus détaillée et systématique de l'impact des perturbateurs endocriniens sur l'environnement et la biodiversité.

*Perspectives :*

L'Anses a publié une liste de substances suspectées d'avoir un potentiel de perturbation endocrinienne, une étape décisive pour améliorer la surveillance et la réglementation de ces substances dans divers milieux. Cette liste distingue les substances selon la certitude de leur impact perturbateur, allant de "avérées" à "suspectées".

**Produits de consommation :** Des analyses exploratoires seront menées sur des produits destinés aux populations sensibles, notamment les jouets pour enfants de moins de trois ans, afin d'y détecter la présence de ces substances. Par ailleurs, les produits qui contiennent des perturbateurs endocriniens non réglementés, et qui pourraient exposer le public, seront identifiés pour une possible réglementation ou le retrait volontaire par les fabricants.

**Surveillance environnementale :** Les substances listées seront également recherchées dans le cadre du Réseau de Mesure de la Qualité des Sols. En fonction des résultats, des analyses

supplémentaires pourraient être nécessaires. Des campagnes de surveillance continueront également pour l'air et les milieux aquatiques, notamment vis-à-vis des rejets industriels. L'objectif principal est d'ajuster la gestion des milieux pour minimiser la présence de perturbateurs endocriniens.

**Mise à jour des normes :** La SNPE 2 envisage de réviser les normes de qualité environnementale (NQE) et les valeurs guides environnementales (VGE) pour tenir compte des propriétés perturbatrices endocriniennes des substances. L'Ineris, en collaboration avec l'OFB, est en train d'élaborer une nouvelle méthodologie, principalement centrée sur les polluants spécifiques de l'état écologique (PSEE) (256,277).

En somme, grâce à la publication de cette liste, une surveillance accrue et une réglementation plus stricte des substances perturbatrices endocriniennes sont envisagées, dans le but de protéger à la fois les consommateurs et l'environnement.

**Gestion des PE dans les sols :** La synthèse sur les composés perfluorés a actualisé la matrice activité-polluant, reliant activité industrielle à émission potentielle (278). Une note pour les inspecteurs des installations classées a été publiée par le BRGM fin 2021, avec des recommandations sur la gestion de ces substances. De plus, les informations sur les perturbateurs endocriniens dans les sols seront spécifiquement catégorisées dans le portail de données du Gis Sol, responsable de l'information sur les sols français (279).

**Exposition et imprégnation :** des études continueront de définir la relation entre l'exposition aux perturbateurs et leur imprégnation dans l'organisme. Des revues de modèles PBPK, axées sur les femmes enceintes et les jeunes enfants, sont actuellement en cours par l'Ineris.

**Coordination et partage des connaissances :** Pour améliorer la gestion, une coordination est envisagée entre divers organismes, dont Ineris, Anses, OFB et BRGM. Cela inclut la création d'un inventaire de données d'imprégnation et une expansion de cette collaboration au niveau européen avec le partenariat PARC. Il se concentre sur la surveillance des substances dans l'environnement et l'inclusion potentielle des perturbateurs endocriniens comme étude de cas. Ces perturbateurs sont une priorité pour le programme PARC. (280)

**Accès aux Données de Santé Environnementale :** En collaboration avec le PNSE 4, la SNPE 2 a envisagé la création d'une plateforme pour faciliter l'accès à ces données. Cette plateforme, "Green Data for Health", a été mise en place pour cet objectif. (281)

### 2.2.2.2. Harmoniser la réglementation européenne qui s'applique aux objets du quotidien

*Contexte et objectifs :*

La régulation des perturbateurs endocriniens (PE) à l'échelle de l'Union européenne (UE) présente des incohérences dues à l'évolution diverse des réglementations sectorielles. Actuellement, ces PE sont principalement réglementés par les règlements européens sur les produits phytopharmaceutiques, biocides et REACH, qui envisagent leur interdiction et restriction. Il est crucial d'harmoniser et de renforcer ce cadre juridique pour garantir une protection adéquate de l'environnement et de la santé publique.

*Avancées :*

**Avancées des travaux communautaires :** En 2018, la Commission européenne a dévoilé sa communication sur les perturbateurs endocriniens, lançant ainsi sa stratégie pour les années à venir (282). Une évaluation de la législation actuelle a été mise en œuvre pour examiner si elle protège adéquatement la santé et l'environnement. Les autorités françaises ont activement participé à cette initiative.

En 2020, une feuille de route concernant les produits chimiques fut proposée par la Commission, s'inscrivant dans le Pacte vert européen pour un environnement sans pollution (283). La France, guidée par le ministère de la Transition écologique, a contribué à cette consultation, en plaidant pour des normes plus strictes.

Dix pays européens proactifs, dont la France, ont souligné l'importance d'une stratégie robuste à travers diverses communications. En octobre 2020, la Commission a publié sa stratégie sur les produits chimiques durables, y incluant des mesures concernant les perturbateurs endocriniens, en réponse aux demandes persistantes de la France.

Les points saillants de cette stratégie incluent :

- Une définition uniforme des perturbateurs endocriniens pour tous les secteurs.
- Une interdiction générale des substances dangereuses dans les produits du quotidien, avec quelques exceptions pour des usages essentiels bien définis.
- Une mise à jour du règlement REACH pour aborder la combinaison des substances chimiques et leurs effets cumulatifs.

En mars 2021, le Conseil de l'UE a émis des conclusions sur cette stratégie, fixant des directives claires. Les discussions ont débuté pour adopter une définition commune des perturbateurs endocriniens selon le règlement CLP. En parallèle, un nouveau règlement sur les produits phytopharmaceutiques a été introduit en mars 2021, énumérant certains coformulants liés à la perturbation endocrinienne qui ne devraient pas être inclus. L'Anse s'occupe de la mise en œuvre de ce règlement.

En Avril 2022, La Commission fait avancer les travaux sur les restrictions applicables aux substances chimiques nocives en publiant une nouvelle feuille de route visant à accélérer le processus d'interdiction des substances les plus nocives pour la santé humaine et l'environnement dans les objets du quotidien, notamment en révisant à nouveau le règlement REACH (284).

En bref, l'UE, avec une contribution notable de la France, s'efforce d'améliorer la réglementation autour des perturbateurs endocriniens pour assurer une meilleure protection de la santé publique et de l'environnement.

**Contrôle des produits par les autorités :** les autorités françaises sont activement engagées dans le contrôle et la surveillance des perturbateurs endocriniens pour garantir le respect des normes européennes. La Direction générale des douanes et droits indirects (DGDDI) a identifié plusieurs substances, comme du cyclopentasiloxane, des parabènes, et du triclosan dans des produits cosmétiques et du cadmium dans des bijoux fantaisie. Lorsque ces produits ne respectent pas le règlement REACH, ils sont soit détruits, soit renvoyés, avec des sanctions appliquées.

La Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) se concentre également sur le contrôle des risques émergents, notamment les perturbateurs endocriniens dans les produits alimentaires et non-alimentaires. Les contrôles sont basés sur une programmation annuelle, ciblant des produits spécifiques en fonction de plusieurs facteurs. En 2020, la DGCCRF a contrôlé des jouets pour la présence de BPA et de phtalates. Des non-conformités ont été détectées et des mesures adaptées ont été prises, allant de la rédaction d'un procès-verbal à la destruction des produits.

En résumé, les autorités françaises mènent des contrôles réguliers et stricts sur divers produits pour s'assurer de la conformité avec les réglementations relatives aux perturbateurs endocriniens, garantissant ainsi la protection du consommateur.

*Perspectives :*

Un nouveau cadre réglementaire européen est en cours d'adoption pour restreindre l'exposition aux perturbateurs endocriniens, en les interdisant dans les produits de consommation courante, sauf exceptions pour des usages essentiels. La France, durant sa Présidence de l'Union européenne en 2022, a continué de soutenir activement cette cause. Par ailleurs, en 2021, la DGDDI a renforcé ses contrôles, notamment sur des produits comme les gels douches, les crèmes solaires et la bijouterie fantaisie.

2.2.2.3. Guider l'action de l'industrie pour substituer et protéger

*Contexte et objectifs :*

L'introduction d'alternatives sûres aux substances dangereuses, comme les perturbateurs endocriniens, est cruciale pour la sécurité et la santé. En plus de réduire les risques, cela offre aux entreprises l'occasion d'effectuer des économies de temps et d'efforts, et simplifie leur gestion des risques liés à leur utilisation. La substitution stimule également l'innovation industrielle.

*Avancées :*

La SNPE 2 vise la substitution des substances dangereuses, notamment les perturbateurs endocriniens, en encourageant l'innovation des entreprises. Dans ce contexte, le plan "France relance" a alloué une enveloppe de 600 millions d'euros pour des projets de substitution. L'entreprise Valspar a bénéficié de 4 millions d'euros pour développer une alternative aux perturbateurs endocriniens dans les vernis des emballages alimentaires. Les pôles de compétitivité, centres techniques industriels et centres de R&D sont mobilisés pour sensibiliser les acteurs et adapter les solutions à leurs besoins. Pour guider ces entreprises, un guide méthodologique a été élaboré et diffusé, et un site dédié à la substitution a été créé par l'Ineris. Ce dernier propose également des études sectorielles et des fiches technico-économiques sur la substitution de certaines substances.

*Perspectives :*

Suite aux retours des démarches de sensibilisation, la Direction Générale des Entreprises envisage de créer un appel à manifestation d'intérêt (AMI) pour identifier, sélectionner et soutenir des projets axés sur la substitution des substances dangereuses. Par ailleurs, l'Ineris, en partenariat avec l'ECHA, a organisé un atelier sur la substitution dans le textile, en

novembre 2021. Le site de l'Ineris sera également mis à jour avec des informations sur les substances poly- et perfluorés (PFAS). Pour assurer la sécurité des travailleurs, une fois les perturbateurs endocriniens identifiés, des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) et des indicateurs biologiques pourront être définis, permettant la mise en œuvre de stratégies pour réduire les expositions.

### 2.2.3. Axe 3 : améliorer les connaissances

#### 2.2.3.1. Accélérer la recherche pour comprendre et adapter au mieux notre gestion des risques et la réglementation

##### *Contexte et objectifs :*

Depuis la mise en lumière du phénomène de perturbation endocrinienne dans les années 90, la recherche sur ces substances a évolué significativement. La première stratégie (SNPE 1) a renforcé la recherche française dans ce domaine. Toutefois, des défis demeurent en termes de compréhension des mécanismes d'action et des effets. La SNPE 2 vise à accélérer la recherche sur les perturbateurs endocriniens et envisage la mise en place d'une plateforme pour favoriser la reconnaissance et la validation internationale des méthodes de test. Elle préconise également une meilleure coordination entre les institutions de recherche spécialisées et les mécanismes de financement, tant au niveau national qu'international.

##### *Avancées :*

**Mise en place de la plateforme PEPPER :** la Commission européenne vise à accélérer le développement de méthodes de détection des perturbateurs endocriniens dans le contexte de sa stratégie sur les produits chimiques. Bien qu'il existe des méthodes validées internationalement, elles ne couvrent pas tous les mécanismes d'action. En l'absence de validation internationale, la régulation de ces substances est compliquée. Pour répondre à ce défi, des acteurs publics et privés ont créé PEPPER, une plateforme de recherche publique-privée lancée fin 2019, dédiée à la prévalidation de méthodes d'essai pour les perturbateurs endocriniens. PEPPER vise à identifier, évaluer et promouvoir des méthodes pertinentes afin de les faire reconnaître internationalement. Trois méthodes ont été présentées en octobre 2020, traitant de différents aspects de la perturbation endocrinienne. PEPPER collabore étroitement avec des experts et des institutions internationales, et son influence s'étend au niveau européen avec la participation d'acteurs et d'institutions de plusieurs pays et agences européennes.



**Renforcement de la coordination nationale** : la progression de la recherche sur les perturbateurs endocriniens nécessite un financement adéquat. La DGRI et le CGDD ont fourni un état des lieux de cette recherche en France et en Europe, y compris les sources de financement telles que l'ANR et le PNR EST de l'Anses. L'intérêt pour la qualité de l'environnement et son impact sur la santé s'est renforcé au niveau européen, comme en témoigne le programme Horizon Europe et l'allocation de 150 M€ de la Commission pour deux réseaux de projets. Ces financements ont soutenu des études sur l'exposition aux perturbateurs, leur mécanisme d'action et leurs effets, mettant en lumière des problématiques comme l'exposition fœtale au bisphénol S et les effets des bisphénols sur le système immunitaire des souris.

*Perspectives :*

La plateforme Pepper se prépare à lancer des opérations visant à valider la transférabilité des méthodes avec l'aide de laboratoires participants, en vue de soumettre ces méthodes à l'OCDE. En octobre 2021, Pepper a entamé un nouveau cycle pour sélectionner trois nouvelles méthodes. Ces avancées renforcent sa visibilité en France et en Europe, attirant d'autres acteurs économiques. Cependant, malgré les financements reçus, de nombreux défis subsistent en matière de connaissance des perturbateurs endocriniens, tant pour la santé humaine que pour les écosystèmes. Il est essentiel d'approfondir la recherche sur de nouvelles substances, d'étudier des fonctions cibles autres que le système reproductif, d'améliorer l'évaluation des effets existants (relations dose-réponse non monotones, effet cocktail, effet transgénérationnel...) et de développer des biomarqueurs afin de caractériser finement les expositions. De plus, la coordination de la recherche européenne doit continuer, avec la France prenant les devants via l'Anses pour coordonner un partenariat, "PARC", consacré à l'évaluation des risques chimiques, soutenu par un financement de la Commission de 200 M€.

(285)

2.2.3.2. Surveiller les indicateurs sanitaires et développer des données d'imprégnation de la population

*Contexte et objectifs :*

La SNPE 2 envisage d'intensifier la surveillance des indicateurs liés à la santé reproductive, tels que les cancers de la prostate et du sein, le sex-ratio à la naissance, l'endométriose, les fibromes utérins, les symptômes du syndrome de dysgénésie testiculaire et la puberté précoce,

initialement définis dans la première stratégie. De plus, elle compte étendre la surveillance à d'autres indicateurs sanitaires associés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

*Avancées :*

Santé publique France a continué, dans le prolongement des actions entamées sous la SNPE 1, à surveiller certains indicateurs de santé reproductive. En mars 2021, une publication concernant les variations du risque de cryptorchidies en France a été diffusée. Cette maladie, dont les causes demeurent incertaines, pourrait être associée à une perturbation des hormones masculines ou à un retard de développement intra-utérin.

(286)

Pour établir les nouvelles orientations du programme national de biosurveillance, Santé publique France a initié une concertation avec des experts, créant ainsi un comité thématique avec la participation de multiples acteurs nationaux et internationaux spécialisés en biosurveillance. Ce comité vise à structurer et améliorer la production de données de biosurveillance en France ainsi qu'à élaborer une stratégie pour valoriser efficacement ces données.

*Perspectives :*

La mise à jour des indicateurs de santé reproductive, notamment le fibrome utérin, l'endométriose, la puberté précoce et le sex-ratio, est en cours et fait encore l'objet de publications. En outre, Santé Publique France envisage d'ajouter d'autres indicateurs liés aux perturbateurs endocriniens. Afin de déterminer lesquels, une consultation d'experts est organisée avec la méthode de consensus Delphi, pour évaluer le poids des preuves, la pertinence épidémiologique et les préoccupations sociétales. En ce qui concerne le nouveau programme de biosurveillance, une première réunion a eu lieu au début de 2021. D'autres ont suivi jusqu'à mi-2022, avec un lancement prévu en 2023.

(276,287,288)

#### 2.2.4. Limites globales

##### 2.2.4.1. Manque de réglementation exhaustive

Bien que des progrès aient été réalisés, les SNPE n'ont pas encore abouti à une réglementation exhaustive de toutes les catégories de substances à caractère de perturbation endocrinienne. Certains critères d'identification et de classification des substances restent en débat, ce qui peut rendre difficile l'adoption de mesures réglementaires cohérentes.

##### 2.2.4.2. Coordination des acteurs

La mise en œuvre de ces stratégies implique de coordonner les actions de plusieurs acteurs, tels que les autorités sanitaires, les organismes de réglementation, les chercheurs et les industriels. Cette coordination peut parfois être longue, complexe et nécessite une collaboration étroite pour atteindre les objectifs fixés.

##### 2.2.4.3. Temps de mise en œuvre

La mise en œuvre complète des différentes mesures peut prendre du temps en raison de la complexité du sujet et des processus législatifs. Il peut y avoir des retards dans l'adoption et la mise en application des réglementations proposées.

##### 2.2.4.4. Défis scientifiques

L'identification précise des perturbateurs endocriniens et de leurs effets sur la santé humaine est un défi scientifique majeur. Les mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens sont encore peu compris en raison de la complexité des interactions de ces derniers avec le système hormonal et il peut être difficile de relier directement l'exposition à ces substances à des effets néfastes spécifiques, ce qui complique les prises de décisions réglementaires qui demandent des preuves scientifiques solides.

##### 2.2.4.5. Résistance de l'industrie

Certains secteurs industriels peuvent résister aux mesures réglementaires liées aux perturbateurs endocriniens, principalement en raison d'enjeux économiques. Il peut en effet être difficile de trouver un équilibre entre la protection de la santé publique et les intérêts économiques. Il y a plusieurs raisons à cela :

- *Coût économique :*

Pour certaines industries, l'abandon des perturbateurs endocriniens peut entraîner des coûts importants. Cela peut inclure le coût de la recherche et du développement de produits de substitution, la modification des processus de production, le retrait et le remplacement des produits existants, et la perte de revenus si les produits de substitution sont moins efficaces ou plus coûteux.

- *Absence de substituts appropriés :*

Dans certains cas, il peut être difficile de trouver des substituts appropriés aux perturbateurs endocriniens. Par exemple, certains plastifiants utilisés dans la production de plastiques sont connus pour être des perturbateurs endocriniens, mais trouver des substituts qui ont les mêmes propriétés et qui sont sûrs peut être un défi.

- *Manque de clarté réglementaire :*

Les réglementations concernant les perturbateurs endocriniens peuvent être complexes et difficiles à interpréter, ce qui peut créer de l'incertitude pour l'industrie. De plus, la réglementation peut varier d'un pays à l'autre, ce qui complique encore plus la situation pour les entreprises qui opèrent à l'échelle internationale.

Un exemple notable de résistance de l'industrie a été observé lors de la mise en place de la réglementation européenne sur les perturbateurs endocriniens. Plusieurs groupes industriels, notamment le European Chemical Industry Council (Cefic), ont exprimé leurs préoccupations quant à l'approche de l'Union Européenne en matière de réglementation des perturbateurs endocriniens, affirmant qu'elle pourrait avoir des conséquences économiques négatives et qu'elle n'était pas suffisamment basée sur des preuves scientifiques. Certains groupes, dont la Suède, ont même intenté des actions en justice contre la Commission européenne pour contester la réglementation.

Ces défis montrent pourquoi il est crucial que les stratégies sur les perturbateurs endocriniens soient soutenues par une solide base scientifique, une communication claire et une coopération entre les gouvernements, l'industrie et les autres parties prenantes. De cette manière, on peut travailler à la fois pour protéger la santé humaine et l'environnement, et pour soutenir une transition juste et viable pour l'industrie.

Malgré ces limites, les SNPE ont jeté les bases d'une approche nationale visant à réduire les risques liés aux perturbateurs endocriniens en France. Elles ont contribué à sensibiliser les acteurs concernés, à renforcer la réglementation et à promouvoir la recherche dans ce domaine. Cependant, la mise en œuvre continue de cette stratégie et l'adoption de mesures réglementaires supplémentaires sont nécessaires pour atteindre les objectifs de protection de la santé publique et de préservation de l'environnement fixés dans le cadre des PNSE et des SNPE.

En somme, la mise en œuvre de la SNPE représente un défi de taille, mais aussi une occasion unique de faire progresser la science, de promouvoir l'innovation, d'éduquer le public et les professionnels de santé, et d'adopter des réglementations plus strictes pour protéger la santé humaine et l'environnement. En relevant ces défis, la France a l'opportunité de jouer un rôle de leader dans la gestion des perturbateurs endocriniens à l'échelle nationale et internationale, contribuant ainsi à un environnement plus sûr et à une meilleure santé pour tous.

(289–294)

## CONCLUSION

Après avoir examiné en profondeur le vaste domaine des perturbateurs endocriniens, nous sommes en mesure de faire le point sur l'importance critique de cette problématique, non seulement pour la santé humaine, mais également pour la biodiversité et les écosystèmes.

Commençons par rappeler que le système endocrinien est un réseau complexe et interconnecté d'organes, de glandes et de processus physiologiques. Il est responsable de la régulation de nombreuses fonctions vitales dans l'organisme, allant de la reproduction à la croissance, en passant par le métabolisme et l'humeur. La première partie de ce travail a mis en lumière à quel point ce système est essentiel au bon fonctionnement et à l'équilibre du corps humain. Cette compréhension est capitale pour saisir les risques induits par les perturbateurs endocriniens sur notre santé.

La deuxième partie de la thèse a abordé les perturbateurs endocriniens, ces composés chimiques d'origine naturelle ou synthétique qui peuvent interférer avec les fonctions normales du système endocrinien. Nous avons exploré la manière dont ils peuvent mimer ou bloquer l'action des hormones, conduisant à une multitude de troubles. De la baisse de la fertilité à l'augmentation

des cancers hormono-dépendants, en passant par des anomalies du développement chez les enfants, les dangers potentiels des perturbateurs endocriniens sont manifestes.

Cependant, ce qui ressort également de cette section, c'est le défi inhérent à l'étude de ces composés. Les interactions hormonales sont, de par leur nature, complexes, et déterminer les effets exacts d'un perturbateur endocrinien donné peut être une tâche herculéenne. Cela est d'autant plus vrai lorsque l'on considère que les individus peuvent être exposés à une myriade de ces composés tout au long de leur vie, créant une complexité supplémentaire dans l'évaluation des risques.

Enfin, la troisième partie a exploré l'émergence et l'évolution des SNPE, ainsi que les réglementations actuelles en France et en Europe. Il est clair que, face à la prise de conscience de la gravité potentielle des menaces posées par les perturbateurs endocriniens, des efforts ont été déployés pour réguler et contrôler leur utilisation et leur mise sur le marché. Cependant, il existe toujours de nombreux défis, notamment en ce qui concerne la mise à jour des réglementations pour tenir compte des dernières découvertes scientifiques, la mise en œuvre effective des règlements et la communication des risques au grand public.

L'attente du public pour une intervention et une protection plus robuste est palpable. La défiance croissante envers les autorités souligne l'urgence d'une action décisive, d'une recherche continue et d'une communication transparente. Les perturbateurs endocriniens s'inscrivent comme un rappel poignant de la manière dont les interventions humaines, qu'il s'agisse d'innovations industrielles ou de pratiques agricoles, peuvent avoir des conséquences imprévues et à long terme sur la santé et l'environnement.

En conclusion, alors que nous progressons dans le XXI<sup>e</sup> siècle, une prise de conscience collective et une action internationale sont plus que jamais nécessaires pour répondre aux défis posés par les perturbateurs endocriniens. Cela nécessitera non seulement une réglementation plus stricte, mais aussi une recherche soutenue, des technologies de détection améliorées et une éducation approfondie du public. Dans cet effort, chaque étape de la recherche, chaque réglementation mise en place et chaque citoyen informé nous rapproche d'un avenir où le bien-être humain et la protection de l'environnement sont véritablement au cœur de nos préoccupations.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Koenig Ronald, Rosen Clifford. Elsevier Asia Bookstore. [cité 6 août 2023]. Williams Textbook of Endocrinology: 14th edition | Shlomo Melmed | ISBN: 9780323555968. Disponible sur: <https://www.asia.elsevierhealth.com/williams-textbook-of-endocrinology-9780323555968.html>
2. Constanti A, Bartke A, Khardori R. Basic Endocrinology for Students of Pharmacy and Allied Clinical Health Sciences. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 1998.
3. Zoeller RT, Tan SW, Tyl RW. General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Crit Rev Toxicol.* 2007;37(1-2):11-53.
4. Axelstad M, Hass U, Scholze M, Christiansen S, Kortenkamp A, Boberg J. EDC IMPACT: Reduced sperm counts in rats exposed to human relevant mixtures of endocrine disrupters. *Endocr Connect.* janv 2018;7(1):139-48.
5. Skakkebaek NE. A Brief Review of the Link between Environment and Male Reproductive Health: Lessons from Studies of Testicular Germ Cell Cancer. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(4):240-6.
6. Johansson HKL, Svingen T, Fowler PA, Vinggaard AM, Boberg J. Environmental influences on ovarian dysgenesis - developmental windows sensitive to chemical exposures. *Nat Rev Endocrinol.* juill 2017;13(7):400-14.
7. Amano I, Takatsuru Y, Khairinisa MA, Kokubo M, Haijima A, Koibuchi N. Effects of Mild Perinatal Hypothyroidism on Cognitive Function of Adult Male Offspring. *Endocrinology.* 1 avr 2018;159(4):1910-21.
8. Ghassabian A, Trasande L. Disruption in Thyroid Signaling Pathway: A Mechanism for the Effect of Endocrine-Disrupting Chemicals on Child Neurodevelopment. *Front Endocrinol.* 2018;9:204.
9. Jefferson WN, Kinyamu HK, Wang T, Miranda AX, Padilla-Banks E, Suen AA, et al. Widespread enhancer activation via ER $\alpha$  mediates estrogen response in vivo during uterine development. *Nucleic Acids Res.* 20 juin 2018;46(11):5487-503.
10. Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, Burks D, Quesada I, et al. Bisphenol A Exposure during Pregnancy Disrupts Glucose Homeostasis in Mothers and Adult Male Offspring. *Environ Health Perspect.* sept 2010;118(9):1243-50.
11. Cano-Sancho G, Salmon AG, La Merrill MA. Association between Exposure to p,p'-DDT and Its Metabolite p,p'-DDE with Obesity: Integrated Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect.* 18 sept 2017;125(9):096002.
12. Heindel JJ, Skalla LA, Joubert BR, Dilworth CH, Gray KA. Review of developmental origins of health and disease publications in environmental epidemiology. *Reprod Toxicol Elmsford N.* mars 2017;68:34-48.



13. Sifakis S, Androutopoulos VP, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ Toxicol Pharmacol.* avr 2017;51:56-70.
14. Giulivo M, Lopez de Alda M, Capri E, Barceló D. Human exposure to endocrine disrupting compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. *Environ Res.* nov 2016;151:251-64.
15. Scsukova S, Rollerova E, Bujnakova Mlynarcikova A. Impact of endocrine disrupting chemicals on onset and development of female reproductive disorders and hormone-related cancer. *Reprod Biol.* déc 2016;16(4):243-54.
16. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology.* sept 2012;153(9):4097-110.
17. Kopp R, Martínez IO, Legradi J, Legler J. Exposure to endocrine disrupting chemicals perturbs lipid metabolism and circadian rhythms. *J Environ Sci China.* déc 2017;62:133-7.
18. Ms M, A N, Rm S. Polluted Pathways: Mechanisms of Metabolic Disruption by Endocrine Disrupting Chemicals. *Curr Environ Health Rep* [Internet]. juin 2017 [cité 7 août 2023];4(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28432637/>
19. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012 [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241505031>
20. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009 | EFSA [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5311>
21. US EPA O. Framework for Human Health Risk Assessment to Inform Decision Making [Internet]. 2013 [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.epa.gov/risk/framework-human-health-risk-assessment-inform-decision-making>
22. Office of Environmental Health Hazard Assessment. Green chemistry hazard traits, section 69403.4 endocrine toxicity, California Code of Regulations, Division 4.5, Title 22, Chapter 54. OEHHA - Recherche Google [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Office+of+Environmental+Health+Hazard+Assessment.+Green+chemistry+hazard+traits%2C+section+69403.4+endocrine+toxicity%2C+California+Code+of+Regulations%2C+Division+4.5%2C+Title+22%2C+Chapter+54.+OEHHA>
23. International Programme on Chemical Safety. Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors [Internet]. World Health Organization; 2002 [cité 7 août 2023]. Report No.: WHO/PCS/EDC/02.2. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67357>
24. Actions taken by the Ministry of Health, Labor and Welfare [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <http://www.nihs.go.jp/edc/english/actions/index.htm>

25. OECD. Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption [Internet]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2018 [cité 7 août 2023]. Disponible sur: [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/guidance-document-on-standardised-test-guidelines-for-evaluating-chemicals-for-endocrine-disruption-2nd-edition\\_9789264304741-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/guidance-document-on-standardised-test-guidelines-for-evaluating-chemicals-for-endocrine-disruption-2nd-edition_9789264304741-en)
26. Rudén C. What influences a health risk assessment? *Toxicol Lett.* 15 déc 2006;167(3):201-4.
27. Rudén C. Principles and practices of health risk assessment under current EU regulations. *Regul Toxicol Pharmacol RTP.* févr 2006;44(1):14-23.
28. Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF, Fritz JM, Portier CJ, Rusyn I, et al. Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* juin 2016;124(6):713-21.
29. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Division on Earth and Life Studies, Board on Environmental Studies and Toxicology, Committee on Incorporating 21st Century Science into Risk-Based Evaluations. Using 21st Century Science to Improve Risk-Related Evaluations [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017 [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424983/>
30. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* juin 2009;30(4):293-342.
31. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* déc 2015;36(6):E1-150.
32. Sabir S, Akash MSH, Fiayyaz F, Saleem U, Mehmood MH, Rehman K. Role of cadmium and arsenic as endocrine disruptors in the metabolism of carbohydrates: Inserting the association into perspectives. *Biomed Pharmacother.* 1 juin 2019;114:108802.
33. Álvarez-Muñoz D, Rodríguez-Mozaz S, Jacobs S, Serra-Compte A, Cáceres N, Sioen I, et al. Pharmaceuticals and endocrine disruptors in raw and cooked seafood from European market: Concentrations and human exposure levels. *Environ Int.* 1 oct 2018;119:570-81.
34. Pamplona-Silva M, Mazzeo D, Bianchi J, Marin-Morales M. Estrogenic Compounds: Chemical Characteristics, Detection Methods, Biological and Environmental Effects. *Water Air Soil Pollut.* 22 avr 2018;229:144.
35. Bilal M, Iqbal HMN. Persistence and impact of steroidal estrogens on the environment and their laccase-assisted removal. *Sci Total Environ.* 10 nov 2019;690:447-59.
36. Aris AZ, Mohd Hir ZA, Razak MR. Metal-organic frameworks (MOFs) for the adsorptive removal of selected endocrine disrupting compounds (EDCs) from aqueous solution: A review. *Appl Mater Today.* 1 déc 2020;21:100796.

37. Wu Y, Wang J, Wei Y, Chen J, Kang L, Long C, et al. Maternal exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs) and preterm birth: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Environ Pollut*. 1 janv 2022;292:118264.
38. Hernandez ME, Gore AC. Chemical contaminants — a toxic mixture for neurodevelopment. *Nat Rev Endocrinol*. juin 2017;13(6):322-3.
39. González-González RB, Rodríguez-Hernández JA, Araújo RG, Sharma P, Parra-Saldívar R, Ramirez-Mendoza RA, et al. Prospecting carbon-based nanomaterials for the treatment and degradation of endocrine-disrupting pollutants. *Chemosphere*. 1 juin 2022;297:134172.
40. Palanza P, Paterlini S, Brambilla MM, Ramundo G, Caviola G, Gioiosa L, et al. Sex-biased impact of endocrine disrupting chemicals on behavioral development and vulnerability to disease: Of mice and children. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 févr 2021;121:29-46.
41. Rocha MJ, Cruzeiro C, Reis M, Pardal MÂ, Rocha E. Pollution by endocrine disruptors in a southwest European temperate coastal lagoon (Ria de Aveiro, Portugal). *Environ Monit Assess*. 19 janv 2016;188(2):101.
42. Errico S, Nicolucci C, Migliaccio M, Micale V, Mita DG, Diano N. Analysis and occurrence of some phenol endocrine disruptors in two marine sites of the northern coast of Sicily (Italy). *Mar Pollut Bull*. 15 juill 2017;120(1):68-74.
43. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, et al. Estimating Burden and Disease Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2015;100(4):1245-55.
44. The burden of endocrine-disrupting chemicals in the USA | *Nature Reviews Endocrinology* [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.198>
45. Zhou Y, Wu S, Zhou H, Huang H, Zhao J, Deng Y, et al. Chiral pharmaceuticals: Environment sources, potential human health impacts, remediation technologies and future perspective. *Environ Int*. 1 déc 2018;121:523-37.
46. Carnevali O, Notarstefano V, Olivotto I, Graziano M, Gallo P, Di Marco Pisciotano I, et al. Dietary administration of EDC mixtures: A focus on fish lipid metabolism. *Aquat Toxicol*. 1 avr 2017;185:95-104.
47. Santonicola S, Ferrante MC, Leo G di, Murru N, Anastasio A, Mercogliano R. Study on endocrine disruptors levels in raw milk from cow's farms: Risk assessment. *Ital J Food Saf*. 7 nov 2018;7(3):7668.
48. Wagner M, Oehlmann J. Endocrine disruptors in bottled mineral water: total estrogenic burden and migration from plastic bottles. *Environ Sci Pollut Res*. 1 mai 2009;16(3):278-86.
49. Xu EG, Chan SN, Choi KW, Lee JHW, Leung KMY. Tracking major endocrine disruptors in coastal waters using an integrative approach coupling field-based study and hydrodynamic modeling. *Environ Pollut*. 1 févr 2018;233:387-94.

50. Endocrine-disrupting chemicals in the Pearl River Delta and coastal environment: sources, transfer, and implications | SpringerLink [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10653-014-9618-3>
51. Wilk BK, Fudala-Ksiazek S, Szopińska M, Luczkiewicz A. Landfill leachates and wastewater of maritime origin as possible sources of endocrine disruptors in municipal wastewater. *Environ Sci Pollut Res*. 1 sept 2019;26(25):25690-701.
52. Huerta B, Rodriguez-Mozaz S, Nannou C, Nakis L, Ruhí A, Acuña V, et al. Determination of a broad spectrum of pharmaceuticals and endocrine disruptors in biofilm from a waste water treatment plant-impacted river. *Sci Total Environ*. 1 janv 2016;540:241-9.
53. Krantzberg G, Hartley P. Feasible policy development and implementation for the destruction of endocrine disruptors in wastewater. *Sci Total Environ*. 1 août 2018;631-632:246-51.
54. Chen Y, Yang J, Yao B, Zhi D, Luo L, Zhou Y. Endocrine disrupting chemicals in the environment: Environmental sources, biological effects, remediation techniques, and perspective. *Environ Pollut*. oct 2022;310:119918.
55. Yu K, Zhang X, Tan X, Ji M, Chen Y, Tao Y, et al. Transgenerational impairment of ovarian induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) associated with Igf2 and H19 in adult female rat. *Toxicology*. 1 déc 2019;428:152311.
56. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1 juill 2015;40(1):241-58.
57. Vieira WT, de Farias MB, Spaolonzi MP, da Silva MGC, Adeodato Vieira MG. Endocrine-disrupting compounds: Occurrence, detection methods, effects and promising treatment pathways—A critical review. *J Environ Chem Eng*. 1 févr 2021;9(1):104558.
58. Brander SM, Gabler MK, Fowler NL, Connon RE, Schlenk D. Pyrethroid Pesticides as Endocrine Disruptors: Molecular Mechanisms in Vertebrates with a Focus on Fishes. *Environ Sci Technol*. 6 sept 2016;50(17):8977-92.
59. Esteban S, Moreno-Merino L, Matellanes R, Catalá M, Gorga M, Petrovic M, et al. Presence of endocrine disruptors in freshwater in the northern Antarctic Peninsula region. *Environ Res*. 1 mai 2016;147:179-92.
60. González-González RB, Parra-Arroyo L, Parra-Saldívar R, Ramirez-Mendoza RA, Iqbal HMN. Nanomaterial-based catalysts for the degradation of endocrine-disrupting chemicals – A way forward to environmental remediation. *Mater Lett*. 1 févr 2022;308:131217.
61. Les perturbateurs endocriniens - Environnement [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Environnement/Perturbateurs-endocriniens>
62. Annamalai J, Namasivayam V. Endocrine disrupting chemicals in the atmosphere: Their effects on humans and wildlife. *Environ Int*. 1 mars 2015;76:78-97.

63. Ji C, Song Q, Chen Y, Zhou Z, Wang P, Liu J, et al. The potential endocrine disruption of pesticide transformation products (TPs): The blind spot of pesticide risk assessment. *Environ Int.* 1 avr 2020;137:105490.
64. McKinlay R, Plant JA, Bell JNB, Voulvoulis N. Calculating human exposure to endocrine disrupting pesticides via agricultural and non-agricultural exposure routes. *Sci Total Environ.* 15 juill 2008;398(1):1-12.
65. Ewence A, Brescia S, Johnson I, Rumsby PC. An approach to the identification and regulation of endocrine disrupting pesticides. *Food Chem Toxicol.* 1 avr 2015;78:214-20.
66. Kaushal J, Khatri M, Arya SK. A treatise on Organophosphate pesticide pollution: Current strategies and advancements in their environmental degradation and elimination. *Ecotoxicol Environ Saf.* 1 janv 2021;207:111483.
67. Intisar A, Ramzan A, Sawaira T, Kareem AT, Hussain N, Din MI, et al. Occurrence, toxic effects, and mitigation of pesticides as emerging environmental pollutants using robust nanomaterials – A review. *Chemosphere.* 1 avr 2022;293:133538.
68. Singh A, Dhiman N, Kar AK, Singh D, Purohit MP, Ghosh D, et al. Advances in controlled release pesticide formulations: Prospects to safer integrated pest management and sustainable agriculture. *J Hazard Mater.* 5 mars 2020;385:121525.
69. Parra-Arroyo L, González-González RB, Castillo-Zacarías C, Melchor Martínez EM, Sosa-Hernández JE, Bilal M, et al. Highly hazardous pesticides and related pollutants: Toxicological, regulatory, and analytical aspects. *Sci Total Environ.* 10 févr 2022;807:151879.
70. Gayathri S, Dev VV, Shiny Raj R, Krishnakumar A, Vishnu Maya TM, Anoop Krishnan K. Spatiotemporal evaluation of hydrochemical facies and pesticide residues in the cardamom plantations of Southern Western Ghats, India. *Environ Nanotechnol Monit Manag.* 1 déc 2021;16:100599.
71. Nehra M, Dilbaghi N, Marrazza G, Kaushik A, Sonne C, Kim KH, et al. Emerging nanobiotechnology in agriculture for the management of pesticide residues. *J Hazard Mater.* 5 janv 2021;401:123369.
72. Zhang J, Zhang J, Liu R, Gan J, Liu J, Liu W. Endocrine-Disrupting Effects of Pesticides through Interference with Human Glucocorticoid Receptor. *Environ Sci Technol.* 5 janv 2016;50(1):435-43.
73. Zhang Z, Du G, Gao B, Hu K, Kaziem AE, Li L, et al. Stereoselective endocrine-disrupting effects of the chiral triazole fungicide prothioconazole and its chiral metabolite. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. août 2019;251:30-6.
74. Endocrine disrupting potential and reproductive dysfunction in male mice exposed to deltamethrin - A Ben Slima, Y Chtourou, M Barkallah, H Fetoui, T Boudawara, R Gdoura, 2017 [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0960327116646617>

75. Ventura C, Nieto MRR, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Rodriguez H, Cao G, et al. Pesticide chlorpyrifos acts as an endocrine disruptor in adult rats causing changes in mammary gland and hormonal balance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1 févr 2016;156:1-9.
76. García J, Ventura MI, Requena M, Hernández AF, Parrón T, Alarcón R. Association of reproductive disorders and male congenital anomalies with environmental exposure to endocrine active pesticides. *Reprod Toxicol*. 1 août 2017;71:95-100.
77. Monteagudo C, Mariscal-Arcas M, Heras-Gonzalez L, Ibañez-Peinado D, Rivas A, Olea-Serrano F. Effects of maternal diet and environmental exposure to organochlorine pesticides on newborn weight in Southern Spain. *Chemosphere*. 1 août 2016;156:135-42.
78. Benjamin S, Masai E, Kamimura N, Takahashi K, Anderson RC, Faisal PA. Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *J Hazard Mater*. 15 oct 2017;340:360-83.
79. Bu Z, Wang J, Yu W, Li B. Dermal exposure to phthalates in home environment: Handwipes, influencing factors and implications. *Build Environ*. 1 avr 2018;133:1-7.
80. Czernych R, Chraniuk M, Zagożdżon P, Wolska L. Characterization of estrogenic and androgenic activity of phthalates by the XenoScreen YES/YAS in vitro assay. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1 juill 2017;53:95-104.
81. Herrero Ó, Planelló R, Morcillo G. The plasticizer benzyl butyl phthalate (BBP) alters the ecdysone hormone pathway, the cellular response to stress, the energy metabolism, and several detoxication mechanisms in *Chironomus riparius* larvae. *Chemosphere*. 1 juin 2015;128:266-77.
82. Liu T, Li N, Zhu J, Yu G, Guo K, Zhou L, et al. Effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate on the hypothalamus-pituitary-ovarian axis in adult female rats. *Reprod Toxicol*. 1 juill 2014;46:141-7.
83. Capela D, Mhaouty-Kodja S. Quand l'exposition à un perturbateur endocrinien environnemental affecte le comportement de cour chez le mâle. *médecine/sciences*. 1 mars 2018;34(3):211-4.
84. Buluş AD, Aşci A, Erkekoglu P, Balci A, Andiran N, Koçer-Gümüşel B. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. *Toxicol Mech Methods*. 1 sept 2016;26(7):493-500.
85. Hyun Kim D, Min Choi S, Soo Lim D, Roh T, Jun Kwack S, Yoon S, et al. Risk assessment of endocrine disrupting phthalates and hormonal alterations in children and adolescents. *J Toxicol Environ Health A*. 2 nov 2018;81(21):1150-64.
86. Xie F, Chen X, Weng S, Xia T, Sun X, Luo T, et al. Effects of two environmental endocrine disruptors di-n-butyl phthalate (DBP) and mono-n-butyl phthalate (MBP) on human sperm functions in vitro. *Reprod Toxicol*. 1 janv 2019;83:1-7.
87. Mankidy R, Wiseman S, Ma H, Giesy JP. Biological impact of phthalates. *Toxicol Lett*. 13 févr 2013;217(1):50-8.

88. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in multimedia environment of Heshan coal district, Guangxi: distribution, source diagnosis and health risk assessment | SpringerLink [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10653-015-9781-1>
89. Premnath N, Mohanrasu K, Guru Raj Rao R, Dinesh GH, Prakash GS, Ananthi V, et al. A crucial review on polycyclic aromatic Hydrocarbons - Environmental occurrence and strategies for microbial degradation. *Chemosphere*. 1 oct 2021;280:130608.
90. Tongo I, Ogbeide O, Ezemonye L. Human health risk assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in smoked fish species from markets in Southern Nigeria. *Toxicol Rep*. 1 janv 2017;4:55-61.
91. Louvado A, Gomes NCM, Simões MMQ, Almeida A, Cleary DFR, Cunha A. Polycyclic aromatic hydrocarbons in deep sea sediments: Microbe–pollutant interactions in a remote environment. *Sci Total Environ*. 1 sept 2015;526:312-28.
92. Zhang Y, Dong S, Wang H, Tao S, Kiyama R. Biological impact of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons (ePAHs) as endocrine disruptors. *Environ Pollut*. 1 juin 2016;213:809-24.
93. Yin S, Tang M, Chen F, Li T, Liu W. Environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): The correlation with and impact on reproductive hormones in umbilical cord serum. *Environ Pollut*. 1 janv 2017;220:1429-37.
94. Wen J, Pan L. Short-term exposure to benzo[a]pyrene disrupts reproductive endocrine status in the swimming crab *Portunus trituberculatus*. *Comp Biochem Physiol Part C Toxicol Pharmacol*. 1 août 2015;174-175:13-20.
95. Movahedinia A, Salamat N, Kheradmand P. Effects of the environmental endocrine disrupting compound benzo[a]pyrene on thyroidal status of abu mullet (*Liza abu*) during short-term exposure. *Toxicol Rep*. 1 janv 2018;5:377-82.
96. Huang GY, Liu YS, Liang YQ, Shi WJ, Yang YY, Liu SS, et al. Endocrine disrupting effects in western mosquitofish *Gambusia affinis* in two rivers impacted by untreated rural domestic wastewaters. *Sci Total Environ*. 15 sept 2019;683:61-70.
97. Cathey AL, Watkins DJ, Rosario ZY, Vélez Vega CM, Loch-Carusio R, Alshawabkeh AN, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure results in altered CRH, reproductive, and thyroid hormone concentrations during human pregnancy. *Sci Total Environ*. 20 déc 2020;749:141581.
98. Roslund MI, Rantala S, Oikarinen S, Puhakka R, Hui N, Parajuli A, et al. Endocrine disruption and commensal bacteria alteration associated with gaseous and soil PAH contamination among daycare children. *Environ Int*. 1 sept 2019;130:104894.
99. Dishaw LV, J Macaulay L, Roberts SC, Stapleton HM. Exposures, mechanisms, and impacts of endocrine-active flame retardants. *Curr Opin Pharmacol*. 1 déc 2014;19:125-33.

100. Gu SY, Ekpeghere KI, Kim HY, Lee IS, Kim DH, Choo G, et al. Brominated flame retardants in marine environment focused on aquaculture area: Occurrence, source and bioaccumulation. *Sci Total Environ.* 1 déc 2017;601-602:1182-91.
101. Fromme H, Becher G, Hilger B, Völkel W. Brominated flame retardants – Exposure and risk assessment for the general population. *Int J Hyg Environ Health.* 1 janv 2016;219(1):1-23.
102. Venier M, Audy O, Vojta Š, Bečanová J, Romanak K, Melymuk L, et al. Brominated flame retardants in the indoor environment — Comparative study of indoor contamination from three countries. *Environ Int.* 1 sept 2016;94:150-60.
103. Lyche JL, Rosseland C, Berge G, Polder A. Human health risk associated with brominated flame-retardants (BFRs). *Environ Int.* 1 janv 2015;74:170-80.
104. Saunders DMV, Podaima M, Wiseman S, Giesy JohnP. Effects of the brominated flame retardant TBCO on fecundity and profiles of transcripts of the HPGL-axis in Japanese medaka. *Aquat Toxicol.* 1 mars 2015;160:180-7.
105. Kharlyngdoh JB, Pradhan A, Asnake S, Walstad A, Ivarsson P, Olsson PE. Identification of a group of brominated flame retardants as novel androgen receptor antagonists and potential neuronal and endocrine disrupters. *Environ Int.* 1 janv 2015;74:60-70.
106. Kharlyngdoh JB, Pradhan A, Olsson PE. Androgen receptor modulation following combination exposure to brominated flame-retardants. *Sci Rep.* 19 mars 2018;8(1):4843.
107. Noyes PD, Stapleton HM. PBDE flame retardants. *Endocr Disruptors.* 1 janv 2014;2(1):e29430.
108. Feiteiro J, Mariana M, Cairrão E. Health toxicity effects of brominated flame retardants: From environmental to human exposure. *Environ Pollut.* 15 sept 2021;285:117475.
109. Park H, Park E, Chang YS. Ten-year time trend of dioxins in human serum obtained from metropolitan populations in Seoul, Korea. *Sci Total Environ.* 1 févr 2014;470-471:1338-45.
110. Abdel-Gawad FKh, Osman O, Bassem SM, Nassar HF, Temraz TA, Elhaes H, et al. Spectroscopic analyses and genotoxicity of dioxins in the aquatic environment of Alexandria. *Mar Pollut Bull.* 1 févr 2018;127:618-25.
111. Guo Z, Xie HQ, Zhang P, Luo Y, Xu T, Liu Y, et al. Dioxins as potential risk factors for autism spectrum disorder. *Environ Int.* 1 déc 2018;121:906-15.
112. Warenik-Bany M, Strucinski P, Piskorska-Pliszczynska J. Dioxins and PCBs in game animals: Interspecies comparison and related consumer exposure. *Environ Int.* 1 avr 2016;89-90:21-9.
113. Caspersen IH, Haugen M, Schjøllberg S, Vejrup K, Knutsen HK, Brantsæter AL, et al. Maternal dietary exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) is associated with language delay in 3year old Norwegian children. *Environ Int.* 1 mai 2016;91:180-7.



114. Iszatt N, Stigum H, Govarts E, Murinova LP, Schoeters G, Trnovec T, et al. Perinatal exposure to dioxins and dioxin-like compounds and infant growth and body mass index at seven years: A pooled analysis of three European birth cohorts. *Environ Int.* 1 sept 2016;94:399-407.
115. Costa EMF, Spritzer PM, Hohl A, Bachega TASS. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* mars 2014;58:153-61.
116. Brulport A, Le Corre L, Chagnon MC. Chronic exposure of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces an obesogenic effect in C57BL/6J mice fed a high fat diet. *Toxicology.* 1 sept 2017;390:43-52.
117. Hattori Y, Takeda T, Fujii M, Taura J, Ishii Y, Yamada H. Dioxin-induced fetal growth retardation: the role of a preceding attenuation in the circulating level of glucocorticoid. *Endocrine.* 1 nov 2014;47(2):572-80.
118. You YA, Mohamed EA, Rahman MS, Kwon WS, Song WH, Ryu BY, et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin can alter the sex ratio of embryos with decreased viability of Y spermatozoa in mice. *Reprod Toxicol.* 1 avr 2018;77:130-6.
119. Miyashita C, Araki A, Mitsui T, Itoh S, Goudarzi H, Sasaki S, et al. Sex-related differences in the associations between maternal dioxin-like compounds and reproductive and steroid hormones in cord blood: The Hokkaido study. *Environ Int.* 1 août 2018;117:175-85.
120. Sorg O. AhR signalling and dioxin toxicity. *Toxicol Lett.* 15 oct 2014;230(2):225-33.
121. Katarzyńska D, Hrabia A, Kowalik K, Sechman A. Comparison of the in vitro effects of TCDD, PCB 126 and PCB 153 on thyroid-restricted gene expression and thyroid hormone secretion by the chicken thyroid gland. *Environ Toxicol Pharmacol.* 1 mars 2015;39(2):496-503.
122. Takuma M, Ushijima K, Kumazaki M, Ando H, Fujimura A. Influence of dioxin on the daily variation of insulin sensitivity in mice. *Environ Toxicol Pharmacol.* 1 sept 2015;40(2):349-51.
123. Ma L, Yates SR. A review on structural elucidation of metabolites of environmental steroid hormones via liquid chromatography–mass spectrometry. *TrAC Trends Anal Chem.* 1 déc 2018;109:142-53.
124. Aufartová J, Mahugo-Santana C, Sosa-Ferrera Z, Santana-Rodríguez JJ, Nováková L, Solich P. Determination of steroid hormones in biological and environmental samples using green microextraction techniques: An overview. *Anal Chim Acta.* 17 oct 2011;704(1):33-46.
125. Developmental and Functional Effects of Steroid Hormones on the Neuroendocrine Axis and Spinal Cord - Zubeldia-Brenner - 2016 - *Journal of Neuroendocrinology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jne.12401>

126. Merlo F, Speltini A, Maraschi F, Sturini M, Profumo A. HPLC-MS/MS multiclass determination of steroid hormones in environmental waters after preconcentration on the carbonaceous sorbent HA-C@silica. *Arab J Chem*. 1 mars 2020;13(3):4673-80.
127. Kolodziej EP, Harter T, Sedlak DL. Dairy Wastewater, Aquaculture, and Spawning Fish as Sources of Steroid Hormones in the Aquatic Environment. *Environ Sci Technol*. 1 déc 2004;38(23):6377-84.
128. Zhang FS, Xie YF, Li XW, Wang DY, Yang LS, Nie ZQ. Accumulation of steroid hormones in soil and its adjacent aquatic environment from a typical intensive vegetable cultivation of North China. *Sci Total Environ*. 15 déc 2015;538:423-30.
129. Biswas S, Kranz WL, Shapiro CA, Snow DD, Bartelt-Hunt SL, Mamo M, et al. Effect of rainfall timing and tillage on the transport of steroid hormones in runoff from manure amended row crop fields. *J Hazard Mater*. 15 févr 2017;324:436-47.
130. Sacdal R, Madriaga J, Espino MP. Overview of the analysis, occurrence and ecological effects of hormones in lake waters in Asia. *Environ Res*. 1 mars 2020;182:109091.
131. Combalbert S, Bellet V, Dabert P, Bernet N, Balaguer P, Hernandez-Raquet G. Fate of steroid hormones and endocrine activities in swine manure disposal and treatment facilities. *Water Res*. 1 mars 2012;46(3):895-906.
132. Du B, Fan G, Yu W, Yang S, Zhou J, Luo J. Occurrence and risk assessment of steroid estrogens in environmental water samples: A five-year worldwide perspective. *Environ Pollut*. 1 déc 2020;267:115405.
133. Leal CS, Mesquita DP, Amaral AL, Amaral AM, Ferreira EC. Environmental impact and biological removal processes of pharmaceutically active compounds: The particular case of sulfonamides, anticonvulsants and steroid estrogens. *Crit Rev Environ Sci Technol*. 2 avr 2020;50(7):698-742.
134. Damkjaer K, Weisser JJ, Msigala SC, Mdegela R, Styrihave B. Occurrence, removal and risk assessment of steroid hormones in two wastewater stabilization pond systems in Morogoro, Tanzania. *Chemosphere*. 1 déc 2018;212:1142-54.
135. Plotan M, Elliott CT, Frizzell C, Connolly L. Estrogenic endocrine disruptors present in sports supplements. A risk assessment for human health. *Food Chem*. 15 sept 2014;159:157-65.
136. Yao B, Li R, Yan S, Chan SA, Song W. Occurrence and estrogenic activity of steroid hormones in Chinese streams: A nationwide study based on a combination of chemical and biological tools. *Environ Int*. 1 sept 2018;118:1-8.
137. Yoon K, Kwack SJ, Kim HS, Lee BM. Estrogenic Endocrine-Disrupting Chemicals: Molecular Mechanisms of Actions on Putative Human Diseases. *J Toxicol Environ Health Part B*. 3 avr 2014;17(3):127-74.
138. Fang GZ, Huang GY, Ying GG, Qiu SQ, Shi WJ, Xie L, et al. Endocrine disrupting effects of binary mixtures of 17 $\beta$ -estradiol and testosterone in adult female western mosquitofish (*Gambusia affinis*). *Ecotoxicol Environ Saf*. 15 janv 2021;208:111566.

139. Salgueiro-González N, Muniategui-Lorenzo S, López-Mahía P, Prada-Rodríguez D. Trends in analytical methodologies for the determination of alkylphenols and bisphenol A in water samples. *Anal Chim Acta*. 15 avr 2017;962:1-14.
140. Ismail NAH, Wee SY, Aris AZ. Bisphenol A and alkylphenols concentrations in selected mariculture fish species from Pulau Kukup, Johor, Malaysia. *Mar Pollut Bull*. 1 févr 2018;127:536-40.
141. Pernica M, Poloucká P, Seifertová M, Šimek Z. Determination of alkylphenols in water samples using liquid chromatography–tandem mass spectrometry after pre-column derivatization with dansyl chloride. *J Chromatogr A*. 23 oct 2015;1417:49-56.
142. El-Hefnawy T, Hernandez C, Stabile LP. The endocrine disrupting alkylphenols and 4,4'-DDT interfere with estrogen conversion and clearance by mouse liver cytosol. *Reprod Biol*. 1 sept 2017;17(3):185-92.
143. Xie W, Zhao J, Zhang Q, Ye C, Zheng G, Shan Q, et al. Occurrence, distribution and bioaccumulation of alkylphenols in the Pearl River networks, South China. *Ecol Indic*. 1 mars 2020;110:105847.
144. Grover A, Kaur R, Mohiuddin I, Malik AK, Aulakh JS, Tsang YF, et al. Surfactant-modified Zn/Al-layered double hydroxides for efficient extraction of alkyl phenols from aqueous samples. *Environ Res*. 1 oct 2019;177:108605.
145. Duan X yong, Li Y xia, Li X guo, Zhang D hai, Gao Y. Alkylphenols in surface sediments of the Yellow Sea and East China Sea inner shelf: Occurrence, distribution and fate. *Chemosphere*. 1 juill 2014;107:265-73.
146. Esteban S, Gorga M, Petrovic M, González-Alonso S, Barceló D, Valcárcel Y. Analysis and occurrence of endocrine-disrupting compounds and estrogenic activity in the surface waters of Central Spain. *Sci Total Environ*. 1 janv 2014;466-467:939-51.
147. Amaninejad P, Hosseinzadeh Sahafi H, Soltani M, Hosseini Shekarabi SP. Endocrine disrupting effects of 4-nonylphenol on plasma vitellogenin, reproductive system and histology in koi carp (*Cyprinus carpio*). *Int Aquat Res*. 1 sept 2018;10(3):263-74.
148. Peremiquel-Trillas P, Benavente Y, Martín-Bustamante M, Casabonne D, Pérez-Gómez B, Gómez-Acebo I, et al. Alkylphenolic compounds and risk of breast and prostate cancer in the MCC-Spain study. *Environ Int*. 1 janv 2019;122:389-99.
149. Meier S, Morton HC, Andersson E, Geffen AJ, Taranger GL, Larsen M, et al. Low-dose exposure to alkylphenols adversely affects the sexual development of Atlantic cod (*Gadus morhua*): Acceleration of the onset of puberty and delayed seasonal gonad development in mature female cod. *Aquat Toxicol*. 1 sept 2011;105(1):136-50.
150. Sabbieti MG, Agas D, Palermo F, Mosconi G, Santoni G, Amantini C, et al. 4-Nonylphenol triggers apoptosis and affects 17- $\beta$ -Estradiol receptors in calvarial osteoblasts. *Toxicology*. 18 déc 2011;290(2):334-41.
151. Hejmej A, Kotula-Balak M, Galas J, Bilińska B. Effects of 4-tert-octylphenol on the testes and seminal vesicles in adult male bank voles. *Reprod Toxicol*. 1 janv 2011;31(1):95-105.

152. Zhou Y, Wang Z, Xia M, Zhuang S, Gong X, Pan J, et al. Neurotoxicity of low bisphenol A (BPA) exposure for young male mice: Implications for children exposed to environmental levels of BPA. *Environ Pollut.* 1 oct 2017;229:40-8.
153. Fürhacker M, Scharf S, Weber H. Bisphenol A: emissions from point sources. *Chemosphere.* sept 2000;41(5):751-6.
154. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod.* 1 nov 2002;17(11):2839-41.
155. Matsushima A, Liu X, Okada H, Shimohigashi M, Shimohigashi Y. Bisphenol AF Is a Full Agonist for the Estrogen Receptor ER $\alpha$  but a Highly Specific Antagonist for ER $\beta$ . *Environ Health Perspect.* sept 2010;118(9):1267-72.
156. Durmaz: Urinary bisphenol a levels in girls with... - Google Scholar [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Urinary%20bisphenol%20a%20levels%20in%20girls%20with%20idiopathic%20central%20precocious%20puberty&publication\\_year=2014&author=E.%20Durmaz&author=A.%20Asci&author=P.%20Erkeko%3F%3Flu&author=S.%20Akcurin&author=B.K.%20Gumusel&author=I.%20Bircan](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Urinary%20bisphenol%20a%20levels%20in%20girls%20with%20idiopathic%20central%20precocious%20puberty&publication_year=2014&author=E.%20Durmaz&author=A.%20Asci&author=P.%20Erkeko%3F%3Flu&author=S.%20Akcurin&author=B.K.%20Gumusel&author=I.%20Bircan)
157. Supornsilchai V, Jantarat C, Nosoognoen W, Pornkunwilai S, Wacharasindhu S, Soder O. Increased levels of bisphenol A (BPA) in Thai girls with precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1 nov 2016;29(11):1233-9.
158. Karnam: Evaluation of subacute bisphenol–A toxicity... - Google Scholar [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Evaluation%20of%20subacute%20bisphenol%20-A%20toxicity%20on%20male%20reproductive%20system&publication\\_year=2015&author=S.S.%20Karnam&author=R.C.%20Ghosh&author=S.%20Mondal&author=M.%20Mondal](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Evaluation%20of%20subacute%20bisphenol%20-A%20toxicity%20on%20male%20reproductive%20system&publication_year=2015&author=S.S.%20Karnam&author=R.C.%20Ghosh&author=S.%20Mondal&author=M.%20Mondal)
159. Lan: Bisphenol A disrupts steroidogenesis and induces... - Google Scholar [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Bisphenol%20a%20disrupts%20steroidogenesis%20and%20induces%20a%20sex%20hormone%20imbalance%20through%20c-Jun%20phosphorylation%20in%20leydig%20cells&publication\\_year=2017&author=H.-C.%20Lan&author=K.-Y.%20Wu&author=I.-W.%20Lin&author=Z.-J.%20Yang&author=A.-A.%20Chang&author=M.-C.%20Hu](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Bisphenol%20a%20disrupts%20steroidogenesis%20and%20induces%20a%20sex%20hormone%20imbalance%20through%20c-Jun%20phosphorylation%20in%20leydig%20cells&publication_year=2017&author=H.-C.%20Lan&author=K.-Y.%20Wu&author=I.-W.%20Lin&author=Z.-J.%20Yang&author=A.-A.%20Chang&author=M.-C.%20Hu)
160. Manfo: Adverse effects of bisphenol A on male reproductiv... - Google Scholar [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Adverse%20effects%20of%20bisphenol%20a%20on%20male%20reproductive%20function&publication\\_year=2014&author=F.P.T.%20Manfo&author=R.%20Jubendradass&author=E.A.%20Nantia&author=P.F.%20Moundipa&author=P.%20Mathur](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Adverse%20effects%20of%20bisphenol%20a%20on%20male%20reproductive%20function&publication_year=2014&author=F.P.T.%20Manfo&author=R.%20Jubendradass&author=E.A.%20Nantia&author=P.F.%20Moundipa&author=P.%20Mathur)

161. Martínez-Peña AA, Rivera-Baños J, Méndez-Carrillo LL, Ramírez-Solano MI, Galindo-Bustamante A, Páez-Franco JC, et al. Perinatal administration of bisphenol A alters the expression of tight junction proteins in the uterus and reduces the implantation rate. *Reprod Toxicol*. 1 avr 2017;69:106-20.
162. Yu X, Xue J, Yao H, Wu Q, Venkatesan AK, Halden RU, et al. Occurrence and estrogenic potency of eight bisphenol analogs in sewage sludge from the U.S. EPA targeted national sewage sludge survey. *J Hazard Mater*. 15 déc 2015;299:733-9.
163. Eckstrum KS, Weis KE, Baur NG, Yoshihara Y, Raetzman LT. Icam5 Expression Exhibits Sex Differences in the Neonatal Pituitary and Is Regulated by Estradiol and Bisphenol A. *Endocrinology*. 1 avr 2016;157(4):1408-20.
164. Kharrazian D. The Potential Roles of Bisphenol A (BPA) Pathogenesis in Autoimmunity. *Autoimmune Dis*. 7 avr 2014;2014:e743616.
165. Liu X, Matsushima A, Shimohigashi M, Shimohigashi Y. A Characteristic Back Support Structure in the Bisphenol A-Binding Pocket in the Human Nuclear Receptor ERR $\gamma$ . *PLOS ONE*. 30 juin 2014;9(6):e101252.
166. Feng Y, Jiao Z, Shi J, Li M, Guo Q, Shao B. Effects of bisphenol analogues on steroidogenic gene expression and hormone synthesis in H295R cells. *Chemosphere*. 1 mars 2016;147:9-19.
167. Chan WK, Chan KM. Disruption of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in zebrafish embryo-larvae following waterborne exposure to BDE-47, TBBPA and BPA. *Aquat Toxicol*. 1 févr 2012;108:106-11.
168. Peyre L, Rouimi P, de Sousa G, Héliès-Toussaint C, Carré B, Barcellini S, et al. Comparative study of bisphenol A and its analogue bisphenol S on human hepatic cells: A focus on their potential involvement in nonalcoholic fatty liver disease. *Food Chem Toxicol*. 1 août 2014;70:9-18.
169. Monje L, Varayoud J, Muñoz-de-Toro M, Luque EH, Ramos JG. Exposure of neonatal female rats to bisphenol A disrupts hypothalamic LHRH pre-mRNA processing and estrogen receptor alpha expression in nuclei controlling estrous cyclicity. *Reprod Toxicol*. 1 déc 2010;30(4):625-34.
170. Ozaydın T, Oznurlu Y, Sur E, Celik I, Ulusık D, Dayan M. Effects of bisphenol A on antioxidant system and lipid profile in rats. *Biotech Histochem*. 19 mai 2018;93(4):231-8.
171. Mullainadhan V, Viswanathan MP, Karundevi B. Effect of Bisphenol-A (BPA) on insulin signal transduction and GLUT4 translocation in gastrocnemius muscle of adult male albino rat. *Int J Biochem Cell Biol*. 1 sept 2017;90:38-47.
172. MiR-338 controls BPA-triggered pancreatic islet insulin secretory dysfunction from compensation to decompensation by targeting Pdx-1. [cité 18 août 2023]; Disponible sur: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.201700282R>
173. Sivashanmugam P, Mullainadhan V, Karundevi B. Dose-dependent effect of Bisphenol-A on insulin signaling molecules in cardiac muscle of adult male rat. *Chem Biol Interact*. 25 mars 2017;266:10-6.

174. Weldingh NM, Jørgensen-Kaur L, Becher R, Holme JA, Bodin J, Nygaard UC, et al. Bisphenol A Is More Potent than Phthalate Metabolites in Reducing Pancreatic  $\beta$ -Cell Function. *BioMed Res Int.* 13 févr 2017;2017:e4614379.
175. Khalil N, Ebert JR, Wang L, Belcher S, Lee M, Czerwinski SA, et al. Bisphenol A and cardiometabolic risk factors in obese children. *Sci Total Environ.* 1 févr 2014;470-471:726-32.
176. Han C, Hong YC. Bisphenol A, Hypertension, and Cardiovascular Diseases: Epidemiological, Laboratory, and Clinical Trial Evidence. *Curr Hypertens Rep.* 19 janv 2016;18(2):11.
177. Basini G, Bussolati S, Grolli S, Ramoni R, Grasselli F. Bisphenol A interferes with swine vascular endothelial cell functions. *Can J Physiol Pharmacol.* avr 2017;95(4):365-71.
178. MohanKumar SMJ, Rajendran TD, Vyas AK, Hoang V, Asirvatham-Jeyaraj N, Veiga-Lopez A, et al. Effects of prenatal bisphenol-A exposure and postnatal overfeeding on cardiovascular function in female sheep. *J Dev Orig Health Dis.* févr 2017;8(1):65-74.
179. Watkins DJ, Sánchez BN, Téllez-Rojo MM, Lee JM, Mercado-García A, Blank-Goldenberg C, et al. Phthalate and bisphenol A exposure during in utero windows of susceptibility in relation to reproductive hormones and pubertal development in girls. *Environ Res.* 1 nov 2017;159:143-51.
180. Maćczak A, Cyrkler M, Bukowska B, Michałowicz J. Eryptosis-inducing activity of bisphenol A and its analogs in human red blood cells (in vitro study). *J Hazard Mater.* 15 avr 2016;307:328-35.
181. Gao X, Liang Q, Chen Y, Wang HS. Molecular Mechanisms Underlying the Rapid Arrhythmogenic Action of Bisphenol A in Female Rat Hearts. *Endocrinology.* 1 déc 2013;154(12):4607-17.
182. All news - ECHA [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/-/bpa-being-replaced-by-bps-in-thermal-paper-echa-survey-finds>
183. Chen D, Kannan K, Tan H, Zheng Z, Feng YL, Wu Y, et al. Bisphenol Analogues Other Than BPA: Environmental Occurrence, Human Exposure, and Toxicity—A Review. *Environ Sci Technol.* 7 juin 2016;50(11):5438-53.
184. Fouyet S, Olivier E, Leproux P, Dutot M, Rat P. Bisphenol A, Bisphenol F, and Bisphenol S: The Bad and the Ugly. Where Is the Good? *Life.* avr 2021;11(4):314.
185. Yan Z, Liu Y, Yan K, Wu S, Han Z, Guo R, et al. Bisphenol analogues in surface water and sediment from the shallow Chinese freshwater lakes: Occurrence, distribution, source apportionment, and ecological and human health risk. *Chemosphere.* 1 oct 2017;184:318-28.
186. Bolujoko NB, Unuabonah EI, Alfred MO, Ogunlaja A, Ogunlaja OO, Omorogie MO, et al. Toxicity and removal of parabens from water: A critical review. *Sci Total Environ.* 20 oct 2021;792:148092.

187. Tarapore P, Ouyang B. Perfluoroalkyl Chemicals and Male Reproductive Health: Do PFOA and PFOS Increase Risk for Male Infertility? *Int J Environ Res Public Health*. janv 2021;18(7):3794.
188. Mnif W, Hassine AIH, Bouaziz A, Bartegi A, Thomas O, Roig B. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. juin 2011;8(6):2265-303.
189. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1 nov 2011;127(3):204-15.
190. De Coster S, van Larebeke N. Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action. *J Environ Public Health*. 6 sept 2012;2012:e713696.
191. Monneret C. What is an endocrine disruptor? *C R Biol*. 1 sept 2017;340(9):403-5.
192. Balaguer P, Delfosse V, Grimaldi M, Bourguet W. Structural and functional evidences for the interactions between nuclear hormone receptors and endocrine disruptors at low doses. *C R Biol*. 1 sept 2017;340(9):414-20.
193. Lubrano C, Genovesi G, Specchia P, Costantini D, Mariani S, Petrangeli E, et al. Obesity and Metabolic Comorbidities: Environmental Diseases? *Oxid Med Cell Longev*. 18 mars 2013;2013:e640673.
194. Nohynek GJ, Borgert CJ, Dietrich D, Rozman KK. Endocrine disruption: Fact or urban legend? *Toxicol Lett*. 16 déc 2013;223(3):295-305.
195. Barouki R. Endocrine disruptors: Revisiting concepts and dogma in toxicology. *C R Biol*. 1 sept 2017;340(9):410-3.
196. Campion S, Catlin N, Heger N, McDonnell EV, Pacheco SE, Saffarini C, et al. Male Reprotoxicity and Endocrine Disruption. In: Luch A, éditeur. *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology: Volume 3: Environmental Toxicology* [Internet]. Basel: Springer; 2012 [cité 7 août 2023]. p. 315-60. (Experientia Supplementum). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_11)
197. Fénichel P, Chevalier N. Environmental endocrine disruptors: New diabetogens? *C R Biol*. 1 sept 2017;340(9):446-52.
198. Street ME, Angelini S, Bernasconi S, Burgio E, Cassio A, Catellani C, et al. Current Knowledge on Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) from Animal Biology to Humans, from Pregnancy to Adulthood: Highlights from a National Italian Meeting. *Int J Mol Sci*. juin 2018;19(6):1647.
199. Heindel JJ, Newbold R, Schug TT. Endocrine disruptors and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. nov 2015;11(11):653-61.
200. Janesick AS, Blumberg B. Obesogens: an emerging threat to public health. *Am J Obstet Gynecol*. 1 mai 2016;214(5):559-65.

201. Sargis RM. Metabolic disruption in context: Clinical avenues for synergistic perturbations in energy homeostasis by endocrine disrupting chemicals. *Endocr Disruptors*. 1 janv 2015;3(1):e1080788.
202. Masuo Y, Ishido M. Neurotoxicity of Endocrine Disruptors: Possible Involvement in Brain Development and Neurodegeneration. *J Toxicol Environ Health Part B*. 1 juill 2011;14(5-7):346-69.
203. Gore AC. Neuroendocrine targets of endocrine disruptors. *Horm Athens Greece*. 2010;9(1):16-27.
204. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 1 juin 2019;33(3):101262.
205. Sen A, Sellix MT. The Circadian Timing System and Environmental Circadian Disruption: From Follicles to Fertility. *Endocrinology*. 1 sept 2016;157(9):3366-73.
206. Harding AK, Daston GP, Boyd GR, Lucier GW, Safe SH, Stewart J, et al. Endocrine Disrupting Chemicals Research Program of the U.S. Environmental Protection Agency: Summary of a Peer-Review Report. *Environ Health Perspect*. août 2006;114(8):1276-82.
207. Browne P, Noyes PD, Casey WM, Dix DJ. Application of Adverse Outcome Pathways to U.S. EPA's Endocrine Disruptor Screening Program. *Environ Health Perspect*. 125(9):096001.
208. Ünüvar T, Büyükgebiz A. Fetal and Neonatal Endocrine Disruptors. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 15 avr 2012;4(2):51-60.
209. Sweeney MF, Hasan N, Soto AM, Sonnenschein C. Environmental endocrine disruptors: Effects on the human male reproductive system. *Rev Endocr Metab Disord*. 1 déc 2015;16(4):341-57.
210. Zama AM, Uzumcu M. Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: An ovarian perspective. *Front Neuroendocrinol*. oct 2010;31(4):420-39.
211. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Hum Reprod*. 1 mai 2001;16(5):972-8.
212. Virtanen HE, Rajpert-De Meyts E, Main KM, Skakkebaek NE, Toppari J. Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1 sept 2005;207(2, Supplement):501-5.
213. Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems - Wohlfahrt-Weje - 2009 - Clinical Endocrinology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2009.03545.x>
214. SKAKKEBÆK NE, Holm M, Hoei-Hansen C, Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E. Association between testicular dysgenesis syndrome (TDS) and testicular neoplasia: Evidence from 20 adult patients with signs of maldevelopment of the testis. *APMIS*. 2003;111(1):1-11.



215. Cook MB, Trabert B, McGlynn KA. Organochlorine compounds and testicular dysgenesis syndrome: human data. *Int J Androl.* 2011;34(4pt2):e68-85.
216. Anawalt BD. The silent spermatozoon: are man-made endocrine disruptors killing male fertility? *Asian J Androl.* mars 2013;15(2):165-8.
217. Mínguez-Alarcón L, Gaskins AJ. Female exposure to endocrine disrupting chemicals and fecundity: a review. *Curr Opin Obstet Gynecol.* août 2017;29(4):202.
218. Caserta D, Bordi G, Ciardo F, Marci R, La Rocca C, Tait S, et al. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecol Endocrinol.* 1 mai 2013;29(5):444-7.
219. Marques-Pinto A, Carvalho D. Human infertility: are endocrine disruptors to blame? *Endocr Connect.* 1 sept 2013;2(3):R15-29.
220. Handelsman DJ, Cooper TG. Falling sperm counts and global estrogenic pollution: what have we learned over 20 years? *Asian J Androl.* mars 2013;15(2):159-61.
221. Harvey PW. Adrenocortical endocrine disruption. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1 janv 2016;155:199-206.
222. Martinez-Arguelles DB, Papadopoulos V. Mechanisms Mediating Environmental Chemical-Induced Endocrine Disruption in the Adrenal Gland. *Front Endocrinol [Internet].* 2015 [cité 8 août 2023];6. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2015.00029>
223. Braverman LE, He X, Pino S, Cross M, Magnani B, Lamm SH, et al. The Effect of Perchlorate, Thiocyanate, and Nitrate on Thyroid Function in Workers Exposed to Perchlorate Long-Term. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2005;90(2):700-6.
224. Lamb JC, Boffetta P, Foster WG, Goodman JE, Hentz KL, Rhomberg LR, et al. Critical comments on the WHO-UNEP State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1 juin 2014;69(1):22-40.
225. Watson R. European Commission tables scientific criteria for endocrine disruptors. *BMJ.* 21 juin 2016;353:i3459.
226. Zeng F, Lerro C, Lavoué J, Huang H, Siemiatycki J, Zhao N, et al. Occupational exposure to pesticides and other biocides and risk of thyroid cancer. *Occup Environ Med.* 1 juill 2017;74(7):502-10.
227. Benedetti M, Zona A, Beccaloni E, Carere M, Comba P. Incidence of Breast, Prostate, Testicular, and Thyroid Cancer in Italian Contaminated Sites with Presence of Substances with Endocrine Disrupting Properties. *Int J Environ Res Public Health.* avr 2017;14(4):355.
228. Kim JT, Lee HK. Childhood obesity and endocrine disrupting chemicals. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 31 déc 2017;22(4):219-25.

229. Fujii-Kuriyama Y, Kawajiri K. Molecular mechanisms of the physiological functions of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor, a multifunctional regulator that senses and responds to environmental stimuli. *Proc Jpn Acad Ser B*. 2010;86(1):40-53.
230. Mackowiak B, Wang H. Mechanisms of xenobiotic receptor activation: Direct vs. indirect. *Biochim Biophys Acta BBA - Gene Regul Mech*. 1 sept 2016;1859(9):1130-40.
231. Daly AF, Vanbellinthen JF, Khoo SK, Jaffrain-Rea ML, Naves LA, Guitelman MA, et al. Aryl Hydrocarbon Receptor-Interacting Protein Gene Mutations in Familial Isolated Pituitary Adenomas: Analysis in 73 Families. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mai 2007;92(5):1891-6.
232. Swedenborg E, Rüegg J, Mäkelä S, Pongratz I. Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement in metabolic disorders. *J Mol Endocrinol*. 1 juill 2009;43(1):1-10.
233. Cannavo S, Trimarchi F, Ferraù F. Acromegaly, genetic variants of the aryl hydrocarbon receptor pathway and environmental burden. *Mol Cell Endocrinol*. 5 déc 2017;457:81-8.
234. Jennings JE, Georgitsi M, Holdaway I, Daly AF, Tichomirowa M, Beckers A, et al. Aggressive pituitary adenomas occurring in young patients in a large Polynesian kindred with a germline R271W mutation in the AIP gene. *Eur J Endocrinol*. 1 nov 2009;161(5):799-804.
235. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA) and the Pituitary Adenoma Predisposition due to Mutations in the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein (AIP) Gene. *Endocr Rev*. 1 avr 2013;34(2):239-77.
236. Lloyd C, Grossman A. The AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) gene and its relation to the pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocrine*. 1 août 2014;46(3):387-96.
237. Pesatori AC, Baccarelli A, Consonni D, Lania A, Beck-Peccoz P, Bertazzi PA, et al. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein and pituitary adenomas: a population-based study on subjects exposed to dioxin after the Seveso, Italy, accident. *Eur J Endocrinol*. 1 déc 2008;159(6):699-703.
238. Cannavò S, Ferraù F, Ragonese M, Curtò L, Torre ML, Magistri M, et al. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *Eur J Endocrinol*. 1 oct 2010;163(4):509-13.
239. Cannavo S, Ragonese M, Puglisi S, Romeo PD, Torre ML, Alibrandi A, et al. Acromegaly Is More Severe in Patients With AHR or AIP Gene Variants Living in Highly Polluted Areas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2016;101(4):1872-9.
240. Carson R. *Silent spring*. 40th anniversary ed., 1st Mariner Books ed. Boston: Houghton Mifflin; 2002. 378 p.
241. Wessel GM. Rachel Louise Carson (May 27, 1907 - April 14, 1964). *Mol Reprod Dev*. 2014;81(1):Fm i-Fm i.

242. Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *J Endocrinol.* juin 2017;233(3):R109-29.
243. Sénat [Internet]. 2023 [cité 12 juill 2023]. Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-765.html>
244. Stump DG, O'Connor JC, Lewis JM, Marty MS. Key Lessons from Performance of the U.S. EPA Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) Tier 1 Male and Female Pubertal Assays. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2014;101(1):43-62.
245. European Commission - European Commission [Internet]. [cité 12 juill 2023]. Commission européenne 1999. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP\\_99\\_1007](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_99_1007)
246. Ministères Écologie Énergie Territoires [Internet]. [cité 15 août 2023]. La réglementation REACH. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/reglementation-reach>
247. Ministères Écologie Énergie Territoires [Internet]. [cité 15 août 2023]. La conférence environnementale. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/conference-environnementale>
248. Perturbateur endocrinien et principe de précaution [Internet]. Les perturbateurs endocriniens - Parlons en. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://www.perturbateurendocrinien.fr/pour-aller-plus-loin/principe-de-precaution/>
249. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 22 août 2023]. Accélérer l'évaluation des perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/acc%C3%A9l%C3%A9rer-1%E2%80%99%C3%A9valuation-des-perturbateurs-endocriniens>
250. Perturbateurs endocriniens. Cadre réglementaire - Risques - INRS [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/cadre-reglementaire.html>
251. N° 1828 - Rapport d'information de M. Jean-Louis Roumegas déposé par la commission des affaires européennes sur la stratégie européenne en matière de perturbateurs endocriniens [Internet]. [cité 12 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.assemblee-nationale.fr/14/europe/rap-info/i1828.asp#P430\\_78181](https://www.assemblee-nationale.fr/14/europe/rap-info/i1828.asp#P430_78181)
252. Dietrich DR, von Aulock S, Marquardt H, Blaauboer B, Dekant W, Kehrer J, et al. Scientifically unfounded precaution drives European Commission's recommendations on EDC regulation, while defying common sense, well-established science and risk assessment principles. *ALTEX.* 2013;30(3):381-5.
253. Règlement délégué (UE) 2017/2100 de la Commission du 4 septembre 2017 définissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien, conformément au règlement (UE) n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. ) [Internet]. OJ L sept 4, 2017. Disponible sur: [http://data.europa.eu/eli/reg\\_del/2017/2100/oj/fra](http://data.europa.eu/eli/reg_del/2017/2100/oj/fra)

254. EFSA Scientific Committee. Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. EFSA J [Internet]. mars 2013 [cité 6 août 2023];11(3). Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2013.3132>
255. R ctificatifs & amendements | REACH INFO [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: [https://reach-info.ineris.fr/rectificatifs\\_et\\_amendements](https://reach-info.ineris.fr/rectificatifs_et_amendements)
256. Ministères  cologie énergie Territoires [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/strategie-nationale-sur-perturbateurs-endocriniens>
257. Conférence ministérielle sur l' Environnement et la Santé (4 me : 2004 : Budapest H, Europe WHORO for. Rapport final de la conférence : Quatrième conférence ministérielle sur l' environnement et la santé, Budapest, Hongrie, 23-25 juin 2004 [Internet]. Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Europe; 2005 [cité 15 août 2023]. Report No.: EUR/04/5046267. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/107648>
258. Ministères  cologie énergie Territoires [Internet]. [cité 3 août 2023]. Le plan national santé environnement (PNSE). Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/plan-national-sante-environnement-pnse>
259. Recosant  - Connaître son environnement. Agir pour sa santé [Internet]. [cité 3 août 2023]. Disponible sur: <https://recosante.beta.gouv.fr/>
260. The ED Lists | Endocrine Disruptor List [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://edlists.org/the-ed-lists>
261. LOI né 2020-105 du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire (1). 2020-105 févr 10, 2020.
262. Règlement (CE) n o 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n o 1907/2006 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L déc 16, 2008. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj/fra>
263. 1000 premiers jours - Là  t tout commence [Internet]. [cité 15 août 2023]. 1000 premiers jours - Là  t tout commence. Disponible sur: <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/node>
264. European Commission. Directorate General for Environment. Second annual forum on endocrine disruptors: exchanging knowledge, identifying challenges, building synergies : 17 18 December 2020, forum report. [Internet]. LU: Publications Office; 2021 [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2779/32496>
265. European Commission. Directorate General for Environment. Fourth annual forum on endocrine disruptors :exchanging knowledge, identifying challenges, building synergies : 21 22 September 2022 : forum report. [Internet]. LU: Publications Office; 2023 [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2779/71861>

266. Perturbateurs endocriniens et risque chimique autour de la périnatalité et l'enfance : les outils pour comprendre et agir | EHESP [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://formation-continue.ehesp.fr/formation/perturbateurs-endocriniens-et-risque-chimique/>
267. Delva F, Teyssere R, Belacel M, Bretelle F, Esquirol Y, Garlantezec R, et al. Les plateformes PREVENIR (PREVention ENvIronnement Reproduction) : plateformes de prévention en santé environnement dédiées à la reproduction. *Médecine Reprod.* 1 oct 2020;22(4):312-7.
268. cnfpt.fr [Internet]. 2021 [cité 15 août 2023]. Les perturbateurs endocriniens : document de capitalisation. Disponible sur: <https://www.cnfpt.fr/s-informer/nos-actualites/le-fil-dactu/perturbateurs-endocriniens-document-capitalisation/inset-nancy>
269. Campagne nationale Logements 2 [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://www.oqai.fr/fr/campagnes/campagne-nationale-logements-2>
270. Pesticides dans l'air : lancement d'un suivi annuel et national | LCSQA [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.lcsqa.org/fr/actualite/pesticides-dans-lair-lancement-dun-suivi-annuel-et-national>
271. Caractérisation des perturbateurs endocriniens : le test EASZY de l'Institut au cœur d'une nouvelle ligne directrice OCDE | Ineris [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/fr/ineris/actualites/caracterisation-perturbateurs-endocriniens-test-easzy-institut-coeur-nouvelle>
272. Sites et sols pollués – Retour d'expérience sur la mise en place de l'avis du 30 décembre 2020 | SSP-InfoTerre [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://ssp-infoterre.brgm.fr/fr/rapport/ssp-rex-avis-30-decembre-2020>
273. Modélisation de la toxicocinétique du Bisphénol A chez l'Homme | Ineris [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/fr/modelisation-toxicocinetique-bisphenol-chez-homme>
274. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2019 [cité 15 août 2023]. Les études de l'Alimentation Totale (EAT). Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-%C3%A9tudes-de-l'alimentation-totale-eat>
275. Bignon S. Évaluation de l'intersexualité des poissons en France.
276. postmaster. Un rapport conjoint de l'IGAS, du CGAAER et du CGEDD dresse le bilan de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. [Internet]. Les perturbateurs endocriniens - Parlons en. 2018 [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.perturbateurendocrinien.fr/2018/07/11/n-rapport-conjoint-de-ligas-cgaaer-cgedd-dresse-bilan-de-strategie-nationale-perturbateurs-endocriniens/>
277. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire [Internet]. [cité 26 juill 2023]. L'évaluation de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/evaluation-de-la-strategie-nationale-sur-les-perturbateurs-endocriniens>

278. BD ActiviPoll | SSP-InfoTerre [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://ssp-infoterre.brgm.fr/fr/base-de-donnees/bd-activipoll>
279. Gis Sol » Données [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.gissol.fr/donnees>
280. Evaluation des risques liés aux substances chimiques : l'Institut partenaire du projet PARC | Ineris [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/fr/ineris/actualites/evaluation-risques-lies-substances-chimiques-institut-partenaire-projet-parc>
281. Green Data For Health | Accueil [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://gd4h.ecologie.gouv.fr/>
282. COMMUNICATION DE LA COMMISSION AU PARLEMENT EUROPÉEN, AU CONSEIL, AU COMITÉ ÉCONOMIQUE ET SOCIAL EUROPÉEN ET AU COMITÉ DES RÉGIONS Vers un cadre complet de l'Union européenne en matière de perturbateurs endocriniens [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX%3A52018DC0734>
283. European Commission - European Commission [Internet]. [cité 15 août 2023]. La Commission adopte une nouvelle stratégie dans le domaine des produits chimiques. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip\\_20\\_1839](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_20_1839)
284. La Commission fait avancer les travaux sur les restrictions applicables aux substances chimiques nocives [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: [https://france.representation.ec.europa.eu/informations/la-commission-fait-avancer-les-travaux-sur-les-restrictions-applicables-aux-substances-chimiques-2022-04-25\\_fr](https://france.representation.ec.europa.eu/informations/la-commission-fait-avancer-les-travaux-sur-les-restrictions-applicables-aux-substances-chimiques-2022-04-25_fr)
285. Marano F. Pepper : plateforme public-privé sur la pré-validation des méthodes d'essai sur les perturbateurs endocriniens. Environ Risques Santé. 1 janv 2023;22(1):75-6.
286. Variations spatiotemporelles du risque de cryptorchidies opérées en France et hypothèses environnementales.
287. Denys JCPGC de CCSLBMLM. SYNTHÈSE : Bilan et perspectives du programme de surveillance des pathologies en lien avec les perturbateurs endocriniens. Environ Risques Santé. 17 mai 2022;7(1):22.
288. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cité 6 août 2023]. Perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/article/perturbateurs-endocriniens>
289. Kortenkamp A, Bourguignon JP, Slama R, Bergman Å, Demeneix B, Ivell R, et al. EU regulation of endocrine disruptors: a missed opportunity. Lancet Diabetes Endocrinol. 1 août 2016;4(8):649-50.
290. Roger AJC. Endocrine Disrupting Chemical Wars: the Saga Continues: The Court Found the Commission in Failure to Act (and May Need to Strike Back Later). Eur J Risk Regul. sept 2016;7(3):629-33.

291. [www.euractiv.com](https://www.euractiv.com) [Internet]. 2016 [cité 4 août 2023]. New endocrine disruptor rules address your trade concerns, EU tells US, Canada. Disponible sur: <https://www.euractiv.com/section/endocrine-disruptors/news/new-endocrine-disruptor-rules-address-your-trade-concerns-eu-tells-us-canada/>
292. Ravel C, Kah O. Perturbateurs endocriniens : vers une régulation insatisfaisante. *Presse Médicale*. 1 nov 2018;47(11, Part 1):943-9.
293. Soto AM, Sonnenschein C. Endocrine disruptors — putting the mechanistic cart before the phenomenological horse. *Nat Rev Endocrinol*. juin 2018;14(6):317-8.
294. Aho B. Disrupting regulation: understanding industry engagement on endocrine-disrupting chemicals. *Sci Public Policy*. 1 oct 2017;44(5):698-706.

L'université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses.

Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le

P/ le Président de l'Université de Montpellier et par délégation  
Le Directeur d'U.F.R.



## **RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS :**

Cette thèse propose une exploration approfondie des perturbateurs endocriniens, ces substances chimiques qui affectent le système hormonal et dont la présence et l'impact sur la santé humaine ainsi que sur l'environnement sont de plus en plus scrutés par la communauté scientifique et le grand public. D'abord, le travail détaille la structure et le fonctionnement du système endocrinien, mettant en évidence la finesse et la complexité des interactions hormonales qui régulent de nombreux aspects de notre physiologie et de notre santé. Dans une seconde partie, l'étude se penche directement sur les perturbateurs endocriniens. Elle explore leur origine, leur mode d'action et les conséquences potentielles de leur présence dans notre environnement quotidien, soulignant les défis inhérents à l'étude de ces composés et les risques qu'ils représentent pour la santé humaine. Enfin, l'ouvrage se penche sur l'évolution des stratégies nationales sur les perturbateurs endocriniens et des cadres réglementaires français et européen. Elle met en lumière la manière dont ces réglementations ont évolué pour répondre à une menace croissante, tout en identifiant les lacunes et les perspectives futures, et soulignant la nécessité d'une action décisive, d'une recherche continue et d'une communication transparente pour protéger la santé publique et l'environnement face à cette menace silencieuse.

## **TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :**

Endocrine disruptors : Environmental, biological and strategic aspects. State of the art in 2023

## **RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :**

This thesis offers a deep dive into endocrine disruptors, chemical substances that impact the hormonal system. It first elucidates the intricacies of the endocrine system, emphasizing the delicate hormonal interactions that govern our physiology and health. Next, the study delves into endocrine disruptors themselves, exploring their origins, mechanisms, and potential risks they pose to human health. Finally, it assesses the evolution of National Strategies on Endocrine Disruptors and the French and European regulatory frameworks, highlighting the adaptive nature of these regulations, their existing gaps, future outlooks, and underscoring the imperative for decisive action, ongoing research, and transparent communication to safeguard public health and the environment against this silent threat.

## **PROPOSITION DE MOTS-CLES :**

Hormones, système endocrinien, perturbateur endocrinien, réglementation, pesticides, phtalates, hydrocarbures, retardateurs de flamme, dioxine, bisphénols, alkylphénols, reproduction, cancer, développement, SNPE, REACH, PNSE.