

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة امحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences

Département de Biologie

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de
MASTER

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Thème

**Désordres endocriniens et produits chimiques commercialisés
en Algérie : De la physiopathologie à la législation**

Présenté par :

M^{elle} CHEBILA Zakia

Soutenue le 15/07/2021 devant le jury :

M^{me} AROUNE D.

MCB (UMBB)

Présidente

M^r BENMOULOU D. A.

MCB (UMBB)

Promoteur

M^{me} NEMIRI N.

MAA (UMBB)

Examinatrice

2020-2021

DEDICACES

« Une personne qui n'a jamais commis d'erreurs n'a jamais tenté d'innover »

Albert Einstein



REMERCIEMENTS

*Nous remercions tout d'abord **ALLAH** tout puissant de nous avoir donné
La patience, la santé et la volonté pour réaliser ce mémoire.*

*Nous tenons particulièrement à remercier notre promoteur, **Mr Abdelouafi
BENMOULOUD**. Pour avoir accepté la charge d'être promoteur de ce mémoire, nous le
Remercions pour sa disponibilité, ses pertinents conseils et pour les efforts qu'il
Avait consentis durant la réalisation de ce mémoire.*

*Nous remercions les membres du jury **M^{me} AROUNE D.** et **M^{me} NEMIRI N.**
D'avoir accepté de juger notre modeste travail.*

*Enfin, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à nos familles qui nous ont
toujours soutenues et à tout ce qui participe de réaliser ce mémoire. Ainsi que l'ensemble des
enseignants de physiologie sans exception de la faculté des sciences, Université de
BOUMERDES .qui ont contribué à notre formation.*

CHEBILA Zakia

Sommaire

INTRODUCTION	1
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	2
I.le système endocrinien.....	3
I.1.Définition	3
I.2.Fonction	3
Désordre endocrinien	4
I.3- Physiopathologie	4
I.4-Mécanisme d'action	4
II. Perturbateurs endocriniens	4
II.1-Généralités	4
II.2- Définition	5
II.2-Caractéristiques toxicologiques des PE.....	5
III. Produits commercialisés en Algérie associés aux désordres endocriniens.....	5
III.1. Plastifiants	5
III.1.1. Bisphénol A.....	5
III.1.2.Métabolisme	5
III.1.3. Mode d'action de bisphénol A	6
III.1.4. Effets sur la santé.....	7
III.1.2. Phtalates	7
III.1.2.1. Sources et voies d'exposition	9
III.1.2.2. Métabolisme	9
III.1.2.3. Effets sur la santé	11
III.2. Agents conservateurs.....	11
III.2.1. Parabène	13
III.2.1.1. Sources et voies d'exposition	13
III.2.1.2. Métabolisation de parabène	15
III.2.1.3. Effets sur la santé	15
III.2.2. Butylhydroxyanisol (BHA) Butylhydroxytoluène (BHT)	18
III.2.2.1. Source et voies d'expositions.....	18
III.3. Métaux lourds.....	21
III.3.1. Mercure.....	21
III.3.2. Le plomb et le cadmium	24
IV. Législations des perturbateurs endocriniens	29
IV.1.Règlementation Européenne	30
IV.1.1. Règlementation générale sur les perturbateurs endocriniens	31
IV.1.2. Règlementation spécifique pour chaque substance	3
Conclusion.....	33

Références bibliographiques34

Résumé

INTRODUCTION

Introduction

Chaque individu est exposé à un mélange de produits chimiques qui est déterminé par l'environnement externe, l'environnement interne, et le mode de vie ; ces substances peuvent être des résidus médicamenteux, des pesticides ou encore des composés chimiques rentrant dans la composition des produits cosmétiques et alimentaires. Certaines sont capables de se fixer sur des récepteurs présents dans ou sur les cellules humaines, à la place de molécules endogènes (**INSERM, 2021**).

Des travaux le plus souvent réalisés *in vitro* ou dans différentes espèces animales, parfois des études épidémiologiques, ont constitué des signaux d'alerte pour les pouvoirs publics et les agences sanitaires (**Adamo et al., 2011**)

La société endocrinienne Européenne a été le premier organisme scientifique à prendre publiquement position sur l'état de la science des perturbateurs endocriniens (PE) avec la publication en 2009 de sa déclaration scientifique. En 2020, la Société a publié une deuxième déclaration réitérant et actualisant la solidité des preuves établissant un lien entre les PE et les maladies et affections humaines, y compris le cancer, la puberté précoce chez les jeunes filles, l'obésité, le diabète, les troubles de la reproduction masculins et féminins et les effets sur le développement neurologique (**Flaws et al., 2020**).

Les composés chimiques concernés peuvent avoir des effets très différents selon les périodes de la vie (**Barouki et al., 2019**) ; cependant , les derniers chiffres sur la progression du cancer et diabète en Algérie font froid dans le dos, Le cancer du sein est aujourd'hui la forme la plus courante, soit environ 11,7% des nouveaux cas, suivi du cancer du poumon, 11,4%, du cancer colorectal, 10%, et du cancer de la prostate, 7,3% (**Radio Algérie, 2021**); concernant le diabète, l'Algérie a enregistré de 2003 à 2017, une augmentation de 80%, alors que le prévalence était de 8,9% de la population ciblée ; ces deux maladies se transforme en épidémie, le profil épidémiologique de la puberté précoce a connu des changements importants avec la notion de l'avance séculaire (**Khasnal et al., 2017**).

Les composés concernés peuvent avoir des effets très différents selon les périodes de la vie (**Barouki et al., 2019**) ; ils peuvent interférer avec toutes les grandes fonctions des organismes vivants : croissance, reproduction, développement du fœtus, comportement, nutrition, métabolisme et système nerveux. Des études récentes montrent que les perturbateurs endocriniens peuvent également avoir d'autres effets, comme des effets métaboliques, neuro-développementaux ou immunitaires (**INSERM, 2021**).

Parmi les substances qui suscitent le plus des préoccupations, et qui sont largement utilisés dans déférente produits de consommation courante les plastifiant comme le bisphénol A et les Phtalates, les agents conservateurs alimentaires ou cosmétiques comme les parabènes et les Butylhydroxytoluène ainsi que les métaux lourds

Notre travail consiste à réaliser une étude rétrospective de prévalence de quelques pathologies en Algérie associés aux perturbateurs endocriniens et d'établir un questionnaire sur les facteurs de risques associés aux désordres endocriniens via les réseaux sociaux à l'échelle national.

Après de brefs rappels bibliographiques sur les perturbateurs endocriniens, nous présenterons la partie matérielle et méthodes suivie par une discussion à la lumière de la littérature et enfin une conclusion générale clôturera ce mémoire.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. System endocrinien

Il est préalablement nécessaire de connaître le fonctionnement et l'importance du système endocrinien chez l'Homme, afin de comprendre la problématique majeure soulevée par les perturbateurs endocriniens.

I.1-Définition

Le système endocrinien est un réseau de communication présent au sein de l'organisme. Il est composé d'un ensemble de glandes et organes (rein, foie, etc...) jouant le rôle de coordinateur et de régulateur de l'organisme. Il travaille en synergie avec le système nerveux pour réguler les activités physiologiques du corps. Parmi les glandes endocrines les plus connues figurent la thyroïde, l'hypothalamus, le pancréas ou encore les ovaires et les testicules. Chaque glande synthétise une ou plusieurs hormones, ces hormones sont libérées dans le sang et agissent comme des messagers chimiques qui donnent les informations nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme (**Gore et al., 2014 ; Lannibi, 2015**).

Le système endocrinien, par le biais des hormones, contrôle les cinq fonctions physiologiques principales : la croissance et le développement de l'organisme, la régulation de la composition en électrolytes du corps, le contrôle du métabolisme énergétique et la reproduction (**Bartke et Constanti, 2003**).

I.2. Fonction

Les différentes fonctions nécessitant des hormones pour développer les actions vitales pour l'organisme sont fournies dans le tableau suivant :

Principales fonctions du système endocrinien (**Berbier, 2011**)

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

I.3- Physiopathologie

Le système endocrinien régule de nombreuses fonctions de l'organisme qui sont stabilisées ou équilibrées par les hormones, la sous-sécrétion ou la sur-sécrétion d'hormones telles que l'hormone thyroïdienne entraîne des perturbations métaboliques et de nombreux changements physiques et neurobiologiques, en raison du rôle clé de l'hormone thyroïdienne dans le métabolisme cellulaire quotidien et le fonctionnement du cerveau. Parmi les autres dysfonctionnements hormonaux, on peut citer la stérilité, les troubles de la croissance, les troubles de sommeil, et de nombreuses autres maladies chroniques et aiguës. Ainsi, les hormones endocriniennes doivent être libérées en quantités appropriées, et les glandes endocriniennes doivent être en mesure d'ajuster la libération d'hormones en réponse à l'évolution de l'environnement, pour permettre une vie saine (Flaws *et al.*, 2020).

I.4-Mécanisme d'action

Une substance peut entraîner un dysfonctionnement du système endocrinien de différentes façons (INSERM, 2011):

- En **mimant** l'action des hormones naturelles (effet agoniste) et en se fixant sur le récepteur cellulaire pour entrer en compétition avec une hormone endogène.
- En bloquant l'action des hormones naturelles (effet antagoniste) au niveau de leurs récepteurs.
- En **altérant** les concentrations naturelles des hormones naturelles :
 - Par action sur la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion,
 - Par action sur le taux et le développement des récepteurs hormonaux ainsi que leurs fonctions

Un dysfonctionnement de système endocrinien peut donc avoir un effet néfaste sur la santé humaine.

II. Perturbateurs endocriniens

En raison du rôle essentiel du système endocrinien dans de nombreuses fonctions biologiques et physiologiques importantes, des déficiences dans n'importe quelle partie du système endocrinien peuvent entraîner une maladie, voire la mort.

II.1-Généralités

Le concept de perturbateur endocrinien (PE) est né de découvertes qui se sont à un moment cristallisées à la conférence de Wingspread en 1991. La définition la plus utilisée aujourd'hui est celle de l'OMS datant de 2002 : « Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement des systèmes endocriniens et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants. ». Cette définition limite l'identification d'un perturbateur endocrinien à un effet néfaste avéré qui interfère avec l'action hormonale. Or le lien de cause à effet est difficile à déterminer et exclut de fait de nombreuses substances.

II.2-Caractéristiques toxicologiques des PE

Les PE présentent de nombreuses caractéristiques qui ont remis en question les paradigmes classiques de la toxicologie et de l'évaluation et de la gestion du risque.

II.2.1.Effet à faibles doses

Contrairement au paradigme de Paracelse, tout niveau d'exposition, même très faible, peut entraîner des anomalies endocriniennes. Des doses très faibles de perturbateurs endocriniens peuvent avoir des effets plus significatifs que des doses élevées (**Soto, 2011**)

II.2.2. Effet cocktail

La multiplicité des sources de perturbateurs endocriniens (médicaments, produits ménagers, meubles, aliments, produits d'hygiène..), les multiples voies d'expositions (orale, cutanée, respiratoire) le cumul des doses et l'interaction des substances soumettent l'organisme à une situation dont la toxicologie classique ne peut pas rendre compte « il n'est pas dans l'environnement de dose pure (**Condamine, 2020**). Le mélange des substances induit un effet toxique à des concentrations largement plus faibles que les molécules individuelles (**Delfosse et al., 2015**).

II.2.3. Effet fenêtre

Ce n'est plus la dose mais le moment d'exposition qui devient crucial, il s'agit de la notion de "fenêtre d'exposition". Certaines périodes du développement sont plus sensibles que d'autres aux effets des perturbateurs endocriniens. Durant certaines périodes du développement, les perturbateurs endocriniens sont toxiques à des doses plus faibles que chez l'adulte. Cette sensibilité accrue est due à une immaturité de certains mécanismes de protection chez le fœtus et le nourrisson, les rendant ainsi plus vulnérables aux agents chimiques. La période fœtale est extrêmement vulnérable puisqu'il s'agit de la période durant laquelle les organes se mettent en place. Les perturbateurs endocriniens vont engendrer des altérations de l'expression des gènes ou des modifications épigénétiques (**Noyelle, 2017**).

II.3.4. Effets transgénérationnels et modifications épigénétiques

Les PE peuvent également avoir des effets sur les générations futures par leurs actions sur les cellules germinales, qui sont les précurseurs des spermatozoïdes et des ovules (**Flaws et al., 2020**).

III. Produits commercialisés en Algérie associés aux désordres endocriniens

III.1. Plastifiants

III.1.1. Bisphénol A

Le bisphénol A (BPA) ou 4,4'-isopropylidenediphenol est un produit industriel issu de la réaction entre deux molécules de phénol et une molécule d'acétone. Il est utilisé en tant que monomère dans la fabrication des matières plastiques et des résines époxy (**Cravédi et al., 2007**). Le BPA peut pénétrer profondément par la peau, sans que le lavage ne puisse plus l'éliminer.

III.1.1.1. Sources et voies d'exposition de BPA

III.1.1.1.1. Voie orale

Selon les organismes de réglementation du monde entier, la plupart des gens sont exposés au BPA par le biais des matériaux en contact avec les aliments en consommant des aliments et des boissons dans lesquels le BPA s'est infiltré à partir du récipient/emballage. Les concentrations de BPA ont été mesurées dans une grande variété d'aliments en conserve, et certaines données indiquent que des facteurs tels que la durée de stockage et la température peuvent influencer la migration du BPA du revêtement des boîtes de conserve vers les produits alimentaires (**Vandenberg et al., 2007 ; Schecter et al., 2010**).

III.1.1.1.2. Voie cutanée

La présence de BPA dans le papier thermique utilisé pour les reçus et les différents types de billets peut être une source importante d'exposition humaine (**Horman et al., 2014**). La manipulation des papiers thermiques peut transférer le BPA non lié du papier à la peau humaine où il est facilement absorbé, cela est d'autant plus probable lorsque les gens manipulent le papier thermique de manière imprévisible (**Bernier et al., 2017**) ; Le BPA peut pénétrer profondément par la peau, sans que le lavage ne puisse plus l'éliminer (**Dagher, 2019**) ; de plus, le BPA est présent dans d'autres produits de consommation, notamment les jouets et les équipements sportifs, ainsi que les textiles et les vêtements pour enfants (**Xue et al., 2017**).

III.1.1.1.3. Voie respiratoire

Une étude Belge portant sur 18 logements et 2 bureaux choisis au hasard rapporte que les poussières domestiques contiennent parfois plus de 15mg de BPA par kg de poussières. Ce chiffre peut être multiplié par 5 dans les poussières collectées dans les bureaux (**Grason et Misra, 2009**).

L'inhalation de particules contaminées ou l'utilisation d'amalgames dentaires utilisant des dérivés de Bisphénol A ont été mises en évidence (**AFSSA, 2010**).

III.1.1.1.4. Voie d'exposition *in utero*

Le bisphénol A traversé la barrière placentaire et a été détecté dans le liquide amniotique, le placenta et le fœtus (**Jacquey, 2016**).

III.1.2. Métabolisme

Le métabolisme du BPA chez l'Homme et dans les différentes espèces utilisées dans les études toxicologiques est important à connaître pour évaluer l'éventuelle toxicité du BPA et pour discuter les possibles transpositions de l'animal à l'Homme (**Adamo et al., 2019**).

Il s'agit de savoir si cette substance est bioaccumulable, convertie en une molécule plus active (activation métabolique) ou au contraire moins active (détoxication métabolique) (**Adamo et al., 2019**).

Le BPA est rapidement métabolisé, environ la moitié de ce qui est absorbé par le corps est excrété dans les 6 heures. Comme le BPA ne s'accumule pas dans l'organisme, une diminution de l'absorption peut avoir des effets positifs pour réduire la charge corporelle (**Vandenberg et al., 2013**) ; chez l'homme, le BPA est majoritairement conjugué à l'acide glucuronique pour former le BPA glucoronide (**Mazur et al., 2010**).

Les métabolites conjugués du BPA n'exercent pas d'activité sur les récepteurs aux œstrogènes, contrairement au BPA (Snyder, 2000). Pour cette raison, le mécanisme de conjugaison est considéré comme une voie de détoxification du BPA (Rouillon, 2018).

Toutefois, les études de toxicocinétique menées chez les modèles animal et humain indiquent que le processus n'est pas parfaitement complet et de ce fait une certaine quantité reste libre dans la circulation sanguine. Cette défaillance est plus importante lorsque l'absorption du BPA a lieu *via* d'autres voies d'exposition autre que la voie orale comme par inhalation ou par voie transdermique. Ainsi le BPA peut circuler librement dans l'organisme sous sa forme non-conjuguée pendant une longue période avant de subir le premier passage hépatique ou a lieu sa conjugaison (Vandenberg *et al.*, 2013).

III.1.3. Mode d'action de bisphénol A

Le BPA se lie aux récepteurs membranaires des œstrogènes (mERs), les ER nucléaires et le récepteur GPR30 et modifie la génomique et voies de signalisation non génomiques différemment dans différents types de cellules et altère les fonctions biologiques normales (Khan *et al.*, 2021).

III.1.4. Effets sur la santé

À cause de ses effets de type perturbateur endocrinien, le BPA pourrait représenter un risque pour la santé humaine :

III.1.4.1. Effets sur l'appareil reproducteur

Infertilité masculine : Chez l'Homme, les concentrations de testostérone réduites après exposition au BPA *in utero* peuvent être le résultat de la diminution de la capacité de production de testostérone des cellules de Leydig (Yang *et al.*, 2019).

Infertilité féminine : Des études indiquent également que l'exposition au BPA est liée à des effets négatifs sur la reproduction. Chez les femmes, l'exposition au BPA affecte négativement le début de la mitose (division cellulaire) dans les oeufs, altère la stéroïdogénèse (processus par lequel le cholestérol est converti en hormones stéroïdes biologiquement actives), et réduit la qualité des ovocytes chez les femmes qui subissent une FIV (Wittassek, 2011). Le BPA a été lié à la baisse de la qualité des ovocytes chez les femmes subissant une assistance de la fécondité, y compris la fécondation *in vitro* (Souter *et al.*, 2013 ; Machtinger *et al.*, 2013).

L'exposition au BPA est également associée au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) chez les femmes (Wittassek, 2011).

Avortement et prématurité : Il a été montré que 5 et 70 µg/kg/j de BPA entraînaient une altération de l'alignement des chromosomes au cours de la méiose des ovocytes. Ces observations conduisent à proposer que l'exposition au BPA pendant la reprise de méiose au moment de l'ovulation pourrait induire une augmentation de l'aneuploïdie, qui est une des causes majeures d'avortement spontané chez l'homme (ANSERM, 2010).

L'exposition au BPA augmenterait la fréquence de fausses couches spontanées (**Sugiura-Ogasawara et al., 2005**) ou de prématurité (**Cantonwine, 2010**).

Puberté précoce : Ces résultats montrent que l'exposition à des doses faibles de BPA au cours d'une période de temps critique pour le développement des organes neuroendocrines tels que l'hypothalamus et l'hypophyse altère les paramètres reproductifs chez les mammifères prépubères ou adultes. Ces altérations causent une maturation précoce de l'axe hypothalamo-hypophysaire et parfois une puberté précoce (**ANSERM, 2010**).

Déformation génitales des nouveaux né garçon

Une exposition *in utero* au BPA est susceptible d'entraîner des malformations congénitales (**Guida et al., 2015**). Une étude longitudinale menée sur une cohorte mère-enfant, les concentrations urinaires de femmes enceintes en BPA étaient associées à des troubles neurocomportementaux chez leurs filles de deux à huit ans (**Braun, 2017**).

III.1.4.2. Cancer

Les progrès récents réalisés grâce aux analyses *in vitro* sont rapportés pour l'effet du BPA sur diverses voies de signalisation cellulaire en se concentrant sur les voies de signalisation qui jouent un rôle majeur dans la carcinogenèse (**Nomiri et al., 2019**).

Le BPA peut imiter les œstrogènes pour interagir avec les récepteurs des œstrogènes α et β , entraînant des changements dans la prolifération, l'apoptose ou la migration des cellules et contribuant ainsi au développement et à la progression du cancer (**Gao et al., 2015**).

Cancer du sein : Le BPA peut augmenter la tumorigenèse mammaire par au moins deux mécanismes. L'un implique des altérations de la glande mammaire foetale en développement en l'absence de changements morphologiques qui augmentent la sensibilité aux agressions cancérogènes. L'autre démontre la promotion de la croissance des cellules tumorales par la signalisation œstrogénique. Les deux résultats indiquent que l'exposition au BPA à divers moments de la vie augmente le risque de développer un cancer mammaire chez la souris. Si ces mécanismes s'étendent aux humains, le BPA a le potentiel d'augmenter la sensibilité au cancer du sein à faibles doses si l'exposition se produit à divers moments importants du développement (**Lozada et Keri, 2011**).

Cancer de prostate : La carcinogenèse de la prostate est également affectée par l'exposition au BPA chez le rat et l'Homme. L'analyse de la méthylation de l'ADN à l'échelle du génome dans des modèles de rongeurs a montré que l'exposition néonatale au BPA induit une méthylation différentielle permanente dans 86 gènes et augmente la susceptibilité au cancer de la prostate. Au niveau moléculaire, le BPA augmente l'auto-renouvellement des cellules souches-progénitrices de la prostate et régule à la hausse l'expression des gènes liés au cancer de la prostate humaine de manière dose-dépendante (**Cimmino et al., 2020**).

III.1.4.3. Maladies métaboliques : Obésité et diabète de type 2

Un grand nombre de preuves démontre également des associations entre les expositions au BPA et plusieurs aspects de la maladie métabolique (**Heindel et al., 2017 ; Gore et al., 2018**). L'administration de BPA entraîne un stress du réticulum endoplasmique et la mitochondrie dans les cellules β pancréatiques, conduisant à la dérégulation de la fonction des cellules β et à la mort cellulaire. De plus, le BPA affecte la sécrétion d'adiponectine, induisant une

diminution de la sécrétion par les adipocytes, et induit une altération de la signalisation des récepteurs de l'insuline dans les muscles squelettiques et le foie, contribuant au développement de la résistance à l'insuline (**Provisiero et al., 2016**).

Le bisphénol A pourrait altérer la différenciation du tissu adipeux, mais également le contrôle hypothalamique de la balance énergétique (**Fudvoye et al., 2014**), entre l'apport énergétique et la dépense énergétique, en particulier en modifiant l'appétit, la satiété et les préférences alimentaires (**Darbre, 2017**). et conduire à un risque accru d'obésité et de syndrome métabolique plus tard dans la vie (**Fudvoye et al., 2014**).

III.1.2. Phtalates

Les phtalates ou esters phtaliques sont le produit d'estérification d'un acide phtalique avec un ou plusieurs alcools. Ils sont globalement caractérisés par une structure chimique incluant un cycle benzénique substitué en ortho par deux groupements carboxylates dont la taille des chaînes alkyles est variable. (**Adamo et al., 2011**). Ils sont très peu volatils et peu solubles dans l'eau (**Saillenfait et Laudet-Hesbert, 2005**).

Selon l'alcool d'estérification, on distingue des esters phtaliques symétriques où les deux fonctions acides sont estérifiées par le même alcool (DEHP, DBP), dissymétriques où les deux fonctions acides sont estérifiées par des alcools différents (BBP) (**Laanibi, 2015**).

III.1.2.1. Sources et voies d'exposition

On retrouve des phtalates dans plusieurs produits de consommation courante. Le tableau suivant montre une large utilisation des phtalates ce qui implique une augmentation de l'exposition humaine et par plusieurs voies.

Description des principaux phtalates pour usage de type commercial et industriel
(**U.S. Department of Health and human services, 2003**)

Catégorie de phtalate	Abréviation	Exemples d'utilisation
Phtalate de benzylbutylique	BBP	Fragrances, fixatifs pour cheveux, adhésifs et colles, produits pour l'automobile, revêtement à plancher en vinyle
Phtalate de dibutyle	DBP	Fragrances, déodorants, fixatifs pour cheveux, vernis à ongle, encres pour imprimante, insecticides
Phtalate de diéthyle	DEP	Gels et mousses pour les cheveux, shampooings, savons, fixatifs pour cheveux, vernis à ongle, lotions pour le corps
Phtalatededi-2- éthylhexyle	DEHP	Fragrances, produits flexibles en PVC, rideau de douche, boyau d'arrosage, couche,

		contenant pour la nourriture, pellicule plastique pour la nourriture, sac pour unités de sang, cathéter, tubulure pour soluté, gants, etc.
Phtalate de di-isononyle	DINP	Jouets pour enfants, revêtements à plancher en vinyle, gants, matériels pour l'emballage de la nourriture, pailles à breuvage, boyaux d'arrosage
Phtalate de diméthyle	DMP	Déodorants

III.1.2.1.1. Voie orale

Certains aliments (margarine, fromage, pâte à tartiner...) contiennent de petites quantités de phtalates, suite à leur migration depuis les emballages plastiques. Cette migration se fait parfois sous l'effet de la chaleur, lors d'un passage au four à micro-ondes par exemple. (**German, 2014**). Les enfants peuvent ingérer des phtalates en consommant de la nourriture contaminée et en suçant des objets en PVC (**Sathyanarayana, 2008**).

Près de 5% des jouets pour enfant sont fabriqués en PVC. Les bébés mordent et lèchent les jouets mis à leur disposition (**Bedrani, 2015**).

III.1.2.1.2. Voie cutanée

L'absorption dermique de phtalates, en raison de l'application de produits de soins tels que les crèmes solaires, shampoings, lotions, et autres cosmétiques,

L'absorption dermique des humains est cependant peu documentée. Plusieurs facteurs affectent cette absorption : partie spécifique du corps exposée, concentration chimique, quantité de peau exposée, durée de l'exposition, absorption du composé chimique par la peau. Les enfants ont une plus grande surface corporelle par rapport à leur volume en comparaison avec les adultes ; ils sont donc exposés à une dose interne plus élevée en produits chimiques (**Sathyanarayana, 2008**). Le risque d'exposition n'est notable qu'en cas de contact prolongé avec des articles contenant d'importantes concentrations en phtalates. Notamment dans les dispositifs médicaux ou encore les jouets pour enfants (**German, 2014**).

III.1.2.1.3. Voie parentérale

Les patients hospitalisés dans des unités de soins intensifs sont exposés à de fortes doses de phtalates qui s'échappent des tubes IV et des poches de sang (**Koch et al., 2006**).

III.1.2.1.4. Voie respiratoire

L'air ambiant intérieur est un autre type d'exposition puisque les phtalates sont volatiles et les jeunes enfants passent la majorité de leur temps à l'intérieur de l'habitation (**Bedrani, 2015**). Pour les enfants hospitalisés en néonatalogie notamment, l'exposition peut résulter de l'inhalation de phtalate contenu dans les sondes d'intubation (**Laanibi, 2015**).

III.1.2.1.5. Voie transplacentaire

Il existe une transmission de l'exposition maternelle au fœtus par le cordon ombilical. Le DEHP traverse la barrière placentaire (**Sathyanarayana, 2008**).

III.1.2.2. Métabolisme

Les phtalates ont des demi-vies courtes, de quelques heures à plusieurs jours, et sont éliminés du corps rapidement. Leur métabolisme dans le corps humain dépend de la structure des composés parents diesters. Les phtalates diesters sont métabolisés en une ou deux étapes : Phase I (hydrolyse, oxydation) et phase II (conjugaison).

Les composés de bas poids moléculaire, à chaîne courte (DEP et DBP par exemple) subissent une hydrolyse en phase I et sont transformés en mono-ester hydrolysé simple. Les composés de haut poids moléculaire (DEHP, DNOP, DiNP) subissent les biotransformations de la phase I également, et sont donc hydrolysés en leur métabolite respectif, mais sont ultérieurement métabolisés par oxydation de leur longues chaînes alkyl lipophiles en mono-esters hydrophiles.

Une fois décomposés par la phase I, ces métabolites (mono-esters et mono-esters oxydés) sont excrétés dans les urines ou les selles dans leur forme libre ou conjuguée. Les métabolites peuvent donc être excrétés (habituellement après glucuro-conjugaison lors de la phase II) sous forme libre ou conjuguée (**Frederiksen *et al.*, 2007**)

III.1.2.3. Effets sur la santé

Récemment, plusieurs phtalates ont été classés comme toxiques pour la reproduction et perturbateurs endocriniens en raison de leur capacité à interférer avec la fonction de reproduction normale et la signalisation hormonale (**Hanoun et flaws, 2015**).

III.1.2.3.1. Effets sur l'appareil reproducteur

Appareil reproducteur mâle : Certains phtalates comme le phtalate de di-n-butyle ou le phtalate de butyl-benzyle - de par leur action anti-androgénique - peuvent être à l'origine d'atteinte de l'appareil reproducteur mâle (**Li *et al.*, 2015**). Une étude française publiée en mars 2012 a démontré que l'exposition des testicules de l'Homme adulte aux phtalates, entraîne une inhibition de la production de la testostérone et seraient responsables de la réduction des testicules chez l'adulte. Les expériences ont été menées sur des testicules d'adultes humains exposés *in vitro* Aux mêmes substances que l'étude précédente : le DEHP et le MEHP. Les chercheurs ont ainsi constaté que ces composants réduisent de 30 % la production de testostérone par rapport à des testicules non exposés (**Ferguson, 2013**).

Les phtalates inhibent l'expression des enzymes de biosynthèse de la testostérone dans le testicule foetal de rat tels que Star, Cyp11a et Cyp17a (**Kwintkiewicz *et al.*, 2010**). Ainsi une exposition aux phtalates durant les premiers jours de vie par le lait maternel est aussi suspectée d'avoir un impact sur la fonction testiculaire des nourrissons (**Lannibi, 2015**) a été associée à une réduction du nombre de spermatozoïdes, à une diminution de la qualité du sperme et à un risque accru d'hypospadias/cryptorchidie, collectivement appelés syndrome de dysgénésie testiculaire (**Radke *et al.*, 2018**).

Chez l'animal, **Oudir et al. (2018)** ont étudié les effets à faible dose du Le phtalate de di (2-éthylhexyle) DEHP sur le système reproducteur mâle des rats exposés pendant les périodes pré-pubertaire, pubertaire et post-pubertaire. Ces résultats ont montré que l'exposition postnatale à de faibles doses de DEHP affecte le nombre de spermatozoïdes, le nombre de cellules de Sertoli et Leydig et le taux de testostérone.

Appareil Reproducteur Femelle : Peu d'études ont étudié le lien entre phtalates et la santé reproductive chez la femme. Les résultats concernant l'exposition aux phtalates durant la gestation et lors des premiers mois de vie et une puberté précoce chez la petite fille sont peu concluants. Seul le risque d'endométriose a été spécifiquement évalué, les preuves apportées de l'existence d'un lien entre phtalates et endométriose sont insuffisantes (**Dumoulin, 2019**).

Une étude menée par **Bulus et al. (2016)** basée sur la comparaison entre deux groupes de jeunes filles : un groupe porteur de puberté précoce centrale (PPC) idiopathique, et un groupe porteur de puberté précoce périphérique (PPP), les dosage de métabolites de phtalates ont été dosés dans leur sang , les taux DEHP di(2éthylhexyl) phtalate) et de MEHP (mono(2-éthylhexyl) phtalate) plasmatiques étaient significativement supérieurs dans le groupe des pubertés précoces centrales (PPC) par rapport aux populations contrôle et (PPP). Les phtalates pourraient donc jouer un rôle dans la survenue de pubertés précoces centrales.

L'étude réalisée par **Hauser et al. (2016)**, montre que les fortes concentrations plasmatiques en métabolites de certains phtalates sont associées à une diminution du nombre d'ovocytes matures. Les concentrations en métabolites des phtalates étaient corrélées à une faible proportion de cycles aboutissant à une naissance.

L'altération de la folliculogénèse et la stéroïdogénèse par les Phtalates peuvent provoquer une infertilité et une insuffisance ovarienne (**Hanoun et flaws, 2015**).

Amber et al. (2020) ont étudié Les effets de l'exposition *in utero* sur l'apparition et la ppprogression du développement sexuel ils ont examiné les associations longitudinales entre l'exposition gestationnelle de phtalate et la maturation sexuelle à deux points dans l'adolescence (8-14, 9-18 ans). Ces résultats indiquent que les expositions gestationnelles au Phtalate peuvent avoir un impact sur l'apparition et la progression du développement sexuel, et que ces relations diffèrent entre les garçons et les filles.

Endométriose : **Chou et al. (2020)** ont étudié l'association entre les niveaux de métabolites urinaires de phtalate, l'endométriose et leurs effets sur les cellules de la granulosa humaine ils ont constatés que les taux de MnBP urinaires étaient plus élevés chez les patientes atteintes d'endométriose que chez les témoins, Le MnBP était en corrélation avec d'autres métabolites de phtalate. Des études antérieures ont montré que l'endométriose était une condition préjudiciable pour les cellules de la granulosa et que MnBP affectait les cellules de la granulosa. De plus a diminué l'expression de l'hormone anti-mullérienne. Ces résultats suggèrent que la concentration de MnBP est associée à l'endométriose et peut affecter la santé et la stéroïdogénèse des cellules de la granulosa humaine.

III.1.2.3.2. Maladies métaboliques et risque cardiovasculaire

L'exposition aux phtalates a été liée de manière persistante au diabète. **Lind et Lind (2012)** ont mis en cause comme facteur inducteur de résistance à l'insuline, notamment par une étude qui a montré une corrélation entre concentration urinaire de métabolites de phtalates et résistance à l'insuline (**Dagher, 2019**), une pression artérielle élevée, à l'obésité à des niveaux élevés de triglycérides (**Amin et al., 2018**) et à d'autres facteurs de risque cardiométaboliques (**Flaws et al., 2020**).

III.1.2.3.3. Effets sur le neuro-développement

Les phtalates ont également été identifiés comme les neurotoxiques (**Gore et al., 2018**). Le sexe de l'enfant joue un rôle de modificateur d'effet sur l'association entre l'exposition prénatale aux phtalates et le développement neurologique. Chez les filles, il y avait une association négative entre les indices de développement mental et les métabolites du DEHP, non retrouvée chez les garçons ; L'indice de développement psychomoteur était positivement associé au MBP et au MCPP chez les garçons uniquement (**Dumoulin, 2019**).

III.2. Agents conservateurs

Les conservateurs (ingrédients qui inhibent la croissance des micro-organismes) sont utilisés pour prolonger la durée de conservation de divers aliments, cosmétiques et produits pharmaceutiques (**Nowak et al., 2018**).

III.2.1. Parabène

Les parabènes ou para-hydroxybenzoates sont une famille de molécules chimiques formées par les esters de l'acide para-hydroxybenzoïque, sont facilement absorbés par le corps humain. (**Nowak et al., 2018**). Les parabènes les plus couramment utilisés sont le méthylparabène, l'éthylparabène, le propylparabène et le butylparabène (**Fransway et al., 2019**).

III.2.1.1. Sources et voies d'exposition

Du fait de leur activité antibactérienne et antifongique, ils sont utilisés depuis plusieurs dizaines d'années comme conservateurs dans les cosmétiques, les produits pharmaceutiques, mais aussi, de manière plus marginale dans les aliments ou dans des produits de nettoyage (**INERIS, 2015**). Les principales utilisations des parabènes sont présentées dans le tableau suivant :

Principaux usages des parabènes (**INSERM, 2011**)

Substances	Usages
Méthyl parabène	Additif alimentaire (E218)
Éthyl parabène	Additif alimentaire (E214) Cosmétique
Propyl parabène	Cosmétique

	Médicament
Isopropyl parabène	Additif alimentaire Cosmétique
Butyl parabène et Isobutyl parabène Cosmétique	Cosmétique

Les composés de la famille des parabènes les plus couramment utilisés comme additifs alimentaires sont : le méthyl parabène ou 4-hydroxybenzoate de méthyle (E218) et son sel de sodium (E219), l'éthyl parabène ou 4-hydroxybenzoate d'éthyle (E214) et son sel de sodium (E215) (**Admo et al., 2011**). Sur l'étiquetage des produits alimentaires les parabènes se cachent souvent soit derrière des conservateurs E214 à E219 (**INSERM, 2011**).

Sur l'étiquetage des produits cosmétiques figurent rarement le mot « parabène » en raison de la polémique actuelle et médiatisée sur leur utilisation. Leur présence se cache souvent derrière des noms complexes présentés dans le tableau suivant (**INERIS, 2015**)

Exemples de noms commerciaux des parabènes (**INERIS, 2015**)

Substances chimiques	N° CAS	Synonymes
Méthyl parabène	99-76-3	POB Methyl, Methyl Parasept, Methylben, Nipahon M, Preserval, Septos, Solbrol M, Tegosept M
Ethyl parabène	120-47-8	POB Ethyl, Nipagin A, Ethyl Parasept, Solbrol, Mycocten
Propyl parabène	94-13-3	POB Propyl, Propyl Chemessept, Protaben P, Pulvis Conservans, Solbrol P, Tegosept, Aseptofrom P, Nipasol P, Propyl Buex, Propyl Chemosept
Butyl parabène	94-26-8	POB Butyl FR, Aseptofrom Butyl, Butoben, Butyl Butex, Butyl Chemosept, Butyl Tegosept, Nipabutyl, Presval B, Solbrol B, SPF, Tegosept
Mélange de parabènes		Protacide

L'Homme est exposé aux parabènes par différentes voies : digestive, respiratoire et cutanée :

III.2.1.1.1. Voie cutanée

C'est la voie d'exposition privilégiée des parabènes par l'intermédiaire de l'application de cosmétiques (**Aline, 2016**). Les produits qui contiennent des parabènes peuvent être appliqués sur la peau, les cheveux, le cuir chevelu, les lèvres, les muqueuses et les ongles, occasionnellement ou quotidiennement, et leur utilisation peut s'étendre sur une période de plusieurs années (**Routledge et al., 1998**). L'exposition topique de l'Homme aux parabènes dépendra de la formulation du produit et de son mode d'utilisation (**Monteiro, 2015**).

L'imprégnation féminine aux parabènes serait d'ailleurs 3 fois plus importante que chez les hommes (Aline, 2016).

III.2.1.1.2. Voie digestive

L'ingestion de produits alimentaires et de médicaments contenant des additifs et par la contamination de l'eau par l'intermédiaire des eaux usées polluées par les résidus de produits cosmétiques (Jacquy, 2016). Les médicaments sont une source élevée d'exposition aux parabènes chez les nouveau-nés hospitalisés. Il devrait inciter les laboratoires pharmaceutiques et les professionnels de santé à privilégier les soins thérapeutiques sans parabène (Benson *et al.*, 2020).

III.2.1.1.3. Voie respiratoire

L'inhalation des agents volatiles des produits cosmétiques et ménagers est sans doute plausible. Il n'y a pas de données sur leurs présences dans l'air atmosphérique mais ils sont bien présents dans les poussières domestiques et l'air ambiant en phase gazeuse et non particulaire (Jacquy, 2016).

III.2.1.2. Métabolisation de parabène

Concernant la métabolisation des parabènes, Ils sont rapidement absorbés, métabolisés et excrétés par l'organisme, mais la présence dans l'urine, de parabens à l'état « non métabolisé », suggère que de faibles taux de parabens « non métabolisés » peuvent rester en circulation dans le corps pendant des longues périodes de temps (Monteiro, 2015).

Après exposition par voie orale, cutanée, respiratoire ou par ingestion, les parabènes sont absorbés par l'organisme (Bledzka *et al.*, 2014). Une fois absorbés, les parabènes sont majoritairement hydrolysés. Les parabènes ingérés sont rapidement absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal (Bledzka *et al.*, 2014) puis hydrolysés par les carboxylestérases dans les intestins et le foie (Pažoureková *et al.*, 2013), ils sont convertis en acide parahydroxybenzoïque par les estérases présentes dans la peau (métabolisme de phase I) (Sandanger *et al.*, 2011). L'efficacité de l'hydrolyse de l'organisme est largement influencée par le tissu impliqué et la longueur de la chaîne alkyle du parabène (Ozaki *et al.*, 2013).

Il semble que les parabènes soient plus facilement absorbés après une administration par voie orale et sous-cutanée qu'après une application cutanée. L'acide p-hydroxybenzoïque a été détecté de manière systématique dans la circulation sanguine, quelque que soit le mode d'administration utilisé (Margot, 2020).

Le processus d'hydrolyse des parabènes par l'organisme permet de réduire la concentration biodisponible de parabènes libres dans l'organisme, et réduit ainsi le risque d'effets potentiellement délétères liés à l'exposition aux parabènes (Ye *et al.*, 2006).

III.2.1.3. Effets sur la santé

Durant les deux dernières décennies, de nombreux articles scientifiques ont classé les parabènes comme appartenant à la famille des composés chimiques perturbateurs du système endocrinien (Nowak *et al.*, 2018). Il existe peu d'études concernant les parabènes. La grande majorité des études qui existent sur les parabènes, ont été réalisées *in vitro* ou sur des

animaux. Il est à noter, surtout pour les études *in vitro*, que les parabènes sont rapidement métabolisés par l'organisme. Leurs métabolites sont donc susceptibles de jouer un rôle dans la perturbation du système endocrinien, et que les données épidémiologiques chez l'Homme sont encore très limitées (Montier, 2015).

III.2.1.3.1. Appareil reproducteur

Cancer du sein : L'innocuité des parabènes a été remise en question en 2004 par une étude ayant rapporté la présence de parabènes dans des tumeurs du sein d'une vingtaine de patientes cancéreuses (Darbre *et al.*, 2004). Il a été suggéré que l'application de déodorant, utilisé fréquemment à proximité du tissu mammaire, pourrait être en cause. Bien que la fiabilité des résultats de ces travaux ait été remise en question en lien avec certaines limites méthodologiques et analytiques (Jeffrey et Williams, 2004). C'est la découverte des parabènes dans des tissus mammaires provenant de patientes ayant un cancer du sein sous forme d'esters non métabolisés (Kirchhof, 2013). Ils ont incité la recherche à s'intéresser aux liens possibles entre l'exposition aux parabènes et le cancer du sein (Moutier, 2018).

Les parabènes sont suspectés d'être des perturbateurs endocriniens à cause de leurs aspect oestrogéniques qui favoriserait le développement de cancer du sein (Błędzka *et al.*, 2014). L'activité oestrogénique des parabènes est considérée comme faible, étant 10 000 fois (butylparabène, propylparabène,) et 50 000 fois (méthylparabène, éthylparabène) inférieures à celle du 17 β -estradiol (Routledge *et al.*, 1998).

La capacité de liaison des parabènes aux récepteurs oestrogéniques ce en fonction de leur chaîne alkyle : plus elle est longue, plus le parabène a une activité oestrogénique et donc plus il est dangereux. Leur toxicité et leur activité endocrinienne est donc corrélée à la longueur de leur chaîne (Ramond, 2019).

Appareil reproducteur féminin : La structure cyclique des parabens les rapproche de celle de l'œstradiol, œstrogène primaire naturellement présent et indispensable au maintien des caractères sexuels secondaires et à la fertilité chez la femme. En conséquence, il est possible que les parabens agissent sur des procédés liés au cycle des œstrogènes (Tavares, 2009). Ils activent les gènes contrôlés par ces récepteurs, stimulent la croissance cellulaire et augmentent le niveau de protéines réceptrices aux œstrogènes. Cela explique l'effet oestrogénique mis en évidence par plusieurs études (Laanibi, 2015). L'exposition aux parabènes était associée à une diminution des concentrations de trois hormones de la reproduction féminines, soit l'estradiol, l'hormone lutéinisante et l'hormone folliculostimulante (Guth, 2020).

Des études animales chez des rongeurs femelles ont notamment mis en évidence une modification des concentrations d'Hormones de la reproduction (Guerra *et al.*, 2017). Similairement, des rates prépubères ayant été exposées au butylparabène ont présenté une augmentation significative du développement des glandes mammaires et du poids ovarien (Boberg *et al.*, 2016). Aussi, une administration sous-cutanée de butylparabène (3 jours) a été associée à une augmentation significative du poids utérin chez des rats femelles immatures (Vo et Jeung, 2009).

Une étude de cohorte prospective de 192 femmes cherchant un traitement de fertilité dans un centre hospitalier de Boston (États-Unis), a étudié l'association entre les concentrations de parabènes urinaires (méthylparabène, propylparabène et butylparabène) et les marqueurs de la réserve ovarienne (concentrations d'hormone folliculo-stimulante, nombre de follicules et volume ovarien) (**Smith et al., 2013**). Le propylparabène (mais pas les autres parabènes) était associé négativement au nombre de follicules antraux, et positivement à la concentration de l'hormone folliculo-stimulante. Ces résultats suggèrent ainsi que le propylparabène peut contribuer au vieillissement ovarien chez la femme, par l'altération de la réserve ovarienne (**Guth, 2020**).

Appareil reproducteur masculin : Il est important de souligner qu'une augmentation des troubles du système reproducteur masculin a également été observée durant ces dernières décennies (**Skakkebaek et al., 2016**), une diminution de la qualité du sperme et des concentrations sériques de testostérone a été observée (**Jurewicz et al., 2017**).

L'interaction entre les parabens et la fonction mitochondriale dans le testicule peut être essentielle pour expliquer la contribution des parabens à une diminution du potentiel de reproduction (**Renata et al., 2009**). Une autre menée chez une centaine d'hommes consultant pour infertilité a montré que la présence butyl parabène dans le sérum est significativement associée aux altérations de l'ADN des spermatozoïdes (**Philippat et al., 2014**).

Au-delà des troubles du système reproducteur observés après exposition aux parabènes chez l'homme adulte, des expositions in utero peuvent également avoir des conséquences sur le développement du système reproducteur masculin. Une étude cas-témoin récente a observé des associations entre les concentrations sériques maternelles de (n-)propylparabène et une distance anogénitale plus courte chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 24 mois (**Fisher et al., 2020**).

III.2.1.3.2. Désordres métaboliques

Les concentrations de méthyle, éthyle, propyle et butyle parabène ont été mesurées dans l'urine de 2 564 personnes participant au cycle (2014-2015). Une première étude a rapporté une association positive entre les parabens et le syndrome métabolique chez l'Homme, la présence d'une modification de l'effet selon le sexe a été observé (**Kim et Chevrier, 2020**).

Les conclusions publiées par l'équipe franco-américaine sont cohérentes avec des études *in vitro* qui montrent notamment que les parabènes interfèrent avec les hormones régulant le métabolisme des graisses. Ainsi, l'exposition prénatale aux parabènes pourrait se traduire par une probabilité plus forte d'être en surpoids à l'âge adulte (**Laanibi, 2015**).

III.2.1.3.3. Réaction cutanée

Une étude provenant du Japon en aout 2005 (Université de médecine Kyoto) affirme que le methylparaben pourrait augmenter le vieillissement cellulaire de la peau quand celle-ci est exposée aux rayons ultraviolets (augmentation des rides d'exposition, apparition précoce de taches brunes, perte d'élasticité de la peau (**Coiffard, 2006**), donnant ainsi des sous-produits

du méthylparabène causant des dégradations de l'ADN (Okamoto *et al.*, 2008) et facilitant l'induction de processus nuisibles pour la peau (Handa *et al.*, 2006).

III.2.2. Butylhydroxyanisol (BHA) Butylhydroxytoluène (BHT)

Le 2,6-di-tert-butyl-4-méthoxyphénol, plus connu sous le nom de BHT est un antioxydant phénolique synthétique qui a été utilisé comme additif pour les aliments contenant de la graisse ou de l'huile (Maurent, 2017 ; Ham *et al.*, 2020), les emballages alimentaires, les cosmétiques et les produits pharmaceutiques (Bela Kiss et Loghin, 2013). La valeur de l'indice d'exposition augmente avec l'utilisation prolongée du produit chimique (Ham *et al.*, 2020), possède deux isomères : le 3-tert-butyl-4-méthoxyphénol (I) et le 2-tert-butyl-4-méthoxyphénol (II). L'isomère II a une activité antioxydante plus élevée que l'isomère I (Maurent, 2017),

III.2.2.1. Source et voies d'expositions

III.2.2.1.1. Voie orale

La principale voie d'exposition humaine au BHA est l'ingestion d'aliments (Felter *et al.*, 2021).

III.2.2.1.2. Voie cutanée

Le BHT est utilisé dans une large gamme de formulations cosmétiques en tant qu'antioxydant à des concentrations de 0,0002 % à 0,5 %. Le BHT pénètre dans la peau, mais la quantité relativement faible absorbée reste principalement dans la peau (Lanigan et Yamrik, 2002).

III.2.2.2. Métabolisme de BHT

Le BHT est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal et, dans une faible mesure, par la peau. Après une alimentation à long terme avec des régimes contenant du BHT, le composé s'accumule en particulier dans le tissu adipeux, tandis que des niveaux inférieurs se trouvent dans le foie, avec des demi-vies d'élimination de 7 à 10 jours pour les deux organes à l'arrêt du traitement. Chez le rat et probablement aussi chez l'homme, un entérohépatique la circulation a lieu, en particulier pour le métabolite acide BHT et son glucuronide. BHT est excrété principalement dans les urines et, dans une moindre mesure, dans les fèces. Après une seule dose orale chez les rats, 80 à 90% de la dose ont été retrouvés dans l'urine dans les quatre jours, la plupart dans les 24 heures. Les lapins ont excrété environ 54% en quatre jours et les humains 66% en 11 jours dans l'urine. Plusieurs voies métaboliques et métabolites ont été identifiés. BHT est activé par une réaction métabolique hépatique dépendante du cytochrome P450 (SIDS, 2002)

III.2.2.3. Mode d'action de BHT

Une étude faite sur les cellules de Leydig de souris a montré que l'effet toxique de BHT se fait par la perturbation du taux de transcription des facteurs stéroïdogènes et par un déséquilibre de l'homéostasie du calcium dans le RE et les mitochondries de cellules de Leydig de souris.

De plus, le BHT provoque la mort des cellules TM3 en supprimant le cycle cellulaire et stimulant le stress du RE et les protéines liées à l'apoptose mitochondriale. Egalement, le BHT a induit des changements dans PI3K/Akt et la transduction du signal MAPK dans les cellules TM3 (**Ham et al., 2020**).

III.2.2.4. Effet sur la santé

III.2.2.4.1. Appareil reproducteur

Les études *in vitro* existantes indiquent que le BHA présente un faible effet œstrogénique et également des propriétés anti-androgéniques, tandis qu'une étude *in vivo* a révélé qu'il avait des propriétés anti-œstrogéniques (**Bela Kiss et Loghin, 2013**).

Bien que le BHT puisse induire des effets secondaires dans les systèmes reproducteurs, aucune recherche adéquate n'avait encore été effectuée pour les confirmer (**Ham et al., 2020**). Un grand nombre d'études, anciennes pour la plupart, sur une ou plusieurs générations, chez la souris ou le rat, ne mettent pas en évidence une altération de la fertilité, même à des doses élevées (**ANSES, 2016**). Une dose élevée de BHA induit un faible dysfonctionnement et un sous-développement du système reproducteur des rats mâles et femelles avec le changement des taux de T₄ et de testostérone, le poids des organes sexuels et la maturation sexuelle et les lésions histologiques de la glande thyroïde (**Jeong et al., 2005**).

Une étude récente a révélé que le BHT supprime la prolifération cellulaire et induisait l'arrêt du cycle cellulaire dans les cellules TM3. De plus, le BHT a entravé l'homéostasie du calcium cytosolique et mitochondrial dans les cellules TM3. Egalement, le traitement au BHT a entraîné un stress du réticulum endoplasmique (RE) et une fragmentation de l'ADN, stimulant simultanément la transduction du signal d'apoptose intrinsèque (**Ham et al., 2020**).

III.2.2.4.2. Fonction hépatique et thyroïdienne

Des études montrent que le BHT a une action sur la thyroïde du rat avec des modifications hormonales de la concentration des hormones thyroïdiennes, une hyperplasie et des tumeurs de la thyroïde (**ANSES, 2016**). Des études sur les animaux ont montrés que chez des rats atteints de BHT à des doses plus faibles ont produit une augmentation du poids du foie et une diminution de l'activité de plusieurs enzymes hépatiques (**Lanigan et Yamarik, 2002**).

Baran et al. (2021) ont menés une étude réalisée pour élucider le mécanisme de toxicité potentiel causé par le BHA au niveau moléculaire dans les embryons de poisson zèbre. En particulier, les données obtenues indiquent que l'induction de la formation de ROS, survenant lors de l'exposition au BHA et/ou à de multiples groupes hydroxyle, pourrait être responsable de l'apoptose.

Lors de l'exposition orale chronique de rats, le foie et la thyroïde sont les principales cibles. Des doses supérieures à 25 mg/kg p.c./jour de BHT ont résulté dans l'hyperactivité thyroïdienne, l'élargissement du foie, l'induction de plusieurs enzymes hépatiques (**SIDS, 2002**).

Un autre problème concernant le BHT réside dans son élimination. En effet, pour un homme ayant consommé 40 mg de BHT/kg, seulement 50 % est éliminé par les urines dans les 24 heures. Le reste est éliminé dans les 10 à 11 jours suivant l'ingestion. Ce composé s'accumulerait longtemps chez l'homme en raison de sa circulation entéro-hépatique. Pour une seule application, ce composé peut s'accumuler plusieurs jours dans l'organisme. Une application cosmétique est souvent journalière et donc reconstitue quotidiennement le stock présent dans nos organes (**Ramound, 2019**).

III.2.2.4.3. Système rénale et pulmonaire

Dans une étude visant à évaluer les effets néphrotoxiques et pneumotoxiques du BHT, des rats albinos adultes ont reçu des doses de BHT pendant 12 semaines. L'exposition au BHT a entraîné à la fois une néphrotoxicité et pneumotoxicité (**Belsito et al., 2019**).

III.2.2.4.4. Effet Irritant de la peau et l'œil

Le BHT appliqué sur la peau était associé à des effets toxiques sur les tissus (**Lanigan et Yamarik, 2002**).

Une irritation de l'œil Lors du test de Draize a été observée après une application semi-occlusive de 24 heures de BHT (500 mg non dilué) sur les intactes et clarifiés peaux (**Bomhard, 1996**).

III.2.2.4.5. Effet cancérigène et tumorigène

Une étude menée par **Lnai et al. (1988)**, concernant le caractère tumorigène du BHT administré de façon oral chez les souris l'espèce B6C3F1, Ils ont ingérer sur une période de 104 semaines des doses de 1 ou 2% de BHT. Les résultats jugés significatifs qui ont été gardés montrent qu'il y a belle et bien incidence de tumeurs, mais seulement dans le foie des espèces mâles. De façon plus officielle, en se basant sur l'ensemble des informations mises à sa connaissance, l'IARC (International Agency for Research on Cancer) à établie en 1986 que le BHT pourrait avoir des effets cancérigènes pour les animaux, mais qu'il n'y avait pas de données pour les humains (**EFSA, 2012**). Le CIRC a déterminé plus tard que le mécanisme par lequel le BHA induit des tumeurs du préestomac n'est pas pertinent pour les humains (**Felter et al., 2021**).

L'ajout excessif ou l'utilisation incorrecte d'antioxydants phénoliques synthétiques entraînent une cancérigénicité, une cytotoxicité, l'induction d'un stress oxydatif et des effets de perturbation endocrinienne, qui méritent une attention particulière (**Xu et al., 2021**). Une étude *in vitro* dans des systèmes cellulaires et acellulaires sur Le mécanisme des dommages à l'ADN par les métabolites BHT quinone et BHT-OOH, a proposer qu'à la suite d'une conversion métabolique, le BHT peut induire des dommages oxydatifs à l'ADN par deux voies différentes, à savoir l'oxydation par le BHT-OOH en présence de métaux de transition et la génération intracellulaire de H₂O₂ par le BHT-quinone (**Oikawa et al., 1998**). La cancérigénicité du BHT dépend du degré d'endommagement de l'ADN, et la promotion des tumeurs est principalement liée à la production de métabolites de méthylation de la quinone (**Xu et al., 2021**).

Bien que l'hydroxytoluène butylé puisse induire des tumeurs chez le rat, d'autres ont suggéré qu'il pourrait protéger les tissus contre les effets cancérigènes de nombreuses substances différentes. Dans une étude de l'association entre l'apport alimentaire des antioxydants synthétiques hydroxyanisole butylé et hydroxytoluène butylé et le risque de cancer de l'estomac chez 120-852 hommes et femmes âgés de 55 à 69 ans, il n'y avait pas d'association significative (**Choulis, 2012**).

Une étude récente a montré que, le BHA se soit révélé être un cancérogène pour les rongeurs après une exposition chronique à des doses relativement élevées, il ne pose aucun problème de sécurité pour les humains aux niveaux trouvés dans notre alimentation (**Felter et al., 2021**).

III.3. Métaux lourds

Les métaux lourds sont des métaux à forte densité et à forte persistance dans l'environnement. Ce sont des composés toxiques, même à de faibles concentrations.

III.3.1. Mercure

Le mercure est un métal lourd largement répandu dans le monde et dont l'impact sur la santé humaine est préoccupant. Les circonstances d'exposition et la toxicité chez l'Homme sont étroitement liées à l'état du mercure dont il existe trois formes chimiques : le mercure élémentaire ou métallique, les dérivés inorganiques du mercure et les dérivés organiques (**Bensefa et al., 2011**).

III.3.1.1. Sources et principaux usages et voies d'expositions

L'exposition de l'organisme au mercure dépend de son état chimique et physique. Sa fluidité, sa dilatation thermique uniforme et sa capacité de faire des alliages avec d'autres métaux font du mercure un métal utilisé depuis très longtemps. Aujourd'hui, il est exploité pour différents usages, notamment dans certains types de piles, de thermomètres, de thermostats et dans des lampes fluorescentes (**Robert-Nadeau, 2012**).

Certains produits éclaircissants pour la peau contiennent également du mercure sous forme inorganique, cosmétiques et vaccins contiennent également du mercure sous forme de thiomersal comme conservateur (**OMS, 2019**). Les ampoules basses consommation contiennent aussi du mercure gazeux, et leur casse peut occasionner une exposition encore mal caractérisée, les amalgames dentaires contiennent aussi du mercure qui serait relargué en permanence dans la bouche, et pourrait s'accumuler dans l'organisme (**Robert-Nadeau, 2012**).

L'exposition par voie orale est surtout la conséquence de la consommation de poisson ou de crustacés contaminés par du méthyle mercure et par l'inhalation de vapeurs de mercure élémentaire lors de processus industriels au travail (**OMS, 2017**).

III.3.1.2. Métabolisme du mercure

III.3.1.2.1. Absorption

L'absorption des vapeurs de mercure est marquée par voie pulmonaire, principalement dans les membranes alvéolaires qui, en raison de la grande diffusibilité du produit et de sa liposolubilité notable (INRS, 2014), par voie une quantité de mercure inorganique 10 à 40 % est absorbé par le tractus intestinal, il peut également entrer dans l'organisme par la peau mais de très petites quantités comparé à l'absorption par le tractus intestinal (Risher et De Weskin, 1999).

III.3.1.2.2. Distribution

Le passage dans le sang et la distribution dans les organes sont très rapides: 10 minutes après la fin de l'exposition, 30 % seulement du mercure retenu restent dans le poumon. L'accumulation se fait surtout dans les reins, le foie, mais aussi dans le cerveau (INRS, 2014). Le mercure métallique traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et le placenta, où il se loge dans le cerveau fœtal (Robin, 2012). Cependant, le mercure métallique est rapidement oxydé en mercure mercurique lors de son entrée dans la circulation sanguine à l'intérieur des cellules, il est oxydé en ion mercurique Hg sous l'action de la catalase, au niveau de l'intestin, les sels mercuriques Hg peuvent être méthylés par la flore microbienne (Berlin *et al.*, 2007 ; INRS, 2014).

III.3.1.2.3. Elimination

La plupart du mercure métallique absorbé éliminé dans l'urine et les fèces, tandis que de faible quantité sont libéré par la respiration en vapeur de mercure (Risher et De Weskin, 1999).

III.3.1.2.4. Mécanisme d'action

Une partie du méthylmercure (MeHg) est converti en mercure inorganique (Hg^{2+}) après incorporation dans les tissus humains et animaux, où il peut rester longtemps (Takanezawa *et al.*, 2019), une diminution du niveau de glutathion cellulaire (GSH) et augmentation de l'accumulation de Hg était observé (Kaniz *et al.*, 2020).

La majorité du MeHg se transforme en petits complexes moléculaires (MeHg-glutathion (GSH) et MeHg-cystéine (Cys)) dans les cellules. L'effet cytotoxique du mercure sous sa forme ionique divalente Hg^{2+} a été lié au stress oxydatif cellulaire, il induisent des changements dans l'état redox de la chaîne latérale sulfhydrique des cystéines dans le site actif de plusieurs enzymes telles que les glutathion peroxydases et la thiorédoxine réductase contiennent un résidu de sélénocystéine dans leur site actif qui sont impliquées dans le contrôle de l'équilibre entre la production et l'élimination de ROS (Zefferino *et al.*, 2017).

III.3.1.3. Effets sur la santé

Les manifestations toxiques du mercure varient en fonction de sa nature (**Liu et al., 2008**).

III.3.1.3.1. Effets sur le système nerveux

Une exposition chronique au mercure métallique sous forme de vapeur provoque principalement des symptômes au système nerveux central comme des tremblements ou une humeur dépressive, mais peut aussi entraîner une protéinurie au niveau des reins (**Liu et al., 2008**). De plus, l'exposition chronique à de faibles doses de vapeurs de mercure cause des atteintes du système nerveux central particulièrement chez le fœtus et l'enfant en croissance (**Lefebvre et st-laurent, 2009**).

Le méthylmercure affecte le développement neuromoteur des enfants exposés pendant ou après la grossesse : effets sur la motricité fine, la coordination des mouvements, l'attention, la mémoire et la vision dans l'espace (**Dumoulin, 2019**).

III.3.1.3.2. Autisme

Beaucoup d'études ont analysé les biomarqueurs de l'exposition postnatale aux métaux lourds, en particulier le mercure, chez les enfants vivant avec le TSA ou l'autisme comparativement aux enfants sans TSA (**Michelle et al., 2017**). Une étude marocaine d'**Ouisselsat et al. (2018)** ont montré l'existence d'une corrélation positive entre TSA et la présence d'amalgame dentaire chez les parents.

III.3.1.3.3. Trouble de comportement

Dans une étude longitudinale prospective (**Boucher et al., 2012**) menée dans l'Arctique canadien, l'exposition aux contaminants a été mesurée à la naissance et à l'âge scolaire. Une évaluation du comportement de l'enfant, les résultats ont montré des concentrations de mercure dans le sang était associées à des scores de symptômes TRF plus élevés pour les problèmes d'attention et à des scores DBD (Disruptive Behavior Disorders) compatibles avec le ADHD (Attention deficit/hyperactivity disorder).

III.3.1.3.4. Effet sur le système immunitaire

IL a été affiché que de faibles niveaux de mercure organique et inorganique induisent l'apoptose des cellules mononucléées humaines (lymphocytes T et B, monocytes) (**Moisan, 2002**).

III.3.1.3.5. Effets sur la fonction hépatique et thyroïdienne

La cytolysse hépatique est un signe d'intoxication aiguë par le mercure. Elle ne s'observe qu'après des contaminations massives, le mercure inhibe la synthèse des hémoprotéines, et en particulier celle du cytochrome P450, ce qui être à l'origine d'interactions médicamenteuses et d'effet toxiques l'autres substances (**Necib et al., 2013**). Le méthylmercure semble affecter certaines fonctions thyroïdiennes pendant la grossesse. En effet, il chélate le sélénium, qui participe au métabolisme des hormones thyroïdiennes, et forme ainsi un complexe chimique qui le rend inapte à jouer son rôle biologique (**Dumoulin, 2019**).

III.3.1.3.6. Effets sur la reproduction

Une augmentation de l'incidence des avortements spontanés a été signalée chez des femmes exposées à des vapeurs de mercure. Des anomalies du cycle menstruel et baisse de la fécondité ont été constatées, des cas d'oligospermie et de stérilité ont été observés. Chez des travailleurs exposés à l'oxyde mercurique dans une fabrique des batteries (Lauwerys *et al.*, 2007).

III.3.1.3.7. Effets sur le système rénal

L'inhalation de concentrations élevées de vapeurs de mercure peut également entraîner des effets allant de la protéinurie transitoire à une protéinurie franche (syndrome néphrotique clinique), une hématurie, voire une oligurie et une insuffisance rénale aiguë avec dégénérescence ou nécrose des tubes contournaux proximaux (Bluhm *et al.*, 1992).

III.3.1.3.8. Effet sur le système cardiovasculaire

Une relation a été mise en évidence entre le niveau d'exposition prénatale au mercure et une augmentation de la pression artérielle à l'âge de sept ans, indiquant un impact possible de l'exposition au mercure sur le risque d'hypertension artérielle, y compris à l'âge adulte (Sorensen *et al.*, 1999). Des découvertes récentes décrivent les effets indésirables sur les systèmes immunitaire et cardiovasculaire pour de très faibles concentrations de mercure (Lefebvre et St-Laurent, 2009).

Il existe une association significative entre l'exposition aux métaux lourds et l'athérosclérose. Le mercure a un rôle dans la pathogenèse de l'athérosclérose, de la dysfonction endothéliale vasculaire, du stress oxydatif, de l'inflammation et de la dyslipidémie. Le mercure peut induire indirectement l'athérosclérose en augmentant les taux de cholestérol total, de triglycérides et de LDL-C ainsi qu'en diminuant le taux de HDL-C. Le mercure peut être considéré comme un facteur de risque dans la progression de l'athérosclérose (Farkhondeh *et al.*, 2020).

III.3.1.3.9. Effet cancérigène

Le mercure est un effecteur « métagenétique », provoque un état prooxydant dans les kératinocytes lié à l'inhibition de la communication intercellulaire médiée par les jonctions lacunaires et à la cytokine pro-inflammatoire production. Ces effets combinés peuvent d'une part isoler les cellules de l'homéostasie tissu-spécifique favorisant leur prolifération et d'autre part altérer la défense/surveillance du système immunitaire en maîtrisant l'ensemble de l'organisme (Zefferino *et al.*, 2017).

III.3.2. Le plomb et le cadmium

Le plomb et le cadmium sont des métaux dont la taille et la charge atomiques sont comparables et qui, par conséquent, ont des fonctions et des effets biologiques similaires (Stenmarck *et al.*, 2017).

III.3.2.1. Sources et voies d'exposition de plomb et cadmium

Dans les plastiques, le plomb, le cadmium et leurs composés sont utilisés comme pigments, stabilisateurs et catalyseurs. Le plomb et le cadmium se retrouvent dans divers produits en plastique, notamment les chaussures et les produits de salle de bains en plastique, les tapis de

sol, les jouets en plastique et électroniques, les emballages en PVC souple pour les jouets, les sièges de voiture et les boîtiers pour les appareils électroniques grand public comme les téléviseurs et les ordinateurs portables (**Stenmarck et al., 2017**).

Par voies orale, l'ingestion de plomb peut avoir lieu lorsque des matériaux utilisés pour la conservation des denrées alimentaires ou leur préparation contiennent du plomb (plats à tajine et autres céramiques artisanales émaillées avec des sels de plomb, étains décoratifs, vaisselle en cristal) et que leur fabrication n'a pas respecté les critères réglementaires (**CDC, 2009**). Egalement, une étude portant sur des théières en laiton a montré une libération de plomb (1,1 à 62 mg L⁻¹) sous l'effet d'une solution d'acide citrique pendant une durée de contact de 30 minutes (**Bolle et al., 2011**). Les aliments contiennent quasiment tous du plomb, les plus fortes concentrations moyennes en plomb sont retrouvées dans les crustacés, les mollusques et dans le chocolat (barres chocolatées, chocolat au lait avec ou sans fruits secs, chocolat noir, pâte à tartiner) (**Santé publique France, 2020**).

La contamination peut aussi avoir lieu par les poussières de plomb se déposent sur le corps, ces derniers sont ensuite susceptibles d'être ingérées lors du portage des mains à la bouche, lors de l'ingestion de la nourriture souillée, par le fait de ronger les ongles, enfument (**INRS, 2020**). La contamination par voie orale de cadmium est secondaire. En ce qui concerne le cadmium inhalé, le principal facteur régulant le taux d'absorption inhalatoire serait la taille des particules entrant dans les voies respiratoires (**ATSDR, 2008**).

Par voie respiratoire les formes solubles de cadmium puissent être absorbées partiellement au niveau de l'arbre bronchique, les alvéoles sont le lieu privilégié de l'absorption du Cd inhalé (**ATSDR, 2008**). Ainsi la de poussières de plomb en suspension dans l'air ou de fume contenant de plomb représente autre voie d'exposition possible par l'inhalation (**INRS, 2020**). L'exposition par contact cutané étant très faible par le cadmium (**Robert-Nadeau, 2012**). Il faut noter que l'utilisation généralisée du khôl doit être considérée comme une source certaine d'exposition au plomb surtout pour les nouveau-nés et les enfants qui sont les plus sensibles (**Aguini et al., 2015**).

III.3.2.2. Métabolisme

III.3.2.2.1 Métabolisme du plomb

III.3.2.2.1.1. Absorption

L'absorption est nettement plus élevée chez les enfants que chez les adultes (**Damdimopouou et al., 2020**). L'absorption des poussières de plomb se fait par voie respiratoire et surtout digestive (**INRS, 2020**) par voie digestive le plomb doit être solubilisé pour être absorbé (**Botta et al., 1976**).

L'absorption digestive du plomb est influencée par ses caractéristiques physico-chimiques, elle est favorisée par le jeûne et la prise de nourriture riche en graisses tandis qu'elle est freinée par un apport en zinc ou en calcium, probablement en raison d'une compétition au niveau intestinal Elle est augmentée par la vitamine D (**Hamilton et O'Flaherty, 1994**). De plus, elle diminue avec l'âge et passe de 40 à 50 % chez l'enfant à 5 à 10 % chez l'adulte (**Escribano et al., 1997**).

Par voie respiratoire, les particules de diamètre médian inférieur à 1 µm sont celles qui peuvent se déposer dans les alvéoles où elles sont susceptibles de passer dans le sang. Environ 95 % du plomb inorganique déposé au niveau des alvéoles sont absorbés (INRS, 2020).

III.3.2.2.1.2. Distribution

Le plomb est un toxique cumulatif qui n'est pas métabolisé dans l'organisme et qui n'a pas de rôle physiologique connu chez l'Homme. Après absorption pulmonaire ou digestive, le plomb passe dans le sang où il se répartit entre une forme fixée aux érythrocytes (95 %) non diffusable et une forme plasmatique fixée sur l'albumine qui sera stockée dans les tissus ou éliminée dans les urines. Il se distribue dans le sang, les tissus mous (foie, reins, rate, cerveau) et surtout les os dans lesquels il s'accumule progressivement (Escribano *et al.*, 1997) dont il fait concurrence au calcium (Varga *et al.*, 1993), il traverse la barrière placentaire et peut s'accumuler dans les tissus fœtaux (sang, foie, cerveau, squelette). A la naissance, les plombémies de la mère et de l'enfant sont très proches (INRS, 2020).

III.3.2.2.1.3. Elimination

L'excrétion du plomb est principalement urinaire (>75 %) et fécale (15-20 %) quelle que soit la voie d'exposition (Santé Publique France, 2020).

III.3.2.2.2. Métabolisme du cadmium

III.3.2.2.2.1. Absorption

L'absorption du cadmium après une exposition alimentaire chez l'Homme est relativement faible (3 à 5%), mais, chez l'Homme, le cadmium est efficacement retenu dans les reins et le foie, avec une très longue demi-vie biologique allant de 10 à 30 ans.

III.3.2.2.2.2. Distribution

Après absorption par voie orale, le cadmium entre dans le tractus gastro-intestinal et peut ensuite se lier aux protéines plasmatiques (par exemple l'albumine), les érythrocytes et les métallothionéines. A partir de ce compartiment sanguin, le cadmium est distribué au niveau hépatique, rénal et dans d'autres tissus (ANSES, 2019). S'accumule principalement dans le foie et les reins. Également peut être accumulé dans les ovaires humains (Varga *et al.*, 1993). Son absorption est également favorisée par des carences en minéraux (Damdimopouou *et al.*, 2020).

III.3.2.2.2.3. Elimination

L'élimination se fait via les fèces et les urines.

III.3.2.3. Mécanisme de toxicité de plomb et cadmium

Le plomb a la particularité de se fixer aux membranes biologiques et cellulaires, ce qui expliquerait la perturbation des ultrastructures, également il présente une forte affinité pour les protéines qui possèdent des groupement thiol (Patra *et al.*, 2004), Il inhibe les enzymes de la biosynthèse de l'hème, catalyse des réactions de peroxydation des lipides et interfère avec les processus médiés par le calcium au niveau membranaire et cytosolique (figure 21) (Chanel *et al.*, 1999).

Le cadmium est capable d'induire l'apparition des espèces réactives de l'oxygène (ERO) par des mécanismes indirects. Il est également décrit comme inhibiteur de la réparation de l'ADN (Waisberg *et al.*, 2003).

III.3.2.4. Effets sur la santé

Bien que la plupart des connaissances sur le plomb et le cadmium se concentrent sur leurs propriétés en tant que métaux toxiques, le plomb et le cadmium à faibles doses peuvent également perturber le système endocrinien et sont donc des PE (Byrne *et al.*, 2013). Les effets sur la santé du plomb sont bien connus, ils dépendent du niveau d'imprégnation (Tableau A.I)

III.3.2.4.1. Système reproducteur

Le cadmium semble interférer avec la voie stéroïdogénique ovarienne. de faibles doses de cadmium peuvent agir comme un imitateur d'œstrogènes chez les rongeurs et les lignées cellulaires (Byrne *et al.*, 2013). Cependant, il a été également signalé que le plomb est un œstrogène faible (Martin, 2015). Les effets ostrogéniques du cadmium au niveau moléculaire sont susceptibles de résulter de la perturbation de multiples voies de signalisation hormonale, notamment les stéroïdes sexuels (Byrne *et al.*, 2013 ; Gao, 2015). Le cadmium stimulerait la biosynthèse ovarienne de progestérone alors que des concentrations élevées la bloqueraient (Henson et Chedrese, 2004).

Le plomb est associé à une ménopause précoce (Popvic *et al.*, 2005 ; Eum *et al.*, 2014), ce qui suggère que l'exposition au plomb peut réduire la durée de vie reproductive de la femme. (Telisman *et al.*, 2000). Egalement l'exposition au plomb est lié altération du spermogramme et augmentation du risque de retard pubertaire (Dumoulin *et al.*, 2019).

III.3.2.4.2. Système respiratoire

Dans le cas d'une intoxication aiguë par inhalation de particules atmosphériques, le cadmium sous forme de très fines particules solides issues de la combustion du tabac peut s'accumuler et se déposer dans les alvéoles pulmonaires. Il en résulte des fibroses interstitielles et des emphysèmes (Hart *et al.*, 2001) allant même jusqu'aux adénocarcinomes pulmonaires (Waalkes, 2003).

III.3.2.4.3. Système rénal et gastrique

Le rein semble être l'organe le plus touché par les méfaits du cadmium (Barbier *et al.*, 2005). Le dysfonctionnement tubulaire dans le rein à la suite d'une dose normalement tubulotoxique de cadmium lié à la métallothionéine a été prévenu par la pré-induction de la synthèse de la métallothionéine par de petites doses non toxiques de cadmium (Nordberg *et al.*, 1992). Plusieurs études ont montré des irritations sévères de l'épithélium des voies digestives après ingestion de cadmium (Lei *et al.* 2007 ; ATSDR, 2008) suggèrent que les anomalies pancréatiques pourraient être plus précoces ou survenir en même temps que les anomalies rénales.

III.3.2.4.4. Effet cancérigène

L'exposition au plomb et au cadmium peut également provoquer un cancer. Sur la base d'études menées sur les êtres humains et les animaux, le centre international de recherche sur le cancer a classé les composés inorganiques du plomb comme probablement cancérigènes pour l'homme en raison de leur association avec un risque accru de cancers du poumon, de l'estomac et du cerveau (gliomes), et le cadmium comme cancérigènes pour l'homme en raison de son associations avec un risque accru de cancers du poumon, de la prostate et du rein (IARC, 2004 et 2012).

III.3.2.4.5. Système nerveux

L'action du plomb sur le système nerveux se traduit, par une encéphalopathie et une neuropathie périphérique. La neuropathie périphérique, caractérisée par une baisse de la conduction nerveuse, se traduit sur le plan histologique par une démyélinisation segmentaire, voire une dégénérescence axonale, qui suit la dégénérescence des cellules de Schwann (INRS, 2020). Des études épidémiologiques (transversales et longitudinales) ont montré des associations entre l'exposition au plomb durant la petite enfance ou en période prénatale et des troubles du développement psychomoteur ou intellectuel et des troubles du comportement jusqu'à l'âge scolaire chez l'enfant (Squinazi, 2020).

III.3.2.4.6. Diabète, obésité et maladie métabolique

A l'inverse, les résultats des études épidémiologiques liant l'exposition au cadmium et le surpoids ou l'obésité sont beaucoup moins cohérents voire contradictoires, également en fonction des différences de niveaux d'exposition et du marqueur spécifique d'exposition (sang, urine, cheveux, ongles). À leur tour, des études en laboratoire ont démontré que le cadmium affecte négativement la physiopathologie du tissu adipeux par plusieurs mécanismes, contribuant ainsi à une résistance accrue à l'insuline et à une augmentation du diabète (Tinkov *et al.*, 2017).

III.3.2.4.7. Effet sur système cardiovasculaire

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre les niveaux de cadmium urinaires et la survenue d'une athérosclérose, une élévation de la pression artérielle ou la survenue d'infarctus du myocarde chez les femmes mais pas chez les Hommes (Everett et Frithsen, 2008 ; Eum *et al.*, 2008 ; Tellez *et al.*, 2008).

III.3.2.4.8. Effet sur l'os

Les effets secondaires du cadmium attribuables à la perturbation du bilan du calcium, ainsi que du phosphore, comprennent l'hypocalciurie, qui se caractérise par une excrétion urinaire du calcium supérieure à 0,1 mmol/kg en 24 heures, une diminution de la densité minérale osseuse, une réduction de la concentration de phosphates dans le sang, la formation de calculs rénaux, ainsi que l'ostéoporose et l'ostéomalacie qui est un défaut de minéralisation de la matrice osseuse organique (Rousselet, 2007).

IV. Législations des perturbateurs endocriniens

IV.1. Règlementation Européenne

IV.1.1. Règlementation générale sur les perturbateurs endocriniens

L'Union Européenne est la première grande économie à avoir pris des mesures législatives spécifiques encadrant les perturbateurs endocriniens (PE). Dans le cadre d'une refonte de son encadrement législatif applicable aux substances chimiques, l'UE a interdit ou fortement limité la présence des PE sur son territoire en regard de leur toxicité intrinsèque (**Poirier, 2018**). Cependant, à ce jour, une absence de réglementation spécifique applicable aux perturbateurs endocriniens, s'explique par l'absence de définition réglementaire commune et officielle à l'ensemble de la législation européenne (**INRS, 2018**).

Malgré l'absence de cette définition spécifique, la notion de perturbation endocrinienne a progressivement été intégrée par la Commission européenne dans l'ensemble de la réglementation européenne pertinente. C'est ainsi qu'à ce jour, ces substances sont traitées au travers de plusieurs textes :

- **Règlement (CE) n° 1907/2006 du 18/12/06** concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (**REACH**).
- **Règlement (CE) n° 1107/2009 du 21 octobre 2009** concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques. Ce texte établit les règles régissant l'autorisation des produits phytopharmaceutiques, ainsi que la mise sur le marché, l'utilisation et le contrôle de ceux-ci à l'intérieur de l'Union.

IV.1.2. Règlementation spécifique pour chaque substance

IV.1.2.1. Bisphénol A

Suite aux inquiétudes liées aux éventuels effets secondaires du BPA sur la santé, une évolution et un changement de réglementation a été constaté, les différentes textes législatif en relation avec le bisphénol A sont cités dans le **tableau V** ci-dessus :

Tableau V. Législations Européenne du bisphénol A

Produis	Décision	Règlement
Articles de puériculture	Suspension la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux de biberons produits à base de bisphénol A, depuis 2010.	(EU) N° 321/2011)
Emballage alimentaire	Suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A	Loi N° 2012-1442 du 24 décembre 2012. Entré en vigueur en 2015
Jouets destinés aux enfants	Dans l'Union Européenne, son utilisation a été limitée à une certaine quantité maximale.	La directive 2009/48/CE du parlement européen et Du conseil du 18 juin

		2009 relative a la sécurité des jouets
Papier thermique	Ne peut être mis sur le marché dans le papier thermique à une concentration égale ou supérieure à 0,02 % en poids après le 2 janvier 2020.	Règlement (UE) N° 2021/57 du 25/01/21

IV.1.2.2.Parabène

Tableau VI. Législations Européenne du Parabène

Produis	Décision	Règlement
Produits cosmétiques	<ul style="list-style-type: none"> - Commission Européenne a interdit à la vente, les produits cosmétiques pouvant contenir cinq autres parabens : l'isopropylparaben, l'isobutylparaben, le phénylparaben, le benzylparaben et le pentylparaben depuis le 30 octobre 2014. -L'utilisation des propylparaben est autorisée dans l'Union Européenne -La concentration en méthylparabène ou éthylparabène dans les produits cosmétiques ne devant alors pas excéder 0,4% (m/m) par propylparaben et 0,8% (m/m) pour la totalité des PB présents dans un même produit. -Depuis le 16 avril 2015, cette concentration totale tolérée est abaissée à 0,18% dès lors que le mélange contient du propylparabène ou du butylparabène. -Les propylparabène et du butylparabène sont interdits dans les produits dits « sans rinçage » destinés à être utilisés sur les enfants de moins de 3 ans. -Isopropyle, isobutyle et phénylparabène sont interdits dans les cosmétiques depuis le 9 avril 2014. 	<p>Directive 76/768/E EC</p> <p>règlement (CE) n° 1223/2009. le 11 juillet 2013.</p>
Denrées alimentaires	<p>Les additifs alimentaires suivants : l'éthylparaben (E214) et son sel dérivé (E215) le méthyl-paraben (E218) et son sel dérivé (E219) sont autorisé dans la réglementation Européenne.</p> <p>Le propyl-paraben (E216) et son sel de sodium (E217) sont exclus de l'UE en tant qu'additifs alimentaires depuis 2006.</p>	Codex alimentarius

IV.1.2.3. Phtalates

Suite aux aux évaluations de risque effectuées par les autorités sanitaires, plusieurs phtalates ont été interdit (**Tableau VII**) résume les différentes textes règlementaires et normatifs des phtalates et leur affirmation.

Tableau VII. Législations Européenne des phtalates

Produits	Décision	Règlement
produits cosmétiques	Le di(2-éthylhexylphtalate) (DEHP) le butylbenzylphtalate (BBP) et le dibutyl phtalate (DBP) sont interdits dans les produits cosmétiques	Règlement (CE) N° 1223/2009. le 11 juillet 2013.
Dispositif médicaux	Les dispositifs médicaux destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme des médicaments, des liquides biologiques ou autres substances ou des dispositifs destinés au transport et au stockage de ces liquides ou substance doit être étiquetés en tant que dispositifs contenant des phtalates. Egalement, si l'utilisation prévue de ces dispositifs inclut le	Directive européenne 93/42/CEE 21 mars 2010

	traitement d'enfants ou le traitement de femmes enceintes ou allaitant, le fabricant doit fournir une justification spécifique concernant le recours à cette substance et une information aux utilisateurs sur les risques résiduels pour ces groupes de patients et, le cas échéant, sur des mesures de précaution appropriées	
Emballage alimentaire	Les phtalates suivants sont autorisés à entrer dans la formulation des matières plastiques destinées au contact des denrées alimentaires : DEHP, DBP : BBP.	(UE) N°10/2011
Jouets et article de puériculture	Les phtalates DEHP, DBP, BBP, DIBP Ne peuvent pas être utilisés ni mis sur le marché comme substances ou dans des mélanges, en concentrations supérieures à 0,1 % en poids de matière plastifiée, dans les jouets et les articles de puériculture qui peuvent être mis en bouche par les enfants A partir de 7 juillet 2020 dans des articles, Ne peuvent pas être mis sur le marché individuellement ou dans toute combinaison des phtalates énumérés dans la colonne 1 de la présente entrée, à une concentration égale ou supérieure à 0,1 % en poids de matière plastifiée présente dans l'article.	règlement (CE) N° 1907/2006 règlement (CE) 2021/57 du 25/01/21

Le Rapport au Parlement relatif aux perturbateurs endocriniens Juin 2014 Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie Ministère de l'Économie, de Redressement productif et du Numérique a restreint l'emploi des phtalates en métiers de plastique (**Tableau A.II**) selon les LMS

IV.1.2.4. Métaux lourds

Les principaux règlements et directives concernant les métaux lourds mercure, plomb et cadmium sont résumés dans le **tableau VIII**.

Tableau VIII. Règlementation Européenne des métaux lourds

Produits	Décision	Règlement
Équipements électriques et électroniques	Nouveaux équipements électriques et électroniques mis sur le marché ne contiennent pas de plomb. Sauf certaine utilisation.	Directive 2002/95/CE
Additifs dans l'essence	Vente d'essence plombée est interdite sur le territoire des pays de l'Union européenne depuis le 1er janvier 2000	la directive 98/70/CE
Peintures	Interdiction de mise sur le marché Peintures au plomb depuis le 1er février 1993. Interdiction de l'emploi de la céruse (hydrocarbonate de plomb), du sulfate de plomb dans des mélanges destinés à être utilisés comme peinture.	Décret N° 2003-1254 du 23 décembre 2003 Directive déléguée (UE) N° 2015/863 du 31 mars 2015
les matériaux homogènes	Plomb (0,1 %) Mercure (0,1 %)	(Directive déléguée (UE) N° 2015/863 du 31 mars 2015,

	Cadmium (0,01 %)	
Cosmétiques	Toutes les substances à base de mercure ainsi que les composés organiques mercuriels sont interdites	(CE) N° 1223/2009 le 11 juillet 2013.
Bijoux et perles en métal	Interdiction de la mise en marché de toute produit dont la concentration est supérieure ou égale à 0,01 % en poids de métal.	(Directive déléguée (UE) N° 2015/863 du 31 mars 2015,

Les teneurs maximales en métaux lourds dans les denrées alimentaires a été élucidé selon le Règlement (CE) N° 1881/2006 et dans le décret n° 2010-166 du 22 février 2010 pour les des jouets (**Tableau A.III**).

IV.2. Règlementation Algérienne

En Algérie, les perturbateurs endocriniens ne sont pas réglementés par une législation unique mais par différents textes qui contiennent des mesures particulières pour cette catégorie de substances. Ainsi dans l'article 5 de la loi 09-03 du 29 février 2009 relative à la protection de consommateur et la répression des fraudes qui oblige tout intervenant dans le processus de mise à la consommation des denrées alimentaires a respecté l'innocuité des produits et sur le plan toxicologique, l'interdiction de la vente de tout produit contenue une quantité inacceptable d'un contaminant.

Egalement l'obligation de respecté la sécurité des produits avant les mètres à la consommation, en ce qui concerne, ses caractéristiques, sa composition, son emballage et ses conditions d'assemblage et d'entretien.

CONCLUSION

De nombreux produits chimiques potentiellement dangereux sont utilisés lors de la production de plusieurs produits à consommation courantes. Ces substances comprennent les bisphénols, les phtalates, les parabènes les métaux lourds ect. Elles sont une source de préoccupation puisque elles sont capables de perturber le fonctionnement du système endocrinien et métabolique et induire des effets délétères aussi bien à court qu'à long terme sur un individu ou sa descendance.

Il a été démontré qu'ils provoquent des anomalies des fonctions reproductrices, métaboliques, thyroïdiennes, immunitaires et neurologiques, certains entre eux sont classés comme des substances cancérigènes.

On a constaté une augmentation inquiétante de taux des pathologies liés à ces substances en Algérie, malgré la rareté d'études Algériennes scientifiques épidémiologiques, *in vitro* ou *in vivo* ce sujet.

Les substances PEs sont méconnues par le public. La plupart non pas pu citer ces substances En Algérie, en dehors des textes réglementaires concernant les produits commercialisés (cosmétique, jouets, article puériculture additif alimentaire et emballage) au sens large du terme aucun texte de loi n'est fait pour réglementer les perturbateurs endocriniens.

La présence d'un vide législatif dans la réglementation Algérienne pour certain de ces substances qui ne sont pas règlementé comme les parabènes dans les produits cométiques, le BPA qui est seulement interdit dans les produits de puériculture.

Cette étude est limitée doit être compléter par d'autres étude analytique et ou épidémiologie, on a trouvé nécessaire de proposer certaine recommandations.

- Il est indispensable de faire sensibiliser le grand public, le personnel de la santé et les professionnels infantiles sur le danger des perturbateurs endocriniens.
- Etablir une définition harmonisée des perturbateurs endocriniens pour tous les secteurs
- Réviser la réglementation relative aux produits cosmétiques et suivre l'EU pour l'interdiction de BPA dans tous les produits en contact avec les aliments ainsi que dans le ticket de caisse.
- Étiqueter des produits contenant des perturbateurs endocriniens, de façon de faire des schémas indiquant qui est déconseillé pour la femme enceinte et les petits enfants.
- Faire un recensement sur les usages des perturbateurs endocriniens
- Accroître les moyens de la recherche, et encourager les recherches scientifique et socioéconomique sur les perturbateurs endocriniens.
- Recenser les pathologies en lien avec les perturbateurs endocriniens.

REFERENCES

1. **Adamo C., Antignac J.P. And Augar J. (2011)** - Reproduction et environnement, *Paris : Inserm : Editions EDP Sciences*. 735p.
2. **Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET) 2008**. Bulletin de publication de données.. Disponible sur : http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/771953541745249614035691288700/11_per_turbate_urs_systeme_endocrinien.pdf consulté le 15 juin 2021
3. **Cathey A., Watkins D.J., Sánchez B.N., Tamayo-Ortiz M., Solano-Gonzalez M., Torres-Olascoaga L., Téllez-Rojo M.M., Peterson K.E. and Meeker JD. (2020)** - Onset and tempo of sexual maturation is differentially associated with gestational phthalate exposure between boys and girls in a Mexico City birth cohort. *Environ. Int.*, **36**:105469.
4. **Amin M.M., Ebrahimipour K., Parastar S., Shoshtari-Yeganeh B., Hashemi M., Mansourian M., Poursafa P., Fallah Z., Raffei N and Kelishadi R. (2018)** - Association of urinary concentrations of phthalate metabolites with cardiometabolic risk factors and obesity in children and adolescents. *Chemosphere*. **211**:547-556.
5. **ANESS (2019)** - Relatif à l'exposition au cadmium (CAS n°7440-43-9) – N°2015-SA-0140.
6. **Bakriri F., Damluji SF., Zaki L., Maturtaldha M. and Al-Rawi NY. (1973)** - Methylmercury poisoning in Iraq. *Science*, **181**:230-41
7. **Bartke A. and Constanti A. (2003)** -Basic Endocrinology: For Students of Pharmacy and Allied Health. (2e éd.). *Londres: CRC Press*. 156pages.
8. **Bedrani K. (2015)** - Les Phtalates dans les produits alimentaires : enquête préliminaire, mémoire pour obtention diplôme en pharmacie, *université ABOU BAKR BELKAID*. 121pages.
9. **Bensakhria A. (2016)** - Toxicité du mercure. *Analytical Toxicology*. 56pages.
10. **Berbier G. (2011)**- Perturbateurs endocriniens, temps de précaution. Rapport N°765, Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.
11. **Berlin M., Zalups RK. and Fowler BA. (2007)** - "Mercury," in *Handbook on the Toxicology of Metals*, G. F. Nordberg, B. A. Fowler, M. Nordberg, and L. T. Friberg, Eds., chapter 33, *Elsevier, New York, NY, USA*, 3rd edition. 975p.
12. **Binson G., Avenisse N., Maio M.D.I., Rabouan S. and Dupuis A. (2020)** - Neoant exposure to parabens through medicine administered to inpatients. *National Library of Medicine*, **78**(4):343-350.
13. **Boberg J., Taxvig C., Christiansen S. and Hass U. (2010)** - Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reprod. Toxicol.*, **30**(2):301-312.
14. **Bolle B., Wendy-Brian W., Boutakhrit K. and Feraille G. (2011)** - Tea brewed in traditional metallic teapots as a significant source of lead, nickel and other chemical elements. *Food Additives and Contaminants*. **28**(9):1287-93.
15. **Botta A., Poyen D., Sigouret M. et Mathias A. (1976)** - Les différents tests de dépistages d'une imprégnation saturnine applicables en médecine de travail. *Arch. Mal. Prof.*, **37** :437-443.
16. **Buluş A.D., Aşci A., Erkekoglu P., Balci A., Andiran N. and Koçer-Gümüşel B. (2016)** - The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. *Toxicol. Mech. Methods*, **26**(7):493-500.
17. **Business France (2019)** - <https://www.businessfrance.fr/algerie-autisme>) consulté le 16/06/2021
18. **Byrne C., Divekar S.D., Storchan G.B., Parodi D.A. and Martin MB., 2013** - Metals and breast cancer. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, **18**(1):63-73.
19. **Cantonwine D. (2010)** - Bisphenol a exposure in Mexico City and risk of prematurity:

- a pilot nested case control study. *Environ. Health*, **9**: 62.
20. **Chevalier F. and Fénichel D. (2016)** - Endocrine disruptors :a missing link in the pandeny of type 2 diabtes and obesity? *La presse Medicale*. **45**(1):88-97.
 21. **Chou Y.C., Chen Y.C.,Cen M.J.,Cheng C.W., Lai G.L. and Tzeng C.R. (2020)** - Exposure to Mono-n-Butyl Phtalate in women with Endometriosis and Its Association with he Biological Effects on Human Granulosa Cells, *National Library of Medicine*, **21**(5):1794.
 22. **Choulis N.H. (2012)**. A worldwide yearly survey of new data in adverse drug reactions and interactions. *Drugs Annual*, **34**:785-800.
 23. **Cimmino I., Fiory F., Perrudo G., Miele C., Beguinot F., Formisano P. and Orient F. (2020)** - Potentiel Mechanisms of bisphenol A (BPA)contributing to Human disease, *Internationql Journal of Molecular science*. **21**(16): 5761.
 24. **Classeins J. et Charlia C. (2021)** - Le diabete de type 2 et les polluants chimiques de l'environement a effet perturbateur endocrinien, *Rev. Med. Liege*. **76** :2 :115-110.
 25. **Coiffard L. (2006)** - Les parabènes, des conservateurs omniprésents : un risque de santé ?. Thèse pour diplôme Doctorat en Pharmacie *Université NANTES*.127 pages.
 26. **Darbre P.D., Aljarrah A., Miller W.R., Coldham N.G., Sauer M.J. and Pope GS. (2004)** -Concentrations of Parabens in human breast tumours. *J. Appl. Toxicol.*, **24**(1):5-13.
 27. **Darbre P.D. (2017)** - Endocrine disruptors and obesity. *US National Library of Medicine National Institutes of Health*. **6**(1):18-27.
 28. **Delfosse V., Dendele B. and Huet T. (2015)** - Synergistic activation of human pregnane x receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. *Nat. Commun.*, **6** :8089.
 29. **Dumoulin R. (2019)** - Les interventions réalisées par les professionnels de santé auprès des femmes enceintes à propos des perturbateurs endocriniens : *Revue systématique de la littérature. Médecine Humaine et Pathologie*. 137pages.
 30. **EFSA .(2012)** - Scientific Opinion on the reevaluation of butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive. *EFSA Journal*, **10**(3).
 31. **Elwatan. (2020)-** <https://www.elwatan.com/a-la-une/lobesite-et-le-surpoids-en-hausse-en-algerie-les-specialistes-redoutent-lexplosion-du-diabete-16-02-2020>,consulté le 16/06/2021
 32. **Escribano A., Revilla M., Hernandez E.R. and Seco C. (1997)** - Effect of lead on bone development and bone mass : a morphometric, densitometric, and histomorphometric study in growing rats. *Calcif. Tissue Int.*, **60**(2): 200-203.
 33. **Eum K.D., Weisskopf M.G., Nie L.H., Hu H. and Korrick S.A. (2014)** - Cumulative lead exposure and age at menopause in the Nurses' Health Study cohort. *Environmental health Perspectives*. **122**(3):229-234.
 34. **European Commission. (2008)** - The safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk. *SCENIHR*.170pages.
 35. **Everett C.J. and Frithsen I.L. (2008)** - Association of urinary cadmium and myocardial infarction. *Environ. Res.*, **106**(2): 284-286.
 36. **Felter S.P., Zhang X. and Thompson C. (2021)** - Butylated hydroxyanisole: Carcinogenic food additive to be avoided or harmless antioxidant important to protect food supply? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. **121**: 104887.
 37. **Ferguson K.K., McElrath T.F. and Meeker J.D. (2013)** - Environmental Phthalate Exposure and Preterm Birth. *JAMA Pediatr*. **168**(1): 61-67.
 38. **Fransway A.F., Fransway P.J., Belsito, D.V., Warshaw E.M., Sasseville D., Fowler J.F., and Reeder M.J. (2019)** - Parabens. *Dermatitis*, **30**(1): 3-31.

39. **Frederiksen H., Skakkebaek N.E. and Anderson A.M. (2007)** - Metabolism of phthalates in humans. *Mol. Nutr. Food Res.*, **51**(7):899-911.
40. **Garnier R. (2005)** - Toxicité du plomb et de ses dérivés. *EMC - Toxicol-Pathol.* **2**(2):67-88.
41. **Gore A.C., Crews D., Doan L.L., La Merrill M., Patisaul H. and Zota A. (2014)** - Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals (EDC): A Guide for Public Interest Organizations and Policy Makers, The Endocrine Society, 88p.
42. **Gore A.C., Chappel V.A., Fanton S.E., Flaws J.A., Nadal A., Prins G.S., Topparj J. and Zoeller R.T. (2015)** - EDC-2 : The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals, *Endocrine Reviews*, **36**(6): 220.
43. **Gore A.C., Krishnan K and Reilly M.P. (2018)** - Endocrine-disrupting chemicals: Effects on neuroendocrine systems and the neurobiology of social behavior. *Hormones and Behavior.* **111**:7-22.
44. **Grason H.A. and Misra D.P. (2009)** -Reducing exposure to environmental toxicants before birth: moving from risk perception to risk reduction. *Public Health Rep.*, **124**(5):629-41.
45. **Margot G. (2020)** - Relation entre l'exposition aux parabènes et les hormones de la reproduction : une étude chez les jeunes filles canadiennes, Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Science (M.Sc) en santé publique ;*Université de Montréal.*123pages.
46. **Lim H., Whang W. and Song G. (2020)** - Butylated hydroxytoluene induces dysregulation of calcium homeostasis and endoplasmic reticulum stress resulting in mouse Leydig cell death. *Environmental Pollution.* **256**:113421.
47. **Handa O. (2006)** - Methylparaben potentiates UV-induced damage of skin keratinocytes. *Toxicology*, **227**(1): 62-72.
48. **Hannon P.R. and Flaws J.A. (2015)** -The effects of phthalates on the ovary, *National Library of Medicine*, 474:238-25.
49. **Hart B.A., Potts R.J and Watkin R.D. (2001)** - Cadmium adaptation in the lung - a double-edged sword? *Toxicology*, **160**: 65-70.
50. **Henson M.C. and Chedrese P.J. (2004)** - Endocrine disruption by cadmium, a common environmental toxicant with paradoxical effects on reproduction. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* **229**: 383-392.
51. **Hernandez-Diaz S., Mitchell A.A., Kelley K.E., Calafat A.M. and Hauser R. (2009)** - Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environmental Health Perspectives.* **117**(2):185-189.
52. **Inai K. (1988)** - Hepatocellular Tumorigenicity of Butylated Hydroxytoluene Administered Orally to B6C3F 1 Mice. *Japanese Journal of Cancer Research*, **79**(1):49-58.
53. **INERIS. (2015)** - Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Parabènes. 41pages.
54. **INRS. (2014)** - Mercure et composé minéraux, base de données fiches toxicologie.16 pages.
55. **INSERM. (2011)** - Expertise collective: Reproduction et environnement. 89pages.
56. **INSERM. (2021)** - L'effet cocktail » des perturbateurs endocriniens mieux compris, Information presse, *PNAS.* 4pages.
57. **Jacquey A. (2016)** - Évaluation des connaissances des femmes en âge de procréer sur les perturbateurs endocriniens. *Médecine humaine et pathologie.*
58. **Jaiffiol C. (2021)** - Le diabète en 2021 progrès et paradoxes président honoraire de l'académie nationale de médecine. 16 pages

59. **Kaminsky P., Klein M. and Duc M. (1993)** - Physiopathology of inorganic lead poisoning. *Rev. Med. Interne.* **14**(3):163-70.
60. **Kaniz F., Rahman M.M., Skider M.T., Hosokawa T., Saito T. and Kurasaki M. (2020)** -Selenium modulates inorganic mercury induced cytotoxicity and intrinsic apoptosis in PC12 cells, *Ecotoxicol Environ.*, **207**:111262.
61. **Laanibi Z. (2015)** - Les perturbateurs endocriniens et leurs impacts sur la fertilité masculine, *Université Mohamed V, Rabat.* 250 pages.
62. **Lakeram M., Paine A.J., Lockley D.J., Sanders D.J., Pendlington R., Forbes B.(2006)** -Transesterification of p-hydroxybenzoate esters (parabens) by human intestinal (Caco-2) cells. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.*36(9):739-49
63. **Li L., Bu T., Su H., Chen Z., Liang Y and Zhang G. (2015)** - In utero exposure to diisononyl phthalate caused testicular dysgenesis of rat fetal testis. *Toxicol Lett;*232(2):466-74.
64. **Lind L and Lind PM. (2012)** - Can persistent organic pollutants and plastic-associated chemicals cause cardiovascular disease? *Journal of internal medicine;* 271(6):537-553.
65. **Lnagin R.S and Yamarik T.K. (2002)**-Final report on the safety assessment of BHT., *Int J Toxicol.* 21 Suppl 2:19-94
66. **Machtinger R., Combelles C.M., Missmer S.A., Correia K.F., Williams P., Hauser R and . Racowsky C. (2013)**- Bisphenol- A and human oocyte maturation in vitro. *Human reproduction* 28:2735-2745
67. **Martin M.B., Reiter R., Pham T., Avellanet Y.R., Camara J., Lahm M., Pentecost E., Pratap K., Gilmore B.A., Divekar S., Dagata R.S., Bull J.L.and Stoica A. (2003)** - Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology;*144(6):2425-2436
68. **Mazur C.S., Kenneke J.F., Hess-Wilson J.K., Lipscomb J.C., (2010)** - Differences between human and rat intestinal and hepatic bisphenol A glucuronidation and the influence of alamethicin on in vitro kinetic measurements. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.*38(12):2232-8.
69. **Medicine kye. (2017)**-Maladies endocriniennes, /<https://clemedicine.com/14-maladies-endocriniennes/> Consulté le 13/06/2021
70. **Michelle N.G., De Montigny G, Ofner M .and Do M.T. (2017)**- Facteurs environnementaux associés au trouble du spectre de l'autisme : étude de délimitation portant sur les années 2003 à 2013, Promotion de la santé et prévention des maladies chroniques au Canada ,Recherche politiques et pratiques, Vol 37, n° 1
71. **Monner et Jaquessy. (2017)**-les perturbateurs endocriniens ce que l'on sait,l'actualité chimique N°421
72. **Monteiro Sara . (2015)**-Les perturbateurs endocriniens :Des ingrédients contestés dans les produits cosmétiques ,*Université Toulouse III Paul Sabatier* .
73. **Moutier Laure. (2018)**- Les substances à risque dans les produits cosmétiques, *Université de Lorraine*
74. **Necib. Y.(2013)**- Protective role of sodium selenite on mercuric chloride induced oxidative and renal stress in rats. *Journal of stress physiol and biochem.* 9(2), p. 160-172.
75. **Nordberg M., Jin T and Nordberg G.F. (1992)** - Cadmium, metallothionein and renal tubular toxicity, *National library of medicine,* (118):293-7.
76. **Nowak K., Ratajczak-Wrona W. , Górska M. and Jabłońska E .(2018)** -Parabens and their effects on the endocrine system, *National Library of Medicine,* 15,474:238-251

77. **Oikawa S., Nishino K., Inoue S., Mizutani T. and Kawanishi S. (1998).** Oxidative DNA damage and apoptosis induced by metabolites of butylated hydroxytoluene. *Biochemical Pharmacology* 56, 361-370.
78. **Okamoto Y., Hayashi T., Matsunami S., Ueda K. and Kojima N.(2008)-** «Combined activation of methylparaben by light irradiation and esterase metabolism toward oxidative DNA damage» *Chem Res Toxicol* ,21(8) ,1594-9.
79. **Chanel O., Dollfus C., Haguenoer J.M., Hartemann P. et Huel G. (1999)-** Plomb dans l'environnement : quels risques pour la santé ?. [Rapport de recherche] *Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM.)* 451 p., graphiques, références bibliographiques disséminées. hal-01571950
80. **Ouisselsat M., Maidoumi., Lekouch N., Ait B Ouisselsat M., Maidoumi., Lekouch N. et Ait Belcaid H.(2018)-** Facteur de risque associés au trouble du spectre de l'autisme(TSA) chez les enfants de la ville de Marrakech (Maroc), *Semetex journal.*, Vol 1,N°2.
81. **Ozaki H., Sugihara K., Watanabe Y., Fujino C., Uramaru N., Sone T. and Kitamura, S. (2013).** Comparative study of the hydrolytic metabolism of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, heptyl- and dodecylparaben by microsomes of various rat and human tissues. *Xenobiotica*, 43(12), 1064-1072. doi: 10.3109/00498254.2013.802059
82. **Pažoureková S., Hojerová J., Klimová Z and Lucová M.(2013)-** Dermal absorption and hydrolysis of methylparaben in different vehicles through intact and damaged skin: using a pig-ear model in vitro. *Food Chem Toxicol*, 59, 754-765. doi: 10.1016/j.fct.2013.07.025
83. **Philippat C., Botton J., Calafat AM., Ye X. and Slama R. (2014)-** Prenatal exposure to phenols and growth in boys. *EDEN Study Group. Epidemiology. Sep;25(5):625-35.*
84. **Popovic M., Neill F.E., Chettle D.R., Webber C.E., Lee C.V. and Kaye W.E. (2005) -** Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environmental health perspectives.*;113(4):478-484.
85. **Provisiero D.P., Pivonello C., Muscogiuri G., Negri M., Anglis. Simeoli C., Pivonello R. and Colao A. (2016)-**Influence of bisphenol A on type 2 diabetes mellitus; *international journal of environmental research and public health*,13(10);989.
86. **Radio Algérie. (2016),** l'infertilité touche les hommes plus que les femmes <https://www.radioalgerie.dz/news/fr/article/20161225/98259.html>
87. **Radke E.G., Braun J.M., Meeker J.D., Cooper G.S. (2018)-** Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence. *Environment international*; 121(Pt 1):764-793
88. **Ramond Claire. (2019)-** Les perturbateurs endocriniens : état actuel des connaissances et cas particulier des cosmétiques, Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie, *université de LEMOGES.*
89. **Reporters.(2020) -**Santé 40% des hommes touchés par l'infertilité <https://www.reporters.dz/sante-40-des-hommes-touche-par-linfertilite/> ,consulté le 15/06/2021
90. **Risher J. and Dewoskin R. (1999) -**Toxicological profile for mercury,US,Department of health and human services,public health service and agency of toxic substances and disease *registry.Atlanta*

91. **Rochester J.R. (2013)** - Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*; 42:132-155.2010;118(12):1782-1787.
92. **Rouillon steeve . (2018)**- Développement et validation de méthodes pour le biomonitoring de perturbateurs endocriniens chez la femme enceinte, thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie ; Université de Poitiers *Faculté de Médecine et de Pharmacie*.
93. **Routledge E. (1998)** - Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) Are Estrogenic, *Toxicology and applied pharmacology*, 153(1):12-9.
94. **Sandanger T.M. (2011)** - Plasma concentrations of parabens in postmenopausal women and self-reported use of personal care products: the NOWAC postgenome study, *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 21(6):595-600 .
95. **Sarroihe D. and dejeaan C. (2017)** - Autism spectrum disorder and bisphénol A: is seroronin the lacking lik in the chain?, *l'encephal*, volume43,issue4,page:402-404.
96. **Schecter A., Malik N., Haffner D., Smith S., Harris T.R., Paepke O. and Birnbaum L.(2010)** . Bisphenol A (BPA) in U.S. food. *Environ Sci Technol.* 44(24):9425-9430
97. **SIDS.(2002)**-*2,6-di-tert-butyl-p-cresol (BHT)*., Paris, France. p. 185.
98. **skakkebaek N.E ., Rajpert-De M.E and Main K.M. (2001)**- Testicular dysgenesis syndrome: an increasinglycommon developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*; 16:972-978
99. **Skakkebaek N.E., Rajpert-DeMeyts E., Buck Louis G. M., Toppari J., Andersson, A., Eisenberg M. and Juul A. (2016)**. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends : Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev*, 96(1), 55-97. doi: 10.1152/physrev.00017.2015
100. **Smith K.W., Souter I., Dimitriadis I., Ehrlich S., Williams P.L., Calafat A. M. and Hauser R.(2013.)** -Urinary paraben concentrations and ovarian aging among women from a fertility center. *Environ Health Perspect*, 121(11-12), 1299-1305. doi: 10.1289/ehp.1205350
101. **Snyder R.W., Maness S.C., Gaido K.W., Welsch F., Sumner SC. and Fennell TR. (2000)**- Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1;168(3):225-34
102. **Soto A.M. (2011)** - The change of paradigm of endocrine disrupters. *Medecine et Longevite*, 3(3) :104–107.
103. **Souter I., Dimitriadis I., Ehrlich S., Williams P.L., Calafat A.M .and Hauser, R.(2013)** -Urinary paraben concentrations and ovarian aging among women from a fertility center. *Environ Health Perspect*, 121(11-12), 1299-1305. doi: 10.1289/ehp.1205350
104. **Souter I., Smith K.W., Dimitriadis I., Ehrlich S., Williams P.L., Calafat A.M. and Hauser R.(2013)** - The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reproductive toxicology*; 42:224-231
105. **Stenmarck Å., Belleza E.L., Fråne A., Busch N. and Larsen Å.(2017)**- Wahlström M. Hazardous substances in plastics -ways to increase recycling. In: Ministers NCo, ed. *TemaNord*.
106. **Stenmarck Å. Belleza E.L., Fråne A., Busch. N and Larsen Å. (2017)** . Wahlström M. Hazardous substances in plastics -ways to increase recycling. In: Ministers NCo, ed. *TemaNord*.
107. **Sugiura-Ogasawara M. (2005)** -Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 20(8): p. 2325-9.

108. **Swan S.H. (2008)** -Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ. Res*; 108(2):177-184.
109. **Takanezawa Y., Nakamura R., Matsuda H., Yagi T., Egawa Z., Yuka S , Uraguchi S ., Adachi T. and Kiyono M .(2019)** -Intracellular Demethylation of Methylmercury to Inorganic Mercury by Organomercurial Lyase (MerB) Strengthens Cytotoxicity, *Toxicological Sciences*, Volume 170, Issue 2, Pages 438–451.
110. **Tavares R. (2009)** - Parabens in male infertility – Is there a mitochondrial connection? *Reproductive Toxicology*, 27:1-7.
111. **Telisman S., Cvitkovic P., Jurasovic J., Pizent A., Gavella M. and Rocic B. (2000)** - Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environmental health perspectives*;108(1):45-53.
112. **Tellez-Plaza M., Navas-Acien A., Crainiceanu C.M. and Guallar E., 2008** - Cadmium exposure and hypertension in the 1999-2004 *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*., *Environ Health Perspect.*, 116(1) : 51- 56
113. **Tinkov A.,Filippini T.,Ajsuvakova O.P., Aaseth j., Gluhcheva Y.G.,Ivanova J.M., Bjørklund G.,Skalnaya M.G.,Gatiatulina E.R., Popova E.V.,Nemershina O.N.,Vinceti M .and Skalny A.V .(2017)** - The role of cadmium in obesity and diabetes, *Science of The Total Environment*Volumes 601–602, Pages 741-755
114. **U.S. Department of Health and Human Services. (2003)** -Second national report on human exposure to environmental chemicals. Centers for disease control and prevention, DHHS, 251
115. **Vandenberg L.N., Hauser R., Marcus M., Olea N. and Welshons W.V. (2007)** -Human exposure to bisphenol A(BPA). *Reproductive Toxicology*.;24:139 - 177.
116. **Vandenberg L.N., Hunt P.A., Myers J.P., Vom Saal F.S. (2013.)** Human exposures to bisphenol A: mismatches between data and assumptions. *Rev Environ Health*. 2013;28(1):37-58.
117. **Varga B., Zsolnai B., Paksy K., Naray M. and Ungvary G.(1993)-** Age dependent accumulation of cadmium in the human ovary. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*;7(3):225-228.
118. **Vo T.T. and Jeung, E.B. (2009)** -An evaluation of estrogenic activity of parabens using uterine calbindin-d9k gene in an immature rat model. *Toxicol Sci*, 112(1), 68-77. doi: 10.1093/toxsci/kfp176.
119. **Waalkes M.P. (2003)** - Cadmium carcinogenesis. *Mutat Res*, 533, 107-120.
120. **Wenzel A.G., Brock J.W., Cruze L., Newman R.B., Unal E.R., Wolf B.J. (2018)**-Prevalence and predictors of phthalate exposure in pregnant women in Charleston, SC. *Chemosphere*. 1 févr ; 193:394-402.
121. **Williams P.L., Bellavia A., Korrick S.A., Burns J.S.and Lee M.M.(2019)** - Sergeyev O, Hauser R, Russian Children’s Study T. Blood lead levels and timing of male sexual maturity: A longitudinal study of Russian boys. *Environment international*; 125:470-477.
122. **Wittassek M., Koch HM., Angerer J. and Bruning T. (2011)-** Assessing exposure to phthalates - the human biomonitoring approach. *Molecular nutrition & food research*. 2011;55(1):7-31.
123. **Xu X.,Liu A.,Hu S., Aress I.,Larranga M.R.M., Martinez M., Andadon A.,**

-
- Martinez A. (2021)- Synthetic phenolic antioxidants: Metabolism, hazards and mechanism of action., Food Chemistry. ,Volume 353, 15 August 2021, 129488**
124. **Yang Q., Sur X., Liu. C., Zheng S., Bao M .,Hunay Y. and Wa K . (2019) - effets of exposure to bisphenol A during pregnancy on the pup tetis Fonction;Inyernational Journal of en.docrinology,10.1155;6785289**
125. **Ye X., Bishop A. M ., Reidy J. A., Needham L. L and Calafat, A. M.(2006). Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. Environ Health Perspect, 114(12), 1843-1846. doi: 10.1289/ehp.9413**
126. **Zafferino R., Piccoli C., Ricciardi N., Scrima R. and Capitanoo N.(2017) - Possible Mechanisms of Mercury Toxicity and Cancer Promotion:Involvement of Gap Junction Intercellular Communications and Inflammatory Cytokines , Oxidative Medicine and Cellular LongevityVolume 2 , Article ID 7028583, 6 pages**
127. **Zhao H.J.,Xu J.K., Yan Z.h.,Ren H.Q. and Zhang Y.(2021) - Microplastics enhance the developmental toxicity of synthetic phenolic antioxidants by disturbing the thyroid function and metabolism in developing zebra fish, Environment. Volume. 105750.**

Perturbateurs endocriniens de la physiopathologie à la législation Algérienne

Résumé

Les effets toxiques des perturbateurs endocriniens présentés dans les produits à consommation courante sont aujourd'hui une réalité à vivre, plusieurs études ont mis en évidence les effets néfastes de ces substances sur le système endocrinien provoquant plusieurs pathologies : cancer hormonodépendant, diabète, obésité, puberté précoce et infertilité. Les prévalences de ces pathologies sont très alarmantes, ces substances sont caractérisées par un effet cumulatif transmissible aux descendants, les données expérimentales et épidémiologiques disponibles à ce jour semble suffisantes pour prendre des mesures préventives afin de protéger la santé publique. Finalement le problème des perturbateurs endocriniens présente un enjeu scientifique, réglementaire et socioéconomique.

Mots clés : Perturbateurs endocriniens, pathologie, législation, Algérie

Chemical Endocrine disruptor's between physiopathology and legislation

Abstract

The toxic effects of endocrine disruptors presented in consumer products are now a reality. Many studies have shown the harmful effects of these substances on the endocrine system. Which cause many diseases, cancer hormone-dependent diabetes, obesity and infertility. The spread of these diseases is very alarming, these substances are characterized by a cumulative effect, which is transmitted to the next generation, and it seems that the experimental and epidemiological data available to date are sufficient to take preventive measures to protect public health. Finally the chemical endocrine disruptors present a major socio-economic problem.

Keywords : Endocrine disruptors, chemical products, pathology, legislation

اضطرابات الغدد الصماء في المواد المستهلكة بين الأمراض والتشريع

ملخص

الأثار السامة لاضطرابات الغدد الصماء المعروضة في المنتجات الاستهلاكية أصبحت الآن حقيقة واقعة، وقد سلطت العديد من الدراسات الضوء على الأثار الضارة لهذه المواد على جهاز الغدد الصماء مسببة العديد من الأمراض، مثل السرطان المعتمد على الهرمونات، والسكري، والسمنة، والبلوغ المبكر، والعقم. إن انتشار هذه الأمراض مقلق للغاية، وتتميز هذه المواد بتأثير تراكمي ينتقل إلى النسل، ويبدو أن البيانات التجريبية والوبائية المتاحة حتى الآن غير كافية لاتخاذ تدابير وقائية لحماية الصحة العامة، وأخيراً مشكلة اضطرابات الغدد الصماء علمية، تنظيمية والاجتماعية اقتصادية.

الكلمات المفتاحية: المواد الكيميائية، اضطرابات الغدد الصماء، الامراض، التشريع، الجزائر