

2024-2025

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**ÉTUDE DE LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION
AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET LE
DÉVELOPPEMENT DU SYNDROME DES
OVAIRES POLYKYSTIQUES : UNE REVUE DE LA
LITTÉRATURE**

LIGNEUL Nolwen

Née le 4 octobre 2001 au Mans (72)

Sous la direction du Dr. ROBIN Julien

Membres du jury

Mme la Professeure Anne Landreau | Présidente

Mr le Docteur Julien ROBIN | Directeur

Mme la Professeure SAVARY Camille | Co-directrice

Mr le Docteur Enzo Portal | Membre

Soutenue publiquement le :
04 juillet 2025



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée LIGNEUL Nolwen
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **25/05/2025**



LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	Santé
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
MARSAN-POIROUX Sylvie	COMMUNICATION	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
AHU		
CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
ROBIN Julien	DISPOSITIFS MEDICAUX	Pharmacie

REMERCIEMENTS

Au **Dr Julien Robin**, merci d'avoir encadré ma thèse, merci pour ton implication, ta réactivité, ta bienveillance et tes conseils précieux. Ce travail n'aurait pas été possible sans ton aide.

Au **Pr Camille Savary**, merci pour la codirection de cette thèse et pour votre travail d'enseignement en toxicologie nécessaire à notre profession.

Au **Pr Anne Landreau**, merci d'avoir accepté de présider ce jury. Merci d'avoir mené vos enseignements avec passion et intérêt et de nous avoir transmis le goût de la botanique et de la mycologie, essentiel à notre profession.

Au **Dr Enzo Portal**, merci de faire partie de mon jury et d'apporter un regard aguerri sur mon travail. Une belle carrière t'attend, j'en suis convaincue.

À ma famille,

À toi **maman**, merci pour l'amour débordant que tu nous a toujours donné et pour les valeurs que tu nous a inculquées. Tu as un cœur énorme, et je suis reconnaissante pour tout ce que tu nous a donné. Je n'aurais pas pu faire tout ça sans toi, j'espère te rendre fière.

À toi **papa**, merci pour les conseils que tu nous donnes au quotidien, pour ta présence et pour la bonne humeur que tu apportes sans cesse. Merci d'être notre repère, je sais qu'on pourra toujours compter sur toi.

À toi **Maëlys**, merci d'être la personne merveilleuse que tu es, merci pour le soutien et l'écoute que tu m'as apporté toutes ces années, pour les fou-rires et les souvenirs partagés ensemble. Tu as toujours été mon exemple, je n'aurais pas pu rêver d'une meilleure sœur sur qui compter. Et bien sûr, merci pour ton implication dans les relectures de ce travail et pour tes précieux conseils.

À toi **Doran**, ne crois pas que j'allais t'oublier. Je suis fière de la personne que tu es devenue et je sais que tu feras des grandes choses dans ta vie. Surtout, garde ton insouciance et continue de nous faire rire comme tu le fais, nos vies seraient bien vides sans toi.

REMERCIEMENTS

À vous **papy et mamie**, merci pour votre présence, pour les vacances passées ensemble à la mer, pour les balades, pour les repas en famille et pour tous les souvenirs que je n'oublierai jamais.

À toi **Tayssie**, merci pour tous les souvenirs qu'on a pu se créer au fil des années, je t'ai vu devenir une personne généreuse, sensible, intelligente et je suis fière de celle que tu es aujourd'hui.

À vous aussi, **Layssane et Syana**, j'ai hâte de continuer à vous voir grandir et trouver votre chemin. Vous méritez le meilleur.

À **Kévin et Cassandra**, pour tous les bons moments passés ensemble. Je vous souhaite le meilleur également.

Et à tous ceux que je n'ai pas cité, **tata Amina, tonton Ludo, Mélanie, Micka...**

À mes amis,

À vous **Maëva, Élise, Justine, Swann**, merci pour ces belles années passées à vos côtés. Pour nos fous-rires, nos soirées et week-end passés ensemble. Je n'oublierais jamais votre soutien apporté pendant les moments de stress, de tristesse et votre façon de toujours apporter de la bonne humeur. J'ai de la chance d'avoir croisé votre chemin et de vous avoir dans ma vie. J'ai hâte de partager d'autres souvenirs avec vous!

À toi **Léa**, merci d'avoir été présente toutes ces années, de me faire rire en toutes circonstances. A nos prochaines vacances ensemble et aux années d'amitié que l'on a encore devant nous.

À toi **Marie**, merci pour tous les moments qu'on a partagé depuis le lycée, je suis fière de ta détermination et du parcours que tu as accompli depuis. Je sais qu'on pourra toujours compter l'une sur l'autre.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CONTEXTE	2
1. LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES	2
1.1. Définition	2
1.2. Épidémiologie	2
1.3. Physiopathologie et étiologie	2
1.4. Manifestations cliniques et complications	5
1.5. Diagnostic	6
1.6. Prise en charge	8
1.6.1. Traitement des troubles du cycle menstruel	8
1.6.2. Traitement de l'acné	9
1.6.3. Traitement de l'hirsutisme	9
1.6.4. Traitement de l'hyperinsulinisme	11
1.6.5. Traitement de l'infertilité	11
a) Perte de poids et mode de vie	11
b) Citrate de clomifène	11
c) Gonadotrophines	12
d) Fécondation <i>in vitro</i>	12
2. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	12
2.1. Le système endocrinien	12
2.2. Définition	13
2.3. Mécanisme d'action	13
2.4. Voies d'expositions aux PE	14
2.4.1. Contamination par inhalation	14
2.4.2. Contamination par ingestion	14
2.4.3. Contamination par voie cutanée	15
2.4.4. Contamination par voie materno-fœtale	15
2.5. Réglementation et politique sanitaire	15
2.5.1. Réglementation Européenne	15
2.5.2. Politique sanitaire Française	17
2.6. Exemples de perturbateurs endocriniens	18
2.6.1. Alkylphénols	18
2.6.11. Triclosan	25
TRAVAUX PERSONNELS : REVUE DE LA LITTÉRATURE	26
1. OBJECTIFS	26
2. MATÉRIELS ET MÉTHODES	26

2.1.	Stratégie de recherche	26
2.2.	Sélection des études.....	28
2.3.	Analyse des données	28
3.	RESULTATS.....	29
3.1.	Sélection des études.....	29
3.2.	Données bibliographiques et caractéristiques des populations étudiées.....	30
3.3.	Groupes de PE étudiés et échantillons biologiques et méthodes d'analyse utilisées pour le dosage de PE	34
3.4.	Fréquence de détection et concentrations en PE	34
3.5.	Conclusions des concentrations en PE	35
4.	DISCUSSIONS	44
4.1.	Données bibliographiques et caractéristiques des populations étudiées.....	44
a)	Année de publication.....	44
4.2.	Types de groupes chimiques étudiés, prélèvements et méthodes d'analyse	45
4.3.	Niveaux d'exposition aux PE	46
4.4.	Principales relations significatives mises en évidence	47
	CONCLUSION GENERALE	49
	TABLE DES ILLUSTRATIONS	56
	TABLE DES TABLEAUX	56

LISTE DES ABREVIATIONS

AMH	Hormone anti-müllérienne
ACTH	Hormone adrénocorticotrope
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BBP	Phtalate de benzylbutyle
BP-1	Benzophénone-1
BP-3	Benzophénone-3
BPA	Bisphénol A
CLP	Classification, Labelling, Packaging
DBP	Phtalate de dibutyle
DEHP	Di(2-éthylhexyl)phtalate
DEP	Phtalate de diéthyle
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DHT	Dihydrotestostérone
DIBP	Phthalate de diisodécyle
DIDP	Di-isodecyl phtalate
DINP	Di-Isononyl Phtalate
DIU	Dispositif intra-utérin
DNOP	Di-n-octyl phtalate
EAT	Étude de l'alimentation totale
ESTEBAN	Étude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition
FSH	Hormone folliculo-stimulante
GnRH	Hormone de libération de gonadotrophines hypophysaires
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
hCG	Gonadotrophine chorionique humaine
IMC	Indice de masse corporelle
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
LH	Hormone lutéinisante
MBzP	Monobenzyle phtalate
MnBP	Mono-n-butyle phtalate
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organisation mondiale de la santé
PBDEs	Polybromodiphényléthers
PCB	Polychlorobiphényles
PE	Perturbateur endocrinien
PFAS	Substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées
PFHxS	Acide perfluorohexanesulfonique
PFOA	Acide perfluorooctanoïque
PFOS	Sulfonate de perfluorooctane
PNSE	Plan National Santé-Environnement
POP	Polluant organique persistant

PRISMA	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
REACH	Enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques
SHBG	Globuline liant les hormones sexuelles
SNPE	Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
SVHC	Substances extrêmement préoccupantes

Introduction

Découvert en 1935 par deux chercheurs américains (Stein et Leventhal), le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la maladie hormonale la plus fréquente chez la femme en âge de procréer, touchant environ 1 femme sur 10, elle représente la première cause d'infertilité féminine (1).

Bien que les causes à l'origine de ce syndrome restent encore mal identifiées, de nombreuses études suggèrent qu'ils existeraient des facteurs favorisant son apparition : hormonaux, génétiques ou environnementaux (1).

Parmi les facteurs environnementaux pouvant influencer le développement du SOPK, sont retrouvés les perturbateurs endocriniens (PE), substances à l'origine d'une altération du système hormonal.

Le lien entre le développement du SOPK et l'exposition aux PE n'est pas clairement établi. Il existe cependant de nombreuses études dans la littérature suggérant ce lien potentiel. L'objectif de cette thèse est de réaliser une revue de la littérature à l'aide de la méthodologie *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) des articles de recherche ayant étudié le lien entre exposition aux PE et SOPK.

La première partie de cette thèse abordera le syndrome des ovaires polykystiques, notamment sa physiopathologie et sa prise en charge thérapeutique. La deuxième partie traitera de la définition d'un perturbateur endocrinien et la réglementation européenne s'appliquant concernant leur usage. Enfin, la troisième partie portera sur les travaux personnels entrepris pour réaliser la revue de la littérature et les résultats obtenus.

Contexte

1. Le syndrome des ovaires polykystiques

1.1. Définition

Le syndrome des ovaires polykystiques est un trouble hormonal qui affecte les femmes en âge de procréer. Il entraîne des troubles endocriniens et métaboliques se manifestant généralement à l'adolescence, par des symptômes variables d'une femme à l'autre. Parmi ces symptômes, il y a notamment des règles irrégulières, abondantes ou inexistantes, de l'acné, une pilosité excessive (hirsutisme), une prise de poids, ainsi que des dysovulations pouvant conduire à une infertilité.

Les femmes atteintes de SOPK sont également plus susceptibles de développer d'autres pathologies tels qu'un diabète de type 2, une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie, un cancer de l'endomètre, etc.

1.2. Épidémiologie

Le SOPK touche entre 8 et 13% des femmes en âge de procréer dans le monde, et 10% des femmes en France. Il représente la principale cause d'infertilité par anovulation.

Dans le monde, nous retrouvons 6 à 21% de femmes atteintes de ce syndrome, diagnostiquées selon les critères de Rotterdam de 2003. Des variations sont retrouvées entre les pays, qui peuvent être expliquées par les différences ethniques des populations et par des méthodes d'évaluation différentes des symptômes du SOPK.

En Australie, l'étude de March et al (2) a permis d'identifier que 11,9% de la population étudiée était atteinte du SOPK selon ces critères de Rotterdam. En Chine, une étude de Ma et al (3) a retrouvé un pourcentage de femmes atteintes de 6,11% ou encore au Danemark, Lauritsen et al (4) ont retrouvé un pourcentage de 16,6% (5).

Le SOPK est également une pathologie ayant des forts retentissements sur de nombreux aspects (poids, pilosité, fertilité...) ce qui peut mener au développement de troubles mentaux. Dans une étude de cohorte menée par Hollinrake et al. (6), une évaluation des troubles dépressifs chez les femmes atteintes de SOPK par rapport aux femmes saines a été réalisée. Cette étude rapporte une prévalence plus importante des troubles dépressifs dans la population SOPK (35%) que dans la population témoin (10,7%).

C'est en partie pour cela qu'il est important de diagnostiquer ce syndrome et de le prendre en charge de manière globale en prenant en compte la santé mentale des femmes.

1.3. Physiopathologie et étiologie

La physiopathologie du SOPK reste encore assez méconnue. Elle serait une combinaison de facteurs environnementaux, génétiques et métaboliques. Deux théories expliqueraient principalement le développement du SOPK

La première théorie consiste à démontrer le développement de ce syndrome par une augmentation de la sécrétion de l'hormone de libération de gonadotrophines hypophysaires (GnRH). La GnRH est une hormone libérée de façon pulsatile

par l'hypothalamus. Dans le SOPK, il y a une augmentation de la fréquence des pulsations de GnRH ce qui favorise la libération préférentielle de l'hormone lutéinisante (LH) plutôt que de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). L'excès de LH ainsi retrouvé va stimuler les cellules thécales ovariennes et provoquer une augmentation de production d'androgènes. La faible présence de FSH va quant à elle être à l'origine de troubles de l'ovulation avec une maturation des follicules qui sera incomplète.

La deuxième théorie stipule que la surproduction d'androgènes provient d'un dysfonctionnement au niveau des ovaires et des glandes surrénales. Dans les deux cas, l'hyperandrogénie est la cause principale du SOPK, accentuée par un hyperinsulinisme (7,8).

1.3.1. Physiologie ovarienne

Pour comprendre le dérèglement ovarien induit par le SOPK, il est nécessaire de comprendre le fonctionnement ovarien non pathologique. L'ovaire a deux fonctions principales : une fonction endocrine assurant la synthèse des hormones sexuelles et une fonction exocrine permettant la croissance et la maturation d'un ovocyte en ovocyte mature. Les follicules sont contenus dans la couche externe des ovaires : la corticale. Dès la naissance, on compte entre 350 000 et 920 000 follicules, qui vont ensuite, à partir de la puberté, permettre la production d'ovocytes lors du processus de folliculogénèse. Quelques follicules permettront de donner un ovocyte fécondable qui sera libéré lors des cycles menstruels et ainsi permettre l'ovulation.

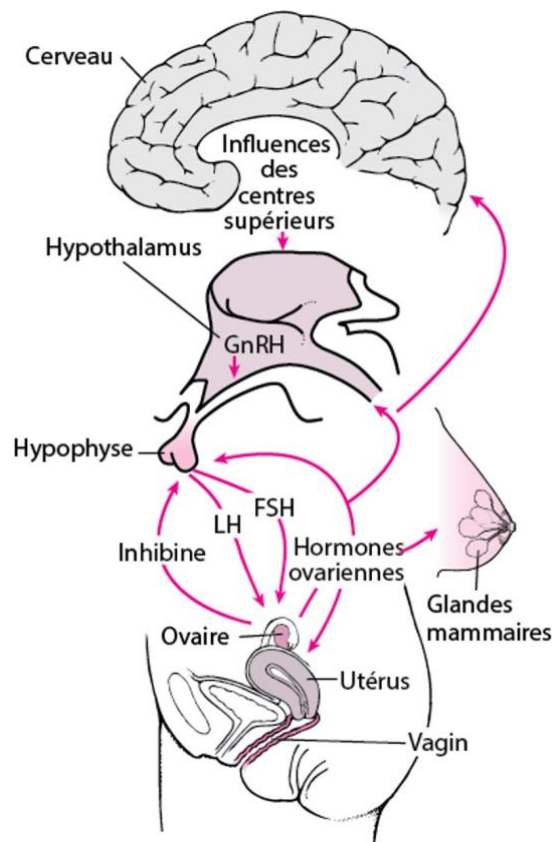


Figure 1 : Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (9)

La figure 1 illustre l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Sous l'influence des centres supérieurs, l'hypothalamus va sécréter de la GnRH qui va elle-même réguler la libération de LH et de FSH par l'hypophyse. Ces deux hormones vont ensuite agir sur les ovaires afin de stimuler l'ovulation en contrôlant la libération d'œstradiol et de progestérone. Ces hormones ovariennes vont avoir une action sur l'utérus, le vagin ainsi que les glandes mammaires et vont pouvoir exercer un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des gonadotrophines lorsqu'elles sont en excès.

Le cycle menstruel :

Le cycle menstruel (ou ovarien) est divisé en 3 phases :

- La phase folliculaire.
- L'ovulation.
- La phase lutéale.

La phase folliculaire débute le premier jour des saignements et dure environ 14 jours. L'hypophyse augmente la libération de FSH permettant la croissance des follicules. Lorsque son taux diminue, un seul follicule appelé « follicule dominant » continuera à se développer. Ce follicule dominant va fabriquer des œstrogènes et stimuler la production de LH jusqu'à atteindre un pic de LH qui marquera la fin de la phase folliculaire. La phase ovulatoire débute ainsi avec le pic de LH, elle dure environ 16 à 32 heures et se termine avec la libération de l'ovule. Le follicule se transformera par la suite en corps jaune lors de la phase lutéale. Les sécrétions de LH et de FSH sont ainsi régulées par plusieurs organes : l'hypothalamus, l'hypophyse et les ovaires. L'hypothalamus va sécréter de la GnRH (hormone gonadolibérine) qui va contrôler la libération de FSH et LH par l'hypophyse.

Les ovaires vont ensuite produire de l'œstrogène et de la progestérone. L'œstrogène sera produite par les follicules en croissance sous l'effet de la FSH qui stimule la maturation de ces follicules. La progestérone est quant à elle produite par le corps jaune lorsque le follicule se rompt. L'œstrogène et la progestérone vont toutes les deux exercer un rétrocontrôle négatif sur la GnRH et donc sur la LH et FSH afin d'éviter leur production excessive.

À la suite de l'ovulation, dans le cas où un embryon s'est implanté dans l'utérus, le corps jaune va produire de la progestérone qui aura pour rôle de préparer l'utérus à l'implantation d'un embryon en épaississant la glaire cervicale afin d'empêcher l'entrée de microorganismes (bactéries, virus, etc.) et d'épaissir l'endomètre. Le corps jaune sera par la suite maintenu grâce à une hormone : la gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Dans le cas où il n'y a pas de fécondation, le corps jaune dégénère et les niveaux d'œstrogènes et de progestérone vont chuter, ce qui marquera le début du nouveau cycle (9,10).

1.3.2. Hyperandrogénie

Chez la femme, les androgènes sont synthétisés à différents niveaux :

- Au niveau des ovaires : les cellules thécales des follicules ovariens synthétisent principalement la testostérone et l'androstènedione sous l'influence de la LH.

- Au niveau du cortex surrénalien : les cellules réticulées produisent principalement la déhydroépiandrostérone (DHEA) sous l'influence de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH).
- Au niveau des tissus périphériques (foie, tissus adipeux, peau) : les androgènes précurseurs (DHEA et androstènedione) seront convertis en dihydrotestostérone (DHT) et en testostérone par des voies enzymatiques.

Dans le SOPK, l'augmentation de la production des androgènes est due à un déséquilibre de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Il y a ainsi une surproduction au niveau des ovaires et des glandes surrénales due à l'augmentation de la GnRH générée par l'hypothalamus, induisant une production accrue de LH. Cette LH stimule alors les cellules thécales entraînant une surproduction d'androgène. On retrouvera également un rapport LH/FSH déséquilibré entraînant une hyperplasie des follicules et l'apparition de structures kystiques au niveau de l'ovaire (8).

1.3.3. Hyperinsulinisme et résistance à l'insuline

L'hyperinsulinisme retrouvé dans ce syndrome renforce l'hyperandrogénie en potentialisant la stéroïdogénèse. L'insuline agit à la fois comme la LH pour la production d'androgène mais diminue également la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), qui est une protéine se liant aux hormones sexuelles tels que la testostérone afin d'en limiter leur action. Les androgènes sont alors produits excessivement et la testostérone libre active est augmentée (8).

1.3.4. Anovulation

L'excès de production d'androgène ainsi que la perturbation des facteurs de croissance ovariens, conduisent à un dysfonctionnement de la folliculogénèse et de la qualité des follicules. Ce dysfonctionnement est caractérisé par une croissance accrue de follicules qui n'atteindront pas la maturité, entraînant ainsi une anovulation.

Le niveau de FSH est alors trop faible pour stimuler les mécanismes de maturation des follicules et le niveau de LH élevé provoquera une baisse de sensibilité des ovaires à la FSH, ainsi qu'une destruction des follicules en corps jaunes de manière prématurée.

Les androgènes présents à petite dose permettent d'augmenter la sensibilité à la FSH et donc d'améliorer la croissance et le développement des follicules. Cependant, lorsqu'ils sont présents en excès, ils entraînent un blocage de la maturation des follicules.

Enfin, il existe dans le SOPK, une perturbation de la maturation folliculaire par des facteurs de croissance intra ovariens tels que l'hormone anti-müllérienne (AMH), les cytokines intra-folliculaire, etc.(8).

1.4. Manifestations cliniques et complications

1.4.1. Manifestations cliniques

Il existe 4 phénotypes du SOPK, classés en fonction de trois paramètres : l'hyperandrogénie, l'anovulation et la présence d'ovaires polykystiques. Les 4 phénotypes sont représentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Les quatre phénotypes du SOPK (8)

Fonctionnalité	Phénotype A	Phénotype B	Phénotype C	Phénotype D
Hyperandrogénie biochimique/clinique	+	+	+	-
Anovulation chronique	+	+	-	+
Ovaires polykystiques	+	-	+	+

Selon le phénotype, une diversité de symptômes dont des irrégularités des cycles menstruels ou encore des signes d'hyperandrogénie (hirsutisme, alopecie, acné, etc.) sont retrouvés. Les phénotypes A et B dits « SOPK classiques », phénotypes les plus sévères, correspondent un dysfonctionnement du cycle menstruel, une résistance à l'insuline et un hyperinsulinisme, ainsi qu'à des cas d'obésités plus élevés. Il y a également un risque de syndrome métabolique plus important que pour les phénotypes C et D. Le phénotype A présente en plus des ovaires polykystiques, ce qui n'est pas retrouvé dans le B. Le phénotype C dit « SOPK ovulatoire » présente les mêmes symptômes que dans le phénotype A et B mais d'intensité intermédiaire. Il n'y a en revanche pas d'anovulation. Le phénotype D dit « SOPK non hyperandrogène », présente le plus faible taux de dysfonctionnements endocriniens (5).

1.4.2. Complications

L'une des principales complications du SOPK est la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinisme qui serait présente chez 85% des patientes souffrant de ce syndrome. Cet excès d'insuline augmente la production d'androgène, induire une anovulation et entraîner un risque accru de développer un diabète de type II.

Outre l'infertilité souvent présente chez ces femmes, un risque de complications liées à la grossesse tels que la prééclampsie, le diabète gestationnel ainsi qu'un risque de fausses couches plus élevé sont aussi observés.

Enfin, des études ont démontré que les femmes atteintes de SOPK présentent un risque trois fois plus élevé de développer un cancer de l'endomètre. Cela est notamment dû à la présence de facteurs de risque tels que le diabète de type II, l'hypertension, mais également de l'anovulation chronique induisant une exposition prolongée à l'œstrogène, qui peut conduire à une hyperplasie de l'endomètre pouvant évoluer en carcinome (11,12).

1.5. Diagnostic

Le diagnostic du SOPK repose sur les « critères de Rotterdam » établis par l'*European Society of Human Reproduction and Embryology* en 2003. Ces critères viennent compléter la première définition posée par la *National Institutes of Health* (NIH) en 1990. D'après la NIH, la présence de SOPK repose sur :

1. L'hyperandrogénisme
2. L'oligoanovulation
3. L'exclusion d'autres troubles connus

En 2003, lors d'une conférence à Rotterdam, la notion d'ovaires polykystiques observables à l'échographie a été inscrite comme un critère de diagnostic du SOPK. Aujourd'hui, pour poser le diagnostic, il faut retrouver deux des trois critères suivants :

- Une hyperandrogénie clinique et/ou biologique.
- Une oligoanovulation ou anovulation.
- La présence d'ovaires polykystiques à l'échographie.

L'hyperandrogénie clinique se reconnaît notamment par la présence d'hirsutisme (pilosité excessive) dans des territoires typiques de la pilosité masculine ou dans des zones androgénodépendantes (visage, poitrine, dos, fesses). L'évaluation de l'hirsutisme est codifiée par le score modifié de Ferriman-Gallwey qui assigne une cotation de 0 à 4 aux neuf régions androgénosensibles, un score supérieur à 6 définit alors l'hirsutisme (figure 2).

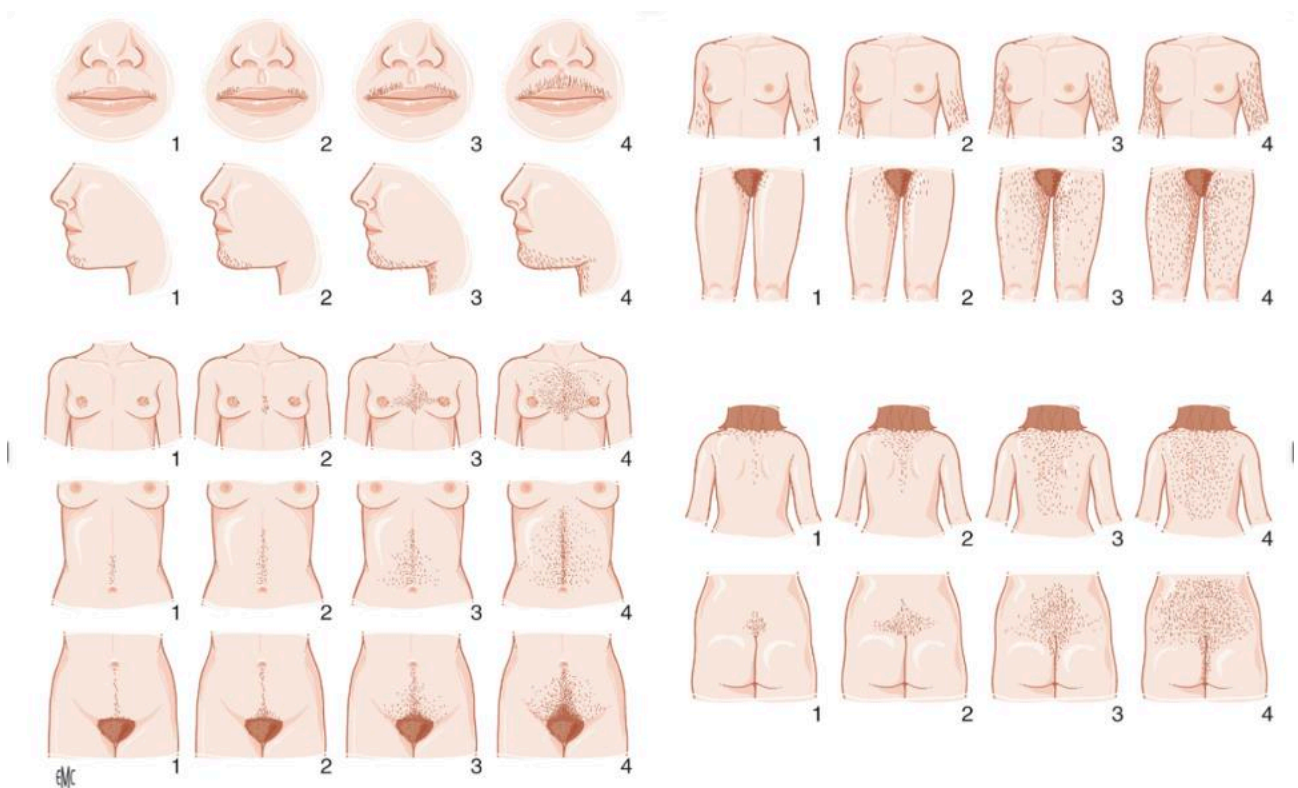


Figure 2 : Score modifié de Ferriman-Gallwey (13)

Il existe également d'autres signes cliniques de l'hirsutisme comme la présence d'acné et de sécrétion séborrhéique excessive, d'alopécie, d'atrophie mammaire, un développement musculaire, etc. Cette évaluation étant subjective, il est important d'évaluer également l'hyperandrogénie biologique en réalisant un dosage de la testostérone et de la SHBG. Ces examens hormonaux doivent être réalisés au début du cycle menstruel, entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de la phase folliculaire. Chez les femmes en aménorrhée, aucune contrainte n'est imposée, le prélèvement peut donc se faire à n'importe quel moment du cycle.

Pour pouvoir interpréter le résultat, les évaluations hormonales doivent se faire en l'absence de prise de contraception hormonale chez la femme ou à défaut, après un arrêt de 3 mois ou plus de la contraception hormonale.

L'oligoanovulation se manifeste par des troubles du cycles menstruel, qui se caractérise le plus souvent par des cycles longs (supérieurs à 35 jours) ou des aménorrhées secondaires (absence de règles pendant au moins 3 mois consécutifs). Si les cycles sont réguliers, il faudra tout de même vérifier la présence d'une dysfonction ovulatoire en dosant le taux de progestérone au milieu de la phase lutéale. Chez les adolescentes, l'oligoanovulation aura des critères différents car la présence de cycles irréguliers est normale en post-ménarche (après les premières règles), elle se définira alors par :

- Des cycles > 90 jours un an post-ménarche.
- Des cycles compris entre 21 et 45 jours entre un an et trois ans post-ménarche.
- Des cycles compris entre 21 et 35 jours trois ans post-ménarche.

Enfin, une échographie endovaginale sera réalisée et permettra de mettre en évidence des signes de SOPK si elle démontre :

- Au moins 20 follicules de 2-9 mm au sein de chaque ovaire.
- Et/ou
- Une augmentation >10 mL du volume ovarien.

Si l'échographie endovaginale n'est pas réalisable, elle pourra être faite par voie transpariétale (transabdominale). Le comptage des follicules ne sera alors pas possible, le seul critère sera donc l'augmentation du volume ovarien.

Le SOPK étant un diagnostic d'exclusion, il faudra s'assurer de l'exclusion d'autres pathologies hormonales impliquées dans une production excessive d'androgènes, avant de poser un diagnostic définitif. (13)

1.6. Prise en charge

Le traitement du syndrome des ovaires polykystiques sera un traitement symptomatique, adapté aux besoins des patientes.

1.6.1. Traitement des troubles du cycle menstruel

Les femmes n'ayant pas de désir de grossesse seront traitées par contraceptifs. Majoritairement des contraceptifs oraux combinés associant des œstrogènes et un progestatif, ou par progestatif seul.

Les progestatifs auront un effet anti gonadotrope, ils inhiberont la libération de GnRH par l'hypothalamus et ainsi la libération d'hormones par l'hypophyse, ce qui conduira à un blocage de l'ovulation. L'œstrogène viendra compléter ce blocage hypothalamo-hypophysaire. L'effet bénéfique des contraceptifs combinés oraux sur le SOPK est présent grâce à une baisse de la LH entraînant une diminution de la production d'androgènes et une augmentation de la SHBG qui permettra la diminution des androgènes circulants.

En cas de contre-indications aux oestroprogestatifs, des progestatifs seuls pourront être utilisés. Les progestatifs par voie orale recommandés sont :

- La médroxyprogestérone.
- L'acétate de noréthindrone.
- La drospirénone.
- Le diénogest.

Les dispositifs intra-utérins (DIU) hormonaux à base de lévonorgestrel ainsi que les implants cutanés d'étonogestrel peuvent aussi être proposés.

Il y a enfin l'acétate de médroxyprogestérone en injection intramusculaire (qui est moins utilisée). (14)

1.6.2. Traitement de l'acné

Le traitement de l'acné se basera, selon l'intensité des lésions, sur des traitements topiques :

- Peroxyde de benzoyle.
- Adapalène.
- Une combinaison d'adapalène et de peroxyde de benzoyle.
- Rétinoïdes.
- Antibiotiques comme la clindamycine ou l'érythromycine.

Des traitements par voie orale seront également proposés :

- Anti-androgènes : contraception orale.
- Antibiotiques : tétracyclines.
- Isotrétinoïne.

1.6.3. Traitement de l'hirsutisme

⇒ Traitements médicamenteux :

Le traitement médicamenteux de l'hirsutisme permet de prévenir l'apparition de nouvelle pilosité, mais ne peut inverser la pilosité déjà établie. Il sera composé d'une molécule anti-androgène ciblant la production d'androgène par les ovaires ou visant à neutraliser leur action périphérique.

Le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré chez la femme en âge de procréer, est la contraception oestroprogestative. Elle agit en inhibant la sécrétion des gonadotrophines (LH et FSH) via un blocage hypothalamique et hypophysaire. La diminution des niveaux de LH implique par la suite une diminution de la production thécale d'androgènes. il y a également une augmentation de la SHBG ce qui réduit le taux d'androgènes libres circulants. Tous types d'oestroprogestatifs peuvent être utilisés.

En cas d'hirsutisme modéré à sévère, le traitement de première intention sera une association d'acétate de cyprotérone à 50 mg/jour 20 jours sur 28 et d'œstrogène. L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse, il agit en inhibant les récepteurs des androgènes résultant à une diminution de sécrétion de LH et à un blocage des effets périphériques des androgènes. L'ajout d'œstrogène permet de limiter les effets indésirables causés par une carence en œstrogènes (perte osseuse, prise de poids, troubles de l'humeur, etc.). Ce traitement expose à des effets secondaires tels que des saignements irréguliers, des métrorragies, des dyspareunies, une prise de poids, etc.

En cas de contre-indications à l'acétate de cyprotérone, ou à l'apparition d'effets secondaires à la prise de ce médicament, le traitement de deuxième intention sera la spironolactone. La spironolactone est un anti-aldostérone possédant des effets anti-androgènes multiples :

- Inhibition de la fixation des androgènes à leurs récepteurs.
- Augmentation de la SHBG.
- Augmentation de la clairance de la testostérone.
- Inhibition de la 5alpha-réductase.
- Inhibition de la production ovarienne et surrénale d'androgènes.

La posologie initiale est de 100 mg/jour (pouvant aller jusqu'à 300 mg deux fois par jour chez les patientes obèses). Des surveillances particulières s'imposent avec la prise de ce traitement, il faudra tout d'abord une contraception efficace à cause du risque tératogène engendré. Il faudra également une surveillance des électrolytes 3 mois après le début de la prise, puis tous les ans et à chaque modification de doses. Il est à noter que la prescription de spironolactone dans l'indication de l'hirsutisme se fait hors autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les traitements de troisième intention dans le cadre de l'hirsutisme sévères sont le flutamide ou le finastéride.

Du fait d'effets secondaires importants, ils ne sont indiqués qu'en cas de contre-indication aux oestro-progestatifs, à l'acétate de cyprotérone et à la spironolactone, ou en présence d'effets secondaires à la suite de l'utilisation d'un de ces traitements. Le flutamide est un anti-androgène non stéroïdien ayant des mécanismes d'actions multiples :

- Blocage des récepteurs aux androgènes.
- Diminution de la recapture de testostérone et de dihydrotestostérone (DHT).
- Activation du métabolisme des androgènes en métabolites inactifs.

La dose habituelle utilisée est de 125 mg/jour. L'effet indésirable majeur du flutamide est sa toxicité hépatique, ce qui nécessitera un contrôle de la fonction hépatique avant l'instauration du traitement, 3 mois après la première prise puis de manière régulière.

Le finastéride est un inhibiteur de la 5alpha-réductase de type 2, empêchant la conversion de la testostérone en DHT. La dose habituelle utilisée est de 5 à 7,5 mg/jour.

Enfin, il existe une crème topique : l'eflornithine, ralentissant la croissance des poils. Cette molécule inhibe la L-ornithine décarboxylase empêchant ainsi la division cellulaire. Cette crème peut être utilisée au rythme de deux fois par jour, entre les séances de laser ou d'électrolyse. Cependant, au vu du prix unitaire important (environ 60€) et du caractère réversible de son utilisation (les poils réapparaissent environ 2 mois après l'arrêt des applications), ces critères peuvent représenter un frein à son utilisation chez les patientes atteintes d'hirsutisme (13,15).

⇒ Traitements non médicamenteux :

Certains traitements d'épilation à long terme peuvent être proposés, ils permettent d'éliminer la pilosité déjà établie. L'épilation électrique (électrolyse) consiste à émettre une charge électrique dans le follicule pileux afin d'en détruire sa

racine. Cette technique étant douloureuse, elle est réservée à la prise en charge de la pilosité du visage. Il existe aussi l'épilation par photodermolyse, où le laser cible les pigments des poils et détruit les cellules du derme papillaire. Cette technique est néanmoins déconseillée aux phototypes foncés, du au risque de brûlures cutanées. Les deux techniques sont comparables, mais la photodermolyse semble être plus efficace, moins douloureuse et moins couteuse que l'électrolyse (13).

1.6.4. Traitement de l'hyperinsulinisme

Dans le cas d'une résistance à l'insuline ou d'un hyperinsulinisme, l'utilisation de metformine sera possible seulement chez les femmes atteintes de diabète de type 2 ou chez les femmes non diabétiques mais présentant des anomalies glucidiques (tels qu'une hyperglycémie à jeun ou une intolérance aux hydrates de carbone) et avec un indice de masse corporelle (IMC) $>25 \text{ kg/m}^2$.

L'utilisation de metformine chez les patientes diabétiques atteintes de SOPK permet de diminuer les risques cardiovasculaires, elle devra être prescrite en deuxième intention après le suivi de règles hygiéno-diététiques. L'utilisation de metformine chez les femmes non diabétiques n'a jusqu'alors pas été prouvée efficace dans la réduction de l'hyperandrogénie, dans la perte de poids, dans le traitement de l'infertilité ni dans la prévention du diabète gestationnel chez la femme enceinte atteinte de SOPK (16).

1.6.5. Traitement de l'infertilité

a) Perte de poids et mode de vie

L'obésité souvent associée au SOPK est une cause d'anovulation importante chez les femmes en âge de procréer. Cet effet est notamment dû à l'insulinorésistance et à une production d'androgènes excessive. Plusieurs études ont mis en avant l'effet bénéfique d'une perte de poids sur l'ovulation, avec une restauration des cycles ovulatoires pour une perte de poids de 5 à 10% du poids corporel.(17,18) Ainsi qu'une réponse plus prononcée aux médicaments de déclenchement de l'ovulation.

Une évaluation du mode de vie devra également être réalisée notamment concernant la consommation d'alcool, de tabac et la fréquence d'activité physique (pouvant aider au maintien de la perte de poids et augmentant l'insulinosensibilité).

b) Citrate de clomifène

Le traitement médicamenteux de première intention pour les infertilités liées à une anovulation ou à une dysovulation est le citrate de clomifène.

Cette molécule agit par inhibition compétitive du rétrocontrôle des œstrogènes au niveau de l'hypothalamus, entraînant alors une élévation de la FSH permettant la maturation des follicules. Ceci induira par la suite le pic de LH nécessaire au déclenchement de l'ovulation. Le traitement est débuté entre le 2^{ème} et 5^{ème} jour des règles, à la posologie d'un comprimé de 50 mg par jour pendant 5 jours. Cette posologie peut être réduite à 25 mg par jour si elle donne lieu

à un développement folliculaire, ou au contraire, être augmentée par palier de 50 mg en ne dépassant pas 100 mg par jour.

Un échec du traitement sera considéré après 3 cures n'ayant pas engendré d'ovulation. Le citrate de clomifène expose à certains effets indésirables tels que des bouffées de chaleur, des troubles de la vision et à un risque plus élevé de grossesse multiple : avec environ 7 à 9% de grossesse gémellaire et 0,3% de grossesse triple retrouvées. (19,20)

c) Gonadotrophines

En cas d'absence de réponse au traitement par citrate de clomifène, une stimulation ovarienne pourra être réalisée à l'aide de gonadotrophines.

Le traitement se basera sur des injections quotidiennes sous-cutanées, avec des surveillances échographiques et sanguines de l'évolution de la maturation folliculaire. Une fois le follicule mature, l'ovulation pourra être déclenchée par une injection de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) (19).

d) Fécondation *in vitro*

La fécondation *in vitro* sera réalisée lors de l'échec du traitement par gonadotrophine seul. Une stimulation folliculaire par gonadotrophines sera réalisée afin de prélever les ovocytes et de générer des embryons *in vitro* avant de les transférer dans l'utérus (19).

2. Les perturbateurs endocriniens

2.1. Le système endocrinien

Le système endocrinien est composé d'organes et de glandes permettant la sécrétion d'hormones. Parmi eux, il existe l'hypophyse, la thyroïde, le thymus, les glandes surrénales, les ovaires, les testicules et le pancréas. Ces hormones sont transportées dans le sang jusqu'à leurs cellules cibles par des protéines. Elles se lient ensuite aux récepteurs spécifiques et déclenchent une signalisation qui va permettre à l'organe d'effectuer son action spécifique. Ce système contrôle ainsi de nombreuses fonctions comme la croissance cellulaire, la régulation de la glycémie, le sommeil, la reproduction, etc. (21).

Il existe trois types de glandes :

- Les glandes endocrines libérant les hormones directement dans la circulation sanguine.
- Les glandes exocrines libérant les hormones via un canal excréteur.
- Les glandes amphicrines qui possèdent à la fois des fonctions endocrines et exocrines.

Les hormones sont également divisées en trois grands types :

- Les hormones peptidiques (exemple : l'insuline).
- Les hormones stéroïdes (exemple : le cortisol).

- Les hormones dérivées d'acides aminés (exemple : les hormones thyroïdiennes).

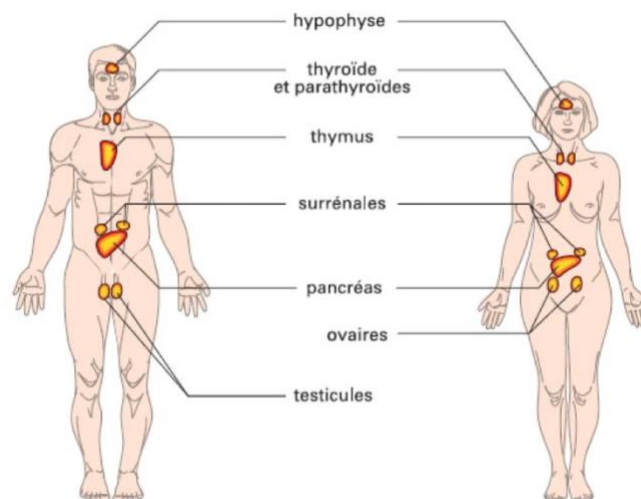


Figure 3 : Représentation des organes du système endocrinien (22)

2.2. Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un perturbateur endocrinien (PE) est « une substance ou un mélange de substances qui altère les fonctions du système endocrinien et, de ce fait, induit des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou de (sous-) populations ».

Il existe plusieurs catégories de PE comme les pesticides, les plastifiants, les polluants organiques persistants, les retardateurs de flammes, les phyto-estrogènes, etc.

Le rôle néfaste des PE sur la santé humaine reste encore assez controversé, néanmoins, ils sont suspectés d'être en cause dans l'altération des fonctions reproductrices ainsi que dans le développement de cancers hormonaux-dépendants (23,24).

2.3. Mécanisme d'action

Les PE vont exercer leur action de plusieurs façons, ils peuvent :

- Imiter ou bloquer l'action d'une hormone.
- Modifier la quantité d'hormone produite, son transport, son élimination ou encore sa régulation.

Il est également important de prendre en compte la dose d'exposition car les PE peuvent être actifs à de très faibles doses, leurs effets pourraient également être plus puissants à des doses faibles qu'à des doses plus élevées. La relation dose-effet est ainsi dite « non-monotone ». De plus, il existe un effet cocktail c'est-à-dire, l'apparition d'un effet toxique lorsque qu'une substance sans danger pour l'Homme est mélangée à d'autres substances polluantes.

2.4. Voies d'expositions aux PE

Dans la population générale, l'exposition aux PE peut se faire de multiples façons. Elle peut avoir lieu via l'ingestion d'aliments contaminés par des résidus chimiques, après contact avec des emballages alimentaires, avec des poêles adhésives, etc. L'exposition peut également se faire par inhalation des polluants de l'air intérieur (peintures, produits d'entretien, tabac, etc.) ou de l'air extérieur (pesticides, produits de combustion des véhicules à moteur, etc.) ou encore par contact cutané via les produits cosmétiques, les vêtements, les produits ménagers d'entretien, etc. L'exposition aux PE est également importante dans le milieu professionnel, notamment pour le secteur de l'agriculture avec l'utilisation de produits phytopharmaceutiques, mais aussi dans le secteur de l'industrie pharmaceutique, etc. (25,26).

2.4.1. Contamination par inhalation

Les perturbateurs endocriniens sont des substances pouvant se retrouver en suspension dans l'air, l'air intérieur comme extérieur représente ainsi une source de contamination quotidienne aux polluants.

La contamination par l'air intérieur peut se faire via la présence de pesticides utilisés à la maison (tels que les insecticides), ou encore via l'utilisation de spray, bougies parfumées, produits d'entretiens, etc.

L'air extérieur représente également une source de contamination par la présence de particules émises de sources industrielles, des voitures, des pesticides agricoles, des feux, etc.

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont par exemple libérés lors d'émissions industrielles, automobiles, du chauffage au bois etc. L'imprégnation de la population aux HAP a été analysée lors de l'étude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition (ESTEBAN) et a démontré une concentration plus élevée en phénanthrènes (+95%), 1-hydroxypyrene (+145%), naphthalènes (+248%) et en fluorènes (+261%) chez les adultes fumeurs que chez les adultes non-fumeurs (27,28).

2.4.2. Contamination par ingestion

L'ingestion représente l'une des principales voies de contamination par les PE, via la consommation d'aliments contaminés la plupart du temps. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a mis en évidence cette contamination alimentaire à travers son étude de l'alimentation totale (EAT 2) lancée en 2006. Dans cette étude, 445 substances ont été recherchées dans environ 20 000 produits alimentaires de la vie quotidienne. Les conclusions de cette étude ont montré une amélioration de la qualité alimentaire par rapport à l'analyse EAT 1 réalisée entre 2000 et 2004. Néanmoins, les seuils de sécurité ont été dépassés pour de nombreuses substances préoccupantes tels des métaux lourds (le plomb, le cadmium, l'arsenic), mais également des perturbateurs endocriniens tels que les dioxines, les polychlorobiphényles (PCB) ou encore les substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées (PFAS) (29,30).

Ces substances sont classées comme polluants organiques persistants (POP), ils sont bioaccumulables et peuvent donc persister dans l'environnement et s'accumuler tout le long de la chaîne alimentaire, et notamment dans les produits d'origine animale qui seront ensuite consommés par l'Homme (viande, poisson, etc.). De plus, certains perturbateurs endocriniens peuvent se retrouver dans l'alimentation en se formant lors de la cuisson (barbecue, grill, etc.) comme le benzo(a)pyrène, classé cancérigène par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (23).

L'eau peut également représenter une source de contamination, notamment dû à la présence de pesticides ou de ces métabolites. La 4^{ème} étude de l'UFC-Que Choisir sur la qualité de l'eau du robinet a mis en évidence que 1,5% des réseaux d'eau en France ne sont pas conformes aux normes de pesticides tolérés. Des herbicides (tels que le métolachlore, le bentazone, etc.) sont présent. Cette pollution concerne 647 communes principalement proche de zones agricoles. (31) L'eau en bouteille représente également une source de contamination à cause de la présence de microplastiques et d'additifs tels que les phtalates (32).

2.4.3. Contamination par voie cutanée

Les perturbateurs endocriniens sont retrouvés dans beaucoup d'objets du quotidien entrant en contact avec notre peau. Par exemple les polybromodiphényléthers (PBDEs) utilisés comme retardateurs de flammes que l'on peut retrouver sur les appareils électroniques, les vêtements, ou encore les meubles (canapé, tapis de jeux, etc.).

Les phtalates, le triclosan ou encore les parabènes sont également retrouvés dans les shampoings, vernis et autres produits d'hygiène ou cosmétiques (33).

L'étude National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) réalisée aux États-Unis et publiée en 2014 a permis de mettre en évidence une exposition aux phtalates, parabènes, triclosan ou benzophénone-3 chez 96 des 100 adolescentes participant à l'étude. L'utilisation de cosmétiques exempt de ces substances durant 3 jours a permis la diminution de 27,4% des concentrations urinaires en MEP, de 43,9% des concentrations en méthyl parabène, de 35,7% pour le triclosan, de 45,4% pour le propyl parabène et de 36% pour le benzophénone-3.

Cette publication permet de comprendre qu'un choix éclairé du consommateur pour ses produits cosmétiques utilisés peut permettre une réduction de son exposition aux PE (34).

2.4.4. Contamination par voie materno-fœtale

Les PE étant lipophiles, il y a une diffusion possible à travers le placenta et dans le lait maternel, pouvant se répercuter sur le développement du fœtus ou le nouveau-né.

Une étude menée par l'Inserm sur 500 garçons nés entre 2003 et 2006 et leurs mères (cohorte EDEN) a démontré l'apparition des troubles du comportement chez les enfants exposés à des phtalates et phénols *in utero*.

Cette étude a ainsi conclu que l'exposition au bisphénol A (BPA) était associée à des troubles relationnels à 3 ans et des comportements de type hyperactif à 5 ans. De plus, elle était également associée à une augmentation des troubles relationnels et émotionnels à 3 ans à la suite de l'exposition au triclosan et à des métabolites du phtalate de dibutyle (DBP) : le mono-n-butyle phtalate (MnBP) et le monobenzyle phtalate (MBzP) (35,36).

2.5. Réglementation et politique sanitaire

2.5.1. Réglementation Européenne

L'union européenne a mis en place en décembre 2006 la réglementation REACH (règlement REACH (UE) n°1907/2006)(37) pour « l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des produits chimiques ». Elle permet une évaluation des substances chimiques avant leur commercialisation, en les classant et en mettant en place des restrictions notamment pour les substances dites CMR (cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques) de catégorie 1 et 2

ainsi que pour les substances persistantes (bioaccumulation dans les organismes vivants ou dans l'environnement) et les perturbateurs endocriniens. Elle permet ainsi de protéger la santé humaine et environnementale (38).

En se basant sur la définition de l'OMS, une substance est identifiée comme perturbatrice endocrinienne si :

- Elle possède une activité endocrinienne.
- Elle entraîne un effet indésirable sur un organisme ou sur sa descendance, qui altère sa capacité fonctionnelle, sa capacité à compenser un stress ajouté ou encore en augmentant sa sensibilité à d'autres influences.
- Cet effet indésirable est engendré par l'activité endocrinienne de la substance.

Les PE seront alors classés comme substances extrêmement préoccupantes (SVHC = Substances of Very High Concern) ce qui entraînera des restrictions d'utilisation.

Il existe également le règlement (UE) n°1107/2009(39) concernant les produits phytopharmaceutiques. Lorsque ces produits possèdent des propriétés PE avérées, elles ne peuvent pas être approuvées et donc mises sur le marché. Un texte similaire concernant les produits biocides a été publié en 2012 (règlement (UE) n°528/2012 (40)).

En septembre 2013, le règlement (UE) n°528/2012 concernant « la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides »(40) est entré en vigueur, interdisant l'utilisation de substances biocides possédant des effets de perturbation endocrinienne.

Enfin, depuis 2022, des nouvelles règles concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges, ont été énoncées dans le règlement CLP (41) (Classification, Labelling, Packaging). Ce règlement existe depuis 2008 et permet d'harmoniser la classification, l'emballage et l'étiquetage des produits chimiques.

La classification des substances se fait selon le type et le niveau de danger présenté :

- Danger physico-chimique (ex : les gaz comburants, les liquides inflammables).
- Danger sanitaire (ex : cancérogénicité, toxicité pour la reproduction).
- Danger environnemental (ex : dangers pour le milieu aquatique).

Une harmonisation de l'étiquetage a également été mise en place. Les informations suivantes doivent être retrouvées : l'identité du fournisseur, les éléments d'identification du produit (nom chimique ou numéro d'identification), les pictogrammes de danger, une mention d'avertissement, les mentions de danger, les conseils de prudence (notamment pour la conservation du produit) et une section pour les informations supplémentaires.

Enfin, l'emballage doit être solide et résistant, il doit empêcher les pertes du produit, être constitué de matériaux adéquats qui ne peuvent pas être endommagés par le contenu et être muni de dispositifs de fermeture.

Ces nouvelles règles de classification (42) ont été publiées dans le journal officiel en 2024. Des modifications ont été apportées concernant :

- La clarification des règles pour les ventes sur internet de produits chimiques.
- L'envoi d'informations aux centres antipoison qui devra se faire plus rapidement.
- L'amélioration de la communication sur les dangers (avec une révision de la mise en forme des étiquettes).
- Les règles de classification des substances (avec les nouvelles classes de danger introduites).

Parmi les nouvelles classes de danger introduites, la classe de perturbation endocrinienne pour la santé humaine et pour l'environnement a été ajoutée.

CLASSES DE DANGER	DIVISIONS DES CLASSES DE DANGER	ELÉMENTS D'ÉTIQUETAGE ASSOCIÉS (MENTION D'AVERTISSEMENT, MENTION DE DANGER)*
Perturbation endocrinienne pour la santé humaine	Catégorie 1 : Perturbateurs endocriniens avérés ou présumés pour la santé humaine	Danger EUH380 : Peut provoquer une perturbation endocrinienne chez l'être humain
	Catégorie 2 : Perturbateurs endocriniens suspectés pour la santé humaine	Attention EUH381 : Susceptible de provoquer une perturbation endocrinienne chez l'être humain
Perturbation endocrinienne pour l'environnement	Catégorie 1 : Perturbateurs endocriniens avérés ou présumés pour l'environnement	Danger EUH430 : Peut provoquer une perturbation endocrinienne dans l'environnement
	Catégorie 2 : Perturbateurs endocriniens suspectés pour l'environnement	Attention EUH431 : Susceptible de provoquer une perturbation endocrinienne dans l'environnement

* Les conseils de prudence associés à ces classes de danger sont consultables dans le règlement délégué (UE) 2023/707.

Figure 4 : Règlement CLP pour les substances perturbatrices endocriniennes (37)

2.5.2. Politique sanitaire Française

En France, c'est l'ANSES qui conduit des travaux pour l'identification et l'évaluation des substances perturbatrices endocriniennes. Elle a élaboré en avril 2019 une « liste de substance chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle » qui regroupe 906 substances chimiques.

En avril 2014, la France lance la première stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 1), afin de réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens de la population et de l'environnement. Une seconde stratégie (SNPE 2) a été lancée en septembre 2019, avec pour objectif de renforcer les actions nationales au sujet des PE et de rester en cohérence avec les textes européens. Les 3 objectifs principaux de la SNPE 2 sont les suivants :

- Former et informer la population générale et les professionnels de santé sur les risques liés aux PE grâce à des campagnes d'information, la publication d'une liste des PE, la formation des professionnels notamment de la petite enfance...
- Protéger l'environnement et la population, en ayant une approche « One Health » c'est-à-dire en liant la santé humaine, animale et environnementale
- Améliorer les connaissances sur les PE en accélérant la recherche de l'impact de ces substances sur la santé humaine et l'environnement

Des programmes de prévention en santé publique ont également été menés pour informer la population et réduire les impacts de l'environnement sur la santé humaine notamment concernant son exposition aux PE. Par exemple, le Plan National Santé-Environnement 4 (PNSE 4) (43), qui se base sur l'approche « One Health », a pour but de lier santé humaine, santé animale et santé de l'environnement. Ces objectifs sont les suivants :

- Informer et former la population : par exemple l'application RecoSanté qui permet de suivre la qualité de l'air, de l'eau et les pollens en temps réel
- Réduire les expositions environnementales impactant la santé humaine
- Augmenter les actions menées par les collectivités territoriales
- Mieux connaître les effets sur la santé humaine et environnementale des expositions aux polluants

Une étude de santé publique ESTEBAN (44) a également été mise en place afin de mesurer l'exposition de la population à des substances nocives de l'environnement (bisphénols, pesticides, phtalates, métaux lourds, etc.). Cette étude permet également d'analyser les habitudes de consommations alimentaires et d'activité physique des Français et la prévalence de maladies chroniques (comme l'asthme, le diabète, etc.). ESTEBAN est menée tous les 7 ans et permet de suivre l'évolution des expositions et ainsi d'orienter les politiques de santé publique afin de réduire les expositions à risque. (45,46)

2.6. Exemples de perturbateurs endocriniens

2.6.1. Alkylphénols

a) Généralités

Les alkylphénols sont des substances lipophiles et persistantes, qui s'accumulent dans les sols. Ils sont utilisés comme agents surfactants, mouillants, stabilisants et anti-oxydants dans les matières plastiques. Ils sont principalement retrouvés dans les produits de nettoyages industriels ou à destination des collectivités, ainsi que dans de nombreux produits de la vie quotidienne comme les produits d'hygiène ou cosmétiques (shampoings, colorants capillaires, parfums, etc.), les spermicides, les détergents, les pesticides, les peintures, les textiles, etc. Le 4-nonylphénol et le 4-tert-octylphénol sont les principaux alkylphénols commercialisés. (47,48)

b) Effet sur la santé

Les alkylphénols se fixent sur les récepteurs oestrogéniques entraînent une altération du métabolisme stéroïdien et de la croissance testiculaire. Cela aura pour effet de diminuer la fertilité masculine et d'altérer le développement des organes sexuels. (47,48)

c) Règlementation

Le nonylphénol est reconnu comme étant un perturbateur endocrinien avéré. La réglementation REACH, mise en place par l'Union Européenne, interdit la présence d'alkylphénols dans les cosmétiques et produits courants à une concentration supérieure à 0,1% en poids. De plus, le nonylphénol est une des substances dont la présence est surveillée dans l'eau potable, devant être présente à moins de 300 ng/L. (49)

2.6.2. Benzophénones

a) Généralités

Les benzophénones sont des filtres UV utilisés notamment dans les écrans solaires et les cosmétiques. La benzophénone-3 (BP-3) est la plus largement utilisée. Ce sont des substances retrouvées dans la nature, dans les plantes à fleurs mais qui sont synthétisées pour leur usage industriel. (50)

b) Effets sur la santé

La benzophénone-1 (BP-1) a été inclut dans la liste de perturbateur endocrinien potentiel par l'Union Européenne. D'après certaines études réalisées chez les rongeurs, les BP-1 et BP-3 auraient une activité anti-androgène, œstrogène, de perturbation de l'hormone thyroïdienne ainsi que des perturbations de la fertilité. De plus, des effets cytotoxiques et cancérogènes ont été mis en évidence. Ces effets restent encore à prouver chez l'Homme mais permettent de nous alerter quant à l'effet PE potentiel de ces substances. (50)

c) Règlementation

Il existe très peu de restriction concernant l'usage de ces substances. Depuis 2017, une teneur autorisée de BP-3 de maximum 6% dans les protections solaires et de maximum 0,5% dans les autres produits cosmétiques. (50)

2.6.3. Bisphénols

a) Généralités

Les bisphénols sont des substances utilisées dans la fabrication des matières plastiques, on retrouve majoritairement les bisphénols A, B et S.

Cette famille de PE est notamment utilisée dans la fabrication des lunettes, bouteilles plastiques, contenants alimentaires en plastique (plats préparés, snacking, etc.), revêtements intérieurs des boîtes de conserves, et dont l'exposition se fait majoritairement par une exposition alimentaire. (51) Le passage du bisphénol vers l'alimentation est accentué lors du chauffage des contenants en plastique.

b) Effets sur la santé

Le bisphénol A agit en se fixant aux récepteurs oestrogéniques et en mimant l'action des œstrogènes, il altère ainsi l'action des fonctions oestrogéniques mais également de l'insuline, de la prolactine, des hormones androgènes et thyroïdiennes. Cela peut conduire à des troubles de la fertilité ou des troubles métaboliques (tels que l'obésité ou le diabète), ou encore au développement de cancer hormono-dépendant. (51)

c) Règlementation

Le BPA a été classé en 2017 dans la liste des substances extrêmement préoccupante pour la santé humaine ou l'environnement (liste SVHC), ce qui a entraîné une obligation pour les industriels de signaler la présence du BPA dans leurs produits. D'autres bisphénols ont émergé à la suite de cette restriction comme les bisphénols S et B, qui ont ensuite également été ajoutés à la liste SVHC.

L'utilisation du bisphénol A est depuis interdite dans les conditionnements de produits alimentaires ou pouvant entrer en contact avec des denrées alimentaires (comme les ustensiles de cuisine). Depuis 2012, le BPA est également interdit dans les contenants destinés aux enfants de moins de 3 ans, en 2015, le BPA a été totalement interdit dans tous les contenants alimentaires (dont les boîtes de conserves, les bouteilles, etc.) et depuis 2020 dans les tickets thermiques. (51)

2.6.4. Hydrocarbures polycycliques aromatiques

a) Généralités

Les hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAP) sont des substances toxiques, produites de manière naturelle ou synthétique par combustion incomplète de matière organique ou par un phénomène de pyrolyse.

L'exposition peut se faire de multiples façons : principalement via l'inhalation de pollution atmosphérique du au tabagisme actif et passif, aux rejets industriels, aux émissions du chauffage au bois, au tabac, etc. Ou encore via l'ingestion d'aliments contaminés notamment les aliments fumés, grillés ou contaminés via l'eau ou les sols pollués.

Parmi ces HAP, le benzo(a)pyrène a été classé comme « cancérogène pour les humains » par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). (52)

b) Effets sur la santé

Les HAP entraînent une perturbation du cycle menstruel en augmentant la durée de la phase folliculaire et en augmentant également les concentrations en LH. En dehors de leur effet de perturbation endocrinienne, les HAP ont des effets immunosuppresseurs car ils entraînent une inhibition de l'immunité humorale et cellulaire. Ils entraînerait également une cardiotoxicité et une cancérogénicité en déclenchant la mort cellulaire par un phénomène d'apoptose.

c) Règlementation

De nombreuses mesures ont été prises afin de diminuer les émissions d'HAP dans l'air extérieur, avec une valeur limite annuelle de benzo[a]pyrène fixée à 1 ng/m³, ainsi que des limites d'émissions pour les véhicules routiers. La limite d'émission en France pour les HAP est fixée à 45,6 tonnes par an. (52)

2.6.5. Parabènes

a) Généralités

Les parabènes sont des agents conservateurs, utilisés dans les produits d'hygiène et cosmétiques mais également en tant qu'additifs alimentaires dans certains aliments ou dans les médicaments (notamment les formes orales buvables). Dans les cosmétiques, les parabènes permettent la conservation grâce à leur effet antimicrobien et antifongique, ils sont retrouvés dans les produits capillaires, les déodorants, les vernis à ongles, les produits de rasage, etc.

Dans les médicaments, la fonction des parabènes est similaire, ils permettent d'empêcher leur dégradation. L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a ainsi identifié 400 médicaments contenant des parabènes tels que le primperan, la josacine ou encore les formes génériques d'ibuprofène et de paracétamol. (53) ils sont également présent dans de nombreux aliments et dans d'autres produits industriels tels que les produits ménagers, les colles, le tabac, etc.

Les parabènes les plus utilisés sont le méthylparabène, le propylparabène, le butylparabène.

b) Effets sur la santé

Les parabènes agiraient sur les hormones sexuelles en se fixant aux récepteurs oestrogéniques entraînant des troubles de la fertilité et augmentant le risque de cancers hormono-dépendants. (54)

De plus, l'exposition *in utero* aux parabènes augmenteraient le risque d'obésité chez l'enfant à naître se traduisant dès la naissance avec un poids supérieur à la normale. Enfin, un risque d'allergie lié à l'exposition aux parabènes est retrouvé. (54)

c) Règlementation

Au niveau Européen, seule l'utilisation des parabènes dans les cosmétiques est encadrée, avec un taux maximal de 0,4% de parabènes à ne pas dépasser ou de 0,8% lorsque plusieurs parabènes sont utilisés. Pour les enfants de moins de 3 ans, la présence de propyl- et butylparabènes sont interdits dans les produits non rincés. (55)

Cinq parabènes sont également interdits dans les produits cosmétiques : l'isopropylparabène, le pentylparabène, le benzylparabène, l'isobutylparabène et le phénylparabène. (54)

2.6.6. Pesticides

a) Généralités

Les pesticides comprennent les phytosanitaires utilisés pour contrôler ou éliminer des organismes jugés nuisibles en agriculture. Ils sont représentés principalement par les herbicides (qui éliminent les mauvaises herbes), les fongicides (qui éliminent les champignons) et les insecticides (qui éliminent les insectes). (56)

b) Effets sur la santé

Du fait du nombre élevé de pesticides utilisés et interdits, les effets de ces substances sur la santé sont très divers.

Certaines maladies sont néanmoins reconnues comme maladies professionnelles provoquées par les pesticides comme la maladie de parkinson ou encore les hémopathies malignes. Ils pourraient également provoquer de l'asthme et des troubles de la fertilité. De plus, certains pesticides comme les organochlorés, les fongicides et les herbicides sont

associés à des effets perturbateurs endocriniens. (56) L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) a oublié en 2021 une expertise sur les pesticides et leurs effets sur la santé. Ils ont mis en avant les niveaux de présomption d'un lien entre l'exposition aux pesticides et le développement de certaines maladies. Ceci a permis de mettre en évidence un lien fort entre exposition professionnelle et le développement des maladies suivantes : lymphome non hodgkinien, BPCO/bronchite chronique, myélome multiple, cancer de la prostate, maladie de parkinson, troubles cognitifs. (57)

Une exposition maternelle est également présente via l'exposition professionnelle et domestique, ce qui peut engendrer des conséquences sur le développement de l'enfant. Les pyréthrinoides seraient notamment responsables d'une altération des capacités motrices, cognitives et des fonctions sensorielles de l'enfant, avec une augmentation des troubles du comportement tels que l'anxiété chez les enfants. (58)

c) Règlementation

Le seuil de pesticides à ne pas dépasser est réglementé pour l'alimentation et pour l'eau potable. Dans les eaux souterraines et de surface, le seuil maximal est de 0,5 µg/L de pesticides total et de 0,1 µg/L de substance individuelle. (59) Concernant l'alimentation, il existe des limites maximales de résidus (LMR) qui sont les concentrations maximales de résidus de pesticides à ne pas dépasser dans ou à la surface des produits alimentaires et des aliments pour animaux. La LMR est ainsi fixée pour chaque groupe d'aliments (fruits, légumes, produits de mammifères, produits avicoles, etc.). (60,61)

Néanmoins, pour l'air et le sol aucune réglementation n'est mise en place pour en limiter l'exposition. (56)

2.6.7. Phtalates

a) Généralités

Les phtalates sont utilisés comme adoucissants sur les plastiques afin de les rendre plus souples et durables. Ils sont produits de façon synthétique par l'Homme et ont une utilisation étendue. Ils sont retrouvés dans les peintures, les fils et câbles électriques, les emballages alimentaires, etc.

Le phtalate de benzylbutyle (BBP), le phtalate de dibutyle (DBP) et le phtalate de diéthyle (DEP) font partie des phtalates couramment utilisés.

b) Effets sur la santé

Les phtalates auraient un effet sur la fertilité et plus particulièrement sur le système reproducteur masculin, en perturbant le développement des organes sexuels. Des troubles de la fertilité sont retrouvés. De plus, des études réalisées sur des espèces animales ont démontré une augmentation de la masse des reins, des effets tératogènes, une diminution du poids fœtale ainsi qu'une atteinte hépatique. Une atteinte de la fonction thyroïdienne a également été constatée avec une augmentation du risque de développer un cancer thyroïdien. (62)

Enfin, une exposition maternelle aux phtalates durant la grossesse pourrait entraîner l'apparition de syndromes métaboliques chez l'enfant à naître ainsi qu'une perturbation du développement cérébral de celui-ci entraînant des problèmes de comportements ainsi que des problèmes d'apprentissage et d'attention. (63)

c) **Règlementation**

La liste SVHC inclut 14 phtalates, la réglementation précise qu'une autorisation est nécessaire pour l'utilisation de ces phtalates dans les dispositifs médicaux ainsi que dans les matériaux entrant en contact avec l'alimentation.

De plus, les concentrations en di(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP), phtalate de dibutyle (DBP) et phtalate de diisodécyle (DIBP) doivent être inférieures à 0,1% dans les appareils électriques et électroniques.

Concernant les jouets pour enfants, le Di-Isononyl Phtalate (DINP), du Di-Isodecyl Phtalate (DIDP), Di-n-octyl phtalate (DNOP), DEHP, Benzyle Butyle Phtalate (BBP) et DIBP ne doivent pas être présents à une concentration supérieure à 0,1%. (64)

Les produits de construction et décoration sont également concernés par des restrictions, ces produits ne devront pas émettre plus de 1 µg/m³ de DEHP et de DBP.

Certains phtalates sont également interdits d'usage dans les cosmétiques, ou doivent être présents à une concentration qui n'excède pas 1000 mg/kg dans les produits textiles (vêtements, chaussures, etc.).

2.6.8. **Polybromodiphényléthers**

a) **Généralités**

Les PBDE sont utilisés comme retardateurs de flammes dans différentes matières comme le plastique, les textiles, les appareils électroniques, les mousses, etc. Ce sont des molécules lipophiles pouvant s'accumuler dans les graisses et dans d'autres tissus biologiques.

Ils sont ainsi retrouvés dans l'environnement mais également dans l'alimentation et principalement dans les aliments riches en lipides. (65)

b) **Effets sur la santé**

Trois PBDE sont classés comme PE : les BDE99, 100 et 209. Cette classe de produits chimiques est également soupçonnée d'entraîner des perturbations de la fonction thyroïdienne ainsi que des effets cancérogènes. Néanmoins, ces effets restent encore à confirmer chez l'Homme. (65)

c) **Règlementation**

La concentration maximale en PBDE est réglementée à maximum 0,1% dans les équipements électriques, cette limitation n'est cependant pas applicable pour les dispositifs médicaux. La mise sur le marché et la production du tétrabromodiphényl éther est également interdite. (65)

2.6.9. **Polychlorobiphényles**

a) **Généralités**

Les PCBs sont des polluants éternels : ils persistent dans l'environnement en s'accumulant au niveau des sols, de l'eau, etc.

Ils étaient largement utilisés dans l'industrie pour assurer l'isolement des condensateurs et transformateurs, mais également comme additifs dans les vernis, résines, plastiques, etc.

Aujourd'hui chez l'Homme, la principale source d'exposition des PCBs est l'alimentation. Ils sont ainsi retrouvés dans les produits d'origine animale (lait, œuf, viande), les poissons et les fruits de mer. (66)

b) Effets sur la santé

Les PCBs sont reconnus comme substances cancérogènes pour l'Homme depuis 2016. Ils peuvent entraîner des effets endocriniens, génotoxiques, la formation d'espèces réactives de l'oxygène ainsi qu'une immunosuppression.

Ils sont également à l'origine de troubles neurologiques (céphalées, tremblement, apathie et somnolence), de troubles cutanés comme l'acné, ou de maladies professionnelles comme la porphyrie cutanée. (66)

c) Règlementation

Depuis 1987, il y a interdiction de produire ou d'utiliser des PCBs et un plan national de décontamination a été débuté en 2003 afin d'éliminer les appareils en contenant à un niveau supérieur au seuil établi.

De plus, lorsque des cours d'eau sont contaminés par des PCBs, la pêche y est interdite pour tous les poissons ou pour certaines espèces à risque. (66)

2.6.10. Substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées

a) Généralités

Les PFAS sont également des polluants éternels (POP). Elles sont utilisées pour leurs multiples propriétés : antitaches, antiadhésifs, imperméabilisantes, ignifuges, etc. Ils sont donc retrouvés dans les cosmétiques, des produits ménagers d'entretien et de nettoyage, ou certains contenants alimentaires (cartons et papiers traités), certains ustensiles de cuisine, vêtement technique, tissus imperméabilisés, etc. La contamination de la population se fait essentiellement via l'alimentation des œufs, viandes et poissons, eux même contaminés via l'environnement.

Il y également des expositions professionnelles possibles par inhalation de gaz et de poussière ou encore par voie cutanée. Le sulfonate de perfluorooctane (PFOS) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) sont des PFAS encore fréquemment retrouvés dans l'environnement bien qu'interdits. (67–69)

b) Effets sur la santé

Leurs effets sur la santé sont multiples, quatre effets majoritaires ont été décrits :

- Une diminution de la réponse immunitaire aux vaccins
- Une dyslipidémie
- Une baisse de poids à la naissance
- Une augmentation du risque de cancer du rein

De plus, certains PFAS ont entraîné des baisses de fertilité, de l'obésité, des faibles poids de naissance, des cancers des testicules ainsi que des lésions hépatiques. Ces effets ont néanmoins un niveau de preuve scientifique plus faible que les quatre cités ci-dessus. (67–69)

c) Règlementation

Certains PFAS sont interdits depuis la mise en place du règlement sur les polluants organiques persistants (POP) en 2009. À ce jour, le PFOS, le PFOA et l'acide perfluorohexanesulfonique (PFHxS) sont interdits d'utilisation au niveau européen.

Une réglementation sur les eaux pour la consommation humaine est également mise en place depuis 2020 avec un seuil maximal de 0,50 µg/L de PFAS et de 0,10 µg/L pour la concentration totale de 20 PFAS préoccupants.

Des limites d'utilisation du PFOA ont également été fixées pour les plastiques en contact avec les aliments.

Le ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires a mis en place un plan d'action PFAS 2023-2027 avec pour objectif de fixer des normes sur les rejets de PFAS dans les milieux et de supprimer les risques liés à l'usage des PFAS. (67–69)

2.6.11. Triclosan

a) Généralités

Le triclosan est un biocide présent dans certains produits cosmétiques, médicaments ou encore produits d'entretien dans lesquels il joue un rôle d'antimicrobien et d'agent de conservation. (70)

b) Effets sur la santé

Le triclosan aurait des effets sur le système endocrinien notamment sur la production d'hormones thyroïdiennes et sexuelles. Il provoquerait une diminution des taux de testostérone, de LH et de FSH et pourrait conduire à des troubles du cycle menstruel chez la femme ainsi qu'à une baisse du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes chez l'homme. (71) De plus, des études démontrent une possible augmentation des cas de fibroses et de tumeurs hépatiques à la suite d'une exposition prolongée au triclosan. (72)

c) Règlementation

Depuis 2009, l'Union Européenne a limité l'utilisation du triclosan à une concentration maximale de 0,3% dans les produits suivants : les savons pour les mains et le corps, les dentifrices, les correcteurs et poudres pour le visage, les déodorants. Pour les bains de bouche, la concentration maximale autorisée est de 0,2%. Le triclosan est néanmoins interdit dans la composition des produits de rasage. (73)

Travaux personnels : revue de la littérature

1. Objectifs

L’objectif principal de cette thèse est de réaliser une revue de la littérature des publications ayant étudié l’implication des perturbateurs endocriniens dans le développement du syndrome des ovaires polykystiques chez l’Homme. Cette revue de littérature sera réalisée conformément aux recommandations Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

2. Matériels et méthodes

2.1. Stratégie de recherche

Cette revue de la littérature a été réalisée en mai 2024. Les articles d’intérêt ont été identifiés à l’aide de trois bases de données bibliographiques : Medline (via PubMed), Scopus, Web of Science, et le registre international d’études cliniques ClinicalTrials.gov. À ce titre, des équations de recherche ont été élaborées en combinant des termes MeSH (identifiés à l’aide du portail terminologique de santé HeTOP), mots clés et opérateurs Booléens (AND, NOT, OR). La méthode de la « troncature » a été appliquée dans les équations afin d’être le plus exhaustif possible dans nos recherches. Les équations de recherche obtenues sont présentées dans les tableaux 4 à 7 ci-dessous. Elles ont été appliquées le 31 mai 2024.

Tableau 2: Équation de recherche appliquée dans la base de données Medline

PubMed
("ovarian diseases" [Mesh] OR "ovarian disease*" [title/abstract] OR "ovarian cyst*" [Mesh] OR "ovarian cyst*" [title/abstract] OR "polycystic ovary syndrome" [title/abstract] OR "PCOS" [title/abstract] OR "hyperandrogenism" [title/abstract] OR "chronic anovulation" [title/abstract]) AND ("endocrine disruptors" [Mesh] OR "endocrine disrupt*" [title/abstract] OR "endocrine disrupting chemical*" [title/abstract] OR "EDCs" [title/abstract] OR "phenol" [title/abstract] OR "atrazine" [Mesh] OR "atrazin*" [title/abstract] OR "bisphenol*" [title/abstract] OR "brominat*" [title/abstract] OR "chlorine" [Mesh] OR "cosmetics" [Mesh] OR "cosmetic*" [title/abstract] OR "coumestrol*" [title/abstract] OR "DDT" [Mesh] OR "decabromo*" [title/abstract] OR "dechlorane*" [title/abstract] OR "dialkyl*" [title/abstract] OR "diazinon" [Mesh] OR "diazinon*" [title/abstract] OR "dibenzofurans" [Mesh] OR "dibenzofuran*" [title/abstract] OR "diethylhexyl phthalate" [Mesh] OR "diethylhexyl phthalate" [title/abstract] OR "DEHP" [title/abstract] OR "dioxins" [Mesh] OR "dioxin*" [title/abstract] OR "flame retardants" [Mesh] OR "flame retardant*" [title/abstract] OR "fluorocarbons" [Mesh] OR "genistein" [Mesh] OR "genistein*" [title/abstract] OR "glycolate*" [title/abstract] OR "halogenated diphenyl ethers" [Mesh] OR "hexabromo*" [title/abstract] OR "hexachloro*" [title/abstract] OR "hexachlorobenzene" [Mesh] OR "hexachlorophene" [Mesh] OR "nonylphenol" [title/abstract] OR "organochlo*" [title/abstract] OR "organopho*" [title/abstract] OR "organohalo*" [title/abstract] OR "parabens" [Mesh] OR "paraben*" [title/abstract] OR "perchlorate*" [title/abstract] OR "perfluoro*" [title/abstract] OR "per- and polyfluoroalkyl substance*" [title/abstract] OR "perfluoroalkyl substance*" [title/abstract] OR "pesticides"

[Mesh] OR "pesticide*" [title/abstract] OR "PFAS*" [title/abstract] OR "phthalate*" [title/abstract] OR "phthalic acid*" [title/abstract] OR "phytoestrogens" [Mesh] OR "phytoestrogen*" [title/abstract] OR "plasticizers" [Mesh] OR "plasticizer*" [title/abstract] OR "polycyclic aromatic hydrocarbons" [title/abstract] OR "polyfluoro*" [title/abstract] OR "polyfluoroalkyl substance*" [title/abstract] OR "polytetrafluoroethylene" [Mesh] OR "polytetrafluoro*" [title/abstract] OR "pyrethrins" [Mesh] OR "retardant*" [title/abstract] OR "tetrabromo*" [title/abstract] OR "tributyltin" [title/abstract] OR "triclosan" [Mesh] OR "triclosan*" [title/abstract] OR "triphenyl phosphate" [title/abstract])

Tableau 3: Équation de recherche appliquée dans la base de données Web of Science

Web of Science
(TS=((("ovarian disease*" OR "ovarian cyst*" OR "polycystic ovary syndrome" OR "PCOS" OR "hyperandrogenism" OR "chronic anovulation")) AND TS=((("endocrine disrupt*" OR "endocrine disrupting chemical*" OR "EDCs" OR "phenol*" OR "atrazin*" OR "bisphenol*" OR "brominat*" OR "chlorine" OR "cosmetic*" OR "coumestrol*" OR "DDT" OR "decabromo*" OR "dechlorane*" OR "dialkyl*" OR "diazinon*" OR "dibenzofuran*" OR "diethylhexyl phthalate" OR "DEHP" OR "dioxin*" OR "flame retardant*" OR "fluorocarbon*" OR "genistein*" OR "glycolate*" OR "halogenated diphenyl ether*" OR "hexabromo*" OR "hexachloro*" OR "hexachlorobenzene" OR "hexachlorophene" OR "nonylphenol*" OR "organochlo*" OR "organopho*" OR "organohalo*" OR "paraben*" OR "perchlorate*" OR "perfluoro*" OR "per- and polyfluoroalkyl substance*" OR "perfluoroalkyl substance*" OR "pesticide*" OR "PFAS*" OR "phthalate*" OR "phthalic acid*" OR "phytoestrogen*" OR "plasticizer*" OR "polycyclic aromatic hydrocarbon*" OR "polyfluoro*" OR "polyfluoroalkyl substance*" OR "polytetrafluoroethylene" OR "polytetrafluoro*" OR "pyrethrins" OR "retardant*" OR "tetrabromo*" OR "tributyltin" OR "triclosan*" OR "triphenyl phosphate"))))

Tableau 4: Équation de recherche appliquée dans la base de données Scopus

Scopus
("polycystic ovary syndrom" OR "ovary polycystic disease") AND ("endocrine disruptors" OR "endocrine disrupting chemicals" OR "cosmetics" OR "bisphenol" OR "atrazine" OR "cosmetic" OR "coumestrol" OR "flame retardants" OR "genistein" OR "organochlo*" OR "DEHP" OR "perchlorate" OR "parabens" OR "phytoestrogen" OR "plasticizers" OR "pesticide" OR "phenol" OR "chlorine" OR "DDT" OR "diazinon" OR "phthalate" OR "glycolate" OR "perfluoroalkyl" OR "triclosan")

Tableau 5: Équation de recherche appliquée dans la base de données ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov	
Condition or disease	Polycystic Ovary Syndrome
Other terms	Endocrine disruptors OR Organic pollutants

2.2. Sélection des études

La sélection des études a été réalisée selon le diagramme de flux présenté dans la figure 5 ci-dessous et en accord avec les recommandations PRISMA. Les études retenues étaient celles réalisées après 2007, date de mise en place du règlement REACH qui régit l'usage des substances chimiques. Seuls les articles originaux rédigés en français ou en anglais ont été inclus et téléchargés dans le logiciel de gestion de références bibliographiques Zotero®.

Par la suite, les doublons ont été supprimés et une sélection des articles d'intérêt a été réalisée en deux phases : une sélection sur le titre et le résumé et une sélection sur la lecture des textes intégraux. Durant cette sélection des articles d'intérêt, les critères d'inclusion suivants ont été appliqués : 1) Études réalisées sur une population de femmes atteintes du SOPK et 2) Réalisant un dosage dans une matrice biologique d'origine humaine 3) De PE avérés ou suspectés selon la liste de l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) (74) et la liste établie par les autorités nationales compétentes de six pays européens (Belgique, Danemark, Espagne, France, Pays-Bas et Suède) connue sous le nom de « ED list » (75). Afin d'affiner notre sélection d'articles, les critères d'exclusion suivants ont été appliqués : 1) Études menées sur des composés chimiques non considérés comme PE d'après les listes mentionnées ci-dessus, 2) Études menées sur des composés chimiques de type métaux lourds, 3) Études ne réalisant pas de dosage de PE dans une matrice humaine, 4) Études réalisées sans groupes contrôles, 5) Études menées sur des modèles *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal, 6) Revues de littérature ou méta-analyses, 7) Articles originaux publiés mais non accessibles. À noter que la littérature grise n'a pas été exploitée pour cette recherche bibliographique.

Cette sélection des articles a été réalisée par l'auteur (NL) sans double lecture. En cas de doute dans l'inclusion d'un article, un second auteur (JR) a été sollicité de manière indépendante.

2.3. Analyse des données

Les articles d'intérêts retenus ont fait l'objet d'une analyse dont les données récoltées ont été divisées en deux catégories. La première partie regroupe les données bibliographiques des articles (auteur, année de publication et pays de publication) ainsi que les caractéristiques des populations étudiées (taille de l'échantillon, âge moyen et caractéristiques d'exposition). La seconde partie regroupe les données portant sur les PE étudiés (groupe chimique et noms des PE), les matrices biologiques humaines analysées, le type d'instrumentation analytique utilisé, les fréquences de détection et les concentrations en PE retrouvées ainsi que les principales associations significatives ou conclusions mises en évidence. L'extraction des données d'intérêts a été réalisée par l'auteur (NL) avec double lecture. Lorsque les données extraites des articles n'étaient pas claires, les auteurs correspondants ont été contactés par e-mail.

3. Résultats

3.1. Sélection des études

La recherche sur les trois bases de données bibliographiques a permis d'identifier 3024 articles dont 905 issus de Medline, 1731 issus de Scopus, 384 issus de Web of Science et 4 articles identifiés à l'aide de la base de données ClinicalTrial.gov. Le retrait des doublons et la sélection basée sur le titre et le résumé des articles ont permis de réduire ce nombre à 58 articles. La sélection sur le texte intégral de ceux-ci à l'aide des critères d'inclusion et d'exclusion a conduit à retenir finalement 28 articles.

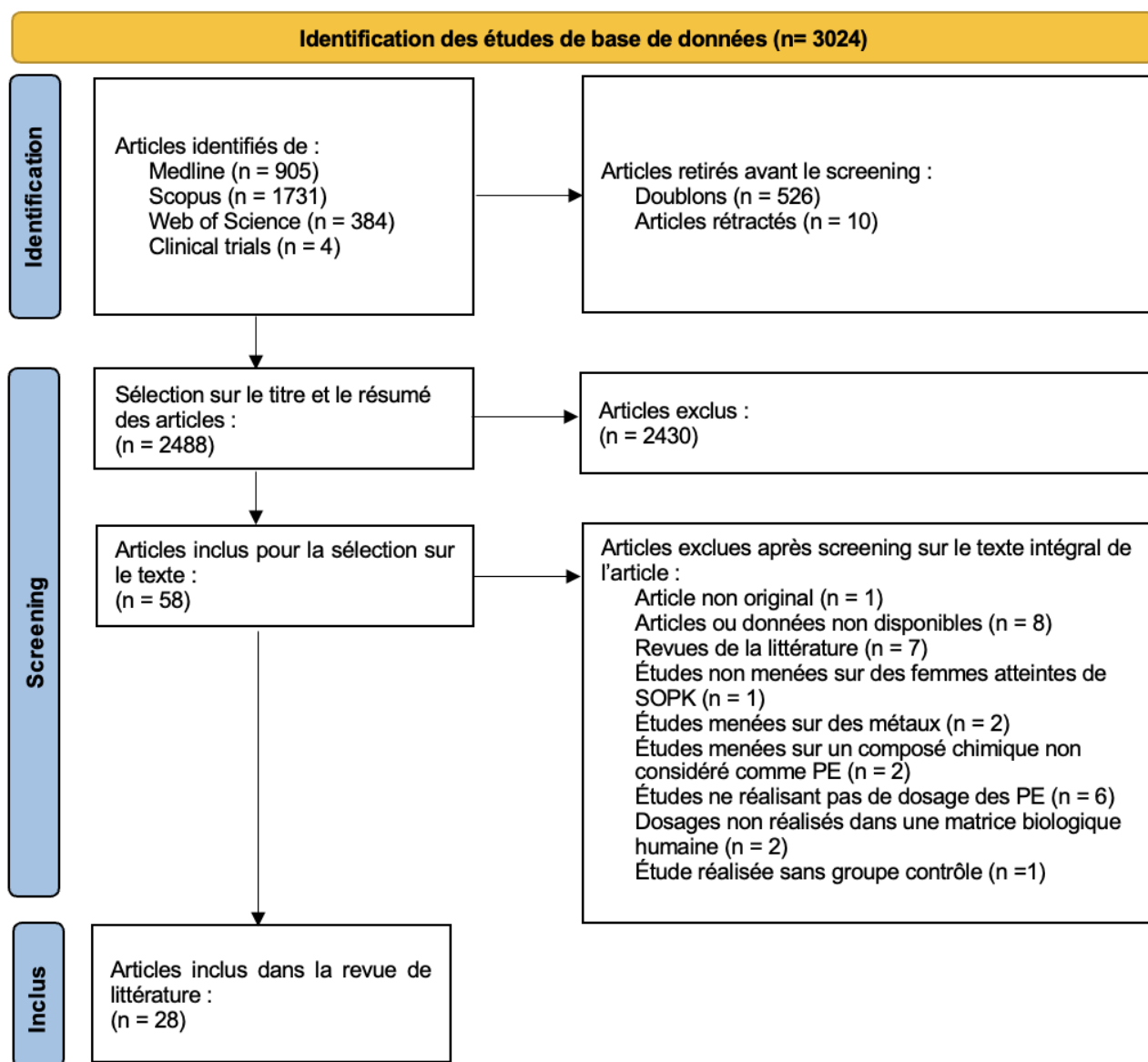


Figure 5 : Diagramme de flux pour la sélection des articles

3.2. Données bibliographiques et caractéristiques des populations étudiées

Comme illustré par la figure 6 ci-dessous, la majorité des études ont été publiées entre 2018 et 2024 (21 études). Toutefois, il est possible d'observer une baisse notable en 2021 et 2022 avec seulement un article publié sur cette période. Entre 2007 et 2017, seulement 7 articles ont été publiés à ce sujet, soit moins d'un article par année.

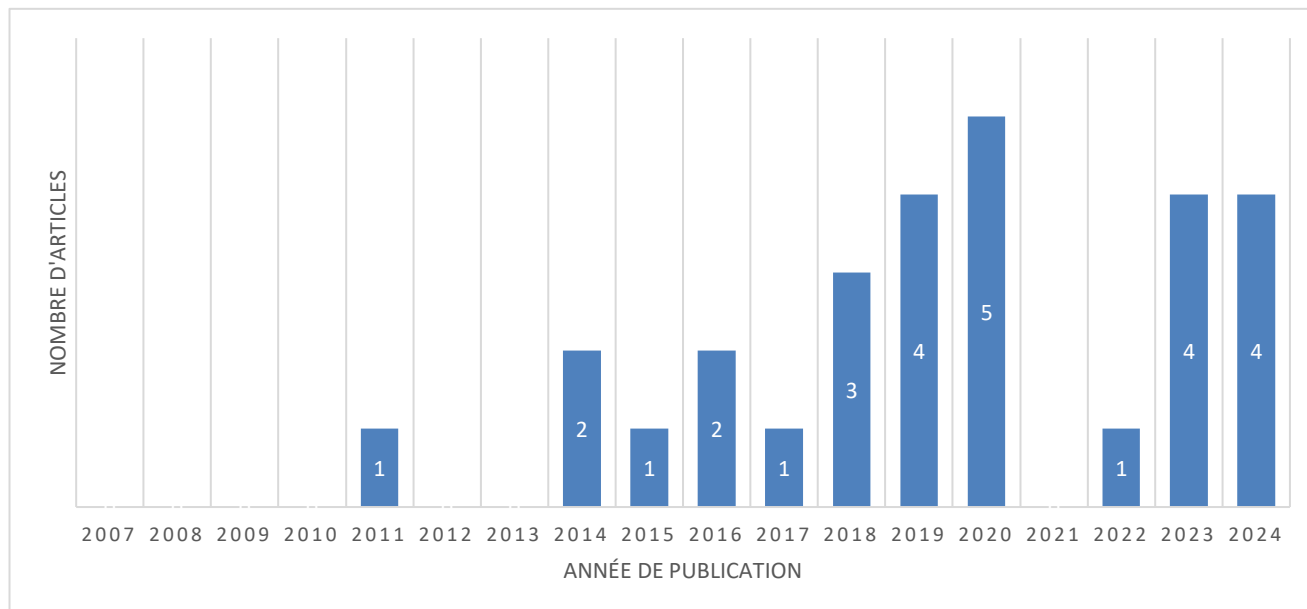


Figure 6 : Évolution annuelle du nombre d'article publié sur l'étude de la relation entre l'exposition aux PE et l'apparition du SOPK entre 2007 et 2024

Comme illustré par le tableau 1 ci-dessous, les pays de publication des articles d'intérêt étaient variés même si la majorité des études ont été conduites en Asie et en Europe (26 études). Plus précisément, 14 études ont été réalisées en Asie : 9 en Chine, 4 en Inde et 1 en Iran. Douze études ont été menées en Europe : 3 au Royaume-Uni, 3 en Turquie, 2 en Pologne et 1 respectivement en Suisse, en Allemagne, en Serbie et en Tchéquie. Enfin, 2 études ont été menées aux États-Unis.

Le nombre de participant moyen était élevé, avec une moyenne de 213 participants par étude. L'étude conduite avec le moins de participants incluait 29 femmes et l'étude avec l'échantillon le plus élevé comptait 733 femmes. La majorité des études ont été réalisées chez des femmes d'environ trente ans. Seulement 3 études ont été réalisées sur des populations d'adolescentes âgées d'environ 15 ans. Ces données sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 6: Caractéristiques bibliographiques des articles sélectionnées et des populations (type, âge et taille de l'échantillon) dans l'étude de la relation entre l'exposition aux PE et l'apparition du SOPK.

Références	Pays de publication	Âge de la population	Caractéristiques de la population
(Butler et al., 2024)	Royaume-Uni	Groupe SOPK : moy = 30,7 ± 4,6 ans Groupe contrôle : moy = 32,9 ± 4,6 ans	Groupe SOPK : n = 29 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 30 femmes
(Li et al., 2024)	Suisse	Groupe SOPK : moy = 32,4 ans Groupe contrôle : moy = 35,4 ans	Groupe SOPK : n = 73 femmes infertiles atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 218 femmes
(Patel et al., 2024)	Inde	Groupe SOPK : moy = 29,16 ± 4,15 ans Groupe contrôle : moy = 24,34 ± 5,11 ans	Groupe SOPK : n = 80 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 50 femmes
(Patel et al., 2024)	Inde	Groupe SOPK - Zone urbaine : moy = 29,76 ± 4,8 ans Groupe SOPK - Zone rurale : moy = 27,35 ± 4,41 ans	Groupe SOPK - Zone urbaine : n = 25 femmes atteintes de SOPK Groupe SOPK - Zone rurale : n = 15 femmes atteintes de SOPK
(Brennan et al., 2023)	Royaume-Uni	Groupe SOPK : moy = 31 ans ± 5 ans Groupe contrôle : moy = 33 ans ± 4 ans	Groupe SOPK : n = 29 femmes non obèses atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 29 femmes
(Prabhu et al., 2023)	Inde	Groupe SOPK : moy = 26,6 ± 5,3 ans Groupe contrôle : moy = 31,5 ± 6,4 ans	Groupe SOPK : n = 120 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 119 femmes
(Zhan et al., 2023)	Chine	Groupe SOPK : moy = 28 ans (26-32 ans) Groupe contrôle : moy = 28 ans (26-32 ans)	Groupe SOPK : n = 366 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 577 femmes
(Zhang et al., 2023)	Chine	Groupe SOPK : - n = 71 : < 30 ans - n = 25 : > 30 ans Groupe OPK : - n = 73 : < 30 ans - n = 23 : > 30 ans Groupe contrôle : - n = 173 : < 30 ans - n = 190 : > 30 ans	Groupe SOPK : - n = 96 femmes atteintes de SOPK - n = 96 femmes avec des ovaires polykystiques (critères morphologiques du SOPK sans anovulation ou hyperandrogénisme) Groupe contrôle : n = 370 femmes
(Zhan et al., 2022)	Chine	Groupe SOPK : - n = 184 : < 30 ans - n = 93 : 30-34 ans - n = 44 : > 35 ans Groupe contrôle : - n = 212 : < 30 ans - n = 138 : 30-34 ans - n = 62 : > 35 ans	Groupe SOPK : n = 312 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 412 femmes

(Akin et al., 2020)	Turquie	Groupe SOPK : moy = 15,4 ans (15,1-15,7 ans) Groupe contrôle : moy = 14,9 ans (14,5-15,4 ans)	Groupe SOPK : n = 63 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 61 femmes
(Jurewicz et al., 2020)	Pologne	Groupe SOPK : moy = 26,6 ans ± 5,5 ans Groupe contrôle : moy = 31,2 ans ± 6,9 ans	Groupe SOPK : n = 199 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 158 femmes
(Luo et al., 2020)	Chine	Groupe A SOPK : moy = 21,60 ans ± 2,13 ans Groupe B SOPK : moy = 21,47 ans ± 1,52 ans Groupe C SOPK : moy = 21,71 ans ± 3,16 ans Groupe D SOPK : moy = 21,45 ans ± 2,51 ans Groupe contrôle : moy = 22,30 ans ± 6,29 ans	Groupe SOPK : n = 199 femmes atteintes de SOPK regroupées selon les 4 phénotypes Groupe contrôle : n = 238 femmes
(Milanovic et al., 2020)	Serbie	Groupe SOPK - BPA (+) : moy = 25,71 ± 6,27 ans Groupe SOPK - BPA (-) : moy = 25,8 ± 3,43 ans	Groupe SOPK exposé au BPA : n = 14 Groupe SOPK non exposé au BPA : n = 15
(Simkova et al., 2020)	Tchéquie	Groupe SOPK - Poids normal : moy = 28,9 ± 7,4 ans Groupe SOPK - Obèse : moy = 29,5 ± 5,8 ans Groupe contrôle : moy = 29,9 ± 6,4 ans	Groupe SOPK : n = 19 femmes atteintes de SOPK (dont n = 9 poids normal et n = 10 obèses) Groupe contrôle : n = 20 femmes
(Akgül et al., 2019)	Turquie	Groupe SOPK : moy = 15,52 ± 1,29 ans Groupe contrôle : moy = 16,04 ± 1,59 ans	Groupe SOPK : n = 62 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 33 femmes
(Jedrzejuk et al., 2019)	Pologne	Groupe SOPK : moy = 24,6 ans Groupe contrôle : moy = 26,9 ans	Groupe SOPK : n = 27 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 36 femmes
(Kawa et al., 2019)	Inde	Groupe SOPK : moy = 23,72 ± 4,50 ans Groupe contrôle : moy = 22,21 ± 2,97 ans	Groupe SOPK : n = 49 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 39 femmes
(Wang et al., 2019)	Chine	Groupe SOPK : moy = 27,4 ans ± 0,2 ans Groupe contrôle : moy = 27,5 ans ± 0,6 ans	Groupe SOPK : n = 180 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 87 femmes
(Gu et al., 2018)	Chine	Groupe SOPK : moy = 30,5 ans ± 3,6 ans Groupe contrôle : moy = 29,8 ans ± 3,2 ans	Groupe SOPK : n = 40 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 83 femmes
(Heffernan et al., 2018)	Royaume-Uni	Groupe SOPK : moy = 30,7 ans ± 4,6 ans Groupe contrôle : moy = 32,9 ans ± 4,6 ans	Groupe SOPK : n = 30 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 29 femmes
(Ye et al., 2018)	Chine	Groupe SOPK : moy = 30,4 ans ± 3,6 ans Groupe contrôle : moy = 32,2 ans ± 4,2 ans	Groupe SOPK : n = 84 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 212 femmes
(Rshidi et al., 2017)	Iran	Groupe SOPK : moy = 29,80 ans ± 7,02 ans Groupe contrôle : moy = 32,96 ans ± 5,58 ans	Groupe SOPK : n = 51 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 51 femmes
(Guo et al., 2016)	Chine	Groupe SOPK : moy = 28 ans (20-35 ans) Groupe contrôle : moy = 29 ans (22-35 ans)	Groupe SOPK : n = 84 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 94 femmes
(Vahedi et al., 2016)	Allemagne	Groupe SOPK : moy = 29,24 ± 3,11 ans Groupe contrôle : moy = 28,56 ± 3,29 ans	Groupe SOPK : n = 62 femmes atteintes de SOPK exposées au BPA Groupe contrôle : n = 62 femmes non exposées au BPA
(Yang et al., 2015)	Chine	Groupe SOPK : moy = 29,7 ± 3,2 ans Groupe contrôle : moy = 30,6 ± 2,9 ans	Groupe SOPK : n = 50 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 30 femmes
(Akin et al., 2014)	Turquie	Groupe SOPK : moy = 15,4 ans (15,2-15,7) ans Groupe contrôle : moy = 14,9 ans (14,5-15,4) ans	Groupe SOPK : n = 112 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 61 femmes
(Vagi et al., 2014)	États-Unis	Groupe SOPK : moy = 28,12 ± 6,04 ans (18-45 ans)	Groupe SOPK : n = 52 femmes atteintes de SOPK Groupe contrôle : n = 50 femmes

		Groupe contrôle : moy = 31,84 ± 7,94 (20-45 ans)	
(Kandaraki et al., 2011)	États-Unis	Groupe SOPK : moy = 28,45 ± 4,80 ans	Groupe SOPK : n = 71 femmes atteintes de SOPK
		Groupe contrôle : moy = 32,43 ± 5,35 ans	Groupe contrôle : n = 100 femmes
Abréviations : BPA, bisphénol A ; Groupe A, phénotype A du SOPK ; Groupe B, phénotype B du SOPK ; Groupe C, phénotype C du SOPK ; Groupe D, phénotype D du SOPK ; moy, moyenne ; n, effectif de l'échantillon ; OPK, ovaires polykystiques ; SOPK, syndrome des ovaires polykystiques.			

3.3. Groupes de PE étudiés et échantillons biologiques et méthodes d'analyse utilisées pour le dosage de PE

Les groupes de PE les plus étudiés étaient les bisphénols (n = 18 études) avec majoritairement l'étude du BPA et BPS. Puis les substances per- et polyfluoroalkylées et les phtalates (n = 6 études chacun). Suivi des pesticides et des polychlorobiphényles (n = 3 études), des alkylphénols, polybromodiphényléthers et benzophénones (n = 1 étude chacun). La plupart des études ont été menées sur une seule famille de PE. On compte ainsi 21 études réalisées sur une classe de PE contre 7 menées sur plusieurs classes différentes.

Trois matrices différentes ont été utilisées pour le dosage de PE dans le cadre de la recherche d'association entre le SOPK et leur exposition : le sang, l'urine et le liquide folliculaire. Le sang était la matrice la plus utilisée pour réaliser le dosage de PE (n = 19 études), suivi des urines (n = 9 études) avec des prélèvements réalisés une seule fois, puis du liquide folliculaire qui était très peu utilisé (n = 2 études).

L'instrumentation analytique principalement utilisée pour réaliser le dosage de PE était la chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse en tandem (LC-MSMS) (n = 13 études). Elle est suivie par la chromatographie liquide couplée à un détecteur UV (n = 5 études), la chromatographie en phase gazeuse couplée à de la spectrométrie de masse (GC-MS) et la méthode *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) (n = 3 études respectivement). La chromatographie en phase gazeuse couplée à de la spectrométrie de masse en tandem (GC-MSMS) (n = 2 études) et la chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse (LC-MS) ont également été utilisées (n = 1 étude).

3.4. Fréquence de détection et concentrations en PE

Il existe de grandes disparités de détection entre les familles de PE mais également au sein de ces familles. Dans ces articles, le groupe de produits chimiques présentant les plus grandes disparités dans les fréquences de détection est le groupe des PFAS. En effet, certaines molécules sont détectées à 100% (comme le PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA, etc.) (76–78) et d'autres détectées à 0% (PFBA, PFHxA, PFDS, PFDoDA) (76). Ce phénomène est également retrouvé chez les bisphénols avec des fréquences de détection à 100% (pour le BPA) (79,80) comme à 0% (pour le BPAF et le BPF) (79). La majorité des bisphénols étaient néanmoins détectables à plus de 70% (BPS, BPF, etc.) . De nombreux pesticides étaient également détectables à 100% (comme les pp-DDD, pp-DDE, op-DDT) (84) et d'autres plus faiblement retrouvés à 2,9% (comme l'op-DDT) (85). Concernant les phtalates, une seule étude, celle de Zhang et al. (2023) (86) a partagé une fréquence de détection, retrouvée à plus de 83% pour les phtalates étudiés. Les alkylphénols ont également des fréquences de détection hautes comprises entre 96 et 100% (80). Enfin, Les PCBs et les benzophénones présentent des fréquences de détection plus moyennes comprises respectivement entre 7 et 44% pour les PCBs (87) entre 21 et 61% pour les benzophénones (88).

Ces différences sont également retrouvées avec les concentrations en PE. Concernant les concentrations en PE retrouvés dans les liquides biologiques, le PFAS le plus présent dans le sang et le liquide folliculaire est le PFOA. Wang et al. (2019) (78) ont retrouvé des concentrations en PFOA de 8,94 ng/mL dans le sang du groupe SOPK et de 8,78 ng/mL dans celui du groupe contrôle. Li et al. (2024) (89), ont réalisé ce dosage dans le liquide folliculaire et ont retrouvé des concentrations en PFOA de 6,9 ng/mL dans le groupe SOPK et de 7,22 ng/mL dans le groupe contrôle. Le bisphénol le plus étudié, et retrouvé en quantités plus importantes est le bisphénol A. La concentration la plus élevée en BPA est

retrouvée dans l'étude de Patel et al. (2024) (90), avec des taux sanguins en BPA de $118,95 \pm 73,86$ ng/mL dans le groupe de femmes atteintes de SOPK habitant en ville. Des analyses du taux de BPA dans les urines sont également retrouvés comme cité dans l'étude de Akgül et al. (2019) (91), avec des taux de BPA deux fois supérieurs dans le groupe SOPK que dans le groupe contrôle ($15,89 \pm 1,16$ µg/g créatinine vs $7,3 \pm 1,38$ µg/g créatinine).

Les phtalates étaient également souvent retrouvés dans les prélèvements avec le MEHP retrouvé en quantité la plus importante dans les prélèvements de sang ($23,86 \pm 7,75$ mg/mL dans la population urbaine (Patel et al, 2024) (90)) et le MiBP dans les prélèvements d'urine ($25,33$ ($13,81-34,40$) ng/mL dans le groupe de femmes atteintes d'ovaires polykystiques (Zhang et al, 2023) (86)). Concernant les pesticides, une seule molécule a permis de mettre en évidence une différence significative de concentrations entre le groupe SOPK et le groupe contrôle. Cette molécule est le pp-DDE mesurée dans l'étude de Yang et al, (2015) (80) avec des concentrations de $1,125$ ng/g dans le groupe SOPK et de $1,0$ ng/g dans le groupe contrôle.

Le triclosan était également retrouvé en quantité plus importante dans les urines du groupe SOPK avec une concentration moyenne de $0,45$ ($0,25-1,54$) ng/mL contre $0,37$ ($0,14-0,98$) ng /mL chez le groupe contrôle.

3.5. Conclusions des concentrations en PE

De nombreuses études ont permis de mettre en évidence des différences de concentrations en PE entre les groupes de femmes contrôles et les groupes de femmes atteintes de SOPK.

L'étude ayant analysé les concentrations en octocrylène (OC) a démontré une association significative entre la concentration en OC et le SOPK seulement chez les femmes avec un IMC > 24 kg/m².

Concernant le bisphénol A, 12 études sur 17 ont démontré des concentrations significativement plus élevées dans le groupe SOPK que dans le groupe contrôle et 5 études ont démontrées une absence de différence significative entre les deux groupes. Une étude n'a trouvé aucune différence significative des concentrations en bisphénol F dans les deux groupes, et une étude a démontré des concentrations plus élevées en bisphénols P, B, Z, AP et AF dans le groupe SOPK que dans le groupe contrôle.

Les 2 articles étudiant les concentrations en pesticides ont mis en évidence des concentrations plus élevées en op-DDT, pp-DDT et en pp-DDE chez les femmes atteintes de SOPK que chez les femmes contrôles.

Concernant les phtalates, 2 études ont mis en évidence des concentrations plus élevées en DEHP, MBzP et MiBP chez les femmes atteintes de SOPK.

Une étude sur les deux mesurant le triclosan dans les urines des femmes, a retrouvé des concentrations significativement plus élevées en triclosan chez les femmes atteintes de SOPK que chez les femmes contrôles.

Certaines études ont néanmoins montré une absence de différence significative entre le groupe contrôle et le groupe SOPK. C'est le cas pour les perturbateurs endocriniens de la famille des alkylphénols (une étude concernant l'octylphénol et le nonylphénol), des phtalates (une étude concernant le DEHP et le MEHP), des polybromodiphényléthers (une étude concernant le PBDE), des polychlorobiphényles (une étude concernant le PCB) et enfin une étude concernant le triclosan.

Tableau 7: Perturbateurs endocriniens étudiés, méthodes d'analyse des prélèvements biologiques, fréquence de détection et concentrations en PE et conclusions générales sur l'exposition aux PE dans les articles étudiés.

Références	Groupe de perturbateurs endocriniens	Perturbateurs endocriniens	Prélèvements biologiques	Méthode d'analyse	Fréquence de détection	Concentrations en PE (Groupes SOPK vs contrôle)	Principales conclusions significatives des effets de l'exposition aux PE
(Butler et al., 2024)	Substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées	PFBA, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFBS, PFHxS, PFOS, PFDS	Sang	LC-MSMS	ΣPFASs : [0 - 100] %	PFOA - SOPK : 2,4 ng/mL PFOA - GCo : 2,4 ng/mL PFNA - SOPK : 0,6 ng/mL PFNA - GCo : 0,5 ng/mL PFOS - SOPK : 3,9 ng/mL PFOS - GCo : 3,1 ng/mL PFHxS - SOPK : 1,1 ng/mL PFHxS - GCo : 0,9 ng/mL	La concentration sérique en PFOS est significativement plus élevée dans le groupe SOPK versus le GCo (p <0,05).
(Li et al., 2024)	Substances per et polyfluoroalkylées	PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA	Liquide folliculaire	LC-MSMS	ΣPFASs : [89,7 - 100] %	SOPK : [0,09 – 7,22] ng/mL GCo : [0,09 – 6,90] ng/mL	Les concentrations en PFOA dans le liquide folliculaire sont associées à un risque plus élevé de SOPK indépendamment de l'IMC des participants (p = 0,007)
(Patel et al., 2024)	Bisphénols	BPA	Sang	LC-UV	N/A	SOPK : 102,15 ± 0,1 ng/mL GCo : 61,35 ± 50,13 ng/mL	La concentration sérique moyenne en BPA est significativement plus élevée dans le groupe SOPK versus le GCo (p <0,0001).
(Patel et al., 2024)	Bisphénols, Phtalates	BPA DEHP, MEHP	Sang	LC-UV	N/A	BPA - PU : 118,95 ± 73,86 ng/mL BPA - PR : 33,96 ± 31,33 ng/mL DEHP - PU : 9,08 ± 8,93 µg/mL DEHP - PR : 2,18 ± 0,96 µg/mL MEHP - PU : 23,86 ± 7,75 µg/mL MEHP - PR : 20,11 ± 9,45 µg/mL	La concentration sérique moyenne en BPA est significativement plus élevée dans le groupe SOPK issu de la PU versus la PR (p <0,0002). La concentration urinaire moyenne en DEHP est significativement plus élevée dans le groupe SOPK issu de la PU versus la PR (p <0,006).
(Brennan et al., 2023)	Polychlorobiphényles	PCB28, PCB52, PCB101, PCB118,	Sang	GC-MS	PCB28 : 25 % PCB52 : 7 % PCB101 : 44 %	ΣPCBs : SOPK : 41,7 (34,9-49,8) ng/g lipide	Absence de différence significative entre la concentration en PCBs dans

		PCB138, PCB153, PCB180			PCB28 : 25 % PCB52 : 7 % Autres PCBs : N/A	GCo : 48,3 (42,1-55,5) ng/g lipide	le groupe SOPK versus le GCo (p = 0,11)
(Prabhu et al., 2023)	Bisphénols	BPA	Urine	ELISA	N/A	SOPK : 4,1 ± 1,3 µg/g créatinine GCo : 3,3 ± 1,2 µg/g créatinine	La concentration urinaire moyenne en BPA est significativement plus élevée dans le groupe SOPK versus le GCo (p < 0,0001).
(Zhan et al., 2023)	Substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées	PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFHxS, PFHpS, PFDoA, PFUnDA, n-PFHxS, br- PFHxS, n-PFOS1m- PFOS, 6m-PFOS, R3,4,5m-PFOS, 6:2 Cl-PFESA, 8:2 Cl- PFESA, HFPO-DA, PFBA, PFBS, PFPeA, PFPeS, PFHxA, PFHpA	Sang	LC-MSMS	ΣPFAs : >80 %	ΣPFASs - SOPK : 1,15 ng/mL ΣPFASs - GCo : 0,92 ng/mL	La concentration de tous les PFAS testés (sauf 1:PFBS) est significativement plus élevé dans le groupe SOPK versus le GCo (p=0,0009 à p=0,03)
(Zhang et al., 2023)	Phtalates	MEP, MiBP, MBP, MBzP, DEHP, MECPP, MEOHP, MEHHP, MEHP	Urine	LC-MSMS	MEP, MiBP, MBP, MBzP, DEHP, MECPP, MEOHP, MEHHP, MEHP : > 83 %	MiBP - OP : 25,33 (13,8-34,4) ng/mL MiBP - GCo : 19,14 (13,1-30,2) ng/mL MBzP - OP : 0,09 (0,06- 0,16) ng/mL MBzP - SOPK : 0,09 (0,06-0,18) ng/mL MBzP - GCo : 0,07 (0,04-0,12) ng/mL ΣDEHP : - SOPK : 0,14 (0,09-0,23) ng/mL - GCo : 0,12 (0,08-0,19) ng/mL	La concentration de MiBP et de MBzP est significativement plus élevée dans le groupe OP versus le GCo (p= 0,045) et (p = 0,002) La concentration de MBzP et de DEHP est significativement plus élevée dans le groupe SOPK versus le GCo (p<0,001) et (p = 0,043)
(Zhan et al., 2022)	Bisphénols	BPA, BPAF, BPAP, BPB, BPP, BPZ, BPS	Urine	LC-MSMS	BPAF, BPAP, BPB, BPP, BPZ, BPS : > 70 %	BPA - SOPK : 1,42 (0,45-3,45) µg/g BPA - GC : 0,76 (0,16-2,21) µg/g	Les concentrations des 7 bisphénols sont significativement plus élevées

						BPS - SOPK : 0,13 (0,02-0,48) µg/g BPS - GC : 0,07 (0,01-0,42) µg/g BPP - SOPK : 0,12 (0,02-0,50) µg/g BPP - GC : 0,06 (0,01-0,28) µg/g BPB - SOPK : 0,14 (0,02-0,39) µg/g BPB - GC : 0,08 (0,01-0,25) µg/g BPZ - SOPK : 0,15 (0,02-0,45) µg/g BPZ - GC : 0,06 (0,01-0,32) µg/g BPAP - SOPK : 0,37 (0,06-2,02) µg/g BPAP - GC : 0,19 (0,01-0,71) µg/g BPAF - SOPK : 0,15 (0,01-0,45) µg/g BPAF - GC : 0,06 (0,01-0,20) µg/g	dans le groupe SOPK versus le GCo (p<0,05) Les concentrations élevées de BPA, BPS, BPZ et BPAF sont associées à un risque plus élevé de PCOS (p<0,05)
(Akin et al., 2020)	Phtalates	DEHP, MEHP	Sang	LC-UV	N/A	DEHP - SOPK : 2,62 (IC_{95%} = 2,50-2,75) µg/mL DEHP - GC : 2,71 (IC_{95%} = 2,52-2,90) µg/mL MEHP - SOPK : 0,23 (IC_{95%} = 0,19-0,29) µg/mL MEHP - Contrôle : 0,36 (IC_{95%} = 0,18-0,54) g/mL	Absence de différence significative entre les concentrations en DEHP et en MEHP des patientes atteintes de SOPK versus le GCo. Dans le groupe SOPK, il y a une corrélation significative entre les taux de DEHP et MEHP et les indices de la résistance à l'insuline (glycémie à jeun : p = 0,013 ; HOMA-IR : p <0,001)
(Jurewicz et al., 2020)	Bisphénols	BPA, BPS, BPF	Sang	LC-MSMS	BPF : 71 % BPA, BPS : 95 %	BPA - SOPK : 0,46 ng/mL BPA - GCo : 0,33 ng/mL BPF - SOPK : 0,11 ng/mL BPF - GCo : 0,09 ng/mL	La concentration en BPS est significativement plus élevée dans le groupe SOPK versus le GCo (p= 0,017) Absence de différence significative entre les concentrations de BPA et de

						BPS - SOPK : 0,14ng/mL BPS - GCo : 0,08 ng/mL	PBF dans le groupe SOPK versus le GCo
(Luo et al., 2020)	Bisphénols, Polybromodiphényléthers, Phtalates	BPA, PBDE, PAE	Sang	LC-MS	N/A	BPA - SOPK : 6,42 ± 3,72 ng/mL BPA - GCo : 4,76 ± 2,91 ng/mL PAE - SOPK : 58,5 ± 36,5 ng/mL PAE - GCo : 41,5 ± 30,1 ng/mL	La concentration de BPA et de PAE est significativement plus élevée dans le groupe SOPK versus le GCo (p= 0,01) et (p= 0,03) Le polymorphisme de l'UGT2B7 est associé à un risque élevé de SOPK (OR= 1,87) : concentrations sériques supérieures en BPA et PAEs chez les patientes avec ce polymorphisme. Le polymorphisme sur l'UGT2B15 est associé à un risque inférieur de SOPK. (OR = 0,46)
(Milanovic et al., 2020)	Bisphénols	BPA	Urine	GC-MS	N/A	SOPK – BPA (+) : 13,67 ± 9,97 µg/g créatinine	Le rapport tour de taille/taille était significativement plus élevée dans le groupe SOPK exposé BPA versus le groupe SOPK non exposé au BPA (p = 0,046).
(Simkova et al., 2020)	Bisphénols, Parabènes	BPA, BPS, BPF, BPAF MePB, EtPB, PrPB, BuPB, BzPB	Sang	LC-MSMS	BPA - SOPK : [90-100] % BPA - GCo : 70% BPS - SOPK : [33-40] % BPS - GCo : 25% BPAF - SOPK : 0% BPAF - GCo : 0% BPF - SOPK : 0% BPF - GCo : 0% ΣPBs – SOPK : [10-56] % ΣPBs - GCo : 30%	BPA : - SOPK - Poids normal : 0,282 (0,129-0,356) nmol/L - SOPK – Obèse : 0,129 (0,129-0,192) nmol/L. - GCo : 0,129 (0,065-0,211) nmol/L ΣParabènes : - SOPK - Poids normal : 0,488 (0-2,85) nmol/L - SOPK - Obèse : 0 (0-0,155) nmol/L - GCo : 0 (0-0,391) nmol/L	La concentration en BPA est significativement plus élevée dans le groupe SOPK de poids normal versus le GCo (p = 0,042).

(Akgül et al., 2019)	Bisphénols, Phtalates	BPA, DEHP, MEHP	Urine	N/A	N/A	BPA : - SOPK : $15,9 \pm 1,2$ µg/g créatinine - GCo : $7,3 \pm 1,4$ µg/g créatinine DEHP : - SOPK : $0,40 \pm 0,24$ ng/mL - GCo : $0,49 \pm 0,27$ ng/mL MEHP : - SOPK : $0,13 \pm 0,23$ ng/mL - GCo : $0,14 \pm 0,3$ ng/mL	La concentration urinaire moyenne en BPA est significativement plus élevée dans le groupe SOPK versus le GCo (p= 0,001).
(Jedrzejuk et al., 2019)	Bisphénols	BPA	Sang	LC-MSMS	N/A	SOPK : 18,8 ng/mL GCo : 15,9 ng/mL	Absence de différence significative.
(Kawa et al., 2019)	Bisphénols	BPA	Sang	ELISA	N/A	SOPK : $26,4 \pm 14,9$ ng/mL GCo : $18,95 \pm 8,88$ ng/mL	La concentration sérique moyenne en BPA est significativement plus élevée dans le groupe SOPK versus le GCp (p = 0,0046).
(Wang et al., 2019)	Substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées	PFOA, PFHpA, PFNA, PFDA, PFUA, PFDoA, PFOSA, PFHxS, PFOS, PFBS[92,9-100] %	Sang	LC-MSMS	PFHpA, : 92,9 % PFNA : 97,8 % PFBS : 99,5 % PFOA, PFDA, PFUA, PFDo, PFOSA, PFHxs, PFOS : 100 %	PFOA : - SOPK : 4,82 (2,97-8,94) ng/mL - GCo : 5,33 (3,15-8,78) ng/mL PFOS : - SOPK : 3,98 (2,71-6,03) ng/mL - GCo : 4,09 (2,55-7,18) ng/mL	Absence de différence significative entre les concentrations des PFOS dans le groupe SOPK versus le GCo
(Gu et al., 2018)	Bisphénols, Phénoxyphénol halogéné, Benzophénones	BPA, TCS, BP-3, OC	Urine	GC-MSMS	BPA - SOPK : 13 % BPA - GCo : 36 % TCS - SOPK : 8 % TCS - GCo : 21 % BP-3 - SOPK : 21 % BP-3 - GCo : 54 %	OC - SOPK (BMI > 24) : 1,51 (1.04, 2.19) OR	Absence de différence significative entre la concentration de BPA, TCS, BP-3, HMS et OC dans le groupe SOPK versus le GCp Une association significative a été observée entre la concentration de OC et le SOPK chez les femmes avec un IMC >24 (= valeur de surpoids en Chine) (p= 0,029)

					OC - SOPK : 26 % OC - GCo : 61 %		
(Heffernan et al., 2018)	Substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées	PFOA, PFHxS, PFNA, PFDA, PFPeA, PFUnDA, PFHpA, PFBS, PFBA, PFHxA, PFDS, PFDoDA	Sang, liquide folliculaire	LC-MSMS	N/A	SOPK : 3,9 (3,4-4,4) ng/mL GCo : 3,1 (2,6-3,6) ng/mL	La concentration de PFOS est significativement plus élevée dans le groupe SOPK versus le GCo (p<0,05)
(Ye et al., 2018)	Phénoxyphénol halogéné	TCS	Urine	LC-MSMS	N/A	SOPK : 0,45 (0,25-1,54) ng/mL GCo : 0,37 (0,14-0,98) ng/mL	La concentration en triclosan est significativement plus élevée dans le groupe SOPK versus le GCo (p=0,0249)
(Rshidi et al., 2017)	Bisphénols	BPA	Urine	LC-UV	SOPK : 88 % GCo : 82 %	SOPK : 3,34 ± 2,63 ng/mL GCo : 1,43 ± 1,57 ng/mL	La concentration en BPA est significativement plus élevée dans le groupe SOPK versus le GCo (p<0,001)
(Guo et al., 2016)	Pesticides	pp-DDE, op-DDT, pp-DDT	Sang	GC-MSMS	pp-DDD - SOPK: 100% pp-DDD - GCo: 100% pp-DDE - SOPK: 100% pp-DDE - GCo : 100% op-DDT - SOPK: 100% op-DDE - GCo: 100% pp-DDT - SOPK: 63,1% pp-DDT - GCo : 81,9%	pp-DDD - SOPK : 0,42 ng/mL pp-DDD - GCo : 0,42 ng/mL pp-DDE - SOPK : 2,42 ng/mL pp-DDE - GCo : 2,50 ng/mL op-DDT - SOPK : 0,53 ng/mL op-DDT - GCo : 0,44 ng/mL pp-DDT - SOPK : 0,77 ng/mL pp-DDT - GCo : 0,58 ng/mL	Les concentrations sériques moyennes en op-DDT et pp-DDT sont significativement plus élevées dans le groupe SOPK versus le GCo (op-DDT : p = 0,0001 ; pp-DDT : p = 0,016).
(Vahedi et al., 2016)	Bisphénols	BPA	Sang	GC-MS	N/A	SOPK : 0,58 ng/mL GCo : 0,19 ng/mL	La concentration sanguine en BPA est significativement plus élevée chez les femmes atteintes de SOPK versus le GCo (p <0,001).

(Yang et al., 2015)	Bisphénols, Alkylphénols, Pesticides	BPA, OP, NP, pp-DDE	Sang	GC-MS	BPA : 100% Alkylphénols : [96 - 100] % pp-DDE : 100%	Nonylphénol - SOPK : 20 ng/g Nonylphénol - GCo : 17,5 ng/g pp-DDE - SOPK : 1,13 ng/g pp-DDE - GCo : 1,0 ng/g	Les concentrations en pp-DDE sont significativement plus élevées dans le groupe SOPK versus le GCo (p < 0,01). Pas de différences significatives en ce qui concernent les concentrations en BPA, OP ou NP entre le groupe SOPK versus le GCo.
(Akin et al., 2014)	Bisphénols	BPA	Sang	LC-UV	N/A	SOPK : 1,1 ± 0,4 ng/mL GCo : 0,8 ± 0,3 ng/mL	La concentration de BPA est significativement plus élevée dans le groupe SOPK versus le GCo (p = 0,029)
(Vagi et al., 2014)	Pesticides, Substances perfluoroalkylées et polyfluoroalkylées, Bisphénols, Phtalates	pp-DDE, pp-DDT, op-DDT PFOA, PFNA, PFDA, PFOS, PFHxS, PFOSA, Et-PFOSA-AcOH, Me-PFOSA-AcOH BPA BBzP, DBP, DEP, DiDP, DiNP, DOP, DEHP, DiBP	Sang, Urine	LC-MSMS	op-DDT : 2,9% pp-DDE : N/A pp-DDT : N/A Σ PFASs : [0,00 - 51,0] % BPA : N/A Phtalates : N/A	Σ PFASs - SOPK : [1,1-8,2] ng/mL Σ PFASs - GCo : [0,7-4,9] ng/mL BPA - SOPK : 1,6 ng/mL BPA - GCo : 2,1 ng/mL Σ Métabolites des phtalates : - SOPK : [2,4-103,7] ng/mL - GCo : [3,0-138,3] ng/mL	Les concentrations sériques moyennes en PFOA et PFOS sont significativement plus élevées dans le groupe SOPK versus le GCo (PFOA : p = 0,001 ; PFOS : p = 0,01). Pas de différences significatives en ce qui concerne les concentrations urinaires moyennes en BPA entre le groupe SOPK versus le GCo.
(Kandaraki et al., 2011)	Bisphénols	BPA	Sang	ELISA	N/A	SOPK : 1,05 ± 0,56 ng/mL GCo : 0,72 ± 0,37 ng/mL	La concentration sérique en BPA est significativement plus élevée chez les patientes atteintes de SOPK versus le GCo (p < 0,0001). Une corrélation significativement positive a été observée entre le taux de BPA et les taux respectifs de testostérone (p < 0,05) et d'androstènedione (p < 0,05).

Abréviations : PFHpA, Acide perfluoroheptanoïque ; PFOA, Acide perfluorooctanoïque ; PFNA, Acide perfluorononanoïque ; PFDA, Acide perfluorodécanoïque ; PFUnDA, Acide perfluoro-n-undécanoïque ; PFDoDA, Acide perfluoro-dodécanoïque ; pp-DDE, Dichlorodiphényldichloroéthylène ; pp-DDT, Dichlorodiphényltrichloroéthane ; op-DDT, Dichlorodiphényltrichloroéthane ; PFOS, Acide

perfluorooctanesulfonique ; PFHxS, Acide perfluorohexane sulfonique ; PFOSA, Perfluorooctanesulfonamide ; Et-PFOSA-AcOH, Acide 2-(N-éthyl-perfluorooctanesulfonamide) ; Me-pfOSA-AcOH, Acide 2-(N-méthyl-perfluorooctanesulfonamide) ; BPA, Bisphénol A ; BBzP, Butylbenzyl phthalate ; DBP, Di-n-butyl phthalate ; DEP, Diethyl phthalate ; DiDP, Di-isodecyl phthalate ; DiNP, Di-isononyl phthalate ; DOP, Di-n-octyl phthalate ; DEHP, Di-2-ethylhexyl phthalate ; DiBP, Di-isobutyl phthalate ; OP, Octylphénol ; NP, Nonylphénol ; PFBA, Acide perfluorobutanoïque ; PFPeA, Acide perfluoropentanoïque ; PFHxA, Acide perfluorohexanoïque ; PFBS, Acide perfluorobutanesulfonic ; PFDS, Acide perfluorodécane sulfonique ; MEHP, Mono-(2-ethylhexyl)-phtalate ; BPS, Bisphénol S, BPF, Bisphénol F, BPAF, Bisphénol AF ; MePB, Méthylparabène ; EtPB, Éthylparabène ; PrPB, Propylparabène ; BuPB, Butylparabène ; BzPB, Benzylparabène ; PFHpS, PePerfluoronon Perfluorohexane sulfonate ; PFDoA, Perfluorododecanoic acid ; n-PFHxS, Linear perfluorohexane sulfonate ; br-PFHxS, Branched perfluorohexane sulfonate ; n-PFOS, Linear perfluorooctane sulfonate ; 1m-PFOS, Perfluoro-1-methylheptanesulfonate ; 6m-PFOS, Perfluoro-6-methylheptanesulfonate ; R3,4,5m-PFOS, Perfluoro-3/4/5-methylheptanesulfonate ; 6:2 Cl-PFESA, 6:2 Chlorinated perfluoroalkyl ether sulfonic acid ; 8:2 Cl-PFESA, 8:2 Chlorinated perfluoroalkyl ether sulfonic acid ; HFPO-DA, Hexafluoropropylene oxide dimer acid ; PFPeS, Perfluoropentane sulfonate ; BPAP, Bisphénol AP ; BPB, Bispéhnol ; BPP, Bisphénol P ; BPZ, Bisphénol Z ; TCS, Triclosan ; MEP, Monoethyl phthalate ; MiBP, Mono-isobutyl phthalate ; MBP, Monobutyl phthalate ; MBzP, Monobenzyl phthalate ; MECPP, Mono (2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate ; MEOHP, Mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate ; MEHHP, Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate ; PFUA, Perfluoroundecanoic acid ; PAE, Phtalate ; BP-3, Benzophénone-3 ; OC, Octocrylène ; PU, population urbaine ; PR, population rurale ; GCo, groupe contrôle ; PBs, parabènes

4. Discussions

4.1. Données bibliographiques et caractéristiques des populations étudiées

a) Année de publication

Le plus grand nombre d'études est retrouvé en 2020, ceci pourrait s'expliquer par un intérêt pour les PE de plus en plus présent. Ceux-ci ont commencé à être au cœur des discussions politiques avec la mise en place de réglementations comme par exemple la restriction de l'usage des phtalates dont 4 phtalates majeurs : DEHP, DBP, BBP, DIBP dans les appareils électriques et électroniques dans lesquels ils doivent être présents en quantité inférieure à 0,1% (64). Ainsi que la mise en place de la deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 2) fin 2019 qui a pour but de réduire l'exposition de la population et de l'environnement aux PE en renforçant leur réglementation (25). La mise en place de ces différentes réglementations a pu pousser au financement d'études sur le sujet.

En 2021, une chute du nombre d'études réalisée est observable, du fait de la pandémie COVID-19. Avec un rebond en 2023-2024 correspondant aux reprises des études mises en attente pendant cette période.

b) Caractéristiques des populations

La tranche d'âge majoritaire des femmes recrutées pour les études est d'environ 30 ans. Ce qui peut coïncider avec l'âge de consultation des couples pour des problèmes de fertilité, facilitant l'intégration des patientes dans les études. La tranche d'âge 25-30 ans représente également l'âge moyen de diagnostic du SOPK chez la femme (92). Seulement 3 études se sont penchées sur le cas d'adolescentes âgées de 14 à 17 ans. Le peu de données retrouvées pour les adolescentes peut s'expliquer par une irrégularité des cycles menstruels plus prononcé à cet âge et la présence de symptômes typiques du SOPK tels que l'acné ou la pilosité qui peuvent être présent naturellement lors de la puberté. Tout ceci rendant difficile le diagnostic de SOPK avant l'âge adulte. De plus, les études sur des personnes mineures demandent des protocoles éthiques plus contraignants (93).

c) Pays de publication

La majorité des études ont eu lieu en Asie, cela pourrait s'expliquer par le fait que l'Asie du Sud (l'Inde, l'Iran et la Chine) possède les prévalences les plus élevées de SOPK au monde (avec jusqu'à 30% des femmes en âge de procréer qui seraient atteintes) (94). C'est également une région particulièrement exposée aux PE du fait d'une activité industrielle élevée et d'une utilisation importante de plastiques et de produits chimiques (95). La santé environnementale est de plus un sujet en essor en Asie, notamment dans le but d'évaluer l'impact des produits chimiques sur la fertilité de la population dans des pays comme la Chine ou le Japon qui connaissent des baisses de natalité préoccupantes (96,97).

L'Europe est en théorie moins exposée aux PE que l'Asie, notamment grâce à une réglementation plus stricte sur le sujet, ce qui expliquerait le nombre d'études moins élevé. Parmi les études Européenne, la majorité provient du Royaume-Uni et de Turquie. Ces deux pays possèdent l'un des taux les plus élevés de SOPK d'Europe avec 15 à 20% des femmes atteintes (98,99). Le Royaume-Uni est également porté sur la recherche biomédicale et notamment sur la santé environnementale avec des études provenant d'institutions comme l'université d'Oxford ou encore l'Imperial College London.

La Turquie est aussi un pays au carrefour du Moyen-Orient, de l'Europe et de l'Asie ce qui rend l'étude de la population intéressante par sa diversité (génétique, mode de vie, etc.) (100).

4.2. Types de groupes chimiques étudiés, prélèvements et méthodes d'analyse

Seulement 7 études ont analysées la présence de plusieurs classes de PE dans les échantillons étudiés. L'étude de différentes classes de PE permet de mettre en évidence l'effet du mélange de ces substances sur la santé, c'est-à-dire leur « effet cocktail ». Il est donc beaucoup plus pertinent d'étudier l'exposition à plusieurs familles de PE plutôt qu'à une seule.

Les bisphénols étaient la catégorie de PE la plus étudiée, notamment le BPA. Cela pourrait s'expliquer par la présence ubiquitaire des bisphénols dans l'environnement (emballages alimentaires, produits de santé, etc.), notre exposition à ces PE est ainsi quasiment inévitable (101). L'ensemble de la population y est donc exposé ce qui facilite son étude à grande échelle. La détection des bisphénols a été réalisée sur des prélèvements d'urine, de sang ou de liquide folliculaire. Des matrices telles que le cheveu ou le tissu adipeux n'ont pas été utilisées. Or elles auraient permis d'obtenir une plus large fenêtre d'exposition complétant ainsi le profil d'exposition, notamment dans le cas de PE à courte demi-vie d'élimination tels que les bisphénols. Les bisphénols entraîneraient de plus le développement de troubles métaboliques (insulinorésistance, obésité, etc.) qui sont des éléments importants dans la physiopathologie du SOPK (102). Enfin, les bisphénols et notamment le BPA, sont des substances de plus en plus surveillées et réglementées par les instances sanitaires, ce qui pourrait également expliquer le nombre d'études important sur le sujet.

Les deux autres familles de PE les plus étudiées sont les substances per- et polyfluoroalkylées et les phtalates. Les PFAS sont aussi très présents dans l'environnement (produits d'hygiène et cosmétiques, les ustensiles de cuisine avec antiadhésifs, etc.) et sont considérés comme des « polluants éternels » c'est-à-dire que leur élimination est très lente et qu'ils s'accumulent dans l'environnement (sols, eaux, etc.) et dans les organismes vivants (103). C'est pour cela qu'il est possible de les détecter dans le sang, le tissu adipeux ou encore le lait maternel ce qui rend leur détection facile et démontre l'effet d'une exposition longue à ces substances. Ce sont donc des substances facilement détectables et qui permettent de démontrer l'effet d'une exposition chronique aux PE. Les PFAS sont également responsables de troubles métaboliques souvent retrouvés dans le SOPK. L'interdiction progressive et récente des PFAS pourrait aussi expliquer l'intérêt croissant pour ces substances dans les études cliniques et épidémiologiques. Enfin, les phtalates sont retrouvés dans plusieurs études car ils sont omniprésents, parmi les plus étudiées on retrouve le DEHP, MEHP et MBzP. On peut les rencontrer dans les plastiques, l'alimentation, les cosmétiques, l'air intérieur, etc. Le DEHP est ainsi l'un des phtalates les plus retrouvés dans les plastiques, il se métabolise par la suite en de nombreux métabolites avec le MEHP pour métabolite principal. Le MEHP est donc également un bon marqueur d'une exposition au DEHP. Quant au MBP, il est également beaucoup retrouvé dans les adhésifs, les revêtements de sol, etc. Ils présentent aussi des effets sur les hormones sexuelles et le développement des troubles métaboliques, ce qui rend leur étude intéressante vis-à-vis du SOPK. (104)

Les échantillons les plus étudiés étaient des prélèvements de sang et d'urine. Le sang représente une matrice de choix car il est en contact avec l'ensemble des tissus et organes du corps, il permet donc d'avoir une vision d'ensemble des

contaminations aux PE. Les urines sont quant à elles faciles à prélever avec un recueil non invasif. Ce sont enfin deux liquides biologiques présents en quantité suffisante. Certains PE sont de plus éliminés par les urines, ce qui représente un bon marqueur de l'exposition récente à ces substances. Néanmoins, afin d'étudier l'exposition chronique des sujets, il aurait été intéressant d'utiliser des prélèvements de cheveux qui permettent de montrer l'exposition sur plusieurs mois du fait d'une accumulation de PE au sein du cheveu tout au long de sa pousse (105). Deux études ont choisi d'étudier des prélèvements de liquide folliculaire, qui permet une représentation plus précise de l'environnement des ovaires. Ce qui permettrait de se rendre compte des PE en contact direct avec l'appareil reproducteur féminin et de leurs effets sur celui-ci. Cela représente néanmoins une procédure invasive ce qui peut rendre plus compliqué le recrutement de patientes volontaires.

Concernant les méthodes d'analyse utilisées, la LC-MSMS est celle employée en majorité. C'est une méthode de détection sensible et spécifique, elle peut détecter des substances à de très faibles concentrations et présente une sélectivité importante du fait de la fragmentation en tandem (MS/MS) avec sélection d'un couple ion parent/ion fils. C'est également une méthode rapide d'utilisation ce qui peut représenter un avantage. La LC-MSMS est néanmoins une technique coûteuse qui nécessite du personnel qualifié ce qui peut expliquer le fait qu'elle ne soit pas utilisée dans toutes les études (106). La chromatographie gazeuse (GC) permet la séparation des molécules volatiles d'un mélange, elle est donc intéressante pour l'analyse des substances volatiles comme les pesticides.

4.3. Niveaux d'exposition aux PE

Les fréquences de détection des PFAS sont très variables (de 0 à 100%) car certains sont retrouvés en quantité plus importante dans l'environnement et sont plus bioaccumulables notamment les PFAS à longue chaîne tel que le PFOS (107). D'autres PFAS à chaînes courtes tels que le PFBA ou encore le PFHxA sont plus rapidement éliminés ce qui peut les rendre plus difficilement détectables dans les liquides biologiques. Le BPA est le bisphénol le plus détecté car il est très utilisé et très présent dans l'environnement contrairement à d'autres bisphénols comme le BPF dont l'usage est plus limité. Concernant les pesticides, la fréquence de détection de 100% concernant le pp-DDD ou encore le pp-DDE peut s'expliquer par le fait que ce sont des dérivés du DDT majoritaires et les plus utilisés contrairement à l'isomère op-DDT qui est moins présent et moins stable, il est également plus rapidement dégradé ce qui peut expliquer son faible taux de détection (108). Les fréquences de détection élevées des phtalates et des alkylphénols peuvent se justifier par leur présence en quantité importante dans l'environnement avec donc des quantités suffisantes retrouvées pour être mesurées dans les liquides biologiques.

Enfin les PCBs et les benzophénones possèdent des fréquences de détection moins élevées (inférieures à 65%) car ce sont des produits auxquels la population est moins couramment exposée (109). En effet, on les retrouve en majorité dans les produits cosmétiques, ce qui nécessite une utilisation de ces produits pour engendrer une exposition importante.

4.4. Principales relations significatives mises en évidence

La majorité des études mesurant le bisphénol A ont démontré une concentration significativement plus élevée chez les femmes atteintes de SOPK que chez les femmes saines (12 études sur 17) dans les échantillons de sang et d'urine. Cette substance est également responsable du développement de troubles métaboliques comme l'obésité, ce qui a été démontré dans une étude de Milanovic et al. (110) Dans laquelle un rapport tour de taille/taille plus élevée est retrouvée chez les femmes atteintes de SOPK exposées au BPA versus celles non exposées au BPA.

Une étude de Kandaraki et al. (111) a quant à elle mis en évidence une corrélation significativement positive entre le taux de BPA et les taux de testostérone et d'androstènedione. Supposant ainsi que le BPA entraînerai une augmentation des hormones androgènes, qui représente une des causes du développement du SOPK.

Patel et al. (112) ont de plus trouvé une concentration significativement plus élevée dans le groupe SOPK issu d'une population urbaine plutôt que dans un même groupe issu d'une population rurale. Ceci pourrait s'expliquer par une présence plus importante de BPA en ville, du fait de la présence d'une pollution plus élevée (113). Ces études permettent donc de supposer une implication du BPA dans le développement du SOPK notamment via l'apparition de troubles métaboliques (obésité, hyperandrogénie), avec une vulnérabilité plus importante des femmes habitant en ville. Ainsi, le BPA en stimulant la production d'androgènes et en réduisant la sensibilité à l'insuline, est responsable d'une aggravation des troubles hormonaux et métaboliques déjà présents chez les femmes atteintes de SOPK. Celles-ci pourraient être ainsi plus vulnérables aux effets du BPA que les femmes saines. Enfin, une étude de Luo et al. (114) a mis en évidence un risque élevé de SOPK chez les femmes présentant un polymorphisme sur l'UGT2B, impliqué dans l'élimination des PE. Ce polymorphisme entraînerait un défaut d'élimination des PE et notamment du BPA et donc une augmentation de sa concentration. Les autres bisphénols étudiés (BPS, BPP, BPB, BP, BPAP, BPAF) permettent aussi d'observer une concentration plus importante chez les femmes atteintes de SOPK ce qui pourrait supposer un effet similaire de tous les bisphénols. Néanmoins, le peu d'étude analysant ces substances ne nous permet pas d'affirmer cette hypothèse.

Les études sur les phtalates ont conclu à des concentrations significativement plus élevées en phtalates dans le groupe SOPK. Une seule a retrouvé une absence de différence significative entre les concentrations en DEHP et en MEHP dans les deux groupes étudiés mais a tout de même montré une corrélation significative entre les taux en DEHP et en MEHP et les indices de la résistance à l'insuline (glycémie à jeun, insulinémie, etc.) (115). Les femmes souffrant de SOPK sont plus susceptibles d'avoir une fonction hépatique altérée en développant une stéatose hépatique non alcoolique et une résistance à l'insuline (116). Les phtalates étant éliminés par le foie, nous pourrions supposer un retard d'élimination et donc une accumulation de ces substances chez ces femmes. De plus, ce sont des produits retrouvés dans les plastiques souvent utilisés pour l'emballage d'aliments transformés. Les patientes atteintes de SOPK ayant souvent une résistance à l'insuline, la question des habitudes alimentaires peut entrer en compte dans l'exposition aux PE.

Concernant les PFAS, les études ont démontré des concentrations significativement plus élevées en PFOA, PFOS et ΣPFAS dans le groupe SOPK que dans le groupe contrôle. Deux études ont néanmoins retrouvé une absence de différence de concentration pour le PFOS et le PFBS (78,117). Le PFOA et le PFOS sont des phtalates à longue chaîne, qui possèdent une demi-vie longue, ils s'accumulent donc plus facilement dans l'organisme et persistent plus longtemps

dans le sang et les tissus adipeux. Les femmes atteintes de SOPK présentent souvent une adiposité excessive ce qui peut favoriser l'accumulation des phtalates. Le PFBS est un phtalate à courte chaîne, présentant une demi-vie plus courte et donc une élimination plus rapide ce qui peut expliquer la difficulté à le détecter dans les liquides biologiques. On pourrait donc supposer un développement du SOPK favorisé par les phtalates à longue chaîne entraînant une hyperandrogénie, une résistance à l'insuline, et une accumulation augmentée des PFAS chez les femmes atteintes de SOPK du fait d'une adiposité accrue.

Deux études ayant estimé les concentrations en pesticide ont retrouvé des concentrations significativement plus élevées en op-DDT, pp-DDT et en pp-DDE chez les femmes atteintes de SOPK (84,85). Ces substances sont des dérivés du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), ils sont lipophiles et s'accumulent également dans les tissus adipeux, ce qui peut expliquer une concentration plus élevée chez les femmes atteintes de SOPK.

Les études concernant les polychlorobiphényles ont démontré une absence de différence significative de leur concentration entre le groupe SOPK et le groupe contrôle. Les PCBs sont des substances qui possèdent moins d'effet sur l'hyperandrogénie et la résistance à l'insuline contrairement à d'autres PE comme les bisphénols ou encore les phtalates, ce qui pourrait expliquer leur absence de lien avec le développement du SOPK. De plus, ce sont des substances qui sont réglementées depuis les années 1970 et qui sont également interdites dans plusieurs pays dont la France ce qui pourrait expliquer des concentrations plus basses retrouvées dans l'environnement et donc une exposition moins importante de la population.

Une étude portant sur le triclosan a mis en évidence des concentrations plus élevées en triclosan chez les femmes atteintes de SOPK (118). Le triclosan est une substance encore utilisée dans des produits cosmétiques pour ses propriétés antibactériennes et notamment dans les crèmes anti-acné qui pourraient être consommées par les femmes souffrant de SOPK pouvant souffrir d'acné androgénique.

Concernant les alkylphénols et les polybromodiphényléthers aucune différence significative des concentrations entre le groupe SOPK et le groupe contrôle n'a été découverte (80,87). Ces deux groupes de substances sont présents dans des produits de la vie courante (détergents, meubles, appareils électroniques, etc.). Leur exposition ne découle donc pas d'un mode de vie spécifique ce qui pourrait expliquer l'absence de différence d'exposition des femmes atteintes de SOPK et des femmes contrôles et donc l'absence d'implication de ces substances dans le développement du SOPK.

Enfin, une étude a retrouvé des concentrations plus élevées en octocrylène qui est une benzophénone, uniquement chez les femmes atteintes de SOPK avec un IMC $>24 \text{ kg/m}^2$ (88). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'octocrylène est une substance lipophile s'accumulant dans les tissus adipeux. De plus, chez les femmes avec un SOPK, une modification du métabolisme des lipides est retrouvée du fait de la présence de troubles métaboliques. Ce qui pourrait expliquer une libération plus importante d'octocrylène des graisses vers la circulation sanguine par rapport aux femmes saines.

L'exposition aux PE chez les femmes atteintes de SOPK pourrait ainsi être en cause dans le développement du SOPK, mais pourrait également aggraver les symptômes associés à ce syndrome (tel que l'hyperandrogénie, l'insulinorésistance, etc.).

Conclusion générale

Le syndrome des ovaires polykystiques est l'une des pathologies hormonales les plus courantes chez la femme. Ses causes sont nombreuses, mais demeurent mal identifiées. Cette revue de la littérature a permis de mettre en évidence le lien potentiel entre l'exposition des femmes à différents perturbateurs endocriniens et le développement du SOPK. Les différentes données récoltées au cours de ce travail tendent à démontrer l'implication de certains PE tels que les bisphénols, les phtalates ou encore les PFAS, dans la perturbation des hormones sexuelles et de la fonction ovarienne. Pouvant ainsi contribuer à l'apparition ou à l'aggravation de symptômes caractéristiques du SOPK tels que l'hyperandrogénie ou encore les troubles de la fertilité.

Néanmoins, les résultats disponibles sont peu nombreux et ne permettent pas de mettre en évidence un lien de causalité clair entre exposition aux PE et développement du SOPK. Il paraît donc essentiel de poursuivre les recherches sur le sujet afin non seulement de mettre en évidence de nouvelle relation entre l'exposition aux PE et l'apparition du SOPK mais également de réduire l'exposition à ces substances en renforçant la prévention des populations vulnérables aux dysfonctionnements hormonaux comme les femmes en âge de procréer ou encore les enfants.

Bibliographie

1. Comprendre le syndrome des ovaires polykystiques [Internet]. [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/maine-et-loire/assure/sante/themes/syndrome-ovaires-polykystiques/comprendre>
2. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* févr 2010;25(2):544-51.
3. Ma Y min, Li R, Qiao J, Zhang X wei, Wang S yu, Zhang Q fang, et al. Characteristics of abnormal menstrual cycle and polycystic ovary syndrome in community and hospital populations. *Chin Med J (Engl).* août 2010;123(16):2185-9.
4. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.* avr 2014;29(4):791-801.
5. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavriloja-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 1 juill 2016;106(1):6-15.
6. Hollinrake E, Abreu A, Maifeld M, Voorhis BJV, Dokras A. Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 1 juin 2007;87(6):1369-76.
7. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews.* 1 oct 2015;36(5):487-525.
8. Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F, et al. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *J Clin Med.* 11 févr 2023;12(4):1454.
9. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 19 janv 2025]. Endocrinologie de la reproduction féminine - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gynecologie-et-obstetrique/endocrinologie-de-la-reproduction-feminine/endocrinologie-de-la-reproduction-feminine>
10. Boumerdassi Y, Grynberg M. Physiologie ovarienne. *EMC - Gynécologie.* oct 2023;38(4):1-11.
11. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. *Front Physiol.* 5 avr 2016;7:124.
12. Chittenden B, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reproductive BioMedicine Online.* janv 2009;19(3):398-405.
13. Bachelot A. Syndrome des ovaires polymicrokystiques.
14. Dason ES, Koshkina O, Chan C, Sobel M. Diagnostic et prise en charge du syndrome des ovaires polykystiques. *CMAJ.* 8 avr 2024;196(13):E449-59.
15. Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier MB. Anti-androgen Treatments. *Annales d'Endocrinologie.* 1 févr 2010;71(1):19-24.
16. Duranteau L, Lefevre P, Jeandidier N, Simon T, Christin-Maitre S. Rôle de la metformine dans le SOPK. *Annales d'Endocrinologie.* févr 2010;71(1):e27-32.
17. Tolino A, Gambardella V, Caccavale C, D'Ettore A, Giannotti F, D'Antò V, et al. Evaluation of ovarian functionality after a dietary treatment in obese women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 1 mars 2005;119(1):87-93.
18. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Human Reproduction.* 1 juin 1998;13(6):1502-5.
19. Vause TDR, Cheung AP, Cheung A, Sierra S, Claman P, Graham J, et al. Déclenchement de l'ovulation en présence du syndrome des ovaires polykystiques. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* mai 2010;32(5):503-11.
20. CLOMID 50 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 19 janv 2025]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/clomid_50_mg_cp-4095.html#posologie_et_mode_d_administration
21. Perturbateurs endocriniens. Définition – Mécanismes d'action - Risques - INRS [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/definition-mecanismes-action.html>
22. CDLR-mg-PNRPE2012.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/CDLR-mg-PNRPE2012.pdf>
23. Nathalie R. Anses – Les Cahiers de la Recherche N° 23 - Santé, Environnement, Travail – Juin 2024. 2024;
24. Perturbateurs endocriniens et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/perturbateurs-endocriniens/>
25. Travail M du, Santé de la, Familles des S et des, Travail M du, Santé de la, Familles des S et des. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 19 janv 2025]. Perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/article/perturbateurs-endocriniens>
26. Esteban L. Quelles sont les données d'exposition chez l'Homme (biosurveillance) ?
27. Qualité de l'air : Sources de pollution et effets sur la santé - Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/air-exterieur/qualite-de-l-air-exterieur-10984/article/qualite-de-l-air-sources-de-pollution-et-effets-sur-la-sante>

28. Imprégnation de la population française par les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.
29. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2019 [cité 12 févr 2025]. Les études de l'Alimentation Totale (EAT). Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-etudes-de-l'alimentation-totale-eat>
30. ANSES EAT2.pdf.
31. Générations Futures [Internet]. [cité 2 mars 2025]. Etude eau potable pesticides UFC GF. Disponible sur: <https://www.generations-futures.fr/actualites/carte-eau-pesticides-robinet/etude-eau-potable-pesticides/>
32. Vega-Herrera A, Garcia-Torné M, Borrell-Diaz X, Abad E, Llorca M, Villanueva CM, et al. Exposure to micro(nano)plastics polymers in water stored in single-use plastic bottles. *Chemosphere*. 1 déc 2023;343:140106.
33. Gore AC, Crews D, Doan LL, Merrill ML, Patisaul H, Zota A. INTRODUCTION TO ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS (EDCs).
34. Reducing Phthalate, Paraben, and Phenol Exposure from Personal Care Products in Adolescent Girls: Findings from the HERMOSA Intervention Study [Internet]. [cité 5 mars 2025]. Disponible sur: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/epdf/10.1289/ehp.1510514>
35. Rivièrè P. Exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens et troubles du comportement des enfants [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2017 [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/exposition-prenatale-aux-perturbateurs-endocriniens-et-troubles-du-comportement-des-enfants/29573/>
36. Philippat C, Nakiwala D, Calafat AM, Botton J, De Agostini M, Heude B, et al. Prenatal Exposure to Nonpersistent Endocrine Disruptors and Behavior in Boys at 3 and 5 Years. *Environmental Health Perspectives*. 22 sept 2017;125(9):097014.
37. Comprendre REACH - ECHA [Internet]. [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach>
38. Perturbateurs endocriniens. Cadre réglementaire - Risques - INRS [Internet]. [cité 19 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/cadre-reglementaire.html>
39. Règlement (CE) no 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.
40. Règlement (UE) n ° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L mai 22, 2012. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj/fra>
41. Classification, emballage et étiquetage des substances chimiques et des mélanges | EUR-Lex [Internet]. [cité 9 févr 2025]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=legissum:ev0013>
42. Le règlement CLP vient d'être révisé : quelles en sont les principales évolutions ? | Ineris [Internet]. [cité 9 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/fr/ineris/actualites/reglement-clp-vient-etre-revise-queelles-sont-principales-evolutions>
43. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. 2023 [cité 9 févr 2025]. Plan National Santé-Environnement 4 (PNSE 4) : « un environnement, une santé » (2021-2025). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/plan-national-sante-environnement-4-pnse-4-un-environnement-une-sante-2021-2025>
44. Esteban [Internet]. [cité 9 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/esteban>
45. REACH2019SA0179Ra-1.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0179Ra-1.pdf>
46. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens | Ministères Aménagement du territoire Transition écologique [Internet]. [cité 19 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques/strategie-nationale-perturbateurs-endocriniens>
47. Les alkylphénols [Internet]. perturbateursendocriniens.info. [cité 19 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.perturbateursendocriniens.info/quelques-polluants-sous-la-loupe/les-alkylphenols/>
48. alkylsphenols.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/alkylsphenols.pdf>
49. Information réglementaire | Substitution des alkylphénols éthoxylés [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://substitution-apeo.ineris.fr/fr/information-reglementaire>
50. Mustieles V, Balogh RK, Axelstad M, Montazeri P, Márquez S, Vrijheid M, et al. Benzophenone-3: Comprehensive review of the toxicological and human evidence with meta-analysis of human biomonitoring studies. *Environment International*. 1 mars 2023;173:107739.
51. Travail M du, Santé de la, Familles des S et des, Travail M du, Santé de la, Familles des S et des. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 19 janv 2025]. Bisphénols. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/article/bisphenols>
52. Hydrocarbures aromatiques polycycliques et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 2 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/hydrocarbures-aromatiques-polycycliques-hap/>
53. Des parabènes présents dans 400 médicaments [Internet]. [cité 27 janv 2025]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2011/05/23/des-parabenes-presents-dans-400-medicaments_1525948_3244.html

54. Parabènes et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 19 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/parabenes/>
55. <http://www.legislation.gov.uk/id/eur/2014/1004> [Internet]. [cité 9 juin 2025]. Disponible sur: https://www.legislation.gov.uk/eur/2014/1004/contents/data.html?utm_source=chatgpt.com
56. Pesticides [Internet]. [cité 19 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/les-enjeux-de-sante/#tabs>
57. Pesticides et santé – Nouvelles données (2021) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 9 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/expertise-collective/pesticides-et-sante-nouvelles-donnees-2021/>
58. Rivière P. Impact de l'exposition environnementale aux insecticides sur le développement cognitif de l'enfant de 6 ans [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2015 [cité 9 juin 2025]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/impact-de-lexposition-environnementale-aux-insecticides-sur-le-developpement-cognitif-de-lenfant-de-6-ans/19531/>
59. notre-environnement. notre-environnement. 2025 [cité 2 mars 2025]. Les pesticides dans les eaux souterraines. Disponible sur: <https://www.notre-environnement.gouv.fr/>
60. Produits de base | CODEXALIMENTARIUS FAO-WHO [Internet]. [cité 2 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/pestres/commodities/fr/>
61. Maîtrise des produits phytosanitaires - Limites maximales de résidus (LMR) | Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire [Internet]. [cité 2 mars 2025]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/maitrise-des-produits-phytosanitaires-limites-maximales-de-residus-lmr>
62. Institut national de santé publique du Québec [Internet]. [cité 4 mars 2025]. État des connaissances sur la toxicité et l'exposition humaine aux phtalates | INSPQ. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/bise/etat-des-connaissances-sur-la-toxicite-et-l-exposition-humaine-aux-phtalates>
63. Engel SM, Patisaul HB, Brody C, Hauser R, Zota AR, Bennet DH, et al. Neurotoxicity of Ortho-Phthalates: Recommendations for Critical Policy Reforms to Protect Brain Development in Children. *Am J Public Health*. avr 2021;111(4):687-95.
64. Information réglementaire | Substitution des phtalates [Internet]. [cité 19 janv 2025]. Disponible sur: <https://substitution-phtalates.ineris.fr/fr/information-reglementaire>
65. SUBSTANCES2009SA0331Ra-Tome1.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2009SA0331Ra-Tome1.pdf>
66. Polychlorobiphényles et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 19 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/polychlorobiphenyles-pcb/>
67. Pfas ou polluants éternels et santé au travail : explications de l'INRS - Actualité - INRS [Internet]. [cité 19 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/actualites/pfas-polluants-eternels-explications.html>
68. Plan d'action ministériel sur les PFAS [Internet]. [cité 19 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques/plan-daction-ministeriel-pfas>
69. PFAS, ce qu'il faut savoir [Internet]. 2025 [cité 16 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/pfas-ce-qu'il-faut-savoir>
70. Canada S. Triclosan - fiche d'information [Internet]. 2018 [cité 27 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/substances-chimiques/fiches-renseignements/en-bref/triclosan.html>
71. Adegbola CA, Akhigbe TM, Adeogun AE, Tvrdá E, Pizent A, Akhigbe RE. A systematic review and meta-analysis of the impact of triclosan exposure on human semen quality. *Front Toxicol* [Internet]. 17 oct 2024 [cité 27 mai 2025];6. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/toxicology/articles/10.3389/ftox.2024.1469340/full>
72. Yueh MF, Taniguchi K, Chen S, Evans RM, Hammock BD, Karin M, et al. The commonly used antimicrobial additive triclosan is a liver tumor promoter. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2 déc 2014;111(48):17200-5.
73. RÈGLEMENT (UE) n° 358/2014 [Internet]. [cité 27 mai 2025]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2014/358/oj/eng>
74. Liste des restrictions - ECHA [Internet]. [cité 27 mai 2025]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substances-restricted-under-reach>
75. The ED Lists | Endocrine Disruptor List [Internet]. [cité 27 mai 2025]. Disponible sur: <https://edlists.org/the-ed-lists>
76. Butler A, Sathyapalan T, Das P, Brennan E, Atkin S. Association of Vitamin D with Perfluorinated Alkyl Acids in Women with and without Non-Obese Polycystic Ovary Syndrome. *BIOMEDICINES*. juin 2024;12(6).
77. Prabhu N, Vasishta S, Bhat S, Joshi M, Kabekkodu S, Satyamoorthy K, et al. Distinct metabolic signatures in blood plasma of bisphenol A-exposed women with polycystic ovarian syndrome. *ENVIRONMENTAL SCIENCE AND POLLUTION RESEARCH*. mai 2023;30(23):64025-35.
78. Wang W, Zhou W, Wu S, Liang F, Li Y, Zhang J, et al. Perfluoroalkyl substances exposure and risk of polycystic ovarian syndrome related infertility in Chinese women. *ENVIRONMENTAL POLLUTION*. avr 2019;247:824-31.
79. Simková M, Vítku J, Kolátorová L, Vrbíková J, Vosátková M, Vcelák J, et al. Endocrine Disruptors, Obesity, and Cytokines - How Relevant Are They to PCOS? *PHYSIOLOGICAL RESEARCH*. sept 2020;69:S279-93.
80. Yang Q, Zhao Y, Qiu X, Zhang C, Li R, Qiao J. Association of serum levels of typical organic pollutants with polycystic ovary syndrome (PCOS): a case-control study. *HUMAN REPRODUCTION*. août 2015;30(8):1964-73.
81. Jurewicz J, Majewska J, Berg A, Owczarek K, Zajdel R, Kaleta D, et al. Serum bisphenol A analogues in women

- diagnosed with the polycystic ovary syndrome - is there an association? ENVIRONMENTAL POLLUTION. 1 mars 2021;272.
82. Rashidi BH, Amanlou M, Lak TB, Ghazizadeh M, Haghollahi F, Bagheri M, et al. The association between bisphenol a and polycystic ovarian syndrome: A case-control study. *Acta Medica Iranica*. 2017;55(12):759-64.
 83. Zhan W, Tang W, Shen X, Xu H, Zhang J. Exposure to bisphenol A and its analogs and polycystic ovarian syndrome in women of childbearing age: A multicenter case-control study. *CHEMOSPHERE*. févr 2023;313.
 84. Guo Z, Qiu H, Wang L, Wang L, Wang C, Chen M, et al. Association of serum organochlorine pesticides concentrations with reproductive hormone levels and polycystic ovary syndrome in a Chinese population. *CHEMOSPHERE*. mars 2017;171:595-600.
 85. Vagi S, Azziz-Baumgartner E, Sjödin A, Calafat A, Dumesic D, Gonzalez L, et al. Exploring the potential association between brominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, perfluorinated compounds, phthalates, and bisphenol a in polycystic ovary syndrome: a case-control study. *BMC ENDOCRINE DISORDERS*. 28 oct 2014;14.
 86. Zhang M, Liu C, Yuan X, Cui F, Miao Y, Yao W, et al. Individual and joint associations of urinary phthalate metabolites with polycystic ovary and polycystic ovary syndrome: Results from the TREE cohort. *ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY AND PHARMACOLOGY*. sept 2023;102.
 87. Brennan E, Butler A, Drage D, Sathyapalan T, Atkin S. Serum polychlorinated biphenyl levels and circulating miRNAs in non-obese women with and without polycystic ovary syndrome. *FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY*. 18 sept 2023;14.
 88. Gu J, Yuan T, Ni N, Ma Y, Shen Z, Yu X, et al. Urinary concentration of personal care products and polycystic ovary syndrome: A case-control study. *ENVIRONMENTAL RESEARCH*. janv 2019;168:48-53.
 89. Li S, Li G, Lin Y, Sun F, Zheng L, Yu Y, et al. Association between Perfluoroalkyl Substances in Follicular Fluid and Polycystic Ovary Syndrome in Infertile Women. *TOXICS*. févr 2024;12(2).
 90. Patel J, Chaudhary H, Panchal S, Parekh B, Joshi R. Connecting Bisphenol A Exposure to PCOS: Findings from a Case-Control Investigation. *REPRODUCTIVE SCIENCES*. 18 avr 2024;
 91. Akgül S, Sur Ü, Düzçeker Y, Balci A, Kizilkan M, Kanbur N, et al. Bisphenol A and phthalate levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. *GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY*. 2 déc 2019;35(12):1084-7.
 92. Yu O, Christ JP, Schulze-Rath R, Covey J, Kelley A, Grafton J, et al. Incidence, prevalence, and trends in polycystic ovary syndrome diagnosis: a United States population-based study from 2006 to 2019. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. juill 2023;229(1):39.e1-39.e12.
 93. Aubert-Fourmy C, Chappuy H, Fékété C. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL.
 94. Ganie MA, Chowdhury S, Malhotra N, Sahay R, Bhattacharya PK, Agrawal S, et al. Prevalence, Phenotypes, and Comorbidities of Polycystic Ovary Syndrome Among Indian Women. *JAMA Netw Open*. 23 oct 2024;7(10):e2440583.
 95. Zhu Q, Fang M, Wang X, Liao C, Jiang G. Occurrence and distribution of several endocrine-disrupting chemicals in a chemical park: exploring the health risks of multiple pollutants. *jeea*. 24 févr 2023;2(2):N/A-N/A.
 96. Courrier international [Internet]. 2024 [cité 11 mai 2025]. Au Japon, la crise de natalité bat tous les records. Disponible sur: https://www.courrierinternational.com/article/demographie-au-japon-la-crise-de-natalite-bat-tous-les-records_225253
 97. Un taux de natalité historiquement bas en Chine. 17 janv 2022 [cité 11 mai 2025]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/international/article/2022/01/17/un-taux-de-natalite-historiquement-bas-en-chine_6109763_3210.html
 98. Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human Reproduction*. 1 oct 2012;27(10):3067-73.
 99. Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clinical Endocrinology*. 1999;51(6):779-86.
 100. Kars ME, Başak AN, Onat OE, Bilguvar K, Choi J, Itan Y, et al. The genetic structure of the Turkish population reveals high levels of variation and admixture. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 7 sept 2021;118(36):e2026076118.
 101. European Environment Agency [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Human exposure to Bisphenol A in Europe. Disponible sur: <https://www.eea.europa.eu/publications/peoples-exposure-to-bisphenol-a/human-exposure-to-bisphenol-a>
 102. Oliviero F, Mselli-Lakhal L. Bisphénols, perturbations des voies métaboliques et rôles dans l'obésité et le diabète. *Innovations Agronomiques* 73, 11-25. 2019 [cité 14 mai 2025]; Disponible sur: <https://hal.inrae.fr/ARINRAE-INNOVAGRO/hal-02618176>
 103. 6199.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: https://portail.documentation.developpement-durable.gouv.fr/exl-php/document-affiche/mte_recherche_avancee/OUVRE_DOC/6199?fic=cge00000232.pdf
 104. Imprégnation de la population française par les phthalates. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016.
 105. Fäys F, Hardy EM, Palazzi P, Haan S, Beausoleil C, Appenzeller BMR. Biomonitoring of fast-elimination endocrine disruptors – Results from a 6-month follow up on human volunteers with repeated urine and hair collection. *Science of The Total Environment*. 15 juill 2021;778:146330.
 106. Lentjes EGWM, Bui HN, Ruhaak LR, Kema IP, Coene KLM, van den Ouweland JMW. LC-MS/MS in clinical chemistry: Did it live up to its promise?: Consideration from the Dutch EQAS organisation. *Clinica Chimica Acta*. 1 juin

2023;546:117391.

107. Xu Y, Fletcher T, Pineda D, Lindh CH, Nilsson C, Glynn A, et al. Serum Half-Lives for Short- and Long-Chain Perfluoroalkyl Acids after Ceasing Exposure from Drinking Water Contaminated by Firefighting Foam. *Environ Health Perspect.* 10 juill 2020;128(7):077004.
108. Etude des risques liés à l'utilisation des pesticides organochlorés et impact sur l'environnement et la santé humaine.
109. Cai A, Remy S, Lenters V, Cox B, Schoeters G, Covaci A, et al. Exposure to a Mixture of Endocrine-Disrupting Chemicals and Metabolic Outcomes in Belgian Adolescents. *Environ Sci Technol.* 5 déc 2023;57(48):19871-80.
110. Milanovic M, Milosevic N, Sudji J, Stojanoski S, Krstonosic M, Bjelica A, et al. Can environmental pollutant bisphenol A increase metabolic risk in polycystic ovary syndrome? *CLINICA CHIMICA ACTA.* août 2020;507:257-63.
111. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, et al. Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Elevated Serum Levels of Bisphenol A in Women with PCOS. *JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM.* mars 2011;96(3):E480-4.
112. Patel J, Chaudhary H, Panchal S, Joshi T, Joshi R. Endocrine-disrupting chemicals and hormonal profiles in PCOS women: A comparative study between urban and rural environment. *REPRODUCTIVE TOXICOLOGY.* avr 2024;125.
113. Corrales J, Kristofco LA, Steele WB, Yates BS, Breed CS, Williams ES, et al. Global Assessment of Bisphenol A in the Environment: Review and Analysis of Its Occurrence and Bioaccumulation. *Dose Response.* 2015;13(3):1559325815598308.
114. Luo Y, Nie Y, Tang L, Xu C, Xu L. The correlation between UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms and environmental endocrine disruptors levels in polycystic ovary syndrome patients. *MEDICINE.* mars 2020;99(11).
115. Akin L, Kendirci M, Narin F, Kurtoglu S, Hatipoglu N, Elmali F. Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome: Phthalates. *JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY.* déc 2020;12(4):393-400.
116. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ, et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med.* 28 mars 2018;15(3):e1002542.
117. Zhan W, Qiu W, Ao Y, Zhou W, Sun Y, Zhao H, et al. Environmental Exposure to Emerging Alternatives of Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Polycystic Ovarian Syndrome in Women Diagnosed with Infertility: A Mixture. *ENVIRONMENTAL HEALTH PERSPECTIVES.* mai 2023;131(5).
118. Ye J, Zhu W, Liu H, Mao Y, Jin F, Zhang J. Environmental exposure to triclosan and polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study in China. *BMJ OPEN.* oct 2018;8(10).

Table des matières

.....	1
INTRODUCTION	1
CONTEXTE	2
1. LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES	2
1.1. Définition.....	2
1.2. Épidémiologie	2
1.3. Physiopathologie et étiologie.....	2
1.4. Manifestations cliniques et complications	5
1.5. Diagnostic	6
1.6. Prise en charge.....	8
2. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	12
2.1. Le système endocrinien	12
2.2. Définition.....	13
2.2. Mécanisme d'action	13
2.3. Voies d'expositions aux perturbateurs endocriniens	14
2.4. Réglementation et politique sanitaire	15
2.5. Exemples de perturbateurs endocriniens.....	18
TRAVAUX PERSONNELS : REVUE DE LA LITTÉRATURE	26
1. OBJECTIFS	26
2. MATERIELS ET METHODES.....	26
2.1. Stratégie de recherche.....	26
2.2. Sélection des études.....	28
2.3. Analyse des données	28
3. RESULTATS	29
3.1. Sélection des études.....	29
3.2. Données bibliographiques et caractéristiques des populations étudiées	30
3.3. Groupes de PE étudiés et échantillons biologiques et méthodes d'analyse utilisées pour le dosage de PE	34
3.4. Fréquence de détection et concentrations en PE.....	34
3.5. Conclusions des concentrations en PE	35
4. DISCUSSIONS	44
4.1. Données bibliographiques et caractéristiques des populations étudiées	44
4.2. Types de groupes chimiques étudiés, prélèvements et méthodes d'analyse.....	45
4.3. Fréquence de détection et conclusions des concentrations en PE	46
CONCLUSION GENERALE	49
BIBLIOGRAPHIE	50

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	56
TABLE DES TABLEAUX	56

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (9).....	3
Figure 2 : Score modifié de Ferriman-Gallwey (13)	7
Figure 3 : Représentation des organes du système endocrinien (22)	13
Figure 4 : Règlement CLP pour les substances perturbatrices endocriniennes (37)	17
Figure 5 : Diagramme de flux pour la sélection des articles	29
Figure 6 : Évolution annuelle du nombre d'article publié sur l'étude de la relation entre l'exposition aux PE et l'apparition du SOPK entre 2007 et 2024	30

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les quatre phénotypes du SOPK (8)	6
Tableau 2: Équation de recherche appliquée dans la base de données Medline	26
Tableau 3: Équation de recherche appliquée dans la base de données Web of Science.....	27
Tableau 4: Équation de recherche appliquée dans la base de données Scopus	27
Tableau 5: Équation de recherche appliquée dans la base de données ClinicalTrials.go.....	27
Tableau 6: Caractéristiques bibliographiques des articles sélectionnées et des populations (type, âge et taille de l'échantillon) dans l'étude de la relation entre l'exposition aux PE et l'apparition du SOPK.	31
Tableau 7: Perturbateurs endocriniens étudiés, méthodes d'analyse des prélèvements biologiques, fréquence de détection et concentrations en PE et conclusions générales sur l'exposition aux PE dans les articles étudiés.	36

Étude de la relation entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et le développement du syndrome des ovaires polykystiques : une revue de la littérature

RÉSUMÉ

le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la maladie hormonale la plus fréquente chez la femme en âge de procréer, elle représente la première cause d'infertilité féminine. Des facteurs environnementaux peuvent favoriser son développement, parmi ceux-ci on retrouve les perturbateurs endocriniens (PE), substances à l'origine d'altérations du système hormonal.

Cette revue de la littérature étudiant le lien entre exposition aux PE et SOPK a été réalisée à l'aide de la méthodologie *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA). Les recherches ont été entreprises sur les bases de données suivantes : Medline, Scopus, Web of Science et ClinicalTrial.gov.

La stratégie de recherche a permis d'identifier 2488 articles. Après sélection sur le titre, le résumé et le texte intégral des articles, seulement 28 articles ont été inclus dans la revue de littérature. La majorité des articles inclus dans cette revue ont été réalisés en 2020, en Asie et chez des femmes âgées d'environ 30 ans. Le groupe de PE le plus étudié était celle des bisphénols. Des concentrations significativement plus élevées en PE ont été retrouvées chez les femmes atteintes de SOPK par rapport aux femmes saines pour les familles de PE suivantes : les bisphénols, les phtalates, les substances per- et polyfluoroalkylées, les pesticides, les benzophénones et enfin pour le triclosan. Cette revue de la littérature a permis de mettre en évidence un lien potentiel entre l'exposition des femmes à différents perturbateurs endocriniens et le développement du SOPK. Les différentes données récoltées au cours de ce travail tendent à démontrer l'implication de certains PE tels que les bisphénols, les phtalates ou encore les PFAS, dans la perturbation des hormones sexuelles et de la fonction ovarienne. Néanmoins, les résultats disponibles sont peu nombreux et ne permettent pas de mettre en évidence un lien de causalité clair entre exposition aux PE et développement du SOPK. Il paraît donc essentiel de poursuivre les recherches sur le sujet afin de renforcer la prévention et réduire l'exposition à ces substances.

Mots-clés : syndrome des ovaires polykystiques, perturbateurs endocriniens, revue de la littérature, bisphénols, phtalates, substances per- et polyfluoroalkylées, pesticides, benzophénones, triclosan

Study of the relationship between exposure to endocrine disruptors and development of polycystic ovary syndrome : a review of the literature

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common hormonal disorder in women of childbearing age, and is the leading cause of infertility in women. Environmental factors, including endocrine disruptors (ED), which alter the hormonal system, can contribute to its development.

This literature review studying the link between exposure to EPs and PCOS was carried out using the Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) methodology. Searches were undertaken on the following databases: Medline, Scopus, Web of Science and ClinicalTrial.gov.

The search strategy identified 2,488 articles. After selection on the basis of title, abstract and full text, only 28 articles were included in the literature review. Most of the studies included in this review were carried out in 2020, in Asia and in women aged around 30. The most studied ED group was bisphenols. Significantly higher concentrations of EPs were found in women with PCOS compared with healthy women for the following families of EPs: bisphenols, phthalates, per- and polyfluoroalkylated substances, pesticides, benzophenones and triclosan. This literature review highlighted a potential link between women's exposure to various endocrine disruptors and the development of PCOS. The various data collected in the course of this work tend to demonstrate the involvement of certain EPs, such as bisphenols, phthalates and PFASs, in the disruption of sex hormones and ovarian function. Nevertheless, the results available are few and do not allow us to establish a clear causal link between exposure to EPs and the development of PCOS. It therefore seems essential to continue research on this subject in order to strengthen prevention and reduce exposure to these substances.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, endocrine disruptors, literature review, bisphenols, phthalates, per- and polyfluoroalkylated substances, pesticides, benzophenones, triclosan