

**République Algérienne Démocratique et Populaire**



**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE**



**UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1 –**

**FACULTE DE MEDECINE**

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

**Mémoire De Fin d'Etudes**

En vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

**THEME**

***Perturbateurs endocriniens et fertilité féminine  
-Cas du bisphénol a et le syndrome des ovaires polykystiques-***

**Session : Juillet 2023**

**Présenté par :**

- AZOUT Riyane

**Devant le jury :**

- **Présidente** : Dr. ZOUANI Amina, Maitre assistante en toxicologie
- **Examinatrice** : Dr .MERZOUGUI Hana, Maitre assistante en hydro-bromatologie
- **Examinatrice** : Dr .SEMMAR Imen, Maitre assistante en hydro-bromatologie
- **Promotrice** : Pr .ARAR Karima, Maitre conférence en pharmacognosie



## **Remerciements**

Nous tenons d'abord à remercier ALLAH si puissant, si grand, si judicieux, si généreux, de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

À notre encadrante **Professeur ARAR Karima**

Pour la confiance que vous nous avez accordée, pour votre orientation, pour la pertinence de vos conseils, et pour votre disponibilité qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

À **Madame Docteur Zouani. A**

Permettez-nous de vous remercier madame la présidente, pour ce grand honneur que vous nous faites, en acceptant de présider ce jury, d'avoir pris le temps de lire et juger ce travail.

À **Madame Docteur Merzougui.H**, et à **Madame Docteur Semmar.I**

À la lumière de votre charge de travail, vous avez accepté de faire partie de notre jury, merci pour la lecture et le jugement de ce travail, malgré vos multiples occupations, veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

Nous tenons à remercier les femmes rencontrés dans le cadre de ce travail et qui ont accepté de nous donner de leur temps et de leur intimité. Nous tenons à remercier aussi toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.

---



# Dédicaces

---



*Je dédie ce travail*

*A mes très chers parents*

*« Azout Mohamed Amine » et « El-rebdi Hamida »*



*Autant de phrases et d'expressions aussi expressive soit-elle, ne sauraient exprimer ma gratitude pour votre soutien indéfectible , votre amour inconditionnel et vos prières qui m'ont comblé tout au long de mes années d'étude, je vous remercie pour avoir cru en moi lorsque personne d'autre ne le faisait et pour m'avoir soutenu à chaque étape de mon parcours.*

*A ma chère grand-mère « Attika »*

*qui est ma deuxième mère pour son soutien, sa gentillesse, son aide ,sa confiance et pour ses prières. Tes câlins réconfortants et tes mots réconfortants ont été des trésors inestimables tout au long de mon parcours, chaque instant partagé avec toi est un précieux trésor de souvenirs qui restera à jamais gravé dans mon cœur.*

*A la mémoire de mon grand père « Yekhlef »*

*Puisse dieu, le tout puissant l' avoir en sa sainte miséricorde, Mon deuxième père cette dédicace est un témoignage de mon amour éternel envers toi ,bien que ton absence soit profondément ressentie, je suis reconnaissante pour chaque moment précieux que nous avons partagé, ton héritage vit à travers moi .*





*A mes chères sœurs «Sara», «Kaouther», et «Sabrina» , à ma cousine et ma sœur «Nesrine» . Merci de ne jamais douter de moi et de contribuer à me faire relativiser les petits et grands maux de la vie et pour votre soutien et encouragement ,Je suis honorée de vous avoir à mes côtés et je suis fière de vous appeler mes sœurs.*

*A mon unique frère «Omar Tamy» tu es bien plus qu'un simple petit frère, ta présence joyeuse et ton amour inconditionnel ont été ma source de motivation et de persévérance.*

*A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé et à qui je souhaite plus de succès.*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin que ce travail soit possible, je vous dis Merci.*

*À tous ceux qui occupent une place spéciale dans mon cœur*

*Merci*



## Table des matières

Remerciements .....	III
Dédicace .....	IV
Table des matières .....	i
Liste des abréviations .....	vi
Liste des tableaux .....	ix
Liste des figures .....	x
Introduction .....	1
1 Chapitre I : Perturbateurs endocriniens : cas de Bisphénol A.....	2
1.1 Historique .....	2
1.2 Définition .....	4
1.3 Classification des perturbateurs endocriniens .....	5
1.3.1 Origine naturelle.....	5
1.3.1.1 Phyto-estrogènes .....	5
1.3.1.2 Mycoestrogènes.....	5
1.3.2 Origine synthétique .....	5
1.3.2.1 Produits chimiques synthétiques .....	6
1.3.2.2 Plastiques.....	6
1.3.2.3 Plastifiants .....	6
1.3.2.4 Pesticides .....	7
1.4 Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens.....	9
1.4.1 Effet agoniste.....	10
1.4.2 Effet antagoniste.....	10
1.4.3 Modification de l'expression des récepteurs hormonaux .....	10
1.4.4 Modification de la transduction du signal dans les cellules sensibles aux hormones .....	10
1.4.5 Induction de modifications épigénétiques dans les cellules productrices d'hormones ou répondant aux hormones.....	11
1.4.6 Modification de la synthèse des hormones .....	11
1.4.7 Altération de transport des hormones à travers les membranes cellulaires.....	11
1.4.8 Modification des niveaux d'hormones circulatoires ou la distribution des hormones .....	11
1.4.9 Métabolisme ou la clairance des hormones.....	12

1.4.10	Prolifération, Mort cellulaire ou Différenciation des cellules, tissus ou organes sensibles aux hormones.....	12
1.5	Cas du Bisphénol A.....	13
1.5.1	Définition .....	13
1.5.2	Structure et propriétés physico-chimiques du bisphénol A.....	14
1.5.3	Secteur d'utilisation du Bisphénol A .....	15
1.5.4	Voies et sources d'exposition humaine.....	17
1.5.5	Risques du bisphénol a dans l'alimentation .....	17
1.5.5.1	Interaction contenant –contenu :la migration du bisphénol A dans l'alimentation .....	17
1.5.5.2	Bisphénol A et polycarbonates.....	18
1.5.5.3	Bisphénol A et résines époxy .....	18
1.5.6	Pharmacocinétique du Bisphénol A .....	19
1.5.7	Mécanismes d'action moléculaire du bisphénol A .....	20
1.5.7.1	Récepteurs nucléaires .....	20
1.5.7.2	Récepteurs œstrogènes .....	21
1.5.7.3	Récepteur aux estrogènes couplé aux protéines G .....	21
1.5.7.4	Récepteurs Androgène .....	22
1.5.7.5	Autres récepteurs cibles de l'action du BPA .....	22
1.5.8	Effets toxiques du bisphénol A .....	23
1.5.8.1	Reproduction .....	23
1.5.8.2	Développement et le cerveau .....	24
1.5.8.3	Maladies métaboliques .....	25
1.5.8.4	Maladies cardiovasculaires, hypertension et taux de cholestérol.....	26
1.5.8.5	Hépatotoxicité .....	26
1.5.8.6	Autre effets toxiques sur la santé .....	27
1.5.9	Bisphénol et le cancer .....	30
1.5.10	Règlementation du bisphénol A .....	31
1.5.11	Dérivés du Bisphénol A .....	34
2	Chapitre II : Syndrome des ovaires polykystiques.....	36
2.1	Généralités.....	36
2.2	Définition .....	36
2.3	Critères de Rotterdam.....	39
2.4	Epidémiologie .....	40

2.5	Etiologie et facteurs de risque .....	40
2.5.1	Causes génétiques .....	40
2.5.2	Causes environnementales .....	41
2.5.2.1	Mode de vie .....	42
2.5.2.2	Perturbateurs endocriniens .....	42
2.6	Description des phénotypes de Syndrome des ovaires polykystiques .....	42
2.7	Physiopathologie et mécanisme physiopathologiques impliqués .....	43
2.7.1	Hyperandrogénie .....	44
2.7.1.1	Hyperandrogénie clinique .....	44
2.7.1.2	Hyperandrogénie biologique .....	45
2.7.2	Trouble du cycle menstruel et l'oligo-anovulation.....	45
2.7.2.1	Excès de follicules en croissance .....	46
2.7.2.2	Défaut de sélection du follicule dominant ou « follicular arrest ».....	46
2.7.3	Résistance à l'insuline et L'hyper insulinémie .....	47
2.7.4	Stress oxydant et inflammation .....	48
2.8	Risques liés au syndrome des ovaires polykystiques .....	49
2.8.1	Syndrome métabolique.....	49
2.8.2	Risque cardiovasculaire.....	49
2.8.3	Risque de cancer.....	50
2.8.3.1	Cancer de l'endomètre .....	50
2.8.3.2	Cancer de l'ovaire .....	50
2.9	Traitement .....	51
2.9.1	Contraceptifs oraux .....	51
2.9.2	Anti-androgènes .....	52
2.9.3	Sensibilisateurs de l'insuline.....	52
2.9.3.1	Metformine.....	52
2.9.3.2	Agonistes du GLP-1 .....	53
2.9.3.3	Inhibiteurs de la DPP-4 .....	53
2.9.3.4	Inositols .....	53
2.9.4	Inducteurs de l'ovulation .....	54
2.9.5	Suppléments de calcium et de vitamine D .....	54
3	Chapitre III : Relation entre le Bisphénol A et troubles reproductives : syndrome des ovaires polykystiques .....	56
3.1	Arguments épidémiologiques.....	56

3.2 Arguments expérimentaux : Etudes sur les animaux .....	62
3.2.1 Exposition néonatale au bisphénol A .....	62
3.2.2 Exposition au bisphénol A à l'âge adulte .....	63
3.3 Mécanismes d'action du bisphénol a lié au syndrome des ovaires polykystiques.....	64
3.3.1 Perturbation du Stéroïdogénèse ovarienne et hyperandrogénie .....	64
3.3.1.1 Effets du bisphénol A sur les cellules thécales .....	64
3.3.1.2 Effet du bisphénol A sur le foie .....	66
3.3.2 Perturbation de l'axe hypothalamus-hypophyse-ovarien.....	68
3.4 Augmentation du risque métabolique .....	70
3.4.1 Résistance à l'insuline .....	70
3.5 Inflammation chronique et stress oxydatif .....	71
3.6 Dysfonctionnement du tissu adipeux et obésité viscérale .....	72
3.6.1 Bisphénol a et autre maladies reproductives .....	73
3.6.1.1 Endométriose.....	73
4 Partie pratique .....	76
4.1 Objectifs .....	76
4.1.1 Objectif principal.....	76
4.1.2 Objectifs secondaires.....	76
4.2 Matériels et méthodes.....	77
4.2.1 Type d'étude.....	77
4.2.2 Description de la zone d'étude : .....	77
4.2.3 Population de l'étude.....	77
4.2.4 Sites de l'enquête .....	78
4.2.5 Modalités et déroulement de travail .....	78
4.2.6 Durée de l'étude .....	78
4.2.7 Elaboration du questionnaire .....	78
4.2.8 Facteurs étudiés .....	78
4.3 Résultats .....	80
4.4 Discussion .....	120
Conclusion.....	130
Références bibliographiques .....	I
Annexes.....	XIII
Résumé.....	
Abstract .....	

## Table des matières

---

المخلص .....

## Liste des abréviations

- AdipoQ** : gène de l'adiponectine
- AE-PCOS** : société pour l'excès d'androgène et le SOPK
- AMH** : hormone anti mullerienne
- AR** : récepteur d'androgène
- ARC** : noyau arqué
- ATP** : adénosine triphosphate
- AVPV** : neurones du noyau périventriculaire antéro-ventral
- BHE** : la barrière hémato-encéphalique
- BPA** : Bisphénol A
- BPF**: bisphénol F
- BPS**: bisphenol S
- CC** : citrate de clomifène
- CO** : contraceptifs oraux
- CPA** : cyprotérone
- CRP** : protéine C réactive
- CYP11A1** : enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol
- CYP17A1** : 17 alpha-hydroxylase
- DCI** : dchiro-inositol
- DDT** : dichlorodiphényltrichloroéthane
- DES** : diethylstilbestrol
- DHEA** : déhydroépiandrostérone
- DHEAS** : sulfate de déhydroépiandrostérone
- DHT** : 5-dihydrotestostérone
- DJT** : la dose journalière tolérable
- DPP-4** : dipeptidylpeptidase-4
- DRF** : dose de référence
- DT2** : diabète type 2
- E2** : 17 $\beta$ -estradiol
- EFSA** : autorité européenne de sécurité des aliments
- EPA** : Environmental Protection Agency
- ER** : récepteurs ostrogéniques

- ERK1/2** :extracellular signal-regulated kinases
- ERO** espèces réactive à l'oxygène
- ERR $\gamma$**  : récepteur gamma lié aux œstrogènes
- ER $\alpha$**  : récepteur d'œstrogène alpha
- ER $\beta$**  : récepteur d'œstrogène beta
- ESHRE/ASRM** : société européenne de reproduction humaine et d'embryologie et société américaine de médecine reproductive
- FCM** :food contact materiels
- FDA**: food drug administration
- FSH**: hormone de stimulation folliculaire
- FSHR**: follicle stimulating hormone receptor
- FTO**: fat mass obesity associated protein
- GLP-1** : glucagon like peptide 1
- GNRH** : hormone de libération des gonadotrophines hypophysaire
- GPR30** : récepteur aux œstrogènes couplés aux protéines G
- HDL-C** : lipoprotéines de haute densité
- HOMA**: homeostasis model assessment
- HPO**: hypothalamo-hypophyso-ovarien
- IA** : inhibiteur de l'ovulation
- IFA** : indice d'androgènes libres
- IGFBP-4** : insuline-like growth factor-binding protein 1
- IL-1** : interleukine 1
- IL-12** : interleukine 12
- IL-18** : interleukine 18
- IL-6** : interleukine 6
- IMC** : indice de masse corporelle
- INS/INIDH** : institut national de la santé /institut national de la santé infantile et du développement humain
- IPG** : inositol phosphoglycane
- IR** : résistance à l'insuline
- KATP** : canal potassique
- KISS** : neurones kisspeptine hypothalamiques
- LDL** : lipoproteine de basse densité
- LEP** : leptine

- LH** : hormone lutéinisante
- LMS** : limites de migration spécifique
- MI** : myo-inositol
- NIS** : symporteur Na/iode
- OMS** : organisation mondiale de la santé
- P450aroma** : aromatasase
- PBB** : biphényles polybromés
- PC** : polycarbonate
- PCB** : biphényles polychlorés
- PCOM** : morphologie ovarienne polykystique
- PE** : perturbateurs endocriniens
- PISSC** : programme international sur la sécurité des substances chimiques
- PPAR gamma** : récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes
- PPARG** : récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes
- PVC** : polychlorure de vinyle
- RFB** : retardateurs de flamme bromés
- SHGB** : globuline liant les hormones sexuelles
- SM** : syndrome métabolique
- StAR** : steroidogenic acute regulatory protein
- T** : testostérone
- T3** : tri-iodothyronine
- T4** : thyroxine
- TG** : triglycérides
- TR** : récepteur thyroïdien
- TSH** : thyroid stimulating hormone
- UV** : rayonnement ultraviolet
- VDR** : vitamin D receptor
- VLDL** : lipoprotéines de très faible densité
- WHtR**: waist-to-height ratio
- WWF**: world wildlife fund

## Liste des tableaux

Tableau 1: Les perturbateurs endocriniens les plus courants et leurs utilisations.....	8
Tableau 2 :propriétés physico-chimique du Bisphénol A .....	15
Tableau 3 : Sommaire de la dose journalière tolérable (DJT) ou de la dose de référence (DRF) et des limites de migration spécifiques (LMS) fixées pour le bisphénol A (BPA) dans différents pays .....	33
Tableau 4 : Critères de diagnostic du SOPK .....	38
Tableau 5 : Critères diagnostiques du SOPK selon le consensus de Rotterdam (2003). Deux critères parmi les trois suivants .....	39
Tableau 6 : les études humaines examinant la relation entre le BPA et le SOPK .....	60
Tableau 7: Dosages des paramètres hormonales.....	86
Tableau 8 : Différents traitements prescrit par le médecin .....	87

**Liste des figures**

Figure 1 : Repères historiques dans la reconnaissance des perturbations endocriniennes..... 4

Figure 2 : Les principaux mécanismes des perturbateurs endocriniens ..... 13

Figure 3 : Structure chimique du BPA ..... 14

Figure 4: Synthèse du bisphénol A à partir de la réaction du phénol avec l'acétone en présence d'un catalyseur acide. .... 14

Figure 5: Glucuronidation du BPA chez l'homme ..... 19

Figure 6: Les structures chimiques du 17 $\beta$ -estradiol et le Bisphénol A..... 21

Figure 7 : Différents mécanismes d'action du bpa sur le foie..... 27

Figure 8: les effets du bisphénol A sur le système immunitaire ..... 28

Figure 9 : Les effets du bisphénol a sur différent organes ..... 29

Figure 10 : Schéma illustrant les mécanismes de toxicité du BPA ..... 30

Figure 11 : Etiquettes du BPA selon la réglementation européenne..... 33

Figure 12 :Structures chimiques du BPA (A), du BPS (B) et BPF (C) (41)..... 34

Figure 13: ovaires polykystiques..... 37

Figure 14: Aspect échographique d'ovaires polykystiques ..... 37

Figure 15: Le SOPK et les gènes associés ..... 41

Figure 16 : Le score de Ferriman et Gallwey modifiée..... 45

Figure 17 : développement du follicule ovarien ..... 47

Figure 18 : Le rôle de l'hyperinsulinémie dans le SOPK ..... 48

Figure 19:Niveaux urinaires de bisphénol A (U-BPA) chez les femmes atteintes de SOPK (n=86) et des témoins (n=32). SOPK ..... 57

Figure 20: Concentration de BPA dans le liquide folliculaire ..... 58

Figure 21 : Ovaires de PND80 colorés avec H&E..... 62

Figure 22: Effet du BPA sur la concentration sérique d'E2 ..... 63

Figure 23: Stéroïdogénese ..... 65

Figure 24: Effets du bpa sur la steroidogénese ..... 66

Figure 25 Représentation globale de la forme du ruban du complexe de liaison de la SHBG avec le BPA..... 67

Figure 26 : Relation bidirectionnelle entre le BPA et l'hyperandrogénie..... 67

Figure 27 : Mécanisme d'interaction entre le Bisphenol A et les androgènes..... 68

Figure 28: Effet du bisphénol A (BPA) sur l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. .... 70

Figure 29:Impact potentiel du BPA sur la dynamique ..... 72

Figure 30 : Effets du BPA dans la pathogenèse du SOPK.....	73
Figure 31 : carte géographique de la wilaya de Blida .....	77
Figure 32: Répartition des femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques selon l'âge 80	
Figure 33 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon le statut marital.....	81
Figure 34: Répartition des femmes avec SOPK selon le niveau d'études.....	82
Figure 35: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la profession.....	83
Figure 36: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon l'âge de diagnostic .....	84
Figure 37: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la présence d'antécédents d'hyperandrogénie.....	85
Figure 38 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la présence ou l'absence d'un lien de parenté .....	89
Figure 39 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon le type de lien parenté .....	90
Figure 40: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon l'indice de masse corporelle .....	91
Figure 41: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon le tour de taille .....	92
Figure 42 : répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon le caractère de cycle .....	93
Figure 43: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon le régime alimentaire.....	94
Figure 44: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de leur consommation des aliments à IG élevée .....	95
Figure 45: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation des légumes et fruits par jour .....	96
Figure 46: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation des glucides raffinés par semaine.....	97
Figure 47: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon leur consommation des graisses insaturées par semaine .....	98
Figure 48: Répartitions des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon leur fréquence de consommation des produits laitiers par semaine .....	99

Figure 49:répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation des aliments gras ou frit par semaine .....	100
Figure 50 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation de viande par mois .....	101
Figure 51 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation de poisson par mois .....	102
Figure 52:Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation de tomate de conserve par semaine .....	103
Figure 53: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation de maïs de conserve par semaine .....	104
Figure 54 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation de champignon de conserve par semaine .....	105
Figure 55:Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation de thon de conserve par semaine.....	106
Figure 56:Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation de conserve par semaine.....	107
Figure 57:Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation de confiture de conserve par semaine .....	108
Figure 58 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la lecture des compositions des produits avant l'achat .....	109
Figure 59 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon l'utilisation du plastique dans la conservation des aliments .....	110
Figure 60 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystique selon l'utilisation de la micro-onde pour le réchauffement ou la décongélation des aliments .....	111
Figure 61 :Répartition des femmes avec un SOPK selon la nature des récipients choisis lors l'utilisation du micro-ondes .....	112
Figure 62 : répartition des femmes avec SOPK selon l'utilisation des produits cosmétiques	113
Figure 63: Répartition des femmes qui vérifient les ingrédients des produits cosmétiques avant de les acheter .....	114
Figure 64: répartition des femmes avec SOPK selon la fréquence d'utilisation des déodorants et anti transpirants par semaine .....	115
Figure 65 : Répartition des femmes avec SOPK selon la fréquence d'utilisation de teinture des cheveux par an.....	116

Figure 66: répartition des femmes avec SOPK selon la fréquence d'utilisation des crèmes hydratantes par semaine ..... 117

Figure 67 : Répartition des femmes avec SOPK selon la fréquence d'utilisation des lotions de corps et mains par semaine..... 118

Figure 68 : Répartition des femmes avec SOPK selon la fréquence d'utilisation des produits de maquillage par semaine ..... 119

---

# **Introduction**

---

## Introduction

Au cours des dernières décennies, nous observons une préoccupation croissante concernant la diminution de la fertilité chez les femmes. Des études et des recherches ont révélé des tendances alarmantes montrant une réduction de la fertilité féminine. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à cette diminution, tels que l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit les perturbateurs endocriniens (PE) comme « des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle, étrangères à l'organisme, qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants » (OMS 2002). Si de nombreuses définitions coexistent dans le paysage scientifique, l'idée générale reste celle de composés ayant une interaction avec le système endocrinien.

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques présentes dans de nombreux produits de consommation courants, tels que les plastiques, les cosmétiques, les produits de nettoyage et les pesticides, qui peuvent interférer avec le fonctionnement normal du système hormonal. Parmi ces perturbateurs endocriniens, le bisphénol A (BPA) est l'un des composés chimiques les plus étudiés en raison de sa présence omniprésente dans notre environnement quotidien.

Les perturbateurs endocriniens ont été identifiés comme des facteurs pouvant avoir un impact sur la fertilité féminine, notamment en ce qui concerne le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Le SOPK est un trouble hormonal courant chez les femmes en âge de procréer. Ce syndrome peut entraîner des difficultés à concevoir naturellement. Parmi les nombreux facteurs pouvant influencer la santé reproductive chez les femmes atteintes du SOPK, l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Cette exposition aux perturbateurs endocriniens peut potentiellement aggraver les symptômes du SOPK et avoir des effets néfastes sur la santé reproductive des femmes atteintes de ce syndrome.

Le lien entre les perturbateurs endocriniens et la fertilité féminine suscite un intérêt croissant dans le domaine de la santé reproductive.

Cette étude s'appuiera sur une revue exhaustive de la littérature scientifique récente, en mettant l'accent sur les études épidémiologiques, les recherches expérimentales et les essais cliniques pertinents et les résultats des études in vitro et in vivo, pour mieux comprendre les

mécanismes spécifiques impliqués dans l'interaction entre le bisphénol A et le syndrome des ovaires polykystiques et de comprendre les mécanismes sous-jacents par lesquels le bisphénol A peut influencer la survenue et la progression du syndrome des ovaires polykystiques, ainsi que ses conséquences sur la fertilité féminine . Nous examinerons les effets du bisphénol A sur la régulation hormonale, le développement folliculaire, la qualité des ovules et les troubles métaboliques associés au SOPK.

Cette étude vise à évaluer l'exposition des femmes atteintes du SOPK aux perturbateurs endocriniens, en se concentrant spécifiquement sur l'alimentation et l'utilisation de produits cosmétiques. Dans le cadre de cette recherche, un questionnaire a été élaboré afin de collecter des données sur les habitudes alimentaires et l'utilisation de produits cosmétiques des participantes, en mettant l'accent sur les éventuelles sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens. L'objectif principal de ce questionnaire est d'évaluer le degré d'exposition individuelle des femmes atteintes du SOPK à ces substances potentiellement nocives.

Cette étude contribuera à sensibiliser davantage à l'importance de réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens chez les femmes atteintes du SOPK et à informer les stratégies de prévention et de prise en charge adaptées. En identifiant les sources les plus prédominantes d'exposition, des mesures pourront être prises pour minimiser les risques potentiels et promouvoir la santé reproductive chez ces femmes.

---

**Synthèse**

**Bibliographique**

---

---

**Chapitre I :**

**Perturbateurs endocriniens : cas**

**de Bisphénol A**

---

## 1 Chapitre I : Perturbateurs endocriniens : cas de Bisphénol A

Les produits chimiques naturels et artificiels peuvent imiter ou perturber le système endocrinien, un réseau de communication complexe entre le système nerveux et des fonctions biologiques clés telles que la reproduction, l'immunité, le métabolisme et le comportement

Ces composés, connus sous le nom de perturbateurs endocriniens, sont présents dans les pesticides, les métaux et plusieurs produits de la vie courante, notamment les bouteilles en plastique et les contenants alimentaires, les détergents, les retardateurs de flamme, les jouets et les cosmétiques. En raison de leur extrême diffusion dans la vie quotidienne, les PE ont fait l'objet de recherches intensives de la part de la communauté médicale, principalement pour clarifier leur rôle en tant que facteurs de risque et/ou déclencheurs de pathogènes. (1)

### 1.1 Historique

Bien que la perturbation endocrinienne ne fasse l'objet d'une attention particulière que depuis les années 1990, le phénomène est connu depuis bien plus longtemps que cela.

Dans les années 1920, les éleveurs de porcs des États-Unis se sont inquiétés du manque de fertilité des troupeaux de porcs nourris avec des céréales moisies. Cette situation a été exacerbée dans les années 1940, lorsque des éleveurs de moutons de l'Australie occidentale ont fait état de l'infertilité de leurs moutons après avoir brouté des champs spécifiques de trèfle. Des recherches plus récentes ont montré que les raisons sous-jacentes étaient la consommation de composés œstrogéniques contenus dans la moisissure (mycoestrogènes) ou dans la matière végétale (phytoestrogènes), qui perturbaient la fertilité par leur puissante activité œstrogénique (2)

Dans les années 1950, des chimistes londoniens dirigés par Sir Charles Dodds ont synthétisé une gamme de produits chimiques avec des propriétés œstrogéniques dans le but d'étudier les mécanismes d'action des œstrogènes. C'est ainsi que l'on s'est rendu compte de la valeur médicale potentielle de ces composés et qu'une nouvelle industrie des hormones synthétiques est née, conduisant finalement au développement de contraceptifs oraux et de l'hormonothérapie substitutive(2)

En 1962, Rachel Carson a publié le livre *Printemps silencieux*, dans lequel elle mettait en garde contre les conséquences à long terme de la contamination de l'environnement par des substances chimiques artificielles, notamment par l'utilisation agricole libérale de pesticides et

d'herbicides. Elle décrit la perte déjà évidente de la faune et de la flore due à la contamination chimique des sols et prédit le pire à venir si l'utilisation des produits chimiques continuait à augmenter sans contrôle. Au cours des décennies suivantes, les propriétés de perturbation endocrinienne du pesticide dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT) et de ses métabolites ont été signalées chez les oiseaux et les mammifères, ce qui a coïncidé avec des mises en garde controversées sur les conséquences plus étendues de la pollution des populations sauvages par les composés organochlorés.(2)

Cette préoccupation a conduit à des réunions pour discuter de ces questions, la première étant la conférence Wingspread du World Wildlife Fund (WWF) qui s'est tenue dans le Wisconsin aux États-Unis en 1991. C'est là que le terme de perturbateur endocrinien a été proposé pour la première fois, et la déclaration de consensus publiée l'année suivante était très claire et toujours d'actualité. En Europe, en 1996, la réunion de Weybridge a rapporté des résultats similaires, qui ont été repris au cours des 15 dernières années. D'autres pays, dont l'Australie, la Corée du Sud et le Japon, ont organisé des réunions similaires. (2)

En 1998, l'Agence américaine pour la protection de l'environnement (EPA) a annoncé le programme de dépistage des perturbateurs endocriniens, qui a été mandaté par la loi sur la protection de la qualité des aliments et la loi sur la salubrité de l'eau potable pour établir un cadre pour l'établissement des priorités, le dépistage et l'essai de plus de 85 000 produits chimiques dans le commerce. Le concept de base du programme était que l'établissement des priorités serait basé sur les informations existantes concernant les utilisations des produits chimiques, le volume de production, l'activité structurelle et la toxicité. (2)

En 2009, après 18 ans de recherche après la réunion de Wingspread, une déclaration scientifique a été publiée par l'Endocrine Society of the United States, qui décrit les mécanismes et les effets des perturbateurs endocriniens et montre comment les études expérimentales et épidémiologiques convergent avec les observations cliniques humaines "pour impliquer les perturbateurs endocriniens comme une préoccupation importante pour la santé publique". En 2013, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et le Programme des Nations Unies pour l'Environnement Programme (PNUE) ont publié une étude (le rapport le plus complet sur les PE à ce jour) demandant de poursuivre les recherches afin de comprendre pleinement l'association entre les PE et les risques pour la santé des êtres humains et des animaux(2)



**Figure 1 : Repères historiques dans la reconnaissance des perturbations endocriniennes(2).**

## 1.2 Définition

Un perturbateur endocrinien est selon l'Organisation Mondiale de la Santé 2002« une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations ».(3)

Les perturbateurs endocriniens sont définis comme des substances chimiques exogènes ou des mélanges de substances chimiques qui interfèrent avec l'un des aspects de l'action hormonale(3)

L'Endocrine Society a défini les perturbateurs endocriniens comme "un produit chimique exogène, ou un mélange de produits chimiques, qui peut interférer avec n'importe quel aspect de l'action hormonale".(4)

Le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISSC) suggère que "les perturbateurs endocriniens sont des substances exogènes qui modifient de nombreuses fonctions endocrines et hormonales dans l'organisme, entraînant ainsi diverses anomalies". De manière générale, on peut dire que les perturbateurs endocriniens sont des substances pénétrant dans l'organisme qui affectent la synthèse, le métabolisme et l'excrétion des hormones impliquées dans l'homéostasie et les processus de développement(5)

En outre, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) estime que la plupart des perturbateurs endocriniens sont des substances artificielles qui interfèrent avec le système endocrinien en liant les récepteurs hormonaux et/ou en régulant l'expression génomique.(6)

### **1.3 Classification des perturbateurs endocriniens**

Les PE sont très hétérogènes et peuvent être classés en deux catégories selon leur origine :

#### **1.3.1 Origine naturelle**

On trouve les perturbateurs endocriniens naturels dans l'alimentation humaine et animale. L'alimentation humaine contient plusieurs composés œstrogéniques faibles non stéroïdiens d'origine végétale. Ils sont produits soit par les plantes elles-mêmes (phytoestrogènes), soit par des champignons qui infectent les plantes (mycoestrogènes). (Génistéine ; Coumestrol et Zéaralénone)(7)

##### **1.3.1.1 Phyto-estrogènes**

(Phyto ; du mot grec pour plante) sont des composés organiques produits naturellement par les plantes qui ont la capacité d'imiter ou d'interférer avec l'action des œstrogènes. D'un point de vue chimique, les phyto-œstrogènes peuvent être divisés en trois classes principales : les flavonoïdes (flavones, isoflavones, flavanones et chalcones) tels que la génistéine, la naringénine et le kaempférol ; les coumestans (tels que le coumestrol) ; et les lignanes (tels que l'entérodiol et l'entérolactone)(2,7).

##### **1.3.1.2 Mycoestrogènes**

Sont des composés produits par des champignons qui possèdent une activité œstrogénique. La zéaralénone, un métabolite fongique, en est le principal représentant. Et (lactone d'acide résorcylique) ou ses dérivés, qui ont été associés à des syndromes œstrogéniques chez les bovins nourris avec des céréales infectées par des moisissures. Les mycoestrogènes sont couramment présents dans les céréales stockées et peuvent donc être consommés dans les aliments.(2,7)

#### **1.3.2 Origine synthétique**

Ces derniers peuvent être regroupés comme suit : (7)

### 1.3.2.1 Produits chimiques synthétiques

- **Biphényles polychlorés (PCB)** : sont des composés organiques chlorés utilisés comme isolants dans les transformateurs, condensateurs électriques, dans les gaines des câbles électriques et de nombreuses autres applications. leur production a été largement arrêtée dans les années 1970, Plusieurs congénères et mélanges de PCB ont été signalés comme ayant des effets neurotoxiques, cancérigènes, immunotoxiques, hépatotoxiques, néphrotoxiques et cytotoxiques dans divers modèles expérimentaux ainsi que dans des études sur l'homme.(4)
- **Biphényles polybromés (PBBs)**,
- **Dioxines**

### 1.3.2.2 Plastiques

Le bisphénol A était autrefois fréquemment utilisé dans les récipients à base de plastique, ainsi que dans le revêtement à base d'époxy des conserves alimentaires. Cependant, en raison de ses effets dangereux sur l'être humain, ce composé n'est plus utilisé dans les biberons. Le composé est toujours utilisé dans de nombreux récipients, notamment dans le revêtement époxy des conserves alimentaires utilisées pour les soupes, les légumes, etc. Le revêtement est utilisé pour assurer une protection contre les agents pathogènes. Mais comme il est en contact direct avec les aliments, ceux-ci peuvent se retrouver dans les aliments et finalement dans l'être humain.(7)

### 1.3.2.3 Plastifiants

Les phtalates sont des esters de l'acide phtalique et sont principalement utilisés comme plastifiants pour augmenter la flexibilité, la transparence et la durabilité des matériaux plastiques. On les trouve dans de nombreux produits de consommation en plastique, notamment les adhésifs et les colles, les peintures, les emballages, les jouets pour enfants, l'électronique, les revêtements de sol, les équipements médicaux, les produits de soins personnels, les désodorisants, les produits alimentaires, les produits pharmaceutiques et les textiles. L'exposition aux phtalates peut être directe ou résulter de la lixiviation du produit ou des récipients en plastique dans lesquels le produit est stocké. Les phtalates sont physiquement liés aux plastiques, mais pas par une liaison covalente ; par conséquent, une certaine perte peut se produire, en particulier sous l'effet de la chaleur ou des solvants. (2)

#### 1.3.2.4 Pesticides

Les pesticides sont généralement formulés dans l'intention de cibler les systèmes reproductifs et neuronaux des organismes. Toutefois, étant donné que ces processus ressemblent au système physiologique normal de l'homme, il semble que ces produits chimiques puissent également avoir un impact sur le fonctionnement normal du corps humain.

Les pesticides couramment utilisés, tels que le DDT, et le chlorpyrifos, entrent dans cette catégorie.

- **DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane)** : Ce composé était autrefois utilisé de manière aléatoire comme pesticide dans les secteurs agricoles, pour la production de cultures et de bétail, dans les ménages, les jardins, les lieux publics et les institutions, mais il a été interdit à cause de ces effets toxiques. Le DDT peut interférer avec les systèmes thyroïdiens, œstrogènes, androgènes, rénine-angiotensine, insuline et neuroendocriniens qui peuvent directement influencer les systèmes reproductifs, cardiovasculaires et métaboliques du corps humain.
- **Pesticides organophosphorés** : sont les tueurs d'insectes les plus couramment utilisés et le chlorpyrifos est un exemple unique de cette classe d'insecticides. Cet insecticide est utilisé à la fois dans les ménages et dans le secteur agricole et d'autres lieux de travail pour lutter contre les insectes nuisibles. Cependant, des études confirment que ce composé est hautement toxique, en causant une génotoxicité, immunotoxicité, cytotoxicité, stress oxydatif, neurotoxicité et mutagénicité.(8)

**Plomb** est un composé naturel et est régulièrement utilisé dans les mines, les fonderies, les raffineries, l'essence au plomb, les batteries au plomb, les peintures, les bijoux, les produits pour enfants et dans de nombreux autres produits.(7)

**Retardateurs de flamme bromés (RFB)** sont désormais largement utilisés dans différents produits que nous utilisons régulièrement dans notre vie quotidienne. Ces produits peuvent être des ordinateurs, des appareils électroniques et des équipements électroniques, des textiles, des meubles en mousse, des mousses isolantes et d'autres matériaux de construction.(7)

**Parabènes** sont un groupe d'esters d'alkyle de l'acide p-hydroxybenzoïque qui sont utilisés comme agents antimicrobiens et conservateurs dans les produits de soins personnels (PCP),

les aliments et les produits pharmaceutiques. Le méthylparabène (MP) et le propylparabène (PP), accompagnés de l'éthylparabène (EP), du butylparabène (BP) et du benzylparabène (benzyl P) sont parmi les plus utilisés la principale voie d'exposition aux parabènes est considérée comme étant la voie cutanée à partir des produits de soins personnels.(9)

Les parabènes exercent des effets œstrogéniques par l'intermédiaire des RE qui augmentent avec la longueur et la ramification de la chaîne alkyle par l'imitation des effets du 17β-estradiol en se liant aux RE. il a également été démontré que les parabènes agissaient comme des antiandrogènes et affectaient la fonction thyroïdienne(9)

**Triclosan** (2, 4, 4 1-trichloro-2 1-hydroxy-diphényl éther) est largement utilisé dans les produits de soins personnels, les produits ménagers, les produits pharmaceutiques, les produits vétérinaires et les produits industriels en raison de ses propriétés antibactériennes et antifongiques à large spectre. Le TCS pénètre généralement dans l'organisme par ingestion ou par contact avec la peau et les muqueuses, bien que l'inhalation de produits tels que les désodorisants en aérosol ou les désodorisants d'intérieur puisse également constituer une voie d'exposition. (9)

Le tableau suivant représente les PE les plus courants et leurs utilisations;

**Tableau 1 : Les perturbateurs endocriniens les plus courants et leurs utilisations**

(10)

Origine	Classe	Molécule	Environnement domestique	Voie d'exposition
Naturelle	Phyto-estrogènes	Genestine	Plantes/épices/ chaîne alimentaire	Voie alimentaire
	Myco-estrogènes	Zéaralenone	Céréales	Voie alimentaire
De synthèse	Estrogènes de synthèse	DES	Thérapeutique	
		Éthinyl-estradiol	Contraception	Voie alimentaire
Polluant chimique		Zeranol	Usage vétérinaire	Voie alimentaire
Agricole	Pesticides			
	Organochlorés	Méthoxychlore Chlordane, chlordécone,...	Légumes/fruits	Voie alimentaire
	Organophosphorés	Chlorpyrifos	Légumes/fruits	Voie alimentaire
Industriel	Plastiques	Bisphénols	Isolant électrique	Voie alimentaire

		polychlorés (PCB)		
		Bisphénol A (BPA)	Plastiques, contenant, résines dentaires, PVC	Voie aérienne, cutanée et alimentaire/ Perfusion
		Phtalates	Plastiques	Voie alimentaire/ Perfusion
	Retardateurs de flamme	Bisphényls polybromés (PBB, PBDE)	Jouets, tapis, textile	Voie alimentaire, percutanée
	Solvants	Hexachlorobenzène (HCH)	Produits ménagers	Voie alimentaire/ percutanée
	Conservateurs	Parabène	Cosmétiques	Voie alimentaire, percutanée
	Déchets industriels	Dioxine	Incinérateur	Voie aérienne
		Benzopyrène	Fumée/tabac	Voie aérienne
		Hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAH)		Voie aérienne
Métaux lourds	Cadmium	Tabac	Voie aérienne	

#### 1.4 Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens

Les PE constituent un groupe hétérogène de composés chimiques synthétiques et naturels, dont la structure comporte pour la plupart des groupes phénol, ce qui leur confère une affinité pour les récepteurs des hormones stéroïdes : œstrogènes, progestérone et androgènes. Les PE ont des effets agonistes ou antagonistes sur les récepteurs nucléaires, qui sont leurs principales cibles. Parmi eux, la plus grande préoccupation sanitaire est liée aux plastifiants (phtalates et bisphénol A (BPA) et son dérivé le bisphénol S) et aux pesticides : DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), chlorpyrifos, méthoxychlore, fongicides (vinclozoline), herbicides, polychlorobiphényles, retardateurs de flamme bromés et substances per- et polyfluoroalkyles, dont les effets sur la santé sont décrits dans de nombreuses publications.(10)

Les perturbateurs endocriniens présentent les mêmes caractéristiques que les hormones. Ils interfèrent d'une manière ou d'une autre avec la fonction de ces hormones et, ce faisant, peuvent altérer la fonction endocrinienne au point d'avoir des effets néfastes sur la santé de l'homme .Les mécanismes par lesquels les perturbateurs endocriniens peuvent

interrompre le système endocrinien et altérer les fonctions hormonales ont été prédits par les chercheurs à partir d'études animales(7)

Les mécanismes caractéristiques des perturbateurs endocriniens sont : (11,12)

#### **1.4.1 Effet agoniste**

Les perturbateurs endocriniens interagissent avec les récepteurs hormonaux et les activent, Comme les hormones agissent par le biais d'interactions très spécifiques avec des récepteurs, l'activation inappropriée de ces récepteurs peut produire des effets graves et permanents. Parmi les PE qui agissent en tant qu'agonistes des récepteurs, on peut citer le propylparabène, un produit chimique utilisé dans les produits de soins personnels et les aliments transformés en tant qu'agent antimicrobien, qui se lie aux récepteurs ER

#### **1.4.2 Effet antagoniste**

Les PE antagonisent avec les récepteurs hormonaux. De même qu'une hormone agit par le biais d'interactions spécifiques avec les récepteurs, le fait d'empêcher les hormones endogènes d'interagir sur ces sites peut être préjudiciable. Parmi les PE qui agissent comme des antagonistes hormonaux, on peut citer l'oxybenzone, un produit chimique de protection contre les UV largement utilisé dans les produits de soins personnels, qui possède des propriétés d'antagoniste des récepteurs de l'androgène

#### **1.4.3 Modification de l'expression des récepteurs hormonaux**

Puisque les récepteurs hormonaux sont des médiateurs de l'action hormonale, leur modèle d'expression spatio-temporelle détermine leur réponse aux signaux hormonaux. Les PE peuvent moduler l'expression, l'internalisation et la dégradation des récepteurs hormonaux. Parmi les PEs on cite le phtalate de bis (2-éthylhexyle) réduit l'expression du récepteur minéral corticoïde (aldostérone) dans les testicules de souris adultes.

#### **1.4.4 Modification de la transduction du signal dans les cellules sensibles aux hormones**

La liaison d'une hormone à un récepteur déclenche des cascades de signalisation intracellulaire en aval qui dépendent des propriétés spécifiques du récepteur et du tissu de la cellule cible. Le nonylphénol et l'octylphénol, des produits chimiques largement utilisés

comme surfactants et détergents, ils peuvent tous les deux se lier à la membrane ER dans les cellules hypophysaires et modifier l'activation des cascades de signalisation intracellulaire.

#### **1.4.5 Induction de modifications épigénétiques dans les cellules productrices d'hormones ou répondant aux hormones**

Les hormones comme les PE peuvent modifier le destin des cellules en altérant les processus épigénétiques, en particulier lorsque les expositions ont lieu à des moments critiques du développement. Un exemple de ce type de PE est le diéthylstilbestrol (DES),

L'exposition au DES pendant le développement précoce modifie la méthylation globale de l'ADN et réduit l'expression des histones désacétylases dans l'utérus

#### **1.4.6 Modification de la synthèse des hormones**

La synthèse des hormones est régulée par des mécanismes de feed-back endocrinien intracellulaires et à distance. Parmi les PE qui perturbent la synthèse hormonale : le perchlorate peut bloquer l'absorption de l'iode dans les cellules thyroïdiennes, inhibant ainsi la synthèse des hormones thyroïdiennes, et les phtalates qui modifient la synthèse de la testostérone dans les testicules et entraînent une insuffisance androgénique.

#### **1.4.7 Altération de transport des hormones à travers les membranes cellulaires**

Les hormones qui ne sont pas lipophiles, y compris les hormones peptidiques et les hormones thyroïdiennes, sont sélectivement transportées à travers les membranes. Elles ont donc besoin de transporteurs pour sortir des cellules où elles sont synthétisées et pour entrer dans leurs cellules cibles. Le perchlorate est un PE qui modifie le transport de l'hormone thyroïdienne à travers les membranes cellulaires en agissant comme un inhibiteur compétitif du le symporteur Na/iode(NIS)

#### **1.4.8 Modification des niveaux d'hormones circulatoires ou la distribution des hormones**

Les hormones sont généralement présentes dans le sang à de faibles concentrations et peuvent être liées à des protéines à faible ou forte affinité. Cela permet de réguler en temps voulu les concentrations bioactives des hormones endogènes. Les PE peuvent altérer la capacité des hormones à se lier aux protéines sanguines, ce qui peut ensuite modifier la cinétique des hormones dans le sang Parmi les exemples de PE qui modifient la liaison aux

protéines sériques, on peut citer les insecticides dieldrine, qui entre en compétition avec l'œstradiol pour la liaison aux protéines plasmatiques, et le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), qui entre en compétition avec la testostérone

#### **1.4.9 Métabolisme ou la clairance des hormones**

Les perturbateurs endocriniens modifient la dégradation ou l'élimination des hormones. Les concentrations sanguines d'hormones sont une caractéristique de l'équilibre entre la production d'hormones, leur métabolisme et leur excrétion. Parmi les exemples de PE qui modifient la dégradation des hormones, on peut citer les PCB qui affectent les sulfotransférases des œstrogènes, des enzymes qui métabolisent normalement les œstrogènes endogènes en stéroïdes moins actifs et plus solubles dans l'eau. La réduction de l'expression de la sulfotransférase entraîne des concentrations plus élevées d'œstrogènes ayant la plus grande affinité pour le ER.

#### **1.4.10 Prolifération, Mort cellulaire ou Différenciation des cellules, tissus ou organes sensibles aux hormones**

Les hormones affectent la structure et l'organisation des tissus en influençant le devenir des cellules (par exemple, la prolifération, la migration ou la différenciation cellulaire) et/ou la mort (c'est-à-dire l'apoptose ou la nécrose) au cours du développement et à l'âge adulte. À l'âge adulte, de nombreux organes endocriniens sains ont un nombre de cellules relativement stable (notamment les glandes surrénales et le pancréas), tandis que d'autres organes endocriniens ou tissus sensibles aux hormones dépendent de la croissance cellulaire pour fonctionner normalement (comme les testicules pour la formation des spermatozoïdes, l'endomètre utérin et la muqueuse vaginale). L'atrazine, un herbicide largement utilisé, est un exemple de PE ayant de tels effets. L'exposition à l'atrazine au cours du développement précoce modifie la différenciation sexuelle des gonades.

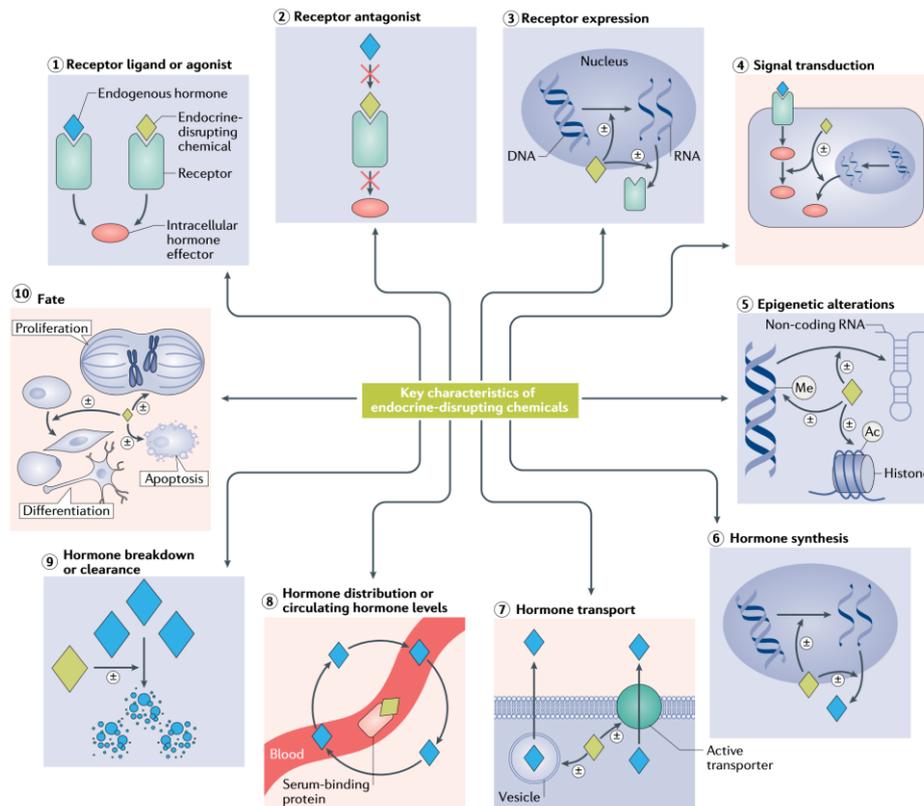


Figure 2 : Les principaux mécanismes des perturbateurs endocriniens(11)

## 1.5 Cas du Bisphénol A

### 1.5.1 Définition

Le bisphénol A (BPA, 2,2-bis[4-hydroxyphényl]propane) est un produit chimique de synthèse capable de modifier ou d'interagir avec le système endocrinien de l'organisme ; il est largement utilisé depuis des décennies dans le revêtement intérieur des conserves et des boissons, dans l'emballage des préparations pour nourrissons et des biberons, dans les implants dentaires et dans les tickets de caisse.(13)

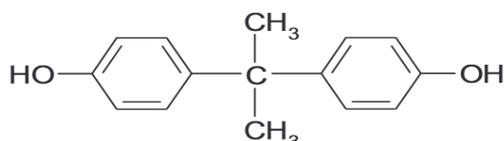
Il a été synthétisé pour la première fois en 1891 par le chimiste russe Aleksandr Dianin, mais jusqu'au début des années 1930, ses propriétés et son activité œstrogénique n'étaient pas connues. En 1938, Dodds et ses collègues ont étudié les propriétés biologiques de divers bisphénols et ont détecté les propriétés œstrogéniques du bisphénol A. Dans cette étude, ils ont conclu que la capacité œstrogénique des bisphénols est liée à la présence de groupes OH en position para(14)

Malgré ça l'utilisation du BPA a duré jusqu'en 1993, lorsque Krishnan et ses collègues ont redécouvert le bisphénol A (BPA) en tant que composé biologiquement actif semblable à l'œstrogène dans des flacons de laboratoire couramment utilisés, fabriqués à partir du "plastique de tous les jours", le polycarbonate. Ils ont observé que le BPA était libéré des bouteilles en plastique dans l'eau pendant le processus d'autoclavage(15)

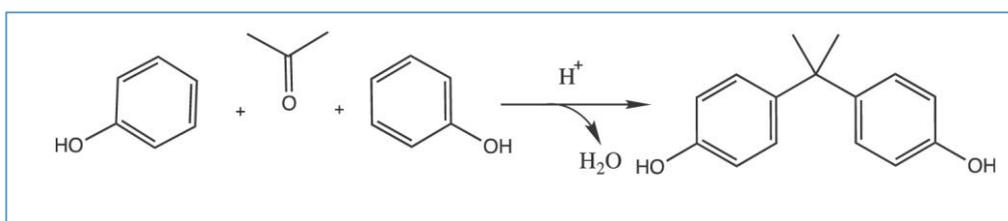
### 1.5.2 Structure et propriétés physico-chimiques du bisphénol A

Le bisphénol A (BPA) est un composé organique classé dans le groupe des phénols. Selon l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC), son nom est 4,4'-dihydroxy-2,2-diphénylpropane, numéro CAS 80-05-7. Il est produit synthétiquement par la réaction du phénol avec l'acétone en présence d'une résine échangeuse d'ions fortement acide comme catalyseur.(figure 04) Le bisphénol A est très soluble dans l'éthanol, l'acide acétique et l'éther diéthylique, et les graisses et moins soluble dans l'eau.(16)

Le BPA appartient au groupe de phénols dont le groupe hydroxyle est directement lié à l'anneau aromatique. La présence de groupes hydroxyles dans le BPA détermine sa bonne réactivité. Comme d'autres phénols, le BPA peut être converti en éthers, esters et sels. (17)



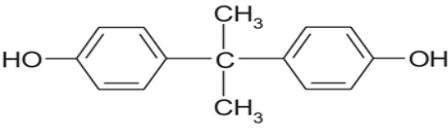
**Figure 3 : Structure chimique du BPA(17)**



**Figure 4: Synthèse du bisphénol A à partir de la réaction du phénol avec l'acétone en présence d'un catalyseur acide. (14)**

Le tableau ci-dessous représente les propriétés physico-chimiques du BPA(17)

**Tableau 2 :propriétés physico-chimique du Bisphénol A**

<i>Structure chimique</i>	
<b>Etat physique</b>	substance solide cristalline blanche, sous forme de paillettes ou de cristaux entiers, à l'odeur délicate de phénol
<b>Point de fusion</b>	156 °C
<b>Point d'ébullition</b>	220 °C (à une pression de 5 hPa).
<b>densité</b>	1,195 g l1 (à 25°C).
<b>T° de combustion</b>	79,4°C
<b>poids moléculaire</b>	228,28 g cm <sup>3</sup>
<b>la formule chimique</b>	C15H16O2

### 1.5.3 Secteur d'utilisation du Bisphénol A

Le BPA est l'un des produits chimiques les plus abondants dans le monde. Il a été synthétisé pour la première fois par Alexander Pavlovich Dianin en 1891 et a été reconnu en 1930 par le chimiste britannique Charles Edward Dodds comme étant un œstrogène artificiel.

Dans les années 1950, le BPA a été redécouvert en tant que composé pouvant être polymérisé pour fabriquer du plastique polycarbonate et, depuis lors, il est couramment utilisé dans l'industrie du plastique. (18)

Le BPA fait partie des substances chimiques produites en grandes quantités. En 2022 la production annuelle de BPA a dépassé les 10 millions de tonnes et sa production continuera à augmenter à un taux de croissance annuel moyen de 3,48 % au cours de la période de prévision jusqu'en 2032. En raison de leurs bonnes propriétés mécaniques, de leur faible adsorption d'humidité et de leur stabilité thermique, les polymères synthétiques fabriqués à partir de BPA sont utilisés dans la production de divers produits. (18)

Environ 30 % du volume de BPA produit dans le monde est utilisé pour fabriquer des résines époxydes, 65 % est utilisé dans la fabrication de polycarbonate (PC) via le processus de polymérisation, et les 5 % restants sont utilisés dans d'autres applications.(18)

➤ **Polycarbonate**

Le polycarbonate est un polymère thermoplastique qui, en raison de sa solidité et de sa résistance aux rayures, peut être utilisé dans des applications techniques pour remplacer l'acier ou le verre dans l'électronique (par exemple, les protections d'écran de téléphone portable), les équipements de sécurité, l'automobile et toute une série d'articles de consommation, tels que les lentilles de contact et les lunettes, les biberons, les disques compacts, les vidéodisques numériques, les cosmétiques, les jouets et, y compris les bouteilles de boissons réutilisables. 3% de la production de polycarbonate est utilisée dans la fabrication de matériaux et d'objets pouvant entrer en contact avec des aliments ou des boissons : bouteilles, assiettes, mug en plastique réutilisables, couverts micro-ondes, contenants en plastique pour conserver les aliments de type Tupperware. (18,19)

➤ **Résine époxy**

Les résines époxy sont utilisées comme revêtements protecteurs pour les équipements métalliques, les boîtiers et les tuyaux, les revêtements de boîtes de conserves, les revêtements de sol (carreaux en plastique et en bois), les produits à base de bois, et comme composites dans les peintures. elles présentent une activité thermique élevée et fongicide (agent antifongique) et sont également utilisées comme mastic en dentisterie en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires.(18)

➤ **Autres**

Donc on peut trouver le bpa dans la composition de différents produits tel que :

- Les appareils électroniques et les disques CD/DVD.
- Le BPA est également utilisé comme stabilisateur et antioxydant dans la production de chlorure de vinyle.
- Il est utilisé dans la production de papier thermique. Ce dernier est utilisé pour les reçus de caisse, les livres, les fax et les étiquettes et il est également utilisé (après recyclage) pour produire des brochures, des tickets, des enveloppes d'expédition, des journaux, des rouleaux de cuisine, du papier hygiénique et des briques alimentaires
- Le BPA est largement utilisé dans la production de polyacrylates, de polyester et de vernis pour les boîtes de conserve, (17)

- Les dérivés du bisphénol A entrent également dans la composition des mastics dentaires et des résines composites qui sont de plus en plus utilisés en dentisterie.
- Le BPA est largement utilisé dans la production d'équipements médicaux, de lentilles de contact, de verres de lunettes,

Le BPA est l'un des matériaux en contact avec les aliments (FCM), ce qui signifie qu'il est utilisé dans la préparation des plastiques pour la fabrication de matériaux en contact direct avec les aliments les emballages en plastique, les ustensiles de cuisine, les revêtements de bouchons de bocaux et la paroi des boîtes de conserve qui isole les aliments du métal, empêchant ainsi leur corrosion (20)

#### **1.5.4 Voies et sources d'exposition humaine**

Comme mentionné précédemment le BPA est omniprésent dans notre environnement, tous les individus sont exposés à divers degrés .l'origine de cette exposition sont multiples : la production, le traitement et la transformation industrielle du BPA, ainsi que la dégradation graduelle des polymères tels que les résines époxy et les polycarbonates, contribuent à la dispersion de cette substance dans notre alimentation, notre environnement immédiat et nos écosystèmes.(17)

Il existe plusieurs voies d'exposition par ingestion, inhalation et cutanée. Cependant la principale voie d'exposition est la voie orale par les aliments contaminés avec du BPA pour toutes les tranches d'âge des personnes non exposées professionnellement et un transfert possible de BPA des emballages aux aliments a été signalé. (17)

#### **1.5.5 Risques du bisphénol a dans l'alimentation**

##### **1.5.5.1 Interaction contenant –contenu :la migration du bisphénol A dans l'alimentation (14,21,22)**

Les études sur l'exposition au BPA ont montré que l'alimentation ou la nutrition en est la principale source d'exposition dans tous les groupes de population. Cela est dû à la migration du BPA dans l'alimentation à partir des matériaux de base tels que les plastiques polycarbonates (PC), et les polychlorures de vinyle (PVC)] et les résines époxy.

Le bisphénol A entre dans la fabrication de différents types de récipient en plastique [polycarbonate (PC) et polychlorure de vinyle (PVC)] utilisés pour le service des aliments. De plus, les résines époxy sont également utilisées dans la fabrication des boîtes de conserve pour

les revêtements intérieurs. Par conséquent, les produits alimentaires en conserve jouent également un rôle important dans la falsification des denrées alimentaires.

La migration des particules du matériau d'emballage vers l'aliment est un phénomène assez complexe. Elle dépend de différents facteurs, notamment la composition des différents aliments, la durée du contact, la température de l'aliment pendant le contact et le type de matériau d'emballage.

Plusieurs facteurs peuvent entraîner la migration du BPA dans l'alimentation :

### **1) Température**

La température élevée entraîne également un taux de migration rapide des résidus. Les chercheurs ont observé que la migration du BPA à partir des bouteilles en PC augmentait de manière significative avec la température. La température est le facteur critique favorisant la migration du BPA des bouteilles en PC vers l'eau. De plus, Le bisphénol A (BPA) peut migrer à travers les récipients en polycarbonate en contact avec les aliments lorsqu'il est chauffé aux micro-ondes. (23)

### **2) pH**

Ils ont constaté qu'une augmentation du pH résultant de l'utilisation d'eau dure accroît fortement la libération du BPA à partir du PC. Les solutions acides et alcalines entraînent une dégradation du polymère par hydrolyse, ce qui augmente la migration du BPA.(17)

**3) Durée de contact** : La migration du BPA augmente avec le temps d'incubation. .(17)

#### **1.5.5.2 Bisphénol A et polycarbonates (PC)**

Le BPA est utilisé dans la production de polycarbonates. Les PC sont des polymères thermoplastiques produits de deux manières différentes :

- i. Réaction de condensation/polymérisation du BPA et du chlorure de carbonyle ou
- ii. Réaction de transestérification par fusion entre le BPA et le diphénylcarbonate. Il existe une grande variété de produits ordinaires (par exemple, les biberons, les bouteilles d'eau, les dispositifs médicaux) qui utilisent le PCS.(14)

#### **1.5.5.3 Bisphénol A et résines époxy**

Les résines époxy sont fabriquées à partir d'une réaction entre l'épichlorhydrine et le bisphénol A. Cette réaction est souvent incomplète et entraîne des monomères de BPA

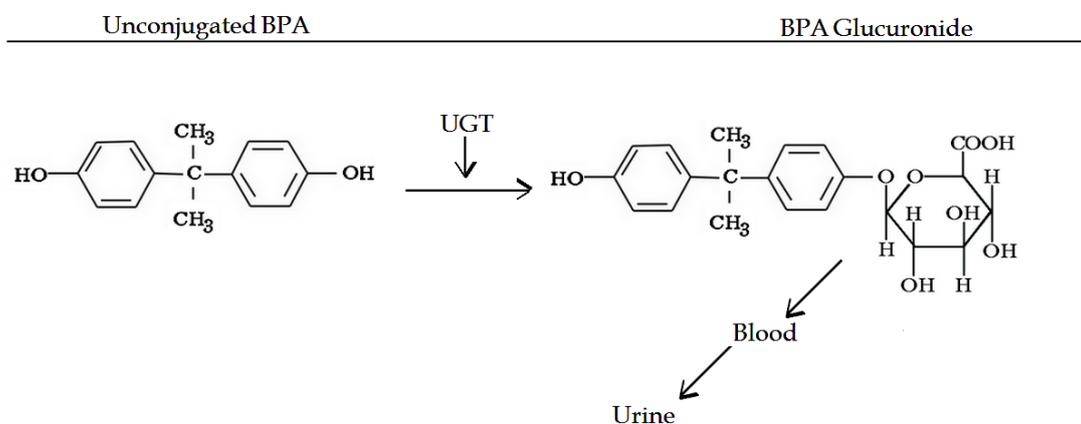
résiduels se retrouvant ainsi dans les boissons et les aliments en conserve. . Ce polymère est présent dans presque toutes les canettes de soda et de bière et dans les aliments en conserve les plus divers tels que le poisson, les légumes et les fruits. Lors de la stérilisation les boites de conserve sont soumises à de fortes températures (60 à 100°C). Selon Takao et Coll., l'exposition des boites de conserve à 100°C provoquerait une libération 18 fois plus rapide du BPA.(17)

### 1.5.6 Pharmacocinétique du Bisphénol A

Le bisphénol A peut pénétrer dans le corps humain par ingestion, inhalation ou voie cutanée. Cependant, on pense que l'exposition principale de l'homme au BPA se produit par l'ingestion d'aliments et de boissons contaminés par le bisphénol A dû à une réaction contenant –contenu.

- **Par ingestion**

Le bisphénol A est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal et transporté vers le foie où il est métabolisé par deux voies : principalement par glucuronidation (90 %) par l'uridine 5'-diphospho-glucuronyl transférase (UGT) et par sulfatation (10 %). Il onr resulte des formes inactives de BPA, glucuronisées et sulfatées ; le glucuronide de bisphénol A et le sulfate de bisphénol A. Après conjugaison, les formes deviennent hydrophiles et sont donc excrétées par la bile, et principalement dans les urines ,le BPA est presque complètement éliminé en 24 heures (16).



**Figure 5: Glucuronidation du BPA chez l'homme(20)**

Après avoir été excrété dans la bile dans le tractus gastro-intestinal, une séparation se produit entre le BPA non conjugué et l'acide glucuronique. Le BPA non conjugué est réabsorbé dans la circulation sanguine et éliminé lentement par la circulation entérohépatique.(22)

- **Par voie cutané**

Le BPA se caractérise par une solubilité modérée dans l'eau et un poids moléculaire relativement faible. Ces propriétés physico-chimiques favorisent grandement la pénétration cutanée, après avoir pénétré dans l'organisme par voie transdermique. le bpa ne subit pas d'effet de premier passage et sera donc éliminé plus lentement, ce qui se traduit par des concentrations nettement plus élevées de la forme libre dans la circulation sanguine.(24)

- **Par voie respiratoire**

L'absorption par cette voie est négligeable.

Une fois dans le corps, le BPA peut s'accumuler dans les tissus biologiques, avec des effets à long terme sur la santé. Il est libéré dans les fluides biologiques tels que l'urine ou le lait maternel et a la capacité de contourner la barrière placentaire et d'atteindre le fœtus.(24)

### 1.5.7 Mécanismes d'action moléculaire du bisphénol A

Les mécanismes cellulaires du BPA sont complexes et ont été étudiés en détail .Le BPA appartient à la classe des composés perturbateurs endocriniens et présente des propriétés semblables à celles des hormones. Des faibles doses de ce composé induisent des effets néfastes sur la reproduction et la régulation du système immunitaire, les cancers hormono-dépendants et le métabolisme. Des données in vitro et in vivo ont montré que le BPA peut se lier à plusieurs récepteurs nucléaires, tels que les récepteurs des œstrogènes (RE $\alpha$ etRE $\beta$ ), le GPR30, le récepteur des androgènes (AR), les récepteurs des hormones thyroïdiennes (RT), le récepteur gamma lié aux œstrogènes (ERR $\gamma$ ). Tous ces récepteurs peuvent contribuer à des effets néfastes du BPA sur les maladies humaines. Les mécanismes toxiques impliquent la voie des récepteurs d'œstrogènes. (25)

#### 1.5.7.1 Récepteurs nucléaires

Le BPA a été identifié comme un perturbateur endocrinien, car il peut se lier aux récepteurs hormonaux dans les cellules.

### 1.5.7.2 Récepteurs œstrogènes (ER $\alpha$ , ER $\beta$ , et GPR30)

Les œstrogènes sont impliqués dans différents processus physiologiques, notamment la croissance, le développement et le fonctionnement de nombreux tissus cibles tels que la glande mammaire, l'utérus, le vagin, l'ovaire, les testicules, l'épididyme et la prostate. Par la liaison et l'activation des récepteurs classiques des œstrogènes, ER $\alpha$  ; ER $\beta$  et GPR30). (26)

Le BPA est considéré comme un xœstrogène. En 1993, l'activité œstrogénique du BPA a été redécouverte. Alors qu'il recherchait une protéine liant les œstrogènes dans la levure, un groupe de scientifiques a découvert que le BPA s'échappait des disques en polycarbonate (PC) lors de l'autoclavage, et que cette œstrogénicité ne provenait pas de la levure, mais du BPA. (26)

En raison de structure chimique similaire à l'œstrogène qui lui confère la capacité de se lier aux deux sous-types de récepteurs d'œstrogènes (ER) (c'est-à-dire ER $\alpha$  et ER $\beta$ ), bien que le BPA présente une affinité pour les ER 1000 à 2000 fois inférieure à celle du 17 $\beta$ -œstradiol (E2), l'œstrogène le plus actif. Cependant, cette faible affinité de liaison ne signifie pas que l'activité biologique du BPA chez l'homme est négligeable, le BPA présente une activité œstrogène-like plus forte à des doses nano-molaires qu'à des doses micro-molaires.(27)

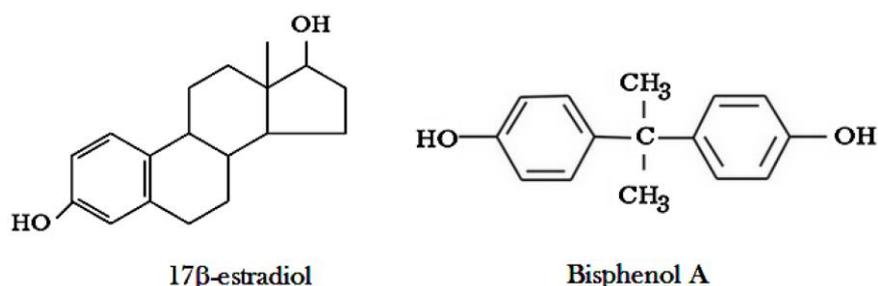


Figure 6: Les structures chimiques du 17 $\beta$ -œstradiol et le Bisphénol A(20)

### 1.5.7.3 Récepteur aux œstrogènes couplé aux protéines G (GPR30)

1. Le GPR30 est un récepteur transmembranaire d'œstrogènes couplé à la protéine G qui fonctionne avec les récepteurs d'œstrogènes traditionnels (ER $\alpha$  et ER $\beta$ ) pour réguler la réactivité physiologique aux œstrogènes. L'ARNm du GPR30 est exprimé

dans plusieurs tissus (placenta, poumon, foie, prostate, ovaire, placenta et endothélium).

2. L'activité du BPA sur la GPR30 est environ 50 fois plus élevée que celle de l'ER
3. Le GPR30 est largement exprimé dans différents types de cellules et de lignées cellulaires cancéreuses et est surexprimé dans les cancers de l'endomètre, du sein et de l'ovaire. Le BPA, par l'intermédiaire du GPR30, augmente la phosphorylation de ERK1/2 et déclenche une réponse biologique rapide dans les cellules cancéreuses du sein, qu'elles soient ER-positives ou négatives(27).

#### **1.5.7.4 Récepteurs Androgène**

Le BPA a un effet antagoniste sur les récepteurs androgéniques , il entre en compétition avec le 5-dihydrotestostérone (DHT) pour se lier aux récepteurs androgéniques (AR) Plusieurs études in silico ont signalé la capacité du BPA à se lier à plusieurs sites de la surface des AR par le biais d'interactions hydrophobes , Contrairement aux androgènes, le BPA se lie à l'AR et forme le complexe ligand-récepteur qui est incapable de se lier aux éléments du récepteur des androgènes (AR). La voie BPA-AR est associée à des effets négatifs sur la spermatogenèse, la stéroïdogénèse, l'atrophie des testicules et l'altération des paramètres des spermatozoïdes adultes, tels que le nombre, la mobilité et la densité des spermatozoïdes,(27)

#### **1.5.7.5 Autres récepteurs cibles de l'action du BPA**

Le BPA peut également agir par l'intermédiaire d'autres récepteurs nucléaires tels que le récepteur lié aux œstrogènes (ERR) gamma, le PPAR gamma, le récepteur des hydrocarbures aryles (AhR) ou les récepteurs de l'hormone thyroïdienne (TR).

##### **1.5.7.5.1 ERR $\gamma$**

Les récepteur gamma lié aux œstrogènes sont des récepteurs nucléaires orphelins, ils occupent un rôle stratégique dans le contrôle transcriptionnel du métabolisme énergétique cellulaire , ERR $\gamma$  a une forte affinité de liaison avec le BPA mais pas avec l'estradiol (28)

Le BPA peut se lier au récepteur gamma lié aux œstrogènes (ERR $\gamma$ ). Il a été rapporté que le développement du cancer du sein induit par le BPA pourrait être médié par la voie de signalisation ERR $\gamma$ -dépendante (29)

### **1.5.7.5.2 Récepteurs thyroïdiens**

Plusieurs articles ont mis en évidence le fait que le BPA peut perturber l'axe thyroïde-hormone et son action. En fait, dans un article publié par Moriyama et al. le BPA a été décrit comme altérant l'action de l'hormone thyroïdienne. En détail, les auteurs rapportent que les similitudes entre les structures chimiques du BPA et de la triiodothyronine (T3) peuvent conduire à une réaction avec les récepteurs thyroïdiens(30)

Le BPA est un antagoniste du récepteur de l'hormone thyroïdienne (TR), La majorité des études in vitro suggèrent que le BPA se lie aux récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR)-alpha et TR-beta, contrariant ainsi l'action de la triiodothyronine (T3) et supprimant son activité transcriptionnelle.(31)

## **1.5.8 Effets toxiques du bisphénol A**

### **1.5.8.1 Reproduction**

Les études épidémiologiques ont démontré que le système reproducteur est un organe cible important du Bisphénol A (BPA). Ce dernier peut perturber la production et l'activité des hormones sexuelles et d'influencer le développement et la fonction du système reproducteur. Des investigations ont révélé que le Bisphénol A (BPA) était susceptible de générer une élévation des niveaux d'estradiol (E2), de progestérone, d'hormone lutéinisante (LH) et de testostérone (T), tandis qu'il pourrait entraîner une diminution des concentrations de cortisol dans le sérum.

#### **1.5.8.1.1 Système reproducteur de la femme**

Les femmes exposées au BPA peuvent développer des problèmes liés à la fertilité, car sa structure et sa fonction sont très similaires à celles des œstrogènes. Il se lie aux récepteurs des œstrogènes et provoque une altération irréversible de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Le BPA accroît les risques d'ostéoporose, de retard de puberté, de fausses couches, d'endométriose, de naissances prématurées (21)

- Effets sur l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien : Des études animales ont révélé des altérations de la différenciation sexuelle cérébrale, une pulsativité accrue de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH) et une puberté précoce.
- Effets sur les ovaires : Des études animales et humaines ont montré que le BPA influence le début de la méiose dans les ovaires et accélère la transition folliculaire chez plusieurs animaux .D'autre études ont également révélé que le BPA modifie la

biosynthèse des stéroïdes et semble encore réduire la qualité des ovocytes chez les femelles qui subissent une fécondation in vitro, l'exposition au BPA est liée à l'hyperandrogénie présente dans le syndrome des ovaires polykystiques.

- Effets sur l'utérus : Des études animales ont révélé que le BPA perturbe le fonctionnement de l'utérus en raison de la prolifération des cellules endométriales, de la diminution de la réceptivité de l'utérus et de l'augmentation de l'échec de l'implantation.

#### **1.5.8.1.2 Système Reproducteur de l'homme**

Le BPA peut affecter le système reproducteur masculin à différents niveaux.

Le BPA provoque l'atrophie des testicules, l'apoptose des cellules de Leydig et des cellules germinales, et la réduction de la biosynthèse de la testostérone, ce qui entraîne:

- La réduction du nombre de spermatozoïdes
- L'inhibition des neurones de la GnRH.

Elle entraîne des altérations de la qualité et de la quantité des spermatozoïdes, un retard du développement testiculaire, une infertilité et une réduction de la mobilité des spermatozoïdes.

Les données provenant de modèles animaux démontrent que le BPA est associé à un risque accru d'anomalies congénitales du développement (hypospadias, cryptorchidie, altérations histologiques du testicule du fœtus). (24)

#### **1.5.8.2 Développement et le cerveau**

Le BPA étant lipophile et pouvant traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE), il peut également affecter les fonctions neuronales à différents stades de la vie. Plusieurs études indiquent que le BPA a une activité délétère sur le développement et les fonctions du cerveau, affectant la neurogenèse, la plasticité synaptique et la maturation postnatale du cerveau, induisant une neuro-inflammation et une neuro-dégénérescence. La neurotoxicité induite par le BPA se produit dans le cerveau par :

- La réduction de la plasticité synaptique : La diminution de la plasticité synaptique entraîne une altération des capacités cognitives, notamment de l'apprentissage et de la mémoire,
- L'inhibition de la neurogenèse,

- La génération d'un stress oxydatif
- L'induction de l'autophagie et de l'apoptose
- inhibition d'expression génétique du transporteur de dopamine dans le mésencéphale, ce qui provoque une neurodégénérescence des neurones dopaminergiques.
- L'exposition à des doses plus élevées (4 mg/kg/jour) cause l'altération des capacités cognitives et s'accompagnait de comportements de type anxieux (24)

### 1.5.8.3 Maladies métaboliques

Le BPA est étroitement lié à certaines maladies métaboliques en perturbant la fonction neuroendocrinienne et constitue un facteur de risque pour le développement de maladies chroniques

#### 1.5.8.3.1 Diabète type 2

Le diabète de type 2 a été associé au BPA dans de nombreuses études humaines.

Des niveaux élevés de BPA urinaire étaient associés au diabète sucré indépendamment des facteurs de risque traditionnels tels que l'âge, l'IMC, le taux de cholestérol sérique. Les résultats des études ont montré que le BPA pouvait augmenter le tour de taille et entraîner une obésité abdominale. De plus, Une méta-analyse a montré une association significative entre des concentrations élevées de BPA et des marqueurs de résistance à l'insuline(29)

1. L'exposition au BPA peut surstimuler le récepteur des œstrogènes (ER) dans les cellules pancréatiques beta, ce qui modifie la production et la libération d'insuline dans ces cellules.
2. Deuxièmement, les recherches ont montré que le BPA imite l'estradiol (E2), autre hormone essentielle à la préservation des cellules  $\beta$  et de la sensibilité à l'insuline. Les souris mâles traitées au BPA ou à l'E2 présentaient une altération de la tolérance au glucose et une résistance à l'insuline, ainsi qu'une hyperinsulinémie.
3. Il est suggéré que le BPA est capable de supprimer l'adiponectine. L'adiponectine est une autre hormone importante responsable du maintien de la sensibilité à l'insuline Il a été rapporté que les niveaux de cette hormone diminuent avant le développement du DT2. (32)
4. Le dysfonctionnement des cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques par des destructions des mitochondries

#### **1.5.8.4 Maladies cardiovasculaires, hypertension et taux de cholestérol**

Des études épidémiologiques et animales indiquent qu'une exposition accrue au bisphénol A induit diverses maladies cardiovasculaires humaines, notamment l'infarctus du myocarde, l'arythmie, la cardiomyopathie dilatée, l'athérosclérose et l'hypertension,

Il a été démontré que l'exposition aiguë et chronique au BPA altère la vitesse de conduction ventriculaire et la structure/fonction cardiaque de manière sexospécifique : le BPA supprimait les effets cardio-protecteurs du  $17\beta$ -oestradiol sur les cœurs isolés de cobayes blessés par ischémie/reperfusion car les œstrogènes sont nécessaires à la formation et au fonctionnement du système cardiovasculaire, et leur déséquilibre augmente les risques de troubles du système cardiovasculaire. De plus L'analyse transcriptomique cardiaque a montré que l'exposition au BPA cible plusieurs voies moléculaires, notamment 1) les récepteurs nucléaires et la signalisation calcique, 2) le métabolisme des lipides et 3) les interactions de la matrice extracellulaire , qui sont importantes pour la régulation du développement et de la fonction cardiaques .(33)

#### **1.5.8.5 Hépatotoxicité**

Le foie est un organe important qui métabolise et détoxifie les métabolites toxiques et constitue l'organe protecteur le plus important contre les effets chimiques potentiellement toxiques. Le BPA qui est ingéré sera éliminé par le foie. Cependant, il peut aussi induire une hépatotoxicité et des lésions par le biais de divers mécanismes :

- 1) Stress oxydatif : dans une étude le bpa administré à des rats a diminué de manière significative les activités des enzymes antioxydants et de la glutathion S-transférase, Les auteurs ont conclu que le BPA génère des ERO et réduisait l'expression des gènes antioxydants, provoquant une hépatotoxicité.
- 2) Dysfonctionnement des mitochondries :Le BPA diminue la synthèse de l'ATP dans les mitochondries des hépatocytes en inhibant la fonction du complexe de la chaîne respiratoire mitochondriale et en induisant l'apoptose par la voie mitochondriale
- 3) Stress du réticulum endoplasmique :qui se manifeste par l'accumulation de protéines mal repliées ou dépliées dans le réticulum endoplasmique Les études ont montré que l'exposition au BPA chez les souris provoque un stress du réticulum endoplasmique dans le foie in vivo.

- 4) Lésion inflammatoire : Le BPA est capable d'induire une réponse inflammatoire du foie en augmentant les cytokines pro-inflammatoires, tout en diminuant les cytokines anti-inflammatoires, ce qui entraîne des lésions et des dommages au niveau du foie.(34)

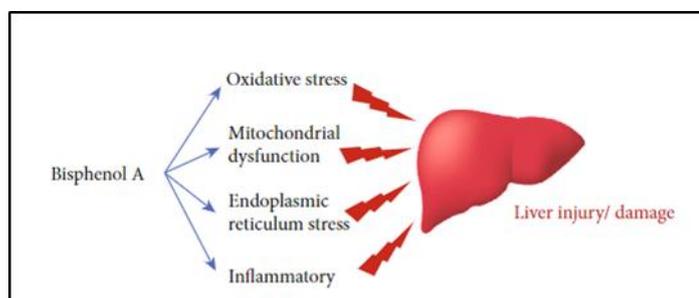


Figure 7 : Différents mécanismes d'action du bpa sur le foie (34)

### 1.5.8.6 Autre effets toxiques sur la santé

#### 1. Fonction thyroïdienne

La fonction thyroïdienne, mesurée par les concentrations d'hormones thyroïdiennes, peut être perturbée par le BPA chez l'homme. Il a été démontré que le BPA et ses dérivés halogénés peuvent avoir des interactions à la fois agonistes et antagonistes avec le récepteur thyroïdien. Ces études humaines indiquent que les effets du BPA sur la fonction thyroïdienne peuvent être complexes, car certaines hormones semblent être élevées en réponse à l'exposition au BPA (T3), et d'autres abaissées (T4 et TSH).(22)

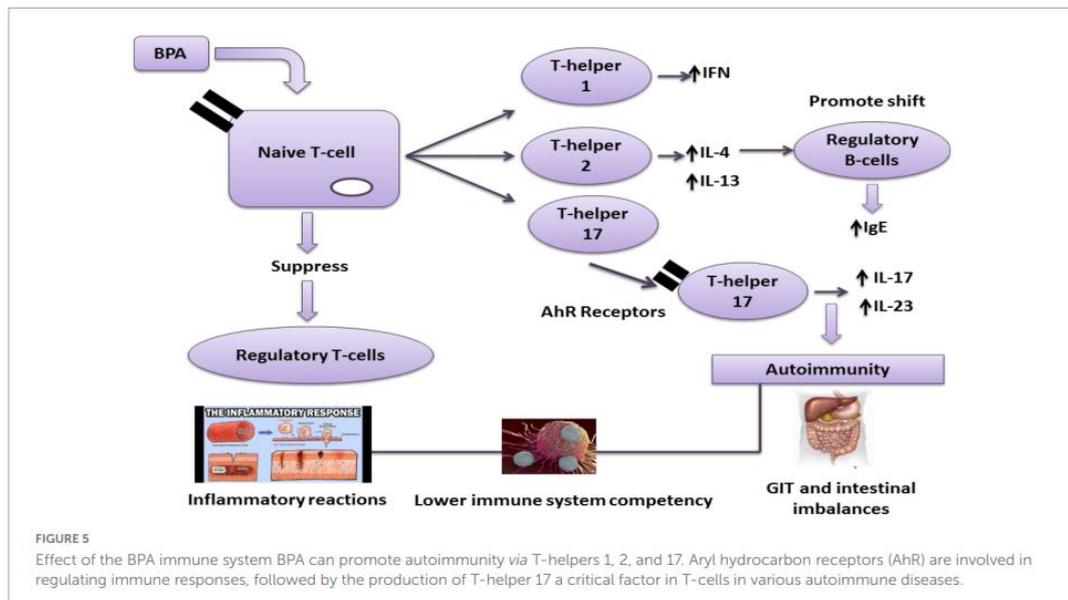
#### 2. Fonction immunitaire

Le BPA interfère avec certaines des principales fonctions des cellules immunitaires.

- Les macrophages expriment deux isoformes du récepteur des œstrogènes (ER), l'ER $\alpha$  et l'ER $\beta$ . En raison de sa similarité structurale avec l'œstradiol, le BPA peut se lier à ces récepteurs, activant ainsi les cascades intracellulaires médiées par les hormones dans les macrophages.
- Des études ont montré que le BPA pouvait stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires, telles qu'IL-1, IL-6 et IL-12.
- Le BPA interagissait également avec les cellules présentatrices d'antigènes.
- Les cellules dendritiques expriment ER $\alpha$  et ER $\beta$ . Lorsque ces cellules sont exposées au BPA, cela entraîne une augmentation de la production d'IL-5, d'IL-10 et d'IL-13.
- Les lymphocytes, principaux acteurs de la branche adaptative du système immunitaire, expriment différents récepteurs hormonaux qui peuvent réguler leur différenciation.

Plusieurs études ont montré que le BPA peut lier les cellules T en affectant leur différenciation .

- Le BPA a augmenté de manière significative la sécrétion d'IFN- $\gamma$  et d'IL-4 dans des modèles animaux, suggérant une possible régulation de la réponse Th1.
- Des recherches antérieures ont prouvé que l'exposition prénatale au BPA peut entraîner une augmentation de la production de certains sous-types d'IgG, ce qui confirme que le BPA interfère avec les cellules du système immunitaire.(30)
- De même, il a également diminué les cellules T régulatrices et régulé à la hausse les cytokines et chimiokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires.(21)
- Ils ont constaté que le BPA urinaire était corrélé de manière significative avec les titres d'anticorps contre le cytomégalovirus . L'augmentation des titres d'anticorps anti-cytomégalovirus indique un système immunitaire déprimé et peut être un marqueur précoce de dysfonctionnement immunitaire chez l'homme.



**Figure 8: les effets du bisphénol A sur le système immunitaire(21)**

### 3. Stress oxydatif et inflammation

Le BPA engendre un déséquilibre dans le système antioxydant, en particulier en ce qui concerne la diminution de l'activité des enzymes antioxydantes et des gènes antioxydants, la peroxydation des protéines et des lipides et la génération de radicaux libres, ce qui conduit ensuite à un stress oxydatif dans les cellules Parallèlement, le stress oxydatif altère la fonction des mitochondries, ce qui entraîne une diminution de la viabilité cellulaire (35)

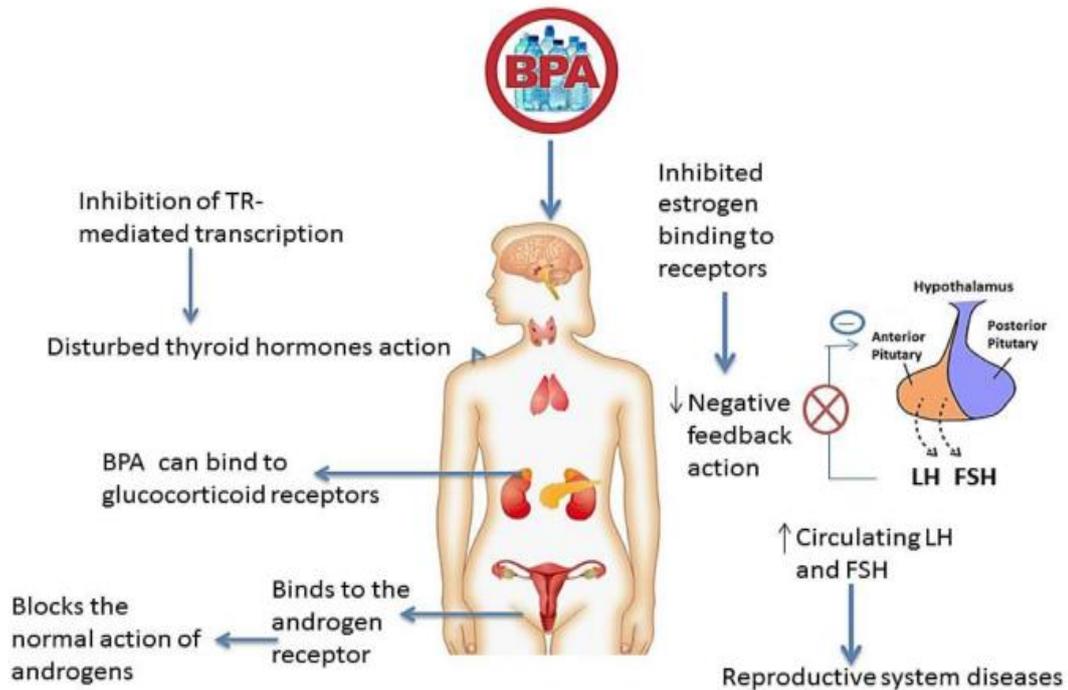


Figure 9 : Les effets du bisphénol a sur diffèrent organes(21)

#### 4. Modifications épigénétiques

Le BPA induit des modifications épigénétiques de l'ADN. Ces modifications épigénétiques s'agit des altérations héréditaires du génome, telles que la méthylation des nucléotides ou la modification des histones, qui jouent un rôle important dans l'expression des gènes sans modification réelle de la séquence nucléotidique des gènes concernés. L'exposition maternelle à ce perturbateur endocrinien peut également induire cet effets épigénétiques chez le fœtus, les cellules germinales fœtales et des effets transgénérationnels ultérieurs. (36)

Les modifications épigénétiques sont principalement de trois types : la méthylation de l'ADN, la modification des histones et la régulation des ARN non codants. (29)

##### – Méthylation de l'ADN

La méthylation est un processus qui consiste à ajouter des groupes méthyles à la séquence de la molécule d'ADN. La méthylation de l'ADN empêche la transcription des gènes une fois que les groupes méthyles se trouvent dans une région promotrice. Le BPA pourrait provoquer une hyperméthylation de l'ADN médiée par une expression plus élevée de l'ADN méthyltransférase et induire une hyperméthylation en diminuent les enzymes TET : Les translocations dix-sept (TET) sont des enzymes impliquées dans la déméthylation de l'ADN. (29)

– **Modification des histones**

En outre, Kurian et al. (2016) ont découvert que le BPA provoque une diminution de l'abondance de la triméthylation de l'histone 3 lysine 4 au niveau du promoteur Gnrh et altère le contrôle neuroendocrinien en affectant l'expression de la GnRH. (29)

– **Régulation des ARN non codants**

L'ARN non codant est un type d'ARN transcrit à partir du génome qui remplit sa fonction biologique en tant qu'ARN sans être traduit en protéine. Lee et al. Ont découvert miR-19 s'est avéré jouer un rôle important dans la prolifération médiée par le BPA des cellules cancéreuses au niveau du sein. Dans leur étude, le BPA a augmenté l'expression des oncogènes miR-19a et miR-19b, et altéré l'expression de protéines apparentées .

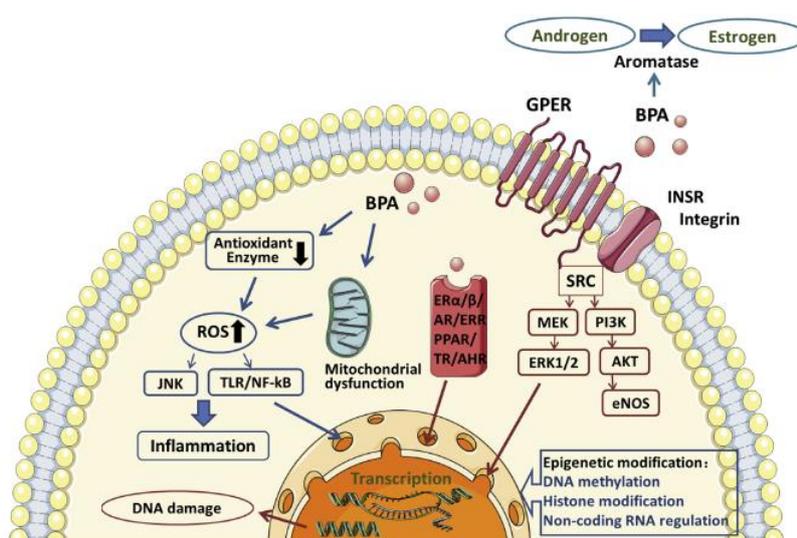


Figure 10 : Schéma illustrant les mécanismes de toxicité du BPA (29)

**1.5.9 Bisphénol et le cancer**

Le BPA est impliqué dans la régulation de la croissance, de la survie, de la prolifération, de la migration, de l'invasion et de l'apoptose des cellules cancéreuses, ainsi que de la résistance aux médicaments anticancéreux, par le biais de plusieurs voies de signalisation. Ces régulations sont activées par la liaison du BPA aux récepteurs nucléaires et membranaires, ou par la stimulation de ces récepteurs par le BPA. Ces récepteurs comprennent le récepteur des œstrogènes  $\alpha/\beta$  (ER $\alpha/\beta$ ) le récepteur des androgènes (AR), le

récepteur des œstrogènes couplé à la protéine G, le récepteur du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline, et le récepteur gamma lié aux œstrogènes (ERR $\gamma$ ).<sup>(37)</sup>

### 1.5.10 Règlementation du bisphénol A

Le cadre politique mondial et les normes réglementaires concernant l'utilisation et la distribution du BPA sont divers. Le tableau (3) résume la dose journalière tolérable (DJT) ou de la dose de référence (DRF) et des limites de migration spécifiques (LMS) fixées pour le bisphénol A (BPA) dans différents pays

#### En Europe :

L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a fixé la dose journalière tolérable (DJT) à 0,05 mg/kg de BPA/kg de poids corporel/jour et la LMS de BPA à 0,6 mg/kg de denrées alimentaires en 2006. Puis en 2018 elle a établi une nouvelle DJT de 0,004 mg/kg de poids corporel par jour.

À titre préventif, la directive n° 8/2011 de la Commission européenne a interdit l'utilisation du BPA dans les biberons après le 1er mars 2011 (CE, 2011b).

Certains États membres de l'UE ont interdit l'utilisation du BPA dans les récipients et les emballages alimentaires destinés aux enfants jusqu'à l'âge de 3 ans

En 2010, le Danemark a interdit l'utilisation du BPA dans les biberons, les verres et tout autre contenant entrant en contact avec les aliments, notamment les substituts du lait maternel.

En 2011, l'Australie a interdit l'utilisation du BPA dans les sucettes pour bébés.

En 2012, la Belgique a interdit la fabrication, la distribution et la commercialisation de contenants en BPA pour les produits alimentaires, en particulier ceux destinés aux enfants âgés de 0 à 3 ans.

La France a adopté en 2012 une loi qui suspend la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché de tous les matériaux susceptibles d'entrer en contact avec des aliments contenant du BPA (à l'exception des équipements industriels tels que les tuyaux et les réservoirs), et qui introduit également des exigences d'étiquetage pour les femmes enceintes et les enfants.

En 2013, la Suède a interdit l'utilisation du BPA ou de matériaux contenant du BPA dans les laques des revêtements d'emballage pour les denrées alimentaires et les enfants âgés de 0 à 3 ans.(22)

**Aux États-Unis :**

La distribution et la vente d'articles (bouteilles d'aliments et de boissons) contenant plus de 0,1 ppb de BPA sont interdites en vertu de la loi 6572 de 2009 de la Chambre du Connecticut Cette loi a été révisée en 2011 pour rendre illégaux les reçus de caisse. En outre, l'USFDA a interdit les revêtements en résine époxy à base de BPA dans les produits pour enfants, les rendant ainsi exempts de BPA(35).

Selon l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA), la dose de référence du BPA est de 50 mg/kg de poids corporel par jour. En 2015, l'EFSA a réduit cette dose de 50 µg/kg de poids corporel par jour à 4 µg/kg de poids corporel par jour en raison de ses effets néfastes sur la santé.(21)

**Au Japon :**

Les quantités de BPA identifiées ne présentaient aucun danger pour les personnes, et aucune restriction n'a donc été imposée sur le BPA(35)

En Corée, l'utilisation de produits cosmétiques et de soins personnels s'est avérée être la principale source de BPA, ce qui constitue une menace pour les femmes coréennes en âge de procréer.(35)

**Amérique centrale et du Sud, Afrique et Asie du Sud-Est :**

Des restrictions légales et des normes réglementaires concernant le BPA n'ont pas encore été mises en œuvre malgré les rapports faisant état de la toxicité du BPA dans les produits alimentaires et les sources d'eau de surface du pays.(35)

**Tableau 3 : Sommaire de la dose journalière tolérable (DJT) ou de la dose de référence (DRF) et des limites de migration spécifiques (LMS) fixées pour le bisphénol A (BPA) dans différents pays**

	DJT ou DRF (µg/kg pc/j)	LMS (mg/kg d'aliment)	Références
<b>EU (TDI)</b>	50 (10 dans le passé)	0,6 (3,0 dans le passé)	CE SCF (1986), CE (Commission européenne) (2002), SCF (2002), EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) (2006), CE (Commission européenne) (2011)
	4	0,05	EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids) (2015), EU (2018)
<b>États-Unis</b>	50	-	EPA (Agence de protection de l'environnement, États-Unis) (2010)
<b>Corée du Sud</b>	50	0,6 (3,0 dans le passé)	KFDA (Korea Food and Drug Administration) (2008)
<b>Japon</b>	50	2,5	Masuyama (1994)
<b>Chine</b>	-	0,6	GB 9685-2008 (CIRS, 2015)

LMS (mg/kg d'aliment) : limites de migration spécifique

DGT : la dose journalière tolérable

DRF : la dose de référence

En Algérie, il n'existe pas aucune législation sur le BPA à l'exception s'un seul pacte interdisant l'inclusion du BPA dans les biberons et ustensiles pour bébé (38)



### BISPHEÑOL A

#### Danger

H360F - Peut nuire à la fertilité

H335 - Peut irriter les voies respiratoires

H318 - Provoque des graves lésions des yeux

H317 - Peut provoquer une allergie cutanée

H400 - Très toxique pour les organismes aquatiques

H410 - Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

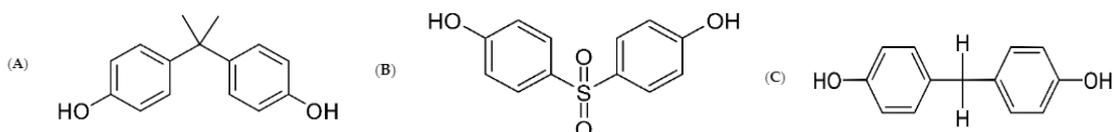
Nota : Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.

201-245-8

**Figure 11 : Etiquettes du BPA selon la réglementation européenne(39)**

### 1.5.11 Dérivés du Bisphénol A

En 2012, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a clarifié une déclaration concernant l'abandon de l'utilisation du BPA dans les produits pour bébés. Depuis lors, les produits sans BPA ont rapidement augmenté sur le marché, bien qu'ils aient été fabriqués en remplaçant le BPA par ses analogues, tels que le bisphénol S (BPS, 4,4'-sulfonyldiphénol) et le bisphénol F (BPF, 4,4'-dihydroxydiphénylméthane). Au cours de la dernière décennie, le BPS et le BPF ont été largement utilisés par les fabricants comme substituts du BPA ; Ils sont présents dans une large gamme de produits tels que les produits alimentaires, les agents de nettoyage, les papiers thermiques, les mastics dentaires et les produits de soins personnels. Par conséquent, étant donné qu'une large population est exposée aux substituts du BPA à un niveau relativement élevé, la sécurité des substituts du BPA a été remise en question au cours des dernières années. En effet, le BPS et le BPF sont structurellement et chimiquement similaires au BPA (figure 12), on s'attend donc à ce qu'ils provoquent des effets néfastes en agissant comme des perturbateurs endocriniens.(13)



**Figure 22 :Structures chimiques du BPA (A), du BPS (B) et BPF (C) (21)**

---

# **Chapitre II :**

## **Syndrome des ovaires polykystiques**

---

## 2 Chapitre II : Syndrome des ovaires polykystiques

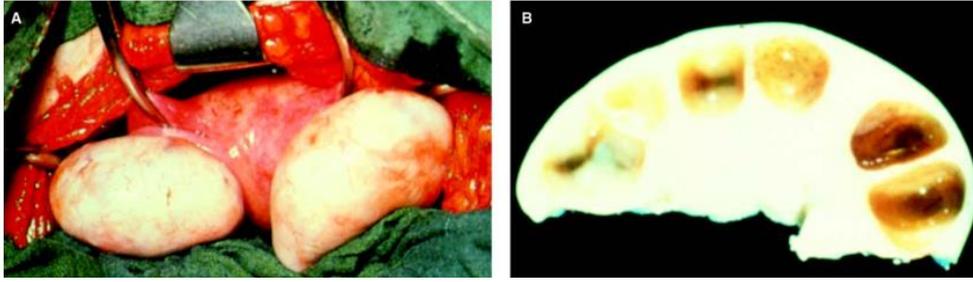
### 2.1 Généralités

Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), également appelé l'anovulation hyperandrogénique (HA) ou syndrome de Stein-Leventhal est un trouble très répandu, représentant le trouble endocrinien-métabolique le plus fréquent chez les femmes en âge de procréer. (40)

Le trouble est chronique et présente une hétérogénéité, avec des symptômes de dysfonctionnements menstruels, d'infertilité, d'acné, d'hirsutisme et d'obésité. Une condition est décrite dans laquelle le volume ovarien est supérieur à 10 ml pour au moins un ovaire, et au moins un ovaire a dix petits kystes, allant de 2 à 9 mm de diamètre. Il n'est généralement diagnostiqué que lorsque des complications surviennent et réduisent considérablement la qualité de vie du patient, telles que la perte de cheveux, l'alopecie, l'acné et les problèmes d'infertilité. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'en 2012, le SOPK a touché 116 millions de femmes (3,4 %) dans le monde.(41)

### 2.2 Définition

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une pathologie gynéco-endocrinienne, Il s'agit d'une pathologie hormonale complexe qui impacte de manière significative le système endocrinien, c'est-à-dire les glandes chargées de réguler les sécrétions hormonales, notamment l'hypothalamus, l'hypophyse et les ovaires. Elle est la cause la plus fréquente de troubles du cycle menstruel, d'infertilité féminine et d'hyperandrogénie chez les femmes en âge de procréer. Depuis le consensus de Rotterdam en 2003, sa définition prend en compte des critères cliniques (troubles du cycle, hyperandrogénie clinique), hormonaux (hyperandrogénie biologique) et/ou échographiques (figures 13 et 14) (42).



**Figure 13: ovaires polykystiques (43)**

A : Ovaires polykystiques, présentant une taille accrue et une surface blanche et lisse reflétant l'épaississement de la capsule.

B : Coupe d'un ovaire polykystique, montrant de multiples kystes d'un diamètre <10 mm disposés à la périphérie de l'ovaire. Le stroma est augmenté et l'ovaire est hypertrophié



**Figure 14: Aspect échographique d'ovaires polykystiques (42)**

Bien que les critères de Rotterdam de 2003 soient la classification la plus largement utilisée du SOPK, ils n'ont pas été acceptés à l'échelle mondiale. Trois définitions du SOPK sont actuellement acceptées par la plupart des sociétés scientifiques et des autorités sanitaires. L'une des classifications acceptées du SOPK est le critère présenté en avril 1990 lors d'une réunion parrainée par les National Institutes of Health/National Institute of Child Health and Human Development (INS/INIDH). Les mesures du NIH de 1990 comprenaient les caractéristiques suivantes : «1» hyperandrogénie; «2» anovulation ou oligo-ovulation ; et «3» exclusion de plusieurs troubles associés, par exemple la thyroïde, l'hyperprolactinémie et l'hyperplasie congénitale des surrénales. (44)

À Rotterdam, en mai 2003, des membres de la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie et de l'American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) ont coordonné une réunion distincte pour inclure plusieurs petits follicules antraux dans l'ovaire dans la définition du SOPK, c'est-à-dire morphologie des ovaires polykystiques. Selon la classification de Rotterdam, les femmes présentant deux des trois

caractéristiques suivantes peuvent être diagnostiquées avec le SOPK : «1» oligo-ovulation ou anovulation ; «2» hyperandrogénie ; et «3» morphologie ovarienne polykystique (PCOM) après exclusion des troubles connexes. (44)

Le troisième et le plus récent document de consensus sur le SOPK décrit les connaissances actuelles et met en évidence les lacunes dans les principales caractéristiques du SOPK qui ont un impact sur les soins de santé des patients : «1»l'hyperandrogénie, y compris l'hirsutisme (pilosité faciale) ou l'hyperandrogénie (analyse biochimique) ; «2»le dysfonctionnement ovarien, y compris ovaires oligo/anovulatoires ou polykystiques ; «3» Exclure les maladies apparentées impliquant une sécrétion d'hyperandrogènes. La classification AE-PCOS prend en compte le SOPK même en l'absence de PCOM ou d'hyperandrogénie. Cependant, les trois classifications éliminent les troubles spécifiques avec des signes et symptômes similaires(tableau 4)(44)

L'aspect "polykystique" des ovaires que l'on observe fréquemment chez les patientes atteintes du SOPK est dû à l'accumulation de follicules ovariens à différents stades de maturation et/ou d'atrésie. Les follicules ovariens sont des agrégats cellulaires qui contiennent un seul ovocyte et ne sont pas des kystes (qui, en termes médicaux, sont des sacs membraneux ou des cavités de caractéristiques anormales contenant du liquide), et par conséquent, le nom de SOPK pourrait être considéré comme une erreur d'appellation.(45)

**Tableau 4 : Critères de diagnostic du SOPK (45)**

<b>Les critères de diagnostic</b>	<b>Année de la proposition de critères</b>	<b>Éléments de diagnostic</b>
<b>INS/INIDH (Institut national de la santé/Institut national de la santé infantile et du développement humain)</b>	Avril 1990	1) Hyperandrogénie/hyperandrogénie 2) Oligo-ovulation ou anovulation 3) Exclusion de plusieurs troubles connexes comme la thyroïde, l'hyperprolactinémie et l'hyperplasie congénitale des surrénales.
<b>Critères de Rotterdam ESHRE/ASRM (Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie et Société américaine de</b>	Mai 2003	Femmes présentant deux des trois caractéristiques suivantes : 1) Hyperandrogénie 2) Oligo-ovulation ou anovulation 3) Morphologie ovarienne polykystique Élimination des troubles associés

<b>médecine reproductive)</b>		
<b>AE-PCOS (Société pour l'excès d'androgènes et le SOPK)</b>	2006	1) L'hyperandrogénie comprend l'hirsutisme (analyse clinique) et l'hyperandrogénie (analyse biochimique) 2) Dysfonctionnement ovarien impliquant une oligo-ovulation/ anovulation ou des ovaires polykystiques Élimination de la production excessive d'androgènes Troubles similaires

### 2.3 Critères de Rotterdam

La définition de Rotterdam est la classification du SOPK la plus largement utilisée et elle est actuellement soutenue par la plupart des sociétés scientifiques et des autorités sanitaires. (43)

La conférence de consensus à Rotterdam en 2003, co-organisé par la Société européenne des Reproduction Humaine et Embryologie (ESHRE) et la Société américaine de médecine de la reproduction (ASRM), a défini des critères diagnostiques. Le diagnostic de SOPK est basé sur une déclaration deux des trois éléments suivants(43) :

1. Troubles menstruels dus à la désovulation ;
2. Hyperandrogénie clinique (acné, hirsutisme, voire alopecie androgénétique), et parfois biologique ;
3. Ovaires multifolliculaires en échographie : la présence de dix bulles ou plus autour de la périphérie ovaire.

**Tableau 5 : Critères diagnostiques du SOPK selon le consensus de Rotterdam (2003). Deux critères parmi les trois suivants (42)**

Troubles du cycle : cycles longs, oligospanioménorrhée, aménorrhée
Hyperandrogénie : - Clinique : hirsutisme, acné, alopecie - Et/ou biologique : augmentation modérée de la testostéronémie
Aspect d'ovaire polymicrokystique en échographie pelvienne : volume augmenté (supérieur à 10 ml) et/ou excès de follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des deux ovaires

## **2.4 Epidémiologie**

Au niveau mondial, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) touche environ 6 à 20 % des femmes environ 1 femme sur 15 en âge de procréer (44), selon les critères du NIH de 1990. Cependant, un plus grand nombre de personnes sont touchées si l'on considère les critères plus larges de Rotterdam. (44)

Par conséquent, le SOPK est l'un des troubles humains les plus répandus et la principale endocrinopathie chez les femmes en âge de procréer. Diverses catégories de femmes présentent un risque élevé de développer un SOPK, notamment celles qui présentent un hyperandrogénisme clinique (hirsutisme, acné ou alopécie), des irrégularités menstruelles, des ovaires polykystiques, une hyperinsulinémie résultant d'une résistance à l'insuline liée à l'adiposité et des antécédents familiaux de SOPK. (46)

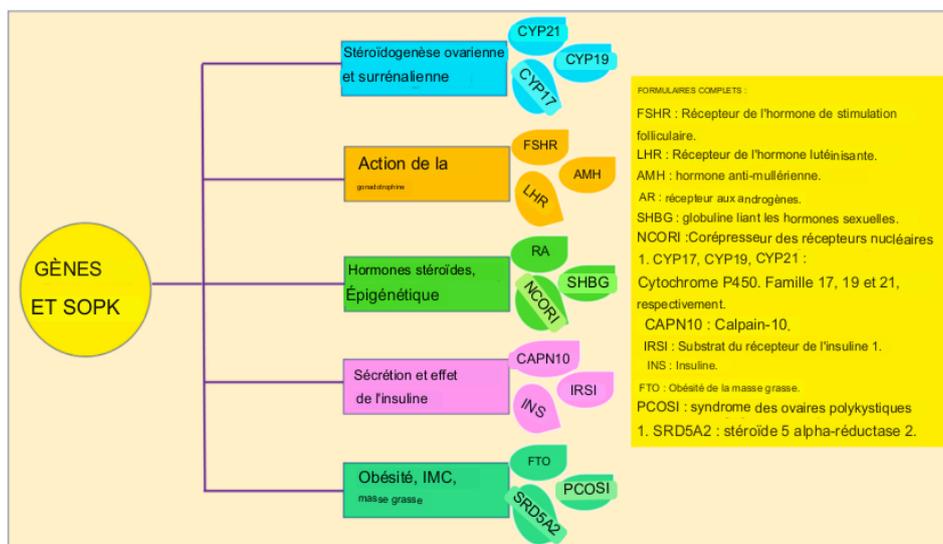
## **2.5 Etiologie et facteurs de risque**

En raison de sa physiopathologie complexe et interdépendante, il est difficile de déterminer les facteurs responsables de cette maladie multifactorielle. L'origine, la prévalence et la modulation des phénotypes du SOPK peuvent être influencées par les polluants environnementaux, les choix alimentaires et de mode de vie, les facteurs génétiques, l'obésité et la dysbiose du microbiote intestinal. Ces facteurs conduisent à une hypersécrétion ovarienne d'androgènes, au développement d'une résistance à l'insuline, à un arrêt partiel de la folliculogénèse et à la libération chronique de médiateurs inflammatoires par les leucocytes qui exacerbent le syndrome métabolique. (41,44)

### **2.5.1 Causes génétiques**

Le SOPK est une maladie polygénique, il a été démontré que certains gènes, certaines interactions gène-gène ou certaines interactions entre les gènes et l'environnement pouvaient influencer la susceptibilité d'une personne à développer un SOPK(41). Plusieurs études génétiques ont révélé que des gènes spécifiques subissent un PNS (polymorphismes de nucléotides simples). Il existe près de 241 variations génétiques responsables du SOPK. Ces variations génétiques peuvent être polymorphes ou des changements d'un seul nucléotide, qui induit des défauts dans l'activité transcriptionnelle d'un gène. Ces gènes sont impliqués dans la stéroïdogénèse, le fonctionnement de la cellule ovarienne et la sécrétion d'hormones hypothalamo-hypophysaires.(44)

L'anomalie génétique perturbe la voie biochimique et entraîne un dysfonctionnement de l'ovaire. Les polymorphismes tels que le polymorphisme StAR, le polymorphisme FSHR, le polymorphisme FTO, le polymorphisme VDR, le polymorphisme IR, le polymorphisme GnRHR sont impliqués dans la cause du SOPK. Ces changements épigénétiques sont dus à l'interaction de l'environnement pendant le développement du fœtus et de l'enfant qui pourraient contribuer au SOPK. La figure 15 illustre le groupe de gènes et leurs rôles et actions correspondants (stéroïdogénèse ovarienne et surrénalienne, action des gonadotrophines, hormones stéroïdiennes, sécrétion d'insuline, obésité et IMC) liés au développement du SOPK.(47)



**Figure 15: Le SOPK et les gènes associés(47)**

Les recherches sur les antécédents familiaux démontrent que le SOPK est plus répandu dans certaines familles que dans l'ensemble de la population. Ce facteur héréditaire inclut les familles où des antécédents de SOPK existent parmi les parents du premier degré.(44)

### 2.5.2 Causes environnementales

Diverses études ont montré que les polluants environnementaux, tels que les métaux lourds, les pesticides et les perturbateurs endocriniens (PE), peuvent gravement affecter la santé et la reproduction humaines. Les facteurs environnementaux qui peuvent contribuer au SOPK pendant l'enfance sont le mode de vie, les mauvaises habitudes alimentaires et les produits chimiques présents dans l'environnement.(41)

### **2.5.2.1 Mode de vie**

Le mode de vie affecte profondément l'expression phénotypique du SOPK. Une alimentation riche en calories, l'inactivité physique et l'augmentation de l'IMC conduisant à l'obésité jouent également un rôle crucial dans l'apparition du SOPK. Un régime riche en sucre peut favoriser le SOPK en modifiant le microbiote intestinal, en induisant une inflammation chronique, en augmentant la résistance à l'insuline et en augmentant la production d'androgènes.(41)

Un surpoids ou une obésité accompagnent souvent le SOPK, entre 38 et 88% des cas. Cette obésité est le plus souvent androïde ou viscérale. Elle s'accompagne d'autres marqueurs métaboliques dont l'insulino-résistance est en fait le point de départ commun, qu'il existe ou non une obésité. L'insulinorésistance partage avec le SOPK, un risque majoré de diabète de type 2 et de complications cardiovasculaires .(41)

### **2.5.2.2 Perturbateurs endocriniens**

Les substances chimiques présentes dans l'environnement peuvent également déclencher certains changements épigénétiques à l'origine du SOPK.(44)

De nombreuses études expérimentales ont montré que l'exposition aux perturbateurs endocriniens entraîne une altération de la physiologie ovarienne qui se traduit par des modifications morphologiques et fonctionnelles du système reproducteur féminin. En fait, il est démontré que les polluants environnementaux interfèrent avec plusieurs aspects de la croissance des follicules et de la production d'hormones stéroïdes ovariennes en modifiant l'expression et/ou l'activité des enzymes régulatrices ou en altérant la liaison et l'action des récepteurs d'hormones.(48)

Ce trouble est lié à des niveaux plus élevés de stress oxydatif et d'inflammation, qui contribuent à la résistance à l'insuline, à l'obésité et à l'infertilité ; tous ces dysfonctionnements peuvent être liés à l'exposition aux PE, directement ou indirectement. En outre, le SOPK présente des altérations du profil des neurotransmetteurs similaires à celles observées chez les animaux exposés aux PE. (41)

## **2.6 Description des phénotypes de Syndrome des ovaires polykystiques**

Selon les Instituts nationaux de la santé, quatre phénotypes de SOPK ont été identifiés. Ces phénotypes cliniques spécifiques sont les suivants :

- A. Hyperandrogénie+oligo-anovulation+morphologie ovarienne polykystique
- B. Hyperandrogénie+oligo-anovulation ;
- C. Hyperandrogénie+morphologie ovarienne polykystique ;
- D. Oligo-anovulation+morphologie ovarienne polykystique,

Chacune ayant des implications différentes à long terme sur la santé et le métabolisme.

Les phénotypes (A) et (B) sont des dérivés classiques de SOPK, les femmes ayant ces phénotypes présentent un dysfonctionnement menstruel plus prononcé et une augmentation des taux d'insuline, des taux plus élevés d'insulinorésistance et donc un risque pour développer un syndrome métabolique, par rapport aux femmes diagnostiquées avec des phénotypes de SOPK non classiques du SOPK non hyperandrogène.(49)

Le phénotype C ou le SOPK ovulatoire présente généralement des niveaux intermédiaires d'androgènes sériques, d'insuline, de lipides athérogènes, de scores d'hirsutisme et de prévalence du syndrome métabolique, par rapport aux patients présentant les phénotypes du SOPK "classique" et du SOPK non hyperandrogène.(49)

Le phénotype (D) autrement appelé le SOPK non hyperandrogénique les patientes atteintes de phénotype D présentaient le degré le plus faible de dysfonctionnement endocrinien et métabolique et la plus faible prévalence de syndrome métabolique. Ces femmes présentaient des rapports LH/FSH plus faibles, des taux de testostérone totale et libre plus faibles et des taux de(SHBG)plus élevés, par rapport aux sujets atteints de SOPK classique.(49)

## **2.7 Physiopathologie et mécanisme physiopathologiques impliqués**

La physiopathologie du SOPK est très complexe, elle n'a pas encore été établie, mais des recherches ont été faites pour permettre de mieux comprendre ce syndrome.

L'hyperandrogénie semble être la particularité de cette maladie, la folliculogenèse est affectée secondairement par cette hyperandrogénie, elle est caractérisée par un excès de follicules en croissance, y compris les petits follicules antraux et les follicules préantraux, ainsi qu'une inhibition du recrutement folliculaire cyclique (appelée follicular arrest), qui contribuent donc à une accumulation de follicules antraux au sein du parenchyme ovarien.  
(50)

### 2.7.1 Hyperandrogénie

L'augmentation de la synthèse et de la sécrétion des androgènes par les ovaires est une caractéristique essentielle du SOPK. Elle est le reflet d'un fonctionnement excessif des cellules thécales ovariennes. Cette hyperandrogénie entraîne une altération de la folliculogénèse. L'excès d'androgènes libres dans l'état gonadotrope précoce augmente le nombre de follicules antraux et conduit au développement de follicules primordiaux. (47)

La libération pulsatile de GnRH par l'hypothalamus stimule l'hypophyse à sécréter des gonadotrophines (LH et FSH). La LH agit sur le récepteur de la LH des cellules ovariennes de la thèque et entraîne la production d'androgènes. La FSH stimule le récepteur FSH des cellules de la granulosa ovarienne pour convertir les androgènes en œstrogènes (principalement l'œstradiol), ce qui est responsable de la croissance folliculaire. (47)

En outre, la dysrégulation neuroendocrinienne crée des variations dans l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, ce qui entraîne une augmentation de la GnRH favorise à son tour la sécrétion de la sous-unité  $\beta$  de la LH par rapport à la FSH, augmentant le rapport LH:FSH. Les niveaux élevés de LH provoquent l'arrêt des follicules dans les cellules de la thèque ovarienne dans leurs conditions préantrales et antrales, conduisant ainsi à l'hyperplasie. Par la suite, le liquide folliculaire s'accumule et forme des structures kystiques à la périphérie, lui donnant l'apparence d'un collier de perles.(47)

#### 2.7.1.1 Hyperandrogénie clinique

La principale manifestation clinique de l'excès d'androgènes est l'hirsutisme. Elle correspond à un excès de pilosité, constitué de poils durs et pigmentés, apparaissant sur les parties masculines ou "zones androgéno-dépendantes", c'est-à-dire le visage, le thorax, le dos, la ligne blanche, les creux inguinaux, les faces internes et postérieures des cuisses. Elle est évaluée par une forme modifiée de l'échelle de Ferriman et Gallwey (Figure 16) à 9 items et, selon les auteurs, lorsqu'elle est supérieure à ( 6 à 8 ), elle est considérée comme pathologique.(42)

D'autres signes cliniques d'hyperandrogénie comprennent l'acné, l'alopécie, l'obésité centrale et l'acanthosis nigricans (hyperpigmentation cutanée caractérisée par la formation de plaques sombres et épaisses dans les plis cutanés). L'acné reste une affection relativement courante, en particulier chez les adolescentes et les jeunes femmes pour entrer dans cette définition, elle doit être inflammatoire, sévère, à topographie masculine et toucher au moins

deux sites différents. L'alopecie androgénique peut varier de l'aspect clairsemé du vertex à la calvitie complète.(42)

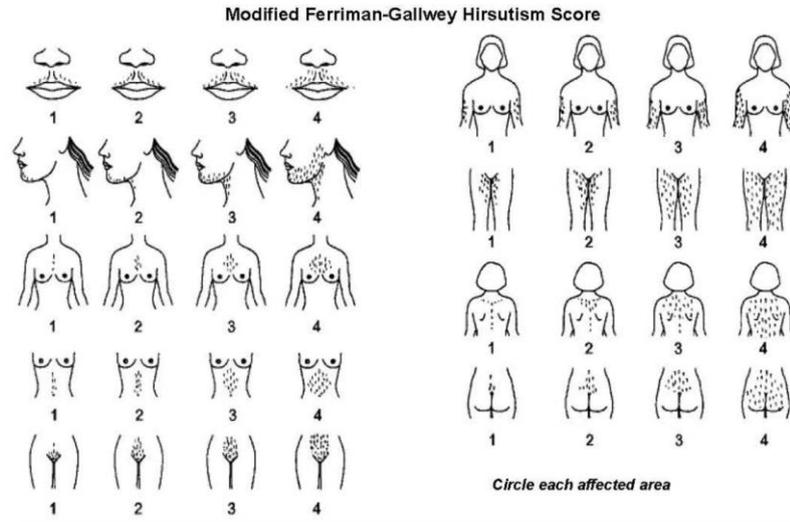


Figure 16 : Le score de Ferriman et Gallwey modifiée (42)

### 2.7.1.2 Hyperandrogénie biologique

Les androgènes qui sont hyper sécrétés dans le SOPK sont principalement la testostérone, l'androstènedione, la DHEA et la DHEAS. L'hyperandrogénie se manifeste principalement par la présence de testostérone libre dans le sang. (42,51)

En état normal, 1 à 2 % de la testostérone présente dans le sérum est libre, alors que 98 % de la testostérone circulant dans le sang est principalement liée à la protéine SHBG présente dans le sérum. Le marqueur biologique d'hyperandrogénie le plus utilisé est le dosage de la testostérone totale, il est l'indicateur d'hyperandrogénie le plus sensible mais son dosage direct n'est envisageable qu'avec des méthodes très performantes. La delta-4-androstènedione (androgène mixte sécrété à la fois par la zone réticulée de la glande corticosurrénale et par les cellules de la thèque interne des follicules ovariens pourrait être également un bon marqueur biologique de l'hyperandrogénie ovarienne mais aussi du risque métabolique chez les patientes ayant un SOPK(42)

### 2.7.2 Trouble du cycle menstruel et l'oligo-anovulation

Les femmes atteintes du SOPK ont des cycles longs et irréguliers, une anovulation ou une oligo-ovulation, se manifestant par des cycles longs (35-45 jours) ou des menstruations (cycle de 45-90 jours), et même une aménorrhée secondaire (pas d'épisodes menstruels pendant au moins 3 mois). La maladie peut être d'apparition précoce, dès le premier cycle,

voire sous forme d'aménorrhée primaire. L'ancienneté des troubles menstruels est l'une des caractéristiques diagnostiques du SOPK. La maladie est causée par une folliculogénèse dysfonctionnelle et se caractérise par deux événements physiopathologiques distincts : d'une part, un excès de follicules en croissance et, d'autre part, un défaut de sélection des follicules dominants, également appelé arrêt folliculaire.(51)

### **2.7.2.1 Excès de follicules en croissance**

Dans le SOPK, les ovaires sont constitués d'un pool anormalement riche en follicules de la classe 1 à 5. De nombreux arguments suggèrent que les cellules thécales, qui produisent des androgènes ovariens, sont probablement responsables de cet excès folliculaire par un effet trophique in situ. L'excès de follicules en croissance dans le SOPK semble résulter d'anomalies cinétiques de la croissance folliculaire. Cette dernière serait en effet ralentie dans le SOPK, ce qui provoquerait une accumulation de follicules en croissance à différents stades au sein du parenchyme ovarien. Les androgènes pourraient être impliqués dans les mécanismes à l'origine de ce ralentissement de la croissance folliculaire. Quant au nombre de follicules primordiaux, il ne serait pas différent de celui retrouvé dans les ovaires «témoins»(51)

### **2.7.2.2 Défaut de sélection du follicule dominant ou « follicular arrest »**

L'arrêt folliculaire signifie que la sélection d'un follicule dominant est altérée, malgré l'excès du nombre de follicules sélectionnables. Cet événement peut être expliqué par plusieurs mécanismes :

- Une action prématurée de la LH, plusieurs études ont montré que les cellules de la granulosa de patientes atteintes du SOPK acquièrent prématurément les récepteurs de la LH. Il en résulte une différenciation prématurée des cellules de la granulosa (lutéinisation), entraînant l'arrêt de leur prolifération, l'arrêt de la croissance folliculaire et des altérations du processus de sélection des follicules dominants à l'origine de l'anovulation caractéristique du SOPK. Cette différenciation trop rapide par acquisition trop précoce des récepteurs de la LH pourrait être induite par les androgènes et/ou l'insuline(51)
- Le second mécanisme est défaut d'action de la FSH : une augmentation transitoire de la FSH au début de la phase folliculaire (la fenêtre FSH) est critique pour le recrutement folliculaire et la sélection des follicules dominants. Dans le SOPK, on

suppose que les inhibiteurs de l'action de la FSH peuvent être en excès local. Actuellement, deux molécules peuvent être impliquées : l'AMH et l'IGFBP-4(51)

- Concernant l'AMH, il existe en effet une élévation importante de son taux plasmatique chez les patientes ayant un SOPK. ces taux plasmatiques élevés d'AMH étant inversement corrélés à ceux de la FSH, ils pourraient donc être directement liés à l'excès folliculaire. Selon cette hypothèse, la FSH, bien qu'en concentration plasmatique normale au cours de la phase folliculaire dans le SOPK .ne serait pas en mesure d'induire une diminution suffisante de l'AMH pour permettre à l'aromatase de s'exprimer, et donc de synthétiser les quantités d'œstrogènes nécessaires pour induire la fermeture de fenêtre de FSH et donc permettre le recrutement du follicule dominant(51)

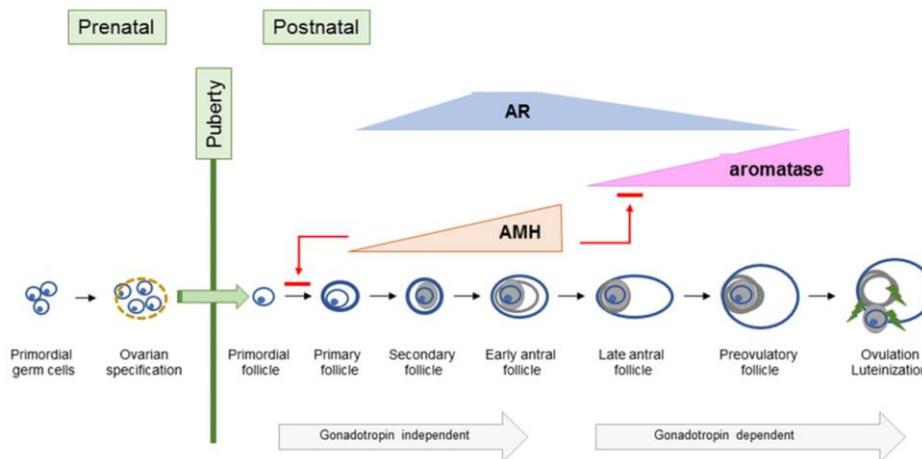


Figure 17 : développement du follicule ovarien (52)

### 2.7.3 Résistance à l'insuline et L'hyper insulinémie

La résistance à l'insuline (IR) est un état physiologique désordonné caractérisé par un effet biologique moindre de l'insuline, ce qui pousse les cellules  $\beta$  du pancréas à sécréter plus d'insuline dans le sang pour maintenir la glycémie, ce qui entraîne une altération de l'homéostasie du glucose. La résistance à l'insuline fait partie des facteurs physiopathologiques liés aux anomalies métaboliques chez les femmes atteintes du SOPK.(47)

Les ovaires possèdent des récepteurs d'insuline, ce qui suggère que le peptide joue un rôle dans la régulation de la fonction ovarienne. L'hyperinsulinémie stimule la biosynthèse des androgènes médiée par la LH dans les cellules de la thèque ovarienne. (47)

La globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) a une forte affinité de liaison avec la testostérone, tandis que la testostérone non liée est biodisponible pour les tissus. Dans le cas du SOPK, un taux élevé d'insuline diminue le taux de SHBG, ce qui augmente le taux de testostérone non liée et l'achemine vers les tissus. . Ces androgènes libres provoquent des symptômes tels que l'alopécie, l'acné et l'hirsutisme(47)

L'hyperinsulinémie stimule deux types de cellules, à savoir les cellules de la thèque et les cellules de la granulosa. En raison de la stimulation des cellules de la thèque, la sécrétion d'androgènes augmente, ce qui entraîne une virilisation. La conversion de l'excès d'androgènes en œstrogènes entraîne des niveaux élevés de LH, ce qui conduit à l'hyperplasie et au SOPK. Dans les cellules de la granulosa, l'hyperinsulinémie stimule la réponse à la LH à un stade prématuré, entraînant une différenciation prématurée des cellules de la granulosa et conduisant finalement à l'anovulation.(figure 18 ) (47)

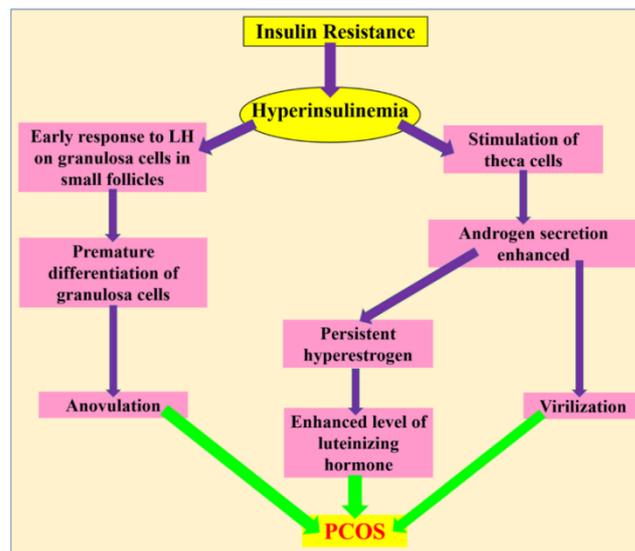


Figure 18 : Le rôle de l'hyperinsulinémie dans le SOPK (47)

#### 2.7.4 Stress oxydant et inflammation

Des études ont montré que les femmes diagnostiquées avec un SOPK présentent une inflammation persistante de bas grade (53) .elle est caractérisée par une augmentation du nombre de globules blancs et des taux d'interleukine 18 (IL-18), d'interleukine 6 (IL-6), de protéine inflammatoire des macrophages-1, de protéine C-réactive (CRP) et de protéine chimiotactique des monocytes-1. Les dysfonctionnements métaboliques tels que l'hyperinsulinémie, l'hyperandrogénie et l'obésité jouent un rôle important dans l'induction de l'inflammation.(47)

Le stress oxydatif est associé à la physiopathologie du SOPK. Ce phénomène survient lorsque les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont produites plus rapidement que les antioxydants ne peuvent les éliminer de l'organisme. Le stress oxydatif induit la résistance à l'insuline et l'hyperandrogénie.(44)

Des études révèlent que les marqueurs du stress oxydatif sont élevés dans le sérum des femmes atteintes de SOPK, et que cet état persiste également dans le liquide folliculaire des ovocytes conduisant à une croissance et maturation anormales des follicules ainsi qu'une mauvaise qualité de l'ovocyte ou de l'embryon, ce qui conduit à l'infertilité(44)

### **2.8 Risques liés au syndrome des ovaires polykystiques**

#### **2.8.1 Syndrome métabolique**

Le syndrome métabolique est un ensemble de facteurs de risque interdépendants pour les maladies cardiovasculaires et le diabète type 2. L'OMS a mis cinq critères de diagnostic pour le SM(54), Au moins trois des critères suivants doivent être remplis:

1. tour de taille élevé (> 94 cm chez les hommes, > 80 cm chez les femmes)
2. triglycérides élevés à jeun > 1.7 mmol/l (>150 mg/ dl)
3. HDL-C réduit > 1.03 mmol/l (40mg/dl) hommes 1.29 mmol/l (50mg/dl) femme selon la fédération internationale de diabète
4. tension artérielle élevée systolique > ou = 130 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique > ou = 85 mm Hg
5. glycémie à jeun élevée > 6.1 mmol/l (110 mg/dl) ou > 5.6 mol/l (100 mg/dl).

Du à la résistance à l'insuline et l'obésité abdominale déjà présentes chez les femmes avec un SOPK. Le risque de développer un SM chez les femmes atteintes de SOPK est deux fois plus élevé que chez les femmes d'âge et d'IMC similaires sans SOPK. De plus, les taux élevés d'androgènes du SOPK aggravent l'adiposité viscérale et perpétuent l'IR.(43)

#### **2.8.2 Risque cardiovasculaire**

Le SOPK a été lié à une possibilité accrue de maladie cardiovasculaire en particulier au stade post-ménopausique. Les femmes qui ont des antécédents d'hyperandrogénie clinique ou de troubles menstruels courent un risque plus élevé de développer une maladie cardiovasculaire. Les femmes atteintes du SOPK ont tendance à avoir plus de facteurs de risque cardiovasculaire, quel que soit leur IMC. Par exemple, un cholestérol HDL bas (<0,5

g/l) et/ou un cholestérol LDL élevé (>1,6 g/l) sont considérés comme des facteurs de risque. Les facteurs supplémentaires qui peuvent augmenter le risque comprennent la résistance à l'insuline, le diabète de type II et l'obésité abdominale. Si le patient a un IMC élevé, il existe également un risque accru de développer une hypertension artérielle.(52)

### **2.8.3 Risque de cancer**

#### **2.8.3.1 Cancer de l'endomètre**

Le cancer de l'endomètre est la forme la plus répandue de cancer de l'appareil reproducteur féminin dans de nombreux pays, touchant 2 à 3 % des femmes, principalement les femmes ménopausées (55). Récemment, des études ont découvert que les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) avaient un risque 2,8 fois plus élevée de développer un cancer de l'endomètre que les femmes sans SOPK(56). Une anovulation qui se poursuit sur une longue période de temps, entraînant une exposition excessive et incontrôlable aux œstrogènes, peut provoquer une hyperplasie de l'endomètre, qui, à son tour, peut évoluer vers un carcinome. Les facteurs qui contribuent au développement du cancer de l'endomètre comprennent l'obésité, l'hypertension, les œstrogènes non contrôlés, le diabète de type II et la nullipare, qui sont tous liés au SOPK. De plus, des niveaux élevés d'œstrogènes sériques pourraient également favoriser la croissance d'autres cancers hormono-sensibles, tels que les cancers de l'ovaire et du sein.(57)

Une échographie transvaginale ou une biopsie de l'endomètre est recommandée pour les femmes atteintes du SOPK qui présentent un endomètre épaissi, une aménorrhée prolongée, une exposition aux œstrogènes sans opposition ou des saignements vaginaux anormaux.(58)

#### **2.8.3.2 Cancer de l'ovaire**

Des données concernant le lien entre SOPK et le cancer de l'ovaire sont faibles .Les résultats d'une seule étude suggèrent que les femmes atteintes de SOPK sont deux fois plus susceptibles de développer un cancer de l'ovaire que celles qui n'en souffrent pas.(58)

À l'heure actuelle, en raison du nombre limité d'études sur le sujet, il est difficile d'affirmer si le SOPK réduit ou augmente la probabilité de cancer de l'ovaire. (58)

## 2.9 Traitement

Le traitement du SOPK doit être adapté aux besoins individuels de chaque patient avec des objectifs thérapeutiques spécifiques à l'esprit. Ces objectifs peuvent inclure l'amélioration des symptômes hyperandrogènes, l'induction de l'ovulation, la régulation des menstruations et la prévention des complications cardio-métaboliques. Pour les femmes atteintes du SOPK, les symptômes qui causent le plus de détresse sont les menstruations irrégulières, l'hirsutisme et l'infertilité. Parce que l'étiologie du SOPK est complexe, le traitement est rarement une thérapie unique, mais plutôt une approche personnalisée qui prend en compte les symptômes et les signes prévalents. Le fondement de la gestion du SOPK est enraciné dans les changements alimentaires et de mode de vie. Diverses interventions pharmacologiques et non pharmacologiques peuvent être utilisées pour soulager les principaux symptômes associés au SOPK, tels que les irrégularités menstruelles, les symptômes liés aux androgènes et l'anovulation, qui est responsable de l'infertilité.(41)

### 2.9.1 Contraceptifs oraux

Le premier traitement de choix pour les irrégularités menstruelles et l'hirsutisme/l'acné chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est l'utilisation de contraceptifs oraux (CO). Les contraceptifs oraux (OCP) sont une bonne option thérapeutique pour les femmes qui ne souhaitent pas concevoir. Les CO agissent en induisant une boucle de rétroaction négative sur la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH), entraînant une diminution de la production d'androgènes dans les ovaires et, par conséquent, une réduction de l'hyperandrogénie. Les CO fonctionnent également en empêchant la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) à la périphérie, en liant la DHT aux récepteurs androgènes et en limitant la libération d'androgènes surrénaliens. Selon la quantité et la combinaison de doses médicamenteuses, la majeure partie des préparations de CO incorporent de l'éthinylestradiol (œstrogène) et des anti-androgènes, tels que le norgestimate, l'acétate de cyprotérone (CPA), la drospirénone, le lévonorgestrel et le désogestrel.(41)

De plus Il a été démontré que les CO combinés de troisième génération contenant des composants anti-androgènes améliorent les phénotypes métaboliques du SOPK, les profils lipidiques et adipokiniques des patientes. (41)

### **2.9.2 Anti-androgènes**

La spironolactone, le CPA, le flutamide et le finastéride sont classés comme des anti-androgènes qui sont fréquemment administrés pour diminuer les niveaux d'androgènes et traiter l'hyperandrogénie dans la pratique médicale. Ils sont connus pour combattre l'hirsutisme et d'autres problèmes liés aux androgènes. Les anti-androgènes fonctionnent différemment les uns des autres, mais ils inhibent tous la testostérone. (41)

La spironolactone est un anti-androgène qui agit principalement en se liant aux récepteurs androgènes en tant qu'antagoniste, peut provoquer des irrégularités menstruelles et peut féminiser un fœtus mâle si la patiente tombe enceinte. Il est un anti-androgène qui agit principalement en se liant aux récepteurs androgènes en tant qu'antagoniste. Les antagonistes peuvent provoquer des irrégularités menstruelles et peuvent féminiser les fœtus mâles si la patiente tombe enceinte.(59)

Le CPA, un anti-androgène progestatif, inhibe de manière compétitive la liaison de la testostérone et de son produit de conversion 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone au récepteur des androgènes. Généralement bien toléré Le flutamide, un anti-androgène non stéroïdien sans effet progestatif, est très efficace dans le traitement de l'hirsutisme .Cependant, il est rarement utilisé seul en raison de son coût élevé et du risque d'hépatotoxicité. Le finastéride est un inhibiteur de type 2 (5 $\alpha$ -réductase) qui inhibe la production de dihydrotestostérone. Le traitement au finastéride a montré une diminution des scores d'hirsutisme.(59)

### **2.9.3 Sensibilisateurs de l'insuline**

Les défauts de sécrétion et de fonctionnement de l'insuline font partie de la physiopathologie du SOPK. Des taux élevés d'androgènes chez les patients atteints du SOPK sont connus pour être influencés par l'hyperinsulinémie et la résistance à l'insuline. (59)

#### **2.9.3.1 Metformine**

Les études ont relevé que la metformine et d'autres sensibilisants à l'insuline, tels que les thiazolidinediones, induisent l'ovulation en améliorant la résistance à l'insuline. L'utilisation de la metformine est associée à une augmentation des cycles menstruels, à une diminution des taux d'androgènes circulants et à une amélioration de l'ovulation. (59)

La metformine (un biguanide) agit en inhibant la production hépatique de glucose, réduisant l'absorption intestinale de glucose et réduisant la production d'insuline, la

metformine étant préférée car elle peut entraîner une perte de poids, tandis que les thiazolidinediones peuvent entraîner une prise de poids due à la rétention d'eau. Des études ont montré que la metformine augmente le taux de grossesse clinique et diminue le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne chez les femmes atteintes de SOPK qui subissent une fécondation in vitro. (59)

### **2.9.3.2 Agonistes du GLP-1**

Les agonistes du GLP-1 assurent un double contrôle en réduisant la graisse corporelle et l'hyperglycémie chez les patients diabétiques et non diabétiques. La bonne efficacité de ces médicaments fournit une plate-forme pour leur application dans le SOPK. Deux agonistes des récepteurs du GLP-1, l'exénatide et le liraglutide, sont actuellement à l'étude dans le SOPK.

Dans une étude, le traitement au liraglutide (1,8 mg/kg) a réduit le poids corporel (réduction de 5 kg), la production de testostérone et l'augmentation de l'ovulation chez les femmes en surpoids atteintes du SOPK. Le traitement au liraglutide a été associé à une réduction du poids corporel et de la sensibilité à l'insuline Plus efficace que la metformine avec moins des effets secondaires gastro-intestinaux. (59)

### **2.9.3.3 Inhibiteurs de la DPP-4**

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont une autre classe de médicaments contre le diabète qui aident à réguler la glycémie en augmentant les niveaux d'incrétines dans le corps. Trois inhibiteurs de la DPP-4 ont été étudiés dans le SOPK, à savoir la sitagliptine, l'alogliptine et la linagliptine. (59)

### **2.9.3.4 Inositols**

Parmi les nouveaux agents de sensibilisation à l'insuline, l'introduction des inositols dans le plan de traitement du SOPK s'est avérée très utile pour traiter les troubles endocriniens/métaboliques associés ils améliorent la résistance à l'insuline, les taux sériques d'androgènes et d'autres caractéristiques du syndrome métabolique Ils agissent comme des messagers secondaires de l'insuline et assurent la médiation de différentes fonctions de l'insuline. Il y a deux isomères de l'inositol, le myo-inositol et le dchiro-inositol. (59)

Le myo-inositol et le dchiro-inositol réduisent tous deux les niveaux d'hormone lutéinisante (LH), le rapport LH/FSH et les niveaux de testostérone dans le SOPK. (59)

#### **2.9.4 Inducteurs de l'ovulation**

L'anovulation dans le SOPK est associée à de faibles taux de FSH et à l'arrêt de la croissance des follicules antraux au cours des dernières étapes de leur maturation. Le médicament de première intention pour l'induction de l'ovulation reste le citrate de clomifène (CC), un modulateur partiellement sélectif des récepteurs d'œstrogènes. En tant qu'antagoniste des récepteurs des œstrogènes, le CC inhibe la rétroaction négative dans la voie de signalisation des œstrogènes, ce qui entraîne une augmentation de la disponibilité de la FSH.

L'augmentation de la FSH entraîne une croissance folliculaire, suivie d'une poussée de LH et de l'ovulation. La thérapie par gonadotrophine à faible dose peut également être utilisée pour l'induction de l'ovulation et le développement mono-folliculaire (59)

On pense que les femmes atteintes de SOPK présentent une diminution relative de l'aromatase, ce qui réduit la production de follicules responsables d'une ovulation efficace. Les inhibiteurs de l'aromatase sont considérés comme induisant l'ovulation en raison de leur action sélective qui bloque la conversion des androgènes en œstrogènes dans les follicules ovariens, les tissus périphériques et le cerveau, créant ainsi une boucle de rétroaction positive avec les œstrogènes de l'axe HPO, qui provoque la libération endogène de GnRH, favorise la sécrétion de FSH et entraîne la croissance folliculaire. Les inhibiteurs de l'aromatase sélectifs, tels que le létrozole et l'anastrozole, ont été proposés comme traitements primaires et secondaires pour l'induction de l'ovulation. (59)

#### **2.9.5 Suppléments de calcium et de vitamine D**

La vitamine D joue un rôle physiologique dans la reproduction, notamment dans le développement folliculaire ovarien et la lutéinisation, en modifiant la signalisation de l'AMH, la sensibilité à la FSH et la production de progestérone dans les cellules de la granulosa humaine. Par le biais de diverses fonctions, elle a également un impact sur l'homéostasie du glucose. Les femmes atteintes de SOPK ont des niveaux élevés d'AMH, ce qui entraîne une folliculogénèse ovarienne aberrante. La thérapie à la vitamine D rétablit les niveaux sériques d'AMH, ce qui peut conduire à une amélioration de la folliculogénèse. (59)

---

**Chapitre III :**

**Relation entre le Bisphenol A et  
troubles reproductives : SOPK**

---

### **3 Chapitre III : Relation entre le Bisphénol A et troubles reproductives : syndrome des ovaires polykystiques**

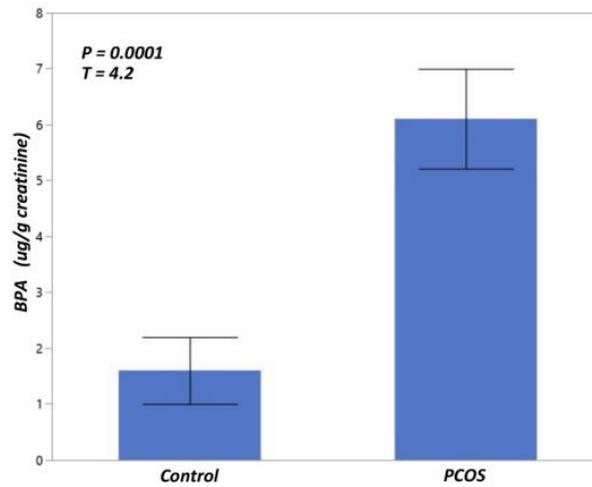
#### **3.1 Arguments épidémiologiques**

Plusieurs études ont été réalisées sur les êtres humains ont montré une corrélation entre les concentrations élevées sanguine et urinaires du BPA chez les femmes atteintes d'un SOPK (60). Parmi ces études ont citées les suivantes:

En 2015, un groupe de chercheurs chinois ont examiné les associations entre le niveau de BPA et les concentrations d'hormones reproductives sériques, notamment la FSH, LH, le  $17\beta$ -estradiol (E2), la prolactine (PRL) et la progestérone (PROG) chez des ouvrières d'usines exposées ou non au BPA en Chine, de manière actuelle et cumulative. Les résultats ont démontré qu'il y avait une association positive significative entre une concentration accrue de BPA dans l'urine et des niveaux plus élevés de prolactine et de progestérone cette étude a ajouté aux preuves que le BPA a un impact délétère sur la santé reproductive humaine et l'homéostasie hormonale des femmes.(61)

En 2019, une étude faite par Iram Ashaq Kawa et son équipe ont démontré que les femmes souffrant de SOPK ont des taux sériques élevés de BPA par rapport aux femmes témoins et qu'ils sont fortement liés aux niveaux de testostérone et aux aberrations métaboliques associées au syndrome et une association significative entre les caractéristiques cliniques telles que l'IMC, le tour de taille et le rapport taille-hanche et la BPA a été constaté (62).

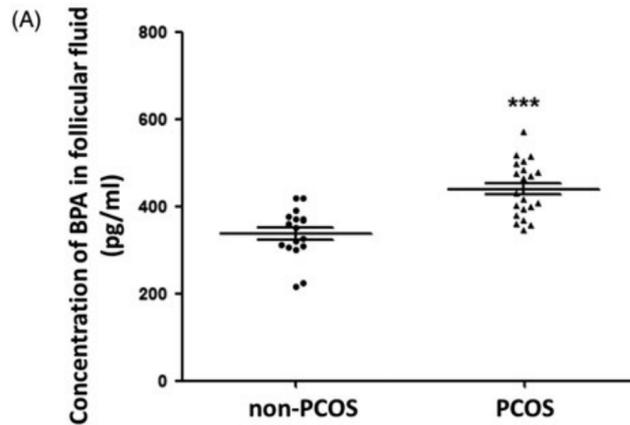
En 2020, Zora Lazúrová et son équipe ont montré qu'un taux urinaire du BPA élevé dans une étude cas-témoins qui a inclus des femmes diagnostiquées avec un SOPK et un groupe témoin de femmes en bonne santé, puis ils ont divisé le groupe des femmes avec un SOPK en deux groupes, l'un avec un taux de BPA élevé et l'autre avec un taux de BPA faible, les femmes ayant un taux élevé de BPA avaient des taux d'insuline sérique et l'indice HOMA significativement plus élevés que les femmes que celles ayant un faible taux de BPA(63)(figure 19)



**Figure 19: Niveaux urinaires de bisphénol A (U-BPA) chez les femmes atteintes de SOPK (n=86) et des témoins (n=32). SOPK(63)**

Une étude de Kandaraki et al. a fourni des preuves supplémentaires concernant l'interaction possible du BPA avec les anomalies hormonales et métaboliques caractérisant les femmes atteintes du SOPK. Dans cette étude, des femmes atteintes de SOPK ont été comparées à des femmes en bonne santé, et ces populations ont été divisées en deux sous-groupes en fonction de leur IMC. Les taux sériques de BPA se sont avérés significativement plus élevés chez les femmes atteintes de SOPK que chez leurs homologues normales. En outre, les concentrations de BPA étaient liées aux androgènes et à la résistance à l'insuline, ce qui implique un rôle potentiel de ce perturbateur endocrinien dans la physiopathologie du SOPK.(64)

Dans l'étude de Wang et son équipe ont l'objectif était de déterminer la concentration de BPA dans le liquide folliculaire et étudier son effet sur la synthèse de l'œstradiol dans les cellules de la granulosa humaine de patientes souffrant ou non de SOPK. Le liquide folliculaire et les cellules de la granulosa ont été prélevés chez des femmes ayant subi une stimulation ovarienne contrôlée en vue d'une fécondation in vitro ou d'une injection intracytoplasmique de spermatozoïdes. En effet, la concentration de BPA dans le liquide folliculaire des patientes atteintes de SOPK était significativement plus élevée que celle des patientes non atteintes de SOPK. En outre, la synthèse d'œstradiol dans les cellules de la granulosa des patientes atteintes de SOPK a été réduite par le traitement au BPA pendant 24 heures. Cependant, aucune inhibition significative de la synthèse d'œstradiol n'a été observée dans le groupe non-SOPK (figure 20). Ces données indiquent que les cellules de la granulosa des patientes atteintes de SOPK peuvent être plus vulnérables au traitement par le BPA.(65)



**Figure 20: Concentration de BPA dans le liquide folliculaire(68)**

D'autres études ont évalué l'exposition au bisphénol a et le risque métabolique chez les femmes présentant un SOPK parmi ces études ont cité l'étude (Milanović et al). L'objectif de cette étude était de déterminer si l'exposition au BPA pouvait augmenter le risque métabolique lié au SOPK par le biais de l'impact sur l'obésité, en particulier le phénotype abdominal/viscéral, la résistance à l'insuline, la diminution de la sensibilité à l'insuline, l'hyperglycémie, les lipides, la leptine et l'excès d'androgènes. Les résultats ont montré que les femmes atteintes de SOPK dont l'échantillon d'urine a été détecté avec du BPA ont été marquées comme SOPK BPA+, tandis que les femmes dont l'échantillon d'urine ne contenait pas de BPA ont été marquées comme BPA-.

- Le rapport tour de taille était plus élevé de manière statistiquement significative chez les femmes SOPK BPA+ que chez les femmes SOPK BPA-. Les femmes SOPK exposées au BPA présentaient un risque 6,88 fois plus élevé d'avoir un tour de taille supérieur à 80 cm (par rapport aux femmes SOPK non exposées au BPA).
- Les femmes souffrant de SOPK exposées au BPA étaient 4 fois plus susceptibles d'avoir un IMC supérieur à 30 (seuil de l'obésité) que les femmes souffrant de SOPK non exposées au BPA.
- Les taux d'insuline, de cholestérol total et de triglycérides ont augmenté chez les femmes BPA+ du SOPK par rapport aux femmes BPA- du SOPK.
- Chez les femmes SOPK BPA+, les valeurs de testostérone dans le sérum étaient plus élevées que chez les femmes SOPK BPA-. Le risque d'avoir un taux de testostérone

supérieur aux valeurs de référence était 3,75 fois plus élevé chez les sujets atteints de SOPK BPA+ que chez les sujets atteints de SOPK BPA-.

Les résultats de cette étude indiquent que l'exposition au BPA chez les femmes atteintes du SOPK a été suivie d'une augmentation du risque métabolique par la promotion de l'obésité, en particulier du type viscéral, de l'hyperinsulinémie, de la résistance à l'insuline, de la dyslipidémie et des niveaux élevés d'androgènes. Même de faibles doses de BPA chez les femmes atteintes du SOPK peuvent entraîner une aggravation des troubles métaboliques et des complications liées au métabolisme, y compris un risque accru d'événements cardiométaboliques défavorables et de développement du DT2.(66)

Le tableau ci-dessous représente les études humaines examinant la relation entre le BPA et le SOPK.(9)

**Tableau 6 : Représente les études humaines examinant la relation entre le BPA et le SOPK**

Source	Type d'étude	Échantillon de participants (nombre de femmes)	Type D'échantillon	Principaux résultats
<b>Takeuchi 2002 (67)</b>	Etude cas-témoins	16cas -14 témoins	Sang	Augmentation des niveaux de BPA sérique dans le groupe SOPK
<b>Akin et al,2015(68)</b>	étude transversale	112cas-61témoins	Sang	-Augmentation des niveaux de BPA sérique dans le groupe SOPK - Corrélation positive du BPA sérique avec la T totale et la DHEAS dans le groupe SOPK
<b>Rashidi et al .2017 Iran (69)</b>	Etude cas-témoins	51 cas – 51 témoins	Urine	- Des niveaux urinaires de BPA plus élevés dans le groupe SOPK - Le BPA est associé de manière significative à SOPK.
<b>Kandaraki et al. (2011), Royaume-Uni(70)</b>	Etude cas-témoins	71 atteints de SOPK, 100 témoins	Sang	- Niveaux plus élevés de BPA sérique dans le groupe SOPK - Corrélation positive du BPA sérique avec T et A dans le groupe total - Corrélation positive du BPA avec le SOPK chez les femmes - Corrélation positive du BPA sérique avec la résistance à l'insuline dans le groupe SOPK.
<b>Wang et al.(2017),(65)</b>	Etude cas-témoins	21 cas-17témoins	Liquide Folliculaire Et Cellules De La Granulosa Ovarienne	- Niveaux plus élevés de BPA dans le liquide folliculaire chez les femmes atteintes du SOPK - Diminution de l'expression de l'aromatase et de la synthèse de l'estradiol dans les cellules de la granulosa cultivées après une exposition in vitro au BPA chez les femmes atteintes du SOPK

<b>Lazúrová et al. (2021), Slovaquie (63)</b>	Étude cas – témoins	86cas-32 témoins	Echantillons De Sang A Jeun Et D'urine Du Matin	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les niveaux de BPA urinaire sont plus élevés chez les femmes du groupe SOPK</li> <li>- Le groupe SOPK à BPA élevé a montré une insuline sérique et un IR HOMA plus élevés, des taux sériques d'estrone, d'estradiol, de FSH et de FAI plus faibles par rapport au groupe SOPK à BPA faible</li> <li>- Corrélation positive des niveaux de BPA urinaire avec l'âge dans le groupe SOPK</li> <li>- Corrélation négative des niveaux de BPA urinaire avec l'estradiol, la T, la T libre et le FAI dans le groupe SOPK.</li> </ul>
<b>Luo et al. (2020), Chine (71)</b>	Étude cas-témoins	119 cas-238 témoins	Sang	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niveaux de BPA plus élevés dans le groupe SOPK</li> </ul>
<b>Šimková et al. (2020) (72)</b>	Étude cas-témoins	19 cas (9 de poids normal, 10 obèses), 20 témoins	Sang	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niveaux plus élevés de BPA dans le plasma du groupe SOPK</li> <li>- Niveaux plus élevés de BPA plasmatique, AMH, LH, rapport LH/FSH, T, T libre, T biodisponible, A, 7β-OH-épiandrostérone et cytokines (IL-6, VEGF, PDGF-bb) chez les femmes souffrant de SOPK de poids normal</li> </ul>

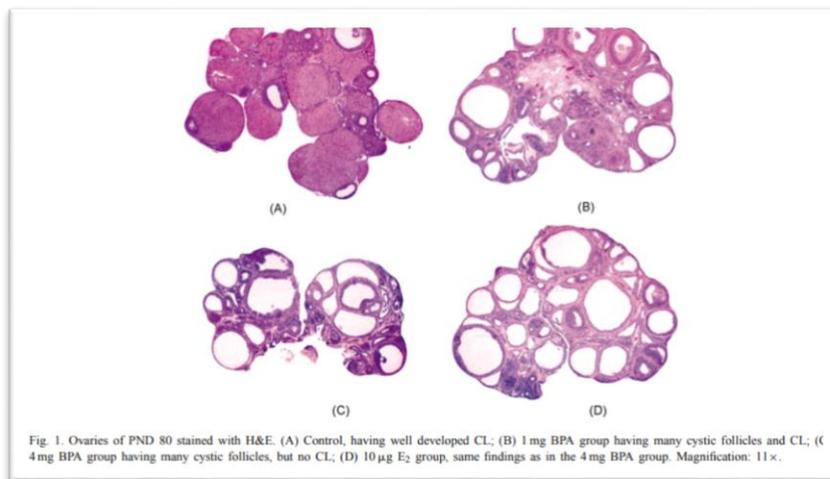
Abréviations : A, androstènedione ; AFC, nombre de follicules antraux ; AMH, hormone anti-müllérienne ; BPA, bisphénol A ; CRP, protéine C-réactive ; DHEAS, sulfate de déhydroépiandrostérone ; FAI, indice d'androgènes libres ; FSH, hormone folliculo-stimulante ; HOMA IR, modèle homéostatique d'évaluation de la résistance à l'insuline ; IL-6, interleukine 6 ; LH, hormone lutéinisante ; SOPK, syndrome des ovaires polykystiques ; PDGF-bb, facteur de croissance dérivé des plaquettes bb ; SHBG, globuline liant les hormones sexuelles ; UGT, uridine diphosphate-glucuronosyl transférase ; VDBP, protéine liant la vitamine D ; VEGF, facteur de croissance endothélial vasculaire ; T, testostérone

### 3.2 Arguments expérimentaux : Etudes sur les animaux

Les Données expérimentales sur l'exposition au BPA et le SOPK indiquent que les processus dynamiques de la folliculogénèse et de la stéroïdogénèse sont des cibles particulièrement susceptibles d'être perturbées, les effets du BPA sur l'ovaire semblent aller de l'effet œstrogéno-mimétique classique à des effets plus complexes. Ces études ont été faites dans différentes fenêtres d'exposition (prénatale néonatale et l'Age adulte).

#### 3.2.1 Exposition néonatale au bisphénol A

Dans l'étude (73) des rongeurs sont exposés de façon néonatale à des niveaux de BPA pertinents pour l'environnement ont montré une ouverture vaginale plus précoce, un développement altéré des follicules ovariens, un nombre élevé de follicules antraux, des kystes ovariens et une formation réduite du corps jaune par rapport aux témoins(73).figure 21



**Figure 21 : Ovaires de PND80 colorés avec H&E.(73)**

(A) Témoin, CL bien développée ; (B) groupe 1 mg BPA présentant de nombreux follicules kystiques et une CL ; (C) 4 mg de BPA présentant de nombreux follicules kystiques, mais pas de CL ; (D) groupe 10 g E2, mêmes résultats que dans le groupe 4 mg de BPA. Grossissement : 11× (14)

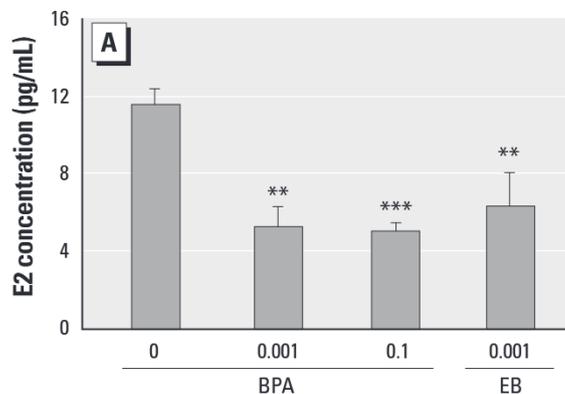
Dans une autre étude des rats sont exposés par voie sous-cutanée à de fortes doses de BPA pendant la période néonatale (jours postnataux 1 à 10) ont développé des symptômes similaires au SOPK à l'âge adulte, y compris une augmentation de l'incidence de l'obésité. , de plus une augmentation des taux sériques de testostérone et d'estradiol, une diminution de la progestérone et des kystes ovariens.(74)

De plus, l'exposition néonatale au BPA augmente l'activité du générateur d'impulsions de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) à l'âge adulte. Chez les femmes

atteintes du SOPK, il a également été démontré que l'activité du générateur d'impulsions GnRH est exagérée, entraînant une augmentation constante de la LH, ce qui favorise la production d'androgènes ovariens et entrave le développement normal des follicules ovariens.(75)

### 3.2.2 Exposition au bisphénol A à l'âge adulte

L'étude menée par Lee et al. sur des rats femelles adultes exposés par voie orale à 1 µg/kg de poids corporel et 100 µg/kg PC pendant 90 jours, l'exposition à long terme à des concentrations de BPA pertinentes pour l'environnement chez des rats femelles adultes entraîne une réduction significative des taux sériques d'E2, et une augmentation des taux sériques de LH et de l'apoptose des cellules ovariennes, en corrélation avec l'augmentation de l'atrésie folliculaire et de la régression lutéale dans l'ovaire. La régulation à la baisse des protéines StAR et P450arom dans l'ovaire pourrait être une étape cruciale par laquelle la production d'E2 est interrompue après l'exposition au BPA. Par conséquent, les résultats suggèrent que l'exposition au BPA à l'âge adulte perturbe le maintien des fonctions ovariennes normales en réduisant l'E2 et que StAR et P450arom sont les protéines stéroïdogènes définitives qui sont ciblées par le BPA(76)



**Figure 22: Effet du BPA sur la concentration sérique d'E2(77)**

Dans une autre étude qui a évalué l'impact de l'exposition au BPA l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien. Les résultats de l'étude ont montré que le BPA a provoqué une altération hormonale chez les rats adolescents utilisés, comme en témoigne l'augmentation marquée des taux plasmatiques de FSH, LH, estradiol et testostérone chez les rats exposés. L'exposition au BPA a été décrite comme favorisant l'apparition d'anomalies de type SOPK caractérisées par une élévation des gonadotropes (FSH, LH) ainsi que de la testostérone et de l'oestradiol.

De plus, l'exposition au BPA sur l'ovaire, a démontré notamment une diminution du nombre de follicules, en particulier la diminution des follicules préantraux et antraux(78)

Dans une autre étude fait par (Prabhu et al ,2022) sur les effets de l'exposition au BPA sur l'ovulation, les hormones, le dysfonctionnement mitochondrial et la sénescence, ce qui permet de mieux comprendre le SOPK induit par le BPA. Des rats femelles adultes ont été exposés à des faibles (0.001 mg/kg) et fortes doses (0.1mg/kg b) de bisphenol A pendant 90 jours, la faible dose était égale à un cinquantième de la dose de référence de l'BPA des États-Unis et la dose élevée était deux fois plus importante que la dose de référence. Les résultats ont montré qu'une exposition persistante au BPA pendant une période substantielle chez les rats femelles à l'âge adulte provoque un dysfonctionnement ovulatoire, des variations des hormones sexuelles femelles avec une L'augmentation des niveaux de LH (77)

### **3.3 Mécanismes d'action du bisphénol a lié au syndrome des ovaires polykystiques**

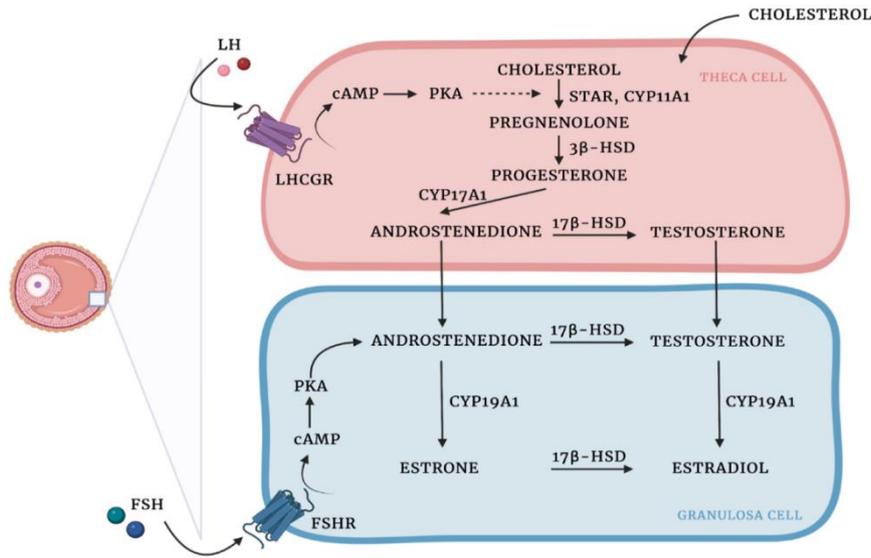
#### **3.3.1 Perturbation du Stéroïdogénèse ovarienne et hyperandrogénie**

##### **3.3.1.1 Effets du bisphénol A sur les cellules thécales**

La stéroïdogénèse est un processus biochimique au cours duquel sont formés les hormones stéroïdiennes principalement l'estrogène la progestérone et la testostérone. Elle implique une série des étapes enzymatiques complexes. (79)

Les stéroïdes ovariens sont synthétisés à partir du cholestérol, qui diffuse de la circulation vers les cellules de la thèque et est mobilisé dans les mitochondries par la protéine de régulation aiguë de la stéroïdogénèse (STAR). Le cholestérol est ensuite converti en prégnénolone par l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol (CYP11A1).(79)

Ensuite, la prégnénolone est transformée en progestérone grâce à l'activité de la 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 $\beta$ -HSD). Par la suite, grâce à l'activité de CYP17A1, la progestérone est convertie en androstènedione, qui à son tour peut être transformée en testostérone par la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 $\beta$ -HSD) ou transloquée dans les cellules de granulosa. Où aromatasase (CYP450arom ; CYP19A1) convertit androstènedione en estrone et la testostérone en estradiol. La 17 $\beta$ -HSD peut également produire de l'estradiol en utilisant; estrone comme substrat,(79). La figure (23) illustre ces étapes.



**Figure 23: Stéroïdogénèse(79)**

Aux cours de dernières années, les études ont révélé que les cultures de tissu ovarien ou de cellules de la thèque dérivées de femmes souffrant de SOPK sécrètent des quantités significativement plus élevées d'androgènes que les cultures dérivées de femmes en bonne santé. Ce qui a permis d'établir un argument convaincant selon lequel les cellules ovariennes de la thèque sont la principale source de sécrétion excessive d'androgènes chez les femmes souffrant du SOPK.(79)

Il a été démontré que l'exposition au BPA interfère avec la production normale des hormones stéroïdiennes dans les ovaires par l'altération de l'expression et l'activité des enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse. Des études ont montré une relation positive entre l'exposition au BPA et l'augmentation des niveaux d'androgènes dans les fluides biologiques des femmes atteintes de SOPK, ce qui indique que le BPA peut augmenter le niveau d'androgènes.

Cette relation a été expliquée par l'hyperstimulation du BPA de production des androgènes au niveau des cellules de la thèque par l'augmentation de l'expression des enzymes stéroïdiennes telle que le CYP17A1, CYP11A1, StAR.

L'expression accrue de StAR et de CYP11A1 favorise la production d'une grande quantité de progestérone, ce qui est associé à la régulation à la hausse de CYP17A1 entraînant une production accrue d'androgènes. La figure (24) démontre les effets du BPA sur les enzymes(79).

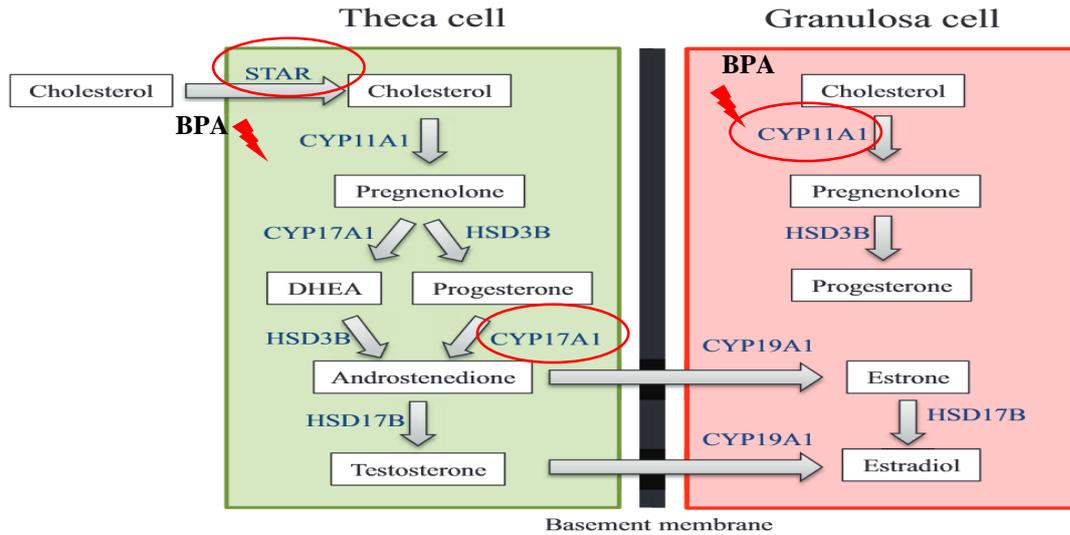


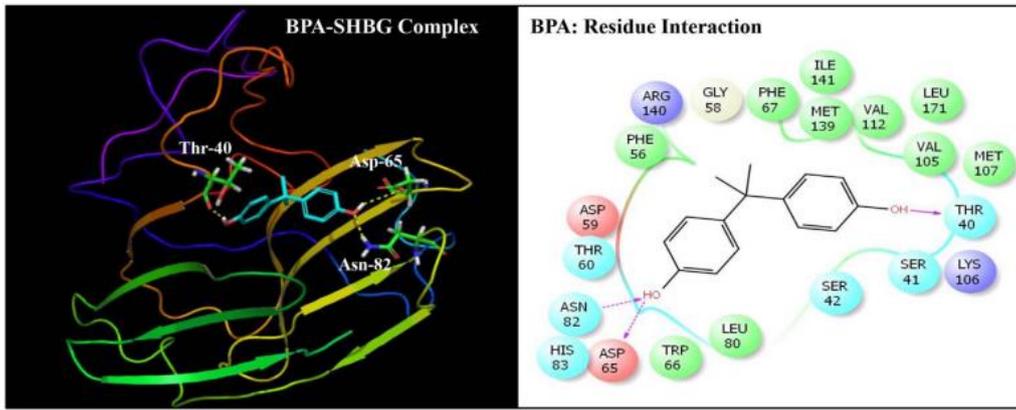
Figure 24: Effets du bpa sur la stéroïdogénèse

### 3.3.1.2 Effet du bisphénol A sur le foie

Le BPA pourrait augmenter indirectement les androgènes en modifiant leur métabolisme au niveau du foie par le biais de deux mécanismes :

Le premier mécanisme implique une interaction entre le BPA et la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG). La SHBG est une protéine plasmatique de liaison aux stéroïdes sécrétée par le foie qui lie la dihydrotestostérone (DHT), la testostérone et l'estradiol avec une affinité nanomolaire. Des études ont révélé que le BPA pouvait se lier à la SHBG, altérant ainsi son fonctionnement normal. (81). Le BPA est un puissant ligand de la SHBG, il entre en compétition avec la testostérone et déplacerait sa liaison avec le transporteur. Ceci induirait une augmentation des taux circulants de testostérone libre biologiquement active et perturber l'équilibre androgène /œstrogène. La figure (25) montrent la liaison du BPA avec la SHBG.(48)

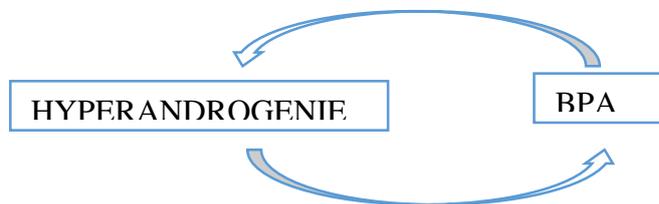
Dans l'étude publiée dans le journal *Ecotoxicology and Environmental Safety* les chercheurs ont étudié les interactions moléculaires des xénoestrogènes environnementaux comme le bisphénol a et ces métabolites avec le SHBG ,le BPA a montré une affinité de liaison avec la SHBG(80)



**Figure 25 Représentation globale de la forme du ruban du complexe de liaison de la SHBG avec le BPA (80)**

Le second mécanisme pourrait impliquer une régulation à la baisse du métabolisme/hydroxylation des androgènes induite par le BPA par une diminution des activités de la testostérone  $2\alpha$ -hydroxylase et de la testostérone  $6\beta$ -hydroxylase, qui sont les enzymes responsables de ce processus. (2)

A l'inverse, les androgènes diminuent la clairance métabolique du BPA, un certain nombre d'études confirment l'association bidirectionnelle entre les androgènes et le BPA. Le métabolisme du BPA est connu pour être influencé par les androgènes. Une concentration accrue d'androgènes diminue l'activité et la transcription d'une enzyme hépatique appelée uridine diphosphate- glucuronosyl transférase (UGT), qui joue un rôle dans l'élimination du BPA de la circulation. Cette régulation à la baisse entraîne une diminution de la détoxification et de la clairance du BPA, ce qui crée un cercle vicieux entre le BPA et les androgènes (figure26).(62)



**Figure 26 : Relation bidirectionnelle entre le BPA et l'hyperandrogénie(81)**

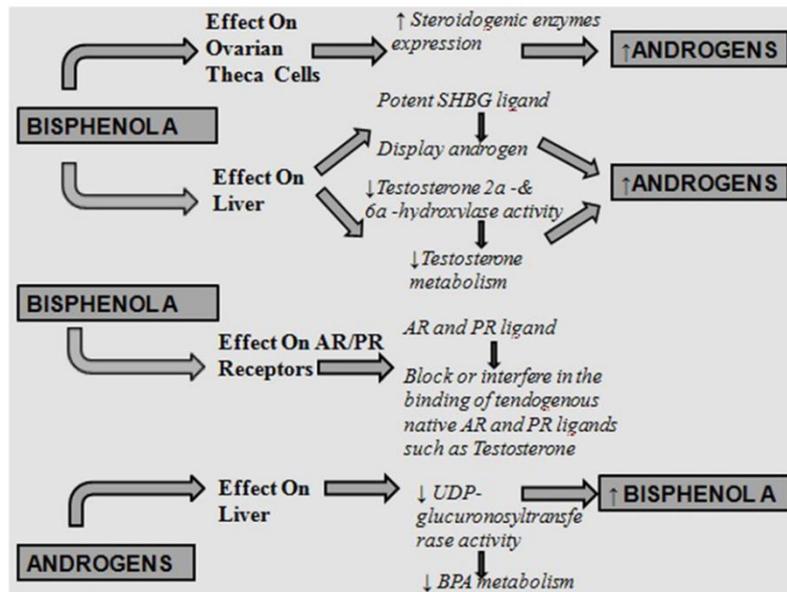


Figure 27 : Mécanisme d'interaction entre le Bisphenol A et les androgènes(48)

### 3.3.2 Perturbation de l'axe hypothalamus-hypophyse-ovarien

Bien que la fonction reproductive normale des femmes dépende d'une activité ovarienne normale, la sécrétion de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) par l'hypothalamus et la libération subséquente des gonadotrophines (LH et FSH) par l'hypophyse sont des éléments essentiels de la fonction reproductive. La GnRH libérée, après avoir pénétré dans la circulation portale de l'hypophyse, se lie aux récepteurs de la GnRH (GnRHR) situés dans l'hypophyse antérieure pour stimuler la sécrétion de LH et de FSH des gonadotrophines dans la circulation. Ensuite, en se liant à leurs récepteurs (LHR et FSHR) situés respectivement sur les cellules thécales et les cellules de la granulosa, ces deux hormones sécrétées stimulent la production de stéroïdes sexuels tels que Progestérone, Estrogène et Testostérone. Chez les femelles afin de favoriser la folliculogénèse. D'autre part, les effets de rétroaction positifs et négatifs des stéroïdes sexuels pourraient être impliqués dans la sécrétion de GnRH. Bien que le récepteur des androgènes (AR) et/ou le récepteur des œstrogènes  $\alpha$  ( $ER\alpha$ ) ne soient pas exprimés dans les neurones GnRH de l'hypothalamus, les neurones GnRH en amont, tels que les neurones kisspeptine hypothalamiques (KISS), qui expriment à la fois l'AR et l' $ER\alpha$ , sont impliqués dans les signaux de rétroaction vers les cellules GnRH.(82)

La GnRH est libérée par l'hypothalamus de manière pulsatile est sous le contrôle de divers facteurs endogènes notamment la kisspeptine qui est sécrétée par les neurones du noyau périventriculaire antéro-ventral (AVPV) et du noyau arqué (ARC) du cerveau

Ensuite, la GnRH stimule la production et la libération de FSH et de LH. Les impulsions de GnRH à basse fréquence stimulent la synthèse et la libération de FSH, tandis que les impulsions à haute fréquence stimulent la production de LH. Les gonadotrophines régulent à leur tour les fonctions ovariennes y compris la folliculogénèse, la stéroïdogénèse et l'ovulation. Les œstrogènes produits par l'ovaire régulent la sécrétion de GnRH et de gonadotrophines par des mécanismes de rétroaction, soit directement au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse, soit indirectement en régulant la production de KISS.(83)

Il a été démontré que le BPA augmente le nombre de neurones sécréteurs de KISS1 de la région AVPV) et augmente l'expression de l'ARNm de KISS1 et de la protéine ERa dans ces neurones. Comme le BPA se lie à ERa, il est possible qu'en augmentant l'expression de ce récepteur, il renforce son propre effet sur les neurones sécréteurs de KISS. Outre l'effet sur le KISS, l'exposition au BPA aux stades périnatal, postnatal, pubertaire ou adulte dans différents modèles animaux est rapportée pour provoquer une augmentation de la fréquence des impulsions de GnRH, une augmentation de l'expression de l'ARNm de la GnRH et, par conséquent, la production de l'hormone lutéinisante (LH) dans l'antéhypophyse. (83)

L'effet du BPA sur la sécrétion de KISS, de GnRH et de gonadotrophines est résumé dans la figure 28.

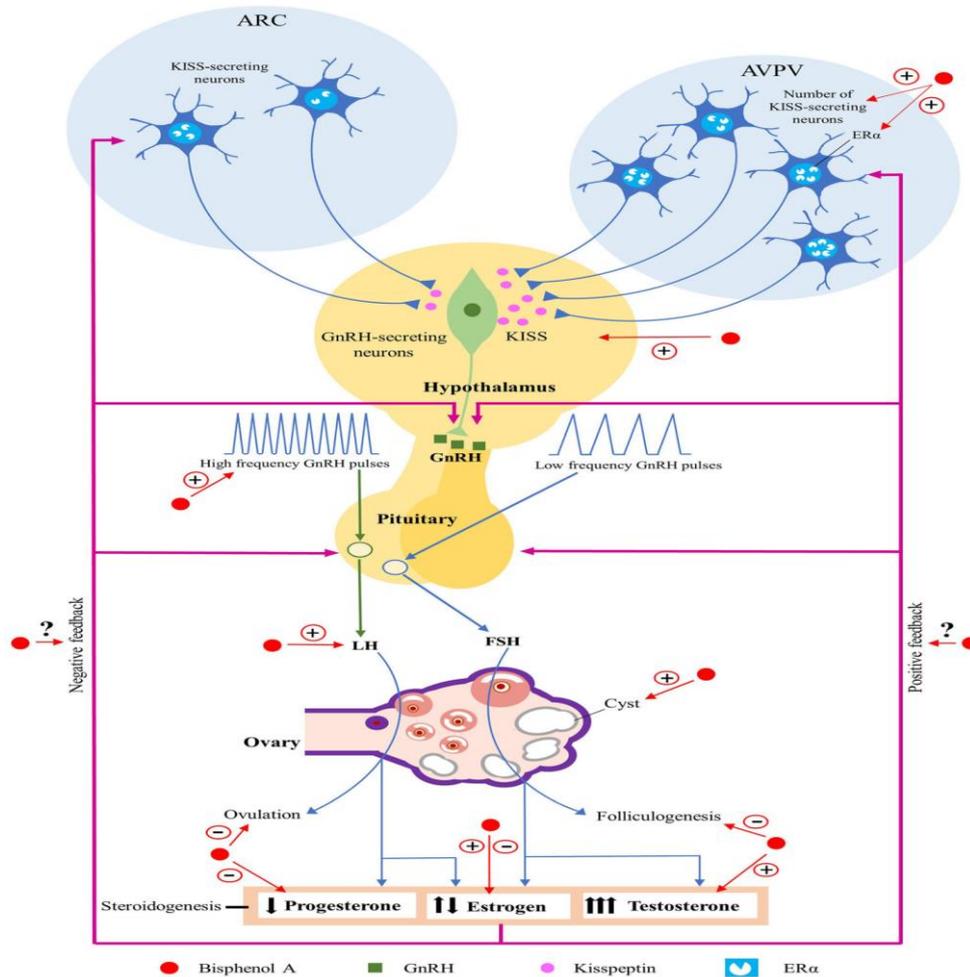


Figure 28: Effet du bisphénol A (BPA) sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien. (83)

### 3.4 Augmentation du risque métabolique

Le profil métabolique des femmes atteintes de SOPK est caractérisé par une résistance à l'insuline avec une hyperinsulinémie compensatoire et une obésité.

#### 3.4.1 Résistance à l'insuline

La résistance à l'insuline (RI) est présente chez environ 60 à 80 % des femmes atteintes du SOPK associée avec une hyperinsulinémie, elle est en partie indépendante du poids corporel et elle est reconnue qu'elle contribue non seulement aux aspects métaboliques mais aussi reproductifs du syndrome.

Le BPA peut avoir un impact direct sur le pancréas par l'intermédiaire du récepteur ncmER (non-classical membrane ER). L'exposition à faible dose de BPA aux cellules des îlots de Langerhans entraîne l'activation de la protéine de liaison de l'élément sensible à l'AMPc

dépendant du calcium (CREB) qui à son tour entraîne l'activation du gène de l'insuline et l'hyperinsulinémie qui s'ensuit. De plus, de faibles doses de BPA peuvent altérer la signalisation dans les cellules alpha du pancréas ; le signal qui déclenche la sécrétion de glucagon, perturber la fonction des cellules bêta et provoquer une résistance à l'insuline (75)

À faible concentration de glucose, les canaux KATP restent ouverts dans les cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques. Lorsque les niveaux de glucose augmentent, le rapport ATP/ADP augmente, ce qui entraîne la fermeture du canal KATP. Ensuite, il y a une dépolarisation de la membrane qui provoque l'ouverture des canaux  $Ca^{2+}$  voltage-gated et une augmentation de la concentration intracellulaire de  $Ca^{2+}$ , le calcium déclenche la libération d'insuline par les cellules  $\beta$  qui s'oppose à l'augmentation du taux de glucose dans le sérum. Le canal KATP est donc considéré comme un canal ionique clé pour la libération d'insuline par les cellules pancréatiques. Des études expérimentales ont montré que le BPA diminue l'activité des canaux KATP et favorise les oscillations calciques induites par le glucose dans les cellules  $\beta$ , et qu'une concentration nanomolaire de BPA est suffisante pour déclencher cet effet.(84)

### 3.5 Inflammation chronique et stress oxydatif

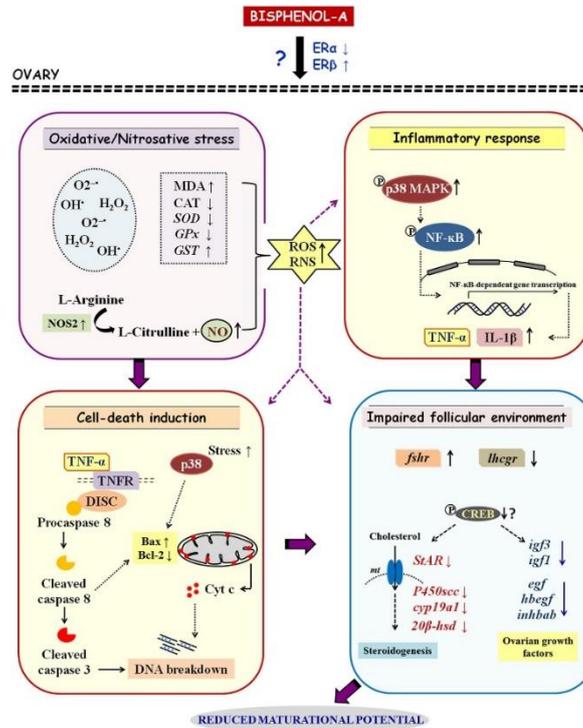
Le SOPK est également considéré comme un état pro-inflammatoire influençant les ovaires et le système endocrinien et l'inflammation jouerait un rôle important dans la pathogenèse du SOPK. Des études ont montré que les femmes atteintes du SOPK présentent des marqueurs élevés de la peroxydation des lipides, des niveaux accrus de protéine C-réactive ainsi que des concentrations élevées de monocytes et de lymphocytes dans le sang.(75)

Dans l'étude de (Tarantino et al ) a montré L'augmentation des niveaux de bisphénol A était fortement corrélée aux marqueurs d'inflammation chronique de bas niveau, tels que la CRP, l'IL-6 et l'hypertrophie de la rate.(85)

Une étude à étudier l'effet inflammatoire de faible dose du bisphénol A au niveau des ovaires chez l'animal l'étude a conclu les résultats suivantes(86) :

- Le BPA favorise une forte augmentation de la production de ERO, plus spécifiquement au niveau de la couche folliculaire.
- L'augmentation du stress oxydatif/nitrosatif,

- L'augmentation de la mort cellulaire ainsi qu'une perturbation de l'homéostasie ERa/ERb dans l'ovaire.
- Des taux circulants d'IL-6 et de TNF $\alpha$  plus élevés et de TNF $\alpha$  généralement considérés comme des marqueurs utiles de l'inflammation de bas grade liée à l'adiposité viscérale



**Figure 29: Impact potentiel du BPA sur la dynamique (86)**

(TNFR : récepteur du TNF ; DISC : complexe de signaux induisant la mort ; Cyt c : cytochrome c ; mt : mitochondries.)

### 3.6 Dysfonctionnement du tissu adipeux et obésité viscérale

Le tissu adipeux agit non seulement comme un réservoir de graisse qui participe à l'homéostasie, mais aussi comme un organe endocrinien qui sécrète des adipokines, des cytokines et des chimiokines régulatrices. Le BPA est connu pour perturber diverses voies métaboliques telles que le métabolisme des lipides, le métabolisme des glucides, la voie de signalisation de l'insuline, et pour provoquer une inflammation du tissu adipeux. Une étude menée par Ariemma et al. (2016) a observé les différents effets d'une exposition prolongée à faible dose de BPA sur la différenciation des adipocytes. L'exposition au BPA tend à augmenter la croissance pré-adipocytaire par la régulation des gènes PPAR $\gamma$ , AdipoQ et LEP

qui régulent l'adipogenèse, associée à l'action pro-inflammatoire du BPA, ce qui exacerbe la sensibilité à l'insuline dans les adipocytes et entrave la voie de signalisation de l'insuline.(87)

Dans étude de Milanovic et al, les femmes exposées au BPA présentaient un risque plus élevé de surpoids, d'obésité ou d'obésité viscérale et des concentrations élevés de leptine. La leptine est une hormone polypeptidique, produite par les adipocytes, qui réduit la prise favorise l'augmentation de l'adiposité à long terme. (66)

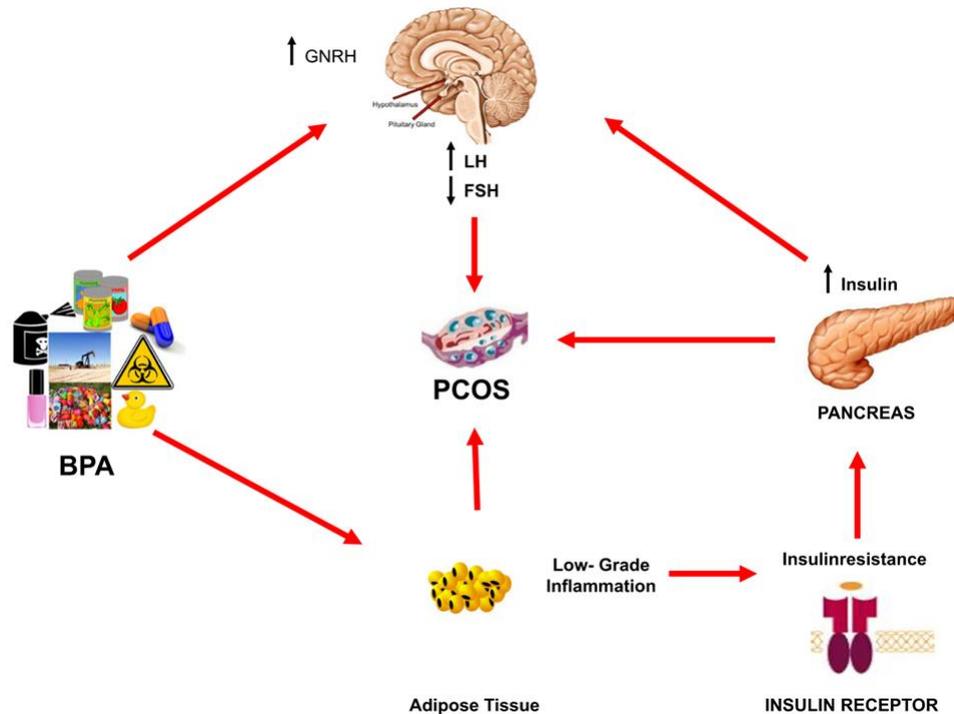


Figure 30 : Effets du BPA dans la pathogenèse du SOPK(88)

### 3.6.1 Bisphénol a et autre maladies reproductives

#### 3.6.1.1 Endométriose

L'endométriose est une maladie inflammatoire chronique, caractérisée par l'implantation et la croissance du tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. L'endométriose est considérée comme l'une des maladies gynécologiques les plus fréquentes, affectant 15 à 20 % des femmes au cours de leur vie reproductive. La forme la plus courante de la maladie est représentée par l'endométriose pelvienne qui est associée à une sécrétion accrue de cytokines pro-inflammatoires, à une néo-angiogenèse, à des anomalies intrinsèques de l'endomètre refluant et à une altération de la fonction de l'immunité naturelle à médiation cellulaire. Les preuves actuelles soulignant l'association potentielle entre l'exposition au BPA

et l'endométriose, obtenues dans des études expérimentales in vitro, ex vivo et in vivo, et l'association entre les niveaux de BPA circulant et l'endométriose dans des études d'observation chez l'homme.(88)

---

# **Partie pratique**

---

## **4 Partie pratique**

### **4.1 Objectifs**

Etude réalisée par une enquête auprès des patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques consultants dans les centres de soins et cabinets des médecins gynécologues de la région de Blida.

#### **4.1.1 Objectif principal**

Recenser les produits contenant des perturbateurs endocriniens utilisés par les patientes dans la région de Blida et identifier la fréquence de leur usage chez les femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques.

#### **4.1.2 Objectifs secondaires**

- Etudier le profil des patientes ayant un syndrome des ovaires polykystiques.
- Définir les habitudes alimentaires et cerner l'utilisation éventuelle des produits cosmétiques

## 4.2 Matériels et méthodes

### 4.2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive, réalisé par le biais d'une enquête sur terrain

### 4.2.2 Description de la zone d'étude :

La wilaya de Blida est une collectivité publique territoriale algérienne située au Nord du pays. Elle est limitée : Au nord, par les wilayas d'Alger et de Tipaza ; A l'est, par les wilayas de Boumerdès et de Bouira; A l'ouest, par la wilaya d'Aïn Defla ; Au sud, par la wilaya de Médéa. La population est estimée à 1 275 568 habitants en 2018 pour une densité avoisinant les 863.6 habitants au km<sup>2</sup> (89)



**Figure 31 : carte géographique de la wilaya de Blida(89)**

### 4.2.3 Population de l'étude

#### - Recrutement

#### 4.2.3.1.1 Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude une population de femmes diagnostiquées avec un syndrome des ovaires polykystiques âgés entre 18 et 50 ans, diagnostiqué par un spécialiste de santé.

#### **4.2.3.1.2 Critères d'exclusion**

- Les femmes moins de 18 ans et plus de 50 ans et les femmes ménopausées.

#### **4.2.4 Sites de l'enquête**

L'étude a concernés les femmes avec syndrome des ovaires polykystiques de la région de Blida consultant au niveau de différents centres de soins et cabinets des médecins gynécologues.

#### **4.2.5 Modalités et déroulement de travail**

Méthodologie et recueil des donnés

##### **4.2.5.1.1 Outils de recueil des données**

Les données ont été recueillies grâce un questionnaire avec deux version une version papier au près des patientes consultant au niveau de centre de soins et cabinets gynécologiques et électroniques version Google forms.

#### **4.2.6 Durée de l'étude**

L'étude s'étale de mois d'avril 2023 jusqu'à juin 2023

Le formulaire de questionnaire de l'enquête se devise en cinq parties l'identification des participantes, santé reproductive de la femme, l'exposition aux facteurs de risque, leurs habitudes alimentaires, l'exposition aux différents produits chimiques.

#### **4.2.7 Elaboration du questionnaire (Annexe 01)**

#### **4.2.8 Facteurs étudiés**

##### **➤ Facteurs sociodémographiques, anthropométriques, et antécédents familiaux**

Les individus inclus dans l'étude sont interrogés sur leur lieu de résidence, leur statut matrimonial (célibataire, mariée, divorcée, veuve), niveau d'étude.

On a calculé l'indice de masse corporelle, définis comme le rapport du poids (en kilogramme) sur la taille (en mètres) carré. L'IMC a été catégorisé (**voir annexe 04**) selon les catégories définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2018)

➤ **Paramètres liés au syndrome des ovaires polykystique**

Cette partie est incluse seulement dans le questionnaire destiné aux femmes ayant un SOPK nous nous sommes intéressés à : l'âge de diagnostic, les antécédents d'hyperandrogénie, résultat des dosages biologiques, traitement prescrit par le médecin, le traitement actuelle, présence de la maladie dans la famille et le lien de parenté

➤ **Facteurs hormonaux et reproductifs**

Nous nous sommes intéressés aux caractéristiques de la vie menstruelle des femmes participantes à notre questionnaire qui sont : âge des premières règles, caractère des cycles.

➤ **Habitudes alimentaires**

Nous avons recueilli des informations sur les habitudes alimentaires des personnes participantes, concernant le régime alimentaire, la fréquence de consommation des aliments a indice glycémique élevée, les légumes et les fruits, les glucides raffinés les aliments riche en graisses insaturées, produits laitiers, aliments frits, gras et la fréquence de consommation du viande et du poisson et la consommation des produits de conserve.

➤ **Exposition environnementale aux différentes substances chimiques**

Nous nous sommes intéressés à l'utilisation des produits cosmétiques, teinture des cheveux, les produits de soins corporels.

➤ **Traitement statistique des données**

Après dépouillement des questionnaires, nous avons établi un codage des questions en fonction de type de réponses obtenues, le logiciel (IBM SPSS statistics), version 26 a été utilisé pour la saisie et le traitement des donnés

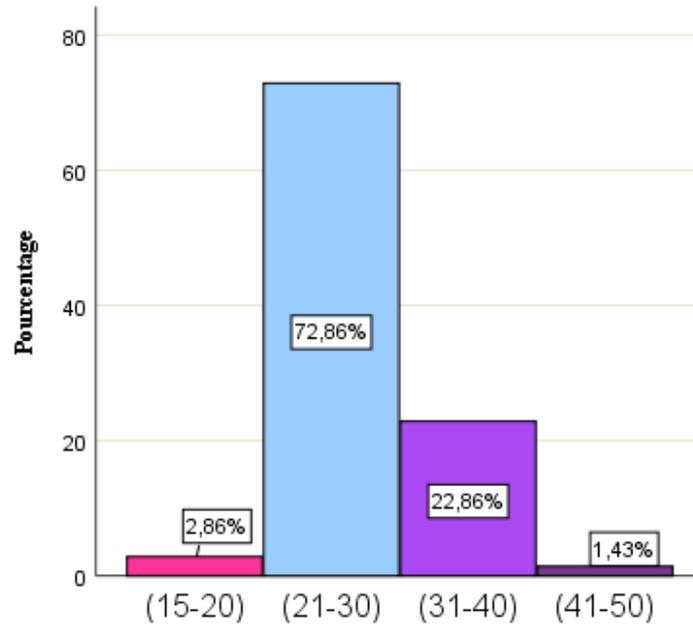
Une analyse descriptive a été réalisée en fonction de l'âge, situation familiale, niveau d'étude et profession, âge de diagnostic, présence des antécédents d'hyperandrogénie, présence d'un lien parenté, problème d'infertilité et le traitement prescrit par le médecin.

### 4.3 Résultats

#### - Description de la population de l'étude

L'étude a concerné 70 femmes diagnostiquées avec un syndrome des ovaires polykystiques de la région de Blida.

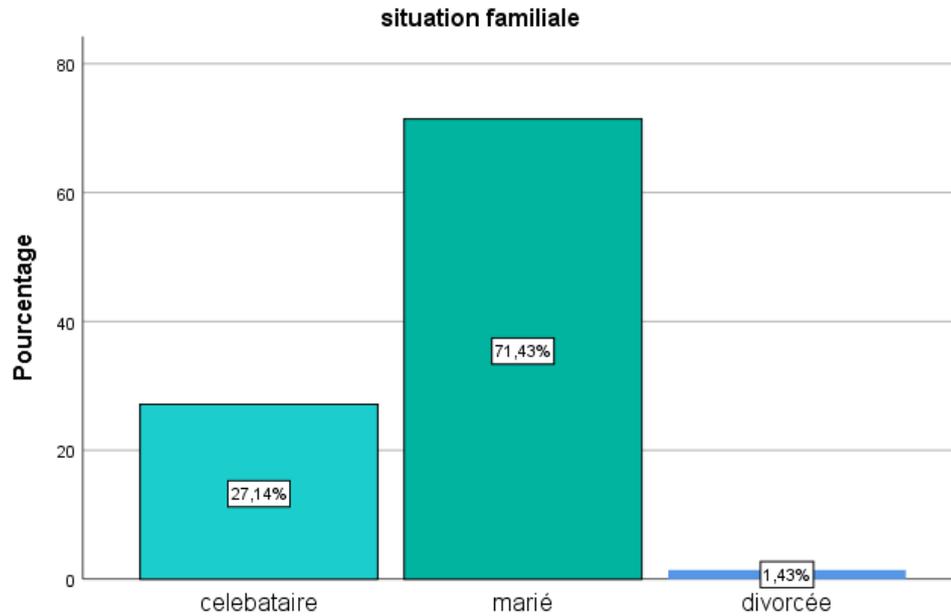
#### - Age



**Figure 32: Répartition des femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques selon l'âge**

Le moyen âge dans notre série était de 27 ans (écart-type de 5,18) avec des extrêmes de 18 ans et 46 ans. La majorité des femmes avec syndrome des ovaires polykystiques appartenaient (51 patientes) à la tranche d'âge 21 ans à 30 ans.

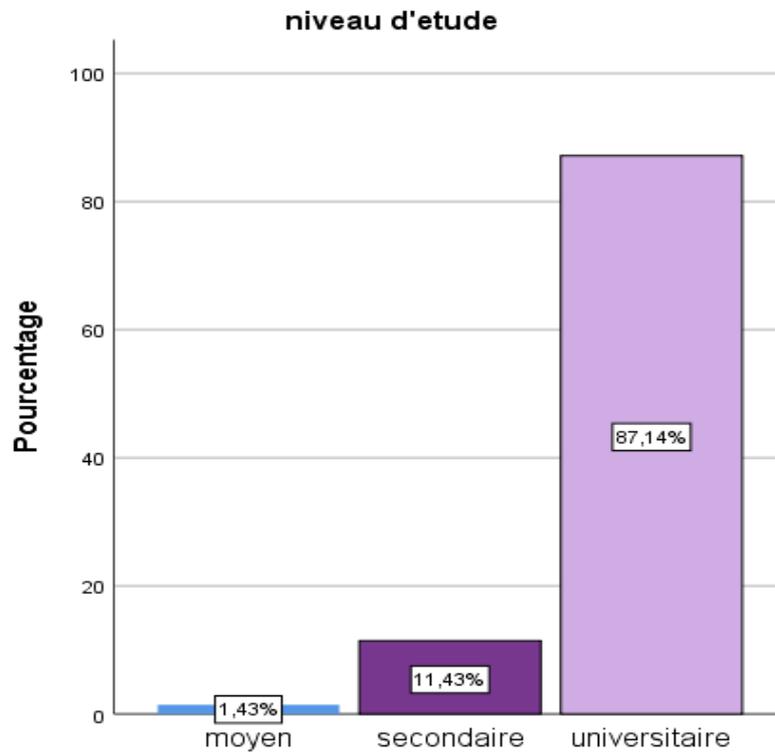
- **Situation familial**



**Figure 33 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon le statut marital**

On reparti les éléments de la population étudiés selon leur statut familial (célibataire, mariée, divorcée) la répartition est représentée dans la figure (33) .on observe que la plus forte proportion est celle des mariées (71,4%) suivie par la proportion des célibataires et une proportion minime des divorcées.

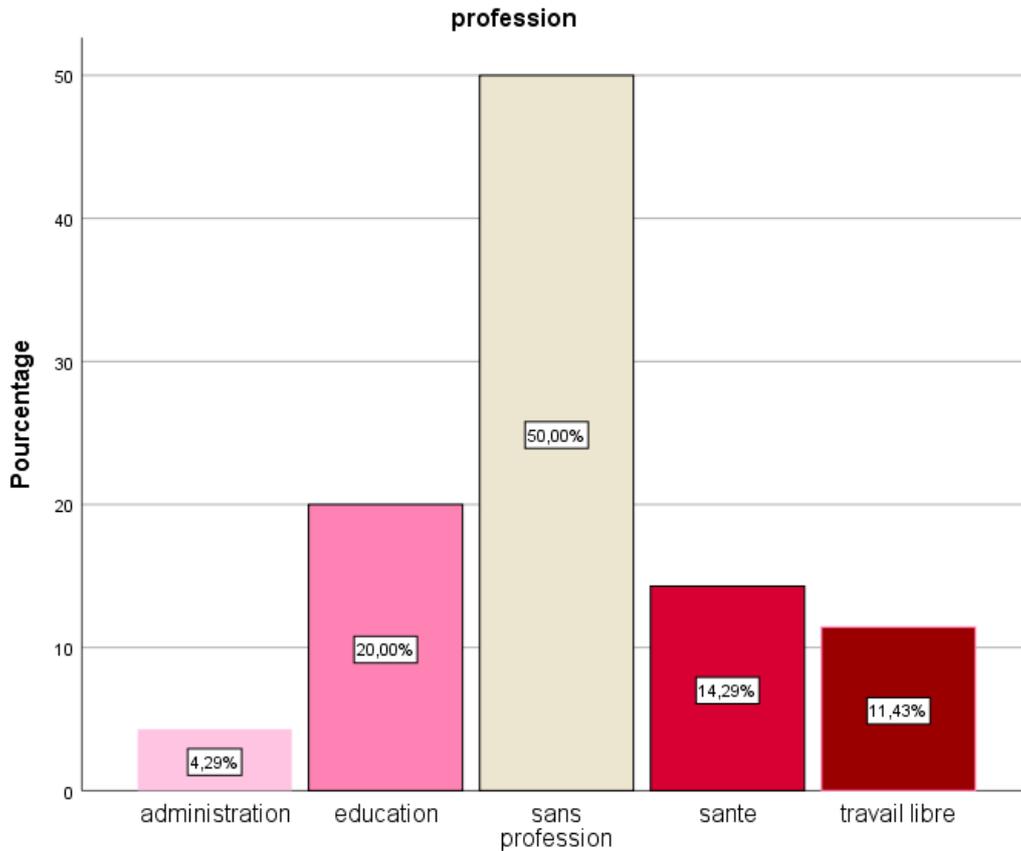
- Niveau d'études



**Figure 34: Répartition des femmes avec SOPK selon le niveau d'études**

Selon notre étude 87,14 % des femmes sont universitaire, 11,43 % secondaire, et 1,43 % ont un niveau moyen.

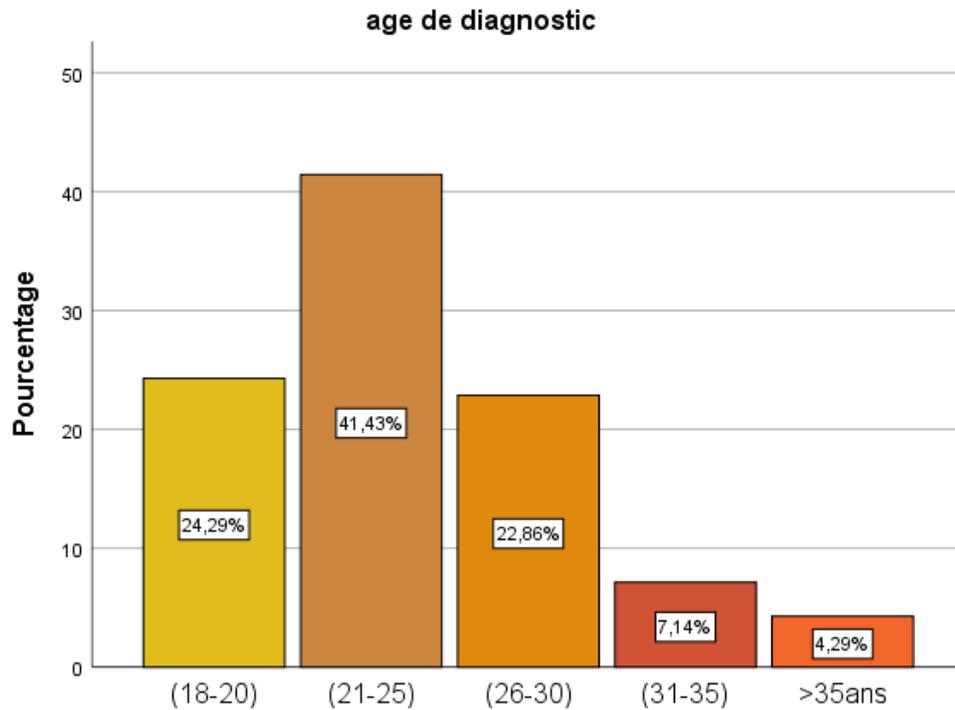
## - Profession



**Figure 35: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la profession**

La répartition de l'échantillon selon la profession est représentée dans la figure 35. Elle est faite selon le secteur d'activité, on remarque que la population est répartie sur plusieurs secteurs (santé, administration, travail libre) la plus forte proportion représente des femmes sans profession (50%)

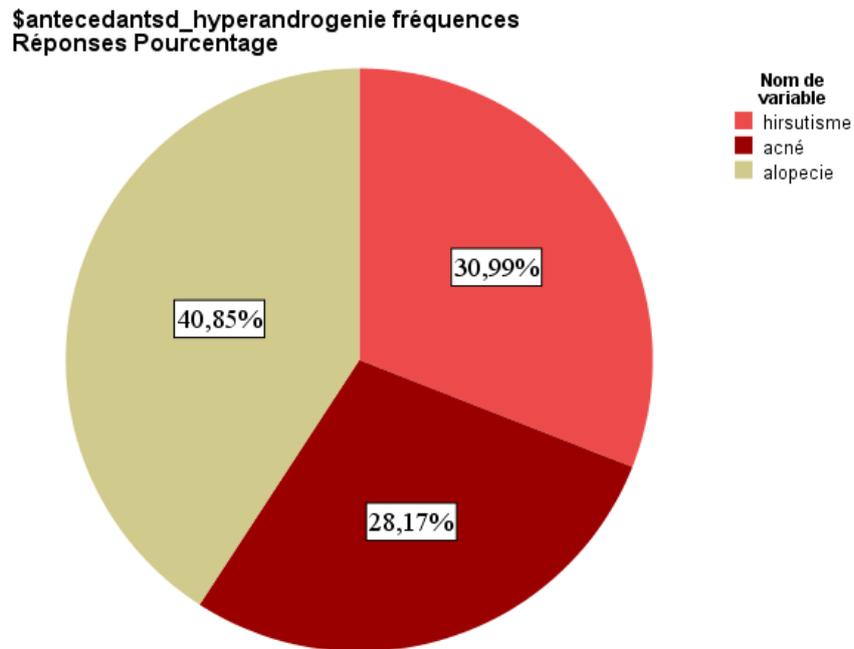
- Age de diagnostic



**Figure 36: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon l'âge de diagnostic**

Selon notre étude 41,43% des femmes ont été diagnostiqué entre l'âge 21 et 25 ans, ,24,29% entre l'âge 18-20ans, 7,14% entre l'âge 26 et 30 ans, 7,14% entre 31 et 35 ans, et 4,29 % après l'âge de 35 ans.

- Antécédents d'hyperandrogénie



**Figure 37: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la présence d'antécédents d'hyperandrogénie**

On remarque que 40,85% des femmes souffrent de l'alopecie. 30,99% ont de l'hirsutisme, et 28,17 % ont de l'acné.

- **Analyses biologiques****Tableau 7: Dosages des paramètres hormonales**

<b>Statistiques</b>				
	<b>FSH</b>	<b>LH</b>	<b>Testostérone</b>	<b>prolactine</b>
Valeurs normales	10-15 mIU/ml	7-15 mIU/ml	0,3–3,0 nmol/L.	<b>&lt; 25 ng/ml</b>
Moyenne	6,2989	10,0247	8,1064	67,4558
Médiane	5,4250	10,3700	1,9000	20,0000
Minimum	2,00	1,56	0,10	0,70
Maximum	20,00	21,79	50,00	400,00

Le dosage hormonal a été effectué chez 35 femmes dans 70 dans notre population

- **Traitement prescrit par le médecin**

Tableau récapitulatif sur les différents traitements prescrit par le médecin

**Tableau 8 : Différents traitements prescrit par le médecin**

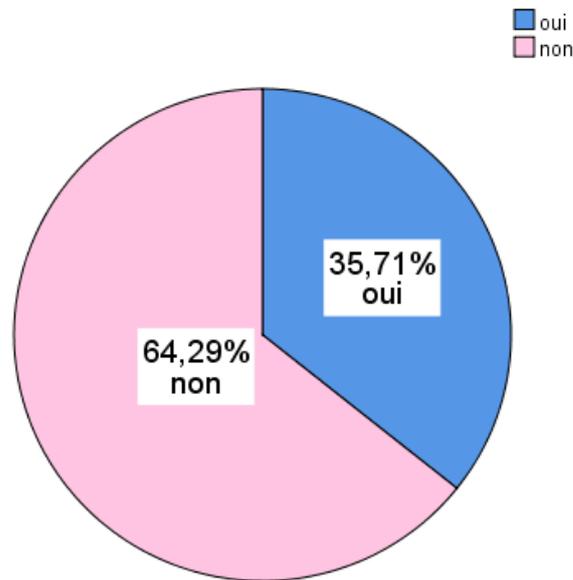
Traitement prescrit par le médecin	Réponses		Pourcentage d'observations
	N	Pourcentage	
Cyproterone acetate 2 mg + Ethinylestradiol 0,035 mg cp (DIANE 35)	15	<b>13,9%</b>	22,4%
Dydrogesterone 10 mg cp (DUPHASTON®)	31	<b>28,7%</b>	46,3%
Metformine 500 mg (GLUCOPHAGE®)	12	<b>11,1%</b>	17,9%
Colecalciferol 200 000 ui/1 ml sol buv/inj (VITAMINE d3)	2	1,9%	3,0%
Progesterone 100 mg caps oral/vagin (UTROGESTAN)	2	1,9%	3,0%
Progesterone 200 mg caps oral/vagin (UTROGESTAN)	6	5,6%	9,0%
Clomifene citrate 50 mg cp (CLOMID)	9	8,3%	13,4%
Letrozole 2,5 mg cp (Letrozole almus)	2	1,9%	3,0%
Omega3	1	0,9%	1,5%
Acide folique	6	5,6%	9,0%
Cabergoline 0,5 mg cp	4	3,7%	6,0%
Lynésterol 5mg Orgametril	1	0,9%	1,5%

Partie pratique : Résultats

Myo-inositol et Acide folique	10	9,3%	14,9%
Désogestrel - éthinylestradiol	1	0,9%	1,5%
Fytomax SOPK ((complément alimentaire) (myo-inositol d-chiro inositol coenzyme q10 maca tribulus vitex agnus vitamines e, b, c minéraux)	3	2,8%	4,5%
Ethinylestradiol/ drospirenone	3	2,8%	4,5%
Total	108	100,0%	161,2%
A. Groupe de dichotomies mis en tableau à la valeur 1.			

Les traitements plus prescrit par les médecins sont dydrogesterone 10 mg cp (duphaston®), cyproterone acetate 2 mg + ethinylestradiol 0,035 mg cp (diane 35®), metformine 500 mg (glucophage®) respectivement.

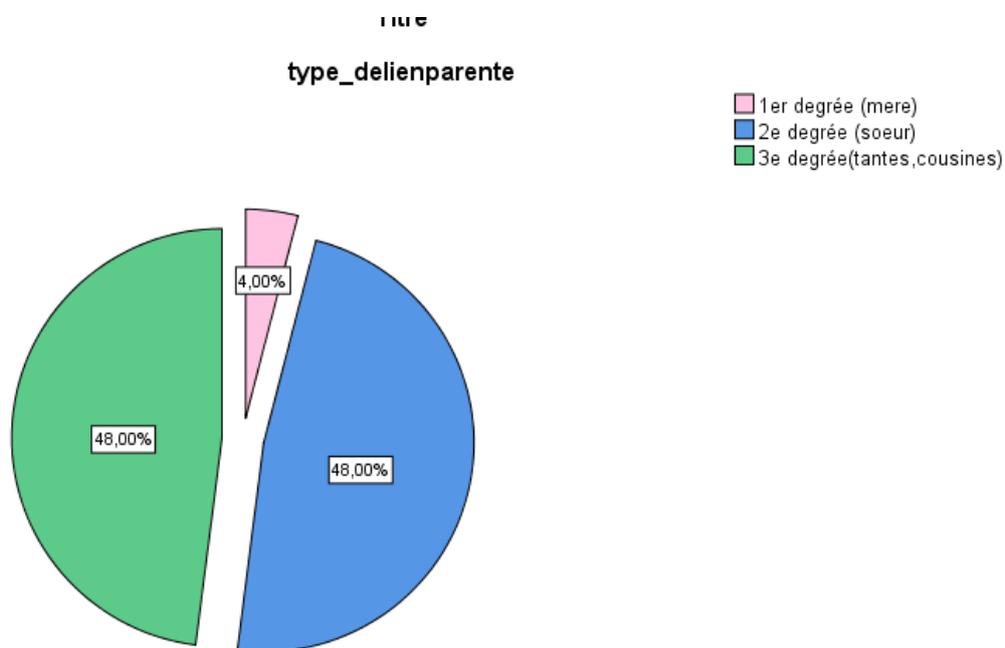
- Présence d'un lien de parenté



**Figure 38 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la présence ou l'absence d'un lien de parenté**

Dans notre étude 35,7% (25) ont des membres de famille avec un syndrome des ovaires polykystiques, la présence d'un lien de parenté chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) a été largement étudiée dans la littérature scientifique. Plusieurs études ont suggéré une prédisposition génétique à développer le SOPK, indiquant une incidence plus élevée de cette condition chez les femmes ayant des membres de leur famille atteints du SOPK.

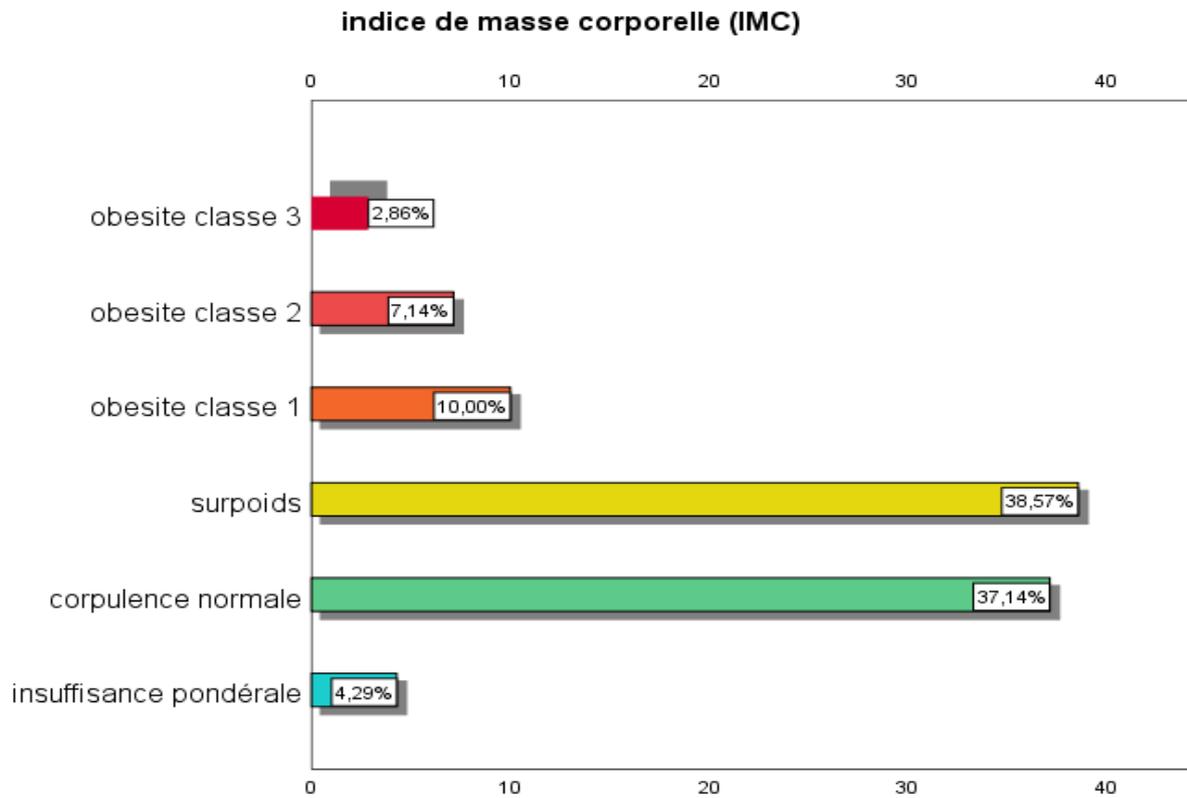
- Type de lien parente



**Figure 39 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon le type de lien parenté**

Parmi les femmes ayant un lien de parenté 48% ont un lien de 2eme degré (sœurs), 48% ont un lien de 3e degré (Tantes et cousines) et 4% ont un lien de premier degré.

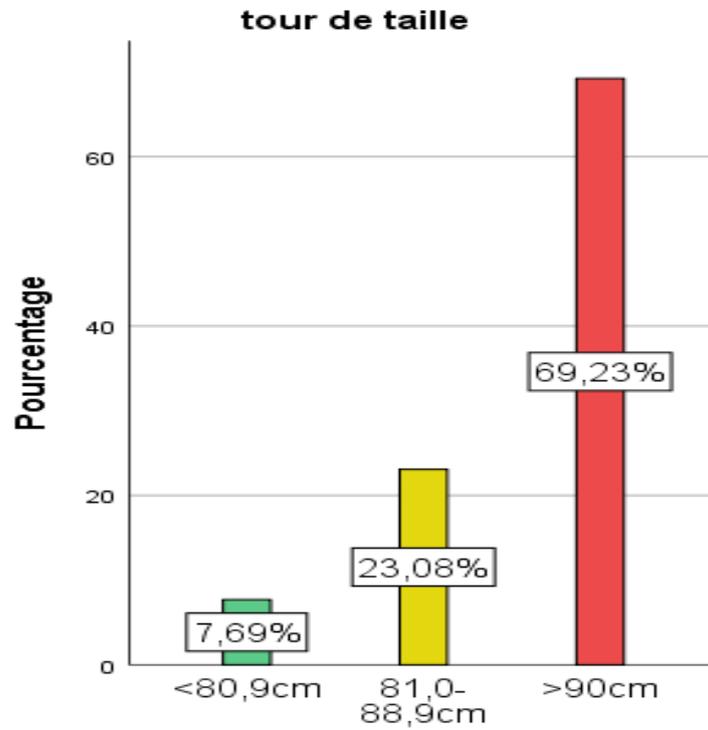
- **Indice de masse corporelle**



**Figure 40: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon l'indice de masse corporelle**

Dans la population étudiée 38,57% ont un surpoids, 10% ont une obésité de classe 1, 7,14% ont une obésité de classe 2 et 2,86% ont une obésité de classe 3. 37,14% ont une corpulence normale et 4,29% ont une insuffisance corporelle.

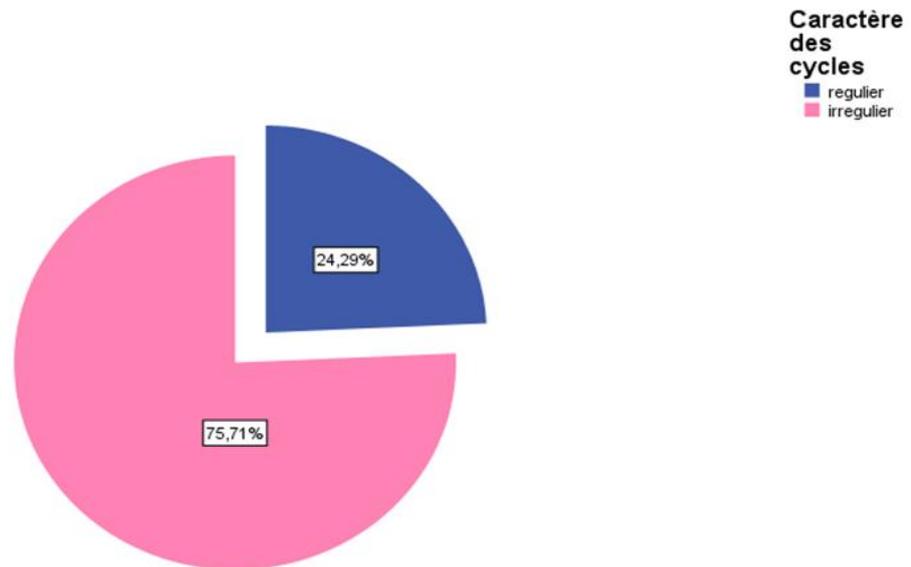
- Tour de taille



**Figure 41: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon le tour de taille**

La plupart des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques soit 69,23% ont un tour de taille supérieur à 90 cm, 23,08% ont un tour de taille entre (81 et 88,99 cm) et 7,69 % ont un tour de taille inférieur à 80,9 cm.

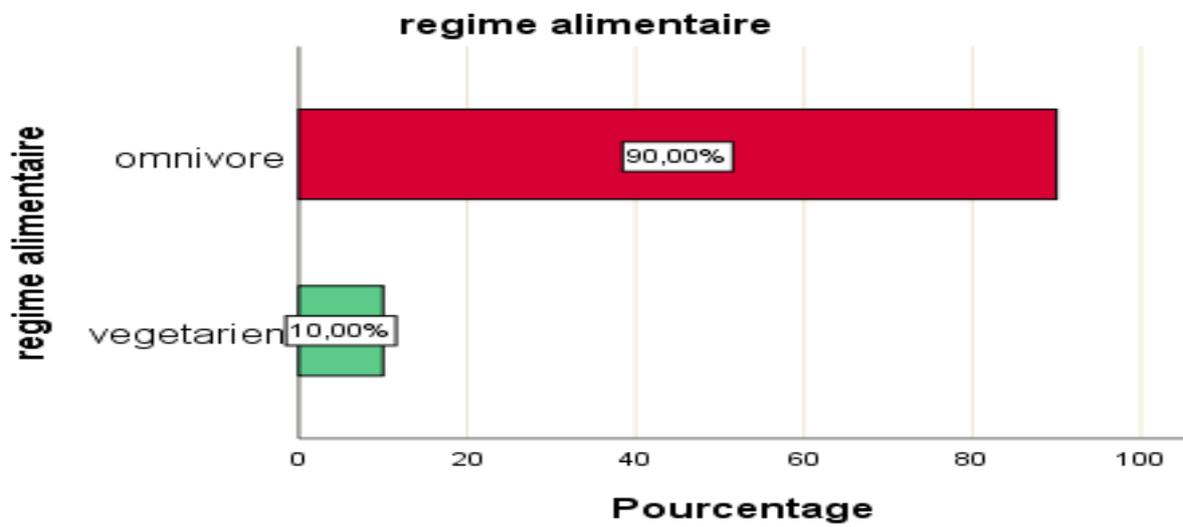
- Caractère des cycles



**Figure 42 : répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon le caractère de cycle**

Sur les 70 femmes inclus de l'étude, 75,71 % des femmes ont des cycles irréguliers et 24,29 % ont des cycles réguliers.

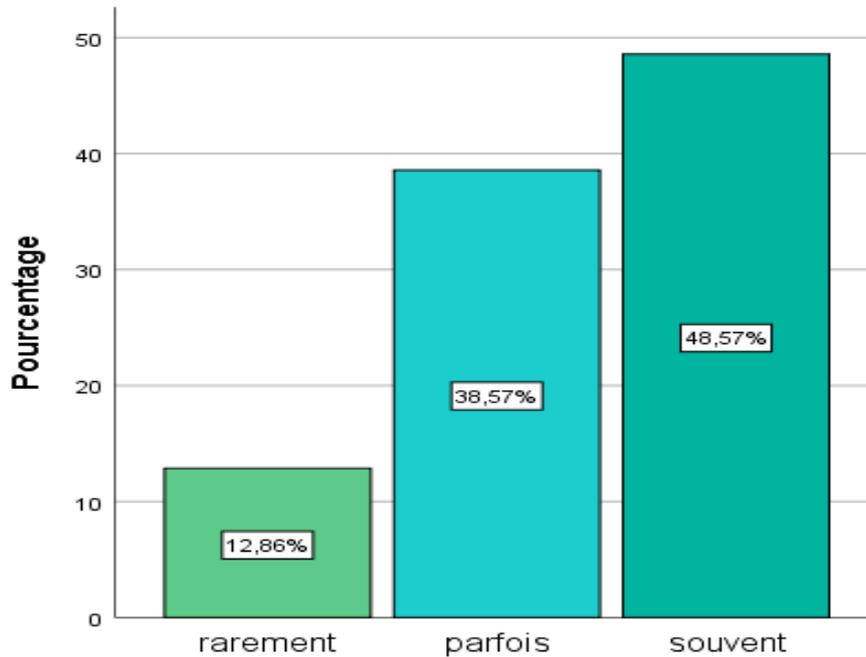
- Régime alimentaire



**Figure 43: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon le régime alimentaire**

90% des femmes consomment un régime alimentaire omnivore et 10% consomment un régime végétarien.

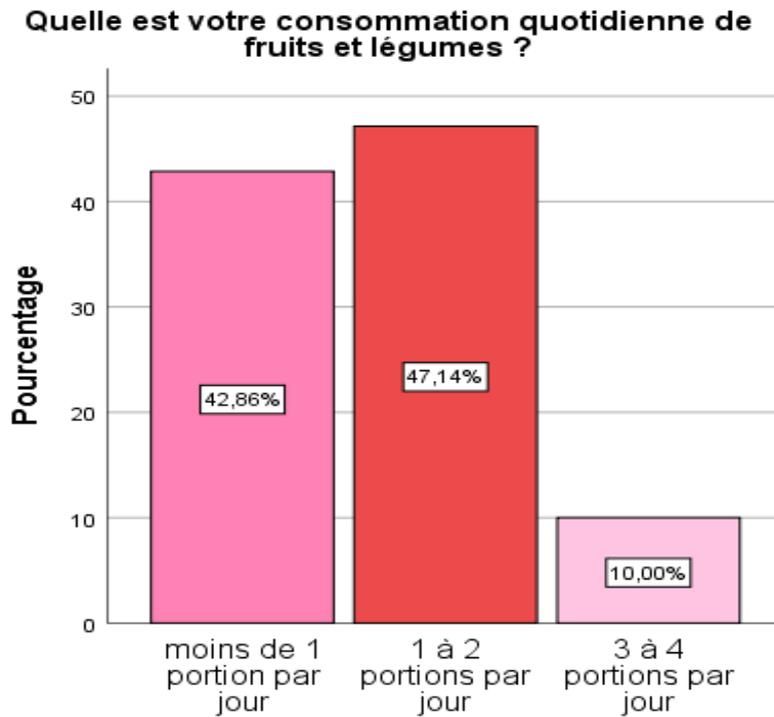
- Consommation des aliments à index glycémique élève



**Figure 44: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de leur consommation des aliments a IG élevée**

Dans notre population, la majorité des femmes (48,57 %) consomment des aliments a index glycémique élevée souvent, (38,57%) des femmes consomment parfois des aliments a IG élevée et 12,86 % consomment rarement des aliments a IG élevée.

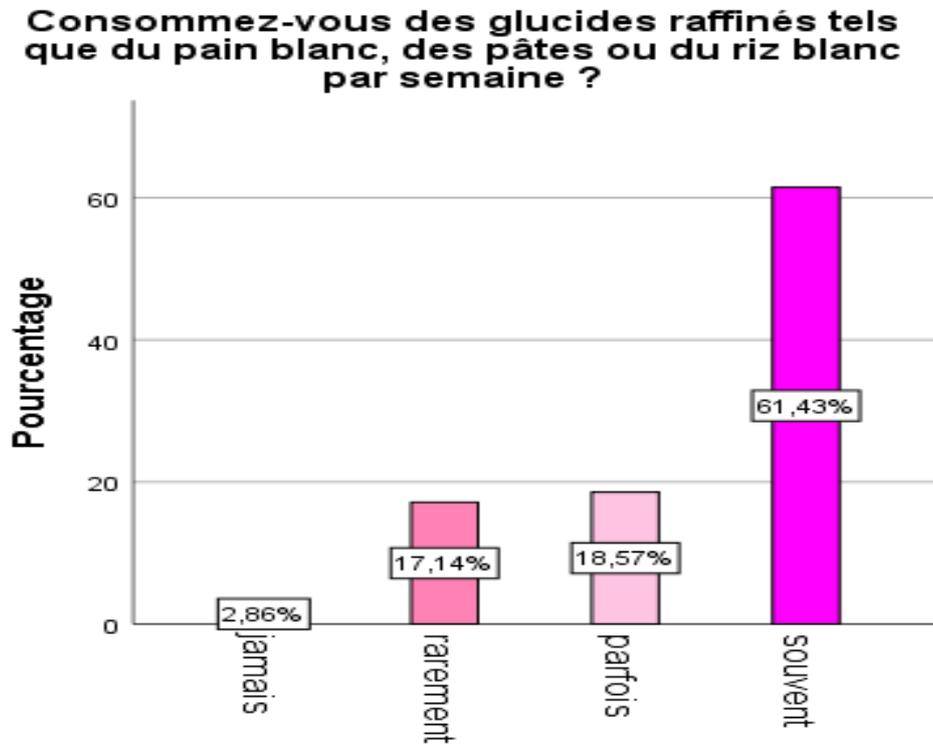
- Consommation des fruits et légumes



**Figure 45: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation des légumes et fruits par jour**

47,14 % des femmes consomment une à deux portions de fruits et légumes par jour, 42,46% consomment moins d'une portion par jour et 10% consomment 3 à 4 portions par jour.

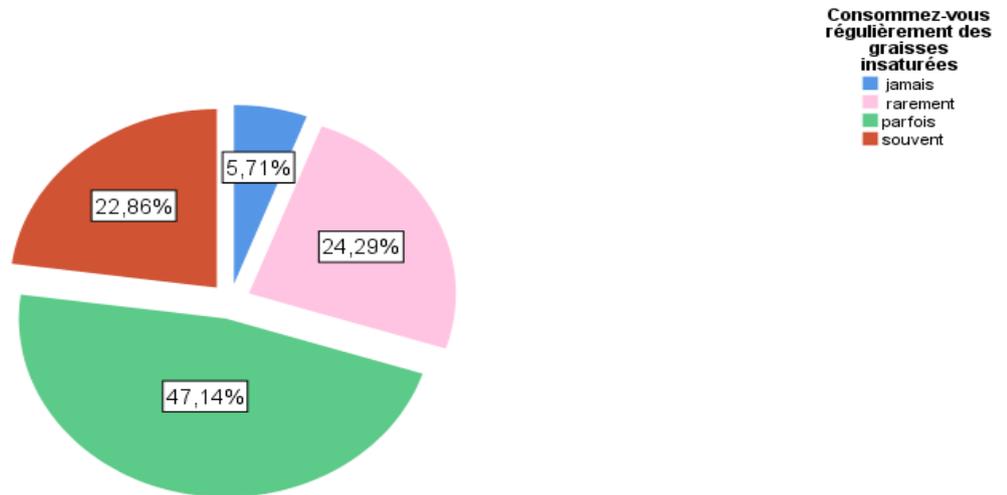
- Consommation des glucides raffinés par semaine



**Figure 46: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation des glucides raffinés par semaine**

61,43 % des femmes consomment des glucides raffinés souvent alors que 18,57% les consomment parfois et 17,14% les consomment rarement. Par contre 2,86% disent qu'il ne consomment jamais

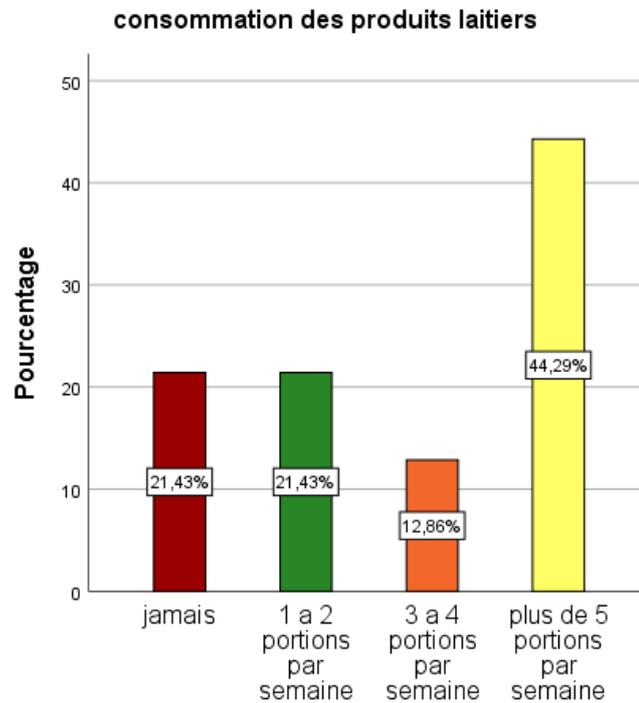
- **Consommation de graisses insaturées**



**Figure 47: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon leur consommation des graisses insaturées par semaine**

Dans notre population (47,14%) déclare qu'elles consomment parfois des aliments qui contiennent des graisses insaturées ,(24,29%) les consomment rarement,(22,86%) les consomment souvent , et (5,71 %)les consomment jamais.

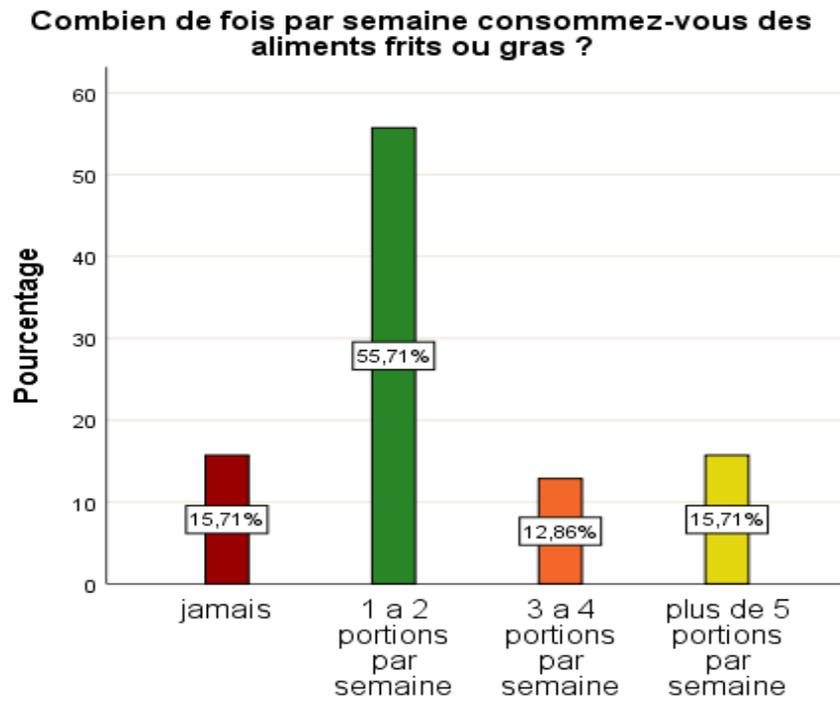
- **Consommation des produits laitiers**



**Figure 48: Répartitions des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon leur fréquence de consommation des produits laitiers par semaine**

La majorité de notre populations étudiées consomment plus de 5 portions de produits laitiers par semaine soit (44,29%), 21,43% consomment 1 à 2 portions par semaine, 12,86% consomment 3 à 4 portions par semaine, 12,86 % consomment moins de une portion par semaine et 21,43% ne les consomment pas.

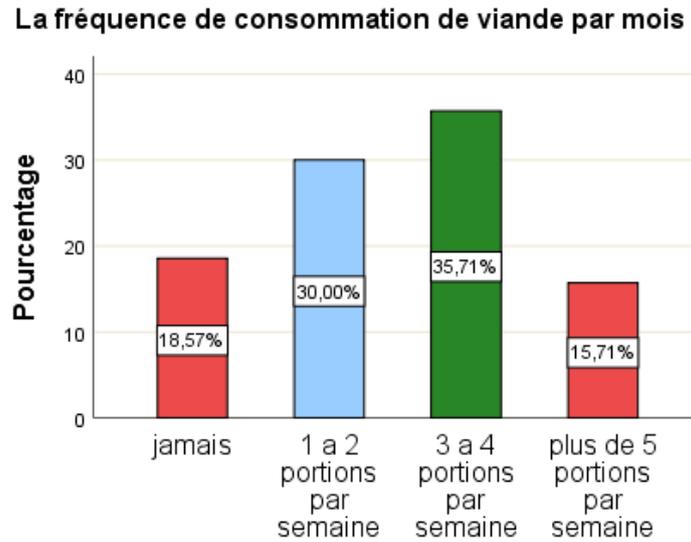
- Consommation des aliments frits ou gras



**Figure 49:répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation des aliments gras ou frit par semaine**

55,71 % des femmes consomment des aliments frit ou gras a fréquence de 1 à 2 portions par semaine, 15,71% consomment plus de 5 portions par semaine, 12,86% consomment 3 a 4 portions par semaine et 15,71% disent qu'ils les consomment jamais.

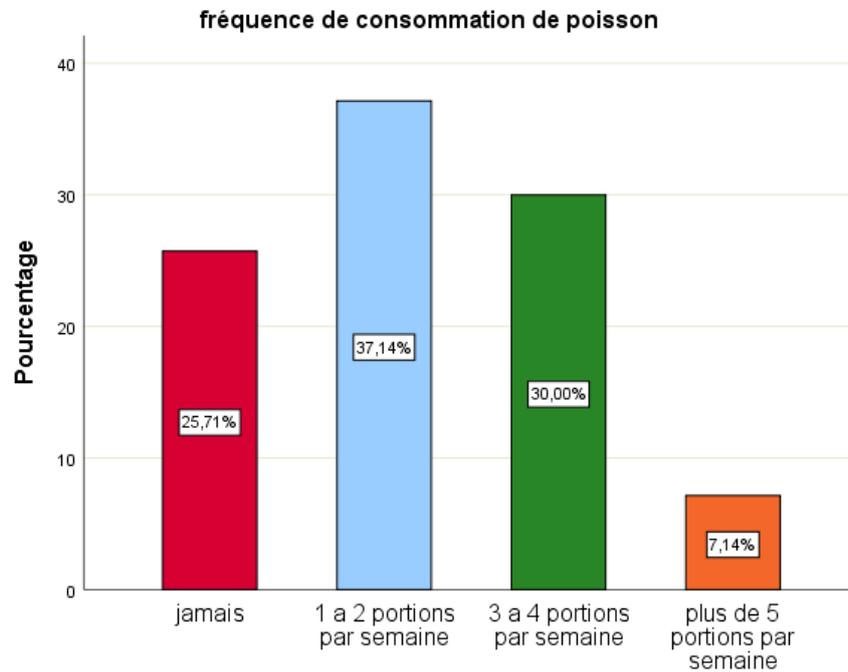
- **Fréquence de consommation de viande par mois**



**Figure 50 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation de viande par mois**

35,71% des femmes consomment 3 à 5 portions de viande par mois, 30% consomment 1 à 2 portions, 15,71% consomment plus de 5 portions par semaine et 18,57 % déclarent qu'elles ne le consomment jamais.

- **Fréquence de consommation de poisson par mois**



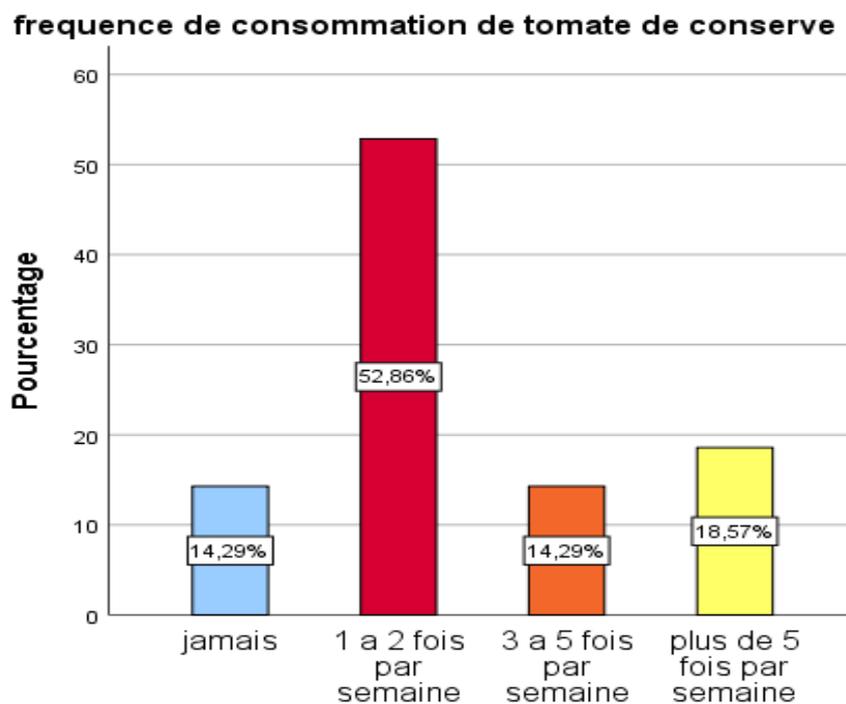
**Figure 51 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation de poisson par mois**

37,14% des patientes consomment 1 à 2 portions par semaine, 30% consomment 3 à 4 portions et 7,14% consomment plus de 5 portions par semaine de poisson, en revanche 25,75% ne le consomment jamais.

- **Fréquence de consommation de boîtes de conserves**

Le BPA est utilisé comme monomère dans la production de résines époxy qui sont fréquemment utilisées dans les revêtements intérieurs des boîtes de conserve pour protéger le contenu du contact direct avec le métal. Plusieurs études antérieures ont montré que le BPA contenu dans les revêtements intérieurs des boîtes de conserve contenant divers produits pouvait se retrouver dans les aliments.

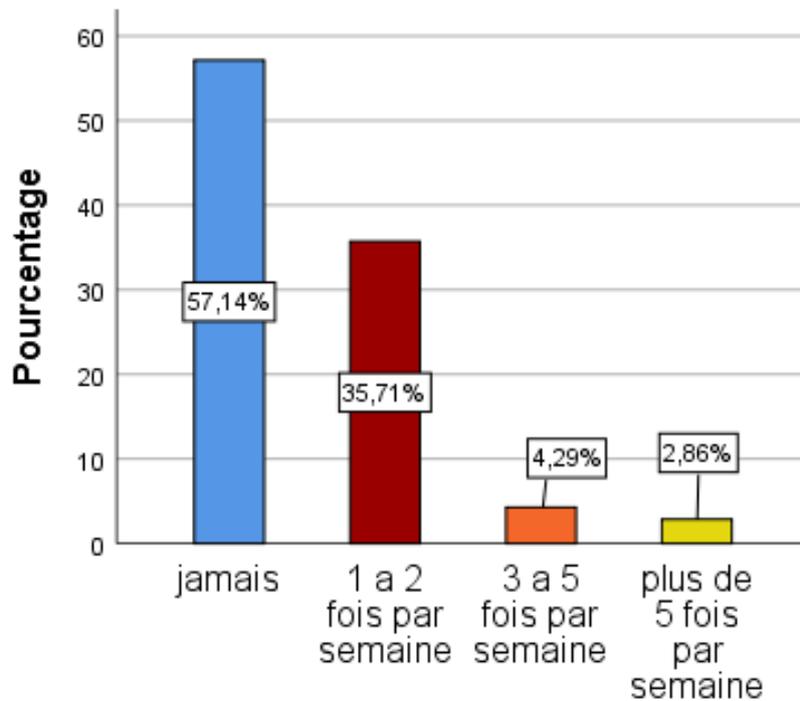
- **Tomate de conserve**



**Figure 52: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation de tomate de conserve par semaine**

52,86 % des femmes consomment la tomate de conserve régulièrement avec une fréquence de un à deux fois par semaine, 14,29% consomment 3 à 5 fois par semaine, 18,57% consomment plus de 5 fois par semaine et 14,29 disent qu'ils ne la consomment jamais.

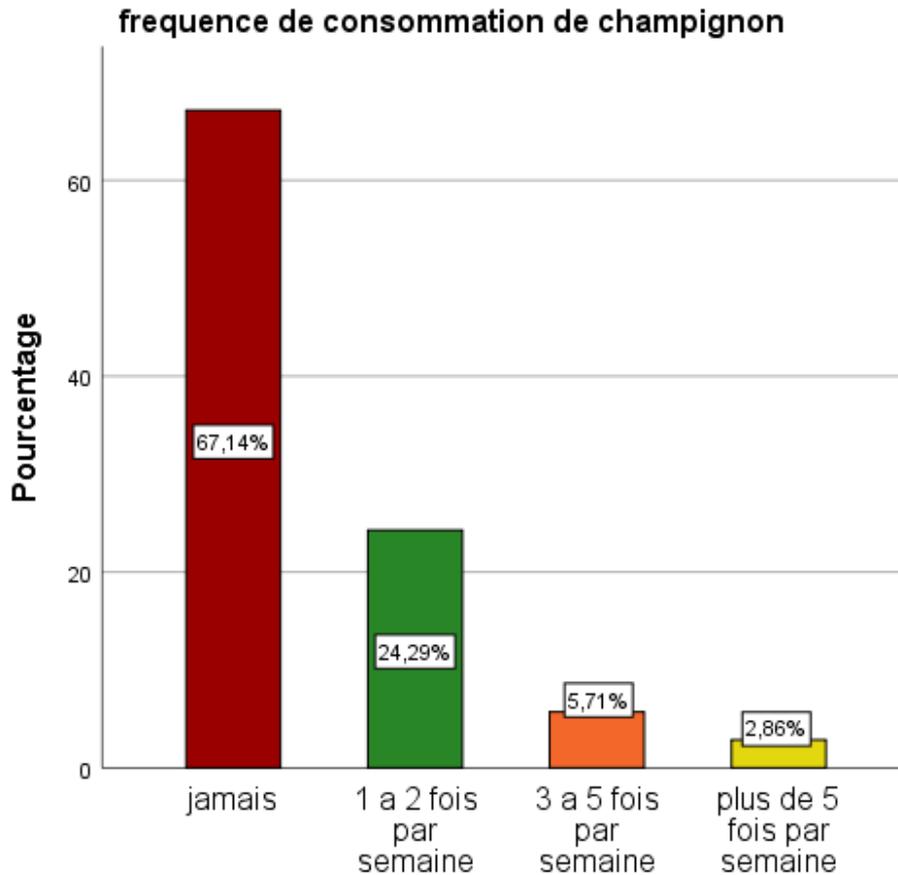
- **Mais de conserve**



**Figure 53: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation de maïs de conserve par semaine**

2,86 % des femmes consomment a fréquence de plus de 5 fois par semaine, 4,29% consomment 3 à 5 fois par semaine, 35,71% consomment 1 à 2 fois par semaine et la majorité ne consomme pas ce produit soit (57,14%).

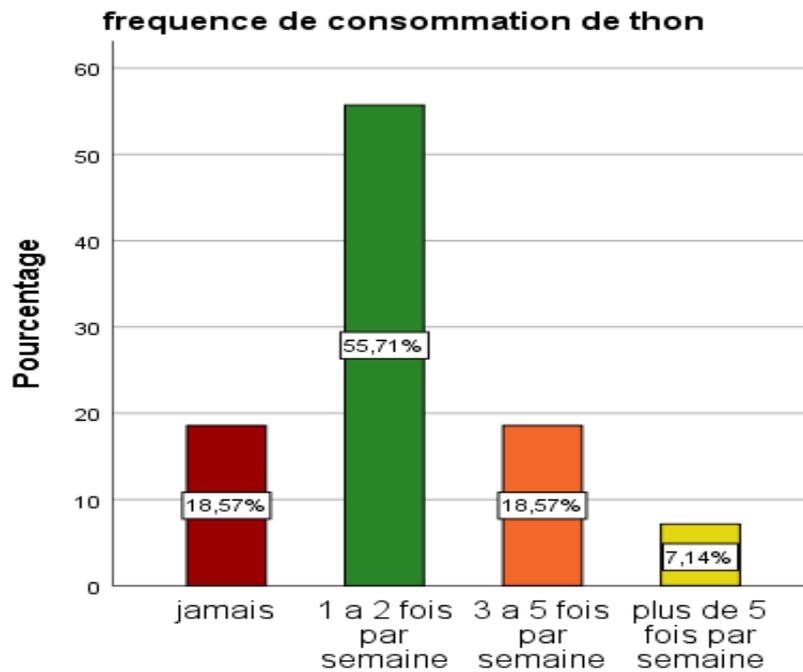
- Champignon de conserve



**Figure 54 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation de champignon de conserve par semaine**

Chez les 70 femmes, 47 déclaraient de jamais consommait de champignon de conserve, 17 consomment 1 à 2 fois par semaine, 4 femmes le consomment entre 3 a 5 fois et 2 femmes le consomment plus de 5 fois par semaine

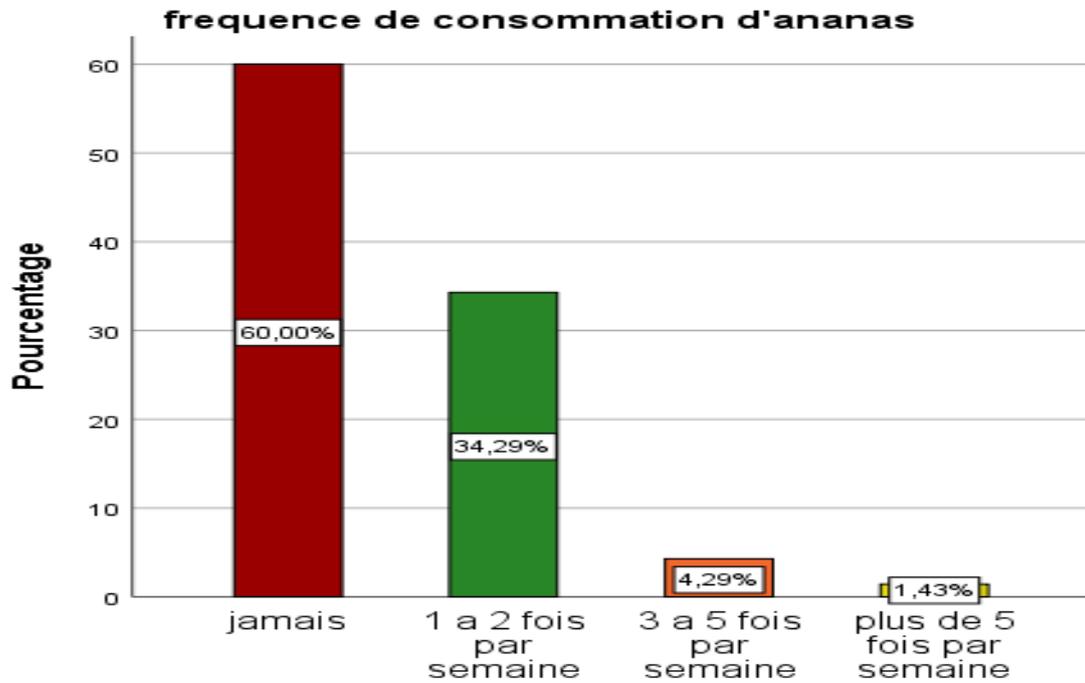
- Consommation de thon de conserve



**Figure 55: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation de thon de conserve par semaine**

Parmi les 70 femmes interrogées 55,71% consomment 1 à 2 fois par semaine le thon de conserve, 7,14% consomment plus de 5 fois par semaine, 18,57% des femmes consomment 3 à 5 fois par semaine, et 18,57% ne le consomment jamais.

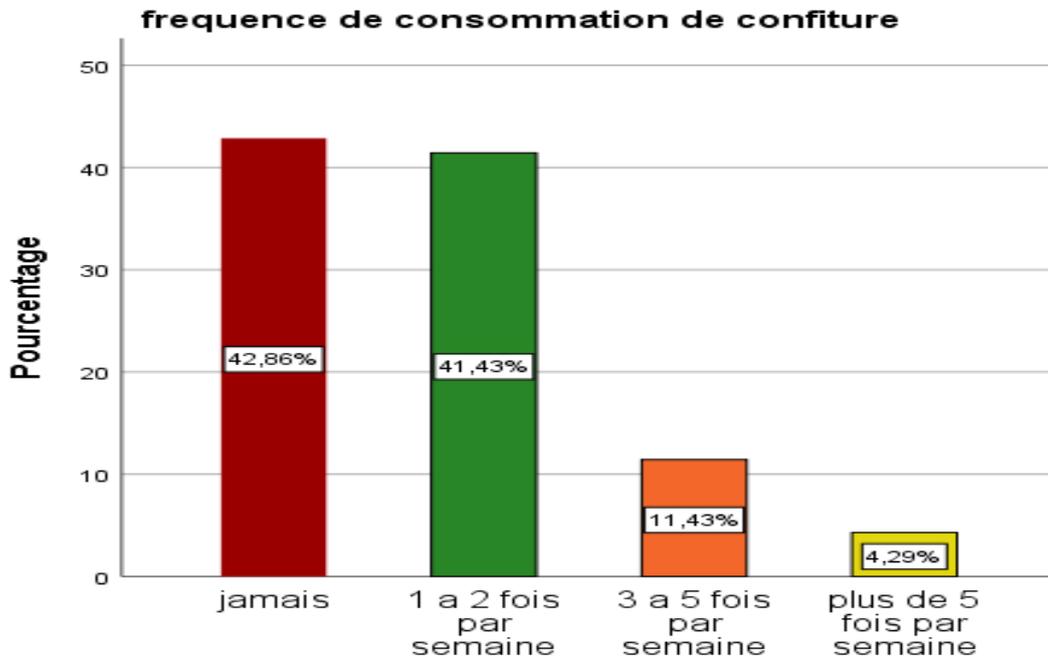
- Consommation d'Ananas de conserve



**Figure 56: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation de conserve par semaine**

La majorité des femmes (60%) ne consomment pas ce type de produit, 34,29% consomment 1 à 2 fois par semaine, 4,29% consomment 3 à 5 fois par semaine et une minorité soit (1,45%) consomment plus de cinq fois par semaine

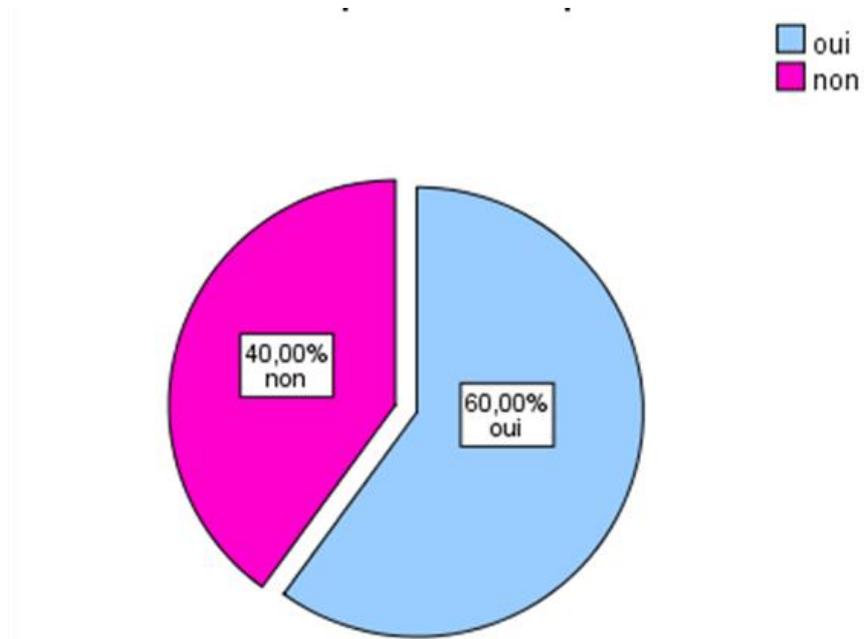
- Consommation de confiture de conserve



**Figure 57: Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la fréquence de consommation de confiture de conserve par semaine**

42,86% des femmes de cette population ne consomment jamais de confiture de conserve, alors que 41,43% consomment 1 à 2 fois par semaine, 11,43% consomment 3 à 5 fois par semaine; et 4,29% consomment plus de 5 fois par semaine.

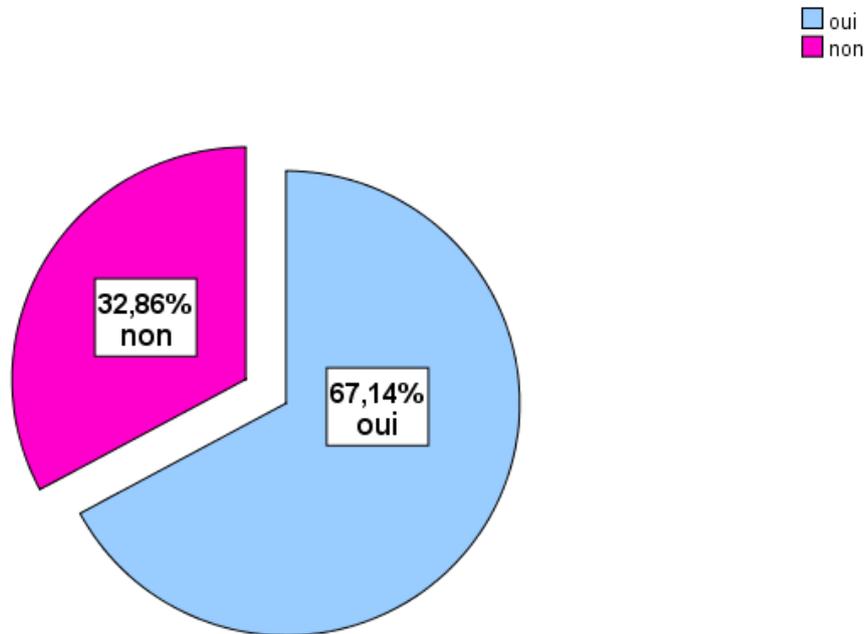
- **Lecture de la composition des produits avant l'achat**



**Figure 58 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon la lecture des compositions des produits avant l'achat**

60% des femmes déclarent de lire la composition des aliments avant de les acheter et 40 % ne lisent pas.

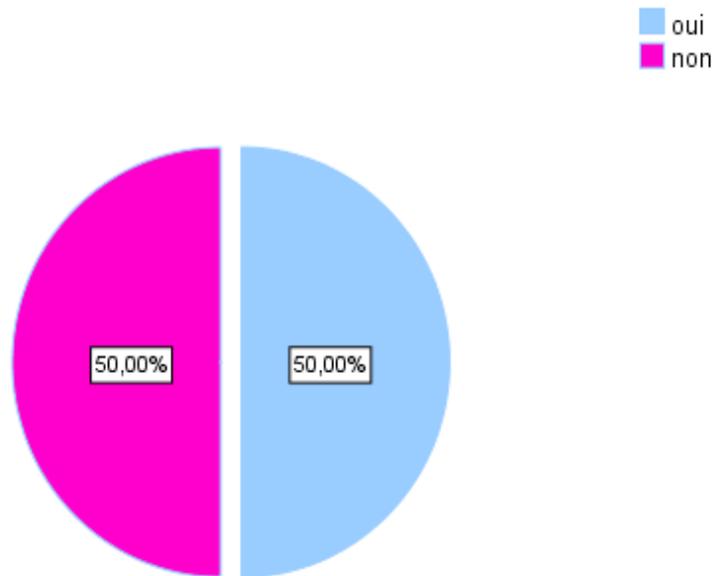
- Utilisation du plastique dans la conservation des aliments



**Figure 59 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques selon l'utilisation du plastique dans la conservation des aliments**

Dans la population étudiée la majorité des patientes (67,14%) utilisent le plastique dans la conservation de leur aliments. En revanche (32,86 %) n'utilisent pas.

- **Utilisation des microondes pour le réchauffement ou la décongélation des aliments**

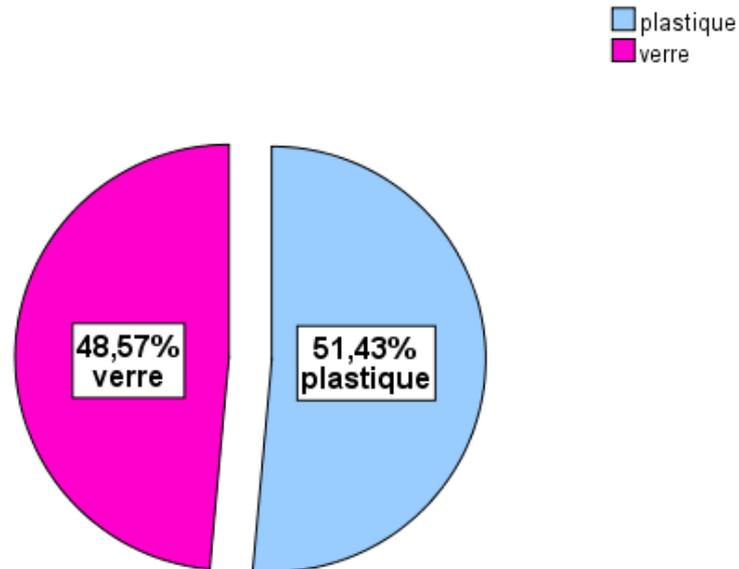


**Figure 60 : Répartition des femmes avec un syndrome des ovaires polykystique selon l'utilisation de la micro-onde pour le réchauffement ou la décongélation des aliments**

50% des femmes interrogées dans l'étude déclarent d'utiliser le micro-ondes pour le réchauffement ou la décongélation des aliments et 50% ne l'utilisent pas.

- Nature des récipients choisis lors de l'utilisation de micro-ondes

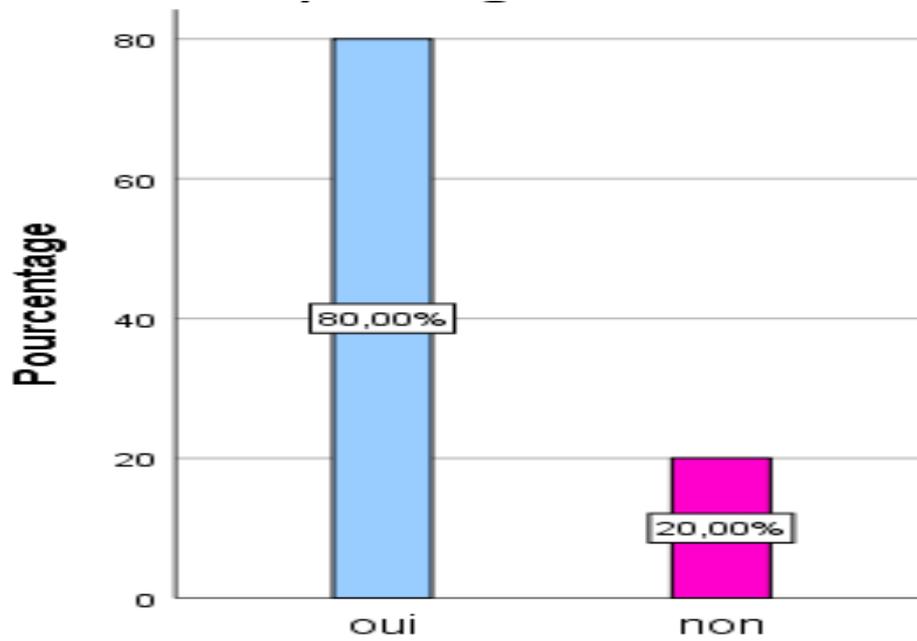
La nature des récipients choisis lors de l'utilisation de micro-ondes



**Figure 61 : Répartition des femmes avec un SOPK selon la nature des récipients choisis lors de l'utilisation du micro-ondes**

Parmi les 50 % des femmes qui utilisent les micro-ondes pour le réchauffement ou la décongélation des aliments, 51,43% utilisent des récipients en plastique en revanche 48,57% utilisent le verre.

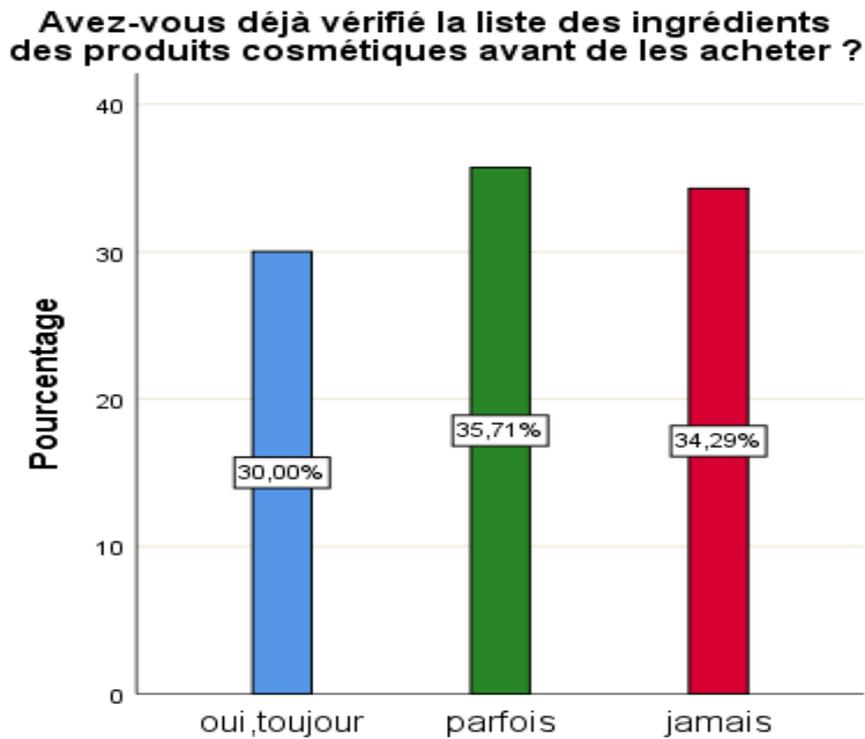
- Fréquence d'utilisation des produits cosmétiques



**Figure 62 : répartition des femmes avec SOPK selon l'utilisation des produits cosmétiques**

La majorité des patientes utilisent les produits cosmétiques régulièrement soit 80 % et 20% qui ne les utilisent pas.

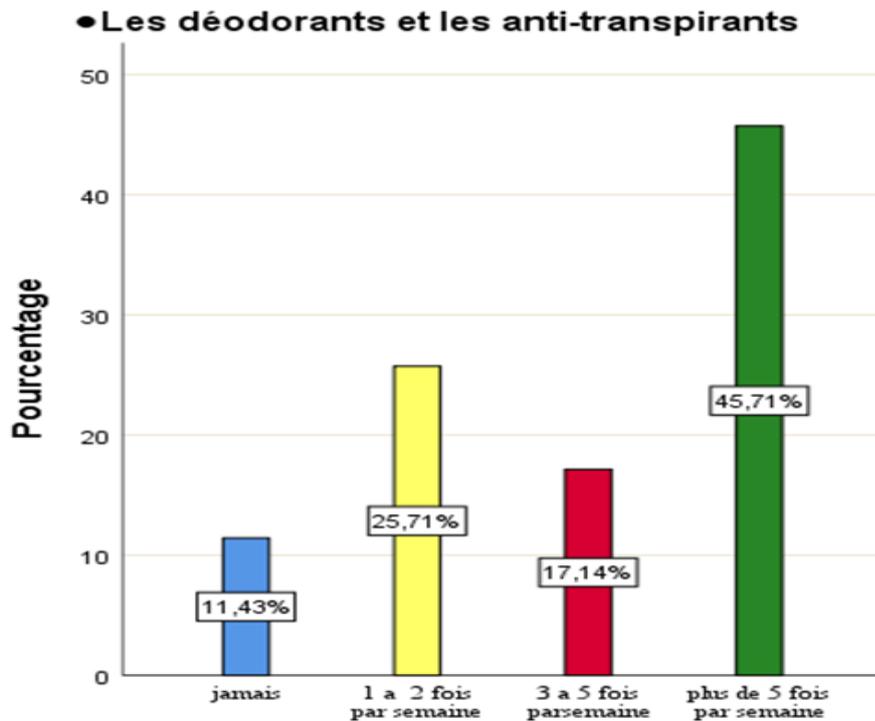
- Vérification de la liste des ingrédients des produits cosmétiques avant l'achat



**Figure 63: Répartition des femmes qui vérifient les ingrédients des produits cosmétiques avant de les acheter**

30% des femmes déclarent qu'elles vérifient toujours la liste des ingrédients des produits cosmétiques, 35% lisent parfois les ingrédients, en revanche 34,29% ne lisent jamais la composition des produits cosmétiques.

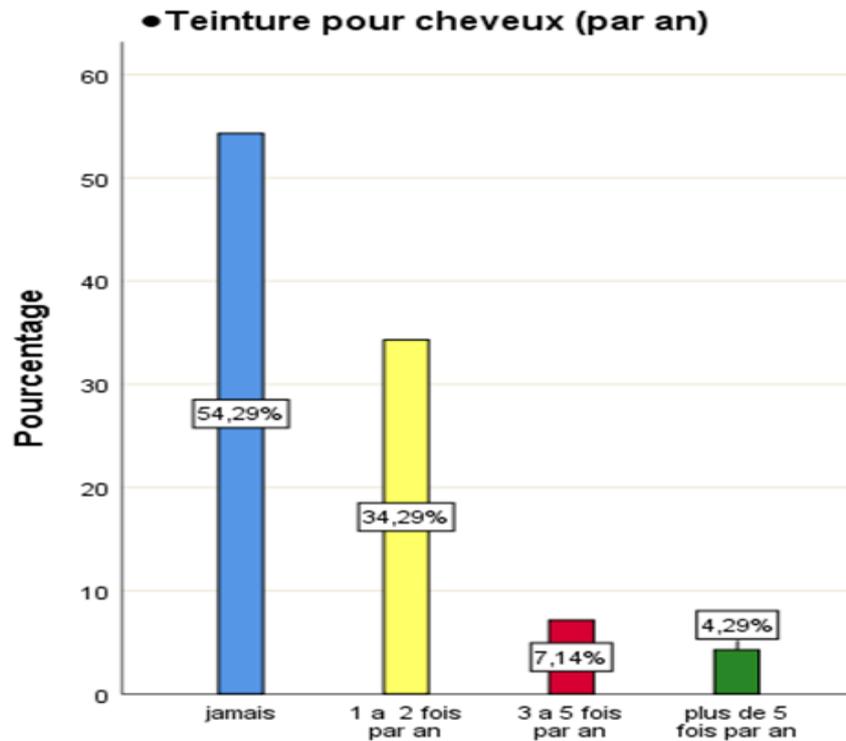
- Fréquence d'utilisation des déodorants et les anti-transpirant par semaine



**Figure 64: répartition des femmes avec SOPK selon la fréquence d'utilisation des déodorants et anti transpirants par semaine**

45,71% des femmes utilisent les déodorants et les transpirants plus de 5 fois par semaine, 17,14% les utilisent 3 à 5 fois par semaine, 25,71% utilisent 1 à 2 fois par semaine et 11,43% annoncent de ne les jamais utiliser.

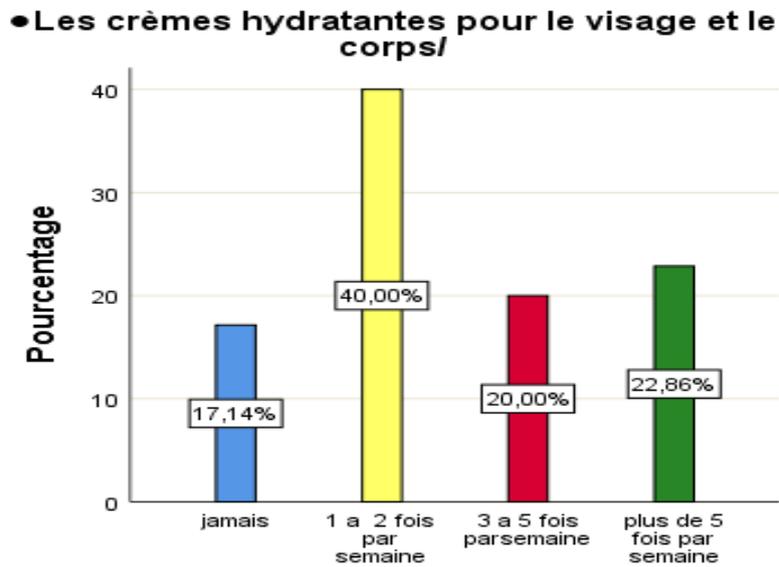
- Fréquence d'utilisation de teinture pour cheveux



**Figure 65 : Répartition des femmes avec SOPK selon la fréquence d'utilisation de teinture des cheveux par an**

La majorité des femmes dans cette étude n'ont jamais utilisé la teinture pour cheveux (54,29%), (32,29%) utilise la teinture 1 à 2 fois par an, (7,14%) l'utilise 3 à 5 fois par an et (4,29 %) l'utilise plus de 5 fois par an.

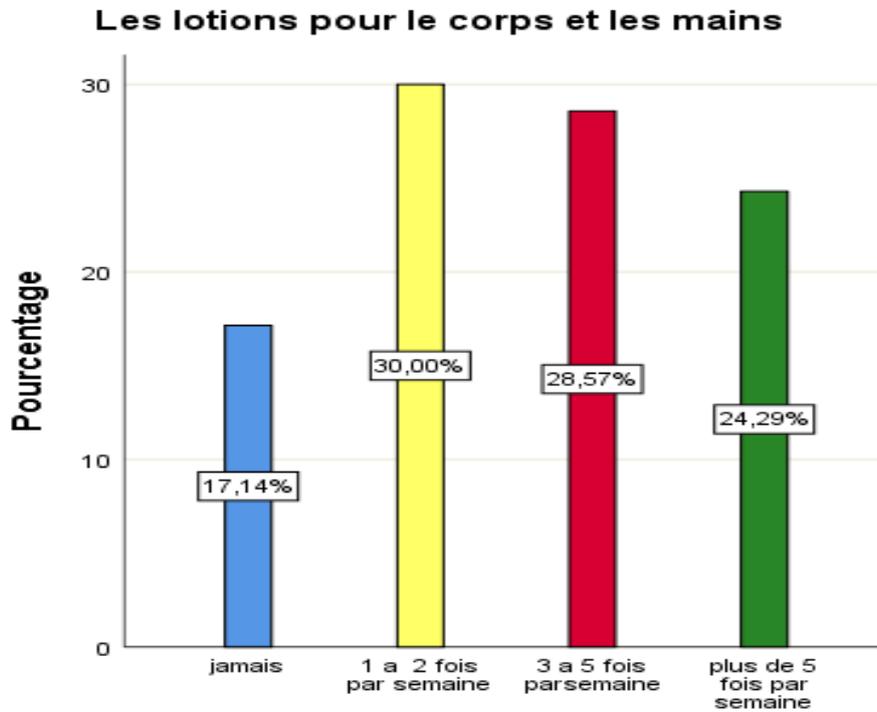
- Utilisation des crèmes hydratantes pour le visage et le corps



**Figure 66: répartition des femmes avec SOPK selon la fréquence d'utilisation des crèmes hydratantes par semaine**

40% des femmes utilise les crèmes hydratantes une à deux fois par semaine, 22,86% l'utilise plus de cinq fois et 20% l'utilisent 3 à 5 fois par semaines. Par contre, 17,14% ne les utilisent jamais.

- Utilisation des lotions pour le corps et les mains

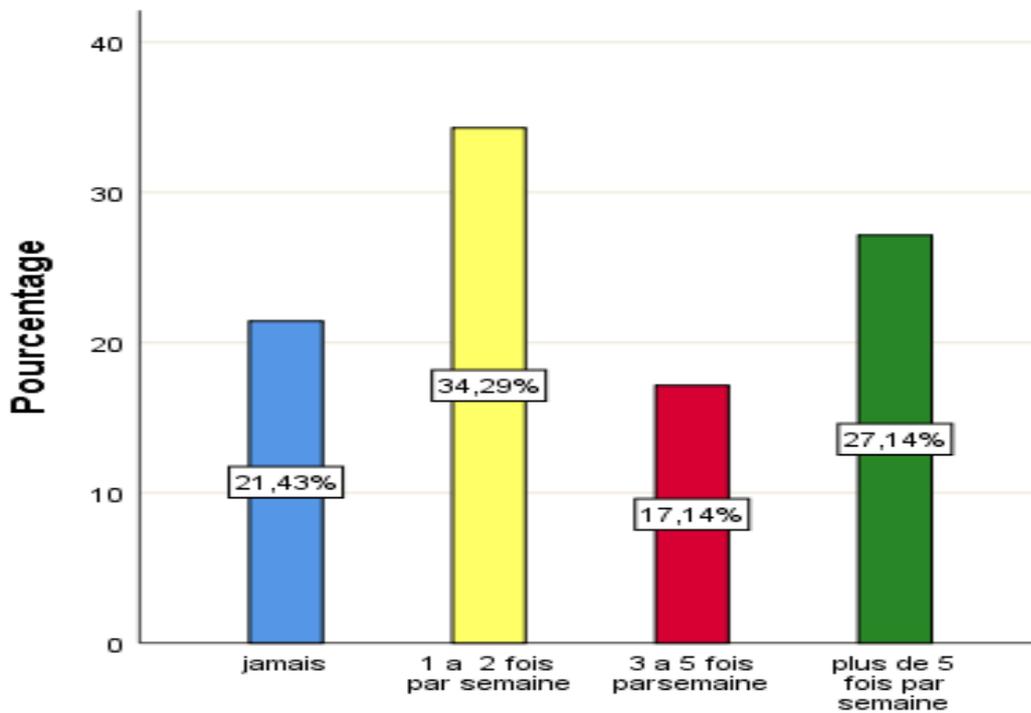


**Figure 67 : Répartition des femmes avec SOPK selon la fréquence d'utilisation des lotions de corps et mains par semaine**

30% des femmes utilisent les lotions d'une fréquence 1 à 2 fois par semaine, 28,57% utilisent 3 à 5 par semaine, 24,29% utilisent plus de 5 fois par semaine et 17,14 les utilisent jamais.

- Utilisation de produits de maquillage

**Les produits de maquillage, tels que les fonds de teint, les rouges à lèvres, les mascaras et les fards à paupières**



**Figure 68 : Répartition des femmes avec SOPK selon la fréquence d'utilisation des produits de maquillage par semaine**

34,29% des femmes utilisent les produits de maquillage d'une fréquence 1 à 2 fois par semaine, 27,14% les utilisent plus de 5 fois par semaine et 17,14 % utilisent entre 3 et 5 fois par semaine en revanche 21,43 déclare de les jamais utiliser dans leur quotidien.

#### 4.4 Discussion

Le présent travail s'intéresse à l'étude de l'exposition a différents facteurs de risque chez des femmes ayant développé un syndrome des ovaires polykystiques.

##### - **Age de diagnostic**

Dans notre étude la majorité des femmes avec un SOPK ont été diagnostiquées entre l'âge (21-25)ans tandis que l'étude de (Yu and al,2023 ) ou l'âge moyen du diagnostic était de 26,9 ans cette différence peut s'expliquer par le nombre important de la population. (90)

##### - **Antécédents d'hyperandrogénie**

Dans la présente étude le symptôme majoritaire d'hyperandrogénie chez cette population est l'alopécie puis l'hirsutisme et l'acné respectivement les résultats sont concordantes avec l'\_Etude de (Vishnubhotla et al.2022) concernant l'hirsutisme et l'acné , l'hirsutisme a été signalé chez 358 personnes sur un échantillon de 972 femmes (36,83 %) et que l'acné est présent chez 26,77% des femmes et l'alopécie était considéré comme un symptôme généralisé et pas spécifique au SOPK (91)

##### - **Présence d'un lien de parenté**

Dans notre étude 35,7% des cas ont des membres de famille avec un syndrome des ovaires polykystiques, ces résultats concordent avec celles de l'étude de (Vishnubhotla et al.2022) ou une minorité de leur population ont un affirmer la présence d'un lien de parenté (91)

La présence d'un lien de parenté chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) a été largement étudiée dans la littérature scientifique. Plusieurs études ont suggéré une prédisposition génétique à développer le SOPK, indiquant une incidence plus élevée de cette condition chez les femmes ayant des membres de leur famille atteints du SOPK. Par exemple, une étude (92) Les antécédents familiaux ont été fortement associés à l'incidence et à la manifestation de la maladie.

##### - **Indice de masse corporelle**

La majorité des femmes dans cette étude ont un indice corporelle supérieure à 25kg/m<sup>2</sup> et par conséquent souffrent d'une obésité ces résultats concordent avec les études dans l'étude de (Diamanti-Kandarakis et al, 2012) jusqu'à 80 % des femmes atteintes de

SOPK présentent un surpoids ou une obésité, ce qui aggrave encore la résistance à l'insuline inhérente et l'hyperinsulinémie compensatoire, ainsi que les séquelles cardio-métaboliques et reproductives (64)

Les preuves obtenues par les études (Barr et al. 2011 ; Legro et al., 2013 ; Lin et al., 2019 ; Kazemi et al., 2021c) soutiennent une propension à l'obésité. (93–96)

L'étude de (tariq et al, 2021) a montré des résultats similaires les patientes atteints du SOPK étaient pour la plupart obèses et la majorité d'entre eux présentaient une obésité en forme de poire. Elles ne suivaient aucun régime particulier pour réduire leur poids. La plupart d'entre elles ne pratiquaient qu'une activité physique légère. (97)

#### - **Tour de taille**

La majorité des patientes de notre étude présentent un tour de taille supérieur à 90 cm. Nos résultats concordent avec ceux de plusieurs études antérieures, parmi ces études on cite celle de (Melekoglu, E.et al, 2019) rapporte que les indicateurs anthropométriques de l'obésité notamment l'IMC et le tour de taille, ont tous plus élevés chez les femmes atteintes de SOPK que chez les témoins sains. (98)

D'après l'étude de (Wang et al, 2022) .L'obésité abdominale peut provoquer une résistance à l'insuline et un hyperandrogénisme en induisant une inflammation dans le SOPK, ce qui entraîne des troubles de l'ovulation et une fonction ovarienne anormale. (99)

#### - **Caractère des cycles**

Sur les 70 femmes inclus de l'étude, ( 75,71 %) des femmes ont des cycles irréguliers et 24,29 % ont des cycles réguliers. Ces résultats concordent avec la littérature , l'étude de (Hussein et karami,2023) ou ils ont examiné 93 femmes diagnostiquée avec un SOPK dont 79,4% présentent des cycles menstruels irréguliers.(100)

#### - **Régime alimentaire**

Dans notre échantillon 90% des femmes consomment un régime omnivore et 10% consomment un régime végétarien.

Selon l'étude de (Pietrasińska et al. 2022) les femmes qui suivent un régime alimentaire végétarien ont des niveaux de résistance d'insuline moins que les femmes qui suit un régime omnivore. (101)

- **Consommation des aliments à index glycémique élèves**

Les résultats sur la fréquence de consommation des aliments avec un index glycémique élevée sont concordants avec celles retrouvés dans la littérature. L'étude de (Graff et al,2013) a montré que la consommation des aliments a index glycémique élevée chez les femmes avec un SOPK était plus élevée par rapport au femmes saines (102). Certains chercheurs ont constaté que les femmes atteintes de SOPK consommaient une plus grande quantité d'aliments spécifiques à indice glycémique élevé que les femmes témoins appariées. (Altieri et al. 2013) (103).

Ces résultats sont similaires à ceux de (Douglas et al. 2006) Douglas a étudié 30 femmes atteintes de SOPK et 27 femmes en bonne santé, appariées en termes d'âge, de race et d'IMC, et a rapporté que les personnes atteintes de SOPK ont tendance à consommer des aliments à indice glycémique élevé. (104)

L'indice glycémique est une méthode de classement des aliments contenant des glucides en fonction de leurs effets sur la réponse glycémique postprandiale. La consommation à long terme d'aliment à index glycémique élevé (IG) augmente la sécrétion d'insuline par la création d'une réponse glycémique élevés cette hyperinsulinemie chronique peut causer une résistance à l'insuline , cette dernière joue un rôle important dans la pathogenèse du SOPK et constitue un marqueur important des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires.(102)

- **Consommation des fruits et légumes**

Nos résultats montrent que la moitié de la population étudié consomment une a 2 portions par jours de fruits et légumes .les résultats de notre étude concordent avec les tendances observées dans les travaux de recherche de l'étude de (Shishehgar et al. 2016a), Contrairement aux résultats de Hosseini et al, 2017 ,notre étude montre que les femmes consomment les légumes à fréquence faible, une controverse qui peut être due aux différences de culture et d'habitudes alimentaires de la population étudiée. (105,106) .

Les légumes et les fruits exercent des effets antioxydants et anti-inflammatoires. Une étude récente a montré qu'une consommation élevée de légumes, en particulier de feuilles vertes et de légumes crucifères, est associée à une faible numération des globules blancs (99).

- **Consommation de graisses insaturées**

Dans notre population 47,14% consomment parfois des aliments qui contiennent des graisses insaturées. Deux études portant sur la consommation de noix et de graines, deux ont montré une proportion plus faible de cohortes atteintes de SOPK qui consommaient des noix mélangées (Badri-Fariman et al. 2021) ou des noix (Barrea et al, 2019).(107,108)

- **Consommation des produits laitiers**

La majorité de notre population étudiée consomment plus de 5 portions de produits laitiers par semaine. En ce qui concerne la consommation de produits laitiers, huit études étaient disponibles, dont trois (Pourghassem Gargari et al., 2011 ; Hosseini et al., 2017 ; Badri-Fariman et al, 2021) (106,107,109) ont montré une consommation plus faible de produits laitiers (lait total, allégé, entier, fermenté, transformé, et/ou yaourt, fromage et kéfir) chez les personnes atteintes de SOPK par rapport aux témoins, et cinq ont montré des consommations comparables au témoins (Altieri et al., 2013 ; Rajaeieh et al., 2014 ; Lin et al., 2019; Soodi et al., 2021)(95,103,110,111).

- **Consommation des aliments frits ou gras**

55,71 % des femmes consomment des aliments frits ou gras à fréquence de 1 à 2 portions par semaine, cette fréquence est considéré comme moyenne, Ces aliments doivent être consommés avec parcimonie. Les directives nationales en matière d'alimentation recommandent que l'apport en graisses saturées soit inférieur à 10 % du total des calories consommées. Par exemple, si une personne consomme 1 500 calories par jour, elle devrait consommer moins de 17 g de graisses saturées .(112)

- **Consommation de viande et poisson**

Dans cette étude 35,71% consomment 3 à 4 portions de viande par mois (équivalent à une portion par semaine, cette consommation est inférieure à la limite recommandé .

Les résultats de notre étude désaccorde avec celle de (Misir et al., 2016)(113) ou une consommation accrue de protéines animales (Misir et al., 2016) ou de viande rouge, d'organes et de viande transformée (Badri-Fariman et al., 2021)(107) chez les femmes avec un SOPK, tandis que trois (Lin et al., 2019, 2021 ; Soodi et al., 2021)(95,114,111) ont montré des apports comparables en protéines animales .

Pour la consommation de poisson notre étude montre que 62,14% des femmes consomment moins ou équivalent de 1 à 2 portions par mois, ces résultats sont inférieure à celles recommandé par le FDA.

Cinq études ont montré une baisse de la consommation de fruits de mer et/ou de poisson (Hosseini et al., 2017 ; Barrea et al., 2019 ; Badri-Fariman et al., 2021) ce qui concordent avec nos résultats.(106–108)

- **Consommation de boîtes de conserves**

Selon notre étude les types de boîtes de conserves les plus utiliser régulièrement sont la tomate concentré et le thon de conserve.

- **Tomate de conserve**

52,86 % des femmes consomment la tomate de conserve régulièrement avec une fréquence de 1 à 2 fois par semaine. En ce qui concerne la consommation de conserves de tomates concentrées, l'Algérie est classée à la 16ème position avec une production de 300,116 tonnes/an et 9,599 kg par habitant.( R. Terbeche et al.2022).(115)

L'étude de (S. Errico et al.2014) a confirmait la migration du BPA dès les boîtes de conserve revêtues d'époxy vers les produits à base de tomates. Les concentrations du bisphenol était entre 0,30 -3,80µg/kg) stockés dans de bonnes conditions, L'exposition accidentelle ou négligente de produits à base de tomates à la chaleur (par exemple, à la lumière du soleil) et/ou les dommages causés aux boîtes pendant le stockage et le transport augmentent la migration du bisphénol a. (116)

Dans l'étude de (Fattore et al, 2015) ont analysé les concentrations du bisphénol a ont été analysé dans le thon de conserve et on affirmer la présence du ce monomère dans le thon comme impureté la concentration du bisphénol a était de l'ordre 6,3 à 66,9 ng/mL. (117)

- **Utilisation des micro-ondes pour le réchauffement ou la décongélation des aliments et la nature des récipients utilisés**

La moitié de population interrogée dans cette enquête utilisent le micro-ondes pour le réchauffement ou la décongélation des aliments, dont 50% utilisent des récipients en plastique, Dans l'étude (Moreira et al,2013) affirment la migration des phtalates des récipients de plastiques vers la nourriture lors l'utilisation du micro-ondes et cette migration augmentent avec la durée d'utilisation des récipients, Après une utilisation prolongée les récipients présentent de petites déformations et sont moins résistants à la chaleur, ce qui peut permettre aux phtalates de se libérer plus facilement.(118). En outre, l'étude de (Mariscal-Arcas et al,2009) a étudié la présence du BPA après utilisations des récipients en plastiques lors le réchauffement par le micro-ondes a montré la présence des traces de bisphénol A entre (0.03 to 2.4 ng/mL) d'autre étude réalise par ( Lim et al,2009) a étudier la migration du bisphénol a des récipients de polycarbonate vers les aliments en les réchauffant par le micro-ondes le chauffage des aliments a augmenté significativement les concentrations du BPA dans l'alimentation .(119)

Ce qui augmente le risque de s'exposer au perturbateur endocrinien tel que le bisphénol A et les phtalates, qui peuvent s'échapper et s'infiltrer dans les aliments sous l'effet de la chaleur.

- **Utilisation régulière des cosmétiques et le type de cosmétique**

Selon la littérature, les produits cosmétique peuvent contenir différents et innombrables composés chimiques

- **Les déodorants et les anti-transpirants**

45,71% des femmes dans l'étude présente utilisent les déodorants et les anti-transpirant de fréquence plus de 5 fois par semaine d'après la littérature les déodorants et les anti-transpirants contiennent le triclosan.

La présence du triclosan dans les produits cosmétiques dans le marché algérien a été démontré et sa présence a été affirmé dans certains déodorants algériens on cite à titre d'exemple, Sinior(déodorant), Flux (déodorant), Si (déodorant) .(120)

Dans l'étude (J. Ye et al,2018) a étudié l'association du triclosan et le syndrome des ovaires polykystique par le biais d'une étude transversale chez 674 femmes souffrant

d'infertilité dont 84 femmes sont diagnostiquées avec SOPK, les concentrations de triclosan urinaires des participantes ont été dosées, les résultats ont montré des concentrations élevées chez les femmes avec SOPK par rapport aux autres et concluent que l'exposition au triclosan est significativement associée au SOPK dans une population chinoise.(121)

Par contre l'étude (Gu et al., 2019) n'a pas trouvé une association entre le triclosan et le syndrome des ovaires polykystiques.(122)

- **Les crèmes hydratantes Les lotions pour le corps:**

22,86 % des femmes utilisent des crèmes hydratantes plus de cinq fois par semaine et 24,29% utilisent des lotions plus de cinq fois par semaine (fréquence d'utilisation élevée).

Les parabènes sont présents dans les crèmes hydratantes et les lotions comme des agents antimicrobiens et préservatifs. Le méthylparabène et le propylparabène, accompagnés de l'éthylparabène, du butylparabène et du benzylparabène sont parmi les plus utilisés.(9)

Dans l'étude (Šimková et al. (2020) ont étudié les concentrations des parabènes ont été étudiées chez les femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques et autres saines ont trouvé que l'exposition était faible chez les deux groupes.(72)

Dans une autre étude de toxicité animale, les parabènes ont diminué le poids des ovaires et provoqué des changements histopathologiques dans les ovaires, tels qu'une diminution des corps jaunes, une augmentation du nombre de follicules kystiques et un amincissement des cellules folliculaires, ainsi qu'une diminution des taux sériques d'œstradiol.(123)

Des taux urinaires plus élevés de parabènes ont été associés à une diminution du nombre de follicules, à une réduction de la durée du cycle menstruel et à une diminution des chances de tomber enceinte.(9)

- **Limite de l'étude**

- Une partie de l'enquête était basée sur un questionnaire électronique, l'évaluation de niveau de compréhension des questions par la population étudiée n'est pas possible dans ce cas.
- Notre étude est une étude descriptive transversale avec un échantillon (n=70). Elle peut donc contenir certains biais et manquer de puissance.

**Recommandations :**

Afin de mieux se protéger des perturbateurs endocriniens on propose les recommandations suivantes

- Privilégier une alimentation saine et biologique par la consommation des produits frais, les légumes et des fruits
- Eviter les aliments en conserve et les plastiques alimentaires
- Conserver les aliments dans des contenants en verre, l'acier inoxydable ou de silicone alimentaire
- Opter pour l'utilisation des produits de corps naturels de déodorant naturel, des crèmes hydratantes bio et des teintures de cheveux de base des plantes
- Utilisez des produits de soins personnels tels que les cosmétiques, les produits capillaires et les produits de nettoyage domestique qui sont exempts de perturbateurs endocriniens.
- Lisez attentivement les étiquettes et évitez les produits contenant des parabènes, des phtalates, du triclosan et d'autres produits chimiques.

---

# **Conclusion**

---

### Conclusion

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques présentes dans de nombreux aspects de notre vie. Ces substances peuvent interférer avec le fonctionnement normal du système endocrinien, ils représentent une préoccupation majeure pour la santé humaine, en particulier en ce qui concerne la fertilité féminine.

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une affection hormonale courante chez les femmes en âge de procréer, caractérisée par des déséquilibres hormonaux, des irrégularités menstruelles et la présence de kystes ovariens. Des études suggèrent que les perturbateurs endocriniens, y compris le BPA, pourraient jouer un rôle dans le développement du SOPK et dans l'aggravation de ses symptômes et augmenter les risques métaboliques associés à ce syndrome. Le bisphénol A est un produit chimique synthétique largement utilisé dans l'industrie du plastique avec des millions de tonnes produites chaque année dans le monde. Il est omniprésent et persistant dans l'environnement car il est continuellement rejeté dans l'atmosphère non seulement par son processus de fabrication mais aussi par tous les objets et produits du quotidien.

En consultant la littérature, on a pu montrer les mécanismes d'action potentiels du bisphénol A sur le système reproducteur de la femme en se basant sur des modèles animaux qui permettent d'étudier sa toxicité potentielle. De nouvelles études sont cependant nécessaires afin d'éclaircir ces points, et peut-être confirmer son rôle dans le développement de SOPK.

Cette étude a examiné les liens entre les perturbateurs endocriniens, en particulier le bisphénol A (BPA), et leur impact sur le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Les résultats suggèrent que le BPA, ainsi que d'autres perturbateurs endocriniens, peuvent perturber le fonctionnement hormonal normal chez ces femmes, ce qui peut entraîner des dysfonctionnements ovariens et contribuer au développement du SOPK.

La sensibilisation aux effets des perturbateurs endocriniens sur la fertilité féminine, en particulier dans le contexte du SOPK, est essentielle. Les femmes doivent être informées des sources d'exposition au BPA et aux autres perturbateurs endocriniens et encouragées à prendre des mesures pour limiter leur exposition, notamment en choisissant des produits sans BPA, en privilégiant les aliments biologiques et en évitant les plastiques contenant des perturbateurs endocriniens.

## Conclusion

---

De plus, il est nécessaire de poursuivre la recherche pour approfondir notre compréhension des mécanismes sous-jacents impliqués dans l'impact des perturbateurs endocriniens sur la fertilité féminine, y compris le SOPK. Cela permettra de développer des approches de prévention et de traitement plus efficaces, ainsi que des stratégies de réglementation visant à réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens dans la vie quotidienne.

En conclusion, la présence de perturbateurs endocriniens tels que le BPA dans notre environnement pose des défis pour la santé reproductive des femmes, notamment le risque de SOPK. Une approche préventive et proactive, en commençant par la sensibilisation du public que des mesures individuelles et collectives de réduction de l'exposition sont nécessaires pour protéger la fertilité féminine et maintenir la santé reproductive des femmes.

---

# **Références bibliographiques**

---

## Références bibliographiques

1. Yang O, Kim HL, Weon JI, Seo YR. Endocrine-disrupting Chemicals: Review of Toxicological Mechanisms Using Molecular Pathway Analysis. *J Cancer Prev.* mars 2015;20(1):12-24.
2. Darbre PD. What Are Endocrine Disrupters and Where Are They Found? In: *Endocrine Disruption and Human Health* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 22 févr 2023]. p. 3-26. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128011393000016>
3. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 1 déc 2015;36(6):E1-150.
4. Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 1 mars 2020;21(1):127-47.
5. Maqbool F, Mostafalou S, Bahadar H, Abdollahi M. Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms. *Life Sci.* janv 2016;145:265-73.
6. Egalini F, Marinelli L, Rossi M, Motta G, Prencipe N, Rossetto Giaccherino R, et al. Endocrine disrupting chemicals: effects on pituitary, thyroid and adrenal glands. *Endocrine.* déc 2022;78(3):395-405.
7. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol.* 1 juill 2015;40(1):241-58.
8. Ubaid ur Rahman H, Asghar W, Nazir W, Sandhu MA, Ahmed A, Khalid N. A comprehensive review on chlorpyrifos toxicity with special reference to endocrine disruption: Evidence of mechanisms, exposures and mitigation strategies. *Sci Total Environ.* 10 févr 2021;755:142649.
9. Srnovršnik T, Virant-Klun I, Pinter B. Polycystic Ovary Syndrome and Endocrine Disruptors (Bisphenols, Parabens, and Triclosan)—A Systematic Review. *Life.* janv 2023;13(1):138.
10. Kunysz M, Mora-Janiszewska O, Darmochwał-Kolarz D. Epigenetic Modifications Associated with Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 29 avr 2021;22(9):4693.
11. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol.* janv 2020;16(1):45-57.
12. Vandenberg LN, Turgeon JL. Endocrine disrupting chemicals: Understanding what matters. In: Vandenberg LN, Turgeon JL, éditeurs. *Advances in Pharmacology* [Internet]. Academic Press; 2021 [cité 29 mars 2023]. p. xiii-xxiv. (Endocrine-Disrupting

- Chemicals; vol. 92). Disponible sur:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105435892100051X>
13. Alharbi HF, Algonaiman R, Alduwayghiri R, Aljutaily T, Algheshairy RM, Almutairi AS, et al. Exposure to Bisphenol A Substitutes, Bisphenol S and Bisphenol F, and Its Association with Developing Obesity and Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 29 nov 2022;19(23):15918.
  14. Vilarinho F, Sendón R, van der Kellen A, Vaz MF, Silva AS. Bisphenol A in food as a result of its migration from food packaging. *Trends Food Sci Technol*. sept 2019;91:33-65.
  15. Stiefel C, Stintzing F. Endocrine-active and endocrine-disrupting compounds in food – occurrence, formation and relevance. *NFS J*. juin 2023;31:57-92.
  16. Mikołajewska K, Stragierowicz J, Gromadzińska J. Bisphenol A – Application, sources of exposure and potential risks in infants, children and pregnant women. *Int J Occup Med Environ Health* [Internet]. 7 avr 2015 [cité 26 mars 2023]; Disponible sur: <http://ijomeh.eu/Bisphenol-a-application-sources-of-exposure-and-potential-risks-in-infants-children-and-pregnant-women,1991,0,2.html>
  17. Michałowicz J. Bisphenol A – Sources, toxicity and biotransformation. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1 mars 2014;37(2):738-58.
  18. Hahladakis JN, Iacovidou E, Gerassimidou S. An overview of the occurrence, fate, and human risks of the bisphenol-A present in plastic materials, components, and products. *Integr Environ Assess Manag*. 2023;19(1):45-62.
  19. Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon JP, Goeyens L, Lecomte P, et al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. oct 2012;50(10):3725-40.
  20. Konieczna A, Rutkowska A, Rachoń D. HEALTH RISK OF EXPOSURE TO BISPHENOL A (BPA). (1).
  21. Manzoor MF, Tariq T, Fatima B, Sahar A, Tariq F, Munir S, et al. An insight into bisphenol A, food exposure and its adverse effects on health: A review. *Front Nutr*. 3 nov 2022;9:1047827.
  22. Almeida S, Raposo A, Almeida-González M, Carrascosa C. Bisphenol A: Food Exposure and Impact on Human Health: Bisphenol A and human health effect.... *Compr Rev Food Sci Food Saf*. nov 2018;17(6):1503-17.
  23. Agarwal A, Gandhi S, Tripathi AD, Iammarino M, Homroy S. Analysis of Bisphenol A migration from microwaveable polycarbonate cups into coffee during microwave heating. *Int J Food Sci Technol*. déc 2022;57(12):7477-85.
  24. Santoro A, Chianese R, Troisi J, Richards S, Nori SL, Fasano S, et al. Neuro-toxic and Reproductive Effects of BPA. *Curr Neuropharmacol*. déc 2019;17(12):1109.

25. Acconcia F, Pallottini V, Marino M. Molecular Mechanisms of Action of BPA. Dose-Response. 1 oct 2015;13(4):155932581561058.
26. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, García-Arévalo M, Ripoll C, Fuentes E, et al. Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol Cell Endocrinol.* mai 2012;355(2):201-7.
27. Cimmino I, Fiory F, Perruolo G, Miele C, Beguinot F, Formisano P, et al. Potential Mechanisms of Bisphenol A (BPA) Contributing to Human Disease. *Int J Mol Sci.* janv 2020;21(16):5761.
28. Chevalier N, Fénichel P. Bisphenol A: Targeting metabolic tissues. *Rev Endocr Metab Disord.* 1 déc 2015;16(4):299-309.
29. Ma Y, Liu H, Wu J, Yuan L, Wang Y, Du X, et al. The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environ Res.* sept 2019;176:108575.
30. Della Rocca Y, Traini EM, Diomede F, Fonticoli L, Trubiani O, Paganelli A, et al. Current Evidence on Bisphenol A Exposure and the Molecular Mechanism Involved in Related Pathological Conditions. *Pharmaceutics.* mars 2023;15(3):908.
31. al DK et. The Impact of Bisphenol A on Thyroid Function in Neonates and Children: A Systematic Review of the Literature | EndNote Click [Internet]. [cité 14 mai 2023]. Disponible sur: [https://click.endnote.com/viewer?doi=10.3390%2Fnu14010168&token=WzM5NTI2MDAsIjEwLjMzOTAvbnUxNDxMDE2OCJd.g2Vpk2k6d1\\_IJslEbMCYhb7LIac](https://click.endnote.com/viewer?doi=10.3390%2Fnu14010168&token=WzM5NTI2MDAsIjEwLjMzOTAvbnUxNDxMDE2OCJd.g2Vpk2k6d1_IJslEbMCYhb7LIac)
32. Sowlat MH, Lotfi S, Yunesian M, Ahmadkhaniha R, Rastkari N. The association between bisphenol A exposure and type-2 diabetes: a world systematic review. *Environ Sci Pollut Res.* nov 2016;23(21):21125-40.
33. Zhang YF, Shan C, Wang Y, Qian LL, Jia DD, Zhang YF, et al. Cardiovascular toxicity and mechanism of bisphenol A and emerging risk of bisphenol S. *Sci Total Environ.* juin 2020;723:137952.
34. Abdulhameed ASAR, Lim V, Bahari H, Khoo BY, Abdullah MNH, Tan JJ, et al. Adverse Effects of Bisphenol A on the Liver and Its Underlying Mechanisms: Evidence from In Vivo and In Vitro Studies. *BioMed Res Int.* 2022;2022:8227314.
35. Tarafdar A, Sirohi R, Balakumaran PA, Reshmy R, Madhavan A, Sindhu R, et al. The hazardous threat of Bisphenol A: Toxicity, detection and remediation. *J Hazard Mater.* févr 2022;423:127097.
36. Rutkowska A, Rachoń D. Bisphenol A (BPA) and its potential role in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol.* avr 2014;30(4):260-5.
37. Murata M, Kang JH. Bisphenol A (BPA) and cell signaling pathways. *Biotechnol Adv.* janv 2018;36(1):311-27.
38. Journal officiel de la republique democratique et populaire algérienne), 2016. Arrêtée interministérielle du 6 Chaoual 1437 portant l'adoption du règlement technique fixant les

- exigences de sécurité des articles de puériculture. - Recherche Google [Internet]. [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?sxsrf=AB5stBggBWVT-GOPM3-h84d9LgeiOyxM2g:1688567965182&q=Journal+officiel+de+la+republique+democratique+et+populaire+alg%C2%B4erienne\),+2016.+Arr%C2%B4e+interminist%C2%B4eriel+du+6+Chaoual+1437+portant+1%E2%80%99adoption+du+r%60eglement+technique+fixant+les+exigences+de+s%C2%B4ecurit%C2%B4e+des+articles+de+pu%C2%B4ericulture.&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwjWhfnt5ff\\_AhUXXaQEHY0yAAEQBSgAegQIDRAB&biw=1366&bih=625&dpr=1](https://www.google.com/search?sxsrf=AB5stBggBWVT-GOPM3-h84d9LgeiOyxM2g:1688567965182&q=Journal+officiel+de+la+republique+democratique+et+populaire+alg%C2%B4erienne),+2016.+Arr%C2%B4e+interminist%C2%B4eriel+du+6+Chaoual+1437+portant+1%E2%80%99adoption+du+r%60eglement+technique+fixant+les+exigences+de+s%C2%B4ecurit%C2%B4e+des+articles+de+pu%C2%B4ericulture.&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwjWhfnt5ff_AhUXXaQEHY0yAAEQBSgAegQIDRAB&biw=1366&bih=625&dpr=1)
39. Bisphénol A (FT 279). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_279](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_279)
40. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. *Front Physiol* [Internet]. 5 avr 2016 [cité 10 mai 2023];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphys.2016.00124/abstract>
41. 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.
42. Robin G, Peigne M, Plouvier P, Rolland AL, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Chapitre 13 - Le syndrome des ovaires polykystiques. In: Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, éditeurs. *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique (Deuxième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [cité 17 juin 2023]. p. 159-77. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294759659000131>
43. Bouchard P. Chapitre 12 - Syndrome des ovaires polykystiques, une pathologie fréquente, et mal nommée. In: Frydman R, éditeur. *Infertilité* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 8 mai 2023]. p. 82-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294745904000125>
44. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet*. nov 2022;39(11):2439-73.
45. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. mai 2018;14(5):270-84.
46. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. avr 2011;7(4):219-31.
47. Chaudhuri A. Polycystic ovary syndrome: Causes, symptoms, pathophysiology, and remedies. *Obes Med*. mai 2023;39:100480.
48. Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and endocrine disrupting chemicals (EDCs). *Rev Endocr Metab Disord*. déc 2015;16(4):365-71.

49. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1 juill 2016;106(1):6-15.
50. Robin G. Mieux comprendre le syndrome des ovaires polykystiques. *Sages-Femmes*. 1 mars 2022;21(2):36-9.
51. Robin G, Peigne M, Plouvier P, Rolland AL, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Chapitre 13 - Le syndrome des ovaires polykystiques. In: Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, éditeurs. *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique (Deuxième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [cité 8 mai 2023]. p. 159-77. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294759659000131>
52. Guan C, Zahid S, Minhas AS, Ouyang P, Vaught A, Baker VL, et al. Polycystic ovary syndrome: a “risk-enhancing” factor for cardiovascular disease. *Fertil Steril*. mai 2022;117(5):924-35.
53. Delitala AP, Capobianco G, Delitala G, Cherchi PL, Dessole S. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. sept 2017;296(3):405-19.
54. emhj. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean. [cité 10 juill 2023]. Évaluation du risque de syndrome métabolique chez les travailleurs postés en Tunisie. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/emhj-volume-25-2019/volume-25-issue-10/evaluation-du-risque-de-syndrome-metabolique-chez-les-travailleurs-postes-en-tunisie.html>
55. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1 mai 2012;27(5):1327-31.
56. Cooney LG, Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertil Steril*. oct 2018;110(5):794-809.
57. Chittenden B, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. janv 2009;19(3):398-405.
58. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids*. août 2013;78(8):782-5.
59. Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwan J Obstet Gynecol*. janv 2022;61(1):40-50.
60. Kechagias KS, Semertzidou A, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Kyrgiou M. Bisphenol-A and polycystic ovary syndrome: a review of the literature. *Rev Environ Health*. 18 nov 2020;35(4):323-31.
61. Miao M, Yuan W, Yang F, Liang H, Zhou Z, Li R, et al. Associations between Bisphenol A Exposure and Reproductive Hormones among Female Workers. *Int J Environ Res Public Health*. 22 oct 2015;12(10):13240-50.

62. Kawa IA, Masood A, Ganie MA, Fatima Q, Jeelani H, Manzoor S, et al. Bisphenol A (BPA) acts as an endocrine disruptor in women with Polycystic Ovary Syndrome: Hormonal and metabolic evaluation. *Obes Med.* 1 juin 2019;14:100090.
63. Lazúrová Z, Figurová J, Hubková B, Mašlanková J, Lazúrová I. Urinary bisphenol A in women with polycystic ovary syndrome – a possible suppressive effect on steroidogenesis? *Horm Mol Biol Clin Investig.* 24 sept 2021;42(3):303-9.
64. Diamanti-Kandarakis E. Novel insights into the pathophysiology of PCOS: the role of environmental toxins. In: *Novel Insights into the Pathophysiology & Treatment of PCOS* [Internet]. Unitec House, 2 Albert Place, London N3 1QB, UK: Future Medicine Ltd; 2013 [cité 27 mai 2023]. p. 38-48. Disponible sur: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/ebo.12.237>
65. Wang Y, Zhu Q, Dang X, He Y, Li X, Sun Y. Local effect of bisphenol A on the estradiol synthesis of ovarian granulosa cells from PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2 janv 2017;33(1):21-5.
66. Milanović M, Milošević N, Sudji J, Stojanoski S, Atanacković Krstonošić M, Bjelica A, et al. Can environmental pollutant bisphenol A increase metabolic risk in polycystic ovary syndrome? *Clin Chim Acta.* 1 août 2020;507:257-63.
67. Takeuchi T, Tsutsumi O. Serum Bisphenol A Concentrations Showed Gender Differences, Possibly Linked to Androgen Levels. *Biochem Biophys Res Commun.* févr 2002;291(1):76-8.
68. Akin L, Kendirci M, Narin F, Kurtoglu S, Saraymen R, Kondolot M, et al. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Acta Paediatr.* 2015;104(4):e171-7.
69. 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 Med Iran.* 2017;55(12):759-64.
70. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2011;96(3):E480-484.
71. Luo Y, Nie Y, Tang L, Xu CC, Xu L. The correlation between UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms and environmental endocrine disruptors levels in polycystic ovary syndrome patients. *Medicine (Baltimore).* 13 mars 2020;99(11):e19444.
72. Šimková M, Vítků J, Kolátorová L, Vrbíková J, Vosátková M, Včelák J, et al. Endocrine Disruptors, Obesity, and Cytokines - How Relevant Are They to PCOS? *Physiol Res.* 30 sept 2020;S279-93.
73. Kato H, Ota T, Furuhashi T, Ohta Y, Iguchi T. Changes in reproductive organs of female rats treated with bisphenol A during the neonatal period. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2003;17(3):283-8.

74. Fernández M, Bourguignon N, Lux-Lantos Victoria, Libertun C. Neonatal Exposure to Bisphenol A and Reproductive and Endocrine Alterations Resembling the Polycystic Ovarian Syndrome in Adult Rats. *Environ Health Perspect.* sept 2010;118(9):1217-22.
75. Kawa IA, Akbar Masood null, Fatima Q, Mir SA, Jeelani H, Manzoor S, et al. Endocrine disrupting chemical Bisphenol A and its potential effects on female health. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):803-11.
76. Lee SG, Kim JY, Chung JY, Kim YJ, Park JE, Oh S, et al. Bisphenol a exposure during adulthood causes augmentation of follicular atresia and luteal regression by Decreasing 17 $\beta$ -estradiol synthesis via downregulation of aromatase in rat ovary. *Environ Health Perspect.* 2013;121(6):663-9.
77. Prabhu NB, Adiga D, Kabekkodu SP, Bhat SK, Satyamoorthy K, Rai PS. Bisphenol A exposure modulates reproductive and endocrine system, mitochondrial function and cellular senescence in female adult rats: A hallmarks of polycystic ovarian syndrome phenotype. *Environ Toxicol Pharmacol.* nov 2022;96:104010.
78. Kadir ER, Imam A, Olajide OJ, Ajao MS. Alterations of Kiss 1 receptor, GnRH receptor and nuclear receptors of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis following low dose bisphenol-A exposure in Wistar rats. *Anat Cell Biol.* 30 juin 2021;54(2):212-24.
79. Jozkowiak M, Piotrowska-Kempisty H, Kobylarek D, Gorska N, Mozdziak P, Kempisty B, et al. Endocrine Disrupting Chemicals in Polycystic Ovary Syndrome: The Relevant Role of the Theca and Granulosa Cells in the Pathogenesis of the Ovarian Dysfunction. *Cells.* 31 déc 2022;12(1):174.
80. Sheikh IA, Tayubi IA, Ahmad E, Ganaie MA, Bajouh OS, AlBasri SF, et al. Computational insights into the molecular interactions of environmental xenoestrogens 4-tert -octylphenol, 4-nonylphenol, bisphenol A (BPA), and BPA metabolite, 4-methyl-2, 4-bis (4-hydroxyphenyl) pent-1-ene (MBP) with human sex hormone-binding globulin. *Ecotoxicol Environ Saf.* janv 2017;135:284-91.
81. P F, C R, S H, N C. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Ann Endocrinol [Internet].* juill 2017 [cité 11 juill 2023];78(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606381/>
82. Shoorei H, Seify M, Talebi SF, Majidpoor J, Dehaghi YK, Shokoohi M. Different types of bisphenols alter ovarian steroidogenesis: Special attention to BPA. *Heliyon.* 1 juin 2023;9(6):e16848.
83. Basak R, Banerjee A, Rai U. Demystifying Bisphenol A-Induced Alterations in Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Functions Leading to Polycystic Ovarian Syndrome. *Proc Zool Soc.* 1 déc 2021;74(4):466-78.
84. Msh A, S S, K R. Bisphenol A-induced metabolic disorders: From exposure to mechanism of action. *Environ Toxicol Pharmacol [Internet].* juill 2020 [cité 27 janv 2023];77. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32200274/>

85. Tarantino G, Valentino R, Somma CD, D'Esposito V, Passaretti F, Pizza G, et al. Bisphenol A in polycystic ovary syndrome and its association with liver-spleen axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mars 2013;78(3):447-53.
86. Biswas S, Ghosh S, Samanta A, Das S, Mukherjee U, Maitra S. Bisphenol A impairs reproductive fitness in zebrafish ovary: Potential involvement of oxidative/nitrosative stress, inflammatory and apoptotic mediators. *Environ Pollut*. 1 déc 2020;267:115692.
87. Mukhopadhyay R, Prabhu NB, Kabekkodu SP, Rai PS. Review on bisphenol A and the risk of polycystic ovarian syndrome: an insight from endocrine and gene expression. *Environ Sci Pollut Res*. mai 2022;29(22):32631-50.
88. Pivonello C, Muscogiuri G, Nardone A, Garifalos F, Provisiero DP, Verde N, et al. Bisphenol A: an emerging threat to female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 14 mars 2020;18(1):22.
89. User S. ANIREF - Blida [Internet]. [cité 30 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.aniref.dz/index.php?layout=edit&id=129>
90. 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. *Am J Obstet Gynecol*. 1 juill 2023;229(1):39.e1-39.e12.
91. Vishnubhotla DS, Tenali SN, Fernandez M, Madireddi S. Evaluation of Prevalence of PCOS and Associated Depression, Nutrition, and Family History: A Questionnaire-based Assessment. *Indian J Endocrinol Metab*. 2022;26(4):341-7.
92. Vidya Bharathi R, Swetha S, Neerajaa J, Varsha Madhavica J, Janani DM, Rekha SN, et al. An epidemiological survey: Effect of predisposing factors for PCOS in Indian urban and rural population. *Middle East Fertil Soc J*. déc 2017;22(4):313-6.
93. Barr S, Hart K, Reeves S, Sharp K, Jeanes YM. Habitual dietary intake, eating pattern and physical activity of women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Nutr*. oct 2011;65(10):1126-32.
94. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2013;98(12):4565-92.
95. Lin AW, Kazemi M, Jarrett BY, Vanden Brink H, Hoeger KM, Spandorfer SD, et al. Dietary and Physical Activity Behaviors in Women with Polycystic Ovary Syndrome per the New International Evidence-Based Guideline. *Nutrients*. 8 nov 2019;11(11):2711.
96. Kazemi M, McBreaity LE, Chilibeck PD, Pierson RA, Chizen DR, Zello GA. Knowledge, Attitudes, and Barriers towards Dietary Pulse Consumption in Women with Polycystic Ovary Syndrome Participating in a Multi-Disciplinary Lifestyle Intervention to Improve Women's Health. *Sexes*. mars 2021;2(1):88-103.

97. Tariq R, Riaz H, Afzal K, Memon S, Kainat S, Asif R. Dietary and physical activity patterns among patients with polycystic ovary syndrome. *Rawal Med J.* 19 mars 2021;46:173-5.
98. Melekoglu E, Goksuluk D, Akal Yildiz E. Association between Dietary Glycaemic Index and Glycaemic Load and Adiposity Indices in Polycystic Ovary Syndrome. *J Am Coll Nutr.* août 2020;39(6):537-46.
99. Wang Q, Sun Y, Xu Q, Liu W, Wang P, Yao J, et al. Higher dietary inflammation potential and certain dietary patterns are associated with polycystic ovary syndrome risk in China: A case-control study. *Nutr Res.* 1 avr 2022;100:1-18.
100. Hussein K, Karami M. Association between insulin resistance and abnormal menstrual cycle in Saudi females with polycystic ovary syndrome. *Saudi Pharm J.* avr 2023;S1319016423000804.
101. Pietrasińska O, Wiśniewska K, Okręglicka K. Eating habits among women with polycystic ovary syndrome (PCOS) on a vegetarian vs non-vegetarian diet. *Fam Med Prim Care Rev.* 2022;24(3):258-62.
102. Graff SK, Mário FM, Alves BC, Spritzer PM. Dietary glycemic index is associated with less favorable anthropometric and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome women with different phenotypes. *Fertil Steril.* 1 oct 2013;100(4):1081-8.
103. Altieri P, Cavazza C, Pasqui F, Morselli AM, Gambineri A, Pasquali R. Dietary habits and their relationship with hormones and metabolism in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(1):52-9.
104. Douglas CC, Norris LE, Oster RA, Darnell BE, Azziz R, Gower BA. Difference in dietary intake between women with polycystic ovary syndrome and healthy controls. *Fertil Steril.* 1 août 2006;86(2):411-7.
105. Shishehgar F, Tehrani FR, Mirmiran P, Hajian S, Baghestani AR, Moslehi N. Comparison of Dietary Intake between Polycystic Ovary Syndrome Women and Controls. *Glob J Health Sci.* sept 2016;8(9):302-11.
106. Hosseini MS, Dizavi A, Rostami H, Parastouei K, Esfandiari S. Healthy eating index in women with polycystic ovary syndrome: A case-control study. *Int J Reprod Biomed.* sept 2017;15(9):575-82.
107. Badri-Fariman M, Naeini AA, Mirzaei K, Moeini A, Hosseini M, Bagheri SE, et al. Association between the food security status and dietary patterns with polycystic ovary syndrome (PCOS) in overweight and obese Iranian women: a case-control study. *J Ovarian Res* [Internet]. 2021 [cité 11 juill 2023];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8515721/>
108. Barrea L, Arnone A, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Salzano C, et al. Adherence to the Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Nutrients* [Internet]. oct 2019 [cité 11 juill 2023];11(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6836220/>

109. Pourghassem Gargari B, Houjehani S, Mahboob S, Farzadi L, Safaeian A. Assessment of nutrients intake in polycystic ovary syndrome women compared to healthy subjects. *Iran J Obstet Gynecol Infertil.* 23 sept 2011;14(4):1-8.
110. Rajaeieh G, Marasi M, Shahshahan Z, Hassanbeigi F, Safavi SM. The Relationship between Intake of Dairy Products and Polycystic Ovary Syndrome in Women Who Referred to Isfahan University of Medical Science Clinics in 2013. *Int J Prev Med.* juin 2014;5(6):687-94.
111. Soodi S, Keshavarz SA, Hosseini S, Abbasi B. Dietary diversity score is inversely related to the risk of polycystic ovary syndrome in Tehranian women: a case-control study. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab.* 8 déc 2021;1-6.
112. Plano A. Role of Lifestyle, Diet, and Exercise in the Management of Polycystic Ovarian Syndrome. In: Pal L, Seifer DB, éditeurs. *Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cité 6 juill 2023]. p. 279-302. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-92589-5\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-030-92589-5_14)
113. Misir A, Banjari I, Loncar I. COMPARISON OF DIET IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH AND WITHOUT DIAGNOSED POLYCYSTIC OVARY SYNDROME - PILOT STUDY. *Med Pregl.* sept 2016;69(9-10):274-80.
114. Lin AW, Siscovick D, Sternfeld B, Schreiner P, Lewis CE, Wang ET, et al. Associations of diet, physical activity and polycystic ovary syndrome in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Women's Study. *BMC Public Health.* 6 janv 2021;21(1):35.
115. Terbeche R, Samia G, Rahli F, Ouadah K, Taleb F, Nassima D, et al. Heavy metals and aluminium intake from stored canned tomato, sardines and tuna in Algeria. *J Appl Nat Sci.* 18 juin 2022;14(2):631-9.
116. Errico S, Bianco M, Mita L, Migliaccio M, Rossi S, Nicolucci C, et al. Migration of bisphenol A into canned tomatoes produced in Italy: Dependence on temperature and storage conditions. *Food Chem.* 1 oct 2014;160:157-64.
117. Fattore M, Russo G, Barbato F, Grumetto L, Albrizio S. Monitoring of bisphenols in canned tuna from Italian markets. *Food Chem Toxicol.* sept 2015;83:68-75.
118. Moreira MA, André LC, Cardeal ZL. Analysis of Phthalate Migration to Food Simulants in Plastic Containers during Microwave Operations. *Int J Environ Res Public Health.* janv 2014;11(1):507-26.
119. Lim DS, Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Potential Risk of Bisphenol a Migration From Polycarbonate Containers After Heating, Boiling, and Microwaving. *J Toxicol Environ Health A.* 1 nov 2009;72(21-22):1285-91.
120. Exposition du consommateur aux perturbateurs endocriniens.pdf.

121. 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*. 17 oct 2018;8(10):e019707.
122. 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. *Environ Res*. 1 janv 2019;168:48-53.
123. Vo TTB, Yoo YM, Choi KC, Jeung EB. Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reprod Toxicol Elmsford N*. juin 2010;29(3):306-16.

---

# Annexes

---

## Annexes

### Annexe 01 : Matériels et méthodes

Annexe 1 : les questionnaires : le questionnaire version papier destiné pour les femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques

Questionnaire destiné pour les patientes

### Information personnels :

1. Nom

اللقب : .....

2. Prénom

الاسم .....

3. Age/العمر :

.....

4. Date et lieu de naissance تاريخ ومكان الميلاد :

.....

5. Lieu de résidence / مكان

الإقامة .....

6. Situation familiale : الوضع الأسري

Célibataire/عازبة       mariée/متزوجة       divorcée مطلقة       veuve أرملة

7. Niveau d'étude : مستوى الدراسة :

.....

8. Profession

المهنة.....

**Paramètres liés au syndrome des ovaires poly kystiques**

1. Avez-vous déjà reçu un diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) par un professionnel de santé?  
 1. هل سبق أن تم تشخيصك بمتلازمة تكيس المبايض (PCOS) من قبل أخصائي رعاية صحية؟  
 a.  OUI نعم  NON لا
2. Si oui, à quel âge avez-vous été diagnostiqué ? / • في أي سن تم تشخيصك؟  
 3. ....
4. antécédents d'hyper androgénie فرط الأندروجين أو زيادة الأندروجين  
 a. hirsutisme كثرة الشعر  OUI نعم  NON لا  
 b. acné حبّ الشباب  OUI نعم  NON لا  
 c. alopecie تساقط الشعر  OUI نعم  NON لا
5. résultats de dosage biologiques نتائج تحاليل الدم  
 b. FSH : لهرمون المنشط للحوصلة   
 c. LH : الهرمون المنشط للجسم الأصفر   
 d. Testostérone : التستوستيرون   
 e. prolactine : البرولاكتين
6. traitement prescrit par médecin : • العلاج الموصوف من قبل الطبيب  
 الطبيب.....
7. avez-vous dans la famille des femmes avec un SOPK ? SI OUI précisez le lien de parenté  
 8. • هل لديك أي امرأة في عائلتك مصابة بمتلازمة تكيس المبايض؟ إذا كانت الإجابة بنعم، حدد العلاقة
9. ....  
 .....

## Paramètres anthropométriques de la femme

1. Taille الطول.....
2. Poids actuel لوزن الحالي.....
3. Tour de taille محيط الخصر: .....

## Santé reproductive de la femme

1. Age des premières règles / سن البلوغ:
2. ....
3. Caractère des cycles : انتظام الدورة الشهرية
4.  régulier منتظم  irrégulier غير منتظم

## Etat nutritionnel

### 1. Régime alimentaire :

- Végétarien نباتي  
 Omnivore مختلط

### 2. À quelle fréquence consommez-vous des aliments à indice glycémique élevé tels que des bonbons, des gâteaux ou des boissons sucrées ?

- كم مرة تتناول الأطعمة ذات المؤشر الجلايسيمي المرتفع مثل الحلوى أو الكعك أو المشروبات السكرية

- a. Jamais أبدا /
- b. Rarement نادرًا .
- c. Parfois أحيانًا
- d. Souvent غالبًا ما .

### 3. Quelle est votre consommation quotidienne de fruits et légumes ? •

- ما هي كمية الفاكهة والخضروات التي تتناولها يوميًا؟

- a. Jamais أبدا /
- b. 1-2 portions par jour حصص في اليوم /
- c. 3 à 4 portions par jour 3 إلى 4 حصص في اليوم
- d. Plus de 5 portions par jour أكثر من 5 حصص في اليوم .

### 4. Consommez-vous des glucides raffinés tels que du pain blanc, des pâtes ou du riz blanc par semaine ?

- هل تأكل الكربوهيدرات المكررة مثل الخبز الأبيض أو المعكرونة أو الأرز الأبيض؟

- a. Jamais أبدا /
- b. Rarement نادرًا .
- c. Parfois أحيانًا

d. souvent. غالباً

5. Consommez-vous régulièrement des graisses insaturées telles que des noix, des graines ou de l'huile d'olive ? • هل تتناول بانتظام الدهون غير المشبعة مثل المكسرات أو البذور أو زيت الزيتون؟

- a. Jamais / أبداً  
b. Rarement / نادراً  
c. Parfois / أحياناً  
d. Souvent / غالباً

6. Combien de fois par semaine consommez-vous des produits laitiers ? • كم مرة في الأسبوع تستهلك منتجات الألبان

- a. Jamais / أبداً  
b. 1 à 2 portions par semaine / ب. 1-2 حصص في الأسبوع  
c. 3 à 4 portions par semaine / ضد. 3 إلى 4 حصص في الأسبوع  
d. Plus de 5 portions par semaine / أكثر من 5 حصص في الأسبوع  
e.

Combien de fois par semaine consommez-vous des aliments frits ou gras ? • كم مرة في الأسبوع تأكل الأطعمة المقلية أو الدهنية؟

- a. Jamais / أبداً  
b. 1 à 2 portions par semaine / ب. 1-2 حصص في الأسبوع  
c. 3 à 4 portions par semaine / ضد. 3 إلى 4 حصص في الأسبوع  
d. Plus de 5 portions par semaine / أكثر من 5 حصص في الأسبوع

7. La fréquence de consommation de ces aliments par mois • تكرار تناول هذه الأطعمة شهرياً

	jamais	1-2portions	3-4 portions	Plus de 5 portions
a. La viande لحم	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Le poisson سمك	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Consommation des produits de conserve : /نوع المعلب حدد :

- a. Oui نعم  
b. Non لا

	Jamais / أبداً	1-2fois / مرة	3-5fois	Plus de 5
• Tomate concentrée / الطماطم	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- |                     |                          |                          |                          |                          |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • ذرة/Maïs          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • فطريات/Champignon | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • تونة/Thon         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • أناناس/Ananas     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • مربى/Confiture    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Précisez l'aliment, Précisez la fréquence de sa consommation par semaine

### Exposition aux différentes substances chimiques

1. Lisez-vous la composition des produits avant les acheter/. هل تقرأ تركيبة المنتجات قبل شرائها؟

- a.  OUI نعم  NON لا

2. Utilisez-vous du plastique pour la conservation des aliments

2. هل تستخدم البلاستيك لتخزين الطعام؟

- a.  OUI نعم  NON لا

3. Utilisation du micro-ondes pour le réchauffement ou la décongélation des aliments ?

a. استخدام الميكروويف لتسخين الطعام أو إذابة تجميده؟

- b.  OUI نعم  NON لا

4. La nature des récipients choisis lors de l'utilisation de micro-ondes ?

a. ما طبيعة العبوات المختارة عند استخدام المايكرويف؟

- b.  plastique بلاستيك  verre زجاج  porcelaine الخزف

### Utilisation des produits d'hygiène corporelle

1. Utilisez-vous des produits cosmétiques régulièrement ? 1. هل تستخدم مستحضرات التجميل بانتظام؟

a. Oui / نعم

b. Non/ لا

2. Avez-vous déjà vérifié la liste des ingrédients des produits cosmétiques avant de les

هل سبق لك أن تحققت من قائمة مكونات مستحضرات التجميل قبل شرائها؟ 2. acheter ?

a. Oui, toujours نعم دائما

b. Parfois/ أحيانا .

c. Non, jamais. لا أبدا.

- **La fréquence d'utilisation de ces produits par semaine:** عدد مرات استخدام هذه المنتجات أسبوعيا

	jamais	1-2fois	3-5fois	Plus de 5
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les shampoings et après-shampoings الشامبو والبلم</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les déodorants et les anti-transpirants مزيلات العرق ومضادات التعرق</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teinture pour cheveux (par an) صبغة شعر في العام؟</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les crèmes hydratantes pour le visage et le corps كريمات مرطبة للوجه والجسم</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les lotions pour le corps et les mains غسول الجسم واليدين</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les produits de coiffage pour les cheveux منتجات تصفيف الشعر</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les produits de maquillage, tels que les fonds de teint, les rouges à lèvres, les mascaras et les fards à paupières منتجات المكياج مثل كريم الأساس وأحمر الشفاه والمسكرة وظلال العيون</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Annexe 2 : Questionnaire électronique destiné pour les femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques :

[https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScEbFWTvpO9F3Z1fq04-XS10MCKDltI5W\\_Cil46vgtLy0eRw/viewform?usp=sf\\_link](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScEbFWTvpO9F3Z1fq04-XS10MCKDltI5W_Cil46vgtLy0eRw/viewform?usp=sf_link)

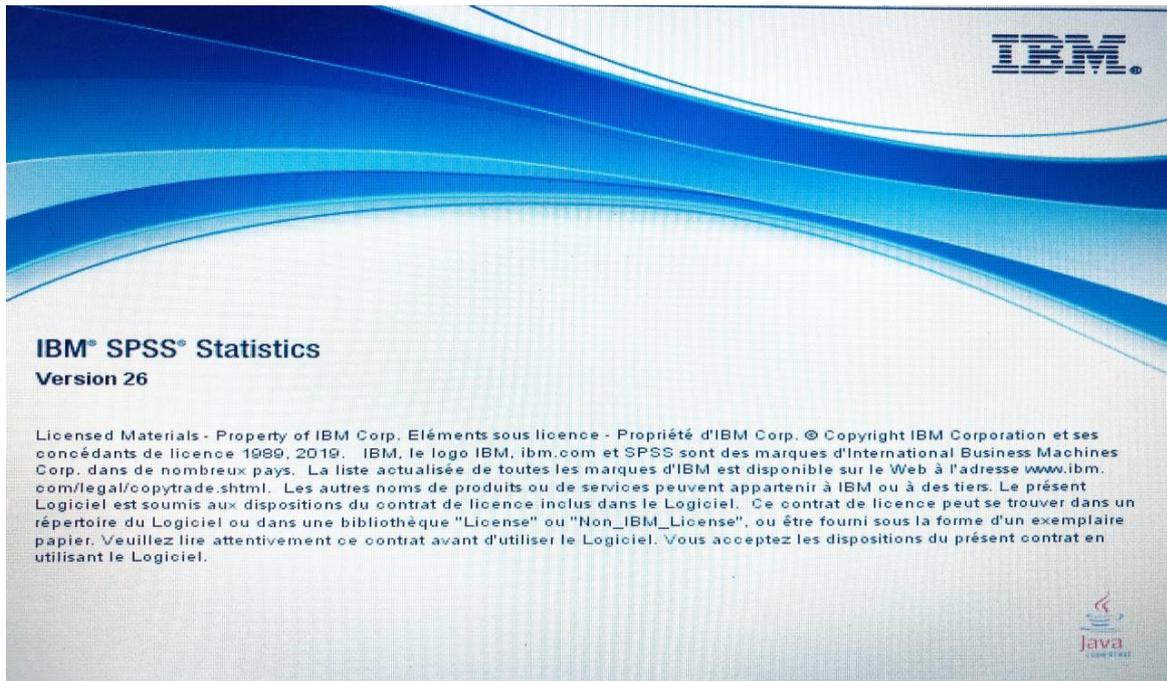
questionnaire destinée aux femmes atteintes  
du syndrome des ovaires polykystiques استبيان  
موجه للنساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض

dans le cadre de la préparation d'un mémoire de fin d'étude en pharmacie ,je vous prie de lire et reprendre a ce questionnaire et le partager ce questionnaire qui aide a faire une enquête épidémiologique sert a définir l'impact des perturbateurs endocriniens présent dans notre environnement et alimentation sur la fertilité féminine et plus précisément sur le syndrome des ovaires polykystiques

Nous vous assurons que toutes les informations que vous fournissez resteront anonymes et strictement confidentielles et ne seront utilisées que dans le cadre de mes recherches.

في إطار إعداد مذكرة نهاية الدراسة في الصيدلة ، يرجى قراءة الأسئلة الواردة في هذا الاستبيان وإعادة الرد عليها ومشاركتها ، حيث يتم استخدام هذا الاستبيان الذي يساعد على إجراء تحقيق وياتي لتحديد تأثير اضطرابات الغدد

Annexe 3 :logiciel utilisé pour le traitement des données



	ID	age	lieuderesidence_2	datedenaissance	lieudenaissance	lieuderesidence	situationfamiliale	niveaudetude	profession	diagnostic	agediagnostic	antcd_hirutis
1	C1	23	alger	13-Dec-1999	blida	blida	marie	universitaire	sans prof...	oui	23	non
2	C2	24	alger	02-Mar-1999	alger	blida	marie	universitaire	sante	oui	14	oui
3	C3	24	alger	08-Jul-1998	alger	blida	celebataire	universitaire	sante	oui	23	non
4	C4	28	blida	17-Oct-1994	blida	blida	marie	universitaire	sante	oui	27	non
5	C5	21	blida	30-May-2002	blida	blida	celebataire	universitaire	sans prof...	oui	19	oui
6	C6	29	alger	12-Sep-1993	alger	blida	marie	universitaire	education	oui	29	non
7	C7	33	blida	22-Jan-1990	blida	blida	marie	universitaire	sans prof...	oui	21	oui
8	C8	26	alger	19-Sep-1996	alger	blida	marie	universitaire	sans prof...	oui	21	oui
9	C9	23	blida	12-Sep-2000	blida	blida	celebataire	universitaire	sans prof...	oui	18	oui
10	C10	22	alger	09-May-2001	alger	blida	marie	universitaire	sans prof...	oui	18	oui
11	C11	29	blida	22-Jun-1994	blida	blida	marie	universitaire	education	oui	23	oui
12	C12	23	alger	20-Feb-2002	alger	blida	celebataire	universitaire	sans prof...	oui	22	oui
13	C13	37	blida	24-Jul-1985	blida	blida	marie	secondaire	sans prof...	oui	32	non
14	C14	24	blida	13-Jul-1999	tipaza	blida	celebataire	universitaire	sans prof...	oui	21	oui
15	C15	18	blida	18-Jan-2005	blida	blida	celebataire	universitaire	sans prof...	oui	15	non
16	C16	30	blida	13-Feb-1993	blida	blida	marie	universitaire	travail libre	oui	20	oui
17	C17	22	blida	17-Jul-2002	hadjout	blida	marie	universitaire	travail libre	oui	21	non
18	C18	23	blida	03-Jan-2000	hadjout	blida	celebataire	universitaire	travail libre	oui	18	non
19	C19	31	blida	14-Dec-1991	zeralda	blida	marie	universitaire	travail libre	oui	21	non
20	C20	31	blida	20-Jul-1991	beroughi	blida	marie	universitaire	education	oui	30	oui
21	C21	39	blida	26-Jun-1994	blida	blida	marie	universitaire	travail libre	oui	37	non
22	C22	24	blida	12-Sep-1999	blida	blida	marie	secondaire	sans prof...	oui	24	oui

**Annexe 4 : Classification de l'indice de masse corporelle (IMC) (kg/m<sup>2</sup>) selon OMS ,2018***Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC)*

Classification	Catégorie de l'IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Risque de développer des problèmes de santé
Poids insuffisant	< 18,5	Accru
Poids normal	18,5 - 24,9	Moindre
Excès de poids	25,0 - 29,9	Accru
Obésité, classe I	30,0 - 34,9	Élevé
Obésité, classe II	35,0 - 39,9	Très élevé
Obésité, classe III	>= 40,0	Extrêmement élevé

## Résumé

Les perturbateurs endocriniens, interfèrent avec le système hormonal. Ils peuvent avoir des effets néfastes sur la reproduction, la croissance, le développement, le métabolisme. Les perturbateurs endocriniens sont soupçonnés d'être à l'origine d'une multitude d'affections, peu d'études permettent aujourd'hui d'établir un lien causal direct entre l'exposition à un perturbateur endocrinien et la survenue de pathologies chez l'homme. Ils incitent néanmoins à la prudence. Dans notre travail, nous avons réalisé une étude transversale descriptive basée sur un questionnaire qui a permis d'évaluer la prévalence du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et de recueillir des informations sur les facteurs liés à l'exposition à des perturbateurs endocriniens dans l'alimentation et les produits cosmétiques. Les résultats montrent qu'au total des 70 femmes ayant répondu au questionnaire (âge moyen : 27ans), une proportion non négligeable a signalé un cycle irrégulier soit 71%, une proportion importante consomment des aliment avec un indice glycémique élevé régulièrement (48,57%) , la majorité des femmes utilisent les boites de conserves régulièrement (1 a 2 fois par semaine) le tomate de conserve et le thon majoritairement , les cosmétiques les plus utilisés régulièrement sont les anti-transpirants. Nous concluons que la présence de perturbateurs endocriniens tels que la bisphénol A posent un risque pour la santé des femmes avec un éventuel développement d'un SOPK .Des mesures de prévention individuelles visant à réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens sont nécessaires afin de protéger la santé reproductive des femmes.

**Mots clés :** perturbateurs endocriniens ; bisphénol A ; syndrome des ovaires polykystiques

## **Abstract**

Endocrine disruptors interfere with the hormonal system. They can have harmful effects on reproduction, growth, development and metabolism. Endocrine disruptors are suspected of causing a wide range of conditions, but few studies have yet established a direct causal link between exposure to an endocrine disruptor and the onset of disease in humans. They do, however, call for caution. In our work, we carried out a descriptive cross-sectional study based on a questionnaire to assess the prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) and to gather information on factors linked to exposure to endocrine disruptors in food and cosmetic products. The results show that of the 70 women who responded to the questionnaire (average age: 27), a significant proportion (71%) reported an irregular cycle, a large proportion (48.57%) regularly consumed food with a high glycaemic index, the majority of women regularly used tinned food (1 to 2 times a week), canned tomatoes and tuna being the main ingredients, and the cosmetics most regularly used were antiperspirants. We conclude that the presence of endocrine disruptors such as bisphenol A poses a health risk to women with the possible development of PCOS, and that individual preventive measures aimed at reducing exposure to endocrine disruptors are necessary to protect women's reproductive health.

**Key words:** endocrine disruptors; bisphenol A; polycystic ovary syndrome.

## الملخص

تتداخل المواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء مع الجهاز الهرموني. يمكن أن يكون لها آثار ضارة على التكاثر والنمو والتطور والتمثيل الغذائي. يُشتبه في أن مسببات اضطرابات الغدد الصماء هي أصل العديد من العواطف ، إلا أن القليل من الدراسات اليوم تجعل من الممكن إنشاء علاقة سببية مباشرة بين التعرض لمضطر الغدد الصماء و حدوث الأمراض عند الانسان. ومع ذلك ، فإنهم يحثون على الحذر. في عملنا ، أجرينا دراسة مقطعية وصفية بناءً على استبيان سمح لنا بتقييم انتشار متلازمة تكيس المبايض وجمع معلومات عن العوامل المتعلقة بالتعرض للمواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء في الغذاء ومستحضرات التجميل. أظهرت النتائج أنه من إجمالي 70 امرأة أجابن على الاستبيان (متوسط العمر: 27 سنة) ، أبلغت نسبة كبيرة عن دورة غير منتظمة ، أي 71% ، تستهلك نسبة كبيرة الأطعمة ذات المؤشر الجلايسيمي المرتفع بانتظام (48.57%) معظم النساء يستخدمن طعام المعلب بانتظام (1 إلى 2 مرات في الأسبوع) الطماطم المعلبة والتونة بشكل رئيسي ، ومستحضرات التجميل الأكثر استخدامًا هي مضادات التعرق. نستنتج أن وجود المواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء مثل ثنائي الفينول أ يشكل خطرا على صحة المرأة مع احتمال تطور متلازمة تكيس المبايض ، والتدابير الوقائية الفردية التي تهدف إلى الحد من التعرض للمواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء ضرورية من أجل حماية الصحة الإيجابية للمرأة.

**الكلمات المفتاحية:** المواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء. ثنائي الفينول أ؛ متلازمة تكيس المبايض.