Les perturbateurs endocriniens (PE) ont des mécanismes de toxicités bien spécifiques : i) leurs effets varient selon le moment de l'exposition (par exemple durant le développement embryonnaire, l'enfance ou la puberté) et peuvent se manifester des années après, ii) ils peuvent agir à très faibles doses (sans déclencher les mécanismes naturels de détoxification), iii) leurs effets peuvent différer lorsqu'ils sont isolés ou en mélange (1,2). Leurs actions peuvent aussi bien concerner le niveau central de la régulation (axe hypothalamo--hypophysaire) que périphérique (intratissulaire et glandulaire).

Leurs modes d'action sont nombreux et complexes, rendant l'évaluation des conséquences difficile. Parmi ces mécanismes figurent :

1. L'altération de la synthèse et de la transcription des gènes codant pour des hormones (comme TRH, CRH, GnRH, LH, FSH, TSH) ou des enzymes impliquées dans la production hormonale (thyroïdienne ou stéroïdienne) ;
2. L'interférence avec les protéines plasmatiques qui transportent les hormones ;
3. La perturbation des transporteurs membranaires responsables de l'entrée/sortie cellulaire des hormones ;
4. L'interaction avec les récepteurs nucléaires, qui modifient l'expression des gènes ;
5. L'altération de l'élimination des hormones via les enzymes de phase 2, perturbant par exemple l'axe thyroïdien (3, 4).

Les PE peuvent avoir des effets sur les voies hormonales thyroïdiennes, celles de la reproduction, les voies stéroïdiennes non sexuelles ou encore sur la régulation du métabolisme du glucose et du tissu adipeux (5-7)

L'identification des effets des PE nécessite une approche scientifique intégrée, combinant des études épidémiologiques, des expérimentations in vivo et in vitro, et une collaboration entre équipes de recherche complémentaires, dans une logique translationnelle. Il est important de considérer leurs effets dans le contexte plus large de l'exposome, car d'autres facteurs environnementaux non chimiques vont également challenger les capacités d'adaptation des organismes vivants (8).

1- Zoeller, R.T., Brown, T.R., Doan, L.L., Gore, A.C., Skakkebaek, N.E., Soto, A.M., Woodruff, T.J., Vom Saal, F.S., 2012. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from the Endocrine Society. *Endocrinology* 153 (9), 4097–4110. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1422>. Epub 2012 Jun 25. PMID: 22733974; PMCID: PMC3423612.

2- Caporale, N., Leemans, M., Birgersson, L., Germain, P.L., Cheroni, C., Borb´ely, G., Engdahl, E., Lindh, C., Bressan, R.B., Cavallo, F., Chorev, N.E., D'Agostino, G.A., Pollard,

S.M., Rigoli, M.T., Tenderini, E., Tobon, A.L., Trattaro, S., Troglio, F., P. Rannaud-Bartaire et al. *Molecular and Cellular Endocrinology* 583 (2024) 112125. doi: 10.1016/j.mce.2023.112125. Epub 2023 Dec 24. PMID: 38147952.

Zanella, M., Bergman, Å., Damdimopoulou, P., Jonsson, M., Kiess, W., Kitraki, E., Kiviranta, H., Nånberg, E., Oberg, M., Rantakokko, P., Rudén, C., Söder, O., Bornehag, C.G., Demeneix, B., Fini, J.B., Gennings, C., Rüegg, J., Sturve, J., Testa, G., 2022. From cohorts to molecules: adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *Science* 375 (6582), eabe8244. <https://doi.org/10.1126/science.abe8244>. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35175820

3- Herranen A, Rannaud-Bartaire P, Fini JB. The thyroid hormone system and its disruption. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2025 May 6;86(3):101773. doi: 10.1016/j.ando.2025.101773. Epub ahead of print. PMID: 40450868.

4- Gilbert, M.E., O'Shaughnessy, K.L., Axelstad, M., 2020. Regulation of thyroid-disrupting chemicals to protect the developing brain. *Endocrinology* 161 (10), bqaa106.

5-Skakkebaek, N.E., Rajpert-De Meyts, E., Main, K.M., 2001. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum. Reprod.* 16 (5), 972–978. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.972>. PMID: 11331648.

6-Vabre, P., Gatimel, N., Moreau, J., Gayraud, V., Picard-Hagen, N., Parinaud, J., et al., 2017. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ. Health* 16 (1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0242-4>. PMID: 28388912; PMCID: PMC5384040

7-Heindel, J.J., 2019. History of the obesogen field: looking back to look forward. *Front. Endocrinol.* 10, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00014>. PMID: 30761083; PMCID: PMC6362096.

8- Rannaud-Bartaire P, Demeneix BA, Fini JB. Pressures of the urban environment on the endocrine system: Adverse effects and adaptation. *Mol Cell Endocrinol.* 2024 Apr 1;583:112125. doi: 10.1016/j.mce.2023.112125. Epub 2023 Dec 24. PMID: 38147952.